

## 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 2008 に準拠して作成

<p>経口用ペネム系抗生物質製剤 日本薬局方 ファロペネムナトリウム錠</p> <p><b>ファロム<sup>®</sup>錠 150mg</b> <b>200mg</b></p> <p><b>Farom<sup>®</sup> Tab.</b> (略号: FRPM)</p>
<p>経口用ペネム系抗生物質製剤 日本薬局方 シロップ用ファロペネムナトリウム</p> <p><b>ファロム<sup>®</sup>ドライシロップ<sup>®</sup>小児用10%</b></p> <p><b>Farom<sup>®</sup> Dry Syrup for Pediatric</b> (略号: FRPM)</p>

販 売 名	ファロム錠 150mg・ファロム錠 200mg	ファロムドライシロップ小児用 10%
剤 形	フィルムコーティング錠	ドライシロップ剤
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	錠 150mg : 1錠中 日局ファロペネムナトリウム水和物 150.0mg (力価) 含有 錠 200mg : 1錠中 日局ファロペネムナトリウム水和物 200.0mg (力価) 含有	1g 中 日局ファロペネムナトリウム水和物 100.0mg (力価) 含有
一 般 名	和名：ファロペネムナトリウム水和物 (JAN) 洋名：Faropenem Sodium Hydrate (JAN)	
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： 1997年4月22日 薬価基準収載年月日： 1997年6月20日 発売年月日：1997年6月20日	製造販売承認年月日： 2008年10月14日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日： 2008年12月19日(販売名変更による) 発売年月日：1999年11月19日
開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名	製造販売：マルホ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先	マルホ株式会社 _____ TEL _____ FAX _____	
問い合わせ窓口	マルホ株式会社 製品情報センター TEL：0120-12-2834 受付時間：9時30分～17時30分(土、日、祝日および当社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.maruho.co.jp/medical/index.html">https://www.maruho.co.jp/medical/index.html</a>	

本 IF は 2019 年 3 月改訂(錠)及び 2019 年 3 月改訂(ドライシロップ)の添付文書の記載に基づき作成した。

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

## 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、I F と略す)の位置付け並びに I F 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 I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、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新たな I F 記載要領が策定された。

## 2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

### 【I F 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。
- ② I F 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「I F 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。

### 【I F の作成】

- ① I F 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。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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 2008」(以下、「I F 記載要領 2008」と略す)により作成された I F 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。

## [ I F の発行 ]

- ① 「 I F 記載要領 2008 」は、平成 21 年 4 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、「 I F 記載要領 2008 」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 I F が改訂される。

### 3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領 2008 」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、 P D F 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、医療機関での I T 環境によっては必要に応じて M R に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構の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、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、 I F 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、 I F 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、 I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構の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」に関する項目等に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

I F 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。 I F 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、 I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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。

(2008 年 9 月)

# 目 次

I.概要に関する項目	1	5.代謝	34
1.開発の経緯	1	6.排泄	34
2.製品の治療学的・製剤学的特性	1	7.透析等による除去率	35
II.名称に関する項目	2	VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目	36
1.販売名	2	1.警告内容とその理由	36
2.一般名	2	2.禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	36
3.構造式又は示性式	2	3.効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	36
4.分子式及び分子量	2	4.用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	36
5.化学名(命名法)	2	5.慎重投与内容とその理由	36
6.慣用名、別名、略号、記号番号	2	6.重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	37
7.CAS登録番号	3	7.相互作用	37
III.有効成分に関する項目	4	8.副作用	38
1.物理化学的性質	4	9.高齢者への投与	43
2.有効成分の各種条件下における安定性	5	10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与	43
3.有効成分の確認試験法	5	11.小児等への投与	43
4.有効成分の定量法	5	12.臨床検査結果に及ぼす影響	43
IV.製剤に関する項目	6	13.過量投与	43
1.剤形	6	14.適用上の注意	44
2.製剤の組成	6	15.その他の注意	44
3.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	16.その他	44
4.製剤の各種条件下における安定性	7	IX.非臨床試験に関する項目	45
5.調製法及び溶解後の安定性	8	1.薬理試験	45
6.他剤との配合変化(物理学的変化)	8	2.毒性試験	45
7.溶出性	8	X.管理的事項に関する項目	47
8.生物学的試験法	9	1.規制区分	47
9.製剤中の有効成分の確認試験法	9	2.有効期間又は使用期限	47
10.製剤中の有効成分の定量法	9	3.貯法・保存条件	47
11.力価	9	4.薬剤取扱い上の注意点	47
12.混入する可能性のある夾雑物	9	5.承認条件等	47
13.治療上注意が必要な容器に関する情報	10	6.包装	47
14.その他	10	7.容器の材質	48
V.治療に関する項目	11	8.同一成分・同効薬	48
1.効能又は効果	11	9.国際誕生年月日	48
2.用法及び用量	12	10.製造販売承認年月日及び承認番号	48
3.臨床成績	12	11.薬価基準収載年月日	48
VI.薬効薬理に関する項目	17	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	48
1.薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17	13.再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	49
2.薬理作用	17	14.再審査期間	49
VII.薬物動態に関する項目	28	15.投薬期間制限医薬品に関する情報	49
1.血中濃度の推移・測定法	28	16.各種コード	50
2.薬物速度論的パラメータ	32	17.保険給付上の注意	50
3.吸収	32		
4.分布	33		

<b>X I .文献</b> .....	<b>51</b>
1.引用文献.....	51
2.その他の参考文献.....	52
<b>X II .参考資料</b> .....	<b>53</b>
1.主な外国での発売状況.....	53
2.海外における臨床支援情報 .....	53
<b>X III .備考</b> .....	<b>54</b>

# I.概要に関する項目

## 1.開発の経緯

ファロペネムナトリウムは、日本において開発された、世界初の経口ペネム系抗生物質である。ファロペネムナトリウムは 1985 年サントリー株式会社(現、アスピオファーマ株式会社)において合成され、グラム陽性菌、グラム陰性菌、及び嫌気性菌など各種細菌に優れた抗菌力が確認された。1989 年からサントリー株式会社及び山之内製薬株式会社(現、アステラス製薬株式会社)の共同開発により、良好な有効性、安全性が確認され 1997 年にファロム錠がまず発売され、ファロムドライシロップ小児用は 1999 年に発売された。2005 年からはマルホ株式会社に販売が移管され、2008 年 12 月に製造販売承認がアスピオファーマ株式会社からマルホ株式会社へ承継された。

## 2.製品の治療学的・製剤学的特性

### 1. ファロム錠

- ①日本で開発された世界初のペネム環を基本骨格とした経口抗生物質です。
- ②黄色ブドウ球菌、化膿レンサ球菌、肺炎球菌、腸球菌等のグラム陽性菌に優れた抗菌力を有します。さらに大腸菌、インフルエンザ菌等のグラム陰性菌やバクテロイデス・フラジリス、アクネ菌等の嫌気性菌に対しても抗菌力を有します。(in vitro) (17～26 頁参照)
- ③ペニシリン耐性肺炎球菌に対して抗菌力を有します。(in vitro)
- ④各種β-ラクタマーゼに分解されにくい結果が得られています。(in vitro) (26 頁参照)
- ⑤重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、急性腎障害、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、横紋筋融解症があらわれることがあります。また類薬で PIE 症候群が報告されています。(38～39 頁参照)

### 2. ファロムドライシロップ小児用

- ①日本で開発された世界初のペネム環を基本骨格とした経口抗生物質です。
- ②黄色ブドウ球菌、化膿レンサ球菌、肺炎球菌、腸球菌等のグラム陽性菌に優れた抗菌力を有します。さらに、大腸菌、インフルエンザ菌等のグラム陰性菌に対しても抗菌力を有します。(in vitro) (17～26 頁参照)
- ③ペニシリン耐性肺炎球菌に対して抗菌力を有します。(in vitro)
- ④咽頭・喉頭炎、扁桃炎等の呼吸器感染症、中耳炎等の耳鼻科感染症、伝染性膿痂疹等の皮膚感染症に加え、猩紅熱、百日咳に対しても有用です。(13 頁参照)
- ⑤各種β-ラクタマーゼに分解されにくい結果が得られています。(26 頁参照)
- ⑥溶解時に澄明となる飲みやすいオレンジ味のドライシロップ剤です。
- ⑦重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、急性腎障害、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎、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、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、横紋筋融解症があらわれることがあります。また類薬で PIE 症候群が報告されています。(38～39 頁参照)

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ファロム<sup>®</sup>錠 150mg、ファロム<sup>®</sup>錠 200mg  
ファロム<sup>®</sup>ドライシロップ小児用 10%

#### (2) 洋名

Farom<sup>®</sup> Tab. 150mg、Farom<sup>®</sup> Tab. 200mg  
Farom<sup>®</sup> Dry Syrup for Pediatric 10%

#### (3) 名称の由来

ファロペネムナトリウム

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

ファロペネムナトリウム水和物 (JAN)

