

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

[化膿性（細菌性）髄膜炎 用量変更 6 g/日]

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

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

本項の内容は 2.2 項及び 2.5.1 項に記載している (2.2 項及び 2.5.1 項参照)

メロペネム水和物

製造販売承認事項一部変更承認申請

[化膿性（細菌性）髄膜炎 用量変更 6 g/日]

CTD 第 1 部

1.6 外国における使用状況等に関する資料 (改訂版)

大日本住友製薬株式会社

1. 世界における承認取得状況

メロペナム水和物 (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 100 カ国以上で承認・販売 (日本、韓国、台湾、中国以外は AstraZeneca 社) されている (2012 年 9 月 19 日現在)。

表 1 世界における承認取得状況

国名	販売名	承認年月日	国名	販売名	承認年月日
Albania	MEROZEN	2011/4/15	Argentina	MEROZEN	1995/10/26
Armenia	MEROZEN IV	2011/6/7	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
Botswana	MERONEM	2008/6/9	Brazil	MERONEM	1995/7/24
Brunei Darussalam	MERONEM	2008/1/30	Bulgaria	MERONEM	1996/12/29
Cambodia	MERONEM	2009/1/29	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	1995/10/20	Denmark	MERONEM	1995/1/3
Dominican Republic	MERONEM	1999/3/23	Ecuador	MERONEM	1999/1/12
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	Gabon		2012/3/30
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	1994/12/29
Jamaica	MERONEM	1996/6/11	Kazakhstan	MERONEM	1997/10/10
Kenya	MERONEM	1997/11/26	Korea	MEROPEN	1996/3/11
Kosovo	MERONEM	2011/8/22	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

国名	販売名	承認年月日	国名	販売名	承認年月日
Macedonia	MERONEM	2004/11/29	Malaysia	MERONEM	1997/11/11
Malta	MERONEM	1996/7/1	Mauritius	MERONEM	1998/7/10
Mexico	MERONEM	1995/8/31	Namibia	MERONEM	2005/3/14
Nepal		2005/7/1	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	1996/12/7	Slovakia	MERONEM	1995/12/21
Slovenia	MERONEM	1997/12/5	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	Syria	MERONEM	2010/5/1
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
Vietnam	MERONEM	2008/3/6	Yemen	MERONEM	2005/10/10
Zimbabwe	MERONEM	1999/6/15			

(2012 年 9 月 19 日現在の情報 : Periodic Safety Update Report 2012 年 10 月 9 日版、韓国、中国、台湾添付文書から引用から引用)

2. 主要な承認国における効能・効果 及び 用法・用量の概略

EU 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 EU 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
EU	500 mg 1,000 mg	肺炎（市中肺炎及び院内肺炎を含む）、複雑性尿路感染症、複雑性腹腔内感染症、複雑性皮膚・軟部組織感染症	成人：8 時間ごとに 500 mg もしくは 1 g
			小児（3 ヶ月～11 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）
		分娩時及び分娩後の感染症	成人：8 時間ごとに 500 mg もしくは 1 g
		発熱性好中球減少症患者の管理	成人：8 時間ごとに 1 g
			小児（3 ヶ月～11 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）
		嚢胞性線維症における気管支肺感染症、急性細菌性髄膜炎	成人：8 時間ごとに 2 g
			小児（3 ヶ月～11 歳）：8 時間ごとに 40 mg/kg（体重 50 kg を超える場合は成人の用量を用いる）

表 2 EU 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
アメリカ	500 mg 1,000 mg	複雑性皮膚・皮膚組織感染症	成人：8 時間ごとに 500 mg
			小児（生後 3 ヶ月以上）：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）
		複雑性腹腔内感染症	成人：8 時間ごとに 1 g
			小児（生後 3 ヶ月以上）：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 1 g）
		細菌性髄膜炎（生後 3 ヶ月以上の小児のみ）	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 2 g）

3. 製品特性概要

英国の製品特性概要 (Summary of Product Characteristics; SPC) 及びその邦訳を添付した。
米国の添付文書及びその和訳を添付した。

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。

AstraZeneca UK Limited

Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire, LU1 3LU

Telephone: +44 (0)1582 836 000

Fax: +44 (0)1582 838 000

Medical Information Direct Line: +44 (0)1582 836 836

Medical Information e-mail: medical.informationuk@astrazeneca.com

Customer Care direct line: +44 (0)1582 837 837

Medical Information Fax: +44 (0)1582 838 003

Before you contact this company: often several companies will market medicines with the same active ingredient. Please check that this is the correct company before contacting them. Why?



Summary of Product Characteristics last updated on the eMC: 25/11/2011

Meropenem IV 500mg & 1g

1. Name of the medicinal product

Meropenem IV

2. Qualitative and quantitative composition

Meropenem IV 500 mg

Each vial contains meropenem trihydrate equivalent to 500 mg anhydrous meropenem.

Meropenem IV 1 g

Each vial contains meropenem trihydrate equivalent to 1 g anhydrous meropenem.

Excipients:

Each 500 mg vial contains 104 mg sodium carbonate which equates to approximately 2.0 mEq of sodium (approximately 45 mg).

Each 1 g vial contains 208 mg sodium carbonate which equates to approximately 4.0 mEq of sodium (approximately 90 mg).

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form

Powder for solution for injection or infusion.

A white to light yellow powder.

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

Meropenem is indicated for the treatment of the following infections in adults and children over 3 months of age (see sections 4.4 and 5.1):

- Pneumonia, including community acquired pneumonia and nosocomial pneumonia.
- Broncho-pulmonary infections in cystic fibrosis
- Complicated urinary tract infections
- Complicated intra-abdominal infections
- Intra- and post-partum infections
- Complicated skin and soft tissue infections
- Acute bacterial meningitis

Meropenem may be used in the management of neutropenic patients with fever that is suspected to be due to a bacterial infection.

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

4.2 Posology and method of administration

The tables below provide general recommendations for dosing.

The dose of meropenem administered and the duration of treatment should take into account the type of infection to be treated, including its severity, and the clinical response.

A dose of up to 2 g three times daily in adults and adolescents and a dose of up to 40 mg/kg three times daily in children may be particularly appropriate when treating some types of infections, such as nosocomial infections due to *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter* spp.

Additional considerations for dosing are needed when treating patients with renal insufficiency (see further below).

Adults and Adolescents

Infection	Dose to be administered every 8 hours
Pneumonia including community-acquired pneumonia and nosocomial pneumonia.	500 mg or 1 g
Broncho-pulmonary infections in cystic fibrosis	2 g
Complicated urinary tract infections	500 mg or 1 g
Complicated intra-abdominal infections	500 mg or 1 g
Intra- and post-partum infections	500 mg or 1 g
Complicated skin and soft tissue infections	500 mg or 1 g
Acute bacterial meningitis	2 g
Management of febrile neutropenic patients	1 g

Meropenem is usually given by intravenous infusion over approximately 15 to 30 minutes (see section 6.2, 6.3 and 6.6).

Alternatively, doses up to 1 g can be given as an intravenous bolus injection over approximately 5 minutes. There are limited safety data available to support the administration of a 2 g dose in adults as an intravenous bolus injection.

Renal impairment

The dose for adults and adolescents should be adjusted when creatinine clearance is less than 51 ml/min, as shown below. There are limited data to support the application of these dose adjustments for a unit dose of 2 g.

Creatinine clearance (ml/min)	Dose (based on "unit" dose range of 500 mg or 1 g or 2 g, see table above)	Frequency
26-50	one unit dose	every 12 hours
10-25	half of one unit dose	every 12 hours
<10	half of one unit dose	every 24 hours

Meropenem is cleared by haemodialysis and haemofiltration. The required dose should be administered after completion of the haemodialysis cycle.

There are no established dose recommendations for patients receiving peritoneal dialysis.

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary in patients with hepatic impairment (see section 4.4).

Dose in elderly patients

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

Paediatric population

Children under 3 months of age

The safety and efficacy of meropenem in children under 3 months of age have not been established and the optimal dose regimen has not been identified. However, limited pharmacokinetic data suggest that 20 mg/kg every 8 hours may be an appropriate regimen (see section 5.2).

Children from 3 months to 11 years of age and up to 50 kg body weight

The recommended dose regimens are shown in the table below:

Infection	Dose to be administered every 8 hours
Pneumonia including community-acquired pneumonia and nosocomial pneumonia	10 or 20 mg/kg
Broncho-pulmonary infections in cystic fibrosis	40 mg/kg
Complicated urinary tract infections	10 or 20 mg/kg
Complicated intra-abdominal infections	10 or 20 mg/kg
Complicated skin and soft tissue infections	10 or 20 mg/kg
Acute bacterial meningitis	40 mg/kg
Management of febrile neutropenic patients	20 mg/kg

Children over 50 kg body weight

The adult dose should be administered.

There is no experience in children with renal impairment.

Meropenem is usually given by intravenous infusion over approximately 15 to 30 minutes (see sections 6.2, 6.3, and 6.6). Alternatively, meropenem doses of up to 20 mg/kg may be given as an intravenous bolus over approximately 5 minutes. There are limited safety data available to support the administration of a 40 mg/kg dose in children as an intravenous bolus injection.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Hypersensitivity to any other carbapenem antibacterial agent.

Severe hypersensitivity (e.g. anaphylactic reaction, severe skin reaction) to any other type of betalactam antibacterial agent (e.g. penicillins or cephalosporins).

4.4 Special warnings and precautions for use

The selection of meropenem to treat an individual patient should take into account the appropriateness of using a carbapenem antibacterial agent based on factors such as severity of the infection, the prevalence of resistance to other suitable antibacterial agents and the risk of selecting for carbapenem-resistant bacteria.

As with all beta-lactam antibiotics, serious and occasionally fatal hypersensitivity reactions have been reported (see sections 4.3 and 4.8).

Patients who have a history of hypersensitivity to carbapenems, penicillins or other beta-lactam antibiotics may also be hypersensitive to meropenem. Before initiating therapy with meropenem, careful inquiry should be made concerning previous hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics.

If a severe allergic reaction occurs, the medicinal product should be discontinued and appropriate measures taken.

Antibiotic-associated colitis and pseudomembranous colitis have been reported with nearly all anti-bacterial agents, including meropenem, and may range in severity from mild to life threatening. Therefore, it is important to consider this diagnosis in patients who present with diarrhoea during or subsequent to the administration of meropenem (see section 4.8). Discontinuation of therapy with meropenem and the administration of specific treatment for *Clostridium difficile* should be considered. Medicinal products that inhibit peristalsis should not be given.

Seizures have infrequently been reported during treatment with carbapenems, including meropenem (see section 4.8).

Hepatic function should be closely monitored during treatment with meropenem due to the risk of hepatic toxicity (hepatic dysfunction with cholestasis and cytolysis) (see section 4.8).

Use in patients with liver disease: patients with pre-existing liver disorders should have liver function monitored during treatment with meropenem. There is no dose adjustment necessary (see section 4.2).

A positive direct or indirect Coombs test may develop during treatment with meropenem.

The concomitant use of meropenem and valproic acid/sodium valproate is not recommended (see section 4.5).

Meropenem contains sodium.

Meropenem 500 mg: This medicinal product contains approximately 2.0 mEq of sodium per 500 mg dose which should be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

Meropenem 1.0 g: This medicinal product contains approximately 4.0 mEq of sodium per 1.0 g dose which should be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No specific medicinal product interaction studies other than probenecid were conducted.

Probenecid competes with meropenem for active tubular secretion and thus inhibits the renal excretion of meropenem with the effect of increasing the elimination half-life and plasma concentration of meropenem. Caution is required if probenecid is co-administered with meropenem.

The potential effect of meropenem on the protein binding of other medicinal products or metabolism has not been studied. However, the protein binding is so low that no interactions with other compounds would be expected on the basis of this mechanism.

Decreases in blood levels of valproic acid have been reported when it is co-administered with carbapenem agents resulting in a 60-100 % decrease in valproic acid levels in about two days. Due to the rapid onset and the extent of the decrease, co-administration of valproic acid with carbapenem agents is not considered to be manageable and therefore should be avoided (see section 4.4).

Oral anti-coagulants

Simultaneous administration of antibiotics with warfarin may augment its anti-coagulant effects. There have been many reports of increases in the anti-coagulant effects of orally administered anti-coagulant agents, including warfarin in patients who are concomitantly receiving antibacterial agents. The risk may vary with the underlying infection, age and general status of the patient so that the contribution of the antibiotic to the increase in INR (international normalised ratio) is difficult to assess. It is

recommended that the INR should be monitored frequently during and shortly after co-administration of antibiotics with an oral anti-coagulant agent.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of meropenem in pregnant women.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of meropenem during pregnancy.

Lactation

It is unknown whether meropenem is excreted in human milk. Meropenem is detectable at very low concentrations in animal breast milk. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from meropenem therapy taking into account the benefit of therapy for the woman.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effect on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

In a review of 4,872 patients with 5,026 meropenem treatment exposures, meropenem-related adverse reactions most frequently reported were diarrhoea (2.3 %), rash (1.4 %), nausea/vomiting (1.4 %) and injection site inflammation (1.1 %). The most commonly reported meropenem-related laboratory adverse events were thrombocytosis (1.6 %) and increased hepatic enzymes (1.5-4.3 %).

Adverse reactions listed in the table with a frequency of "not known" were not observed in the 2,367 patients who were included in pre-authorisation clinical studies with intravenous and intramuscular meropenem but have been reported during the post-marketing period.

In the table below all adverse reactions are listed by system organ class and frequency: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $<1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1		
System Organ Class	Frequency	Event
Infections and infestations	Uncommon	oral and vaginal candidiasis
Blood and lymphatic system disorders	Common	thrombocythaemia
	Uncommon	eosinophilia, thrombocytopenia, leucopenia, neutropenia
	Not known	agranulocytosis, haemolytic anaemia
Immune system disorders	Not known	angioedema, anaphylaxis (see sections 4.3 and 4.4)
Nervous system disorders	Common	headache
	Uncommon	paraesthesiae
	Rare	convulsions (see section 4.4)
Gastrointestinal disorders	Common	diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain
	Not known	antibiotic-associated colitis (see section 4.4)
Hepatobiliary disorders	Common	transaminases increased, blood alkaline phosphatase increased, blood lactate dehydrogenase increased.
	Uncommon	blood bilirubin increased
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	rash, pruritis
	Uncommon	urticaria
	Not known	toxic epidermal necrolysis, Stevens Johnson syndrome, erythema multiforme.
Renal and urinary disorders	Uncommon	blood creatinine increased, blood urea increased
General disorders and administration site conditions	Common	inflammation, pain
	Uncommon	thrombophlebitis
	Not known	pain at the injection site

4.9 Overdose

Relative overdose may be possible in patients with renal impairment if the dose is not adjusted as described in section 4.2. Limited post-marketing experience indicates that if adverse reactions occur following overdose, they are consistent with the adverse reaction profile described in section 4.8, are generally mild in severity and resolve on withdrawal or dose reduction. Symptomatic treatments should be considered.

In individuals with normal renal function, rapid renal elimination will occur.

Haemodialysis will remove meropenem and its metabolite.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antibacterials for systemic use, carbapenems

ATC code: J01DH02

Mode of action

Meropenem exerts its bactericidal activity by inhibiting bacterial cell wall synthesis in Gram-positive and Gram-negative bacteria through binding to penicillin-binding proteins (PBPs).

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) relationship

Similar to other beta-lactam antibacterial agents, the time that meropenem concentrations exceed the MIC ($T > MIC$) has been shown to best correlate with efficacy. In preclinical models meropenem demonstrated activity when plasma concentrations exceeded the MIC of the infecting organisms for approximately 40 % of the dosing interval. This target has not been established clinically.

Mechanism of resistance

Bacterial resistance to meropenem may result from: (1) decreased permeability of the outer membrane of Gram-negative bacteria (due to diminished production of porins) (2) reduced affinity of the target PBPs (3) increased expression of efflux pump components, and (4) production of beta-lactamases that can hydrolyse carbapenems.

Localised clusters of infections due to carbapenem-resistant bacteria have been reported in the European Union.

There is no target-based cross-resistance between meropenem and agents of the quinolone, aminoglycoside, macrolide and tetracycline classes. However, bacteria may exhibit resistance to more than one class of antibacterials agents when the mechanism involved include impermeability and/or an efflux pump(s).

Breakpoints

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) clinical breakpoints for MIC testing are presented below.

EUCAST clinical MIC breakpoints for meropenem (2009-06-05, v 3.1)

Organism	Susceptible (S) (mg/l)	Resistant (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C, G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Other streptococci	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> ²	note 3	note 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ and <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2, 4}	≤ 0.25	> 0.25
Gram-positive anaerobes	≤ 2	> 8
Gram-negative anaerobes	≤ 2	> 8
Non-species related breakpoints ⁵	≤ 2	> 8

¹ Meropenem breakpoints for *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in meningitis are 0.25/1 mg/L.

² Strains with MIC values above the S/I breakpoint are rare or not yet reported. The identification and antimicrobial susceptibility tests on any such isolate must be repeated and if the result is confirmed the isolate sent to a reference laboratory. Until there is evidence regarding clinical response for confirmed isolates with MIC above the current resistant breakpoint (in italics) they should be reported as resistant.

³ Susceptibility of staphylococci to meropenem is inferred from the methicillin susceptibility.

⁴ Meropenem breakpoints in *Neisseria meningitidis* relates to meningitis only.

⁵ Non-species related breakpoints have been determined mainly from PK/PD data and are independent of the MIC distributions of specific species. They are for use for species not mentioned in the table and footnotes.

-- = Susceptibility testing not recommended as the species is a poor target for therapy with the medicinal product.

The prevalence of acquired resistance may vary geographically and with time for selected species and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections. As necessary, expert advice should be sought when the local prevalence of resistance is such that the utility of the agent in at least some types of infections is questionable.

The following table of pathogens listed is derived from clinical experience and therapeutic guidelines.

Commonly susceptible species

Gram-positive aerobes

Enterococcus faecalis^{\$}

Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible)^E

Staphylococcus species (methicillin-susceptible) including *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (Group B)

Streptococcus milleri group (*S. anginosus*, *S. constellatus*, and *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Group A)

Gram-negative aerobes

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Gram-positive anaerobes

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus species (including *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gram-negative anaerobes

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis group

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Species for which acquired resistance may be a problem

Gram-positive aerobes

Enterococcus faecium^{§†}

Gram-negative aerobes

Acinetobacter species

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Inherently resistant organisms

Gram-negative aerobes

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella species

Other micro-organisms

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§] Species that show natural intermediate susceptibility

[£] All methicillin-resistant staphylococci are resistant to meropenem

[†] Resistance rate $\geq 50\%$ in one or more EU countries.

5.2 Pharmacokinetic properties

In healthy subjects the mean plasma half-life is approximately 1 hour; the mean volume of distribution is approximately 0.25 l/kg (11-27 l) and the mean clearance is 287 ml/min at 250 mg falling to 205 ml/min at 2 g. Doses of 500, 1000 and 2000 mg doses infused over 30 minutes give mean C_{max} values of approximately 23, 49 and 115 µg/ml respectively, corresponding AUC values were 39.3, 62.3 and 153 µg.h/ml. After infusion over 5 minutes C_{max} values are 52 and 112 µg/ml after 500 and 1000 mg doses respectively. When multiple doses are administered 8-hourly to subjects with normal renal function, accumulation of meropenem does not occur.

A study of 12 patients administered meropenem 1000 mg 8 hourly post-surgically for intra-abdominal infections showed a comparable C_{max} and half-life to normal subjects but a greater volume of distribution 27 l.

Distribution

The average plasma protein binding of meropenem was approximately 2 % and was independent of concentration. After rapid administration (5 minutes or less) the pharmacokinetics are biexponential but this is much less evident after 30 minutes infusion. Meropenem has been shown to penetrate well into several body fluids and tissues: including lung, bronchial secretions, bile, cerebrospinal fluid, gynaecological tissues, skin, fascia, muscle, and peritoneal exudates.

Metabolism

Meropenem is metabolised by hydrolysis of the beta-lactam ring generating a microbiologically inactive metabolite. In vitro meropenem shows reduced susceptibility to hydrolysis by human dehydropeptidase-I (DHP-I) compared to imipenem and there is no requirement to co-administer a DHP-I inhibitor.

Elimination

Meropenem is primarily excreted unchanged by the kidneys; approximately 70 % (50 –75 %) of the dose is excreted unchanged within 12 hours. A further 28% is recovered as the microbiologically inactive metabolite. Faecal elimination represents only approximately 2% of the dose. The measured renal clearance and the effect of probenecid show that meropenem undergoes both filtration and tubular secretion.

Renal insufficiency

Renal impairment results in higher plasma AUC and longer half-life for meropenem. There were AUC increases of 2.4 fold in patients with moderate impairment (CrCL 33-74 ml/min), 5 fold in severe impairment (CrCL 4-23 ml/min) and 10 fold in

haemodialysis patients (CrCL <2 ml/min) when compared to healthy subjects (CrCL >80 ml/min). The AUC of the microbiologically inactive ring opened metabolite was also considerably increased in patients with renal impairment. Dose adjustment is recommended for patients with moderate and severe renal impairment (see section 4.2).

Meropenem is cleared by haemodialysis with clearance during haemodialysis being approximately 4 times higher than in anuric patients.

Hepatic insufficiency

A study in patients with alcoholic cirrhosis shows no effect of liver disease on the pharmacokinetics of meropenem after repeated doses.

Adult patients

Pharmacokinetic studies performed in patients have not shown significant pharmacokinetic differences versus healthy subjects with equivalent renal function. A population model developed from data in 79 patients with intra-abdominal infection or pneumonia, showed a dependence of the central volume on weight and the clearance on creatinine clearance and age.

Paediatrics

The pharmacokinetics in infants and children with infection at doses of 10, 20 and 40 mg/kg showed C_{max} values approximating to those in adults following 500, 1000 and 2000 mg doses, respectively. Comparison showed consistent pharmacokinetics between the doses and half-lives similar to those observed in adults in all but the youngest subjects (<6 months t_{1/2} 1.6 hours). The mean meropenem clearance values were 5.8 ml/min/kg (6-12 years), 6.2 ml/min/kg (2-5 years), 5.3 ml/min/kg (6-23 months) and 4.3 ml/min/kg (2-5 months). Approximately 60 % of the dose is excreted in urine over 12 hours as meropenem with a further 12 % as metabolite. Meropenem concentrations in the CSF of children with meningitis are approximately 20 % of concurrent plasma levels although there is significant inter-individual variability.

The pharmacokinetics of meropenem in neonates requiring anti-infective treatment showed greater clearance in neonates with higher chronological or gestational age with an overall average half-life of 2.9 hours. Monte Carlo simulation based on a population PK model showed that a dose regimen of 20 mg/kg 8 hourly achieved 60 %T>MIC for *P. aeruginosa* in 95 % of pre-term and 91 % of full term neonates.

Elderly

Pharmacokinetic studies in healthy elderly subjects (65-80 years) have shown a reduction in plasma clearance, which correlated with age-associated reduction in creatinine clearance, and a smaller reduction in non-renal clearance. No dose adjustment is required in elderly patients, except in cases of moderate to severe renal impairment (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Animal studies indicate that meropenem is well tolerated by the kidney. Histological evidence of renal tubular damage was seen in mice and dogs only at doses of 2000 mg/kg and above after a single administration and above and in monkeys at 500 mg/kg in a 7-day study.

Meropenem is generally well tolerated by the central nervous system. Effects were seen in acute toxicity studies in rodent at doses exceeding 1000 mg/kg.

The IV LD₅₀ of meropenem in rodents is greater than 2000 mg/kg.

In repeat dose studies of up to 6 months duration only minor effects were seen including a decrease in red cell parameters in dogs.

There was no evidence of mutagenic potential in a conventional test battery and no evidence of reproductive toxicity including teratogenic potential in studies in rats up to 750 mg/kg and in monkeys up to 360 mg/kg.

There was increased evidence 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 500 mg: anhydrous sodium carbonate

Meropenem 1 g: anhydrous sodium carbonate

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

4 years

After reconstitution:

Intravenous bolus injection administration

A solution for bolus injection is prepared by dissolving the drug product Meronem in water for injection to a final concentration of 50 mg/ml.

Chemical and physical in-use stability for a prepared solution for bolus injection has been demonstrated for 3 hours at controlled room temperature (15-25° C).

From a microbiological point of view, unless the method of opening/reconstitution/dilution precludes the risk of microbiological contamination, the product should be used immediately.

If not used immediately in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

Intravenous infusion administration

A solution for infusion is prepared by dissolving the drug product Meronem in either 0.9% sodium chloride solution for infusion or 5% glucose (dextrose) solution for infusion to a final concentration of 1 to 20 mg/ml.

Chemical and physical in-use stability for a prepared solution for infusion using 0.9% sodium chloride solution has been demonstrated for 6 hours at controlled room temperature (15-25° C) or 24 hours at 2-8° C. The prepared solution should, if refrigerated, be used within 2 hours after it has left the refrigerator. From a microbiological point of view, unless the method of opening/reconstitution/dilution precludes the risk of microbiological contamination, the product should be used immediately. If not used immediately in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

Reconstituted solution of Meronem in 5% glucose (dextrose) solution should be used immediately, i.e. within one hour following reconstitution.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30° C.

Do not freeze the reconstituted solution.

6.5 Nature and contents of container

Meronem 500 mg

674 mg powder in a 20 ml Type 1 glass vial with stopper (grey halobutyl rubber with an aluminium cap)

Meronem 1 g

1348 mg powder in a 30 ml Type 1 glass vial with stopper (grey halobutyl rubber with an aluminium cap)

The medicinal product is supplied in pack sizes of 1 or 10 vials.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Injection

Meropenem to be used for bolus intravenous injection should be constituted with sterile water for injection.

Infusion

For intravenous infusion meropenem vials may be directly constituted with 0.9 % sodium chloride or 5% glucose solutions for infusion.

Each vial is for single use only.

Standard aseptic techniques should be used for solution preparation and administration.

The solution should be shaken before use.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. Marketing authorisation holder

AstraZeneca UK Ltd

600 Capability Green

Luton

LU1 3LU

United Kingdom

8. Marketing authorisation number(s)

Meropenem IV 500 PL 17901/0029
mg
Meropenem IV 1 g PL 17901/0030

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation
09 February 2009

10. Date of revision of the text
21 November 2011

英国の製品特性概要の和訳

製品特性概要（SPC）Meronom 500 mg 静注用・1 g 静注用

1. 製品名称

Meronom 静注用

2. 組成・性状

Meronom 500 mg 静注用

1 バイアル中に、無水メロペネム当量 500 mg のメロペネム三水和物を含有する。

Meronom 1 g 静注用

1 バイアル中に、無水メロペネム当量 1 g のメロペネム三水和物を含有する。

賦形剤

500 mg バイアル中に、ナトリウム約 2.0 mEq（約 45 mg）に相当する炭酸ナトリウム 104 mg を含有する。

1 g バイアル中に、ナトリウム約 4.0 mEq（約 90 mg）に相当する炭酸ナトリウム 208 mg を含有する。

全賦形剤の一覧については、6.1 項を参照。

3. 剤型

注射又は点滴静注用の粉末。

白色～淡黄色の粉末。

4. 臨床上的特性

4.1 適応症

Meronom は、成人及び生後 3 ヶ月以上の小児における以下の感染症の治療に適応が認められる（4.4 及び 5.1 項を参照）。

- ・肺炎（市中肺炎及び院内肺炎を含む）
- ・嚢胞性線維症における気管支肺感染症
- ・複雑性尿路感染症
- ・複雑性腹腔内感染症

- ・分娩時及び分娩後の感染症
- ・複雑性皮膚・軟部組織感染症
- ・急性細菌性髄膜炎

細菌感染によると思われる発熱性好中球減少症患者の管理に使用してもよい。
抗菌薬の適正使用に関する公的なガイダンスを参照すること。

4.2 用法・用量

本剤の用法・用量に関する一般的な推奨事項を以下に示す。

用量及び投与期間については、治療対象の感染症の種類や、その重症度、臨床反応を考慮に入れること。

Pseudomonas aeruginosa（緑膿菌）や *Acinetobacter* spp.（アシネトバクター属）による院内感染をはじめとした、いくつかの種類の感染症を治療する場合、成人及び青年では最大 2 g を 1 日 3 回投与、また、小児では最大 40 mg/kg を 1 日 3 回投与するのが特に適切であると考えられる。

腎機能不全患者を治療する場合は、用法・用量に関してさらなる考慮が必要である（下記参照）。

成人及び青年への投与

感染症	8 時間ごとの投与量
肺炎（市中肺炎及び院内肺炎を含む）	500 mg もしくは 1 g
嚢胞性線維症における気管支肺感染症	2 g
複雑性尿路感染症	500 mg もしくは 1 g
複雑性腹腔内感染症	500 mg もしくは 1 g
分娩時及び分娩後の感染症	500 mg もしくは 1 g
複雑性皮膚・軟部組織感染症	500 mg もしくは 1 g
急性細菌性髄膜炎	2 g
発熱性好中球減少症患者の管理	1 g

通常、約 15 分～30 分をかけて点滴静注する（6.2、6.3 及び 6.6 項を参照）。

あるいは、最高 1 g を約 5 分かけてボラス静注してもよい。成人における 2 g のボラス静注投与については、その根拠として利用できる安全性データは限られている。

腎機能障害患者への投与

クレアチニンクリアランス値が 51 mL/min 未満の成人及び青年患者では、下表に従い投与量を調整すること。2 g の単位投与量にこのような調整を適用する根拠は限られている。

クレアチニンクリアランス値 (mL/min)	用量 (500 mg 又は 1 g 又は 2 g の『単位』投与量域を基準とした。上表参照。)	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

本剤は、血液透析及び血液濾過により除去される。透析終了後に必要量を投与すること。腹膜透析を受けている患者に対する本剤の推奨用量は確立されていない。

肝障害患者への投与

肝障害患者では、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ンクリアランス値が 50 mL/min を超える高齢者では、投与量の調整は不要である。

小児等への投与

生後 3 ヶ月未満の小児

3 ヶ月未満の乳児での安全性及び有効性は確立されていないため、最適な投与レジメンは特定されていない。しかし、限られた薬物動態学データは、20 mg/kg の 8 時間ごとの投与が、適切なレジメンである可能性を示唆している（5.2 項を参照）。

体重 50 kg 未満の 3 ヶ月から 11 歳までの小児

推奨用量レジメンを下表に示す。

感染	8 時間ごとの投与量
肺炎（市中肺炎及び院内肺炎を含む）	10 又は 20 mg/kg
嚢胞性線維症における気管支肺感染症	40 mg/kg
複雑性尿路感染症	10 又は 20 mg/kg
複雑性腹腔内感染症	10 又は 20 mg/kg
複雑性皮膚・軟部組織感染症	10 又は 20 mg/kg

急性細菌性髄膜炎	40 mg/kg
発熱性好中球減少症患者の管理	20 mg/kg

体重が 50 kg 以上の小児

成人の用量を投与すること。

腎機能障害のある小児での投与経験はない。

通常、約 15 分～30 分をかけて点滴静注する（6.2、6.3 及び 6.6 項を参照）。あるいは、最高 20 mg/kg を約 5 分かけてボース静注してもよい。小児における 40 mg/kg の単回ボース静注投与については、その根拠として利用できる安全性データは限られている。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又はいずれかの添加物に対する過敏症。

他のいずれかのカルバペネム系抗菌薬に対する過敏症。

他の種類の β ラクタム系抗菌薬（例えば、ペニシリン系抗菌薬、セファロスポリン系抗菌薬）のいずれかに対する重度の過敏症（例えば、アナフィラキシー反応、重度の皮膚反応）。

4.4 重要な基本的注意と慎重投与

個々の患者の治療に本剤を選択する際は、感染症の重症度、他の適用可能な抗菌薬の耐性率、及びカルバペネム耐性菌を選択するリスクなどの諸因子に基づいて、カルバペネム系抗菌薬を使用する妥当性を検討すること。

すべての β ラクタム系抗菌薬の場合と同じく、重篤で、ときに致命的な過敏症反応が報告されている（4.3 及び 4.8 項を参照）。

カルバペネム系抗菌薬、ペニシリン又は他の β ラクタム系抗菌薬に対する過敏症の既往がある患者では、メロペネムにも感受性を示す場合がある。本剤による治療を開始する前に、β ラクタム系抗菌薬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。

