

メロペン[®]点滴用バイアル 0.25 g、
メロペン[®]点滴用バイアル 0.5 g、
メロペン[®]点滴用キット 0.5 g
に関する資料

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は大日本住友製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

大日本住友製薬株式会社

メロペネム水和物
製造販売承認事項一部変更承認申請
(発熱性好中球減少症)

CTD 第 1 部

1.4 特許状況

大日本住友製薬株式会社

特許状況

物質について特許第 1521360 号として登録されている。

メロペネム水和物
製造販売承認事項一部変更承認申請
(発熱性好中球減少症)

CTD 第 1 部

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大日本住友製薬株式会社

目次

1. 起原又は発見の経緯.....	3
1.1 メロペネム水和物のプロフィール.....	3
1.2 発熱性好中球減少症患者を対象とした臨床開発の背景.....	3
2. 開発の経緯	4
2.1 海外での FN を対象とした開発の経緯.....	4
2.2 国内での FN を対象とした開発の経緯.....	4
2.2.1 非臨床試験.....	5
2.2.2 第 I 相試験	5
2.2.3 [REDACTED]	5
2.2.4 第 III 相試験.....	7
2.2.5 海外試験の再解析.....	7
3. 特長及び有用性	8
3.1 非臨床試験成績からみた特長及び有用性.....	8
3.2 臨床試験成績からみた特長及び有用性.....	8
4. 引用文献	11

1. 起原又は発見の経緯

1.1 メロペネム水和物のプロフィール

メロペネム水和物 (Meropenem Hydrate; MEPM) は住友製薬 (現、大日本住友製薬) で開発したカルバペネム系抗菌薬である。一般にカルバペネム系化合物はヒト腎のデヒドロペプチダーゼ-I (Dehydropeptidase-I; DHP-I) により代謝されて抗菌活性を失うため、生体内での安定性が悪いが、MEPM はカルバペネム骨格の 1 位に β -メチル基を導入することによって DHP-I に対する安定性を獲得した。さらに 2 位にジメチルカルバモイルピロリジニル基を硫黄原子を介して導入することによって、特に *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌に対して強力な抗菌活性を獲得するとともに、腎毒性・中枢毒性が軽減化された。

国内では 1995 年 6 月に各種適応菌種及び適応感染症を効能・効果として製造承認を取得し、その後、2004 年 4 月に小児の用法・用量の追加及び化膿性髄膜炎の効能追加に係る承認事項一部変更承認を取得した。また、2004 年 9 月には初回承認事項に係る再審査結果の通知を受け、その有効性と安全性が確認されている。現在、メロペン[®]の商標の下でメロペン[®]点滴用バイアル 0.25 g、メロペン[®]点滴用バイアル 0.5 g 及びメロペン[®]点滴用キット 0.5 g が上市されている。

1.2 発熱性好中球減少症患者を対象とした臨床開発の背景

血液疾患 (造血器腫瘍や再生不良性貧血など) では疾患自体又はがん化学療法などの治療に伴い好中球数が減少し、発熱をきたすことが多いことが知られている。好中球減少時の発熱の原因として、病原微生物に対する生体反応、薬剤性発熱、腫瘍熱、輸血による発熱反応などがあるが、非感染性の発熱を除外したものが発熱性好中球減少症 (Febrile Neutropenia; FN) と定義されている^{文献 1)}。FN 患者での血液培養陽性率は 10%前後で、臨床的に感染巣の明らかなものが 10~20%存在する。70~80%は原因不明の発熱であるが、抗菌薬の経験的治療により 60~70%が改善する^{文献 1)}。また、固形がんにおいても化学療法の合併症として、10~50%の固形がん患者で FN を合併すると言われている^{文献 2)}。

好中球減少時の発熱は、敗血症疑いや不明熱とされていたが、現在では米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America; IDSA) から FN 治療ガイドラインが公表されており^{文献 3)}、国内でも日本版ガイドラインが公表されている^{文献 4)}。これらのガイドラインでは、カルバペネム系を含む抗菌薬・抗真菌薬による FN 治療が推奨されているが、国内では FN の適応を有する抗菌薬は 2004 年に FN を適応症として承認されたセフェピム塩酸塩水和物 (Cefepime Dihydrochloride Hydrate; CFPM) のみである。

MEPM はカルバペネム系抗菌薬の特長である広域な抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、FN の原因菌として重要なグラム陰性菌及びグラム陽性菌の臨床分離株に対して優れた抗菌力を示す。また、CFPM は小児適応を有していないが、MEPM は国内で一般感染症を適応症とした小児用法・用量を取得しており、小児 FN 患者を対象とする適応症追加が可能と考えられた。以上のことから、MEPM は FN に対して有用性の高い薬剤であると考え、FN の効能追加を検討すべきと考えた。

2. 開発の経緯

MEPM の開発に当たり、住友製薬（現、大日本住友製薬）はイギリスの ICI Pharmaceuticals 社（現、AstraZeneca 社）と 19 年 に を締結した。その後、 を共同で行うと共に、住友製薬で製造したサンプルを用いて非臨床試験を 開始した。また、国内及びアジアでは住友製薬が、それ以外の国では ICI Pharmaceuticals 社が臨床開発を行った。

2.1 海外での FN を対象とした開発の経緯

本剤の海外での臨床試験は 19 年から開始され、現在、全世界 100 カ国以上で承認されている。また、イギリス、ドイツ、イタリア、フランス、スペインなどの 92 カ国では FN の適応を取得しており、うち 11 カ国では小児適応についても承認されている。海外で FN の効能を取得するために実施された比較試験は以下の 3 試験である。

表 1 海外で実施された FN を対象とした臨床試験

試験名／識別子／ 資料番号	試験のデザイン及び対照の 種類	試験実施者	試験期間
海外比較試験 1／194660/0500／ 5.3.5.1-01	セフトジジム水和物 (Ceftazidime Hydrate; CAZ) 対照、無作為割付、 非盲検、多施設共同、並行 群間比較	ICI Pharmaceuticals 社	19 年 月 ～ 19 年 月
海外比較試験 2／3591US/0014 ／5.3.5.1-02	CAZ 対照、無作為割付、二 重盲検、多施設共同、並行 群間比較	ICI Pharmaceuticals 社	19 年 月 ～ 19 年 月
海外比較試験 3／3591IL/0062／ 5.3.5.1-03	CAZ+アミカシン硫酸塩対 照、無作為割付、非盲検、 多施設共同、並行群間比較	European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; EORTC	19 年 月 ～ 19 年 月

2.2 国内での FN を対象とした開発の経緯

FN の効能追加に係る開発の経緯を図 1 に示した。

第 I 相高用量反復 投与試験	
対面助言	
国内第 III 相試験	

図 1 開発の経緯図

2.2.1 非臨床試験

国内での成人及び小児領域の承認申請で提出した資料に追加して、今回の FN を対象とした開発に際して新たに実施した非臨床試験はない。

2.2.2 第 I 相試験

国内では 19 年 に第 I 相試験を開始した。また、FN の効能追加を目的とした国内第 III 相試験実施に先立ち、20 年 月 より、1 回 1 g、1 日 3 回 5 日間反復点滴静脈内投与での薬物動態及び安全性を検討する目的で、健康成人男性志願者を対象として第 I 相高用量反復投与試験を実施した。その結果、血漿中 MEPM 濃度に蓄積性はみられず、また、安全性に問題はなかった。

2.2.3

に先立ち 20 年 月に医薬品医療機器総合機構と 相談を実施した。相談項目は、 相談での助言内容は次のとおりである。

相談項目は、
相談での助言内容は次のとおりである。

相談項目は、
相談での助言内容は次のとおりである。

少なくとも発現率 3%程度の副作用が確認できるように 100 例以上での評価が必要であると考え。なお、より多くの症例数を確保する手段として、より多くの医療機関を治験実施施設とすることも一案と考える。しかしながら、申請前に十分な症例数を確保し、安全性を評価することには限界があると考えられることから、相談者も認識しているように、製造販売後調査などによって本剤の安全性データを補完する必要があると考える。

2.2.4 第 III 相試験

対面助言の内容に基づき実施した試験の概略は以下のとおりである。

治験の標題	SM-7338 の発熱性好中球減少症に対する臨床試験＜第 3 相段階＞
被験薬名：一般名	SM-7338：メロペネム水和物
対象疾患	発熱性好中球減少症
試験デザイン	非盲検、無対照
目的	発熱性好中球減少症患者を対象として、SM-7338 の有効性、安全性及び薬物動態を検討する。
用法・用量	用法：1 日 3 回、30 分以上かけて点滴静脈内投与した。投与間隔は 8 時間とした。投与期間は 7 日間とし、治験責任医師又は治験分担医師の判断により最長 14 日間まで可とした。 用量：成人（同意取得時の年齢が 16 歳以上）1 g/回 小児（同意取得時の年齢が 15 歳以下）20 mg/kg/回 体重が 50 kg 以上の場合は、成人と同じ投与量（1 回 1 g）とした。また、治験責任医師又は治験分担医師の判断により 1 回 40 mg/kg 投与も可とし、体重が 25 kg 以上の場合は、1 回 40 mg/kg に替えて成人の投与量（1 回 1 g）を用いることとした。治験途中で投与量に変更しないこととした。
対象集団	28 日齢以上 80 歳未満の FN の入院患者
試験期間	20 年 月～20 年 月
総登録数／目標登録数	107 例／110 例
有効性解析対象集団の例数	成人；100 例 小児；6 例
結論	MEPM は成人及び小児 FN 被験者に対して解熱効果を示した。また、成人及び小児 FN 被験者いずれに対しても安全性に大きな問題はなかった。

2.2.5 海外試験の再解析

2.1 項に記載したとおり、FN の効能取得を目的として海外では実薬対照比較試験 3 試験が実施されている。これらのうち ICI Pharmaceuticals 社が実施した海外比較試験 1 及び海外比較試験 2 については、体温などの詳細なデータが入手できたため、国内第 III 相試験の評価基準に従って再解析を行ない、有効性評価の一部として利用した。

3. 特長及び有用性

MEPM は、他のカルバペネム系抗菌薬と同様に、 β -ラクタム系抗菌薬の中で最も広い抗菌スペクトラムと極めて強い殺菌的な抗菌力を有する薬剤である。またイミペネム水和物 (Imipenem Hydrate; IPM) 及びパニペネムとは異なり、その構造中に 1β -メチル基及び弱塩基性の 2 位側鎖を有し、カルバペネム系抗菌薬の中でも特徴的な抗菌プロファイルを有する。特に *P. aeruginosa*、*Haemophilus influenzae* などグラム陰性菌に対する抗菌活性は既存のカルバペネム系抗菌薬の中で最も強いことが知られている。また、安全性の観点からも 2 位側鎖塩基性の低減により、中枢毒性及び腎毒性が顕著に軽減され、腎毒性低減剤の配合が不要、かつ中枢毒性の弱いカルバペネム系抗菌薬として臨床的に高い評価を受けている。

3.1 非臨床試験成績からみた特長及び有用性

(これまでの承認申請において明らかにされた特長及び有用性)

- 1) 嫌気性菌を含むグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対し、幅広い抗菌スペクトラムと極めて強い抗菌活性を示し、その作用は殺菌的である。
- 2) FN の原因菌として特に重要なグラム陰性菌 (*Escherichia coli*、*Klebsiella* spp. 及び *P. aeruginosa*) の臨床分離株に対して優れた抗菌力を示し、同じく重要なグラム陽性菌 (Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA)、Methicillin-susceptible *Staphylococcus epidermidis* (MSSE) 及び *Enterococcus faecalis*) に対しても優れた抗菌力を示す。
- 3) 各種 β -ラクタマーゼに対する高い安定性を反映して、*Stenotrophomonas maltophilia* を除く検討したすべての β -ラクタマーゼ産生菌に対して強い抗菌力を示す。
- 4) *P. aeruginosa* の IPM 耐性菌及び CAZ 耐性菌は、MEPM に対して弱い耐性しか示さない。
- 5) 欧米で分離された各種臨床分離株の MEPM に対する感受性は、国内で分離された臨床分離株の感受性と概ね同じである。
- 6) 単回・反復投与毒性試験、生殖・発生毒性試験、遺伝毒性試験などで、特に問題となる所見は認められない。
- 7) 高用量投与でも痙攣は誘発されず、中枢毒性は類薬に比べ弱い。
- 8) 腎毒性を他剤と比較検討した結果、ラットではセフォタキシムナトリウム、CAZ と差はなく、サルでは IPM より軽度である。

3.2 臨床試験成績からみた特長及び有用性

[薬物動態]

- 1) MEPM の血漿中濃度推移は、成人では日本人健康成人、日本人 FN 患者、欧米人健康成人、欧米人 FN 患者及び欧米人感染症患者で類似していると考えられた。同様に小児では、日本人感染症患者、日本人 FN 患者、欧米人感染症患者で大きく異なるものでは

ないと考えられた。

[有効性]

- 2) 以下の理由から、MEPM（1回1gを1日3回）単剤によるFNの経験的治療は、国内成人FNに対する効果が期待できる。
 - a) 国内第III相試験での成人における投与4日目までの解熱効果（有効率）は、海外比較試験1及び海外比較試験2のMEPM群及びCAZ群と比べ同様の結果であり、その結果は、好中球数の寄与が少ないと考えられる状態においても同様に示された。
 - b) MEPMは、一般的にFN患者から分離頻度が高い菌に対して有効であり、また、医療現場で通常FNとして認識されている集団（推定原因菌が同定され治療が行われた症例及び推定原因菌が同定されずに経験的治療が行われた症例）に対して有効であった。
 - c) 医師主導の研究結果として、MEPMを含むカルバペネム系抗菌薬が、国内でFNの適応を取得しているCFPMとアミノ配糖体との併用と同様の臨床効果であったとの報告がされており^{文献5)}、また、国内第III相試験の臨床評価基準を設定するに当たり参考にした日本FN研究グループの1次研究の結果では、CFPMの投与4日目の臨床効果は32.6%（31/95例）であった^{文献6)}。
- 3) MEPM（1回20 mg/kg又は40 mg/kgを1日3回）単剤によるFNの経験的治療は、国内小児FNに対する効果が期待できる。

海外比較試験3では、小児での臨床効果（有効率）は成人での臨床効果（有効率）より高い結果が示され、また、MEPM特定使用成績調査（小児）においてFNに該当する可能性のある症例を抽出して検討した結果、国内小児FN患者に対し、MEPMは有効であることを示唆するデータが得られた。

[安全性]

- 4) 国内第III相試験において成人FN患者にMEPM1回1gを、1日3回合計3g点滴静脈内投与したときの安全性は、以下の点から大きな問題はないと考えられる。
 - a) 臨床検査値の異常変動に関する有害事象が多く認められたが、その多くは基礎疾患やその治療のがん化学療法によるものであった。また、中枢神経系に関する有害事象（痙攣、意識障害など）は認められなかった。
 - b) 副作用の多くは肝機能に関する事象であり、重度の事象は認められなかった。
 - c) 死亡を含む重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、中止に至った有害事象はすべて副作用と判定されたが、MEPM投与中止後にいずれも回復した。
 - d) 未知の副作用が6事象認められたが、いずれも軽度あるいは中等度であり、MEPMの投与を中止することなく回復した。

- e) 発現割合が高かった「下痢」及び「発疹」は、初回承認時までの臨床試験合計及び使用成績調査累計より発現割合が高かったが、いずれも軽度あるいは中等度であり、すべて回復した。
- 5) 小児 FN 患者への安全性は既適応取得済みの小児一般感染症患者などと同様である。
特定使用成績調査（小児）の安全性解析対象例より抽出した FN に該当する可能性のある症例（77 例）での副作用発現割合は、FN に該当する可能性のある症例以外の副作用発現割合と同様であった。
- 6) 国内第 III 相試験で投与中止に至った副作用として「肝機能異常」及び「発疹」が認められた。これらに関して、すでに使用上の注意の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「その他の副作用」及び「小児等への投与」の項で注意喚起を行っている。

4. 引用文献

- 1) 田村 和夫. 2.発熱性好中球減少症—治療ガイドライン—. In : 正岡 徹編. 発熱性好中球減少症. 東京 : 医薬ジャーナル社 ; 2005. p.12-18. 【5.4-02】
- 2) 宮崎 昌樹、福岡 正博. 10.固形がん治療中の発熱性好中球減少症. In : 正岡 徹編. 発熱性好中球減少症. 東京 : 医薬ジャーナル社 ; 2005. p.74-79. 【5.4-03】
- 3) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002; 34: 730-751. 【5.4-04】
- 4) Masaoka T. Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: Executive summary. Clin Infect Dis 2004; 39: S49-52. 【5.4-21】
- 5) Tamura K, Matsuoka H, Tsukada J, Masuda M, Ikeda S, Matsuishi E, et al. Cefepime or carbapenem treatment for febrile neutropenia as a single agent is as effective as a combination of 4th-generation cephalosporin + aminoglycosides: Comparative study. Am J Hematol 2002; 71: 248-255. 【5.4-06】
- 6) Tamura K, Imajo K, Akiyama K, Suzuki K, Urabe A, Ohyashiki K, et al. Randomized trial of cefepime monotherapy or cefepime in combination with amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. Clin Infect Dis 2004; 39: S15-24. 【5.4-07】

メロペネム水和物
製造販売承認事項一部変更承認申請
(発熱性好中球減少症)

CTD 第 1 部

1.6 外国における使用状況等に関する資料

大日本住友製薬株式会社

1. 世界における承認取得状況

メロペネム水和物（Meropenem Hydrate; MEPM）は 1994 年 8 月にイタリアで最初に承認されて以来、日本を含む世界 104 カ国で承認・販売（日本、韓国、台湾、中国以外は AstraZeneca 社）されている（2008 年 10 月 14 日現在）。これらのうち、92 カ国で発熱性好中球減少症（Febrile Neutropenia; FN）の効能を取得しており、さらに 11 カ国では小児 FN に対する適応を取得している。各国の承認取得状況を表 1 に示す。

表 1 世界における承認取得状況

国名	販売名	承認年月日	FN の適応の有無	
			成人	小児
Argentina	MEROZEN	1995/10/26	○	—
Aruba	MERONEM	1995/10/17	○	—
Australia	MERONEM	1996/7/25	○	—
Austria	OPTINEM	1995/5/5	○	○
Bahrain	MERONEM	1996/7/1	○	—
Bangladesh	MERONEM	2001/2/19	○	—
Belarus	MERONEM	1996/8/26	○	—
Belgium	MERONEM	1996/2/5	○	○
Bolivia	MERONEM	2000/2/11	○	—
Bosnia and Herzegovina	MERONEM	2006/4/6	○	—
Brazil	MERONEM	1995/7/24	○	○
Bulgaria	MERONEM	1996/12/29	○	—
Canada	MERREM	1996/7/2	—	—
Chile	MERONEM	1997/8/21	○	—
China	MEPEM	1998/10/29	○	—
Colombia	MERONEM	1997/4/18	○	—
Costa Rica	MERONEM	1996/6/18	○	—
Croatia	MERONEM	1998/5/6	○	—
Cuba	MERONEM	2000/9/12	○	—
Curacao	MERONEM	1996/8/20	○	—
Cyprus	MERONEM	1997/5/26	○	—
Czech Republic	MERONEM	1995/9/20	○	—
Denmark	MERONEM	1995/1/3	—	—
Dominican Republic	MERONEM	1999/3/23	○	—
Ecuador	MERONEM	1999/1/12	○	—

表 1 世界における承認取得状況（続き）

国名	販売名	承認年月日	FN の適応の有無	
			成人	小児
Egypt	MERONEM	1999/4/8	○	—
El Salvador	MERONEM	1996/5/23	○	—
Estonia	MERONEM	1997/2/28	○	—
Finland	MERONEM	1995/2/27	○	—
France	MERONEM	1997/4/16	○	○
Georgia	MERONEM	2002/11/2	—	—
Germany	MERONEM	1995/5/9	○	—
Ghana	MERONEM	1997/7/21	○	—
Greece	MERONEM	1995/6/26	○	—
Guatemala	MERONEM	1995/11/20	○	—
Honduras	MERONEM	1997/5/21	○	—
Hong Kong	MERONEM	1996/4/1	○	—
Hungary	MERONEM	1995/10/10	○	—
Iceland	MERONEM	1995/10/1	○	—
India	MERONEM	2002/1/8	○	—
Indonesia	MERONEM	1996/10/4	○	—
Iran	MERONEM	2005/12/25	—	—
Iraq	MERONEM	2005/2/12	—	—
Ireland	MERONEM	1995/5/19	○	○
Israel	MERONEM	1997/2/11	○	—
Italy	MERREM	1994/8/29	○	○
Jamaica	MERONEM	1996/6/11	○	—
Kazakhstan	MERONEM	1997/10/10	○	—
Kenya	MERONEM	1997/11/26	○	—
Korea	MEROPEN	1996/3/11	○	—
Kuwait	MERONEM	1996/4/13	○	—
Latvia	MERONEM	1998/5/20	○	—
Libya	MERONEM	1997/6/26	○	—
Lithuania	MERONEM	1997/2/11	○	—
Luxembourg	MERONEM	1995/1/25	○	—
Macedonia	MERONEM	2004/11/29	—	—
Malaysia	MERONEM	1997/11/11	○	—

表 1 世界における承認取得状況（続き）

国名	販売名	承認年月日	FN の適応の有無	
			成人	小児
Malta	MERONEM	1996/7/1	○	—
Mauritius	MERONEM	1998/7/10	○	—
Mexico	MERONEM	1995/8/31	○	○
Namibia	MERONEM	2005/3/14	—	—
Netherlands	MERONEM	1995/6/13	○	○
New Zealand	MERREM	1995/9/21	○	—
Nicaragua	MERONEM	2001/9/20	○	—
Nigeria	MERONEM	2004/12/7	○	—
Norway	MERONEM	1997/4/24	○	—
Oman	MERONEM	1998/11/3	○	—
Pakistan	MERONEM	1996/1/4	○	—
Palestine	MERONEM	2002/5/21	○	—
Panama	MERONEM	2001/5/31	○	—
Paraguay	MEROZEN	1997/4/1	○	—
Peru	MERONEM	1996/7/16	○	—
Philippines	MERONEM	1997/11/20	○	—
Poland	MERONEM	1996/1/8	○	—
Portugal	MERONEM	1995/11/25	○	○
Qatar	MERONEM	2005/12/6	—	—
Romania	MERONEM	1998/6/16	○	—
Russia	MERONEM	1995/11/10	○	—
Saudi Arabia	MERONEM	1997/7/12	○	—
Serbia and Montenegro	MERONEM	1997/12/8	○	—
Singapore	MERONEM	1996/12/9	○	—
Slovakia	MERONEM	1995/12/21	○	—
Slovenia	MERONEM	1998/3/6	○	—
South Africa	MERONEM	1996/2/8	○	—
Spain	MERONEM	1995/6/1	○	○
Sri Lanka	MERONEM	1998/3/3	○	—
Sudan	MERONEM	2003/8/28	○	—
Sweden	MERONEM	1995/1/27	○	—
Switzerland	MERONEM	1995/12/28	○	—

表 1 世界における承認取得状況（続き）

国名	販売名	承認年月日	FN の適応の有無	
			成人	小児
Taiwan	MEPEM	1998/4/3	—	—
Tanzania	MERONEM	2003/7/1	○	—
Thailand	MERONEM	1998/1/16	○	○
Trinidad and Tobago	MERONEM	1996/4/17	○	—
Turkey	MERONEM	1996/2/1	○	—
Uganda	MERONEM	1999/2/15	○	—
UK	MERONEM	1995/1/19	○	—
Ukraine	MERONEM	1998/12/4	○	—
United Arab Emirates	MERONEM	1996/7/30	○	—
Uruguay	MERONEM	2001/9/24	○	—
USA	MERREM	1996/6/21	—	—
Venezuela	MERONEM	1998/5/13	○	—
Yemen	MERONEM	2005/10/10	—	—
Zimbabwe	MERONEM	1999/6/15	○	—

（2008 年 10 月 14 日現在の情報：Periodic Safety Update Report 2007 年 10 月 5 日版、AstraZeneca 社資料、韓国、中国、台湾添付文書から引用）

2. 主要な承認国における効能・効果 及び 用法・用量の概略

イギリス、イタリア、韓国及びアメリカで承認されている効能・効果、用法・用量、剤形・含量を表2に示す。

表2 イギリス、イタリア、韓国及びアメリカで承認されている効能・効果、
用法・用量、及び剤形・含量

国名	剤形	効能・効果	用法・用量
イタリア	500 mg 1,000 mg	肺炎、尿路感染症、子宮内膜炎や骨盤内炎症性疾患などの産婦人科領域感染症、皮膚・軟部組織感染症	成人：8時間ごとに500 mg (iv) 小児（3ヵ月～12歳）：8時間ごとに10～20 mg/kg（体重50 kgを超える場合は成人の用量を用いる）
		院内肺炎、腹膜炎、敗血症	成人：8時間ごとに1 g (iv) 小児（3ヵ月～12歳）：8時間ごとに10～20 mg/kg（体重50 kgを超える場合は成人の用量を用いる）
		好中球減少症患者における推定感染症	成人：8時間ごとに1 g (iv) 小児（3ヵ月～12歳）：8時間ごとに20 mg/kg（体重50 kgを超える場合は成人の用量を用いる）
		嚢胞性線維症	成人：8時間ごとに2 g 小児（3ヵ月～12歳）：8時間ごとに40 mg/kg
		化膿性髄膜炎	成人：8時間ごとに2 g 小児（3ヵ月～12歳）：8時間ごとに40 mg/kg
イギリス	500 mg 1,000 mg	肺炎、尿路感染症、子宮内膜炎などの産婦人科領域感染症、皮膚・皮膚組織感染症	成人：8時間ごとに500 mg (iv) 小児（3ヵ月～12歳）：8時間ごとに10～20 mg/kg（体重50 kgを超える場合は成人の用量を用いる）
		院内肺炎、腹膜炎、好中球減少症患者における推定感染症（成人）、敗血症	成人：8時間ごとに1 g (iv) 小児（3ヵ月～12歳）：8時間ごとに10～20 mg/kg（体重50 kgを超える場合は成人の用量を用いる）
		嚢胞性線維症	成人：8時間ごとに最大2 gまで 小児（4～18歳）：8時間ごとに25～40 mg/kg
		化膿性髄膜炎	成人：8時間ごとに2 g 小児（3ヵ月～12歳）：8時間ごとに40 mg/kg

表2 イギリス、イタリア、韓国及びアメリカで承認されている効能・効果、
用法・用量、及び剤形・含量（続き）

国名	剤形	効能・効果	用法・用量
韓国	250 mg 500 mg	表在性化膿性疾患（蜂巣炎、リンパ節炎、肛門周囲膿瘍）、外科・整形外科領域の感染症（骨髓炎、関節炎、創感染）、呼吸器感染症（肺炎、扁桃周囲膿瘍、慢性気管支炎、気管支拡張症、慢性呼吸器疾患の2次感染、肺化膿症、膿胸）、尿路感染症（腎盂腎炎、複雑性膀胱炎）、肝・胆道感染症（胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍）、産婦人科領域の感染症（子宮付属器炎、子宮内感染、骨盤死腔炎、子宮傍結合織炎）、耳鼻科領域の感染症（中耳炎、副鼻腔炎）	成人：1日0.5～1gを2～3回に分割
		肺炎、腹膜炎、好中球減少症患者における推定感染症、敗血症	成人：8時間ごとに1g
		嚢胞性繊維症	成人：8時間ごとに2g
		化膿性髄膜炎	成人：8時間ごとに2g 小児（生後3ヵ月以上）：8時間ごとに40 mg/kg
アメリカ	500 mg 1,000 mg	皮膚・皮膚組織感染症	成人：8時間ごとに500 mg 小児（生後3ヵ月以上）：8時間ごとに10 mg/kg（体重50 kgを超える場合は8時間ごとに500 mg）
		腹腔内感染症	成人：8時間ごとに1g 小児（生後3ヵ月以上）：8時間ごとに20 mg/kg（体重50 kgを超える場合は8時間ごとに1g）
		化膿性髄膜炎（生後3ヵ月以上の小児のみ）	8時間ごとに40 mg/kg（体重50 kgを超える場合は8時間ごとに2g）

3. 英国、イタリアの添付文書

発熱性好中球減少症を適用症として含む代表的な添付文書として、英国、イタリアの添付文書及びその邦訳を添付した。

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS
MERONEM
FOR INTRAVENOUS ADMINISTRATION

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Meropenem IV.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Vial for IV injection or infusion	Meropenem 500 mg	Meropenem 1000 mg
Active ingredient:		
Meropenem trihydrate	570 mg	1140 mg
equivalent to anhydrous meropenem	500 mg	1000 mg

For excipients, see 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for injection or infusion.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic Indications

Meropenem IV is indicated for treatment, in adults and children, of the following infections caused by single or multiple bacteria sensitive to meropenem.

