各製品の最新の添付文書を参照のこと.

フェトロージャ点滴静注用 1g

第 1 部

(7) 同種同効品一覧表

塩野義製薬株式会社

1.7 同種同効品一覧表

申請薬剤であるセフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物の添付文書 (案)，並びにその同種同効品としてイミペネム水和物／シラスタチンナトリウム，メロペネム水和物，レレバクタム水和物／イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム，コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム，チゲサイクリンの添付文書 (2023 年 9 月時点の最新版) の概要を表 1.7-1 に示す.

表 1.7-1　　同種同効品一覧 (申請薬剤，対照薬，その他)

一般的名称	セフィデロコル トシル酸塩硫酸塩水和物 (申請薬剤)	イミペネム水和物／ シラスタチンナトリウム (R2121 試験の対照薬)	メロペネム水和物 (R2132 試験の対照薬)	レレバクタム水和物／ イミペネム水和物／ シラスタチンナトリウム	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム	チゲサイクリン
販売名	フェトロージャ点滴静注用 1g	チエナム点滴静注用 0.5g／チエナム点滴静注用キット 0.5g	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	レカルブリオ配合点滴静注用	オルドレブ点滴静注用 150mg	タイガシル点滴静注用 50mg
会社名	塩野義製薬株式会社	MSD 株式会社	大日本住友製薬株式会社	MSD 株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社	ファイザー株式会社
効能・効果	＜適応菌種＞ セフィデロコルに感性の大腸菌、シトロバクター属、肺炎桿菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア・マルセスセンス、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア・レットゲリ、緑膿菌、バークホルデリア属、ステノトロホモナス・マルトフィリア、アシネトバクター属、アクロモバクター属 ただし、カルバペネム系抗菌薬に耐性が考えられる菌株に限る。 ＜適応症＞ 各種感染症	＜適応菌種＞ イミ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、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、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、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節炎、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）、腹膜炎、胆	1.一般感染症 ＜適応菌種＞ メロペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、髄膜炎菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、バクテロイデス属、プレボテラ属 ＜適応症＞ 敗血症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、骨髄炎、関節炎、扁桃炎（扁桃周囲膿瘍を含む）、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感	＜適応菌種＞ 本剤に感性の大腸菌、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、緑膿菌、アシネトバクター属 ただし、カルバペネム系抗菌薬に耐性を示す菌株に限る ＜適応症＞ 各種感染症	＜適応菌種＞ コリスチンに感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、アシネトバクター属 ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る ＜適応症＞ 各種感染症	＜適応菌種＞ 本剤に感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、アシネトバクター属 ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る ＜適応症＞ 深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎

一般的名称	セフィデロコル トシル酸塩硫酸塩水和物 (申請薬剤)	イミペネム水和物／ シラスタチンナトリウム (R2121 試験の対照薬)	メロペネム水和物 (R2132 試験の対照薬)	レレバクタム水和物／ イミペネム水和物／ シラスタチンナトリウム	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム	チゲサイクリン
		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、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、眼内炎（全眼球炎を含む）	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			
添付文書の作成・改訂日	-	2021 年 7 月	2020 年 9 月	2021 年 6 月	2022 年 11 月	2022 年 8 月

P0564-A7
＊2021年７月改訂（第２版）
2021年２月改訂（第１版）

日本標準商品分類番号
876139

6416

貯法：室温保存
有効期間：2年

カルバペネム系抗生物質製剤

	0.5gバイアル	0.5gキット
承認番号	22000AMX00900000	22000AMX00901000
販売開始	1987年９月	1997年12月

日本薬局方　注射用イミペネム・シラスタチンナトリウム

チエナム®点滴静注用0.5g
チエナム®点滴静注用キット0.5g

処方箋医薬品：注意―医師等の処方箋により使用すること

TIENAM® for Intravenous Drip Infusion 0.5g, Kit 0.5g

MSD

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［9.1.1 参照］
2.2 バルプロ酸ナトリウム投与中の患者［10.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	チエナム®点滴静注用0.5g
有効成分	日本薬局方　イミペネム水和物／ 日本薬局方　シラスタチンナトリウム
分量	0.5g（力価）／0.5g イミペネム水和物（無水物として）／ シラスタチンナトリウム（シラスタチンとして）
添加剤	無菌炭酸水素ナトリウム20mg

販売名	チエナム®点滴静注用キット0.5g	
有効成分	日本薬局方　イミペネム水和物／日本薬局方　シラスタチンナトリウム	－
分量	上室 0.5g（力価）／0.5g イミペネム水和物（無水物として）／ シラスタチンナトリウム（シラスタチンとして）	下室 生理食塩液 100mL（100mL中塩化ナトリウム0.9g含有）
添加剤	無菌炭酸水素ナトリウム20mg	－

3.2 製剤の性状

販売名	チエナム®点滴静注用0.5g
容器	バイアル
pH	6.5～8.0
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）
性状	白色～淡黄白色の粉末である。生理食塩液に溶解後は無色～微黄色澄明。

販売名	チエナム®点滴静注用キット0.5g	
容器	キット	
	上室 イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム （用時溶解・粉末）	下室 生理食塩液 （溶解液）
pH	6.5～8.0	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	
性状	白色～淡黄白色の粉末である。生理食塩液に溶解後は無色～微黄色澄明。	

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉
イミ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、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、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、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節炎、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）、腹膜炎、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、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、眼内炎（全眼球炎を含む）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈急性気管支炎〉
「抗微生物薬適正使用の手引き」[1)]を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

6. 用法及び用量

通常成人にはイミペネムとして、1日0.5～1.0g（力価）を2～3回に分割し、30分以上かけて点滴静脈内注射する。
小児には1日30～80mg（力価）/kgを3～4回に分割し、30分以上かけて点滴静脈内注射する。
なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、成人で1日2g（力価）まで、小児で1日100mg（力価）/kgまで増量することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 腎機能障害患者では腎機能に応じて用量、用法を調節し、血中蓄積による副作用発現を防ぐ必要がある。下記にその一例を示したが、本剤の場合はその体内薬物動態からみて投与量による調節が望ましい。［9.2.2、16.6.1 参照］

クレアチニン-クリアランス（mL/min）	投与量による調節		投与間隔による調節	
	投与量 g（力価）	投与間隔（時間）	投与量 g（力価）	投与間隔（時間）
70～50	0.5†	12	0.5†	12
50～30	0.5～0.25	12	0.5	12～24
30～10‡	0.25～0.125	12	－	－

†重症、難治性感染症の場合は1日2.0g（力価）まで増量することができる［12時間ごとに1.0g（力価）］。
‡クレアチニン-クリアランス10mL/min以下の場合は血液透析を含め慎重に考慮の上、使用すること。イミペネム及びシラスタチンはいずれも血液透析により血中より排除される。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。［11.1.2 参照］
8.1.1 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。［9.1.1、9.1.2 参照］
8.1.2 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。
8.1.3 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。
8.2 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。
8.3 重篤な肝障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。［11.1.4 参照］
8.4 重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。［11.1.6 参照］

8.5 重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.7 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈製剤共通〉

9.1.1 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（ただし、本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）
[2.1、8.1.1 参照]

9.1.2 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
[8.1.1 参照]

＊9.1.3 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
観察を十分に行うこと。ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。

9.1.4 てんかんの既往歴あるいは中枢神経系障害を有する患者
減量等を考慮すること。痙攣、呼吸停止、意識障害、呼吸抑制等の中枢神経症状が起こりやすい。[11.1.1 参照]

〈キット製品〉

9.1.5 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。

9.2 腎機能障害患者

〈製剤共通〉

9.2.1 減量等を考慮すること。痙攣、呼吸停止、意識障害、呼吸抑制等の中枢神経症状が起こりやすい。[11.1.1 参照]

〈キット製品〉

9.2.2 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。[7.1、16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

肝障害が悪化するおそれがある。[11.1.4 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することがある。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児に対する臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下している高齢者では副作用があらわれやすい。本剤は腎排泄型の薬剤である。なお、他の抗生物質（セフェム系、アミノグリコシド系等）を投与した高齢者において、ビタミンK欠乏による出血傾向があらわれたとの報告がある。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム： デパケン [2.2 参照]	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。	機序不明

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ガンシクロビル	痙攣の発現が報告されている。	機序不明
ファロペネムナトリウム	ファロペネムナトリウムの血中濃度が上昇するおそれがある。	動物実験（ラット）において、シラスタチンにより代謝酵素（DHP-I）が阻害され、ファロペネムナトリウムの血中濃度が上昇することが報告されている。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 中枢神経症状
痙攣（0.14%）、呼吸停止（頻度不明）、意識障害（0.1%未満）、意識喪失（頻度不明）、呼吸抑制（頻度不明）、錯乱（頻度不明）、不穏（頻度不明）等の中枢神経症状があらわれることがある。[9.1.4、9.2.1 参照]

11.1.2 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）
初期症状として、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗又は呼吸困難、全身潮紅、浮腫等があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.3 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.4 重篤な肝障害
劇症肝炎（頻度不明）、肝炎（頻度不明）、肝不全（頻度不明）、黄疸（0.1%未満）等の重篤な肝障害があらわれることがある。[8.3、9.3 参照]

11.1.5 気管支痙攣（0.1%未満）、間質性肺炎（頻度不明）、PIE症候群（頻度不明）
喘息発作及び誘発等の気管支痙攣、また発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE症候群等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.6 重篤な血液障害
汎血球減少症（0.1%未満）、骨髄抑制（0.1%未満）、無顆粒球症（頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.7 重篤な腎障害
急性腎障害（頻度不明）、尿崩症（頻度不明）等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.8 偽膜性大腸炎（0.1%未満）
血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。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。

11.1.9 血栓性静脈炎（0.1%未満）

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、瘙痒、発熱	蕁麻疹、潮紅、紅斑	
血液	顆粒球減少、好酸球増多、好塩基球増多、リンパ球増多、血小板減少・増多、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少		
肝臓	AST上昇、ALT上昇、LDH上昇、Al-P上昇、γ-GTP上昇、尿ウロビリノーゲン上昇		
腎臓	BUN上昇	血清クレアチニン上昇、頻尿	乏尿、血尿
消化器	腹痛、下痢、嘔気、嘔吐、食欲不振		血中アミラーゼ上昇、舌変色
精神神経系		しびれ感、振戦	幻覚、譫妄、激越、ジスキネジア
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		頭痛、倦怠感、浮腫、胸痛、味覚異常、注射部位の疼痛及び硬結、血清ナトリウム低下、血清カリウム上昇・低下	

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

＊12.1 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。

12.2 直接クームス試験陽性を呈することがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈バイアル瓶製品〉

14.1.1 本剤0.5g（力価）／0.5g当たり、通常生理食塩液100mLを用いて、よく振盪して溶解する。ただし、注射用水は溶液が等張とならないため使用しないこと。
本剤は、乳酸塩とは化学的に不安定であるので、乳酸塩を含んだ溶液に溶解しないこと。

14.1.2 本品はプラスチック製水性注射剤容器を使用することができる。

〈キット製品〉

14.1.3 添付の生理食塩液100mLにて用時溶解する。

14.1.4 キット製品の溶解操作方法

(1) 使用直前に外袋を開封する。
(2) 本品を展開する。
(3) 溶解液部分を手で押して隔壁を開通させる。この操作を2～3回繰り返して薬剤を完全に溶解する。
(4) 溶解を確認する。開通確認シールを剥がす。

〈製剤共通〉

14.1.5 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室温保存で4時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

〈製剤共通〉

14.2.1 本剤の使用にあたっては、完全に溶解したことを確認して使用すること。

14.2.2 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。

14.2.3 寒冷期には溶解液を体温程度に温めて使用すること。

〈キット製品〉

14.2.4 容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤投与患者において、イミペネムが分解され、尿が赤褐色を呈することがある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 イミペネムをウサギに100mg/kg以上及びサルに180mg/kg 1回静脈内投与すると、BUN、クレアチニンの上昇及び腎近位尿細管上皮細胞の壊死を主症状とする腎障害が認められた。しかしこの腎障害はシラスタチンを同量配合することにより完全に消失した[2]。一方、ラットではイミペネムを1,000mg/kg 1回静脈内投与しても腎毒性は発現しなかった。

＊15.2.2 妊娠ザルに、臨床最大推奨用量と同程度（体表面積換算値）のイミペネム・シラスタチンを器官形成期に静脈内投与した結果、催奇形性は認められなかったが、胚損失が増加したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人及び小児に本剤を点滴静注して得られた血中濃度は図1、2に示すとおりであり、イミペネムの血中濃度は用量依存性を示す[3)、4)]。

図1　イミペネムの血中濃度（成人）

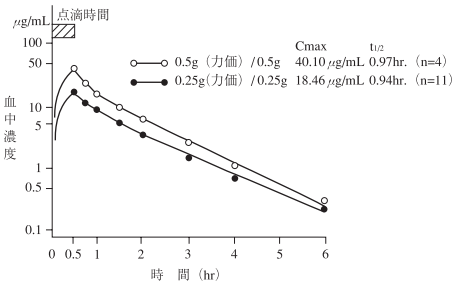
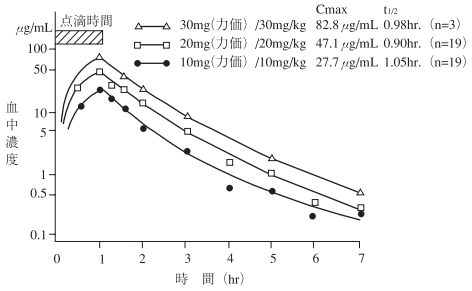


図2　イミペネムの血中濃度（小児）



16.3 分布

＊16.3.1 組織内移行

イミペネムは、ヒトの喀痰、前立腺、腎、胆嚢、胆汁、腹腔内滲出液、子宮、骨盤死腔滲出液、骨髄、羊水、乳汁等への移行が認められている[5) -12)]。

16.5 排泄

主として腎より排泄され、健康成人に本剤0.25g（力価）／0.25g及び0.5g（力価）／0.5gを30分点滴静注後12時間までのイミペネムの平均尿中回収率は70.2及び72.8%である。また、本剤0.5g（力価）／0.5gを30分点滴静注後のイミペネムの尿中濃度は1時間までで4,943.0μg/mL、1～2時間で1,733.5μg/mL、4～6時間で91.0μg/mL、10～12時間で1.0μg/mLである[3)]。

