

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

経口用カルバペネム系抗生物質製剤

オラペネム[®]小児用細粒10% ORAPENEM[®]FINE GRANULES 10% FOR PEDIATRIC

テビペネム ピボキシル細粒

剤形	細粒
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	オラペネム [®] 小児用細粒 10% 1g 中 テビペネム ピボキシル 100 mg（力価）
一般名	和名：テビペネム ピボキシル（JAN） 洋名：Tebipenem Pivoxil（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日 2009年4月22日 薬価基準収載年月日 2009年6月19日 発売年月日 2009年8月26日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 TEL：(0120)093-396、(03)3273-3539 FAX：(03)3272-2438 受付時間 9時～17時（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/

本 IF は 2019 年 3 月改訂（第 10 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 …… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 …… 3
 - (1) 和名 …… 3
 - (2) 洋名 …… 3
 - (3) 名称の由来 …… 3
2. 一般名 …… 3
 - (1) 和名 (命名法) …… 3
 - (2) 洋名 (命名法) …… 3
 - (3) ステム …… 3
3. 構造式又は示性式 …… 3
4. 分子式及び分子量 …… 3
5. 化学名 (命名法) …… 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 4
7. CAS 登録番号 …… 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 …… 5
 - (1) 外観・性状 …… 5
 - (2) 溶解性 …… 5
 - (3) 吸湿性 …… 5
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 …… 5
 - (5) 酸塩基解離定数 …… 5
 - (6) 分配係数 …… 5
 - (7) その他の主な示性値 …… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 6
3. 有効成分の確認試験法 …… 6
4. 有効成分の定量法 …… 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 …… 8
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状 …… 8
 - (2) 製剤の物性 …… 8
 - (3) 識別コード …… 8
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 …… 8
2. 製剤の組成 …… 8
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 …… 8
 - (2) 添加物 …… 8
 - (3) その他 …… 8
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 8
4. 製剤の各種条件下における安定性 …… 9
5. 調製法及び溶解後の安定性 …… 9
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) …… 9
7. 溶出性 …… 9
8. 生物学的試験法 …… 9

9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …… 10
10. 製剤中の有効成分の定量法 …… 10
11. 力価 …… 10
12. 混入する可能性のある夾雑物 …… 10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …… 11
14. その他 …… 11

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 …… 12
2. 用法及び用量 …… 12
3. 臨床成績 …… 13
 - (1) 臨床データパッケージ …… 13
 - (2) 臨床効果 …… 13
 - (3) 臨床薬理試験 …… 16
 - (4) 探索的試験 …… 17
 - (5) 検証的試験 …… 17
 - 1) 無作為化並行用量反応試験 …… 17
 - 2) 比較試験 …… 17
 - 3) 安全性試験 …… 18
 - 4) 患者・病態別試験 …… 19
 - (6) 治療的使用 …… 19
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 …… 19
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 …… 22

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 …… 23
2. 薬理作用 …… 23
 - (1) 作用部位・作用機序 …… 23
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 …… 24
 - (3) 作用発現時間・持続時間 …… 37

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 …… 38
 - (1) 治療上有効な血中濃度 …… 38
 - (2) 最高血中濃度到達時間 …… 38
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 38
 - (4) 中毒域 …… 39
 - (5) 食事・併用薬の影響 …… 39
 - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 …… 41
2. 薬物速度論のパラメータ …… 41
 - (1) 解析方法 …… 41
 - (2) 吸収速度定数 …… 42
 - (3) バイオアベイラビリティ …… 42
 - (4) 消失速度定数 …… 42

(5) クリアランス	42
(6) 分布容積	42
(7) 血漿蛋白結合率	42
3. 吸収	42
4. 分布	42
(1) 血液-脳関門通過性	42
(2) 血液-胎盤関門通過性	42
(3) 乳汁への移行性	42
(4) 髄液への移行性	43
(5) その他の組織への移行性	43
5. 代謝	45
(1) 代謝部位及び代謝経路	45
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	46
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	46
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	46
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	46
6. 排泄	46
(1) 排泄部位及び経路	46
(2) 排泄率	46
(3) 排泄速度	46
7. トランスポーターに関する情報	46
8. 透析等による除去率	46

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由	47
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を 含む)	47
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	47
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	47
5. 慎重投与内容とその理由	47
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	48
7. 相互作用	49
(1) 併用禁忌とその理由	49
(2) 併用注意とその理由	49
8. 副作用	49
(1) 副作用の概要	49
(2) 重大な副作用と初期症状	49
(3) その他の副作用	50
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	51
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術 の有無等背景別の副作用発現頻度	55
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	59
9. 高齢者への投与	60
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	60
11. 小児等への投与	60
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	61

13. 過量投与	61
14. 適用上の注意	61
15. その他の注意	61
16. その他	61

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	62
(1) 薬効薬理試験	62
(2) 副次的薬理試験	62
(3) 安全性薬理試験	62
(4) その他の薬理試験	62
2. 毒性試験	63
(1) 単回投与毒性試験	63
(2) 反復投与毒性試験	63
(3) 生殖発生毒性試験	63
(4) その他の特殊毒性	63

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	64
2. 有効期間又は使用期限	64
3. 貯法・保存条件	64
4. 薬剤取扱い上の注意点	64
(1) 薬局での取扱いの留意点について	64
(2) 薬剤交付時の取扱いについて	64
(3) 調剤時の留意点について	64
5. 承認条件等	64
6. 包装	64
7. 容器の材質	64
8. 同一成分・同効薬	64
9. 国際誕生年月日	64
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	65
11. 薬価基準収載年月日	65
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	65
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及 びその内容	65
14. 再審査期間	65
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	65
16. 各種コード	65
17. 保険給付上の注意	65

XI. 文献

1. 引用文献	66
2. その他の参考文献	67

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	68
2. 海外における臨床支援情報	68

XIII. 備考

その他の関連資料	69
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

オラペネム[®]小児用細粒 10% (一般名: テビペネム ピボキシル、略号: TBPM-PI) は、日本ワイスレダリー株式会社 (現 ファイザー株式会社) で発見され、その後、明治製菓株式会社 (現 Meiji Seika ファルマ株式会社) で開発を行った経口カルバペネム系抗生物質製剤である。テビペネム ピボキシルは、C3 位側鎖にチアゾリニルアゼチジン基を有し、活性本体であるテビペネムの C2 位カルボン酸をピボキシル基でエステル化することにより経口吸収性を向上させたプロドラッグである。

テビペネムは幅広い抗菌スペクトルを有し、エンテロコッカス・フェシウム及び緑膿菌など一部の菌種を除く多くの臨床分離株に対し、ペニシリン系、セフェム系抗生物質より強く、注射用カルバペネム系抗生物質と同程度以上の強い抗菌力を示す。特に、小児の感染症治療上問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌、マクロライド耐性肺炎球菌及びインフルエンザ菌に対しても強い抗菌力を有する。

本邦では、近年、小児の細菌感染症において、主な原因菌である肺炎球菌及びインフルエンザ菌の耐性化が問題となっており、既存の経口抗菌薬では治療に難渋する症例が増加している。特に、小児中耳炎では、遷延あるいは反復する患児が増加し、入院治療あるいは外来での注射用抗菌薬による治療 (OPAT: outpatient parenteral antimicrobial therapy) に至っているのが実情である^{1~3)}。そこで、明治製菓株式会社 (現 Meiji Seika ファルマ株式会社) は、本剤の優れた経口吸収性による高い血漿中薬物濃度及び耐性菌に対する強い抗菌力に着目し、治療に難渋している中耳炎、副鼻腔炎及び肺炎の 3 疾患を対象とした小児用製剤の早期開発に着手した。

本剤の小児における臨床試験は、成人臨床第Ⅱ相試験及び基礎研究の結果から PK-PD 理論に基づき小児における臨床推奨用法・用量を設定し、小児臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験非盲検非対照試験において、中耳炎、副鼻腔炎、肺炎の 3 疾患に対する本剤の高い有効性を確認した^{4~12)}。更に、小児の急性中耳炎を対象に「小児急性中耳炎診療ガイドライン」において治療抵抗性のある中等症又は重症例に推奨されているセフトレン ピボキシル (CDTR-PI) 高用量を対照薬とした小児臨床第Ⅲ相二重盲検群間比較試験^{13、14)}を実施し、本剤の CDTR-PI に対する非劣性が検証された。これらの結果により、2009 年 4 月オラペネム[®]小児用細粒 10% の製造販売承認を取得した。

本剤は国内外で初めての経口カルバペネム系抗生物質として、既存の抗菌薬では治療に難渋している小児感染症の治療に貢献するとともに、経口抗菌薬での小児外来治療の可能性の幅を広げ得る薬剤として期待される。なお、その使用は、耐性菌出現防止の観点から適正使用情報^{*}に基づく適用が推進される。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 幅広い抗菌スペクトルを有し、特に、ペニシリン耐性肺炎球菌、マクロライド耐性肺炎球菌及びβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌に対し強い抗菌力を示した (*in vitro*)。 (23~31頁参照)
- (2) 強い短時間殺菌力を示し、PAE (postantibiotic effect) あるいはPASME (postantibiotic sub-MIC effect) により抗菌効果が持続する。 (32~34頁参照)
- (3) 耐性の肺炎球菌及びインフルエンザ菌が原因菌の多くを占める小児中耳炎、副鼻腔炎、肺炎に対して高い有効性を示す。 (13~14頁参照)
- (4) 入院加療の必要性も考慮される反復例、前治療無効例や重症例に高い有効性を示す。 (14~15頁参照)
- (5) 経口吸収性が高い。速やかに吸収され、高い血漿中濃度が得られる。 (小児4 mg (力価) /kg投与時、 T_{max} 0.74時間、 C_{max} 3.46 μ g/mL) (38頁参照)
- (6) 服用性に優れた細粒剤 (易服用率92.7%) であり、1日2回の投与回数により、小児で高い服薬コンプライアンスを保つことができる。 (11頁参照)
- (7) 副作用や臨床検査値の異常変動は、既存の経口β-ラクタム系抗生物質と大きく異なるものはなかった。

小児の安全性評価症例 440 例中、副作用は 101 例 (23.0%) に認められた。主なものは、下痢・軟便 86 例 (19.5%) 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症例 432 例中、23 例 (5.3%) に認められた。主なものは、血小板数増加 7 例 (1.6%) であった (承認時)。重大な副作用として、低カルニチン血症に伴う低血糖があらわれることが報告されている。

また、重大な副作用（類薬）として、ショック、アナフィラキシー、痙攣、意識障害、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎、急性腎障害、無顆粒球症、溶血性貧血、汎血球減少症、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）、間質性肺炎、PIE 症候群、重篤な肝障害があらわれることが報告されている。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

* 適正使用情報 *

効能又は効果

〔適応菌種〕テビペネムに感性的黄色ブドウ球菌、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌

〔適応症〕肺炎、中耳炎、副鼻腔炎

- ・肺炎球菌にはペニシリン耐性肺炎球菌及びマクロライド耐性肺炎球菌を含む。
- ・インフルエンザ菌にはアンピシリン耐性インフルエンザ菌を含む。

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) カルバペネム系抗生物質の臨床的位置づけを考慮した上で、本剤の使用に際しては、他の抗菌薬による治療効果が期待できない症例に限り使用すること。
- (2) 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」¹⁵⁾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。

用法及び用量

通常、小児にはテビペネム ピボキシルとして1回4 mg(力価)/kg を1日2回食後に経口投与する。なお、必要に応じて1回6 mg(力価)/kg まで増量できる。

用法・用量に関連する使用上の注意

本剤の投与期間は、7日間以内を目安とすること。なお、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。

「Ⅴ. 1. 効能又は効果、2. 用法及び用量」参照

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オラペネム[®]小児用細粒 10%

(2) 洋名

ORAPENEM[®] FINE GRANULES 10% FOR PEDIATRIC

(以下、販売名の「®」は省略する。)

(3) 名称の由来

Oral Carbapenem ⇒ ORAPENEM オラペネム

経口のカルバペネム

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

テビペネム ピボキシル (JAN)

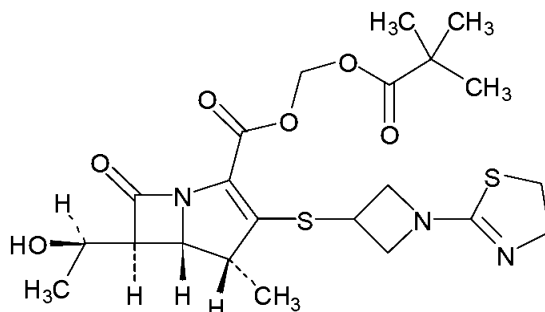
(2) 洋名(命名法)

Tebipenem Pivoxil (INN, JAN)

(3) ステム

ペニシリン類縁抗生物質(五員環を修飾したもの) : -penem

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

$C_{22}H_{31}N_3O_6S_2$: 497.63

5. 化学名(命名法)

日本名 : (+)-ヒドロキシメチル (4*R*, 5*S*, 6*S*)-6-[(1*R*)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-3-[[1-(2-チアゾリン-2-イル)-3-アゼチジニル]チオ]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシラート, 2-ピバラート (INN)

英名 : (+)-hydroxymethyl(4*R*, 5*S*, 6*S*)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-3-[[1-(2-thiazolin-2-yl)-3-azetidiny]thio]-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate, 2-pivalate (INN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：ME1211

LJC11, 084

L-084

略号：TBPM-PI

TBPM (活性本体)

7. CAS登録番号

161715-24-8 (Tebipenem Pivoxil)

161715-21-5 (Tebipenem)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

種々の溶媒に対する溶解性

溶媒	本品 1 g の溶解に要する溶媒量	日本薬局方の表現
水	6.52×10^3 mL	極めて溶けにくい
エーテル	988 mL	溶けにくい
エタノール (99.5)	13.0 mL	やや溶けやすい
アセトニトリル	4.61 mL	溶けやすい
メタノール	2.38 mL	溶けやすい

(測定温度：20℃)

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

種々の pH に調整した薄めた McIlvaine 緩衝液に対する溶解性

pH	本品 1 g の溶解に要する溶媒量	日本薬局方の表現
3.0	50.6 mL	やや溶けにくい
4.0	92.5 mL	やや溶けにくい
5.0	168 mL	溶けにくい
6.0	375 mL	溶けにくい
7.0	1.52×10^3 mL	極めて溶けにくい

(測定温度：20℃)

(3) 吸湿性

吸湿性を認めない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：134℃

(5) 酸塩基解離定数

$pK_a' = 7.72$

(6) 分配係数

水層の pH が低くなるほど水層に分配され易い。

テビペネム ピボキシルの分配係数

pH	3.0	4.0	5.0	6.0	7.0
分配係数(P*)	0.0216	0.123	0.977	7.82	64.0
Log P	-1.67	-0.91	-0.01	0.89	1.80

* : P = 1-オクタノール/薄めた McIlvaine 緩衝液

(7) その他の主な示性値

旋光度

$[\alpha]_D^{20}$: +10.3 ~ +10.7° (脱水物に換算したもの 0.5 g、アセトニトリル 10 mL、100 mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

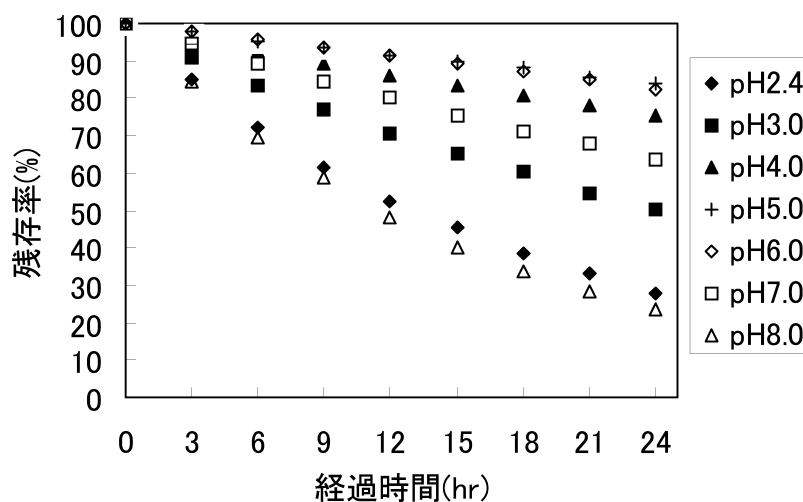
(1) 各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	試験期間	結果
長期保存	5±3℃	二重ポリエチレン袋/ アルミニウム袋/ ファイバードラム	39 箇月	変化なし
試験加速	25±2℃/ 60±5%RH	二重ポリエチレン袋/ アルミニウム袋/ ファイバードラム	6 箇月	変化なし
苛酷試験	60℃ (暗所)	開放容器 (シャーレ)	3 箇月	性状 (色) の変化が認められた。 その他の項目について変化はなかった。
	25℃/90%RH (暗所)	開放容器 (シャーレ)	3 箇月	性状 (色) の変化が認められた。 類縁物質総量は約 1%増加し、水分は約 0.2%増加した。 その他の項目について変化はなかった。
	40℃/75%RH (暗所)	気密容器 (ガラス瓶)	1 箇月	変化なし
		開放容器 (シャーレ)	1 箇月	性状 (色) 及び旋光度の変化が認められた。 類縁物質総量及び水分は各々約 15%及び約 1%増加し、力価は約 20%低下した。 その他の項目について変化はなかった。
	25℃、D65 光源 (照度 2000 lx)	開放容器 (シャーレ)	25 日 (120 万 lx・h)	変化なし

試験項目：性状 (色、形状)、確認試験(1)紫外可視吸収スペクトル、確認試験(2)赤外吸収スペクトル、旋光度、類縁物質(1)、類縁物質(2)、水分、力価

(2) 溶液中における安定性

pH5.0 で最も高い安定性を示し、水分、酸、アルカリにより加水分解を受けやすい。



図Ⅲ-1 各種pH緩衝液中における一定時間経過後のテビペネム ピボキシルの残存率 (25℃)

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法による (吸収極大波長 : 323 nm)。
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法) による。

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー（内標準法）による。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：323 nm）

カラム：内径 4.6 mm、長さ 25 cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタ
デシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：40°C 付近の一定温度

移動相：0.025 mol/L リン酸塩緩衝液（pH6.0）/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混
液（3：2）

流 量：テビペネム ピボキシルの保持時間が約 12.5 分になるように調整する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	性状			識別コード 表示部位
	オラペネム小児用細粒 10%	色調	形状	におい
帯黄淡赤色		細粒	芳香	

(2) 製剤の物性

粒度：日局製剤総則散剤に適合

JP200号（75 μ m）ふるいを通過 10%以下

(3) 識別コード

包装上の識別コード

0.5 g分包	meiji MS001
---------	-----------------------

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

オラペネム小児用細粒 10%：1 g 中にテビペネム ピボキシル 100 mg（力価）を含有する。

(2) 添加物

添加物	結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、タルク、エチルセルロース、セタノール、ラウリル硫酸ナトリウム、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、クエン酸トリエチル、精製白糖、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、赤色 102 号、黄色 5 号、他 2 成分 香料、バニリン、エチルバニリン
-----	--

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	試験期間	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH (暗所)	ポリエチレンボトル	36 箇月	変化なし	
		分包			
試験加速	40°C/75%RH (暗所)	ポリエチレンボトル	6 箇月	変化なし	
		分包			
苛酷試験	60°C (暗所)	ポリエチレンボトル (開放)	3 箇月	性状 (におい) の変化が認められた。 その他の項目について変化はなかった。	
		ポリエチレンボトル	3 箇月	性状 (におい) の変化が認められた。 類縁物質については1成分が0.3%増加した。 その他の項目について変化はなかった。	
	25°C/75%RH (暗所)	ポリエチレンボトル (開放)	2 箇月	性状 (におい) の変化が認められた。 その他の項目について変化はなかった。	
	40°C/75%RH (暗所)	ポリエチレンボトル (開放)	2 週間	性状 (におい) の変化が認められた。 類縁物質総量及び水分は各々約4%及び約2%増加し、力価は約10%低下した。 その他の項目について変化はなかった。	
	光	25°C、D65 光源 (照度 2000 lx)	シャーレ開放	25 日 (120 万 lx・h)	変化なし
			ポリエチレンボトル		
分包(乾燥剤/アルミ袋無し)					

保存形態：「ポリエチレンボトル」については乾燥剤/ポリエチレンボトル、「分包」については、分包・乾燥剤/アルミ袋

試験項目：性状（色、形状、におい）、確認試験(1)紫外可視吸収スペクトル、類縁物質(1)、類縁物質(2)、水分、溶出性、粒度、力価（表示力価に対する割合）

(2) グラシン紙分包での安定性

保存条件	保存形態	試験期間	結果
30°C/80%RH (暗所)	分包 (グラシン紙)	7 日	水分は約2%増加した。 その他の項目について変化はなかった。

試験項目：性状（色、におい、外観）、類縁物質(1)、類縁物質(2)、水分、溶出性、力価（表示力価に対する割合）

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤は、酸により主薬の有する苦味が発現しやすくなる。

「XIII. オラペネム小児用細粒10%の配合変化」 参照

7. 溶出性

(方法) 日局溶出試験法 第2法 (パドル法)

条件：回転数 75 min⁻¹

試験液 薄めた McIlvaine 緩衝液 pH4.0、900 mL

(結果) 15 分後の溶出率は 91.2~100.2%であった。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法による（吸収極大波長：323 nm）。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー（内標準法）による。

試験条件は「Ⅲ. 4. 有効成分の定量法」を準用する。

11. 力価

本剤の力価表示は、テビペネム（ $C_{16}H_{21}N_3O_4S_2$ ：383.49）としての量を質量（力価）で示す。

12. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある物質は以下のとおりであった。

名称・略号	構造式
P2	
P6	
P8	
P9	
テビペネム (活性本体)	

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

本剤は、服薬し易くするためにイチゴ風味としている。

服用性¹⁶⁾

小児を対象とした全ての一般臨床試験において、本剤の服用性を評価したところ（330例）、年齢区分別では、3歳未満で他の年齢群に比較して低い傾向（88.9%）が見られたが、全体の易服用率は92.7%であった。評価方法は「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」に準じた。

小児における服用性

背景項目		服用性					計	易服用率
		非常に 飲みやすい	飲みや すい	ふつう	飲みにくい	飲めない		
全体		148	158	20	3	1	330	92.7%
投与群	4 mg(力価)/kg×2回/日	108	122	15	3	0	248	92.7%
	6 mg(力価)/kg×2回/日	40	36	5	0	1	82	92.7%
年齢 区分	3歳未満	34	54	8	2	1	99	88.9%
	3歳～6歳未満	70	59	6	1	0	136	94.9%
	6歳以上	44	45	6	0	0	95	93.7%

易服用率 = (非常に飲みやすい+飲みやすい) / 計×100

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<適応菌種>

テビペネムに感性の黄色ブドウ球菌、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌

<適応症>

肺炎、中耳炎、副鼻腔炎

- ・肺炎球菌にはペニシリン耐性肺炎球菌及びマクロライド耐性肺炎球菌を含む。
 - ・インフルエンザ菌にはアンピシリン耐性インフルエンザ菌を含む。
- 〔【臨床成績】及び【薬効薬理】の項参照〕

（設定理由）

テビペネムの臨床分離株に対する抗菌力、臨床試験における原因菌別臨床効果及び細菌学的効果より、上記5菌種を申請適応菌種とし、小児臨床試験における臨床効果より、上記3疾患を申請適応症とした。（「V.3.(2)臨床効果」参照）

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) カルバペネム系抗生物質の臨床的位置づけを考慮した上で、本剤の使用に際しては、他の抗菌薬による治療効果が期待できない症例に限り使用すること。
- (2) 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」¹⁵⁾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。

（解説）

これまで、カルバペネム系抗生物質は注射剤のみが上市されている。いずれの薬剤もその抗菌スペクトルに基づき幅広い適応症を有しているが、医療上は、他の薬剤では治療に難渋するような重症の感染症に使用される薬剤として位置づけられているのが現状である。

本剤は、その特長である良好な経口吸収性、並びに耐性の肺炎球菌及びインフルエンザ菌に対する強い抗菌活性を治療の中で最も活かせる疾患、すなわち肺炎、中耳炎、副鼻腔炎に適応症を限定し、その中で既存の経口抗菌薬で治療に難渋する場合に使用する薬剤と考えている。

また、本剤は、カルバペネム系抗生物質で初の経口投与製剤であり、注射剤に比べて投与し易い経口剤であるために、ペニシリン系や経口セフェム系抗生物質等を使用すべき疾患に対しても安易に投与されることが懸念される。耐性菌出現防止の観点から安易な処方は避けるべきであり、他の抗菌薬による治療効果が期待できないと考えられる症例に限定し、使用することが適切であると考え。（「V.3.(2)2)難治例の臨床効果」参照）

2. 用法及び用量

通常、小児にはテビペネム ピボキシルとして1回4 mg(力価)/kg を1日2回食後に経口投与する。なお、必要に応じて1回6 mg(力価)/kg まで増量できる。

（設定理由）

小児第Ⅲ相非盲検非対照試験では、常用量として本剤4 mg(力価)/kg 2回/日における有効性及び安全性が確認されたこと、また、中耳炎を対象とした小児第Ⅲ相二重盲検比較試験では、本剤4 mg(力価)/kg 2回/日とCDTR-PI高用量を比較し、本剤4 mg(力価)/kg 2回/日の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の推奨用法・用量を4 mg(力価)/kg 2回/日とした。また、6 mg(力価)/kg 2回/日では、4 mg(力価)/kg 2回/日に比べて、効果が期待できるMICの範囲が広がることから、1回6 mg(力価)/kg まで増量できるとした。

用法・用量に関連する使用上の注意

本剤の投与期間は、7日間以内を目安とすること。なお、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。

(解説)

小児臨床試験では、原則7日間の投与期間とし、有効性及び安全性の評価を行った。また、投与期間については、菌交代症や耐性菌防止の観点から、疾病の治療上必要な最小限の期間に留めるべきと考えた。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

試験区分	剤形	試験概要	試験番号	目的	総症例数	試験デザイン
第 I 相臨床試験	錠剤	健康成人単回投与試験と食事の影響の検討	L-084 01	安全性 薬物動態	54	非盲検・単盲検
		健康成人反復投与試験	L-084 02		20	単盲検
		健康成人反復投与試験	L-084 05		30	単盲検
		健康成人反復投与試験	ME1211-5		30	単盲検
	錠剤 細粒	健康成人単回投与試験	ME1211-6	安全性 薬物動態	24	非盲検
臨床薬理試験	錠剤	耳鼻咽喉科領域における組織移行試験	ME1211-4	薬物動態 安全性	36	非盲検
		健康成人プロベネシドとの併用試験及び食事の影響試験	ME1211-12		12	非盲検
		腎機能低下者における単回投与試験	ME1211-13		17	非盲検
		健康成人 QT 間隔に及ぼす影響試験	ME1211-17		12	二重盲検
	細粒	健康成人食事・乳製品の影響試験	ME1211-9	薬物動態 安全性	12	非盲検
		健康成人胃内 pH を上昇させる薬物との併用試験	ME1211-10		12	非盲検
		健康成人食事・乳製品の影響試験 (最終製剤)	ME1211-18		12	非盲検
成人 前期臨床第 II 相試験	錠剤	前期第 II 相臨床試験 (下部呼吸器感染症)	L-084 03	有効性 安全性	46	非盲検
		前期第 II 相臨床試験 (複雑性尿路感染症)	L-084 04		51	非盲検
		前期第 II 相臨床試験 (複雑性尿路感染症)	ME1211-1		37	非盲検
成人 後期臨床第 II 相試験	錠剤	用法用量確認試験 (細菌性肺炎)	ME1211-2	有効性	150	二重盲検
		用法用量確認試験 (耳鼻咽喉科領域感染症)	ME1211-3	安全性	212	二重盲検
小児 臨床第 II 相試験	細粒	小児一般臨床試験 (小児科領域)	ME1211-7	有効性 安全性	23	非盲検
		小児一般臨床試験 (耳鼻咽喉科領域)	ME1211-8		25	非盲検
		小児一般臨床試験 (細菌性肺炎)	ME1211-11		24	非盲検
小児 臨床第 III 相試験	細粒	小児一般臨床試験 (耳鼻咽喉科領域)	ME1211-14	有効性 安全性	217	非盲検
		小児一般臨床試験 (細菌性肺炎)	ME1211-16		42	非盲検
		小児実薬対照二重盲検比較試験 (中耳炎)	ME1211-15		213	二重盲検

(2) 臨床効果

1) 疾患別有効率及び細菌学的効果^{4~14)、17~18)}

承認時における二重盲検比較試験を含む肺炎、中耳炎及び副鼻腔炎小児患者を対象とした臨床試験での臨床効果及び細菌学的効果は以下のとおりであった。

臨床効果

対象疾患名	有効以上の例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)
肺炎	58/59	98.3
中耳炎	301/307	98.0
副鼻腔炎	29/36	80.6
合計	388/402	96.5

