

フィニバックス点滴用 0.25g
フィニバックス皮内反応検査薬
(一般名:ドリペネム水和物)
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は塩野義製薬株式会社にあります。
当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

塩野義製薬株式会社

特許状況

起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1. 起原又は発見の経緯

ドリペネム (DRPM) は、塩野義製薬株式会社で合成されたカルバペネム系抗生物質であり、4 位にメチル基、3 位にスルファモイルアミノメチル置換ピロリジニルチオ基を導入した化合物である (図 1)。

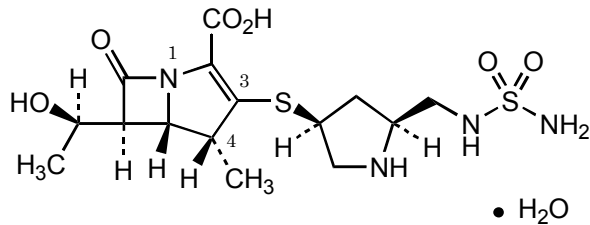


図 1 ドリペネム水和物構造式

1976 年に米国メルク社の研究グループによりチエナマイシンが発見されて以来、その強い抗菌活性、幅広い抗菌スペクトル、β-ラクタマーゼに対する安定性などが注目され、世界的に注射用カルバペネム系抗生物質の合成研究が盛んに行われてきた。メルク社は、チエナマイシンを化学修飾することによって、最初のカルバペネム系抗生物質としてイミペネム/シラスタチン (IPM/CS) の開発に成功した。

当社では、これまでオキサセフェム系抗生物質をはじめ、各種の注射用抗生物質を開発研究してきた。カルバペネム系抗生物質は、幅広い抗菌スペクトルと緑膿菌への優れた抗菌活性を有し、ニューキノロン系抗菌薬やアミノグリコシド系抗生物質に比べて安全性が高いと言われているβ-ラクタム系抗生物質であることから、これらの特性に着目し、開発研究を進めた。開発にあたっては、本系統のもつ抗菌特性の改良に加え、既に上市されていた IPM/CS の弱点とされる中枢神経作用がなく、かつ腎デヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I) に対して安定化させるための酵素阻害剤を併用することなく、単剤として臨床使用できる薬剤の創製を目標として、種々の化合物の合成と生物学的評価を行い、これらの特性を備えた薬剤として、DRPM を見出した。

カルバペネム系抗生物質は、注射用抗生物質が必要となる感染所見が明確な中等症以上の感染症の治療に有用な薬剤として位置付けられており、基礎疾患や合併症の影響により治療が困難な難治性感染症や、生命に危険のある重症感染症の治療においては、必須の薬剤とされている。原因菌が特定される前に治療を開始しなくてはならない状況下では、バランスのとれた強い抗菌活性を有することも望まれている。

また、カルバペネム系抗生物質には、幅広い抗菌活性だけではなく、免疫力低下患者における日和見感染症の原因菌として問題となる菌種に対しても、強い抗菌活性を有することが望まれている。特に緑膿菌は、日和見感染症の重要な原因菌として知られているが、緑膿菌による感染症では、自然耐性や獲得耐性などに起因して、治療に難渋することもしばしばみられることから、より強い抗緑膿菌活性を有する薬剤が医療の場で求められている。

これらの要望に十分応えられる薬剤であることを期待して、DRPM の開発を進めた。

2. 開発の経緯

開発の経緯図を 16～17 頁に示す。

DRPM の *in vitro* 及び *in vivo* 抗菌活性をメロペネム (MEPM) 及び IPM と比較した結果、DRPM は MEPM や IPM に比べ好気性のグラム陽性菌やグラム陰性菌及び嫌気性菌のいずれに対してもバランスのとれた強い抗菌力を有し、特に緑膿菌に対する DRPM の抗菌力は MEPM や IPM に比べ強いことが見出された。また、DRPM のヒト腎 DHP-I に対する代謝安定性は IPM よりも優れ、MEPM と同程度のものであること、DRPM の痙攣誘発作用は IPM に比べ明らかに弱いことが確認された。更に、各種非臨床試験により安全性を確認し、19■■年■■月から第 1 相試験を開始した。

第 1 相試験では、DRPM 25～1000 mg までの単回投与試験及び 1 回 500 mg 1 日 2 回 6 日間 (計 11 回) の反復投与試験を実施した。DRPM の体内動態は 125～1000 mg の範囲で線形であることが示された。また、腎排泄型の薬物であることが示された。更に、DRPM の体内動態は反復投与によりほとんど変化しないことが示された。

臨床使用時の用法・用量を推定するため、*in vitro* シミュレーション試験による検討を行った。*In vitro* シミュレーション試験では、ヒトに DRPM や MEPM を投与した場合の血漿中薬物濃度推移を液体培地中で再現させた。このモデルにおいて、液体培地中の菌株の種類や薬剤の用法・用量を様々な条件で設定することにより、多角的に菌数の減少度を評価した。その結果、DRPM の 250 mg×2 回/日投与は MEPM の 500 mg×2 回/日投与と同程度の殺菌効果を示し、DRPM に対して感受性の低い菌株においては、投与回数と投与用量を適切に増加することによって良好な治療効果が得られる可能性が示唆された。この成績を参考にして前期第 2 相試験を 19■■年■■月に開始した。

前期第 2 相試験では、呼吸器感染症 (慢性呼吸器疾患の二次感染) 及び複雑性尿路感染症 (腎盂腎炎、膀胱炎) を対象に、適応疾患と用法・用量の瀬踏みの評価を行い、良好な成績を確認した。

この成績を受けて、後期第 2 相試験における用量検討試験では、250 mg×2 回/日投与を推定臨床推奨量としてその妥当性を確認した。また、並行して実施した一般臨床試験では、前期第 2 相試験での対象疾患・領域を拡大し、適応疾患と用法・用量の評価を行い、良好な成績を確認した。

第 3 相試験における比較試験では、後期第 2 相試験までの臨床試験成績と、非臨床試験成績を考慮し、DRPM の用法・用量を 250 mg×2 回/日とし、MEPM (通常用量 500 mg×2 回/日) を対照薬に設定した非劣性の検証を行った。MEPM は、薬理作用及び体内動態が類似している既存のカルバペネム系抗生物質の中で、対象疾患、主要原因菌が適応疾患・適応菌種として承認され、安全性・有用性の評価が定まっており、本剤と同様に DHP-I に安定で腎毒性も少ない単剤型などの条件を満たす薬剤である。その結果、呼吸器感染症と複雑性尿路感染症において、DRPM (250 mg×2 回/日) は、MEPM (500 mg×2 回/日) と同等の優れた治療効果を有すると判断した。また、並行して実施した一般臨床試験では、対象領域を更に拡大するとともに、市販後を見据えた重症・難治性感染症に対する試験も実施し、DRPM の有用性を確認した。

更に、これらの感染症患者における臨床試験と並行して、各種体液・組織中への移行性の確認や、高齢者、腎機能障害患者における薬物動態の確認を行うとともに、プロベネシド併用による腎排泄機序の検討も行った。

2.1 非臨床試験成績の概略

2.1.1 効力を裏付ける試験

図2に示すように2002年臨床分離株を用いた *in vitro* 感受性試験において、DRPMは、幅広い抗菌スペクトルを有し、一部の菌種を除く大部分の菌種に対して、0.016~1 µg/mLのMIC₉₀を示した。DRPMは、好気性グラム陽性菌に対しておおむねMEPMよりもやや強く、IPMよりもやや弱い抗菌力を示し、好気性グラム陰性菌に対しては、おおむねIPMよりも強く、MEPMよりもやや弱い抗菌力を有していた。更に、嫌気性菌に対しては、他のカルバペネム系抗生物質とほぼ同程度の抗菌力を示した。この結果から、DRPMは、MEPMやIPMに比べ好気性のグラム陽性菌やグラム陰性菌に対してバランスのとれた抗菌力を示すカルバペネム系抗生物質と考えられる(2.6.2.2.1項参照)。

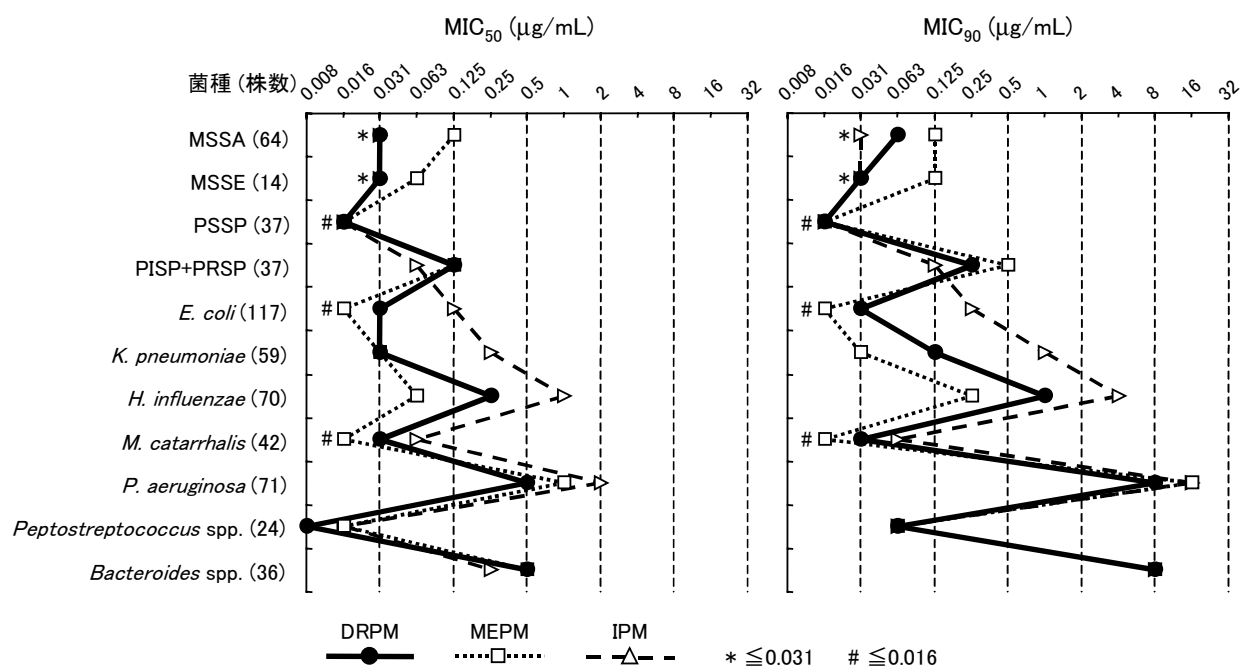


図2 2002年臨床分離株におけるDRPM, MEPM及びIPMの抗菌力の比較

MSSA: メチシリン感性 *Staphylococcus aureus*, MSSE: メチシリン感性 *Staphylococcus epidermidis*, PSSP: ペニシリン感性 *Streptococcus pneumoniae*, PISP: ペニシリン低感受性 *Streptococcus pneumoniae*, PRSP: ペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae*

また、DRPMは緑膿菌に対して、MIC₅₀は0.5 µg/mL、MIC₉₀は8 µg/mLを示し、既存のカルバペネム系抗生物質の中で最も強い抗菌力を示した。更に、表1に示すようにセフトジジム(CAZ)耐性15株及びIPM耐性27株の中で4 µg/mL以下のMIC(NCCLSのIPM及びMEPM感性を示す基準を準用)を示した株数はDRPMが最も多く、これら耐性株に対してもDRPM

の抗菌力は他のカルバペネム系抗生物質に比べ強いことが確認された (2.6.2.2.1 項参照)。

表 1 CAZ 耐性及び IPM 耐性緑膿菌株に対する DRPM 及びカルバペネム系抗生物質の感受性

薬剤耐性菌株数	4 µg/mL 以下の MIC を示した菌株数				
	DRPM	MEPM	BIPM	PAPM	IPM
CAZ 耐性株 ^{a)} (15)	6	2	1	0	1
IPM 耐性株 ^{b)} (27)	16	6	3	0	-

a) 緑膿菌 71 株中, CAZ の MIC が 16 µg/mL 以上の値を示した菌株

b) 緑膿菌 71 株中, IPM の MIC が 8 µg/mL 以上の値を示した菌株

更に, マウス及びラットを用いた感染モデルにおいて, DRPM は *in vitro* 抗菌活性をほぼ反映した良好な治療効果を示した (2.6.2.2.2 項参照)。

DRPM は, 他のβ-ラクタム系抗生物質と同様に細菌の細胞壁合成酵素であるペニシリン結合蛋白質 (PBP) に結合し細胞壁合成を阻害することで抗菌作用を発現し, その抗菌作用は MEPM や IPM と同様に殺菌的であることが確認された (2.6.2.2.3 項及び 2.6.2.2.5 項参照)。

DRPM の各種β-ラクタマーゼに対する安定性について検討した結果, DRPM は他のカルバペネム系抗生物質と同様にメタロ型β-ラクタマーゼによって加水分解され, 当該β-ラクタマーゼ産生菌に対する抗菌力は低かった。しかし, DRPM は各種セリン型β-ラクタマーゼに対して高い安定性を有し, 各種セリン型β-ラクタマーゼ高産生株に対する抗菌力の低下は生じなかった (2.6.2.2.6 項参照)。

緑膿菌の耐性に関与するとされている外膜透過孔形成蛋白 OprD や薬剤排出ポンプの産生量変化が DRPM の抗菌活性に及ぼす影響について, OprD の欠損や薬剤排出ポンプの産生量の高い変異株を用いて評価した。その結果, DRPM は他のカルバペネム系抗生物質に比べ緑膿菌の外膜透過性変化による影響を受けにくいことが確認された (2.6.2.2.7 項参照)。

DRPM は *in vitro* 及び *in vivo* マウス感染モデルにおいて緑膿菌に対して post antibiotic effect (PAE) を示し, *in vivo* マウス感染モデルにおいて effective regrowth time (ERT) を示した。DRPM の PAE 及び ERT は, IPM や MEPM とほぼ同様の値であり, DRPM は他のカルバペネム系抗生物質と同様に 1 日 2 回の用法で有効性が期待できると考えられる (2.6.2.2.4 項参照)。

2002 年臨床分離株を用いたシミュレーション試験の結果から, 1 µg/mL までの MIC を示す菌株では, 250 mg × 2 回/日の投与条件で強い殺菌効果が観察され, その効果は MEPM の 500 mg × 2 回/日投与と同程度であり, ヒトへの投与量として十分な治療効果が期待できる。2 ~ 4 µg/mL の MIC を示す緑膿菌を用いた場合には, 投与回数を増やした 250 mg × 3 回/日投与, 更には用量を増加させた 500 mg × 3 回/日投与により DRPM は強い殺菌効果を示すことが確認されたことから, 投与回数と投与用量を適切に増加することにより感受性の低い菌株に対しても良好な治療効果が得られる可能性が示唆された (2.6.2.2.9 項参照)。

2.1.2 痙攣誘発作用に関する副次的薬理試験

DRPM 及び MEPM は 400 mg/kg の静脈内投与でラットの脳波及び行動に影響をほとんど及ぼさなかったが, IPM/CS では 200 mg/kg の用量から脳波上に痙攣波が認められ, 400 mg/kg 投与群では間代性痙攣が発現した (2.6.2.3.4 項参照)。マウスの側脳室内投与時に 50% のマウ

スに間代性痙攣を誘発させる用量は、DRPM 及び MEPM では 100 µg/mouse を超え、IPM では 4.35 µg/mouse、パニペナム (PAPM) では 13.38 µg/mouse と推定された (2.6.2.3.2 項参照)。イヌの側脳室内投与試験において、DRPM は 1000 µg/dog の用量においても脳波及び行動に影響を及ぼさなかった (2.6.2.3.5 項参照) しか、IPM では 100 µg/dog 以上の用量から MEPM では 300 µg/dog 以上の用量から間代性痙攣が発現した。マウス脳シナプス膜標本を用いて [³H]muscimol のγ-アミノ酪酸 (GABA) 受容体への結合を 50%阻害する濃度 (IC₅₀) を比較した結果、IPM 及び PAPM の IC₅₀ 値はそれぞれ 0.48 及び 0.63 mmol/L と推定されたのに対し、DRPM は 10 mmol/L (4385 µg/mL) においても GABA 受容体結合阻害作用を示さなかった (2.6.2.3.1 項参照)。一方、MEPM は 10 mmol/L の濃度で [³H]muscimol の GABA 受容体への結合を約 50% 阻害した。以上の結果から、DRPM の痙攣誘発作用は他のカルバペナム系抗生物質に比べて弱く、臨床使用時に痙攣関連症状が誘発される可能性は極めて低いと考えられ、DRPM は痙攣誘発に関して安全性の高いカルバペナム系抗生物質と位置付けられる。

2.1.3 安全性薬理試験

DRPM は一般症状及び行動、中枢神経系、心血管系、呼吸系、消化器系、自律神経系・平滑筋、腎・泌尿器系及び血液に対して影響を及ぼさないことが確認され、ヒトにおける用法・用量の範囲内であれば、DRPM が安全性薬理的観点から問題となる作用を惹起する可能性は極めて低いと考えられる (2.6.2.4 項参照)。また、心室再分極遅延 (QT 間隔延長) の潜在的な可能性を評価するために心臓電気生理学的試験を実施した結果、DRPM は 300 µmol/L (131.56 µg/mL) の濃度までイヌのプルキンエ線維を用いた活動電位及び HERG チャンネル発現細胞を用いたイオン電流に対して影響を及ぼさなかった。イヌに DRPM を 100 mg/kg の用量で静脈内投与しても心電図波形に異常は認められなかったことと合わせ、DRPM 投与によってヒトで QT 間隔延長が発現する可能性は低いと考えられる (2.6.2.4.2 項参照)。