小児（腎機能正常者）に本剤10mg（力価）／10mg/kg、20mg（力価）／20mg/kg及び30mg（力価）／30mg/kgを60分点滴静注後6時間までのイミペネムの平均尿中回収率は57.9、67.6及び64.3%であり、成人とほぼ同じであった[4)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害時の血中濃度、尿中排泄

腎機能の低下に伴い尿中への排泄が減少し、血中濃度の上昇、半減期の延長が認められる。したがって、腎機能障害者に本剤を投与する場合、その障害の程度により投与量の減量又は投与間隔の延長を行う必要がある[13)]。[7.1、9.2.2 参照]

注）本剤の承認最大用量は、重症・難治性感染症には、成人で1日2g（力価）、小児で1日100mg（力価）/kgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

国内で実施された臨床試験（3種の比較試験を含む）2,313例における適応疾患についての疾患別成績概要は下表のとおりであり、その総有効率は80.0%（1,535/1,918例）を示した。また、複雑性尿路感染症、細菌性肺炎・肺化膿症、慢性呼吸器感染症及び化膿性腹膜炎を対象とした比較試験により本剤の有用性が認められている。（Chemotherapy, 33（S-4）：MK-787/MK-791論文特集号, 1985より集計）

表　疾患別臨床効果

感染症		有効率（有効以上）	
		例数	%
敗血症		43/71	60.6
感染性心内膜炎		2/3	66.7
外科・整形外科感染症	骨髄炎	41/53	77.4
	関節炎	16/19	84.2
	創傷の二次感染	36/43	83.7
呼吸器感染症	気管支炎	128/174	73.6
	気管支拡張症（感染時）	43/60	71.7
	慢性呼吸器疾患の二次感染	33/38	86.8
	肺炎	316/380	83.2
	肺化膿症	34/43	79.1
	膿胸	7/14	50.0
尿路感染症	腎盂腎炎	181/222	81.5
	膀胱炎	294/372	79.0
	前立腺炎	14/16	87.5
肝・胆道感染症	胆嚢炎	24/24	100
	胆管炎	24/29	82.8
	肝膿瘍	4/7	57.1
腹膜炎		116/149	77.9
婦人科領域感染症	子宮付属器炎	35/35	100
	子宮内感染	91/102	89.2
	骨盤死腔炎	22/29	75.9
	子宮旁結合織炎	6/8	75.0
	バルトリン腺炎	18/18	100
眼科領域感染症	角膜潰瘍	5/5	100
	全眼球炎	2/4	50.0
合計		1,535/1,918	80.0

注）疾患名は承認申請資料に基づき記載している。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

イミペネムは細菌のペプチドグリカン細胞壁の特異的合成阻害により強力な殺菌作用を有する。

18.2 抗菌作用

イミペネムは嫌気性菌を含むグラム陽性及びグラム陰性菌に対し広範な抗菌スペクトルを有し、特に黄色ブドウ球菌、腸球菌、緑膿菌及びバクテロイデス・フラジリスに対しセフチゾキシム、セフォペラゾン等の第3世代セフェム系抗生物質よりもはるかに強い抗菌力を示す。さらに、β-ラクタマーゼに対し安定であり、かつ緑膿菌、大腸菌等のグラム陰性菌の産生するβ-ラクタマーゼに対し阻害作用を示す[14)、15)]（*in vitro*）。

18.3 シラスタチンナトリウムの薬理作用

イミペネムは優れた抗菌力を示すにもかかわらず、腎の酵素dehydropeptidase-Iにより代謝を受け、不活性化されることから、この不活性化を抑制するためにシラスタチンナトリウムが配合された。シラスタチンナトリウムは、dehydropeptidase-Iによるイミペネムの代謝・不活性化を抑制するのみならず、動物実験でみられるイミペネムの腎毒性も抑制する。なお、シラスタチンナトリウムには抗菌活性が認められず、イミペネムの抗菌活性にも影響を与えない[3)、16)、17)]。

注）菌種名は承認申請資料に基づき記載している。

19. 有効成分に関する理化学的知見

イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム

略　号：IPM/CS

イミペネム水和物

一般名：イミペネム水和物（Imipenem Hydrate）

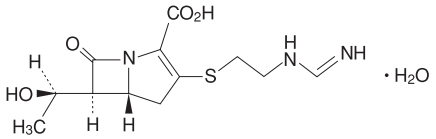
化学名：(5*R*,6*S*)-3-[2-(Formimidoylamino)ethylsulfanyl]-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate

分子式：$C_{12}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$

分子量：317.36

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（99.5）にほとんど溶けない。

構造式：



シラスタチンナトリウム

一般名：シラスタチンナトリウム（Cilastatin Sodium）

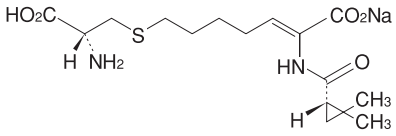
化学名：Monosodium(2*Z*)-7-{[(2*R*)-2-amino-2-carboxyethyl]sulfanyl}-2-({[(1*S*)-2,2-dimethylcyclopropyl]carbonyl}amino)hept-2-enoate

分子式：$C_{16}H_{25}N_2NaO_5S$

分子量：380.43

性　状：白色～微帯黄白色の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。吸湿性である。

構造式：



20. 取扱い上の注意

〈キット製品〉

20.1 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。

22. 包装

〈チエナム®点滴静注用0.5g〉

1バイアル（0.5g、20mL容器）×10

〈チエナム®点滴静注用キット0.5g〉

1キット（0.5g）×10［脱酸素剤、乾燥剤入り］

23. 主要文献

1）厚生労働省健康局結核感染症課編. 抗微生物薬適正使用の手引き
2）臼居敏仁、他. Chemotherapy. 1985；33：217-26.
3）中川圭一、他. Chemotherapy. 1985；33：357-78.
4）藤井良知、他. Jpn J Antibiot. 1986；39：1912-37.
5）鈴山洋司、他. Chemotherapy. 1985；33：694-711.
6）伊藤康久、他. Chemotherapy. 1985；33：825-33.
7）谷村　弘、他. Chemotherapy. 1985；33：982-1000.
8）岩井重富、他. Chemotherapy. 1985；33：950-62.
9）鈴木啓一郎、他. Chemotherapy. 1985；33：942-9.
10）松田静治、他. Jpn J Antibiot. 1986；39：1626-55.
11）小島忠士、他. Jpn J Antibiot. 1986；39：1938-46.
12）松田静治、他. Jpn J Antibiot. 1988；41：1731-41.
13）公文裕巳、他. Chemotherapy. 1988；36：193-207.
14）布施愛索、他. Chemotherapy. 1985；33：1-13.
15）朝日良成、他. Chemotherapy. 1985；33：54-73.
16）Kahan FM, et al. J Antimicrob Chemother. 1983；12：1-35.
17）Birnbaum J, et al. Am J Med. 1985；78：3-21.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社　MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

7005417603

13 BV
(5786)

**2020年9月改訂(第22版)
*2019年3月改訂

日本標準商品分類番号
876139

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®

処方箋医薬品注)

	点滴用バイアル 0.25g	点滴用バイアル 0.5g	点滴用キット 0.5g
承認番号	21900AMX01780	21900AMX01781	21900AMX01782
薬価収載	2008年6月	2008年6月	2008年6月
販売開始	1995年9月		2001年6月
再審査結果	2015年6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–医師等の処方箋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)本剤の成分に対し過敏症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〕

■組成・性状

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

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

生理食塩液に溶解後のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

単位/容量	pH	浸透圧比※
0.25g(力価)/100mL	6.7～8.7	約1
0.5g(力価)/100mL		
1g(力価)/100mL		
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、腸球菌属、髄膜炎菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、バクテロイデス属、プレボテラ属

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

2. 発熱性好中球減少症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

**1. 一般感染症
扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む)、中耳炎、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」[1]を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

2. 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時間ごとに投与
10～25	1回あたりの投与量を1/2に減量し 12時間ごとに投与
<10	1回あたりの投与量を1/2に減量し 24時間ごとに投与

※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こしやすい体質を有する患者
3)高度の腎障害のある患者〔痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起こりやすい。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照〕
4)高度の肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。〕
5)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
6)経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。〕
7)てんかんの既往歴あるいは中枢神経障害を有する患者〔痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起こりやすい。〕

(2)生理食塩液に関する注意(キットでは生理食塩液100mLを含有)

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

2. 重要な基本的注意

(1)本剤による**ショック、アナフィラキシー**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、他剤に切り替えるなど適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっても、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、他剤に切り替えるなど適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっても、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)**患者の状態等から判断して、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)
特定使用成績調査(1日投与量2g超)382例中73例(19.1%)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(4.5%:17件)、ALT(GPT)上昇(4.5%:17件)、AST(GOT)上昇(4.5%:17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。
特定使用成績調査(成人及び小児)1191例中187例(15.7%)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(5.3%:63件)、AST(GOT)上昇(4.5%:54件)、ALP上昇(3.0%:36件)等であった。(再審査終了時)

(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)急性腎障害等の重篤な腎障害(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。

⑵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、瘙痒、発赤	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	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	
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	黄疸、コリンエステラーゼ低下	
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。

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。
⑴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。
⑵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
⑴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。〕
⑵投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。[2]〕

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
⑴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。
⑵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。
⑶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
⑴投与経路
本剤は点滴静脈内投与にのみ使用すること。
⑵調製時
1)溶解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
⑴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。
⑵動物の腎毒性試験において、ラットの14日間静脈内投与試験では、500mg/kg及び1000mg/kgともに腎毒性を示唆する所見は認められなかった。カニクイザルの7日間静脈内投与試験では、180mg/kg及び500mg/kgで投与初期に一過性の尿中酵素活性値(ALP、γ-GTP、NAG)の増加が認められ、また500mg/kgでは尿細管障害像が認められた。
⑶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。

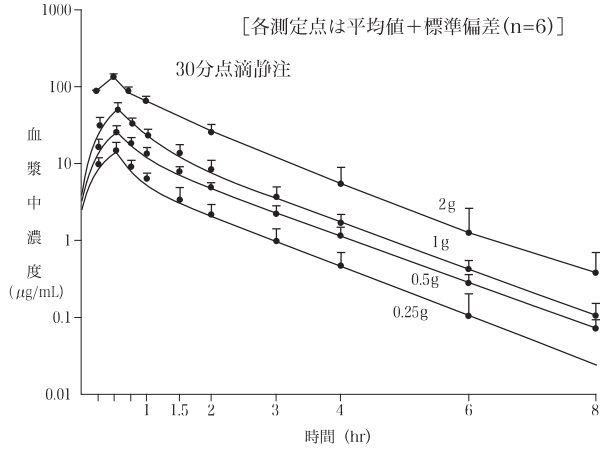
■薬物動態

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。[3-5)]

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)	CLt※1)(L/hr)	CLr※2)(L/hr)
0.25g(6例)[3)]	15.8	0.98	16.3	16.27	9.60
0.5g (6例)[3)]	26.9	1.03	33.9	14.88	9.44
1g (6例)[3)]	53.1	1.02	58.0	17.46	10.50
2g (6例)[5)]	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



メロペン単回点滴静注時の血漿中濃度（健康成人）[3,5]

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。[6]

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

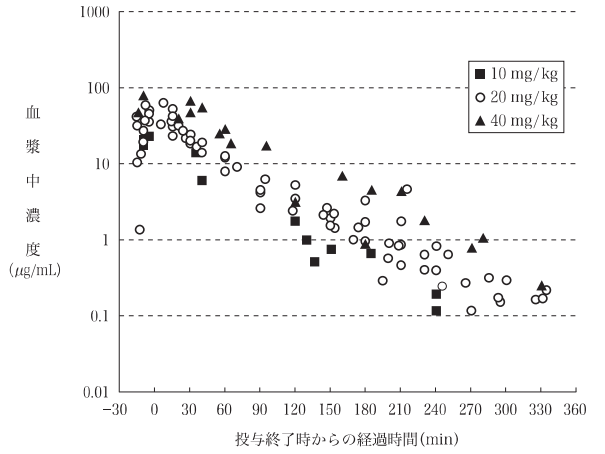
パラメータ	推定値 ± 標準誤差	CV %
クリアランス(L/hr/kg)	0.428 ± 0.0151	—
中心コンパートメントの分布容積(L/kg)	0.287 ± 0.0181	—
コンパートメント間クリアランス(L/hr/kg)	0.0452 ± 0.0203	—
末梢コンパートメントの分布容積(L/kg)	0.0537 ± 0.0127	—
クリアランスの個体間変動	0.0229 ± 0.00812	15.2
個体内変動	0.0975 ± 0.0214	32.0

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

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

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

平均値±標準偏差



メロペン点滴静注時の血漿中濃度（小児一般感染症患者）

2. 排泄

主として腎より排泄され、健康成人及び小児一般感染症患者に30分点滴静注後8時間までの尿中排泄率は、健康成人では投与量にかかわらず60～65％[3]であり、小児一般感染症患者では平均61％[7]であった。

3. 組織内移行

喀痰、[8] 肺組織、[9] 胆汁、胆のう、[10] 腹腔内滲出液、[11] 髄液[7,12]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。[13] また、海外においても同様の結果が得られている。[14-16] 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[13]

Ccr※1) (mL/min)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC (μg·hr/mL)	CLt※2) (L/hr)	CLr※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)[16]

Ccr※1) (mL/min)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC (μg·hr/mL)	CLt※2) (L/hr)	CLr※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

⑴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	31/32 (96.9)
	肛門周囲膿瘍	13/13 (100)
外科・整形外科領域感染症	骨髄炎	25/33 (75.8)
	関節炎	11/14 (78.6)
	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	51/62 (82.3)
呼吸器感染症	扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む)	21/23 (91.3)
	慢性呼吸器病変の二次感染	169/205 (82.4)
	肺炎	412/471 (87.5)
	肺膿瘍	17/20 (85.0)
	膿胸	5/8 (62.5)
尿路感染症	腎盂腎炎	122/158 (77.2)
	複雑性膀胱炎	222/278 (79.9)
肝・胆道感染症	胆嚢炎	19/20 (95.0)
	胆管炎	34/38 (89.5)
	肝膿瘍	5/9 (55.6)
腹膜炎		89/113 (78.8)
婦人科領域感染症	子宮付属器炎	19/20 (95.0)
	子宮内感染	44/44 (100)
	子宮旁結合織炎	10/12 (83.3)
眼科領域感染症	眼内炎(全眼球炎を含む)	2/3 (66.7)
耳鼻科領域感染症	中耳炎	36/46 (78.3)
	副鼻腔炎	27/29 (93.1)
歯科・口腔外科領域感染症	顎炎	25/25 (100)
	顎骨周辺の蜂巣炎	14/22 (63.6)
合計		1501/1816 (82.7)