- Pneumonias and nosocomial pneumonias
- Urinary tract infections
- Intra-abdominal infections
- Gynaecological infections, such as endometritis.
- Skin and skin structure infections
- Meningitis
- Septicaemia
- Empiric treatment, for presumed infections in adult patients with febrile neutropenia, used as monotherapy or in combination with anti-viral or anti-fungal agents.

Meropenem has proved efficacious alone or in combination with other antimicrobial agents in the treatment of polymicrobial infections.

Intravenous meropenem has been used effectively in patients with cystic fibrosis and chronic lower respiratory tract infections, either as monotherapy or in combination with other antibacterial agents. Eradication of the organism was not always established.

There is no experience in paediatric patients with neutropenia or primary or secondary immunodeficiency.

4.2 Posology and Method of Administration

Adults

The dosage and duration of therapy shall be established depending on type and severity of infection and the condition of the patient.

The recommended daily dosage is as follows:-

500 mg IV every 8 hours in the treatment of pneumonia, UTI, gynaecological infections such as endometritis, skin and skin structure infections.

1 g IV every 8 hours in the treatment of nosocomial pneumonias, peritonitis, presumed infections in neutropenic patients, septicaemia.

In cystic fibrosis, doses up to 2 g every 8 hours have been used; most patients have been treated with 2 g every 8 hours.

In meningitis the recommended dosage is 2 g every 8 hours.

As with other antibiotics, particular caution is recommended in using meropenem as monotherapy in critically ill patients with known or suspected *Pseudomonas aeruginosa* lower respiratory tract infection.

Regular sensitivity testing is recommended when treating *Pseudomonas aeruginosa* infection.

Dosage Schedule for Adults with Impaired Renal Function

Dosage should be reduced in patients with creatinine clearance less than 51 ml/min, as scheduled below.

Table 1

Creatinine Clearance (ml/min)	Dose (based on unit doses of 500 mg, 1 g, 2 g)	Frequency
26 to 50	one unit dose	every 12 hours

Creatinine Clearance (ml/min)	Dose (based on unit doses of 500 mg, 1 g, 2 g)	Frequency
10 to 25	one-half unit dose	every 12 hours
<10	one-half unit dose	every 24 hours

Meropenem is cleared by haemodialysis; if continued treatment with Meronem is necessary, it is recommended that the unit dose (based on the type and severity of infection) is administered at the completion of the haemodialysis procedure to restore therapeutically effective plasma concentrations.

There is no experience with the use of Meronem in patients under peritoneal dialysis.

Dosage in Adults with Hepatic Insufficiency

No dosage adjustment is necessary in patients with hepatic insufficiency (see Section 4.4).

Elderly Patients

No dosage adjustment is required for the elderly with normal renal function or creatinine clearance values above 50 ml/min.

Children

For children over 3 months and up to 12 years of age the recommended dose is 10 to 20 mg/kg every 8 hours depending on type and severity of infection, susceptibility of the pathogen and the condition of the patient. In children over 50 kg weight, adult dosage should be used.

For children aged 4 to 18 years with cystic fibrosis, doses ranging from 25 to 40 mg/kg every 8 hours have been used to treat acute exacerbations of chronic lower respiratory tract infections.

In meningitis the recommended dose is 40 mg/kg every 8 hours.

There is no experience in children with renal impairment.

Method of Administration

Meronem IV can be given as an intravenous bolus injection over approximately 5 minutes or by intravenous infusion over approximately 15 to 30 minutes using the specific available presentations.

Meronem IV to be used for bolus intravenous injection should be constituted with sterile Water for Injections (5 ml per 250 mg meropenem). This provides an approximate concentration of 50 mg/ml. Constituted solutions are clear, and colourless or pale yellow.

Meropenem IV for intravenous infusion may be constituted with compatible infusion fluids (50 to 200 ml) (see Sections 6.2 and 6.4).

4.3 Contraindications

Meropenem is contraindicated in patients who have demonstrated hypersensitivity to this product.

4.4 Special Warnings and Special Precautions for Use

There is some clinical and laboratory evidence of partial cross-allergenicity between other carbapenems and beta-lactam antibiotics, penicillins and cephalosporins. As with all beta-lactam antibiotics, rare hypersensitivity reactions have been reported (see Section 4.8). Before initiating therapy with meropenem, careful inquiry should be made concerning previous hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. Meropenem should be used with caution in patients with such a history. If an allergic reaction to meropenem occurs, the drug should be discontinued and appropriate measures taken.

Use of Meropenem in patients with hepatic disease should be made with careful monitoring of transaminase and bilirubin levels.

As with other antibiotics, overgrowth of non-susceptible organisms may occur and, therefore, continuous monitoring of each patient is necessary.

Use in infections caused by methicillin resistant staphylococci is not recommended.

Rarely, pseudomembranous colitis has been reported on Meropenem as with practically all antibiotics and may vary in severity from slight to life-threatening. Therefore, antibiotics should be prescribed with care for individuals with a history of gastro-intestinal complaints, particularly colitis.

It is important to consider the diagnosis of pseudomembranous colitis in the case of patients who develop diarrhoea in association with the use of Meropenem. Although studies indicate that a toxin produced by *Clostridium difficile* is one of the main causes of antibiotic-associated colitis, other causes should be considered.

The co-administration of Meropenem with potentially nephrotoxic drugs should be considered with caution. For dosage see Section 4.2.

Meropenem may reduce serum valproic acid levels. Sub-therapeutic levels may be reached in some patients.

Paediatric use

Efficacy and tolerability in infants under 3 months old have not been established; therefore, Meronem is not recommended for use below this age. There is no experience in children with altered hepatic or renal function.

4.5 Interactions with Other Medicaments and Other Forms of Interaction

Probenecid competes with meropenem for active tubular secretion and thus inhibits the renal excretion, with the effect of increasing the elimination half-life and plasma concentration of meropenem. As the potency and duration of action of Meronem dosed without probenecid are adequate, the co-administration of probenecid with Meronem is not recommended.

The potential effect of Meronem on the protein binding of other drugs or metabolism has not been studied. The protein binding of Meronem is low (approximately 2%) and therefore no interactions with other compounds based on displacement from plasma proteins would be expected.

Meronem may reduce serum valproic acid levels. Subtherapeutic levels may be reached in some patients.

Meronem has been administered concomitantly with other medications without adverse pharmacological interactions. However, no other specific data regarding potential drug interactions is available (apart from probenecid as mentioned above).

4.6 Pregnancy and Lactation**Pregnancy**

The safety of Meronem in human pregnancy has not been evaluated. Animal studies have not shown any adverse effect on the developing foetus. The only adverse effect observed in animal reproductive studies was an increased incidence of abortions in monkeys at 13 times the expected exposure in man. Meronem should not be used in pregnancy unless the potential benefit justifies the potential risk to the foetus. In every case, it should be used under the direct supervision of the physician.

Lactation

Meropenem is detectable at very low concentrations in animal breast milk. Meronem should not be used in breast-feeding women unless the potential benefit justifies the potential risk to the baby.

4.7 Effects on Ability to Drive and Use Machines

No data are available, but it is not anticipated that Meronem will affect the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable Effects

MeroneM is generally well tolerated. Adverse events rarely lead to cessation of treatment. Serious adverse events are rare.

Frequency

	System Order Class	MedDRA Term
Common (≥1% and < 10%)	Blood and lymphatic system disorders ¹	Thrombocythaemia.
	Nervous system disorders	Headache.
	Gastrointestinal disorders	Nausea, Vomiting, Diarrhoea, Abdominal Pain.
	Hepato-biliary disorders	Increases in serum Transaminases, Alkaline Phosphatase, Lactic Dehydrogenase.
	Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash, Pruritis
	General disorders and administration site conditions	Inflammation, Pain.
Uncommon (≥0.1% and < 1%)	Blood and lymphatic system disorders Hepato-biliary disorders	Eosinophilia, Thrombocytopenia Increases in Bilirubin
Rare (≥0.01% and < 0.1%)	Nervous system disorders	Convulsions ²
Not known	Blood and lymphatic system disorders	Leucopenia, Neutropenia, Agranulocytosis, Haemolytic Anaemia.
	Immune system disorders	Angioedema, Manifestations of Anaphylaxis
	Nervous system disorders	Paraesthesia
	Gastrointestinal disorders	Pseudomembranous Colitis
	Skin and subcutaneous tissue disorders	Urticaria, Erythema Multiforme, Steven-

System	Order Class	MedDRA Term
Meronem is generally well tolerated. Adverse events rarely lead to cessation of treatment. Serious adverse events are rare.		
Frequency		
General disorders and administration site conditions		Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis. Thrombophlebitis, Oral and Vaginal Candidiasis.

¹ A positive direct or indirect Coombs test may develop in some subjects; there have been reports of reduction in partial thromboplastin time.

²For convulsions, the incidence is calculated on exposures in patients with infections other than meningitis.

4.9 Overdosage

Accidental overdosage could occur during therapy, particularly in patients with renal impairment. Limited post-marketing experience indicates that adverse events following overdosage are consistent with the adverse event profile described in section 4.8. Treatment of overdosage should be symptomatic. In normal individuals, rapid renal elimination will occur; in subjects with renal impairment, haemodialysis will remove meropenem and its metabolite.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic Properties

Meropenem is a carbapenem antibiotic for parenteral use, that is relatively stable to human dehydropeptidase-1 (DHP-1) and therefore does not require the addition of an inhibitor of DHP-1.

Meropenem exerts its bactericidal action by interfering with vital bacterial cell wall synthesis. The ease with which it penetrates bacterial cell walls, its high level of stability to all serine beta-lactamases and its marked affinity for the Penicillin Binding Proteins (PBPs) explain the potent bactericidal action of meropenem against a broad spectrum of aerobic and anaerobic bacteria. Minimum bactericidal concentrations (MBC) are commonly the same as the minimum inhibitory concentrations (MIC). For 76% of the bacteria tested, the MBC:MIC ratios were 2 or less.

Meropenem is stable in susceptibility tests and these tests can be performed using normal routine methods. In vitro tests show that meropenem acts synergistically with various antibiotics. It has been demonstrated both in vitro and in vivo that meropenem has a post-antibiotic effect.

A single set of meropenem susceptibility criteria are recommended based on pharmacokinetics and correlation of clinical and microbiological outcomes with zone diameter and minimum inhibitory concentrations (MIC) of the infecting organisms.

Table 2

CATEGORISATION	METHOD OF ASSESSMENT	
	Zone Diameter (mm)	MIC breakpoints (mg/L)
Susceptible	≥ 14	≤ 4
Intermediate	12 to 13	8
Resistant	≤ 11	≥ 16

The in vitro antibacterial spectrum of meropenem includes the majority of clinically significant Gram-positive and Gram-negative, aerobic and anaerobic strains of bacteria, as shown below:

Gram-positive aerobes:

Bacillus spp., *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus liquifaciens*, *Enterococcus avium*, *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus spp.*, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus* (penicillinase negative and positive), *Staphylococci-coagulase-negative*; including, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus pneumoniae* (penicillin susceptible and resistant), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus equi*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus morbillorum*, *Streptococcus Group G*, *Streptococcus Group F*, *Rhodococcus equi*.

Gram-negative aerobes:

Achromobacter xylosoxidans, *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter Iwoffii*, *Acinetobacter baumannii*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas sobria*, *Aeromonas caviae*, *Alcaligenes faecalis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Brucella melitensis*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter koseri*, *Citrobacter amalonaticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter (Pantoea) agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia coli*, *Escherichia hermannii*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae* (including beta-lactamase positive and ampicillin resistant strains), *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* (including beta-lactamase positive, penicillin resistant and spectinomycin resistant strains), *Hafnia alvei*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*,

Proteus vulgaris, *Proteus penneri*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Providencia alcalifaciens*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Pseudomonas acidovorans*, *Salmonella spp.* including *Salmonella enteritidis/typhi*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia rubidaea*, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica*.

Anaerobic bacteria:

Actinomyces odontolyticus, *Actinomyces meyeri*, *Bacteroides-Prevotella-Porphyromonas spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides variabilis*, *Bacteroides pneumosintes*, *Bacteroides coagulans*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides capsillosis*, *Prevotella buccalis*, *Prevotella corporis*, *Bacteroides gracilis*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella bivia*, *Prevotella splachnicus*, *Prevotella oralis*, *Prevotella disiens*, *Prevotella rumenicola*, *Bacteroides ureolyticus*, *Prevotella oris*, *Prevotella buccae*, *Prevotella denticola*, *Bacteroides levii*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Bifidobacterium spp.*, *Bilophila wadsworthia*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium bifermentans*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium sporogenes*, *Clostridium cadaveris*, *Clostridium sordellii*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium clostridiiformis*, *Clostridium innocuum*, *Clostridium subterminale*, *Clostridium tertium*, *Eubacterium lentum*, *Eubacterium aerofaciens*, *Fusobacterium mortiferum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium varium*, *Mobiluncus curtisii*, *Mobiluncus mulieris*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus saccharolyticus*, *Peptococcus saccharolyticus*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus prevotii*, *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium avidum*, *Propionibacterium granulosum*.

Stenotrophomonas maltophilia, *Enterococcus faecium* and methicillin-resistant staphylococci have been found to be resistant to meropenem.

5.2 Pharmacokinetic Properties

A 30 minute intravenous infusion of a single dose of Meronem in healthy volunteers results in peak plasma levels of approximately 11 microgram/ml for the 250 mg dose, 23 microgram/ml for the 500 mg dose and 49 microgram/ml for the 1g dose.

However, there is no absolute pharmacokinetic proportionality with the administered dose both as regards C_{max} and AUC. Furthermore, a reduction in plasma clearance from 287 to 205 ml/min for the range of dosage 250 mg to 2 g has been observed.

A 5 minute intravenous bolus injection of Meronem in healthy volunteers results in peak plasma levels of approximately 52 microgram/ml for the 500 mg dose and 112 microgram/ml for the 1g dose.

Intravenous infusions of 1 g over 2 minutes, 3 minutes and 5 minutes were compared in a three-way crossover trial. These durations of infusion resulted in peak plasma levels of 110, 91 and 94 microgram/ml, respectively.

After an IV dose of 500 mg, plasma levels of meropenem decline to values of 1 microgram/ml or less, 6 hours after administration.

When multiple doses are administered at 8 hourly intervals to subjects with normal renal function, accumulation of meropenem does not occur.

In subjects with normal renal function, meropenem's elimination half-life is approximately 1 hour.

Plasma protein binding of meropenem is approximately 2%.

Approximately 70% of the administered dose is recovered as unchanged meropenem in the urine over 12 hours, after which little further urinary excretion is detectable. Urinary concentrations of meropenem in excess of 10 microgram/ml are maintained for up to 5 hours after the administration of a 500 mg dose. No accumulation of meropenem in plasma or urine was observed with regimens using 500 mg administered every 8 hours or 1 g administered every 6 hours in volunteers with normal renal function.

The only metabolite of meropenem is microbiologically inactive.

Meropenem penetrates well into most body fluids and tissues including cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis, achieving concentrations in excess of those required to inhibit most bacteria.

Studies in children have shown that the pharmacokinetics of Meronem in children are similar to those in adults. The elimination half-life for meropenem was approximately 1.5 to 2.3 hours in children under the age of 2 years and the pharmacokinetics are linear over the dose range of 10 to 40 mg/kg.

Pharmacokinetic studies in patients with renal insufficiency have shown the plasma clearance of meropenem correlates with creatinine clearance. Dosage adjustments are necessary in subjects with renal impairment.

Pharmacokinetic studies in the elderly have shown a reduction in plasma clearance of meropenem which correlated with age-associated reduction in creatinine clearance.

Pharmacokinetic studies in patients with liver disease have shown no effects of liver disease on the pharmacokinetics of meropenem.

5.3 Pre-clinical Safety Data

Animal studies indicate that meropenem is well tolerated by the kidney. In animal studies meropenem has shown nephrotoxic effects, only at high dose levels (500 mg/kg).

Effects on the CNS; convulsions in rats and vomiting in dogs, were seen only at high doses (>2000 mg/kg).

For an IV dose the LD₅₀ in rodents is greater than 2000 mg/kg. In repeat dose studies (up to 6 months) only minor effects were seen including a small decrease in red cell parameters and an increase in liver weight in dogs treated with doses of 500 mg/kg.

There was no evidence of mutagenic potential in the 5 tests conducted and no evidence of reproductive and teratogenic toxicity in studies at the highest possible doses in rats and monkeys; the no effect dose level of a (small) reduction in F₁ body weight in rat was 120 mg/kg. There was an increased incidence of abortions at 500 mg/kg in a preliminary study in monkeys.

There was no evidence of increased sensitivity to meropenem in juveniles compared to adult animals. The intravenous formulation was well tolerated in animal studies.

The sole metabolite of meropenem had a similar profile of toxicity in animal studies.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of Excipients

Meropenem for IV injection and infusion includes the excipient anhydrous sodium carbonate.

6.2 Incompatibilities

Meropenem should not be mixed with or added to other drugs.

Meropenem is compatible with the following infusion fluids:

- 0.9% Sodium Chloride solution
- 5% or 10% Glucose solution
- 5% Glucose solution with 0.02% Sodium Bicarbonate
- 5% Glucose solution with 0.9% Sodium Chloride
- 5% Glucose with 0.225% Sodium Chloride solution

5% Glucose with 0.15% Potassium Chloride solution
Mannitol 2.5% or 10% solution.

6.3 Shelf-Life

Meropenem has a shelf life of 4 years.

6.4 Special Precautions for Storage

Do not store above 30°C.
Do not freeze.

It is recommended to use freshly prepared solutions of Meropenem for IV injection and infusion. Reconstituted product should be used immediately and must be stored for no longer than 24 hours under refrigeration, only if necessary.

Diluent	Hours Stable up to	
	25°C	4°C
Solutions (1 to 20 mg/ml) prepared with:		
* 0.9% sodium chloride	8	48
* 5% glucose	3	14
* 5% glucose and 0.225% sodium chloride	3	14
* 5% glucose and 0.9% sodium chloride	3	14
* 5% glucose and 0.15% potassium chloride	3	14
* 2.5% or 10% mannitol intravenous infusion	3	14
* 10% glucose	2	8
* 5% glucose and 0.02% sodium bicarbonate intravenous infusion	2	8

Solutions of Meropenem should not be frozen.

6.5 Nature and Contents of Containers

Type 1 glass vials closed with halobutyl rubber stopper and sealed with an aluminium cap.

Packs for intravenous administration

Pack of 10 vials containing 500 mg or 1 g meropenem.

6.6 Instructions for Use/Handling

Refer to Section 4.2 "Posology and method Administration" above. Standard aseptic technique should be employed during constitution. Shake constituted solution before use.

All vials are for single use only.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca UK Limited
600 Capability Green,
Luton, LU1 3LU, UK.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

Meropenem IV 500 mg	– PL17901/0029
Meropenem IV 1 g	– PL17901/0030

9. DATE OF AUTHORISATION/RENEWAL OF AUTHORISATION

11 May 2001

10. DATE OF (PARTIAL) REVISION OF THE TEXT

5th July 2007

英国添付文書の和訳

製品特性概要
MERONEM 静注用

1. 製品名称

Meronem 静注用

2. 組成・性状

静脈内注射用又は点滴静注用バイアル	Meronem 500 mg	Meronem 1000 mg
以下の有効成分を含有		
メロペネム三水和物	570 mg	1140 mg
無水メロペネム当量	500 mg	1000 mg

賦形剤については 6.1 項を参照

3. 剤型

注射または点滴静注液用粉末

4. 臨床的特性

4.1 適応症

本剤は、成人及び小児において、メロペネムに感受性を示す単一又は複数の原因菌による以下の感染症治療に適応が認められる。

- ・肺炎及び院内肺炎
- ・尿路感染症
- ・腹腔内感染症
- ・子宮内膜炎などの産婦人科領域感染症
- ・皮膚・皮膚組織感染症
- ・化膿性髄膜炎
- ・敗血症
- ・単独療法、あるいは抗ウイルス薬又は抗真菌薬との併用療法による、発熱性好中球減少症の成人患者における推定感染症の経験的治療

複数菌による感染症の治療において、単独投与又は他の抗菌薬との併用投与による有効性が認められている。

メロペネムの静脈内投与は、単独療法又は他の抗菌薬との併用療法のいずれによっても、嚢胞性線維症及び慢性下気道感染症の患者で有効性を示している。除菌は必ずしも認められていない。

好中球減少症、原発性免疫不全症又は続発性免疫不全症を有する小児患者での投与経験はない。

4.2 用法・用量

＜成人への投与＞

用量及び投与期間は、感染症の種類や重症度、患者の状態に応じて設定すること。

1 日の推奨用量を以下に示す。

肺炎、尿路感染症、子宮内膜炎などの産婦人科領域感染症、皮膚・皮膚組織感染症の治療には、8 時間ごとに静脈内投与 500 mg とする。

院内肺炎、腹膜炎、好中球減少症の患者における推定感染症、敗血症の治療には、8 時間ごとに静脈内投与 1 g とする。

嚢胞性線維症では、8 時間ごとに最大 2 g の用量で投与されており、多くの患者は 8 時間ごとに 2 g で治療されている。

化膿性髄膜炎での推奨用量は 8 時間ごとに 2 g とする。

他の抗生物質の場合と同様、緑膿菌による下気道感染症が認められた又は疑われる重症患者に、メロペネムを単剤療法として使用する際には特に注意が必要である。

緑膿菌感染症の治療中には、感受性試験の定期的な実施が推奨される。

腎機能障害のある成人患者における投与計画

クレアチニンクリアランス値が 51 mL/min 未満の患者には、下表の計画に従い減量すること。

表 1

クレアチニークリアランス値 (mL/min)	用量 (500 mg、1 g、2 g の単位投与量を基準とした)	頻度
26～50	1 単位投与量	12 時間ごと
10～25	1/2 単位投与量	12 時間ごと
< 10	1/2 単位投与量	24 時間ごと

メロペネムは、血液透析により除去される。本剤による治療継続が必要な場合には、治療上有効な血漿中濃度を回復するため、血液透析処置を完了した後に、単位投与量（感染症の種類及び重症度に応じて）を投与することが推奨される。

腹膜透析を受けている患者での本剤の投与経験はない。

肝不全を有する成人患者における投与量

肝不全患者では、投与量の調整は不要である（4.4 項を参照）。

<高齢者への投与>

腎機能正常又はクレアチニークリアランス値が 50 mL/min を超える高齢者では、投与量の調整は不要である。

<小児などへの投与>

3 ヶ月から 12 歳までの小児に対する推奨用量は、感染症の種類及び重症度、病原菌の感受性、患者の状態に応じて、8 時間ごとに 10～20 mg/kg とする。体重 50 kg 以上の小児には、成人用量を投与すること。