重度のアレルギー反応を呈した場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

本剤を含むほとんどすべての抗菌薬で、抗生物質関連大腸炎と偽膜性大腸炎が報告されており、軽度から生命を脅かすものまで重症度はさまざまである。したがって、本剤投与

中又は投与後に下痢を呈した患者では、これらの診断を考慮することが重要である（4.8 項を参照）。本剤の投与を中止し、*Clostridium difficile*（クロストリジウム・ディフィシレ）に対する特異的治療薬の投与を考慮すること。蠕動を抑制する医薬品は、投与しないこと。

本剤を含むカルバペネム系抗菌薬の投与時に、まれに痙攣が報告されている（4.8 項を参照）。

肝毒性（胆汁うっ滞及び細胞溶解を伴う肝機能障害）のリスクがあるため、本剤投与中は肝機能を十分に観察すること（4.8 項を参照）。

肝障害患者への投与：肝障害が先在している患者では、本剤投与中の肝機能を観察すること。投与量の調整は不要である（4.2 項を参照）。

本剤投与中は、直接又は間接クームス試験が陽性となることがある。

本剤とバルプロ酸／バルプロ酸ナトリウムとの併用は推奨されない（4.5 項を参照）。

本剤はナトリウムを含有している。

Merone 500 mg：用量 500 mg あたり約 2.0 mEq のナトリウムを含有しているため、ナトリウム制限食を摂取している患者は、そのことを考慮すること。

Merone 1.0 g：用量 1.0 g あたり約 4.0 mEq のナトリウムを含有しているため、ナトリウム制限食を摂取している患者は、そのことを考慮すること。

4.5 他の薬物との相互作用及びその他の相互作用

プロベネシド以外の特定の薬物との相互作用試験は実施されていない。

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、メロペネムの腎排泄を抑制することで、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。本剤とプロベネシドを同時投与する場合は、注意が必要である。

メロペネムが他の薬物の蛋白結合又は代謝に及ぼす影響は調査されていない。しかし、メロペネムの蛋白結合率は非常に低いため、この機序による他の薬物との相互作用はないと考えられる。

バルプロ酸とカルバペネム系抗菌薬の同時投与で、バルプロ酸の血中濃度低下が報告さ

れており、投与約 2 日後のバルプロ酸濃度は 60～100%の減少を示した。この減少の急速な発現やその程度からすると、バルプロ酸とカルバペネム系抗菌薬との同時投与は、管理可能とは考えられないため、同時投与を避けること（4.4 項を参照）。

経口抗凝固薬

抗菌薬とワーファリンの同時投与により、ワーファリンの抗凝固作用が増強される可能性がある。抗菌薬の同時投与を受けている患者では、ワーファリンを含めた経口抗凝固薬の抗凝固作用が増加したという多くの報告がある。このリスクは、基礎をなす感染症や患者の年齢及び全身状態によって異なるため、当該抗菌薬が INR（国際標準比）の上昇にどの程度寄与しているかを評価するのは困難である。抗菌薬と経口抗凝固薬との同時投与中又は投与直後は、INR を頻繁にモニターすることが推奨される。

4.6 妊婦、授乳婦への投与

妊婦への投与

妊婦に使用したデータは存在しないか、限られている。

動物試験では、生殖毒性に関して直接又は間接の有害作用は示されていない（5.3 項を参照）。

予防措置として、妊娠中は本剤の使用を避けることが望ましい。

授乳婦への投与

メロペネムがヒト母乳に移行するかどうかは不明である。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。当該女性に対する治療ベネフィットを検討の上、母乳栄養を中止するか、本剤の投与を中止／休止するかを決定しなければならない。

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影響についての試験は行われていない。

4.8 副作用

メロペネムを投与された延べ 5,026 名の患者で、報告頻度が最も高かった副作用は、下痢（2.3%）、発疹（1.4%）、悪心／嘔吐（1.4%）及び注射部位炎症（1.1%）であった。臨床検査に関する副作用で最も多く報告されたものは、血小板増加（1.6%）及び肝酵素上昇（1.5～4.3%）であった。

本表中の頻度「不明」の欄に記載されている副作用は、市販後期間中に報告されたもので、承認前の静脈内投与及び筋肉内投与での臨床試験の対象患者 2,367 名ではまったく認

められなかった。

下表では、すべての副作用を器官別大分類及び以下の頻度別に記載した。きわめて多い（10%以上）、多い（1～10%未満）、少ない（0.1～1%未満）、まれ（0.01～0.1%未満）、きわめてまれ（0.01%未満）、不明（入手したデータからは推定不能）。なお、副作用は各頻度で、重症度の高いものから順に示した。

表 1		
器官別大分類	頻度	事象
感染症および寄生虫症	少ない	口腔カンジダ症及び膣カンジダ症
血液およびリンパ系障害	多い	血小板血症
	少ない	好酸球増加症、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症
	不明	無顆粒球症、溶血性貧血
免疫系障害	不明	血管浮腫、アナフィラキシー（4.3 項及び 4.4 項を参照）
神経系障害	多い	頭痛
	少ない	錯感覚
	まれ	痙攣（4.4 項を参照）
胃腸障害	多い	下痢、嘔吐、悪心、腹痛
	不明	抗生物質関連大腸炎（4.4 項を参照）
肝胆道系障害	多い	トランスアミナーゼ上昇、血中アルカリホスファターゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加
	少ない	血中ビリルビン増加
皮膚および皮下組織障害	多い	発疹、そう痒症
	少ない	蕁麻疹
	不明	中毒性表皮壊死融解症、スティーブンス・ジョンソン症候群、多形性紅斑
腎および尿路障害	少ない	血中クレアチニン増加、血中尿素増加
全身障害および投与局所様態	多い	炎症、疼痛
	少ない	血栓性静脈炎
	不明	注射部位疼痛

4.9 過量投与

腎機能障害患者では、4.2 項に記載のとおり本剤の投与量を調整しなかった場合に、相対的な過量投与が発生する可能性がある。市販後データは限られているが、過量投与後に発現した副作用は、4.8 項に記載した副作用プロファイルと類似しており、重症度も一般に

軽症で、投薬中止又は減量により消失することが示されている。対症療法を考慮すること。

腎機能が正常な場合、本剤は速やかに腎排泄される。

メロペネム及びその代謝物は、血液透析により除去される。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類名：全身投与用の抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬

ATC コード：J01DH02

作用・効果

メロペネムは、ペニシリン結合蛋白質（PBP）と結合することにより、グラム陽性及びグラム陰性菌の細胞壁合成を阻害することで、殺菌作用を示す。

薬物動態学的・薬力学的（PK・PD）特性

他のβ-ラクタム抗菌薬と同様、メロペネムの濃度がMICを上回る時間（T>MIC）が、有効性と高い相関を示す。複数の前臨床モデルにおいて、メロペネムの血漿中濃度が投与間隔内の約40%で感染菌のMICを上回ったときに活性を示した。本ターゲットは、臨床的に確立されたものではない。

耐性の発現機序

メロペネムに対する耐性の原因には以下のものが考えられる：（1）グラム陰性菌の外膜透過性の低下（ポーリン産生の減少による）、（2）標的PBPの親和性の低下、（3）排出ポンプ成分の発現増加、及び（4）カルバペネム系抗菌薬を加水分解できるβ-ラクタマーゼの産生。

EUでは、カルバペネム耐性菌による感染クラスターの局在化が報告されている。

メロペネムとキノロン、アミノグリコシド、マクロライド及びテトラサイクリン各クラスの抗菌薬との間に標的部位に基づく交差耐性は認められない。しかし、関与する機序に不透過性及び／又は（単数又は複数の）排出ポンプが含まれている場合、交差耐性を示す可能性がある。

ブレイクポイント

欧州抗菌薬感受性試験法検討委員会（European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: EUCAST）の MIC 試験における臨床ブレイクポイントを以下に示す。

メロペネムに対する EUCAST 臨床 MIC ブレイクポイント（2009 年 6 月 5 日、v 3.1）

微生物	感受性 (S) (mg/L)	耐性 (R) (mg/L)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C, G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Other streptococci	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> ²	注 3	注 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ and <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2, 4}	≤ 0.25	> 0.25
Gram-positive anaerobes	≤ 2	> 8
Gram-negative anaerobes	≤ 2	> 8
Non-species related breakpoints ⁵	≤ 2	> 8

¹ *Streptococcus pneumoniae* 及び *Haemophilus influenzae* に対するブレイクポイントは、髄膜炎では 0.25/1 mg/L である。

² 感受性/中等度耐性ブレイクポイントを上回る MIC 値を示す菌株は稀か、まだ報告されていない。その様な菌株の同定試験と抗菌薬の感受性検査は繰り返し実施する必要がある、その結果が確定した場合は、その菌株を標準検査施設に送付しなければならない。現行の耐性ブレイクポイントを上回る MIC 値が確定した菌株に対して臨床効果が認められるといったエビデンスが得られるまでは、これらの菌株は耐性菌として報告すること。

³ *Staphylococci* に対する感受性は、メチシリン感受性からの推定による。

⁴ *Neisseria meningitidis* に対するブレイクポイントは、髄膜炎のみに適用される。

⁵ Non-species related breakpoint は、主に PK/PD データから決定しており、特定の菌種の MIC 分布とは無関係である。本ブレイクポイントは、本表及び脚注に未記載の菌種に対して用いる。

-- 当該菌種は、本剤の治療ターゲットにはなりにくいため、感受性試験は推奨されない。

獲得耐性率は、地理的に、また、菌を選択した時期によっても異なるため、特に重度の感染症を治療する場合は、その地域での耐性に関する情報を得ることが望ましい。少なくとも複数の感染症で本剤の有用性が疑問視される獲得耐性率の場合、必要に応じて専門家の助言を求めること。

臨床経験ならびに複数の治療ガイドラインに列挙された微生物を以下に示す。

感受性を示すことが多い菌種

グラム陽性好気性菌

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible) [±]

Staphylococcus species (methicillin- susceptible) including *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (Group B)

Streptococcus milleri group (*S. anginosus*, *S. constellatus*, and *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Group A)

グラム陰性好気性菌

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitides

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

グラム陽性嫌気性菌

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus species (including *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

グラム陰性嫌気性菌

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis group

Prevotella bivia

Prevotella disiens

獲得耐性が問題になる可能性がある菌種

グラム陽性好気性菌

Enterococcus faecium^{\$†}

グラム陰性好気性菌

Acinetobacter species

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

本来的に耐性の微生物

グラム陰性好気性菌

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella species

その他の微生物

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

^{\$}中等度の自然感受性を示す菌種

[£]すべての Methicillin-resistant staphylococci は、メロペネムに耐性を示す。

[†]少なくとも EU 加盟 1 カ国で獲得耐性率が $\geq 50\%$ であった菌種

5.2 薬物動態学的特性

健康被験者において、本剤の平均血漿中濃度半減期は約 1 時間、平均分布容積は約 0.25 L/kg (11~27 L) であり、平均クリアランスは、250 mg 投与時の 287 mL/min が 2 g 投与時には 205 mL/min に低下した。本剤 500、1000 及び 2000 mg を 30 分かけて単回点滴静注したとき、 $C_{\max}$ 値の平均はそれぞれ、約 23、49 及び 115 $\mu\text{g/mL}$ 、AUC 値はそれぞれ、39.3、62.3 及び 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。本剤 500 及び 1000 mg を 5 分間で単回点滴静注したときの $C_{\max}$ 値はそれぞれ、52 及び 112 $\mu\text{g/mL}$ であった。腎機能正常の被験者に 8 時間ごとの反復投与を行っても、蓄積は認められなかった。

術後腹腔内感染症患者 12 名を対象に、術後 8 時間ごとに 1000 mg を投与した試験では、 $C_{\max}$ と半減期は健康被験者と同等であったが、分布容積は 27 L で、健康被験者より大きかった。

分布

メロペネムの平均血漿蛋白結合率は、濃度に関係なく約 2% である。本剤を急速投与（5 分以下）した時、薬物動態は二相性の低下を示すが、30 分の点滴静注では二相性の低下は明確に認められない。メロペネムは、肺や気管支分泌物、胆汁、脳脊髄液、婦人科組織、皮膚、筋膜、筋肉、及び腹腔滲出物など、いくつかの体液や組織への移行性に優れることが明らかになっている。

代謝

メロペネムは β -ラクタム環の加水分解により代謝され、細菌学的に不活性な代謝物が生成される。メロペネムは、*in vitro* でイミペネムと比較して、ヒトデヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I) による加水分解に対する感受性が低いので、DHP-I 阻害薬の併用は不要である。

消失（排泄）

メロペネムは未変化体のまま主に腎から排泄される。投与量の約 70%（50～75%）は未変化体のまま投与後 12 時間以内に排泄される。28% は細菌学的に不活性な代謝物として排泄される。糞便中に排泄されるのは、投与量のわずか約 2% である。腎クリアランスの測定値とプロベネシドの作用は、メロペネムの腎排泄に糸球体濾過と尿細管分泌が関与することを示している。

腎機能障害患者

腎機能不全により、メロペネムの血漿 AUC は増加し、消失半減期は延長する。AUC は、健康被験者（CrCL >80 mL/min）と比較して、中等度の腎機能障害患者（CrCL 33～74 mL/min）で 2.4 倍、重度の腎機能障害患者（CrCL 4～23 mL/min）で 5 倍、血液透析患者（CrCL <2 mL/min）で 10 倍の増加を示した。腎機能障害患者では、細菌学的に不活性な開環代謝物の AUC もかなり増加した。中等度～重度の腎機能障害患者では、投与量の調整が推奨される（4.2 項を参照）。

メロペネムは血液透析により除去され、血液透析中のクリアランスは無尿患者より約 4 倍高い。

肝機能不全患者

アルコール性肝硬変患者を対象とした試験では、肝疾患は反復投与後のメロペネムの薬物動態に影響しなかった。

成人患者

患者及び同等の腎機能を有する健康被験者を比較した複数の薬物動態試験では、両群間の薬物動態に有意差は認められなかった。腹腔内感染症又は肺炎患者 79 名のデータから作

成した母集団モデルでは、セントラルコンパートメントの分布容積は体重と相関し、クリアランスはクレアチニンクリアランスと年齢に相関することが示された。

小児等

感染症の乳幼児に本剤 10、20 及び 40 mg/kg を投与した時の C_{max} 値は、成人にそれぞれ、500、1000 及び 2000 mg を投与したときの値と近似していた。いずれの用量でも半減期は一定であり、最も低い年齢群（<生後 6 ヶ月、 $t_{1/2}$ =1.6 時間）を除くすべての群で、成人被験者と同様の半減期を示した。メロペネムの平均クリアランス値は、5.8 mL/min/kg（6～12 歳）、6.2 mL/min/kg（2～5 歳）、5.3 mL/min/kg（生後 6～23 ヶ月）、及び 4.3 mL/min/kg（生後 2～5 ヶ月）であった。投与後 12 時間で、投与量の約 60%がメロペネムとして、12%が代謝物として尿中に排泄された。髄膜炎患児の CSF 中メロペネム濃度は、全体では血漿濃度の約 20%であったが、個人間のばらつきは有意であった。

抗菌薬投与が必要な新生児におけるメロペネムの薬物動態では、暦年齢又は在胎週数が長いほどクリアランスも高く、全体の消失半減期は平均 2.9 時間であった。母集団 PK モデルをベースとしたモンテカルロシミュレーションでは、8 時間ごとに 20 mg/kg を投与するレジメンで、早産新生児の 95%及び正期産新生児の 91%が、*P. aeruginosa* に対して 60% $T > MIC$ を達成した。

高齢者

健康高齢被験者（65～80 歳）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、本剤の血漿クリアランスが低下すること、及び腎外クリアランスの低下度が減少することが示されている。中等度～重度の腎機能障害の患者を除き、高齢者で投与量の調整は不要である（4.2 項を参照）。

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忍容性は良好である。組織学的な腎尿細管障害は、マウス及びイヌでは 2000 mg/kg 以上の単回投与後にのみ、また、サルでは 500 mg/kg の 7 日間試験において認められた。

中枢神経系でのメロペネムの忍容性は通常良好である。1000 mg/kg を超えて投与した齧歯類での急性毒性試験では、影響が認められた。

齧歯類でのメロペネム静注の LD_{50} は、2000 mg/kg 超である。

6 ヶ月以内の反復投与毒性試験では、イヌでの赤血球パラメータの減少など、軽度の影響のみが認められている。

通常のバッチリー試験では変異原性の証拠は認められず、ラットに最大 750 mg/kg を、サルに最大 360 mg/kg を投与した試験でも、催奇形性を含め生殖毒性は認められなかった。

サルでの予備的試験では、500 mg/kg を投与した場合、流産が増加している。

成熟動物と比較して、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、本剤の忍容性は良好であった。

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

6. 製剤学的特徴

6.1 賦形剤一覧

Merone 500 mg : 無水炭酸ナトリウム

Merone 1 g : 無水炭酸ナトリウム

6.2 配合禁忌

本剤は、6.6 項に記載したものを除き、他の医薬品と混合してはならない。

6.3 使用期限

4 年

ボラス静注投与

ボラス静注用溶液は、本剤を注射用水に溶解し、最終濃度が 50 mg/mL になるよう、調製する。

ボラス静注用溶液を調製した後、室温調節下（15～25℃）で 3 時間は、化学的及び物理的に安定であることが示されている。

微生物学的な観点から、微生物の汚染リスクを排除する方法で開封／溶解／希釈する場合を除き、本剤は直ちに使用すること。

直ちに使用できない場合、保存時間及び保存条件は使用者の責任となる。

点滴静注投与

点滴静注用溶液は、本剤を点滴静注用 0.9% 塩化ナトリウム溶液か、点滴静注用 5% ブドウ糖（デキストロース）溶液に溶解し、最終濃度が 1～20 mg/mL になるよう、調製する。

0.9%塩化ナトリウム溶液を用いて点滴静注用溶液を調製した後、室温調節下(15～25℃)で6時間、又は、2～8℃で24時間は、化学的及び物理的に安定であることが示されている。調製後の溶液を冷蔵した場合、冷蔵庫に保管後2時間以内に使用すること。微生物学的な観点から、微生物の汚染リスクを排除する方法で開封／溶解／希釈する場合を除き、本剤は直ちに使用すること。直ちに使用できない場合、保存時間及び保存条件は使用者の責任となる。

5%ブドウ糖(デキストロース)溶液に溶解して調製した場合は、直ちに、すなわち、調製後1時間以内に使用すること。

6.4 保存上の注意

30℃以上で保存しないこと。

溶解後の溶液を冷凍しないこと。

6.5 容器の材質及び容量

Meronem 500 mg

栓(灰色のハロブチルゴム製で、アルミキャップ付き)で封じた20 mLのType 1 ガラスバイアルに入った674 mgの粉末

Meronem 1 g

栓(灰色のハロブチルゴム製で、アルミキャップ付き)で封じた30 mLのType 1 ガラスバイアルに入った1348 mgの粉末

本剤は、1 バイアル又は10 バイアル入りの包装サイズで提供される。

すべての包装サイズが市販されているわけではない。

6.6 廃棄及び他の取扱いに関する重要な注意

注射

メロペネムをボラス静注で投与する際には、注射用滅菌水に溶解すること。

点滴静注

本剤を点滴静注する際は、複数のメロペネムバイアルを点滴静注用0.9%塩化ナトリウム溶液又は5%ブドウ糖溶液に直接溶解してもよい。

バイアルはすべて使い捨てである。

溶液の調製及び投与時には、標準的な無菌操作を行うこと。

調整した溶液は、使用前によく振ること。

あらゆる未使用の製品又は廃棄物は、地域の要件に従って廃棄すること。

7. 製造販売会社名

AstraZeneca UK Ltd
600 Capability Green
Luton
LU1 3LU
United Kingdom

8. 承認番号

MeroneM 500 mg 静注用	PL 17901/0029
MeroneM 1 g 静注用	PL 17901/0030

9. 承認年月日／承認更新日

2009 年 2 月 9 日

10. 文書改訂日

2011 年 11 月 21 日

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use MERREM I.V. safely and effectively. See full prescribing information for MERREM I.V.

MERREM® I.V. (meropenem for Injection)
Initial U.S. Approval: 1996

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of MERREM I.V. and other antibacterial drugs, MERREM I.V. should only be used to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria.

RECENT MAJOR CHANGES

Warnings and Precautions, Potential for Neuromotor Impairment (5.10)

INDICATIONS AND USAGE

MERREM I.V. is a penem antibacterial indicated as single agent therapy for the treatment of:

- Complicated skin and skin structure infections (adult patients and pediatric patients ≥ 3 months only). (1.1)
- Complicated intra-abdominal infections (adult patients and pediatric patients ≥ 3 months only). (1.2)
- Bacterial meningitis (pediatric patients ≥ 3 months only). (1.3)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 500 mg every 8 hours by intravenous infusion over 15 to 30 minutes for skin and skin structure infections for adult patients. (2.1)
- 1 g every 8 hours by intravenous infusion over 15 to 30 minutes for intra-abdominal infections for adult patients. (2.1)
- 1 g every 8 hours by intravenous bolus injection (5 to 20 mL) over 3 to 5 minutes for adult patients. (2.1)
- Dosage should be reduced in adult patients with renal impairment. (2.2)

Recommended MERREM I.V. Dosage Schedule for Adult Patients with Renal Impairment		
Creatinine Clearance (mL/min)	Dose (dependent on type of infection)	Dosing Interval
> 50	Recommended dose (500 mg cSSSI and 1 g intra-abdominal)	Every 8 hours
26-50	Recommended dose	Every 12 hours
10-25	One-half recommended dose	Every 12 hours
<10	One-half recommended dose	Every 24 hours

- Pediatric patients ≥ 3 months of age. (2.3)

Recommended MERREM I.V. Dosage Schedule for Pediatric Patients with Normal Renal Function			
Type of Infection	Dose (mg/kg)	Up to a Maximum Dose	Dosing Interval
Complicated skin and skin structure	10	500 mg	Every 8 hours

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Skin and Skin Structure Infections (Adult Patients and Pediatric Patients ≥ 3 Months only)
- 1.2 Intra-abdominal Infections (Adult Patients and Pediatric Patients ≥ 3 Months only)
- 1.3 Bacterial Meningitis (Pediatric Patients ≥ 3 Months only)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Adult Patients
- 2.2 Use in Adult Patients with Renal Impairment
- 2.3 Use in Pediatric Patients (≥ 3 Months only)
- 2.4 Preparation of Solution
- 2.5 Compatibility
- 2.6 Stability and Storage

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Hypersensitivity Reactions
- 5.2 Seizure Potential

Intra-abdominal	20	1 g	Every 8 hours
Meningitis	40	2 g	Every 8 hours
- Intravenous infusion is to be given over approximately 15 to 30 minutes. - Intravenous bolus injection (5 to 20 mL) is to be given over approximately 3-5 minutes. - There is no experience in pediatric patients with renal impairment.			

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

500 mg Injection Vial (3)

1 g Injection Vial (3)

CONTRAINDICATIONS

- Known hypersensitivity to product components or anaphylactic reactions to β -lactams. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Serious and occasionally fatal hypersensitivity (anaphylactic) reactions have been reported in patients receiving β -lactams. (5.1)
- Seizures and other adverse CNS experiences have been reported during treatment. (5.2)
- Co-administration of MERREM I.V. with valproic acid or divalproex sodium reduces the serum concentration of valproic acid potentially increasing the risk of breakthrough seizures. (5.3, 7.2)
- *Clostridium difficile*-associated diarrhea (ranging from mild diarrhea to fatal colitis) has been reported. Evaluate if diarrhea occurs. (5.4)
- In patients with renal dysfunction, thrombocytopenia has been observed. (5.8)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions ($\geq 2\%$) are: headache, nausea, constipation, diarrhea, anemia, vomiting, and rash (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AstraZeneca at 1-800-236-9933 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch for voluntary reporting of adverse reactions.

DRUG INTERACTIONS

- Co-administration of MERREM I.V. with probenecid inhibits renal excretion of meropenem (7.1)
- Co-administration of MERREM I.V. with valproic acid or divalproex sodium reduces the serum concentration of valproic acid potentially increasing the risk of breakthrough seizures. (5.3, 7.2)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Renal Impairment: Dose adjustment is necessary, if creatinine clearance is 50 mL/min or less. (2.2, 8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: XXXXXX

- 5.3 Interaction with Valproic Acid
 - 5.4 *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea
 - 5.5 Development of Drug-Resistant Bacteria
 - 5.6 Overgrowth of Nonsusceptible Organisms
 - 5.7 Laboratory Tests
 - 5.8 Patients with Renal Impairment
 - 5.9 Dialysis
 - 5.10 Potential for Neuromotor Impairment
- ### 6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Adverse Reactions from Clinical Trials
 - 6.2 Post-Marketing Experience
- ### 7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Probenecid
 - 7.2 Valproic Acid
- ### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
 - 8.3 Nursing Mothers
 - 8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use
8.6 Patients with Renal Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.3 Pharmacokinetics
12.4 Microbiology
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Complicated Skin and Skin Structure Infections
14.2 Complicated Intra-Abdominal Infections
14.3 Bacterial Meningitis
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of MERREM I.V. and other antibacterial drugs, MERREM I.V. should only be used to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria. When culture and susceptibility information are available, they should be considered in selecting or modifying antibacterial therapy. In the absence of such data, local epidemiology and susceptibility patterns may contribute to the empiric selection of therapy.

MERREM I.V. is useful as presumptive therapy in the indicated condition (e.g., intra-abdominal infections) prior to the identification of the causative organisms because of its broad spectrum of bactericidal activity.

1.1 Skin and Skin Structure Infections (Adult Patients and Pediatric Patients $\geq$ 3 Months only)

MERREM I.V. is indicated as a single agent therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections due to *Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible isolates only), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, viridans group streptococci, *Enterococcus faecalis* (vancomycin-susceptible isolates only), *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Bacteroides fragilis*, and *Peptostreptococcus* species.

1.2 Intra-abdominal Infections (Adult Patients and Pediatric Patients $\geq$ 3 Months only)

MERREM I.V. is indicated as a single agent therapy for the treatment of complicated appendicitis and peritonitis caused by viridans group streptococci, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, and *Peptostreptococcus* species.

1.3 Bacterial Meningitis (Pediatric Patients $\geq$ 3 Months only)

MERREM I.V. is indicated as a single agent therapy for the treatment of bacterial meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae*†, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis*.

† The efficacy of meropenem as monotherapy in the treatment of meningitis caused by penicillin nonsusceptible isolates of *Streptococcus pneumoniae* has not been established.

MERREM I.V. has been found to be effective in eliminating concurrent bacteremia in association with bacterial meningitis.

For information regarding use in pediatric patients (3 months of age and older) [see *Indications and Usage* (1.1), (1.2) or (1.3); *Dosage and Administration* (2.3), and *Adverse Reactions* (6.1)].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Adult Patients

The recommended dose of MERREM I.V. is 500 mg given every 8 hours for skin and skin structure infections and 1 g given every 8 hours for intra-abdominal infections. MERREM I.V. should be administered by intravenous infusion over

approximately 15 to 30 minutes. Doses of 1 g may also be administered as an intravenous bolus injection (5 to 20 mL) over approximately 3-5 minutes.

2.2 Use in Adult Patients with Renal Impairment

Dosage should be reduced in patients with creatinine clearance of 50 mL/min or less. (See dosing table below.)

When only serum creatinine is available, the following formula (Cockcroft and Gault equation)⁵ may be used to estimate creatinine clearance.

Males: Creatinine Clearance (mL/min) =

$$\frac{\text{Weight (kg)} \times (140 - \text{age})}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}}$$

Females: 0.85 x above value

Recommended MERREM I.V. Dosage Schedule for Adult Patients With Renal Impairment

Creatinine Clearance (mL/min)	Dose (dependent on type of infection)	Dosing Interval
> 50	Recommended dose (500 mg cSSSI and 1g Intra-abdominal)	Every 8 hours
>25-50	Recommended dose	Every 12 hours
10-25	One-half recommended dose	Every 12 hours
<10	One-half recommended dose	Every 24 hours

There is inadequate information regarding the use of MERREM I.V. in patients on hemodialysis or peritoneal dialysis.

2.3 Use in Pediatric Patients (≥ 3 Months only)

For pediatric patients from 3 months of age and older, the MERREM I.V. dose is 10, 20 or 40 mg/kg every 8 hours (maximum dose is 2 g every 8 hours), depending on the type of infection (complicated skin and skin structure, intra-abdominal or meningitis). (See dosing table below.) Pediatric patients weighing over 50 kg should be administered MERREM I.V. at a dose of 500 mg every 8 hours for complicated skin and skin structure infections, 1 g every 8 hours for intra-abdominal infections and 2 g every 8 hours for meningitis. MERREM I.V. should be given as intravenous infusion over approximately 15 to 30 minutes or as an intravenous bolus injection (5 to 20 mL) over approximately 3-5 minutes.

There is limited safety data available to support the administration of a 40 mg/kg (up to a maximum of 2 g) bolus dose.

Recommended MERREM I.V. Dosage Schedule for Pediatric Patients with Normal Renal Function

Type of Infection	Dose (mg/kg)	Up to a Maximum Dose	Dosing Interval
Complicated skin and skin structure	10	500 mg	Every 8 hours
Intra-abdominal	20	1 g	Every 8 hours
Meningitis	40	2 g	Every 8 hours

There is no experience in pediatric patients with renal impairment.

2.4 Preparation of Solution

For Intravenous Bolus Administration

Constitute injection vials (500 mg and 1 g) with sterile Water for Injection (see table below.) Shake to dissolve and let stand until clear.

Vial Size	Amount of Diluent Added (mL)	Approximate Withdrawable Volume (mL)	Approximate Average Concentration (mg/mL)
500 mg	10	10	50
1 g	20	20	50

For Infusion

Infusion vials (500 mg and 1 g) may be directly constituted with a compatible infusion fluid. Alternatively, an injection vial may be constituted, then the resulting solution added to an I.V. container and further diluted with an appropriate infusion fluid [*see Dosage and Administration (2.5) and (2.6)*].

WARNING: Do not use flexible container in series connections.

2.5 Compatibility

Compatibility of MERREM I.V. with other drugs has not been established. MERREM I.V. should not be mixed with or physically added to solutions containing other drugs.

2.6 Stability and Storage

Freshly prepared solutions of MERREM I.V. should be used whenever possible. However, constituted solutions of MERREM I.V. maintain satisfactory potency at controlled room temperature 15-25°C (59-77°F) or under refrigeration at 4°C (39°F) as described below. Solutions of intravenous MERREM I.V. should not be frozen.

Intravenous Bolus Administration

MERREM I.V. injection vials constituted with sterile Water for Injection for bolus administration (up to 50 mg/mL of MERREM I.V.) may be stored for up to 2 hours at controlled room temperature 15-25°C (59-77°F) or for up to 12 hours at 4°C (39°F).

Intravenous Infusion Administration

Stability in Infusion Vials: MERREM I.V. infusion vials constituted with Sodium Chloride Injection 0.9% (MERREM I.V. concentrations ranging from 2.5 to 50 mg/mL) are stable for up to 2 hours at controlled room temperature 15-25°C (59-77°F) or for up to 18 hours at 4°C (39°F). Infusion vials of MERREM I.V. constituted with Dextrose Injection 5% (MERREM I.V. concentrations ranging from 2.5 to 50 mg/mL) are stable for up to 1 hour at controlled room temperature 15-25°C (59-77°F) or for up to 8 hours at 4°C (39°F).

Stability in Plastic I.V. Bags: Solutions prepared for infusion (MERREM I.V. concentrations ranging from 1 to 20 mg/mL) may be stored in plastic intravenous bags with diluents as shown below:

	Number of Hours Stable at Controlled Room Temperature 15-25°C (59-77°F)	Number of Hours Stable at 4°C (39°F)
Sodium Chloride Injection 0.9%	4	24
Dextrose Injection 5.0%	1	4
Dextrose Injection 10.0%	1	2
Dextrose and Sodium Chloride Injection 5.0%/0.9%	1	2
Dextrose and Sodium Chloride Injection 5.0%/0.2%	1	4
Potassium Chloride in Dextrose Injection 0.15%/5.0%	1	6
Sodium Bicarbonate in Dextrose Injection 0.02%/5.0%	1	6

Dextrose Injection 5.0% in Normosol®-M ¹	1	8
Dextrose Injection 5.0% in Ringers Lactate Injection	1	4
Dextrose and Sodium Chloride Injection 2.5%/0.45%	3	12
Mannitol Injection 2.5%	2	16
Ringers Injection	4	24
Ringers Lactate Injection	4	12
Sodium Lactate Injection 1/6 N	2	24
Sodium Bicarbonate Injection 5.0%	1	4

1. NORMOSOL is a registered trademark of Hospira Inc.

Stability in Baxter Minibag Plus: Solutions of MERREM I.V. (MERREM I.V. concentrations ranging from 2.5 to 20 mg/mL) in Baxter Minibag Plus bags with Sodium Chloride Injection 0.9% may be stored for up to 4 hours at controlled room temperatures 15-25°C (59-77°F) or for up to 24 hours at 4°C (39°F). Solutions of MERREM I.V. (MERREM I.V. concentrations ranging from 2.5 to 20 mg/mL) in Baxter Minibag Plus bags with Dextrose Injection 5.0% may be stored up to 1 hour at controlled room temperatures 15-25°C (59-77°F) or for up to 6 hours at 4°C (39°F).