2.1.4 薬物動態試験

マウス、ラット、ウサギ、サル及びイヌに DRPM を 20 mg/kg の用量で静脈内投与したときの未変化体の AUC と消失半減期に種差が認められたが、いずれの動物種においても主排泄経路は尿排泄であった (2.6.4.3 項及び 2.6.4.6 項参照)。DRPM の組織分布を検討した結果、DRPM は投与後速やかに各種組織に広く分布するが、脳への移行は極めて低いことが確認された (2.6.4.4 項参照)。また、反復投与による蓄積性は認められず、妊娠ラット及び授乳ラットを用いた試験結果から、DRPM の胎児移行性は極めて低く、乳汁への移行は認められたが残留性はないと考えられる (2.6.4.4.6 項及び 2.6.4.4.7 項参照)。

DRPM の主代謝物としてβ-ラクタム環が開裂したジカルボン酸体 (DRPM-DC) が同定され、DRPM の DRPM-DC への責任代謝酵素は DHP-I と考えられた (2.6.4.5 項参照)。DRPM はヒト腎 DHP-I に対して IPM よりも優れた代謝安定性を示し MEPM と同程度の代謝安定性を有することから、単剤での臨床使用が可能と考えられる (2.6.4.5.4 項参照)。

DRPM はラット及びイヌの肝 CYP 酵素に対して誘導能を示さず、ヒト肝 CYP 酵素に対して in vitro 試験系で阻害作用を示さなかったことから、DRPM がヒト肝 CYP 酵素系の阻害又は誘

導を介して薬物相互作用を惹起する可能性は極めて低いと考えられる (2.6.4.5.5 項参照)。

ラットを用いて、バルプロ酸ナトリウム (VPA-Na) と DRPM の薬学的相互作用を検討した結果、パニペナム/ベタミブロン (PAPM/BP) 及び MEPM は VPA の抗痙攣作用を減弱させたが、DRPM は VPA の抗痙攣作用に影響を及ぼさなかった (2.6.2.5 項参照)。しかし、サルを用いて VPA-Na の体内動態に及ぼす影響を検討した結果、DRPM は MEPM や PAPM/BP に比べ弱いながら VPA の血漿中濃度を低下させることが確認され、他のカルバペネム系抗生物質と同様に、VPA-Na 投与中の患者への DRPM の投与は禁忌とするのが妥当と考えられる (2.6.4.7 項参照)。

2.1.5 毒性試験

ラット及びイヌ単回静脈内投与毒性試験の結果から、概略の致死量はいずれも 2000 mg/kg を超える量と推察される (2.6.6.2 項参照)。

ラット 1 ヶ月及び 3 ヶ月反復投与毒性試験を 100, 300 及び 1000 mg/kg/日の各用量で実施した。1 ヶ月投与試験では毒性変化は認められなかったが、3 ヶ月投与試験では 1000 mg/kg/日投与群に体重増加抑制が認められ、ラットにおける無毒性量は 1 ヶ月投与試験で 1000 mg/kg/日、3 ヶ月投与試験で 300 mg/kg/日と判断した (2.6.6.3.1 項及び 2.6.6.3.2 項参照)。

イヌ 1 ヶ月反復投与毒性試験 (125, 250, 500 mg/kg/日投与) では、500 mg/kg/日投与群の雄 5 例中 2 例に消化管からの出血を示唆する便の異常がみられ、摂餌廃絶と著しい体重減少を伴って 1 例が衰弱死し 1 例を切迫殺した。125 mg/kg/日投与群の雄に投与期間初期に一過性の血性物混入粘液便の排泄が認められ、250 mg/kg/日以上投与群で投与期間を通して便の異常が認められた。また、250 及び 500 mg/kg/日投与群の雌に貧血及びそれらの雌雄に血小板数減少がみられた。イヌ 3 ヶ月反復投与毒性試験 (40, 100 及び 250 mg/kg/日投与) では、250 mg/kg/日投与群で対照群と比較してやや高頻度に粘液便が認められた。また、250 mg/kg/日投与群において、投与末期の血液学的検査で軽度の貧血、病理組織学的検査で脾臓のヘモジデリン沈着の増加が認められ、雌 1 例の大腸粘膜に軽度な炎症性細胞浸潤が認められた。以上の結果から、イヌにおける無毒性量は、1 ヶ月投与試験では 125 mg/kg/日近傍で、これをやや下回る量と判断し、3 ヶ月投与試験では 100 mg/kg/日と判断した (2.6.6.3.3 項及び 2.6.6.3.4 項参照)。

遺伝毒性において、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験、培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウス *in vivo* 小核試験はすべて陰性であった (2.6.6.4 項参照)。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (100, 300 及び 1000 mg/kg/日投与) において親動物の一般毒性及び生殖毒性並びに胚・胎児の発生毒性に関する無毒性量はいずれも 1000 mg/kg/日であった (2.6.6.6.1 項参照)。

ラット胚・胎児発生に関する試験 (100, 300 及び 1000 mg/kg/日投与) では、母動物の一般毒性に関する無毒性量は 300 mg/kg/日、生殖毒性に関する無毒性量は 300 mg/kg/日、胚・胎児及び出生児の発生毒性に関して影響は認められず、無毒性量は 1000 mg/kg/日と判断した (2.6.6.6.2 項及び 2.6.6.6.3 項参照)。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験（12.5，25 及び 50 mg/kg/日投与）では，母動物の妊娠維持及び胚・胎児の発生に対して影響は認められず，無毒性量は母動物の一般毒性に関して 12.5 mg/kg/日，母動物の生殖毒性及び胚・胎児の発生毒性に関して 50 mg/kg/日と判断した（2.6.6.6.4 項参照）。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（100，300，600 及び 1000 mg/kg/日投与）では，毒性学的意義のある変化は認められなかったことから，母動物の一般毒性及び生殖毒性並びに出生児の発生毒性に関する無毒性量は，いずれも 1000 mg/kg/日と判断した（2.6.6.6.5 項参照）。

ウサギを用いて DRPM の血管局所刺激性及び筋肉局所刺激性を検討した結果，静脈及び筋肉への障害性は生理食塩液と同等であったことから，局所刺激性は弱いと考えられる（2.6.6.7 項参照）。

DRPM の免疫原性・アレルギー誘発原性は，IPM と同程度と考えられる（2.6.6.8.1 項～2.6.6.8.3 項参照）。

ウサギに DRPM を 200，400 及び 600 mg/kg の用量で単回静脈内投与し腎毒性を検討した結果，400 mg/kg 以上の投与群で腎障害が認められ，無毒性量は 200 mg/kg と判断した（2.6.6.8.4 項参照）。ウサギに DRPM の 50，100 及び 200 mg/kg/日，他のカルバペネム系抗生物質 [MEPM，ピアペネム（BIPM）及び IPM/CS] を 200 mg/kg/日の用量で 5 日間反復静脈内投与し腎毒性発現の有無とその程度を比較した。その結果，DRPM の腎毒性は，MEPM 及び IPM/CS とほぼ同程度で，BIPM より弱いと判断した（2.6.6.8.5 項参照）。

肺炎球菌を感染させたマウス肺炎モデルを用いて DRPM の肝機能に及ぼす影響について検討した。DRPM の体内動態は感染による影響を受けず，また，血液化学的検査及び肝臓の病理組織学的検査において，非感染マウス及び感染マウスともに DRPM 投与による肝機能障害を示唆する変化は認められなかった（2.6.6.8.6 項参照）。

2.2 臨床試験成績の概略

2.2.1 第 1 相試験

19■■年■■月～19■■年■■月に，DRPM 25～1000 mg までの単回投与試験及び 1 回 500 mg 1 日 2 回 6 日間（計 11 回）の反復投与試験を実施した（2.7.6.1.1 項～2.7.6.1.3 項参照）。単回投与試験において， C_{max} ，AUC は投与量にほぼ比例し，125～1000 mg の用量において用量相関性が認められ，未変化体の平均累積尿中排泄率はいずれの用量においても約 75%であった。1 回 500 mg による反復投与試験においては，初回投与時と最終回投与時の C_{max} ，AUC はほぼ同じで， $t_{1/2}(\beta)$ はいずれも約 1 時間であり蓄積傾向は認められなかった。また，血清蛋白結合率は約 9%であった。腸内細菌叢及び中咽頭内細菌叢にも大きな変動はみられなかった。

第 2 相試験開始後の 19■■年■■～■■月に 1 回 1000 mg 1 日 2 回 6 日間（計 11 回）の反復投与試験を実施した（2.7.6.1.4 項参照）。500 mg 反復投与時の成績と比較した結果， C_{max} と AUC はほぼ 2 倍， $t_{1/2}(\beta)$ 及び累積尿中排泄率はほぼ同じであり，蓄積性は認められなかった。

第 3 相試験開始後 20■■年■■月に 500 mg における 1 日 3 回投与試験を実施した（2.7.6.1.5

項参照) . 1 回目投与時と 3 回目投与時の体内動態を比較検討した結果, これらの間では本剤の体内動態に臨床的な差はないことが示唆された .

いずれの第 1 相試験においても, 被験者に特記すべき異常は認められず, 本剤の忍容性に問題はなかった .

2.2.2 前期第 2 相試験

前期第 2 相一般臨床試験を 19■■年■■月~19■■年■■月に実施した . 対象疾患は , 内科領域 (慢性呼吸器疾患の二次感染) 及び泌尿器科領域 (複雑性尿路感染症) とした . また, 用法・用量は, 第 1 相試験における体内動態と非臨床試験における DRPM の抗菌力, in vitro シミュレーション試験などを参考に, 250 mg×2 回/日及び 250 mg×3 回/日を DRPM の中心用法・用量として設定し, これに 125 mg×2 回/日, 500 mg×2 回/日を加え, 適応疾患と用法・用量の瀬踏みの評価を行った (2.7.6.7.1 項参照) . その結果, 有効性に関しては, 全体の有効率が 96.0% (72/75 例), 細菌学的効果の消失率が 92.9% (52/56 例) であった . また, 最も多く選択された 250 mg×2 回/日の用法・用量で 90%を超える高い有効率が得られたことより, これらの感染症に対しては DRPM の 250 mg×2 回/日で, 十分な治療効果が期待できることが示唆された . 安全性に関しては, 副作用 (症状) 発現率が 2.8% (3/106 例) , 副作用 (臨床検査値) 発現率が 23.8% (25/105 例) であり, いずれの副作用も軽度又は中等度であり, 安全性に特に問題は認められなかった . 用法・用量による安全性の大きな違いもみられなかった .

また, 有効性及び安全性の検討に加え, 喀痰, 胆のう, 胆汁, 子宮・子宮付属器及び骨盤死腔液への DRPM の移行性を検討し, いずれの体液・組織へも良好な移行性が確認された (2.7.2.2.5 項参照) .

2.2.3 後期第 2 相試験 (用量検討試験)

前期第 2 相臨床試験の成績をもとに, 1996 年に公表された「抗菌薬臨床評価のガイドライン (案)」に従い, 主軸となる感染症である呼吸器感染症 (慢性呼吸器疾患の二次感染) 及び複雑性尿路感染症 (腎盂腎炎, 膀胱炎) を対象とした用量検討試験を 19■■年■■月~19■■年■■月に実施した (2.7.6.5.1 項及び 2.7.6.5.2 項参照) . DRPM の臨床推奨量は, ヒト血中濃度をシミュレートしたモデルにおける DRPM の殺菌効果等の非臨床試験及びヒトにおける体内動態並びに前期第 2 相試験成績より, 250 mg×2 回/日 (L 群) と推定した . また, 500 mg×2 回/日 (H 群) を推定臨床最高用量と設定し, L 群の臨床推奨量としての妥当性を確認することを目的とした . 妥当性の確認は, それぞれの疾患に対して, 既存のカルバペネム系抗生物質における治験時の成績を勘案し, 本剤に期待した有効率を想定有効率とし, この想定有効率に対する 95%信頼区間を一つの目安におき, 少なくともこの信頼区間の下限を下回らないことを確認することにより行った . なお, H 群を対照群として二重盲検法による対比を行うことにより, 評価の適切性を期した .

呼吸器感染症では, L 群の有効率は 100.0% (36/36 例) であり, 95%信頼区間は 90.3~100.0% であった . この有効率は, 想定有効率とした 85%に対する 95%信頼区間 (70.2~94.3%) の下限値を下回らず, 想定有効率をも上回る成績であった . また, この 95%信頼区間幅は, 想定有

効率に対する 95%信頼区間幅よりも狭く、十分な推定精度を確保できた。これらのことから、L 群が呼吸器感染症に対する臨床推奨量であるとする妥当性を示す一つの結果が得られた。また、L 群と H 群との比較では、有効率が L 群 100.0% (36/36 例)、H 群 88.2% (30/34 例) であった。下気道に器質的な障害を有し、薬効評価が困難であった症例が H 群に偏ったため H 群の有効率は 88.2% に留まったものの、想定有効率を上回っており、対照群として十分な効果が確認されている。細菌学的効果の消失率は、L 群 94.1% (16/17 例)、H 群 89.5% (17/19 例) であった。これらの成績より、L 群は H 群に比して遜色ない有効性を持つことが確認された。安全性に関しては、副作用（症状）発現率は L 群 2.6% (1/38 例)、H 群 2.9% (1/34 例)、副作用（臨床検査値）発現率は L 群 28.9% (11/38 例)、H 群 23.5% (8/34 例) であった。

複雑性尿路感染症では、L 群の有効率は 97.4% (37/38 例) であり、95%信頼区間は 86.2 ~ 99.9% であった。この有効率は、想定有効率とした 90% に対する 95%信頼区間 (78.6 ~ 98.3%) の下限値を下回らず、想定有効率をも上回る成績であった。また、この有効率に対する 95%信頼区間幅は想定有効率に対する 95%信頼区間幅よりも狭く、十分な推定精度を確保できた。これらのことから、L 群が複雑性尿路感染症に対する臨床推奨量であるとする妥当性を示す一つの結果が得られた。また、L 群と H 群との比較では、有効率が L 群 97.4% (37/38 例)、H 群 96.9% (31/32 例) であった。H 群の有効率は想定有効率を上回っており、対照群として十分な効果が確認されている。細菌尿効果の陰性化率は、L 群 94.7% (36/38 例)、H 群 84.4% (27/32 例) であった。これらの成績より、L 群は H 群に比して遜色ない有効性を持つことが確認された。安全性に関しては、副作用（症状）発現率は L 群 4.9% (2/41 例)、H 群 2.9% (1/35 例)、副作用（臨床検査値）発現率は L 群 15.4% (6/39 例)、H 群 15.2% (5/33 例) であった。

これらの成績より、DRPM 250 mg×2 回/日投与は、呼吸器感染症及び複雑性尿路感染症に対する臨床推奨量として妥当であると判断し、十分な治療効果を発揮すると考えた。

2.2.4 後期第 2 相試験（一般臨床試験）

後期第 2 相試験における一般臨床試験は、用量検討試験と並行して、19■■年 ■月 ~ 19■■年 ■月に実施した。前期第 2 相試験より多くの感染症での検討を行うべく、内科領域と泌尿器科領域の対象疾患を拡大するとともに、外科領域と産婦人科領域を加えた 4 領域において、DRPM の適応疾患と用法・用量の評価を行った。検討した疾患は、扁桃周囲膿瘍、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎、肺化膿症、膿胸、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、前立腺炎、精巣上体炎、腹腔内膿瘍、腹膜炎、肝膿瘍、胆のう炎、胆管炎、手術創感染、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍であり、250 mg×2 回/日、250 mg×3 回/日、500 mg×2 回/日のいずれかの用法・用量にて検討した (2.7.6.7.2 項 ~ 2.7.6.7.5 項参照)。有効性に関しては、全体での有効率が 87.9% (210/239 例)、細菌学的効果の消失率が 84.4% (103/122 例) であった。安全性に関しては、副作用（症状）発現率が 3.2% (8/250 例)、副作用（臨床検査値）発現率が 24.1% (58/241 例) であった。いずれの副作用も軽度又は中等度であり、用法・用量による安全性の大きな違いもみられなかった。

また、別途実施した体液・組織中への移行性の検討において、前立腺組織、子宮・子宮付属器及び骨盤死腔液への DRPM の良好な移行性が確認された (2.7.2.2.5 項参照)。

2.2.5 第3相試験（比較試験）

第2相試験までに得られた成績から、250 mg×2回/日を本剤の用法・用量として、既存のカルバペネム系抗生物質 MEPM (500 mg×2回/日) を対照薬とした比較試験を、20■年■月～20■年■月に実施した。対象疾患は、1998年に通知された「抗菌薬臨床評価のガイドライン」にて主軸となる疾患とされている呼吸器感染症（慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎）と複雑性尿路感染症（腎盂腎炎、膀胱炎）とした（2.7.6.6.1項及び2.7.6.6.2項参照）。

呼吸器感染症では、治験実施計画書に適合した症例で構成される解析対象集団（PPS）において、主要評価項目とした臨床効果の有効率が、DRPM 群 92.7% (89/96例)、MEPM 群 90.7% (88/97例) であり、有効率において DRPM 群の MEPM 群に対する非劣性が検証された。また、最大解析対象集団（FAS）における有効率は、DRPM 群 88.9% (96/108例)、MEPM 群 86.8% (92/106例) であり、PPS 同様、DRPM 群の MEPM 群に対する非劣性が検証された。副次評価項目である細菌学的効果での消失率は、原因菌の消長が確認された症例において、DRPM 群 86.0% (37/43例)、MEPM 群 95.8% (46/48例) であり、2薬剤群間に有意差は認められなかった。安全性に関しては、副作用（症状）発現率が DRPM 群 8.1% (9/111例)、MEPM 群 6.5% (7/107例)、副作用（臨床検査値）発現率が DRPM 群 23.4% (26/111例)、MEPM 群 25.5% (27/106例) であった。いずれの副作用の発現率においても2薬剤群間に有意差は認められなかった。

複雑性尿路感染症では、主要評価項目とした UTI 薬効評価基準（第3版）による総合臨床効果の PPS における有効率が、DRPM 群 96.1% (73/76例)、MEPM 群 88.6% (70/79例) であり、有効率において DRPM 群の MEPM 群に対する非劣性が検証された。また、FAS における有効率は、DRPM 群 81.3% (78/96例)、MEPM 群 69.2% (74/107例) であり、PPS 同様、DRPM 群の MEPM 群に対する非劣性が検証された。副次評価項目である PPS における細菌尿効果での陰性化率は、DRPM 群 90.8% (69/76例)、MEPM 群 82.3% (65/79例) であり、非劣性が検証された。安全性に関しては、副作用（症状）発現率が DRPM 群 4.3% (4/92例)、MEPM 群 4.0% (4/101例)、副作用（臨床検査値）発現率が DRPM 群 17.6% (16/91例)、MEPM 群 22.2% (22/99例) であった。いずれの副作用の発現率においても2薬剤群間に有意差は認められなかった。