4 歳から 18 歳の嚢胞性線維症の小児では、慢性下気道感染症が急性増悪した場合の治療に、8 時間ごとの用量範囲 25～40 mg/kg の投与が行われている。

化膿性髄膜炎での推奨用量は、8 時間ごとに 40 mg/kg とする。

腎障害のある小児での投与経験はない。

<用法>

本剤は、所定の投与法（specific available presentations）により約 5 分のボラス静注又は約 15～30 分の点滴静注によって投与できる。

本剤をボラス静注で投与する際には、注射液として滅菌水に溶解すること（メロペネ

ム 250 mg あたり 5 mL)。溶解液の濃度は約 50 mg/mL である。溶解液は透明で、無色又は淡黄色である。

本剤を点滴静注する際には、適合性のある輸液（50～200 mL）を用いて溶解してもよい（6.2 及び 6.4 項を参照）。

4.3 禁忌

本剤に対して過敏症の既往のある患者には禁忌である。

4.4 重要な基本的注意と慎重投与

他のカルバペネム系抗生物質とβ-ラクタム系抗生物質（ペニシリン類、セファロスポリン類）との間で、部分的交差アレルギー性を示すという臨床的、基礎的エビデンスが認められている。すべてのβ-ラクタム系抗生物質の場合と同じく、過敏性反応がまれに報告されている（4.8 項を参照）。メロペネムによる治療を開始する前に、β-ラクタム系抗生物質に対する過敏症反応の既往について十分な問診を行うこと。過敏症の既往のある患者には慎重に投与すること。メロペネムにアレルギー反応を呈した場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

肝疾患を有する患者に本剤を投与する際には、トランスアミナーゼ及びビリルビン値のモニタリングを十分に行うこと。

他の抗生物質と同様に、耐性菌の異常増殖が生じることがあるため、各患者には継続的なモニタリングを行うこと。

本剤の投与は、メチシリン耐性ブドウ球菌による感染症の場合には推奨されない。

ほとんどの抗生物質と同様に、本剤でも偽膜性大腸炎がまれに報告されており、軽度から生命にかかわるものまで重症度はさまざまであると考えられる。従って、胃腸系の病歴、特に大腸炎歴のある患者には、抗生物質の投与を慎重に行うこと。

本剤の投与を受けて下痢を発現した患者には、偽膜性大腸炎の診断を検討することが重要である。複数の研究で、*Clostridium difficile* によって産生される毒素が抗生物質関連大腸炎の主要な一因であることが示されているが、他の原因も考慮すること。

腎毒性の可能性がある薬物と本剤との併用については慎重に検討すること。用量については 4.2 項を参照のこと。

血清中バルプロ酸濃度を低下させることがあり、一部の患者では、治療濃度に達しない

可能性がある。

<小児などへの投与>

3 ヶ月未満の乳児での有効性及び忍容性は確立されていない。従って、3 ヶ月未満の乳児への本剤投与は推奨されない。肝機能又は腎機能に異常のある小児での投与経験はない。

4.5 他の薬物との相互作用及びその他の相互作用

プロベネシドは、能動的尿細管分泌においてメロペネムと競合することから、本剤の腎排泄を抑制するとともに、メロペネムの消失半減期を延長し、血漿中濃度を上昇させる作用を示す。本剤単独投与時の効力及び作用持続時間が十分な場合には、プロベネシドと本剤の同時投与は推奨されない。

他の薬物の蛋白結合又は代謝に及ぼす影響の可能性は調査されていない。本剤の蛋白結合率は低いため（約2%）、血漿蛋白結合置換による他の化合物との相互作用はないと考えられる。

血清中バルプロ酸濃度を低下させることがあり、一部の患者では、治療濃度を下まわる可能性がある。

他の薬物との同時投与による薬理的に有害な相互作用は認められていない。ただし、相互作用の可能性に関する特定のデータは他に入手していない（上記のプロベネシドを除く）。

4.6 妊婦、授乳婦への投与

<妊婦への投与>

ヒト妊婦での本剤の安全性は評価されていない。動物試験では、胎児への有害作用は示されていない。動物生殖試験で報告された有害作用は、ヒトでの想定投与量の13倍をサルに投与した際の流産発生率上昇のみであった。妊娠中は、有益性が胎児への危険性を上まわると考えられる場合を除き投与を控えること。どのような場合にも、医師の直接監督下で投与すること。

<授乳婦への投与>

動物乳では非常に低濃度のメロペネムが検出されている。母乳栄養中の女性には、有益性が乳児への危険性を上まわると考えられる場合を除き投与を控えること。

4.7 運転及び機械操作能力への影響

データは入手していないが、本剤が運転及び機械操作能力に影響を及ぼすことはない

考えられる。

4.8 副作用

本剤の忍容性は通常良好である。治療中止に至る有害事象、重篤な有害事象はまれである。	器官別大分類 (SOC)	MedDRA 用語
頻度		
一般的 (≥1%かつ<10%)	血液及びリンパ系障害 神経系障害 ¹ 胃腸障害 肝胆道系障害	血小板血症 頭痛 悪心、嘔吐、下痢、腹痛 血清トランスアミナーゼ、アルカリホスファターゼ及び乳酸脱水素酵素増加
	皮膚及び皮下組織障害 全身障害及び投与局所様態	発疹、そう痒症 炎症、疼痛
少数 (≥0.1%かつ<1%)	血液及びリンパ系障害 肝胆道系障害	好酸球増加症、血小板減少症 ビリルビン増加
まれ (≥0.01%かつ<0.1%)	神経系障害	痙攣 ²
不明	血液及びリンパ系障害 免疫系障害 神経系障害 胃腸障害 皮膚及び皮下組織障害 全身障害及び投与局所様態	白血球減少症、好中球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血 血管浮腫、アナフィラキシー様症状、錯感覚 偽膜性大腸炎 蕁麻疹、多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症 血栓性静脈炎、口腔カンジダ症、膣カンジダ症

¹一部の患者では直接又は間接クームス試験陽性となることがあり、部分トロンボプラスチン時間短縮が数例報告されている。

²痙攣の発生率は、化膿性髄膜炎以外の感染症患者への投与時について算出している。

4.9 過量投与

特に腎障害のある患者では、治療中に偶発的過量投与が生じる可能性がある。少数の市販後報告からは、過量投与後の有害事象は4.8項に記載した有害事象プロファイルと一致することが示されている。過量投与の治療は対症療法で行うこと。健常成人では速やかに腎排泄されるが、腎機能障害のある患者では、メロペネム及びその代謝物は血液透析によって除去することになる。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

メロペネムは非経口投与用のカルバペネム系抗生物質であり、ヒト腎デヒドロペプチダ

ーゼー I (DHP- I) に比較的安定であるため、DHP-1 阻害薬の併用は不要である。

メロペネムは、生菌の細胞壁合成を阻害することで、殺菌作用を示す。メロペネムが好気性菌及び嫌気性菌からなる広い抗菌スペクトルに対して強力な殺菌作用を示すのは、細菌細胞壁に容易に浸透し、すべてのセリン-β-ラクタマーゼに対する高い安定性とペニシリン結合蛋白 (PBP) への高い親和性を有するためである。最小殺菌濃度 (MBC) は、一般に最少発育阻止濃度 (MIC) と同等である。調べた細菌の 76% で、MBC 対 MIC 比は 2 以下であった。

メロペネムは感受性試験において定常的であり、試験は通常のルーチンの手法で実施できる。*In vitro* 検査では、メロペネムが種々の抗生物質と相乗作用することが示されている。*In vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても、メロペネムは抗生物質治療効果を有することが認められている。

薬物動態に加え、臨床転帰と微生物学的転帰（感染菌の阻止円径及び感染菌の最小発育阻止濃度 (MIC)）との相関に基づいた、メロペネムについての感受性の一定の基準が推奨される。

表 2

分類	評価方法	
	阻止円径 (mm)	MIC breakpoints (mg/L)
感受性	≥14	≤4
中間	12~13	8
耐性	≤11	≥16

メロペネムの *in vitro* 抗菌スペクトルには、臨床的に重要なグラム陽性、グラム陰性の好気性菌及び嫌気性菌のほとんどが含まれている。詳細を以下に示す。

グラム陽性好気性菌：

Bacillus spp. (Bacillus 属)、*Corynebacterium diphtheriae* (ジフテリア菌)、*Enterococcus faecalis* (エンテロコッカス・フェカリス)、*Enterococcus liquifaciens*、*Enterococcus avium*、*Listeria monocytogenes* (リステリア菌)、*Lactobacillus* spp. (乳酸杆菌属)、*Nocardia asteroides*、*Staphylococcus aureus* (黄色ブドウ球菌 (ペニシリナーゼ陰性及び陽性)) と、*Staphylococcus epidermidis* (表皮ブドウ球菌)、*Staphylococcus saprophyticus*、*Staphylococcus capitis*、*Staphylococcus cohnii*、*Staphylococcus xylosus*、*Staphylococcus warneri*、*Staphylococcus hominis*、*Staphylococcus simulans*、*Staphylococcus intermedius*、*Staphylococcus sciuri*、*Staphylococcus lugdunensis* などの *coagulase-negative staphylococci* (コアグララーゼ陰性ブドウ球菌)、*Streptococcus pneumoniae* (肺炎連鎖球菌 (ペニシリン感受性菌及び耐性菌))、*Streptococcus agalactiae*、*Streptococcus pyogenes* (化膿性連鎖球菌)、*Streptococcus equi* (腺疫菌)、*Streptococcus bovis*、*Streptococcus mitis*、*Streptococcus mitior*、*Streptococcus milleri*、*Streptococcus*

sanguis (サングイス連鎖球菌)、*Streptococcus viridans* (緑連鎖菌)、*Streptococcus salivarius* (唾液連鎖球菌)、*Streptococcus morbillorum*、*Streptococcus Group G*、*Streptococcus Group F*、*Rhodococcus equi* (ロドコッカス・エクイ)。

グラム陰性好気性菌：

Achromobacter xylosoxidans、*Acinetobacter anitratus*、*Acinetobacter lwoffii*、*Acinetobacter baumannii* (アシネトバクター・バウマンニイ)、*Aeromonas hydrophila* (エロモナス・ヒドロフィラ)、*Aeromonas sobria*、*Aeromonas caviae*、*Alcaligenes faecalis*、*Bordetella bronchiseptica* (気管支敗血症菌)、*Brucella melitensis* (マルタ熱菌)、*Campylobacter coli* (カンピロバクター・コリ)、*Campylobacter jejuni* (カンピロバクター・ジェジュニ)、*Citrobacter freundii*、*Citrobacter diversus*、*Citrobacter koseri*、*Citrobacter amalonaticus*、*Enterobacter aerogenes* (エンテロバクター・エロゲネス)、*Enterobacter (Pantoea) agglomerans*、*Enterobacter cloacae* (エンテロバクター・クロアカエ)、*Enterobacter sakazakii* (エンテロバクター・サカザキ)、*Escherichia coli* (大腸菌)、*Escherichia hermannii*、*Gardnerella vaginalis*、*Haemophilus influenzae* (インフルエンザ菌 (β-ラクタマーゼ陽性菌及びアンピシリン耐性菌を含む))、*Haemophilus parainfluenzae* (パラインフルエンザ菌)、*Haemophilus ducreyi* (軟性下疳菌)、*Helicobacter pylori* (ヘリコバクター・ピロリ)、*Neisseria meningitidis* (髄膜炎菌)、*Neisseria gonorrhoeae* (淋菌 (β-ラクタマーゼ陽性菌、ペニシリン耐性菌及びスペクチノマイシン耐性菌を含む))、*Hafnia alvei*、*Klebsiella pneumoniae* (肺炎杆菌)、*Klebsiella aerogenes*、*Klebsiella ozaenae* (臭鼻菌)、*Klebsiella oxytoca* (クレブシェラ・オキシトカ)、*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*、*Morganella morganii* (モルガネラ・モルガニー)、*Proteus mirabilis* (プロテウス・ミラビリス)、*Proteus vulgaris* (プロテウス・ブルガリス)、*Proteus penneri*、*Providencia rettgeri*、*Providencia stuartii*、*Providencia alcalifaciens*、*Pasteurella multocida* (パスツレラ・マルトシダ)、*Plesiomonas shigelloides* (プレシオモナス・シゲロイデス)、*Pseudomonas aeruginosa* (緑膿菌)、*Pseudomonas putida* (シュードモナス・プチダ)、*Pseudomonas alcaligenes*、*Burkholderia (Pseudomonas) cepacia* (バークホルデリア (シュードモナス)・セパシア)、*Pseudomonas fluorescens* (蛍光菌)、*Pseudomonas stutzeri*、*Pseudomonas pseudomallei* (類鼻疽菌)、*Pseudomonas acidovorans* と、*Salmonella enteritidis* (腸炎菌) / *typhi* (チフス菌) などの *Salmonella spp.* (サルモネラ属)、*Serratia marcescens* (霊菌)、*Serratia liquefaciens* (セラチア・リクファシエンス)、*Serratia rubidaea*、*Shigella sonnei* (ソンネ赤痢菌)、*Shigella flexneri* (フレクスナー赤痢菌)、*Shigella boydii* (ボイド赤痢菌)、*Shigella dysenteriae* (志賀赤痢菌)、*Vibrio cholerae* (コレラ菌)、*Vibrio parahaemolyticus* (腸炎ビブリオ菌)、*Vibrio vulnificus* (ビブリオ・バルニフィカス)、*Yersinia enterocolitica* (腸炎エルシニア菌)。

嫌気性菌：

Actinomyces odontolyticus, *Actinomyces meyeri*, *Bacteroides-Prevotella-Porphyromonas* spp, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides variabilis*, *Bacteroides pneumosintes*, *Bacteroides coagulans*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides capsillosis*, *Prevotella buccalis*, *Prevotella corporis*, *Bacteroides gracilis*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella intermedia* (プレボテラ・インターメディア), *Prevotella bivia*, *Prevotella splanchnicus*, *Prevotella oralis*, *Prevotella disiens*, *Prevotella rumenicola*, *Bacteroides ureolyticus*, *Prevotella oris*, *Prevotella buccae*, *Prevotella denticola*, *Bacteroides levii*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Bifidobacterium* spp. (ビフィドバクテリウム属), *Bilophila wadsworthia*, *Clostridium perfringens* (ウェルシュ菌), *Clostridium bifermentans*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium sporogenes* (スポロゲネス菌), *Clostridium cadaveris* (死体菌), *Clostridium sordellii*, *Clostridium butyricum* (酪酸菌), *Clostridium clostridiiformis*, *Clostridium innocuum*, *Clostridium subterminale*, *Clostridium tertium*, *Eubacterium lentum*, *Eubacterium aerofaciens*, *Fusobacterium mortiferum*, *Fusobacterium necrophorum* (壊死杆菌), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium varium*, *Mobiluncus curtisii*, *Mobiluncus mulieris*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus saccharolyticus*, *Peptococcus saccharolyticus*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus prevotii*, *Propionibacterium acnes* (プロピオニバクテリウム・アクネス), *Propionibacterium avidium*, *Propionibacterium granulosum*.

Stenotrophomonas maltophilia, *Enterococcus faecium* (エンテロコッカス・フェシウム) 及び *methicillin-resistant staphylococci* (メチシリン耐性ブドウ球菌) は、メロペネムに耐性を示すことが認められている。

5.2 薬物動態学的特性

健康成人で本剤 1 回量を 30 分かけて点滴静注した場合、血漿中濃度のピーク値は用量 250 mg で約 11 µg/mL、用量 500 mg で約 23 µg/mL、用量 1 g で約 49 µg/mL となる。

ただし、 C_{max} 及び AUC の両者に関して、薬物動態の絶対的な用量相関性は認められていない。さらに、250 mg から 2 g に増量すると、血漿クリアランスは 287 mL/min から 205 mL/min に低下することが認められている。

健康成人で本剤を 5 分かけてボラス静注した場合、血漿中濃度のピーク値は用量 500 mg で約 52 µg/mL、用量 1 g で約 112 µg/mL となる。

本剤 1 g の点滴静注を 2 分、3 分、5 分の 3 種類の投与法で比較したクロスオーバー試験

が実施されている。各点滴時間の血漿中濃度のピーク値は、それぞれ 110 µg/mL、91 µg/mL、94 µg/mL であった。

本剤 500 mg を静脈内投与した場合の血漿中メロペネム濃度は、投与後 6 時間で 1 µg/mL 以下に低下する。

腎機能が正常な患者で 8 時間ごとの反復投与を行う場合、メロペネムの蓄積を生じることはない。

腎機能が正常な患者では、メロペネムの消失半減期は約 1 時間である。

メロペネムの血漿蛋白結合率は約 2% である。

投与量の約 70% が、12 時間後には未変化体のメロペネムとして尿中に排泄され、それ以降の尿中排泄はほとんど検出されない。本剤 500 mg の投与後には、尿中メロペネム濃度は最大 5 時間まで 10 µg/mL を超える値に保たれる。正常な腎機能を有する成人で 8 時間ごとに 500 mg 又は 6 時間ごとに 1 g を投与する用法の場合、血漿中又は尿中にメロペネムの蓄積は認められなかった。

メロペネムの唯一の代謝物は細菌学的に不活性である。

メロペネムは、化膿性髄膜炎患者の脳脊髄液を含むほとんどの体液及び組織に対して浸透性が優れており、多くの細菌の発育阻害に必要な濃度以上に到達する。

小児での研究では、小児における本剤の薬物動態は成人の場合と同等であることが示されている。2 歳未満の小児でのメロペネムの消失半減期は約 1.5～2.3 時間であり、薬物動態は 10～40 mg/kg の用量範囲で線形となる。

腎不全患者での薬物動態試験では、メロペネムの血漿クリアランスはクレアチニンクリアランスと相関することが示されている。腎障害のある患者では投与量の調整を行うこと。

高齢者での薬物動態試験では、加齢に伴うクレアチニンクリアランスの低下と相関して、メロペネムの血漿クリアランスが低下することが示されている。

肝疾患患者での薬物動態試験では、肝疾患によるメロペネムの薬物動態への影響は示されていない。

5.3 前臨床安全性データ

動物試験では、腎臓でのメロペネムの良好な忍容性が示されている。また、高用量（500 mg/kg）でのみ腎毒性作用が認められている。

中枢神経系への影響としては、高用量（>2000 mg/kg）でのみラットでの痙攣とイヌでの嘔吐がみられている。

げっ歯類での静脈内投与の LD₅₀ 量は 2000 mg/kg 超である。反復投与毒性試験（6 ヶ月以内）では、用量 500 mg/kg を投与したイヌでの赤血球パラメータのわずかな減少及び肝重量増加など、軽度の影響のみが認められている。

これまで実施された 5 試験では、変異原性の可能性のエビデンスは認められず、ラット及びサルで最大投与可能量を投与した試験でも、生殖毒性及び催奇毒性のエビデンスは認められなかった。ラットでの F₁ の（軽度の）体重減少に対する無影響量は 120 mg/kg であった。サルでの予備的研究では、500 mg/kg を投与した場合流産の発生率が高いことが認められた。

成熟動物よりも幼若動物でメロペネムに対する感受性が高いというエビデンスは示されていない。動物試験では、本注射剤に良好な忍容性が示された。

各動物試験において、メロペネムの唯一の代謝物の毒性プロファイルは同等であった。

6. 製剤学的特徴

6.1 賦形剤一覧

本剤は静注用及び点滴静注用であり、賦形剤として無水炭酸ナトリウムを含有する。

6.2 配合禁忌

他の薬物に混合又は添加しないこと。

本剤は、以下の輸液と配合可能である。

- 0.9%塩化ナトリウム溶液
- 5%又は 10%ブドウ糖液
- 0.02%炭酸水素ナトリウムを加えた 5%ブドウ糖溶液
- 0.9%塩化ナトリウムを加えた 5%ブドウ糖溶液
- 0.225%塩化ナトリウムを加えた 5%ブドウ糖溶液
- 0.15%塩化カリウムを加えた 5%ブドウ糖溶液
- 2.5%又は 10%マンニトール溶液

6.3 使用期限

本剤の使用期限は4年間である。

6.4 取扱上の注意

30℃以下で保存すること。

冷凍しないこと。

本剤を静注及び点滴静注する際には、溶解液を新たに準備して使用することが推奨される。溶解後の本剤はすぐに使用することとし、やむをえず保存を必要とする場合でも、冷蔵して24時間以内に使用すること。

希釈液	安定性を示す最長時間	
	25℃	4℃
以下の輸液を用いた溶液（1～20 mg/mL）の場合		
* 0.9%塩化ナトリウム溶液	8	48
* 5%ブドウ糖液	3	14
* 0.225%塩化ナトリウムを加えた5%ブドウ糖溶液	3	14
* 0.9%塩化ナトリウムを加えた5%ブドウ糖溶液	3	14
* 0.15%塩化カリウムを加えた5%ブドウ糖溶液	3	14
* 2.5%又は10%マンニトール点滴用液	3	14
* 10%ブドウ糖液	2	8
* 0.02%炭酸水素ナトリウムを加えた5%ブドウ糖輸液	2	8

本剤の溶液は冷凍しないこと。

6.5 容器の材質及び容量

ハロブチル製のゴム栓で封じ、アルミキャップで密閉したType 1 ガラスバイアルである。

包装

メロペネム 500 mg 又は 1 g を含有する 10 バイアルを 1 箱とする。

6.6 使用及び取り扱い上の注意

上記 4.2 項「用量・方法」を参照のこと。溶解時には標準的な無菌操作を行うこと。溶解液は投与前に攪拌すること。

バイアルはすべて使い捨てである。

7. 製造販売会社名

AstraZeneca UK Limited
600 Capability Green,
Luton, LU1 3LU, UK.

8. 承認番号

MeroneM 500 mg 静注用 - PL17901/0029
MeroneM 1 g 静注用 - PL17901/0030

9. 承認年月日／承認更新日

2001 年 5 月 11 日

10. 文書（一部）改訂日

2007 年 7 月 5 日

Summary of Product Characteristics

1. NAME OF MEDICINAL SPECIALTY

MERREM 500 mg powder for intravenous injectable solution
MERREM 1000 mg powder for intravenous injectable solution

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

MERREM 500 mg powder for intravenous injectable solution:

One vial contains:

meropenem trihydrate 570 mg, equal to 500 mg of anhydrous meropenem

MERREM 1000 mg powder for intravenous injectable solution:

One vial contains:

meropenem trihydrate 1140 mg, equal to 1000 mg of anhydrous meropenem

See section 6.1 for excipients

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for intravenous injectable solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Merrem is indicated, in adults and children, for the treatment of the following infections caused by one or more bacteria sensitive to meropenem:

- Pneumonia and nosocomial pneumonia
- Urinary pathway infections
- Intra-abdominal infections
- Gynecological infections, such as endometritis and PID
- Skin and soft tissue infections
- Meningitis
- Septicemia
- Empiric treatment, alone or in combination with antiviral or antifungal agents, of presumed infections in patients with febrile neutropenia.

Merrem has proved to be efficacious, alone or in combination with other antimicrobials, in the treatment of polymicrobial infections.

Intravenously administered Merrem, alone or in combination with other antibacterial agents, has been successfully used in cystic fibrosis patients with chronic infections of the lower respiratory airways. Eradication of the micro-organisms has not always been proved.

4.2 Posology and method of administration

Adults

The dose and duration of therapy must be established on the basis of the type and severity of the infection, and the condition of the patient.

The recommended daily dose is the following:

- 500 mg i.v. every eight hours in the treatment of pneumonia, urinary pathway infections, gynecological infections such as endometritis and PID, or skin and soft tissue infections;
- 1 g i.v. every eight hours in the treatment of nosocomial pneumonia, peritonitis, presumed infections in neutropenic patients, septicemia;
- 2 g every eight hours in the treatment of meningitis;
- 2 g every eight hours in the treatment of cystic fibrosis.

As in the case of other antibiotics, caution is recommended when meropenem is used in patients in particularly critical condition with lower respiratory airway infections known or suspected to be due to *Pseudomonas aeruginosa*.

During the treatment of infections due to *Pseudomonas aeruginosa*, it is recommended to perform a sensitivity regularly.

Dose in adult patients with renal impairment

The dose must be reduced as follows in patients whose creatinine clearance is less than 51 ml/min:

Creatinine clearance (ml/min)	Dose (based on unit doses of 500 mg, 1g, 2g)	Interval between administrations
26-50	one dose	every 12 hours
10-25	half a dose	every 12 hours
<10	half a dose	every 24 hours

Merrem is removed from the circulation during hemodialysis. If it is necessary to continue Merrem treatment, it is recommended to administer that unit dose of meropenem (depending on the severity and type of infection) upon the completion of the hemodialytic procedure with the aim of returning plasma concentrations to therapeutically efficacious levels. No data are available concerning the use of Merrem in patients undergoing peritoneal dialysis.

Dose in adult patients with hepatic impairment

No type of dose reduction is necessary in patients with impaired hepatic function (see section 4.4).

Elderly patients

No dose reduction is necessary in elderly patients with normal renal function or creatinine clearance levels of more than 50 ml/min.

Children

The recommended dose for children aged between three months and 12 years is 10-20 mg/kg every eight hours, depending on the type and severity of the infection, the sensitivity of the pathogenic agent, and the condition of the patient.

In the case of febrile episodes in neutropenic patients, the recommended dose is 20 mg/kg every eight hours.

Children weighing more than 50 kg should be given the adult dose.

The recommended dose in the case of meningitis is 40 mg/kg every eight hours.

The recommended dose in the case of cystic fibrosis is 40 mg/kg every eight hours.