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、細菌学的効果は、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。[12]

化膿性髄膜炎の臨床効果

	有効例数※	
	投与終了時	投与終了8日目
臨床効果	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。

⑵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。[7]

疾患別臨床効果

疾患名		有効率(有効以上) 例数 (％)
敗血症		2/2 (−)
敗血症(疑い)		4/4 (−)
浅在性化膿性疾患	深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎	4/5 (−)
呼吸器感染症	肺炎	25/25 (100)
	肺膿瘍	0/1 (−)
尿路感染症	腎盂腎炎	3/3 (−)
化膿性髄膜炎		5/5 (−)

疾患名		有効率(有効以上) 例数 (%)
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。[17)]

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。[18-28)]

2. 作用機序

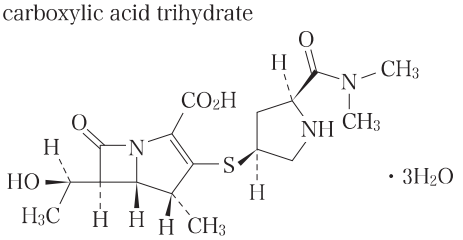
ペニシリン結合蛋白(PBPs)に高い親和性を示し、細菌の細胞壁合成(細胞壁ペプチドグリカンの架橋形成)を阻害する。[19)]

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

構造式：



分子式：$C_{17}H_{25}N_3O_5S \cdot 3H_2O$

分子量：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

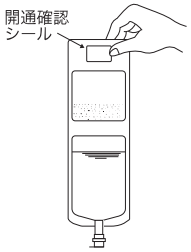
添付の生理食塩液100mLにて用時溶解する。

(溶解操作方法)

①使用直前に外袋を開封する。



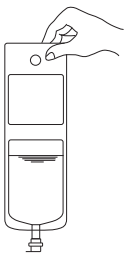
②本品を展開する。



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て薬剤を完全に溶解する。



④溶解を確認する。開通確認シールをはがす。



(2)キットでは、下記の点に注意すること。

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

2)次の場合には使用しないこと。

①外袋が破損しているときや溶解液が漏出しているとき。

②隔壁の開通前に抗生物質が溶解しているとき。

③抗生物質が変色しているときや、薬剤溶解前に溶解液が着色しているとき。

3)容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

(3)主な輸液との配合変化

0.5gバイアル製剤を、25±2℃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とおりである。

輸液 名称	容量(mL)	残存力価90％以上を示した時間(hr)
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
フルクトラクト注	200 500	3 6
ヴィーンD注	500	6
ハルトマン液	500	3
ポタコール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) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
2) Sauberan, JB. et al.：Pediatr Infect Dis J., 31(8)：832, 2012.
3) 中島光好ほか：Chemotherapy, 40(S-1)：258, 1992.
4) 大日本住友製薬資料：第Ⅰ相3g反復投与試験
5) 大日本住友製薬資料：第Ⅰ相6g反復投与試験
6) Ohata, Y. et al.：Drug Metab. Pharmacokinet., 26(5)：523, 2011.
7) 豊永義清ほか：日本化学療法学会雑誌, 51(12)：762, 2003.
8) 山崎　透ほか：Chemotherapy, 40(S-1)：432, 1992.
9) 本田芳宏ほか：Chemotherapy, 40(S-1)：302, 1992.
10) 由良二郎ほか：Chemotherapy, 40(S-1)：520, 1992.
11) 小野成夫ほか：Chemotherapy, 40(S-1)：500, 1992.
12) 大日本住友製薬資料：第Ⅲ相6g髄膜炎国内臨床試験
13) Chimata, M. et al.：Antimicrob. Agents Chemother., 37(2)：229, 1993.
14) Christensson, B.A. et al.：Antimicrob. Agents Chemother., 36(7)：1532, 1992.
15) Leroy, A. et al.：Antimicrob. Agents Chemother., 36(12)：2794, 1992.
16) Leroy, A. et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol., 42(5)：535, 1992.
17) 今城健二ほか：Jpn. J. Antibiotics, 65(4)：271, 2012.
18) 深澤万左友ほか：Chemotherapy, 40(S-1)：74, 1992.
19) 住田能弘ほか：Chemotherapy, 40(S-1)：90, 1992.
20) 出口浩一ほか：Jpn. J. Antibiotics, 49(2)：175, 1996.
21) 鈴木由美子ほか：Jpn. J. Antibiotics, 52(12)：695, 1999.
22) 鈴木由美子ほか：Jpn. J. Antibiotics, 54(4)：145, 2001.
23) 金澤勝則ほか：日本化学療法学会雑誌, 52(1)：1, 2004.
24) 山口恵三ほか：Jpn. J. Antibiotics, 57(1)：70, 2004.
25) 山口恵三ほか：Jpn. J. Antibiotics, 58(6)：655, 2005.
26) 山口恵三ほか：Jpn. J. Antibiotics, 60(6)：344, 2007.
27) 山口恵三ほか：Jpn. J. Antibiotics, 64(2)：53, 2011.
28) 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

Ⓡ：登録商標
13 BV

2021年 6 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
876129

貯法：室温保存
有効期間：3年

β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤

承認番号	30300AMX00296000
販売開始	–

注射用レレバクタム水和物・イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム

レカルブリオ®配合点滴静注用

処方箋医薬品：注意―医師等の処方箋により使用すること

RECARBRIO®Combination for Intravenous Drip Infusion

MSD

1. 警告

本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「5. 効能又は効果に関連する注意」及び「8. 重要な基本的注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 他のβ-ラクタム系抗生物質に対し重篤な過敏症（アナフィラキシー等の重度の全身性アレルギー反応）の既往歴のある患者
2.3 バルプロ酸ナトリウム投与中の患者［10.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	レカルブリオ®配合点滴静注用
有効成分	レレバクタム水和物／日本薬局方　イミペネム水和物／日本薬局方　シラスタチンナトリウム
分量／容量（1バイアル中）	レレバクタム水和物263mg（レレバクタムとして250mg）／イミペネム水和物530mg（イミペネムとして500mg）／シラスタチンナトリウム531mg（シラスタチンとして500mg）
添加剤	炭酸水素ナトリウム20mg

3.2 製剤の性状

販売名	レカルブリオ®配合点滴静注用
剤形	注射剤（バイアル）
pH	6.5～7.6
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）
性状	白色～淡黄色の粉末

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉
本剤に感性の大腸菌、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、緑膿菌、アシネトバクター属
ただし、カルバペネム系抗菌薬に耐性を示す菌株に限る
〈適応症〉
各種感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、AmblerクラスA又はクラスCのβ-ラクタマーゼの関与が考えられる原因菌による感染症に投与すること。［18.1、18.2.2 参照］
5.2 髄膜炎患者での安全性及び有効性は検討されていない。

6. 用法及び用量

通常、成人には1回1.25g（レレバクタムとして250mg／イミペネムとして500mg／シラスタチンとして500mg）を1日4回30分かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 腎機能障害のある患者［クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が90mL/min未満］に対しては下表を参考に本剤の用量を調節すること。また、腎機能が変動している患者では、CL_{CR}を確認すること。［9.2、16.6.1 参照］

クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）†	本剤投与量‡
60～89mL/min	1回1g[1] を1日4回投与
30～59mL/min	1回0.75g[2] を1日4回投与
15～29mL/min	1回0.5g[3] を1日4回投与
血液透析中の末期腎不全患者	1回0.5g[3] を1日4回投与（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。

1）本剤1g（レレバクタム200mg、イミペネム400mg、シラスタチン400mg）
2）本剤0.75g（レレバクタム150mg、イミペネム300mg、シラスタチン300mg）
3）本剤0.5g（レレバクタム100mg、イミペネム200mg、シラスタチン200mg）

†Cockcroft-Gault式により推定したCL_{CR}
‡いずれの用量も30分かけて投与する。

7.2 CL_{CR}が15mL/min未満で血液透析をしていない患者における臨床推奨用量の根拠となるデータは得られていない。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用は、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。
8.2 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。［11.1.2 参照］
8.2.1 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。［9.1.1、9.1.2 参照］
8.2.2 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。
8.2.3 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。
8.3 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、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。
8.4 重篤な肝障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。［11.1.4 参照］
8.5 重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。［11.1.6 参照］
8.6 重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。［11.1.7 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 他のβ-ラクタム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
［8.2.1 参照］
9.1.2 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
［8.2.1 参照］
9.1.3 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
観察を十分に行うこと。ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。
9.1.4 てんかんの既往歴あるいは中枢神経系障害を有する患者
痙攣、呼吸停止、意識障害、呼吸抑制等の中枢神経症状が起こりやすい。［11.1.1 参照］

9.2 腎機能障害患者

減量等を考慮すること。痙攣、呼吸停止、意識障害、呼吸抑制等の中枢神経症状が起こりやすい。［7.1、11.1.1 参照］

9.3 肝機能障害患者
肝障害が悪化するおそれがある。[11.1.4、16.6.2 参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。イミペネム及びシラスタチンはヒト母乳中へ移行することがある。レレバクタムはラットの母乳中へ移行することが報告されているが、ヒト母乳中へ移行するかどうかは不明である。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
腎機能等、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下している高齢者では副作用があらわれやすい。本剤は腎排泄型の薬剤である。なお、他の抗生物質（セフェム系、アミノグリコシド系等）を投与した高齢者において、ビタミンK欠乏による出血傾向があらわれたとの報告がある。[16.6.3 参照]

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム デパケン [2.3 参照]	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。	機序不明

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ガンシクロビル	痙攣の発現が報告されている。	機序不明
ファロペネムナトリウム	ファロペネムの血中濃度が上昇するおそれがある。	動物実験（ラット）において、シラスタチンにより代謝酵素（DHP-I）が阻害され、ファロペネムの血中濃度が上昇することが報告されている[1)]。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 中枢神経症状
痙攣、呼吸停止、意識障害、意識喪失、呼吸抑制、錯乱、不穏（いずれも頻度不明[注1)]）等の中枢神経症状があらわれることがある。[9.1.4、9.2 参照]
11.1.2 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明[注1)]）
初期症状として、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗又は呼吸困難、全身潮紅、浮腫等があらわれることがある。[8.2 参照]
11.1.3 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）（いずれも頻度不明[注1)]）
11.1.4 重篤な肝障害
劇症肝炎、肝炎、肝不全、黄疸（いずれも頻度不明[注1)]）等の重篤な肝障害があらわれることがある。[8.4、9.3 参照]
11.1.5 気管支痙攣、間質性肺炎、PIE症候群（いずれも頻度不明[注1)]）
喘息発作及び誘発等の気管支痙攣、また発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE症候群等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
11.1.6 重篤な血液障害
汎血球減少症、骨髄抑制、無顆粒球症、溶血性貧血（いずれも頻度不明[注1)]）等の重篤な血液障害があらわれることがある。[8.5 参照]
11.1.7 重篤な腎障害
急性腎障害、尿崩症（いずれも頻度不明[注1)]）等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.6 参照]
11.1.8 偽膜性大腸炎（頻度不明[注1)]）
血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。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。
11.1.9 血栓性静脈炎（頻度不明[注1)]）

注1）配合成分である注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムで報告されている副作用

11.2 その他の副作用

	3%以上	3%未満	頻度不明[注1)]
感染症及び寄生虫症			カンジダ症
血液及びリンパ系障害			好酸球増多
代謝及び栄養障害		高血糖	食欲不振、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）
精神障害			幻覚、譫妄、激越
神経系障害		全身性強直性間代性発作	ジスキネジア、しびれ感、振戦、頭痛、味覚異常
血管障害			潮紅
胃腸障害			舌変色、口内炎、腹痛、下痢、嘔気、嘔吐
皮膚及び皮下組織障害			発疹、そう痒、蕁麻疹、紅斑
腎及び尿路障害			乏尿、血尿、頻尿
一般・全身障害及び投与部位の状態		発熱、注入部位紅斑	倦怠感、浮腫、胸痛、注射部位の疼痛及び硬結
臨床検査	腎クレアチニン・クリアランス減少		顆粒球減少、好塩基球増多、リンパ球増多、血小板減少・増多、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、AST上昇、ALT上昇、LDH上昇、Al-P上昇、γ-GTP上昇、尿ウロビリノーゲン上昇、BUN上昇、血清クレアチニン上昇、血中アミラーゼ上昇、血清ナトリウム低下、血清カリウム上昇・低下

注1）配合成分である注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムで報告されている副作用

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

直接クームス試験陽性を呈することがある。

13. 過量投与

レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンは血液透析で除去されるが、過量投与に対する血液透析の有用性は不明である。[16.6.1 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は静脈内投与の前に希釈すること。
14.1.2 本剤は水溶性が低いため、以下の希釈手順に従うこと。
(1) 本剤1バイアルにつき、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100mLの点滴バッグから注射筒2本にそれぞれ約10mL抜き取り溶解用液とする。本剤は、乳酸塩とは化学的に不安定であるので、乳酸塩を含んだ溶液に溶解しないこと。
(2) 1本目の溶解用液約10mLをバイアルに加えて溶解する。この溶解液を直接投与しないこと。

(3) 溶解液をよく振り混ぜた後、溶解液入りバイアルから全量を抜き取り、残量約80mLの点滴バッグに注入し、希釈する。
(4) 空のバイアルに2本目の溶解用液約10mLを加えてよく振り混ぜ、バイアル内に薬剤が溶け残っていないことを確認した後全量を抜き取り、点滴バッグに注入し、希釈液が澄明となるまで振り混ぜる。

14.1.3 腎機能障害のある患者（CL_{CR}が90mL/min未満）に対して用量調節を行う場合は、手順に従い希釈液を調製した後、点滴バッグから下表を参考に余剰分を抜き取り、廃棄すること。

CL_{CR}	本剤1回あたりの投与量	調製後の100mL点滴バッグからの抜き取り量	抜き取り後の点滴バッグ内容量
60～89mL/min	1g[1)]	20mL	80mL
30～59mL/min	0.75g[2)]	40mL	60mL
15～29mL/min	0.5g[3)]	60mL	40mL
血液透析中の末期腎不全患者	0.5g[3)]	60mL	40mL