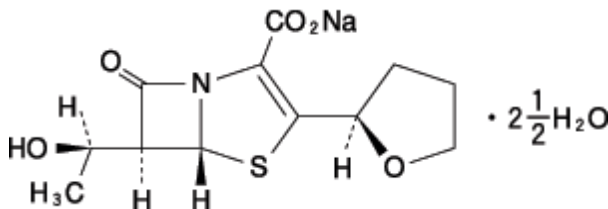
#### (2) 洋名(命名法)

Faropenem Sodium Hydrate (JAN)  
Faropenem (INN)

#### (3) ステム

ペネム系抗生物質：-penem

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NNaO<sub>5</sub>S · 2 1/2 H<sub>2</sub>O

分子量：352.34

### 5. 化学名(命名法)

Monosodium (5*R*, 6*S*)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-3-[(2*R*)-tetrahydrofuran-2-yl]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate hemipentahydrate (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：FRPM (ファロペネム)

記号番号：SY5555、SUN 5555

7.CAS 登録番号

106560-14-9

122547-49-3[無水物]



### 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～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがあり、味はわずかに苦い。

##### (2)溶解性

水又はメタノールに溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

#### ファロペネムナトリウム水和物の溶解性

測定温度：20±5℃

溶解液	ファロペネムナトリウム水和物 1g を溶かすのに要した溶媒量(mL)	溶解性*
水	3.8	溶けやすい
メタノール	1.5	溶けやすい
エタノール(95)	241.2	溶けにくい
ジエチルエーテル	10,000 以上	ほとんど溶けない

\*日本薬局方による。

pH 1～10 の緩衝液を用いた時のファロペネムナトリウム水和物の飽和溶解液の pH は 4.7～7.4 となり、溶解度は 280～230mg/mL であった。

#### ファロペネムナトリウム水和物の各種 pH 溶液に対する溶解性(25℃)

用いた緩衝液の pH	飽和溶解液の pH	溶解度 (mg/mL)	用いた緩衝液の pH	飽和溶解液の pH	溶解度 (mg/mL)
1.0	4.7	280	6.0	6.2	240
2.0	5.1	260	7.0	6.8	240
3.0	5.4	250	8.0	7.3	240
4.0	5.5	250	9.0	7.4	230
5.0	5.8	240	10.0	7.4	230

##### (3)吸湿性

25℃相対湿度 93%においてほとんど吸湿性は認められない。

##### (4)融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：日本薬局方融点測定法に従い試験するとき、本品の昇温中に結晶水が遊離し、溶解するため、正確な融点は測定できない。

##### (5)酸塩基解離定数

pKa=3.5

##### (6)分配係数

ファロペネムナトリウム水和物は pH3 までの酸性領域では分子型を保ちオクタノール相に比較的多く分配され、中性及びアルカリ性領域では解離型となりほとんどが水相に分配された。

#### ファロペネムナトリウム水和物の分配係数(25℃)

pH	1.2	3.0	5.0	7.0	9.0
1-オクタノール/水	6.21	2.95	0.12	0.005	<0.002

### (7)その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  : +145~+150° (脱水物に換算して 0.5g、水、50mL、100mm)  
水分 12.6~13.1% (20mg、電量滴定法)

## 2.有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C		気密容器*	36 カ月	明確な品質の変化なし
加速試験	40°C/75%RH		気密容器*	6 カ月	明確な品質の変化なし
苛酷試験	温度	50°C	開放 (シャーレ)	4 カ月	旋光度は低下し、力価の残存率は 82.4~87.1%を示し不安定であった。
	湿度	25°C/95%RH	開放 (シャーレ)	4 週間	明確な品質の変化なし
	光	25°C 蛍光灯 (1000Lux)	開放 (シャーレ)	2 カ月	明確な品質の変化なし

試験項目:力価、旋光度、含湿度

\*: 検体をポリエチレン袋に入れたステンレス製缶

上記以外の強制劣化試験及び溶液状態での安定性試験による分解物は以下の 6 種類である。  
(構造式は「IV. 製剤に関する項目」の「6. 混入する可能性のある夾雑物」参照)

(2*S*)-2-[(1*S*, 2*R*)-1-Carboxy-2-hydroxypropyl]-(*Z*)-5-(4-hydroxybutylidene)-2,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid

(2*R*)-2-[(1*S*, 2*R*)-1-Carboxy-2-hydroxypropyl]-(*Z*)-5-(4-hydroxybutylidene)-2,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid

5-[(*R*)-2-Tetrahydrofuryl]-thiazole-4-carboxylic acid

(1*R*)-2-Carboxy-1-methylethyl 5-[(*R*)-2-tetrahydrofuryl]-thiazole-4-carboxylate

4-Formyl-(*Z*)-2-(4-hydroxybutylidene)-5-methyl-2,5-dihydrothiophene-3-carboxylic acid

(5*R*, 6*S*)-6-[(*R*)-1-[(*R*)-3-Hydroxybutyryloxy]ethyl]-7-oxo-3-[(*R*)-2-tetrahydrofuryl]-4-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid

## 3.有効成分の確認試験法

日本薬局方「ファロペネムナトリウム水和物」の確認試験による







## 4.有効成分の定量法

日本薬局方「ファロペネムナトリウム水和物」の定量法による

## 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	有効成分 (1錠中)	剤形 (mm)	質量 (mg)	色調
ファロム錠 150mg	日局ファロペネムナトリウム水和物 150.0mg (力価)	   フィルムコーティング錠 直径：8.1 厚さ：4.0	219	白色
ファロム錠 200mg	日局ファロペネムナトリウム水和物 200.0mg (力価)	   フィルムコーティング錠 直径：9.1 厚さ：4.4	291	

販売名	有効成分 (1g 中)	剤形	色調
ファロム ドライシロップ 小児用 10%	日局ファロペネムナトリウム水和物 100.0mg (力価)	用時溶解して用いる シロップ剤	だいたい色の粒状製剤 (芳香があり、味は甘い)

#### (2)製剤の物性

##### 1)ファロム錠

硬度：9Kp 以上 (150mg 錠、200mg 錠)

##### 2)ファロムドライシロップ小児用 10%

安息角 (°)	粒度分布 (%)					
	500 $\mu$ m 以上	355~500 $\mu$ m	212~355 $\mu$ m	150~212 $\mu$ m	75~150 $\mu$ m	75 $\mu$ m 以上
39	4	29	50	10	5	2

#### (3)識別コード

##### 1)ファロム錠

ファロム錠 150mg：SF F15、ファロム錠 200mg：SF F20 (PTP シートに記載及び製剤に刻印)

##### 2)ファロムドライシロップ小児用 10%：該当しない

#### (4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

ファロムドライシロップ小児用 10%：本品 1.0g を水 5mL に溶かしたときの液の pH は 5.0～6.5 である。

### 2.製剤の組成

#### (1)有効成分(活性成分)の含量

##### 1)ファロム錠

ファロム錠 150mg：1錠中に日局ファロペネムナトリウム水和物 150.0mg (力価) 含有。

ファロム錠 200mg：1錠中に日局ファロペネムナトリウム水和物 200.0mg (力価) 含有。

##### 2)ファロムドライシロップ小児用 10%：1.0g 中に日局ファロペネムナトリウム水和物 100.0mg (力価) 含有。

## (2)添加物

### 1) ファロム錠

結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメ  
ロース、マクロゴール6000、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ

### 2) ファロムドライシロップ小児用 10%

精製白糖、D-マンニトール、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、エチレンジ  
アミン四酢酸カルシウム二ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、黄色5号、香料

## (3)その他

特になし

## 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<sup>1)</sup>

### 1) ファロム錠

表示力価	試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
150mg (力価)錠	長期保存試験	25℃	ポリエチレン瓶包装*1	36 カ月	明確な品質の変化なし	
	加速試験	40℃/75%RH	ポリエチレン瓶包装*1 PTP/アルミ袋包装*1	6 カ月	明確な品質の変化なし	
	苛酷試験	温度	50℃	気密容器 (ポリエチレン瓶)	2 週間	力価は 88.0~90.8%に低下した
		湿度	30℃/90%RH	開放 (ポリエチレン瓶)	3 カ月	性状は黄色味を帯びた白となった
		光	25℃ 蛍光灯 (1000Lux)	開放 (シャーレ)	8 週間	明確な品質の変化なし
200mg (力価)錠	長期保存試験	25℃	ポリエチレン瓶包装*1	36 カ月	明確な品質の変化なし	
	加速試験	40℃/75%RH	ポリエチレン瓶包装*1 PTP/アルミ袋包装*1	6 カ月	明確な品質の変化なし	