No data are available concerning pediatric patients with impaired renal function.

METHOD OF ADMINISTRATION

Merrem can be administered intravenously as a bolus injection over about five minutes, or as a 15-30 minute infusion.

Merrem for intravenous use must be reconstituted with water for injectable preparations (10 ml per 500 mg of meropenem or 20 ml per 1000 mg di meropenem). These reconstitutions lead to meropenem solutions of approximately 50 mg/ml.

The reconstituted solutions are clear or pale yellow in colour.

Merrem for intravenous use can be reconstituted using compatible solvents (50-200 ml) (see sections 6.2 and 6.4).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active ingredient, any of the excipients, or any other substances that are closely related in chemical terms.

4.4 Special warnings and precautions for use

Patients with a history of hypersensitivity to carbapenems, penicillins or other beta-lactam antibiotics may be hypersensitive to Merrem. As in the case of all of the other beta-lactam antibiotics, rare hypersensitivity reactions have been reported (see section 4.8).

The use of Merrem, like other antibiotics, may favour the development of insensitive micro-organisms, and so patients need to be continuously monitored.

The use of Merrem is not recommended in the case of infections sustained by methicillin-resistant staphyococchi.

Antibiotics should be prescribed cautiously to subjects with a history of gastrointestinal disease, particularly colitis.

Pseudomembranous colitis, which may vary from mild to life threatening and can be observed with practically all antibiotics, has rarely been reported with Merrem.

It is therefore important to consider a diagnosis of pseudomembranous colitis in patients who develop diarrhea when receiving Merrem.

Although some studies indicate that a toxin produced by Clostridium difficile is one of the primary causes of antibiotic-related colitis, other causes should also be considered.

Prudence is required when considering the co-administration of Merrem and potentially nephrotoxic drugs. See section 4.2 for the posology.

Pediatric use

The efficacy and tolerability of Merrem have not been established in children aged less than three months; its use under this age is therefore not recommended.

There is no experience concerning its use in pediatric patients with altered renal or hepatic function.

Use in patients with renal insufficiency

See section 4.2. for dosing recommendations.

Use in patients with liver diseases

The use of Merrem in patients with hepatic diseases requires careful monitoring of hepatic function (e.g. the determination of transaminase and bilirubin levels).

Keep out of the reach of children.

4.5 Interactions with other medicinal specialties and other forms of interaction

Probenecid competes with meropenem in active tubular secretion by inhibiting its renal excretion and consequently increasing its elimination half-life and plasma concentration. However, the simultaneous administration probenecid and Merrem is not recommended insofar as the activity and duration of action of Merrem administered without probenecid is adequate. The potential effect of Merrem on the protein binding and metabolism of other drugs has not been investigated.

The protein binding of Merrem is very low (about 2%), and therefore no interactions with other drugs are expected.

Merrem has been administered simultaneously with many other drugs, apparently without giving rise to any undesired reactions.

Merrem can reduce the serum levels of valproic acid. In some patients, sub-therapeutic levels may occur.

However, with the exception of probenecid, no specific studies of drug interactions have been carried out.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

The safety of using Merrem in pregnant women has not been established. No adverse effects on developing fetuses were observed during the preclinical studies. Merrem should not be used during pregnancy unless the potential benefit justifies the potential risk for the fetus. In any case, it must be used under direct medical supervision.

Lactation

Very low concentrations of meropenem have been detected in animal milk. Merrem should not be used in breastfeeding women unless the potential benefit justifies the potential risk for the breastfeeding child.

4.7 Effects on the ability to drive and use machinery

No data are available concerning the effect of Merrem on the ability to drive and use machinery, but no drug effects on such activities are expected.

4.8 Undesired effects

Severe side effects are rare. The following undesired effects have been reported during clinical trials:

- *local injection site reactions*: inflammation, thrombophlebitis, pain at the injection site;
- *systemic allergic reactions*: systemic allergic reactions (hypersensitivity) may rarely occur after the administration of meropenem. These reactions may include angioedema and manifestations of anaphylaxis;
- *skin reactions*: rash, pruritus, urticaria. Severe skin reactions, such as erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermic necrolysis, have rarely been observed;
- *gastrointestinal system*: abdominal pains, nausea, vomiting, diarrhea;
- *hemopoietic system*: thrombocythemia, eosinophilia, thrombocytopenia and neutropenia (including very rare cases of agranulocytosis), leukopenia. Some subjects may be positive to Coombs' test (direct and indirect); cases of a reduction in thromboplastin time have been observed;

- *hepatic function*: Increased serum levels of bilirubin, transaminases, alkaline phosphatase and lactic dehydrogenase have been reported in isolation or together;
- *central nervous system*: headache, paresthesia; convulsions have been rarely reported, although no causal correlation has been established;
- *other*: oral and vaginal candidosis.

4.9 Overdose

Accidental overdoses may occur during treatment, particularly in patients with impaired renal function. The treatment of the overdose should be symptomatic. In patients with normal renal activity, the drug will be rapidly removed by the renal excretory; in subjects with impaired renal function, the drug and its metabolite will be removed by hemodialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Other beta-lactam antibiotics, carbapenems

ATC code: J01DH02

Meropenem is a parenteral carbapenem antibiotic, stable to human renal dehydropeptidase-1 (DHP-I).

Meropenem exerts its bactericidal action by interfering with the synthesis of the bacterial cell wall.

The ease with which it penetrates bacterial cells, its high degree of stability to all serino- β -lactamases, and its high affinity for penicillin binding proteins (PBPs) underlie the potent bactericidal action of meropenem against a wide spectrum of aerobic and anaerobic bacteria. Its bactericidal concentrations are generally between its minimum inhibitory concentration (MIC) and double the same values.

Meropenem is stable in sensitivity tests, and such tests can be performed using the usual routine methods.

In vitro tests demonstrate that meropenem acts synergistically with various antibiotics. It has been demonstrated *in vitro* and *in vivo* that meropenem has a post-antibiotic effect on gram-positive and gram-negative bacteria. A single set of sensitivity criteria for meropenem is recommended on the basis of its pharmacokinetics and the correlation of clinical and microbiological outcomes with the diameter of the inhibition zone and minimum inhibitory concentrations of the infecting organisms.

CLASSIFICATION	METHOD OF EVALUATION	
	Diameter of inhibition zone (mm)	MIC breakpoint (mg/l)
Sensitive	≥ 14	≤ 4

Intermediate	12-13	8
Resistant	≤ 11	≥ 16

The *in vitro* antibacterial spectrum of meropenem includes the majority of clinically relevant gram-positive and gram-negative aerobes and anaerobic strains, as detailed below:

Gram-positive aerobes:

Bacillus spp., Corynebacterium diphtheriae, Enterococcus liquifaciens, Enterococcus avium, Erysipelothrix rhusiopathiae, Listeria monocytogenes, Lactobacillus spp., Nocardia asteroides, Staphylococcus aureus (penicillinase negative and positive), coagulase-negative staphylococci, including: Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus capitis, Staphylococcus cohnii, Staphylococcus xylosus, Staphylococcus warneri, Staphylococcus hominis, Staphylococcus simulans, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus sciuri, Staphylococcus lugdunensis, Streptococcus pneumoniae (susceptible and resistant to penicillin), Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus equi, Streptococcus bovis, Streptococcus mitis, Streptococcus mitior, Streptococcus milleri, Streptococcus sanguis, Streptococcus viridans, Streptococcus salivarius, Streptococcus morbillorum, Streptococcus cremoris, Streptococcus Gruppo G, Streptococcus Gruppo F, Rhodococcus equi.

Gram-negative aerobes:

Achromobacter xylosoxidans, Acinetobacter anitratus, Acinetobacter Iwoffii, Acinetobacter baumannii, Aeromonas hydrophila, Aeromonas sobria, Aeromonas caviae, Alcaligenes faecalis, Bordetella bronchiseptica, Brucella melitensis, Campylobacter coli, Campylobacter jejuni, Citrobacter freundii, Citrobacter diversus, Citrobacter koseri, Citrobacter amalonaticus, Enterobacter aerogenes, Enterobacter (Pantoea) agglomerans, Enterobacter cloacae, Enterobacter sakazakii, Escherichia coli, Escherichia hermannii, Gardnerella vaginalis, Haemophilus influenzae (including β -lactamase positive strains and ampicillin-resistant strains), Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus ducreyi, Helicobacter pylori, Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae (including β -lactamase positive strains and strains resistant to penicillin and spectinomycin), Hafnia alvei, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella aerogenes, Klebsiella ozaenae, Klebsiella oxytoca, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Proteus penneri, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Providencia alcalifaciens, Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas putida, Pseudomonas alcaligenes, Burkholderia (Pseudomonas) cepacia, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas stutzeri, Pseudomonas pickettii, Pseudomonas pseudomallei, Pseudomonas acidovorans, Salmonella spp. including Salmonella enteritidis/typhi, Serratia marcescens, Serratia liquefaciens, Serratia rubidaea, Shigella sonnei, Shigella flexneri, Shigella boydii,

Shigella dysenteriae, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica*.

Anaerobic bacteria:

Actinomyces odontolyticus, *Actinomyces meyeri*, *Actinomyces israeliti*, *Bacteroides-Prevotella-Porphyromonas* spp., *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides variabilis*, *Bacteroides pneumosintes*, *Bacteroides coagulans*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides capsillois*, *Bacteroides buccalis*, *Bacteroides corporis*, *Bacteroides gracilis*, *Bacteroides levii*, *Bacteroides caccae*, *Bacteroides ureolyticus*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella bivia*, *Prevotella corporis*, *Prevotella splanchnicus*, *Prevotella oralis*, *Prevotella disiens*, *Prevotella rumenicola*, *Prevotella oris*, *Prevotella buccae*, *Prevotella denticola*, *Prevotella levi*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bifidobacterium* spp., *Bilophila wadsworthia*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium bifermentans*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium sporogenes*, *Clostridium cadaveris*, *Clostridium sordellii*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium clostridiiformis*, *Clostridium innocuum*, *Clostridium subterminale*, *Clostridium tertium*, *Eubacterium lentum*, *Eubacterium aerofaciens*, *Fusobacterium mortiferum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium varium*, *Mobiluncus curtisii*, *Mobiluncus mulieris*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus saccharolyticus*; *Peptococcus saccharolyticus*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus prevotii*, *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium avidium*, *Propionibacterium granulosum*, *Veillonella parvula*, *Wolinella recta*.

Strenotrophomonas (*Xanthomonas*) *maltophilia*, *Enterococcus faecium* and methicillin-resistant *staphylococci* have proved to be resistant to meropenem.

5.2 Pharmacokinetic properties

In healthy volunteers, the infusion (over 30 minutes) of a single dose of Merrem leads to peak plasma levels of about 11 mcg/ml for the 250 mg dose, 23 mcg/ml for the 500 mg dose, 49 mcg/ml for the 1 g dose, and 115 mcg/ml for the 2 g dose.

However, there is no absolute pharmacokinetic proportionality with the administered dose in terms of C_{max} or the AUC. Furthermore, it has been observed that plasma clearance is reduced from 287 to 205 ml/min per dose band from 250 mg to 2 g.

Again in healthy volunteers, the injection (over five minutes) of a single dose of Merrem leads to peak plasma levels of about 52 mcg/ml for the 500 mg dose and 112 mcg/ml for the 1 g dose.

Bolus injections of 1 g of Merrem over two, three and five minutes have been compared in a three-way crossover study.

The time of administration of the injections led to peak plasma levels of respectively 110, 91 and 94 mcg/ml.

Plasma meropenem levels go down to 1 mcg/ml or less six hours after the intravenous administration of a 500 mg dose of Merrem.

In subjects with normal renal function, multiple doses administered at 8-hour intervals do not lead to the accumulation of meropenem. In subjects with normal renal activity, the plasma half-life of meropenem is about one hour.

The binding of meropenem to plasma proteins is about 2%. About 70% of the administered antibiotic is found unchanged in urine over 12 hours, after which only minimal urinary excretion is detectable. Urinary meropenem concentrations of more than 10 mcg/ml are maintained up to five hours after a Merrem dose of 500 mg. In volunteers with normal renal function, no plasma or urinary accumulation of meropenem has been observed after the administration of 500 mg every eight hours or 1 g every six hours.

The only metabolite of meropenem is microbiologically inactive.

Meropenem penetrates most body fluids and tissues very well, including the cerebrospinal fluid of patients affected by bacterial meningitis, in whom higher concentrations than the minimum inhibitory concentration of the majority of bacteria are reached.

Pharmacokinetic studies in children have shown that the pharmacokinetic profile of meropenem is essentially similar to that observed in adults.

The plasma half-life of meropenem increases to 1.75 hours in children aged 3-5 months. Meropenem concentrations increase with dose increases in the dose range of 10-40 mg/kg.

Pharmacokinetic studies in patients with renal insufficiency have demonstrated a correlation between the plasma clearance of meropenem and that of creatinine. Adjustments of the daily meropenem dose are therefore necessary in patients with impaired renal function.

Pharmacokinetic studies in elderly patients have demonstrated a reduction in the plasma clearance of meropenem that correlates with the age-related reduction in creatinine clearance.

Pharmacokinetic studies in patients with liver diseases have not revealed any change in the pharmacokinetic profile of meropenem.

5.3 Preclinical safety data

Animal studies indicate that meropenem is well tolerated at renal level.

Animal studies have demonstrated that only high doses of the drug (500 mg/kg) have a nephrotoxic effect.

Effects on the central nervous system: convulsions in rats and vomiting in dogs have only been observed at high doses (≤ 2000 mg/kg).

The intravenous LD₅₀ in rodents is more than 2000 mg/kg. Only mild effects have been observed in repeated dose toxicity studies (up to six months), including a small reduction in red blood cell parameters and increased liver weight in dogs treated with doses of 500 mg/kg.

No evidence of mutagenic potential was found in the five genotoxicity studies carried out, nor any evidence of reproductive or teratogenic toxicity in studies of the highest

doses in monkeys and rats; the no-effect dose relating to the (mild) loss of body weight in rat generation F1 was 120 mg/kg.

An increased incidence of abortions was found in preliminary studies of the dose of 500 mg/kg in monkeys.

Dermal ulcerations have been observed in the areas exposed to contact with the urine of dogs treated with doses of 500 mg/kg. However, these could be prevented and cured by protective creams.

There is no evidence of any increased sensitivity to meropenem in young animals in comparison with adult animals.

The intravenous formulation was well tolerated in tolerability studies.

Preclinical studies showed that the only metabolite of meropenem had a similar toxicological profile.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Merrem, a powder for an intravenous injectable solution, contains anhydrous sodium bicarbonate as excipient.

6.2 Incompatibilities

Merrem must not be mixed or added to other drugs.

Merrem is compatible with the following infusion fluids:

0.9% sodium chloride solution,

5% or 10% glucose solution,

solution of 5% glucose and 0.02% sodium bicarbonate,

solution of 0.9% sodium chloride and 5% glucose,

solution of 5% glucose and 0.225% sodium chloride,

solution of 5% glucose and 0.15% potassium chloride,

2.5% or 10% mannitol solution,

solution of normosol-M in 5% glucose

6.3 Shelf life

4 years

6.4 Special storage precautions

Keep the unreconstituted product at ambient temperature.

It is recommended to use freshly prepared reconstituted Merrem injectable and infusion solutions.

However, Merrem solutions remain stable at ambient temperature (up to 25°C) or under refrigeration (4°C) as described in the following table:

Stability of reconstituted Merrem

Solvent	Period of stability (hours)	
	Up to 25°C	4°C
Merrem reconstituted with water for injectable preparations	8	48
<i>Solutions (1-20 mg/ml) of Merrem prepared using:</i>		
• Isotonic 0.9% sodium chloride	8	48
• 5% glucose	3	14
• 5% glucose and 0.225% sodium chloride	3	14
• 5% glucose and 0.9% sodium chloride	3	14
• 5% glucose and 0.15% potassium chloride	3	14
• 2.5%, 10% mannitol for infusion	3	14
• Normosol-M in 5% glucose for infusion	3	14
• 10% glucose	2	8
• 5% glucose and 0.02% sodium bicarbonate for infusion	2	8

Merrem solutions must not be frozen.

6.5 Nature and content of container

Type 1 glass vials closed with a halobutyl rubber stopper and sealed with an aluminium ring.

Packages:

Ten 500 mg vials of meropenem
Ten 1000 mg vials of meropenem

6.6 Instructions for use

See section 4.2. Standard aseptic techniques must be used during the phases of reconstitution of the powder with the solvents, and administration.
The reconstituted solutions must be shaken before use. The vials are monodose.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca S.p.A.
Palazzo Volta
Via F. Sforza
Basiglio (MI)

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

MERREM 500 mg powder for intravenous injectable solution
Ten 500 mg vials – AIC 028949081
MERREM 1000 mg powder for intravenous injectable solution
Ten 1000 mg vials – AIC 028949093

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF AUTHORISATION

Official Gazzette No. 202 of 31.08.2001 - Renewal:

10. DATE OF (PARTIAL) TEXT REVISION

28 July 2003

イタリア添付文書の和訳

製品特性概要

1. 製品名称

MERREM 静注用粉末 500 mg

MERREM 静注用粉末 1000 mg

2. 組成・性状

MERREM 静注用粉末 500 mg :

1 バイアル中 :

無水メロペネム 500 mg 当量のメロペネム三水和物 570 mg 含有

MERREM 静注用粉末 1000 mg :

1 バイアル中 :

無水メロペネム 1000 mg 当量のメロペネム三水和物 1140 mg 含有

賦形剤については 6.1 項を参照

3. 剤型

静注用の粉末製剤。

4. 臨床的特性

4.1 適応症

本剤は、成人及び小児において、メロペネムに感受性のある 1 種類以上の細菌による以下の感染症治療に適応が認められる。

- 肺炎及び院内肺炎
- 尿路感染症
- 腹腔内感染症
- 子宮内膜炎、骨盤内炎症性疾患のような産婦人科領域感染症
- 皮膚・軟部組織感染症
- 化膿性髄膜炎
- 敗血症
- 単独投与、あるいは抗ウイルス薬又は抗真菌薬との併用投与による、発熱性好中球減少症患者における推定感染症の経験的治療

複数菌による感染症の治療において、単独投与又は他の抗菌薬との併用投与による有効性が認められている。

メロペネムの静脈内投与は、単独療法又は他の抗菌薬との併用療法のいずれによっても、嚢胞性線維症及び慢性下気道感染症の患者で有効性を示している。除菌は必ずしも認められていない。

4.2 用法・用量

<成人への投与>

用量及び投与期間は、感染症の種類や重症度、患者の状態に応じて設定すること。

1日の推奨用量を以下に示す。

- 肺炎、尿路感染症、子宮内膜炎、骨盤内炎症性疾患のような産婦人科領域感染症、皮膚・軟部組織感染症の治療には、8時間ごとに静脈内投与 500 mg
- 院内肺炎、腹膜炎、好中球減少症の患者における推定感染症、敗血症の治療には、8時間ごとに静脈内投与 1 g
- 化膿性髄膜炎の治療には 8 時間ごとに 2 g
- 嚢胞性線維症の治療には 8 時間ごとに 2 g

他の抗生物質の場合と同様、特に緑膿菌による下気道感染症が認められた、又は疑われる重症患者にメロペネムを投与する際には注意が必要である。

緑膿菌感染症の治療中には、感受性試験の定期的な実施が推奨される。

腎障害のある成人患者における投与量

クレアチニンクリアランス値が 51 mL/min 未満の患者には、下表の通り減量すること。

クレアチニンクリアランス値 (mL/min)	用量 (500 mg、1 g、2 g の単位投与量を基準とした)	投与間隔
26～50	1 回量投与	12 時間ごと
10～25	半量投与	12 時間ごと
<10	半量投与	24 時間ごと

本剤は、血液透析によって血液循環から除去される。本剤による治療継続が必要な場合には、治療上有効な濃度まで血漿中濃度を回復するため、血液透析処置を完了した後に、単位投与量のメロペネム（感染症の重症度及び種類に応じて）を投与することが推奨される。腹膜透析を受けている患者での本剤の投与に関するデータは入手していない。

肝障害のある成人患者における投与量

肝機能障害のある患者では、減量は不要である（4.4 項を参照）。

＜高齢者への投与＞

腎機能正常又はクレアチニンクリアランス値が 50 mL/min を超える高齢者には、減量は不要である。

＜小児などへの投与＞

3 ヶ月から 12 歳の小児に対する推奨用量は、感染症の重症度及び種類、病原菌の感受性、患者の状態に応じて、8 時間ごとに 10～20 mg/kg とする。

発熱性好中球減少症患者に対する推奨用量は 8 時間ごとに 20 mg/kg とする。

体重 50 kg を超える小児には、成人用量を投与すること。

化膿性髄膜炎患者での推奨用量は、8 時間ごとに 40 mg/kg とする。

嚢胞性線維症患者での推奨用量は、8 時間ごとに 40 mg/kg とする。

腎機能障害のある小児患者に関するデータは入手していない。

＜用法＞

本剤は、約 5 分のボーラス注射又は 15～30 分の点滴静注によって投与できる。

本剤を静脈内投与する際には、注射液として水に溶解すること（メロペネム 500 mg あたり 10 mL 又はメロペネム 1000 mg あたり 20 mL）。溶解液は、約 50 mg/mL のメロペネム溶液となる。

溶解液は、無色又は淡黄色である。

本剤を静脈内投与する際には、適合性のある輸液（50～200 mL）を用いても溶解できる（6.2 及び 6.4 項を参照）。

4.3 禁忌

本剤の有効成分、賦形剤、又は化学的に関連性の高い他の物質に過敏症の患者。

4.4 重要な基本的注意と慎重投与

カルバペネム系、ペニシリン系又はその他のβ-ラクタム系抗生物質に過敏症の既往歴のある患者は、本剤に対して過敏症を呈する可能性がある。他のβ-ラクタム系抗生物質の場合と同じく、過敏性反応がまれに報告されている（4.8 項を参照）。

本剤の投与は、他の抗生物質と同様に耐性菌を発現させることがあるため、患者の継続

的なモニタリングが必要である。

本剤の投与は、メチシリン耐性ブドウ球菌による感染症の場合には推奨されない。

消化器疾患、特に大腸炎の既往歴のある患者には抗生物質を慎重に投与すること。

偽膜性大腸炎は、軽度から生命にかかわるものまでさまざまであるが、実質的にすべての抗生物質によって生じる可能性があり、本剤投与でもまれに報告されている。

従って、本剤の投与を受けて下痢を発現した患者には、偽膜性大腸炎の診断を検討することが重要である。

複数の研究で、*Clostridium difficile* によって産生される毒素が抗生物質関連大腸炎の主要な一因であることが示されているが、他の原因も考慮すること。

腎毒性の可能性がある薬物と本剤との併用については慎重に検討すること。用量については 4.2 項を参照のこと。

<小児などへの投与>

本剤の有効性及び忍容性は、生後 3 ヶ月未満の乳児では確立されていない。従って、3 ヶ月未満の乳児への本剤投与は推奨されない。

腎及び肝機能に異常のある小児患者での投与に関する経験はない。

<腎不全患者への投与>

推奨用量については 4.2 項を参照のこと。

<肝疾患患者への投与>

肝疾患患者に本剤を投与する際には、肝機能モニタリングを慎重に行うこと（トランスアミナーゼ及びビリルビン値の測定など）。

小児の手の届かない所に保管すること。

4.5 他の薬物との相互作用及びその他の相互作用

プロベネシドは、能動的尿細管分泌においてメロペネムと競合し、本剤の腎排泄を抑制することから、消失半減期を延長させ、血漿中濃度を上昇させる。ただし、本剤単独投与時の作用及び作用持続時間が十分である場合には、プロベネシドと本剤の同時投与は推奨されない。他の薬物の蛋白結合及び代謝に対する本剤の影響の可能性は調査されていない。

本剤の蛋白結合率は非常に低いため（約2%）、他の薬物との相互作用はないと考えられる。

他の多くの薬物との同時投与が行われているが、副作用は認められない。

バルプロ酸の血清中濃度を低下させることがあり、一部の患者では、治療濃度を下まわる可能性がある。

ただし、プロベネシドを除き、薬物間相互作用に関する特定の研究は実施されていない。

4.6 妊婦、授乳婦への投与

<妊婦>

妊婦への投与の安全性は確立されていない。非臨床試験では胎児への有害事象は認められなかった。

妊娠中の女性には、有益性が胎児への危険性を上まわる場合を除き投与を控えること。どのような場合にも、医師の直接監督下で投与すること。

<授乳婦>

動物乳では非常に低濃度のメロペネムが検出されている。

母乳栄養中の女性には、有益性が乳児への危険性を上まわる場合を除き投与を控えること。

4.7 運転及び機械操作能力への影響

運転及び機械操作能力への本剤の影響に関するデータは入手していないが、そのような活動への薬剤の影響はないと考えられる。

4.8 副作用

重度の副作用はまれである。以下の副作用が臨床試験で報告されている。

- 局所的な注射部位反応：炎症、血栓性静脈炎、注射部位疼痛。
- 全身性アレルギー反応：メロペネム投与後に、全身性アレルギー反応（過敏症）がまれに生じる可能性があり、血管浮腫及びアナフィラキシー様症状などが考えられる。
- 皮膚反応：発疹、そう痒、蕁麻疹。多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症のような重度の皮膚反応がまれに報告されている。
- 胃腸系：腹痛、悪心、嘔吐、下痢。
- 造血系：血小板血症、好酸球増多、血小板減少、好中球減少（非常にまれである無