Stability in Plastic Syringes, Tubing and Intravenous Infusion Sets: Solutions of MERREM I.V. (MERREM I.V. concentrations ranging from 1 to 20 mg/mL) in Water for Injection or Sodium Chloride Injection 0.9% (for up to 4 hours) or in Dextrose Injection 5.0% (for up to 2 hours) at controlled room temperatures 15-25°C (59-77°F) are stable in plastic tubing and volume control devices of common intravenous infusion sets.

Solutions of MERREM I.V. (MERREM I.V. concentrations ranging from 1 to 20 mg/mL) in Water for Injection or Sodium Chloride Injection 0.9% (for up to 48 hours) or in Dextrose Injection 5% (for up to 6 hours) are stable at 4°C (39°F) in plastic syringes.

NOTE: Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Single use clear glass vials containing 500 mg or 1 g (as the trihydrate blend with anhydrous sodium carbonate for constitution) of sterile meropenem powder.

4 CONTRAINDICATIONS

MERREM I.V. is contraindicated in patients with known hypersensitivity to any component of this product or to other drugs in the same class or in patients who have demonstrated anaphylactic reactions to β -lactams.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Serious and occasionally fatal hypersensitivity (anaphylactic) reactions have been reported in patients receiving therapy with β -lactams. These reactions are more likely to occur in individuals with a history of sensitivity to multiple allergens.

There have been reports of individuals with a history of penicillin hypersensitivity who have experienced severe hypersensitivity reactions when treated with another β -lactam. Before initiating therapy with MERREM I.V., careful inquiry should be made concerning previous hypersensitivity reactions to penicillins, cephalosporins, other β -lactams, and other allergens. If an allergic reaction to MERREM I.V. occurs, discontinue the drug immediately. Serious anaphylactic reactions require immediate emergency treatment with epinephrine, oxygen, intravenous steroids, and airway management, including intubation. Other therapy may also be administered as indicated.

5.2 Seizure Potential

Seizures and other adverse CNS experiences have been reported during treatment with MERREM I.V. These experiences have occurred most commonly in patients with CNS disorders (e.g., brain lesions or history of seizures) or with bacterial meningitis and/or compromised renal function [*see Adverse Reactions (6.1) and Drug Interactions (7.2)*].

During clinical investigations, 2904 immunocompetent adult patients were treated for non-CNS infections with the overall seizure rate being 0.7% (based on 20 patients with this adverse event). All meropenem-treated patients with seizures had pre-existing contributing factors. Among these are included prior history of seizures or CNS abnormality and concomitant medications with seizure potential. Dosage adjustment is recommended in patients with advanced age and/or reduced renal function [*see Dosage and Administration (2.2)*].

Close adherence to the recommended dosage regimens is urged, especially in patients with known factors that predispose to convulsive activity. Anti-convulsant therapy should be continued in patients with known seizure disorders. If focal tremors, myoclonus, or seizures occur, patients should be evaluated neurologically, placed on anti-convulsant therapy if not already instituted, and the dosage of MERREM I.V. re-examined to determine whether it should be decreased or the antibiotic discontinued.

5.3 Interaction with Valproic Acid

Case reports in the literature have shown that co-administration of carbapenems, including meropenem, to patients receiving valproic acid or divalproex sodium results in a reduction in valproic acid concentrations. The valproic acid concentrations may drop below the therapeutic range as a result of this interaction, therefore increasing the risk of breakthrough seizures. Increasing the dose of valproic acid or divalproex sodium may not be sufficient to overcome this interaction. The concomitant use of meropenem and valproic acid or divalproex sodium is generally not recommended. Antibacterials other than carbapenems should be considered to treat infections in patients whose seizures are well controlled on valproic acid or divalproex sodium. If administration of MERREM I.V. is necessary, supplemental anti-convulsant therapy should be considered [*see Drug Interactions (7.2)*].

5.4 *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea

Clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD) has been reported with use of nearly all antibacterial agents, including MERREM I.V., and may range in severity from mild diarrhea to fatal colitis. Treatment with antibacterial agents alters the normal flora of the colon leading to overgrowth of *C. difficile*.

C. difficile produces toxins A and B which contribute to the development of CDAD. Hypertoxin producing isolates of *C. difficile* cause increased morbidity and mortality, as these infections can be refractory to antimicrobial therapy and may require colectomy. CDAD must be considered in all patients who present with diarrhea following antibiotic use. Careful medical history is necessary since CDAD has been reported to occur over two months after the administration of antibacterial agents.

If CDAD is suspected or confirmed, ongoing antibiotic use not directed against *C. difficile* may need to be discontinued. Appropriate fluid and electrolyte management, protein supplementation, antibiotic treatment of *C. difficile*, and surgical evaluation should be instituted as clinically indicated.

5.5 Development of Drug-Resistant Bacteria

Prescribing MERREM I.V. in the absence of a proven or strongly suspected bacterial infection or a prophylactic indication is unlikely to provide benefit to the patient and increases the risk of the development of drug-resistant bacteria.

5.6 Overgrowth of Nonsusceptible Organisms

As with other broad-spectrum antibiotics, prolonged use of meropenem may result in overgrowth of nonsusceptible organisms. Repeated evaluation of the patient is essential. If superinfection does occur during therapy, appropriate measures should be taken.

5.7 Laboratory Tests

While MERREM I.V. possesses the characteristic low toxicity of the beta-lactam group of antibiotics, periodic assessment of organ system functions, including renal, hepatic, and hematopoietic, is advisable during prolonged therapy.

5.8 Patients with Renal Impairment

In patients with renal impairment, thrombocytopenia has been observed but no clinical bleeding reported [*see Dosage and Administration (2.2), Adverse Reactions (6.1), Use In Specific Populations (8.5) and (8.6), and Clinical Pharmacology (12.3)*].

5.9 Dialysis

There is inadequate information regarding the use of MERREM I.V. in patients on hemodialysis or peritoneal dialysis.

5.10 Potential for Neuromotor Impairment

Patients receiving MERREM I.V. on an outpatient basis may develop adverse events such as seizures, headaches and/or paresthesias that could interfere with mental alertness and/or cause motor impairment. Until it is reasonably well established that MERREM I.V. is well tolerated, patients should not operate machinery or motorized vehicles [*see Adverse Reactions (6.1)*].

6 ADVERSE REACTIONS

The following are discussed in greater detail in other sections of labeling:

- Hypersensitivity Reactions [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Seizure Potential [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Interaction with Valproic Acid [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- *Clostridium difficile* – Associated Diarrhea [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Development of Drug-Resistant Bacteria [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- Overgrowth of Nonsusceptible Organisms [*see Warnings and Precautions (5.6)*]
- Laboratory Tests [*see Warnings and Precautions (5.7)*]
- Patients with Renal Impairment [*see Warnings and Precautions (5.8)*]
- Dialysis [*see Warnings and Precautions (5.9)*]
- Potential for Neuromotor Impairment [*see Warnings and Precautions (5.10)*]

6.1 Adverse Reactions from Clinical Trials

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reactions rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Adult Patients:

During clinical investigations, 2904 immunocompetent adult patients were treated for non-CNS infections with MERREM I.V. (500 mg or 1000 mg every 8 hours). Deaths in 5 patients were assessed as possibly related to meropenem; 36 (1.2%) patients had meropenem discontinued because of adverse events. Many patients in these trials were severely ill

and had multiple background diseases, physiological impairments and were receiving multiple other drug therapies. In the seriously ill patient population, it was not possible to determine the relationship between observed adverse events and therapy with MERREM I.V.

The following adverse reaction frequencies were derived from the clinical trials in the 2904 patients treated with MERREM I.V.

Local Adverse Reactions

Local adverse reactions that were reported irrespective of the relationship to therapy with MERREM I.V. were as follows:

Inflammation at the injection site	2.4%
Injection site reaction	0.9%
Phlebitis/thrombophlebitis	0.8%
Pain at the injection site	0.4%
Edema at the injection site	0.2%

Systemic Adverse Reactions

Systemic adverse reactions that were reported irrespective of the relationship to MERREM I.V. occurring in greater than 1.0% of the patients were diarrhea (4.8%), nausea/vomiting (3.6%), headache (2.3%), rash (1.9%), sepsis (1.6%), constipation (1.4%), apnea (1.3%), shock (1.2%), and pruritus (1.2%).

Additional systemic adverse reactions that were reported irrespective of relationship to therapy with MERREM I.V. and occurring in less than or equal to 1.0% but greater than 0.1% of the patients are listed below within each body system in order of decreasing frequency:

Bleeding events were seen as follows: gastrointestinal hemorrhage (0.5%), melena (0.3%), epistaxis (0.2%), hemoperitoneum (0.2%), summing to 1.2%.

Body as a Whole: pain, abdominal pain, chest pain, fever, back pain, abdominal enlargement, chills, pelvic pain

Cardiovascular: heart failure, heart arrest, tachycardia, hypertension, myocardial infarction, pulmonary embolus, bradycardia, hypotension, syncope

Digestive System: oral moniliasis, anorexia, cholestatic jaundice/jaundice, flatulence, ileus, hepatic failure, dyspepsia, intestinal obstruction

Hemic/Lymphatic: anemia, hypochromic anemia, hypervolemia

Metabolic/Nutritional: peripheral edema, hypoxia

Nervous System: insomnia, agitation/delirium, confusion, dizziness, seizure, nervousness, paresthesia, hallucinations, somnolence, anxiety, depression, asthenia [see *Warnings and Precautions* (5.2) and (5.10)].

Respiratory: respiratory disorder, dyspnea, pleural effusion, asthma, cough increased, lung edema

Skin and Appendages: urticaria, sweating, skin ulcer

Urogenital System: dysuria, kidney failure, vaginal moniliasis, urinary incontinence

Adverse Laboratory Changes

Adverse laboratory changes that were reported irrespective of relationship to MERREM I.V. and occurring in greater than 0.2% of the patients were as follows:

Hepatic: increased SGPT (ALT), SGOT (AST), alkaline phosphatase, LDH, and bilirubin

Hematologic: increased platelets, increased eosinophils, decreased platelets, decreased hemoglobin, decreased hematocrit, decreased WBC, shortened prothrombin time and shortened partial thromboplastin time, leukocytosis, hypokalemia

Renal: increased creatinine and increased BUN

NOTE: For patients with varying degrees of renal impairment, the incidence of heart failure, kidney failure, seizure and shock reported irrespective of relationship to MERREM I.V., increased in patients with moderately severe renal impairment (creatinine clearance >10 to 26 mL/min) [see *Dosage and Administration* (2.2), *Warnings and Precautions* (5.8), *Use in Specific Populations* (8.5) and (8.6) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Urinalysis: presence of red blood cells

Complicated Skin and Skin Structure Infections

In a study of complicated skin and skin structure infections, the adverse reactions were similar to those listed above. The most common adverse events occurring in >5% of the patients were: headache (7.8%), nausea (7.8%), constipation (7.0%), diarrhea (7.0%), anemia (5.5%), and pain (5.1%). Adverse events with an incidence of >1%, and not listed above, include: pharyngitis, accidental injury, gastrointestinal disorder, hypoglycemia, peripheral vascular disorder, and pneumonia.

Pediatric Patients

Clinical Adverse Reactions

MERREM I.V. was studied in 515 pediatric patients (≥ 3 months to < 13 years of age) with serious bacterial infections (excluding meningitis, see next section.) at dosages of 10 to 20 mg/kg every 8 hours. The types of clinical adverse events seen in these patients are similar to the adults, with the most common adverse events reported as possibly, probably, or definitely related to MERREM I.V. and their rates of occurrence as follows:

Diarrhea	3.5%
Rash	1.6%
Nausea and Vomiting	0.8%

MERREM I.V. was studied in 321 pediatric patients (≥ 3 months to < 17 years of age) with meningitis at a dosage of 40 mg/kg every 8 hours. The types of clinical adverse events seen in these patients are similar to the adults, with the most common adverse events reported as possibly, probably, or definitely related to MERREM I.V. and their rates of occurrence as follows:

Diarrhea	4.7%
Rash (mostly diaper area moniliasis)	3.1%
Oral Moniliasis	1.9%
Glossitis	1.0%

In the meningitis studies, the rates of seizure activity during therapy were comparable between patients with no CNS abnormalities who received meropenem and those who received comparator agents (either cefotaxime or ceftriaxone). In the MERREM I.V. treated group, 12/15 patients with seizures had late onset seizures (defined as occurring on day 3 or later) versus 7/20 in the comparator arm.

Adverse Laboratory Changes

Laboratory changes seen in the pediatric studies, including the meningitis studies, were similar to those reported in the adult studies.

There is no experience in pediatric patients with renal impairment.

6.2 Post-Marketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of MERREM I.V. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Worldwide post-marketing adverse reactions not otherwise listed in the Adverse Reactions section of this product label and reported as possibly, probably, or definitely drug related are listed within each body system in order of decreasing severity. Hematologic - agranulocytosis, neutropenia, and leukopenia; a positive direct or indirect Coombs test, and hemolytic anemia. Skin-toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome, angioedema, and erythema multiforme.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Probenecid

Probenecid competes with meropenem for active tubular secretion, resulting in increased plasma concentrations of meropenem. Co-administration of probenecid with meropenem is not recommended.

7.2 Valproic Acid

Case reports in the literature have shown that co-administration of carbapenems, including meropenem, to patients receiving valproic acid or divalproex sodium results in a reduction in valproic acid concentrations. The valproic acid concentrations may drop below the therapeutic range as a result of this interaction, therefore increasing the risk of breakthrough seizures. Although the mechanism of this interaction is unknown, data from *in vitro* and animal studies suggest that carbapenems may inhibit the hydrolysis of valproic acid's glucuronide metabolite (VPA-g) back to valproic acid, thus decreasing the serum concentrations of valproic acid. If administration of MERREM I.V. is necessary, then supplemental anti-convulsant therapy should be considered [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category B. Reproductive studies have been performed with meropenem in rats at doses of up to 1000 mg/kg/day, and cynomolgus monkeys at doses of up to 360 mg/kg/day (on the basis of AUC comparisons, approximately 1.8 times and 3.7 times, respectively, to the human exposure at the usual dose of 1 g every 8 hours). These studies revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to meropenem, although there were slight changes in fetal body weight at doses of 250 mg/kg/day (on the basis of AUC comparisons, 0.4 times the human exposure at a dose of 1 g every 8 hours) and above in rats. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when MERREM I.V. is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of MERREM I.V. have been established for pediatric patients ≥ 3 months of age. Use of MERREM I.V. in pediatric patients with bacterial meningitis is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in the pediatric population. Use of MERREM I.V. in pediatric patients with intra-abdominal infections is supported by evidence from adequate and well-controlled studies with adults with additional data from pediatric

pharmacokinetics studies and controlled clinical trials in pediatric patients. Use of MERREM I.V. in pediatric patients with complicated skin and skin structure infections is supported by evidence from an adequate and well-controlled study with adults and additional data from pediatric pharmacokinetics studies [see *Indications and Usage* (1.3), *Dosage and Administration* (2.3), *Adverse Reactions* (6.1), *Clinical Pharmacology* (12.3) and *Clinical Studies* (14.3)].

8.5 Geriatric Use

Of the total number of subjects in clinical studies of MERREM I.V., approximately 1100 (30%) were 65 years of age and older, while 400 (11%) were 75 years and older. Additionally, in a study of 511 patients with complicated skin and skin structure infections, 93 (18%) were 65 years of age and older, while 38 (7%) were 75 years and older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects; spontaneous reports and other reported clinical experience have not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

Meropenem is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of adverse reactions to this drug may be greater in patients with renal impairment. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and it may be useful to monitor renal function.

A pharmacokinetic study with MERREM I.V. in elderly patients has shown a reduction in the plasma clearance of meropenem that correlates with age-associated reduction in creatinine clearance [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.6 Patients with Renal Impairment

Dosage adjustment is necessary in patients with creatinine clearance 50 mL/min or less) [see *Dosage and Administration* (2.2), *Warnings and Precautions* (5.8), and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

10 OVERDOSAGE

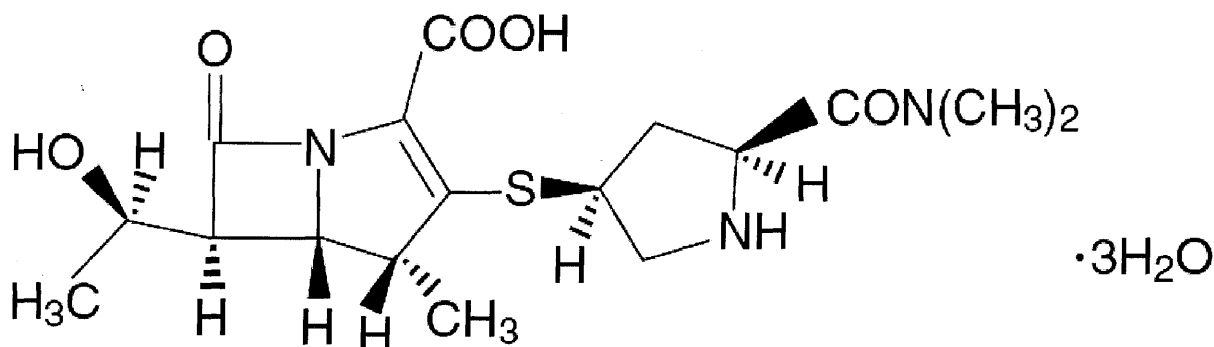
In mice and rats, large intravenous doses of meropenem (2200-4000 mg/kg) have been associated with ataxia, dyspnea, convulsions, and mortalities.

Intentional overdosing of MERREM I.V. is unlikely, although accidental overdosing might occur if large doses are given to patients with reduced renal function. The largest dose of meropenem administered in clinical trials has been 2 g given intravenously every 8 hours. At this dosage, no adverse pharmacological effects or increased safety risks have been observed.

Limited post-marketing experience indicates that if adverse events occur following overdosage, they are consistent with the adverse event profile described in the Adverse Reactions section and are generally mild in severity and resolve on withdrawal or dose reduction. Symptomatic treatments should be considered. In individuals with normal renal function, rapid renal elimination takes place. Meropenem and its metabolite are readily dialyzable and effectively removed by hemodialysis; however, no information is available on the use of hemodialysis to treat overdosage.

11 DESCRIPTION

MERREM® I.V. (meropenem for injection) is a sterile, pyrogen-free, synthetic, broad-spectrum, carbapenem antibiotic for intravenous administration. It is (4R,5S,6S)-3-[[[(3S,5S)-5-(Dimethylcarbamoyl)-3-pyrrolidinyl]thio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid trihydrate. Its empirical formula is $C_{17}H_{25}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ with a molecular weight of 437.52. Its structural formula is:



MERREM I.V. is a white to pale yellow crystalline powder. The solution varies from colorless to yellow depending on the concentration. The pH of freshly constituted solutions is between 7.3 and 8.3. Meropenem is soluble in 5% monobasic potassium phosphate solution, sparingly soluble in water, very slightly soluble in hydrated ethanol, and practically insoluble in acetone or ether.

When constituted as instructed, each 1 g MERREM I.V. vial will deliver 1 g of meropenem and 90.2 mg of sodium as sodium carbonate (3.92 mEq). Each 500 mg MERREM I.V. vial will deliver 500 mg meropenem and 45.1 mg of sodium as sodium carbonate (1.96 mEq) [see *Dosage and Administration* (2.4)].

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Meropenem is an antibacterial drug [see *Clinical Pharmacology* (12.4)].

12.3 Pharmacokinetics

Plasma Concentrations

At the end of a 30-minute intravenous infusion of a single dose of MERREM I.V. in healthy volunteers, mean peak plasma concentrations of meropenem are approximately 23 mcg/mL (range 14-26) for the 500 mg dose and 49 mcg/mL (range 39-58) for the 1 g dose. A 5-minute intravenous bolus injection of MERREM I.V. in healthy volunteers results in mean peak plasma concentrations of approximately 45 mcg/mL (range 18-65) for the 500 mg dose and 112 mcg/mL (range 83-140) for the 1 g dose.

Following intravenous doses of 500 mg, mean plasma concentrations of meropenem usually decline to approximately 1 mcg/mL at 6 hours after administration.

No accumulation of meropenem in plasma was observed with regimens using 500 mg administered every 8 hours or 1 g administered every 6 hours in healthy volunteers with normal renal function.

Distribution

The plasma protein binding of meropenem is approximately 2%.

Meropenem penetrates well into most body fluids and tissues including cerebrospinal fluid, achieving concentrations matching or exceeding those required to inhibit most susceptible bacteria. After a single intravenous dose of MERREM I.V., the highest mean concentrations of meropenem were found in tissues and fluids at 1 hour (0.5 to 1.5 hours) after the start of infusion, except where indicated in the tissues and fluids listed in the table below.

Table 1. Meropenem Concentrations in Selected Tissues (Highest Concentrations Reported)

Tissue	I.V. Dose (g)	Number of Samples	Mean [$\mu\text{g/mL}$ or mcg/(g)] ¹	Range [$\mu\text{g/mL}$ or mcg/(g)]
Endometrium	0.5	7	4.2	1.7–10.2
Myometrium	0.5	15	3.8	0.4–8.1
Ovary	0.5	8	2.8	0.8–4.8
Cervix	0.5	2	7.0	5.4–8.5
Fallopian tube	0.5	9	1.7	0.3–3.4
Skin	0.5	22	3.3	0.5–12.6
Interstitial fluid ²	0.5	9	5.5	3.2–8.6
Skin	1.0	10	5.3	1.3–16.7
Interstitial fluid ²	1.0	5	26.3	20.9–37.4
Colon	1.0	2	2.6	2.5–2.7
Bile	1.0	7	14.6 (3 h)	4.0–25.7
Gall bladder	1.0	1	—	3.9
Peritoneal fluid	1.0	9	30.2	7.4–54.6
Lung	1.0	2	4.8 (2 h)	1.4–8.2
Bronchial mucosa	1.0	7	4.5	1.3–11.1
Muscle	1.0	2	6.1 (2 h)	5.3–6.9
Fascia	1.0	9	8.8	1.5–20
Heart valves	1.0	7	9.7	6.4–12.1
Myocardium	1.0	10	15.5	5.2–25.5
CSF (inflamed)	20 mg/kg ³	8	1.1 (2 h)	0.2–2.8
	40 mg/kg ⁴	5	3.3 (3 h)	0.9–6.5
CSF (uninflamed)	1.0	4	0.2 (2 h)	0.1–0.3

1. at 1 hour unless otherwise noted

2. obtained from blister fluid

3. in pediatric patients of age 5 months to 8 years

4. in pediatric patients of age 1 month to 15 years

Metabolism

There is one metabolite of meropenem that is microbiologically inactive.

Excretion

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

Meropenem is primarily excreted unchanged by the kidneys. Approximately 70% (50 – 75%) of the dose is excreted unchanged within 12 hours. A further 28% is recovered as the microbiologically inactive metabolite. Fecal elimination represents only approximately 2% of the dose. The measured renal clearance and the effect of probenecid show that meropenem undergoes both filtration and tubular secretion.

Urinary concentrations of meropenem in excess of 10 mcg/mL are maintained for up to 5 hours after a 500 mg dose.

Specific Populations

Renal Impairment

Pharmacokinetic studies with MERREM I.V. in patients with renal impairment have shown that the plasma clearance of meropenem correlates with creatinine clearance. Dosage adjustments are necessary in subjects with renal impairment (creatinine clearance 50 mL/min or less) [*see Dosage and Administration (2.2) and Use In Specific Populations (8.6)*].

Meropenem I.V. is hemodialyzable. However, there is no information on the usefulness of hemodialysis to treat overdosage [see [Overdosage \(10\)](#)].

Hepatic Impairment

A pharmacokinetic study with MERREM I.V. in patients with hepatic impairment has shown no effects of liver disease on the pharmacokinetics of meropenem.

Geriatric Patients

A pharmacokinetic study with MERREM I.V. in elderly patients with renal impairment showed a reduction in plasma clearance of meropenem that correlates with age-associated reduction in creatinine clearance.

Pediatric Patients

The pharmacokinetics of meropenem in pediatric patients 2 years of age or older are essentially similar to those in adults. The elimination half-life for meropenem was approximately 1.5 hours in pediatric patients of age 3 months to 2 years. The pharmacokinetics are linear over the dose range from 10 to 40 mg/kg.

Drug Interactions

Probenecid competes with meropenem for active tubular secretion and thus inhibits the renal excretion of meropenem. Following administration of probenecid with meropenem, the mean systemic exposure increased 56% and the mean elimination half-life increased 38%. Co-administration of probenecid with meropenem is not recommended.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

The bactericidal activity of meropenem results from the inhibition of cell wall synthesis. Meropenem readily penetrates the cell wall of most Gram-positive and Gram-negative bacteria to reach penicillin-binding-protein (PBP) targets. Its strongest affinities are toward PBPs 2, 3 and 4 of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*; and PBPs 1, 2 and 4 of *Staphylococcus aureus*. Bactericidal concentrations (defined as a 3 log₁₀ reduction in cell counts within 12 to 24 hours) are typically 1-2 times the bacteriostatic concentrations of meropenem, with the exception of *Listeria monocytogenes*, against which lethal activity is not observed.

Meropenem has significant stability to hydrolysis by β -lactamases, both penicillinases and cephalosporinases produced by Gram-positive and Gram-negative bacteria.

Meropenem should not be used to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) or methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE).

Mechanism of Resistance

There are several mechanisms of resistance to carbapenems: 1) decreased permeability of the outer membrane of Gram-negative bacteria (due to diminished production of porins) causing reduced bacterial uptake, 2) reduced affinity of the target PBPs, 3) increased expression of efflux pump components, and 4) production of antibiotic-destroying enzymes (carbapenemases, metallo- β -lactamases). Localized clusters of infections due to carbapenem-resistant bacteria have been reported in some regions.

Cross-Resistance

Cross-resistance is sometimes observed with isolates resistant to other carbapenems.

Interactions with Other Antibiotics

In vitro tests show meropenem to act synergistically with aminoglycoside antibiotics against some isolates of *Pseudomonas aeruginosa*.

Spectrum of Activity

Meropenem has been shown to be active against most isolates of the following bacteria, both *in vitro* and in clinical infections as described in the INDICATIONS AND USAGE section (1).

Gram-positive bacteria

Enterococcus faecalis (vancomycin-susceptible isolates only)
Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible isolates only)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae (penicillin-susceptible isolates only)
Streptococcus pyogenes
Viridans group streptococci

Gram-negative bacteria

Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella pneumoniae
Neisseria meningitidis
Pseudomonas aeruginosa
Proteus mirabilis

Anaerobic bacteria

Bacteroides fragilis
Bacteroides thetaiotaomicron
Peptostreptococcus species

The following *in vitro* data are available, but their clinical significance is unknown. At least 90% of the following bacteria have exhibited *in vitro* minimum inhibitory concentrations (MICs) less than or equal to the susceptible breakpoints for meropenem. However, the safety and effectiveness of meropenem in treating clinical infections due to these bacteria have not been established in adequate and well-controlled trials.

Gram-positive bacteria

Staphylococcus epidermidis (methicillin-susceptible isolates only)

Gram-negative bacteria

Aeromonas hydrophila
Campylobacter jejuni
Citrobacter koseri (formerly *diversus*)
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Hafnia alvei
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Morganella morganii
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Anaerobic bacteria

Bacteroides distasonis
Bacteroides ovatus
Bacteroides uniformis

Bacteroides ureolyticus
Bacteroides vulgatus
Clostridium difficile
Clostridium perfringens
Eubacterium lentum
Fusobacterium species
Prevotella bivia
Prevotella intermedia
Prevotella melaninogenica
Porphyromonas asaccharolytica
Propionibacterium acnes

Susceptibility Test Methods

When available, the clinical microbiology laboratory should provide cumulative results of *in vitro* susceptibility test results for antimicrobial drugs used in local hospitals and practice areas to the physician as periodic reports that describe the susceptibility profile of nosocomial and community-acquired pathogens. These reports should aid the physician in selecting the most effective antimicrobial.

Dilution Techniques:

Quantitative methods are used to determine antimicrobial minimum inhibitory concentrations (MICs). These MICs provide estimates of the susceptibility of bacteria to antimicrobial compounds. The MICs should be determined using a standardized test method. Standardized procedures are based on a dilution method^{1,3} (broth or agar) or equivalent using standardized inoculum concentrations and standardized concentrations of meropenem powder. The MIC values should be interpreted according to the criteria provided in Table 2.

Diffusion Techniques:

Quantitative methods that require measurement of zone diameters also provide reproducible estimates of the susceptibility of bacteria to antimicrobial compounds. The zone size provides an estimate of the susceptibility of bacteria to antimicrobial compounds. The zone size should be determined using a standardized test method^{2,3} and requires the use of standardized inoculum concentrations. This procedure uses paper disks impregnated with 10-mcg of meropenem to test the susceptibility of microorganisms to meropenem. The disk diffusion interpretive criteria are provided in Table 2.

Anaerobic Techniques:

For anaerobic bacteria, the susceptibility to meropenem as MICs can be determined by a standardized test method^{2,4}. The MIC values obtained should be interpreted according to the criteria provided in Table 2.

Table 2. Susceptibility Interpretive Criteria for Meropenem

Pathogen	Minimum Inhibitory Concentrations (mcg/mL)			Disk Diffusion (zone diameters in mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1	2	≥4	≥23	20-22	≤19
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤4	8	≥16	≥16	14-15	≤13
<i>Haemophilus influenzae</i> ^a	≤0.5	—	—	≥20	—	—
<i>Neisseria meningitidis</i> ^a	≤0.25	—	—	≥30	—	—
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{b, d}	≤0.25	0.5	≥1	—	—	—
<i>Streptococcus agalactiae</i> and <i>Streptococcus pyogenes</i> ^{a, c, d}	≤0.5	—	—	—	—	—
Anaerobes ^e	≤4	8	≥16	—	—	—

S = Susceptible, I = Intermediate, R = Resistant

No interpretative criteria have been established for testing enterococci.

Susceptibility of staphylococci to meropenem may be deduced from testing penicillin and either ceftiofur or oxacillin.

^a The current absence of data on resistant isolates precludes defining any category other than "Susceptible". If isolates yield MIC results other than susceptible, they should be submitted to a reference laboratory for additional testing.

^b Interpretative criteria in Table 2 should only be used for isolates from CSF. For nonmeningitis isolates of *Streptococcus pneumoniae* a penicillin MIC of ≤ 0.06 mcg/mL or oxacillin zone ≥ 20 mm can predict susceptibility to meropenem. MIC testing should be performed on isolates that do not test as susceptible by either of these methods, and on all meningitis *S. pneumoniae* isolates.

^c Viridans group streptococci should be tested for meropenem susceptibility using an MIC method

^d Reliable disk diffusion tests for meropenem do not yet exist for testing streptococci

^e MIC values using either Brucella blood or Wilkins Chalgren agar (former reference medium) are considered equivalent, based upon published *in vitro* literature and a multicenter collaborative trial for these antimicrobial agents.

A report of *Susceptible* indicates that the antimicrobial is likely to inhibit growth of the pathogen if the antimicrobial compound in the blood reaches the concentrations usually achievable. A report of *Intermediate* indicates that the result should be considered equivocal, and, if the microorganism is not fully susceptible to alternative, clinically feasible drugs, the test should be repeated. This category implies possible clinical applicability in body sites where the drug is physiologically concentrated or in situations where a high dosage of drug can be used. This category also provides a buffer zone that prevents small uncontrolled technical factors from causing major discrepancies in interpretation. A report of *Resistant* indicates that the antimicrobial is not likely to inhibit growth of the pathogen if the antimicrobial compound in the blood reaches the concentrations usually achievable; other therapy should be selected.