疾患別、原因菌別の細菌学的効果

原因菌	対象疾患名			計		
	肺炎	中耳炎	副鼻腔炎			
<i>S. pneumoniae</i>	5/5	100% (80/80)	100% (17/17)	100% (102/102)		
CLSI	PCG	S	2/2	100% (42/42)	5/5	100% (49/49)
		I	2/2	100% (20/20)	7/7	100% (29/29)
		R	1/1	100% (18/18)	5/5	100% (24/24)
	CAM	S	1/1	8/8	3/3	100% (12/12)
		I	-	-	1/1	1/1
		R	4/4	100% (72/72)	100% (13/13)	100% (89/89)
<i>H. influenzae</i>	9/9	100% (80/80)	88.9% (16/18)	98.1% (105/107)		
CLSI	S	6/6	100% (45/45)	100% (11/11)	100% (62/62)	
	I	1/1	100% (19/19)	3/3	100% (23/23)	
	R	2/2	100% (16/16)	2/4	90.9% (20/22)	
<i>M. catarrhalis</i>	-	9/9	1/1	100% (10/10)		
<i>S. pyogenes</i>	2/2	5/5	2/2	9/9		
<i>S. aureus</i>	-	1/1	-	1/1		
合計	100% (16/16)	100% (175/175)	94.7% (36/38)	99.1% (227/229)		

消失率 (陰性化菌株数/株数計)

S. pneumoniae S: PCG MIC: ≤ 0.06 , I: PCG MIC: 0.12~1, R: PCG MIC: ≥ 2

S: CAM MIC: ≤ 0.25 , I: CAM MIC: 0.5, R: CAM MIC: ≥ 1

H. influenzae S: ABPC MIC: ≤ 1 , I: ABPC MIC: 2, R: ABPC MIC: ≥ 4

[社内資料:承認時評価資料(第II相:ME1211-7試験)]	[砂川慶介ほか:日本化学療法学会雑誌 57(S-1);115-124,2009]
[社内資料:承認時評価資料(第II相:ME1211-8試験)]	[山中 昇ほか:日本化学療法学会雑誌 57(S-1);125-136,2009]
[社内資料:承認時評価資料(第II相:ME1211-11試験)]	[岩田 敏ほか:日本化学療法学会雑誌 57(S-1);137-150,2009]
[社内資料:承認時評価資料(第III相:ME1211-14試験)]	[馬場駿吉ほか:日本化学療法学会雑誌 57(S-1);151-166,2009]
[社内資料:承認時評価資料(第III相:ME1211-15試験)]	[鈴木賢二ほか:日本化学療法学会雑誌 57(S-1);167-185,2009]
[社内資料:承認時評価資料(第III相:ME1211-16試験)]	[承認時評価資料(申請概要書2.7.3)]
	[承認時評価資料(申請概要書2.5.4)]

2) 難治例の臨床効果

前治療無効例¹⁷⁾

有効性解析対象 402 例のうち前治療無効例は 76 例あり、前治療無効例に対しても、肺炎では 95% 以上、中耳炎では 100%の有効率を示した。前治療無効例とは、3 日間以上の前化療があり、臨床症状の改善傾向が認められない、または 3 日間未満の投与であっても、明らかに原疾患の悪化が認められる症例とした。

前治療無効例に対する投与群別臨床効果

投与量	対象疾患名								
	肺炎			中耳炎			副鼻腔炎		
	評価対象例数	有効以上の例数	有効率 (%)	評価対象例数	有効以上の例数	有効率 (%)	評価対象例数	有効以上の例数	有効率 (%)
4 mg(力価)/kg×2 回/日	16	16	100	21	21	100	4	4	4/4
6 mg(力価)/kg×2 回/日	13	12	92.3	17	17	100	5	3	3/5
計	29	28	96.6	38	38	100	9	7	7/9

[承認時評価資料(申請概要書2.7.3)]

反復例¹⁷⁾

中耳炎及び副鼻腔炎を対象とした試験において、反復例における臨床効果は中耳炎、副鼻腔炎でそれぞれ 92.9% (26 例/28 例)、4 例/5 例であった。反復例とは、本剤投与開始前 6 箇月以内に 3 回以上又は 12 箇月以内に 4 回以上繰り返し罹患している患児とした。

反復例における疾患別臨床効果

投与量	対象疾患名					
	中耳炎			副鼻腔炎		
	評価対象例数	有効以上の例数	有効率	評価対象例数	有効以上の例数	有効率
4 mg(力価)/kg×2回/日	16	15	93.8%	2	1	1/2
6 mg(力価)/kg×2回/日	12	11	91.7%	3	3	3/3
計	28	26	92.9%	5	4	4/5

[承認時評価資料（申請概要書2.7.3）]

注射用抗菌薬治療の対象例¹⁸⁾

CRP 値が10 mg/dL 以上あるいは白血球数20000/ μ L 以上¹⁹⁾ など、注射用抗菌薬治療の対象となるような肺炎症例（12 例）に対する臨床効果を投与群別に示した。全例が投与終了時（中止時）に「有効」以上と判定され、そのうち半数の6例が4 mg(力価)/kg×2回/日投与群であった。また、セフトリアキソン（CTRX）無効例（OPAT施行例：1例）に対しても、本剤4 mg(力価)/kg×2回/日投与で「有効」と判定された。

注射用抗菌薬治療の対象となるような肺炎患者に対する臨床効果

投与量	CRP \geq 10 mg/dL	白血球数 \geq 20000 / μ L	CRP \geq 10 mg/dL かつ白血球数 \geq 20000 / μ L	有効率
4 mg(力価)/kg×2回/日	1/1	5/5	—	6/6
6 mg(力価)/kg×2回/日	3/3	2/2	1/1	6/6

有効率 = 有効以上の例数 / 評価対象例数

[承認時評価資料（申請概要書2.5.4）]

3) 小児患者におけるテビペネム ピボキシルの PK-PD 解析²⁰⁾

中耳炎を含む上気道感染症を対象とした小児臨床第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、血漿中濃度が測定でき、かつ原因菌として MIC 測定を行った 70 例 86 株において PK-PD 解析を実施した。投与方法は、テビペネム ピボキシルとして 1 回 4 mg (力価) /kg 又は 6 mg (力価) /kg を 1 日 2 回 7 日間、経口投与した。血漿中蛋白非結合率 (f) は 0.33²¹⁾ を用いた。

ターゲット値の算出方法

方法 1 PK-PD パラメータと累積消失（有効）率及び累積存続（無効）率との関係から、その値を上回れば 80%以上の消失（有効）率が得られ、その値を下回る場合は約 50%以上が存続（無効）となる PK-PD パラメータ値をターゲット値とした。

方法 2 Forrest らの range ごとに分類した PK-PD パラメータと消失率の関係からターゲット値を求めた。この方法では消失率が約 80%を上回る PK-PD パラメータ値をターゲット値とした。

AUCf/MIC と細菌学的効果との関係を方法 1 により解析したところ、明確なターゲット値の算出はできなかったが、AUCf/MIC が 6 以上で消失率 100%、6 未満で 33%の存続率となり、推定ターゲット値は 6 であった。AUCf/MIC と臨床効果との関係も同様であり、臨床効果における推定ターゲット値も 6 であった。また、方法 2 により、AUCf/MIC と細菌学的効果との関係を解析したところ、AUCf/MIC が 0 以上 6 未満の消失率は 67%であったが、6 以上では全ての range において消失率は 100%であったことから、AUCf/MIC のターゲット値は 6 と算出された（図 V-1）。

本剤を 1 回 4~6 mg (力価) /kg 1 日 2 回投与した時のテビペネムの AUCf_{0-24h} が 2.5~6.1 μ g·hr/mL であったことより、AUCf/MIC のターゲット値を 6 と設定した場合、この用法用量に対応する MIC 値は 0.5~1 μ g/mL と算出された。MIC 値が 0.5~1 μ g/mL に含まれる菌株数は 13 株であり、90% 近くは AUCf/MIC が 6 以上を示したことから、細菌学的効果が期待できる PK-PD ブレイクポイント MIC は 1 μ g/mL と推定された。

小児中耳炎及び上気道感染症における AUCf/MIC の推定ターゲット値と細菌学的効果及び臨床効果との関係

推定ターゲット値 AUCf/MIC	細菌学的効果			臨床効果		
	陰性化	存続	合計株数	有効率(例数)	無効率(例数)	合計例数
≥6	100% (83)	0% (0)	83	100% (67)	0% (0)	67
<6	(2)	(1)	3	(2)	(1)	3
Total	99% (85)	1% (1)	86	99% (69)	1% (1)	70

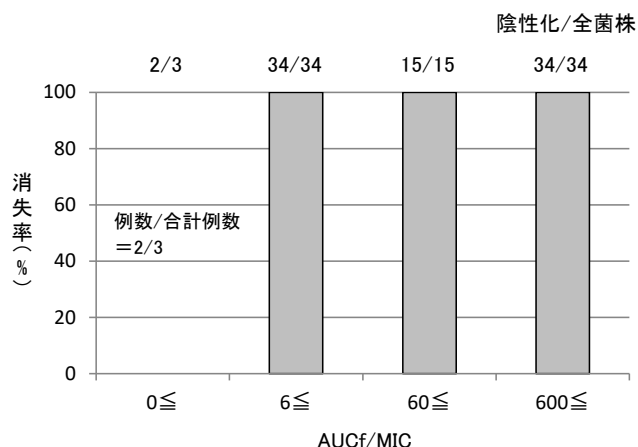


図 V-1 小児中耳炎及び上気道感染症における AUCf/MIC と細菌学的効果の関係

[戸塚恭一ほか：日本化学療法学会雑誌 57 (S-1) ; 186-191, 2009]

(3) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験^{22, 23)}

(健康成人、細粒投与)

健康成人男性を対象に本剤（100、200及び400 mg（力価））単回経口投与において、テビペネム ピボキシルは経口吸収後に速やかに活性本体であるテビペネムに変換され、主として腎より排泄された。100～400 mg（力価）の用量範囲で、テビペネムのC_{max}は投与量の増加に伴い増加し、AUC_{0-∞}は投与量に比例して増加し、消失の飽和は認められなかった。総累積尿中排泄率はテビペネムとテビペネム開環体（LJC11, 562）を合わせて約70～80% であり、本剤は高い経口吸収率を示した。糞中にはLJC11, 562 のみが投与量の約2%排泄された。安全性においては、すべての被験者に有害事象は認められず、本剤100～400 mg（力価）単回投与時の安全性が確認された。

[中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌 57 (S-1) :90-94, 2009]

(健康成人、錠剤投与)

健康成人男性を対象にテビペネム ピボキシル錠剤25～600 mg（力価）単回投与において各投与群ともに良好な経口吸収性を示し、消失も速やかであり、テビペネムの累積尿中排泄率は45.3～73.4%であった。また、用量相関性は、C_{max}及びAUC_{0-∞}は25～500 mg（力価）の範囲で投与量の増加に伴い増加し、C_{max}は25～150 mg（力価）の範囲で、AUC_{0-∞}は25～500 mg（力価）の範囲で比例して増加した。副作用はいずれも非重篤で程度は軽度であり、投与中または投与終了後に無処置にて回復したことから、安全性及び忍容性に問題はないと考えられた。

[中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌 57 (S-1) :82-89, 2009]

※細粒と錠剤の類似性（健康成人）

健康成人男子を対象に細粒と錠剤200 mg（力価）を経口投与後の薬物動態を絶食下、クロスオーバー法により比較検討した結果、血漿中テビペネム濃度はほぼ同様の推移を示し、累積尿中排泄率の平均値もほぼ同様であった。

2) 反復投与試験²³⁾

(健康成人、錠剤投与)

健康成人男性を対象にテビペネム ピボキシル錠剤100～300 mg(力価)1日3回7日間反復投与及び500 mg(力価) 1日2回7日間反復投与時のテビペネムの薬物動態を検討した。反復投与時の血漿中テビペネム濃度は単回投与時と同様の血漿中濃度推移を示し、テビペネムの累積尿中排泄率は約50～60%であった。反復投与によるテビペネムの蓄積性及び排泄遅延は認められなかった。副作用はいずれも非重篤で程度は軽度であり、投与中または投与終了後に無処置にて回復したことから、安全性及び忍容性に問題はないと考えられた。

[中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌 57 (S-1) :82-89, 2009]

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

小児臨床第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験：ME1211-15試験）^{13、14)}

対象疾患	急性中耳炎																														
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検比較試験																														
対象疾患	急性中耳炎																														
主な登録基準	小児急性中耳炎診療ガイドライン 2006年版の重症度分類で中等症ないし重症の急性中耳炎と診断された患児																														
主な除外基準	重篤な肝または腎機能障害、てんかん等の痙攣性疾患、脂質代謝異常または先天性カルニチン欠乏症を有する患児																														
試験方法	本剤 4 mg(力価)/kg1 日 2 回または CDTR-PI 高用量 1 日 3 回の 7 日間投与																														
主要評価項目	投与終了時（中止時）の臨床効果																														
副次評価項目	① <i>S. pneumoniae</i> による感染が確認された症例における投与終了時（中止時）の臨床効果 ② <i>S. pneumoniae</i> に対する投与 3 日後及び投与終了時（中止時）の細菌学的効果 ③ 投与 3 日後及び投与終了時（中止時）の細菌学的効果 ④ 前治療無効例または反復例における投与終了時（中止時）の臨床効果 ⑤ 最終観察日における感染症の再発																														
結果	<p>主要評価：本剤の CDTR-PI 高用量に対する非劣性が検証された。</p> <p>投与終了時（中止時）の臨床効果</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2">評価項目</th> <th>投与群</th> <th>有効率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">臨床効果</td> <td rowspan="3">投与終了時 (中止時)</td> <td>本剤</td> <td>98.2% (108/110)</td> </tr> <tr> <td>CDTR-PI 高用量</td> <td>92.6% (87/94)</td> </tr> <tr> <td>差の 95%信頼区間</td> <td>-0.2%～11.5%</td> </tr> </tbody> </table> <p>副次評価：</p> <p>① <i>S. pneumoniae</i> 感染が確認された症例における投与終了時（中止時）の臨床効果は、本剤投与群が 96.8% (30 例/31 例)、CDTR-PI 高用量投与群が 84.8% (28 例/33 例) であった。</p> <p>② 本剤は <i>S. pneumoniae</i> に対して投与 3 日後から高い細菌学的効果を示した。</p> <p><i>S. pneumoniae</i> に対する投与 3 日後及び投与終了時（中止時）の細菌学的効果</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">原因菌</th> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="2">消失率</th> </tr> <tr> <th>投与 3 日後</th> <th>投与終了時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3"><i>S. pneumoniae</i></td> <td>本剤</td> <td>100% (27/27)</td> <td>100% (31/31)</td> </tr> <tr> <td>CDTR-PI 高用量</td> <td>63.6% (21/33)</td> <td>96.8% (30/31)</td> </tr> <tr> <td>差の 95%信頼区間</td> <td>20.0%～52.8%</td> <td>-3.0%～9.4%</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">消失率 = 陰性化株数 / 株数計</p>			評価項目		投与群	有効率	臨床効果	投与終了時 (中止時)	本剤	98.2% (108/110)	CDTR-PI 高用量	92.6% (87/94)	差の 95%信頼区間	-0.2%～11.5%	原因菌	投与群	消失率		投与 3 日後	投与終了時	<i>S. pneumoniae</i>	本剤	100% (27/27)	100% (31/31)	CDTR-PI 高用量	63.6% (21/33)	96.8% (30/31)	差の 95%信頼区間	20.0%～52.8%	-3.0%～9.4%
評価項目		投与群	有効率																												
臨床効果	投与終了時 (中止時)	本剤	98.2% (108/110)																												
		CDTR-PI 高用量	92.6% (87/94)																												
		差の 95%信頼区間	-0.2%～11.5%																												
原因菌	投与群	消失率																													
		投与 3 日後	投与終了時																												
<i>S. pneumoniae</i>	本剤	100% (27/27)	100% (31/31)																												
	CDTR-PI 高用量	63.6% (21/33)	96.8% (30/31)																												
	差の 95%信頼区間	20.0%～52.8%	-3.0%～9.4%																												

参考			
<i>H. influenzae</i> に対する投与 3 日後及び投与終了時（中止時）の細菌学的効果			
原因菌	投与群	消失率	
		投与 3 日後	投与終了時
<i>H. influenzae</i>	本剤	96.0% (24/25)	100% (32/32)
	CDTR-PI 高用量	100% (27/27)	100% (28/28)
	差の 95%信頼区間	-11.7%~3.7%	
消失率 = 陰性化株数 / 株数計			
③投与 3 日後及び投与終了時（中止時）の細菌学的効果			
評価項目		投与群	消失率
細菌学的効果	投与 3 日後	本剤	98.2% (55/56)
		CDTR-PI 高用量	80.3% (53/66)
		差の 95%信頼区間	7.7%~28.1%
	投与終了時 (中止時)	本剤	100% (69/69)
		CDTR-PI 高用量	98.5% (64/65)
		差の 95%信頼区間	-1.5%~4.5%
消失率 = 陰性化株数 / 株数計			
④前治療無効例または反復例における投与終了時（中止時）の臨床効果の有効率は、本剤投与群が 95.0% (19 例/20 例)、CDTR-PI 高用量投与群が 90.0% (9 例/10 例) であった。			
⑤最終観察日における感染症の再発率は、本剤投与群が 9.0% (9 例/100 例)、CDTR-PI 高用量投与群が 7.2% (6 例/83 例) であった。			
副作用			
自他覚症状に関する副作用発現率は、本剤投与群が 15.3% (17 例/111 例)、CDTR-PI 高用量投与群が 13.9% (14 例/101 例) であった。5%以上の発現率を示した自他覚症状に関する副作用は、CDTR-PI 高用量投与群の泥状便 8.9% (9 例/101 例) のみであった。			
下痢関連の副作用発現率は、本剤投与群が 9.9% (11 例/111 例)、CDTR-PI 高用量投与群が 10.9% (11 例/101 例) であった。下痢関連の副作用はいずれも重篤ではなく、投与期間中または投与終了後速やかに回復した。			
臨床検査値に関する副作用発現率は、本剤投与群が 1.8% (2 例/109 例)、CDTR-PI 高用量投与群が 7.4% (7 例/94 例) であった。5%以上の発現率を示した臨床検査値に関する副作用はなかった。			

[鈴木賢二ほか：日本化学療法学会雑誌 57(S-1)：167-185, 2009]

[社内資料：承認時評価資料（第Ⅲ相：ME1211-15試験）]

3) 安全性試験

① 痙攣誘発に対する影響（成人）²⁴⁾

健康成人を含む成人 741 例及び小児 440 例に対する投与において、小児の熱性痙攣 1 件以外に痙攣の発現はみられなかった。小児の熱性痙攣は EB ウイルスによる咽喉頭炎の発熱により発現したと考えられ、本剤との因果関係は否定された。

<参考> 「Ⅸ. 1. (3) 安全性薬理試験」 参照

[堀誠治ほか：日本化学療法学会雑誌 57(S-1)：192-204, 2009]

② 血清中カルニチンに及ぼす影響（小児）²⁵⁾

小児臨床第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の小児 324 例において血清中カルニチン濃度を測定したところ、本剤の投与により血清中カルニチン濃度は低下するものの、痙攣や意識障害などの血清中カルニチン濃度の低下に伴うと考えられる有害事象は認められなかった。また、投与終了 7~14 日後の血清中カルニチン濃度の回復を 143 例で確認し、投与開始前とほぼ同程度の値まで回復することが確認された。

(「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」参照)

小児に本剤 4 又は 6 mg (力価) /kg 投与時の血清中遊離カルニチン濃度

(ピボキシル基を持つ抗菌薬の前治療の有無別)

(μ mol/L)

ピボキシル基	投与群	要約統計量	採血時点		
			投与前	投与終了時	投与終了 7 日後
ピボキシル基 を持つ薬剤の 前治療あり	4 mg (力価) /kg ×2 回/日	Mean \pm SD	25.59 \pm 10.89	15.82 \pm 7.55	32.44 \pm 12.80
		最小値, 最大値	11.70, 44.50	8.00, 31.40	18.70, 47.30
		例数	20	20	5
	6 mg (力価) /kg ×2 回/日	Mean \pm SD	21.95 \pm 9.05	9.25 \pm 3.35	25.88 \pm 10.39
		最小値, 最大値	10.10, 52.70	4.00, 17.90	9.60, 37.50
		例数	24	23	6
ピボキシル基 を持つ薬剤の 前治療なし	4 mg (力価) /kg ×2 回/日	Mean \pm SD	37.71 \pm 8.71	19.49 \pm 6.86	39.54 \pm 7.25
		最小値, 最大値	12.20, 66.70	7.20, 45.80	18.10, 55.60
		例数	226	223	109
	6 mg (力価) /kg ×2 回/日	Mean \pm SD	36.52 \pm 9.79	12.67 \pm 5.59	31.72 \pm 7.64
		最小値, 最大値	15.30, 59.40	5.80, 33.70	16.00, 44.70
		例数	54	55	23
全体	Mean \pm SD	35.60 \pm 10.23	17.36 \pm 7.34	37.46 \pm 8.52	
	最小値, 最大値	10.1, 66.7	4.0, 45.8	9.6, 55.6	
	例数	324	321	143	

[社内資料：承認時評価資料（カルニチン及びピバリン酸濃度の検討）]

③ 腸内細菌叢への影響（小児）²⁴⁾

小児臨床第Ⅱ相試験の 21 例を対象に、本剤 4 又は 6 mg (力価) /kg × 2 回/日投与時に便採取を行い、腸内細菌叢の菌量推移を分析した。18 例で投与期間中に 1 回目の便採取がなされ、そのうち投与期間中に 2 回以上便採取できたのは 7 例であった。なお、全ての症例において投与開始前に便採取がなされなかったため、投与前と比較は行えなかった。投与期間中の変動を観察した 6 例のうち、1 例で明らかな好気性菌数の減少が認められ、また他の 2 例において嫌気性菌数の減少と投与終了後の嫌気性菌数の回復が確認された。嫌気性菌の減少が認められたうちの 1 例で下痢（水様便）が認められたが、投与期間中に回復した。また、腸内細菌叢を確認した全 21 例でクロストリディウム・ディフィシルは認められなかった。

[堀 誠治ほか：日本化学療法学会雑誌 57(S-1)；192-204, 2009]

④ QT 間隔に及ぼす影響（成人：ME1211-17 試験）^{26, 27)}

健康成人男子を対象として、プラセボを対照とした無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー比較試験により、テビペネム ピボキシル錠剤 250 又は 500 mg (力価) 投与時の QT 間隔に及ぼす影響について薬物動態と併せて検討した。

RR 間隔（心拍数）に僅かな変化が認められたが、QT 間隔に変化は認められなかった。

[熊谷雄治ほか：臨床薬理 40 (6)；279-285, 2009]

[社内資料：承認時評価資料（第Ⅰ相：ME1211-17試験）]

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

オラペネム小児用細粒10% 使用成績調査²⁸⁾

調査期間：2010年 4月～2013年 3月（3年）

本剤の使用実態下での安全性及び有効性の検討を目的とした使用成績調査を実施し、3540例の調査票を回収した。

安全性解析対象症例は3331例、有効性解析対象症例は2844例であり、安全性解析対象3331例のうち、本剤の用法用量に従い投与期間中4 mg (力価) /kg × 2回/日、6 mg (力価) /kg × 2回/日で投与されていた症例は、それぞれ2369例、412例であった。また、有効性解析対象症例のうち、臨床効果解析対象症例は2769例、細菌学的効果解析対象症例は461例であり、臨床効果解析対象2769例のうち、4 mg (力価) /kg × 2回/日、6 mg (力価) /kg × 2回/日で投与された症例は、それぞれ1964例、348例であった。

安全性：安全性解析対象症例3331例中332例に346件の副作用が認められ、副作用発現率は9.97% (332/3331例)であった。主な副作用は「下痢」316件であり、次いで「嘔吐」6件、「発疹」4件、「胃腸炎」、「口腔カンジダ症」及び「発熱」が各2件であった。安全性解析対象症例のうち、4mg (力価)/kg×2回/日で投与されていた症例の副作用発現率は9.46% (224/2369例)、6mg (力価)/kg×2回/日で投与されていた症例の副作用発現率は15.29% (63/412例)であった。(「Ⅷ. 8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」③参照)

有効性：

①患者背景別臨床効果 (投与量別)

臨床効果解析対象症例2769例の有効率は94.0% (2604/2769例)であった。そのうち4mg (力価)/kg×2回/日であった症例の有効率は93.8% (1843/1964例)、6mg (力価)/kg×2回/日であった症例の有効率は95.7% (333/348例)であった。

患者背景別臨床効果 (投与量別)

患者背景要因		4 mg/kg、1日2回				6 mg/kg、1日2回				
		症例数	有効	無効	有効率(%)	症例数	有効	無効	有効率(%)	
合計		1,964	1,843	121	93.8	348	333	15	95.7	
使用理由	肺炎	280	268	12	95.7	47	47	0	100.0	
	中耳炎	1,079	1,012	67	93.8	197	186	11	94.4	
	副鼻腔炎	499	463	36	92.8	85	81	4	95.3	
	肺炎、中耳炎	15	13	2	86.7	1	1	0	1/1	
	肺炎、副鼻腔炎	2	2	0	2/2	3	3	0	3/3	
	中耳炎、副鼻腔炎	88	84	4	95.5	15	15	0	100.0	
	肺炎、中耳炎、副鼻腔炎	1	1	0	1/1	0	0	0	—	
性別	男	1078	1009	69	93.6	179	172	7	96.1	
	女	886	834	52	94.1	169	161	8	95.3	
年齢	0歳	185	174	11	94.1	44	42	2	95.5	
	1～5歳	1歳	671	626	45	93.3	126	119	7	94.4
		2歳	275	268	7	97.5	56	53	3	94.6
		3歳	231	215	16	93.1	48	47	1	97.9
		4歳	199	191	8	96.0	32	31	1	96.9
		5歳	160	151	9	94.4	21	21	0	100.0
	6～14歳	243	218	25	89.7	21	20	1	95.2	
	平均値±標準偏差		2.7±2.3歳				2.2±1.9歳			
	最小値～最大値		2か月齢～14歳				5か月齢～11歳			
受診区分	外来	1,936	1,816	120	93.8	347	332	15	95.7	
	入院	28	27	1	96.4	1	1	0	1/1	
集団保育	無	585	551	34	94.2	90	84	6	93.3	
	有	1,329	1,246	83	93.8	255	246	9	96.5	
	不明	50	46	4	92.0	3	3	0	3/3	
重症度	軽症	347	333	14	96.0	50	48	2	96.0	
	中等症	1,263	1,186	77	93.9	220	213	7	96.8	
	重症	353	323	30	91.5	78	72	6	92.3	
	不明	1	1	0	1/1	0	0	0	—	
罹病期間	3日以下	702	671	31	95.6	128	122	6	95.3	
	4～7日	524	497	27	94.8	89	87	2	97.8	
	8～14日	452	421	31	93.1	80	75	5	93.8	
	15日以上	284	252	32	88.7	50	48	2	96.0	
	不明	2	2	0	2/2	1	1	0	1/1	
総投与量 [#]	24mg/kg未滿	5	3	2	3/5	0	0	0	—	
	24mg/kg以上 56mg/kg未滿	1,187	1,117	70	94.1	43	41	2	95.3	
	56mg/kg以上 112mg/kg未滿	765	719	46	94.0	298	285	13	95.6	
	112mg/kg以上 168mg/kg未滿	7	4	3	4/7	7	7	0	7/7	
	平均値±標準偏差		48.2±14.1mg/kg				75.9±18.9mg/kg			
	最小値～最大値		8.0～144.0mg/kg				24.0～156.0mg/kg			

有効率(%) = (有効/症例数) × 100 症例数が10例未滿の場合の有効率は分数で示した。

#：本剤の承認された用法及び用量、用法・用量に関連する使用上の注意の記載範囲を超える症例を含む。

(続き)

患者背景要因		4mg/kg、1日2回				6mg/kg、1日2回			
		症例数	有効	無効	有効率(%)	症例数	有効	無効	有効率(%)
総投与期間#	3日以内	88	75	13	85.2	11	11	0	100.0
	4~7日	1,489	1,409	80	94.6	257	245	12	95.3
	8~14日	382	356	26	93.2	80	77	3	96.3
	15~21日	5	3	2	3/5	0	0	0	—
	平均値±標準偏差	6.0±1.8日				6.3±1.6日			
	最小値~最大値	1.0~18.0日				2.0~13.0日			