- 顆粒球症を含む)、白血球減少。一部の被験者では、クームス試験陽性を呈することがあり（直接及び間接）、トロンボプラスチン時間の短縮が数例で認められている。
- 肝機能：ビリルビン、トランスアミナーゼ、アルカリフォスファターゼ、乳酸脱水素酵素の血清中レベル上昇が、単独で又は併発して報告されている。
 - 中枢神経系：頭痛、錯感覚。痙攣がまれに報告されているが、因果関係は認められていない。
 - その他：口腔及び膣カンジダ症。

4.9 過量投与

特に腎機能障害のある患者の治療では、偶発的な過量投与が生じることがある。過量投与の治療は対症療法で行うこと。腎機能が正常な患者では、本剤は腎機能によって速やかに排出されるが、腎機能障害のある患者では、本剤及びその代謝物は血液透析によって除去することになる。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

その他のβ-ラクタム系抗生物質、カルバペネム系

ATCコード：J01DH02

メロペネムは非経口のカルバペネム系抗生物質であり、ヒト腎デヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I) に安定である。

細菌の細胞壁合成を阻害することで、殺菌作用を示す。

細菌細胞への浸透が容易であり、すべてのセリン-β-ラクタマーゼに対する高い安定性とペニシリン結合蛋白 (PBP) に対する高い親和性を示すことから、好気性及び嫌気性細菌に対する広い抗菌スペクトラムを有し、強力な殺菌作用を示す。殺菌濃度は通常、最小発育阻止濃度 (MIC) からその2倍の濃度である。

メロペネムは感受性試験において定常的であり、試験は通常のルーチンの手法で実施できる。

In vitro 検査では、種々の抗生物質との相乗作用が示されている。また、*in vitro* 及び *in vivo* で、メロペネムはグラム陽性菌及びグラム陰性菌に抗生物質治療効果を示すことが認められている。薬物動態に加え、臨床転帰と微生物学的転帰（阻止円径及び感染菌の最小発育阻止濃度）との相関に基づいた、メロペネムについての感受性の一定の基準が推奨される。

分類	評価法	
	阻止円径 (mm)	MIC breakpoint (mg/L)
感受性	≥14	≤4
中間	12~13	8
耐性	≤11	≥16

メロペネムの *in vitro* 抗菌スペクトルには、臨床的に重要なグラム陽性及びグラム陰性の好気性菌並びに嫌気性菌の大部分が含まれている。詳細を以下に示す。

グラム陽性好気性菌：

Bacillus spp. (*Bacillus* 属)、*Corynebacterium diphtheriae* (ジフテリア菌)、*Enterococcus liquifaciens*、*Enterococcus avium*、*Erysipelothrix rhusiopathiae* (豚丹毒菌)、*Listeria monocytogenes* (リステリア菌)、*Lactobacillus* spp. (乳酸杆菌属)、*Nocardia asteroides*、*Staphylococcus aureus* (黄色ブドウ球菌 (ペニシリナーゼ陰性及び陽性)) と、*Staphylococcus saprophyticus*、*Staphylococcus capitis*、*Staphylococcus cohnii*、*Staphylococcus xylosus*、*Staphylococcus warneri*、*Staphylococcus hominis*、*Staphylococcus simulans*、*Staphylococcus intermedius*、*Staphylococcus sciuri*、*Staphylococcus lugdunensis* などの coagulase-negative *Staphylococci* (コアグララーゼ陰性ブドウ球菌)、*Streptococcus pneumoniae* (肺炎連鎖球菌 (ペニシリン感受性菌及び耐性菌))、*Streptococcus agalactiae*、*Streptococcus pyogenes* (化膿性連鎖球菌)、*Streptococcus equi* (腺疫菌)、*Streptococcus bovis*、*Streptococcus mitis*、*Streptococcus mitior*、*Streptococcus milleri*、*Streptococcus sanguis* (サングイス連鎖球菌)、*Streptococcus viridans* (緑連菌)、*Streptococcus salivarius* (唾液連鎖球菌)、*Streptococcus morbillorum*、*Streptococcus cremoris*、*Streptococcus Gruppo G*、*Streptococcus Gruppo F*、*Rhodococcus equi* (ロドコッカス・エクイ)。

グラム陰性好気性菌：

Achromobacter xylosoxidans、*Acinetobacter anitratus*、*Acinetobacter lwoffii*、*Acinetobacter baumannii* (アシネトバクター・バウマンニイ)、*Aeromonas hydrophila* (エロモナス・ヒドロフィラ)、*Aeromonas sobria*、*Aeromonas caviae*、*Alcaligenes faecalis*、*Bordetella bronchiseptica* (気管支敗血症菌)、*Brucella melitensis* (マルタ熱菌)、*Campylobacter coli* (カンピロバクター・コリ)、*Campylobacter jejuni* (カンピロバクター・ジェジュニ)、*Citrobacter freundii*、*Citrobacter diversus*、*Citrobacter koseri*、*Citrobacter amalonaticus*、*Enterobacter aerogenes* (エンテロバクター・エロゲネス)、*Enterobacter (Pantoea) agglomerans*、*Enterobacter cloacae* (エンテロバクター・クロアカエ)、*Enterobacter sakazakii* (エンテロバクター・サカザキ)、*Escherichia coli* (大腸菌)、*Escherichia hermannii*、*Gardnerella vaginalis*、*Haemophilus influenzae* (インフルエンザ菌 (β-ラクタマーゼ陽性菌及びアンピシリン耐性菌を含む))、*Haemophilus parainfluenzae* (パラインフルエンザ菌)、*Haemophilus ducreyi* (軟性下疳菌)、*Helicobacter pylori* (ヘリコバクター・ピロリ)、*Neisseria meningitidis* (髄膜炎菌)、*Neisseria gonorrhoeae* (淋菌 (β-ラクタマーゼ陽性菌、ペニシリン及びスペクチノマイシン耐性菌を含む))、*Hafnia alvei*、*Klebsiella pneumoniae* (肺炎杆菌)、*Klebsiella aerogenes*、*Klebsiella ozaenae* (臭鼻菌)、*Klebsiella oxytoca* (クレブシエラ・オキシトカ)、*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*、*Morganella morganii* (モルガネラ・モルガニー)、*Proteus mirabilis* (プロテウス・

ミラビリス)、*Proteus vulgaris* (プロテウス・ブルガリス)、*Proteus penneri*、*Providencia rettgeri*、*Providencia stuartii*、*Providencia alcalifaciens*、*Pasteurella multocida* (パスツレラ・マルトシダ)、*Plesiomonas shigelloides* (プレシオモナス・シゲロイデス)、*Pseudomonas aeruginosa* (緑膿菌)、*Pseudomonas putida* (シュードモナス・プチダ)、*Pseudomonas alcaligenes*、*Burkholderia (Pseudomonas) cepacia* (バークホルデリア (シュードモナス)・セパシア)、*Pseudomonas fluorescens* (蛍光菌)、*Pseudomonas stutzeri*、*Pseudomonas pickettii*、*Pseudomonas pseudomallei* (類鼻疽菌)、*Pseudomonas acidovorans* と、*Salmonella enteritidis* (腸炎菌) / *typhi* (チフス菌) などの *Salmonella spp.* (サルモネラ属)、*Serratia marcescens* (霊菌)、*Serratia liquefaciens* (セラチア・リクファシエンス)、*Serratia rubidaea*、*Shigella sonnei* (ソンネ赤痢菌)、*Shigella flexneri* (フレクスナー赤痢菌)、*Shigella boydii* (ボイド赤痢菌)、*Shigella dysenteriae* (志賀赤痢菌)、*Vibrio cholerae* (コレラ菌)、*Vibrio parahaemolyticus* (腸炎ビブリオ菌)、*Vibrio vulnificus* (ビブリオ・バルニフィカス)、*Yersinia enterocolitica* (腸炎エルシニア菌)。

嫌気性菌：

Actinomyces odontolyticus、*Actinomyces meyeri*、*Actinomyces israeli*、*Bacteroides-Prevotella-Porphyromonas spp*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides vulgatus*、*Bacteroides variabilis*、*Bacteroides pneumosintes*、*Bacteroides coagulans*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides distasonis*、*Bacteroides ovatus*、*Bacteroides thetaiotaomicron*、*Bacteroides eggerthii*、*Bacteroides capsillois*、*Bacteroides buccalis*、*Bacteroides corporis*、*Bacteroides gracilis*、*Bacteroides levii*、*Bacteroides caccae*、*Bacteroides ureolyticus*、*Prevotella melaninogenica*、*Prevotella intermedia* (プレボテラ・インターメディア)、*Prevotella bivia*、*Prevotella corporis*、*Prevotella splanchnicus*、*Prevotella oralis*、*Prevotella disiens*、*Prevotella rumenicola*、*Prevotella oris*、*Prevotella buccae*、*Prevotella denticola*、*Prevotella levi*、*Porphyromonas asaccharolytica*、*Porphyromonas gingivalis* (ポルフィロモナス・ジンジバリス)、*Bifidobacterium spp.* (ビフィドバクテリウム属)、*Bilophila wadsworthia*、*Clostridium perfringens* (ウェルシュ菌)、*Clostridium bifermentans*、*Clostridium ramosum*、*Clostridium sporogenes* (スポロゲネス菌)、*Clostridium cadaveris* (死体菌)、*Clostridium sordellii*、*Clostridium butyricum* (酪酸菌)、*Clostridium clostridiiformis*、*Clostridium innocuum*、*Clostridium subterminale*、*Clostridium tertium*、*Eubacterium lentum*、*Eubacterium aerofaciens*、*Fusobacterium mortiferum*、*Fusobacterium necrophorum* (壊死杆菌)、*Fusobacterium nucleatum*、*Fusobacterium varium*、*Mobiluncus curtisii*、*Mobiluncus mulieris*、*Peptostreptococcus anaerobius*、*Peptostreptococcus micros*、*Peptostreptococcus saccharolyticus*、*Peptococcus saccharolyticus*、*Peptostreptococcus asaccharolyticus*、*Peptostreptococcus magnus*、*Peptostreptococcus prevotii*、*Propionibacterium acnes* (プロピオニバクテリウム・アクネス)、*Propionibacterium avidium*、*Propionibacterium granulosum*、*Veillonella parvula*、*Wolinella recta*。

Strenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia、*Enterococcus faecium* (エンテロコッカス・フェシウム) 及び *methicillin-resistant staphylococci* (メチシリン耐性ブドウ球菌) は、メロペネムに耐性を示すことが認められている。

5.2 薬物動態学的特性

健常成人では、本剤の1回量の注入(30分以上)によって到達する血漿中濃度のピーク値は、用量250 mgで約11 µg/mL、用量500 mgで約23 µg/mL、用量1 gで約49 µg/mL、用量2 gで115 µg/mLである。

ただし、 C_{max} 及び AUC に関しては、薬物動態の絶対的な用量相関性は示されていない。さらに、250 mg から2 gに増量すると、血漿クリアランスは287 mL/min から205 mL/minに低下することが認められている。

また、健常成人では、本剤の1回量の注射(5分以上)によって到達する血漿中濃度のピーク値は、用量500 mgで約52 µg/mL、用量1 gで約112 µg/mLである。

本剤1 gのボーラス注射を、2分、3分、5分の3種類の投与法で比較したクロスオーバー試験が実施されている。

各注射投与時間の血漿中濃度のピーク値は、それぞれ110 µg/mL、91 µg/mL、94 µg/mLであった。

本剤500 mgの静脈内投与後6時間後に、血漿中メロペネム濃度は1 µg/mL以下まで低下した。

腎機能が正常な被験者では、8時間ごとの反復投与によるメロペネムの蓄積は認められず、血漿中半減期は約1時間であった。

メロペネムの血漿蛋白結合率は約2%である。投与された本剤の約70%が12時間後には未変化体で尿中に排泄され、それ以降に検出された尿中排泄量は非常に少量であった。本剤500 mgの投与後には、最大5時間まで尿中メロペネム濃度が10 µg/mLより高く保たれる。腎機能が正常な被験者では、8時間ごとに500 mg投与、又は6時間ごとに1 g投与した場合、血漿中又は尿中にメロペネムの蓄積は認められていない。

メロペネムの唯一の代謝物は、細菌学的に不活性である。

メロペネムは、化膿性髄膜炎患者の脳脊髄液を含むほとんどの体液及び組織に対して浸透性が非常に優れており、化膿性髄膜炎患者では大部分の細菌の最小発育阻止濃度以上の濃度に到達する。

小児での薬物動態試験では、メロペネムの小児での薬物動態プロフィールは成人とほぼ同等であることが示されている。

メロペネムの血漿中半減期は、生後3ヵ月から5ヵ月の乳児では1.75時間に延長する。メロペネムの濃度は、10~40 mg/kgの用量範囲で単調増加を示す。

腎不全患者での薬物動態試験では、メロペネム及びクレアチニンの血漿クリアランスの間で相関が示されている。従って、腎機能障害のある患者では1日投与量の調整を行うこと。

高齢患者での薬物動態試験では、加齢に伴うクレアチニンクリアランスの低下と関連して、メロペネムの血漿クリアランスが低下することが示されている。

肝疾患患者での薬物動態試験では、メロペネムの薬物動態プロファイルに変化は認められていない。

5.3 前臨床安全性データ

動物試験では、腎機能に関して忍容性が良好であることが示されている。

また、高用量（500 mg/kg）でのみ腎毒性作用が認められている。

中枢神経系への影響：高用量（ ≤ 2000 mg/kg）でのみ、ラットで痙攣、イヌで嘔吐が認められている。

げっ歯類での静脈内投与によるLD₅₀は2000 mg/kgより大きい。反復投与毒性試験（最大6ヵ月）では、用量500 mg/kgを投与したイヌにおける赤血球パラメータのわずかな減少及び肝重量増加など、軽度の影響のみが認められている。

これまで実施された5件の遺伝毒性試験では、変異原性の可能性のエビデンスは認められず、サル及びラットで最高用量を投与した試験でも、生殖毒性又は催奇毒性のエビデンスは認められなかった。F₁ラットでの（軽度の）体重減少に対する無影響量は120 mg/kgであった。

予備的研究では、用量500 mg/kgを投与したサルにおいて流産の発生率が高いことが認められた。

用量500 mg/kgを投与したイヌの尿に接触する部位では皮膚潰瘍が認められているが、保護クリームによる予防及び治癒が可能であると考えられる。

成熟動物よりも幼若動物でメロペネムに対する感受性が高いというエビデンスは示されていない。

忍容性試験では、本注射剤に良好な忍容性が示された。

各非臨床試験において、メロペネムの唯一の代謝物の毒性プロファイルは同等であった。

6. 製剤学的特徴

6.1 賦形剤一覧

本剤は静注用粉末製剤であり、賦形剤として無水炭酸水素ナトリウムを含有する。

6.2 配合禁忌

他の薬物に混合又は添加しないこと。

本剤は、以下の輸液と配合可能である。

0.9%生理食塩液

5%又は10%ブドウ糖液

0.02%炭酸水素ナトリウムを加えた5%ブドウ糖溶液

0.9%塩化ナトリウムを加えた5%ブドウ糖溶液

0.225%塩化ナトリウムを加えた5%ブドウ糖溶液

0.15%塩化カリウムを加えた5%ブドウ糖溶液

2.5%又は10%マンニトール溶液

normosol-M 含有5%ブドウ糖液

6.3 使用期限

4年間

6.4 取扱上の注意

本製品は室温で溶解せずに保存すること。

本剤の注射液及び注入液は、投与時に新たに溶解して使用することが推奨される。

ただし、溶液は室温（25℃以下）又は冷蔵（4℃）で、下表の通り安定性を示す。

<溶解後の安定性>

輸液	安定性を示す期間	
	25℃以下	(時間) 4℃
注射用に水に溶解した場合	8	48
以下の輸液を用いた溶液（1～20mg/mL）の場合		
・0.9%生理食塩液	8	48
・5%ブドウ糖液	3	14
・0.225%塩化ナトリウムを加えた5%ブドウ糖溶液	3	14
・0.9%塩化ナトリウムを加えた5%ブドウ糖溶液	3	14
・0.15%塩化カリウムを加えた5%ブドウ糖溶液	3	14
・2.5%、10%マンニトール点滴用液	3	14
・注入用 normosol-M 含有5%ブドウ糖液	3	14
・10%ブドウ糖液	2	8
・0.02%炭酸水素ナトリウムを加えた5%ブドウ糖輸液	2	8

本剤の溶液は冷凍しないこと。

6.5 容器の材質及び容量

ハロブチル製のゴム栓で封じ、アルミキャップで密閉した Type 1 ガラスバイアルである。

<包装> :

メロペネム 500 mg : 10 バイアル

メロペネム 1000 mg : 10 バイアル

6.6 使用上の注意

4.2 項を参照のこと。本剤を輸液に溶解する際及び投与時には、標準的な無菌操作を行うこと。

溶解液は投与前に攪拌すること。バイアルは 1 回量である。

7. 製造販売会社名

AstraZeneca S.p.A.

Palazzo Volta

Via F. Sforza

Basiglio (MI)

8. 承認番号

MERREM 500 mg 静注用

500 mg 10 バイアル - AIC 028949081

MERREM 1000 mg 静注用

1000 mg 10 バイアル - AIC 028949093

9. 初回承認年月日／承認更新日

公報 (Official Gazzette) No.202、2001 年 8 月 31 日に更新

10. 文書 (一部) 改訂日

2003 年 7 月 28 日

4. 企業中核データシート

AstraZeneca 社が作成した最新の企業中核データシート (Company Core Data Sheet; CCDS) を添付した。



PSUR Appendix B

Drug Substance	Meropenem
Date	5 October 2007

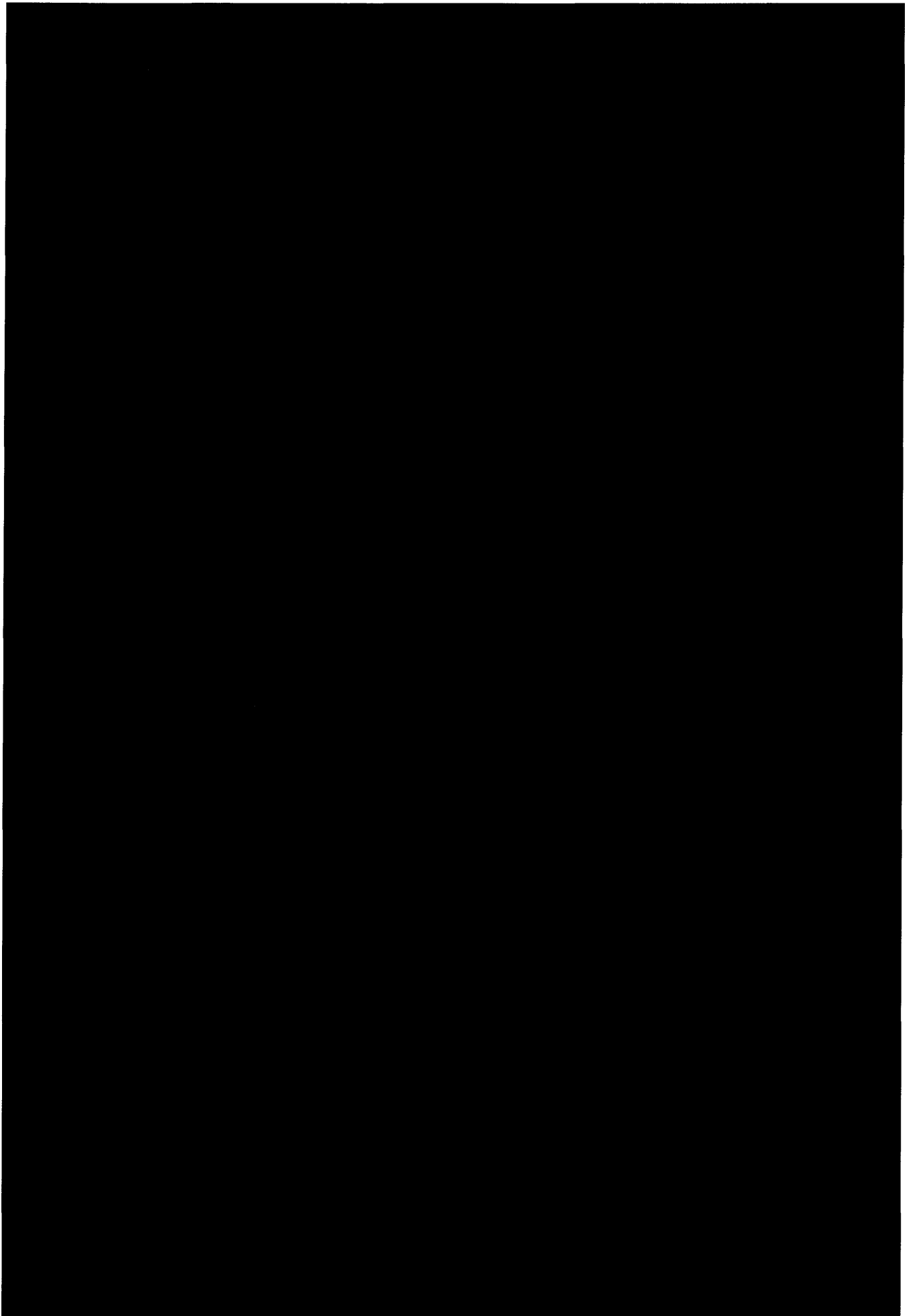
Appendix B
AstraZeneca Core Data Sheet(s)

Core Data Sheet

MERREM/MERONEM™, IV, 500mg, 1g
MERREM/MERONEM™, IV, 500mg, 1g

Date

December 2004
September 2006



メロペネム水和物
製造販売承認事項一部変更承認申請
(発熱性好中球減少症)

CTD 第 1 部

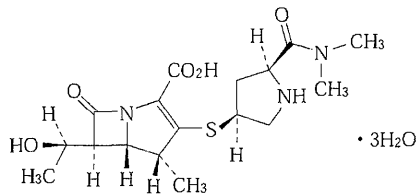
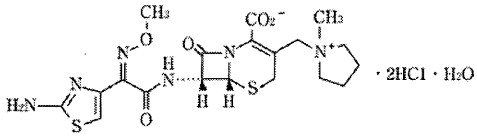
1.7 同種同効品一覧表

大日本住友製薬株式会社

*承認情報提供時に置き換えた

同種同効品一覧表

本邦で販売されている抗菌薬のうち、適応症として発熱性好中球減少症の承認を取得している *注射用セフェピム塩酸塩を同種同効品として選択した。

一般名	メロペネム水和物 (下線部：本申請での追加変更箇所)	セフェピム塩酸塩水和物
販売名	メロペン [®] 点滴用バイアル 0.25g メロペン [®] 点滴用バイアル 0.5g メロペン [®] 点滴用キット 0.5g	
会社名	大日本住友製薬株式会社	
販売開始	1995年9月(バイアル製剤) 2001年6月(キット製剤)	
効能追加	2004年4月(「化膿性髄膜炎」に対する効能・効果の追加及び小児に対する用法・用量の追加)	
再審査結果	2004年9月(成人への投与に対する再審査結果)	
再評価結果	2004年9月	
化学構造式		
製剤	有効成分・含量 <バイアル製剤：0.25g、0.5g> ・1バイアル中メロペネム水和物 0.25g (力価) ・1バイアル中メロペネム水和物 0.5g (力価) <キット製剤：0.5g> ・1キット中メロペネム水和物 0.5g (力価)	
添加物	乾燥炭酸ナトリウム	
効能・効果	<u>1. 一般感染症</u> <適応菌種> メロペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、髄膜炎菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、バクテロイデス属、ブレボテラ属 <適応症> 敗血症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、骨髄炎、関節炎、扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む)、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎	

一般名	メロペネム水和物 (下線部：本申請での追加変更箇所)	セフェピム塩酸塩水和物
	孟腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼内炎（全眼球炎を含む）、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎 2. 発熱性好中球減少症	
(効能・効果に関連する使用上の注意)	【発熱性好中球減少症】 (1)本剤は、以下の2条件を満たす症例に投与すること。 ・1回の検温で38℃以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5℃以上の発熱 ・好中球数が500/mm³未満の場合、又は1,000/mm³未満で500/mm³未満に減少することが予測される場合 (2)発熱性好中球減少症の患者への本剤の使用は、国内外のガイドラインを参照し、本疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ実施すること。 (3)発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与前に血液培養等の検査を実施すること。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。 (4)発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与の開始時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定すること。	
用法・用量	本剤の使用に際しては、投与開始後3日を目安としてさらに継続投与が必要か判断し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。さらに、本剤の投与期間は、原則として14日以内とすること。 1. 一般感染症 通常、成人にはメロペネムとして、1日0.5～1g（力価）を2～3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日2g（力価）まで増量することができる。 通常、小児にはメロペネムとして、1日30～60mg（力価）/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日120mg（力価）/kgまで増量することができる。ただし、成人における1日最大用量2g（力価）を超えないこととする。 2. 発熱性好中球減少症 通常、成人にはメロペネムとして、1日3g（力価）を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。 通常、小児にはメロペネムとして、1日120mg（力価）/kgを3回に分割し、30分以上かけ	