Quality Control

Standardized susceptibility test procedures require the use of quality controls to monitor and ensure the accuracy and precision of supplies and reagents used in the assay, and the techniques of the individuals performing the test. Standard meropenem powder should provide the following range of values noted in Table 3.

Table 3. Acceptable Quality Control Ranges for Meropenem

QC Strain	Minimum Inhibitory Concentrations (MICs = mcg/mL)	Disk Diffusion (Zone diameters in mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.03-0.12	—
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	—	29-37
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0.06-0.25	28-35
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	2-8	
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.008-0.06	28-34
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766	0.03-0.12	
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	—	20-28
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0.25-1	27-33
<i>Bacteroides fragilis</i> ¹ ATCC 25285	0.03-0.25	
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ¹ ATCC 29741	0.125-0.5	
<i>Eubacterium lentum</i> ¹ ATCC 43055	0.125-1	

1. Using the Reference Agar Dilution procedure.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis:

Reference ID: 3284357

Carcinogenesis studies have not been performed.

Mutagenesis:

Genetic toxicity studies were performed with meropenem using the bacterial reverse mutation test, the Chinese hamster ovary HGPRT assay, cultured human lymphocytes cytogenic assay, and the mouse micronucleus test. There was no evidence of mutagenic potential found in any of these tests.

Impairment of Fertility:

Reproductive studies were performed with meropenem in rats at doses up to 1000 mg/kg/day, and cynomolgus monkeys at doses up to 360 mg/kg/day (on the basis of AUC comparisons, approximately 1.8 times and 3.7 times, respectively, to the human exposure at the usual dose of 1 g every 8 hours). There was no reproductive toxicity seen.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Complicated Skin and Skin Structure Infections

Adult patients with complicated skin and skin structure infections including complicated cellulitis, complex abscesses, perirectal abscesses, and skin infections requiring intravenous antimicrobials, hospitalization, and surgical intervention were enrolled in a randomized, multi-center, international, double-blind trial. The study evaluated meropenem at doses of 500 mg administered intravenously every 8 hours and imipenem-cilastatin at doses of 500 mg administered intravenously every 8 hours. The study compared the clinical response between treatment groups in the clinically evaluable population at the follow-up visit (test-of-cure). The trial was conducted in the United States, South Africa, Canada, and Brazil. At enrollment, approximately 37% of the patients had underlying diabetes, 12% had underlying peripheral vascular disease and 67% had a surgical intervention. The study included 510 patients randomized to meropenem and 527 patients randomized to imipenem-cilastatin. Two hundred and sixty one (261) patients randomized to meropenem and 287 patients randomized to imipenem-cilastatin were clinically evaluable. The success rates in the clinically evaluable patients at the follow-up visit were 86% (225/261) in the meropenem arm and 83% (238/287) in imipenem-cilastatin arm.

The following table provides the results for the overall as well as subgroup comparisons in clinically evaluable population.

Population	Success Rate ¹	
	MERREM I.V. n ² /N ³ (%)	Imipenem-cilastatin n ² /N ³ (%)
Total	225/261 (86)	238/287 (83)
Diabetes mellitus	83/97 (86)	76/105 (72)
No diabetes mellitus	142/164 (87)	162/182 (89)
<65 years of age	190/218 (87)	205/241 (85)
≥65 years of age	35/43 (81)	33/46 (72)
Men	130/148 (88)	137/172 (80)
Women	95/113 (84)	101/115 (88)

1. Percent of satisfactory clinical response at follow-up evaluation.

2. n=number of patients with satisfactory response.

3. N=number of patients in the clinically evaluable population or respective subgroup within treatment groups.

The following clinical efficacy rates were obtained, per organism. The values represent the number of patients clinically cured/number of clinically evaluable patients at the post-treatment follow-up visit, with the percent cure in parentheses (Fully Evaluable analysis set).

MICROORGANISMS ¹	MERREM I.V. n ² /N ³ (%) ⁴	Imipenem-cilastatin n ² /N ³ (%) ⁴
Gram-positive aerobes		

<i>Staphylococcus aureus</i> , methicillin susceptible	82/88 (93)	84/100 (84)
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Group A)	26/29 (90)	28/32 (88)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Group B)	12/17 (71)	16/19 (84)
<i>Enterococcus faecalis</i>	9/12 (75)	14/20 (70)
<i>Streptococcus viridans</i> Group, nos	11/12 (92)	5/6 (83)
Gram-negative aerobes		
<i>Escherichia coli</i>	12/15 (80)	15/21 (71)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11/15 (73)	13/15 (87)
<i>Proteus mirabilis</i>	11/13 (85)	6/7 (86)
Anaerobes		
<i>Bacteroides fragilis</i>	10/11 (91)	9/10 (90)
<i>Peptostreptococcus</i> species	10/13 (77)	14/16 (88)

1. Patients may have more than one pretreatment pathogen.
2. n=number of patients with satisfactory response.
3. N=number of patients in the clinically evaluable population or subgroup within treatment groups.
4. %= Percent of satisfactory clinical response at follow-up evaluation.

The proportion of patients who discontinued study treatment due to an adverse event was similar for both treatment groups (meropenem, 2.5% and imipenem-cilastatin, 2.7%).

14.2 Complicated Intra-Abdominal Infections

One controlled clinical study of complicated intra-abdominal infection was performed in the United States where meropenem was compared with clindamycin/tobramycin. Three controlled clinical studies of complicated intra-abdominal infections were performed in Europe; meropenem was compared with imipenem (two trials) and cefotaxime/metronidazole (one trial).

Using strict evaluability criteria and microbiologic eradication and clinical cures at follow-up which occurred 7 or more days after completion of therapy, the following presumptive microbiologic eradication/clinical cure rates and statistical findings were obtained:

Treatment Arm	No. evaluable/ No. enrolled (%)	Microbiologic Eradication Rate	Clinical Cure Rate	Outcome
meropenem	146/516 (28%)	98/146 (67%)	101/146 (69%)	
imipenem	65/220 (30%)	40/65 (62%)	42/65 (65%)	Meropenem equivalent to control
cefotaxime/ metronidazole	26/85 (30%)	22/26 (85%)	22/26 (85%)	Meropenem not equivalent to control
clindamycin/ tobramycin	50/212 (24%)	38/50 (76%)	38/50 (76%)	Meropenem equivalent to control

The finding that meropenem was not statistically equivalent to cefotaxime/metronidazole may have been due to uneven assignment of more seriously ill patients to the meropenem arm. Currently there is no additional information available to further interpret this observation.

14.3 Bacterial Meningitis

Four hundred forty-six patients (397 pediatric patients ≥ 3 months to < 17 years of age) were enrolled in 4 separate clinical trials and randomized to treatment with meropenem (n=225) at a dose of 40 mg/kg every 8 hours or a comparator drug, i.e., cefotaxime (n=187) or ceftriaxone (n=34), at the approved dosing regimens. A comparable number of patients were found to be clinically evaluable (ranging from 61-68%) and with a similar distribution of pathogens isolated on initial CSF culture.

Patients were defined as clinically not cured if any one of the following three criteria were met:

1. At the 5-7 week post-completion of therapy visit, the patient had any one of the following: moderate to severe motor, behavior or development deficits, hearing loss of >60 decibels in one or both ears, or blindness.
2. During therapy the patient's clinical status necessitated the addition of other antibiotics.
3. Either during or post-therapy, the patient developed a large subdural effusion needing surgical drainage, or a cerebral abscess, or a bacteriologic relapse.

Using the definition, the following efficacy rates were obtained, per organism. The values represent the number of patients clinically cured/number of clinically evaluable patients, with the percent cure in parentheses.

MICROORGANISMS	MERREM I.V.	COMPARATOR
<i>S. pneumoniae</i>	17/24 (71)	19/30 (63)
<i>H. influenzae</i> (+) ¹	8/10 (80)	6/6 (100)
<i>H. influenzae</i> (-/NT) ²	44/59 (75)	44/60 (73)
<i>N. meningitidis</i>	30/35 (86)	35/39 (90)
Total (including others)	102/131 (78)	108/140 (77)

1. (+) β -lactamase-producing

2. (-/NT) non- β -lactamase-producing or not tested

Sequelae were the most common reason patients were assessed as clinically not cured.

Five patients were found to be bacteriologically not cured, 3 in the comparator group (1 relapse and 2 patients with cerebral abscesses) and 2 in the meropenem group (1 relapse and 1 with continued growth of *Pseudomonas aeruginosa*).

The adverse events seen were comparable between the two treatment groups both in type and frequency. The meropenem group did have a statistically higher number of patients with transient elevation of liver enzymes [see [Adverse Reactions](#) (6.1)]. Rates of seizure activity during therapy were comparable between patients with no CNS abnormalities who received meropenem and those who received comparator agents. In the MERREM I.V. treated group, 12/15 patients with seizures had late onset seizures (defined as occurring on day 3 or later) versus 7/20 in the comparator arm.

With respect to hearing loss, 263 of the 271 evaluable patients had at least one hearing test performed post-therapy. The following table shows the degree of hearing loss between the meropenem-treated patients and the comparator-treated patients.

Degree of Hearing Loss (in one or both ears)	Meropenem n = 128	Comparator n = 135
No loss	61%	56%
20-40 decibels	20%	24%
>40-60 decibels	8%	7%
>60 decibels	9%	10%

15 REFERENCES

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard - Ninth Edition*. CLSI document M07-A9, Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2012.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Disk Diffusion Susceptibility Tests; Approved Standard – Eleventh Edition* CLSI document M02-A11, Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2012.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-third Informational Supplement*, CLSI document M100-S23. CLSI document M100-S23, Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2013
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard - Eight Edition*. CLSI document M11-A8. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087 USA, 2012
5. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16:31-41.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

MERREM I.V. is supplied in 20 mL and 30 mL injection vials containing sufficient meropenem to deliver 500 mg or 1 g for intravenous administration, respectively. The dry powder should be stored at controlled room temperature 20-25°C (68-77°F) [see USP].

500 mg Injection Vial (NDC 0310-0325-20)

1 g Injection Vial (NDC 0310-0321-30)

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- Patients should be counseled that antibacterial drugs including MERREM I.V. should only be used to treat bacterial infections. They do not treat viral infections (e.g., the common cold). When MERREM I.V. is prescribed to treat a bacterial infection, patients should be told that although it is common to feel better early in the course of therapy, the medication should be taken exactly as directed. Skipping doses or not completing the full course of therapy may (1) decrease the effectiveness of the immediate treatment and (2) increase the likelihood that bacteria will develop resistance and will not be treatable by MERREM I.V. or other antibacterial drugs in the future.
- Patients should be counseled that diarrhea is a common problem caused by antibiotics which usually ends when the antibiotic is discontinued. Sometimes after starting treatment with antibiotics, patients can develop watery and bloody stools (with or without stomach cramps and fever) even as late as two or more months after having taken the last dose of the antibiotic. If this occurs, patients should contact their physician as soon as possible [see Warnings and Precautions (5.4)].
- Patients should be counseled to inform their physician if they are taking valproic acid or divalproex sodium. Valproic acid concentrations in the blood may drop below the therapeutic range upon co-administration with MERREM I.V. If

treatment with MERREM I.V. is necessary and continued, alternative or supplemental anti-convulsant medication to prevent and/or treat seizures may be needed [see Warnings and Precautions (5.3)].

- Patients receiving MERREM I.V. on an outpatient basis may develop adverse events such as seizures, headaches and/or paresthesias that could interfere with mental alertness and/or cause motor impairment. Until it is reasonably well established that MERREM I.V. is well tolerated, patients should not operate machinery or motorized vehicles [see Warnings and Precautions (5.10)].

NORMOSOL is a registered trademark of Hospira Inc.

All other trademarks are the property of the AstraZeneca group of companies.

© AstraZeneca 2013

Distributed by:
AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Wilmington, DE 19850

Rev3/2013

処方情報の主要部分

本資料には、MERREM I.V.を安全且つ有効に使用するために必要となるすべての情報を含んではいない。MERREM I.V.の全処方情報を参照すること。

MERREM® I.V. (注射用メロペネム)

米国での初回承認：1996 年

薬剤耐性菌の出現を減らし、MERREM I.V.や他の抗菌薬の抗菌力を維持するため、本薬に感受性のある細菌によって引き起こされていることが証明された、あるいは強く疑われる感染症の治療や予防のためだけに MERREM I.V.を使用すること。

直近の重要な変更点

警告及び使用上の注意、神経運動障害の可能性 (5.10)

適応症及び使用法

MERREM I.V.はペネム系抗生物質製剤であり、単剤製剤として以下の適応症に使用する：

- ・ 複雑性皮膚・皮膚組織感染症（成人患者及び3ヵ月齢以上の小児患者のみ）。(1.1)
- ・ 複雑性腹腔内感染症（成人患者及び3ヵ月齢以上の小児患者のみ）。(1.2)
- ・ 細菌性髄膜炎（3ヵ月齢以上の小児患者のみ）。(1.3)

用法・用量

- ・ 成人の皮膚・皮膚組織感染症に対しては、8時間間隔で500 mgを15～30分以上かけて点滴静注投与する。(2.1)
- ・ 成人の腹腔内感染症に対しては、8時間間隔で1 gを15～30分以上かけて点滴静注投与する。(2.1)
- ・ 成人に対して、8時間間隔で1 gを3～5分以上かけてボーラス静注投与（5～20 mL）する。(2.1)
- ・ 腎機能障害の成人に対しては、投与量を減らすこと。(2.2)

腎機能障害のある成人患者における MERREM I.V.の推奨用法用量		
クレアチニンクリアランス (mL/min)	投与量（感染症の種類に依存）	投与間隔
> 50	推奨用量（皮膚・皮膚組織感染症に対して500 mg、腹腔内感染症に対して1 g）	8時間間隔
26-50	推奨用量	12時間間隔
10-25	推奨用量の2分の1	12時間間隔
<10	推奨用量の2分の1	24時間間隔

- ・ 3ヵ月齢以上の小児患者(2.3)

腎機能が正常な小児患者における MERREM I.V.の推奨用法			
感染症の種類	投与量 (mg/kg)	最大用量	投与間隔

全処方情報：内容*

1 適応症及び使用法

- 1.1 皮膚・皮膚組織感染症（成人患者及び3ヵ月齢以上の小児患者のみ）
- 1.2 腹腔内感染症（成人患者及び3ヵ月齢以上の小児患者のみ）。
- 1.3 細菌性髄膜炎（3ヵ月齢以上の小児患者のみ）

2 用法・用量

- 2.1 成人患者
- 2.2 腎機能障害のある成人患者における使用
- 2.3 小児患者における使用（3ヵ月齢以上の小児のみ）
- 2.4 溶液の調整
- 2.5 配合変化
- 2.6 安定性及び保存方法

3 剤形及び力価

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

- 5.1 過敏症反応
- 5.2 痙攣の可能性
- 5.3 バルプロ酸との薬物相互作用
- 5.4 *Clostridium difficile* 関連下痢症

複雑性皮膚・皮膚組織感染症	10	500 mg	8時間間隔
腹腔内感染症	20	1 g	8時間間隔
髄膜炎	40	2 g	8時間間隔

点滴静注投与は約15～30分以上かけて行う。
ボーラス静注投与（5～20 mL）は、約3～5分以上かけて行う。
- 腎機能障害のある小児患者に対する使用経験はない。

剤形及び力価

500 mg 点滴用バイアル (3)

1 g 点滴用バイアル (3)

禁忌

- ・ 本剤の成分に対する過敏症やβ-ラクタム薬に対するアナフィラキシー反応の既往歴のある患者(4)

警告及び使用上の注意

- ・ β-ラクタム系抗菌薬を使用した患者において、重篤で時に死に至る（アナフィラキシー性）過敏症が報告されている。(5.1)
- ・ 本剤投与中に痙攣発作やその他の中枢神経症状があらわれることが報告されている。(5.2)
- ・ バルプロ酸あるいはバルプロ酸製剤（divalproex sodium）と MERREM I.V.との併用により、血清中のバルプロ酸濃度が低下し、発作発現のリスクが増大する可能性がある。(5.3, 7.2)
- ・ *Clostridium difficile* 関連下痢症（軽度の下痢から致死性の大腸炎）が報告されている。患者が下痢をしている場合は診察すること。(5.4)
- ・ 腎障害のある患者において、血小板減少症が確認されている。(5.8)

副作用

一般的な副作用（発現率が2%以上）は、頭痛、悪心、便秘、下痢、貧血、嘔吐、及び発疹である(6.1)。

副作用疑いの報告には、AstraZeneca 社 (1-800-236-9933)、FDA (1-800-FDA-1088)、又は www.fda.gov/medwatch へ連絡して下さい。

薬物相互作用

- ・ プロベネシドと MERREM I.V.との併用により、腎臓におけるメロペネム排泄が阻害される(7.1)。
- ・ バルプロ酸あるいはバルプロ酸製剤（divalproex sodium）と MERREM I.V.との併用により、血清中のバルプロ酸濃度が低下し、発作発現のリスクが増大する可能性がある。(5.3, 7.2)

特定の集団における使用

- ・ 腎機能障害：クレアチニンクリアランス値が50 mL/min 以下の患者に対しては、投与量を調節する必要がある。(2.2, 8.6)

17 の患者に伝えるべき情報を参照すること。

改訂日：XX/XXXX

5.5 薬剤耐性菌の出現

5.6 非感受性菌の過剰増殖

5.7 臨床検査

5.8 腎機能障害のある患者

5.9 血液透析

5.10 神経運動障害の可能性

6 副作用

6.1 臨床試験における副作用

6.2 市販後の経験

7 薬物相互作用

7.1 プロベネシド

7.2 バルプロ酸

8 特定の集団における使用

8.1 妊娠

8.3 授乳婦

8.4 小児

8.5 高齢者

8.6 腎機能障害のある患者

10 過量投与

11 性状

12 臨床薬理

- 12.1 作用機序
- 12.3 薬物動態
- 12.4 微生物学

13 非臨床毒性試験

- 13.1 がん原性、変異原性、生殖障害

14 臨床試験

- 14.1 複雑性皮膚・皮膚組織感染症

14.2 複雑性腹腔内感染症

14.3 細菌性髄膜炎

15 参考文献

16 包装/保存及び取扱い

17 患者に伝えるべき情報

*全処方情報から削除されたセクションやサブセクションは記載されていない。

全処方情報

1 適応症及び使用法

薬剤耐性菌の出現を減らし、MERREM I.V.や他の抗菌薬の有効性を維持するために、本薬に感受性のある細菌によって引き起こされていることが証明された、あるいは強く疑われる感染症の治療や予防のためだけにMERREM I.V.を使用すること。培養検査及び感受性試験の結果が利用可能な場合は、抗菌薬を選択または変更する際にそれらを考慮すべきである。培養や感受性試験の情報が無い場合は、地域の疫学や感受性パターンを参考に薬剤を経験的に選択すること。

MERREM I.V. は幅広い殺菌スペクトルを有するため、原因菌が不明な場合でも適応症（腹腔内感染症など）に対する推定治療に有用である。

1.1 皮膚・皮膚組織感染症（成人患者及び3ヵ月齢以上の小児患者のみ）

MERREM I.V.の適応は、*Staphylococcus aureus*（メチシリン感性菌のみ）、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus agalactiae*、*Viridans group streptococci*、*Enterococcus faecalis*（バンコマイシン感性菌のみ）、*Pseudomonas aeruginosa*、*Escherichia coli*、*Proteus mirabilis*、*Bacteroides fragilis*、*Peptostreptococcus species* による複雑性皮膚・皮膚組織感染症に対して単剤で治療することである。

1.2 腹腔内感染症（成人患者及び3ヵ月齢以上の小児患者のみ）。

MERREM I.V.の適応は、*Viridans group streptococci*、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides thetaiotaomicron*、及び*Peptostreptococcus species* による複雑性虫垂炎及び腹膜炎に対して単剤で治療することである。

1.3 細菌性髄膜炎（3ヵ月齢以上の小児患者のみ）

MERREM I.V.の適応は、*Streptococcus pneumoniae* ‡、*Haemophilus influenzae*、及び*Neisseria meningitidis* による細菌性髄膜炎に対して単剤で治療することである。

‡ ペニシリン非感性 *Streptococcus pneumoniae* による髄膜炎の治療に対してメロペネム単剤療法の有効性は立証されていない。

MERREM I.V.は、細菌性髄膜炎に伴う菌血症の除去に有効であることが認められている。

小児患者（3ヵ月齢以上）における使用に関する情報については、[適応症及び使用法 (1.1)、(1.2)及び (1.3)、用法・用量 (2.3)、副作用 (6.1)を参照のこと]。

2 用法・用量

2.1 成人患者

MERREM I.V.の推奨用量は、皮膚・皮膚組織感染症に対しては500 mgの8時間間隔投与であり、腹腔内感染症に対しては1 gの8時間間隔投与である。MERREM I.V.は、約15～30分以上かけて点滴静注投与する。1 g投与では約3～5分以上かけてボラス静注投与（5～20 mL）することもできる。

2.2 腎機能障害のある成人患者における使用

クレアチニークリアランス値が50 mL/min以下の患者では減量する（下記の用量表参照）。

血清クレアチニン値のみが得られている場合は、下記の換算式（Cockcroft and Gault equation）⁵を用いてクレアチニークリアランス値を推定できる。

男性：クレアチニークリアランス値（mL/min）＝

$$\frac{\text{体重 (kg)} \times (140 - \text{年齢})}{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$$

女性：0.85 x 上記の値

腎機能障害のある成人患者における MERREM I.V.の推奨用法用量

クレアチニークリアランス (mL/min)	投与量（感染症の種類に依存）	投与間隔
> 50	推奨用量（皮膚・皮膚組織感染症に対して 500 mg、腹腔内感染症に対して 1 g）	8 時間間隔
>25-50	推奨用量	12 時間間隔
10-25	推奨用量の 2 分の 1	12 時間間隔
<10	推奨用量の 2 分の 1	24 時間間隔

血液透析や腹膜透析を受けている患者における MERREM I.V.の使用に関する十分な情報はない。

2.3 小児患者における使用（3 ヶ月齢以上の小児のみ）

3 ヶ月齢以上の小児患者に対する MERREM I.V.の用量は10、20 又は 40 mg/kg の8時間間隔投与（最大用量は2 g の8時間間隔投与）であり、感染症の種類（複雑性皮膚・皮膚組織感染症、腹腔内感染又は髄膜炎）に依存する（下記の用量表参照）。体重が50 kgを超える小児患者には、複雑性皮膚・皮膚組織感染症では500 mgを8時間間隔、腹腔内感染では1 gを8時間間隔、髄膜炎では2 gを8時間間隔で投与する。MERREM I.V.は、約15～30分以上かけて点滴静注投与、あるいは約3～5分以上かけてボラス静注（5～20 mL）投与する。

40 mg/kg（最大用量2 gまで）の静脈内ボラス投与に関する利用可能な安全性データは限られている。

腎機能が正常な小児患者における MERREM I.V.の推奨用法用量

感染症の種類	投与量 (mg/kg)	最大用量	投与間隔
複雑性皮膚・皮膚組織感染症	10	500 mg	8 時間間隔
腹腔内感染症	20	1 g	8 時間間隔
髄膜炎	40	2 g	8 時間間隔

- 腎機能障害のある小児患者に対する使用経験はない。

2.4 溶液の調整

ボーラス静注投与

注射用バイアル（500 mg 及び 1 g）を無菌注射用水で再溶解する（下記の表参照）。振って溶かし、透明になるまで放置する。

バイアルの サイズ	希釈剤の添加量 (mL)	概算吸引可能量 (mL)	概算平均濃度 (mg/mL)
500 mg	10	10	50
1 g	20	20	50

点滴静注投与と**点滴用**バイアル（500 mg 及び 1 g）を配合可能な輸液で直接再溶解する。あるいは、注射用バイアルを再溶解し、得られた溶液を静注容器に加え、さらに適当な輸液で希釈する[用法・用量 (2.5) 及び (2.6) 参照]。

警告：シリーズの接続にフレキシブルコンテナーを使用してはならない。

2.5 配合変化

MERREM I.V.と他の薬剤の配合変化は確立されていない。MERREM I.V.と他の薬剤を含む溶液に加えたり混ぜないこと。

2.6 安定性及び保存方法

できる限り、用時調製した MERREM I.V.の溶液を使用する。しかし後述のとおり、再溶解した MERREM I.V.の溶液は 15～25℃（59～77° F）に管理された室温条件下又は 4℃（39° F）での冷蔵下で十分な力価を維持する。MERREM I.V.の静注用溶液は凍結させてはならない。

ボーラス静注投与ボーラス静注投与のための無菌注射用水で再溶解した MERREM I.V.点滴用バイアル（50 mg/mL までの MERREM I.V.）は、15～25℃（59～77° F）に管理された室温条件で 2 時間まで、あるいは 4℃（39° F）で 12 時間まで保存できる。

点滴静注投与

点滴用バイアル中の安定性：0.9%塩化ナトリウム注射液で再溶解した MERREM I.V.点滴用バイアル（MERREM I.V.濃度範囲：2.5～50 mg/mL）は、15～25℃（59～77° F）に管理された室温条件で 2 時間まで、あるいは 4℃（39° F）で 18 時間まで安定である。5%デキストロース注射液で再溶解した MERREM I.V. 点滴用バイアル（MERREM I.V.濃度範囲：2.5～50 mg/mL）は、15～25℃（59～77° F）に管理された室温条件で 1 時間まで、あるいは 4℃（39° F）で 8 時間まで安定である。

プラスチック静注バッグ中の安定性：各溶解液で調製した点滴静注用溶液（MERREM I.V.濃度範囲：1～20 mg/mL）はプラスチック静注バッグ内で下記のように保存できる。

	15～25℃ (59～77° F) の 調節室温下で安定な時間	4℃ (39° F) で 安定な時間
0.9%塩化ナトリウム注射液	4	24
5.0%デキストロース注射液	1	4
10.0%デキストロース注射液	1	2
5.0%デキストロース注射液と 0.9%塩化ナトリウム注射液の混合溶液	1	2
5.0%デキストロース注射液と 0.2%塩化ナトリウム注射液の混合溶液	1	4
0.15%塩化カリウム 5%デキストロース注射液	1	6
0.02%重炭酸ナトリウム含有 5%デキストロース注射液	1	6
Normosol®-M ¹ 中 5.0%デキストロース注射液	1	8
リンゲル乳酸注射液中 5.0%デキストロース注射液	1	4
2.5%デキストロース注射液と 0.45%塩化ナトリウム注射液の混合液	3	12
2.5%マンニトール注射液	2	16
リンゲル注射液	4	24
リンゲル乳酸注射液	4	12
乳酸ナトリウム注射液 1/6 N	2	24
5.0%重炭酸ナトリウム注射液	1	4

1. NORMOSOL は、Hospira Inc 社の登録商標である。

Baxter Minibag Plus 中の安定性：0.9%塩化ナトリウム注射液に溶かした MERREM I.V.の溶液（MERREM I.V.の濃度範囲：2.5～20 mg/mL）は、Baxter Minibag Plus 中では 15～25℃（59～77° F）に管理された室温条件で 4 時間まで、あるいは 4℃（39° F）で 24 時間まで安定である。5%デキストロース注射液に溶かした MERREM I.V.の溶液（MERREM I.V.の濃度範囲：2.5～20 mg/mL）は、Baxter Minibag Plus 中では、15～25℃（59～77° F）に管理された室温条件で 1 時間まで、あるいは 4℃（39° F）で 6 時間まで安定である。

プラスチックシリンジ、チューブ及び静注用セット中の安定性：MERREM I.V.の溶液（MERREM I.V.の濃度範囲：1～20 mg/mL）は、注射用水又は 0.9%塩化ナトリウム注射液（4 時間まで）あるいは 5.0%デキストロース注射液（2 時間まで）を用いて溶解した場合、15～25℃（59～77° F）に管理された室温条件でプラスチックチューブ及び一般的な静注用セットの用量調節器具中で安定である。

MERREM I.V.の溶液（MERREM I.V.の濃度範囲：1～20 mg/mL）は、プラスチックシリンジ中で 4℃（39F）の条件下で、注射用水又は 0.9%塩化ナトリウム注射液（48 時間まで）及び 5%デキストロース注射液（6 時間まで）を用いて溶解した場合安定である。

注：注射用医薬品は、肉眼観察の可能な溶液と容器である場合、投与前に観察して粒子と変色の有無を調べる。

3 剤形及び力価

透明なガラスバイアル 1 バイアル中に 500 mg 又は 1 g の無菌メロペネム粉末（乾燥炭酸ナトリウムを配合したメロペネム水和物として）を含有する。

4 禁忌

MERREM I.V.は本剤の成分又は同じ薬効群の他の薬剤に対する過敏症の既往歴がある患者、あるいはβ-ラクタム系抗生物質に対してアナフィラキシー反応の既往歴がある患者に対して禁忌である。

5 警告及び使用上の注意

5.1 過敏症反応

β-ラクタム系抗生物質による治療を受けている患者において、重篤で致死的な（アナフィラキシー性）過敏症が報告されている。これらの反応は、複数のアレルゲンに対して過敏症の既往歴がある患者に現れる可能性が高い。

ペニシリン過敏症の既往歴があり、他のβ-ラクタム系抗生物質による治療を受けた際に重篤な過敏反応を経験した患者に関する報告がある。MERREM I.V.による治療を開始する前に、ペニシリン系、セファロスポリン系、他のβ-ラクタム系抗生物質、及び他のアレルゲンに対する以前の過敏反応の有無について入念に問診を行う。MERREM I.V.に対するアレルギー反応が現れた場合は、直ちにMERREM I.V.の投与を中止する。重篤なアナフィラキシー反応に対しては、エピネフリン、酸素、静注ステロイド、及び挿管を含む気道管理による緊急処置を直ちに行う必要がある。必要であれば、他の治療法も行うことができる。

5.2 痙攣の可能性

MERREM I.V.による治療中に痙攣や他の中枢神経系の有害事象が報告されている。これらの事象は、中枢神経系障害（例えば、脳病変又は痙攣発作の既往歴）又は細菌性髄膜炎がある患者ないしは腎機能障害がある患者に最も頻繁に発現している[有害事象 (6.1)及び薬物相互作用 (7.2)を参照]。

最初の臨床試験では、免疫機能の正常な成人患者 2,904 例が中枢神経系以外の感染症の治療を受けた際の痙攣の全般的発現率は0.7%であった（この有害事象が現れた患者 20 例に基づく）。メロペネムが投与されて痙攣が発現したすべての患者に寄与因子がもともと存在していた。これらに寄与した因子には、痙攣又は中枢神経系異常の既往歴と、痙攣発作を誘発する可能性がある併用薬が含まれる。高齢ないしは腎機能が低下している患者では、用量を調整することが望ましい[用法・用量 (2.2)参照]。

特に、痙攣をおこしやすい既知の要因がある患者では、推奨用法を忠実に守ることが望ましい。既知の痙攣性障害がある患者では、抗痙攣薬療法を継続すべきである。焦点性振戦、ミオクローヌス、又は痙攣発作が現れた場合、患者の神経学的検査を行い、まだ開始していない場合は、抗痙攣薬療法を行い、MERREM I.V.の用量を再検討して減量又は中止を決定すべきである。

5.3 バルプロ酸との薬物相互作用

文献の症例報告にて、バルプロ酸あるいは divalproex sodium を投与されている患者に対してメロペネムを含むカルバペネム系製剤を併用することにより、バルプロ酸の血中濃度が低下するという報告があった。この薬物相互作用により、バルプロ酸の血中濃度が治療濃度以下に低下するため、痙攣発作発現のリスクが増大する可能性がある。バルプロ酸あるいは divalproex sodium の投与量を増量しても、この薬物相互作用を相殺するには不十分である。メロペネムとバルプロ酸あるいは divalproex sodium との併用は、一般的に推奨されていない。バルプロ酸あるいは divalproex sodium により痙攣発作が良好にコントロールされている患者の感染症治療には、カルバペネム系製剤以外の抗菌薬を検討すること。MERREM I.V.の投与が必要であれば、補助的な抗痙攣薬治療を行うべきである[薬物相互作用 (7.2)参照]。

5.4 *Clostridium difficile* 関連下痢症

Clostridium difficile 関連下痢症 (CDAD)は、MERREM I.V.を含むほとんどすべての抗菌薬で報告されており、軽度の下痢から重度の大腸炎にまでに及んでいる。抗菌薬による治療で大腸の正常細菌叢が変化し、*Clostridium difficile* が過剰増殖することがある。