試験項目：性状、力価

\*1：乾燥剤入り

## 2) ファロムドライシロップ小児用 10%

試験区分	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH		分包*1	36 カ月	明確な品質の変化なし
中間的試験	30°C/65%RH		分包*1	12 カ月	明確な品質の変化なし
加速試験	40°C/75%RH		分包*1	6 カ月	明確な品質の変化なし
苛酷試験	温度	50°C	気密容器 (ポリエチレン瓶)	3 週間	一部凝集が見られ、ほとんど芳香がなく特異なおいがある 力価は 89.7~92.6%に低下した
	湿度	30°C/75%RH	開放容器 (ポリエチレン瓶)	3 カ月	芳香の低下、凝集、退色 力価は 92.9~95.0%に低下した
	光	25°C 蛍光灯 (1000Lux)	開放 (シャーレ)	8 週間	芳香の低下、凝集、退色

試験項目：性状、力価

\*1：乾燥剤含有フィルムを挟み込んだポリエチレン・アルミニウムラミネートフィルムで分包

## 5.調製法及び溶解後の安定性

### 1) ファロム錠

該当しない

### 2) ファロムドライシロップ小児用 10%

調製法：用時溶解する。

溶解後の安定性：水で溶解して、10mg(力価)/mL に調製後、25°C で 10 日間及び 10°C で 28 日間保存する時、外観及びにおいに変化はなく、pH はわずかに上昇した。

温度	保存期間	力価*
25°C	7 日	93.2~93.4%
	10 日	89.3~89.5%
10°C	28 日	94.0~94.5%

\*初期値に対する残存率

## 6.他剤との配合変化(物理学的変化)

〈ファロムドライシロップ小児用 10%〉

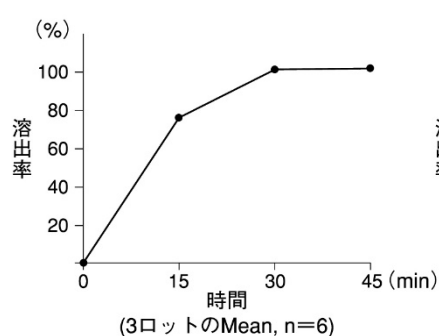
別提供の「配合変化一覧」をご参照ください。

## 7.溶出性

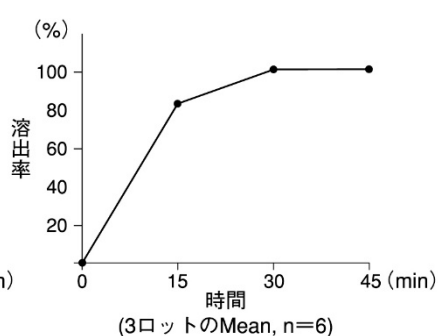
### 1) ファロム錠

150mg(力価)錠及び200mg(力価)錠の各 3 ロットについて日本薬局方 ファロペネムナトリウム錠溶出試験(パドル法)に従い、水 900mL を用いて毎分 50 回転の条件で試験を行った結果、いずれも 30 分後の溶出率が 85%以上であった。

150mg(力価)錠の溶出試験結果



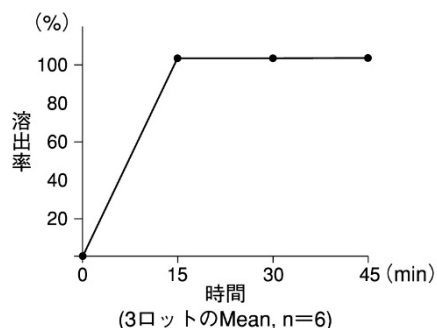
200mg(力価)錠の溶出試験結果



## 2) ファロムドライシロップ小児用 10%

ドライシロップ約 0.5g(約 50mg(力価))に対応する量の3ロットについて日本薬局方 溶出試験第2法(パドル法)に従い、水 900mL を用いて毎分 50 回転の条件で試験を行った結果、いずれも 15 分後の溶出率が 85%以上であった。

ドライシロップ約 0.5g(約 50mg(力価))の溶出試験結果



## 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

### 1) ファロム錠

日本薬局方「ファロペネムナトリウム錠」の確認試験による

### 2) ファロムドライシロップ小児用 10%

日本薬局方「シロップ用ファロペネムナトリウム」の確認試験による

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

### 1) ファロム錠

日本薬局方「ファロペネムナトリウム錠」の定量法による

### 2) ファロムドライシロップ小児用 10%

日本薬局方「シロップ用ファロペネムナトリウム」の定量法による

## 11. 力価

本品は定量するとき、換算した脱水物 1mg 当たり 870~943  $\mu$ g(力価)を含む。ただし、本品の力価は、ファロペネム( $C_{12}H_{15}NO_5S$ : 285.32)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

工程由来の副生成物としてエピマー体、分解生成物として加水分解異性化体、加水分解体、開裂体、開裂酪酸エステル体、脱窒素体及び酪酸エステル体がある。

ファロペネムナトリウム水和物及びその類縁物質の構造式

略名	化合物名	構造式	由来
—	ファロペネムナトリウム水和物		原薬
エピマー体	Sodium(5 <i>R</i> , 6 <i>S</i> )-6-[( <i>R</i> )-1-hydroxyethyl]-7-oxo-3-[( <i>S</i> )-2-tetrahydrofuryl]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate		副生成物
異加性水化分解体	(2 <i>S</i> )-2-[(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> )-1-Carboxy-2-hydroxypropyl]-( <i>Z</i> )-5-(4-hydroxybutylidene)-2,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid		水溶性の熱、酸、アルカリによる分解生成物
加水分解体	(2 <i>R</i> )-2-[(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> )-1-Carboxy-2-hydroxypropyl]-( <i>Z</i> )-5-(4-hydroxybutylidene)-2,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid		原薬の熱及び水溶液の熱、酸、アルカリによる分解生成物
開裂体	5-[( <i>R</i> )-2-Tetrahydrofuryl]-thiazole-4-carboxylic acid		原薬の熱、光及び水溶液の熱による分解生成物
エステル体	(1 <i>R</i> )-2-Carboxy-1-methylethyl 5-[( <i>R</i> )-2-tetrahydrofuryl]-thiazole-4-carboxylate		原薬の熱による分解生成物
脱窒素体	4-Formyl-( <i>Z</i> )-2-(4-hydroxybutylidene)-5-methyl-2,5-dihydrothiophene-3-carboxylic acid		水溶液の熱、酸、アルカリによる分解生成物
酪酸エステル体	(5 <i>R</i> , 6 <i>S</i> )-6-[( <i>R</i> )-1-[( <i>R</i> )-3-Hydroxybutyryloxy]ethyl]-7-oxo-3-[( <i>R</i> )-2-tetrahydrofuryl]-4-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid		原薬の熱による分解生成物

13.治療上注意が必要な容器に関する情報

ファロムドライシロップ小児用10%

本剤は吸湿しやすいので、瓶包装品は調剤後その都度密栓すること(香料の減少や吸湿による主成分の分解により特異臭や、吸湿により塊が発生することがある)。

14.その他

特になし

## V.治療に関する項目

### 1.効能又は効果

#### 1)ファロム錠

〈適応菌種〉

ファロペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、アクネ菌

〈適応症〉

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾丸炎)、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙囊炎、麦粒腫、瞼板腺炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」<sup>2)</sup>を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

#### 2)ファロムドライシロップ小児用10%

〈適応菌種〉

ファロペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、百日咳菌

〈適応症〉

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、猩紅熱、百日咳

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」<sup>2)</sup>を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。



## 2.用法及び用量

### 1)ファロム錠

[表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、膀胱炎(単純性に限る)、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、外耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎の場合]

通常、成人にはファロペネムナトリウム水和物として1回150mg～200mg(力価)を1日3回経口投与する。

[肺炎、肺膿瘍、膀胱炎(単純性を除く)、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾丸炎)、中耳炎、副鼻腔炎の場合]

通常、成人にはファロペネムナトリウム水和物として1回200mg～300mg(力価)を1日3回経口投与する。

なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

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。

### 2)ファロムドライシロップ小児用10%

通常、小児に対してファロペネムナトリウム水和物として1回5mg(力価)/kgを1日3回、用時溶解して経口投与する。

なお、年齢、体重及び症状に応じて適宜増減する。増量の場合は1回10mg(力価)/kgを上限とする。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 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。
2. 患者の状態等によって投与量を増量する場合であっても、1回10mg(力価)/kgを超えないこととし、慎重に行うこと。
3. 年長児への投薬にあたっては、成人での上限用量の1回300mg(力価)、1日3回(1日900mg(力価))を超えないよう留意すること。

## 3.臨床成績

### (1)臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目)

該当しない

## (2)臨床効果

### 1) ファロム錠

各種細菌感染に対する承認時までの臨床試験は、3種類の二重盲検比較試験（細菌性肺炎<sup>3)</sup>、複雑性尿路感染症<sup>4)</sup>、皮膚感染症<sup>5)</sup>）を含む総数2,019例を対象に検討され、以下の成績を得た。