有効率(%) = (有効/症例数) × 100 症例数が10例未満の場合の有効率は分数で示した。

#: 本剤の承認された用法及び用量、用法・用量に関連する使用上の注意の記載範囲を超える症例を含む。

②適応菌種別臨床効果

臨床効果解析対象2769例のうち、本剤の適応疾患の原因菌が分離された症例は712例(複数原因菌検出を含む)であった。原因菌全体での臨床効果(有効率)は92.4%(658/712例)であった。

適応菌種別臨床効果

菌種	例数	臨床効果		有効率(%)
		有効	無効	
合計	712	658	54	92.4
黄色ブドウ球菌*	27	25	2	92.6
レンサ球菌属	16	13	3	81.3
<i>S. milleri</i> group	1	1	—	1/1
<i>S. pyogenes</i>	12	9	3	75.0
β-Streptococcus	1	1	—	1/1
β-Streptococcus Group G	1	1	—	1/1
Streptococcus sp.	1	1	—	1/1
肺炎球菌	278	262	16	94.2
PSSP	118	110	8	93.2
PISP	42	40	2	95.2
PRSP	52	50	2	96.2
その他分類	7	7	—	7/7
不明	59	55	4	93.2
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	104	94	10	90.4
インフルエンザ菌	287	264	23	92.0
BLNAS	66	61	5	92.4
BLNAR	77	67	10	87.0
BLPAR	4	4	—	4/4
その他分類	5	4	1	4/5
不明	135	128	7	94.8

有効率(%) = (有効/例数) × 100 例数が10例未満の場合の有効率は分数で示した。

*: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)は除く。

PSSP (ペニシリン感受性肺炎球菌)

PISP (ペニシリン中等度耐性肺炎球菌)

PRSP (ペニシリン耐性肺炎球菌)

BLNAS (β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン感性)

BLNAR (β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性)

BLPAR (β-ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性)

③適応菌種別細菌学的効果

細菌学的効果解析対象461例のうち、本剤の適応疾患の原因菌が分離された症例数及び菌株数は252例351株であった。適応菌種(属)全体での細菌学的効果(菌消失率)は93.7%(329/351株)であった。

適応菌種別細菌学的効果

菌種	株数	細菌学的効果			菌消失率 (%)
		消失	減少	不変	
合計	351	329	13	9	93.7
黄色ブドウ球菌*	11	10	1	—	90.9
レンサ球菌属	11	10	0	1	90.9
<i>S. milleri</i> group	1	1	—	—	1/1
<i>S. pyogenes</i>	7	6	—	1	6/7
β- <i>Streptococcus</i>	1	1	—	—	1/1
β- <i>Streptococcus</i> Group G	1	1	—	—	1/1
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1	—	—	1/1
肺炎球菌	142	134	6	2	94.4
PSSP	57	55	2	—	96.5
PISP	22	20	1	1	90.9
PRSP	27	25	1	1	92.6
その他分類	1	1	—	—	1/1
不明	35	33	2	—	94.3
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	46	45	0	1	97.8
インフルエンザ菌	141	130	6	5	92.2
BLNAS	35	31	3	1	88.6
BLNAR	35	32	1	2	91.4
BLPAR	2	2	—	—	2/2
その他分類	3	2	—	1	2/3
不明	66	63	2	1	95.5

菌消失率(%) = (消失/株数) × 100 株数が10株未満の場合の菌消失率は分数で示した。

*: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は除く。

PSSP (ペニシリン感受性肺炎球菌)

PISP (ペニシリン中等度耐性肺炎球菌)

PRSP (ペニシリン耐性肺炎球菌)

BLNAS (β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン感性)

BLNAR (β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性)

BLPAR (β-ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性)

[片岡裕史ほか: Jpn. J. Antibio., 69(1) : 53-76, 2016]

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

【承認条件】

使用施設を把握すると共に施設の抽出率、施設数を考慮して以下の対策を講ずること。

- (1) 適切な製造販売後調査(感受性調査を含む)を継続し、情報を収集すること。
- (2) 収集した情報を解析し、適正な使用を確保するために医療機関に対し、必要な情報提供を継続すること。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

セフジトレン ピボキシル (CDTR-PI)、セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物 (CFPN-PI)、セフトリアキソンナトリウム (CTRX)、クラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物 (CVA/AMPC)、ファロペネム水和物 (FRPM)、メロペネム水和物 (MEPM)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{29~31)}

テビペネム ピボキシル (TBPM-PI) の活性本体テビペネム (TBPM) は、細菌の細胞壁合成酵素であるペニシリン結合蛋白質 (PBP) に結合し、細胞壁合成を阻害することにより抗菌活性を発揮する。テビペネムは肺炎球菌及びびんフルエンザ菌の複数の PBP に対して高い親和性を示し、アミノ酸置換の積み重ねによる影響を受けにくいいため、耐性菌に対しても強い抗菌力を示す。

PBP に対するテビペネムの結合親和性

菌株	PBP _s	IC ₅₀ (μg/mL)			
		TBPM	CDTR	FRPM	AMPC
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC BAA-255 ^{a)}	PBP1A	0.019	0.052	0.013	0.034
	PBP1B	0.040	0.032	0.025	0.025
	PBP2X	0.061	0.079	0.042	0.053
	PBP2A	0.045	0.021	0.031	0.012
	PBP2B	0.031	> 8	0.028	0.039
	PBP3	0.027	0.016	0.011	0.012
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766 ^{b)}	PBP1A	0.58	2.07	0.33	>8.0
	PBP1B	0.03	0.07	0.05	0.14
	PBP2	0.01	4.17	0.04	0.07
	PBP3A	0.09	0.01	0.59	0.15
	PBP3B	0.07	0.01	0.44	0.12
	PBP4	0.02	1.32	0.04	0.14
	PBP5	1.11	>8.0	2.32	>8.0
PBP6	0.03	0.20	0.06	0.17	

MIC (μg/mL) ; a) TBPM: 0.002, CDTR: 0.015, FRPM: 0.015, AMPC: 0.015

b) TBPM: 0.12, CDTR: 0.015, FRPM: 0.5, AMPC: 0.5

S. pneumoniae の実験的 PBP 遺伝子変異株に対する抗菌力

菌株	遺伝子変異	MIC (μg/mL)								
		TBPM	CDTR	CFPN	CTRX	AMPC	FRPM	MEPM	CAM	LVFX
臨床分離株:										
MSC17007	なし	0.004	0.03	0.015	0.03	0.03	0.015	0.015	≤0.015	1
変異 PBP 組換え株:										
MSC17008	<i>pbp2x</i>	0.004 (1)	0.5 (16)	1 (64)	1 (32)	0.06 (2)	0.015 (1)	0.015 (1)	0.03 (-)	1 (1)
MSC17009	<i>pbp2x, 1a</i>	0.015 (4)	2 (64)	2 (128)	2 (64)	0.5 (16)	0.12 (8)	0.12 (8)	0.03 (-)	1 (1)
MSC17010	<i>pbp2x, 1a, 2b</i>	0.25 (64)	1 (32)	1 (64)	1 (32)	8 (256)	2 (128)	1 (64)	≤0.015 (-)	1 (1)
臨床分離株:										
MSC17011	<i>pbp2x, 1a, 2b</i>	0.25 (64)	2 (64)	2 (128)	2 (64)	8 (256)	2 (128)	2 (128)	>32 (-)	1 (1)

() : 受容株 (MSC17007) に対する MIC

H. influenzae の実験的 PBP 遺伝子変異株に対する抗菌力

菌 株	PBP3 のアミノ酸置換	MIC (μg/mL)									
		TBPM	CDTR	CFPN	CTR _X	AMPC	AMPC/ CVA	FRPM	MEPM	CAM	LVFX
標準菌株；											
MSC16737	none	0.06	0.008	0.015	0.002	0.25	0.25	0.25	0.03	4	0.015
点変異 PBP3 組換え株；											
MSC16774	N526K	0.25 (4)	0.015 (2)	0.03 (2)	0.004 (2)	0.5 (2)	0.5 (2)	1 (4)	0.06 (2)	8 (2)	0.015 (1)
MSC16777	N526K, S385T	0.12 (2)	0.015 (2)	0.06 (4)	0.008 (4)	1 (4)	1 (4)	0.5 (2)	0.06 (2)	4 (1)	0.015 (1)
MSC16783	N526K, S385T, L389F	0.12 (2)	0.03 (4)	0.12 (8)	0.015 (8)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	0.06 (2)	8 (2)	0.015 (1)
MSC16781	R517H, S385T, L389F	0.03 (1/2)	0.015 (2)	0.06 (4)	0.008 (8)	0.5 (2)	0.5 (2)	0.5 (2)	0.03 (1)	8 (2)	0.015 (1)
変異 PBP3 全長組換え株 ^{a)} ；											
MSC16744	N526K	0.25 (4)	0.015 (2)	0.06 (4)	0.008 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	0.12 (4)	4 (1)	0.015 (1)
MSC16759	N526K, S385T	0.5 (8)	0.06 (8)	0.5 (32)	0.06 (32)	8 (32)	4 (16)	2 (8)	0.25 (8)	8 (2)	0.015 (1)
MSC16763	N526K, S385T, L389F	0.5 (8)	0.12 (16)	4 (256)	0.12 (64)	8 (32)	4 (16)	4 (16)	0.25 (8)	2 (1/2)	0.015 (1)
MSC16738	R517H	0.06 (1)	0.008 (1)	0.06 (4)	0.008 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	0.06 (2)	4 (1)	0.015 (1)
MSC16755	R517H, S385T	0.06 (1)	0.12 (16)	2 (128)	0.12 (64)	2 (8)	1 (4)	0.5 (2)	0.12 (4)	4 (1)	0.015 (1)
MSC16758	R517H, S385T, L389F	0.06 (1)	0.06 (8)	2 (128)	0.12 (64)	2 (8)	2 (8)	1 (4)	0.06 (2)	4 (1)	0.015 (1)

() : 受容株 (MSC16737) に対する MIC 比

a) 変異 PBP3 全長組換え株については、各遺伝子変異型における主要なアミノ酸置換を記載

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 各種標準菌株に対する抗菌スペクトル³²⁾

テビペネムは、好気性グラム陽性及びグラム陰性並びに嫌気性の標準菌株に対して幅広い抗菌力を示した。

注) 本剤の承認された[適応菌種]は：テビペネムに感性の黄色ブドウ球菌、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌 (「V.1. 効能又は効果」参照)

好気性グラム陽性菌に対するテビペネムの抗菌スペクトル

菌 株	MIC (μg/mL)			
	TBPM	CDTR	FRPM	LVFX
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC29213	0.015	0.5	0.12	0.25
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC6538	0.008	0.5	0.06	0.5
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC13709	0.015	0.5	0.12	0.25
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC14990	0.008*	0.25	0.06	0.25
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC12344	0.002	0.008	0.015	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC10813	0.002	0.015	0.015	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCCBAA-255	0.002	0.015	0.008	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC49619	0.008	0.06	0.12	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC700904	0.25	1	2	1
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC29212	0.5*	>64*	1	1
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC51299	1*	>64*	1	1
<i>Enterococcus faecium</i> ATCC19434	2*	>64*	16	8
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC9341	0.03*	0.015*	0.06*	2*
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	0.03*	0.25*	0.03*	0.06*

* : 適応外菌種

好気性グラム陰性菌に対するテビペネムの抗菌スペクトル

菌 株	MIC (μ g/mL)			
	TBPM	CDTR	FRPM	LVFX
<i>Neisseria meningitidis</i> ATCC13077	0.004*	0.002*	0.008*	0.008*
<i>Moraxella catarrhalis</i> ATCC25238	0.008	0.004	0.03	0.06
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC49766	0.12	0.015	0.5	0.03
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC49247	0.5	0.12	1	0.015
<i>Escherichia coli</i> ATCC25922	0.015*	0.25	0.5	0.03
<i>Escherichia coli</i> ATCC35218	0.015*	0.12	0.5	0.06
<i>Citrobacter freundii</i> ATCC8090	0.03*	0.5	0.5	0.03
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC13048	0.015*	1	2	0.12
<i>Enterobacter cloacae</i> ATCC13047	0.03*	8	1	0.06
<i>Klebsiella oxytoca</i> ATCC13182	0.03*	0.25	0.5	0.06
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC10031	0.015*	0.008	0.25	0.015
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC43816	0.015*	0.25	0.5	0.12
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC700603	0.06*	4	4	1
<i>Morganella morganii</i> ATCC25830	0.06*	≤ 0.001	1*	0.015
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC29906	0.03*	0.06	0.5	0.12
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC29905	0.03*	0.008	0.25*	0.03
<i>Providencia rettgeri</i> ATCC29944	0.06*	0.12	1*	0.25
<i>Salmonella choleraesuis</i> ATCC13311	0.03*	0.12*	0.25*	0.03
<i>Serratia marcescens</i> ATCC13880	0.12*	0.5	8*	0.12
<i>Shigella flexneri</i> ATCC29903	0.015*	0.06*	0.5*	0.03
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC27853	2*	16*	>64*	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ATCC13637	>64*	>64*	>64*	0.5*
<i>Burkholderia cepacia</i> ATCC25416	8*	64*	16*	4*
<i>Alcaligenes faecalis</i> ATCC8750	0.12*	8*	1*	1*
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> ATCC27061	16*	>64*	8*	32*

*: 適応外菌種

嫌気性菌に対するテビペネムの抗菌スペクトル

菌 株	MIC (μ g/mL)				
	TBPM	CDTR	FRPM	LVFX	AMPC/CVA (2:1)
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC27337	0.06*	0.06	0.5	0.5	0.12*
<i>Fingoldia magna</i> ATCC29328	0.03*	2*	0.12*	0.25*	0.25*
<i>Clostridium histolyticum</i> ATCC19401	0.008*	0.5*	0.03*	0.25*	0.12*
<i>Clostridium difficile</i> ATCC9689	1*	64*	4*	4*	0.5*
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC13124	0.004*	0.06*	0.25*	0.5*	0.015*
<i>Lactobacillus casei</i> ATCC393	0.12*	4*	0.5*	2*	0.5*
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ATCC15703	0.008*	0.015*	0.03*	1*	0.03*
<i>Bifidobacterium longum</i> ATCC15707	0.06*	0.25*	0.25*	8*	0.12*
<i>Collinsella aerofaciens</i> ATCC25986	0.03*	1*	0.25*	0.5*	0.25*
<i>Eggerthella lenta</i> ATCC43055	0.12*	8*	2*	0.5*	0.5*
<i>Bacteroides ovatus</i> ATCC8483	0.25*	16	2	8*	0.5
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC25285	0.06*	4	0.06	1*	0.5
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC29741	0.25*	16	1	8*	0.5
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC25586	0.004*	0.5*	0.015*	0.5*	0.06*
<i>Fusobacterium varium</i> ATCC8501	0.12*	2*	0.25*	4*	1*
<i>Prevotella bivia</i> ATCC29303	0.25*	32	0.5	8*	1*
<i>Prevotella melaninogenica</i> ATCC25845	0.06*	1	0.12	0.5*	0.06

*: 適応外菌種

2) 臨床分離株に対する抗菌力

- ① 2005～2008年に分離入手した小児の中耳炎を含む上気道感染症及び細菌性肺炎由来肺炎球菌(152株)及びインフルエンザ菌(157株)の臨床分離株に対するテビペネムの抗菌力を示した³³⁾。

小児臨床試験で分離された臨床分離株に対するテビペネムと他剤の抗菌活性

菌種	薬物	菌株数	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
			範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
PCG 感性 (PSSP) <i>S. pneumoniae</i> ^{a)}	TBPM	68	$\leq 0.001 \sim 0.008$	0.002	0.004
	CDTR	68	0.008 \sim 0.25	0.12	0.12
	CFDN	68	0.03 \sim 0.5	0.25	0.5
	CTX	67	0.015 \sim 0.5	0.25	0.25
	ABPC	68	0.015 \sim 0.12	0.06	0.12
	AMPC	68	0.015 \sim 0.12	0.03	0.06
	FRPM	68	0.008 \sim 0.03	0.015	0.03
	MEPM	67	0.008 \sim 0.03	0.015	0.015
PCG 低感受性 (PISP 及び PRSP) <i>S. pneumoniae</i> ^{a)}	TBPM	84	0.002 \sim 0.12	0.03	0.06
	CDTR	84	0.03 \sim 8	0.5	1
	CFDN	84	0.06 \sim 64	4	8
	CTX	80	0.06 \sim 16	1	1
	ABPC	84	0.03 \sim 8	1	2
	AMPC	84	0.015 \sim 8	0.5	1
	FRPM	84	0.015 \sim 2	0.25	0.5
	MEPM	80	0.015 \sim 1	0.25	0.5
CAM 感性 <i>S. pneumoniae</i> ^{b)}	TBPM	19	$\leq 0.001 \sim 0.03$	0.002	0.03
	CDTR	19	0.008 \sim 1	0.12	0.5
	CFDN	19	0.03 \sim 8	0.25	2
	CTX	18	0.015 \sim 1	0.25	1
	ABPC	19	0.015 \sim 1	0.06	0.5
	AMPC	19	0.015 \sim 0.5	0.03	0.25
	FRPM	19	0.008 \sim 0.25	0.015	0.12
	MEPM	18	0.008 \sim 0.12	0.015	0.12
CAM 低感受性 <i>S. pneumoniae</i> ^{b)}	TBPM	133	0.002 \sim 0.12	0.008	0.06
	CDTR	133	0.008 \sim 8	0.25	1
	CFDN	133	0.03 \sim 64	2	8
	CTX	129	0.015 \sim 16	0.5	1
	ABPC	133	0.03 \sim 8	0.25	2
	AMPC	133	0.015 \sim 8	0.12	1
	FRPM	133	0.008 \sim 2	0.06	0.5
	MEPM	129	0.008 \sim 1	0.03	0.5
ABPC 感性 <i>H. influenzae</i> ^{c)}	TBPM	84	0.008 \sim 0.5	0.06	0.25
	CDTR	84	0.002 \sim 0.25	0.015	0.06
	CFDN	84	0.12 \sim 16	0.25	2
	CTX	81	0.004 \sim 1	0.015	0.12
	ABPC	84	0.12 \sim 1	0.5	1
	AMPC	84	0.12 \sim 16	0.5	2
	FRPM	84	0.12 \sim 8	0.5	2
	MEPM	81	0.015 \sim 0.25	0.06	0.25
ABPC 低感受性 <i>H. influenzae</i> ^{c)}	TBPM	73	0.06 \sim 1	0.5	1
	CDTR	73	0.008 \sim 1	0.25	0.5
	CFDN	73	0.25 \sim 32	8	32
	CTX	72	0.008 \sim 4	1	1
	ABPC	73	2 \sim >64	4	16
	AMPC	73	1 \sim >64	8	32
	FRPM	73	0.5 \sim 8	2	8
	MEPM	72	0.06 \sim 0.5	0.25	0.5

a) PCG の MIC ; PSSP : $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ 、PISP : $0.12 \sim 1 \mu\text{g/mL}$ 、PRSP : $\geq 2 \mu\text{g/mL}$

b) CAM の MIC ; CAM 感性 : $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$ 、CAM 低感受性 : $\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$

c) ABPC の MIC ; ABPC 感性 : $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ 、ABPC 低感受性 : $\geq 2 \mu\text{g/mL}$

② 2002～2004年分離入手した各種臨床分離株に対するテビペネムの抗菌力を示した³²⁾。

各種臨床分離株に対するテビペネムと他剤の抗菌活性

菌種 (株数)	薬物	MIC (μ g/mL)			
		Range		MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> (MSSA) ^{a)} (42)	TBPM	0.015	～ 0.03	0.015	0.03
	CDTR	0.5	～ 1	1	1
	CFPN	1	～ 2	2	2
	CFDN	0.25	～ 0.5	0.5	0.5
	CTRX	2	～ 8	4	4
	AMPC	0.25	～ >32	2	4
	AMPC/CVA	0.12	～ 2	1	1
	FRPM	0.12	～ 0.25	0.12	0.25
<i>S. pneumoniae</i> (PSSP) ^{b)} (45)	MEPM	0.06	～ 0.25	0.12	0.25
	TBPM	0.002	～ 0.008	0.004	0.004
	CDTR	0.008	～ 0.5	0.12	0.25
	CFPN	0.015	～ 1	0.12	0.5
	CFDN	0.06	～ 2	0.25	0.5
	CTRX	0.015	～ 1	0.25	0.25
	AMPC	0.015	～ 0.12	0.03	0.06
	FRPM	0.008	～ 0.03	0.015	0.03
<i>S. pneumoniae</i> (PISP) ^{b)} (44)	MEPM	0.015	～ 0.03	0.015	0.03
	TBPM	0.004	～ 0.12	0.008	0.06
	CDTR	0.12	～ 1	0.5	1
	CFPN	0.12	～ 2	0.5	1
	CFDN	0.25	～ 8	2	4
	CTRX	0.25	～ 2	0.5	1
	AMPC	0.12	～ 2	0.25	1
	FRPM	0.03	～ 0.5	0.06	0.5
<i>S. pneumoniae</i> (PRSP) ^{b)} (42)	MEPM	0.03	～ 0.5	0.06	0.5
	TBPM	0.03	～ 0.12	0.06	0.12
	CDTR	0.5	～ 16	1	4
	CFPN	0.5	～ 32	1	16
	CFDN	4	～ >32	8	32
	CTRX	0.5	～ 16	1	8
	AMPC	1	～ 8	1	2
	FRPM	0.25	～ 1	0.5	0.5
<i>S. anginosus</i> group (30)	MEPM	0.25	～ 1	0.5	1
	TBPM	0.002	～ 0.008	0.004	0.008
	CDTR	0.03	～ 0.12	0.06	0.12
	CFDN	0.12	～ 1	0.25	0.5
	AMPC	0.03	～ 0.12	0.06	0.12
	FRPM	0.015	～ 0.06	0.03	0.06
<i>S. pyogenes</i> (48)	MEPM	0.015	～ 0.12	0.03	0.06
	TBPM	0.002	～ 0.004	0.002	0.002
	CDTR	0.008	～ 0.015	0.015	0.015
	CFPN	0.008	～ 0.015	0.015	0.015
	CFDN	0.008	～ 0.015	0.015	0.015
	CTRX	0.015	～ 0.03	0.03	0.03
	AMPC	0.015	～ 0.03	0.015	0.03
	FRPM	0.015	～ 0.03	0.03	0.03
<i>S. agalactiae</i> (17)	MEPM	0.008	～ 0.015	0.008	0.015
	TBPM	0.008	～ 0.015	0.015	0.015
	CDTR	0.03	～ 0.06	0.06	0.06
	CFDN		0.06	0.06	0.06
	CTRX	0.06	～ 0.12	0.12	0.12
	AMPC	0.06	～ 0.12	0.12	0.12
	FRPM	0.03	～ 0.06	0.06	0.06
MEPM	0.03	～ 0.06	0.06	0.06	

菌種 (株数)	薬物	MIC (μ g/mL)			
		Range		MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>M. catarrhalis</i> (48)	TBPM	0.015	~ 0.06	0.03	0.06
	CDTR	0.03	~ 8	0.5	2
	CFPN	0.06	~ 2	1	2
	CFDN	0.12	~ 2	0.25	1
	CTRX	0.03	~ 16	1	2
	AMPC	2	~ 32	8	16
	AMPC/CVA	0.03	~ 0.25	0.25	0.25
	FRPM	0.06	~ 2	0.5	1
	MEPM	0.004	~ 0.03	0.008	0.008
β -lactamase-nonproducing ampicillin-susceptible (BLNAS) ^{c)}	TBPM	0.008	~ 1	0.12	0.25
	CDTR	0.008	~ 0.12	0.015	0.03
<i>H. influenzae</i> (57)	CFPN	0.008	~ 1	0.03	0.06
	CFDN	0.12	~ 2	0.5	2
	CTRX	0.002	~ 0.12	0.008	0.015
	ABPC	0.12	~ 1	0.25	1
	AMPC	0.25	~ 4	0.5	2
	AMPC/CVA	0.25	~ 4	0.5	2
	FRPM	0.06	~ 4	0.5	2
	MEPM	0.015	~ 0.5	0.06	0.12
	β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant (BLNAR) ^{c)} <i>H. influenzae</i> (47)	TBPM	0.12	~ 2	1
CDTR		0.03	~ 1	0.25	0.5
CFPN		0.06	~ 16	2	8
CFDN		1	~ 16	8	16
CTRX		0.015	~ 1	0.25	0.5
ABPC		2	~ 32	4	8
AMPC		4	~ 32	8	16
AMPC/CVA		4	~ 16	8	16
FRPM		2	~ 8	4	4
MEPM	0.12	~ 1	0.5	1	
β -lactamase-producing <i>H. influenzae</i> (30)	TBPM	0.03	~ 4	0.12	1
	CDTR	0.008	~ 0.5	0.015	0.25
	CFPN	0.008	~ 4	0.03	4
	CFDN	0.12	~ 16	0.5	8
	CTRX	0.004	~ 0.5	0.004	0.25
	ABPC	1	~ >32	>32	>32
	AMPC	2	~ >32	>32	>32
	AMPC/CVA	0.5	~ 32	1	16
	FRPM	0.12	~ 16	1	4
MEPM	0.03	~ 2	0.06	0.5	

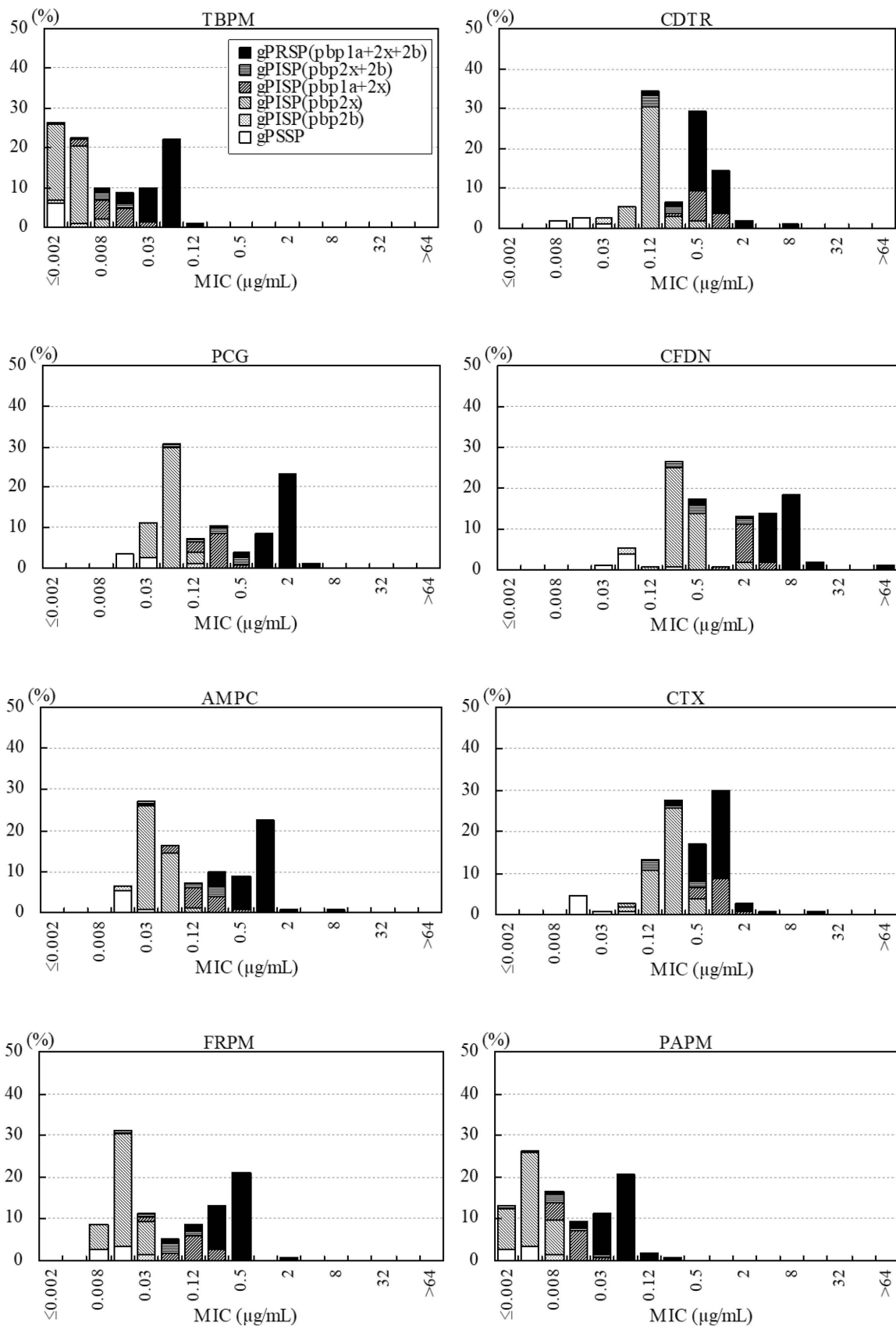
a) MIPIC の MIC: MSSA, $\leq 2 \mu$ g/mL

b) PCG の MIC: PSSP, $\leq 0.06 \mu$ g/mL; PISP, 0.12~1 μ g/mL; PRSP, $\geq 2 \mu$ g/mL