1）本剤1g（レレバクタム200mg、イミペネム400mg、シラスタチン400mg）
2）本剤0.75g（レレバクタム150mg、イミペネム300mg、シラスタチン300mg）
3）本剤0.5g（レレバクタム100mg、イミペネム200mg、シラスタチン200mg）

14.1.4 配合変化を起こすので、プロポフォールとの混合は避けること。
14.1.5 調製後は30℃以下では4時間以内、2～8℃では24時間以内に使用し、凍結させないこと。
14.1.6 本剤の使用前には目視で粒子状物質及び色調の変化がないか確認すること。希釈後の液は無色から黄色を呈するが、色の濃淡は本剤の効力には影響しない。溶液に粒子状物質や変色があった場合は使用しないこと。
14.1.7 寒冷期には希釈後の液を体温程度に温めて使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤投与患者において、イミペネムが分解され、尿が赤褐色を呈することがある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

妊娠ザルに、臨床推奨用量と同程度（体表面積換算値）のイミペネム・シラスタチンを器官形成期に静脈内投与した結果、催奇形性は認められなかったが、胚損失が増加したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

(1) 単回投与

日本人健康成人男性にレレバクタム（125～500mg）とイミペネム（500mg）・シラスタチン（500mg）を点滴静注で併用単回投与[注)]した際のレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの血漿中濃度推移を図1、2及び3に、薬物動態パラメータを表1に示す。レレバクタムのC_{eoi}及び$AUC_{0-\infty}$は用量に比例して増加した。また、レレバクタムの$t_{1/2}$に用量依存的な変化は認められなかった。

図1 日本人健康成人男性にレレバクタムとイミペネム・シラスタチンを点滴静注で併用単回投与した際のレレバクタムの血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

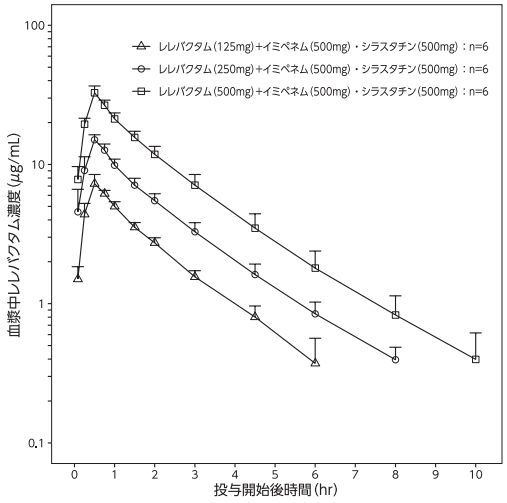


図2 日本人健康成人男性にレレバクタムとイミペネム・シラスタチンを点滴静注で併用単回投与した際のイミペネムの血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

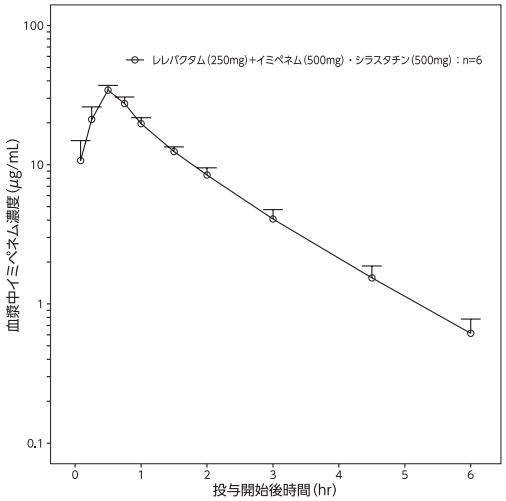


図3 日本人健康成人男性にレレバクタムとイミペネム・シラスタチンを点滴静注で併用単回投与した際のシラスタチンの血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

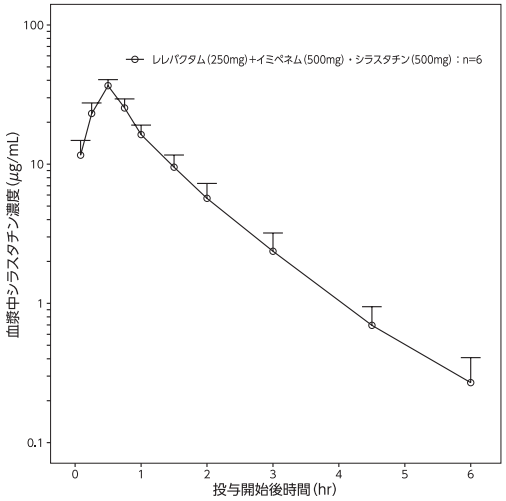


表1 日本人健康成人男性にレレバクタムとイミペネム・シラスタチンを点滴静注で併用単回投与した際の薬物動態パラメータ［幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）］

	レレバクタム			イミペネム	シラスタチン
用量	125mg	250mg	500mg	500mg	500mg
例数	6	6	6	6	6
$AUC_{0-\infty}$（μg・hr/mL）	14.4 (5)	29.6 (12)	63.4 (14)	49.0 (9)	40.0 (18)
C_{eoi}（μg/mL）†	7.23 (16)	15.0 (9)	32.6 (12)	34.3 (8)	36.5 (11)
CL（mL/min）	145 (5)	141 (12)	131 (14)	160 (9)	196 (18)
$t_{1/2}$（hr）‡	1.55 (0.227)	1.71 (0.194)	1.72 (0.202)	1.11 (0.105)	0.865 (0.102)

イミペネム及びシラスタチンは、レレバクタム250mgとの併用時の値
†C_{eoi}：静脈内投与終了時の血漿中濃度
‡$t_{1/2}$：算術平均（標準偏差）

(2) 反復投与

日本人健康成人男性にレレバクタム（250mg又は500mg）とイミペネム（500mg）・シラスタチン（500mg）を点滴静注で6時間ごとに14日間併用反復投与[注)]した際の定常状態でのレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの薬物動態パラメータを表2に示す。薬物動態パラメータは、単回投与時と反復投与時で類似しており、蓄積はわずかであった。

表2　日本人健康成人男性にレレバクタムとイミペネム・シラスタチンを点滴静注で併用反復投与した際の定常状態での薬物動態パラメータ［幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）］

	レレバクタム		イミペネム	シラスタチン
用量	250mg	500mg	500mg	500mg
例数	3	6	3	3
$AUC_{0\text{-}6hr}$（μg・hr/mL）	25.9（6）	54.4（11）	42.7（1）	34.7（8）
C_{eoi}（μg/mL）†	17.6（19）	34.0（10）	37.6（20）	39.2（18）
CL（mL/min）	161（6）	153（11）	184（1）	226（8）
$t_{1/2}$（hr）‡	1.73（0.0720）	1.90（0.134）	1.02（0.0482）	0.721（0.106）

イミペネム及びシラスタチンは、レレバクタム250mgとの併用時の値
†C_{eoi}：静脈内投与終了時の血漿中濃度
‡$t_{1/2}$：算術平均（標準偏差）

16.1.2 院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎患者、複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症患者

日本人及び外国人被験者から得られたレレバクタム及びイミペネムの血漿中濃度データを用いて、それぞれ母集団薬物動態解析を実施した。日本人の院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎患者、及び複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症患者に、本剤を点滴静注で6時間ごとに反復投与した際の定常状態でのレレバクタム及びイミペネムの薬物動態パラメータを表3に示す。

表3　日本人の院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎患者、及び複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症患者に本剤を点滴静注で反復投与した際の母集団薬物動態解析に基づく定常状態での薬物動態パラメータ［幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）］

	院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎患者		複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症患者	
	レレバクタム	イミペネム	レレバクタム	イミペネム
例数	26	26	81	80
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg・hr/mL）	202.4（51.1）	241.5（32.8）	132.2（27.7）	187.7（22.4）
C_{max}（μg/mL）	19.2（30.9）	32.5（23.8）	16.0（24.1）	30.1（25.8）
CL（L/hr）	3.5（82.5）	5.8（60.3）	5.8（41.5）	8.2（31.1）
$t_{1/2}$（hr）†	1.8（0.9）	0.6（0.1）	1.2（0.5）	0.6（0.1）

†$t_{1/2}$：算術平均（標準偏差）

16.3 分布

レレバクタムのヒトでの血漿蛋白結合率は約22%であり、イミペネム及びシラスタチンのヒトでの血清蛋白結合率はそれぞれ約20%及び40%であった（*in vitro*データ）。

日本人健康成人男性（3例）にレレバクタム（250mg）とイミペネム（500mg）・シラスタチン（500mg）を点滴静注で6時間ごとに14日間併用反復投与した際の定常状態での分布容積（幾何平均）は、レレバクタムで24.0L、イミペネムで16.2L、シラスタチンで14.0Lであった。健康成人（16例）にレレバクタム（250mg）とイミペネム（500mg）・シラスタチン（500mg）を点滴静注で6時間ごとに計5回併用反復投与した際、レレバクタムとイミペネムの血漿中曝露量に対する肺上皮被覆液への浸透（蛋白結合率で補正）は同程度で、レレバクタムで54%、イミペネムで55%であった（外国人データ）。レレバクタムは、ヒトにおける臓器・組織移行性は肺を除いて検討されていない。

イミペネムは、ヒトの喀痰、前立腺、腎、胆嚢、胆汁、腹腔内滲出液、子宮、骨盤死腔滲出液、骨髄、羊水、乳汁等への移行が認められている[2) -9)]。

16.4 代謝

イミペネムを単独投与した際、腎の酵素dehydropeptidase-I（DHP-I）により代謝され、ヒト尿中に排泄されるイミペネムの量は少なかった。シラスタチンはこの酵素の阻害剤であり、腎でのイミペネムの代謝を抑制する。

レレバクタムは主に未変化体として腎排泄され（投与量の90%超）、ほとんど代謝されない。ヒト血漿中で検出された薬物関連物質は、レレバクタム未変化体のみであった（外国人データ）。

16.5 排泄

レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンは主に腎臓から排泄される（外国人データ）。

健康成人（6例）にレレバクタム（250mg）とイミペネム（500mg）・シラスタチン（500mg）を反復投与した際、レレバクタムは投与量の90%超が未変化体としてヒト尿中に排泄された。レレバクタムの平均腎クリアランスは135mL/minであり、血漿クリアランス（148mL/min）と同程度であったことから、レレバクタムのほぼすべてが腎臓から排泄されると考えられた。レレバクタムの非結合形の腎クリアランスは糸球体ろ過量を上回っていたことから、レレバクタムの腎排泄には糸球体ろ過だけでなく能動的尿細管分泌が関与し、能動的尿細管分泌が総クリアランスの約30%を占めると考えられた。また、健康成人にレレバクタム（250mg）とイミペネム（500mg）・シラスタチン（500mg）を反復投与した際、イミペネムの63%及びシラスタチンの77%が尿中に未変化体として排泄された。イミペネム及びシラスタチンの腎排泄には、糸球体ろ過及び能動的尿細管分泌の両方が関与する。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

軽度、中等度及び重度腎機能障害者、血液透析中の末期腎不全患者並びに腎機能正常者にレレバクタムとイミペネム・シラスタチンを点滴静注で併用単回投与した際の薬物動態パラメータを表4に示す。軽度、中等度及び重度腎機能障害者におけるレレバクタムのAUC（幾何平均）は、腎機能正常者と比較して、それぞれ1.6、2.2及び4.9倍高かった。イミペネムのAUC（幾何平均）はそれぞれ1.4、1.5及び2.5倍高く、シラスタチンのAUC（幾何平均）はそれぞれ1.6、1.9及び5.6倍高かった。血液透析中の末期腎不全患者では、レレバクタム（67～87%）、イミペネム（66～87%）及びシラスタチン（46～56%）は血液透析により除去された（外国人データ）。[7.1、13. 参照]

表4　軽度、中等度及び重度腎機能障害者、血液透析中の末期腎不全患者並びに腎機能正常者にレレバクタム（125mg）とイミペネム（250mg）・シラスタチン（250mg）を点滴静注で併用単回投与[注)]した際の薬物動態パラメータ［幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）］

腎機能障害の程度	レレバクタム		イミペネム		シラスタチン	
	$AUC_{0\text{-}\infty}$（μg・hr/mL）	C_{eoi}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}\infty}$（μg・hr/mL）	C_{eoi}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}\infty}$（μg・hr/mL）	C_{eoi}（μg/mL）
軽度腎機能障害	25.0（16.9）	8.47（12.5）	25.9（16.6）	13.2（26.2）	29.0（23.7）	17.3（18.7）
正常	15.7（12.7）	7.67（23.8）	17.6（15.3）	11.4（19.6）	17.2（11.0）	13.7（14.6）
中等度腎機能障害	37.3（14.6）	7.55（26.3）	30.6（17.5）	12.5（27.5）	38.1（18.6）	16.1（28.4）
正常	17.6（33.8）	7.60（29.1）	20.1（25.6）	12.3（25.8）	20.0（28.2）	14.9（24.8）
重度腎機能障害	82.0（36.3）	8.56（19.6）	50.3（26.7）	14.6（16.6）	112（57.3）	20.0（15.9）
正常	17.4（11.7）	6.96（18.4）	20.4（15.3）	11.7（20.8）	19.9（17.4）	14.2（19.4）
ESRD（透析直後）	146（97.9）	16.4（337.4）	57.4（80.4）	27.7（399.6）	250（105.1）	35.1（296.5）
ESRD（透析前）	27.2（55.0）	5.98（25.9）	18.4（20.3）	9.68（26.8）	65.2（73.0）	13.2（26.4）
正常	16.0（16.8）	7.22（12.4）	18.5（17.3）	11.6（13.1）	17.9（18.7）	14.5（16.7）

ESRD：末期腎不全、C_{eoi}：静脈内投与終了時の血漿中濃度、CL_{CR}：クレアチニンクリアランス
各腎機能障害の分類ごとにn=6。ただし、ESRD（透析前）のレレバクタム及びシラスタチンの$AUC_{0\text{-}\infty}$はn=5
腎機能障害の分類：
健康被験者：CL_{CR}≥80mL/min/1.73m²
軽度腎機能障害者：50＜CL_{CR}＜80mL/min/1.73m²
中等度腎機能障害者：30≤CL_{CR}≤50mL/min/1.73m²
重度腎機能障害者：CL_{CR}＜30mL/min/1.73m²
ESRD患者：血液透析中