これらの成績より、DRPM (250 mg×2回/日) は、MEPM (500 mg×2回/日) と同等の優れた治療効果を有すると判断した。

2.2.6 第3相試験（一般臨床試験）

比較試験と並行して、20■年■月～20■年■月に、更に対象領域を拡大して、整形外科領域、耳鼻咽喉科領域、皮膚科領域、眼科領域、歯科・口腔外科領域、外科領域において第3相一般臨床試験を実施した。対象とした疾患は、骨髄炎、関節炎、扁桃周囲膿瘍、中耳炎、蜂巣炎、丹毒、リンパ管炎、リンパ節炎、よう、角膜潰瘍、眼窩感染、全眼球炎、顎炎、顎骨周辺の蜂巣炎、腹腔内膿瘍、肝膿瘍、胆のう炎であり、250 mg×2回/日、250 mg×3回/日、500 mg×2回/日のいずれかの用法・用量にて検討した（2.7.6.7.6項～2.7.6.7.11項参照）。有効性に関しては、全体での有効率は 98.9% (90/91例) であり、細菌学的効果の消失率は 85.1% (57/67例) であった。安全性に関しては、副作用（症状）発現率が 5.1% (5/99例)、副作用（臨

床検査値) 発現率が 32.7% (32/98 例) であった。いずれの副作用も軽度又は中等度であり、用法・用量による安全性の大きな違いはみられなかった。

また、別途実施した体液・組織中への移行性の検討において、滑膜、関節液、海綿骨、皮質骨、口蓋扁桃、中耳粘膜、中耳分泌物、皮膚、前房水、歯肉、嚢胞（口腔内）、腹腔内浸出液への DRPM の良好な移行性が確認された（2.7.2.2.5 項参照）。

2.2.7 内因性要因及び腎排泄機序の検討

内因性要因を検討する薬物動態試験として 20■年■月に高齢健康男性 6 名（66～69 歳）を対象に 250 mg 単回投与試験を実施した（2.7.6.3.1 項参照）。高齢者における DRPM の体内動態は健康成人男性に比べ血中からの消失が若干遅延する傾向がみられるものの、血漿中濃度推移に大きな差はなかった。薬物動態からは加齢による影響はほとんど認められないと考えられたが、高齢者においては加齢に伴う臓器・身体機能の低下は個人差が大きく、何らかの基礎疾患・合併症を有することが多いことから、加齢以外の要因も考慮した投与量調節を検討することは、必要であると考えられた。

また、20■年■月～20■年■月、腎機能障害患者 12 名を対象に、250 mg 単回投与試験を実施した（2.7.6.3.2 項参照）。腎機能障害患者における DRPM の体内動態は、クレアチニンクリアランスの低下に伴い、血中からの消失が遅延する傾向が示唆された。更に、健康成人男性における体内動態と比較して血中からの消失が遅延することが示され、健康成人男性と比較して AUC が 1.5～3.3 倍大きな値を示した。これらのことから、腎機能障害患者へ投与する場合には、投与量、投与間隔の適切な調整が必要であると考えられた。

腎排泄機序を検討するため、20■年■月～■月に健康成人男性 8 名を対象にプロベネシド併用による 250 mg 単回投与試験をクロスオーバー法により実施した（2.7.6.4.1 項参照）。DRPM の体内動態はプロベネシド併用により血中からの消失が有意に遅延し、累積尿中排泄率が有意に減少した。この結果から、DRPM の腎臓からの排泄には糸球体濾過のみならず尿細管分泌も関与していることが示唆された。

2.2.8 第 3 相試験（重症・難治性感染症）

カルバペネム系抗生物質において最もその治療効果が期待される重症・難治性感染症を対象とした一般臨床試験を、20■年■月～20■年■月に実施した（2.7.6.7.12 項及び 2.7.6.7.13 項参照）。本剤の開発過程において、比較試験立案時に治験相談（20■年■月■日）を行っている。その際の相談結果を踏まえて、一般に重症感染症とされる全身性感染症（敗血症、感染性心内膜炎）に対する検討を実施するとともに、近年、重症・難治性感染症の一つとしてその治療効果が注目されてきた院内肺炎に対する市販後を見据えた検討が必要と判断した。院内肺炎は、これまで治験時の対象疾患として特定されることのなかった疾患ではあったが、一般臨床試験において探索的に DRPM の有効性と安全性の検討を行った。なお、第三者機関となる効果安全性評価委員会を設置して緊急時に備えるとともに、治験依頼者と医学専門家の検討結果に対する妥当性確認を行いながら、慎重に治験を進めた。

全身性感染症は治療に強い救命性が求められる感染症であり、院内肺炎は既に何らかの危

険因子を有する患者で発症し、死亡率が高く、初期治療の成否がその後の治療に大きく影響する感染症である。これらの重症・難治性感染症に対する用法・用量については、感染部位への移行性、原因菌に対する MIC を考慮するとともに、同系統の薬剤では感染部位への十分で確実な薬剤移行を確保するために、常用量の倍量以上の用量による治療も行われている現状を踏まえ、より確実で高い効果を期待して、これまでに検討した最高用量であった 500 mg×2 回/日と非臨床試験の *in vitro* シミュレーション試験等の試験成績を踏まえて、投与回数を増やした 500 mg×3 回/日を基本用法・用量と設定した。更に、必要と判断された場合には忍容性が確認されている 1 回量 1000 mg, 1 日量 2000 mg までを限度とした増量を認めることとした。

全身性感染症に対しては、外科系・泌尿器科系に原発感染巣を有する敗血症と感染性心内膜炎について 11 例の検討を行い、全例有効の成績であった。原因菌推移検討例は、敗血症で 3 例、感染性心内膜炎で 2 例の計 5 例であり、いずれの原因菌もすべて消失した。安全性に関しては、副作用（症状）発現率が 18.2% (2/11 例)、副作用（臨床検査値）発現率は 27.3% (3/11 例) であった。いずれの副作用も軽度又は中等度であった。

これらの成績により、敗血症や感染性心内膜炎の治療においても、満足な治療効果を得られる薬剤であることが示唆された (2.7.6.7.12 項参照)。

院内肺炎に対しては、様々な背景を有する患者を対象に探索的検討を行った。検討した症例は、44~95 歳までの 18 例で感染の経過、治療効果に重大な影響を及ぼす基礎疾患・合併症として、低蛋白血症、肺癌、慢性呼吸器疾患、心不全などの循環器系疾患などを有する症例であった。これらの症例の中には、集中治療室入室例や人工呼吸器装着例など、通常の臨床試験では対象としない医療の場を反映した重症・難治性感染症の症例も含まれていた。有効性評価が可能であった 15 例のうち 14 例でそれぞれの患者状態において期待した効果を発揮し得たものであった。安全性に関しては、副作用（症状）発現率が 5.6% (1/18 例)、副作用（臨床検査値）発現率は 29.4% (5/17 例) であった。いずれの副作用も軽度又は中等度であった。

これらの検討症例により、市販後に使用が予想される院内肺炎に対しても、本剤の有用性を示唆する成績を得ることが出来た (2.7.6.7.13 項参照)。

以上の臨床試験成績から、「抗菌薬臨床評価のガイドライン」における注射用抗菌薬の必須疾患とされている各種感染症に対する治療薬として、本剤の有用性が認められた。更に、全身性感染症（敗血症、感染性心内膜炎）、院内肺炎などの重症・難治性感染症の患者の治療においても有用であると判断し得たことから、これら感染症の治療薬として、DRPM を製造承認申請するに至った。

また、DRPM 皮内反応用に、皮内反応検査薬を併せて申請する。

なお、国外での開発は、ライセンス契約を締結している米国 Peninsula 社により進められている。

3. DRPM の特徴及び有用性

3.1 基礎的特徴

1) 幅広い抗菌スペクトルとバランスのとれた抗菌活性を有する

DRPM は、好気性グラム陽性菌、好気性グラム陰性菌及び嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを示し、MEPM や IPM に比べ好気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対してバランスのとれた抗菌力を有するカルバペネム系抗生物質と位置付けられる (2.6.2.2.1 項参照)。

2) 抗緑膿菌活性は既存のカルバペネム系抗生物質の中で最も強い

DRPM は、*in vitro* で CAZ や IPM 耐性株を含む緑膿菌臨床分離株に対しても既存のカルバペネム系抗生物質の中で最も強い抗菌力を示し、CAZ や IPM 耐性と判断される緑膿菌を原因菌とする感染症に対しても有効性を示す可能性が示唆された。また、DRPM の抗緑膿菌活性は、*in vivo* 感染モデルにおいても確認され、緑膿菌における耐性化の要因の一つとされている外膜透過性の変化 (外膜透過孔形成蛋白 OprD の欠損や薬剤排出ポンプの産生量増大) による影響を受けにくいことが明らかとなった (2.6.2.2.1 項、2.6.2.2.2 項及び 2.6.2.2.7 項参照)。

3) 痙攣誘発作用は極めて弱く中枢神経系を介する副作用発現の可能性は極めて低い

DRPM は IPM と異なり GABA 受容体に対して結合親和性をほとんど有していないことが確認され、マウス及びイヌの側脳室内に過剰量の DRPM を直接投与しても痙攣誘発作用を示さなかった。したがって、髄膜炎などの血液脳関門に脆弱化をきたしうる疾患においても、痙攣関連症状が誘発される可能性は極めて低いと考えられ、DRPM は痙攣誘発に関して安全性の高いカルバペネム系抗生物質と位置付けられる (2.6.2.3 項参照)。

4) ヒトに単剤で投与可能である

DRPM は、ヒト腎 DHP-I に対して MEPM とほぼ同程度の代謝安定性を示し、IPM とは異なりヒトに単剤として投与しても DHP-I に対する十分な代謝安定性が期待できる (2.6.4.5.4 項参照)。

3.2 臨床的特徴

1) 中等症以上の感染症に対して高い有効性が示された

1 回 250 mg 1 日 2 回の点滴静注 (30 ~ 60 分間) を中心に、1 回量 125 ~ 1000 mg、1 日量 250 ~ 2000 mg にて各種感染症を対象に検討を行い、全体での臨床効果の有効率は 93.3% (693/743 例)、細菌学的効果の消失率は 89.8% (430/479 例) であり、既存のカルバペネム系抗生物質における臨床試験時の成績よりも、高い有効性が示された (2.5.4.2 項、2.5.4.7 項及び 2.5.6 項参照)。

また、各種体液・組織への移行性の検討において、DRPM の良好な移行性が確認された (2.7.2.2.5 項参照)。

a) 250 mg×2 回/日で高い有効率が示された

最も多く検討された 250 mg×2 回/日投与で、94.0% (439/467 例) の高い有効率が示された。この 250 mg×2 回/日投与は、既存のカルバペネム系抗生物質の通常用量よりも低い投与量である (2.5.4.3 項参照)。

また、呼吸器感染症及び複雑性尿路感染症を対象とした2つの比較試験を実施し、主要評価項目である臨床効果及びUTI総合臨床効果において、DRPM (250mg×2回/日) のMEPM (500mg×2回/日) に対する非劣性が検証された (2.7.6.6.1 項及び 2.7.6.6.2 項参照)。

b) 早期効果が示唆された

投与翌日～投与4日後に効果判定を行い、早期効果を確認した5つの試験において、有効率61.8～93.5%と良好な成績が得られ、DRPMの早期効果が示唆された (2.5.4.4.2 項参照)。

c) 他剤無効例に対する効果が示唆された

他剤が無効であった症例に対して、有効率は90.9% (210/231例) であり、既存のカルバペネム系抗生物質における臨床試験時の成績よりも、高い効果が示された (2.5.4.10 項参照)。

2) 緑膿菌感染症に対する高い治療効果が示された

緑膿菌感染例における臨床効果の有効率は84.5% (49/58例)、細菌学的効果の消失率は74.1% (43/58例) と、既存のカルバペネム系抗生物質における臨床試験時の成績よりも、高い治療効果が示された (2.5.4.8 項参照)。

3) 重症・難治性感染症に対する治療効果が示された

重症・難治性感染症に対しては、全身性感染症 (敗血症、感染性心内膜炎) に対する検討に加えて、近年、その治療効果が注目されてきた院内肺炎に対する検討も行った (2.5.4.9.1 項及び 2.5.4.9.2 項参照)。これらの検討により、重症・難治性感染症である敗血症、感染性心内膜炎及び院内肺炎に対する本剤の有用性を示唆する成績が得られた。

4) 安全性は対照薬としたMEPMと同程度であった

- DRPMの副作用 (症状) の発現率は4.4% (37/835例) であり、器官分類別には下痢などの消化管障害が19件と最も多く、次いで発疹などの皮膚・皮膚付属器障害が10件であった。発現した副作用の程度は軽度又は中等度であり、既存のβ-ラクタム系抗生物質において発現が認められているような事象であった (2.5.5.1 項参照)。比較試験において、本剤の副作用 (症状) 発現率を対照薬としたMEPMと比較したが、その発現率に違いは認められなかった (2.7.4.2.1.1 項、2.7.6.6.1 項及び 2.7.6.6.2 項参照)。
- DRPMの副作用 (臨床検査値) の発現率は23.8% (195/818例) であり、主なものは既存のβ-ラクタム系抗生物質と同様、ALT上昇 (12.7%:102/806例)、AST上昇 (9.7%:78/807例)、好酸球増多 (症) (5.7%:43/749例) などであり、ほとんどが軽度の事象であった (2.5.5.1 項参照)。比較試験において、本剤の副作用 (臨床検査値) 発現率を対照薬としたMEPMと比較したが、その発現率に違いは認められなかった。また、他の臨床試験と同様に、ALT上昇、AST上昇が多くみられたが、それらの発現率に本剤とMEPMの間で大きな違いは認められなかった (2.7.4.2.1.1 項、2.7.6.6.1 項及び 2.7.6.6.2 項参照)。

以上、DRPMの基礎的・臨床的特徴から、本剤の有用性が確認された。

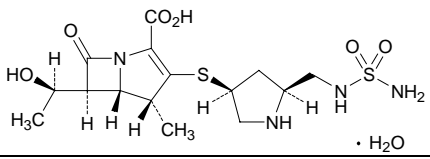
ドリペナム開発の経緯図

試験項目		添付資料番号	
品質に関する試験	製剤検討, 製造, 品質評価	原薬	3.2.S-Report01 ~ 06
		パイル	3.2.P(点滴)-Report01 ~ 06
		皮内	3.2.P(皮内)-Report01 ~ 07
	安定性	原薬	3.2.S-Report07 ~ 11
		パイル	3.2.P(点滴)-Report07 ~ 10
		皮内	3.2.P(皮内)-Report08 ~ 11
薬理試験	効力を裏付ける試験	4.2.1.1-Reference01 ~ 14 4.2.1.1-Report01 ~ 17	
	副次的薬理試験	4.2.1.2-Report01 ~ 05 4.2.1.2-Reference01	
	安全性薬理試験	4.2.1.3-Report01 ~ 07 4.2.1.3-Reference01	
	薬力学的薬物相互作用試験	4.2.1.4-Report01	
薬物動態試験	分析法及びバリデーション	4.2.2.1-Report01 ~ 10	
	吸収, 分布, 代謝, 排泄の試験	4.2.2.2-Report03 ~ 06,09 4.2.2.3-Report01 ~ 08 4.2.2.4-Report01,02 4.2.2.5-Report01 ~ 07 4.2.2.2-Report01,02,07,08 4.2.2.4-Report03 ~ 05	
	薬物動態学的薬物相互作用試験	4.2.2.6-Report01,02 4.2.2.6-Reference01	
毒性試験	単回投与毒性	4.2.3.1-Report01 4.2.3.1-Report02	
	反復投与毒性	4.2.3.2-Reference01 4.2.3.2-Report01 4.2.3.2-Report02 4.2.3.2-Reference02 4.2.3.2-Report03 4.2.3.2-Report04	
	遺伝毒性	4.2.3.3-Report01 4.2.3.3-Report02 4.2.3.3-Report03 4.2.3.3-Report04	

試験項目		添付資料番号
毒性試験	生殖発生毒性	4.2.3.5-Reference01 4.2.3.5-Report01 4.2.3.5-Reference02 4.2.3.5-Report02 4.2.3.5-Report03 4.2.3.5-Reference03,04 4.2.3.5-Report04 4.2.3.5-Report05
	局所刺激性	4.2.3.6-Report01 4.2.3.6-Report02
	その他の毒性試験	4.2.3.7-Report01 4.2.3.7-Report02,03 4.2.3.7-Report04 4.2.3.7-Reference01 4.2.3.7-Reference02
臨床試験	第1相試験	5.3.3-Report01 ~ 05
	ヒト薬物動態試験	5.3.3-Report06 ~ 16
	第2相試験	5.3.5-Report01, 02 5.3.5-Report05 ~ 09
	第3相試験	5.3.5-Report03, 04 5.3.5-Report10 ~ 17