#### 臨床効果

感染症名	例数	有効率				
		0	20	40	60	80 100(%)
皮膚感染症	表在性皮膚感染症	52/60				86.7
	深在性皮膚感染症	112/120				93.3
	リンパ管・リンパ節炎	12/12				100
	慢性膿皮症	108/131				82.4
	ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）	21/22				95.5
合計	285/324				88.0	
外科感染症	肛門周囲膿瘍	21/21				100
	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	36/41				87.8
	乳腺炎	8/10				80.0
	合計	65/72				90.3
呼吸器感染症	肺炎、肺膿瘍	184/213				86.4
	咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎	148/172				86.0
	合計	332/385				86.2
尿路感染症	腎盂腎炎	56/90				62.2
	膀胱炎	318/401				79.3
	前立腺炎（急性症、慢性症）	18/22				81.8
	精巣上体炎（副睾丸炎）	18/19				94.7
	合計	410/532				77.1
婦人科感染症	子宮付属器炎	22/26				84.6
	子宮内感染	45/48				93.8
	バルトリン腺炎	28/33				84.8
	合計	95/107				88.8
眼科感染症	麦粒腫	19/20				95.0
	涙囊炎	19/23				82.6
	角膜炎（角膜潰瘍を含む）	28/34				82.4
	睑板腺炎	18/18				100
	合計	84/95				88.4
耳鼻咽喉科感染症	外耳炎	20/24				83.3
	中耳炎	65/100				65.0
	副鼻腔炎	32/46				69.6
	合計	117/170				68.8
歯科・口腔外科感染症	歯周組織炎	32/37				86.5
	歯冠周囲炎	24/27				88.9
	顎炎	43/50				86.0
	合計	99/114				86.8

### 2) ファロムドライシロップ小児用10%

各種細菌感染症に対する承認時までの一般臨床試験で、総数531例を対象に検討され、以下の成績を得た<sup>6)7)</sup>。

#### 臨床効果

感染症名	例数	有効率				
		0	20	40	60	80 100(%)
皮膚感染症	表在性皮膚感染症	39/48				81.3
	深在性皮膚感染症	4/4	*			
	リンパ管・リンパ節炎	16/17				94.1
	慢性膿皮症	2/3	*			
合計	61/72				84.7	
呼吸器感染症	肺炎	41/45				91.1
	咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎	223/232				96.1
	合計	264/277				95.3
尿路感染症	腎盂腎炎、膀胱炎	51/51				100
	猩紅熱	46/46				100
	百日咳	14/16				87.5
耳鼻咽喉科感染症	中耳炎	30/41				73.2
	副鼻腔炎	1/1	*			
	合計	31/42				73.8
歯科・口腔外科感染症	歯周組織炎	1/1	*			

\*) 10例未満のためグラフ化していない。

### (3)臨床薬理試験：忍容性試験

- 1)健康成人18例に対してファロム錠150、300、600mg(力価)の単回経口投与試験を実施した。その結果600mg(力価)投与の1例にALT(GPT)の軽度上昇が認められたが、投与後7日には回復していた。その他に副作用及び臨床検査値異常変動は認められなかった。単回経口投与試験に引き続き、健康成人12例に対してファロム錠1回200mg及び400mg(力価)1日3回7日間の反復経口投与試験を実施した。その結果400mg(力価)×3/日において6例中1例に好酸球比増加が認められたが、臨床上問題となる程度ではなく、投与終了後に回復した(投与開始時：4%→投与4日目：7%→投与終了時11%→投与終了6日目：4%)。また、200mg(力価)×3/日において6例中1例に、400mg(力価)×3/日において6例中6例に投与2～5日目に便性状の異常が発現したが、いずれも投与継続中または終了後速やかに消失した<sup>8)9)</sup>。

中島光好 他：Chemotherapy. 41(12)：1277, 1993.

中島光好 他：Chemotherapy. 41(12)：1293, 1993.

注)ファロム錠が承認されている用法・用量は1回150～300mg(力価)、1日3回経口投与である。

- 2)健康成人6例に対してファロムドライシロップ小児用10%200mg(力価)の単回経口投与試験を実施した。その結果自覚症状及び臨床検査(血液、生化学、尿)に本剤に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。

注)ファロムドライシロップ小児用10%が承認されている用法・用量は1回5mg(力価)/kg、1日3回用時溶解して経口投与である。

### (4)探索的試験：用量反応探索試験

- 1)細菌性肺炎14例を対象にファロム錠200mg、300mg(力価)1日3回3～14日間投与し、両投与群で有用性があると判断された<sup>10)</sup>。

社内集計(Chemotherapy. 42(S-1)：SY5555特集号, 1994.を中心に)

- 2)尿路感染症119例を対象にファロム錠150mg、200mg、300mg(力価)1日3回3～14日間投与し、各投与群で有用性があると判断された<sup>10)</sup>。

社内集計(Chemotherapy. 42(S-1)：SY5555特集号, 1994.を中心に)

- 3)皮膚感染症161例を対象にファロム錠150mg、200mg、300mg(力価)1日3回7～10日間投与し、200mg、300mg(力価)で十分な臨床効果が期待され、安全性を考慮すると200mg(力価)投与が適当と判断された<sup>11)</sup>。

荒田次郎 他：Chemotherapy. 42(S-1)：503, 1994.

### (5)検証的試験

#### 1)無作為化並行用量反応試験

- ①細菌性肺炎94例を対象にファロム錠200mg、300mg(力価)1日3回14日間投与した結果、本剤の細菌性肺炎における用法・用量は300mg(力価)1日3回が妥当と判断された<sup>3)</sup>。

齋藤 厚 他：Chemotherapy. 42(1)：53, 1994.

- ②複雑性尿路感染症116例を対象にファロム錠200mg、300mg(力価)1日3回7日間投与した結果、本剤の複雑性尿路感染症における用法・用量は300mg(力価)1日3回が妥当と判断された<sup>12)</sup>。

荒川創一 他：Chemotherapy. 42(1)：70, 1994.

#### 2)比較試験

- ①細菌性肺炎を対象にセフォチアムヘキセチル200mg(力価)1日3回を対照としてファロム錠を300mg(力価)1日3回14日間投与した結果、同等の臨床効果を有し、また細菌学的効果、安全性においても有意差は認められず、本剤はセフォチアムヘキセチル同様に有用な薬剤であることが確認された<sup>13)</sup>。

齋藤 厚 他：Chemotherapy. 42(5)：616, 1994.

②複雑性尿路感染症を対象にセフォチアムヘキセチル 200mg(力価)1日3回を対照としてファロム錠を 300mg(力価)1日3回7日間投与した結果、同等の臨床効果を有し、また細菌学的効果、安全性においても有意差は認められず、本剤はセフォチアムヘキセチル同様有用な薬剤であることが確認された<sup>4)</sup>。

荒川創一 他：西日本泌尿器科. 56(3)：300, 1994.

③皮膚感染症を対象にセファクロル 250mg(力価)1日3回を対照としてファロム錠を 200mg(力価)1日3回7～10日間投与した結果、同等の臨床効果を有し、また細菌学的効果、安全性においても有意差は認められず、本剤はセファクロル同様有用な薬剤であることが確認された<sup>5)</sup>。

荒田次郎 他：Chemotherapy. 42(6)：740, 1994.

### 3) 安全性試験

該当しない

### 4) 患者・病態別試験

①小児を対象とする各種細菌感染症に対する有効性・安全性の検討

小児の各種細菌感染症 615 例を対象にファロムドライシロップ小児用 10%を 1 回 3～10mg(力価)/kg 1 日 3 回投与した。投与量別臨床効果をみると、1 回 4mg(力価)/kg 未満で 87.5%(14/16 例)、1 回 4～6mg(力価)/kg 未満で 93.4%(213/228 例)、1 回 6～9mg(力価)/kg 未満で 92.1%(128/139 例)、1 回 9～11mg(力価)/kg 未満で 90.2%(92/102 例)の臨床効果を示した。安全性については、主な副作用は下痢・軟便であり、重篤と考えられる副作用及び臨床検査値異常変動はなかった。また、服用性は良好であった<sup>6)</sup>。

藤井良知 他：日本化学療法学会雑誌. 45(10)：872, 1997.

注)ファロムドライシロップ小児用 10%が承認されている用法・用量は 1 回 5mg(力価)/kg、1 日 3 回用時溶解して経口投与である。

②小児を対象とする便性状の変化の検討

小児の細菌感染症例 40 例を対象にファロムドライシロップ小児用 10%を 1 回 5mg(力価)/kg 1 日 3 回投与時の便性状の変化を詳細に検討した。その結果、下痢・軟便の発現により、本剤の投与を中止した例はなく、多くは本剤投与中に便性状の改善が認められ、投与終了後には長時間持続することなくすべての例で回復した<sup>7)</sup>。

砂川慶介 他：Jap. J. Antibiotics. 50(9)：739, 1997.