16.6.2 肝機能障害者

レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンは主に腎臓から排泄されるため、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの曝露量は肝機能障害による影響を受けないと考えられる。[9.3 参照]

16.6.3 高齢者

高齢の健康被験者（60～75歳）にレレバクタム（125mg）及びイミペネム（500mg）・シラスタチン（500mg）を点滴静注で併用単回投与[注)]した際のC_{eoi}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は非高齢の健康被験者（18～45歳）と比較して、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンでそれぞれ1～19%及び39%、-18～20%及び8～43%並びに-22～14%及び9%高かった（外国人データ）。[9.8 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 臨床薬物相互作用試験

健康成人（14例）に本剤［レレバクタム（250mg）・イミペネム（500mg）・シラスタチン（500mg）、単回静脈内投与］とプロベネシド（1g、単回経口投与）を併用した際、臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった（表5）（外国人データ）。[16.7.2 参照]

表5　健康被験者に本剤を単独及びプロベネシド1g単回経口投与との併用で単回静脈内投与した際のレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの薬物動態パラメータの比較

	レレバクタム		イミペネム	
	GMR	90%CI	GMR	90%CI
$AUC_{0\text{-}\infty}$	1.24	（1.19, 1.28）	1.16	（1.13, 1.20）
C_{eoi}†	1.06	（1.00, 1.12）	1.07	（1.01, 1.13）

GMR：最小二乗幾何平均比（併用投与／単独投与）、CI：信頼区間
†C_{eoi}：静脈内投与終了時の血漿中濃度

また、健康被験者を対象とした臨床薬理試験から、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンとの間で、薬物相互作用は認められなかった（外国人データ）。

16.7.2 *In vitro*試験

レレバクタムは有機アニオントランスポーター（OAT）3、OAT4、Multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1及びMATE2Kの基質である。

*In vitro*で、プロベネシドはOAT3を介したレレバクタムの取込みを阻害し、そのIC$_{50}$は1.9μMであった。しかしながら、臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。[16.7.1 参照]

注）承認された用法・用量は、「通常、成人には1回1.25g（レレバクタムとして250mg／イミペネムとして500mg／シラスタチンとして500mg）を1日4回30分かけて点滴静注する」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（013試験）

院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎、複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症のイミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）感染症患者（50例、なお、日本人被験者は組み入れられなかった）に、本剤［レレバクタム（250mg）・イミペネム（500mg）・シラスタチン（500mg）］を6時間ごとに5又は7[注1)]～21日間投与した際の有効性及び安全性をコリスチンとイミペネム・シラスタチンの併用投与と比較する無作為化、実薬対照、二重盲検試験を実施した。

本剤群及びコリスチン+イミペネム・シラスタチン併用群での有効率及び原因菌別の有効率を表1及び表2に示す。

表1　有効率（013試験）

	本剤	コリスチン+イミペネム・シラスタチン
総合効果†‡	71.4（15/21）	70.0（7/10）

%（例数）

†Microbiological Modified Intent-To-Treat集団

‡院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎患者におけるDay28までの生存率（全死亡率に基づく）、複雑性腹腔内感染症患者におけるDay28の臨床効果、複雑性尿路感染症患者における早期フォローアップ来院（治療終了5～9日後）の複合効果（臨床効果及び細菌学的効果）に基づく評価

表2　原因菌別の総合効果†（013試験）

	本剤‡
シトロバクター属	0.0（0/1）
クレブシエラ属	33.3（1/3）
エンテロバクター属	100.0（1/1）
緑膿菌	81.3（13/16）

%（例数）

†院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎患者におけるDay28までの生存率（全死亡率に基づく）、複雑性腹腔内感染症患者におけるDay28の臨床効果、複雑性尿路感染症患者における早期フォローアップ来院（治療終了5～9日後）の複合効果（臨床効果及び細菌学的効果）に基づく評価

‡Microbiological Modified Intent-To-Treat集団

本剤を投与された安全性解析対象例31例中5例（16.1%）に副作用が認められた。認められたすべての副作用は、腎クレアチニン・クリアランス減少2例（6.5%）、注入部位紅斑1例（3.2%）、発熱1例（3.2%）及び高血糖1例（3.2%）であった。

注1）最短投与期間は複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症は5日間、院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎では7日間とした。

17.3 その他

17.3.1 心電図に及ぼす影響

プラセボ及び陽性対照のQT/QTc試験では、健康成人（36例）にレレバクタム（1,150mg）を点滴静注で単回投与[注)]した際のQT間隔への影響について検討した。QTc間隔のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差の90%信頼区間の上限値は4.82msecであり、個々のベースラインからの変化量も、すべて10msec未満であった。また、C$_{max}$時点及び他のいずれの時点でも、QTc間隔に対する有意な影響は認められなかった（外国人データ）。

注）承認された用法・用量は、「通常、成人には1回1.25g（レレバクタムとして250mg／イミペネムとして500mg／シラスタチンとして500mg）を1日4回30分かけて点滴静注する」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レレバクタムはAmblerクラスA及びクラスCのβ-ラクタマーゼを阻害し[10)]、イミペネムがこれらの酵素により加水分解されるのを防ぐ。イミペネムはカルバペネム系抗菌薬であり、細菌のペニシリン結合蛋白質に作用し、細胞壁合成を阻害することで殺菌作用を示す[11)]。シラスタチンは腎臓におけるイミペネムの代謝・不活性化及び動物実験でみられるイミペネムの腎毒性を抑制する[12)、13)]。なお、レレバクタム及びシラスタチンに抗菌活性は認められない[14)、15)]。[5.1 参照]

18.2 抗菌作用

18.2.1 本剤に含有されるイミペネムは、嫌気性菌を含むグラム陽性及びグラム陰性菌に対し広範な抗菌スペクトルを示す[16)、17)]。

18.2.2 本剤は、*in vitro*試験において、AmblerクラスA及びクラスCβ-ラクタマーゼを保有する、カルバペネム耐性緑膿菌及び腸内細菌科細菌（大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属及びシトロバクター属）に対して抗菌活性を示した[18)、19)]。本剤は、*in vitro*試験において、β-ラクタマーゼ（KPC、ESBL又はAmpC）産生及び外膜ポーリン欠損のカルバペネム耐性腸内細菌科細菌、並びに染色体性AmpC産生、外膜ポーリン（OprD）欠損及び排出ポンプ（MexXY及びMexAB）亢進のカルバペネム耐性緑膿菌に対して抗菌活性を示した[20)、21)]。[5.1 参照]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：レレバクタム水和物（Relebactam Hydrate）

略　号：REL

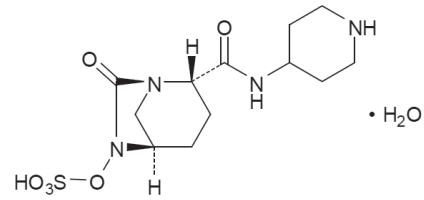
化学名：(1*R*,2*S*,5*R*)-7-Oxo-2-[(piperidin-4-yl)carbamoyl]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate monohydrate

分子式：$C_{12}H_{20}N_4O_6S \cdot H_2O$

分子量：366.39

性　状：白色の粉末で、水にやや溶けやすく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

構造式：



一般名：イミペネム水和物（Imipenem Hydrate）

略　号：IPM

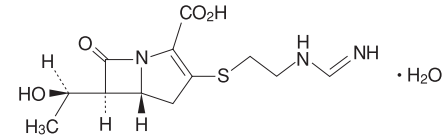
化学名：(5*R*,6*S*)-3-[2-(Formimidoylamino)ethylsulfanyl]-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate

分子式：$C_{12}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$

分子量：317.36

性　状：白色～淡黄色の結晶性の粉末で、水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

構造式：



一般名：シラスタチンナトリウム（Cilastatin Sodium）

略　号：CS

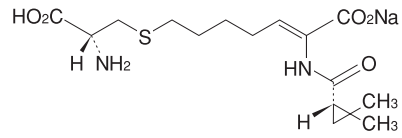
化学名：Monosodium(2*Z*)-7-{[(2*R*)-2-amino-2-carboxyethyl]sulfanyl}-2-({[(1*S*)-2,2-dimethylcyclopropyl]carbonyl}amino)hept-2-enoate

分子式：$C_{16}H_{25}N_2NaO_5S$

分子量：380.43

性　状：白色～微帯黄白色の粉末で、水に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。吸湿性である。

構造式：



20. 取扱い上の注意

光を避けるため、箱のまま保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

1バイアル×10

23. 主要文献

1）金井 靖, et al. Jpn Pharmacol Ther. 1997；25：2343-46.
2）鈴山 洋司, et al. Chemotherapy. 1985；33：694-711.
3）伊藤 康久, et al. Chemotherapy. 1985；33：825-33.
4）谷村 弘, et al. Chemotherapy. 1985；33：982-1000.
5）岩井 重富, et al. Chemotherapy. 1985；33：950-62.
6）鈴木 啓一郎, et al. Chemotherapy. 1985；33：942-49.
7）松田 静治, et al. Jpn. J. Antibiot. 1986；39：1626-55.

8）小島 忠士, et al. Jpn. J. Antibiot. 1986；39：1938-46.
9）松田 静治, et al. Jpn. J. Antibiot. 1988；41：1731-41.
10）Shlaes DM Ann N Y Acad Sci. 2013；1277：105-14.
11）横田 健, et al. Chemotherapy. 1985；33：43-53.
12）中川 圭一, et al. Chemotherapy. 1985；33：357-78.
13）臼居 敏仁, et al. Chemotherapy. 1985；33：217-26.
14）今朝洞 忠考, et al. Chemotherapy. 1985；33：98-118.
15）Goldstein EJC, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2018；62：e01992-17.
16）布施 愛索, et al. Chemotherapy. 1985；33：1-13.
17）朝日 良成, et al. Chemotherapy. 1985；33：54-73.
18）Papp-Wallace KM, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2018；62：e00174-18.
19）Karlowsky JA, et al. J Antimicrob Chemother. 2018；73：1872-9.
20）Livermore DM, et al. J Antimicrob Chemother. 2013；68：2286-90.
21）Young K, et al. BMC Microbiol. 2019；19：150.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社　MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1−13−12

7008158700

＊2022年11月改訂（第1版）

貯法：室温保存
有効期間：4年

ポリペプチド系抗生物質製剤
注射用コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム

オルドレブ点滴静注用150mg
ALDREB for Injection 150mg

日本標準商品分類番号
876125

規制区分：
劇薬、
処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22700AMX00663
販売開始	2015年5月

1. 警告
本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「5. 効能又は効果に関連する注意」及び「7. 用法及び用量に関連する注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分又はポリミキシンBに対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	オルドレブ点滴静注用150mg
有効成分	1バイアル中 コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムをコリスチン（別名：ポリミキシンE）として172.5mg[注)]（力価）
添加剤	なし

注）調製時の損失を考慮に入れ、1バイアルから150mg（力価）（450万国際単位（IU）に相当）を投与可能な量として確保するため過量充てんされている。

3.2 製剤の性状

販売名	オルドレブ点滴静注用150mg
剤形・性状	白色～淡黄色の塊（凍結乾燥ケーキ）
pH	6.5～8.5（1w/v%水溶液）

4. 効能又は効果
〈適応菌種〉
コリスチンに感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、アシネトバクター属
ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る
〈適応症〉
各種感染症

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 β-ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノグリコシド系の3系統の抗菌薬に耐性を示す感染症の場合にのみ本剤を使用すること。
5.2 原則としてコリスチン及び上記3系統の抗菌薬に対する感受性を確認した上で本剤を使用すること。

6. 用法及び用量
通常、成人には、コリスチンとして1回1.25～2.5mg（力価）/kgを1日2回、30分以上かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤はグラム陽性菌、ブルセラ属、バークホルデリア属、ナイセリア属、プロテウス属、セラチア属、プロビデンシア属及び嫌気性菌に対しては抗菌活性を示さないため、これらの菌種との重複感染が明らかである場合、これらの菌種に抗菌作用を有する抗菌薬と併用すること。
7.2 高齢者あるいは腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、腎機能に十分注意し、患者の状態を観察しながら、下表を目安として用法及び用量の調節を考慮すること。[8.4、9.2、9.8、16.6.1参照]

参考：腎機能に対応する用法及び用量の目安

クレアチニンクリアランス（mL/min）	用法及び用量
≥80	1回1.25～2.5mg（力価）/kgを1日2回投与
50～79	1回1.25～1.9mg（力価）/kgを1日2回投与
30～49	1回1.25mg（力価）/kgを1日2回又は1回2.5mg（力価）/kgを1日1回投与
10～29	1回1.5mg（力価）/kgを36時間ごとに投与

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤の使用は、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。
8.2 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か否か判定し、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。
8.3 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。
8.3.1 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。
8.3.2 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。
8.3.3 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。
8.4 本薬の投与により腎機能障害が発現し、腎不全に至ったとの報告があるので、投与開始にあたっては、腎機能を評価し、投与期間中は3日ごとを目安に腎機能のモニタリングを行うこと。[7.2、9.2、11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 重症筋無力症の患者
本剤の神経筋遮断作用により症状が悪化するおそれがある。
9.2 腎機能障害患者
本剤は主に腎排泄されるため高い血中濃度が持続するおそれがある。[7.2、8.4、16.6.1参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。コリスチンメタンスルホン酸はヒト胎盤を通過することが報告されている[1)]。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。コリスチンメタンスルホン酸はヒト母乳中へ移行することが報告されている[2)]。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
腎機能に十分注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多い。[7.2参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
筋弛緩剤 ツボクラリン塩化物 塩酸塩水和物 スキサメトニウム塩化物水和物 ボツリヌス毒素製剤 筋弛緩作用を有する薬剤 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩、アミカシン、トブラマイシン等 ポリミキシンB硫酸塩 エーテル	神経系障害を発現するリスクが高まるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	いずれの薬剤も神経筋遮断作用を有しており、併用によりその作用が増強されるおそれがある。
バンコマイシン塩酸塩 アミノグリコシド系抗生物質　等	腎機能障害があらわれることがあるので、併用の必要性については十分に検討すること。	いずれの薬剤も腎機能障害を悪化させる作用を有しており、併用によりその作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 腎不全、腎機能障害（いずれも頻度不明）

腎不全等の重篤な腎機能障害があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.2 呼吸窮迫、無呼吸（いずれも頻度不明）