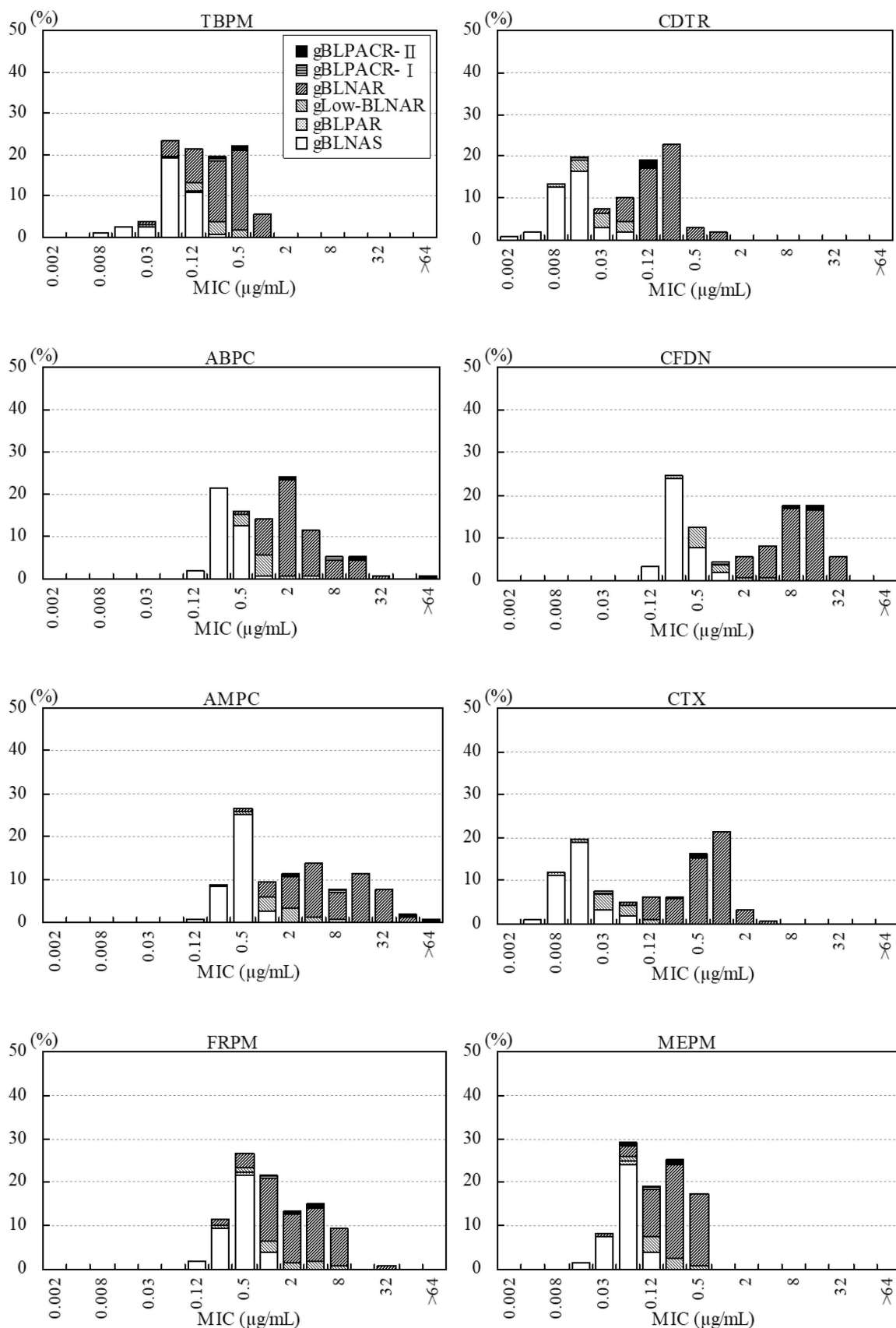
c) β -lactamase 非産生株に対する ABPC の MIC: BLNAS, $\leq 1 \mu$ g/mL; BLNAR, $\geq 2 \mu$ g/mL

3) PBP 遺伝子変異により分類した臨床分離株に対する感受性分布 ^{34, 35)}

小児の中耳炎を含む上気道感染症と細菌性肺炎由来の肺炎球菌及びインフルエンザ菌臨床分離株を β -ラクタム系抗生物質の抗菌力に関与する PBP 遺伝子変異の有無により分類し (PCR 法: 湧永製薬)、テビペネムの抗菌力を検討した。肺炎球菌においては、*pbp2x* 変異に伴いセフェム系抗生物質に抗菌力の低下が、*pbp2x* 変異に *pbp1a*、*pbp2b* 又は *pbp1a+pbp2b* 変異が加わることでテビペネムを含むすべての β -ラクタム系抗生物質に抗菌力の低下が認められた。しかし、テビペネムは gPSSP、gPISP (2x)、gPISP (1a+2x)、gPISP (2x+2b) 及び gPRSP (1a+2x+2b) のいずれの群においても、PAPM と同様で他剤に比べ強い抗菌力を示した (図 VI-1)。インフルエンザ菌においては、*pbp3* 変異に伴いテビペネムを含む各種 β -ラクタム系抗生物質に抗菌力の低下が認められたが、テビペネムは CDTR より弱いものの MEPM と同程度で、AMPC 及び FRPM より強い抗菌力を示した (図 VI-2)。



図VI-1 *pbp* 遺伝子変異により分類した臨床分離 *S. pneumoniae* の感受性分布 (151 株)
 gPSSP (9 株)、gPISP(2x) (62 株)、gPISP(2b) (2 株)、gPISP(1a+2x) (19 株)、gPISP(2x+2b)
 (7 株)、gPRSP(1a+2x+2b) (52 株)は、PCR 法 (湧永製薬) により分類した。



図VI-2 *pbp* 遺伝子変異により分類した臨床分離 *H. influenzae* の感受性分布 (158 株)
 gBLNAS (58 株)、gBLPAR (1 株)、gLow-BLNAR (13 株)、gBLNAR (82 株)、gBLPACR-I (1 株)、
 gBLPACR-II (3 株) は PCR 法 (湧永製薬) により分類した。

4) β -ラクタマーゼ産生株に対する抗菌力³²⁾

β -ラクタマーゼ産生に伴うテビペネムの MIC 変化は、Class A、Class B 及び Class C の β -ラクタマーゼ産生株に対して MEPM とほぼ同様であり、カルバペネマーゼ (Class B) を除く各種 β -ラクタマーゼ産生黄色ブドウ球菌、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌、大腸菌及び肺炎桿菌に対して強い抗菌力を示した。

各種 β -ラクタマーゼ産生株に対するテビペネムの抗菌力

菌株	β -ラクタマーゼ	MIC (μ g/mL)										
		TBPM	CDTR	FRPM	MEPM	IPM	LVFX	TIPC#	TIPC/ CVA#	CAZ	CAZ/ CVA##	AZT
<i>S. aureus</i>												
MS353	非産生	0.015	0.25	0.12	0.06	0.008	0.25	2	1	4	1	*
MS353/pMS18	PC1 (Class A)	0.015	0.5	0.12	0.12	0.015	0.25	8	2	8	4	>512
<i>M. catarrhalis</i>												
ATCC25238	非産生	0.008	0.004	0.03	NT	NT	0.06	NT	NT	NT	NT	NT
ATCC43627	BR0-1 (Class A)	0.008	0.03	0.03	NT	NT	0.06	NT	NT	NT	NT	NT
ATCC43628	BR0-2 (Class A)	0.008	0.015	0.03	NT	NT	0.03	NT	NT	NT	NT	NT
<i>H. influenzae</i>												
Rd	非産生	0.06	0.008	0.25	0.03	0.5	0.015	NT	NT	NT	NT	NT
Rd/TEM-1	TEM-1 (Class A)	0.06	0.008	0.25	0.03	0.25	0.015	NT	NT	NT	NT	NT
Rd/ROB-1	ROB-1 (Class A)	0.06	0.06	0.25	0.06	0.5	0.015	NT	NT	NT	NT	NT
<i>E. coli</i>												
χ 1037	非産生	0.03	1	2	0.06	0.25	0.5	16	32	0.5	1	0.5
χ 1037/pBR322	TEM-1 (Class A)	0.03	0.5	2	0.06	0.25	0.25	>512	>512	0.5	0.12	0.25
χ 1037/ <i>bla</i> _{IMP}	IMP-1 (Class B)	2	128	>64	4	4	0.25	>512	>512	128	128	0.25
χ 1037/ <i>ampC</i>	AmpC (Class C)	0.25	128	8	0.25	1	0.25	512	>512	128	128	64
χ 1037/pTEM-10	TEM-10 (Class A, ESBL)	0.03	32	2	0.06	0.25	0.25	>512	128	512	0.5	256
χ 1037/pTEM-12	TEM-12 (Class A, ESBL)	0.03	4	2	0.06	0.25	0.25	>512	128	32	0.25	4
χ 1037/pTEM-26	TEM-26 (Class A, ESBL)	0.06	64	1	0.06	0.25	0.25	>512	256	>512	1	256
χ 1037/Toho-1	Toho-1 (Class A, ESBL)	0.03	16	1	0.03	0.25	0.25	>512	16	1	0.12	8
<i>K. pneumoniae</i>												
ATCC700603	SHV-18 (Class A, ESBL)	0.06	8	8	0.06	0.12	1	>512	128	64	1	64
<i>P. aeruginosa</i>												
PA01	AmpC (Class C)	4	32	>64	1	1	0.5	32	32	1	2	4
PA01/pMS363	AmpC (Class C), IMP-1 (Class B)	256	>256	>64	256	256	0.5	>512	>512	>512	>512	8

*: 適応外菌種 NT: 実施せず #: 現在は発売されていない。試験系において対照として試薬を使用。

##: 本邦では承認されていない。試験系において対照として試薬を使用。

5) 各種菌株に対するMICとMBC³⁶⁾

黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌、大腸菌及び肺炎桿菌に対するテビペネムのMICとMBC (minimum bactericidal concentration) を検討した。テビペネムのMBCは、多くの菌株で供試薬物中最も小さかった。供試した8株のうち5株においてMICとMBCが同値を示し、残りの3株においてその差は2倍であった。

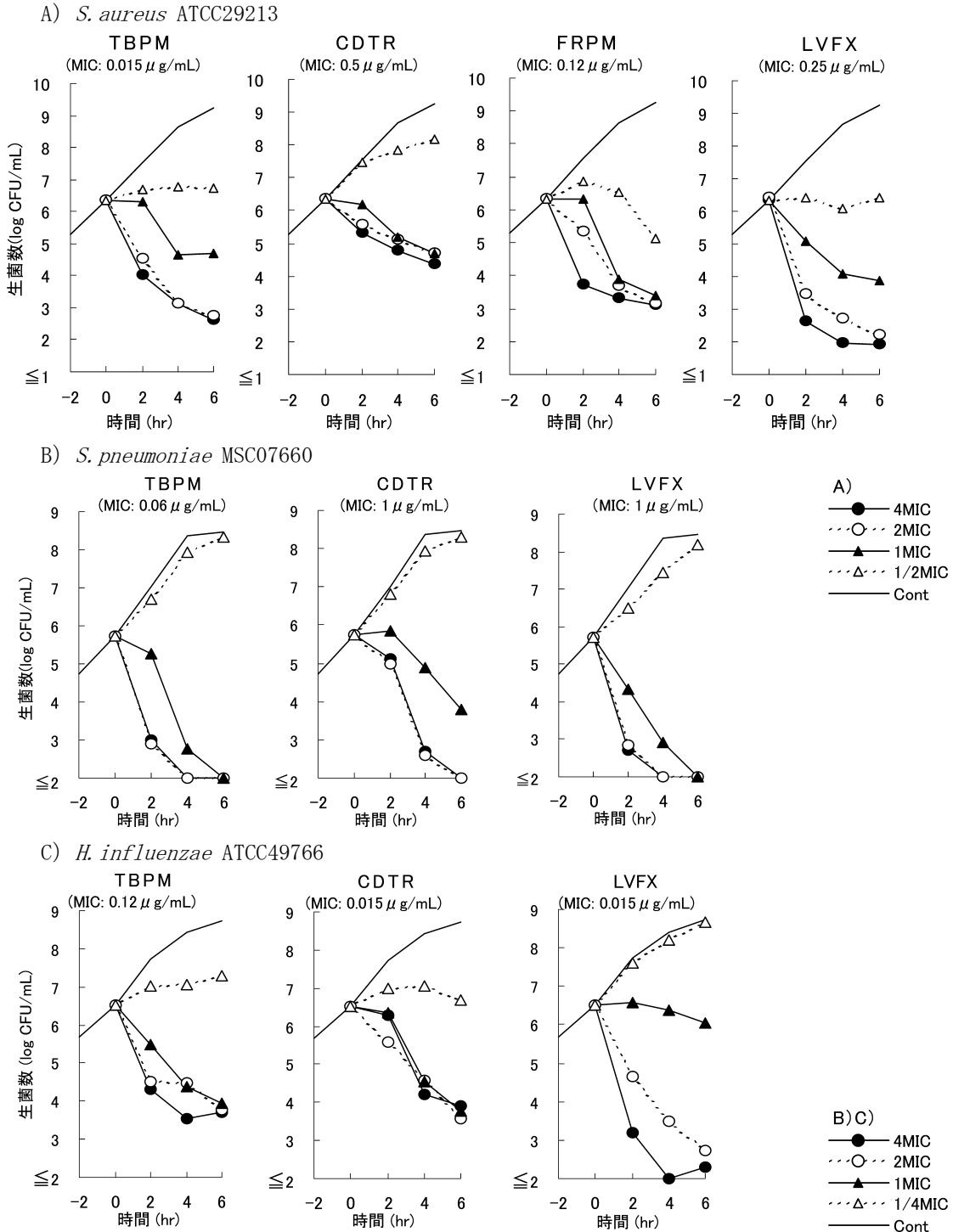
各種菌株に対するMICとMBC

菌株	MBC/MIC (比率)		
	TBPM	IPM	CFDN
<i>S. aureus</i> Terajima	0.025/0.025 (1)	0.006/0.006 (1)	0.025/0.013 (2)
<i>S. pneumoniae</i> N-6 (PSSP)	0.006/0.006 (1)	0.006/0.006 (1)	0.006/0.006 (1)
<i>S. pneumoniae</i> HSC-3 (PRSP)	0.006/0.006 (1)	0.013/0.006 (2)	0.39/0.2 (2)
<i>H. influenzae</i> LJ5	0.1/0.05 (2)	0.39/0.2 (2)	0.2/0.1 (2)
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	*0.025/0.013 (2)	0.1/0.1 (1)	0.39/0.39 (1)
<i>H. influenzae</i> ATCC 35056	0.05/0.05 (1)	0.2/0.2 (1)	0.2/0.2 (1)
<i>K. pneumoniae</i> PCI-602	*0.013/0.013 (1)	0.2/0.1 (2)	0.1/0.05 (2)
<i>K. pneumoniae</i> LJ11 (ESBL)	*0.1/0.05 (2)	0.78/0.2 (4)	>100/>100 (≥ 1)

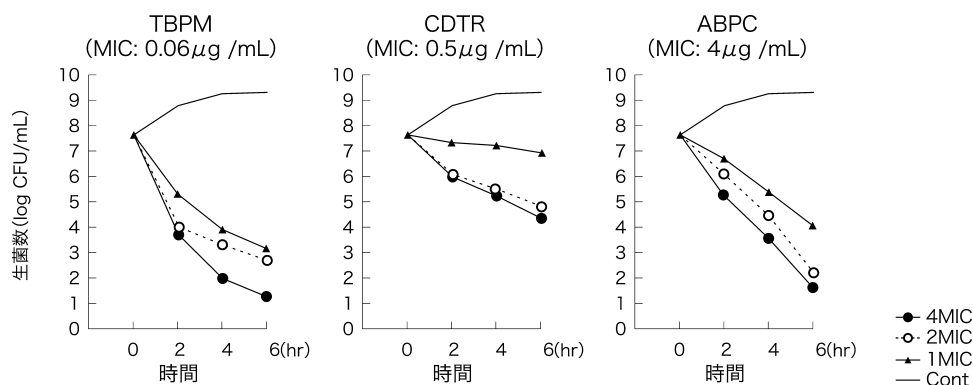
*: 適応外菌種

6) 短時間殺菌力

増殖曲線に及ぼすテビペネムの影響を検討した結果、テビペネムは黄色ブドウ球菌に対して濃度依存的、作用時間依存的に生菌数を減少させ、LVFXに劣るものの2MICで4時間作用させることで菌数を約3log減少させた。肺炎球菌 (PRSP) に対してはLVFXと同様に強い殺菌力を示し、インフルエンザ菌に対する殺菌力は、LVFXより弱いもののCDTRと同程度であった³²⁾。また、肺炎球菌 (PRSP) の別分離株においても2MICで2時間作用させることで約3log減少させたことが報告されている³⁷⁾。



図VI-3 *S. aureus* ATCC29213 (A)、*S. pneumoniae* MSC07660 (B) 及び *H. influenzae* ATCC49766 (C) に対する殺菌作用



図VI-4 PRSP JPS240 に対する殺菌作用

また、肺炎球菌 10 株及びインフルエンザ菌 10 株に対して、2 または 4MIC のテビペネムを 2 及び 4 時間作用させた後の短時間殺菌力を検討した結果、テビペネムは、肺炎球菌に対し CDTR より強く FRPM 及び LVFX と同程度、インフルエンザ菌に対して LVFX より弱く CDTR あるいは FRPM と同程度の短時間殺菌力を示した³⁸⁾。

S. pneumoniae 10 株及び *H. influenzae* 10 株に対する短時間殺菌力

菌株 (株数) ^{a)}	薬物	濃度	-1, -2 又は -3 log ₁₀ の殺菌を示す株数 ^{b)}					
			作用時間: 2h			作用時間: 4h		
			-1	-2	-3	-1	-2	-3
PSSP (5 株)	TBPM	4×MIC	5	5	4 ^{c)}	5	5	4 ^{c)}
		2×MIC	4	4	3 ^{c)}	5	5	3 ^{c)}
	CDTR	4×MIC	5	3	1 ^{c)}	5	5	2 ^{c)}
		2×MIC	4	3	2 ^{c)}	5	5	4 ^{c)}
	FRPM	4×MIC	5	5	4 ^{c)}	5	5	4 ^{c)}
2×MIC		5	4	4 ^{c)}	5	5	4 ^{c)}	
LVFX	4×MIC	5	4	4 ^{c)}	5	5	4 ^{c)}	
	2×MIC	5	4	1 ^{c)}	5	5	4 ^{c)}	
PRSP (5 株)	TBPM	4×MIC	5	5	2	5	5	4
		2×MIC	5	4	2	5	4	1
	CDTR	4×MIC	5	2	0	5	5	2
		2×MIC	4	2	0	5	4	2
	FRPM	4×MIC	5	4	3	5	5	3
2×MIC		5	5	3	5	5	4	
LVFX	4×MIC	5	5	2	5	5	5	
	2×MIC	5	5	2	5	5	2	
BLNAS	TBPM	4×MIC	3	0	0	4	2	0
		2×MIC	2	0	0	5	1	0
<i>H. influenzae</i> (6 株)	CDTR	4×MIC	1	0	0	6	4	0
		2×MIC	2	0	0	6	4	0
	FRPM	4×MIC	1	0	0	5	0	0
		2×MIC	3	0	0	5	0	0
	LVFX	4×MIC	6	6	4	6	6	6
2×MIC		4	4	1	6	4	4	
BLNAR <i>H. influenzae</i> (4 株)	TBPM	4×MIC	0	0	0	3	1	0
		2×MIC	1	0	0	1	1	0
	CDTR	4×MIC	1	0	0	3	1	1
		2×MIC	1	0	0	3	2	1
	FRPM	4×MIC	0	0	0	3	0	0
2×MIC		0	0	0	1	0	0	
LVFX	4×MIC	4	4	4	4	4	4	
	2×MIC	4	3	0	4	4	4	

a) PSSP: PCG の MIC: ≤ 0.06 μg/mL PRSP: PCG の MIC: ≥ 2 μg/mL
 BLNAS: ABPC の MIC: ≤ 1 μg/mL BLNAR: ABPC の MIC: ≥ 2 μg/mL
 b) 薬物作用開始時 (0h) を 0 としたときの生菌数変化 (Δ log of CFU/mL)
 -1 log₁₀=90%殺菌、-2 log₁₀=99%殺菌、-3 log₁₀=99.9%殺菌
 c) PSSP に対する 99.9%殺菌は 4 株について算出

7) 各種菌株に対するPAE及びPASME (*in vitro*)^{39~41)}

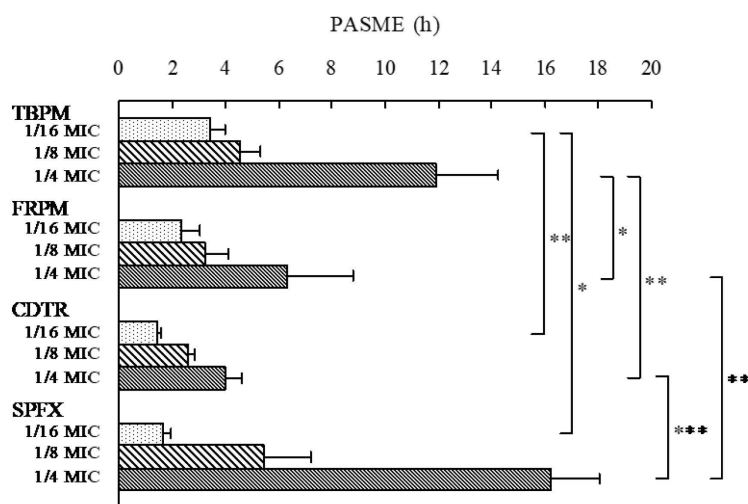
黄色ブドウ球菌及び肺炎球菌に対して、テビペネムの 4MIC を 1 時間作用させたとき、FRPM とほぼ同等のそれぞれ 0.8 及び 1.6 時間の PAE が認められた。インフルエンザ菌に対しては、テビペネムの 4MIC を 1 時間作用させた場合、CDTR、FRPM と同様に PAE (postantibiotic effect) が認められ

なかった。また、テビペネムは、PRSP に対して SPFX と同程度で、FRPM 及び CDTR より長い PASME (postantibiotic sub-MIC effect) が認められた。インフルエンザ菌 9 株に対するテビペネムの PASME は、LVFX 同程度で CDTR より長かった。

各種菌株に対するテビペネムの PAE

菌株	薬物	MIC (μ g/mL)	<i>in vitro</i> PAE, mean \pm SD (h)	
			1MIC	4MIC
<i>S. aureus</i> ATCC29213	TBPM	0.015	0.09 \pm 0.07	0.84 \pm 0.07
	CDTR	0.5	0.07 \pm 0.07	0.78 \pm 0.18
	FRPM	0.12	0.00 \pm 0.03	0.81 \pm 0.12
	LVFX	0.25	1.03 \pm 0.08	1.42 \pm 0.70
<i>S. pneumoniae</i> ATCC49619	TBPM	0.015	0.79 \pm 0.43	1.60 \pm 0.19
	CDTR	0.06	0.07 \pm 0.05	1.03 \pm 0.10
	FRPM	0.12	0.68 \pm 0.22	1.76 \pm 0.04
	LVFX	1	0.48 \pm 0.30	0.93 \pm 0.50
<i>H. influenzae</i> ATCC49766	TBPM	0.12	-0.31 \pm 0.13	-0.12 \pm 0.05
	CDTR	0.015	-0.48 \pm 0.10	-0.54 \pm 0.08
	FRPM	0.5	-0.33 \pm 0.10	-0.44 \pm 0.13
	LVFX	0.03	1.02 \pm 0.07	NM ^{a)}

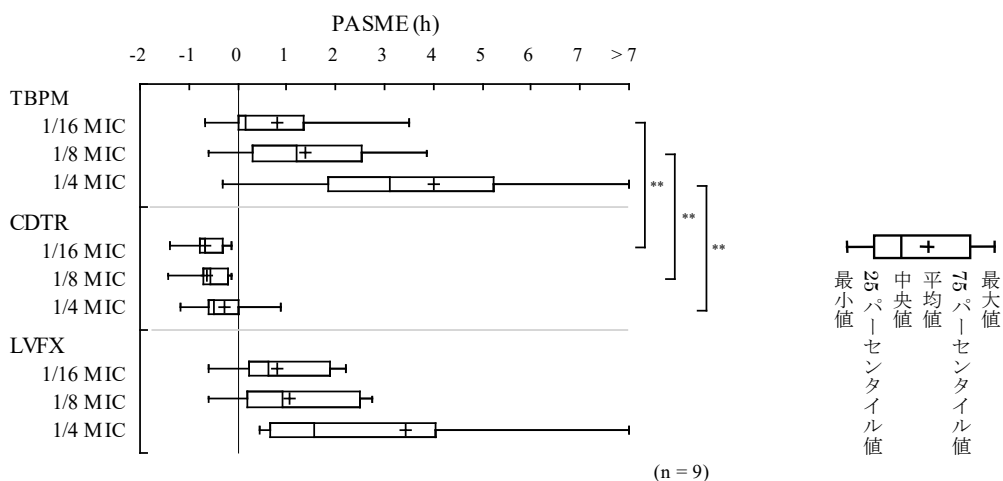
a) NM : 計測不能



図VI-4 *S. pneumoniae* LJ04-126 (PRSP) に対する PASME

MIC (μ g/mL) : TBPM, 0.1; FRPM, 0.78, CDTR, 0.39, SPFX, 0.78

1 \times MIC を 2 時間作用、除去後 sub-MIC を作用、* p<0.05、** p<0.01、***p<0.001



図VI-5 *H. influenzae* 9 株に対する PASME

1 \times MIC を 1 時間作用、除去後 sub-MIC を作用 ** p<0.01

8) 肺炎球菌及びインフルエンザ菌における耐性獲得³¹⁾

- ① 肺炎球菌及びインフルエンザ菌に対し、テビペネムは既存のβ-ラクタム系抗生物質と同様に1～4MICの濃度で耐性菌の出現を抑制した(肺炎球菌:0.008～0.12 μg/mL、インフルエンザ菌:0.5～2 μg/mL)。
- ② sub-MICのテビペネムあるいは各薬物存在下で、肺炎球菌及びインフルエンザ菌を14回継代培養したときのテビペネムのMICの上昇は、CDTR及びFRPMのMICの上昇と同様で(2～4倍以内)、LVFXのMICの上昇(2～32倍)に比べて小さかった。
- ③ sub-MICのテビペネム存在下で14回継代後に得られた菌に対する各薬物のMICを表に示した。各種β-ラクタム系抗生物質のMICの変動は、テビペネムとほぼ同程度でありテビペネムとの交差耐性が認められたが、MEPMのMICが4 μg/mL以上の株は認められなかった。

sub-MICのテビペネム存在下で14回継代後に得られた菌に対する各種薬物の感受性

菌株	選択薬物	MIC (μg/mL)									
		TBPM	CDTR	CFDN	CTR	AMPC	AMPC/CVA	FRPM	MEPM	IPM	LVFX
<i>S. pneumoniae</i>											
ATCC	—	0.015	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.12	0.06	0.06	1
49619	TBPM	0.015	0.06	0.06	0.12	0.06	0.06	0.12	0.06	0.06	1
SP00214	—	0.06	1	8	1	2	1	0.5	0.5	0.25	1
	TBPM	0.12	1	16	2	4	2	1	1	0.5	1
SP00218	—	0.06	1	8	2	1	1	0.5	0.5	0.25	0.5
	TBPM	0.12	1	8	2	1	1	0.5	0.5	0.25	0.5
SP00324	—	0.06	1	8	1	1	1	0.5	0.5	0.25	0.5
	TBPM	0.12	2	16	2	2	2	1	0.5	0.5	0.5
SP00337	—	0.06	1	8	2	2	2	0.5	0.5	0.5	1
	TBPM	0.12	1	16	2	2	2	1	1	0.5	0.5
<i>H. influenzae</i>											
ATCC	—	0.12	0.008	0.25	0.004	0.5	0.5	0.5	0.06	1	0.03
49766	TBPM	0.5	0.03	0.5	0.015	1	1	2	0.25	1	0.03
ATCC	—	1	0.25	2	0.12	8	8	4	0.25	0.5	0.03
49247	TBPM	1	0.12	4	0.12	8	8	4	0.5	0.5	0.03
HI00542	—	0.5	0.5	4	0.25	8	8	4	0.5	2	0.03
	TBPM	2	1	16	0.5	32	>16	8	2	8	0.03
HI00547	—	0.5	0.12	8	0.25	8	8	4	0.25	4	0.015
	TBPM	1	0.25	4	0.25	8	8	4	0.5	4	0.015
HI00676	—	1	0.06	2	0.06	8	8	2	1	4	0.03
	TBPM	1	0.06	2	0.06	8	8	4	1	8	0.03