Clostridium difficile は Toxin A 及び B を産生し、これが CDAD 発現の要因となっている。高毒素産生の *Clostridium difficile* では抗菌薬が効きにくく、結腸切除を要することもあるため、罹患死亡率を上げる原因となっている。抗菌薬の使用後に下痢が現れたすべての患者では、CDAD を考慮すべきである。抗菌薬を投与してから2ヵ月以上経過した後で、CDAD を発症したことが報告されているため、医療歴を注意深く観察すること。

CDAD が疑われるか、あるいは確認された場合には、*Clostridium difficile* の治療以外の投与中の抗菌薬の使用については中止を考慮すること。臨床上必要な場合には、適切な水分や電解質の管理、タンパク質の補給、*Clostridium difficile* に対する抗菌薬治療、あるいは外科的処置を行うこと。

5.5 薬剤耐性菌の出現

確定した細菌感染症や強く疑われる細菌感染症なしで、あるいは予防適応で MERREM I.V.を処方することは、患者の利益にならず薬剤耐性菌出現のリスクを増加させる。

5.6 非感性菌の過剰増殖

他の広域スペクトル抗菌薬と同様に、メロペネムの長期使用によって非感性菌の過剰増殖が起こることがある。患者の評価を繰り返し行うことが不可欠である。治療中に菌交代現象が認められた場合は適切な措置をとる。

5.7 臨床検査

MERREM I.V.はβ-ラクタム系抗生物質に特有な低い毒性を有するが、長期投与を行う場合には腎臓、肝臓及び造血器を含む器官の機能の定期的評価を行うことが望ましい。

5.8 腎機能障害のある患者

腎機能障害がある患者では、血小板減少が報告されているが、顕在性出血は報告されていない[用法・用量 (2.2)、副作用(6.1)、特定の集団における使用 (8.5)及び (8.6)、臨床薬理 (12.3)参照]。

5.9 血液透析

血液透析や腹膜透析を受けている患者における MERREM I.V.の使用実績に関する情報は不十分である。

5.10 神経運動障害の可能性

外来で MERREM I.V.投与を受けている患者は、痙攣、頭痛あるいは感覚異常などの有害事象を発現することがあり、これらの有害事象が覚醒状態を妨げたり、運動障害の原因となる可能性がある。MERREM I.V.が良好な忍容性を示すことが確認できるまで、患者は機械操作や車両の運転をしてはならない [副作用 (6.1)参照]。

6 副作用

下記については添付文書の他の項に詳細が記載されている：

- 過敏症反応 [警告及び使用上の注意 (5.1)参照]
- 痙攣の可能性 [警告及び使用上の注意 (5.2)参照]
- バルプロ酸との薬物相互作用 [警告及び使用上の注意 (5.3)参照]
- *Clostridium difficile* 関連下痢症 [警告及び使用上の注意 (5.4)参照]
- 薬剤耐性菌の出現 [警告及び使用上の注意 (5.5)参照]
- 非感性菌の過剰増殖 [警告及び使用上の注意 (5.6)参照]
- 臨床検査 [警告及び使用上の注意 (5.7)参照]
- 腎機能障害のある患者 [警告及び使用上の注意 (5.8) 参照]
- 血液透析 [警告及び使用上の注意 (5.9) 参照]
- 神経運動障害の可能性 [警告及び使用上の注意 (5.10) 参照]

6.1 臨床試験における副作用

臨床試験は多種多様な状況下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率と、別の薬剤の臨床試験で認められた発現率とを直接比較することはできず、実際の診療現場で認められる発現率を反映しているわけではない。

成人患者：

臨床試験では、免疫機能が正常な成人患者 2,904 例が中枢神経系以外の感染症で MERREM I.V. (500 mg 又は 1000 mg の 8 時間間隔投与) による治療を受けた。5 例の患者の死亡がメロペネムと関連があるかもしれないと評価され、36 例 (1.2%) の患者が有害事象のためにメロペネムを中止した。これらの試験に参加した患者の多くが重度の疾患であり、複数の背景疾患、生理的障害があり、他の複数の薬物療法を受けていた。重篤な疾患の患者集団において、認められた有害事象と MERREM I.V.の投与の間の因果関係を判定することは不可能であった。

下記の副作用発現頻度は、MERREM I.V.が投与された患者 2,904 例を対象とした臨床試験から得られた。

局所の副作用

MERREM I.V.投与との因果関係の有無を問わず報告された局所の副作用は下記のとおりであった。

注射部位炎症	2.4%
注射部位反応	0.9%
静脈炎/血栓性静脈炎	0.8%
注射部位疼痛	0.4%
注射部位浮腫	0.2%

全身性副作用

MERREM I.V.投与との因果関係の有無を問わず報告された全身性の副作用で、1.0%を超えて患者に現れたものは下痢(4.8%)、悪心/嘔吐 (3.6%)、頭痛(2.3%)、発疹(1.9%)、敗血症(1.6%)、便秘(1.4%)、無呼吸(1.3%)、ショック(1.2%)、そう痒(1.2%)であった。

MERREM I.V.投与との因果関係の有無を問わず報告された全身性の副作用で、1.0%以下であるが 0.1%を超える患者に認められたものを各器官別で発現頻度順に下記に示す。

出血事象は次のように認められ、消化器出血 (0.5%)、下血 (0.3%)、鼻出血 (0.2%)、腹腔内出血 (0.2%)、合計で 1.2%であった。

全身：疼痛、腹痛、胸痛、発熱、背部痛、腹部膨張、悪寒、骨盤痛

心血管：心不全、心停止、頻脈、高血圧、心筋梗塞、肺塞栓、徐脈、低血圧、失神

消化器：口腔カンジダ症、食欲不振、胆汁うっ滞性黄疸/黄疸、鼓腸、イレウス、肝不全、消化不良、腸閉塞

血液/リンパ：貧血、低色素性貧血、血液量増加症

代謝/栄養：末梢浮腫、低酸素症

神経系：不眠症、不安興奮/せん妄、錯乱、めまい、発作、神経過敏、感覚異常、幻覚、傾眠、不安、うつ病、無力症[警告及び使用上の注意 (5.2)及び(5.10)参照]

呼吸器：呼吸障害、呼吸困難、胸水、喘息、咳嗽増加、肺水腫

皮膚・付属器：蕁麻疹、発汗、皮膚潰瘍

尿生殖器：排尿困難、腎不全、膣カンジダ症、尿失禁

臨床検査値の異常変動

MERREM I.V.の投与との因果関係の有無を問わず報告された臨床検査値の異常変動で、0.2%を超える患者に認められたものは下記のとおりであった。

肝臓：SGPT (ALT)、SGOT (AST)、アルカリホスファターゼ、LDH、及びビリルビンの上昇

血液：血小板増加、好酸球増加、血小板減少、ヘモグロビン低下、ヘマトクリット低下、白血球減少、プロトロンビン時間短縮、部分トロンボプラスチン時間短縮、白血球増加、低カリウム血症

腎臓：クレアチニン上昇、BUN 上昇

注：様々な重症度の腎機能障害のある患者で、MERREM I.V.との因果関係の有無を問わず心不全、腎不全、痙攣及びショックが報告されており、中等度の腎障害（クレアチニンクリアランスが $>10\sim26$ mL/min）の患者では多い[用法・用量 (2.2)、警告及び使用上の注意 (5.8)、特定の集団における使用 (8.5)及び(8.6)、臨床薬理 (12.3)参照]。

尿検査：尿潜血の存在

複雑性皮膚・皮膚組織感染症

複雑性皮膚・皮膚組織感染症の試験において認められた副作用は、上述のものと類似していた。一般的な有害事象で発現率が5%を超えるのものは、頭痛(7.8%)、悪心(7.8%)、便秘(7.0%)、下痢(7.0%)、貧血(5.5%)、及び疼痛(5.1%)であった。発現率が1%を超える有害事象で、上記に記載されていないものは、咽頭炎、事故による外傷、胃腸障害、低血糖症、末梢血管障害、及び肺炎であった。

小児患者

臨床試験における副作用

MERREM I.V.は、重篤な細菌感染症（髄膜炎を除く、次項参照）の小児患者 515 例（3 ヶ月齢以上から 13 歳未満まで）を対象として 10~20 mg/kg/日の 8 時間間隔投与という用量で試験された。これらの患者で認められた臨床試験における有害事象の種類は成人と同様であり、MERREM I.V.と関連があるかもしれない、おそらく関連がある、又は明らかに関連ありと報告された最も多い有害事象とその発現率は下記のとおりである：

下痢	3.5%
発疹	1.6%
悪心及び嘔吐	0.8%

MERREM I.V.は、髄膜炎の小児患者 321 例（3 ヶ月齢以上から 17 歳未満まで）を対象として 40 mg/kg/日の 8 時間間隔投与という用量で試験された。これらの患者で認められた臨床試験における有害事象の種類は成人と同様であり、MERREM I.V.と関連があるかもしれない、おそらく関連がある、又は明らかに関連ありと報告された最も多い有害事象とその発現率は下記のとおりである：

下痢	4.7%
発疹（大半がおむつ部のカンジダ症）	3.1%
口腔カンジダ症	1.9%
舌炎	1.0%

髄膜炎試験では、治療中の痙攣発作の発現率は、中枢神経系異常がない患者ではメロペネム投与群と対照薬（セフトキシム又はセフトリアキソン）群で同様であった。MERREM I.V.投与群で痙攣が認められた。患者 15 例中 12 例では、痙攣の発現時期が遅く（3 日目以降に発現と定義）、対照群では 20 例中 7 例であった。

臨床検査値の異常変動

髄膜炎試験を含む小児試験で認められた臨床検査値の異常変動は、成人患者で報告されたものと同様であった。

腎機能障害のある小児患者に対する使用経験はない。

6.2 市販後の経験

承認後の MERREM I.V.の使用において、下記の副作用が認められている。これらの事象は母数不明の集団から自発報告されたものであるため、発現頻度を正確に算出したり、薬剤曝露との因果関係を判別することはできない。

従来の製品ラベルに記載されておらず、本剤と関連があるかもしれない、おそらく関連がある、又は明らかに関連がある世界中の市販後副作用を各器官別で発現率の高い順で挙げると以下のとおりである。血液：無顆粒球症、好中球減少症、白血球減少症、直接又は間接クームス試験陽性、溶血性貧血。皮膚- 中毒性表皮壊死症、スティーブンス・ジョンソン症候群、血管浮腫、多形紅斑。

7 薬物相互作用

7.1 プロベネシド

プロベネシドは能動的尿細管分泌に関してメロペネムと競合し、その結果、メロペネムの血漿中濃度を増加させる。プロベネシドとメロペネムの併用投与は勧められない。

7.2 バルプロ酸

文献の症例報告にて、バルプロ酸あるいは divalproex sodium を投与されている患者に対してメロペネムを含むカルバペネム系製剤を併用することにより、バルプロ酸の血中濃度が低下するという報告があった。この薬物相互作用により、バルプロ酸の血中濃度が治療濃度以下に低下するため、痙攣発作発現のリスクが増大する可能性がある。この相互作用の機序は不明だが、*in vitro* 試験と動物試験のデータから、バルプロ酸のグルクロナイド代謝物（VPA-g）が加水分解によりバルプロ酸に戻るのを阻害することで、バルプロ酸の血清中濃度が低下することが示唆されている。MERREM I.V.の投与が必要であれば、補助的な抗痙攣薬治療を行うべきである[警告及び使用上の注意 (5.3)参照]。

8 特定の集団における使用

8.1 妊娠

妊娠カテゴリーB: メロペネムの生殖試験が、ラットで 1000 mg/kg/日までの用量で、カンクイザルで 360 mg/kg/日までの用量で行われた(AUCでヒトに1gを8時間間隔で投与した場合の1.8倍及び3.7倍の曝露量に相当)。これらの試験において、メロペネムによる生殖毒性や胎児への毒性は示唆されなかったが、ラットでは250 mg/kg/日(AUCでヒトに1gを8時間間隔で投与した場合の0.4倍の曝露量に相当)以上の用量で胎児体重の軽度の変化が認められた。しかし、妊娠女性を対象とした適切かつ良好に管理された試験は実施していない。動物の生殖試験はヒトの反応を常に予測できるとは限らないので、本剤は妊娠中には明らかに必要な場合のみ使用する。

8.3 授乳婦

本剤がヒトの母乳中に分泌されるかどうかは不明である。多くの薬剤がヒトの母乳中に分泌されるため、MERREM I.V.を授乳婦に投与する際は注意が必要である。

8.4 小児

3ヵ月齢以上の小児患者におけるMERREM I.V.の安全性と有効性は確立されている。細菌性髄膜炎の小児患者におけるMERREM I.V.の使用は、小児集団を対象とした適切かつ良好に管理された試験で得られた結果により裏付けられている。腹腔内感染の小児患者におけるMERREM I.V.の使用は、成人を対象とした適切かつ良好に管理された試験で得られた結果と、小児薬物動態試験及び小児患者を対象とした管理された臨床試験からの追加データによって裏付けられている。複雑性皮膚・皮膚組織感染症の小児患者におけるMERREM I.V.の使用は、成人を対象とした適切かつ良好に管理された試験で得られた結果と、小児薬物動態試験からの補足的データによって裏付けられている[適応症及び使用法(1.3)、用法・用量(2.3)、副作用(6.1)、臨床薬理(12.3)、及び臨床試験(14.3)参照]。

8.5 高齢者

MERREM I.V.の臨床試験の全被験者のうち、約1,100例(30%)が65歳以上、400例(11%)が75歳以上であった。さらに、複雑性皮膚・皮膚組織感染症患者を対象とした試験の被験者511例のうち、93例(18%)が65歳以上、38例(7%)が75歳以上であった。これらの被験者とそれより若い被験者の間に安全性又は有効性の全般的な差は認められなかった。自発報告及び報告されている他の臨床経験において高齢者と若い患者の間の反応の差は示されていないが、一部の高齢患者の感受性が高いことは否定できない。

メロペネムは大部分が腎臓から排出されることが知られているため、本剤の副作用のリスクは腎機能障害がある患者において高くなる可能性がある。高齢患者は腎機能が低下している可能性が高いため、用量を選択する際には注意し、腎機能のモニタリングが有用であると思われる。

高齢患者を対象としたMERREM I.V.の薬物動態試験から、年齢に伴うクレアチニンクリアランスの低下と相関するメロペネムの血漿クリアランスの低下が示されている[臨床薬理(12.3)参照]

8.6 腎機能障害のある患者

クレアチニンクリアランス 50 mL/min 以下の患者に対しては、投与量を調節する必要がある[用法・用量(2.2)、警告及び使用上の注意(5.8)、臨床薬理(12.3)]。

10 過量投与

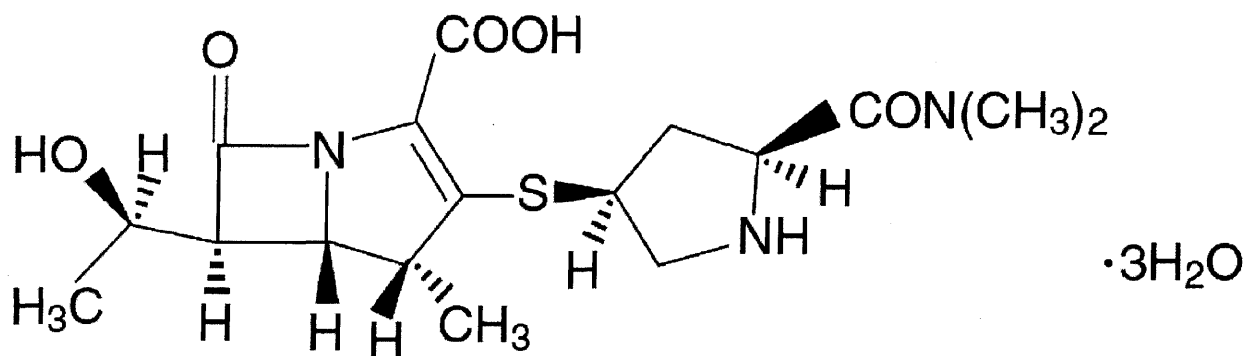
マウス及びラットでは、メロペネムの高用量 (2200～4000 mg/kg) の静脈内投与に伴って運動失調、呼吸困難、痙攣及び死亡が認められている。

MERREM I.V.の意図的過量投与の可能性は低い、腎機能が低下している患者に多量投与された場合は、偶発的過量投与が起こる可能性がある。臨床試験におけるメロペネムの最も高い投与量は2 gを8時間間隔で静脈内投与であった。この用量では、有害な薬理学的作用も安全性に対するリスク増大も認められなかった。

限られた市販後経験において、過量投与後に有害事象が発現した場合、それらは上述の副作用の項に記載されている有害事象のプロファイルと一致しており、一般的に重症度は軽度で本剤の中止又は減量により回復することが示されている。対症療法を考慮すること。腎機能が正常な患者においては、速やかな腎排出が行われる。メロペネムとその代謝物は容易に透析でき、血液透析によって有効に除去される。しかし、過量投与の治療のための血液透析の利用に関する情報は無い。

11 性状

MERREM® I.V. (注射用メロペネム) は無菌の、発熱性物質を含まない、合成広域スペクトルカルバペネム系静脈内投与用抗生物質である。メロペネムは、(4R,5S,6S)-3- [[[(3S,5S)-5-(ジメチルカルバモイル)-3-ピロリジニル]チオ]-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である。その化学式は、 $C_{17}H_{25}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ で、分子量が437.52である。その構造式は以下のとおり。



MERREM I.V.は白色から薄黄色の結晶性粉末である。溶液は濃度に応じて無色から黄色である。調製直後の溶液のpHは7.3～8.3である。メロペネムは5%リン酸一カリウム溶液に溶け、水にやや溶けにくく、水和エタノールには極めて溶けにくく、アセトン又はエーテルにほとんど溶けない。

指示通り溶解した場合、各1 g MERREM I.V.バイアルは1 gのメロペネムと炭酸ナトリウムとしてナトリウム90.2 mg (3.92 mEq)を含有する。各500 mg MERREM I.V.バイアルは、500 mgのメロペネムと炭酸ナトリウムとしてナトリウム45.1 mg (1.96 mEq)を含有する[用法・用量 (2.4)]。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

メロペネムは抗菌薬である[臨床薬理 (12.4)参照]。

12.3 薬物動態

血漿中濃度

健康志願者における MERREM I.V. を単回 30 分点滴静注終了時点での平均最高血漿中濃度は、投与量 500 mg では約 23 µg/mL (範囲: 14~26)、投与量 1 g では 49 µg/mL (範囲: 39~58) である。健康志願者に MERREM I.V. を 5 分でボーラス静注投与した場合、投与量 500 mg では約 45 µg/mL (範囲: 18~65)、投与量 1 g では 112 µg/mL (範囲: 83~140) の平均最高血漿中濃度を示す。

500 mg を静注投与後のメロペネムの平均血漿中濃度は、投与の 6 時間後に一般に約 1 µg/mL まで低下する。

腎機能が正常な健康志願者における 500 mg の 8 時間間隔投与又は 1 g の 6 時間間隔投与では、血漿中にメロペネムの蓄積は認められなかった。

分布

メロペネムの血漿蛋白結合率は約 2% である。

メロペネムは、細菌性髄膜炎の患者の脳脊髄液を含むほとんどの体液及び組織に移行し、大半の感性細菌の増殖阻止に必要な濃度と同等、又はそれより高い濃度に達する。MERREM I.V. の単回静注投与後に、組織及び体液中のメロペネム濃度は投与開始 1 時間後 (0.5~1.5 時間後) に最高濃度を示す。ただし、下記の表に示された組織及び体液は別である。

表 1 特定の組織におけるメロペネム濃度 (報告された最も高い濃度)

組織	I.V. 用量 (g)	試料数	平均 [µg/mL or µg/(g)] ¹	範囲 [µg/mL or µg/(g)]
子宮内膜	0.5	7	4.2	1.7-10.2
子宮筋層	0.5	15	3.8	0.4-8.1
卵巣	0.5	8	2.8	0.8-4.8
子宮頸管	0.5	2	7.0	5.4-8.5
卵管	0.5	9	1.7	0.3-3.4
皮膚	0.5	22	3.3	0.5-12.6
間質液 ²	0.5	9	5.5	3.2-8.6
皮膚	1.0	10	5.3	1.3-16.7
間質液 ²	1.0	5	26.3	20.9-37.4
結腸	1.0	2	2.6	2.5-2.7
胆汁	1.0	7	14.6 (3 h)	4.0-25.7
胆嚢	1.0	1	—	3.9
腹腔液	1.0	9	30.2	7.4-54.6
肺	1.0	2	4.8 (2 h)	1.4-8.2
気管支粘膜	1.0	7	4.5	1.3-11.1
筋肉	1.0	2	6.1 (2 h)	5.3-6.9
筋膜	1.0	9	8.8	1.5-20
心臓弁	1.0	7	9.7	6.4-12.1
心筋	1.0	10	15.5	5.2-25.5
CSF (炎症)	20 mg/kg ³	8	1.1 (2 h)	0.2-2.8
	40 mg/kg ⁴	5	3.3 (3 h)	0.9-6.5
CSF (非炎症)	1.0	4	0.2 (2 h)	0.1-0.3

1. 特に断らない限り、1 時間後の濃度
2. 水疱液から採取
3. 5 ヶ月齢から 8 歳までの小児患者
4. 1 ヶ月齢から 15 歳までの小児患者

代謝

メロペネムには1つの代謝物があるが、抗菌活性はない。

排泄

腎機能が正常な被験者におけるメロペネムの消失半減期は約1時間である。

メロペネムは腎臓経由で主に未変化体として排泄される。投与量の約70% (50～75%)が未変化体として12時間以内に排泄される。さらに28%は抗菌活性のない代謝物として回収される。便中では、投与量の約2%しか検出されない。腎クリアランスとプロベネシドの影響を測定した結果から、メロペネムは糸球体濾過及び尿細管分泌のいずれも受けることが明らかになった。

メロペネムの尿中濃度10 µg/mLを超える尿中メロペネム濃度が、500 mg投与後に5時間まで持続する。

特定の集団

腎機能障害のある患者

腎機能障害のある患者を対象としたMERREM I.V.の薬物動態試験から、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。腎機能障害のある被験者に対しては、投与量を調節する必要がある（クレアチニンクリアランス50 mL/min以下）[用法・用量 (2.2)、特定の集団における使用 (8.6)参照]。

Meropenem I.V.は血液透析で除去される。しかし、過量投与の治療のための血液透析の利用に関する情報は無い[過量投与 (10)参照]。

肝障害

肝障害患者を対象としたMERREM I.V.の薬物動態試験から、肝疾患はメロペネムの薬物動態に影響しないことが示されている。

高齢患者

腎機能障害がある高齢患者を対象としたMERREM I.V.の薬物動態試験から、年齢に伴うクレアチニンクリアランスの低下と相関するメロペネムの血漿クリアランス低下が示された。

小児患者

2歳以上の小児患者におけるMERREM I.V.の薬物動態は、成人の薬物動態とほぼ同様である。メロペネムの消失半減期は、3ヵ月齢から2歳未満の小児では約1.5時間である。薬物動態は、10～40 mg/kgの用量範囲で線形である。

薬物相互作用

プロベネシドは尿細管での能動的分泌に関してメロペネムと競合することにより、メロペネムの腎排泄を抑制する。メロペネムとプロベネシドとの併用投与で、全身曝露量の平均値は56%増加し、消失半減期の平均値は38%増加した。プロベネシドとメロペネムの併用投与は推奨されない。

12.4 微生物学

作用機序

メロペネムの殺菌的な作用は、細胞壁合成の阻害に起因する。メロペネムは、大半のグラム陽性菌及びグラム陰性菌の細胞壁を速やかに通過し、標的であるペニシリン結合タンパク (PBP) に達する。その最も強い親和性は *Escherichia coli* 及び *Pseudomonas aeruginosa* の PBP2、PBP3 及び PBP4、*Staphylococcus aureus* の PBP1、PBP2 及び PBP4 に対する親和性である。メロペネムの殺菌濃度 (12~24 時間以内に細胞数が $3\log_{10}$ 減少することと定義) は、一般に静菌濃度の 1~2 倍であるが、例外的に *Listeria monocytogenes* では殺菌活性がみられない。

メロペネムは β -ラクタマーゼ (グラム陽性菌及びグラム陰性菌によって産生されるペニシリナーゼ及びセファロスポリナーゼ) による加水分解に対する安定性が高い。

メロペネムはメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) 又はメチシリン耐性 *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) の治療に用いてはならない。

耐性機序

カルバペネム系抗生物質に対するいくつかの耐性機序がある。: 1) グラム陰性菌外膜における透過性減少 (ポリーリン孔の減少による) による細菌への取り込み減少、2) 標的 PBP の親和性減少、3) 排出ポンプ発現増加、4) 抗生物質を不活化させる酵素の産生 (カルバペネマーゼ、メタロ- β -ラクタマーゼ)。カルバペネム系抗生物質耐性菌による感染症の局所クラスタがいくつかの地域で報告されている。

交差耐性

他のカルバペネム系抗生物質に対する耐性株で時折交差耐性が認められる。

その他の抗生物質との相互作用

in vitro 試験においてメロペネムは *Pseudomonas aeruginosa* の一部の分離株に対してアミノグリコシド系抗生物質と相乗的に作用することが示されている。

抗菌スペクトル

適応及び使用法の項 (1) で述べているように、メロペネムが *in vitro* でも臨床の感染症でも下記の細菌のほとんどの分離株に対して活性を有することが証明されている。

グラム陽性菌

Enterococcus faecalis (バンコマイシン感性株のみ)

Staphylococcus aureus (メチシリン感性菌のみ)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae (ペニシリン感性株のみ)

Streptococcus pyogenes

Viridans group streptococci

グラム陰性菌

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella pneumoniae

Neisseria meningitidis

Pseudomonas aeruginosa

Proteus mirabilis

嫌気性菌

Bacteroides fragilis

Bacteroides thetaiotaomicron

Peptostreptococcus species

下記の *in vitro* データが利用可能だが、臨床的意義は不明である。下記のリストの細菌の少なくとも 90%は、メロペネムの感受性ブレイクポイント以下の *in vitro* 最小阻止濃度 (MIC) を示している。しかし、これらの細菌に起因する臨床における感染症の治療におけるメロペネムの安全性及び有効性は適切かつ良好に管理された試験で立証されているわけではない。

グラム陽性菌

Staphylococcus epidermidis (メチシリン感性菌のみ)

グラム陰性菌

Aeromonas hydrophila

Campylobacter jejuni

Citrobacter koseri (旧 *diversus*)

Citrobacter freundii

Enterobacter cloacae

Hafnia alvei

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis

Morganella morganii

Pasteurella multocida

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

嫌気性菌

Bacteroides distasonis

Bacteroides ovatus

Bacteroides uniformis

Bacteroides ureolyticus

Bacteroides vulgatus

Clostridium difficile

Clostridium perfringens

Eubacterium lentum

Fusobacterium species

Prevotella bivia

Prevotella intermedia

Prevotella melaninogenica

Porphyromonas asaccharolytica

Propionibacterium acnes

感受性試験法

可能な場合、臨床微生物検査室は、地域の病院や診療現場で使用された抗菌薬に対する *in vitro* の感受性試験の累積結果を、院内及び市中獲得型原因菌の感受性プロファイルを記載した定期報告として医師に提供すること。これらの報告が、最も有効な抗菌薬を医師が選択するための一助となる。

希釈法：

定量的方法を用いて抗菌薬の最小発育阻止濃度 (MIC) を求める。これらの MIC により、抗菌化合物に対する細菌の感受性の推定値が得られる。MIC は標準的な方法を用いて求めること。

標準化試験手順書は希釈法^{1,3} (液体培地又は寒天) あるいは同等の方法に基づき、標準化した接種菌量とメロペネムの粉末の標準化した濃度を用いる。MIC 値は、表 2 の基準に従って解釈する。

拡散法：

阻止円径の測定を必要とする定量的方法でも、抗菌化合物に対する細菌の感受性の再現性の高い推定値が得られる。阻止円の大きさにより、抗菌化合物に対する細菌の感受性の推定値が得られる。阻止円の大きさは標準的な方法^{2,3}を用いて求め、標準化された接種菌量の使用を必要とする。この方法は10μgのメロペネムを含有した濾紙ディスクを用いて細菌のメロペネム耐性を調べる。ディスク拡散法の解釈基準は、表2に示した。

嫌気的方法：

嫌気性菌については、MICとしてのメロペネム感受性は標準化試験法^{2,4}によって測定できる。MIC値は、表2の基準に従って解釈する。

表2 メロペネム感受性の基準

病原菌	最小発育阻止濃度(μg/mL)			ディスク拡散 [阻止円直径 (mm)]		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1	2	≥4	≥23	20-22	≤19
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤4	8	≥16	≥16	14-15	≤13
<i>Haemophilus influenzae</i> ^a	≤0.5	—	—	≥20	—	—
<i>Neisseria meningitidis</i> ^a	≤0.25	—	—	≥30	—	—
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{b, d}	≤0.25	0.5	≥1	—	—	—
<i>Streptococcus agalactiae</i> 及び <i>Streptococcus pyogenes</i> ^{a, c, d}	≤0.5	—	—	—	—	—
Anaerobes ^e	≤4	8	≥16	—	—	—

S = 感性、I = 中等度耐性、R = 耐性

腸球菌検査用の解釈基準は確立されていない。

ブドウ球菌属のメロペネムに対する感受性は、ペニシリン及びセフォキシチン又はオキサシリンのいずれかの検査から推定される。

^a 現時点では耐性株のデータが存在しないため、「感性」以外のカテゴリの定義を行えない。「非感性」カテゴリを示唆する結果が得られた株は、追加試験のため標準研究機関に提出すること。

^b 表2の解釈基準はCSFからの分離株にのみ使用する。*Streptococcus pneumoniae*の非髄膜炎由来の分離株については、ペニシリン感性(MIC ≤ 0.06 μg/mL)又はオキサシリン阻止円直径20 mm以上で、メロペネムに感受性があることが予測可能である。上記の測定法のいずれかにおいて感受性試験が行われていない分離株やすべての髄膜炎由来の*Streptococcus pneumoniae*分離株について、MIC値の測定を行う。

^c ビリダンス群のレンサ球菌は、MIC法を用いてメロペネムの感受性を調べる。

^d レンサ球菌属については信頼性の高いディスク拡散試験は存在しない。

^e これらの抗菌薬についての*in vitro*試験の既刊文献及び多施設共同試験の結果に基づき、ブルセラ血液寒天培地又はWilkins Chalgren寒天培地(元の参照培地)を用いて求めたMIC値は同等であるとみなされている。

「感性」の報告は、血液中の抗菌化合物が通常到達する濃度に達した場合は、原因菌の発育を阻止する見込みがあることを示す。「中等度耐性」の報告は、結果を不確実と考慮すべきであること、並びに細菌が臨床的に妥当な他の薬剤に完全な感受性がない場合は、試験を繰り返す必要があることを示す。このカテゴリは、薬物が生理的に濃縮される部位、あるいは高用量の薬剤を使用できる状況では、臨床使用できる可能性があることを意味する。このカテゴリは、管理されていないわずかな技術的要因が大きな解釈の差を生じないようにするための緩衝帯でもある。「耐性」の報告は、血中の抗菌化合物が通常到達する濃度に達した場合でも、原因菌の発育を阻止する見込みがないことを示す。

品質管理

感受性試験の標準手順には、試験に用いられる器具や薬品、及び試験実施者の技術面の真度や精度を確認し、保証するための品質管理が求められる。標準メロペネム粉末では、下記の表3に示された範囲の値が得られる。

表3 メロペネム感受性試験で許容される品質管理基準範囲

QC 菌株	最小発育阻止濃度 (MICs = µg/mL)	ディスク拡散 [阻止円直径 (mm)]
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.03-0.12	—
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	—	29-37
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0.06-0.25	28-35
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	2-8	
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.008-0.06	28-34
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766	0.03-0.12	
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	—	20-28
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0.25-1	27-33
<i>Bacteroides fragilis</i> ¹ ATCC 25285	0.03-0.25	
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ¹ ATCC 29741	0.125-0.5	
<i>Eubacterium lentum</i> ¹ ATCC 43055	0.125-1	