—— 評価資料
 = 参考資料

同種同効品一覽表

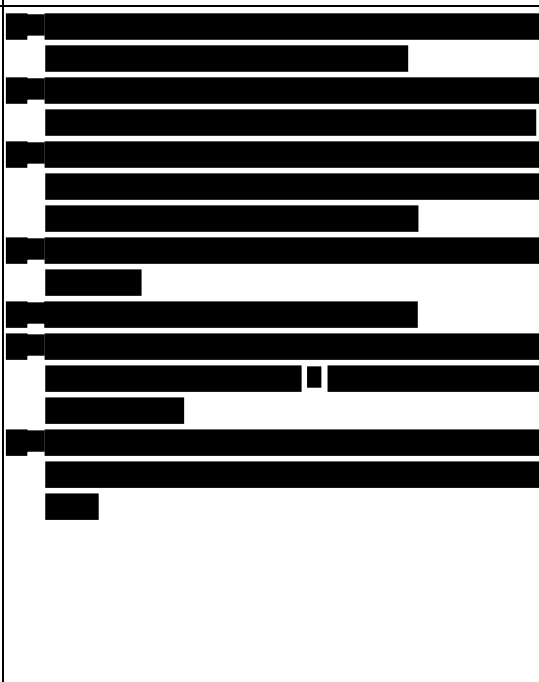
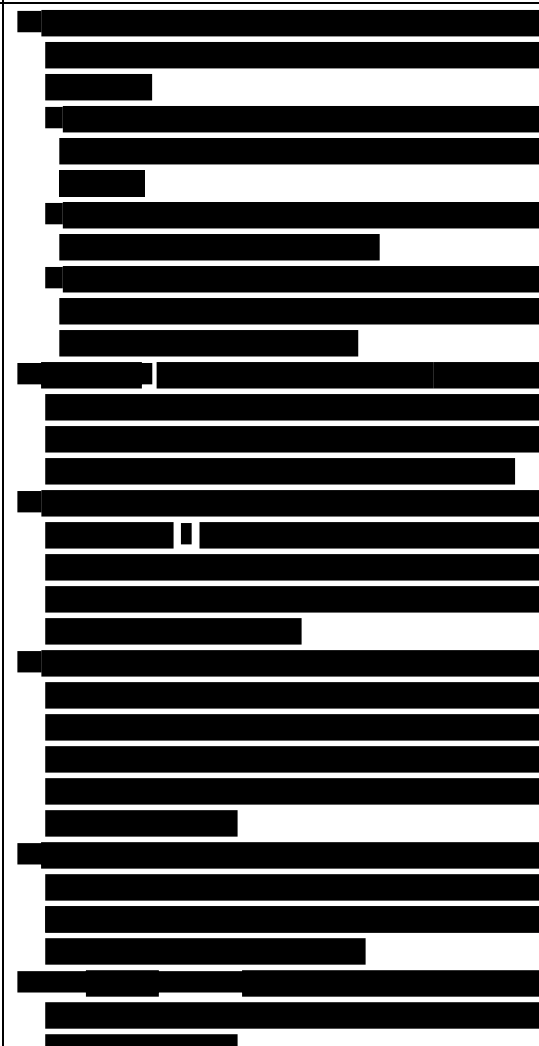
一般的名称	ドリベネム水和物 (Doripenem Hydrate)	メロペネム三水和物 (Meropenem Trihydrate)
販売名	フィニボックス点滴用 0.25g	██████████
会社名	塩野義製薬株式会社	██████████
承認年月日		██████████
再審査年月日		
再評価年月日		
規制区分	指定医薬品，処方せん医薬品	██████████
化学構造式		
剤型・含量	バイアル 0.25g (力価)	██████████
効能・効果	<p>< 適応菌種 > ドリベネムに感性のブドウ球菌属，レンサ球菌属，肺炎球菌，腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く），モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス，大腸菌，シトロバクター属，クレブシエラ属，エンテロバクター属，セラチア属，プロテウス属，モルガネラ・モルガニー，プロピデンシア属，インフルエンザ菌，緑膿菌，アシネトバクター属，ペプトストレプトコッカス属，バクテロイデス属，プレボテラ属</p> <p>< 適応症 > ・敗血症，感染性心内膜炎 ・深在性皮膚感染症，リンパ管・リンパ節炎 ・外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 ・骨髄炎，関節炎 ・咽頭・喉頭炎，扁桃炎（扁桃周囲炎，扁桃周囲膿瘍を含む） ・肺炎，肺膿瘍，膿胸，慢性呼吸器病変の二次感染 ・複雑性膀胱炎，腎盂腎炎，前立腺炎（急性症，慢性症），精巣上体炎（副睾丸炎） ・腹膜炎，腹腔内膿瘍 ・胆嚢炎，胆管炎，肝膿瘍 ・子宮内感染，子宮付属器炎，子宮旁結合織炎 ・眼窩感染，角膜炎（角膜潰瘍を含む），眼内炎（全眼球炎を含む） ・中耳炎 ・顎骨周辺の蜂巣炎，顎炎</p>	██████████

一般的名称	ドリペネム水和物 (Doripenem Hydrate)	メロペネム三水和物 (Meropenem Trihydrate)
用法・用量	<p>通常，成人にはドリペネムとして1回0.25g(力価)を1日2回又は3回，30～60分かけて点滴静注する．</p> <p>なお，年齢・症状に応じて適宜増減するが，投与量の上限は，1回量として0.5g(力価)，1日量として1.5g(力価)までとする．</p>	<p>【用法・用量】</p> <p>通常，成人にはメロペネムとして1回0.5g(力価)を1日3回，30～60分かけて点滴静注する．</p> <p>なお，年齢・症状に応じて適宜増減するが，投与量の上限は，1回量として0.5g(力価)，1日量として1.5g(力価)までとする．</p> <p>【用法・用量】</p> <p>通常，成人にはメロペネムとして1回0.5g(力価)を1日3回，30～60分かけて点滴静注する．</p> <p>なお，年齢・症状に応じて適宜増減するが，投与量の上限は，1回量として0.5g(力価)，1日量として1.5g(力価)までとする．</p>

一般的名称	ピアペネム (Biapenem)	パニペネム/ベタミプロン (Panipenem/Betamipron)	イミペネム/シラスタチンナトリ ウム (Imipenem/Cilastatin sodium)
用法・用量	[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]

一般的名称	ドリペネム水和物 (Doripenem Hydrate)	メロペネム三水和物 (Meropenem Trihydrate)
用法・用量に関連する使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 1. 注射液の調製方法：通常，生理食塩液 100 mL を用いて，よく振盪して溶解する．注射用水は溶液が等張とならないため使用しないこと．また，L-システイン及びL-シスチンを含むアミノ酸製剤と配合すると，著しく力価が低下するので，配合しないこと． 2. 高度の腎障害のある患者では，投与量を減らすか，投与間隔をあけるなど患者の状態を十分に観察し，慎重に投与すること．[「1. 慎重投与」及び「薬物動態」の項参照] 3. 本剤の使用にあたっては，耐性菌の発現等を防ぐため，原則として感受性を確認し，疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること． 4. 本剤の使用に際しては，投与開始後 3 日を目安として更に継続投与が必要か判定し，投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと． 	<p>[Redacted text]</p>
禁忌	<ol style="list-style-type: none"> (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を投与中の患者 [てんかんの発作が再発するおそれがある．(「3. 相互作用」の項参照)] 	<p>[Redacted text]</p>
原則禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	<p>[Redacted text]</p>

一般的名称	ピアペネム (Biapenem)	パニペネム/ベタミプロン (Panipenem/Betamipron)	イミペネム/シラスタチンナトリウム (Imipenem/Cilastatin sodium)
用法・用量に関連する使用上の注意	<p> [Redacted content] </p>	<p> [Redacted content] </p>	<p> [Redacted content] </p>
禁忌	<p> [Redacted content] </p>	<p> [Redacted content] </p>	<p> [Redacted content] </p>
原則禁忌	<p> [Redacted content] </p>	<p> [Redacted content] </p>	<p> [Redacted content] </p>

一般的名称	ドリベネム水和物 (Doripenem Hydrate)	メロペネム三水和物 (Meropenem Trihydrate)
使用上の注意 (慎重投与)	(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 [血中からの消失が遅 延するので、投与量を減らすか、投与間隔をあ けて使用すること。(「薬物動態」の項参照)] (4)肝障害のある患者 [肝障害が悪化するおそれ がある。] (5)経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、 全身状態の悪い患者 [ビタミン K 欠乏症状があ らわれることがあるので観察を十分に行うこ と。] (6)高齢者 [「5. 高齢者への投与」の項参照] (7)てんかんの既往歴あるいは中枢神経障害を有す る患者 [痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起 こりやすい。]	
使用上の注意 (重要な基本的 注意)	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。	

一般的名称	ピアペネム (Biapenem)	パニペネム/ベタミプロン (Panipenem/Betamipron)	イミペネム/シラスタチンナトリウム (Imipenem/Cilastatin sodium)
使用上の注意 (慎重投与)	[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]
使用上の注意 (重要な基本的注意)	[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]

一般的名称	ドリベネム水和物 (Doripenem Hydrate)	メロペネム三水和物 (Meropenem Trihydrate)
使用上の注意 (相互作用)	併用禁忌 (併用しないこと) ・薬剤名等：バルプロ酸ナトリウム デバケン、バレリン、ハイセレニン等 ・臨床症状・措置方法：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・危険因子：機序は不明	[Redacted text]
使用上の注意 (副作用)	承認時における安全性評価対象例 835 例中、副作用は 37 例 (4.4%) に認められた。主なものは下痢 6 例 (0.7%)、発疹 5 例 (0.6%) であった。また、臨床検査値の異常変動は、検査を実施した安全性評価対象例 818 例中、195 例 (23.8%) に認められた。主なものは ALT(GPT)上昇 102 例/806 例 (12.7%)、AST(GOT)上昇 78 例/807 例 (9.7%) であった。	[Redacted text]

一般的名称	ピアペネム (Biapenem)	パニペネム/ベタミプロン (Panipenem/Betamipron)	イミペネム/シラスタチンナトリウム (Imipenem/Cilastatin sodium)
使用上の注意 (相互作用)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
使用上の注意 (副作用)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

一般的名称	ドリペネム水和物 (Doripenem Hydrate)	メロペネム三水和物 (Meropenem Trihydrate)
使用上の注意 (副作用)	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) アナフィラキシー様症状 (頻度不明): アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので, 観察を十分に行い, 不快感, 口内異常感, 喘鳴, 眩暈, 便意, 耳鳴, 発汗等があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 偽膜性大腸炎 (0.1 ~ 1%): 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので, 腹痛, 頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>[Redacted]</p>

一般的名称	ピアペネム (Biapenem)	パニペネム/ベタミプロン (Panipenem/Betamipron)	イミペネム/シラスタチンナトリウム (Imipenem/Cilastatin sodium)
使用上の注意 (副作用)	[Redacted text for Biapenem]	[Redacted text for Panipenem/Betamipron]	[Redacted text for Imipenem/Cilastatin sodium]

一般的名称	ドリベネム水和物 (Doripenem Hydrate)	メロペネム三水和物 (Meropenem Trihydrate)
<p>使用上の注意 (副作用)</p>	<p>(2)重大な副作用 (類薬)</p> <p>1)痙攣、意識障害:他のカルバペネム系抗生物質で、痙攣、意識障害等の中枢神経症状があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に腎障害や中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。</p> <p>2)ショック:他のカルバペネム系抗生物質でショックを起こすことが報告されているので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3)急性腎不全:他のカルバペネム系抗生物質で、急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることが報告されているので、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。</p> <p>4)無顆粒球症、溶血性貧血、汎血球減少症:他のカルバペネム系抗生物質で、無顆粒球症、溶血性貧血、汎血球減少症があらわれることが報告されているので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5)皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群): 他のカルバペネム系抗生物質で、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、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。</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

一般的名称	ビアペネム (Biapenem)	パニペネム/ベタミプロン (Panipenem/Betamipron)	イミペネム/シラスタチンナトリ ウム (Imipenem/Cilastatin sodium)
使用上の注意 (副作用)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

一般的名称	ピアペネム (Biapenem)	パニペネム/ベタミプロン (Panipenem/Betamipron)	イミペネム/シラスタチンナトリウム (Imipenem/Cilastatin sodium)
使用上の注意 (副作用)	<p> [Redacted text block for Biapenem side effects] </p>	<p> [Redacted text block for Panipenem/Betamipron side effects] </p>	<p> [Redacted text block for Imipenem/Cilastatin sodium side effects] </p>

一般的名称	ドリペネム水和物 (Doripenem Hydrate)	メロペネム三水和物 (Meropenem Trihydrate)
使用上の注意 (副作用)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 消化器 (0.5～5%未満) 下痢 ・ 消化器 (0.5%未満) 嘔気, 嘔吐, 胃不快感 ・ 消化器 (頻度不明) 腹痛, 食欲不振 ・ 精神神経系 (0.5%未満) しびれ感, 振戦 ・ 菌交代症 (0.5%未満) 口内炎 ・ 菌交代症 (頻度不明) カンジダ症 ・ ビタミン欠乏症 (頻度不明) 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 (0.5～5%未満) 血清カリウム上昇 ・ その他 (0.5%未満) 頭痛, 倦怠感, ほてり, 注射部位血管痛 <p>注 1: 症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p>	<p>[Redacted]</p>
使用上の注意 (高齢者への投与)	<p>(1)本剤は腎排泄型の薬剤であり, 高齢者では一般に生理機能が低下していることが多いので, 用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>(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。</p>	<p>[Redacted]</p>
使用上の注意 (妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与)	<p>(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]</p> <p>(2)投与中は授乳を避けさせること。[動物試験(ラット)で母乳中へ移行することが報告されている。]</p>	<p>[Redacted]</p>

一般的名称	ビアペネム (Biapenem)	パニペネム/ベタミプロン (Panipenem/Betamipron)	イミペネム/シラスタチンナトリ ウム (Imipenem/Cilastatin sodium)
使用上の注意 (副作用)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
使用上の注意 (高齢者への投 与)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
使用上の注意 (妊婦 , 産婦 , 授乳婦等への 投与)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

一般的名称	ドリペネム水和物 (Doripenem Hydrate)	メロペネム三水和物 (Meropenem Trihydrate)
使用上の注意 (小児等への投与)	低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]	[Redacted]
使用上の注意 (臨床検査結果に及ぼす影響)	(1) テステープ反応を除くベネディクト試薬，フェーリング試薬，クリニテストによる尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。 (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。	[Redacted]
使用上の注意 (適用上の注意)	(1) 投与経路：本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。 (2) 調製方法：通常，生理食塩液 100mL を用いて，よく振盪して溶解する。注射用水は溶液が等張とならないため使用しないこと。また，L-システイン及び L-シスチンを含むアミノ酸製剤と配合すると，著しく力価が低下するので，配合しないこと。 (3) 調製時：調製後は速やかに使用すること。なお，やむを得ず保存を必要とする場合でも日局生理食塩液に溶解した場合，室温保存では 8 時間以内に，冷蔵庫保存では 24 時間以内に使用すること。	[Redacted]
その他の注意		[Redacted]
添付文書の作成 年月日	(2005 年 3 月 24 日変更)	[Redacted]

一般的名称	ピアペネム (Biapenem)	パニペネム/ベタミプロン (Panipenem/Betamipron)	イミペネム/シラスタチンナトリウム (Imipenem/Cilastatin sodium)
使用上の注意 (小児等への投与)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
使用上の注意 (臨床検査結果に及ぼす影響)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
使用上の注意 (適用上の注意)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
その他の注意	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
添付文書の作成年月日	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

日本標準商品分類番号

876139

貯 法：室温保存

使用期限：外箱等に表示（使用期間 2 年）

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

カルバペネム系抗生物質製剤

注射用ドリペネム

指定医薬品，処方せん医薬品^{注1)}

フィニバックス®点滴用 0.25g



Finibax®

【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を投与中の患者 [てんかんの発作が再発するおそれがある。（「3. 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】

1. 組成

販売名	フィニバックス点滴用 0.25g
成分・含量 (1 瓶中)	ドリペネム水和物 0.25 g (力価)

2. 性状

販売名	フィニバックス点滴用 0.25g
性状・剤形	白色～微黄褐色の結晶性の粉末である。(注射剤)
pH	4.5 ~ 6.0 10 mg (力価) / mL 水溶液
浸透圧比 〔生理食塩液に 対する比〕	約 1 2.5 mg (力価) / mL 生理食塩液

【効能・効果】

< 適応菌種 >

ドリペネムに感性のブドウ球菌属，レンサ球菌属，肺炎球菌，腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く），モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス，大腸菌，シトロバクター属，クレブシエラ属，エンテロバクター属，セラチア属，プロテウス属，モルガネラ・モルガニー，プロビデンシア属，インフルエンザ菌，緑膿菌，アシネトバクター属，ペプトストレプトコッカス

注 1) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること。

属，バクテロイデス属，プレボテラ属

< 適応症 >

敗血症，感染性心内膜炎

深在性皮膚感染症，リンパ管・リンパ節炎

外傷・熱傷及び手術創等の二次感染

骨髄炎，関節炎

咽頭・喉頭炎，扁桃炎（扁桃周囲炎，扁桃周囲膿瘍を含む）

肺炎，肺膿瘍，膿胸，慢性呼吸器病変の二次感染

複雑性膀胱炎，腎盂腎炎，前立腺炎（急性症，慢性症），精巣上体炎（副睾丸炎）

腹膜炎，腹腔内膿瘍

胆嚢炎，胆管炎，肝膿瘍

子宮内感染，子宮付属器炎，子宮旁結合織炎

眼窩感染，角膜炎（角膜潰瘍を含む），眼内炎（全眼球炎を含む）

中耳炎

顎骨周辺の蜂巣炎，顎炎

【用法・用量】

通常，成人にはドリペナムとして1回0.25 g（力価）を1日2回又は3回，30～60分かけて点滴静注する。なお，年齢・症状に応じて適宜増減するが，投与量の上限は，1回量として0.5 g（力価），1日量として1.5 g（力価）までとする。

< 用法・用量に関連する使用上の注意 >

1. 注射液の調製方法：通常，生理食塩液100 mLを用いて，よく振盪して溶解する。注射用水は溶液が等張とならないため使用しないこと。また，L-システイン及びL-シスチンを含むアミノ酸製剤と配合すると，著しく力価が低下するので，配合しないこと¹⁾。
2. 高度の腎障害のある患者では，投与量を減らすか，投与間隔をあけるなど患者の状態を十分に観察し，慎重に投与すること。[「1. 慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]
3. 本剤の使用にあたっては，耐性菌の発現等を防ぐため，原則として感受性を確認し，疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
4. 本剤の使用に際しては，投与開始後3日を目安として更に継続投与が必要か判定し，投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。