選択薬物 — : 親株、TBPM : TBPM存在下で14回継代した株

9) 緑膿菌PA01における耐性変異株選択に関する検討⁴²⁾

- ① 緑膿菌臨床分離株に対するテビペネムのMICは1～64 μg/mLに分布しており(MIC₅₀及びMIC₉₀:8及び32 μg/mL)、緑膿菌の耐性因子とMICの関係は表に示すように、MEPM及びLVFXと同様にMexAB-OprM排出ポンプ過剰発現によりMICが上昇し、MEPM及びIPMと同様にOprD欠損によりMICが上昇した。

P. aeruginosa 実験的耐性変異株に対する抗菌力

菌株	耐性因子		MIC (μg/mL)			
	MexAB-OprM	OprD	TBPM*	MEPM	IPM	LVFX
CC-693	欠損	正常	2	0.25	2	0.06
PA01	正常	正常	4	1	1	0.5
CC-695	過剰発現	正常	8	4	2	4
CC-701	正常	欠損	16	4	16	1
TF-1	過剰発現	欠損	32	16	8	4

微量液体希釈法

*: 適応外

- ② テビペネム存在下で得られた緑膿菌PA01由来の低感受性株に対する各種β-ラクタム系抗生物質のMICを測定した結果、テビペネムは注射用カルバペネム系抗生物質と交差耐性を示す低感受性株を選択するが、IPMのMICが8～16 μg/mLを示す株を選択しなかった。

耐性菌選択/出現頻度の解析で得られた *P. aeruginosa* における MEPM 及び IPM の MIC

選択薬物	選択濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	株数	MEPM の MIC ($\mu\text{g/mL}$): 株数			低感受性化 頻度* (%)	IPM の MIC ($\mu\text{g/mL}$): 株数				低感受性化 頻度** (%)	
			≤ 0.5	1	2		≤ 2	4	8	16		
TBPM ※	1 MIC	2	78	47	30	1	40	71	7			9
	2 MIC	4	24	7	16	1	71	22	2			8
MEPM	1 MIC	0.5	57	12	29	16	79	48	5	4		16
	2 MIC	1	54	4	2	48	93	11	3	31	9	80
	4 MIC	2	8	4	1	3	50	4	1	3		50
IPM	1 MIC	2	31		8	23	100		1	19	11	100
	2 MIC	4	1			1	(100)			1		(100)

※適応外

*低感受性化頻度：親株に対する MEPM の MIC ($0.5 \mu\text{g/mL}$) を上回った株の割合
CLSI の基準；MEPM 感性： $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ 、中等度耐性： $8 \mu\text{g/mL}$ 、耐性： $\geq 16 \mu\text{g/mL}$

**低感受性化頻度：親株に対する IPM の MIC ($2 \mu\text{g/mL}$) を上回った株の割合
CLSI の基準；IPM 感性： $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ 、中等度耐性： $8 \mu\text{g/mL}$ 、耐性： $\geq 16 \mu\text{g/mL}$

以上の結果、緑膿菌 PA01 において、テビペネムが耐性化に大きく関与する OprD 欠損と推察される変異株を選択する頻度は MEPM 及び IPM に比べて低いことが示唆されたが、テビペネムは既存の注射用カルバペネム系抗生物質と交差耐性することから、本剤の使用においては疾病の治療上必要な最小限の期間にとどめ、耐性菌を選択するリスクを最小限に抑えることが重要である。

注) 本剤の承認された[適応菌種]：テビペネムに感性的黄色ブドウ球菌、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌 (「V. 1. 効能又は効果」参照)

10) *In vivo* 抗菌力⁴³⁾

ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) によるチンチラ中耳炎モデルに対する治療効果

PRSP をチンチラ中耳に接種して感染モデルを作製し、感染 1 日後より薬物 $25 \text{ mg (力価)}/\text{kg}$ を 1 日 2 回 (10 時間間隔) 5 日間経口投与して、感染 9 日後まで観察を行った。

本剤投与群においては、AMPC 投与群及び溶媒投与群に比べて有意な死亡率の低下が認められた。また、感染 5 日後の中耳貯留液/洗浄液中生菌数を測定した結果、本剤投与群においては、AMPC 投与群及び溶媒投与群に比べて、菌増殖の抑制、外耳鼓膜観察所見における症状改善が認められた。

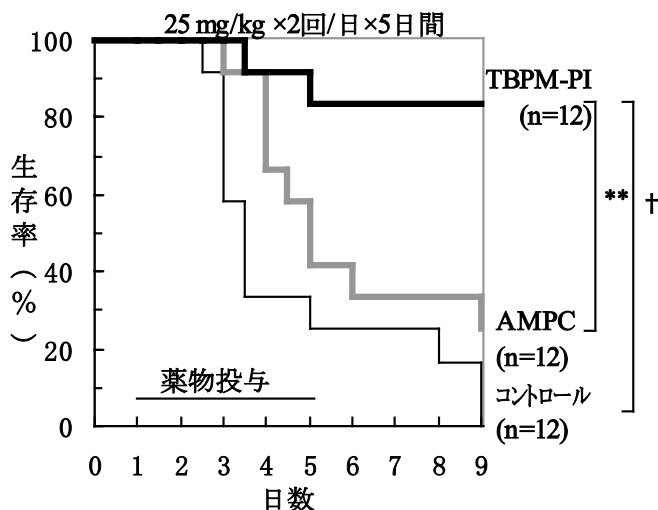


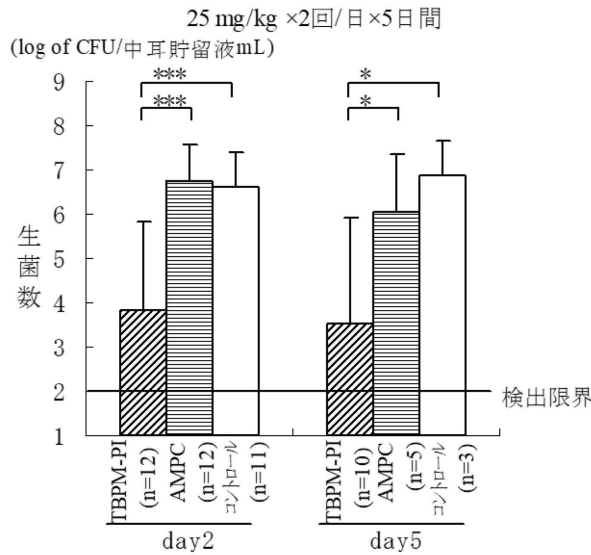
図 VI-6 PRSP によるチンチラ中耳炎モデルに対する治療効果 (生存曲線)

使用菌株: *S. pneumoniae* SP00221 (PRSP)

薬物投与: 感染 1 日後より 1 日 2 回 5 日間、経口投与

MIC ($\mu\text{g/mL}$): TBPM: 0.06, AMPC: 2, PCG: 4

** $P < 0.01$ で有意、† $P < 0.0001$ で有意

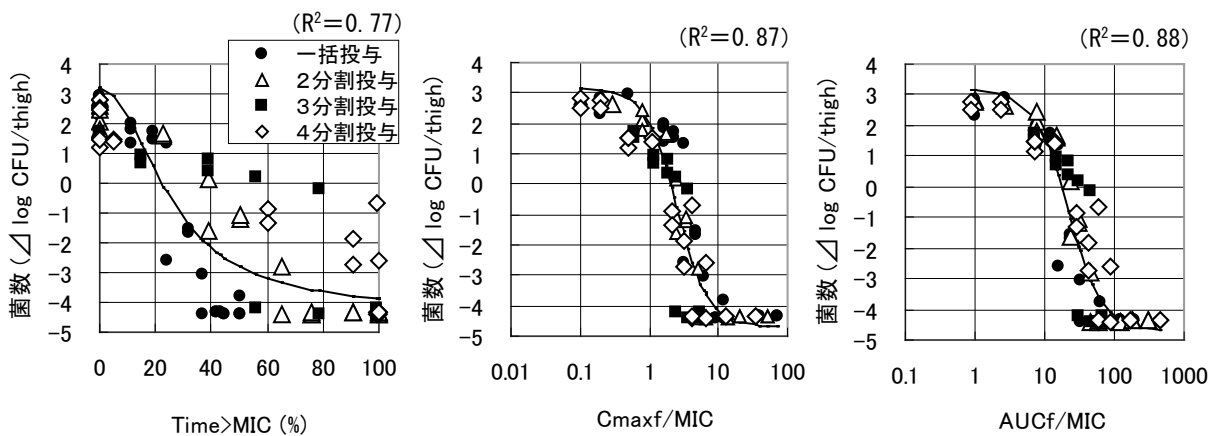


図VI-7 PRSPによるチンチラ中耳炎モデルに対する治療効果（中耳貯留液中生菌数）

使用菌株: *S. pneumoniae* SP00221 (PRSP)
 薬物投与: 感染1日後より1日2回5日間、経口投与
 MIC (μ g/mL); TBPM: 0.06, AMPC: 2, PCG: 4
 * P<0.05 で有意、*** P<0.001 で有意

11) PK-PD パラメータ³⁸⁾

ペニシリン耐性肺炎球菌マウス大腿感染モデルを用いて、テビペネムの薬効と PK-PD パラメータの関係を評価した。テビペネムは投与回数による効果の差が小さく、マウスにおけるテビペネムの薬効には Time>MIC に比べて AUCf/MIC 及び C_{maxf}/MIC の寄与率が高かった。PRSP 5 株によるマウス大腿感染モデルにおいて、bacteriostatic dose における AUCf/MIC は 22~92 (中央値: 26)、 C_{maxf}/MIC は 2.3~10.0 (中央値: 2.8) であった。



図VI-8 PRSP マウス大腿感染モデルにおけるテビペネムの薬効と PK-PD パラメータの関係

(3) 作用発現時間・持続時間

「VI. 2. (2) 6) 短時間殺菌力、7) 各種菌株に対するPAE及びPASME」 参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

血漿中テビペネム濃度測定法は、LC/MS/MS法による。

(以下、テビペネムの濃度は力価換算した値)

(1) 治療上有効な血中濃度

起炎菌の感受性により異なる。

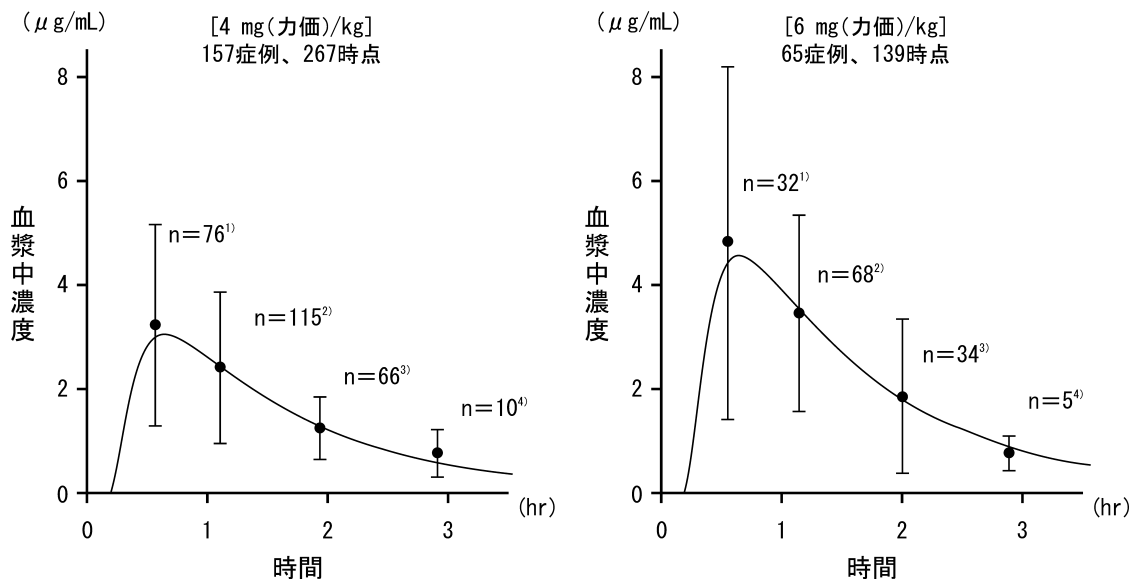
(2) 最高血中濃度到達時間

「VII. 1. (3) 1)小児における血漿中濃度」 参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 小児における血漿中濃度⁴⁾

小児臨床第Ⅱ及び第Ⅲ相試験において、小児患者に本剤1回4及び6 mg(力価)/kgをそれぞれ食後に経口投与したときの平均血漿中濃度は、いずれも約0.7時間で最高値を示し、血漿中濃度半減期は約1時間であった。母集団薬物動態解析により求めた小児の薬物動態パラメータを表に示した。



図VII-1 小児患者における4及び6 mg(力価)/kg投与時の血漿中テビペネム濃度

母集団平均パラメータによりシミュレーションした血漿中濃度推移

- 1) 0.75時間以下 2) 0.75時間超1.5時間以下 3) 1.5時間超2.5時間以下
4) 2.5時間超のそれぞれの実測値のMean±S. D.

小児患者の薬物動態パラメータ (母集団薬物動態解析)

投与量	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-12hr} (μg·hr/mL)
4 mg(力価)/kg (n=157)	0.74±0.26	3.46±1.65	1.04±0.67	5.49±0.91
6 mg(力価)/kg (n=65)	0.69±0.22	5.20±2.84	0.99±0.50	8.04±1.68

(Mean±S. D.)

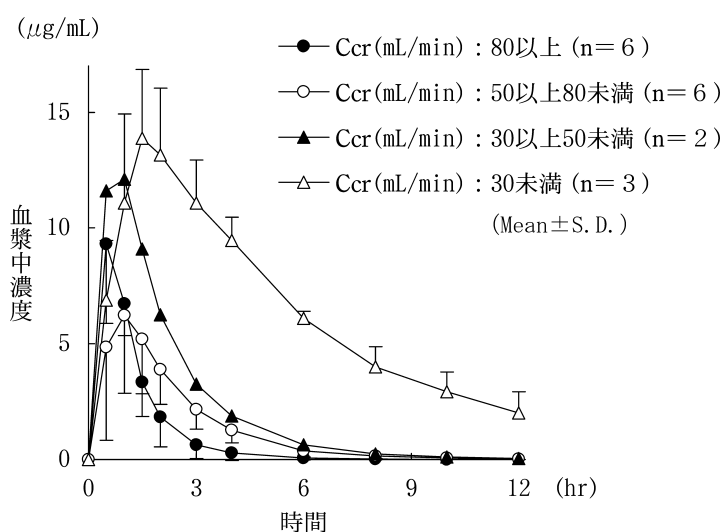
テビペネムの母集団平均パラメータは、吸収遅延時間 T_{lag} (hr) = 0.239、吸収速度定数 k_a (hr^{-1}) = 5.85、見かけの全身クリアランス CL/F (L/hr/kg) = $0.363 + 0.104 \times Ccr$ (mL/min/kg)、見かけの分布容積 Vd/F (L/kg) = $1.18 \times Age^{-0.132}$ (year) であった。各薬物動態パラメータの個体間変動 ω は、 ω (T_{lag}) = 145%、 ω (k_a) = 113%、 ω (CL/F) = 20.2%、 ω (Vd/F) = 74.7%、血漿中濃度の個体内変動 σ = 0.453 $\mu g/mL$ であった²¹⁾。

2) 反復投与（成人）

「V.3.(3)2) 反復投与試験」 参照

3) 腎機能低下者の薬物動態（成人）⁴⁵⁾

腎機能低下者及び腎機能正常者（いずれも成人）にテビペネム ピボキシル錠剤 250 mg（力価）を単回経口投与した結果、腎機能の低下の程度に応じて、血漿中テビペネムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の増加、 $T_{1/2}$ の延長、腎クリアランスの低下、尿中テビペネムの排泄率の低下がみられた。



図VII-2 腎機能低下者及び腎機能正常者に単回経口投与時の血漿中テビペネム濃度

腎機能低下者及び腎機能正常者の薬物動態パラメータ

Ccr (mL/min)	例数	T_{max} (hr)	C_{max} ($\mu g/mL$)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu g \cdot hr/mL$)	CLr (mL/min)	尿中排泄率 (0~12 hr, %)
80 以上	6	0.67 ± 0.26	9.9 ± 2.8	0.88 ± 0.26	12.3 ± 4.0	207.1 ± 46.2	57.6 ± 5.7
50 以上 80 未満	6	1.33 ± 0.88	7.2 ± 2.9	1.49 ± 0.33	16.5 ± 4.6	118.3 ± 27.4	44.5 ± 6.9
30 以上 50 未満	2	0.75	13.3	1.44	29.2	74.3	52.1
30 未満	3	1.50 ± 0.00	13.9 ± 3.0	4.11 ± 1.76	92.6 ± 9.7	15.4 ± 4.4	29.5 ± 9.5

(Mean \pm S. D.)

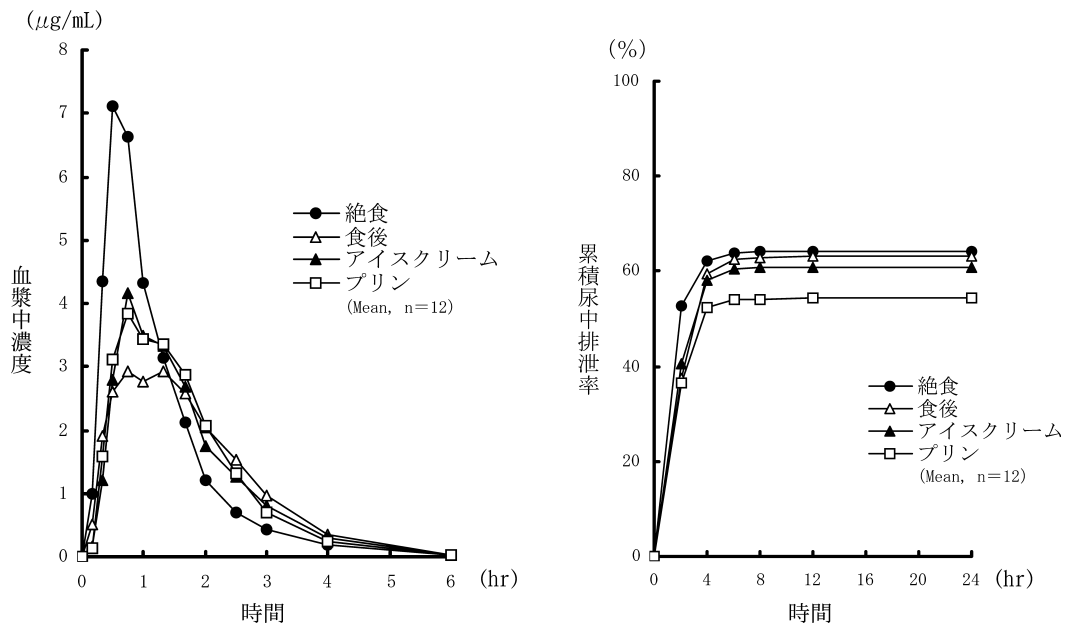
(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事、乳製品（アイスクリーム及びプリン）の影響（健康成人）⁴⁶⁾

健康成人において、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を確認することを目的として、本剤200 mg（力価）投与時のテビペネムの薬物動態に関してクロスオーバー法で検討したところ、絶食下に比べて食事及び乳製品（アイスクリーム、プリン）の摂取により血漿中テビペネムの T_{max} が遅延し、 C_{max} は約40~60%に低下するものの、 $AUC_{0-\infty}$ 及び尿中排泄率はほぼ同様であった。本剤の吸収量に及ぼす食事の影響は少ないものと考えられ、乳製品（アイスクリーム、プリン）摂取時の薬物動態は食後投与における薬物動態とほぼ同様であった。



図VII-3 食事の影響試験における本剤200 mg(力価)単回経口投与時の血漿中テビペネム濃度及び累積尿中排泄率

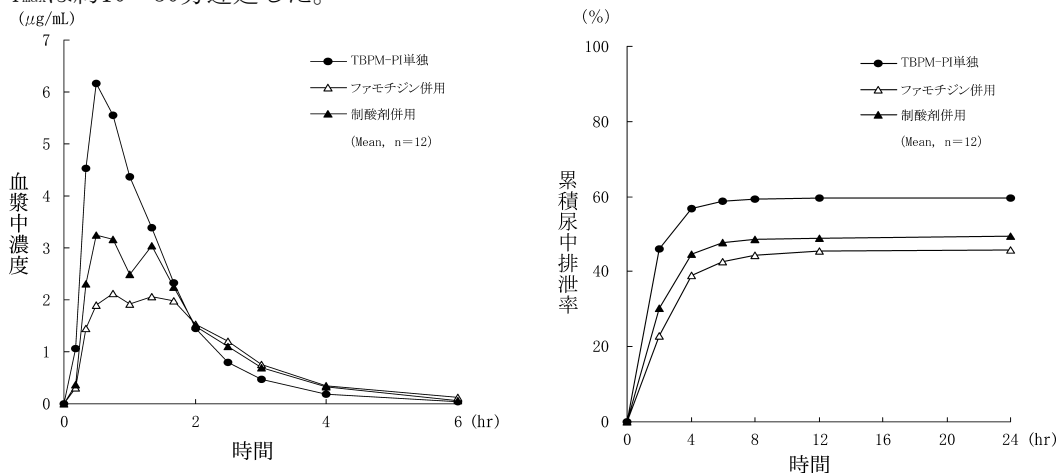
食事の影響試験における本剤 200 mg(力価)単回経口投与時のテビペネムの薬物動態パラメータ

投与条件	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	尿中排泄率 (0~24hr, %)
絶食 ^{a)}	7.84±2.39	8.55±1.49	0.74±0.33	0.82±0.24	64.3±6.7
食後	3.23±0.73	7.26±1.41	1.08±0.48	0.64±0.06	63.0±5.6
アイスクリーム	4.46±0.82	7.35±1.27	0.92±0.34	0.67±0.06	60.7±9.7
プリン	4.14±0.79	7.42±1.59	0.89±0.37	0.68±0.08	54.3±7.7

Mean±S.D. (n=12, a) n=11)

2) 胃内 pH を上昇させる薬物併用時の薬物動態 (健康成人)⁴⁷⁾

健康成人において、本剤200 mg(力価)単回経口投与時に、単独投与に比較して胃内pH を上昇させる薬物であるファモチジン、制酸剤(乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム)を併用した場合の血漿中テビペネムの C_{max} は約40~60%、 $AUC_{0-\infty}$ は約70~80%、尿中排泄率は約80%であり、 T_{max} は約10~30分遅延した。



図VII-4 胃内pH を上昇させる薬物との併用における本剤200 mg(力価)単回経口投与時の血漿中テビペネム濃度及び累積尿中排泄率

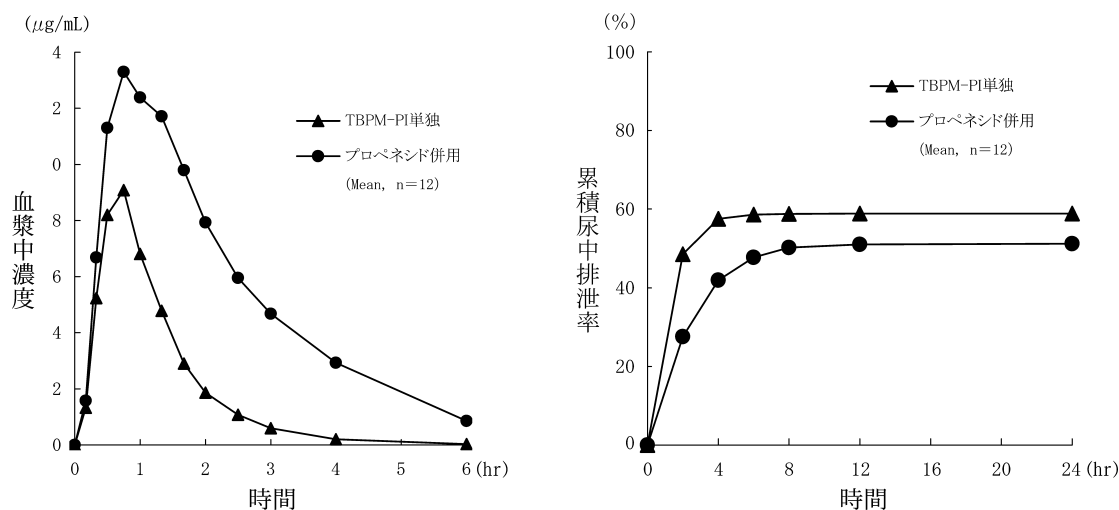
胃内pHを上昇させる薬物との併用における本剤200 mg(力価)単回経口投与時の
 テビペネムの薬物動態パラメータ

投与方法	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	尿中排泄率 (0~24hr, %)
単独	7.3±2.9	8.5±1.7	0.7±0.41	0.84±0.20	59.5±9.1
ファモチジン併用	2.7±0.9	5.7±1.3	1.3±0.64	1.03±0.23	45.8±11.7
制酸剤併用	4.1±1.4	6.7±1.8	0.9±0.41	0.90±0.20	49.4±9.0

(Mean±S. D., n=12)

3) プロベネシドとの併用の影響試験 (健康成人) ⁴⁸⁾

健康成人へのテビペネム ピボキシル錠剤250 mg(力価)単回経口投与において、腎尿細管分泌を抑制する薬物であるプロベネシドの併用により、血漿中テビペネムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の増加、 $T_{1/2}$ の延長、腎クリアランスの低下、尿中テビペネムの排泄率の低下が認められた。



図VII-5 プロベネシドとの併用の影響試験におけるテビペネム ピボキシル錠剤
 250 mg(力価) 単回経口投与時の血漿中テビペネム濃度及び累積尿中排泄率

プロベネシドとの併用の影響試験におけるテビペネム ピボキシル錠剤
 250 mg(力価)単回経口投与時のTBPMの薬物動態パラメータ

投与方法	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	腎クリアランス (L/hr)	尿中排泄率 (0~24hr, %)
単独	10.2±2.6	11.8±2.2	0.76±0.23	0.70±0.07	12.8±1.7	58.9±7.2
プロベネシド併用	15.3±3.8	34.4±8.1	0.90±0.36	1.21±0.12	4.0±0.9	51.2±6.8

(Mean±S. D., n=12)

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 ²¹⁾

小児臨床第Ⅱ及び第Ⅲ相試験の薬物動態試験における血漿中濃度のデータを用いて1-コンパートメントモデルによる母集団薬物動態解析を実施した結果、小児においては、全身クリアランスは C_{cr} の上昇にともなって増加し、分布容積は年齢の上昇にともなって減少する傾向が認められた。(「Ⅶ. 1. (3) 1)小児における血漿中濃度」参照)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析の際のみ1-コンパートメントモデルにより解析し、それ以外はモデル非依存的な解析を行った。

(2) 吸収速度定数

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」 参照

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

＜参考＞動物試験

マウス、ラット、イヌ及びサルにテビペネム ピボキシルを10 mg(力価)/kg 単回経口投与したときの生物学的利用率 (F) は、それぞれ71.4、59.1、34.8及び44.9%であった⁴⁹⁾。

(4) 消失速度定数

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」 参照

(5) クリアランス

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」 参照

(6) 分布容積

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」 参照

(7) 血漿蛋白結合率⁴⁹⁾

限外濾過法により測定したヒト血清蛋白とテビペネムの結合率は、1.0及び10 μ g/mL の濃度でいずれも67.0%であった (*in vitro*) 。

3. 吸 収

本剤は、消化管から吸収された後、活性本体のテビペネムとなり、主に尿中に排泄される。

健康成人に、本剤250 mg(力価)の食後単回経口投与したとき、テビペネムの C_{max} は $4.03 \pm 1.01 \mu$ g/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は $8.91 \pm 1.82 \mu$ g \cdot hr/mL、テビペネムとLJC11,562(テビペネム開環体)を含めた総累積尿中排泄率は74.4%であり、本剤の経口吸収性は良好であった⁵⁰⁾。

このような本剤の高い経口吸収性については、その吸収過程において、単純拡散に加えてOATP1A2及びOATP2B1の取込みトランスポータを含む複数の輸送系が関与した高い膜透過性が寄与していることが示唆された (*in vitro*)⁵¹⁾。