一般名	メロペネム水和物 (下線部：本申請での追加変更箇所)	セフェピム塩酸塩水和物
	て点滴静注する。ただし、成人における 1 日 用量 3g (力価) を超えないこととする。	
(用法・用量 に関連する 使用上の注 意)	(1)高度の腎機能障害(例えばクレアチニク リアランス値:30mL/分以下等)の患者では、 投与量を減ずるか、投与間隔をあけるなど、 患者の状態を観察しながら慎重に投与する こと。[「慎重投与」、「薬物動態」の項参照] (2)本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等 を防ぐため、原則として感受性を確認し、 疾病の治療上必要な最小限の期間の投与に とどめること。	
禁忌	(次の患者には投与しないこと) (1)本剤の成分によるショックの既往歴のある 患者 (2)バルプロ酸ナトリウム投与中の患者[「相互 作用」の項参照]	
原則禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	
使用上の 注意	1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1)メロペネム水和物に関する注意 1)カルバペネム系、ペニシリン系又はセフェ ム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 2)本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、 蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい 体質を有する患者 3)高度の腎障害のある患者〔痙攣、意識障害 等の中枢神経症状が起りやすい。「用 法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物 動態」の項参照。〕 4)高度の肝障害のある患者〔肝障害が悪化する おそれがある。〕 5)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 6)経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の 患者、全身状態の悪い患者〔ビタミン K 欠乏症状があらわれることがある。〕 7)てんかんの既往歴あるいは中枢神経障害 を有する患者〔痙攣、意識障害等の中枢神 経症状が起りやすい。〕 (2)生理食塩液に関する注意 (キットでは生理食塩液 100mL を含有) 1)心臓、循環器系機能障害のある患者〔循環 血液量を増すことから心臓に負担をかけ、 症状が悪化するおそれがある。〕 2)腎障害のある患者〔水分、塩化ナトリウム の過剰投与に陥りやすく、症状が悪化する おそれがある。〕	

一般名	メロペネム水和物 (下線部：本申請での追加変更箇所)	セフェピム塩酸塩水和物
使用上の注意（続き）	2. 重要な基本的注意 (1)本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。 1)事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。 2)投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。 3)投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。 (2)投与後 3～5 日目までは発疹等の副作用の発現には特に注意し、症状が発現した時には、他剤に切り替える等適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き副作用症状に注意すること。 (3)本剤投与前に感受性の確認が行えなかった場合、本剤投与開始後 3 日を目安として本剤に対する感受性を確認し、本剤投与が適正であるか判断すること。なお、本剤に感受性が認められない場合、速やかに他の薬剤に変更すること。 (4)患者の状態から判断して、やむを得ず原因菌不明のまま本剤を使用した場合、数日間以内に改善の徴候が認められない時には、他剤に切り替える等適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き症状の改善等から判断し、漫然と長期の投与を行わないこと。 (5)患者の状態などから判断して、7 日以上にわたって本剤を投与する場合には、その理由を常時明確にし、発疹の出現や肝機能異常等の副作用に留意し、漫然とした継続投与は行わないこと。 (6)AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇があらわれることがあるので、1 週間以上の使用に際しては、必ず肝機能検査を実施すること。 <u>(7)発熱性好中球減少症の治療においては以下のことに注意すること。</u> 1)本剤は、好中球減少症でありかつ発熱が認められた場合に限定して使用すること。 <u>〔「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照。〕</u> 2)好中球数、発熱の回復が認められた場合には、本剤の投与中止を考慮すること。 3)腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに投与を中止すること。	

一般名	メロペネム水和物 (下線部：本申請での追加変更箇所)	セフェピム塩酸塩水和物						
使用上の注意（続き）	3. 相互作用 併用禁忌（併用しないこと）							
	<table><tr><th>薬 剤 名</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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</td><td>本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。</td><td>機序は解明されていない。</td></tr></table>		薬 剤 名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	バルプロ酸 ナトリウム デバケン バレリン ハイセレニン 等	本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。	機序は解明されていない。
	薬 剤 名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
	バルプロ酸 ナトリウム デバケン バレリン ハイセレニン 等	本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。	機序は解明されていない。					
4. 副作用 ＜一般感染症＞								
承認時までの臨床試験における調査例数 2683 例中 47 例（1.8％）に副作用が、また、399 例（14.9％）に臨床検査値の異常変動が認められた。<u>主なものは、ALT（GPT）上昇（7.9％：203 例/2573 例）、AST（GOT）上昇（6.9％：178 例/2573 例）、好酸球増多（3.5％：82 例/2345 例）等であった。</u> 市販後の使用成績調査 5242 例中 567 例（10.8％）に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は ALT（GPT）上昇（3.3％：174 件）、AST（GOT）上昇（3.0％：155 件）等であった。（再審査終了時） 小児の用法・用量追加時の国内臨床試験では臨床検査値の異常変動を含む副作用が 52 例中 23 例（44.2％）に、海外の小児臨床試験では 703 例中 107 例（15.2％）に認められた。<u>主な副作用は下痢（4.5％：34 例/755 例）、ALT（GPT）上昇（3.8％：29 例/754 例）、AST（GOT）上昇（3.1％：23 例/754 例）等であった。</u> ＜発熱性好中球減少症＞ <u>承認時までの国内臨床試験（成人及び小児）では臨床検査値の異常変動を含む副作用が 107 例中 50 例（46.7％）に認められた。主な副作用は肝機能障害（9.3％：10 例）、ALT（GPT）上昇（8.4％：9 例）、下痢（6.5％：7 例）、AST（GOT）上昇（4.7％：5 例）等であった。</u>								

一般名	メロペネム水和物 (下線部：本申請での追加変更箇所)	セフェピム塩酸塩水和物
使用上の注意(続き)	(1)重大な副作用 1)ショック (0.1%未満)、アナフィラキシー様症状 (頻度不明^{*1)}) 観察を十分に行い、呼吸困難、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2)急性腎不全等の重篤な腎障害 (0.1%未満) 定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3)劇症肝炎 (頻度不明^{*1)})、肝機能障害 (0.1～5%未満)、黄疸 (0.1%未満) 劇症肝炎等の重篤な肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4)偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎 (0.1%未満) 観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5)間質性肺炎、PIE 症候群 (0.1%未満) 観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 6)痙攣、意識障害等の中枢神経症状 (0.1%未満) 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎障害や中枢神経障害のある患者に起こりやすいので、投与する場合には注意すること。 7)中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) (0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明^{*1)}) 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8)汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血 (頻度不明^{*1)})、白血球減少、血小板減少 (0.1%未満) 定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	

一般名	メロペネム水和物 (下線部：本申請での追加変更箇所)			セフェピム塩酸塩水和物
使用上の 注意（続き）	(2)重大な副作用（類薬） 血栓性静脈炎 他のカルバペネム系抗生物質で、まれに血栓性静脈炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、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認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。			
		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明※1)
	過敏症 ※2)	発疹	蕁麻疹、紅斑、そう痒、発熱、発赤等	熱感
	血液 ※2)	顆粒球減少、好酸球増多、血小板減少又は増多、赤血球減少、ヘモグロビンの減少等	好塩基球増多、リンパ球増多、好中球増多、単球増多、ヘマトクリットの減少、異型リンパ球出現等	
	肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALP、LAP、γ-GTP、ビリルビン、尿ウロビリノーゲンの上昇、コリンエステラーゼ低下等	黄疸	
	腎臓	BUN、クレアチニンの上昇	尿中β2-マイクログロブリンの上昇、尿蛋白陽性	
	消化器	下痢	嘔気、嘔吐、腹痛	食欲不振
	菌交代症		口内炎	カンジダ症
	ビタミン 欠乏症		ビタミンK欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミンB群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）	
	その他	血清カリウム上昇	頭痛、倦怠感、不穏、血清ナトリウム低下、血清カリウム低下、CK (CPK)上昇、トリグリセリド増加、胸部不快感、血中尿酸増加、血中尿酸減少	ミオクローヌス、せん妄
※1) 市販後の自発報告等での報告のため頻度不明。				
※2) このような症状又は異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。				

一般名	メロペネム水和物 (下線部：本申請での追加変更箇所)	セフェピム塩酸塩水和物
使用上の注意（続き）	5. 高齢者への投与 高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。 (2) 高齢者ではビタミンK 欠乏による出血傾向があらわれることがある。	
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験で母乳中へ移行することが認められている。〕 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。 国内の小児臨床試験では、軽度の AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇が多く報告されている。〔「副作用」の項参照〕 8. 臨床検査結果に及ぼす影響 (1) 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 本剤は点滴静脈内投与にのみ使用すること。 (2) 調製時 1) 溶解後は速やかに使用すること。なお、やむをえず保存を必要とする場合でも、日局生理食塩液に溶解した場合、室温保存では6 時間以内に、5℃ 保存では24 時間以内に使用すること。0.5g バイアル製剤を、25 ± 2℃ で主な輸液に溶解した時の残存力価が90% 以上を示した時間については、「取	

一般名	メロペネム水和物 (下線部：本申請での追加変更箇所)	セフェピム塩酸塩水和物
使用上の 注意（続き）	扱い上の注意」の項参照。 2)本剤溶解時、溶液は無色から微黄色澄明を呈するが、色の濃淡は本剤の効力には影響しない。	
	10. その他の注意 (1)化膿性髄膜炎の患者では、疾患の自然経過によるもののほか、薬物が中枢に移行しやすくなることから、痙攣等の中枢神経症状が起きやすいことが知られている。 (2)動物の腎毒性試験において、ラットの14日間静脈内投与試験では、500mg/kg 及び1000mg/kg とともに腎毒性を示唆する所見は認められなかった。カンクイザルの7日間静脈内投与試験では、180mg/kg 及び500mg/kg で投与初期に一過性の尿中酵素活性値（ALP、γ-GTP、NAG）の増加が認められ、また500mg/kg では尿細管障害像が認められた。 (3)ラットの3ヵ月静脈内亜急性毒性試験において、AST（GOT）活性の上昇が雌の120mg/kg 以上の投与で認められた。また、6ヵ月慢性毒性試験ではAST（GOT）及びALT（GPT）上昇が雌の240mg/kg 以上の投与で認められた。	
改訂年月日	2009年10月改訂（第12版）	

**200●年●月改訂(第13版)
*2009年10月改訂

日本標準商品分類番号
876139

処方せん医薬品^{注)}

カルバペネム系抗生物質製剤
*日本薬局方 注射用メロペネム
メロペン[®]点滴用バイアル0.25g
メロペン[®]点滴用バイアル0.5g
メロペン[®]点滴用キット0.5g
Meropen[®]

	点滴用バイアル 0.25g	点滴用バイアル 0.5g	点滴用キット 0.5g
承認番号	21900AMX01780	21900AMX01781	21900AMX01782
薬価収載	2008年6月	2008年6月	2008年6月
販売開始	1995年9月		2001年6月
再審査結果	2004年9月		
再評価結果	2004年9月		
効能追加	20●年●月		
国際誕生	1994年8月		

貯法：室温保存
使用期限：外箱等に記載

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

禁忌(次の患者には投与しないこと)
(1)本剤の成分によるショックの既往歴のある患者
(2)バルプロ酸ナトリウム投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

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

■組成・性状

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

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

生理食塩液に溶解後のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

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

* 生理食塩液に対する比

■効能・効果

**1. 一般感染症

〈適応菌種〉

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

〈適応症〉

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

**2. 発熱性好中球減少症

**【効能・効果に関連する使用上の注意】

発熱性好中球減少症

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

■用法・用量

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

**1. 一般感染症

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

**2. 発熱性好中球減少症

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

**注射液の調製法

(バイアル)

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

(キット)

添付の生理食塩液100mLにて用時溶解する。

(溶解操作方法)

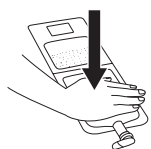
①使用直前に外袋を開封する。



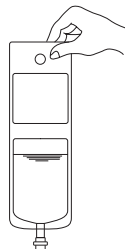
②本品を展開する。



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



④溶解を確認する。開通確認シールをはがす。



【用法・用量に関連する使用上の注意】

- ①高度の腎機能障害(例えばクレアチニンクリアランス値：30mL/分以下等)の患者では、投与量を減ずるか、投与間隔をあけるなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「慎重投与」、「薬物動態」の項参照〕
- ②本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとめること。

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)メロペネム水和物に関する注意

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

(2)生理食塩液に関する注意(キットでは生理食塩液100mLを含有)

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

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
 - 1)事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 2)投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 3)投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

- (2)投与後3～5日目までは発疹等の副作用の発現には特に注意し、症状が発現した時には、他剤に切り替える等適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き副作用症状に注意すること。
- (3)本剤投与前に感受性の確認が行えなかった場合、本剤投与開始後3日を目安として本剤に対する感受性を確認し、本剤投与が適正であるか判断すること。なお、本剤に感受性が認められない場合、速やかに他の薬剤に変更すること。
- (4)患者の状態から判断して、やむを得ず原因菌不明のまま本剤を使用した場合、数日間以内に改善の徴候が認められない時には、他剤に切り替える等適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き症状の改善等から判断し、漫然と長期の投与を行わないこと。
- (5)患者の状態などから判断して、7日以上にわたって本剤を投与する場合には、その理由を常時明確にし、発疹の出現や肝機能異常等の副作用に留意し、漫然とした継続投与を行わないこと。
- (6)AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇があらわれることがあるので、1週間以上の使用に際しては、必ず肝機能検査を実施すること。

**⑦発熱性好中球減少症の治療においては以下のことに注意すること。

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

3. 相互作用

併用禁忌(併用しないこと)

薬 剤 名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム デパケン バレリン ハイセレニン等	本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。	機序は解明されていない。

4. 副作用

**○一般感染症

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

**○発熱性好中球減少症

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

(1)重大な副作用

- 1)ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー様症状(頻度不明※¹⁾)
観察を十分に行い、呼吸困難、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2)急性腎不全等の重篤な腎障害(0.1%未満)
定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3)劇症肝炎(頻度不明※¹⁾)、肝機能障害(0.1～5%未満)、黄疸(0.1%未満)
劇症肝炎等の重篤な肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満)
観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 間質性肺炎、PIE症候群(0.1%未満)
観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

6) 痙攣、意識障害等の中枢神経症状(0.1%未満)
観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎障害や中枢神経障害のある患者に起こりやすいので、投与する場合には注意すること。

7) 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明※1))
観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血(頻度不明※1))、白血球減少、血小板減少(0.1%未満)
定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)重大な副作用(類薬)

血栓性静脈炎

他のカルバペネム系抗生物質で、まれに血栓性静脈炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、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認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

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

※1) 市販後の自発報告等での報告のため頻度不明。

※2) このような症状又は異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(1)高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。

(2)高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2)授乳中は授乳を避けさせること。〔動物実験で母乳中へ移行することが認められている。〕

7. 小児等への投与

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

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

(2)直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。

(3)ウロビリノーゲン検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。

9. 適用上の注意

(1)投与経路

本剤は点滴静脈内投与にのみ使用すること。

(2)調製時

1) 溶解後は速やかに使用すること。なお、やむをえず保存を必要とする場合でも、日局生理食塩液に溶解した場合、室温保存では6時間以内に、5℃保存では24時間以内に使用すること。

0.5g バイアル製剤を、25±2℃で主な輸液に溶解した時の残存力価が90%以上を示した時間については、「取扱い上の注意」の項参照。

2) 本剤溶解時、溶液は無色から微黄色澄明を呈するが、色の濃淡は本剤の効力には影響しない。

10. その他の注意

(1)化膿性髄膜炎の患者では、疾患の自然経過によるもののほか、薬物が中枢に移行しやすくなることから、痙攣等の中枢神経症状が起きやすいことが知られている。

(2)動物の腎毒性試験において、ラットの14日間静脈内投与試験では、500mg/kgおよび1000mg/kg共に腎毒性を示唆する所見は認められなかった。カニクイザルの7日間静脈内投与試験では、180mg/kgおよび500mg/kgで投与初期に一過性の尿中酵素活性値(ALP、 γ -GTP、NAG)の増加が認められ、また500mg/kgでは尿細管障害像が認められた。

(3)ラットの3ヵ月静脈内亜急性毒性試験において、AST(GOT)活性の上昇が雌の120mg/kg以上の投与で認められた。また、6ヵ月慢性毒性試験ではAST(GOT)およびALT(GPT)上昇が雌の240mg/kg以上の投与で認められた。

■薬物動態

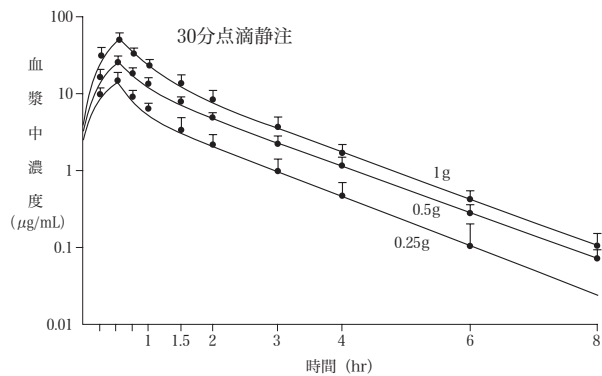
**1. 血中濃度

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

健康成人における薬物動態パラメータ

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

※1) 血漿クリアランス ※2) 腎クリアランス



メロペン単回点滴静注時の血漿中濃度（健康成人）

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

小児一般感染症患者におけるポピュレーションPKモデル

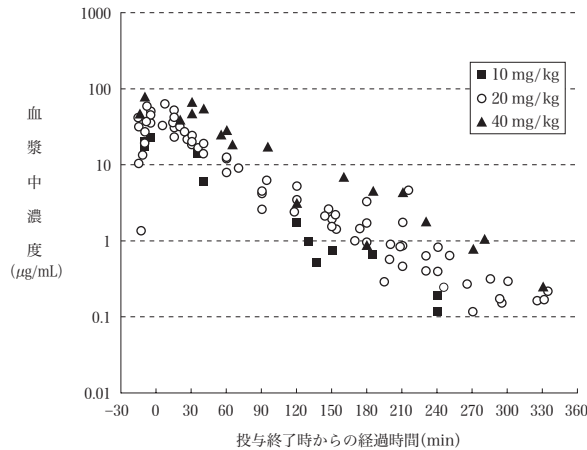
パラメータ	推定値 ± 標準偏差	CV %
クリアランス(L/hr/kg)	0.428 ± 0.0151	—
中心コンパートメントの分布容積(L/kg)	0.287 ± 0.0181	—
コンパートメント間クリアランス(L/hr/kg)	0.0452 ± 0.0203	—
末梢コンパートメントの分布容積(L/kg)	0.0537 ± 0.0127	—
クリアランスの個体間変動	0.0229 ± 0.00812	15.2
個体内変動	0.0975 ± 0.0214	32.0

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

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

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

平均値±標準偏差



メロペン点滴静注時の血漿中濃度（小児一般感染症患者）

**2. 排泄

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

**3. 組織内移行

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

**4. 腎機能障害時の血中濃度、尿中排泄

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

腎機能障害を有する患者における薬物動態パラメータ

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

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

■臨床成績

**1. 一般感染症

(1)成人

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

疾患別臨床効果

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

(2)小児

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

疾患別臨床効果

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

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

疾患別臨床効果

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

****2. 発熱性好中球減少症**

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

解熱効果				
	有効率*			
	投与4日目		投与7日目	
	例数	(%)	例数	(%)
成人	40/100	(40.0)	42/100	(42.0)
小児	4/6	(一)	3/6	(一)

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

■薬効薬理

****1. 抗菌作用**

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

2. 作用機序

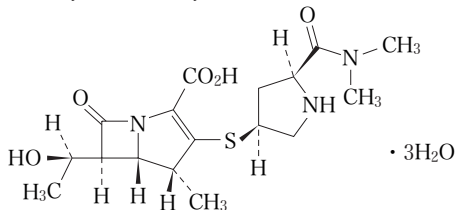
ペニシリン結合蛋白(PBPs)に高い親和性を示し、細菌の細胞壁合成(細胞壁ペプチドグリカンの架橋形成)を阻害する。¹¹⁾

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：メロペネム水和物(Meropenem Hydrate)
略号：MEPM

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

構造式：



分子式：C₁₇H₂₅N₃O₅S・3H₂O(437.51)

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

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

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

■取扱い上の注意

- (1)キットでは、下記の点に注意すること。
- 1)製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。
 - 2)次の場合には使用しないこと。
 - ①外袋が破損しているときや溶解液が漏出しているとき。
 - ②隔壁の開通前に抗生物質が溶解しているとき。
 - ③抗生物質が変色しているときや、薬剤溶解前に溶解液が着色しているとき。
 - 3)容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。
- (2)主な輸液との配合変化
- 0.5gバイアル製剤を、25±2℃で主な輸液に溶解した時、本剤の残存力価が90%以上を示した時間は下表の通りである。

輸液		残存力価 90%以上を 示した時間 (hr)
名 称	容量 (mL)	
生理食塩液	10 100	6 24
5%ブドウ糖注射液	10 100	1 3
キリット注5%	500	3
5%フルクトン注	500	3
アクチット注	200	6
10%EL-3号輸液	500	6
KN3号輸液	200 500	3 6

輸液		残存力価 90%以上を 示した時間 (hr)
名 称	容量 (mL)	
ソリタ-T3号輸液	200・500	3
ソリタ-T3号G輸液	200 500	1 3
フィジオゾール・3号	500	6
フルクトラクト注	200 500	3 6
ヴィーンD注	500	6
ハルトマン液	500	3
ボタコールR輸液	500	6
ラクテック注	250・500	6
ラクテックG輸液	500	3

■包装

メロペネム点滴用バイアル0.25g：10バイアル
メロペネム点滴用バイアル0.5g：10バイアル
メロペネム点滴用キット0.5g：10キット

■主要文献

- 1) 射場一彦ほか：Chemotherapy, 40(S-1)：132, 1992.
- 2) 中島光好ほか：Chemotherapy, 40(S-1)：258, 1992.
- **3) 大日本住友製薬資料：第I相高用量反復投与試験
- **4) 豊永義清ほか：日本化学療法学会雑誌, 51(12)：762, 2003.
- 5) 山崎透ほか：Chemotherapy, 40(S-1)：432, 1992.
- 6) 本田芳宏ほか：Chemotherapy, 40(S-1)：302, 1992.
- 7) 由良二郎ほか：Chemotherapy, 40(S-1)：520, 1992.
- 8) 小野成夫ほか：Chemotherapy, 40(S-1)：500, 1992.
- 9) Chimata, M. et al.：Antimicrob. Agents Chemother., 37(2)：229, 1993.
- 10) 深澤万左友ほか：Chemotherapy, 40(S-1)：74, 1992.
- 11) 住田能弘ほか：Chemotherapy, 40(S-1)：90, 1992.
- 12) 出口浩一ほか：Jpn. J. Antibiotics, 49：175, 1996.
- 13) 鈴木由美子ほか：Jpn. J. Antibiotics, 52：695, 1999.
- 14) 鈴木由美子ほか：Jpn. J. Antibiotics, 54：145, 2001.
- **15) 金澤勝則ほか：日本化学療法学会雑誌, 52(1)：1, 2004.
- **16) 山口恵三ほか：Jpn. J. Antibiotics, 57(1)：70, 2004.
- **17) 山口恵三ほか：Jpn. J. Antibiotics, 58(6)：655, 2005.
- **18) 山口恵三ほか：Jpn. J. Antibiotics, 60(6)：344, 2007.
- **19) 渡辺祐子ほか：感染症学雑誌, 81(6)：669, 2007.