【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) カルバペナム系，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

添付文書（案）

- (3) 高度の腎障害のある患者 [血中からの消失が遅延するので、投与量を減らすか、投与間隔をあけて使用すること。 (「薬物動態」の項参照)]
- (4) 肝障害のある患者 [肝障害が悪化するおそれがある。]
- (5) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者 [ビタミン K 欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。]
- (6) 高齢者 [「5. 高齢者への投与」の項参照]
- (7) てんかんの既往歴あるいは中枢神経障害を有する患者 [痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起こりやすい。]

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) 抗菌薬投与時における皮膚反応検査は、アレルギー歴のない不特定多数において薬剤に対するアレルギーの有無を調べる検査法としての有用性は乏しい²⁾。アレルギー歴のある患者への投与等、皮内反応検査の実施が必要となる場合には、実薬を使用して皮内反応検査を実施することが望ましい。なお、皮内反応検査薬は実薬での調製が困難な場合等を想定し、提供するものである。

3. 相互作用

- (1) 併用禁忌（併用しないこと）

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

4. 副作用

承認時における安全性評価対象例 835 例中、副作用は 37 例（4.4%）に認められた。主なものは、下痢 6 例（0.7%）、発疹 5 例（0.6%）であった。また、臨床検査値の異常変動は、検査を実施した安全性評価対象例 818 例中、195 例（23.8%）に認められた。主なものは、ALT（GPT）上昇 102 例/806 例（12.7%）、AST（GOT）上昇 78 例/807 例（9.7%）であった。

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシー様症状（頻度不明）: アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 偽膜性大腸炎（0.1 ~ 1%）: 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用（類薬）

- 1) 痙攣、意識障害: 他のカルバペネム系抗生物質で、痙攣、意識障害等の中枢神経症状があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に腎障害や中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。
- 2) ショック: 他のカルバペネム系抗生物質でショックを起こすことが報告されているので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 急性腎不全: 他のカルバペネム系抗生物質で、急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることが報告されているので、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) 無顆粒球症、溶血性貧血、汎血球減少症: 他のカルバペネム系抗生物質で、無顆粒球症、溶血性貧血、汎血球減少症があらわれることが報告されているので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）: 他のカルバペネム系抗生物質で、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、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。
- 6) 間質性肺炎、PIE 症候群: 他のカルバペネム系抗生物質で、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE 症候群等があらわれることが報告されているので、このような症状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。
- 7) 重篤な肝障害: 他のカルバペネム系抗生物質で、劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸があらわれることが報告されているので、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。

- 8) 血栓性静脈炎：他のカルバペネム系抗生物質で、血栓性静脈炎があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類 \ 頻度	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1}		発疹	そう痒、発熱、発赤、蕁麻疹	
血液	好酸球増多	顆粒球減少、血小板増多	貧血（赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少）	血小板減少
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇	LDH 上昇、Al-P 上昇、-GTP 上昇、LAP 上昇、ビリルビン上昇		
腎臓			BUN 上昇	血清クレアチニン上昇
消化器		下痢	嘔気、嘔吐、胃不快感	腹痛、食欲不振
精神神経系			しびれ感、振戦	
菌交代症			口内炎	カンジダ症
ビタミン欠乏症				ビタミンK欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミンB群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）
その他		血清カリウム上昇	頭痛、倦怠感、ほてり、注射部位血管痛	

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

- 本剤は腎排泄型の薬剤であり、高齢者では一般に生理機能が低下していることが多いので、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- 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

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- 投与中は授乳を避けさせること。[動物試験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1) テステープ反応を除くベネディクト試薬，フェーリング試薬，クリニテストによる尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。
- (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：本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。
- (2) 調製方法：通常，生理食塩液 100 mL を用いて，よく振盪して溶解する。注射用水は溶液が等張とならないため使用しないこと。また，L-システイン及びL-シスチンを含むアミノ酸製剤と配合すると，著しく力価が低下するので，配合しないこと¹⁾。
- (3) 調製時：調製後は速やかに使用すること。なお，やむを得ず保存を必要とする場合でも日局生理食塩液に溶解した場合，室温保存では 8 時間以内に，冷蔵庫保存では 24 時間以内に使用すること。（「取扱い上の注意」の項参照）

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

健康成人男性 6 例に 0.25 及び 0.5 g (力価) を 30 分かけて単回点滴静注したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図 1・表 1 に示す。反復投与での体内動態は単回投与時とほとんど変わらなかった³⁾。

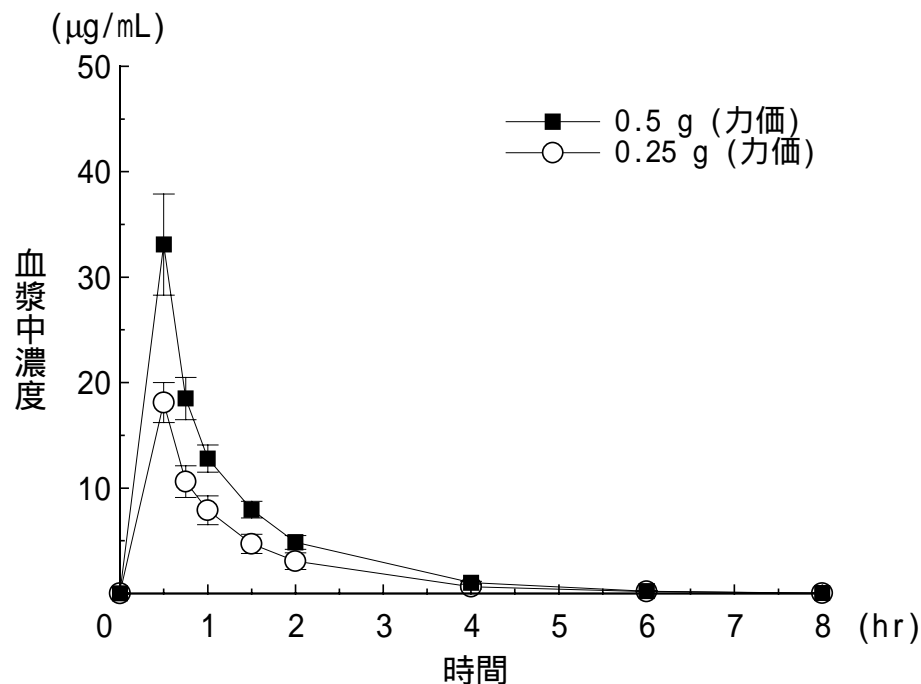


図 1 単回投与時の血漿中濃度（健康成人）

表 1 薬物動態パラメータ

投与量 [g (力価)]	n	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	T _{1/2} (β) (hr)
0.25	6	18.1 ± 1.9	20.26 ± 3.48	0.90 ± 0.08
0.5	6	33.1 ± 4.8	34.38 ± 2.23	0.86 ± 0.04

(測定法：bioassay)(mean ± S.D.)

(2) 高齢者

健康高齢者（66 ~ 69 歳）6 例に 0.25 g（力価）を 30 分かけて単回点滴静注したとき、高齢者では非高齢者に比べて血中からの消失が遅延する傾向が認められるものの、Cmax に有意な差はみられなかった⁴⁾。

表 2 薬物動態パラメータ

	投与量 [g (力価)]	n	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	T _{1/2} (β) (hr)
高齢者	0.25	6	17.5 ± 2.5	25.72 ± 4.62	1.43 ± 0.19
非高齢者	0.25	6	18.1 ± 1.9	20.26 ± 3.48 ^{注1)}	0.90 ± 0.08

注 1：AUC₀₋₁₂

(測定法：bioassay)(mean ± S.D.)

(3) 腎機能障害患者

腎機能障害患者 12 例に 0.25 g（力価）を 30 分かけて単回点滴静注したとき、腎機能の低下に伴い、血中からの消失が遅延する傾向が認められた⁵⁾。

腎機能障害患者への投与に際しては以下の点に留意すること。

- 1) クレアチンクリアランス 50 mL/min 以上 70 mL/min 未満の患者には、1 回 0.5 g（力価）1 日 3 回投与は避けること。
- 2) クレアチンクリアランス 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の患者には、1 回 0.5 g（力価）投与は避けること。
- 3) クレアチンクリアランス 30 mL/min 未満の患者には、1 回 0.25 g（力価）1 日 2 回を上限とすること。特に、低体重患者では安全性に留意し、慎重に投与すること。

表 3 薬物動態パラメータ

Ccr (mL/min)	n	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	T _{1/2} (β) (hr)
50 Ccr < 70	4	21.9 ± 1.3	40.55 ± 5.89	1.98 ± 0.38
30 Ccr < 50	6	21.2 ± 4.6	48.21 ± 13.41	2.16 ± 0.32
Ccr < 30	2	17.9	64.31	3.56

Ccr：クレアチンクリアランス

(測定法：bioassay, HPLC)(mean ± S.D.)

2. 分布

皮膚組織，関節液，滑膜，海綿骨，皮質骨，喀痰，前立腺組織，胆汁，胆嚢，腹腔内滲出液，子宮・子宮付属器，骨盤死腔液，前房水，中耳粘膜，口蓋扁桃，中耳分泌物，歯肉，嚢胞への移行が認められた⁶⁾。

(参考) 乳汁中移行

授乳ラットに [¹⁴C]-ドリペネム 20 mg（力価）/kg を静脈内投与したときの乳汁中放射能濃

度は投与 30 分後に最高濃度に達したが、血漿中濃度の約 1/6 であった⁷⁾。

3. 代謝・排泄

(1) 主として糸球体ろ過及び尿細管分泌により腎から尿中に排泄される。健康成人男性 6 例に 0.25 及び 0.5 g (力価) を単回点滴静注したときの尿中排泄率は、投与量に関係なく、24 時間までに未変化体として約 75%、 β -ラクタム環が開裂したジカルボン酸体（主代謝物）を含めると約 90%であった³⁾。

(2) ヒト腎デヒドロペプチダーゼ- に安定性を示す⁸⁾。

4. その他

血清蛋白結合率：0.5 g (力価) 1 日 2 回反復投与試験において限外ろ過法にて測定した血清蛋白結合率は約 9%であった³⁾。

【臨床成績】

承認時における臨床試験での有効性評価対象例は 734 例であり、有効率は 93.2% (684 例) であった⁹⁾。

表 4 臨床成績

疾患名		有効例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)
敗血症, 感染性心内膜炎		11/11	100
深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎		19/19	100
外科領域感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	20/22	90.9
整形外科領域感染症	骨髄炎, 関節炎	6/6	-
呼吸器感染症	咽頭・喉頭炎, 扁桃炎 (扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍を含む), 肺炎, 肺膿瘍, 膿胸, 慢性呼吸器病変の二次感染	299/326	91.7
尿路感染症	複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎 (急性症, 慢性症), 精巣上体炎 (副睾丸炎)	198/209	94.7
腹腔内感染症	腹膜炎, 腹腔内膿瘍	33/35	94.3
肝・胆道感染症	胆嚢炎, 胆管炎, 肝膿瘍	22/24	91.7
産婦人科領域感染症	子宮内感染, 子宮付属器炎, 子宮旁結合織炎	32/37	86.5
眼科領域感染症	眼窩感染, 角膜炎 (角膜潰瘍を含む), 眼内炎 (全眼球炎を含む)	15/15	100
耳鼻科領域感染症	中耳炎	5/6	-
歯科・口腔外科領域感染症	顎骨周辺の蜂巣炎, 顎炎	24/24	100

【薬効薬理】

1. 薬理作用

好気性のグラム陽性菌，グラム陰性菌及び嫌気性菌に対して，幅広い抗菌スペクトルを有し，特に緑膿菌に対しては既存のカルバペネム系抗生物質に比べ強い抗菌力を有する¹⁰⁾。

2. 作用機序

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

黄色ブドウ球菌ではPBP1に，緑膿菌ではPBP2，3に，大腸菌ではPBP2に高い結合親和性を示した¹⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：ドリペネム水和物（JAN）

Doripenem Hydrate

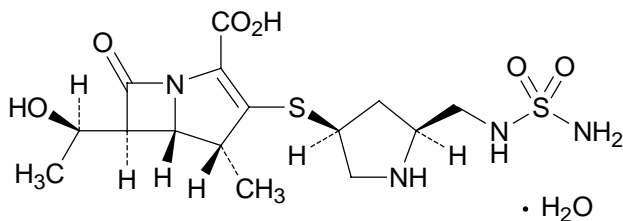
略号：DRPM

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

分子式：C₁₅H₂₄N₄O₆S₂・H₂O

分子量：438.52

化学構造式：



性状：白色～微黄褐色の結晶性の粉末である。水にやや溶けにくく，メタノールに溶けにくく，エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

融点：明確な融点を示さない。

（140 以上で徐々に着色する。）

分配係数：0.002 [1-オクタノール/水]

【取扱い上の注意】

(1) 生理食塩液溶解時の安定性

本剤 1 瓶を生理食塩液 100mL に溶解したときの含量を表 5 に示す。

表 5. 生理食塩液溶解時の安定性

名称	配合量	保存条件	含量* (%)	
			8 時間保存後	24 時間保存後
生理食塩液	100 mL	25	100	93
		5 ・ 遮光	100	99

*：初期値に対する残存率 (%) で表示，測定法；液体クロマトグラフ法

(2) 主な輸液製剤との配合変化

本剤 1 瓶を主な輸液製剤に溶解したときの含量を表 6 に示す¹⁾。

表 6. 主な輸液製剤との配合変化

輸液製剤		含量* (%)	
名称	配合量	8 時間保存後	24 時間保存後
5%ブドウ糖注射液	100 mL	97	90
EL-3 号	500 mL	96	88
KN 補液 1A	500 mL	96	91
KN 補液 2B	500 mL	96	88
KN 補液 3B	500 mL	95	88
アクチット注	500 mL	97	92
ヴィーン D 注	500 mL	96	90
キリット注 5%	300 mL	98	94
ソリタ・T1 号	500 mL	98	92
ソリタ・T3 号	500 mL	97	89
フィジオゾール・3 号	500 mL	95	85
ハルトマン液 pH：8-「HD」	500 mL	92	77
ラクテック G 注	500 mL	93	79
ポタコール R	500 mL	93	80

*：初期値に対する残存率 (%) で表示，測定法；液体クロマトグラフ法

保存条件：25

【包装】

フィニバックス点滴用 0.25 g：10 瓶（10 mL 容量瓶）

【主要文献及び文献請求先】

- 1) 配合変化表
- 2) 斎藤 厚ほか：日本化学療法学会雑誌，52 (10)，584 (2004)
- 3) 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌 (in press) (単回投与試験，反復投与試験)
- 4) 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌 (in press) (高齢者における薬物動態)
- 5) 上原慎也ほか：日本化学療法学会雑誌 (in press) (腎機能障害者における薬物動態)
- 6) 荒田次郎ほか：日本化学療法学会雑誌 (in press) (組織分布)

添付文書（案）

- 7) 社内資料（ラットにおける乳汁移行性）(2003)（4.2.2.3-Report08）
- 8) 山野佳則ほか：日本化学療法学会雑誌（in press）(DHP-I に対する安定性)
- 9) 斎藤厚ほか：日本化学療法学会雑誌（in press）(臨床試験)
- 10) 藤村亨滋ほか：日本化学療法学会雑誌（in press）(薬効薬理)

添付文書（案）

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

電話 0120-956-734

FAX (06) 6202-1541

<http://www.shionogi.co.jp/med/>

®：登録商標

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

日本標準商品分類番号

87729

貯 法：遮光・2 ～ 8 で保存

使用期限：外箱等に表示（使用期間 2 年）

承認番号	
薬価収載	対象外
販売開始	非売品
国際誕生	

指定医薬品，処方せん医薬品^{注1)}

フィニバックス®皮内反応検査薬

シオノギ製薬

Finibax®

【禁忌（次の患者には使用しないこと）】

本剤の成分によるショックの既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

品名	フィニバックス皮内反応検査薬
成分・含量 (1管中)	ドリベネム水和物 300 μg (力価)
添加物	塩化ナトリウム 30 μg

2. 性状

品名	フィニバックス皮内反応検査薬
性状・剤形	白色～微黄白色の軽質の塊又は粉末である。(注射剤)
pH	4.5 ～ 7.0 300 μg (力価) / mL 生理食塩液
浸透圧比 〔生理食塩液に 対する比〕	約 1 300 μg (力価) / mL 生理食塩液
溶解液・対照液 (1管中)	日局生理食塩液 1.3 mL

【効能・効果】

フィニバックス点滴用 0.25g の使用に際しての皮内反応に使用する。

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

抗菌薬投与時における皮膚反応検査は、アレルギー歴のない不特定多数において薬剤に対するアレルギーの有無を調べる検査法としての有用性は乏しい¹⁾。アレルギー歴のある患者への投与等、皮内反応検査の実施が必要となる場合には、実薬を使用して皮内反応検査を実施することが望ましい。なお、皮内反応検査薬は実薬での調製が困難な場合等を想定し、提供するものである。

注 1) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること。

【用法・用量】

添付の生理食塩液 1.3 mL（溶解液・対照液）から 1 mL をとり、フィニバックス皮内反作用を溶解し、300 µg（力価）/mL の試験液を調製する。この液約 0.02 mL を皮内に注射する。

また、対照として溶解液・対照液の残りの生理食塩液約 0.02 mL を試験液注射部位から十分離れた位置に皮内注射する。

【判定方法】

1. 判定方法

試験液及び対照液とも下記の基準により判定する。

(1) 判定時間 注射後 15 ～ 20 分

(2) 判定基準

陽性：膨疹の直径 10 mm 以上、又は発赤の直径 20 mm 以上又はみみず膨れ
また、下記の場合でも陽性と判定する。

1) 試験液の反応が対照と比較して明らかに強い場合

2) 膨疹で偽足を認めた場合

3) 被験者に著明な自覚症状（不快感、口内異常感、頭痛、顔面潮紅、めまい、耳鳴、しびれ感、発汗等）を認めた場合

陰性：上記陽性の判定基準未満の場合

判定不能：対照液の反応が陽性の場合

2. 処置

(1) 試験液の判定が陽性であって、対照液の判定が陰性の場合にはフィニバックスの投与を行わないこと。

(2) 判定不能の場合はフィニバックスの投与を行わないか、あるいは過敏反応に十分注意して投与すること。

(3) 皮内反応試験の結果が陰性の場合でも、フィニバックス初回投与時は、本人又は両親、兄弟のアレルギー反応既往歴の有無を十分問診し、注意して投与すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