神経系障害として呼吸窮迫、無呼吸があらわれることがある。

11.1.3 偽膜性大腸炎（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	頻度不明
腎臓	尿量減少
精神神経系	錯乱、精神病性障害、運動失調、不明瞭発語、錯感覚、頭痛、浮動性めまい
耳	回転性めまい
眼	視覚障害
筋骨格系	筋力低下
消化器	悪心、嘔吐、下痢
皮膚	瘙痒症、全身性瘙痒症、蕁麻疹、発疹
＊ 全身症状	過敏症反応（皮疹、血管性浮腫）、発熱
投与部位	注射部位反応、注射部位刺激感

13. 過量投与

＊13.1 症状

本剤の過量投与により神経筋接合部が遮断され、筋力低下、無呼吸、場合によっては呼吸停止が引き起こされる可能性がある。また、尿量減少、血清BUN及びクレアチニン濃度の上昇を特徴とする急性腎障害が引き起こされる可能性もある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製方法

本剤1バイアルに注射用水又は生理食塩液2mLを加え、泡立たないように穏やかに溶解し溶解液とする（溶解液の濃度は75mg（力価）/mLである）。この溶解液を生理食塩液等で希釈し、通常50mLの点滴静注用液とする。

14.1.2 調製後

調製後の溶解液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、冷蔵庫（2～8℃）に保存し24時間以内に使用すること。希釈した点滴静注用液は速やかに使用し、残液は廃棄すること。

14.1.3 本剤を他の薬剤と配合しないこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

健康成人に2.5mg（力価）/kgを0.5時間かけて単回静脈内投与及び12時間間隔で5回反復静脈内投与した時の血漿中コリスチンメタンスルホン酸及びコリスチンの薬物動態パラメータを表1及び表2に、血漿中コリスチン濃度推移を図1に示す。また、血漿中コリスチン濃度は5回の反復静脈内投与で定常状態に到達した[3]。

表1　健康成人に2.5mg（力価）/kgを静脈内投与した時の血漿中コリスチンメタンスルホン酸の薬物動態パラメータ

	Cmax（μg/mL）	$AUC_{0-\infty}$（μg・hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
単回投与	18.0±3.7	20.8±5.9	0.7±0.3
反復投与	17.2±2.5	16.1±4.6	0.5±0.2

平均値±標準偏差（単回投与14例、反復投与13例）

表2　健康成人に2.5mg（力価）/kgを静脈内投与した時の血漿中コリスチンの薬物動態パラメータ

	Cmax（μg/mL）	$AUC_{0-\infty}$（μg・hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
単回投与	2.6±1.3	17.6±6.8	4.0±0.7
反復投与	4.4±1.6	29.0±8.3	5.0±1.0

平均値±標準偏差（単回投与14例、反復投与13例）

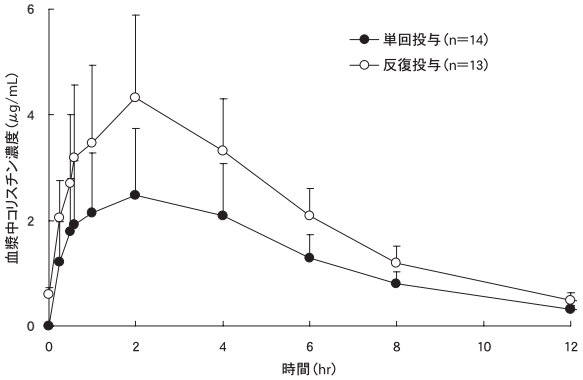


図1　健康成人に2.5mg（力価）/kgを静脈内投与した時の血漿中コリスチン濃度推移（平均値＋標準偏差）

16.1.2 感染症患者

(1) 多剤耐性グラム陰性桿菌による敗血症の成人患者14例に4mg（力価）/kg[注]を静脈内投与した時の定常状態における血漿中コリスチンのCmax（平均値±標準偏差）は約2.9±1.2μg/mL、AUCは12.8±5.1μg・hr/mL、$t_{1/2}$は7.4±1.7時間であった[4]（外国人データ）。

(2) 多剤耐性グラム陰性桿菌による重症感染症患者105例（透析患者12例及び継続的な腎代替療法を受けている患者4例を含む）にコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムの約200～1093mg/日を8～24時間ごと[注]に静脈内投与した時の定常状態における血漿中のコリスチンメタンスルホン酸及びコリスチン濃度はいずれも個人間変動が大きかった。定常状態における血漿中コリスチンのAUC_{0-24}は11.5～225μg・hr/mLであり、血漿中コリスチン濃度は2.36μg/mL（中央値）であった。腎代替療法を受けていない患者でのクレアチニンクリアランス（CLcr）は3～169mL/min/1.73m^{2}と変動が大きかったものの、血漿中のコリスチンメタンスルホン酸及びコリスチンの$t_{1/2}$はCLcrの低下に伴い延長した[5]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

重症患者におけるコリスチンの血漿蛋白結合率は66%である[6]（外国人データ）。

16.3.2 体液・組織内移行

(1) 成人の人工呼吸器関連肺炎患者13例にコリスチンメタンスルホン酸の174mgを8時間ごとに1日3回[注]静脈内投与した時の投与4.5日後の血漿中コリスチンのCmax（平均値±標準偏差）は約2.2±1.1μg/mL、AUC_{0-8}は約11.5±6.2μg・hr/mL、$t_{1/2}$は5.9±2.6時間であり、投与2時間後の気管支肺胞洗浄液からコリスチンは検出されなかった[7]（外国人データ）。

(2) 多剤耐性アシネトバクター・バウマニによる髄膜炎の小児患者[注]1例にコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムの5mg/kg/日を1日4回[注]静脈内投与した時の血清中コリスチンのCmaxは5μg/mL、AUCは約23μg・hr/mL、$t_{1/2}$は約2.8時間であった。投与1時間後の髄液中コリスチン濃度は1.25μg/mLであり、髄液移行率（血清中濃度との比）は25%であった[8]（外国人データ）。

16.4 代謝

静脈内投与後のコリスチンメタンスルホン酸の一部は生体内でコリスチンに変換され、抗菌活性を発揮する。コリスチンメタンスルホン酸の約30%はコリスチンに変換される[9]（外国人データ）。

16.5 排泄

16.5.1 コリスチンメタンスルホン酸の大部分は腎排泄されるが、コリスチンは再吸収された後に腎以外の経路で排泄される[10]。

16.5.2 健康成人に2.5mg（力価）/kgを0.5時間かけて単回静脈内投与した時の投与24時間後までの尿中にコリスチンメタンスルホン酸が30.4%、コリスチンが7.9%回収された。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

多剤耐性グラム陰性桿菌による重症感染症患者105例でCLcrが10mL/min/1.73m^{2}未満の患者20例にコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムの約200～1093mg/日を8～24時間ごと注)に静脈内投与した時のコリスチンメタンスルホン酸の$t_{1/2}$（中央値）は11時間であり、コリスチンの$t_{1/2}$（中央値）は13時間であった。CLcrが11～69mL/min/1.73m^{2}の患者62例でのコリスチンメタンスルホン酸の$t_{1/2}$（中央値）は5.6時間、コリスチンの$t_{1/2}$（中央値）は13時間であった。CLcrが70mL/min/1.73m^{2}超の患者19例でのコリスチンメタンスルホン酸の$t_{1/2}$（中央値）は4.6時間、コリスチンの$t_{1/2}$（中央値）は9.1時間であった[5]（外国人データ）。[7.2、9.2参照]

注）本剤の承認用量は、通常、成人には、コリスチンとして1回1.25～2.5mg（力価）/kgを1日2回点滴静注である。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外臨床試験

多剤耐性緑膿菌及び多剤耐性アシネトバクター・バウマニ感染症患者を対象とした非盲検、非対照試験[11]において、コリスチン2.5～5.0mg/kg/日を1日2～3回注)静脈内投与した結果、臨床効果の有効率は58%（35/60例）であった。

主な有害事象は、腎機能障害37%（22/60例）であった。

17.1.2 海外臨床試験

多剤耐性緑膿菌重症感染症患者を対象とした非盲検、非対照試験[12]において、コリスチン5.0mg/kg/日を1日2回注)静脈内投与した結果、臨床効果の有効率は61%（14/23例）であった。

主な副作用は、筋力低下4.3%（1/23例）であった。

17.1.3 海外臨床試験

多剤耐性アシネトバクター・バウマニによる人工呼吸器関連肺炎患者を対象とした実薬対照、非盲検試験[13]において、コリスチン2.5～5.0mg/kg/日を1日3回注)静脈内投与した結果、臨床効果の有効率は57%（12/21例）であった。

主な有害事象は、腎機能障害24%（5/21例）であった。

17.1.4 海外臨床試験

多剤耐性緑膿菌及び多剤耐性アシネトバクター・バウマニによる院内感染症患者を対象としたプロスペクティブ、非対照試験[14]において、コリスチン2.5～5mg/kg/日を1日3回注)静脈内投与した結果、臨床効果の有効率は76.9%（60/78例）であった。

主な有害事象は、急性腎障害13.5%（7/52例、治療開始時に腎機能が異常であった症例を除く）、びまん性筋力低下1.3%（1/78例）であった。

17.1.5 海外臨床試験

多剤耐性緑膿菌重症感染症に罹患した癌患者を対象としたレトロスペクティブ、実薬対照試験[15]において、コリスチン5mg/kg/日を1日2～4回注)静脈内投与した結果、臨床効果の有効率は52%（16/31例）であった。

主な有害事象は、腎機能障害23%（7/31例）であった。

17.1.6 海外臨床試験

多剤耐性グラム陰性菌感染症患者を対象としたレトロスペクティブ試験[16]において、コリスチン5.0mg/kg/日注)を静脈内投与した結果、臨床効果の有効率は51%（59/115例）であった。

主な有害事象は、腎機能障害14%（12/84例、治療開始前に腎代償療法を実施していた症例を除く）、四肢の局所痙攣(3例)、異常な精神状態(1例)であった。

注）腎機能により調節されている場合、最高用量を記載した。本剤の承認用量は、通常、成人には、コリスチンとして1回1.25～2.5mg（力価）/kgを1日2回点滴静注である。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

コリスチンの標的は細菌外膜であり、グラム陰性菌のリポポリサッカライド分子との静電的相互作用により細菌外膜の安定性を低下させ、細菌外膜に局所的な障害を起こす結果、細胞内物質を流出させ殺菌活性を発揮する[17]。

18.2 抗菌作用

いずれも多剤耐性の緑膿菌[18),19)]、アシネトバクター・バウマニ[20)]、エンテロバクター・クロアカ[21)]、シトロバクター属[22)]ならびに肺炎桿菌カルバペネマーゼ産生[23)]及びニューデリー・メタロ-β-ラクタマーゼ1産生[24)]の肺炎桿菌に対して抗菌力を示したとの報告がある（*in vitro*）。

18.3 動物感染試験

多剤耐性緑膿菌の大腿筋感染及び肺感染マウスを用いた*in vivo* PK-PDモデル[25)]においてfAUC/MICと高い相関性のある抗菌活性を示したとの報告がある。多剤耐性緑膿菌感染マウス肺炎[26)]及び敗血症モデル[27)]において感染防御効果を示したとの報告がある。

＊19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム（Colistin Sodium Methanesulfonate）

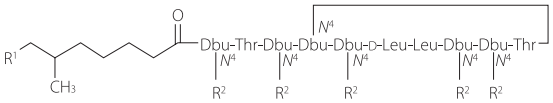
分　子　式：コリスチンAメタンスルホン酸ナトリウム：$C_{58}H_{105}N_{16}O_{28}S_5Na_5$

コリスチンBメタンスルホン酸ナトリウム：$C_{57}H_{103}N_{16}O_{28}S_5Na_5$

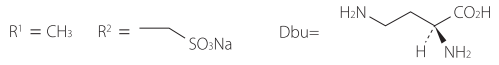
分　子　量：コリスチンAメタンスルホン酸ナトリウム：1749.82

コリスチンBメタンスルホン酸ナトリウム：1735.79

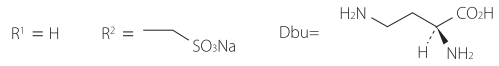
化学構造式：



コリスチンAメタンスルホン酸ナトリウム：



コリスチンBメタンスルホン酸ナトリウム：



本品はコリスチンAメタンスルホン酸ナトリウム及びコリスチンBメタンスルホン酸ナトリウムの混合物である。

性　　状：白色～ほぼ白色の粉末である。

＊21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

150mg［1バイアル］

23．主要文献

1) MacAulay MA, et al.：Clin Pharmacol Ther. 1967；8 (4)：578-586
2) Borderon E, et al.：Med Mal Infect. 1975；5：373-376
3) Mizuyachi K, et al.：Curr Med Res Opin. 2011；27 (12)：2261-2270
4) Markou N, et al.：Clin Ther. 2008；30：143-151
5) Garonzik SM, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2011；55 (7)：3284-3294
6) Mohamed AF, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2012；56：4241-4249
7) Imberti R, et al.：Chest. 2010；138：1333-1339
8) Jimenez-Mejias ME, et al.：Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002；21：212-214
9) Couet W, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2011；89 (6)：875-879
10) Li J, et al.：Lancet Infect Dis. 2006；6：589-601
11) Levin AS, et al.：Clin Infect Dis. 1999；28：1008-1011
12) Linden PK, et al.：Clin Infect Dis. 2003；37：154-160
13) Garnacho-Montero J, et al.：Clin Infect Dis. 2003；36：1111-1118
14) Kallel H, et al.：Int J Antimicrob Agents. 2006；28：366-369
15) Hachem RY, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2007；51：1905-1911
16) Cheng CY, et al.：Int J Antimicrob Agents. 2010；35：297-300
17) Falagas ME, et al.：Clin Infect Dis. 2005；40：1333-1341
18) 金山明子ほか：日本化学療法学会雑誌. 2010；58：7-13
19) 村谷哲郎ほか：化学療法の領域. 2008；24：100-110
20) Yau W, et al.：J Infect. 2009；58：138-144
21) Ratnam I, et al.：Pathology. 2007；39：586-588
22) Chen S, et al.：Am J Infect Control. 2011；39：55-60
23) Samuelsen Ø, et al.：J Antimicrob Chemother. 2009；63：654-658
24) Kumarasamy KK, et al.：Lancet Infect Dis. 2010；10：597-602
25) Dudhani RV, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2010；54：1117-1124
26) Aoki N, et al.：J Antimicrob Chemother. 2009；63：534-542
27) Cirioni O, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2007；51：2005-2010