1. 参照寒天希釈法を用いる

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、生殖障害

がん原性：

がん原性試験は実施されていない。

変異原性：

メロペネムの遺伝毒性試験は、細菌による復帰変異試験、チャイニーズハムスター卵巣 HGPRT 試験、培養ヒトリンパ球細胞遺伝試験、及びマウス小核試験を用いて行われた。これらの試験では変異原性の証拠はなかった。

生殖障害：

メロペネムの生殖試験が、ラットで 1000 mg/kg/日までの用量で、カニクイザルで 360 mg/kg/日までの用量で行われた（AUC 比較に基づけば、ヒトにおける通常用量である 1 g の 8 時間間隔投与でのヒト曝露量のそれぞれ約 1.8 倍と 3.7 倍）。生殖毒性は認められなかった。

14 臨床試験

14.1 複雑性皮膚・皮膚組織感染症

複雑性蜂巣炎、複雑性膿瘍、直腸周囲膿瘍を含む複雑性皮膚・皮膚組織感染症、及び抗菌薬の静脈内投与、入院及び外科的処置を要する皮膚感染の成人患者が、無作為化国際多施設共同二重盲検試験に組み入れられた。本試験では、メロペネム 500 mg の 8 時間間隔静注投与と、イミペネム/シラスタチン 500 mg の 8 時間間隔静注投与を用いた用法を評価した。本試験では、追跡調査来院（test-of-cure）時に臨床的に評価可能な患者集団における投与群間の臨床効果を比較した。試験は、米国、南アフリカ、カナダ、ブラジルで実施された。組み入れの時点で患者の約 37% に基礎疾患として糖尿病が、12% に末梢血管疾患が、67% に外科的介入があった。本試験では、510 例の患者がメロペネム投与群に、527 例の患者がイミペネム/シラスタチン投与群に無作為に割り付けられた。メロペネム投与群の 261 例の患者とイミペネム/シラスタチン投与群の 287 例の患者が臨床的に評価可能であった。追跡調査来院時に臨床的に評価可能な患者集団における治療成功率は、メロペネム投与群で 86% (225/261)、イミペネム/シラスタチン投与群で 83% (238/287) であった。

下記の表は、全般的な結果とともに臨床的に評価可能な患者集団におけるサブグループの比較も示している。

成功率 ¹		
投与群	MERREM I.V. n ² /N ³ (%)	イミペネム/シラス タチン n ² /N ³ (%)
合計	225/261 (86)	238/287 (83)
糖尿病	83/97 (86)	76/105 (72)
糖尿病なし	142/164 (87)	162/182 (89)
65 歳未満	190/218 (87)	205/241 (85)
65 歳以上	35/43 (81)	33/46 (72)
男性	130/148 (88)	137/172 (80)
女性	95/113 (84)	101/115 (88)

1. 追跡調査来院時に十分な臨床反応が得られた割合

2. n = 十分な反応が得られた患者数

3. N = 臨床評価可能例数、又はそれぞれの投与群における個別のサブグループの例数

各病原菌について下記の有効率が得られた。値は投与後の追跡調査来院時の臨床治癒症例数/臨床評価可能症例数を表し、括弧内に治癒率を示す（評価可能な最大解析対象集団）。

微生物 ¹	MERREM I.V. n ² /N ³ (%) ⁴	イミペネム/シラスタチン n ² /N ³ (%)
グラム陽性好気性菌		
<i>Staphylococcus aureus</i> (メチシリン感性菌)	82/88 (93)	84/100 (84)
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Group A)	26/29 (90)	28/32 (88)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Group B)	12/17 (71)	16/19 (84)
<i>Enterococcus faecalis</i>	9/12 (75)	14/20 (70)
<i>Streptococcus viridans</i> Group, nos	11/12 (92)	5/6 (83)
グラム陰性好気性菌		
<i>Escherichia coli</i>	12/15 (80)	15/21 (71)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11/15 (73)	13/15 (87)
<i>Proteus mirabilis</i>	11/13 (85)	6/7 (86)
嫌気性菌		
<i>Bacteroides fragilis</i>	10/11 (91)	9/10 (90)
<i>Peptostreptococcus species</i>	10/13 (77)	14/16 (88)

1. 患者は1種類以上の病原菌前治療を受けた可能性がある。
2. n = 十分な反応が得られた患者数
3. N=臨床評価可能症例数、又はそれぞれの投与群における個別のサブグループの症例数
4. %= 追跡調査来院時に十分な臨床反応が得られた割合

有害事象により試験治療を中止した患者の割合は、両投与群で類似していた（メロペネム投与群 2.5%、イミペネム/シラスタチン投与群 2.7%）。

14.2 複雑性腹腔内感染症

複雑性腹腔内感染を対象とした1つの比較臨床試験が米国で行われ、この試験でメロペネムがクリンダマイシン/トブラマイシンと比較された。ヨーロッパでは、複雑性腹腔内感染を対象とした3つの比較臨床試験が行われ、メロペネムがイミペネム（2試験）及びセフォタキシム/メトロニダゾール（1試験）と比較された。

厳密な評価基準と治療終了後7日目以降の細菌学的消失及び臨床治癒について、下記の推定細菌学的消失率/臨床的治癒率と統計学的所見が得られた。

投与群	評価可能症例数/ 登録症例数(%)	細菌学的消失率	臨床的治癒率	結論
メロペネム	146/516 (28%)	98/146 (67%)	101/146 (69%)	
イミペネム	65/220 (30%)	40/65 (62%)	42/65 (65%)	メロペネム群は対照群と同等
セフォタキシム/ メトロニダゾール	26/85 (30%)	22/26 (85%)	22/26 (85%)	メロペネム群は対照群と同等ではない
クリンダマイシン/ トブラマイシン	50/212 (24%)	38/50 (76%)	38/50 (76%)	メロペネム群は対照群と同等

メロペネムが統計学的にセフォタキシム/メトロニダゾールと同等ではないという所見は、比較的重篤の患者がメロペネム群に多く割りつけられたことによるのかもしれない。現時点では、この所見を解釈するための他の情報は得られていない。

14.3 細菌性髄膜炎

446例の患者（397例が3ヵ月以上17歳未満の小児患者）が4つ別々の試験に登録され、メロペネム（n=225）の40 mg/kg8時間間隔投与、あるいは対照薬、すなわちセフォタキシム（n=187）又はセフトリアキソン（n=34）の承認用法に無作為に割りつけられた。各投与群で同様の数の患者が臨床的に評価可能であることが認められ（61～68%の範囲）、最初にCSF培養検査から分離された病原菌の分布は同様であった。

下記の3つの基準のいずれか1つに適合した場合、患者は臨床治癒していないと定義した。

1. 治療終了から5～7週後の来院で、患者に中等度から高度の運動、挙動又は成長障害、片側又は両側の耳の60デシベルを超える聴力低下、又は盲目のいずれか1つが認められた。
2. 試験治療期間中に、患者の臨床状態のため他の抗生物質の追加が必要になった。
3. 試験治療中又はその後、患者に外科的排膿を必要とする多量の硬膜下滲出又は脳内腫瘍、あるいは細菌学的に再発が認められた。

この定義を用いて、各微生物について下記の有効率が得られた。値は臨床治癒症例数/臨床評価可能症例数を表に示した。括弧内に治癒率を示す。

微生物	MERREM I.V.	対照薬
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	17/24 (71)	19/30 (63)
<i>Haemophilus influenzae</i> (+) ¹	8/10 (80)	6/6 (100)
<i>Haemophilus influenzae</i> (-/NT) ²	44/59 (75)	44/60 (73)
<i>Neisseria meningitidis</i>	30/35 (86)	35/39 (90)
合計 (その他を含む)	102/131 (78)	108/140 (77)

1. (+) β -ラクタマーゼ産生
2. (-/NT)非 β -ラクタマーゼ産生又は検査せず

患者において臨床的治癒例ではないと評価した理由で最も多かったのは後遺症であった。

5 例が細菌学的治癒例ではないことが認められ、このうち 3 例が対照群 (1 例が再発、2 例が脳内膿瘍)、2 例がメロペネム群 (1 例が再発、1 例が *Pseudomonas aeruginosa* の持続増殖) であった。

2 つの投与群で認められた有害事象は、種類も頻度も同様であった。メロペネム群は一過性の肝酵素上昇が認められた患者の数が統計学的に有意に多かった[有害事象 (6.1)参照]。試験治療中の痙攣の発現率は、中枢神経系異常がない患者では、メロペネム投与群でも対照薬群でも同様であった。MERREM I.V.投与群で痙攣が認められた患者の 15 例中 12 例では、痙攣の発現が遅く (3 日目以降に発現と定義)、対照群では 20 例中 7 例であった。

聴力低下に関しては、評価可能な患者 271 例中 263 例が試験治療後に聴力検査を少なくとも 1 回受けた。下記の表は、メロペネム投与群と対照薬投与群における聴力低下の程度を示す。

聴力低下の程度 (片側又は両側の耳)	メロペネム n = 128	対照薬 n = 135
低下なし	61%	56%
20～40 デシベル	20%	24%
>40～60 デシベル	8%	7%
>60 デシベル	9%	10%

15 参考文献

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard - Ninth Edition*. CLSI document M07-A9, Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2012.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Disk Diffusion Susceptibility Tests; Approved Standard – Eleventh Edition* CLSI document M02-A11, Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2012.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-third Informational Supplement*, CLSI document M100-S23. CLSI document M100-S23, Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2013

4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard - Eight Edition*. CLSI document M11-A8. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087 USA, 2012
5. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976; 16:31-41.

16 包装/保存及び取扱い

MERREM I.V.はそれぞれ 500 mg 又は 1 g の静注投与を行える量のメロペネムが入っている 20 mL 及び 30 mL 点滴用バイアルとして販売されている。乾燥粉末は 20～25°C (68～77°F) に調整した室温で保存する必要がある[USP 参照]。

500 mg 点滴用バイアル (NDC 0310-0325-20)

1 g 点滴用バイアル (NDC 0310-0321-30)

17 患者に伝えるべき情報

- MERREM I.V.を含む抗菌薬は、細菌感染の治療にのみ使用することを患者に知らせること。MERREM I.V.ではウイルス感染（感冒など）は治療できない。MERREM I.V.を細菌感染治療のために処方した場合は、本治療過程で早期に具合が良くなることがよくあるが、薬剤は指示どおりに正確に投与されることを患者に知らせること。投薬回数を減らしたり、全治療過程を完了しないことにより、(1) 緊急治療の有効性が低下し、(2)耐性菌が発現する可能性が増加し、将来、MERREM I.V.や他の抗菌薬による治療が行えなくなる場合もある。
- 下痢は抗生物質投与で良くみられる問題であるが、通常、抗生物質の投与を中止すると症状が消失することを患者に知らせること。抗生物質投与開始後に、時折、水様便や血便（胃痙攣や発熱を伴うもの、又は伴わないもの）が発現することがあり、抗生物質の最終投与から2ヵ月以上を経た後でさえ、そうした症状が出ることもある。もし下痢が発現した場合は、患者はできるだけ速やかに医師に相談すること[警告及び使用上の注意 (5.4)参照]。
- バルプロ酸あるいは divalproex sodium を服用しているかどうかについて医師に知らせるよう患者に助言すること。MERREM I.V.の併用により、バルプロ酸の血中濃度が治療濃度以下に低下する可能性がある。MERREM I.V.の投与が必要で投与継続する場合は、痙攣の予防及び（又は）治療のため、補助的な抗痙攣薬治療が必要となる可能性がある[警告及び使用上の注意 (5.3)参照]。
- 外来で MERREM I.V.投与を受けた患者は、痙攣、頭痛あるいは感覚異常などの有害事象を発現することがあり、これらの有害事象が覚醒状態を妨げたり、運動障害の原因となる可能性がある。MERREM I.V.に対して良好な忍容性を示すことが定着するまで、患者は機械操作や車両の運転をしてはならない [警告及び使用上の注意 (5.10)参照]。

NORMOSOL は、Hospira Inc 社の登録商標である。

その他すべての登録商標は、アストラゼネカグループが所有権を有している。

© AstraZeneca 2013

供給元：

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Wilmington, DE 19850

Rev3/2013

PSUR Appendix B

Drug Substance Meropenem

Date 06 September 2012

Appendix B
AstraZeneca Core Data Sheet(s)

Core Data Sheet

MERREM/MERONEM™, IV, 500mg, 1g

Date

May 7, 2010

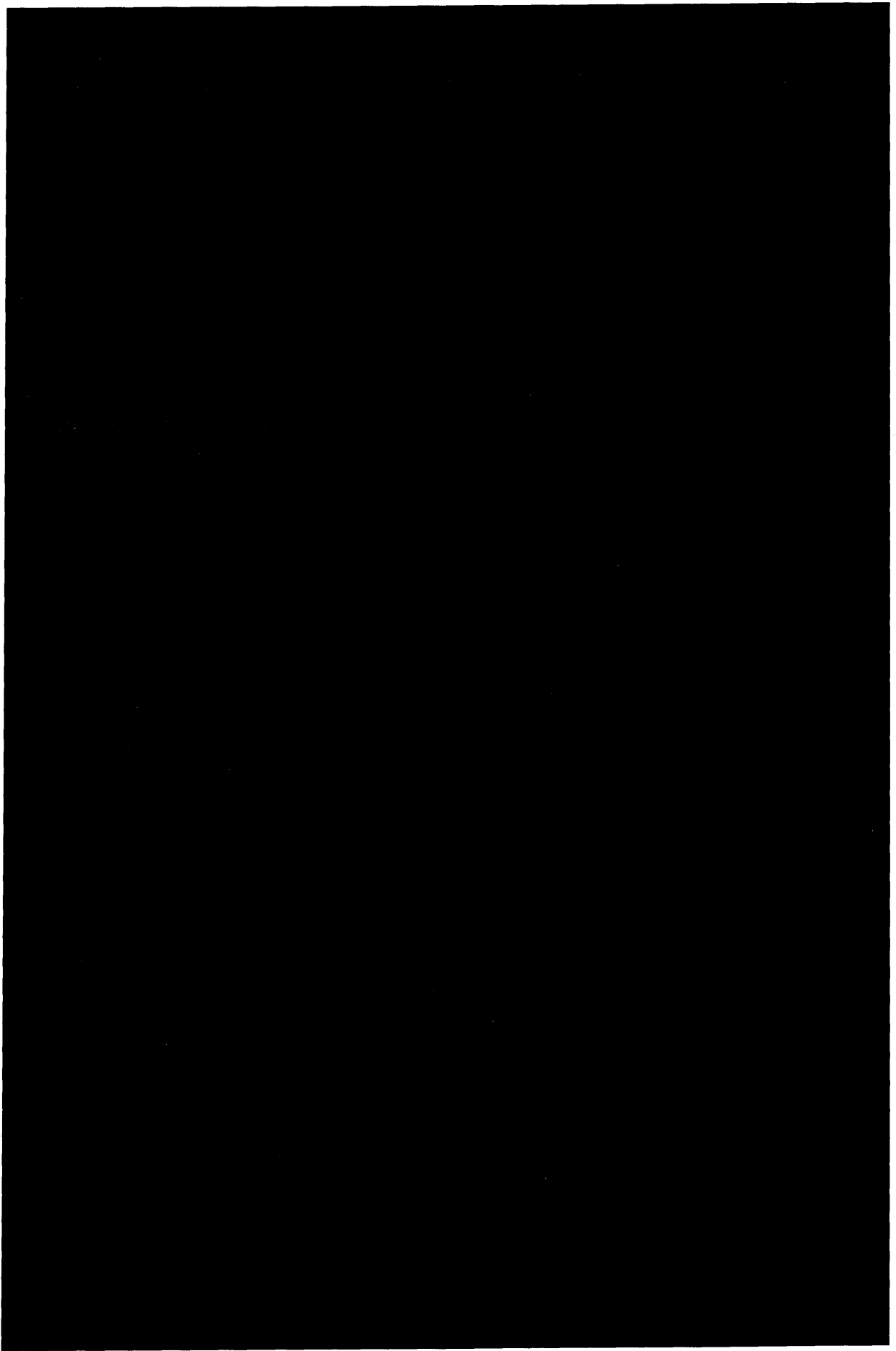


CDS

Drug Substance	Meropenem Trihydrate
Date	May 7, 2010
Supersedes	April 6, 2010

Core Data Sheet**MERREM/MERONEM™, IV, 500mg, 1g**

Use of this data sheet must conform to the current AstraZeneca SOP for “Development, Approval and Maintenance of Core Product Information”



メロペナム水和物

製造販売承認事項一部変更承認申請

[化膿性（細菌性）髄膜炎 用量変更 6 g/日]

CTD 第 1 部

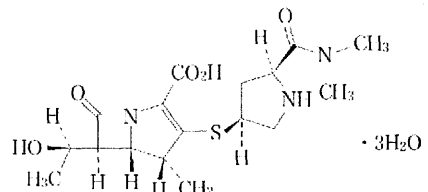
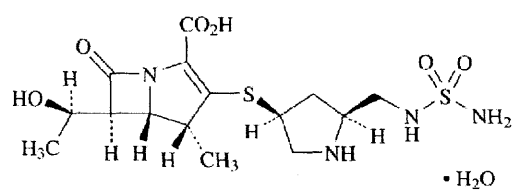
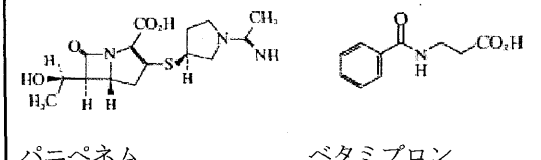
1.7 同種同効品一覧表

(改訂版)

大日本住友製薬株式会社

同種同効品一覧表

本邦で販売されている抗菌薬のうち、カルバペネム系抗生物質製剤である「ドリペネム水和物製剤」及び「パニペネム・ベタミプロン製剤」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：第16版からの変更箇所)	ドリペネム水和物	パニペネム・ベタミプロン
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	フィニバックス [®] 点滴静注用 0.25g フィニバックス [®] 点滴静注用 0.5g フィニバックス [®] キット点滴静注用 0.25g	カルベニン [®] 点滴用 0.25g カルベニン [®] 点滴用 0.5g
会社名	大日本住友製薬株式会社	塩野義製薬株式会社	第一三共株式会社
販売開始	1995年9月（バイアル製剤） 2001年6月（キット製剤）	2005年9月（瓶製剤 0.25g） 2011年11月（瓶製剤 0.5g） 2006年6月（キット製剤）	1993年12月
効能追加	2010年1月	2012年5月	
再審査結果	2004年9月		2004年3月
再評価結果	2004年9月		2004年9月
化学構造式			 パニペネム ベタミプロン
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）	有効成分・含量 ・1瓶中ドリペネム水和物 0.25g（力価） ・1瓶中ドリペネム水和物 0.5g（力価） ・1キット中ドリペネム水和物 0.25g（力価）	有効成分・含量 <バイアル製剤：0.25g、0.5g> ・1バイアル中パニペネム（日局）250mg（力価）、 ベタミプロン（日局）250mg ・1バイアル中パニペネム（日局）500mg（力価）、 ベタミプロン（日局）500mg
添加物	乾燥炭酸ナトリウム		塩化ナトリウム、pH調節剤

一般名	メロペネム水和物 (下線部：第16版からの変更箇所)	ドリペネム水和物	パニペネム・ベタミプロン
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〕	(次の患者には投与しないこと) 1. 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者 2. バルプロ酸ナトリウムを投与中の患者〔てんかんの発作が再発するおそれがある。〔「相互作用」の項参照〕〕	(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	(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	(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
効能・効果	1. 一般感染症 <適応菌種> メロペネムに感性的ブドウ球菌属、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 <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	<適応菌種> ドリペネムに感性的ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く）、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンス属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属 <適応症> ○敗血症、感染性心内膜炎 ○深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎 ○外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 ○骨髄炎、関節炎 ○咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む） ○肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染 ○複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎） ○腹膜炎、腹腔内膿瘍 ○胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍	<適応菌種> パニペネムに感性的ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンス属、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、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属 <適応症> 敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、骨髄炎、関節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼窩感染、眼内炎（全眼球炎を含む）、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎

一般名	メロペネム水和物 (下線部：第16版からの変更箇所)	ドリペネム水和物	パニペネム・ベタミプロン
効能・効果 (続き)		○子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎 ○化膿性髄膜炎 ○眼窩感染、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、眼内炎（全眼球炎を含む） ○中耳炎 ○顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎	
	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等を参照し、本疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ実施すること。 (3)発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与前に血液培養等の検査を実施すること。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。 (4)発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与の開始時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定すること。		
用法・用量	本剤の使用に際しては、投与開始後3日を目安としてさらに継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。	通常、成人にはドリペネムとして1回0.25g（力価）を1日2回又は3回、30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・	成人には通常、パニペネムとして1日1g（力価）を2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、重症又は難治性感染症には、1日2g（力価）まで増量

一般名	メロペネム水和物 (下線部：第16版からの変更箇所)	ドリペネム水和物	パニペネム・ベタミプロン
用法・用量 (続き)	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 ○化膿性髄膜炎以外の一般感染症 通常、成人にはメロペネムとして、1日0.5～1g(力価)を2～3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1回1g(力価)を上限として、1日3g(力価)まで増量することができる。 通常、小児にはメロペネムとして、1日30～60mg(力価)/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日120mg(力価)/kgまで増量することができる。ただし、成人における1日最大用量3g(力価)を超えないこととする。 ○化膿性髄膜炎 通常、成人にはメロペネムとして、1日6g(力価)を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。 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。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。ただし、成人における1日用量6g(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。	難治性感染症には、1回0.5g(力価)を1日3回投与し、増量が必要と判断される場合に限り1回量として1.0g(力価)、1日量として3.0g(力価)まで投与できる。 通常、小児にはドリペネムとして1回20mg(力価)/kgを1日3回、30分以上かけて点滴静注する。 なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1回40mg(力価)/kgまで増量することができる。ただし、投与量の上限は1回1.0g(力価)までとする。	し2回に分割し投与することができる。ただし、成人に1回1g(力価)投与する場合は60分以上かけて投与すること。 小児には通常、パニペネムとして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、重症又は難治性感染症には、1日100mg(力価)/kgまで増量し3～4回に分割して投与できる。ただし、投与量の上限は1日2g(力価)までとする。 〈注射液の調製法〉 カルベニン点滴用0.25g及び0.5gを通常100mL以上の生理食塩液、5%ブドウ糖注射液等に溶解する。ただし、注射用水は溶液が等張とならないので使用しないこと。

一般名	メロペネム水和物 (下線部：第16版からの変更箇所)	ドリペネム水和物	パニペネム・ベタミプロン								
用法・用量に 関連する使 用上の注意	(1)腎障害のある患者では、次表を目安に本剤の投与量及び投与間隔を調節するなど、 <u>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]</u> Ccr*が 50mL/min 以下の腎障害患者(成人)の投与量、投与間隔の目安	1. 注射液の調製方法 (1)フィニバックス点滴用 0.25g (力価) 10mL 容量瓶、フィニバックス点滴静注用 0.5g (力価) 20mL 容量瓶 通常、生理食塩液 100mL を用いて、よく振盪して溶解する。注射用水は溶液が等張とならないため使用しないこと。また、L-システイン及びL-シスチンを含むアミノ酸製剤と配合すると、著しく力価が低下するので、配合しないこと。	本剤の使用にあたっては、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。[耐性菌の発現等を防ぐため。]								
	<table><tr><th>Ccr (mL/min)</th><th>投与量、投与間隔</th></tr><tr><td>26～50</td><td>1回あたりの投与量を減量せず 12時間毎に投与</td></tr><tr><td>10～25</td><td>1回あたりの投与量を 1/2 に減量し 12時間毎に投与</td></tr><tr><td>≤10</td><td>1回あたりの投与量を 1/2 に減量し 24時間毎に投与</td></tr></table>	Ccr (mL/min)		投与量、投与間隔	26～50	1回あたりの投与量を減量せず 12時間毎に投与	10～25	1回あたりの投与量を 1/2 に減量し 12時間毎に投与	≤10	1回あたりの投与量を 1/2 に減量し 24時間毎に投与	(2)フィニバックスキット点滴用 0.25g (力価) 溶解液（日局生理食塩液）部分を手で押して隔壁を開通させ、更に溶解液部分を繰り返し押しして薬剤を完全に溶解する。 （詳しい溶解方法については、キット製品の外袋及びカバーシートに記載の溶解操作方法を参照のこと。）
	Ccr (mL/min)	投与量、投与間隔									
	26～50	1回あたりの投与量を減量せず 12時間毎に投与									
10～25	1回あたりの投与量を 1/2 に減量し 12時間毎に投与										
≤10	1回あたりの投与量を 1/2 に減量し 24時間毎に投与										
※クレアチニンクリアランス 血液透析日には、透析終了後に投与すること。[本剤は血液透析又は血液ろ過により除去される。]	2. 高度の腎障害のある患者では、投与量を減らすか、投与間隔をあけるなど患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。腎機能障害患者への投与に際しては、下表を目安に投与量を調節すること。[「慎重投与」及び「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。											

一般名	メロペネム水和物 (下線部：第 16 版からの変更箇所)	ドリペネム水和物	パニペネム・ベタミプロン									
用法・用量に 関連する使 用上の注意		腎機能正常者の 1 日投与量に対応する Ccr 別の 1 日投与量の目安										
		<table><tr><td rowspan="2">Ccr (mL/min)</td><td colspan="4">腎機能正常者(70≦Ccr)の 1 日投与量に対応する 1 日投与量(力価)</td></tr><tr><td>0.25g×2 回</td><td>0.25g × 3 回</td><td>0.5g×3 回</td><td>1.0g×3 回</td></tr></table>		Ccr (mL/min)	腎機能正常者(70≦Ccr)の 1 日投与量に対応する 1 日投与量(力価)				0.25g×2 回	0.25g × 3 回	0.5g×3 回	1.0g×3 回
		Ccr (mL/min)			腎機能正常者(70≦Ccr)の 1 日投与量に対応する 1 日投与量(力価)							
				0.25g×2 回	0.25g × 3 回	0.5g×3 回	1.0g×3 回					
		50≦Ccr<70		0.25g×2 回	0.25g × 2 ～3 回	0.5g × 2 ～3 回	1.0g×2 回※1					
		30≦Ccr<50		0.25g×2 回	0.25g × 3 回 又は 0.5g ×2 回	0.5g×3 回						
		Ccr<30		0.25g×2 回※2		0.25g×3 回※2						
Ccr：クレアチニンクリアランス ※1：1.0g×3 回投与は避けることが望ましい。 ※2：低体重患者では安全性に留意し、慎重に投与すること。												
3. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。 4. 本剤の使用に際しては、投与開始後 3 日を目安として更に継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。												

一般名	メロペネム水和物 (下線部：第16版からの変更箇所)	ドリペネム水和物	パニペネム・ベタミプロン
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〔循環血流量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。〕 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。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)ドリペネムに関する注意 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しやすい体質を有する患者 3)高度の腎障害のある患者〔血中からの消失が遅延するので、投与量を減らすか、投与間隔をあけて使用すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）〕 4)肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。〕 5)経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。〕 6)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 7)てんかんの既往歴あるいは中枢神経障害を有する患者〔痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起りやすい。〕 (2)生理食塩液に関する注意 1)心臓、循環器系機能障害のある患者〔ナトリウムの負荷及び循環血流量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。〕 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。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)カルバペネム系、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障害が起りやすい。〕 (4)肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。〕 (5)経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。〕 (6)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

一般名	メロペネム水和物 (下線部：第16版からの変更箇所)	ドリペネム水和物	パニペネム・ベタミプロン
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、症状が発現したときには、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ときには、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。	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)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、他剤に切り替えるなど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。	2. 重要な基本的注意 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。 (1)事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。 (2)投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。 (3)投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

一般名	メロペネム水和物 (下線部：第 16 版からの変更箇所)	ドリペネム水和物	パニペネム・ベタミブロン																	
使用上の注意 (続き)	(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) <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。	3. 相互作用 併用禁忌 (併用しないこと) <table><tr><th>薬剤名等</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>バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発するおそれがある。</td><td>機序は不明</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	バルプロ酸ナトリウム デバケン、 バレリン、 ハイセレニン等	バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発するおそれがある。	機序は不明	3. 相互作用 併用禁忌 (併用しないこと) <table><tr><th>薬剤名等</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>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>肝臓において、本剤がバルプロ酸のグルクロン酸抱合代謝を亢進すると考えられている。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	バルプロ酸ナトリウム デバケン、 バレリン、 ハイセレニン等	バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。
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。																		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
バルプロ酸ナトリウム デバケン、 バレリン、 ハイセレニン等	バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発するおそれがある。	機序は不明																		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
バルプロ酸ナトリウム デバケン、 バレリン、 ハイセレニン等	バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。	肝臓において、本剤がバルプロ酸のグルクロン酸抱合代謝を亢進すると考えられている。																		
	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	4. 副作用 <成人> 承認時における安全性評価対象例 835 例中、副作用は 37 例 (4.4%) に認められた。主なものは、下痢 6 例 (0.7%)、発疹 5 例 (0.6%) であった。また、臨床検査値の異常変動は、検査を実施した安全性評価対象例 818 例中、195 例 (23.8%) に認められた。主なものは、ALT (GPT) 上昇 102 例/806 例 (12.7%)、AST (GOT) 上昇 78 例/807 例 (9.7%) であった。 重症・難治性感染症患者を対象とした 1 回 1.0g (力	4. 副作用 (本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。) 総症例 20,258 例中副作用 (臨床検査値異常を含む) が報告されたのは 2,119 例 (10.46%) で、その主なものは ALT (GPT) 上昇 (3.24%)、AST (GOT) 上昇 (2.97%)、好酸球増多 (1.13%)、ALP 上昇 (0.98%)、γ-GTP 上昇 (0.86%)、LDH 上昇 (0.82%) 等であった。[再審査終了時]																	

一般名	メロペネム水和物 (下線部：第16版からの変更箇所)	ドリペネム水和物	パニペネム・ベタミプロン
使用上の注意（続き）	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%) に認められた。主な副作用は ALT (GPT) 上昇 (26.9% : 14 例)、AST (GOT) 上昇 (17.3% : 9 例) 等であった。 小児の特定使用成績調査 1210 例中 173 例 (14.3%) に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は肝機能異常 (6.0% : 72 件)、AST (GOT) 上昇 (2.7% : 33 件)、ALT (GPT) 上昇 (2.6% : 31 件) 等であった。(再審査終了時) <u>化膿性髄膜炎の用法・用量変更時の国内臨床試験（成人）では臨床検査値の異常変動を含む副作用が 5 例中 5 例に認められた。主な副作用は肝機能障害 (4 例) 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。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。	価) 1 日 3 回投与による臨床試験の安全性評価対象例 101 例中、臨床検査値異常を含む副作用は 42 例 (41.6%) に認められた。主なものは、ALT (GPT) 上昇 14 例 (13.9%)、AST (GOT) 上昇 13 例 (12.9%)、γ-GTP 上昇 9 例 (8.9%)、下痢 9 例 (8.9%)、Al-P 上昇 7 例 (6.9%) であった。 <小児> 承認時における安全性評価対象例 107 例中、臨床検査値異常を含む副作用は 30 例 (28.0%) に認められた。主なものは、下痢 14 例 (13.1%)、血小板増多 6 例 (5.6%)、ALT (GPT) 上昇 6 例 (5.6%) 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 (0.1%未満) 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、	(1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー様症状 (頻度不明) : ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 偽膜性大腸炎 (0.1~1%未満) : 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合	(1) 重大な副作用 1) ショック (0.01%未満)、アナフィラキシー様症状 (頻度不明) : ショック、アナフィラキシー様症状 (不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等) を起こす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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 皮膚粘膜眼症候群 (頻度不明)、中毒性表皮壊死症 (頻度不明) : 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症