### (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)

①ファロム錠

市販後の使用成績調査等において、総症例 17,383 例中報告された副作用は 528 例(3.0%)で、主な副作用は下痢・軟便 365 件(2.1%)、腹痛 26 件(0.2%)、発疹 25 件(0.1%)等であった。また、適応疾患別の有効率は 85.0%以上であり、また原因菌別の臨床効果の有効性においても、主要起炎菌の有効率は 90%以上であった。以上有効性及び安全性とも承認時の成績とほぼ同等の成績であった<sup>14)</sup>。

社内集計(窪田博明 他：Chemotherapy. 50(11)：809, 2002. 他)

②ファロムドライシロップ小児用 10%

市販後の使用成績調査において、安全性解析対象症例 3,613 例中報告された副作用は 367 例(10.2%)で、主な副作用は、下痢などの消化管障害が 9.8%(354 例)と大半を占め、他は発疹などの皮膚・皮膚付属器障害 0.4%(14 例)などであった。ほとんどの下痢は軽微であり、本剤の中止などにより回復した。下痢は、その多くが投与開始後 3 日以内にみられ、乳幼児で発現率が高く使用上の注意にあるように投与開始の初期には注意が必要と考えられた。有効性解析対象症例 3,424 例における適応疾患別の有効率は 88.0%以上であり、また原因菌別の臨床効果の有効性においても、主要起炎菌の有効率は 87.0%以上であった。以上、有効性及び安全性ともに承認時の成績とほぼ同等の成績であった<sup>15)</sup>。

堤重子 他：Chemotherapy. 51(12)：782, 2003.

### ③ファロムドライシロップ小児用 10%

小児急性中耳炎患者を対象とした市販後の特定使用成績調査において、安全性解析対象症例 167 例中報告された副作用は 4.8% (8/167 例) で、全例が非重篤な下痢であった。有効性解析対象症例 125 例における有効率は 92.0% (115/125 例) であり、また単独菌感染例の菌別有効率は、*S. pneumoniae* 100% (27/27 例)、*H. influenzae* 83.3% (10/12 例)、*M. catarrhalis* 75.0% (3/4 例) であった。服用性に関するアンケートが回収された 108 例において「のめない」と評価された症例はなく、「のみにくい」と評価された症例は 4.6% (5/108 例) であった。以上より、小児急性中耳炎に対して有用な薬剤であることが確認された<sup>16)</sup>。

藤澤 利行 他：日本化学療法学会雑誌. 59(5)：474, 2011.

## 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

### ①臨床分離株に対する薬剤感受性調査(好気性菌)

1998 年より 2003 年にかけて一次医療機関を中心とした 382 施設の医療機関において呼吸器または尿路感染症を主訴として来院した外来初診患者より採取された検体からの分離菌約 20,000 株について faropenem (FRPM) を含む各種抗菌薬の薬剤感受性を調査した。FRPM は Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)、Methicillin-resistant *S. epidermidis* (MRSE)、 $\beta$ -lactamase negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) を除いた分離株に対して全体的に優れた抗菌活性を示し、6 年間で経年的な薬剤感受性の低下は認められなかった<sup>17)</sup>。

嶋田甚五郎 他：Chemotherapy. 51：680, 2003.

### ②臨床分離株に対する薬剤感受性調査(嫌気性菌)

1998 年、2000 年、2002 年に分離された嫌気性菌 5 菌群 (*Bacteroides fragilis* 計 75 株、*Bacteroides thetaotaomicron* 計 64 株、*Pigmented Prevotella spp* 計 74 株、嫌気性グラム陽性球菌計 75 株、及び *Propionibacterium acnes* 計 75 株) を対象に faropenem (FRPM) を含む各種抗菌薬の薬剤感受性を調査した。FRPM は経口抗菌薬としては各菌群に対して最も強い抗菌力を示した。また今回行った隔年 3 回の調査では、FRPM の各菌群に対する抗菌力に、経年的な耐制化傾向は認められなかった<sup>18)</sup>。

田中香里 他：Chemotherapy. 52：408, 2004.

## 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

ペニシリン系抗生物質、セフェム系抗生物質、カルバペネム系抗生物質

### 2.薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序

細菌の細胞壁合成阻害により殺菌作用を示す。各種ペニシリン結合蛋白質（PBPs）との親和性は高く、特に細菌の増殖に必須である高分子PBPとの親和性が高い。

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

##### 1)抗菌スペクトル(標準菌株)

##### 好気性菌に対する抗菌スペクトル<sup>19)</sup>

試験菌株	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )
	FRPM
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	0.1
<i>S. aureus</i> Terajima	0.05
<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990	0.05
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203	$\leq 0.025$
<i>S. pyogenes</i> Cook	0.05
<i>S. pneumoniae</i> Type I	$\leq 0.025$
<i>S. pneumoniae</i> Type II	$\leq 0.025$
<i>S. pneumoniae</i> Type III	$\leq 0.025$
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0.78
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633 * #	$\leq 0.025$
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341 * #	0.05
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.78
<i>E. coli</i> K-12	0.2
<i>Citrobacter freundii</i> GN7391	25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	0.2
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 15380	0.2
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394 #	1.56
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048 #	3.13
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736 * #	6.25
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3851 * #	1.56
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	1.56
<i>Morganella morganii</i> IFO 3848 * #	0.78
<i>Providencia rettgeri</i> IFO 3850 * #	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO-1 * #	>100
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445 * #	>100
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 10211	0.2

方法：寒天平板希釈法

接種菌量： $10^6$ CFU/mL

\*：ファロム錠適応外菌種

#：ファロムドライシロップ小児用10%適応外菌種

嫌気性菌<sup>#</sup>に対する抗菌スペクトル<sup>20)</sup>

試験菌株	MIC ( $\mu$ g/mL)
	FRPM
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC 27337	0.78
<i>P. asaccharolyticus</i> WAL 3218	0.1
<i>P. indolicus</i> GAI 0915	0.1
<i>P. magnus</i> ATCC 29328	0.2
<i>P. prevotii</i> ATCC 9321	0.2
<i>P. micros</i> VPI 5464-1	0.05
<i>Streptococcus intermedius</i> ATCC 27735	0.05
<i>S. parvulus</i> VPI 0546	0.2
<i>S. constellatus</i> ATCC 27823	0.1
<i>Gemella morbillorum</i> ATCC 27824 *	$\leq$ 0.025
<i>Staphylococcus saccharolyticus</i> ATCC 14953	0.05
<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 11828	0.05
<i>P. granulosum</i> ATCC 25564 *	0.05
<i>Eubacterium lentum</i> ATCC 25559 *	0.78
<i>Mobiluncus mulieris</i> ATCC 35240 *	0.05
<i>M. mulieris</i> ATCC 35243 *	0.1
<i>M. curtisii</i> subsp. <i>curtisii</i> ATCC 35241 *	0.1
<i>M. curtisii</i> subsp. <i>holmesii</i> ATCC 35242 *	0.2
<i>Bifidobacterium bifidum</i> JCM 1255 *	0.1
<i>B. adolescentis</i> ATCC 15703 *	0.1
<i>B. breve</i> ATCC 15700 *	0.2
<i>B. longum</i> ATCC 15707 *	0.2
<i>B. pseudolongum</i> ATCC 25526 *	0.39
<i>Lactobacillus acidophilus</i> JCM 1132 *	0.39
<i>L. brevis</i> subsp. <i>brevis</i> JCM 1059 *	0.39
<i>L. casei</i> subsp. <i>casei</i> JCM 1134 *	0.78
<i>L. fermentum</i> JCM 1173 *	0.1
<i>L. plantarum</i> JCM 1149 *	0.2
<i>L. reuteri</i> JCM 1112 *	0.2
<i>L. salivarius</i> subsp. <i>salivarius</i> JCM 1231 *	0.2
<i>Clostridium difficile</i> GAI 10029 *	6.25
<i>C. histolyticum</i> ATCC 19401 *	0.1
<i>C. sordellii</i> ATCC 9714 *	0.1
<i>C. clostridioforme</i> NCTC 11224 *	1.56
<i>C. septicum</i> ATCC 1264 *	0.05
<i>C. perfringens</i> ATCC 13124 *	0.39
<i>C. ramosum</i> ATCC 25582 *	0.2
<i>Bacteroides fragilis</i> GAI 5562	0.05
<i>B. fragilis</i> ATCC 25285	0.05
<i>B. vulgatus</i> ATCC 8482	0.2
<i>B. distasonis</i> ATCC 8503	0.2
<i>B. ovatus</i> ATCC 8483	1.56
<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	1.56
<i>B. uniformis</i> ATCC 8492	0.39
<i>B. eggerthii</i> ATCC 27754	0.05
<i>B. gracilis</i> GAI 10428	0.2
<i>B. ureolyticus</i> NCTC 10941	0.1
<i>Prevotella oris</i> ATCC 33573	0.1
<i>P. oralis</i> ATCC 33269	0.05
<i>P. bivia</i> ATCC 29303	0.1
<i>P. intermedia</i> ATCC 25611	0.05
<i>P. corporis</i> GAI 91000	$\leq$ 0.025
<i>P. buccae</i> ATCC 33574	0.2
<i>P. heparinolytica</i> ATCC 35895	0.05
<i>P. melaninogenica</i> GAI 5490	0.05
<i>Porphyromonas gingivalis</i> ATCC 33277 *	$\leq$ 0.025
<i>P. asaccharolytica</i> GAI 91001 *	$\leq$ 0.025
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC 25586 *	$\leq$ 0.025
<i>F. varium</i> ATCC 8501 *	0.2
<i>F. necrophorum</i> ATCC 25286 *	$\leq$ 0.025
<i>Desulfomous pigra</i> DSM 749 *	0.05
<i>Bilophila wadsworthia</i> VA-7959 *	0.39
<i>Veillonella parvula</i> ATCC 10790 *	0.2
<i>V. atypica</i> ATCC 17748 *	0.2