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

胎児への移行性

該当資料なし

＜参考＞動物試験

雌性ラットに¹⁴C-テビペネムを単回静脈内投与し、全身オートラジオグラフィーを測定した。妊娠18日目のラットに¹⁴C-テビペネムを5 mg(力価)/kg 単回静脈内投与したとき、投与30分後に胎盤へ高濃度の放射能移行が認められたが、羊水及び胎仔への移行はほとんど認められなかった。また、放射能の消失は速やかであり、投与24時間後では母体の腸内容物以外の組織でほとんど検出されず、テビペネムの胎仔移行性は極めて低いと考えられた⁵²⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞動物試験

分娩後10日目の哺乳ラットに¹⁴C-テビペネム ピボキシルを10 mg(力価)/kg単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は、血漿中放射能濃度に比べて投与4時間以降は高い値で推移したものの、最高乳

汁中薬物濃度（乳汁中 C_{max} ）は血漿中 C_{max} の約1/8であり、経時的に濃度は低下し、投与24時間後には $0.10 \mu\text{g eq/mL}$ となった。本剤の乳汁中への移行は低いものと考えられた⁵³⁾。

非絶食哺乳ラットに ^{14}C -テビペネム ピボキシルを 10 mg (力価) / kg 単回経口投与したときの乳汁及び血漿中放射能濃度

投与後の時間 (時間)	放射能濃度 ($\mu\text{g eq/mL}$)	
	血漿	乳汁
0.5	13.47 ± 1.22	0.73 ± 0.23
2	2.18 ± 0.40	1.75 ± 0.39
4	0.55 ± 0.18	1.14 ± 0.30
6	0.18 ± 0.02	0.76 ± 0.13
8	0.10 ± 0.02	0.61 ± 0.05
24	n. d.	0.10 ± 0.12

(Mean \pm S. D., n=4)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

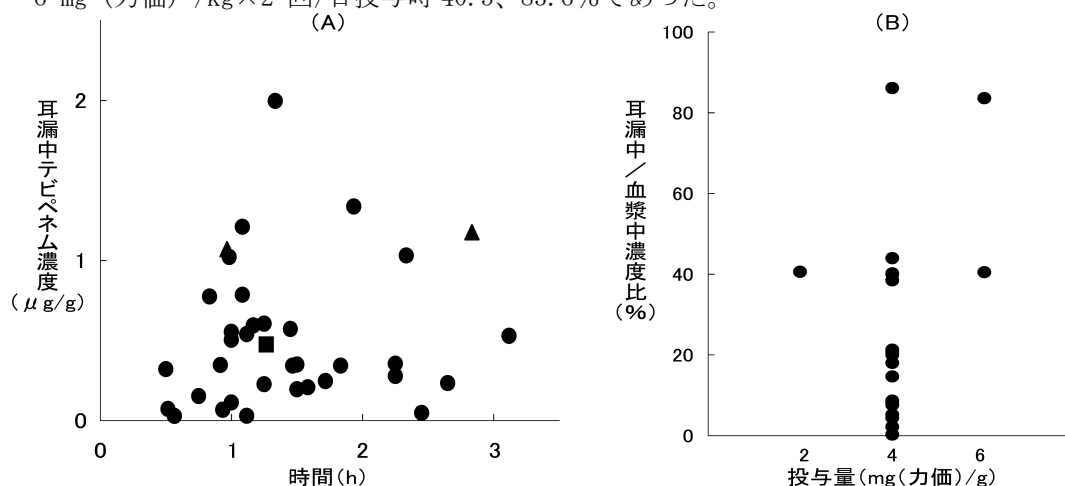
<参考>動物試験

幼若及び成熟ラットに ^{14}C -テビペネム ピボキシルを 10 mg (力価) / kg 単回経口投与した時の組織内濃度及び全身オートラジオグラフィーを検討した。幼若及び成熟ラットで放射能の分布に大きな差は認められず、血漿に比べ腸内容物、胃内容物、膀胱内尿、膀胱、腎臓、胃及び小腸に高い放射能濃度が認められ、大脳、小脳及び脳脊髄液の放射能濃度は低いことが示された⁴⁹⁾。

(5) その他の組織への移行性

1) 耳漏中への移行 (小児)⁵⁴⁾

小児臨床第Ⅱ及び第Ⅲ相試験において、本剤 4 又は $6 \text{ mg (力価) / kg} \times 2$ 回/日投与時の小児中耳炎患者及び小児(急性)副鼻腔炎患者の耳漏並びに血漿中テビペネム濃度を測定し、血漿中濃度に対する耳漏中濃度の比を算出した。耳漏中テビペネム濃度を投与 $0.50 \sim 3.12$ 時間後に測定した結果、血漿中濃度に対する耳漏中濃度の割合は、 $4 \text{ mg (力価) / kg} \times 2$ 回/日投与時 $0.3 \sim 86.1\%$ 及び $6 \text{ mg (力価) / kg} \times 2$ 回/日投与時 $40.5, 83.6\%$ であった。

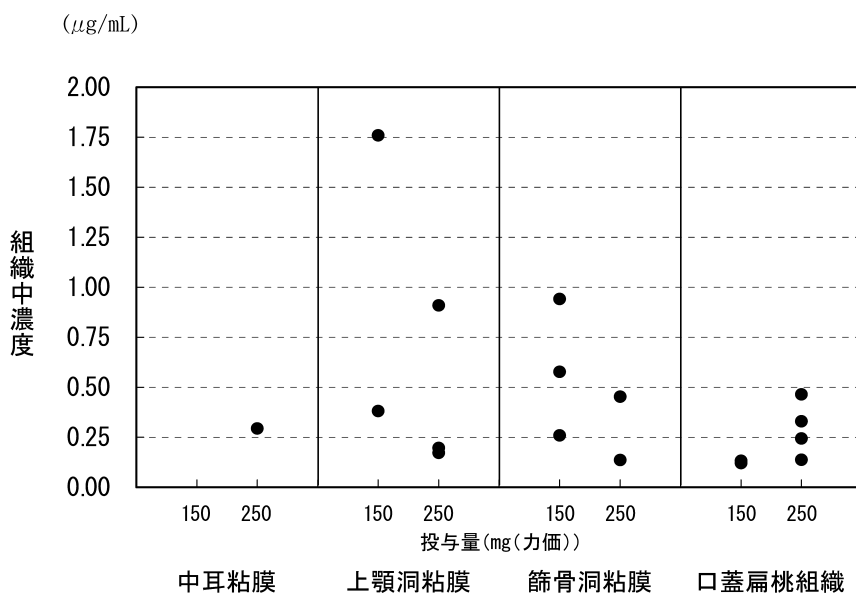


図VII-6 急性中耳炎あるいは副鼻腔炎の小児患者における本剤投与後の耳漏中テビペネム濃度(A)及び耳漏中/血漿中濃度比(B)

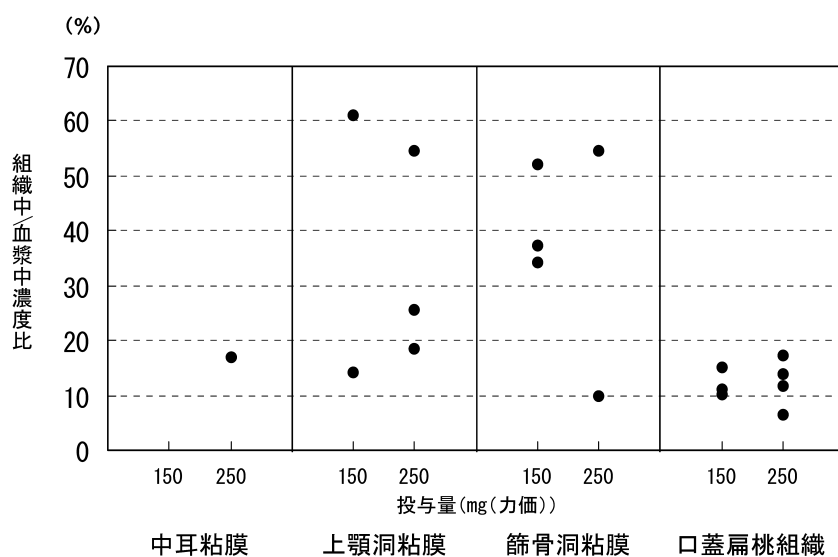
(A) ■ : 2 mg (力価) / kg (n=1), ● : 4 mg (力価) / kg (n=33), ▲ : 6 mg (力価) / kg (n=2)
 (B) ■ : 2 mg (力価) / kg (n=1), ● : 4 mg (力価) / kg (n=20), ▲ : 6 mg (力価) / kg (n=2)

2) 上顎洞粘膜、篩骨洞粘膜、口蓋扁桃組織、中耳粘膜への移行 (成人)⁵⁴⁾

耳鼻咽喉科領域における組織摘出術施行成人患者を対象に、テビペネム ピボキシル錠剤150 mg (力価)又は250 mg (力価)を単回経口投与したときの、摘出組織へのテビペネムの移行性を検討した結果 (18例)、上顎洞粘膜、篩骨洞粘膜、口蓋扁桃組織、中耳粘膜の各組織への移行が認められた。なお、検体採取時間は、すべて投与2時間後として取り扱った。



図VII-7 投与群別症例毎のテビペネムの組織中濃度
(150 mg (力価) 投与群 n=8、250 mg (力価) 投与群 n=10)



図VII-8 投与群別症例毎のテビペネム組織中濃度の血漿中濃度に対する比
(150 mg (力価) 投与群 n=8、250 mg (力価) 投与群 n=10)

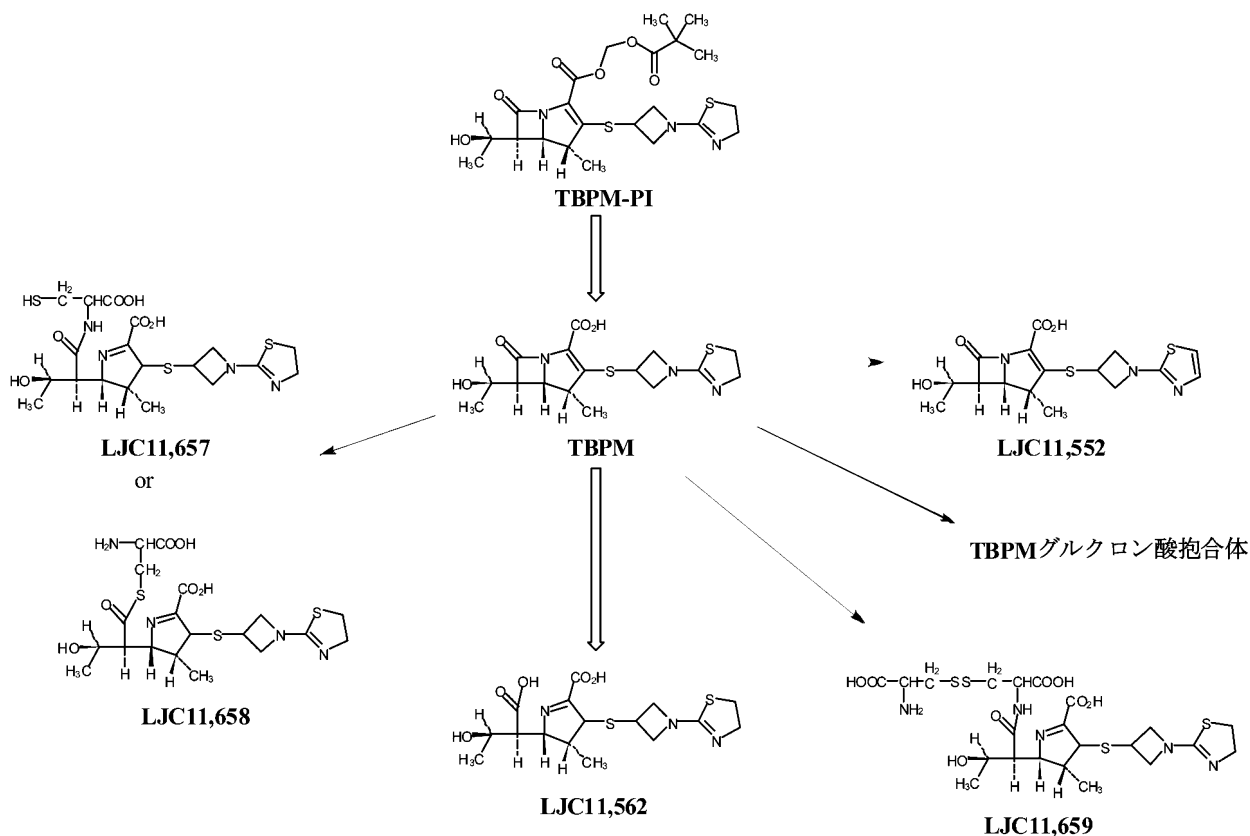
3) 喀痰中への移行 (成人)⁵⁵⁾

成人下部呼吸器感染症を対象とした前期臨床第II相試験において、テビペネム ピボキシル錠剤投与時の喀痰中テビペネム濃度を測定した。その結果、薬物動態検討症例3例中の150 mg (力価) \times 3回/日投与群1例のみでテビペネムの喀痰中への移行が認められた。喀痰中薬物濃度は、投与後45分で0.03 $\mu\text{g/g}$ 、投与後約1時間から3時間の間では、0.07~0.09 $\mu\text{g/g}$ とほぼ一定の値を示した。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 (成人)²²⁾

健康成人に本剤投与時の血漿、尿及び糞をLC/MS/MSで分析した結果より、本剤の推定代謝経路を示した。経口投与された本剤は、消化管から吸収された後、活性本体であるテビペネムに変換するものと考えられた。テビペネムの主代謝経路として、 β -ラクタム環が加水分解して代謝物LJC11, 562 (テビペネムの開環体) の生成する経路が確認された。その他に、テビペネムの β -ラクタム環にシステイン又はシスチンが結合した代謝物LJC11, 657あるいはLJC11, 658及びLJC11, 659、テビペネムにグルクロン酸が結合した代謝物、テビペネムの側鎖部分のチアゾリン環が酸化されてチアゾール環を有するLJC11, 552が生成する経路も推定された。また全身循環血及び尿に、テビペネム ピボキシル及びテビペネム ピボキシルの開環体は認められなかった。

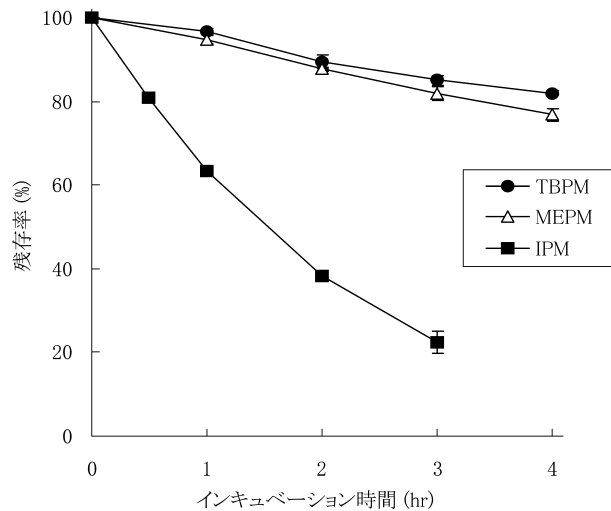


図VII-9 テビペネム ピボキシルの推定代謝経路

ヒト腎デヒドロペプチダーゼ-I に対する安定性 (*in vitro*)⁵⁶⁾

テビペネム並びに対照化合物として、イミペネム (IPM) 及びメロペネム (MEPM) の部分精製ヒト腎デヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I) に対する安定性を *in vitro* 代謝実験により検討した。

基質の初濃度 $50 \mu\text{mol/L}$ 、 37°C の条件で 3 化合物同時比較で確認した。検討の結果、部分精製ヒト腎 DHP-I に対し、テビペネムは IPM より安定であり、DHP-I 阻害剤の配合を必要とせず単剤で使用可能な MEPM と比べても、より安定な傾向であることが確認された。



図VII-10 テビペネムの部分精製ヒト腎 DHP-I に対する安定性

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

テビペネム ピボキシルの主要な代謝物は、活性本体であるテビペネムである。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「VII. 2. 薬物速度論的パラメータ」 参照

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路 ^{6, 50)}

テビペネムは主として腎より排泄され、小児患者3名に1回4 mg (力価) /kgを食後経口投与したときのテビペネムとしての尿中の排泄率は、32.7% (投与2時間30分後) ~57.9% (投与5時間55分後) であった。

また、健康成人男性12名に本剤250 mg (力価) 食後経口投与したときのテビペネムとしての尿中排泄率 (0~24時間) は約62%であった。

(2) 排泄率

「VII. 6. (1) 排泄部位及び経路」 参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

本剤の吸収過程において、単純拡散に加えて OATP1A2 及び OATP2B1 の取込みトランスポータを含む複数の輸送系が関与した高い膜透過性が寄与していることが示唆された (*in vitro*) ⁵¹⁾。

「VII. 3. 吸収」 参照

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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）]

（解説）

- (1) 本剤の臨床試験においてはショック、アナフィラキシーは発現していないが、β-ラクタム系抗生物質共通の注意事項として記載した。
- (2) 他のカルバペネム系抗生物質で、バルプロ酸製剤の併用時に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知られている。詳細は「VIII. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の解説を参照。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

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、ペニシリン系及び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 [テビペネムの排泄が遅延する。（【薬物動態】の項参照）]
- 4) 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。]
- 5) てんかん等の痙攣性疾患の既往歴のある患者 [痙攣をおこすおそれがある。]

（解説）

- 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は本剤によりショック又は過敏症を起こす可能性が高いと考えられるため、他のカルバペネム系抗生物質の使用上の注意を参考に設定した。
- 2) 本人がアレルギー体質の場合はもとより、両親や兄弟が気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー体質の場合には本人にも素因がある可能性があり、アレルギー反応を示す傾向が高いと考えられるため、他のカルバペネム系抗生物質の使用上の注意を参考に設定した。
- 3) 腎機能低下者及び腎機能正常者（いずれも成人）にテビペネム ピボキシル錠剤 250 mg（力価）を単回経口投与した結果、腎機能の低下の程度に応じて血漿中テビペネムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の増加、 $T_{1/2}$ の延長、腎クリアランスの低下、尿中テビペネムの排泄率の低下がみられた²¹⁾。高度の腎障害のある患者に本剤を投与する場合は慎重に投与すること。
- 4) 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では、ビタミン K 欠乏症状があらわれる可能性があると考えられるため、他のβ-ラクタム系抗生物質の使用上の注意を参考に設定した。

- 5) 承認時までの臨床試験で痙攣の副作用は発現していないが、他のカルバペネム系抗生物質では知られており、てんかん等の痙攣性疾患の既往歴のある患者では痙攣を発現する可能性があると考えられるため設定した。てんかん等の痙攣性疾患の既往歴のある患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- 1) ショック、アナフィラキシーを起こすおそれがあるので、十分な問診を行うこと。
- 2) 本剤を含むピボキシル基を有する抗生物質（テビペネム ピボキシル、セフジトレン ピボキシル、セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物、セフテラム ピボキシル）の投与により、ピバリン酸（ピボキシル基を有する抗生物質の代謝物）の代謝・排泄に伴う血清カルニチン低下が報告されている^{24, 57)}。また、小児（特に乳幼児）においては、ピボキシル基を有する抗生物質の投与により、低カルニチン血症に伴う低血糖があらわれることがあるので、ピボキシル基を有する抗生物質の投与に際してはカルニチンの低下に注意すること。血清カルニチンが低下する先天性代謝異常であることが判明した場合には投与しないこと。[「副作用」の項参照]
- 3) 3歳未満では下痢・軟便の発現頻度が高いので、これらの症状が認められた場合には症状に応じて対処療法等の適切な処置を行うこと。[「小児等への投与」の項参照]

(解説)

- 1) 本剤の臨床試験においてはショック、アナフィラキシーは発現していないが、β-ラクタム系抗生物質共通の注意事項として記載した。十分な問診をすること。
- 2) (厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づく改訂、2012年4月)

「低カルニチン血症に伴う低血糖」については、幼児（1～6歳）において他のピボキシル基を有する抗生物質（小児用製剤）を長期投与した症例の重篤な臨床症状を伴う報告があったことから、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用（類薬）」の項に記載して注意喚起を行ってきた。このときの症例には単剤で長期投与した症例だけでなく、数種のピボキシル基を有する抗生物質を切り替えながらの投与で結果的に長期投与となった症例も含まれていたことから、ピボキシル基を有する抗生物質を切り替えながら投与することに対しても注意喚起を行ってきた。今回、他のピボキシル基を有する抗生物質による乳児や短期投与時の「低カルニチン血症に伴う低血糖」の報告があったことから改訂指示があり、ピボキシル基を有する抗生物質名として本剤の成分名「テビペネム ピボキシル」の追記、記載整備を行った^{58, 59)}。

(自主改訂 2015年10月)

従来より血清カルニチン低下に関する注意喚起を行っているが、血清カルニチンが低下する先天性代謝異常であることが判明した場合の注意喚起を明確にするために追記した。

「V. 3. (5) 3) ②血清中カルニチンに及ぼす影響」参照

- 3) 「VIII. 11. 小児等への投与」の解説を参照。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

〔併用禁忌〕（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム （デパケン、バレリン 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。	発現機序は不明。

（解説）

他のカルバペネム系抗生物質で、バルプロ酸製剤の併用時に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知られているので設定した⁶⁰⁾。本剤の臨床試験時にはバルプロ酸を併用禁止薬としたため、併用例での情報はなくその他の薬物相互作用に関する情報もない。

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

小児の安全性評価症例 440 例中、副作用は 101 例（23.0%）に認められた。主なものは、下痢・軟便 86 例（19.5%）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症例 432 例中、23 例（5.3%）に認められた。主なものは、血小板数増加 7 例（1.6%）であった。
（承認時）

（解説）

承認時までの小児臨床試験で安全性が評価された総症例 440 例中、101 例（23.0%）、119 件に副作用が認められた。なお、年齢区分別副作用発現状況一覧表は 55～56 頁、投与群別副作用発現状況一覧表は 51～52 頁に記載した。

また、承認時までの小児臨床試験で臨床検査値が評価された総症例 432 例中、23 例（5.3%）、25 件に異常変動が認められた。なお、年齢区分別副作用発現状況一覧表（臨床検査）は 56 頁、投与群別副作用発現状況一覧表（臨床検査）は 52 頁に記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

1) 重大な副作用

低カルニチン血症に伴う低血糖（頻度不明）が、小児（特に乳幼児）に対してピボキシル基を有する抗生物質を投与した症例であらわれることがあるので、痙攣、意識障害等の低血糖症状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。[「重要な基本的注意」の項参照]

2) 重大な副作用（類薬）

- ① 他のカルバペネム系抗生物質で、**ショック、アナフィラキシー**を起こすことが報告されているので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ② 他のカルバペネム系抗生物質で、**痙攣、意識障害**等の中枢神経症状があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に腎障害や中枢神経障害のある患者に起こりやすいので、投与する場合には注意すること。
- ③ 他のカルバペネム系抗生物質で、**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報告されているので、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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- ④ 他のカルバペネム系抗生物質で、急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることが報告されているので、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 他のカルバペネム系抗生物質で、無顆粒球症、溶血性貧血、汎血球減少症があらわれることが報告されているので、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 他のカルバペネム系抗生物質で、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) 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、発熱、紅斑、痒痒感、眼充血、口内炎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。
- ⑦ 他のカルバペネム系抗生物質で、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE 症候群等があらわれることが報告されているので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ⑧ 他のカルバペネム系抗生物質で、劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸があらわれることが報告されているので、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。

(解説)

- 1) (厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づく改訂、2012年4月)
本剤に関連する報告があったことから、「重大な副作用」の項での注意喚起の指示があった。「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意 2)」の解説を参照。
- 2) ①～⑧: 本剤の承認時までの小児臨床試験でこれらの副作用は発現していないが、カルバペネム系抗生物質で重要と考えられる副作用を注意喚起のため記載した。
「低カルニチン血症に伴う低血糖」については、「重大な副作用」の項への追記に伴い、「重大な副作用 (類薬)」の項から削除した。

(3) その他の副作用

その他の副作用			
下記副作用があらわれることがあるので、このような異常が認められた場合には、症状に応じ、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。			
種類\頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満
過 敏 症	—	発疹	紅斑、皮膚炎
血 液	—	血小板増多	白血球増多、好酸球増多
肝 臓	—	—	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇
腎 臓	—	—	血中尿素増加、着色尿、排尿困難、尿蛋白陽性
消 化 器	下痢・軟便 (19.5%)	嘔吐	口内炎、腹痛、上腹部痛、変色便、口渇
そ の 他	—	—	頭痛、傾眠、倦怠感、発熱、咳嗽、鼻出血

(解説)

本剤の承認時までの小児臨床試験で報告された副作用症状及び臨床検査値の変動を発現率により「5%以上」、「1～5%未満」及び「1%未満」に区分して記載した。詳細は「Ⅷ. 8. 副作用」の解説を参照。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

① 小児における全ての自他覚症状に関する投与群別有害事象及び副作用（承認時まで）

器官別 大分類	基本語	有害事象									副作用								
		4 mg/kg ×2回/日 (N=359)			6 mg/kg ×2回/日 (N=81)			計 (N=440)			4 mg/kg× 2回/日 (N=359)			6 mg/kg ×2回/日 (N=81)			計 (N=440)		
		件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率
	合計	219	156	43.5	75	49	60.5	294	205	46.6	93	78	21.7	26	23	28.4	119	101	23.0
胃腸障害	腹痛	2	2	0.6	2	2	2.5	4	4	0.9	2	2	0.6	-	-	-	2	2	0.5
	上腹部痛	1	1	0.3	1	1	1.2	2	2	0.5	-	-	-	1	1	1.2	1	1	0.2
	泥状便	28	27	7.5	14	14	17.3	42	41	9.3	23	23	6.4	10	10	12.3	33	33	7.5
	口唇炎	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	無形軟便	30	28	7.8	8	7	8.6	38	35	8.0	27	26	7.2	5	5	6.2	32	31	7.0
	水様便	26	26	7.2	11	11	13.6	37	37	8.4	15	15	4.2	7	7	8.6	22	22	5.0
	腸炎	-	-	-	1	1	1.2	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	変色便	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2
	悪心	1	1	0.3	1	1	1.2	2	2	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	口内炎	3	3	0.8	-	-	-	3	3	0.7	2	2	0.6	-	-	-	2	2	0.5
	嘔吐	20	19	5.3	8	8	9.9	28	27	6.1	4	4	1.1	1	1	1.2	5	5	1.1
	全身障害お よび投与局 所様態	倦怠感	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2	1	1	0.3	-	-	-	1	1
発熱		1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2
口渇		1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2
感染症および 寄生虫症	急性副鼻腔炎	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	急性扁桃炎	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	アデノウイルス 結膜炎	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	気管支炎	-	-	-	1	1	1.2	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	伝染性紅斑	2	2	0.6	-	-	-	2	2	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	胃腸炎	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ウイルス性胃腸炎	2	2	0.6	-	-	-	2	2	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	手足口病	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	带状疱疹	-	-	-	1	1	1.2	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	インフルエンザ	3	3	0.8	-	-	-	3	3	0.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	鼻咽頭炎	23	23	6.4	7	6	7.4	30	29	6.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	外耳炎	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	中耳炎	3	3	0.8	-	-	-	3	3	0.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	急性中耳炎	4	4	1.1	2	2	2.5	6	6	1.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	咽頭炎	3	3	0.8	2	2	2.5	5	5	1.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	鼻炎	2	2	0.6	-	-	-	2	2	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	副鼻腔炎	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	水痘	1	1	0.3	1	1	1.2	2	2	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	咽喉頭炎	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ウイルス性中耳炎	-	-	-	1	1	1.2	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
傷害中毒および 処置合併症	擦過傷	-	-	-	1	1	1.2	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	挫傷	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
神経系障害	熱性痙攣	-	-	-	1	1	1.2	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	頭痛	5	4	1.1	1	1	1.2	6	5	1.1	3	2	0.6	1	1	1.2	4	3	0.7
	傾眠	3	3	0.8	1	1	1.2	4	4	0.9	2	2	0.6	-	-	-	2	2	0.5
腎および尿 路障害	着色尿	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2
	排尿困難	1	1	0.3	1	1	1.2	2	2	0.5	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2
生殖系および 乳房障害	陰部そう痒症	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-

発現率 (%) = 発現例数/評価対象例数×100 - : 発現せず

副作用用語: MedDRA/J ver10.0 (下痢、異常便は基本語を加工し、無形軟便、泥状便、水様便として集計した。)