＜参考資料＞

コリスチンの適正使用に関する指針-改訂版-：コリスチンの適正使用に関する指針作成委員会：日本化学療法学会雑誌. 2015；63：289-329

24．文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007（9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く）
FAX：0120-561-047（24時間受付）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂 1－8－1
http://jp.gsk.com

＊2022年8月改訂（第2版）
2020年12月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：24ヵ月

グリシルサイクリン系抗生物質製剤
チゲサイクリン点滴静注用

劇薬、処方箋医薬品注）

タイガシル®点滴静注用50mg
Tygacil® Injection 50mg

日本標準商品分類番号
876129

承認番号	22400AMX01406
販売開始	2012年11月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「5.効能又は効果に関連する注意」、「7.用法及び用量に関連する注意」、「8.重要な基本的注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タイガシル点滴静注用50mg
有効成分	1バイアル中 チゲサイクリン　50mg （調製時の採取量を考慮して1バイアル中53mgを含む）
添加剤	乳糖水和物　100mg（調製時の採取量を考慮して1バイアル中106mgを含む） pH調節剤

3.2 製剤の性状

外観	だいだい色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）
pH	4.5～5.5［10mg/mL生理食塩液］

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉

本剤に感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、アシネトバクター属
ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る

〈適応症〉

深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の使用は、β-ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体系のうち2系統以上に耐性を示した菌株であり、抗菌活性を示す他剤が使用できない場合にのみ使用すること。

6. 用法及び用量

通常、成人には、チゲサイクリンとして初回用量100mgを30～60分かけて点滴静脈内投与、以後12時間ごとに50mgを30～60分かけて点滴静脈内投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、次のことに注意すること。

・本剤の投与期間は5～14日間が推奨されるが、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に本剤の継続投与が必要か否かを判定し、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。
・28日間を超えて投与した場合の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

7.2 高度な肝機能障害のある患者では、初回100mgを投与した後、12時間後からの投与では25mgに投与量を減らすなど慎重に投与し、投与期間中は臨床症状を注意深く観察すること。［9.3.1、16.6.1参照］

7.3 本剤は緑膿菌に対して抗菌活性を示さないため、緑膿菌との重複感染が明らかである場合、抗緑膿菌作用を有する抗菌薬と併用すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。

8.2 海外第Ⅲ相及び第Ⅳ相臨床試験の計13比較対照試験を集計して解析した結果、本剤投与群での死亡率が高かった。本剤と死亡との関連性は明らかではない。本剤投与の際はリスク・ベネフィットを考慮すること。［17.3.1参照］

8.3 本剤投与に際しては、患者又はその家族に本剤のリスク・ベネフィットを十分に説明してから投与すること。

8.4 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。［11.1.1参照］

・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。
・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。
・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。

8.5 本剤の投与により急性膵炎を発現することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、腹痛、嘔吐、アミラーゼ等の膵酵素の上昇等の症状に注意すること。［11.1.4参照］

8.6 悪心・嘔吐が高頻度で発現し、投与中止に至ることもあることから、本剤投与中は患者の状態を十分に観察すること。

8.7 AST、ALTの上昇を伴う肝障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.2参照］

8.8 抗菌薬の使用は、非感受性菌（真菌を含む）の過剰増殖を促進する可能性があるので、治療中は、患者を注意深く観察し、治療中に重複感染が発現した場合には、適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 テトラサイクリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者（ただし、本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度の肝機能障害のある患者

半減期の延長が報告されている。［7.2、16.6.1参照］

＊9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験において、骨の着色、胎児の体重減少（骨化遅延を伴う）が認められている。また、骨格異常の発現率の増加（ラットでは12mg/kg/日：臨床曝露量の3.4倍に相当、ウサギでは4mg/kg/日：臨床曝露量の0.8倍に相当）が認められている。

なお、胎児の歯牙形成期に本剤を投与した場合、歯牙の着色を起こすおそれがある。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。

9.7 小児等

9.7.1 小児等（18歳以下）を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児（特に歯牙形成期にある8歳未満の小児）に投与した場合、歯牙の着色・エナメル質形成不全、また、一過性の骨発育不全を起こすことがある。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝血剤 ワルファリン等	本剤との併用によりR-ワルファリン、S-ワルファリンのAUCがそれぞれ68%、29%上昇した。 併用する場合には、プロトロンビン時間又は他の血液凝固系検査値のモニタリングを行うこと。	機序不明
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等	本剤との併用により経口避妊薬の効果を減弱させるおそれがある。	本剤は腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、**アナフィラキシー**（頻度不明）

蕁麻疹、血管浮腫等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4参照]

11.1.2 重篤な肝障害（頻度不明）

肝不全、黄疸、AST・ALT・Al-Pの著しい上昇等重篤な肝障害があらわれることがある。[8.7参照]

11.1.3 血小板減少症（頻度不明）

重篤な血小板減少症があらわれることがある。

11.1.4 急性膵炎（0.2%）

[8.5参照]

11.1.5 偽膜性大腸炎（頻度不明）

偽膜性大腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがある。

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
血液		プロトロンビン時間延長、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）延長	プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）増加	低フィブリノゲン血症
代謝・栄養障害		低蛋白血症、低血糖		
精神神経系		頭痛、浮動性めまい		
循環器		静脈炎	血栓性静脈炎	
呼吸器		肺炎		
肝臓		ALT上昇、AST上昇、ビリルビン血症	黄疸	胆汁うっ滞
消化器	悪心（26.4%）、嘔吐（18.1%）、下痢	血清中アミラーゼ増加、腹痛、食欲不振、消化不良		
腎臓		BUN増加		
皮膚		発疹、そう痒		重症皮膚反応
投与部位			注射部位炎症、注射部位疼痛、注射部位反応、注射部位浮腫、注射部位静脈炎	
その他		治癒異常		

13. 過量投与

13.1 処置

血液透析は有効ではなく、本剤の解毒剤も知られていない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製法

1バイアルに生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液5.3mLを加え、静かに回転させながら溶解する（溶解した液5mL中にチゲサイクリン50mgを含む）。初回投与の際には2バイアルからそれぞれ5mLを、2回目以降の投与の際には1バイアルから5mLをとり、バイアルの溶解に用いた注射液で希釈して通常100mLとし、点滴静脈内投与する。ただし、注射用水は等張とならないので使用しないこと。

溶解後は、速やかに希釈すること。溶解後の液の色は黄色～だいだい色である。

14.1.2 希釈時

希釈した液のチゲサイクリンの濃度が1.5mg/mLを超えないこと。希釈後は、速やかに使用すること。

14.1.3 配合変化

本剤は次の薬剤とは配合禁忌である。

アムホテリシンB、アムホテリシンBリポソーム製剤、ジアゼパム、オメプラゾール

14.2 薬剤投与時の注意

本剤と他の薬剤を同一の輸液チューブにより連続注入する場合には、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を本剤の投与前後に輸液チューブ内に流すこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 複雑性腹腔内感染症患者に対する第Ⅲ相臨床試験（1642例）において、腸管穿孔を有する症例のうち本剤投与群で6/817例、対照薬投与群で2/825例に敗血症/敗血症性ショックが発現した。本剤と敗血症の因果関係は確立していないが、腸管穿孔を有する重症の複雑性腹腔内感染症患者へ本剤を投与する際は他の抗菌薬との併用を考慮すること。

15.1.2 院内肺炎における本剤の安全性及び有効性は確立していない。院内肺炎患者を対象とした臨床試験のうち人工呼吸器関連肺炎の症例において、本剤投与群の治癒率は47.9%（35/73例）、対照薬投与群では70.1%（47/67例）であり、死亡率は本剤投与群で19.1%（25/131例）、対照薬投与群で12.3%（15/122例）であった。菌血症を伴う人工呼吸器関連肺炎症例における死亡率は、本剤投与群で50.0%（9/18例）、対照薬投与群では7.7%（1/13例）であった。

15.1.3 本剤は、テトラサイクリン系抗生物質に構造が類似していることから、テトラサイクリン系抗生物質で認められている副作用（光線過敏症、偽性脳腫瘍等）を発現する可能性があるため、本剤の投与に際しては、これらの事象の発現に注意すること。

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット及びイヌの2週間投与毒性試験で、それぞれ30mg/kg/日（臨床曝露量の6.9倍に相当）及び12mg/kg/日（臨床曝露量の7.2倍に相当）投与により骨髄低形成並びにそれに起因する赤血球、網赤血球、白血球及び血小板の減少が認められたが、いずれの変化も休薬により回復した。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人健康成人における単回及び反復静脈内投与後のチゲサイクリンの薬物動態パラメータを表に示す[1,2]。

日本人健康成人にチゲサイクリンを60分かけて単回点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与量（mg）	例数	C_{max}（μg/mL）	$t_{1/2}$（h）	$AUC_{(0-\infty)}$（μg・h/mL）
25	8	0.204±0.0506	8.2±3.8	0.823±0.361
50	8	0.400±0.0514	15.7±4.3	1.93 ±0.437
100	8	0.931±0.142	24.3±5.5	5.03 ±0.798

注：消失相の血清中濃度が定量限界未満となった影響で、25及び50mg群で半減期が短く、AUCが低値となった。

日本人健康成人にチゲサイクリンを12時間ごとに30分かけて反復点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与1日目（単回投与）

投与量（mg）	例数	C_{max}（μg/mL）	AUC $_{(0\text{-}12)}$（μg・h/mL）
25	8	0.476±0.0988	0.610±0.141
50	8	0.964±0.136	1.40 ±0.159
100	8	2.27 ±0.328	3.24 ±0.373

投与10日目（反復投与後定常状態時）

投与量（mg）	例数	C_{max}（μg/mL）	$t_{1/2}$（h）	AUC $_{(0\text{-}12)}$（μg・h/mL）
25	8	0.618±0.0788	54.4±16.0	1.78±0.173
50	8	1.12 ±0.127	60.7±23.4	3.26±0.937
100/50[a)]	7	1.42 ±0.213	49.2±11.3	4.17±0.849

a：100mgの初回投与後、12時間ごとに50mgを投与

16.3 分布

チゲサイクリン濃度（0.1～1.0μg/mL）におけるチゲサイクリンの*in vitro*血漿蛋白結合率は約71～89%であった。

健康被験者にチゲサイクリン100mgを投与後12時間ごとに50mgを30分かけて点滴静脈内投与し、定常状態時の血清中濃度及び組織中の薬物濃度を測定した。組織中のAUCは血清中AUCと比較して、肺胞細胞では77.5倍（n＝30）、気道上皮被覆液では1.32倍（n＝30）、皮膚水疱内液中では0.74倍（n＝10）であった。また、組織摘出予定の被験者にチゲサイクリン100mgを単回投与し、各組織中の薬物濃度を測定した。チゲサイクリン投与4時間後（脳脊髄液のみ投与1時間後）の各組織中濃度の血清に対する比は、胆嚢では38倍（n＝6）、肺では3.7倍（n＝5）、大腸では2.3倍（n＝6）、関節滑液では0.58倍（n＝5）、骨では0.35倍（n＝5）、脳脊髄液では0.055倍（n＝11）であった[3)]（外国人データ）。

16.4 代謝

チゲサイクリンはほとんど代謝されない。ヒト肝ミクロソーム、肝スライス及び肝細胞を用いたチゲサイクリンの*in vitro*試験において、生成された代謝物はごくわずかであった。^{14}C-チゲサイクリンを投与した健康成人において、尿中及び便中に回収された主要な^{14}C-標識物質はチゲサイクリンであったが、グルクロニド、N-アセチル代謝物及びチゲサイクリンのエピマーも存在した（いずれも投与量の10%以下）[4)]（外国人データ）。

16.5 排泄

^{14}C-チゲサイクリン投与後の便中及び尿中の総放射能の回収率は、胆汁中/便中が59%、尿中が33%であった。チゲサイクリンの主要な排泄経路は、未変化体チゲサイクリンの胆汁中排泄であり、副次的経路はグルクロン酸抱合及び未変化体チゲサイクリンの腎排泄であった[5)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者における血中濃度

肝機能障害患者と健康成人にチゲサイクリンを単回投与し比較した試験において、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A）10例では薬物動態は変化しなかった。しかし、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）10例では、チゲサイクリンの全身クリアランスが25%低下、チゲサイクリンの半減期が23%延長し、重度肝機能障害患者（Child-Pugh C）5例では、チゲサイクリンの全身クリアランスが55%低下、チゲサイクリンの半減期が43%延長した[6)]（外国人データ）。［7.2、9.3.1参照］

肝機能障害患者にチゲサイクリン100mgを60分かけて単回点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与群	例数	C_{max}（μg/mL）	$t_{1/2}$（h）	AUC $_{(0\text{-}\infty)}$（μg・h/mL）	CL（L/h）
健康成人	23	0.981±0.536	18.7±7.2	3.75±1.32	29.8±11.3
軽度肝機能障害患者	10	0.865±0.382	19.1±5.4	3.84±1.81	31.2±13.9
中等度肝機能障害患者	10	0.914±0.551	23.0±5.0	5.64±3.42	22.1± 9.3
重度肝機能障害患者	5	1.21 ±0.414	26.8±6.1	7.66±1.53	13.5± 2.7

16.6.2 腎機能障害患者における血中濃度

重度腎機能障害患者6例（クレアチニンクリアランス＜30mL/分）、血液透析の2時間前にチゲサイクリンを単回投与した末期腎疾患患者4例、血液透析後にチゲサイクリンを単回投与した末期腎疾患患者4例、及び健康成人6例の比較を行った。いずれの腎機能障害患者群においてもチゲサイクリンの薬物動態に大きな影響は認められず、血液透析によりチゲサイクリンは除去されなかった[7)]（外国人データ）。

腎機能障害患者にチゲサイクリン100mgを60分かけて単回点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与群	例数	C_{max}（μg/mL）	$t_{1/2}$（h）	AUC $_{(0\text{-}\infty)}$（μg・h/mL）	CL（L/h）
健康成人	6	0.604±0.243	27.3± 5.2	3.33±0.709	31.1±5.9
重度腎機能障害患者	6	0.605±0.166	26.8± 7.0	4.76±1.81	23.4±7.6
末期腎疾患患者（透析前）	4	0.982±0.161	17.8± 3.6	4.15±0.458	24.3±2.8
末期腎疾患患者（透析後）	4	0.940±0.342	31.8±19.2	3.93±1.02	26.9±7.8