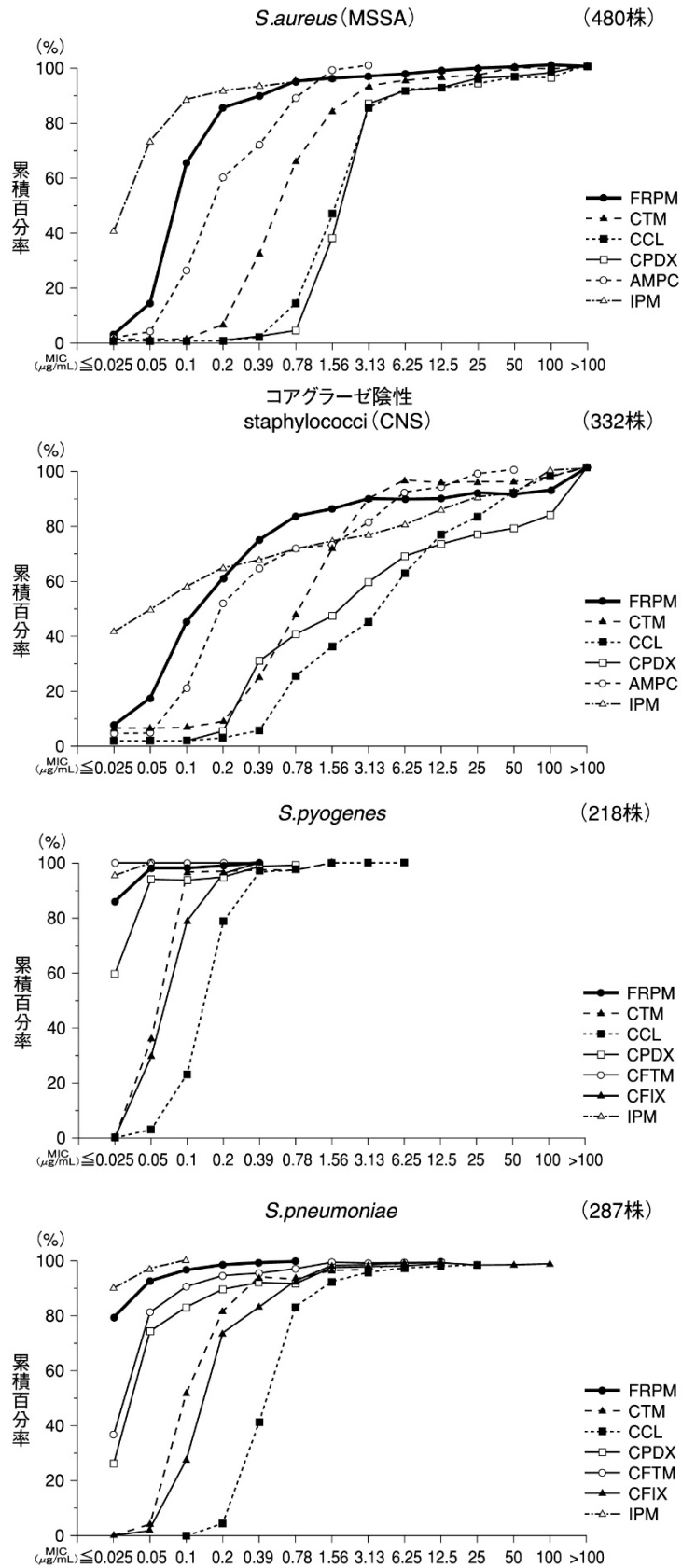
方法：寒天平板希釈法

 接種菌量： $10^6$ CFU/mL

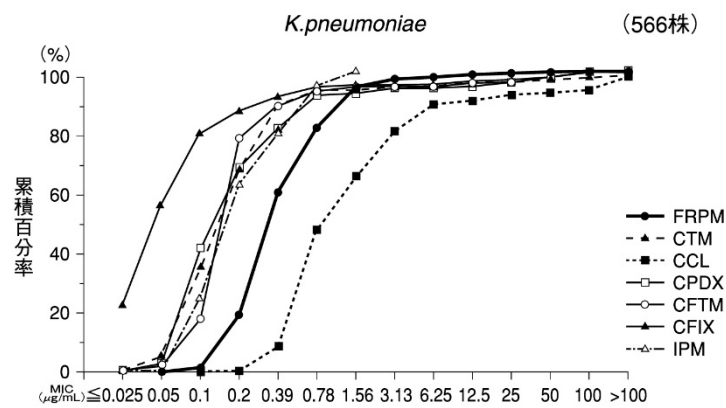
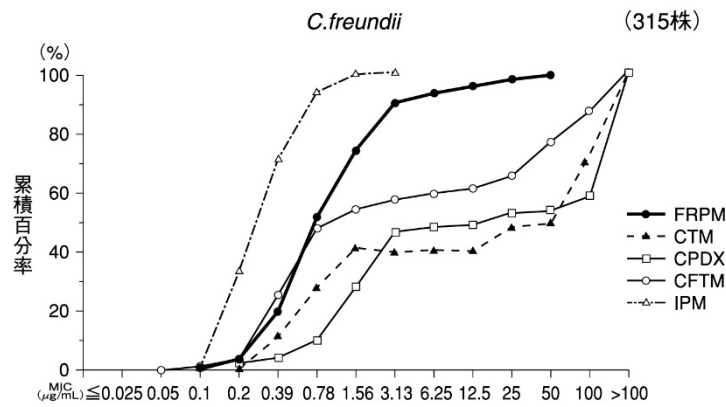
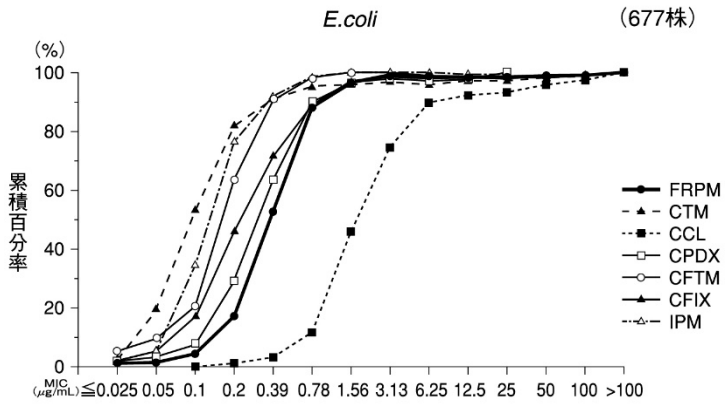
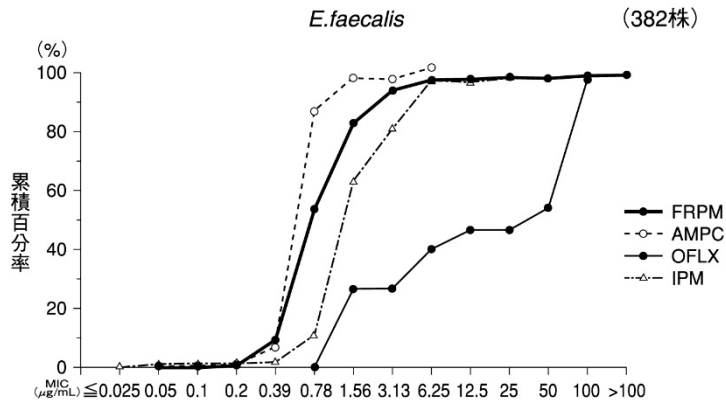
\*：ファロム錠適応外菌種