投与量は力価換算

器官別 大分類	基本語	有害事象									副作用								
		4 mg/kg× 2回/日 (N=359)			6 mg/kg× 2回/日 (N=81)			計 (N=440)			4 mg/kg× 2回/日 (N=359)			6 mg/kg× 2回/日 (N=81)			計 (N=440)		
		件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率
呼吸器、胸 郭および 縦隔障害	喘息	2	2	0.6	-	-	-	2	2	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	咳嗽	7	7	1.9	1	1	1.2	8	8	1.8	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2
	鼻出血	7	6	1.7	1	1	1.2	8	7	1.6	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2
	アレルギー性鼻 炎	-	-	-	1	1	1.2	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	くしゃみ	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	上気道の炎症	2	2	0.6	3	3	3.7	5	5	1.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚およ び皮下組 織障害	皮膚炎	2	2	0.6	-	-	-	2	2	0.5	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2
	接触性皮膚炎	-	-	-	1	1	1.2	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	おむつ皮膚炎	6	6	1.7	1	1	1.2	7	7	1.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	発汗障害	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	湿疹	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	紅斑	2	2	0.6	-	-	-	2	2	0.5	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2
	そう痒症	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	発疹	6	6	1.7	1	1	1.2	7	7	1.6	5	5	1.4	1	1	1.2	6	6	1.4
	顔面腫脹	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	蕁麻疹	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-

発現率 (%) = 発現例数/評価対象例数×100 - : 発現せず

副作用用語: MedDRA/J ver10.0

投与量は力価換算

② 小児における全ての臨床検査に関する投与群別有害事象及び副作用（承認時まで）

器官別 大分類	基本語	有害事象									副作用								
		4 mg/kg× 2回/日 (N=353)			6 mg/kg× 2回/日 (N=79)			計 (N=432)			4 mg/kg× 2回/日 (N=353)			6 mg/kg× 2回/日 (N=79)			計 (N=432)		
		件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率
合計		20	19	5.4	9	8	10.1	29	27	6.3	17	16	4.5	8	7	8.9	25	23	5.3
臨床 検査	アラニン・アミノ トランスフェ ラーゼ増加	2	2	0.6	1	1	1.3	3	3	0.7	2	2	0.6	1	1	1.3	3	3	0.7
	アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	1	1	0.3	2	2	2.5	3	3	0.7	1	1	0.3	2	2	2.5	3	3	0.7
	血中尿素増加	4	4	1.1	1	1	1.3	5	5	1.2	4	4	1.1	-	-	-	4	4	0.9
	白血球数減少	1	1	0.3	-	-	-	1	1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	白血球数増加	2	2	0.6	2	2	2.5	4	4	0.9	2	2	0.6	2	2	2.5	4	4	0.9
	血小板数増加	5	5	1.4	2	2	2.5	7	7	1.6	5	5	1.4	2	2	2.5	7	7	1.6
	好酸球百分率増加	5	5	1.4	-	-	-	5	5	1.2	3	3	0.8	-	-	-	3	3	0.7
尿中蛋白陽性	-	-	-	1	1	1.3	1	1	0.2	-	-	-	1	1	1.3	1	1	0.2	

発現率 (%) = 発現例数/評価対象例数×100 - : 発現せず

副作用用語: MedDRA/J ver10.0

投与量は力価換算

③ 使用成績調査：副作用の種類別発現状況

	承認時迄の状況 (自他覚症状/臨床検査値)	使用成績調査
調査症例数	440/432	3,331
副作用の発現症例数	101/23	332
副作用の発現件数	119/25	346
副作用の発現症例率 (%)	22.95/5.32	9.97
副作用の種類 [#]	発現症例 (件数) 率 (%)	
感染症および寄生虫症	—	4 (0.12)
*胃腸炎	—	2 (0.06)
*口腔カンジダ症	—	2 (0.06)
代謝および栄養障害	—	1 (0.03)
*高トリグリセリド血症	—	1 (0.03)
神経系障害	5 (1.14)	2 (0.06)
頭痛	4 (0.91)	—
*筋緊張亢進	—	1 (0.03)
傾眠	2 (0.45)	1 (0.03)
眼障害	—	1 (0.03)
*眼充血	—	1 (0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.45)	1 (0.03)
咳嗽	1 (0.23)	—
鼻出血	1 (0.23)	1 (0.03)
胃腸障害	93 (21.14)	317 (9.52)
腹痛	2 (0.45)	1 (0.03)
上腹部痛	1 (0.23)	—
下痢	87 (19.77)	316 (9.49)
変色便	1 (0.23)	—
*歯肉出血	—	1 (0.03)
口内炎	2 (0.45)	1 (0.03)
嘔吐	5 (1.14)	6 (0.18)
肝胆道系障害	—	1 (0.03)
肝機能異常	—	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害	8 (1.82)	6 (0.18)
皮膚炎	1 (0.23)	—
湿疹	—	1 (0.03)
紅斑	1 (0.23)	—
発疹	6 (1.36)	4 (0.12)
蕁麻疹	—	1 (0.03)
腎および尿路障害	2 (0.45)	—
着色尿	1 (0.23)	—
排尿困難	1 (0.23)	—
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.68)	3 (0.09)
倦怠感	1 (0.23)	—
*多臓器不全	—	1 (0.03)
発熱	1 (0.23)	2 (0.06)
口渇	1 (0.23)	—

#：副作用の種類は「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」Ver. 17.0 の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) を用いた。

*：調査時の添付文書 (第7版：2013年3月改訂) における「使用上の注意」から予測できない副作用

■：SOC、副作用の種類別発現症例数

□：PT、副作用の種類別発現件数

副作用発現率 (%) = (副作用発現症例数 (または件数) / 安全性解析対象症例数) × 100

—：発現せず

(続き)

	承認時迄の状況 (自他覚症状/臨床検査値)	使用成績調査
副作用の種類 [#]	発現症例 (件数) 率 (%)	
臨床検査	23 (5.32)	2 (0.06)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.69)	1 (0.03)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.69)	—
血中尿素増加	4 (0.93)	—
白血球数増加	4 (0.93)	—
血小板数増加	7 (1.62)	1 (0.03)
好酸球百分率増加	3 (0.69)	—
尿中蛋白陽性	1 (0.23)	—

: 副作用の種類は「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」Ver. 17.0 の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) を用いた。

■ : SOC、副作用の種類別発現症例数

□ : PT、副作用の種類別発現件数

副作用発現率 (%) = (副作用発現症例数 (または件数) / 安全性解析対象症例数) × 100

— : 発現せず

④ 使用成績調査 : 投与量別副作用発現状況

	4mg/kg、1日2回	6mg/kg、1日2回
調査症例数	2,369	412
副作用の発現症例数	224	63
副作用の発現件数	232	68
副作用の発現症例率 (%)	9.46	15.29
副作用の種類 [#]	発現症例 (件数) 率 (%)	
感染症および寄生虫症	2 (0.08)	—
*口腔カンジダ症	2 (0.08)	—
代謝および栄養障害	1 (0.04)	—
*高トリグリセリド血症	1 (0.04)	—
神経系障害	1 (0.04)	—
傾眠	1 (0.04)	—
眼障害	—	1 (0.24)
*眼充血	—	1 (0.24)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.04)	—
鼻出血	1 (0.04)	—
胃腸障害	215 (9.08)	60 (14.56)
腹痛	—	1 (0.24)
下痢	214 (9.03)	60 (14.56)
*歯肉出血	1 (0.04)	—
口内炎	1 (0.04)	—
嘔吐	3 (0.13)	2 (0.49)
肝胆道系障害	—	1 (0.24)
肝機能異常	—	1 (0.24)
皮膚および皮下組織障害	4 (0.17)	2 (0.49)
湿疹	1 (0.04)	—
発疹	2 (0.08)	2 (0.49)
蕁麻疹	1 (0.04)	—
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.08)	1 (0.24)
*多臓器不全	—	1 (0.24)
発熱	2 (0.08)	—
臨床検査	2 (0.08)	—
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.04)	—
血小板数増加	1 (0.04)	—

: 副作用の種類は「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」Ver. 17.0 の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) を用いた。

* : 調査時の添付文書 (第7版 : 2013年3月改訂) における「使用上の注意」から予測できない副作用

■ : SOC、副作用の種類別発現症例数

□ : PT、副作用の種類別発現件数

副作用発現率 (%) = (副作用発現症例数 (または件数) / 調査症例数) × 100

— : 発現せず

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

① 小児における全ての自他覚症状に関する年齢区別有害事象及び副作用（承認時まで）

器官別 大分類	基本語	有害事象									副作用								
		3歳未満 (N=133)			3~<6歳 (N=190)			6歳以上 (N=117)			3歳未満 (N=133)			3~<6歳 (N=190)			6歳以上 (N=117)		
		件数	例数	発現率	件数	例数	発現率	件数	例数	発現率	件数	例数	発現率	件数	例数	発現率	件数	例数	発現率
合計		125	83	62.4	123	87	45.8	46	35	29.9	56	48	36.1	41	35	18.4	22	18	15.4
胃腸障害	腹痛	1	1	0.8	2	2	1.1	1	1	0.9	1	1	0.8	-	-	-	1	1	0.9
	上腹部痛	-	-	-	1	1	0.5	1	1	0.9	-	-	-	-	-	-	1	1	0.9
	泥状便	23	22	16.5	13	13	6.8	6	6	5.1	17	17	12.8	11	11	5.8	5	5	4.3
	口唇炎	-	-	-	1	1	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	無形軟便	15	13	9.8	17	17	8.9	6	5	4.3	13	13	9.8	14	14	7.4	5	4	3.4
	水様便	22	22	16.5	13	13	6.8	2	2	1.7	16	16	12.0	4	4	2.1	2	2	1.7
	腸炎	-	-	-	-	-	-	1	1	0.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	変色便	-	-	-	-	-	-	1	1	0.9	-	-	-	-	-	-	1	1	0.9
	悪心	-	-	-	-	-	-	2	2	1.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	口内炎	-	-	-	1	1	0.5	2	2	1.7	-	-	-	-	-	-	2	2	1.7
全身障害および 投与局所様態	嘔吐	10	9	6.8	14	14	7.4	4	4	3.4	2	2	1.5	2	2	1.1	1	1	0.9
	倦怠感	-	-	-	-	-	-	1	1	0.9	-	-	-	-	-	-	1	1	0.9
	発熱	-	-	-	-	-	-	1	1	0.9	-	-	-	-	-	-	1	1	0.9
感染症および 寄生虫症	口渇	-	-	-	1	1	0.5	-	-	-	-	-	-	1	1	0.5	-	-	-
	急性副鼻腔炎	1	1	0.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	急性扁桃炎	-	-	-	1	1	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	アデノウイルス 結膜炎	1	1	0.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	気管支炎	1	1	0.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	伝染性紅斑	1	1	0.8	1	1	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	胃腸炎	-	-	-	1	1	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ウイルス性胃腸炎	1	1	0.8	1	1	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	手足口病	1	1	0.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	帯状疱疹	-	-	-	1	1	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	インフルエンザ	2	2	1.5	1	1	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	鼻咽頭炎	8	8	6.0	16	16	8.4	6	5	4.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	外耳炎	-	-	-	1	1	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	中耳炎	3	3	2.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	急性中耳炎	4	4	3.0	2	2	1.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	咽頭炎	3	3	2.3	2	2	1.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	鼻炎	-	-	-	2	2	1.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	副鼻腔炎	-	-	-	1	1	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	水痘	1	1	0.8	1	1	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	咽喉頭炎	-	-	-	1	1	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ウイルス性中耳炎	-	-	-	-	-	-	1	1	0.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
傷害、中毒および 処置合併症	擦過傷	1	1	0.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	挫傷	1	1	0.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
神経系障害	熱性痙攣	1	1	0.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	頭痛	-	-	-	3	2	1.1	3	3	2.6	-	-	-	3	2	1.1	1	1	0.9
	傾眠	1	1	0.8	2	2	1.1	1	1	0.9	1	1	0.8	1	1	0.5	-	-	-
腎および尿路障害	着色尿	-	-	-	-	-	-	1	1	0.9	-	-	-	-	-	-	1	1	0.9
	排尿困難	-	-	-	2	2	1.1	-	-	-	-	-	-	1	1	0.5	-	-	-
生殖系および 乳房障害	陰部そう痒症	1	1	0.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

発現率 (%) = 発現例数/評価対象例数×100

- : 発現せず

副作用用語 : MedDRA/J ver10.0 (下痢、異常便は基本語を加工し、無形軟便、泥状便、水様便として集計した。)

(続き)

器官別 大分類	基本語	有害事象									副作用								
		3歳未満 (N=133)			3~<6歳 (N=190)			6歳以上 (N=117)			3歳未満 (N=133)			3~<6歳 (N=190)			6歳以上 (N=117)		
		件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率
合 計		125	83	62.4	123	87	45.8	46	35	29.9	56	48	36.1	41	35	18.4	22	18	15.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	1	1	0.8	1	1	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	咳嗽	2	2	1.5	6	6	3.2	-	-	-	-	-	-	1	1	0.5	-	-	-
	鼻出血	-	-	-	6	5	2.6	2	2	1.7	-	-	-	1	1	0.5	-	-	-
	アレルギー性鼻炎	-	-	-	-	-	-	1	1	0.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	くしゃみ	-	-	-	-	-	-	1	1	0.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	上気道の炎症	5	5	3.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	-	-	-	2	2	1.1	-	-	-	-	-	-	1	1	0.5	-	-	-
	接触性皮膚炎	1	1	0.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	おむつ皮膚炎	6	6	4.5	1	1	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	発汗障害	-	-	-	1	1	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	湿疹	-	-	-	1	1	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	紅斑	2	2	1.5	-	-	-	-	-	-	1	1	0.8	-	-	-	-	-	-
	そう痒症	-	-	-	-	-	-	1	1	0.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	発疹	5	5	3.8	2	2	1.1	-	-	-	5	5	3.8	1	1	0.5	-	-	-
	顔面腫脹	-	-	-	1	1	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
蕁麻疹	-	-	-	-	-	-	1	1	0.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

発現率 (%) = 発現例数/評価対象例数×100 - : 発現せず

副作用用語 : MedDRA/J ver10.0

② 小児における全ての臨床検査に関する年齢区分別有害事象及び副作用 (承認時まで)

器官別 大分類	基本語	有害事象									副作用								
		3歳未満 (N=129)			3~<6歳 (N=187)			6歳以上 (N=116)			3歳未満 (N=129)			3~<6歳 (N=187)			6歳以上 (N=116)		
		件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率	件 数	例 数	発 現 率
合 計		12	10	7.8	7	7	3.7	10	10	8.6	12	10	7.8	5	5	2.7	8	8	6.9
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	2.3	-	-	-	-	-	-	3	3	2.3	-	-	-	-	-	-
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	2.3	-	-	-	-	-	-	3	3	2.3	-	-	-	-	-	-
	血中尿素増加	-	-	-	-	-	-	5	5	4.3	-	-	-	-	-	-	4	4	3.4
	白血球数減少	-	-	-	1	1	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	白血球数増加	3	3	2.3	1	1	0.5	-	-	-	3	3	2.3	1	1	0.5	-	-	-
	血小板数増加	3	3	2.3	3	3	1.6	1	1	0.9	3	3	2.3	3	3	1.6	1	1	0.9
	好酸球百分率増加	-	-	-	2	2	1.1	3	3	2.6	-	-	-	1	1	0.5	2	2	1.7
	尿中蛋白陽性	-	-	-	-	-	-	1	1	0.9	-	-	-	-	-	-	1	1	0.9

発現率 (%) = 発現例数/評価対象例数×100 - : 発現せず

副作用用語 : MedDRA/J ver10.0

③ 小児における全ての自他覚症状に関する程度別有害事象及び副作用発現件数（承認時まで）

器官別大分類	基本語	有害事象			副作用				
		軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
合計		200	87	7	294	92	25	2	119
胃腸障害	腹痛	4	-	-	4	2	-	-	2
	上腹部痛	2	-	-	2	1	-	-	1
	泥状便	41	1	-	42	33	-	-	33
	口唇炎	1	-	-	1	-	-	-	-
	無形軟便	38	-	-	38	32	-	-	32
	水様便	-	30	7	37	-	20	2	22
	腸炎	-	1	-	1	-	-	-	-
	変色便	1	-	-	1	1	-	-	1
	悪心	2	-	-	2	-	-	-	-
	口内炎	1	2	-	3	-	2	-	2
全身障害および投与局所 様態	嘔吐	26	2	-	28	5	-	-	5
	倦怠感	1	-	-	1	1	-	-	1
	発熱	1	-	-	1	1	-	-	1
感染症および寄生虫症	口渇	1	-	-	1	1	-	-	1
	急性副鼻腔炎	1	-	-	1	-	-	-	-
	急性扁桃炎	-	1	-	1	-	-	-	-
	アデノウイルス結膜炎	1	-	-	1	-	-	-	-
	気管支炎	1	-	-	1	-	-	-	-
	伝染性紅斑	2	-	-	2	-	-	-	-
	胃腸炎	-	1	-	1	-	-	-	-
	ウイルス性胃腸炎	2	-	-	2	-	-	-	-
	手足口病	1	-	-	1	-	-	-	-
	帯状疱疹	-	1	-	1	-	-	-	-
	インフルエンザ	1	2	-	3	-	-	-	-
	鼻咽頭炎	15	15	-	30	-	-	-	-
	外耳炎	-	1	-	1	-	-	-	-
	中耳炎	1	2	-	3	-	-	-	-
	急性中耳炎	2	4	-	6	-	-	-	-
	咽頭炎	4	1	-	5	-	-	-	-
	鼻炎	2	-	-	2	-	-	-	-
	副鼻腔炎	-	1	-	1	-	-	-	-
	水痘	-	2	-	2	-	-	-	-
	咽喉頭炎	1	-	-	1	-	-	-	-
ウイルス性中耳炎	1	-	-	1	-	-	-	-	
傷害、中毒および 処置合併症	擦過傷	1	-	-	1	-	-	-	-
	挫傷	1	-	-	1	-	-	-	-
神経系障害	熱性痙攣	-	1	-	1	-	-	-	-
	頭痛	6	-	-	6	4	-	-	4
	傾眠	4	-	-	4	2	-	-	2
腎および尿路障害	着色尿	1	-	-	1	1	-	-	1
	排尿困難	1	1	-	2	1	-	-	1
生殖系および乳房障害	陰部そう痒症	1	-	-	1	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	喘息	2	-	-	2	-	-	-	-
	咳嗽	5	3	-	8	1	-	-	1
	鼻出血	8	-	-	8	1	-	-	1
	アレルギー性鼻炎	-	1	-	1	-	-	-	-
	くしゃみ	1	-	-	1	-	-	-	-
	上気道の炎症	2	3	-	5	-	-	-	-

-：発現せず

副作用用語：MedDRA/J ver10.0（下痢、異常便は基本語を加工し、無形軟便、泥状便、水様便として集計した）

(続き)

器官別大分類	基本語	有害事象				副作用			
		軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
皮膚および 皮下組織障害	皮膚炎	2	-	-	2	1	-	-	1
	接触性皮膚炎	-	1	-	1	-	-	-	-
	おむつ皮膚炎	3	4	-	7	-	-	-	-
	発汗障害	-	1	-	1	-	-	-	-
	湿疹	-	1	-	1	-	-	-	-
	紅斑	1	1	-	2	1	-	-	1
	そう痒症	1	-	-	1	-	-	-	-
	発疹	4	3	-	7	3	3	-	6
	顔面腫脹	1	-	-	1	-	-	-	-
蕁麻疹	1	-	-	1	-	-	-	-	

- : 発現せず

副作用用語 : MedDRA/J ver10.0

④ 小児における全ての臨床検査に関する程度別有害事象及び副作用発現件数 (承認時まで)

器官別 大分類	基本語	有害事象				副作用			
		軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
合計		29	0	0	29	25	0	0	25
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	-	-	3	3	-	-	3
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	-	-	3	3	-	-	3
	血中尿素増加	5	-	-	5	4	-	-	4
	白血球数減少	1	-	-	1	-	-	-	-
	白血球数増加	4	-	-	4	4	-	-	4
	血小板数増加	7	-	-	7	7	-	-	7
	好酸球百分率増加	5	-	-	5	3	-	-	3
	尿中蛋白陽性	1	-	-	1	1	-	-	1

- : 発現せず

副作用用語 : MedDRA/J ver10.0

⑤ 使用成績調査 : 患者背景別副作用発現状況

患者背景要因		症例数	構成比 (%)	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
合計		3331	100.0	332	9.97
性別	男	1797	53.9	186	10.35
	女	1533	46.0	146	9.52
	不明	1	0.03	0	0.00
年齢	0歳	350	10.5	68	19.43
	1~5歳	2626	78.8	251	9.56
	1歳	1150	34.5	157	13.65
	2歳	492	14.8	41	8.33
	3歳	407	12.2	30	7.37
	4歳	329	9.9	14	4.26
	5歳	248	7.4	9	3.63
	6~14歳	355	10.7	13	3.66
	平均値±標準偏差	2.5±2.2歳			
最小値~最大値	2か月齢~14歳				
受診区分	外来	3278	98.4	325	9.91
	入院	53	1.6	7	13.21
使用理由	肺炎	523	15.7	59	11.28
	中耳炎	1856	55.7	204	10.99
	副鼻腔炎	769	23.1	54	7.02
	その他	5	0.2	1	20.00
	肺炎、中耳炎	25	0.8	5	20.00
	肺炎、副鼻腔炎	7	0.2	1	14.29
	中耳炎、副鼻腔炎	145	4.4	8	5.52
	肺炎、中耳炎、副鼻腔炎	1	0.03	0	0.00

副作用発現率 (%) = (副作用発現症例数 / 症例数) × 100

(続き)

患者背景要因		症例数	構成比 (%)	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
重症度	軽症	577	17.3	50	8.67
	中等症	2073	62.2	216	10.42
	重症	679	20.4	66	9.72
	不明	2	0.1	0	0.00
罹病期間	3日以下	1228	36.9	116	9.45
	4～7日	934	28.0	94	10.06
	8～14日	728	21.9	63	8.65
	15日以上	437	13.1	59	13.50
	不明	4	0.1	0	0.00
集団保育	無	992	29.8	88	8.87
	有	2262	67.9	234	10.34
	不明	77	2.3	10	12.99
総投与量*#	24mg/kg未満	140	4.2	121	86.43
	24mg/kg以上 56mg/kg未満	1741	52.3	182	10.45
	56mg/kg以上 112mg/kg未満	1426	42.8	29	2.03
	112mg/kg以上 168mg/kg未満	21	0.6	0	0.00
	168mg/kg以上 224mg/kg未満	1	0.03	0	0.00
	224mg/kg以上	1	0.03	0	0.00
	不明	1	0.03	0	0.00
	平均値±標準偏差	50.9±20.2mg/kg			
最小値～最大値	7.0～260.0mg/kg				
総投与期間**	3日以下	358	10.7	219	61.17
	4～7日	2343	70.3	105	4.48
	8～14日	618	18.6	8	1.29
	15～21日	10	0.3	0	0.00
	22～28日	1	0.03	0	0.00
	不明	1	0.03	0	0.00
	平均値±標準偏差	5.8±2.0日			
	最小値～最大値	1.0～26.0日			

副作用発現率 (%) = (副作用発現症例数 / 症例数) × 100

* : 副作用発現症例では初発副作用発現までの期間で集計

: 本剤の承認された用法及び用量、用法・用量に関連する使用上の注意の記載範囲を超える症例を含む

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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

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、ペニシリン系及び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

重要な基本的注意

- 1) ショック、アナフィラキシーを起こすおそれがあるので、十分な問診を行うこと。

2) 重大な副作用 (類薬)

- ① 他のカルバペネム系抗生物質で、ショック、アナフィラキシーを起こすことが報告されているので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

その他の副作用

下記副作用があらわれることがあるので、このような異常が認められた場合には、症状に応じ、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満
過 敏 症	—	発疹	紅斑、皮膚炎

9. 高齢者への投与

該当資料なし

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、妊娠後期にピボキシシル基を有する抗生物質を投与された妊婦と、その出生児において低カルニチン血症の発現が報告されている。]

(解説)

(厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づく改訂、2012年4月)

妊娠後期に他のピボキシシル基を有する抗生物質を長期投与された妊婦と、その出生児において低カルニチン血症の発現が報告された。本剤は小児の適応のみの製剤であるが、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項を新設し、注意喚起する指示があった。

11. 小児等への投与

小児等への投与

- 1) 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。]
- 2) 3歳未満では下痢・軟便の発現頻度が高いので、注意すること。[承認時における下痢・軟便の副作用発現率は3歳未満で34.6% (46例/133例)、3歳以上で13.0% (40例/307例)であった。[「重要な基本的注意」の項参照]]

(解説)

- 1) 本剤の小児臨床試験において、低出生体重児、新生児への使用経験がないため設定した。
- 2) 下痢・軟便（無形軟便、泥状便、水様便）は本剤の最も発現率の高い副作用であるが、年齢区分別では3歳未満で34.6% (46例/133例)、3歳以上で13.0% (40例/307例)であり、3歳未満で下痢・軟便の副作用発現率が高い傾向が認められた。また、3歳未満でより程度の重い事象の占める割合が高くみられたが、ほとんどの事象が投与終了3日後までに回復し、本剤投与終了後に速やかに回復することが確認されている。なお、3歳未満で重度の水様便が2件発現したが、脱水状態など全身状態に影響を及ぼすような事象は認められず、投与中止に至った下痢・軟便の副作用は中等度の水様便1例のみであった。低年齢で下痢・軟便の副作用発現率が高まったことは、砂川らの報告⁶¹⁾にあるように、β-ラクタム系経口抗生物質では広く認められているが、本剤の適応対象となる患児は3歳未満が多いと想定されるため、下痢・軟便が認められた場合には症状に応じて対処療法等の適切な処置を行う等の一般的な注意喚起を設定した。

小児の下痢・軟便の年齢区分別副作用発現率

下痢・軟便	3歳未満			3歳以上			小児全体		
	4 mg/kg ×2回/日 (N=100)	6 mg/kg ×2回/日 (N=33)	計 (N=133)	4 mg/kg ×2回/日 (N=259)	6 mg/kg ×2回/日 (N=48)	計 (N=307)	4 mg/kg ×2回/日 (N=359)	6 mg/kg ×2回/日 (N=81)	計 (N=440)
発現例数	33	13	46	31	9	40	64	22	86
発現率	33.0%	39.4%	34.6%	12.0%	18.8%	13.0%	17.8%	27.2%	19.5%

投与量は力価換算、無形軟便、泥状便、水様便を下痢・軟便として集計した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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。

(解説)

- 1) 尿糖検査用試薬であるクリニテストは、国内において販売が中止されたことから削除した。(2015年10月)

13. 過量投与

過量投与に関連すると思われる臨床症状、臨床検査値所見、対症療法、解毒薬の使用等のデータは得られなかった。

14. 適用上の注意

取扱い上の注意

防湿のため、ボトル入製剤は調剤後必ず密栓すること。ボトル入製剤を分包した場合は、湿気を避けて保存すること。また、分包製剤は湿気を避けて保存し、服用時に開封するよう指示すること。

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

抗痙攣作用及び痙攣増強作用について検討がなされた。（「Ⅸ. 1. (3) 安全性薬理試験」参照）

(3) 安全性薬理試験^{62~66)}

テビペネム ピボキシル又はテビペネムの中樞神経系、呼吸系、心血管系、自律神経系及び平滑筋系、肝臓・腎臓系に対する作用等が検討された。安全性薬理試験のコアバッテリーである中枢、呼吸及び心・循環器に対する評価において、テビペネム ピボキシル又はテビペネムはいずれにおいても特記すべき影響はみられなかった。また、カルバペネム系抗菌薬は痙攣誘発作用を示すことが知られており、テビペネムの脳室内投与でも痙攣誘発作用がみられたが、その作用は IPM/CS よりも弱かった。その他、自律神経系及び平滑筋系、肝臓・腎臓機能に強い影響を及ぼさなかった。