一般名	メロペネム水和物 (下線部：第16版からの変更箇所)	ドリペネム水和物	パニペネム・ベタミブロン
使用上の 注意(続き)	適切な処置を行うこと。 3) 劇症肝炎(頻度不明^{*1)})、肝機能障害(0.1~5%未満)、黄疸(0.1%未満) 劇症肝炎等の重篤な肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満) 観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 間質性肺炎、PIE症候群(0.1%未満) 観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 6) 痙攣、意識障害等の中枢神経症状(0.1%未満) 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎障害や中枢神経障害のある患者に起こりやすいので、投与する場合には注意すること。 7) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明^{*1)}) 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血(頻度不明^{*1)})、白血球減少、血小板減少(0.1%未満) 定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、	には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 3) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)：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) 急性腎不全(頻度不明)：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少(頻度不明)：汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群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。 7) 間質性肺炎(頻度不明)：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施し、間質性肺炎が疑われる場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。	(Lyell症候群)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 急性腎不全(0.1%未満)：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 痙攣(0.1%未満)、意識障害(0.01%未満)：痙攣、意識障害等の中枢神経症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に腎障害や中枢神経障害のある患者に起こりやすいので、投与する場合には注意すること。 5) 偽膜性大腸炎(0.1%未満)：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(初期症状：腹痛、頻回の下痢)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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 肝障害(0.1%未満)：劇症肝炎等の重篤な肝障害、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するなど適切な処置を行うこと。 7) 無顆粒球症(0.01%未満)、汎血球減少症(0.01%未満)、溶血性貧血(0.01%未満)：無顆粒球症、汎血球減少症、溶血性貧血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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 間質性肺炎(0.01%未満)、PIE症候群(頻度不明)：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE症候群が

一般名	メロペネム水和物 (下線部：第16版からの変更箇所)	ドリペネム水和物	パニペネム・ベタミブロン
使用上の 注意(続き)	適切な処置を行うこと。 9)血栓性静脈炎(頻度不明※1) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には 投与を中止し、適切な処置を行うこと。		あらわれることがあるので、このような症状が あらわれた場合には直ちに投与を中止し、副腎 皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこ と。
		(2)重大な副作用(類薬) 1)痙攣、意識障害：他のカルバペネム系抗生物質で、 痙攣、意識障害等の中中枢神経症状があらわれる ことが報告されているので、観察を十分に行い、 このような症状があらわれた場合には、直ちに 投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に腎 障害や中枢神経障害のある患者に起こりやすい ので、投与する場合には注意すること。 2)溶血性貧血：他のカルバペネム系抗生物質で、溶 血性貧血があらわれることが報告されているの で、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に 行い、異常が認められた場合には投与を中止し、 適切な処置を行うこと。 3)肺好酸球増加症(PIE症候群)：他のカルバペネ ム系抗生物質で、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X線異常、好酸球増多等を伴う肺好酸球増加症 (PIE症候群)があらわれることが報告されてい るので、観察を十分に行い、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)血栓性静脈炎：他のカルバペネム系抗生物質で、 血栓性静脈炎があらわれることが報告されてい るので、観察を十分に行い、異常が認められた 場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	(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にお いて、血栓性静脈炎があらわれることがある。

一般名	メロペネム水和物 (下線部：第16版からの変更箇所)				ドリペネム水和物					パニペネム・ベタミプロン			
使用上の 注意(続き)	(2)その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じて、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。				(3)その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。					(3)その他の副作用			
		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{※)}	種類/頻度	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
	過敏症 ^{※)}	発疹、発熱	蕁麻疹、紅斑、そう痒、発赤等	熱感	過敏症 ^{※)}		発疹	そう痒、発熱、発赤、蕁麻疹		過敏症 ^{※)}	発疹、発熱	そう痒、蕁麻疹	
	血液 ^{※)}	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		血液		顆粒球減少、血小板増多、好酸球増多	貧血(赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少)、血小板減少、好塩基球増多		血液 ^{※)}	貧血、好酸球増多、白血球減少、血小板増多、血小板減少	好塩基球増多、顆粒球減少	
	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		肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	LDH上昇、ALP上昇、γ-GTP上昇、LAP上昇、ビリルビン上昇			肝臓 ^{※)}	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇、LDH上昇、LAP上昇、肝機能障害	尿ウロビリノーゲン上昇、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		腎臓			BUN上昇	血清クレアチニン上昇	腎臓	BUN上昇、血清クレアチニン上昇	クレアチニンクリアランス低下	
	消化器	下痢	嘔気、嘔吐、腹痛	食欲不振	消化器		下痢	嘔気、嘔吐、胃不快感、腹痛	食欲不振	消化器	下痢、嘔気	嘔吐、食欲不振	
	菌交代症		口内炎、カンジダ症	カンジダ症	菌交代症					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)		精神神経系			しびれ感、振戦		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	ミオクローヌス、せん妄	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	その他 ^{※)}		浮腫、頭痛	

注 1) 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。
 注 2) 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：第16版からの変更箇所)				ドリペネム水和物					パニペネム・ベタミブロン	
使用上の 注意(続き)			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、注射部位反応 (炎症、疼痛、硬結 等)						炎、食欲不振、 神経炎 等)		
					その他		血清カリ ウム上昇	頭痛、倦怠感、 ほてり、注射 部位血管痛	電解質異常 (血清カリ ウム、血清ナ トリウム、血 清クロール)		
	発現頻度は承認時までの臨床試験及び市販後の調査の結果に基づく。 ※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。				注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。						
	5.高齢者への投与 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。				5.高齢者への投与 (1) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、高齢者では一般に生理機能が低下していることが多いので、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (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。					5.高齢者への投与 高齢者とそれ以外の成人では副作用に差がみられなかったが、高齢者には次の点に注意して投与すること。 (1) 本剤は腎排泄型薬剤であるので、高齢者では血中濃度が高く推移する傾向にある。 (2) 類薬で、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との報告がある。	
	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。〕				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回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 投与中は授乳を避けさせること。〔動物試験(ラット)で母乳中へ移行することが報告されている。〕					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回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕	
	7.小児等への投与 低出生体重児、新生児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〕				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。〔使用経験がない。〕					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。	

一般名	メロペネム水和物 (下線部：第16版からの変更箇所)	ドリペネム水和物	パニペネム・ベタミプロン
使用上の注意(続き)	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。	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。	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。 (3)ウロビリノーゲンの測定では、本剤が採尿後時間の経過とともに茶色に着色し、測定に影響を及ぼす可能性があるため3時間以内に測定すること。
	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とき、本剤の残存力価が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。	9.適用上の注意 (1)投与経路：本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。 (2)調製方法：通常、生理食塩液 100mL を用いて、よく振盪して溶解する。注射用水は溶液が等張とならないため使用しないこと。また、L-システイン及びL-シスチンを含むアミノ酸製剤と配合すると、著しく力価が低下するので、配合しないこと。 (3)調製時 1)調製後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも日局生理食塩液に溶解した場合、室温保存では8時間以内に、冷蔵庫保存では24時間以内に使用すること。〔取扱い上の注意〕の項参照) 2)キット製品の場合は残液は決して使用しないこと。	9.適用上の注意 調製後：溶解後は速やかに使用すること。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。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも室温保存で6時間以内に使用すること。
	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		10.その他の注意 (1)本剤投与患者において、パニペネムが分解され、尿が茶色を呈することがある。 (2)本剤の配合剤であるパニペネムで、モルモット皮下投与のみにPCA反応と全身アナフィラキシー反応に陽性例が認められた。

一般名	メロペネム水和物 (下線部：第 16 版からの変更箇所)	ドリペネム水和物	パニペネム・ベタミプロン
使用上の 注意 (続き)	静脈内投与試験では、500mg/kg 及び 1000mg/kg ともに腎毒性を示唆する所見は認められなかった。カニクイザルの 7 日間静脈内投与試験では、180mg/kg 及び 500mg/kg で投与初期に一過性の尿中酵素活性値 (ALP、 γ -GTP、NAG) の増加が認められ、また 500mg/kg では尿細管障害像が認められた。 (3)ラットの 3 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。		
改訂年月日	2013 年 8 月改訂第 16 版を変更した。	2012 年 5 月改訂 (第 12 版)	2011 年 10 月改訂 (第 10 版)

以上

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号

876139

処方せん医薬品^注

カルバペネム系抗生物質製剤

日本薬局方 注射用メロペネム

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

	点滴用バイアル 0.25g	点滴用バイアル 0.5g	点滴用キット 0.5g
承認番号	21900AMX01780	21900AMX01781	21900AMX01782
薬価取裁	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	2013年4月		
再評価結果	2004年9月		
効能追加	2010年1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	
	キット	
剤形	上室 注射用メロペネム (用時溶解・粉末)	下室 生理食塩液 (溶解液)
有効成分・含量	1キット中メロペネム水和物 0.5g(力価)	—
添加物	乾燥炭酸ナトリウム 104mg	—
溶解液・含量	—	生理食塩液100mL (100mL中 塩化ナトリウム 0.9g含有)
性状	白色～淡黄色の結晶性の粉末の注射用製剤	無色澄明の注射液

生理食塩液に溶解後のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

単位/容量	pH	浸透圧比※
0.25g(力価)/100mL	6.7～8.7	約1
0.5g(力価)/100mL		
1g(力価)/100mL		
2g(力価)/100mL		

※ 生理食塩液に対する比

■効能・効果

1. 一般感染症

〈適応菌種〉

メロペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌属、腸球菌属、髄膜炎菌、モラクセラ(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、シュドモナス属、緑膿菌、パークホルデルシア・セバシア、バクテロイデス属、プレボテラ属

〈適応症〉

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

2. 発熱性好中球減少症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

発熱性好中球減少症

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

■用法・用量

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

1. 一般感染症

○化膿性髄膜炎以外の一般感染症

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

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

○化膿性髄膜炎

通常、成人にはメロペネムとして、1日6g(力価)を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。

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。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。ただし、成人における1日用量6g(力価)を超えないこととする。

2. 発熱性好中球減少症

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

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1)腎障害のある患者では、次表を目安に本剤の投与量及び投与間隔を調節するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「慎重投与」、「薬物動態」の項参照〕

Ccr※が50mL/min以下の腎障害患者(成人)の投与量、投与間隔の目安

Ccr(mL/min)	投与量、投与間隔
26～50	1回あたりの投与量を減量せず 12時間毎に投与
10～25	1回あたりの投与量を1/2に減量し 12時間毎に投与
<10	1回あたりの投与量を1/2に減量し 24時間毎に投与

※クレアチニンクリアランス
血液透析日には、透析終了後に投与すること。〔本剤は血液透析又は血液ろ過により除去される。〕

- (2)本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)メロペネム水和物に関する注意
- 1)カルバペネム系、ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 2)本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起しやすいつ体制質を有する患者
 - 3)高度の腎障害のある患者〔痙攣、意識障害等の中樞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樞神経障害を有する患者〔痙攣、意識障害等の中樞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**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、症状が発現したときには、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

- れないときには、他剤に切り替える等適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き症状の改善等から判断し、**漫然と長期の投与を行わないこと。**
- (5)患者の状態などから判断して、7日以上にわたって本剤を投与する場合には、その理由を常時明確にし、発疹の出現や肝機能異常等の副作用に留意し、漫然とした継続投与は行わないこと。
- (6)AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇があらわれることがあるので、**1週間以上の使用に際しては、必ず肝機能検査を実施すること。**
- (7)発熱性好中球減少症の治療においては以下のことに注意すること。
- 1)本剤は、好中球減少症でありかつ発熱が認められた場合に限定して使用すること。〔「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照〕
 - 2)好中球数、発熱の回復が認められた場合には、本剤の投与中止を考慮すること。
 - 3)腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに本剤の投与を中止すること。

3. 相互作用

併用禁忌(併用しないこと)

薬 剤 名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム 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%)に認められた。主な副作用はALT(GPT)上昇(26.9%：14例)、AST(GOT)上昇(17.3%：9例)等であった。
小児の特定使用成績調査1210例中173例(14.3%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は肝機能異常(6.0%：72件)、AST(GOT)上昇(2.7%：33件)、ALT(GPT)上昇(2.6%：31件)等であった。(再審査終了時)
化膿性髄膜炎の用法・用量変更時の国内臨床試験(成人)では臨床検査値の異常変動を含む副作用が5例中5例に認められた。主な副作用は肝機能障害(4例)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(0.1%未満)
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) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明※1)
観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血(頻度不明※1)、白血球減少、血小板減少(0.1%未満)
定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 血栓性静脈炎(頻度不明※1)
観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明※1)
過敏症※2)	発疹、発熱	蕁麻疹、紅斑、そう痒、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、注射部位反応(炎症、疼痛、硬結等)	ミオクロヌス、せん妄

発現頻度は承認時までの臨床試験及び市販後の調査の結果に基づく。

※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現れやすい。
- (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。〕¹⁾

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とき、本剤の残存力価が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及び1000mg/kgともに腎毒性を示唆する所見は認められなかった。カニクイザルの7日間静脈内投与試験では、180mg/kg及び500mg/kgで投与初期に一過性の尿中酵素活性値(ALP、γ-GTP、NAG)の増加が認められ、また500mg/kgでは尿管細管障害像が認められた。
- (3) ラットの3ヵ月静脈内亜急性毒性試験において、AST(GOT)活性の上昇が雌の120mg/kg以上の投与で認められた。また、6ヵ月慢性毒性試験ではAST(GOT)及びALT(GPT)上昇が雌の240mg/kg以上の投与で認められた。

■薬物動態

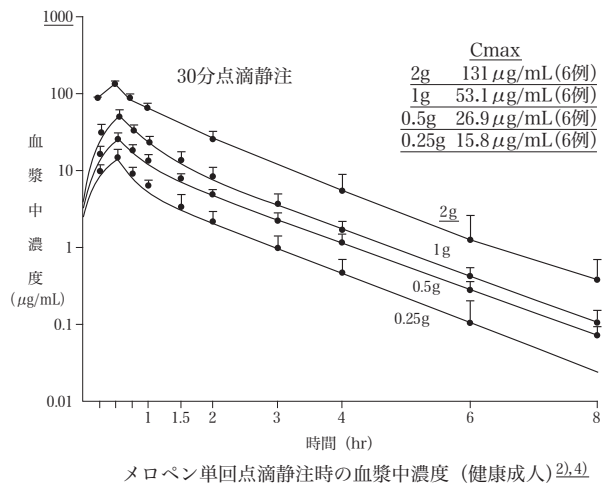
1. 血中濃度

健康成人に30分点滴静注した場合の薬物動態パラメータは次表のとおりであり、血漿中濃度は投与量に依存して推移した。健康成人において連続投与時の体内動態は単回投与時とほとんど同等であり、蓄積性は認められなかった。^{2)～4)}

健康成人における薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (μg・hr/mL)	CL _T ※1) (L/hr)	CL _R ※2) (L/hr)
0.25g (6例) ²⁾	15.8	0.98	16.3	16.27	9.60
0.5g (6例) ²⁾	26.9	1.03	33.9	14.88	9.44
1g (6例) ²⁾	53.1	1.02	58.0	17.46	10.50
2g (6例) ⁴⁾	131	0.92	170	12.01	測定せず

※1) 血漿クリアランス ※2) 腎クリアランス



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

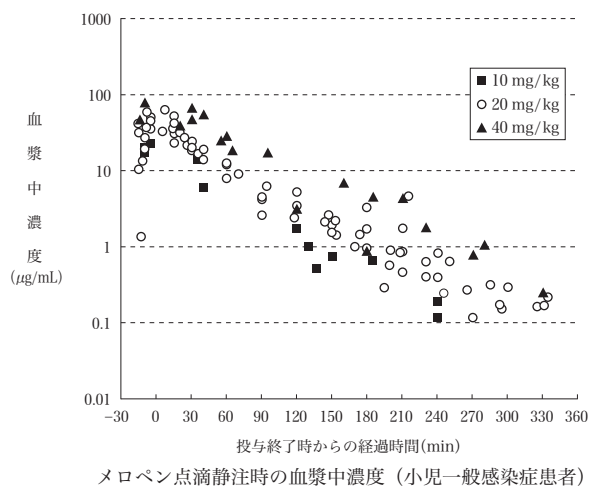
パラメータ	推定値 ± 標準偏差	CV %
クリアランス (L/hr/kg)	0.428 ± 0.0151	—
中心コンパートメントの分布容積 (L/kg)	0.287 ± 0.0181	—
コンパートメント間クリアランス (L/hr/kg)	0.0452 ± 0.0203	—
末梢コンパートメントの分布容積 (L/kg)	0.0537 ± 0.0127	—
クリアランスの個体間変動	0.0229 ± 0.00812	15.2
個体内変動	0.0975 ± 0.0214	32.0

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		
	C _{max} (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



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%³⁾であった。

3. 組織内移行

喀痰、⁶⁾ 肺組織、⁷⁾ 胆汁、胆のう、⁸⁾ 腹腔内滲出液、⁹⁾ 髄液^{5,10)}等に良好な移行を示した。

4. 腎障害時の血中濃度、尿中排泄

腎障害のある患者に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。¹¹⁾ また、海外においても同様の結果が得られている。^{12～14)} 従って、本剤を腎障害のある患者に投与する場合には、投与量、投与間隔の適切な調節が必要である。

腎障害のある患者における薬物動態パラメータ¹¹⁾

C _{cr} ^{※1)} (mL/min)	T _{1/2} (hr)	AUC (µg·hr/mL)	CL _t ^{※2)} (L/hr)	CL _r ^{※3)} (L/hr)
≥50 (4例)	1.54	36.6	14.64	7.61
30～50 (4例)	3.36	74.6	7.67	2.78
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

健康成人及び腎障害のある患者における薬物動態パラメータ (外国人)¹⁴⁾

C _{cr} ^{※1)} (mL/min)	T _{1/2} (hr)	AUC (µg·hr/mL)	CL _t ^{※2)} (L/hr)	CL _r ^{※3)} (L/hr)
≥80 (6例)	1.05	36	15.30	11.58
30～80 (10例)	1.93	88	6.50	4.37
2～30 (10例)	5.22	179	3.39	1.24
≤2 (6例)	9.73	360	1.52	測定せず

※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試験成績の概要は次表のとおりであり、その総有効率は、82.7% (1501例/1816例)であった。

疾患別臨床効果

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

国内で実施された化膿性髄膜炎患者 (成人5例) を対象とした臨床試験成績の概要は次表のとおりであった。また、細菌学効果は、投与終了時及び投与終了8日目のいずれも「消失」であった。¹⁰⁾

化膿性髄膜炎の臨床効果

臨床効果	有効例数※	
	投与終了時	投与終了8日目
	5/5	5/5

※ 投与開始時から化膿性髄膜炎に伴う症状や所見の改善が認められ、髄液糖濃度 (又は髄液糖/血糖比) の上昇及び髄液細胞数の減少が認められた場合を「有効」と判定した。治験薬投与終了後から投与終了8日目までの間に他の抗菌薬を使用した場合も評価対象とした。5例中3例はバンコマイシンが併用され、5例中5例は副腎皮質ステロイドが併用された。

(2)小児

国内で実施された臨床試験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。⁵⁾

疾患別臨床効果

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

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

疾患別臨床効果

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

2. 発熱性好中球減少症

国内で実施された発熱性好中球減少症患者(成人及び小児)を対象とした臨床試験成績の概要は次表のとおりであった。¹⁵⁾

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	(-)	3/6	(-)

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

■薬効薬理

1. 抗菌作用

グラム陽性菌、グラム陰性菌及び嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を示し、その作用は殺菌的である。特に、グラム陰性菌に対する抗菌力が強く、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵性グラム陰性菌に対しても優れた抗菌活性を示す。種々のグラム陽性・陰性菌により産生されるβ-ラクタマーゼに対しても安定である。また、従来のカルバペネム系抗生物質とは異なり、ヒトの腎デヒドロペプチダーゼ-Iに安定である。^{16~26)}

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。¹⁷⁾

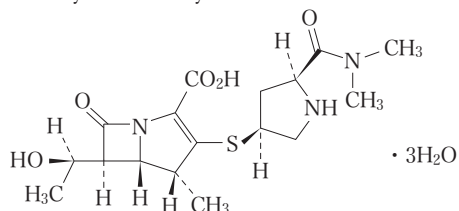
■有効成分に関する理化学的知見

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： $C_{17}H_{25}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ (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。炭酸水素ナトリウム試液に溶ける。

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)注射液の調製法

1)バイアル

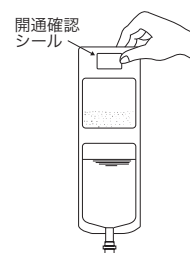
通常0.25g～2.0g(力価)当たり100mL以上の日局生理食塩液等に溶解する。ただし、注射用水は等張にならないので使用しないこと。

2)キット

添付の生理食塩液100mLにて用時溶解する。

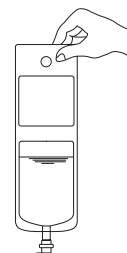
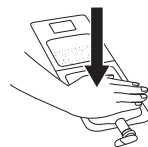
(溶解操作方法)

- ①使用直前に外袋を開封する。 ②本品を展開する。



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

- ④溶解を確認する。開通確認シールをはがす。



(2)キットでは、下記の点に注意すること。

- 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。
- 次の場合には使用しないこと。
 - 外袋が破損しているときや溶解液が漏出しているとき。
 - 隔壁の開通前に抗生物質が溶解しているとき。
 - 抗生物質が変色しているときや、薬剤溶解前に溶解液が着色しているとき。
- 容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

(3)主な輸液との配合変化

0.5g バイアル製剤を、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ で主な輸液に溶解したとき、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
果糖注射液5 %	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
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号輸液	500	6
フルトラクト注	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

メロペン点滴用バイアル0.25g：10バイアル
メロペン点滴用バイアル0.5g　：10バイアル
メロペン点滴用キット0.5g　　：10キット

■主要文献

1) 射場一彦^{ほか}：Chemotherapy, 40(S-1)：132, 1992.
2) 中島光好^{ほか}：Chemotherapy, 40(S-1)：258, 1992.
3) 大日本住友製薬資料：第I相3g反復投与試験
4) 大日本住友製薬資料：第I相6g反復投与試験
5) 豊永義清^{ほか}：日本化学療法学会雑誌, 51(12)：762, 2003.
6) 山崎　透^{ほか}：Chemotherapy, 40(S-1)：432, 1992.
7) 本田芳宏^{ほか}：Chemotherapy, 40(S-1)：302, 1992.
8) 由良二郎^{ほか}：Chemotherapy, 40(S-1)：520, 1992.
9) 小野成夫^{ほか}：Chemotherapy, 40(S-1)：500, 1992.
10) 大日本住友製薬資料：第III相6g髄膜炎国内臨床試験
11) Chimata, M. et al.：Antimicrob. Agents Chemother., 37(2)：229, 1993.
12) Christensson, B.A. et al.：Antimicrob. Agents Chemother., 36(7)：1532, 1992.
13) Leroy, A. et al.：Antimicrob. Agents Chemother., 36(12)：2794, 1992.
14) Leroy, A. et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol., 42(5)：535, 1992.
15) 今城健二^{ほか}：Jpn. J. Antibiotics, 65(4)：271, 2012.
16) 深澤万左友^{ほか}：Chemotherapy, 40(S-1)：74, 1992.
17) 住田能弘^{ほか}：Chemotherapy, 40(S-1)：90, 1992.
18) 出口浩一^{ほか}：Jpn. J. Antibiotics, 49(2)：175, 1996.
19) 鈴木由美子^{ほか}：Jpn. J. Antibiotics, 52(12)：695, 1999.
20) 鈴木由美子^{ほか}：Jpn. J. Antibiotics, 54(4)：145, 2001.
21) 金澤勝則^{ほか}：日本化学療法学会雑誌, 52(1)：1, 2004.
22) 山口恵三^{ほか}：Jpn. J. Antibiotics, 57(1)：70, 2004.
23) 山口恵三^{ほか}：Jpn. J. Antibiotics, 58(6)：655, 2005.
24) 山口恵三^{ほか}：Jpn. J. Antibiotics, 60(6)：344, 2007.
25) 山口恵三^{ほか}：Jpn. J. Antibiotics, 64(2)：53, 2011.
26) 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
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター
TEL 0120-034-389

製造販売元
大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

メロペネム水和物

製造販売承認事項一部変更承認申請

[化膿性（細菌性）髄膜炎 用量変更 6 g/日]

CTD 第 1 部

1.8 効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）

の設定根拠

（改訂版）

大日本住友製薬株式会社

目次

目次	2
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.....	3
2. 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	4
2.1 用法・用量（案）	4
2.2 用法・用量（案）の設定根拠.....	5
2.2.1 成人における用法・用量（案）について.....	5
2.2.2 小児における用法・用量（案）について.....	7
2.2.3 「用法・用量」の項に記載されている「さらに、本剤の投与期間は、原則 14 日以内とすること。」の削除について.....	8
3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	9
4. 参考文献	18

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、シュールドモナス属、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

2. 発熱性好中球減少症

〔添付文書（第16版）より〕

本申請の効能・効果（案）では適応菌種及び適応症に現行の添付文書（第16版）からの変更はない。

1.2 効能・効果（案）の設定根拠

本申請は一般感染症のうち、成人の化膿性髄膜炎に対して1回2g、1日3回投与による治療を可能とすることを目的とするものである。

よって、本申請では効能・効果に変更はない。

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

○化膿性髄膜炎以外の一般感染症

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

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

○化膿性髄膜炎

通常、成人にはメロペネムとして、1 日 6g（力価）を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。

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。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。ただし、成人における 1 日用量 6g（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 16 版）からの変更箇所]

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) 通常用量について

化膿性(細菌性)髄膜炎の治療では、他臓器の細菌感染症と異なり、血液脳関門による抗菌薬の髄液移行性の制限や、髄液中では免疫グロブリン及び補体が乏しいことによる宿主感染防御能が弱いことが特殊性として挙げられる。抗菌薬の組織移行性は、血液と比べて髄液へは不良であること、炎症時の髄液への薬剤移行メカニズムの詳細は不明であること、個体差が大きいことが知られている。化膿性髄膜炎は早期に適切に治療しなければ予後が不良となるため、早期に推定原因菌の MIC を超える抗菌薬の髄液中濃度を確保することが望ましい。したがって、化膿性髄膜炎の治療では抗菌薬の髄液中濃度を十分かつ急速に上げて維持することが必要であり、そのためには抗菌薬の1回の投与量を忍容性の確認された範囲で最大にする必要があると考える。

化膿性髄膜炎の診療に関する国内外のガイドライン^{文献1), 2), 3)}や海外の主な成書^{文献4)}では、化膿性髄膜炎に対する MEPM の1日用量は6g(1回2g、1日3回)が推奨されている。また、日本化学療法学会 未承認薬検討委員会 高用量メロペネム検討部会が MEPM 高用量投与の使用実態と医療ニーズを調査した結果^{文献5)}、化膿性髄膜炎に対する1日3g以上の使用実態及び1日6gの高い医療ニーズが確認された。

成人の化膿性髄膜炎患者を対象とした国内試験髄膜炎 6g(D0605003)では、MEPM 1日6g投与により一定の髄液移行性が確認され、いずれの測定時点でも髄液中 MEPM 濃度は分離された原因菌の MIC を超えた。1名で投与開始 1.97 時間後の髄液中濃度が 0.269 µg/mL と他の被験者よりも低かったが、この被験者で分離された原因菌の MIC を超えた(2.5.3.1.2 参照)。髄液中 MEPM 濃度は、ほとんどの測定時点で化膿性髄膜炎の原因菌として分離頻度が高い *Streptococcus pneumoniae* や *Haemophilis influenzae* などの MIC₉₀ (2009 年の全国感受性サーベイランス結果)を超えた(2.5.3.2 参照)。また、髄液中濃度はこれらの耐性菌の MIC₉₀ も概ね超えた。血漿中 MEPM 濃度と MEPM の MIC 分布(2009 年の全国感受性サーベイランス結果)を基に実施した PK-PD 解析では、髄液への移行性が低いことを考慮して %T>MIC の目標値をより高く設定した場合でも、MEPM 1日6g投与は化膿性髄膜炎で分離頻度の高い *S. pneumoniae* や *H. influenzae* などに対して高い達成確率を示した(2.7.2.2.3 参照)。

以上のように、MEPM 1日6g投与により一定の髄液移行性が確認されたが、一部の被験者で髄液中濃度が低かったこと、患者の炎症の程度により髄液移行性が異なること、*Pseudomonas aeruginosa* など MEPM の MIC が高い菌が原因菌になり得ること、化膿性髄膜炎は早期に適切に治療しなければ予後不良となる重症感染症であることを考慮すると、成人の化膿性髄膜炎に対する MEPM の通常用量は1日6gにする必要があると考えた。

(2) MEPM 1 日 6 g 投与の有効性

国内試験髄膜炎 6 g では、投与終了（又は中止）時及び事後観察時の臨床効果は全被験者（5/5 名）で有効であった。細菌学的効果では、菌種を問わず、投与終了（又は中止）時まで分離された原因菌はいずれも髄液から消失した（5/5 名）（2.5.4.2.2 及び 2.5.4.2.3 参照）。また、海外で化膿性髄膜炎患者を対象として実施された海外試験髄膜炎 1 及び 2（3591IL/0020、3591IL/0021）で MEPM が 1 日 6 g 投与された成人（16 歳以上）でも臨床効果は全被験者（8/8 名）で有効であった。細菌学的効果では、菌種を問わず、分離された原因菌はいずれも消失した（8/8 名）（2.5.4.2.2 及び 2.5.4.2.3 参照）。更に、被験者数は限られるものの、国内の公表論文及び学会抄録でも化膿性髄膜炎に対する MEPM 1 日 6 g 投与の有効性が示されている（2.5.4.5 参照）。

(3) MEPM 1 日 6 g 投与の安全性

1) 高用量及び長期投与に伴う新たな副作用

健康成人を対象とした国内試験 6 g 反復（D0605001）で多く認められた消化器系の副作用（「腹部不快感」、「胃食道逆流性疾患」、「悪心」及び「嘔吐」）について、MEPM が 1 回 2 g 又は 1 日 6 g 投与された健康成人を対象とした海外試験、及び MEPM が 1 日 6 g 投与された患者を対象とした国内外の臨床試験で、消化器系の副作用の発現割合は既承認用量と比べて高くなかった（2.5.5.6.3 参照）。また、発熱性好中球減少症（Febrile neutropenia; FN）患者を対象に MEPM 1 日 3 g 投与で実施された国内試験 FN（D0603002）で比較的発現割合が高かった「下痢」及び「発疹」[それぞれ 4.0%（4/101 名）] は、国内試験髄膜炎 6 g では「下痢」は認められず、中等度の「発疹」が 5 名中 1 名に認められた（2.5.5.6 参照）。

国内試験髄膜炎 6 g ではいずれの被験者も 14 日以上 MEPM が投与されたが、ほとんどの副作用は MEPM の投与 14 日以内に発現しており、投与 15 日以降に悪化した事象はなかった（2.5.5.8 参照）。国内試験 6 g 反復で多く認められた消化器系の副作用は、国内試験髄膜炎 6 g で「嘔吐」が 1 名に認められたが、14 日以内の発現であった。なお、投与 15 日以降に新たに発現した「注射部位紅斑」及び「血中アルカリホスファターゼ増加」（いずれも 1/5 名）はいずれも軽度であった。

2) 肝胆道系の副作用

国内試験髄膜炎 6 g では肝胆道系障害のうち「肝機能異常」が 5 名中 4 名に認められ、既承認用量と比べて発現割合が増加する可能性が示唆されたが、いずれも非重篤で投与中止に至った事象はなく、無処置又は対症療法で回復した（2.5.5.6.1 参照）。また、ALT 及び AST の上昇は「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 2（AST、ALT いずれも「100 IU/L 以上 500 IU/L 未満」）以内であった（2.7.4.3.2 参照）。なお、海外で成人の化膿性髄膜炎又は嚢胞性線維症患者を対象に MEPM が 1 日 6 g 投与された臨床試験での肝機能に関する副作用発現割合は、国内で MEPM が 1 日 3 g 投与された国内試験 FN の発現割合と比べて高くはなかった（2.5.5.6.1 参照）。

3) 中枢神経系の副作用

カルバペネム系抗菌薬で問題になる副作用として痙攣などの中枢神経毒性があるが、国内試験髄膜炎 6 g を含め国内外で MEPM を 1 日 6 g 投与した臨床試験では、痙攣などの中枢神経系の副作用は認められなかった (2.5.5.6.2 参照)。

MEPM は他のカルバペネム系抗菌薬と比べて痙攣のリスクが低く、海外での臨床試験をまとめた約 6000 名の安全性評価に関する総説^{文献⁹}では、中枢神経系などの副作用発現割合はイミペネム/シラスタチンと比べて低く、中枢神経系に対する高い安全性が確認されている (2.5.1.3.2 参照)。

これらのことより、国内の化膿性髄膜炎患者に MEPM を 1 日 6 g 投与したときの安全性は、国内で承認されている投与方法と比較して大きく異なるものではないと考えられた。