16.6.3 高齢者投与時の血中濃度

健康高齢者28例（n＝15、65～75歳：n＝13、年齢＞75歳）、及び健康非高齢者18例（18～50歳）にチゲサイクリンを単回投与した結果、高齢者と非高齢者の薬物動態は同様であった[8)]（外国人データ）。

高齢者にチゲサイクリン100mgを60分かけて単回点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

年齢	性	例数	C_{max}（μg/mL）	$t_{1/2}$（h）	AUC $_{(0\text{-}\infty)}$（μg・h/mL）	CL（L/h）
18～50歳	男性	9	0.861±0.154	22.3±15.3	4.22±2.03	28.5±11.8
	女性	8	1.03 ±0.158	17.1± 8.4	5.11±1.31	20.6± 4.8
65～75歳	男性	8	0.900±0.174	19.5± 3.1	4.32±0.689	23.8± 4.3
	女性	7	0.993±0.269	16.5± 4.1	5.12±1.16	20.4± 4.7
75歳超	男性	8	1.02 ±0.112	19.0± 5.0	5.47±0.901	18.7± 3.0
	女性	5	1.09 ±0.147	21.2±12.5	5.27±1.11	19.6± 3.6

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染〉

17.1.1 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（300-US/CA、305-WW試験）及び海外第Ⅲ相試験（307-WW、309-WW試験）

(1) 適応症別の臨床及び細菌学的効果

複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において検出されたβ-ラクタム系、フルオロキノロン系、アミノ配糖体系のうち、2系統以上の抗菌薬に耐性の分離菌に対する本剤の臨床及び細菌学的効果は以下のとおりである[9)]。

	臨床効果 治癒率		細菌学的効果 消失率	
分離菌	n/N	%	n/N	%
Acinetobacter calcoaceticus/baumannii	7/9	77.8	6/9	66.7
Citrobacter koseri	1/1	100.0	1/1	100.0
Enterobacter cloacae	2/2	100.0	2/2	100.0
Escherichia coli	4/6	66.7	5/6	83.3
Klebsiella pneumoniae	3/4	75.0	3/4	75.0

(2) 各感染症領域での分離菌別の臨床効果

複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験における分離菌に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである[9)]。

分離菌	n/N	治癒率（%）
Escherichia coli	29/36	80.6
Klebsiella pneumoniae	12/14	85.7
Enterobacter cloacae	10/12	83.3
Acinetobacter baumannii [a)]	14/17	82.4

a：多剤耐性菌を含む

(3) 各感染症領域での既知の耐性菌での臨床効果

複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において検出されたESBL産生グラム陰性菌、多剤耐性*Acinetobacter baumannii*に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである[9)]。

分離菌	n/N	治癒率（%）
Escherichia coli	4/5	80.0
Klebsiella pneumoniae	4/5	80.0
多剤耐性*Acinetobacter baumannii*	11/13	84.6

(4) 各種抗菌薬に耐性を示す臨床分離菌での臨床効果

複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験において他の抗菌薬に耐性を示した分離菌に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである[9)]。

分離菌	CAZ 耐性 n/N 治癒	IPM 耐性 n/N 治癒	LVFX 耐性 n/N 治癒	TOB 耐性 n/N 治癒	PIPC/TAZ 耐性 n/N 治癒	AZT 耐性 n/N 治癒
Escherichia coli	0/0	0/0	2/4	2/3	0/0	ND

ND：MICの測定未実施

〈腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎〉

17.1.2 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（301-WW、306-WW）及び海外第Ⅲ相試験（307-WW、309-WW試験）

(1) 適応症別の臨床及び細菌学的効果

複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において検出されたβ-ラクタム系、フルオロキノロン系、アミノ配糖体系のうち、2系統以上の抗菌薬に耐性の分離菌に対する本剤の臨床及び細菌学的効果は以下のとおりである[10]。

分離菌	臨床効果 治癒率 n/N	臨床効果 治癒率 %	細菌学的効果 消失率 n/N	細菌学的効果 消失率 %
Acinetobacter calcoaceticus/baumannii	3/3	100.0	3/3	100.0
Citrobacter freundii	1/1	100.0	1/1	100.0
Enterobacter cloacae	1/1	100.0	1/1	100.0
Escherichia coli	10/16	62.5	10/16	62.5
Klebsiella pneumoniae	7/8	87.5	7/8	87.5

β-ラクタム系（セフタジジム：MIC≥32μg/mL、イミペネム：MIC≥16μg/mL、ピペラシリン/タゾバクタム：MIC≥128μg/mL又はアズトレオナム：MIC≥32μg/mL）、フルオロキノロン系（レボフロキサシン：MIC≥8μg/mL）、アミノ配糖体系（トブラマイシン：MIC≧16μg/mL）の3系統の抗菌薬のうち、2系統以上に耐性とした。

(2) 各感染症領域での分離菌別の臨床効果

複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験における分離菌に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである[10]。

分離菌	n/N	治癒率（%）
Escherichia coli [a)]	284/336	84.5
Citrobacter freundii	12/16	75.0
Klebsiella pneumoniae [a)]	42/47	89.4
Klebsiella oxytoca	19/20	95.0
Enterobacter cloacae	15/17	88.2

a：ESBL産生分離株を含む

(3) 各感染症領域での既知の耐性菌での臨床効果

複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において検出されたESBL産生グラム陰性菌、多剤耐性*Acinetobacter baumannii*に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである[10]。

分離菌	n/N	治癒率（%）
Escherichia coli	7/13	53.8
Klebsiella pneumoniae	6/7	85.7
多剤耐性*Acinetobacter baumannii*	4/4	100.0

(4) 各種抗菌薬に耐性を示す臨床分離菌での臨床効果

複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験において他の抗菌薬に耐性を示した分離菌に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである[10]。

分離菌	CAZ 耐性 n/N 治癒	IPM 耐性 n/N 治癒	LVFX 耐性 n/N 治癒	TOB 耐性 n/N 治癒	PIPC/TAZ 耐性 n/N 治癒	AZT 耐性 n/N 治癒
Escherichia coli	6/6	0/0	30/38	12/18	2/4	9/10
Citrobacter freundii	2/2	0/0	0/0	1/2	0/0	2/2
Klebsiella pneumoniae	4/5	0/0	3/3	5/6	1/1	5/6
Enterobacter cloacae	3/5	0/0	0/0	1/1	2/3	2/3
Acinetobacter calcoaceticus/baumannii	4/4	0/0	2/2	3/3	5/5	7/7

CAZ：セフタジジム、IPM：イミペネム、LVFX：レボフロキサシン、TOB：トブラマイシン、PIPC/TAZ：ピペラシリン/タゾバクタム、AZT：アズトレオナム

17.3 その他

17.3.1 海外第Ⅲ相及び第Ⅳ相臨床試験（計13比較対照試験）における死亡率

チゲサイクリンと対照薬との比較を検討した第Ⅲ相試験及び第Ⅳ相試験13試験における死亡率の固定効果の解析及び変量効果の解析を試験ごとに、死亡に至った被験者数及びリスク差を全試験併合及び感染症領域別に示した[11]。[8.2参照]

第Ⅲ相試験及び第Ⅳ相試験における死亡率の固定効果解析及び変量効果解析

治験No	チゲサイクリン 死亡例数	チゲサイクリン 被験者数	対照薬 死亡例数	対照薬 被験者数	リスク差	95%信頼区間	固定効果 重み	変量効果 重み
300-US/CA	5	292	1	281	0.0136	[-0.0029；0.0300]	7.75	10.79
301-WW	19	413	14	412	0.012	[-0.0147；0.0388]	11.16	4.08
305-WW	1	274	0	269	0.0036	[-0.0065；0.0138]	7.35	28.52
306-WW	7	404	7	413	0.0004	[-0.0174；0.0182]	11.06	9.19
307-WW	11	128	2	43	0.0394	[-0.0401；0.1189]	1.74	0.46
308-WW	5	208	6	210	-0.0045	[-0.0352；0.0261]	5.66	3.09
311-WW	66	467	57	467	0.0193	[-0.0241；0.0626]	12.64	1.55
313-WW	7	216	5	212	0.0088	[-0.0224；0.0400]	5.79	2.99
315-WW	11	232	7	235	0.0176	[-0.0173；0.0526]	6.32	2.39
316-CN	1	97	0	102	0.0103	[-0.0175；0.0381]	2.69	3.78
319-WW	7	553	3	508	0.0068	[-0.0047；0.0182]	14.33	22.19
400-WW	4	236	3	231	0.004	[-0.0180；0.0260]	6.32	6.01
900-WW	6	268	5	263	0.0034	[-0.0208；0.0276]	7.19	4.97

	リスク差	95%信頼区間	z	p値
固定効果モデル	0.0089	[8e-04；0.0171]	2.1506	0.0315
変量効果モデル	0.0063	[1e-03；0.0117]	2.3054	0.0211

疾患ごとの死亡に至った被験者数（%）及び死亡率の差

疾患名	チゲサイクリン群 n/N	チゲサイクリン群 %	対照薬群 n/N	対照薬群 %	死亡率の差[a)] %（95%信頼区間）
cSSSI	12/834	1.4	6/813	0.7	0.7（-0.5，1.9）
cIAI	42/1382	3.0	31/1393	2.2	0.8（-0.4，2.1）
CAP	12/424	2.8	11/422	2.6	0.2（-2.3，2.7）
HAP	66/467	14.1	57/467	12.2	1.9（-2.6，6.4）
Non-VAP[b)]	41/336	12.2	42/345	12.2	0.0（-5.1，5.2）
VAP[b)]	25/131	19.1	15/122	12.3	6.8（-2.9，16.2）
RP	11/128	8.6	2/43	4.7	3.9（-9.1，11.6）
DFI	7/553	1.3	3/508	0.6	0.7（-0.8，2.2）
全体	150/3788	4.0	110/3646	3.0	0.9（0.1，1.8）[c)]

CAP＝Community-acquired pneumonia 市中肺炎；cIAI＝Complicated intra-abdominal infections 複雑性腹腔内感染症；cSSSI＝Complicated skin and skin structure infections 複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症；HAP＝Hospital-acquired pneumonia 院内肺炎；VAP＝Ventilator-associated pneumonia 人工呼吸器関連肺炎；RP＝Resistant pathogen 耐性菌による感染症（MRSA及びVRE感染症を対象とした）；DFI＝Diabetic foot infections 糖尿病性足感染症

a：チゲサイクリン群及び対照薬群での死亡率の差

b：院内肺炎のサブグループ

c：13比較対照試験の結果について、メタ・アナリシスの手法を用いて推定した全体の死亡率の差は0.6%（95%信頼区間0.1-1.2%）であった。
cSSSI試験（300-US/CA、305-WW、900-WW試験）、cIAI試験（301-WW、306-WW、315-WW、316-CN、400-WW試験）、CAP試験（308-WW、313-WW試験）、HAP試験（311-WW試験）、耐性菌感染症試験（307-WW試験）、糖尿病性足感染症試験（319-WW試験、非骨髄炎の有無を問わず）を含む。

18. 薬効薬理

＊18.1 作用機序

チゲサイクリンは、ミノサイクリンの9位をグリシルアミド基に置換させたグリシルサイクリン系抗生物質である。本剤はリボソーム阻害により抗菌作用を発揮するが、その標的部位であるリボソーム30Sサブユニットへの結合様式がテトラサイクリン系抗生物質とは異なるため、リボソーム保護や薬剤排出ポンプといったテトラサイクリン耐性機構を克服する。更に、本剤の効果は、標的部位の変異、基質拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）、マクロライド排出ポンプ、DNAジャイレースの変異等、テトラサイクリン耐性以外の耐性機構の影響も受けない[12]。なお、最近の研究では、排出ポンプメカニズムとリボソームタンパク質の変異が認められており、チゲサイクリンに対する耐性がエンテロバクター目等で検出されている[13,14]。

18.2 抗菌作用

18.2.1 大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、シトロバクター属、アシネトバクター属などのグラム陰性菌に対して抗菌作用を示す（*in vitro*）[15,16]。

18.2.2 多剤耐性アシネトバクター、ESBL産生大腸菌、AmpC型β-ラクタマーゼ産生肺炎桿菌などの多剤耐性グラム陰性菌に対して抗菌作用を示す（*in vitro*）[15,16]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：チゲサイクリン（Tigecycline）

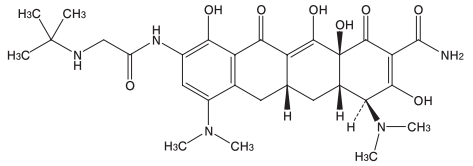
化学名：(4*S*,4a*S*,5a*R*,12a*S*)-4,7-bis(dimethylamino)-9-[[[(1,1-dimethylethyl) amino]acetyl]amino]-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracene-2-carboxamide

分子式：$C_{29}H_{39}N_5O_8$

分子量：585.65

性状：だいだい色の粉末である。本品は水に溶けやすい。

化学構造式：



22．包装

1バイアル

＊23．主要文献

1） 社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.1.4） [L20120821001]

2） 社内資料:日本人健康成人を対象とした反復投与試験（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.1.6） [L20120821002]

3） 社内資料：分布（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.1.9、2.7.2.2.1.10、2.7.2.2.1.11、2.7.2.3.2） [L20120821003]

4） 社内資料：代謝（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.3.3） [L20120821004]

5） 社内資料:尿中及び糞便中の排泄率（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.3.4） [L20120821005]

6） 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.3） [L20120821006]

7） 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.2） [L20120821007]

8） 社内資料：年齢別における薬物動態（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.1） [L20120821008]

9） 社内資料：複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症を対象とした臨床試験（2012年9月28日承認、CTD 2.7.3.A） [L20120821009]

10） 社内資料：複雑性腹腔内感染症を対象とした臨床試験（2012年9月28日承認、CTD 2.7.3.B） [L20120821010]

11） 社内資料：第Ⅲ相試験の併合データ（2012年9月28日承認、CTD 2.7.4.2.1.2.2.3） [L20120821011]

12） Olson MW, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2006；50（6）：2156-2166

13） Pournaras S, et al.：Int J Antimicrob Agents. 2016；48（1）：11-18

14） Villa L, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2014；58（3）：1707-1712

15） Halstead DC, et al.：J Infect. 2007；55：49-57

16） Biedenbach DJ, et al.：Diagn Microbiol Infect Dis. 2001；40：173-177

24．文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター

〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7

学術情報ダイヤル　0120-664-467

FAX　03-3379-3053

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標
008