(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) アレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者

2. 重要な基本的注意

(1) ショックがあらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと。

(2) ショック発現時に救急処置のとれる準備をしておくこと。また、使用後患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。

(3) 本皮内反応試験が陰性であってもドリペネムの投与によりショックがあらわれることがある。

3. 副作用

重大な副作用

ショック，アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック，アナフィラキシー様症状を起こすおそれがあるので，観察を十分に行い，症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

4. 適用上の注意

- (1) アンプルカット時：アンプルカット時に異物の混入を避けるため，アンプルの首部の周りをエタノール綿等で清拭しカットすること。
- (2) 調製方法
 - 1) 調製後は速やかに使用し，残液は廃棄すること。
 - 2) 試験液と対照液は別の注射器を使用すること。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：ドリベネム水和物（JAN）

Doripenem Hydrate

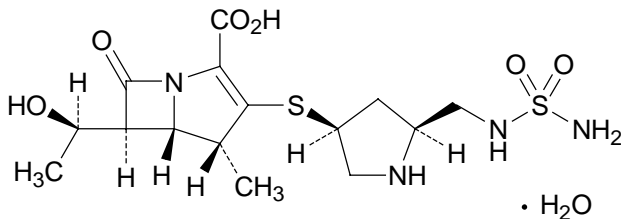
略号：DRPM

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

分子式：C₁₅H₂₄N₄O₆S₂・H₂O

分子量：438.52

化学構造式：



性状：白色～微黄褐色の結晶性の粉末である。水にやや溶けにくく，メタノールに溶けにくく，エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

融点：明確な融点を示さない。

（140 以上で徐々に着色する。）

分配係数：0.002 [1-オクタノール/水]

【包装】

フィニバックス皮内反応検査薬：10 セット

【主要文献及び文献請求先】

- 1) 斎藤 厚ほか：日本化学療法学会雑誌，52 (10)，584 (2004)

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

電話 0120-956-734

FAX (06) 6202-1541

<http://www.shionogi.co.jp/med/>

®：登録商標

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号



医薬審発第 0411001 号
平成 14 年 4 月 11 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

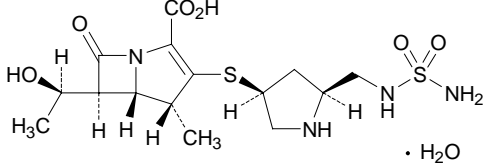
今般、医薬品一般的名称命名の申請又は届出のあった物質につき、新たに一般的名称を別表 1 及び別表 2 のとおり定めたので、御了知の上、別表 3 の「既に通知された一般的名称等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願いたい。

別表 1 は、医薬品名称調査会において JAN が決定されたが、まだ INN との整合が図られる可能性のある物質について、別表 2 は、本体若しくは遊離体について r-INN が決定しているもの又は ISO 規格として採択されたもので、届出内容について医薬品名称調査会において検討し、JAN に記載された物質についてまとめたものである。

別表 3

変更前	変更後
平成 10 年 1 月 9 日医薬審第 10 号 9-3-2 ニスバスタチンカルシウム nisvastatin calcium	ピタバスタチンカルシウム Pitavastatin Calcium
平成 10 年 1 月 9 日医薬審第 10 号 9-1-A1 オルメサルタン olmesartan	オルメサルタンメドキシミル Olmesartan Medoxomil
平成 11 年 7 月 19 日医薬審第 1113 号 10-5-A1 トリペネム水和物 toripenem hydrate	ドリペネム水和物 Doripenem Hydrate
昭和 59 年 3 月 1 日薬審第 148 号 58-38 インターフェロンアルファ interferon alfa	インターフェロン アルファ (NAMALWA) Interferon Alfa (NAMALWA)
昭和 62 年 2 月 4 日薬審 1 第 2 号 61-18 インターフェロン アルファ interferon alfa	インターフェロン アルファ (BALL-1) Interferon Alfa (BALL-1)

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(+)-(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-[(1 <i>R</i>)-1-Hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-3-[[[(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-[(sulfamoylamino) methyl]-3-pyrrolidinyl]thio]-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate
構造式	
効能・効果	<p>①フィニバックス点滴用 0.25 g <適応菌種> ドリペネムに感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属 (エンテロコッカス・フェシウムを除く), モラクセラ (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, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア属, インフルエンザ菌, 緑膿菌, アシネトバクター属, ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属, プレボテラ属</p> <p><適応症></p> <ul style="list-style-type: none"> ・敗血症, 感染性心内膜炎 ・深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎 ・外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 ・骨髄炎, 関節炎 ・咽頭・喉頭炎, 扁桃炎 (扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍を含む) ・肺炎, 肺膿瘍, 膿胸, 慢性呼吸器病変の二次感染 ・複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎 (急性症, 慢性症), 精巣上体炎 (副睾丸炎) ・腹膜炎, 腹腔内膿瘍 ・胆嚢炎, 胆管炎, 肝膿瘍 ・子宮内感染, 子宮付属器炎, 子宮旁結合織炎 ・眼窩感染, 角膜炎 (角膜潰瘍を含む), 眼内炎 (全眼球炎を含む) ・中耳炎 ・顎骨周辺の蜂巣炎, 顎炎 <p>②フィニバックス皮内反応検査薬 フィニバックス点滴用 0.25g の使用に際しての皮内反応に使用する。</p>
用法・用量	<p>①フィニバックス点滴用 0.25 g 通常, 成人にはドリペネムとして 1 回 0.25 g (力価) を 1 日 2 回又は 3 回, 30 ~ 60 分かけて点滴静注する。なお, 年齢・症状に応じて適宜増減するが, 投与量の上限は, 1 回量として 0.5 g (力価), 1 日量として 1.5 g (力価) までとする。</p> <p>②フィニバックス皮内反応検査薬 添付の生理食塩液 1.3mL (溶解液・対照液) から 1mL をとり, フィニバックス皮内反応用を溶解し, 300 μg (力価)/mL の試験液を調製する。この液約 0.02mL を皮内に注射する。 また, 対照として溶解液・対照液の残りの生理食塩液約 0.02mL を試験液注射部位から十分離れた位置に皮内注射する。</p>

劇薬等の指定	指定医薬品, 処方せん医薬品																																												
市販名及び有効成分・分量	製剤:フィニボックス点滴用 0.25 g (1 瓶中ドリペネム 0.25 g(力価)含有) フィニボックス皮内反応検査薬 (1 管中ドリペネム 300 µg(力価)含有)																																												
毒性	<p>【急性毒性】</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>性</th> <th>投与経路</th> <th>概略の致死量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>♂, ♀</td> <td>静脈内</td> <td>>2000 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>♂, ♀</td> <td>静脈内</td> <td>>2000 mg/kg</td> </tr> </tbody> </table> <p>【亜急性毒性】</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ラット</td> <td>1 ヶ月</td> <td>静脈内</td> <td>100, 300, 1000</td> <td>1000</td> <td>軟便, 盲腸重量の増加</td> </tr> <tr> <td>3 ヶ月</td> <td>静脈内</td> <td>100, 300, 1000</td> <td>300</td> <td>体重増加抑制, 軟便, 盲腸拡張</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">イヌ</td> <td>1 ヶ月</td> <td>静脈内</td> <td>125, 250, 500</td> <td>125 近傍でこれをやや下回る量</td> <td>体重・摂餌量減少, 粘液便, 軟便, 下痢, 血便, 貧血</td> </tr> <tr> <td>3 ヶ月</td> <td>静脈内</td> <td>40, 100, 250</td> <td>100</td> <td>粘液便, 軽度の貧血, 脾臓のヘモジデリン沈着の増加</td> </tr> </tbody> </table>	動物種	性	投与経路	概略の致死量	ラット	♂, ♀	静脈内	>2000 mg/kg	イヌ	♂, ♀	静脈内	>2000 mg/kg	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	1 ヶ月	静脈内	100, 300, 1000	1000	軟便, 盲腸重量の増加	3 ヶ月	静脈内	100, 300, 1000	300	体重増加抑制, 軟便, 盲腸拡張	イヌ	1 ヶ月	静脈内	125, 250, 500	125 近傍でこれをやや下回る量	体重・摂餌量減少, 粘液便, 軟便, 下痢, 血便, 貧血	3 ヶ月	静脈内	40, 100, 250	100	粘液便, 軽度の貧血, 脾臓のヘモジデリン沈着の増加				
動物種	性	投与経路	概略の致死量																																										
ラット	♂, ♀	静脈内	>2000 mg/kg																																										
イヌ	♂, ♀	静脈内	>2000 mg/kg																																										
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																								
ラット	1 ヶ月	静脈内	100, 300, 1000	1000	軟便, 盲腸重量の増加																																								
	3 ヶ月	静脈内	100, 300, 1000	300	体重増加抑制, 軟便, 盲腸拡張																																								
イヌ	1 ヶ月	静脈内	125, 250, 500	125 近傍でこれをやや下回る量	体重・摂餌量減少, 粘液便, 軟便, 下痢, 血便, 貧血																																								
	3 ヶ月	静脈内	40, 100, 250	100	粘液便, 軽度の貧血, 脾臓のヘモジデリン沈着の増加																																								
副作用	<p>〈フィニボックス点滴用 0.25 g〉</p> <p>副作用(症状)発現率 37/835 = 4.4% 副作用(臨床検査値)発現率 195/818 = 23.8%</p> <table> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> <th>臨床検査値異常の種類</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>下痢</td> <td>6</td> <td>ALT 上昇</td> <td>102</td> </tr> <tr> <td>発疹</td> <td>5</td> <td>AST 上昇</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>皮疹</td> <td>2</td> <td>好酸球増多(症)</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>2</td> <td>γ-GTP 上昇</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>舌のしびれ</td> <td>2</td> <td>Al-P 上昇</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>嘔気</td> <td>2</td> <td>LDH 上昇</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>偽膜性大腸炎</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>胃不快感</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>全身倦怠(感)</td> <td>2 等</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数	下痢	6	ALT 上昇	102	発疹	5	AST 上昇	78	皮疹	2	好酸球増多(症)	43	頭痛	2	γ-GTP 上昇	24	舌のしびれ	2	Al-P 上昇	21	嘔気	2	LDH 上昇	9	嘔吐	2			偽膜性大腸炎	2			胃不快感	2			全身倦怠(感)	2 等		
副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数																																										
下痢	6	ALT 上昇	102																																										
発疹	5	AST 上昇	78																																										
皮疹	2	好酸球増多(症)	43																																										
頭痛	2	γ-GTP 上昇	24																																										
舌のしびれ	2	Al-P 上昇	21																																										
嘔気	2	LDH 上昇	9																																										
嘔吐	2																																												
偽膜性大腸炎	2																																												
胃不快感	2																																												
全身倦怠(感)	2 等																																												
会社	塩野義製薬株式会社 製剤:製造																																												

添付資料一覽表

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬(ドリペネム原薬, 塩野義製薬)

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.S- Report01	S-4661原薬の一般情報	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S- Report02	S-4661原薬の製造	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S- Report03	S-4661原薬の特性	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S- Report04	S-4661原薬の管理	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S- Report05	S-4661原薬の標準品又は標準物質	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S- Report06	S-4661原薬の容器及び施栓系	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S- Report07	S-4661原薬の安定性	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S- Report07	S-4661原薬の安定性(補遺)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S- Report08	S-4661原薬の安定性試験(■℃保存試験)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S- Report08	S-4661原薬の安定性試験(■℃保存試験)(補遺)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S- Report09	S-4661原薬の安定性試験(■℃保存試験)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S- Report10	S-4661原薬の安定性試験(■℃保存試験)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S- Report11	S-4661原薬の安定性試験(苛酷試験, 曝光試験)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料

3.2 データ又は報告書

3.2.P 製剤(ドリペネム点滴用0.25g, 注射剤)

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.P(点滴)- Report01	S-4661点滴用0.25gの処方	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P(点滴)- Report02	S-4661点滴用0.25gの開発の経緯	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P(点滴)- Report03	S-4661点滴用0.25gの製造	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P(点滴)- Report04	S-4661点滴用0.25gの管理	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P(点滴)- Report05	S-4661点滴用0.25gの標準品又は標準物質	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P(点滴)- Report06	S-4661点滴用0.25gの容器及び施栓系	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P(点滴)- Report07	S-4661点滴用0.25gの安定性	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P(点滴)- Report07	S-4661点滴用0.25gの安定性(補遺)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P(点滴)- Report08	S-4661注射用250mg(力価)の安定性試験(長期保存試験)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P(点滴)- Report08	S-4661注射用250mg(力価)の安定性試験(長期保存試験)(補遺)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P(点滴)- Report09	S-4661注射用250mg(力価)の安定性試験(加速試験)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P(点滴)- Report10	S-4661注射用250mg(力価)の安定性試験(苛酷・曝光試験)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料

3.2 データ又は報告書

3.2.P 製剤(ドリペネム皮内反応検査薬, 注射剤)

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.P(皮内)- Report01	S-4661皮内反応検査薬の処方	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P(皮内)- Report02	S-4661皮内反応検査薬の開発 の経緯	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P(皮内)- Report03	S-4661皮内反応検査薬の製造	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P(皮内)- Report04	S-4661皮内反応検査薬の添加 剤の管理	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P(皮内)- Report05	S-4661皮内反応検査薬の管理	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P(皮内)- Report06	S-4661皮内反応検査薬の標準 品又は標準物質	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P(皮内)- Report07	S-4661皮内反応検査薬の容器 及び施栓系	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P(皮内)- Report08	S-4661皮内反応検査薬の安定 性	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P(皮内)- Report08	S-4661皮内反応検査薬の安定 性(補遺)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P(皮内)- Report09	S-4661皮内反応検査薬の安定 性試験(長期保存試験)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P(皮内)- Report09	S-4661皮内反応検査薬の安定 性試験(長期保存試験)(補遺)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P(皮内)- Report10	S-4661皮内反応検査薬の安定 性試験(加速試験)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P(皮内)- Report11	S-4661皮内反応検査薬の安定 性試験(苛酷試験)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料

3.2 データ又は報告書

3.2.A その他

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
該当資料なし							

3.2 データ又は報告書

3.2.R 各極の要求資料

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
該当資料なし							

3.3 参考文献

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
該当資料なし							

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-Report01	S-4661 の抗菌スペクトルの測定 (S-4661-EB-518-N)				国内	—	評価資料
4.2.1.1-Report02	S-4661 の各種臨床分離菌株に対するin vitro 抗菌力の評価 (S-4661-EB-517-N)				国内	—	評価資料
4.2.1.1-Report03	S-4661 の抗菌力に及ぼす諸因子の影響 (S-4661-EB-520-N)				国内	—	評価資料
4.2.1.1-Report04	S-4661 のマウス全身感染に対する治療効果 (S-4661-EB-528-N)				国内	—	評価資料
4.2.1.1-Report05	S-4661 のマウス肺感染に対する治療効果 (S-4661-EB-529-N)				国内	—	評価資料
4.2.1.1-Report06	S-4661 のマウス尿路感染に対する治療効果 (S-4661-EB-530-N)				国内	—	評価資料
4.2.1.1-Report07	S-4661 のラット髄膜炎に対する治療効果 (S-4661-EB-532-N)				国内	—	評価資料
4.2.1.1-Report08	S-4661 のラット心内膜炎に対する治療効果 (S-4661-EB-531-N)				国内	—	評価資料
4.2.1.1-Report09	S-4661 の各種細菌に対するMBC の測定 (S-4661-EB-522-N)				国内	—	評価資料
4.2.1.1-Report10	S-4661 の殺菌作用 (S-4661-EB-523-N)				国内	—	評価資料
4.2.1.1-Report11	S-4661 の緑膿菌に対するin vitro PAE の評価 (S-4661-EB-563-N)				国内	—	評価資料
4.2.1.1-Report12	S-4661 のin vivo PAE (S-4661-EB-533-N)				国内	—	評価資料
4.2.1.1-Report13	S-4661 のペニシリン結合蛋白質に対する結合親和性の測定 (S-4661-EB-519-N)				国内	—	評価資料
4.2.1.1-Report14	S-4661 の β -lactamase に対する安定性 (S-4661-EB-521-N)				国内	—	評価資料
4.2.1.1-Report15	S-4661 の緑膿菌外膜透過性に関する検討 (S-4661-EB-535-N)				国内	—	評価資料
4.2.1.1-Report16	継代培養におけるS-4661 のin vitro 耐性獲得試験 (S-4661-EB-525-N)				国内	—	評価資料
4.2.1.1-Report17	シミュレーション作用におけるS-4661 の殺菌作用の評価 (S-4661-EB-524-N)				国内	—	評価資料
4.2.1.1-Reference 01	S-4661, a new carbapenem: I. In vitro antibacterial activity	Sasaki S, et al.	—	—	海外	34th ICAAC (1994), Abstr. 593	参考資料
4.2.1.1-Reference 02	各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス—2000年分離グラム陽性球菌および嫌気性菌に対する抗菌力—	吉田 勇 ほか	—	—	国内	日本化学療法学会雑誌 51:179-208, 2003	参考資料
4.2.1.1-Reference 03	各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス—2000年分離グラム陰性菌に対する抗菌力—	吉田 勇 ほか	—	—	国内	日本化学療法学会雑誌51: 209-232, 2003	参考資料
4.2.1.1-Reference 04	In vitro activity of S-4661, a new 1 β -methyl carbapenem, against gram-positive and gram-negative bacterial isolates	Hanaki H, et al.	—	—	海外	36th ICAAC (1996), Abstr. 111	参考資料