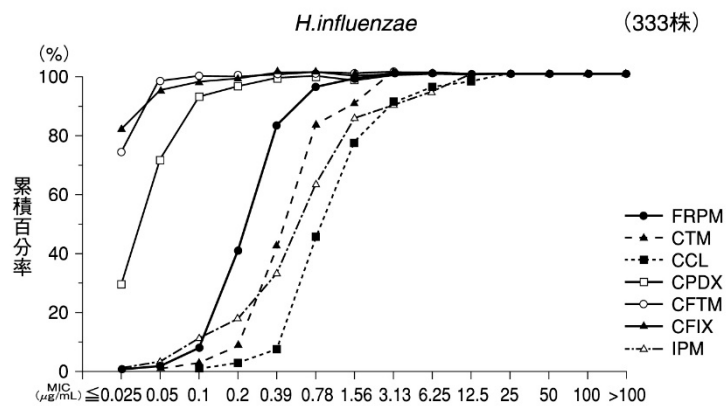
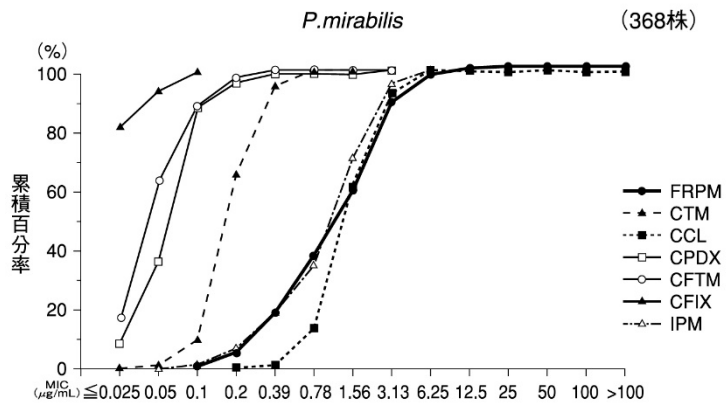
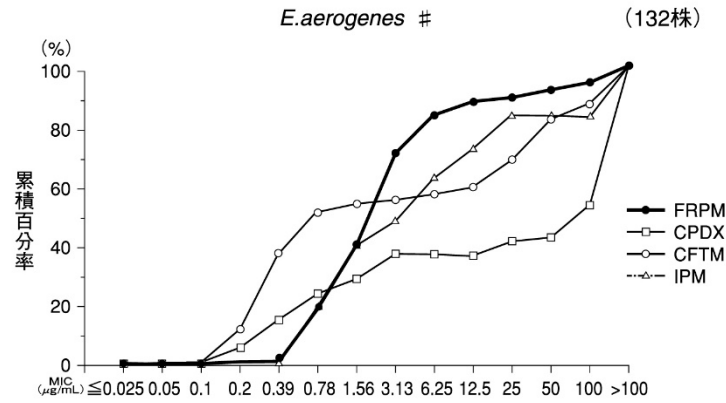
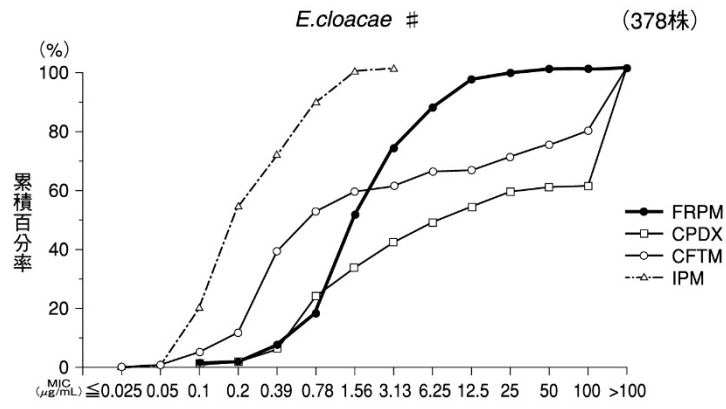
#：ファロムドライシロップ小児用10%適応外菌種

2) 臨床分離株に対する MIC 分布 (*in vitro*)  
 (錠申請時データ。ただし、※のみドライシロップ申請時データ)

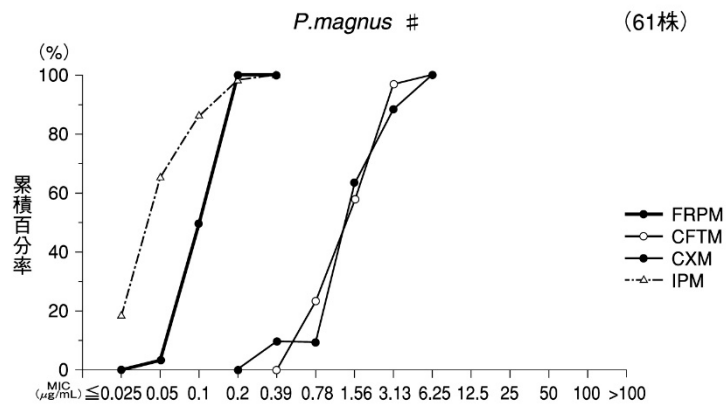
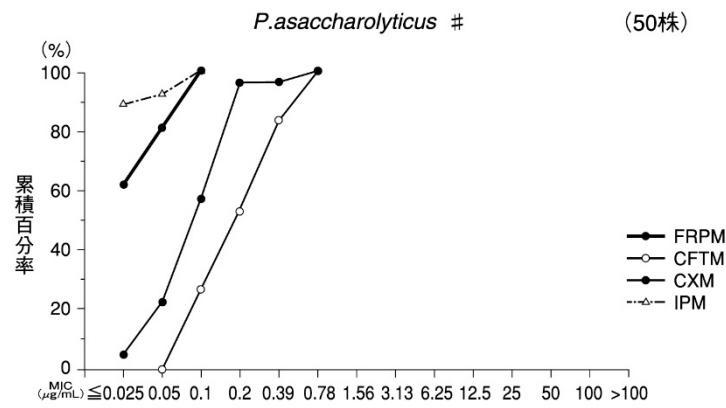
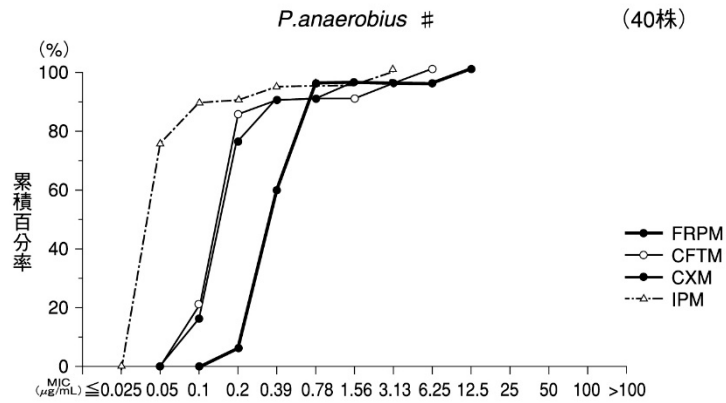
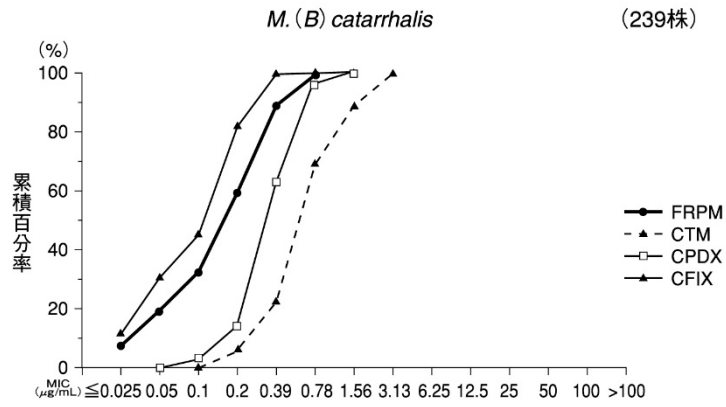