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
大日本住友製薬株式会社
〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51

くすり情報センター
☎0120-03-4389

製造販売元
大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

メロペネム水和物

効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

目次

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	3
1.1 効能・効果（案）	3
1.2 効能・効果（案）の設定根拠.....	4
2. 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	7
2.1 用法・用量（案）	7
2.2 用法・用量（案）の設定根拠.....	8
3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	12

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.1 効能・効果（案）

■効能・効果

1. 一般感染症

<適応菌種>

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

<適応症>

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

2. 発熱性好中球減少症

〔下線部：添付文書（第12版）よりの変更箇所〕

1.2 効能・効果（案）の設定根拠

発熱性好中球減少症（Febrile Neutropenia; FN）は、抗菌薬の経験的治療により 60～70% が改善することから、FN の大半は何らかの細菌感染症によるものと考えられている。メロペネム水和物（Meropenem Hydrate; MEPM）はカルバペネム系抗菌薬の特長である、広域な抗菌スペクトラムと強い殺菌力を有し、FN の原因菌として重要なグラム陰性菌及びグラム陽性菌の臨床分離株に対し優れた抗菌力を示すことから、FN の治療薬として適切であると考えられる。

海外では Zeneca 社（現、AstraZeneca 社）が以下の比較試験 3 試験の成績に基づき MEPM の FN に対する効能を取得している。

- 1) 海外比較試験 1（194660/0500）：実薬（セフトアジジム水和物（Ceftazidime Hydrate; CAZ））対照非盲検試験／ICI Pharmaceuticals 社（現、AstraZeneca 社）が実施
- 2) 海外比較試験 2（3591US/0014）：実薬（CAZ）対照二重盲検試験／ICI Pharmaceuticals 社（現、AstraZeneca 社）が実施
- 3) 海外比較試験 3（3591IL/00062）：実薬（CAZ+アミカシン硫酸塩（Amikacin Sulfate; AMK））対照非盲検試験／European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）が実施

なお、MEPM を含むカルバペネム系抗菌薬及び CAZ は、米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America; IDSA）及び国内 FN 治療ガイドラインで FN の治療薬として推奨されている。

以下に本申請における効能・効果（案）の設定根拠を示した。

1.2.1 成人における有効性について

国内第 III 相試験での成人における MEPM の投与 4 日目までの解熱効果（有効率）は、海外比較試験 1 及び海外比較試験 2 の MEPM 群及び CAZ 群と比べ同様の結果であり、その結果は、好中球数の寄与が少ないと考えられる状態（好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満）においても同様に示された（表 1.2-1 及び表 1.2-2 参照）。また、臨床効果（有効率）においては、評価基準が各試験で異なるため同一条件での比較はできないが、国内第 III 相試験結果は、海外 3 試験と概ね同様の結果であり、FN 患者に対する有効性を示唆する結果であった（表 1.2-3 参照）。

表 1.2-1 各試験における解熱効果の比較

	国内第 III 相試験		海外比較試験 1		海外比較試験 2	
			再解析		再解析	
	成人	小児	成人		成人	
	MEPM	MEPM	MEPM	CAZ	MEPM	CAZ
投与 4 日目まで	40.0% (40/100 例)	4/6 例	40.8% (31/76 例)	46.3% (38/82 例)	42.9% (24/56 例)	43.9% (25/57 例)

CTD2.5.4 表 2.5.4.2-1 再掲

表 1.2-2 各試験における、評価時点の好中球数別の解熱効果

	好中球数 (/mm ³)	国内第 III 相試験	海外比較試験 1 (再解析)	海外比較試験 2 (再解析)
投与 4 日目 まで	500 未満	40.5%(30/74 例)	36.2%(21/58 例)	35.0%(14/40 例)
	500 以上	38.5%(10/26 例)	75.0%(9/12 例)	63.6%(7/11 例)
	測定値なし	—	16.7%(1/6 例)	60.0%(3/5 例)

CTD2.5.4 表 2.5.4.2-3 再掲 (表タイトルのみ改変)

表 1.2-3 各試験における臨床効果の比較

	国内第 III 相試験 ^{*1)}		海外比較試験 1 ^{*2)}		海外比較試験 2 ^{*3)}		海外比較試験 3 ^{*4)}			
	再解析		再解析		再解析		再解析			
	成人	小児	成人	小児	成人	小児	成人	小児	成人	小児
	MEPM	MEPM	MEPM	CAZ	MEPM	CAZ	MEPM	CAZ+AMK	MEPM	CAZ+AMK
投与終了 (中止)	47.3% (44/93 例)	3/4 例	49.3% (33/67 例)	51.4% (37/72 例)	73.5% (25/34 例)	58.8% (20/34 例)	54.3% (219/403 例)	49.9% (200/401 例)	63.8% (51/80 例)	60.8% (45/74 例)

CTD2.5.4 表 2.5.4.2-2 再掲

*1: 国内第 III 相試験: 評価対象には判定不能例を含まない。有効は治癒のみ。

*2: 海外比較試験 1: 評価対象には判定不能例を含まない。有効は治癒のみ。

*3: 海外比較試験 2: 評価対象には判定不能例を含まない。有効は治癒、改善、治療変更による治癒。

*4: 海外比較試験 3: 評価対象には判定不能例を含まない。有効は治癒のみ。

国内第 III 相試験では、成人 100 例中 9 例の血液から推定原因菌が検出された。検出された菌種は、*Staphylococcus epidermidis* が 3 例、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (Coagulase-negative *Staphylococcus*; CNS) が 1 例、*Streptococcus oralis* が 1 例、*Escherichia coli* が 2 例、 α -hemolytic *Streptococcus* が 1 例及び好気性グラム陽性桿菌が 1 例であり、投与終了 (中止) 時にはすべて消失した。国内第 III 相試験で検出された *Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*E. coli* は、海外比較試験 1 及び海外比較試験 2 共に検出された。国内第 III 相試験、海外比較試験 1 及び海外比較試験 2 で分離された推定原因菌 (2.7.3.2.1 項、2.7.3.2.2 項、2.7.3.2.3 項参照) は、FN の主な推定原因菌として考えられている菌種 (2.7.2.3.3 項参照) と概ね同様であり、細菌学的効果 (有効率) は、海外比較試験 1 で検出された *S. epidermidis* 及び *Corynebacterium* sp.、海外比較試験 2 で検出された *Staphylococcus coagulase-negative*, NOS 及び *Staphylococcus haemolyticus* を除き、いずれの推定原因菌に対しても 100% であった (2.7.6.5.4.1.2 項、表 2.7.3.3-10 及び表 2.7.3.3-11 参照)。

また MEPM は、医療現場で通常 FN として認識されている集団 (推定原因菌が同定され治療が行われた症例及び推定原因菌が同定されずに経験的治療が行われた症例) に対して有効であった (表 1.2-4)。

表 1.2-4 推定原因菌の有無別の投与 4 日目までの解熱効果

解析項目	国内第 III 相試験 n=100	海外比較試験 1 (再解析) n=76	海外比較試験 2 (再解析) n=56
推定原因菌の有無			
なし	41.8%(38/91 例)	37.5%(15/40 例)	41.7%(10/24 例)
あり	22.2%(2/9 例)	44.4%(16/36 例)	43.8%(14/32 例)

CTD2.5.4 表 2.5.4.2-4 再掲

国内では医師主導（九州血液疾患治療研究（Kyushu Hematology Organization for Treatment; K-HOT）グループ）の研究結果として、MEPM を含むカルバペネム系抗菌薬が、国内で FN の効能を取得しているセフェピム塩酸塩水和物（Cefepime Dihydrochloride Hydrate; CFPM）にアミノ配糖体を併用した場合と同様の臨床効果を示したことが報告がされている（2.5.4.3 項参照）。また、国内第 III 相試験の臨床評価基準を設定するに当たり参考とした日本 FN 研究グループの 1 次研究の結果では、CFPM の投与 4 日目の臨床効果は 32.6%（31/95 例）であった（2.5.4.6 項参照）。

これらのことから、日本人成人 FN 患者に対する MEPM（1 回 1g を 1 日 3 回投与）による経験的治療は有効であることが示唆された。

以上のとおり、国内第 III 相試験で本剤の日本人成人 FN 患者に対する有効性が確認され、その結果は海外比較試験、医師主導の試験からも裏付けられた。

1.2.2 小児における有効性について

国内第 III 相試験での小児における MEPM の投与 4 日目までの解熱効果は 4/6 例、投与終了（中止）時の臨床効果は 3/4 例であり、FN に対する有効性が示唆された（表 1.2-1 及び表 1.2-3 参照）。

海外比較試験 1 及び海外比較試験 2 は小児を対象に含めておらず、小児被験者を含む海外比較試験 3 の体温データなどは入手できなかったことから、海外試験の小児に関して解熱効果（有効率）を再解析することはできなかった。なお、海外比較試験 3 において、小児における MEPM の臨床効果（有効率）は成人における臨床効果（有効率）より高かった（表 1.2-3 参照）。

また、MEPM の特定使用成績調査（小児）で収集した症例（1244 例）から FN に該当する可能性のある症例を抽出し、有効性の評価が可能であった症例（73 例）の臨床効果を検討した結果、主治医評価による投与終了時の全般改善度に基づく有効率（改善以上）は 71.2%（52/73 例）であり、国内小児 FN 患者に対し、MEPM は有効であることを示唆するデータが得られた（2.5.4.4 項参照）。

これらのことから、日本人小児 FN 患者に対する MEPM（1 回 20 mg/kg あるいは 40 mg/kg を 1 日 3 回投与）による経験的治療は、成人 FN 患者に対する有効性と同様の効果が期待できることが示唆された。

更に、成人及び小児について、確率論的シミュレーションによる薬力学的効果の検討結果からも MEPM の有効性が示唆された（2.5.3.3.2 項参照）。

以上より、MEPM は日本人成人 FN 患者に対して有効であることが確認され、また日本人小児 FN 患者に対して有効であることが示唆されたため、本申請における効能・効果を「発熱性好中球減少症」と設定した。

2. 用法・用量（案）及びその設定根拠

2.1 用法・用量（案）

■用法・用量

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

さらに、本剤の投与期間は、原則として 14 日以内とすること。

1. 一般感染症

通常、成人にはメロペネムとして、1 日 0.5～1g（力価）を 2～3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1 日 2g（力価）まで増量することができる。

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

2. 発熱性好中球減少症

通常、成人にはメロペネムとして、1 日 3g（力価）を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。

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

〔下線部：添付文書（第 12 版）よりの変更箇所〕

2.2 用法・用量（案）の設定根拠

2.2.1 成人における用法・用量（案）について

(1) FN 治療における抗菌薬の使用について

好中球減少時には食食による細菌の殺菌処理が障害されていることから、抗菌薬自体が殺菌的に作用する必要がある。更に、FN 患者での血液培養陽性率は 10%程度であり、推定原因菌が不明のことが多く、*Pseudomonas aeruginosa* のような幅広い MIC 分布を示す菌が FN の原因である可能性を考慮する必要がある。よって、FN に対しては忍容性に問題がない限り高用量を用いるべきと考えられる。

(2) MEPM の使用実績について

海外では FN に対して MEPM 1 回 1 g を、1 日 3 回投与での使用実績があり（1.6 参照）、成人における有効性・安全性のプロファイルが既に確立されていると考えられる。また、当該用法・用量については、日本人健康成人、欧米人健康成人、欧米人成人 FN 患者、欧米人成人感染症患者及び日本人成人 FN 患者で血漿中 MEPM 濃度推移は類似していると考えられた（2.5.3.1.1 項参照）。

(3) 成人における有効性及び安全性について

国内第 III 相試験において、成人 FN 患者に MEPM 1 回 1 g を、1 日 3 回各 30 分以上かけて点滴静脈内投与した場合の有効性が確認され、海外試験及び医師主導の試験の結果からもこの結果は支持された（2.5.4.6 項参照）。

安全性について、国内第 III 相試験で認められた臨床検査値の異常変動に関する有害事象は、その多くが基礎疾患（白血病、リンパ腫など）やその治療のがん化学療法によるものであった。死亡を含む重篤な有害事象は、いずれも MEPM との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、投与中止後にすべて回復した。

副作用は肝機能に関する事象が多かった。いずれも軽度あるいは中等度であり、追跡調査中に基礎疾患の悪化で死亡したため未回復で追跡調査を終了した 1 例以外は、すべて回復した。MEPM の肝機能への影響を、肝機能の一般的な指標とされる AST 及び ALT で検討した。AST 及び ALT の投与終了（中止）時の平均値は、いずれも投与開始前の平均値と同様であり、臨床的に問題となる上昇は認められなかった。また、個々の被験者の AST 及び ALT の推移では、臨床検査値の異常の程度を分類する基準として用いた「薬安第 80 号医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」のグレード 3（500 IU/L 以上）まで上昇した被験者はいなかった。また、国内第 III 相試験で認められなかった海外 3 試験での副作用は、試験ごとに種類が異なっており、複数の被験者に認められた事象はなかった。

国内第 III 相試験の肝機能に関する副作用発現割合は、初回承認時までの臨床試験合計及び使用成績調査累計と比べ高かったが、製造販売後臨床試験（MEPM 1 回 0.5 g を、1 日 2 回合計 1 g）と同様であった。肝機能に関する副作用及び臨床検査値（AST、ALT）を検討

した結果、1日最大用量が増加したことによる肝機能への影響は大きくないと考えられた。また、国内第III相試験で発現割合が高かった「下痢」及び「発疹」は、初回承認時までの臨床試験合計及び使用成績調査累計より発現割合が高かったが、いずれも軽度あるいは中等度であり、すべて回復した。

以上より、日本人成人FN患者にMEPM 1回1gを、1日3回合計3g点滴静脈内投与したときの忍容性に問題はないと考えられた。(2.5.5.6項参照)。

(4) 薬力学的効果について

日本人成人FN患者にMEPMを1日3回8時間ごとに各30分かけて点滴静脈内投与した場合の最小発育阻止濃度 (Minimal inhibitory concentration; MIC) が0.06~32 µg/mLでの50%T>MIC達成率を、1日3g (1.0 g-1.0 g-1.0 g) で投与した場合と既承認用量上限である1日2g (0.5 g-0.75 g-0.75 g) で投与した場合について推定した結果、MICが0.12~8 µg/mLで、1日2gより1日3gが高い値を示した (表 2.7.2.2-9 参照)。

また、日本人成人FN患者にMEPM 1回1gを、1日3回8時間ごとに各30分かけて点滴静脈内投与した場合の *E. coli*、Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 及び *P. aeruginosa* に対する50%T>MIC達成率を推定した結果、*E. coli* 及びMSSAではいずれの菌種でも達成率100%、*P. aeruginosa* では71.8%と推定された。*P. aeruginosa* に対して既承認用量上限である1日2g (0.5 g-0.75 g-0.75 g) で投与した場合の50%T>MIC達成率を推定した結果は64.3%であり、1日2gより1日3gが高い値を示した (表 2.7.2.2-10 参照)。

このような確率論的シミュレーションの結果から、成人FN患者にMEPM 1日3gを各30分かけて点滴静脈内投与することにより、1日2gの場合に比してより高い有効性が期待できる (2.5.3.2.1項参照)。

以上より、MEPMの成人FN患者に対する用法・用量(案)を以下のとおりに設定した。

通常、成人にはメロペネムとして、1日3g (力価) を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。

2.2.2 小児における用法・用量(案)について

(1) MEPMの使用実績について

海外では、MEPMは小児FN患者に対して1回20 mg/kgを、1日3回投与での使用実績があり (1.6 参照)、小児における有効性・安全性のプロファイルが確立していると考えられる。

一方、国内では小児一般感染症患者に対して1回10~40 mg/kgを、1日3回点滴静脈内投与で承認され使用実績があり、それらの中にはFNに該当する可能性のある症例が含まれていると考えられる (5.3.6-06 参照)。

また、当該用法・用量については、日本人感染症患者、日本人FN患者及び欧米人感染症患者でMEPMの血漿中濃度推移は大きく異なるものではないと考えられた (2.5.3.3.1.

項参照)。

(2) 小児における有効性及び安全性について

国内第 III 相試験において、小児 FN 患者に MEPM 1 回 40 mg/kg を、1 日 3 回各 30 分以上かけて点滴静脈内投与した場合の有効性が示唆された (2.5.4.6 項参照)。

日本人小児 FN 患者に設定した 1 回投与量は、一般感染症に対する既承認用量範囲内であることから、使用経験的に集積した小児 FN 患者 6 例の安全性を検討した。被験者数が少なく海外比較試験 3 及び市販後データとの詳細な比較はできなかったが、集積した 6 例では重篤な有害事象は認められなかった。また、肝機能の一般的な指標とされる AST 及び ALT の投与前後の変化にも一定の傾向は認められなかった。これらの結果より、日本人小児 FN 患者に MEPM 1 回 40 mg/kg を、1 日 3 回点滴静脈内投与したときの忍容性は、今回使用経験的に集積した範囲では問題ないと考えられた。

また、特定使用成績調査 (小児) の安全性解析対象例 (1210 例) より抽出した FN に該当する可能性のある症例 (77 例) の副作用発現割合は、FN に該当する可能性のある症例以外の副作用発現割合と同様であった。

以上より、日本人小児 FN 患者に MEPM 1 回 20 mg/kg あるいは 40 mg/kg を、1 日 3 回点滴静脈内投与したときの忍容性に問題はないと考えられた (2.5.5.6 項参照)。

(3) 薬力学的効果について

日本人小児感染症患者に MEPM を 1 日 3 回 8 時間ごとに各 30 分かけて点滴静脈内投与した場合の MIC が 0.06~16 µg/mL での 50%T>MIC 達成率を、1 回 20 mg/kg と 1 回 40 mg/kg について推定した結果、MIC が 0.25~4 µg/mL で、1 回 20 mg/kg よりも 1 回 40 mg/kg が高い値を示した (表 2.7.2.2-12 参照)。

また、日本人小児感染症患者に MEPM 1 回 20 mg/kg あるいは 1 回 40 mg/kg を、1 日 3 回 8 時間ごとに各 30 分かけて点滴静脈内投与した場合の *E. coli*、MSSA 及び *P. aeruginosa* に対する 50%T>MIC 達成率を推定した結果、*E. coli* 及び MSSA では、いずれの用量でも達成率 100%と推定された。*P. aeruginosa* では、1 回 20 mg/kg で達成率 43.8%、1 回 40 mg/kg で 60.7%であり、1 回 20 mg/kg より 1 回 40 mg/kg が高い値を示した (表 2.7.2.2-13 参照)。

このような確率論的シミュレーションの結果から、小児に 1 回 20 mg/kg を 1 日 3 回、各 30 分かけて点滴静脈内投与することにより、MEPM に高感受性を示す菌が FN の推定原因菌であった場合には FN に対して十分な有効性が期待でき、*P. aeruginosa* のように MEPM に対する感受性に菌株間差が大きい場合は 1 回 40 mg/kg を 1 日 3 回、各 30 分かけて点滴静脈内投与することにより、FN に対する有効性が期待できる (2.5.3.2.2 項参照)。

(4) 一日最大用量について

一般感染症に対する小児申請の際には、国内小児試験における個体当たりの投与量の上限は1回2g、1日3回と設定され、1回2g、1日3回投与(1日6g)までの安全性は確認できたと考えたが、一般感染症に対する成人の1日量の上限が2gであることを考慮し、投与量の上限を1日2gと設定した(1.13.1.3 平成16年4月23日承認、承認申請書添付資料概要 効能・効果、用法・用量、使用上の注意(案)及びその設定根拠参照)。

本申請では、成人FN患者で1回1g、1日3回点滴静脈内投与でのMEPMの安全性が確認されたため、小児FN患者の1日量の上限を成人と同様の3gと設定した。

以上より、MEPMの小児FN患者に対する用法・用量(案)を以下のとおりに設定した。

通常、小児にはメロペネムとして、1日60～120mg(力価)/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。ただし、成人における1日用量3g(力価)を超えないこととする。

今までの審査を踏まえて用法・用量を以下のように変更した。

<変更後の用法・用量>

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

3. 使用上の注意(案)及びその設定根拠

使用上の注意(案) 〔下線部：添付文書(第12版)よりの変更箇所〕	設定根拠
禁忌(次の患者には投与しないこと) (1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者 (2) バルプロ酸ナトリウム投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕	【禁忌】 現行どおり。
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	【原則禁忌】 現行どおり。
効能・効果に関連する使用上の注意 <u>発熱性好中球減少症</u> (1) 本剤は、以下の2条件を満たす症例に投与すること。 ・1回の検温で38℃以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5℃以上の発熱 ・好中球数が500/mm³未満の場合、又は1000/mm³未満で500/mm³未満に減少することが予測される場合 (2) 発熱性好中球減少症の患者への本剤の使用は、国内外のガイドラインを参照し、本疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ実施すること。 (3) 発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与前に血液培養等の検査を実施すること。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。 (4) 発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与の開始時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定すること。	【効能・効果に関連する使用上の注意】 (1) FNの定義を、類薬(CFPM)の添付文書における記載を参考に設定した。 (2) 好中球減少時の発熱の原因には、病原微生物に対する生体反応の他に、薬剤性発熱、腫瘍熱、輸血による発熱反応などが考えられる。FN患者への本剤の使用を、本疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ実施するよう注意喚起することにより、薬剤性発熱、腫瘍熱、輸血による発熱反応などは除外可能と考え(2.5.6.2項参照)、類薬(CFPM)の添付文書における記載を参考に設定した。 (3) 本剤非感性細菌による発熱、あるいは真菌やウイルス感染などの可能性(2.5.6.2項参照)を排除するために、類薬(CFPM)の添付文書における記載を参考に設定した。 (4) 緊急時など白血球分画が不明の際に、迅速に適切な治療を開始するために、類薬(CFPM)の添付文書における記載を参考に設定した。

使用上の注意 (案) 〔下線部：添付文書（第12版）よりの変更箇所〕	設定根拠
用法・用量に関連する使用上の注意 (1) 高度の腎機能障害（例えばクレアチニンクリアランス値：30mL/分以下等）の患者では、投与量を減ずるか、投与間隔をあけるなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「慎重投与」、「薬物動態」の項参照〕 (2) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。	【用法・用量に関連する使用上の注意】 現行どおり。
使用上の注意 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) メロペネム水和物に関する注意 - 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 - 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 - 高度の腎障害のある患者〔痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起こりやすい。〕〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照。〕 - 高度の肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。〕 - 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 - 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。〕 - てんかんの既往歴あるいは中枢神経障害を有する患者〔痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起こりやすい。〕 (2) 生理食塩液に関する注意（キットでは生理食塩液 100mL を含有） - 心臓、循環器系機能障害のある患者〔循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。〕 - 腎障害のある患者〔水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。〕	【使用上の注意】 <第1項 慎重投与> 現行どおり。

使用上の注意 (案) 〔下線部：添付文書（第12版）よりの変更箇所〕	設定根拠
2. 重要な基本的注意 (1) 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。 2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。 (2) 投与後3～5日目までは発疹等の副作用の発現には特に注意し、症状が発現した時には、他剤に切り替える等適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き副作用症状に注意すること。 (3) 本剤投与前に感受性の確認が行えなかった場合、本剤投与開始後3日を目安として本剤に対する感受性を確認し、本剤投与が適正であるか判断すること。なお、本剤に感受性が認められない場合、速やかに他の薬剤に変更すること。 (4) 患者の状態から判断して、やむを得ず原因菌不明のまま本剤を使用した場合、数日間以内に改善の徴候が認められない時には、他剤に切り替える等適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き症状の改善等から判断し、漫然と長期の投与を行わないこと。 (5) 患者の状態などから判断して、7日以上にわたって本剤を投与する場合には、その理由を常時明確にし、発疹の出現や肝機能異常等の副作用に留意し、漫然とした継続投与は行わないこと。 (6) AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇があらわれることがあるので、1週間以上の使用に際しては、必ず肝機能検査を実施すること。 (7) <u>発熱性好中球減少症の治療においては以下のことに注意すること。</u> 1) <u>本剤は、好中球減少症でありかつ発熱が認められた場合に限定して使用すること。〔効能・効果に関連する使用上の注意〕の項参照〕</u> 2) <u>好中球数、発熱の回復が認められた場合には、本剤の投与中止を考慮すること。</u> 3) <u>腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに本剤の投与を中止すること。</u>	＜第2項 重要な基本的注意＞ (1)～(6) 現行どおり。 (7) 1) 本剤の使用が適切な症例に限定して使用されるよう注意喚起するために、類薬（CFPM）の添付文書における記載を参考に設定した。 2) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現などを防ぐため、疾病の治療上必要最小限の期間にとどめることが望ましい点を注意喚起するために、類薬（CFPM）の添付文書における記載を参考に設定した。 3) 好中球減少時の発熱の原因には、病原微生物に対する生体反応の他に、薬剤性発熱、腫瘍熱、輸血による発熱反応などが考えられ、これらの原因による発熱に対しては本剤の有効性が期待できない（2.5.6.2項参照）。したがって、これら非感染性の発熱に該当した場合に速やかに投与を中止する旨を注意喚起するために、類薬（CFPM）の添付文書における記載を参考に設定した。

使用上の注意（案） 〔下線部：添付文書（第 12 版）よりの変更箇所〕			設定根拠						
3. 相互作用 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬 剤 名</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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</td><td>本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。</td><td>機序は解明されていない。</td></tr></table>			薬 剤 名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	バルプロ酸ナトリウム デパケン バレリン ハイセレニン等	本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。	機序は解明されていない。	<第 3 項 相互作用> 現行どおり。
薬 剤 名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子							
バルプロ酸ナトリウム デパケン バレリン ハイセレニン等	本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。	機序は解明されていない。							
4. 副作用 ○一般感染症 承認時までの臨床試験における調査例数 2683 例中 47 例（1.8%）に副作用が、また、399 例（14.9%）に臨床検査値の異常変動が認められた。 <u>主なものは、ALT（GPT）上昇（7.9%：203 例/2573 例）、AST（GOT）上昇（6.9%：178 例/2573 例）、好酸球増多（3.5%：82 例/2345 例）等であった。</u> 市販後の使用成績調査 5242 例中 567 例（10.8%）に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は ALT（GPT）上昇（3.3%：174 件）、AST（GOT）上昇（3.0%：155 件）等であった。（再審査終了時） 小児の用法・用量追加時の国内臨床試験では臨床検査値の異常変動を含む副作用が 52 例中 23 例（44.2%）に、海外の小児臨床試験では 703 例中 107 例（15.2%）に認められた。 <u>主な副作用は下痢（4.5%：34 例/755 例）、ALT（GPT）上昇（3.8%：29 例/754 例）、AST（GOT）上昇（3.1%：23 例/754 例）等であった。</u> ○発熱性好中球減少症 承認時までの国内臨床試験（成人及び小児）では臨床検査値の異常変動を含む副作用が 107 例中 50 例（46.7%）に認められた。 <u>主な副作用は肝機能障害（9.3%：10 例）、ALT（GPT）上昇（8.4%：9 例）、下痢（6.5%：7 例）、AST（GOT）上昇（4.7%：5 例）等であった。</u>			<第 4 項 副作用> ○一般感染症 記載内容を整備した（副作用の発現頻度については現行どおり）。 ○発熱性好中球減少症 実施した国内第 III 相臨床試験の結果を追加した。						

使用上の注意 (案) 〔下線部：添付文書 (第 12 版) よりの変更箇所〕	設定根拠
(1) 重大な副作用 1) ショック (0.1%未満)、アナフィラキシー様症状 (頻度不明^{※1)}) 観察を十分に行い、呼吸困難、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 急性腎不全等の重篤な腎障害 (0.1%未満) 定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 劇症肝炎 (頻度不明^{※1)})、肝機能障害 (0.1～5%未満)、黄疸 (0.1%未満) 劇症肝炎等の重篤な肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎 (0.1%未満) 観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 間質性肺炎、PIE 症候群 (0.1%未満) 観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 6) 痙攣、意識障害等の中枢神経症状 (0.1%未満) 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎障害や中枢神経障害のある患者に起こりやすいので、投与する場合には注意すること。 7) 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) (0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明^{※1)}) 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血 (頻度不明^{※1)})、白血球減少、血小板減少 (0.1%未満) 定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 重大な副作用 (類薬) 血栓性静脈炎 他のカルバペネム系抗生物質で、まれに血栓性静脈炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (3) その他の副作用 ＜別紙に記載＞	(1) 現行どおり。 (2) 現行どおり。 (3) 現行の副作用の発現状況に、国内第 III 相臨床試験の結果を追加反映させた。