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-Reference 05	Antibacterial activity of new carbapenem, S-4661, and its stability to β -lactamase	Inoue K., et al.	—	—	海外	36th ICAAC (1996), Abstr. 112	参考資料
4.2.1.1-Reference 06	In vitro and in vivo antibacterial activity of S-4661, a new carbapenem antibiotic	Nishino T, et al.	—	—	海外	36th ICAAC (1996), Abstr. 115	参考資料
4.2.1.1-Reference 07	In vitro and in vivo antibacterial activities of S-4661, a new carbapenem	Tsuji M, et al.	—	—	海外	Antimicrob Agents Chemother 42: 94-99,1998	参考資料
4.2.1.1-Reference 08	Comparative in vitro activity of S-4661, a new parenteral carbapenem, and other antimicrobial agents against respiratory pathogens	Watanabe A., et al.	—	—	海外	Chemotherapy 46: 184-187, 2000	参考資料
4.2.1.1-Reference 09	In vitro and in vivo antibacterial activities of a new injectable carbapenem, S-4661, against gynaecological pathogens	Mikamo H, et al.	—	—	海外	J Antimicrob Chemother 46: 471-474,2000	参考資料
4.2.1.1-Reference 10	In vitro antibacterial activity of S-4661, a new parenteral carbapenem, against urological pathogens isolated from patients with complicated urinary tract infections	Nomura S, et al.	—	—	海外	J Chemother 14: 155-160, 2002	参考資料
4.2.1.1-Reference 11	S-4661, a new carbapenem: II. In vivo antibacterial activity	Miwa H, et al.	—	—	海外	34th ICAAC (1994), Abstr. 594	参考資料
4.2.1.1-Reference 12	In vitro postantibiotic effect and in vivo antimicrobial activity of novel carbapenem, S-4661	Totsuka K., et al.	—	—	海外	36th ICAAC (1996), Abstr. 113	参考資料
4.2.1.1-Reference 13	Carbapenem-induced resistance in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> clinical strains to carbapenems including S-4661, meropenem and imipenem	Sakyo S, et al.	—	—	海外	37th ICAAC (1997), Poster No. F-215	参考資料
4.2.1.1-Reference 14	Synthesis and evaluation of new antibacterial agents - Study on bactericidal activity of S-4661 against <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> and <i>H. influenzae</i> : In vitro experimental study on dosing regimen	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	参考資料
4.2.1.2-Report01	Inhibitory effects of S-4661 on GABA receptor binding in mouse synaptic membranes (S-4661-SB-552-N)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.2-Report02	Proconvulsive effects of S-4661 following intracerebroventricular injection in mice (S-4661-SB-553-N)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.2-Report03	Effects of S-4661 on pentylenetetrazol-induced convulsion in mice (S-4661-SB-570-N)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.2-Report04	Effects of S-4661 on electroencephalogram and behavior in rats (S-4661-SB-555-N)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.2-Report05	Effects of S-4661 on electroencephalogram and behavior in dogs (S-4661-SB-556-N)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.2-Reference 01	P-11化合物の一般薬理作用 (P11-K-13)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	参考資料
4.2.1.3-Report01	Effects of S-4661 on central nervous system in rats (S-4661-SF-538-L)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.3-Report02	Effects of S-4661 on cardiovascular system in conscious dogs (S-4661-SF-539-L)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.3-Report03	Effects of S-4661 on action potential in dog purkinje fibers (S-4661-SB-542-L)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.3-Report04	Effects of S-4661 on ionic current in cells expressing HERG channels (S-4661-SF-541-L)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.3-Report05	Effects of S-4661 on respiratory system in rats (S-4661-SF-540-L)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.3-Report06	Plasma concentration of S-4661 in safety pharmacology study in rats (S-4661-TF-564-L)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.3-Report07	Plasma concentration of S-4661 in safety pharmacology study in dogs (S-4661-TF-565-L)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.3-Reference01	S-4661 の一般薬理 (その1) (S-4661-B-017-N)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	参考資料
4.2.1.4-Report01	S-4661 とバルプロ酸ナトリウムの相互作用 (S-4661-B-053-N)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料

4.2 試験報告書

4.2.2 薬物動態試験

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1-Report01	Synthesis of labelled S-4661 (S-4661-B-002-N)				国内	—	評価資料
4.2.2.1-Report02	S-4661 の各種実験動物における体内動態の検討 S-4661 のマウスにおける体内動態の検討(S-4661-B-005-N (6))				国内	—	評価資料
4.2.2.1-Report03	S-4661 の各種実験動物における体内動態の検討 S-4661 のラットにおける体内動態の検討 (S-4661-B-005-N (5))				国内	—	評価資料
4.2.2.1-Report04	S-4661 の各種実験動物における体内動態の検討 S-4661 のウサギにおける体内動態の検討 (S-4661-B-005-N (4))				国内	—	評価資料
4.2.2.1-Report05	S-4661 の各種実験動物における体内動態の検討 S-4661 のイヌにおける体内動態の検討 (S-4661-B-005-N (2))				国内	—	評価資料
4.2.2.1-Report06	S-4661 の各種実験動物における体内動態の検討 S-4661 のサルにおける体内動態の検討 (S-4661-B-005-N (3))				国内	—	評価資料
4.2.2.1-Report07	S-4661 の体内動態基礎検討 S-4661 のラット血漿中、尿中未変化体および代謝物の定量 (S-4661-B-012-N (9))				国内	—	評価資料
4.2.2.1-Report08	S-4661 の体内動態基礎検討 S-4661 のイヌ血漿中、尿中未変化体および代謝物の定量 (S-4661-B-012-N (8))				国内	—	評価資料
4.2.2.1-Report09	S-4661 の体内動態基礎検討 S-4661 単独投与時またはシラスタチン併用投与時のサル血漿中、尿中未変化体および代謝物定量 (S-4661-B-012-N (終了))				国内	—	評価資料
4.2.2.1-Report10	S-4661 のラットにおける代謝部位の検討 (S-4661-B-051-N)				国内	—	評価資料
4.2.2.2-Report01	S-4661 のラットにおける単回投与後の血漿中濃度の用量相関性 (S-4661-PB-558-N)				国内	—	評価資料
4.2.2.2-Report02	S-4661 のラット単回投与における用量相関性検討時の血漿中濃度測定 (S-4661-PB-560-N)				国内	—	評価資料
4.2.2.2-Report03	S-4661 の雄ラット単回静脈内投与時の血中濃度 (S-4661-B-022-N)				国内	—	評価資料
4.2.2.2-Report04	S-4661 の雌ラット単回静脈内投与時の血中濃度 (S-4661-B-026-N)				国内	—	評価資料
4.2.2.2-Report05	S-4661 の体内動態基礎検討 S-4661 のイヌ単回静脈内投与時の血中濃度、尿糞排泄 (S-4661-B-012-N (4))				国内	—	評価資料
4.2.2.2-Report06	S-4661 の体内動態基礎検討 S-4661 のサル単回静脈内投与時の血中濃度、尿糞排泄 (S-4661-B-012-N (6))				国内	—	評価資料
4.2.2.2-Report07	S-4661 のラットにおける反復投与後の血漿中濃度 (S-4661-PB-559-N)				国内	—	評価資料
4.2.2.2-Report08	S-4661 のラットにおける反復投与後の血漿中濃度測定 (S-4661-PB-561-N)				国内	—	評価資料
4.2.2.2-Report09	S-4661 のラット反復静脈内投与時の組織分布 (S-4661-B-029-N)				国内	—	評価資料
4.2.2.3-Report01	S-4661 のラット単回静脈内投与時の組織分布 (S-4661-B-023-N)				国内	—	評価資料
4.2.2.3-Report02	S-4661 の体内動態基礎検討 S-4661 のイヌ単回静脈内投与時の組織分布 (S-4661-B-012-N (5))				国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.3-Report03	S-4661の体内動態基礎検討 S-4661のラット単回静脈内投与時の全身ARG (S-4661-B-012-N (2))				国内	—	評価資料
4.2.2.3-Report04	S-4661のラット反復静脈内投与時の全身ARG (S-4661-B-027-N)				国内	—	評価資料
4.2.2.3-Report05	S-4661の各種実験動物における体内動態の検討 S-4661の各種動物血漿に対する蛋白結合率 (S-4661-B-005-N (1))				国内	—	評価資料
4.2.2.3-Report06	S-4661のラット胎児移行性 (S-4661-B-037-N)				国内	—	評価資料
4.2.2.3-Report07	S-4661の妊娠ラットにおける全身 ARG (S-4661-B-036-N)				国内	—	評価資料
4.2.2.3-Report08	S-4661のラット乳汁移行性 (S-4661-B-038-N)				国内	—	評価資料
4.2.2.4-Report01	S-4661の体内動態基礎検討 S-4661の代謝物の検索 (S-4661-B-012-N (7))				国内	—	評価資料
4.2.2.4-Report02	S-4661の体内動態基礎検討 S-4661とシラスタチン併用投与時のラット血漿中、尿中未変化体及び代謝物の定量 (S-4661-B-012-N (10))				国内	—	評価資料
4.2.2.4-Report03	S-4661の各種動物由来のDHP-Iに対する安定性 (S-4661-EB-526-N)				国内	—	評価資料
4.2.2.4-Report04	S-4661のヒト由来のDHP-Iに対する安定性 (S-4661-EB-527-N)				国内	—	評価資料
4.2.2.4-Report05	In vitro enzyme inhibition of S-4661 in human (S-4661-PF-512-N)				海外	—	評価資料
4.2.2.4-Reference 01	S-4661, a new carbapenem : III. Pharmacokinetics in laboratory animals	Kimura Y, et al.	—	—	海外	34th ICAAC (1994), Abstr. 595	参考資料
4.2.2.5-Report01	S-4661の雄ラット単回静脈内投与時の尿糞排泄 (S-4661-B-020-N)				国内	—	評価資料
4.2.2.5-Report02	S-4661の雄ラット単回静脈内投与時の胆汁排泄 (S-4661-B-021-N)				国内	—	評価資料
4.2.2.5-Report03	S-4661の雌ラット単回静脈内投与時の尿糞排泄 (S-4661-B-025-N)				国内	—	評価資料
4.2.2.5-Report04	S-4661の体内動態基礎検討 S-4661の雌ラット単回静脈内投与時の胆汁排泄 (S-4661-B-012-N (3))				国内	—	評価資料
4.2.2.5-Report05	S-4661のラット反復静脈内投与時の尿糞排泄 (S-4661-B-028-N)				国内	—	評価資料
4.2.2.5-Report06	S-4661のウサギにおける腎排泄機序 (S-4661-B-045-N)				国内	—	評価資料
4.2.2.5-Report07	S-4661のイヌにおける腎排泄機序 (S-4661-B-047-N)				国内	—	評価資料
4.2.2.6-Report01	S-4661のバルプロ酸血中濃度に及ぼす影響 (S-4661-B-052-N)				国内	—	評価資料
4.2.2.6-Report02	S-4661のバルプロ酸 in vitro 代謝に及ぼす影響 UDPGA産生能及びバルプロ酸グルクロナイド加水分解阻害能に関する検討 (S-4661-B-067-N)				国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.6-Reference 01	S-4661 とバルプロ酸併用のサル血中のカルババネム薬の測定 (S-4661-B-055-N)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	参考資料

4.2 試験報告書

4.2.3 毒性試験

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.1-Report01	S-4661 のラットにおける単回静脈内投与毒性試験 (S-4661-B-010-L)				国内	—	評価資料
4.2.3.1-Report02	S-4661 のイスにおける単回静脈内投与毒性試験 (S-4661-B-009-L)				国内	—	評価資料
4.2.3.2-Report01	S-4661 のラットにおける1ヵ月反復静脈内投与毒性試験 (S-4661-B-013-L)				国内	—	評価資料
4.2.3.2-Report02	S-4661 のラットにおける3ヵ月反復静脈内投与毒性試験 (S-4661-F-004-L)				国内	—	評価資料
4.2.3.2-Report03	S-4661 のイスにおける1ヵ月反復静脈内投与毒性試験 (S-4661-B-014-L)				国内	—	評価資料
4.2.3.2-Report04	S-4661 のイスにおける3ヵ月反復静脈内投与毒性試験 (S-4661-B-034-L)				国内	—	評価資料
4.2.3.2-Reference 01	Toxicological characterization of effective compounds: Pre-toxicity study of S-4661 in rats				国内	—	参考資料
4.2.3.2-Reference 02	S-4661のイスにおける1ヵ月反復静脈内投与毒性試験(予備試験)(S-4661-B-014.Y1-N)				国内	—	参考資料
4.2.3.3-Report01	S-4661 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (S-4661-B-011-L)				国内	—	評価資料
4.2.3.3-Report02	In vitro mammalian cell gene mutation (CHO/HGPRT) test with an independent repeat assay (DORI-T-001)				海外	—	評価資料
4.2.3.3-Report03	S-4661 のチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験 (S-4661-B-035-L)				国内	—	評価資料
4.2.3.3-Report04	S-4661 のマウス骨髄細胞を用いる小核試験 (S-4661-B-039-L)				国内	—	評価資料
4.2.3.5-Report01	S-4661 の静脈内投与によるラット妊娠前及び妊娠初期投与試験 (S-4661-F-001-L)				国内	—	評価資料
4.2.3.5-Report02	S-4661 の静脈内投与によるラット胎児器官形成期投与試験 (S-4661-B-031-L)				国内	—	評価資料
4.2.3.5-Report03	S-4661 の静脈内投与によるラット胎児器官形成期投与試験(追加試験) S-4661 投与母動物の哺育性に関する検討 (S-4661-B-043-L)				国内	—	評価資料
4.2.3.5-Report04	S-4661 の静脈内投与によるウサギ胎児器官形成期投与試験 (S-4661-B-032-L)				国内	—	評価資料
4.2.3.5-Report05	S-4661 の静脈内投与によるラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (S-4661-F-005-L)				国内	—	評価資料
4.2.3.5-Reference 01	S-4661 静脈内投与によるラット妊娠前及び妊娠初期投与試験の予備試験 (S-4661-F-001.Y1-N)				国内	—	参考資料
4.2.3.5-Reference 02	S-4661 の静脈内投与によるラット胎児器官形成期投与試験(予備試験)(S-4661-B-031.Y1-L)				国内	—	参考資料

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5-Reference 03	S-4661 の静脈内投与によるウサギ胎児器官形成期投与試験 (予備試験1) (S-4661-B-032.Y1-L)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	参考資料
4.2.3.5-Reference 04	S-4661 の静脈内投与によるウサギ胎児器官形成期投与試験 (予備試験2) (S-4661-B-032.Y2-L)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	参考資料
4.2.3.6-Report01	S-4661 のウサギにおける血管局所刺激性試験 (S-4661-B-018-L)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.6-Report02	S-4661 のウサギにおける筋肉局所刺激性試験 (S-4661-B-030-L)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.7-Report01	S-4661 の in vitro 直接クームス反応 (S-4661-B-016-L)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.7-Report02	S-4661 の抗原性試験(マウス) (S-4661-F-003-L)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.7-Report03	S-4661 の抗原性試験(モルモット) (S-4661-F-002-L)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.7-Report04	S-4661 の静脈内投与によるウサギ腎毒性試験 (S-4661-B-019-L)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.7-Reference 01	S-4661 のウサギにおける5日間反復静脈内投与腎毒性試験 (S-4661-TB-569-N)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	参考資料
4.2.3.7-Reference 02	S-4661 の肝機能に及ぼす影響に関するマウス肺感染モデルでの検討 (S-4661-B-068-N) S-4661 の肝機能に及ぼす影響に関するマウス肺感染モデルでの検討時の薬物濃度の測定 (S-4661-B-068.01-N) S-4661 の肝機能に及ぼす影響に関するマウス肺感染モデルでの検討時の病理学的検査 (S-4661-B-068.02-N)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	参考資料

4.3 参考文献

資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種 類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
2.4 1)	Review of adverse experiences and tolerability in the first 2516 patients treated with imipenem/Cilastatin.	Calandra GB, Brown KR, Grad LC, Ahonkhai VI, Wang C, Aziz MA	—	—	海外	Am J Med 1985; 78: 73-78.	—
2.4 2)	Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: Experience with imipenem/Cilastatin.	Calandra G, Lydick E, Carrigan J, Weiss L, Guess H	—	—	海外	Am J Med 1988; 84: 911-918.	—
2.4 3)	チエナムによる神経毒性について.	坂上章子, 浜六郎, 白木隆士, 麦谷順子, 森久美子, 岡本祐三ほか	—	—	国内	Jpn J Clin Pharmacol 1990; 21: 281-282.	—
2.4 4)	医薬品副作用情報 No. 137	—	—	—	国内	—	—
2.4 5)	Carbapenem activities against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : respective contributions of OprD and efflux systems.	Köhler T, Michea-Hamzehpour M, Epp SF, Pechere JC	—	—	海外	Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 424-427.	—
2.4 6)	A comparative study on the convulsant activity of carbapenems and beta-lactams.	Shimada J, Hori S, Kanemitsu K, Shoji Y, Nakashio S, Yanagawa A	—	—	海外	Drugs Exp Clin Res 1992; 18: 377-381.	—
2.4 7)	β -ラクタム系抗生剤の中枢性副作用に関する研究 カルバペネム系化合物を中心に.	砂川 洵, 納田浩司	—	—	国内	Jpn J Antibiot 1996; 49: 1-16.	—
2.4 8)	Meropenemの各種実験動物における体内動態.	住田能弘, 納田浩司, 多田央子, 上月庸生, 加藤益弘, 奥田隆夫ほか	—	—	国内	Chemotherapy (Tokyo) 1992; 40 (S-1): 123-131.	—
2.4 9)	Biapenemの各種実験動物における体内動態.	山下憲昭, 河島浩輔, 野村和外, 武内博幸, 疋田宗生, 成毛 駿	—	—	国内	Chemotherapy (Tokyo) 1994; 42 (S-4): 243-249.	—
2.4 10)	Meropenemのラット, マウスおよびイヌにおける急性毒性試験.	甲田 彰, 三崎義則, 花井幸次, 井上 薫, 加藤暉成, 山田宏彦	—	—	国内	Chemotherapy (Tokyo) 1992; 40 (S-1): 182-191.	—
2.4 11)	Biapenemのマウス, ラットおよびイヌにおける急性毒性試験.	原田 寧, 山崎佳之, 増田達樹, 大西瑞男, 鮫島秀暢	—	—	国内	Chemotherapy (Tokyo) 1994; 42 (S-4): 121-129.	—
2.4 12)	Enlargement of the caecum in the rat.	Butterworth KR, Lake BG, Mason PL, Rowland IR	—	—	海外	Br J Pharmacol 1975; 55: 260P.	—
2.4 13)	Aminobenzyl penicillin (ABPC) およびAminocyclohexyl penicillin (ACPC) 経口投与によるマウスの糞便菌叢の変化および盲腸重量の変化について.	今井章浩, 森下けい子	—	—	国内	Chemotherapy (Tokyo) 1975; 23: 3192-3196.	—
2.4 14)	Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の安全性に関する研究 (第2報): ラットにおける静脈内または皮下投与による亜急性ならびに慢性毒性試験.	臼居敏仁, 久野博司, 松井恭子, 花見正幸, 田中浩二, MacDonald JSほか	—	—	国内	Chemotherapy (Tokyo) 1985; 33 (S-4): 129-180.	—
2.4 15)	Meropenemのラットにおける3か月間静脈内亜急性毒性試験.	木村重紀, Russell AW, Topham JC	—	—	国内	Chemotherapy (Tokyo) 1992; 40 (S-1): 192-206.	—
2.4 16)	Biapenemのラットにおける静脈内投与による亜急性毒性試験.	増田達樹, 茂田哲哉, 坂内なるみ, 村上善紀, 高木英利, 原田 寧	—	—	国内	Chemotherapy (Tokyo) 1994; 42 (S-4): 130-155.	—