試験の種類	動物種 又は 細胞種	投与 方法	投与量 (mg/kg)	性別及 び動物 数/群	結果	
中枢神経系	一般症状及び行動に対する作用	ラット	経口	TBPM-PI : 100、300、1000 ^{a)}	雄 6/群	影響なし
		マウス	経口	TBPM-PI : 30、100、300、1000 ^{b)}	雄 3/群	300 : 一過性の自発運動の低下 1000 : 一過性の自発運動の低下、眼瞼下垂
	静脈内		TBPM : 10、30、100、300	雄 3/群	影響なし	
	自発運動に対する作用	マウス	経口	TBPM-PI : 30、100、300 ^{b)}	雄 10/群	影響なし
	抗痙攣作用 ・最大電撃痙攣法 ・ペンチレンテトラゾール痙攣法 ・ストリキニーネ痙攣法	マウス	経口	TBPM-PI : 30、100、300 ^{b)}	雄 5/群	影響なし
			静脈内	TBPM : 100	雄 5/群	影響なし
	ペンチレンテトラゾール痙攣増強作用	マウス	経口	TBPM-PI : 30、100、300 ^{b)}	雄 10/群	影響なし
	チオペンタール麻酔時間に対する作用	マウス	経口	TBPM-PI : 30、100、300 ^{b)}	雄 5/群	影響なし
			静脈内	TBPM : 100	雄 5/群	影響なし
	鎮痛作用 (Randall-Selitto 法)	ラット	経口	TBPM-PI : 30、100、300 ^{b)}	雄 10/群	影響なし
			静脈内	TBPM : 100	雄 10/群	影響なし
	正常体温に及ぼす影響	ラット	経口	TBPM-PI : 30、100、300 ^{b)}	雄 5/群	影響なし
			静脈内	TBPM : 100	雄 5/群	影響なし
	脳波及び行動に対する作用	ラット	静脈内	TBPM : 300	雄 3/群	影響なし
	側脳室内投与時の痙攣誘発作用	マウス	側脳室内	TBPM : 30、100 IPM/CS : 10 MEPM : 100 (μ g/匹)	雄 10/群	TBPM : 30 μ g/匹で影響なし。 100 μ g/匹で 7/10 例に痙攣 IPM/CS : 10/10 例に痙攣 MEPM : 影響なし
器呼吸系	呼吸機能に対する作用	ラット	経口	TBPM-PI : 100、300、1000 ^{a)}	雄 6/群	影響なし
	呼吸に対する作用	イヌ	静脈内	TBPM : 10、30、100	雄 4/群	影響なし
心血管系	血圧、心拍数及び心電図に対する作用	サル	経口	TBPM-PI : 30、100、300 ^{a)}	雄 4/群	影響なし
		イヌ	静脈内	TBPM : 10、30、100	雄 4/群	強い影響なし 100 : 速やかに回復性を示す軽度の血圧、心拍数の減少
心血管系	摘出乳頭筋の活動電位に対する作用	モルモット	<i>in vitro</i>	TBPM : 3、30、300 μ mol/L	6/群	強い影響なし 300 : 適用前値に対する活動電位持続時間の僅かな短縮
	hERG 電流に対する作用	HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	TBPM : 3、30、300 μ mol/L	5/群	影響なし
	ラット摘出心臓標本に対する作用 (Langendorff 法)	ラット	<i>in vitro</i>	TBPM : 100 μ M	雄 5/群	影響なし

a) TBPM-PI の含量換算値、b) TBPM の力価換算値

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{67, 68)}

ラット及びカニクイザルに経口投与した結果、それぞれ最大投与量である 2000 mg/kg 及び 1310 mg/kg においても死亡は認められなかった。ラットでは 1000 mg/kg 以上で消化管への影響が認められ、サルでは全群 (131 mg/kg 以上) で消化管への影響、1310 mg/kg で嘔吐が認められた。

(2) 反復投与毒性試験^{69~72)}

テビペネム ピボキシルをラットに 4 週間及び 3 箇月間、サルに 28 日間及び 13 週間反復経口投与した結果、ラットでは 4 週間では 300 mg/kg/day 以上、3 箇月では 100 mg/kg/day 以上で、サルでは 28 日間及び 13 週間ともに 300 mg/kg/day 以上で、本薬の刺激による変化と考えられる胃粘膜障害や嘔吐などが見られた。なお、いずれの試験でも最低用量から、抗菌作用による腸内細菌叢の変動に起因した二次的な影響と考えられる軟便、下痢及び盲腸の膨満などが見られた。反復経口投与毒性試験における無毒性量は、ラットの 4 週間で 100 mg/kg/day、3 箇月間で 30 mg/kg/day、サルの 28 日間及び 13 週間で 100 mg/kg/day と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験^{73~77)}

テビペネム ピボキシルはラットの受胎能及び着床までの初期胚発生、ラット、マウス及びサルの胚・胎仔発生への影響はなく、催奇形性はないと推定された。また、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関して、最高用量で分娩及び哺育状態の観察で全仔死産又は全仔死亡が見られ、出生仔の体重低値、死産率の増加傾向及び 4 日生存率の低下を示したが、離乳後の成長及び発達への影響は見られなかった。

(4) その他の特殊毒性^{78~92)}

1) 遺伝毒性試験

テビペネム ピボキシルは一部の *in vitro* 試験 (哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスリンフォーマ TK 試験) において陽性を示したが、他の *in vitro* 試験 (細菌を用いた復帰突然変異試験) 及び全ての *in vivo* 試験 (マウス骨髄小核試験、ラット肝 UDS 試験及びラット消化管 SCG 試験) では遺伝毒性を示さなかった。また、活性本体のテビペネムは *in vitro* 試験 (細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験) において遺伝毒性を示さなかった。

2) 抗原性試験

テビペネム ピボキシルのマウス又はモルモットを用いた抗原性試験において、経口投与では感作原性及び誘発原性のいずれも認められなかった。また、モルモットを用いた遅延型過敏反応性試験において、テビペネム ピボキシル及びテビペネムは陽性を示した。

3) 交差反応性試験

各種抗菌薬 (TBPM、IPM、PAPM、MEPM、BIPM、CAZ、ABPC、CET、CEZ、CMD 及び CTM) で感作したマウス抗血清を用いた交差反応性試験において、テビペネムはラット皮膚受身アナフィラキシー反応では陰性であったが、ELISA 法では PAPM 及び BIPM との間で弱い交差反応性を示した。

4) 血清カルニチン低下作用に関する試験

ラットにおいてテビペネム ピボキシルは、CDTR-PI (構造中にピボキシル基を有する比較対照薬として使用) と同様に血清カルニチン濃度の低下が同程度に認められたが、いずれも約 1 週間の休薬で正常値に回復した。

5) 腎毒性試験

テビペネム ピボキシルの腎毒性について、ウサギ及びラットを用いて評価した結果、いずれの試験においても腎毒性は見られなかった。また、ラットでは、フロセミド (ループ利尿薬) との併用投与においても腎毒性の増強は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：オラペネム小児用細粒 10% 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
有効成分：テビペネム ピボキシル 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年
使用期限：外箱に最終年月表示

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存（「取扱い上の注意」の項参照）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて

取扱い上の注意

防湿のため、ボトル入製剤は調剤後必ず密栓すること。ボトル入製剤を分包した場合は、湿気を避けて保存すること。また、分包製剤は湿気を避けて保存し、服用時に開封するよう指示すること。

くすりのしおり：有り

製品封入患者指導箋（飲みあわせ）：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

1 g 中 100 mg（力価）含有
ボトル：50 g、100 g
分 包：0.5 g × 120 包（2 連包 × 60 枚）

7. 容器の材質

ボトル（乾燥剤）：ポリエチレン製ボトル、ポリプロピレン製フタ、ポリエチレン製パッキン
分包：ポリエチレンテレフタレート製のラミネートフィルム
ポリエチレン・金属製のピロー（乾燥剤入り）

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当なし

同 効 薬：セフジトレン ピボキシル、メロペネム水和物、クラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物、セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物、ファロペネムナトリウム水和物

9. 国際誕生年月日

2009年4月22日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2009年4月22日

承認番号：22100AMX00643000

11. 薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日：2009年6月19日

薬価算定根拠：類似薬効比較方式（Ⅰ）にて算定された。比較薬はメイアクトMS小児用細粒10%。初の経口カルバペネム系抗生物質製剤であること等により「治療方法の改善」が認められることや小児臨床試験の規模等が評価され、補正加算（有用性加算（Ⅱ）5%、小児加算10%）が付与された。

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

8年間：2009年4月22日～2017年4月21日（満了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
オラペネム小児用細粒10%	119268101	6139002C1026	621926801

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 紺野昌俊：Jpn. J. Antibio., 58 (Suppl. A) ; 110-130, 2005
- 2) 豊永義清：化学療法領域 23(5) ; 791-794, 2007
- 3) 山中昇ほか：化学療法領域 23(4) ; 617-628, 2007
- 4) 砂川慶介ほか：日本化学療法学会雑誌 57 (S-1) ; 115-124, 2009
- 5) 山中 昇ほか：日本化学療法学会雑誌 57 (S-1) ; 125-136, 2009
- 6) 岩田 敏ほか：日本化学療法学会雑誌 57 (S-1) ; 137-150, 2009
- 7) 馬場駿吉ほか：日本化学療法学会雑誌 57 (S-1) ; 151-166, 2009
- 8) 社内資料：(第Ⅱ相：ME1211-7 試験) <承認時評価資料>
- 9) 社内資料：(第Ⅱ相：ME1211-8 試験) <承認時評価資料>
- 10) 社内資料：(第Ⅱ相：ME1211-11 試験) <承認時評価資料>
- 11) 社内資料：(第Ⅲ相：ME1211-14 試験) <承認時評価資料>
- 12) 社内資料：(第Ⅲ相：ME1211-16 試験) <承認時評価資料>
- 13) 鈴木賢二ほか：日本化学療法学会雑誌 57 (S-1) ; 167-185, 2009
- 14) 社内資料：(第Ⅲ相：ME1211-15 試験) <承認時評価資料>
- 15) 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
- 16) 砂川慶介：日本化学療法学会雑誌 57 (4) ; 279-294, 2009
- 17) 申請概要書 (2.7.3) <承認時評価資料>
- 18) 申請概要書 (2.5.4) <承認時評価資料>
- 19) 砂川慶介ほか：小児の肺炎. 医薬ジャーナル社 123-130, 2004
- 20) 戸塚恭一ほか：日本化学療法学会雑誌 57 (S-1) ; 186-191, 2009
- 21) Sato N., *et al.* : Drug Metab Pharmacokinet. 2008;23(6):434-446(PMID:19122338)
- 22) 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌 57 (S-1) ; 90-94, 2009
- 23) 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌 57 (S-1) ; 82-89, 2009
- 24) 堀 誠治ほか：日本化学療法学会雑誌 57 (S-1) ; 192-204, 2009
- 25) 社内資料：カルニチン及びピバリン酸濃度の検討<承認時評価資料>
- 26) 熊谷雄治ほか：臨床薬理 40 (6) ; 279-285, 2009
- 27) 社内資料：(第Ⅰ相：ME1211-17 試験) <承認時評価資料>
- 28) 片岡裕史ほか：Jpn J Antibiot. 2016 Feb;69(1):53-76(PMID:27290830)
- 29) 社内資料：肺炎球菌のPBP_sに対する結合親和性
- 30) 社内資料：インフルエンザ菌のPBP_sに対する結合親和性
- 31) 菅野利恵ほか：日本化学療法学会雑誌 57 (S-1) ; 15-29, 2009
- 32) 山田恵子ほか：日本化学療法学会雑誌 57 (S-1) ; 1-14, 2009
- 33) 社内資料：小児臨床試験で分離された臨床分離株に対する抗菌力
- 34) 生方公子ほか：日本化学療法学会雑誌 57 (S-1) ; 58-66, 2009
- 35) 岸井こずゑほか：日本化学療法学会雑誌 57 (S-1) ; 67-75, 2009
- 36) Hikida M., *et al.* : Antimicrob Agents Chemother. 1999 Aug;43(8):2010-2016(PMID: 10428928)
- 37) Kobayashi R., *et al.* : Antimicrob Agents Chemother. 2005 Mar;49(3):889-894 PMID: 15728880)
- 38) 菅野利恵ほか：日本化学療法学会雑誌 57 (S-1) ; 38-48, 2009
- 39) 社内資料：各種菌株に対する *in vitro* PAE
- 40) 社内資料：PRSP に対する PAE と PASME
- 41) 社内資料：*H. influenzae* 9 株に対する PASME
- 42) 社内資料：*P. aeruginosa* における耐性変異株選択に関する検討
- 43) 社内資料：PRSP によるチンチラ中耳炎モデルに対する治療効果
- 44) 社内資料：小児患者における薬物動態
- 45) 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌 57 (S-1) ; 109-114, 2009
- 46) 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌 57 (S-1) ; 95-98, 2009
- 47) 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌 57 (S-1) ; 99-102, 2009

- 48) 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌 57 (S-1) ; 103-108, 2009
- 49) 木島功嗣ほか：Jpn J Antibiot. 2009 Jun;62(3):214-240 (PMID:19882982)
- 50) 中島光好ほか：Jpn J Antibiot. 2009 Apr;62(2):136-142 (PMID:19673355)
- 51) Kazuhiko K., *et al.* : Mol Pharm. 2010 Oct 4;7(5):1747-1756 (PMID: 20735088)
- 52) 社内資料：妊娠ラットにおける全身オートラジオグラフィ（胎児移行性）
- 53) 社内資料：非絶食雌性ラットに¹⁴C-TBPM-PI 単回経口投与後の乳汁中排泄
- 54) 馬場駿吉ほか：Jpn J Antibiot. 2009 Apr;62(2):127-135 (PMID:19673354)
- 55) 社内資料：TBPM-PI の喀痰移行
- 56) 社内資料：ヒト腎 DHP-I に対する安定性
- 57) 藤井良知：Jpn J Antibiot. 1993 Oct;46(10):926-937 (PMID:8254895)
- 58) 「PMDA からの医薬品適正使用のお願い」 (http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/tekisei_pmda.html)
- 59) 伊藤 進ほか：日本小児科学会雑誌 116(4) ; 804-806, 2012
- 60) 厚生労働省薬務局 医薬品副作用情報 No.137 (平成8年5月)
- 61) 砂川慶介ほか：化学療法の領域 14(6) ; 1000, 1998
- 62) 矢來幸弘ほか：Jpn J Antibiot. 2009 Jun;62(3):241-252 (PMID:19882983)
- 63) 社内資料：無麻酔ラットの呼吸機能に対する作用
- 64) 社内資料：覚醒サルの血圧、心拍数及び心電図に対する作用に対する作用
- 65) 社内資料：モルモット摘出乳頭筋の活動電位に対する作用
- 66) 社内資料：hERG 電流に対する作用
- 67) 社内資料：ラットにおける単回経口投与毒性試験
- 68) 社内資料：サルにおける単回経口投与毒性予備試験
- 69) 社内資料：ラット 4 週間反復経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験
- 70) 社内資料：ラットにおける 3 ヶ月間反復経口投与毒性及び 4 週間回復性試験
- 71) 社内資料：カニクイザルにおける 28 日間反復経口投与毒性試験及び 2 週間回復試験
- 72) 社内資料：カニクイザルにおける 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験
- 73) 社内資料：LJC11, 084 のラットを用いた受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験
- 74) 社内資料：LJC11, 084 のラットを用いた胚・胎児発生への影響に関する試験
- 75) 社内資料：LJC11, 084 (ME1211) のマウスを用いる経口投与による胚・胎児発生への影響に関する試験
- 76) 社内資料：ME1211 のカニクイザルにおける経口投与による胚・胎児発生への影響に関する試験
- 77) 社内資料：ME1211 のラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験
- 78) 社内資料：LJC11, 084 の培養細胞を用いる染色体異常試験
- 79) 社内資料：LJC11, 084 の L5178Y マウスリンフォーマ細胞を用いる突然変異試験
- 80) 社内資料：LJC11, 036 の培養細胞を用いる染色体異常試験
- 81) 社内資料：L-036 のマウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験
- 82) 社内資料：LJC11, 084 のマウス小核試験及び LJC11, 084 のマウス小核試験における TK 試験
- 83) 社内資料：ME1211 のラットを用いる消化管 SCG 試験
- 84) 社内資料：LJC11, 084 のラット肝細胞を用いる *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成(UDS)試験
- 85) 社内資料：LJC11, 084 のマウスを用いた抗原性試験
- 86) 社内資料：モルモットを用いた LJC11, 084 の抗原性試験
- 87) 社内資料：LJC11, 084 : LJC11, 036 の交差反応性試験
- 88) 社内資料：LJC11, 084 のモルモットを用いた遅延型過敏反応試験
- 89) 社内資料：LJC11, 084 のマウスにおける交差抗原性試験
- 90) 社内資料：LJC11, 084 のラットにおける血清カルニチン低下作用の回復性試験
- 91) 社内資料：LJC11, 084 の雌性ウサギを用いた単回投与腎毒性試験
- 92) 社内資料：LJC11, 084 の雄性ラットを用いたフロセミド併用腎毒性試験

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

配合変化試験結果

試験実施施設：明治製菓(株) 医薬総合研究所（現 MeijiSeika ファルマ(株) 医薬研究所）

試験実施時期：2008年7月（2019年4月更新）

＜固形剤との配合変化＞

保存条件：透明ガラス瓶（開放）及びグラシンポリラミネート紙(分包)、25℃/75%RHで7日間

測定項目：外観、力価

配合薬剤：下記の表参照

配合量：1gのオラペネム小児用細粒10%に対する配合量

（本剤の適応対象は3歳未満が多いと想定されるため、2歳児（体重12kg）服用における用量の比より算出した。）

固形剤との配合変化——保存条件：25℃/75%RH(開放)

分類	品名	製造販売元	配合量 ¹⁾	外観・流動性 ²⁾			力価残存率(%) ³⁾	
				配合直後	3日	7日	3日	7日
総合感冒剤	幼児用PL配合顆粒	塩野義製薬	2.0g	薄橙色の顆粒と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	102.6	103.1
気管支拡張剤	ツロブテロール塩酸塩 DS0.1%「オーハラ」	大原薬品工業	0.5g	白色の顆粒と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	102.1	101.3
	ベラチンドライシロップ小児用0.1%	ニプロESファーマ	0.5g	白色の顆粒と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	101.7	100.5
	ホクナリンドライシロップ0.1%小児用	マイランEPD	0.5g	白色の顆粒と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	99.4	98.2
	テオドールドライシロップ20%	田辺三菱製薬	0.6g	白色の粉末と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	99.7	98.0
	メブチンドライシロップ0.005%	大塚製薬	0.6g	白色の粒と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	99.2	97.5
去たん剤	小児用ムコソルバン DS1.5%	帝人ファーマ	0.5g	白色の粒と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	98.5	95.9
	ムコサルドライシロップ1.5%	サノフィ	0.5g	白色の粒と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(+)*	101.7	101.0
解熱・鎮痛・消炎剤	ポンタール散50%	第一三共	0.3g	微黄白色の粉末と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(+)*	98.9	99.0
	ブルフェン顆粒20%	科研製薬	0.7g	白色の顆粒と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	99.8	97.6
解熱・鎮痛剤	カロナール細粒20%	あゆみ製薬	2.0g	淡橙色の細粒と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(+)*	100.4	99.2
健胃消化剤	S・M配合散	アルフレッサファーマ	0.5g	灰褐色の粉末と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性不良	(+)	(+)	102.5	97.9
抗アレルギー剤	ザジテンドライシロップ0.1%	サンファーマ	0.8g	白色の粒子と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	99.6	98.4
	オノンドライシロップ10%	小野薬品工業	1.0g	微黄色の顆粒と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	101.0	98.9
	リザベンドライシロップ5%	キッセイ薬品工業	0.8g	淡黄色の顆粒と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	100.7	98.7
	アレギサルドライシロップ0.5%	ニプロESファーマ	0.5g	白色の粒と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	98.7	95.7
	インターール細粒10%	サノフィ	2.0g	白色の細粒と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	99.4	96.3
	シングレア細粒4mg	MSD	1.0g	白色の細粒と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(+)*	99.1	97.5
抗生物質製剤	クラリスドライシロップ10%小児用	大正製薬	1.5g	微赤白色の粉末と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	104.4	96.7
抗てんかん剤	アレビアチン散10%	大日本住友製薬	0.7g	白色の散剤と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	100.1	97.3

分類	品名	製造販売元	配合量 ¹⁾	外観・流動性 ²⁾			力価残存率(%) ³⁾	
				配合直後	3日	7日	3日	7日
整腸剤	ビオフェルミンR散	ビオフェルミン製薬	2.0g	白色の散剤と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(+)*	(+)*	106.5	103.1
	エンテロノン-R散	EAファーマ	2.0g	白色の粉末と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(+)*	(+)*	100.6	98.1
	ラクспан散1.8%	キッセイ薬品工業	2.0g	白色の散剤と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	99.1	97.5
	ラックビーR散	興和	2.0g	白色の散剤と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(+)*	(+)*	101.3	99.0
	レベニン散	わかもと製薬	2.0g	白色の散剤と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	99.9	101.0
鎮咳剤	アストミン散10%	オーファンパシフィック	0.2g	白色の散剤と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	100.7	98.0
	アスベリン散10%	ニプロESファーマ	0.2g	橙色の散剤と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	103.8	101.1
ホルモン剤	チラーヂンS散0.01%	あすか製薬	2.5g	白色の散剤と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	99.8	98.0
去たん剤	小児用ムコソルバンDS1.5%	帝人ファーマ	0.5g	白色の粒と白色の散剤と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	99.4	99.1
整腸剤	ラクспан散1.8%	キッセイ薬品工業	2.0g	白色の散剤と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	100.0	100.6
去たん剤	小児用ムコソルバンDS1.5%	帝人ファーマ	0.5g	白色の粒と白色の散剤と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	100.0	100.6
整腸剤	レベニン散	わかもと製薬	2.0g	白色の散剤と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	100.0	100.6

1) 1gのオラペネム®小児用細粒10%に対する配合量

2) (-) 変化なし、(+) 湿潤化、固化または流動性低下、(+)* 固化

3) HPLC法または円筒平板法（ポンタール散のみ）、配合直後の力価を100%とする

分包条件での配合変化——保存条件：25°C/75%RH（分包、グラシンポリラミネート紙）

分類	品名	製造販売元	配合量 ¹⁾	外観・流動性 ²⁾			力価残存率(%) ³⁾	
				配合直後	3日	7日	3日	7日
整腸剤	ビオフェルミンR散	ビオフェルミン製薬	2.0g	白色の散剤と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	97.0	98.1
	エンテロノン-R散	EAファーマ	2.0g	白色の粉末と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	97.3	98.0
	ラックビーR散	興和	2.0g	白色の散剤と帯黄淡赤色の細粒の混合物、流動性良好	(-)	(-)	100.6	99.5

1) 1gのオラペネム®小児用細粒10%に対する配合量

2) (-) 変化なし

3) HPLC法、配合直後の力価を100%とする

分包条件での配合変化（追加データ：2013年10月実施）

保存条件：25°C/75%RH（分包：グラシンポリラミネート紙）

分類	品名	製造販売元	配合量 ¹⁾	外観・流動性 ²⁾			力価残存率(%) ³⁾	
				配合直後	3日	7日	3日	7日
去たん剤	ムコダイインDS50%	杏林製薬	0.6g	白色の微粒状と帯黄淡赤色の細粒の混合物	(-)	(-)	98.1	96.1
整腸剤	ビオラクテス散	ヤクルト本社	2.0g	微黄色の散剤と帯黄淡赤色の細粒の混合物	(-)	(-)	100.0	100.2
	ミヤBM細粒	ミヤリサン製薬	2.0g	白色の粉末と帯黄淡赤色の細粒の混合物	(-)	(-)	96.7	97.1
抗アレルギー剤	ゼスラン小児用細粒0.6%	旭化成ファーマ	0.2g	白色～微黄白色の散剤（細粒）とだいたい色の細粒の混合物	(-)	(-)	97.1	97.7
	ベリアクテン散1%	日医工	0.4g	白色の粉末と帯黄淡赤色の細粒の混合物	(-)	(-)	95.3	96.8

1) 1gのオラペネム®小児用細粒10%に対する配合量

2) (-) 変化なし

3) HPLC法、配合直後の力価を100%とする

<液剤との配合変化>

保存条件：透明ガラス瓶（遮光・気密）、5℃で7日間及び25℃で3日間

測定項目：外観、分散性、力価

配合薬剤：下記の表参照

配合量：1gのオラペネム小児用細粒10%に対する配合量

（本剤の適応対象は3歳未満が多いと想定されるため、2歳児（体重12kg）服用における用量の比より算出した。）

分類	品名	製造販売元	配合量 ¹⁾	試験項目 ²⁾	配合直後	5℃			25℃	
						1日	3日	7日	3日	7日
気管支拡張剤	イノリンシロップ0.1%	ニプロESファーマ	3.0mL	外観・再分散性	橙色の懸濁液、分散性良好	(A)	(A)	(A)	(A)	(A)
				力価残存率(%)	100	92.1	80.4	71.5	75.5	49.2
	プリカニールシロップ0.5mg/mL	アストラゼネカ	4.0mL	外観・再分散性	帯黄淡赤色の懸濁液、分散性良好	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
				力価残存率(%)	100	99.4	96.1	87.8	87.2	55.1
	ベネトリンシロップ0.04%	グラクソ・スミスクライン	6.5mL	外観・再分散性	帯黄淡赤色の懸濁液、分散性良好	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
				力価残存率(%)	100	96.7	91.4	80.3	83.2	54.9
ベロテックシロップ0.05%	日本ベーリンガーインゲルハイム	6.5mL	外観・再分散性	帯黄淡赤色の懸濁液、分散性良好	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
			力価残存率(%)	100	99.2	96.6	93.9	93.9	82.2	
メブチンシロップ5μg/mL	大塚製薬	6.5mL	外観・再分散性	帯黄淡赤色の懸濁液、分散性良好	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
			力価残存率(%)	100	99.0	93.0	82.2	77.5	46.7	
テオドールシロップ2%	田辺三菱製薬	6.5mL	外観・再分散性	赤白色の懸濁液、分散性良好	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
			力価残存率(%)	100	98.8	99.8	99.2	98.3	90.8	
矯味剤	単シロップ	中北薬品	1mL+水9mL	外観・再分散性	帯黄淡赤色の懸濁液、分散性良好	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
力価残存率(%)	100	97.7	95.4	91.1	91.6	78.3				
解熱・鎮痛剤	ポンタールシロップ3.25%	第一三共	5.0mL	外観・再分散性	帯黄淡赤色の懸濁液、分散性良好	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
				力価残存率(%)	100	98.5	95.2	88.0	88.5	65.0
抗アレルギー剤	ザジテンシロップ0.02%	サンファーマ	4.0mL	外観・再分散性	帯黄淡赤色の懸濁液、分散性良好	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
				力価残存率(%)	100	99.4	98.2	96.7	96.5	90.5
抗ウイルス剤	ビクロックスシロップ8%	小林化工	6.5mL	外観・再分散性	帯赤淡黄白色の懸濁液、分散性良好	(A)	(A)	(A)	(A)	(A)
				力価残存率(%)	100	93.5	84.4	77.7	81.9	50.8
抗ヒスタミン剤	タベジールシロップ0.01%	日新製薬	4.0mL	外観・再分散性	帯黄淡赤色の懸濁液、分散性良好	(B)	(B)	(B)	(-)	(-)
				力価残存率(%)	100	99.8	95.9	92.7	89.1	69.5
	ベリアクチンシロップ0.04%	日医工	6.5mL	外観・再分散性	帯黄淡赤色の懸濁液、分散性良好	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
力価残存率(%)	100	98.9	93.9	86.2	84.4	56.1				
ポララミンシロップ0.04%	高田製薬	2.5mL	外観・再分散性	橙色の懸濁液、分散性良好	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
			力価残存率(%)	100	100.1	99.4	96.5	98.8	94.1	
止血剤	トランサミンシロップ5%	ニプロファーマ	5.0mL	外観・再分散性	明るい赤色の懸濁液、分散性良好	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
				力価残存率(%)	100	97.4	91.9	79.5	84.1	46.2
消化器官剤	プリンペランシロップ0.1%	アステラス製薬	9.0mL	外観・再分散性	帯黄淡赤色の懸濁液、分散性良好	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
				力価残存率(%)	100	97.3	93.7	84.6	87.4	62.1
去たん剤	ムコダインシロップ5%	杏林製薬	5.0mL	外観・再分散性	濃い橙色の液と帯黄微赤色の粒の混合、分散性良好	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
				力価残存率(%)	100	100.6	98.7	96.1	96.8	87.0
鎮咳剤	アストミンシロップ0.25%	オーファンパシフィック	5.5mL	外観・再分散性	橙色の液と帯黄微赤色の粒の混合、分散性良好	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
				力価残存率(%)	100	98.7	94.2	84.2	87.3	50.7
	アスベリンシロップ0.5%	ニプロESファーマ	3.5mL	外観・再分散性	帯黄淡赤色の懸濁液、分散性良好	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
力価残存率(%)				100	98.4	95.6	89.7	88.8	60.2	
フスコデ配合シロップ	マイランEPD	1.5mL	外観・再分散性	帯黄淡赤色の懸濁液、分散性良好	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
			力価残存率(%)	100	97.2	94.0	88.8	86.8	61.4	
ビタミン剤	フラビタンシロップ0.3%	トーアエイヨー	2.0mL	外観・再分散性	黄赤色の懸濁液、分散性良好	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
				力価残存率(%)	100	97.6	97.6	97.5	95.4	92.6

1) 1gのオラペネム®小児用細粒10%に対する配合量

2) 外観・再分散性——(－)変化なし、(A)色調変化、(B)一部固化または固着力価残存率(%)——HPLC法

(2019年4月更新)

MEMO

MEMO

MEMO

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFOR013013