使用上の注意 (案) 〔下線部：添付文書（第 12 版）よりの変更箇所〕	設定根拠
5. 高齢者への投与 高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。 (2) 高齢者ではビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがある。	<第 5 項 高齢者への投与> 現行どおり。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験で母乳中へ移行することが認められている。〕	<第 6 項 妊婦、産婦、授乳婦等への投与> 現行どおり。
7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。国内の小児臨床試験では、軽度の AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇が多く報告されている。〔「副作用」の項参照〕	<第 7 項 小児等への投与> 現行どおり。
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。	<第 8 項 臨床検査結果に及ぼす影響> 現行どおり。
9. 適用上の注意 (1) 投与経路 本剤は点滴静脈内投与にのみ使用すること。 (2) 調製時 1) 溶解後は速やかに使用すること。なお、やむをえず保存を必要とする場合でも、日局生理食塩液に溶解した場合、室温保存では 6 時間以内に、5℃保存では 24 時間以内に使用すること。0.5g バイアル製剤を、25 ± 2℃で主な輸液に溶解した時の残存力価が 90%以上を示した時間については、「取扱い上の注意」の項参照。 2) 本剤溶解時、溶液は無色から微黄色澄明を呈するが、色の濃淡は本剤の効力には影響しない。	<第 9 項 適用上の注意> 現行どおり。

使用上の注意 (案) 〔下線部：添付文書（第 12 版）よりの変更箇所〕	設定根拠
10. その他の注意 (1) 化膿性髄膜炎の患者では、疾患の自然経過によるもののほか、薬物が中枢に移行しやすくなることから、痙攣等の中枢神経症状が起きやすいことが知られている。 (2) 動物の腎毒性試験において、ラットの 14 日間静脈内投与試験では、500mg/kg 及び 1000mg/kg とともに腎毒性を示唆する所見は認められなかった。カンクイザルの 7 日間静脈内投与試験では、180mg/kg 及び 500mg/kg で投与初期に一過性の尿中酵素活性値 (ALP、γ-GTP、NAG) の増加が認められ、また 500mg/kg では尿細管障害像が認められた。 (3) ラットの 3 ヶ月静脈内亜急性毒性試験において、AST (GOT) 活性の上昇が雌の 120mg/kg 以上の投与で認められた。また、6 ヶ月慢性毒性試験では AST (GOT) 及び ALT (GPT) 上昇が雌の 240mg/kg 以上の投与で認められた。	<第 10 項 その他の注意> 現行どおり。

<別紙>

(3) その他の副作用

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

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

※¹⁾ 市販後の自発報告等での報告のため頻度不明。

※²⁾ このような症状又は異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

メロペネム水和物
製造販売承認事項一部変更承認申請
(発熱性好中球減少症)

CTD 第 1 部

1.9 一般の名称に係る文書

大日本住友製薬株式会社

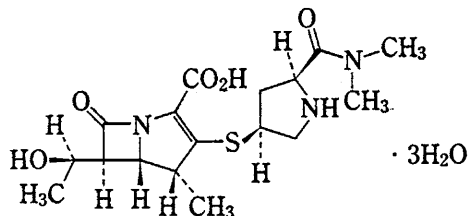
1. JAN

平成2年3月27日の医薬品名称調査会で以下のように決定され、平成2年9月26日付医薬審1第19号により通知された。その後、第15改正日本薬局方における日本名命名法変更に伴い、平成18年3月31日付 薬食審査発第0331013号にて新JANが通知された。

JAN : (和名) メロペネム水和物
(英名) meropenem hydrate

化学名 : (和名) (4*R*,5*S*,6*S*)-3-[(3*S*,5*S*)-5-(ジメチルカルバモイル)ピロリジン-3-イルスルファニル]-6-[(1*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-2-カルボン酸三水和物
(英名) (4*R*,5*S*,6*S*)-3-[(3*S*,5*S*)-5-(Dimethylcarbamoyl)pyrrolidin-3-ylsulfa
nyl]-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]
hept-2-ene-2-carboxylic acid trihydrate

構造式



2. INN

meropenem

(r-INN List 29, WHO Drug Information Vol.3(3), 1989)

メロペネム水和物
製造販売承認事項一部変更承認申請
(発熱性好中球減少症)

CTD 第 1 部

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

大日本住友製薬株式会社

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

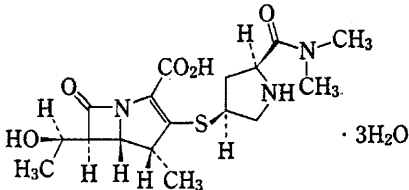
(追加 又は 変更)

化学名・別名	
構 造 式	
効能・効果	(下線部分：追加) <u>1. 一般感染症</u> <u>(適応菌種)</u> メロペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、髄膜炎菌、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンス属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、バクテロイデス属、プレボテラ属 <u>(適応症)</u> 敗血症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、骨髄炎、関節炎、扁桃炎 (扁桃周囲膿瘍を含む)、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼内炎 (全眼球炎を含む)、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎 <u>2. 発熱性好中球減少症</u>
用法・用量	(下線部分：追加又は変更) 本剤の使用に際しては、投与開始後3日を目安としてさらに継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。 さらに、本剤の投与期間は、原則として14日以内とすること。 <u>1. 一般感染症</u> <u>通常、成人にはメロペネムとして、1日0.5～1g (力価) を2～3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日2g (力価) まで増量することができる。</u> <u>通常、小児にはメロペネムとして、1日30～60mg (力価) /kg を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日120mg (力価) /kg まで増量することができる。ただし、成人における1日最大用量2g (力価) を超えないこととする。</u> <u>2. 発熱性好中球減少症</u> <u>通常、成人にはメロペネムとして、1日3g (力価) を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。</u> <u>通常、小児にはメロペネムとして、1日120mg (力価) /kg を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。ただし、成人における1日用量3g (力価) を超えないこととする。</u>
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	

(追加 又は 変更)

毒性					
副作用	(下線部分：追加)				
	<u>1. 一般感染症</u>				
	副作用発現率（成人） 47/2683=1.8%				
	臨床検査値異常発現率（成人） 399/2683=14.9%				
	副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数	臨床検査値異常発現率
	発疹	20	ALT(GPT)上昇	203	203/2573=7.9%
	下痢・軟便	13	AST(GOT)上昇	178	108/2573=6.9%
	嘔気	4	好酸球増多	82	82/2345=3.5%
	嘔吐	4	Al-P 上昇	61	61/2444=2.5%
	顔面発赤	2	γ-GTP 上昇	40	40/1831=2.2%
	そう痒感	2	LDH 上昇	29	29/2284=1.3%
	発熱	2	LAP 上昇	22	22/1035=2.1%
	腹部不快	2	BUN 上昇	16 等	16/2537=0.6%
	血尿	2 等			
	副作用発現率（小児） 130/755=17.2%（臨床検査値異常を含む）				
副作用	副作用の種類	例数	臨床検査値異常の種類	例数	臨床検査値異常発現率
	下痢	34	ALT(GPT)上昇	29	29/754=3.8%
	発疹	16	AST(GOT)上昇	23	23/754=3.1%
	嘔吐	8	血小板増加	18	18/754=2.4%
	口腔内 モニリア症	6	好酸球増多	10	10/754=1.3%
	頭痛	3 等	血液凝固因子減少	7	7/703=1.0%
			白血球減少	5 等	5/754=0.7%
	<u>2. 発熱性好中球減少症</u>				
	副作用発現率（成人及び小児） 50/107=46.7%（臨床検査値異常を含む）				
	副作用の種類	例数	臨床検査値異常の種類	例数	臨床検査値異常発現率
	肝機能障害	10	ALT(GPT)上昇	9	9/107=8.4%
	下痢	7	AST(GOT)上昇	5	5/107=4.7%
	発疹	5	トリグリセリド 増加	4	4/107=3.7%
	胸部不快感	2 等	血中尿酸減少	4	4/107=3.7%
			ALP の上昇	4 等	4/107=3.7%
会社					

(現行)

化学名・別名	(4R,5S,6S)-3-[(3S,5S)-5-(ジメチルカルバモイル)ピロリジン-3-イルスルファニル]-6-[(1R)-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-2-カルボン酸 三水和物 (別名メロペネム水和物) 及びその製剤			
構造式				
効能・効果	〈適応菌種〉 メロペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、髄膜炎菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、バクテロイデス属、プレボテラ属 〈適応症〉 敗血症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、骨髓炎、関節炎、扁桃炎（扁桃周囲膿瘍を含む）、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼内炎（全眼球炎を含む）、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎			
用法・用量	本剤の使用に際しては、投与開始後3日を目安としてさらに継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。 さらに、本剤の投与期間は、原則として14日以内とすること。 通常成人にはメロペネムとして、1日0.5～1g（力価）を2～3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日2g（力価）まで増量することができる。 通常小児にはメロペネムとして、1日30～60mg（力価）/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日120mg（力価）/kgまで増量することができる。ただし、成人における1日最大用量2g（力価）を超えないこととする。			
劇薬等の指定	指定医薬品	原体・製剤	要指示医薬品	原体・製剤
市販名及び有効成分・分量	原体：メロペネム水和物 製剤： メロペン点滴用バイアル 0.25g （1バイアル中にメロペネム水和物 0.25g（力価）含有） メロペン点滴用バイアル 0.5g、メロペン点滴用キット 0.5g （1バイアル又はキット中にメロペネム水和物 0.5g（力価）含有）			

(現行)

毒性	急性	LD ₅₀ (mg/kg)		経口	皮下	腹腔	静脈		
		成熟マウス♂ ♀		>5000 >5000	>5000 >5000		2650 2950		
		幼若マウス♂ ♀				4791 >4350			
		成熟ラット♂ ♀		>5000 >5000	>5000 >5000		2850 3200		
		幼若ラット♂ ♀				>5000 >5000	4131 3931		
		成熟イヌ♂、♀					2000		
		幼若イヌ♂、♀					>500		
	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無影響量 (mg/kg/日)	特記すべき 異常所見		
		ラット	3 箇月	静脈内	120,240,1000	120 未満	血液学のおよび血液生化学的パラメーターの変動、脾臓および盲腸に変化。1,000mg/kg で体重増加抑制、腎臓に軽微な病理組織学的変化。		
		イヌ	3 箇月	静脈内	120,240,500	120 未満	血液学のおよび血液生化学的パラメーターの変動。500mg/kg で腎臓重量の高値。		
		幼若イヌ	5 週	静脈内	60,120,240	240	なし		
		慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無影響量 (mg/kg/日)	特記すべき 異常所見	
			ラット	6 箇月	静脈内	60,240,1000	60 未満	血液学のおよび血液生化学的パラメーターの変動、脾臓および盲腸重量の高値ならびに脾臓の組織学的変化。	
			ラット	6 箇月	静脈内	1,20,60	1	20mg/kg より盲腸および脾臓重量の高値ならびに投与部位血管周囲組織の変化。	
			イヌ	6 箇月	静脈内	60,240,500	60 未満	血液学のおよび血液生化学的パラメーターの変動、60mg/kg 以上の雄で肝臓重量の高値、240mg/kg より腎臓重量の高値。500mg/kg で一過性に陰のう部の変化。	
			イヌ	6 箇月	静脈内	1,20,60	20	60mg/kg で赤血球系パラメーターの変動。	

(現行)

副作用	副作用発現率（成人） 47/2683＝1.8%				
	臨床検査値異常発現率（成人） 399/2683＝14.9%				
	副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数	臨床検査値異常発現率
	発疹	20	ALT(GPT)上昇	203	203/2573＝7.9%
	下痢・軟便	13	AST(GOT)上昇	178	108/2573＝6.9%
	嘔気	4	好酸球増多	82	82/2345＝3.5%
	嘔吐	4	Al-P 上昇	61	61/2444＝2.5%
	顔面発赤	2	γ-GTP 上昇	40	40/1831＝2.2%
	そう痒感	2	LDH 上昇	29	29/2284＝1.3%
	発熱	2	LAP 上昇	22	22/1035＝2.1%
副作用	腹部不快	2	BUN 上昇	16 等	16/2537＝0.6%
	血尿	2 等			
	副作用発現率（小児） 130/755＝17.2% （臨床検査値異常を含む）				
	副作用の種類	例数	臨床検査値異常の種類	例数	臨床検査値異常発現率
	下痢	34	ALT(GPT)上昇	29	29/754＝3.8%
	発疹	16	AST(GOT)上昇	23	23/754＝3.1%
	嘔吐	8	血小板増加	18	18/754＝2.4%
	口腔内モニリア症	6	好酸球増多	10	10/754＝1.3%
	頭痛	3 等	血液凝固因子減少	7	7/703＝1.0%
			白血球減少	5 等	5/754＝0.7%
会社	大日本住友製薬株式会社				

メロペネム水和物
製造販売承認事項一部変更承認申請
(発熱性好中球減少症)

CTD 第 1 部

1.12 添付資料一覧

大日本住友製薬株式会社

第5部（モジュール5）臨床試験報告書 5.3.1～5.3.7

添付資料番号	タイトル	略名	識別子	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	備考
5.3.1.4-01	高速液体クロマトグラフィーによるヒト血漿中Meropenem濃度測定法のバリデーション試験	血漿バリデーション試験 (1)	205886		2000～2000		国内	—	評価資料	
5.3.1.4-02	高速液体クロマトグラフィーによるヒト血漿中Meropenemの保存安定性試験	血漿保存安定性試験	205855		2000～2000		国内	—	評価資料	
5.3.1.4-03	高速液体クロマトグラフィーによるヒト血漿中Meropenemの保存安定性追加試験	血漿保存安定性追加試験	206437		2000～2000		国内	—	評価資料	
5.3.1.4-04	高速液体クロマトグラフィーによるヒト尿中Meropenem濃度測定法のバリデーション試験	尿バリデーション試験 (1)	205887		2000～2000		国内	—	評価資料	
5.3.1.4-05	高速液体クロマトグラフィーによるヒト尿中Meropenemの保存安定性試験	尿保存安定性試験	205856		2000～2000		国内	—	評価資料	
5.3.1.4-06	高速液体クロマトグラフィーによるヒト尿中Meropenemの保存安定性追加試験	尿保存安定性追加試験	206438		2000～2000		国内	—	評価資料	
5.3.1.4-07	ヒト血漿中メロペネム濃度測定法のバリデーション試験	血漿バリデーション試験 (2)	NB05078V		2000～2000		国内	—	評価資料	
5.3.1.4-08	ヒト尿中メロペネム濃度測定法のバリデーション試験	尿バリデーション試験 (2)	NB05079V		2000～2000		国内	—	評価資料	
5.3.3.1-01	SM-7338 の健康成人に対する臨床薬理試験 —1 回1 g、1 日3 回反復投与— ＜第1相段階＞	第I相高用量反復投与試験	D0603001	大日本住友製薬(株)	2000～2000		国内	—	評価資料	
5.3.3.1-02	Meropenem の第I相臨床試験	第I相単回・反復投与試験	—	浜松医科大学 薬理学教室 中島光好 他	1988/10～ 1989/2	医療法人社団 新風会 丸山病院	国内	CHMOTHERA PY. 1992; 40 (S-1) : 258- 275	参考資料	既承認 資料

第5部（モジュール5）臨床試験報告書 5.3.1～5.3.7

添付資料番号	タイトル	略名	識別子	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	備考
5.3.3.1-03	An investigation of the pharmacokinetics and tolerance of 0.5 g and 1.0 g of ICI 194,660 in normal volunteers.	海外第I相単回投与試験	194660/0003	ICI Pharmaceuticals 社 (現 AstraZeneca 社)	19[]～ 19[]	[]	海外	—	参考資料	既承認資料
5.3.3.5-01	「SM-7338の発熱性好中球減少症に対する臨床試験〈第3相段階〉」における母集団薬物動態解析とSM-7338投与間隔に占めるTime above MIC時間割合のシミュレーションに基づく推定	FN患者PPK/PD解析報告書	PK-SM-7338-002	大日本住友製薬㈱	20[]～ 20[]	大日本住友製薬㈱	国内	—	評価資料	
5.3.3.5-02	「SM-7338 小児感染症臨床試験」母集団薬物動態解析結果に基づく、小児感染症患者におけるSM-7338 投与間隔に占めるTime above MIC 時間割合の推定	小児感染症患者 PPK/PD解析報告書	PK-SM-7338-001	大日本住友製薬㈱	20[]～ 20[]	大日本住友製薬㈱	国内	—	評価資料	
5.3.4.2-01	「SM-7338の発熱性好中球減少症に対する臨床試験〈第3相段階〉」における母集団薬物動態解析とSM-7338投与間隔に占めるTime above MIC時間割合のシミュレーションに基づく推定	FN患者PPK/PD解析報告書	PK-SM-7338-002	大日本住友製薬㈱	20[]～ 20[]	大日本住友製薬㈱	国内	—	評価資料	5.3.3.5-01を引用
5.3.4.2-02	「SM-7338 小児感染症臨床試験」母集団薬物動態解析結果に基づく、小児感染症患者におけるSM-7338 投与間隔に占めるTime above MIC 時間割合の推定	小児感染症患者 PPK/PD解析報告書	PK-SM-7338-001	大日本住友製薬㈱	20[]～ 20[]	大日本住友製薬㈱	国内	—	評価資料	5.3.3.5-02を引用

第5部（モジュール5）臨床試験報告書 5.3.1～5.3.7

添付資料番号	タイトル	略名	識別子	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	備考
5.3.5.1-01	A Multicentre Open Randomised Parallel-Group Study of Intravenous Meropenem Versus Ceftazidime in the Treatment of Febrile Infective Episodes in Neutropenic Patients.	海外比較試験1 (CAZ対照非盲検試験)	194660/0500	ICI Pharmaceuticals 社 (現 AstraZeneca社)	19[]～ 19[]	[]他	海外	—	参考資料	
5.3.5.1-02	Multicenter Double-Blind Comparative Study of Intravenous Meropenem and Ceftazidime in the Empiric Treatment of Febrile Neutropenic Cancer Patients.	海外比較試験2 (CAZ対照二重盲検試験)	3591US/0014	Zeneca 社 (現 AstraZeneca社)	19[]～ 19[]	[]他	海外	—	参考資料	
5.3.5.1-03	Treatment of Febrile Episodes in Children with Neutropenia.	海外比較試験3 (CAZ+AMK対照二重盲検試験)	3591IL/0062	M P Glauser, Division of Infectious Diseases Centre hospitalier universitaire Vaudois Lausanne Swizerland	1993/5～ 1994/6	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois 他	海外	ANTIMICROBIAL AGENTS and CHEMOTHERAPY 1996, 1108-1115	参考資料	
5.3.5.2-01	SM-7338の発熱性好中球減少症に対する臨床試験＜第3相段階＞	国内第III相試験	D0603002	大日本住友製薬㈱	20[]～ 20[]	[]	国内	—	評価資料	
5.3.5.3-01	海外臨床試験再解析報告書	海外再解析報告書	D0603029	大日本住友製薬㈱	—	大日本住友製薬㈱	国内	—	参考資料	
5.3.6-01	安全性定期報告書（調査期間：平成19年3月1日～平成20年2月29日）	安全性定期報告書	—	大日本住友製薬㈱	20[]～ 20[]	大日本住友製薬㈱	国内	—	参考資料	
5.3.6-02	メロペン点滴用 0.25g、同 0.5g、同 皮内反应用 再審査申請資料概要	再審査資料概要	—	大日本住友製薬㈱	—	大日本住友製薬㈱	国内	—	参考資料	既承認資料
5.3.6-03	メロペン点滴用 0.25g、同 0.5g、同 皮内反应用 再審査申請添付資料（1）使用成績調査に関する資料	使用成績調査	—	大日本住友製薬㈱	19[]～ 19[]	大日本住友製薬㈱	国内	—	参考資料	既承認資料

第5部（モジュール5）臨床試験報告書 5.3.1～5.3.7

添付資料番号	タイトル	略名	識別子	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	備考
5.3.6-04	メロペン点滴用 0.25g、同 0.5g、同 皮内反応用 小児再審査申請資料概要	小児再審査資料概要	—	大日本住友製薬㈱	—	大日本住友製 薬㈱	国内	—	参考資料	
5.3.6-05	メロペン点滴用 0.25g、同 0.5g、同 皮内反応用 小児再審査申請添付資料： —（2）特定使用成績調査（小 児）に関する資料—	特定使用成績調査（小 児）	—	大日本住友製薬㈱	2004/5～ 2006/9	大日本住友製 薬㈱	国内	—	参考資料	
5.3.6-06	メロペン点滴用 0.25g、同 0.5g、同 皮内反応用 特定使用成績調査（小児）追加 集計に関する報告書	特定使用成績調査（小 児）追加集計	—	大日本住友製薬㈱	—	大日本住友製 薬㈱	国内	—	参考資料	
5.3.7-01	患者データ一覧表	患者データ一覧表	—	大日本住友製薬㈱	—	大日本住友製 薬㈱	国内	—	参考資料	

第5部（モジュール5）臨床試験報告書_5.4

添付資料番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
5.4-01	治験相談（#P398）記録 薬機審長発第0323001号（写）
5.4-02	田村 和夫. 2.発熱性好中球減少症—治療ガイドライン—. In：正岡 徹編. 発熱性好中球減少症. 東京：医薬ジャーナル社；2005. p.12-18.
5.4-03	宮崎 昌樹, 福岡 正博. 10.固形がん治療中の発熱性好中球減少症. In：正岡 徹編. 発熱性好中球減少症. 東京：医薬ジャーナル社；2005. p.74-79.
5.4-04	Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002; 34: 730-751.
5.4-05	正岡 徹. II-3発熱性好中球減少症（Febrile Neutropenia）. In：日本感染症学会／日本化学療法学会編. 抗菌薬使用のガイドライン. 東京：協和企画；2005. p.97-99.
5.4-06	Tamura K, Matsuoka H, Tsukada J, Masuda M, Ikeda S, Matsuiishi E, et al. Cefepime or carbapenem treatment for febrile neutropenia as a single agent is as effective as a combination of 4th-generation cephalosporin + aminoglycosides: Comparative study. Am J Hematol 2002; 71: 248-255.
5.4-07	Tamura K, Imajo K, Akiyama K, Suzuki K, Urabe A, Ohyashiki K, et al. Randomized trial of cefepime monotherapy or cefepime in combination with amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. Clin Infect Dis 2004; 39: S15-24.
5.4-08	Ariano RE, Nyhlén A, Donnelly JP, Sitar DS, Harding GKM, Zelenitsky SA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia. Ann Pharmacother 2005; 39: 32-38.
5.4-09	Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Population pharmacokinetic analysis and dosing regimen optimization of meropenem in adult patients. J Clin Pharmacol 2006; 46: 1171-1178.
5.4-10	Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S, Punyo J. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1337-1339.
5.4-11	Turnidge JD. The pharmacodynamics of β -lactams. Clin Infect Dis 1998; 27: 10-22.
5.4-12	Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters : Rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-12.
5.4-13	Drusano GL. Prevention of resistance: A goal for dose selection for antimicrobial agents. Clin Infect Dis 2003; 36 (Suppl 1): S42-50.
5.4-14	Kuti JL, Dandekar PK, Nightingale CH, Nicolau DP. Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. J Clin Pharmacol 2003; 43: 1116-1123.
5.4-15	三鴨廣繁, 戸塚恭一. モンテカルロシミュレーション法によるメロペネムの最適な投与方法の検討. Jpn J Antibiotics 2005; 58: 159-167.
5.4-16	メロペン特別調査（全国感受性調査）研究会. 代表世話人: 山口恵三. Meropenemを含む各種注射用抗菌薬に対する2006年臨床分離株の感受性サーベイランス. Jpn J Antibiotics 2007; 60: 344-377.
5.4-17	Chimata M, Nagase M, Suzuki Y, Shimomura M, Kakuta S. Pharmacokinetics of meropenem in patients with various degrees of renal function, including patients with end-stage renal disease. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 229-233.
5.4-18	Du X, Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in pediatric patients. J Clin Pharmacol 2006; 46: 69-75.
5.4-19	辰巳陽一, 金丸昭久. 4.Febrile Neutropenia(FN)における起炎菌の変遷. In: 正岡 徹編. 発熱性好中球減少症. 東京：医薬ジャーナル社；2005. p.27-34.
5.4-20	Turner PJ. Meropenem activity against European isolates: report on the MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) 2006 results. Diagn Microbiol Infect Dis 2008; 60: 185-192.

第5部（モジュール5）臨床試験報告書_5.4

添付資料番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
5.4-21	Masaoka T. Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: Executive Summary. Clin Infect Dis 2004; 39: S49-52.
5.4-22	小児科領域 抗菌薬感受性・臨床評価委員会 小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準. 日本化学療法学会雑誌 2003; 51: 144-151.
5.4-23	秋山 暢. 3.発熱性好中球減少症の病態. In: 正岡 徹編. 発熱性好中球減少症. 東京: 医薬ジャーナル社; 2005. p.19-26.
5.4-24	長谷川 廣文. 12.実際の治療と治療剤. In: 正岡 徹編. 発熱性好中球減少症. 東京: 医薬ジャーナル社; 2005. p.89-95.
5.4-25	Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Clin Infect Dis 1997; 25: 551-573.
5.4-26	Masaoka T,Urabe A, Ohno R, et al. Evidence-based recommendations on antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan. Int J Hematol 1998; 68(Suppl 1): S5-6.
5.4-27	正岡 徹. 注射用マキシピーム 発熱性好中球減少症特別調査結果—固形がんおよび血液疾患—. 化学療法の領域 2007; 23: 90-99.

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3）品質に関する文書	該当資料なし
第4部（モジュール4）非臨床試験報告書	該当資料なし
第5部（モジュール5）臨床試験報告書	
5.3.1 生物薬剤学試験報告書	
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書	該当資料なし
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	該当資料なし
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書	該当資料なし
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	該当資料なし
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書	
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書	該当資料なし
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書	該当資料なし
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書	該当資料なし
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書	
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及びPK/PD 試験報告書	該当資料なし
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書	
5.3.5.4 その他の試験報告書	該当資料なし