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
2.4 17)	Cefclidinのビーグルにおける静脈内投与による4週間反復投与毒性試験.	岩田達男, 中野渡純一, 野口正義, 知本忠士, 山中宏志, 早川和宏ほか	—	—	国内	Chemotherapy (Tokyo) 1992; 40 (S-4): 122-136.	—
2.4 18)	Biapenemのイスにおける静脈内投与による亜急性毒性試験.	増田達樹, 高木英利, 原田 寧	—	—	国内	Chemotherapy (Tokyo) 1994; 42 (S-4): 156-177.	—
2.4 19)	Meropenemのイスにおける3か月間静脈内亜急性毒性試験.	花井幸次, Berent CD, Topham JC	—	—	国内	Chemotherapy (Tokyo) 1992; 40 (S-1): 207-221.	—
2.6.2 1)	種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス.	佐々木 繁, 長野馨, 木村美司, 地主 豊, 永田 弘, 魚谷幸一ほか	—	—	国内	Jpn J Chemother 1995; 43: 12-26.	—
2.6.2 2)	Panipenem/betamipronのin vitroおよびin vivo抗菌力について.	西野武志, 福岡隆, 本村塚哉, 西口由美子, 大槻雅子	—	—	国内	Chemotherapy (Tokyo) 1991; 39 (S-3): 55-74.	—
2.6.2 3)	抗菌薬のPAE.	戸塚恭一, 清水喜八郎	—	—	国内	感染症 1989; 19: 283-288.	—
2.6.2 4)	カルバペネム剤の細菌学的特徴.	井上松久, 野々山勝人, 井田孝志, 岡本了一	—	—	国内	臨床と微生物 1994; 21: 391-397.	—
2.6.2 5)	2.4 5)に該当.	—	—	—	—	—	—
2.6.2 6)	nfxC-Type quinolone resistance in a clinical isolate of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Fukuda H, Hosaka M, Iyobe S, Gotoh N, Nishino T, Hirai K	—	—	海外	Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 790-792.	—
2.6.2 7)	Correlation between in vitro and in vivo models of proconvulsive activity with the carbapenem antibiotics, biapenem, imipenem/cilastatin and meropenem.	Day IP, Goudie J, Nishiki K, Williams PD	—	—	海外	Toxicol Lett 1995; 76: 239-243.	—
2.6.2 8)	Low convulsive activity of a new carbapenem antibiotic, DK-35C, as compared with existing congeners.	Jin C, Jung I, Ku HJ, Yook J, Kim DH, Kim M, et al.	—	—	海外	Toxicology 1999; 138: 59-67.	—
2.6.2 9)	2.4 6)に該当.	—	—	—	—	—	—
2.6.2 10)	Pharmacological effects produced by intracerebral injection of drugs in the conscious mouse.	Haley TJ, McCormick WG	—	—	海外	Br J Pharmacol 1957; 12: 12-15.	—
2.6.2 11)	2.4 4)に該当.	—	—	—	—	—	—
2.6.2 12)	S-4661, a new carbapenem, has weak convulsant activity. A comparative study on convulsant activity of carbapenems and cephalosporins.	Hori S, Sato J, Kawamura M, Shimada J	—	—	海外	37th ICAAC 1997; Poster No.: F-220.	—
2.6.2 13)	2.4 7)に該当.	—	—	—	—	—	—
2.6.4 1)	[¹⁴ C]Meropenemのラットにおける体内動態.	射場一彦, 吉武彬	—	—	国内	Chemotherapy (Tokyo) 1992; 40 (S-1): 132-144.	—

資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種 類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
2.6.4 2)	Comparative pharmacokinetics of the carbapenems. Clinical implications.	Mouton JW, Touw DJ, Horrevorts AM, Vinks AA.T.M.M	—	—	海外	Clin Pharmacokinetic 2000; 39: 185-201.	—
2.6.4 3)	2.4 8)に該当.	—	—	—	—	—	—
2.6.4 4)	2.4 4)に該当.	—	—	—	—	—	—
2.6.4 5)	The determination of essential clearance, volume, and residence time parameters of recirculating metabolic systems: The reversible metabolism of methylprednisolone and methylprednisone in rabbits.	Ebling WF, Jusko WJ	—	—	海外	J Pharmacokinetic Biopharm 1986; 14: 557-599.	—
2.6.4 6)	2.4 1)に該当.	—	—	—	—	—	—
2.6.4 7)	2.4 2)に該当.	—	—	—	—	—	—
2.6.4 8)	2.4 3)に該当.	—	—	—	—	—	—
2.6.4 9)	Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, dehydropeptidase-I.	Kropp H, Sundelof JG, Hajdu R, Kahan FM	—	—	海外	Antimicrob Agents Chemother 1982; 22: 62-70.	—
2.6.4 10)	Characterization of dehydropeptidase I in the rat lung.	Hirota T, Nishikawa Y, Tanaka M, Igarashi T, Kitagawa H	—	—	海外	Eur J Biochem 1986; 160: 521-525.	—
2.6.4 11)	Comparative stability of carbapenem and penem antibiotics to human recombinant dehydropeptidase-I.	Mori M, Hikida M, Nishihara T, Nasu T, Mitsuhashi S	—	—	海外	J Antimicrob Chemother 1996; 37: 1034-1036.	—
2.6.6 1)	2.4 12)に該当.	—	—	—	—	—	—
2.6.6 2)	2.4 13)に該当.	—	—	—	—	—	—
2.6.6 3)	2.4 14)に該当.	—	—	—	—	—	—
2.6.6 4)	2.4 15)に該当.	—	—	—	—	—	—
2.6.6 5)	2.4 16)に該当.	—	—	—	—	—	—
2.6.6 6)	Cefuroxime axetil (CXM-AX) のラットにおける経口投与亜急性毒性試験.	竹内雅也, 木口雅夫, 橋本由佳里, 岡崎修三, 新保幸太郎, 田辺恒義	—	—	国内	Chemotherapy (Tokyo) 1986; 34 (S-5): 72-100.	—
2.6.6 7)	2.4 17)に該当.	—	—	—	—	—	—
2.6.6 8)	Oxacephem系抗生物質6315-S (Flomoxef) のイヌにおける急性および1ヵ月亜急性毒性試験.	奈良博, 武居秀夫, 渡辺弘, 佐藤誠二, 西部泰弘, 豊島久美子ほか	—	—	国内	Chemotherapy (Tokyo) 1987; 35 (S-1): 226-250.	—
2.6.6 9)	Cefpiramide (SM-1652) のビーグル犬における静脈内投与6週間毒性試験.	斉藤知一, 鈴木弘, 吉田俊夫, 尾崎浩, 三木寿雄, 塩原有一	—	—	国内	基礎と臨床 1983; 17 (1): 7-31.	—
2.6.6 10)	2.4 19)に該当.	—	—	—	—	—	—
2.6.6 11)	Azthreonam (SQ26, 776) の安全性研究 (第2報): ラットにおける静脈内投与による亜急性毒性試験.	川崎一, 三好幸二, 宇田文昭, 野村章, 平尾地恵見, 仲吉洋	—	—	国内	Chemotherapy (Tokyo) 1985; 33 (S-1): 149-168.	—

資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種 類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
2.6.6 12)	A light and electron microscopic analysis of gentamicin nephrotoxicity in rats.	Houghton DC, Hartnett M, Campbell-Boswell M, Porter G, Bennett W	—	—	海外	Am J Pathol 1976; 82: 589-612.	—
2.6.6 13)	Lesions of spontaneous subclinical disease in Beagle dogs.	Hottendorf GH, Hirth RS	—	—	海外	Vet Path 1974; 11: 240- 258.	—
2.6.6 14)	静脈注射による血栓性静脈炎に関する実験的研究.	府川和永, 伊藤 義彦, 三崎則幸, 野村聡子	—	—	国内	日本薬理学雑誌 1975; 71: 307-315.	—
2.6.6 15)	2.4 10)に該当.	—	—	—	—	—	—
2.6.6 16)	2.4 11)に該当.	—	—	—	—	—	—
2.6.6 17)	2.4 18)に該当.	—	—	—	—	—	—
2.6.6 18)	Meropenemのラットにおける生殖発 生毒性試験.	川村 聡, Russell AW, Freeman SJ, Siddall RA	—	—	国内	Chemotherapy (Tokyo) 1992; 40 (S-1): 238-250.	—
2.6.6 19)	Biapenemのラットにおける生殖発 生毒性試験.	原田 寧, 田中憲 夫	—	—	国内	Chemotherapy (Tokyo) 1994; 42 (S-4): 178-196.	—
2.6.6 20)	Imipenem/Cilastatin sodium (MK- 0787/MK-0791): ラットにおける器 官形成期投与試験: 催奇形性試験 および生後観察試験.	Clark RL, Robertson RT, MacDonald JS, Bokelman DL, 藤 井孝朗	—	—	国内	Chemotherapy (Tokyo); 1985; 33 (S-4): 227-241.	—

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
—	臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1-Report01	S-4661の微生物学的定量法による体液内濃度測定法の設定	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.1-Report02	S-4661の生体試料分析(ヒト)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.3-Report01	S-4661第1相試験 -単回投与試験- (初期忍容性)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.3-Report02	S-4661第1相試験 -単回投与試験- (用量相関)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.3-Report03	S-4661第1相試験 -反復投与試験-	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.3-Report04	S-4661の薬物動態試験 -反復投与(1回1000mg, 1日2回)-	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.3-Report05	S-4661の薬物動態試験【反復投与(1回500mg, 1日3回)】	■■■■■ ■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.3-Report06	S-4661後期第2相臨床試験 -体液・組織内濃度測定試験-(泌尿器科領域)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.3-Report07	S-4661の第2相臨床試験-S-4661の薬物動態試験【産婦人科領域】-	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.3-Report08	S-4661の第3相一般臨床試験 -体液・組織内濃度測定試験-(整形外科領域)	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.3-Report09	S-4661の第3相一般臨床試験 -組織内濃度測定試験-(耳鼻咽喉科領域)	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.3-Report10	S-4661の第3相一般臨床試験 -体液・組織内濃度測定試験-(皮膚科領域)	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.3-Report11	S-4661の第3相一般臨床試験 -体液・組織内濃度測定試験-(眼科領域)	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.3-Report12	S-4661の第3相一般臨床試験 -体液・組織内濃度測定試験-(歯科・口腔外科領域)	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.3-Report13	S-4661の第3相一般臨床試験 -体液中濃度測定試験-(外科領域)	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3-Report14	S-4661の薬物動態試験【高齢者】	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.3-Report15	S-4661の薬物動態試験【腎機能障害患者】	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.3-Report16	S-4661の薬物動態試験【プロベネシド併用時】	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.5-Report01	S-4661用量検討試験(46-DR)【後期第2相臨床試験】-慢性気道感染症-	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.5-Report02	S-4661用量検討試験(46-DU)【後期第2相臨床試験】-複雑性尿路感染症-	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.5-Report03	S-4661第3相臨床試験 呼吸器感染症に対するS-4661とMeropenemの二重盲検比較試験	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.5-Report04	S-4661の複雑性尿路感染症に対するMeropenemとの二重盲検比較試験【S-4661第3相臨床試験】	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.5-Report05	S-4661前期第2相臨床試験	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.5-Report06	S-4661後期第2相臨床試験 - 一般臨床試験(内科)-	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.5-Report07	S-4661後期第2相臨床試験 - 一般臨床試験(泌尿器科)-	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.5-Report08	S-4661後期第2相臨床試験 - 一般臨床試験(外科領域)-	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.5-Report09	S-4661後期第2相臨床試験 - 一般臨床試験(産婦人科領域)-	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.5-Report10	整形外科領域感染症に対するS-4661の第3相一般臨床試験	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.5-Report11	耳鼻咽喉科領域感染症に対するS-4661の第3相一般臨床試験	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5-Report12	S-4661の第3相臨床試験ー皮膚科領域感染症に対するS-4661の第3相一般臨床試験ー	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.5-Report13	眼科領域感染症に対するS-4661の第3相一般臨床試験	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.5-Report14	歯科・口腔外科領域感染症に対するS-4661の第3相一般臨床試験	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.5-Report15	外科領域感染症に対するS-4661の第3相一般臨床試験	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.5-Report16	敗血症(感染性心内膜炎を含む)に対するS-4661の第3相一般臨床試験	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.5-Report17	院内肺炎に対するS-4661の第3相一般臨床試験	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料

5.4 参考文献

資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種 類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
—	治験相談記録(20■■年■月■日, 第2相試験終了後相談)	—	—	—	—	—	—
—	治験相談記録(20■■年■月■日, 申請前相談)	—	—	—	—	—	—
2.5 1)	Thienamycin, a new beta-lactam antibiotic. I: Discovery, taxonomy, isolation and physical properties.	Kahan JS, Kahan FM, Goegelman R, et al.	—	—	海外	J. Antibiot 1979; 32:1-12.	—
2.5 2)	総論 カルバペネム系抗生物質 .	原耕平, 田中宏典.	—	—	国内	カルバペネム系抗生物質(医薬ジャーナル社); 1995:17-24.	—
2.5 3)	カルバペネム系抗生物質の抗緑膿菌活性.	砂川洵, 金澤勝則, 納田浩司.	—	—	国内	Jpn. J. Antibiotics 2000;53:479-511.	—
2.5 4)	抗菌薬臨床評価のガイドライン.	厚生省医薬安全局審査管理課.	—	—	国内	日本化学療法学会雑誌1998;46:410-437.	—
2.5 5)	「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」の一部変更について.	日本化学療法学会.	—	—	国内	日本化学療法学会雑誌1995;43(11):巻頭.	—
2.5 6)	UTI薬効評価基準(第3版).	UTI研究会(代表大越正秋).	—	—	国内	Chemotherapy (Tokyo) 1986;34:408-441.	—
2.5 7)	UTI薬効評価基準(第3版) 追補.	UTI研究会(代表大越正秋).	—	—	国内	Chemotherapy (Tokyo) 1991;39:894-933.	—
2.5 8)	歯科・口腔外科領域における抗菌薬の臨床評価基準の提案.	椎木一雄, 大野康亮, 山根伸夫, 金子明寛, 小林寅喆, 佐々木次郎.	—	—	国内	歯科薬物療法 1998;17:95-122.	—
2.5 9)	カルバペネム系抗生物質の意義 - Meropenemを中心として-.	小林宏行, 原耕平, 熊澤浄一.	—	—	国内	Jpn. J. Antibiotics 1995;48:1281-1294.	—
2.5 10)	総説[最新の抗菌薬XXV] Imipenem/Cilastatin sodium.	真下啓明.	—	—	国内	Jpn. J. Antibiotics 1987;40:1713-1723.	—
2.5 11)	総説[最新の抗菌薬XLVI] Panipenem/Betamipron.	島田馨.	—	—	国内	Jpn. J. Antibiotics 1994;47:219-244.	—
2.5 12)	慢性気道感染症に対する panipenem/betamipron と imipenem/cilastatin の薬効比較試験.	原耕平, 武部和夫, 島田馨, 柴孝也, 小林宏行, 松本文夫ほか.	—	—	国内	Chemotherapy (Tokyo)1992 ;40 :613-637.	—
2.5 13)	慢性気道感染症に対するmeropenem と imipenem/cilastatin sodium の薬効比較試験成績.	原耕平, 斎藤玲, 武部和夫, 斎藤篤, 谷本普一, 小林宏行ほか.	—	—	国内	Chemotherapy (Tokyo)1992 ;40 :1426-1450.	—
2.5 14)	慢性気道感染症に対するbiapenem と imipenem/cilastatin の臨床的有用性に関する比較試験.	松本文夫, 斎藤玲, 渡辺彰, 島田馨, 谷本普一, 小林宏行ほか.	—	—	国内	日本化学療法学会雑誌 1995 ;43 :63-84.	—
2.5 15)	呼吸器感染症 2) 緑膿菌気道感染症 .	中谷龍王.	—	—	国内	緑膿菌の今日的意味(医薬ジャーナル社);1996:112-123.	—
2.5 16)	緑膿菌感染症とバイオフィルム 1) 慢性呼吸器感染症.	河合伸, 小林博之.	—	—	国内	緑膿菌の今日的意味(医薬ジャーナル社);1996 :180-190.	—

資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種 類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
2.5 17)	抗生物質感受性状況調査報告2000.	院内感染対策研 究会監修, (財) 医 療情報システム開 発センター編.	—	—	国内	じほう;2000:II-1- 4.	—