以上(1)～(3)より、本剤の成人の化膿性髄膜炎に対する用法・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 6g (力価) を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。

2.2.2 小児における用法・用量 (案) について

一般感染症に対する小児用量申請の際には、化膿性髄膜炎を含む各種細菌感染症患者を対象とした国内試験小児 (D0602001) の用量は体重当たりで設定し、1 回 10、20 又は 40 mg/kg、上限は 1 回 2 g、1 日 3 回とした。その結果より、1 日 6 g (1 回 2 g、1 日 3 回) 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 日用量の上限が 2 g であることを考慮し、小児用量の上限を 1 日 2 g と設定した。その後、FN の効能追加の際に、FN については成人の用量に合わせて用量の上限が 1 日 3 g に引き上げられ、一般感染症についても用量上限変更申請を行い、1 日 3 g が上限となっている。

本申請では小児を対象とした臨床試験を実施していないが、国内試験小児での化膿性髄膜炎患者に対する MEPM の用量は全被験者で 1 日 120 mg/kg であったこと及び下記理由により、小児の化膿性髄膜炎に対する MEPM の通常用量は 1 日 120 mg/kg にすべきと考える。

- 国内試験小児で、MEPM が 1 回 40 mg/kg、1 日 120 mg/kg 投与された化膿性髄膜炎患者 5 名での投与終了 (又は中止) 時の臨床効果及び細菌学的効果は全被験者で有効であった (2.7.3.2.2.1 参照)。
- 国内外で MEPM が 1 日 120 mg/kg 投与された臨床試験で、安全性に大きな問題はないと考えられた (2.7.4.2.1.1.2.2 参照)。
- 血液脳関門の炎症状態などにより、MEPM の髄液移行性が変動する。
- 化膿性髄膜炎では MEPM の MIC が高い菌が原因菌になる場合がある。
- 化膿性髄膜炎は早期に適切に治療しないと予後不良となりやすい重症感染症である。

- 化膿性髄膜炎の診療に関する国内外のガイドライン^{文献 2), 3)}での小児に対する MEPM の推奨用量は 1 日 120 mg/kg である。

以上より、本剤の小児の化膿性髄膜炎に対する用法・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 120mg（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・症状に応じて適宜減量する。ただし、成人における 1 日用量 6g（力価）を超えないこととする。
--

2.2.3 「用法・用量」の項に記載されている「さらに、本剤の投与期間は、原則 14 日以内とすること。」の削除について

国内試験髄膜炎 6 g での投与期間は 5 例中 4 例で 14 日を超えており（表 2.5.4.2.1-1 参照）、化膿性髄膜炎には 14 日を超えた治療が必要な場合があることが示唆された。また、化膿性髄膜炎の診療に関する国内外のガイドライン^{文献 1), 2), 3)}では、抗菌薬の投与期間が長期に及ぶことが記載されている。

国内試験髄膜炎 6 g の同一被験者で 14 日以内に発現した副作用と 14 日を超えて発現した副作用を比較したところ、14 日を超えた安全性に大きな問題はないと考えられた。また、現時点で市販後の安全性情報を含めて、14 日を超える長期投与が、問題となるような安全性上のリスク増大につながるという情報はない。

以上より、「さらに、本剤の投与期間は、原則 14 日以内とすること。」は削除することとした。

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16版）からの変更箇所	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 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/mm ³ 未満の場合、又は1000/mm ³ 未満で500/mm ³ 未満に減少することが予測される場合 (2) 発熱性好中球減少症の患者への本剤の使用は、国内外のガイドライン等を参照し、本疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ実施すること。 (3) 発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与前に血液培養等の検査を実施すること。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。 (4) 発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与の開始時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定すること。	【効能・効果に関連する使用上の注意】 現行どおり。

使用上の注意 (案) 〔下線部：添付文書（第16版）からの変更箇所〕	設定根拠								
用法・用量に関連する使用上の注意 (1) 腎障害のある患者では、次表を目安に本剤の投与量及び投与間隔を調節するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「慎重投与」、「薬物動態」の項参照〕 <u>Ccr*が 50mL/min 以下の腎障害患者(成人)の投与量、投与間隔の目安</u> <table border="1" data-bbox="256 607 932 952"> <thead> <tr> <th>Ccr (mL/min)</th><th>投与量、投与間隔</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>26～50</td><td>1回あたりの投与量を減量せず 12時間毎に投与</td></tr> <tr> <td>10～25</td><td>1回あたりの投与量を 1/2 に減量し 12時間毎に投与</td></tr> <tr> <td>≤10</td><td>1回あたりの投与量を 1/2 に減量し 24時間毎に投与</td></tr> </tbody> </table> ※クレアチニンクリアランス 血液透析日には、透析終了後に投与すること。〔本剤は血液透析又は血液ろ過により除去される。〕 (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。	Ccr (mL/min)	投与量、投与間隔	26～50	1回あたりの投与量を減量せず 12時間毎に投与	10～25	1回あたりの投与量を 1/2 に減量し 12時間毎に投与	≤10	1回あたりの投与量を 1/2 に減量し 24時間毎に投与	【用法・用量に関連する使用上の注意】 130311 付照会事項 07 回答、 130731 付照会事項 28 回答、 131015 付照会事項 33②回答 に基づき変更した。
Ccr (mL/min)	投与量、投与間隔								
26～50	1回あたりの投与量を減量せず 12時間毎に投与								
10～25	1回あたりの投与量を 1/2 に減量し 12時間毎に投与								
≤10	1回あたりの投与量を 1/2 に減量し 24時間毎に投与								
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。〕	【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16版）からの変更箇所〕	設定根拠
(2) 生理食塩液に関する注意（キットでは生理食塩液 100 mL 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。〕	

使用上の注意 (案) 〔下線部、添付文書(第16版)からの変更箇所〕	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、症状が発現したときには、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ときには、他剤に切り替える等適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き症状の改善等から判断し、漫然と長期の投与を行わないこと。 (5) 患者の状態などから判断して、7 日以上にわたって本剤を投与する場合には、その理由を常時明確にし、発疹の出現や肝機能異常等の副作用に留意し、漫然とした継続投与は行わないこと。 (6) AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇があらわれることがあるので、1 週間以上の使用に際しては、必ず肝機能検査を実施すること。 (7) 発熱性好中球減少症の治療においては以下のことに注意すること。 1) 本剤は、好中球減少症でありかつ発熱が認められた場合に限定して使用すること。〔「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照〕 2) 好中球数、発熱の回復が認められた場合には、本剤の投与中止を考慮すること。 3) 腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに本剤の投与を中止すること。	<第2項 重要な基本的注意> 現行どおり。

使用上の注意（案） 〔下線部：添付文書（第16版）からの変更箇所〕		設定根拠					
3. 相互作用		<第3項 相互作用> 現行どおり。					
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。
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		<第4項 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%）に認められた。主な副作用は ALT（GPT）上昇（26.9%：14 例）、AST（GOT）上昇（17.3%：9 例）等であった。 小児の特定使用成績調査 1210 例中 173 例（14.3%）に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は肝機能異常（6.0%：72 件）、AST（GOT）上昇（2.7%：33 件）、ALT（GPT）上昇（2.6%：31 件）等であった。（再審査終了時） <u>化膿性髄膜炎の用法・用量変更時の国内臨床試験（成人）では臨床検査値の異常変動を含む副作用が 5 例中 5 例に認められた。主な副作用は肝機能障害（4 例）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。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。		国内第Ⅲ相治験（国内試験髄膜炎 6g：D0605003）で発現した副作用の集計結果を追記した。					

使用上の注意(案) 〔下線部：添付文書(第16版)からの変更箇所〕	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 (0.1%未満) 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) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明※¹⁾) 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血 (頻度不明※¹⁾)、白血球減少、血小板減少 (0.1%未満) 定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9) 血栓性静脈炎 (頻度不明※¹⁾) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 ＜別紙に記載＞ (頻度表の「カンジダ症」及び「注射部位反応 (炎症、疼痛、硬結等)」を頻度不明の列から 0.1%未満の列に移動。)	(1) 重大な副作用 現行どおり。 (2) その他の副作用：頻度表 国内第 III 相治験 (国内試験髄膜炎 6g : D0605003) で発現した副作用の発現件数を累積集計し、発現頻度を更新した。

使用上の注意 (案) 〔下線部・添付文書 (第 16 版) からの変更箇所〕	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。 0.5 g バイアル製剤を、25±2℃で主な輸液に溶解したとき、本剤の残存力価が 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16版）からの変更箇所〕	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、500 mg/kg 及び 1000 mg/kg とともに腎毒性を示唆する所見は認められなかった。カニクイザルの7日間静脈内投与試験では、180 mg/kg 及び 500 mg/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 500 mg/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120 mg/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240 mg/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>

(2)その他の副作用

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

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明※1)
過敏症※2)	発疹	蕁麻疹、紅斑、そう痒、発熱、発赤等	熱感
血液※2)	顆粒球減少、好酸球増多、血小板減少又は増多、赤血球減少、ヘモグロビンの減少等	好塩基球増多、リンパ球増多、好中球増多、単球増多、ヘマトクリットの減少、異型リンパ球出現等	
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALP、LAP、 γ -GTP、ビリルビン、尿ウロビリノーゲンの上昇、コリンエステラーゼ低下等	黄疸	
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇	尿中 β_2 -マイクログロブリンの上昇、尿蛋白陽性	
消化器	下痢	嘔気、嘔吐、腹痛	食欲不振
菌交代症		口内炎、 <u>カンジダ症</u>	<u>カンジダ症</u>
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、注射部位反応(炎症、疼痛、硬結等)	ミオクローヌス、せん妄

発現頻度は承認時までの臨床試験及び市販後の調査の結果に基づく。

※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。

4. 参考文献

- 1) 日本神経治療学会 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会. 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. 神経治療. 2007;24:69-132. 【5.4-01】
- 2) 荒川創一, 岩田 敏, 尾内一信, 川村尚久, 岸田修二, 松永直久, ほか. III 細菌性髄膜炎. In: JAID/JSC 感染症治療ガイド委員会. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011. 東京: ライフサイエンス出版; 2012.20-36. 【5.4-09】
- 3) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004;39:1267-84. 【5.4-12】
- 4) Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2012. 42nd ed. Sperryville(VA): Antimicrobial therapy, Inc.; 2012. 【5.4-13】
- 5) 日本化学療法学会未承認薬検討委員会 高用量メロペネム検討部会. メロペネムの1日用量に関するアンケート調査結果. 日化療会誌. 2012;60(2):198-209. 【5.4-15】
- 6) Linden P. Safety profile of meropenem: an updated review of over 6,000 patients treated with meropenem. Drug Safety. 2007;30(8):657-68. 【5.4-24】

メロペネム水和物

製造販売承認事項一部変更承認申請

[化膿性（細菌性）髄膜炎 用量変更 6 g/日]

CTD 第 1 部

1.9 一般的名称に係る文書

大日本住友製薬株式会社

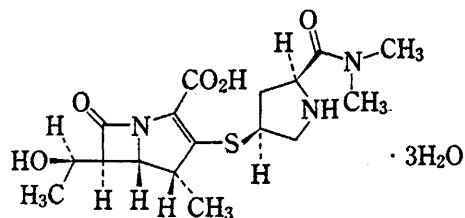
1. JAN

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

[化膿性（細菌性）髄膜炎 用量変更 6 g/日]

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

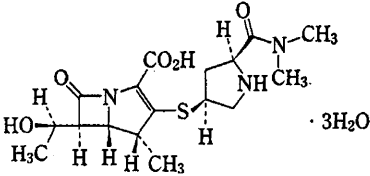
(追加又は削除)

化学名・別名	
構 造 式	
効能・効果	
用法・用量	(下線部分：追加、二重取り消し線部分：削除) 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 <u>○化膿性髄膜炎以外の一般感染症</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回1g(力価)を上限として、1日3g(力価)まで増量することができる。 通常、小児にはメロペネムとして、1日30～60mg(力価)/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日120mg(力価)/kgまで増量することができる。ただし、成人における1日最大用量3g(力価)を超えないこととする。 <u>○化膿性髄膜炎</u> 通常、成人にはメロペネムとして、1日6g(力価)を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。 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。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。ただし、成人における1日用量6g(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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	

(追加又は削除)

副作用	(下線部分：追加)				
	1. 一般感染症				
	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	例数	臨床検査値異常の種類	例数	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	178/2573＝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>副作用発現例数（化膿性髄膜炎 成人 6g 投与例） 5/5（臨床検査値異常を含む）</u>				
	<u>副作用の種類</u>		<u>例数</u>		
	<u>肝機能障害</u>		4		
<u>注射部位反応（炎症、疼痛、硬結等）</u>		2			
2. 発熱性好中球減少症					
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	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-3-[(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-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 <i>R</i>)-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	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、シュエドモナス属、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、子宮傍結合織炎、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			
用法・用量	本剤の使用に際しては、投与開始後3日を目安としてさらに継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。 さらに、本剤の投与期間は、原則として14日以内とすること。 1. 一般感染症 通常、成人にはメロペネムとして、1日0.5～1g (力価) を2～3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1回1g (力価) を上限として、1日3g (力価) まで増量することができる。 通常、小児にはメロペネムとして、1日30～60mg (力価) /kg を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日120mg (力価) /kg まで増量することができる。ただし、成人における1日最大用量3g (力価) を超えないこととする。 2. 発熱性好中球減少症 通常、成人にはメロペネムとして、1日3g (力価) を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。 通常、小児にはメロペネムとして、1日120mg (力価) /kg を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。ただし、成人における1日用量3g (力価) を超えないこととする。			
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

(現行)

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 1 キット中にメロペネム水和物 0.5g (力価) 含有)				
毒性	急性	LD ₅₀ (mg/kg)	経口	皮下	腹腔	静脈
		成熟マウス♂	>5000	>5000		2650
		♀	>5000	>5000		2950
		幼若マウス♂			4791	
		♀			>4350	
		成熟ラット♂	>5000	>5000		2850
		♀	>5000	>5000		3200
	亜急性	幼若ラット♂			>5000	4131
		♀			>5000	3931
		成熟イヌ♂、♀				2000
		幼若イヌ♂、♀				>500
		動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無影響量 (mg/kg/日)
		ラット	3 箇月	静脈内	120,240,1000	120 未満
		イヌ	3 箇月	静脈内	120,240,500	120 未満
	慢性	幼若イヌ	5 週	静脈内	60,120,240	240
		動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無影響量 (mg/kg/日)
		ラット	6 箇月	静脈内	60,240,1000	60 未満
		ラット	6 箇月	静脈内	1,20,60	1
		イヌ	6 箇月	静脈内	60,240,500	60 未満
		イヌ	6 箇月	静脈内	1,20,60	20
		血液学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。 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。 血液学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。 60mg/kg で赤血球系パラメーターの変動。				

(現行)

副作用	1. 一般感染症				
	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	例数	臨床検査値 異常の種類	例数	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	$178/2573=6.9\%$
	嘔気	4	好酸球増多	82	$82/2345=3.5\%$
	嘔吐	4	ALP 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	$29/2284=1.3\%$
副作用	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 白血球減少	7 5 等	$7/703=1.0\%$ $5/754=0.7\%$
副作用	2. 発熱性好中球減少症				
	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 ALP の上昇	4 4 等	$4/107=3.7\%$ $4/107=3.7\%$
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

[化膿性（細菌性）髄膜炎 用量変更 6 g/日]

CTD 第 1 部

1.12 添付資料一覧

(改訂版)

大日本住友製薬株式会社

資料番号	資料名	略名（日本語）	識別子	著者名	試験期間	掲載雑誌等	評価／参考	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 1	205886	■■■■■■■■■■ ■■■■	20■■■■～ 20■■■■	—	参考	既承認資料
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	血漿安定性	205855	■■■■■■■■■■ ■■■■	20■■■■～ 20■■■■	—	参考	既承認資料
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	血漿追加安定性	206437	■■■■■■■■■■ ■■■■	20■■■■～ 20■■■■	—	参考	既承認資料
5.3.1.4-04	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 2	NB05078V	■■■■■■■■■■	20■■■■～ 20■■■■	—	参考	既承認資料
5.3.1.4-05	高速液体クロマトグラフィーによるヒト血漿中 Meropenem濃度測定法の追加バリデーション試験	血漿バリデーション 2追加	NB11103V	■■■■■■■■■■	20■■■■～ 20■■■■	—	評価	
5.3.1.4-06	高速液体クロマトグラフィーによるヒト髄液中 Meropenem濃度測定法のバリデーション試験	髄液バリデーション	NB11081V	■■■■■■■■■■	20■■■■～ 20■■■■	—	評価	
5.3.3.1-01	SM-7338 の健康成人男性を対象とした1日6g 反復投与試験 [第1相試験]	国内試験6g反復	D0605001	大日本住友製薬（株）	20■■■■～ 20■■■■	—	評価	
5.3.3.1-02	A study to assess the tolerance and pharmacokinetics of intravenous doses of 2 g of meropenem in healthy male volunteers	海外試験 6g単回	3591IL/0066	ICI Pharmaceuticals社 （現AstraZeneca社）	19■■■■～ 19■■■■	—	参考	
5.3.3.1-03	A Study to Assess the Concentration of Meropenem in Epithelial Lining Fluid, Pulmonary Alveolar Cells, and Plasma Following the Intravenous Administration of Multidoses to Healthy Subjects	海外試験6g反復	3591US/0031	AstraZeneca社	20■■■■～ 20■■■■	—	参考	
5.3.3.2-01	An Investigation to Determine the Concentration of ICH 194,660 in the Cerebrospinal Fluid of Patients Undergoing Procedural Lumbar Puncture	海外試験髄液1	194660/0014	ICI Pharmaceuticals社 （現 AstraZeneca 社）	19■■■■～ ■■■■	—	参考	

資料番号	資料名	略名（日本語）	識別子	著者名	試験期間	掲載雑誌等	評価／参考	備考
5.3.6-02	メロペン点滴用 0.25g、同 0.5g、同 皮内反応用 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	使用成績調査	住友製薬（株）〔現大日本住友製薬（株）〕	1996/4～1999/3	—	参考	既承認資料
5.3.6-03	メロペン点滴用 バイアル0.25g、同 バイアル0.5g、同 キット0.5g 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）	特定使用成績調査（小児）	大日本住友製薬（株）	2004/5～2006/9	—	参考	既承認資料
5.3.6-04	メロペン点滴用 バイアル0.25g、同 バイアル0.5g、同 キット0.5g 小児再審査申請添付資料： —（5）特定使用成績調査（化膿性髄膜炎）に関する資料—	特定使用成績調査（化膿性髄膜炎）	特定使用成績調査（化膿性髄膜炎）	大日本住友製薬（株）	2005/2～2008/3	—	参考	既承認資料
5.3.6-05	メロペン点滴用 バイアル0.25g、同 バイアル0.5g、同 キット0.5g 使用成績調査及び特定使用成績調査（小児、化膿性髄膜炎）での2g超症例一覧表	製造販売後調査2g超症例一覧	製造販売後調査2g超症例一覧	大日本住友製薬（株）	—	—	参考	既承認資料
5.3.6-06	Periodic Safety Update Report for MERREM™/MERONEM™	PSUR	PSUR	AstraZeneca社	2010/9～2011/8	—	参考	
5.3.7 ^{注1)}	患者データ一覧	—	—	大日本住友製薬（株）	—	—	評価	

注1) 5.3.7(1)用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表

5.3.7(2)有害事象が観察された症例の一覧表

5.3.7(3)重篤な有害事象が観察された症例の一覧表

5.3.7(4)臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表

5.3.7(5)観察された臨床検査値の変動を適切に示した図

資料番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
5.4-01	日本神経治療学会 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会. 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. 神経治療. 2007;24:69-132.
5.4-02	田口丈士, 齋藤和裕, 長谷川 明, 田中伸幸, 南里和紀. 細菌性髄膜炎の発症を契機に診断された, アトピー性皮膚炎に合併した感染性心内膜炎の39歳男性例. Neuroinfection. 2010;15(2):210.
5.4-03	長嶋信行, 平塩秀麿, 門前まや, 福岡真悟, 横山敬生, 大下智彦, ほか. 感染性心内膜炎から脳室内膿瘍を合併し集学的治療で膿瘍が改善した血液透析患者の一例. 日腎会誌. 2010;52(6):833.
5.4-04	長野祐久, 茶谷 裕, 山下泰治, 由村健夫, 弘永 潔. 髄膜炎で発症し, 診断が困難であった感染性心内膜炎の一例. Neuroinfection. 2009;14(2):141.
5.4-05	杉山 円, 宮脇郁子, 趙 晃済, 山崎和夫. 細菌性髄膜炎を合併した大腸菌による感染性心内膜炎の一例. 日本集中治療医学会近畿地方会抄録集 (2008年6月28日開催). 2008;53:63.
5.4-06	水上健友, 濱中喜晴, 三井法真, 平井伸司, 井坂光宏. 細菌性髄膜炎経過中に急性発症した大動脈弁閉鎖不全症, 感染性心内膜炎に対し大動脈弁置換術施行した1例. 広島大医誌. 2004;57(3):251-3.
5.4-07	牛久 妙, 水島和幸, 針谷康夫, 反町康紀. 難聴で発症し, 化膿性脊椎炎を合併した Streptococcus suis による細菌性髄膜炎の49歳男性例. 臨神経. 2009;49(9):601.
5.4-08	津坂和文, 宮岸隆司, 松本昭久. 腰痛を主症状とした細菌性髄膜炎、腰椎硬膜外膿瘍、腰椎椎体炎の1例. 日本神経学会北海道地方会抄録集. 2000;66:9.
5.4-09	荒川創一, 岩田 敏, 尾内一信, 川村尚久, 岸田修二, 松永直久, ほか. III細菌性髄膜炎. In: JAID/JSC感染症治療ガイド委員会. JAID/JSC感染症治療ガイド2011. 東京: ライフサイエンス出版; 2012.20-36.
5.4-10	国立感染症研究所 感染症情報センター. 速報 細菌性髄膜炎2006～2011年. 感染症発症動向調査 感染症週報2012年第16週. 2012;14(16):9-14.
5.4-11	Sakata H, Sato Y, Nonoyama M, Haruta T, Ouchi K, Yamaguchi S, et al. Results of a multicenter survey of diagnosis and treatment for bacterial meningitis in Japan. J Infect Chemother. 2010;16:396-406.
5.4-12	Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004;39:1267-84.
5.4-13	Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2012. 42nd ed. Sperryville(VA): Antimicrobial therapy, Inc.; 2012.

資料番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
5.4-14	坂田 宏, 砂川慶介, 野々山勝人, 佐藤吉壮, 春田恒和, 尾内一信, ほか. 成人の細菌性髄膜炎における抗菌薬治療と予後. 日化療会誌. 2011;59(2):158-62.
5.4-15	日本化学療法学会未承認薬検討委員会 高用量メロペネム検討部会. メロペネムの1日用量に関するアンケート調査結果. 日化療会誌. 2012;60(2):198-209.
5.4-16	外岡暁子, 古川恵一. 黄色ブドウ球菌 (MSSA) による急性細菌性髄膜炎の一症例. 感染症誌. 2003;77(S):228.
5.4-17	古山健蔵, 阪本厚人, 平島淑子, 南村武彦, 樋口哲生, 玉井和夫. 腰椎椎間板ヘルニア摘出術後に細菌性髄膜炎を生じた1例. 中部整災誌. 2009;52(S):181.
5.4-18	佐藤 滋, 長谷部 誠, 野村 宏, 志賀裕正, 糸山泰人. Dexamethasoneを併用した肺炎球菌性細菌性髄膜炎の2症例. 神経治療. 2006;23(3):279.
5.4-19	又野禎也, 永田 肇. 多発性骨髄腫に合併し, メロペネムが著効したListeria monocytogenes 髄膜炎の1例. 日本感染症学会東日本地方会抄録集 (2010年10月21日開催). 2010;59:176.
5.4-20	メロペン特定使用成績調査 (全国感受性) 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2009年臨床分離株の感受性サーベイランス. Jpn J Antibiotics. 2011;64(2):53-95.
5.4-21	三嶋廣繁, 山岸由佳. 04.カルバペネム系抗菌薬の使い方. In: 日本化学療法学会抗菌化学療法認定医認定制度審議委員会. 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト. 東京: 社団法人 日本化学療法学会; 2008.91-111.
5.4-22	Ishii Y, Yamaguchi K, Meropenem surveillance group. Evaluation of the susceptibility trends to meropenem in a nationwide collection of clinical isolates in Japan: a longitudinal analysis from 2002 to 2006. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008;61:346-50.
5.4-23	Sunagawa M, Matsumura H, Sumita Y, Nouda H. Structural features resulting in convulsive activity of carbapenem compounds: effect of C-2 side chain. J Antibiotics. 1995;48(5):408-16.
5.4-24	Linden P. Safety profile of meropenem: an updated review of over 6,000 patients treated with meropenem. Drug Safety. 2007;30(8):657-68.
5.4-25	日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会. 成人院内肺炎診療ガイドライン. 東京: 日本呼吸器学会; 2008.24-38.

資料番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
5.4-26	Schmutzhard E, Williams KJ, Vukmirovits G, Chmelik V, Pfausler B, Featherstone A, et al. A randomized comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. J Antimicrob Chemother. 1995;36(Suppl A):85-97.
5.4-27	加藤 順, 孝田雅彦, 藤瀬 幸, 徳永志保, 的野智光, 永原天和, ほか. 非代償性肝硬変症に発症した脳膿瘍の1例. 肝臓. 2009;50(Suppl 3): A812.
5.4-28	杉浦彰子, 川嶋将司, 有賀俊二, 森 義徳, 森本高太郎, 西牧亜奈, ほか. 関節リウマチに併発した黄色ブドウ球菌性髄膜炎・敗血症の1例. 日本内科学会東海地方会抄録集 (2008年2月16日開催) . 2008;204:演題番号101.
5.4-29	小西暁子, 田尻 仁, 高野智子, 楠本義雄. 当院で過去2年間に経験した薬剤耐性菌による髄膜炎の検討. 日小児救急医学会誌. 2011;10(2):243.
5.4-30	菅野 陽, 芹澤 寛, 三木健司, 亀井 聡, 水谷智彦. β ラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラバン酸耐性インフルエンザ菌 (BLPACR) による細菌性髄膜炎の36歳女性例. 臨神経. 2009;49(9):601.
5.4-31	稲熊容子, 岡本昌隆, 山本幸也, 都築基弘, 水田秀一, 丸山文夫, ほか. Fludarabine療法後に発症した細菌性髄膜炎. 日本臨床腫瘍学会抄録集 (2010年3月18日開催) . 2010;8:284-5.
5.4-32	Dagan R, Velghe L, Rodda JL, Klugman KP. Penetration of meropenem into the cerebrospinal fluid of patients with inflamed meninges. J Antimicrob Chemother. 1994;34:175-9.
5.4-33	Lutsar I, McCracken GH, Friedland IR. Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. Clin Infect Dis. 1998;27:1117-29.
5.4-34	Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. N Engl J Med. 2011;364:2016-25.
5.4-35	Lodise TP, Nau R, Kinzig M, Drusano GL, Jones RN, Sörgel F. Pharmacodynamics of ceftazidime and meropenem in cerebrospinal fluid: results of population pharmacokinetic modelling and Monte Carlo simulation. J Antimicrob Chemother. 2007;60(5):1038-44.
5.4-36	Ellis JM, Kuti JL, Nicolau DP. Pharmacodynamic evaluation of meropenem and cefotaxime for pediatric meningitis: a report from the OPTAMA program. Paediatr Drugs. 2006;8(2):131-8.

資料番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
5.4-37	Tsumura R, Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Shibukawa M, Iida K, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in the cerebrospinal fluid of neurosurgical patients. J Chemother. 2008;20(5):615-21.
5.4-38	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;60:344-77.
5.4-39	Niki Y, Hanaki H, Matsumoto T, Yagisawa M, Kohno S, Aoki N, et al. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy in 2007: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J Infect Chemother. 2009;15:156-67.
5.4-40	籠谷泰代, 榊原吉治, 西川佳友, 武市康志, 岩瀬三紀. ER初診時は正常髄液所見であり帰宅するも、蝶形骨洞副鼻腔炎穿破による細菌性髄膜炎にて入院に至った1例. 日救急医学会誌. 2009;20(8):693.
5.4-41	高 倫浩, 青田洋一, 上杉昌章, 加藤慎也, 國谷 洋, 齋藤知行. 髄膜刺激症状を呈した医原性硬膜外膿瘍の1例. 関東整災外会誌. 2009;40(S):78.
5.4-42	高田由紀子, 白野倫徳, 後藤哲志, 阪上賀洋. 悪性リンパ腫を基礎疾患とし、脾摘後に肺炎球菌性髄膜炎を発症した1例. 感染症誌. 2006;80(3):282.
5.4-43	山岸由佳, 三嶋廣繁. 高用量メロペネム投与により治療し得たB群溶血性レンサ球菌による成人髄膜炎の1例. Jpn J Antibiotics. 2011;64(4):239-45.
5.4-44	遠山加奈子, 小松敏彰, 中村正樹, 佐々木寿子, 坂倉智子, 近藤留美子, ほか. 血中濃度シミュレーションを用いたメロペネム大量投与時の有効性および安全性に関する検討. TDM 研究. 2010;27(3S):176.
5.4-45	中村正樹, 高山陽子, 近藤留美子, 佐藤千恵, 鈴木裕子, 平田泰良, ほか. 当院におけるMeropenem大量投与の現状と有効性・安全性に関する検討. 第61回日本感染症学会東日本地方会学術集会、第59回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会抄録集（2012年10月10日開催）. 2012:232.
5.4-46	田中俊英, 坂本広喜, 加藤直樹, 荒井隆雄, 長谷川 譲. 高用量メロペネム療法が奏功した脳膿瘍の2例. Brain Nerve. 2011;63(8):891-6.
5.4-47	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;49:1337-9.

資料番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
5.4-48	Turnidge JD. The pharmacodynamics of β -lactams. Clin Infect Dis. 1998;27:10-22.
5.4-49	Ohata Y, Tomita Y, Nakayama M, Tamura K, Tanigawara Y. Optimal treatment schedule of meropenem for adult patients with febrile neutropenia based on pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. J Infect Chemother. 2011;17:831-41.
5.4-50	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2002年臨床分離株の感受性サーベイランス. Jpn J Antibiotics. 2004;57:70-104.
5.4-51	Turner PJ. Trends in antimicrobial susceptibilities among bacterial pathogens isolated from patients hospitalized in European medical centers: 6-year report of the MYSTIC Surveillance Study (1997-2002). Diagn Microbial Infect Dis. 2005;51:281-9.
5.4-52	Zhanel GG, DeCorby M, Nichol KA, Wierzbowski A, Baudry PJ, Karlowsky JA, et al. Antimicrobial susceptibility of 3931 organisms isolated from intensive care units in Canada: Canadian National Intensive Care Unit Study, 2005/2006. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008;62:67-80.
5.4-53	Turner PJ. MYSTIC Europe 2007: activity of meropenem and other broad-spectrum agents against nosocomial isolates. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;63:217-22.
5.4-54	The CANWARD group, et al. CANWARD 2008 study. Available from: http://www.can-r.com/slidePage.php?slideID=CANWARD2008
5.4-55	Canadian Antimicrobial Resistance Alliance (CARA), et al. CANWARD 2009 study. Available from: http://www.can-r.com/slidePage.php?slideID=CANWARD2009
5.4-56	渡辺 祐子, 高橋 智恵子, 大屋 日登美, 岡崎 則男, 尾上 洋一. 髄膜炎菌の薬剤感受性について. 感染症誌. 2007;81:669-74.
5.4-57	Jorgensen JH, Crawford SA, Fiebelkorn KR. Susceptibility of Neisseria meningitidis to 16 antimicrobial agents and characterization of resistance mechanisms affecting some agents. J Clin Microbiol. 2005;43:3162-71.
5.4-58	Hansen JM, Gerner-smidt P, Bruun B. Antibiotic susceptibility of Listeria monocytogenes in Denmark 1958-2001. APMIS. 2005;113:31-6.
5.4-59	Domenig C, Traunmuller F, Kozek S, Wisser W, Klepetko W, Steininger R, et al. Continuous beta-lactam antibiotic therapy in a double-lung transplanted patient with a multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infection. Transplantation. 2001;71(6):744-5.

資料番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
5.4－60	Canadian Antimicrobial Resistance Alliance (CARA), et al. CANWARD 2011 study. Available from: http://www.can-r.com/study.php?study=canw2011