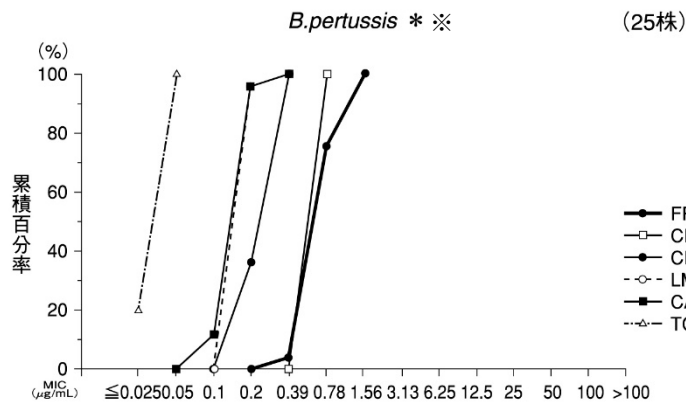
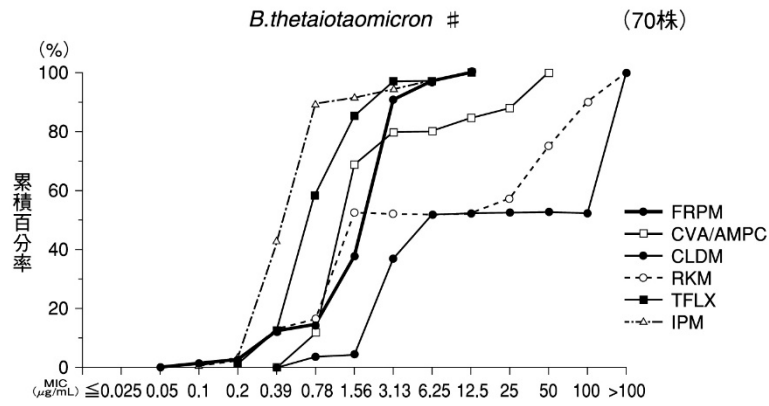
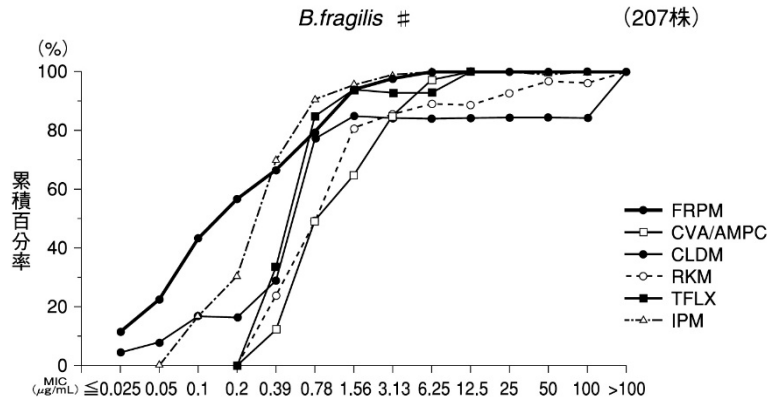
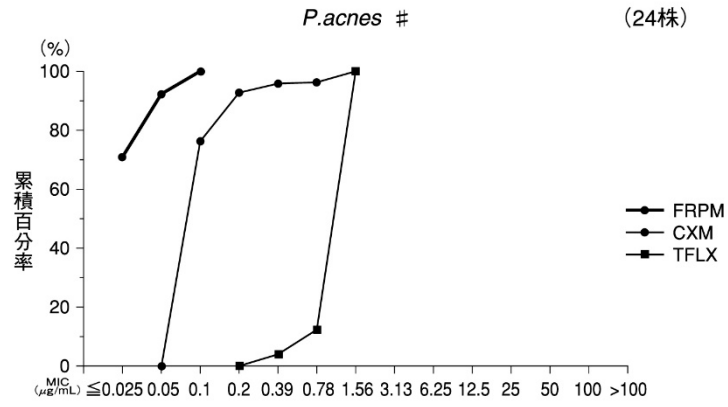




# : ファロムドライシロップ小児用 10%適応外菌種



# : ファロムドライシロップ小児用 10%適応外菌種



\* : ファロム錠適応外菌種  
 # : ファロムドライシロップ小児用10%適応外菌種  
 ※ : ファロムドライシロップ小児用10%申請時データ

### 3) 殺菌作用

ほとんどの被験菌に対する MBC は MIC と一致しており、本薬は MIC 下で殺菌作用を示した。

#### 好気性菌に対する MIC と MBC の比較<sup>19)</sup>

試験菌株	FRPM	
	MIC	MBC
<i>S. aureus</i> 209P JC-1	0.1	0.1
<i>S. aureus</i> Smith	0.05	0.1
<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990	0.1	0.1
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633 * #	≤0.025	≤0.025
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.39	0.39
<i>E. coli</i> KC-14	0.39	0.39
<i>E. coli</i> KC-14/RGN823	1.56	1.56
<i>E. coli</i> KC-14/RGN238	3.13	3.13
<i>E. coli</i> 33	0.39	0.39
<i>E. coli</i> 106	1.56	1.56
<i>C. freundii</i> GN7391	25	25
<i>S. typhi</i> 0-901 * #	0.2	0.39
<i>K. pneumoniae</i> PCI602	0.2	0.2
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	0.39	0.78
<i>E. cloacae</i> 91 #	3.13	3.13
<i>P. vulgaris</i> GN7919 * #	3.13	6.25
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	12.5	12.5
<i>M. morgani</i> IFO 3848 * #	6.25	6.25
<i>P. rettgeri</i> GN624 * #	3.13	3.13

方法：液体培地希釈法 (μg/mL)

接種菌量：10<sup>6</sup>CFU/mL

\*：ファロム錠適応外菌種

#：ファロムドライシロップ小児用 10%適応外菌種

#### 嫌気性菌<sup>#</sup>に対する MIC と MBC の比較<sup>20)</sup>

試験菌株	FRPM	
	MIC	MBC
<i>B. fragilis</i> GAI 5562	0.05	0.05
<i>B. fragilis</i> GAI 0558	0.2	0.2

方法：液体培地希釈法 (μg/mL)

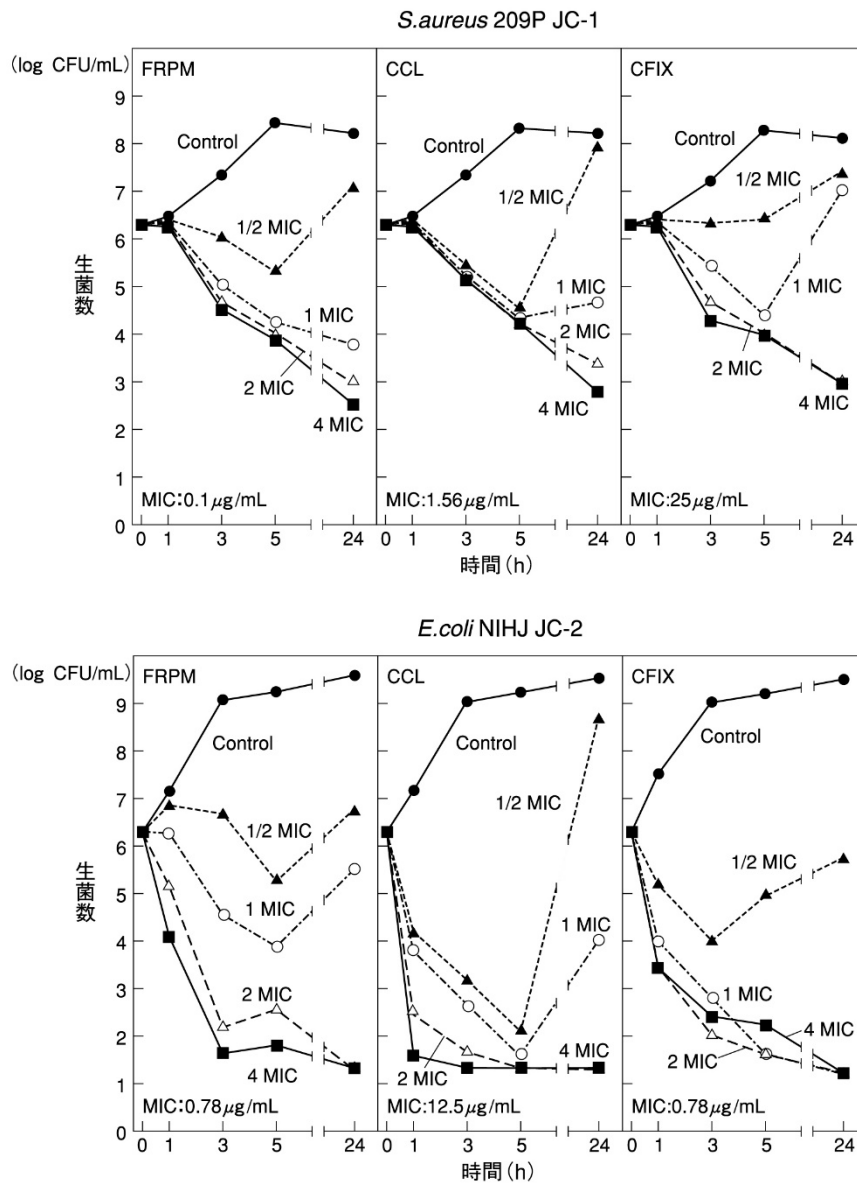
接種菌量：10<sup>6</sup>CFU/mL

#：ファロムドライシロップ小児用 10%適応外菌種

4) 増殖曲線に及ぼす影響<sup>21)</sup>

黄色ブドウ球菌及び大腸菌に対して、セフェム系抗生物質である CCL、CFIX と同様に殺菌的に作用した。

増殖曲線に及ぼす影響<sup>21)</sup>



方法：液体培地希釈法  
 接種菌量：10<sup>6</sup>CFU/mL

5)  $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性<sup>20)22)</sup>

各種ペニシリナーゼ、セファロsporinナーゼ、オキシイミノセファロsporinナーゼに対する安定性を検討した結果、*X. maltophilia* GN12873 の産生するオキシイミノセファロsporinナーゼ(L-1  $\beta$ -ラクタマーゼ)、*B. fragilis* GAI30144 の産生する  $\beta$ -ラクタマーゼに加水分解された他は高い安定性を示した。

また、各種  $\beta$ -ラクタマーゼを産生する好気性菌及び嫌気性菌に対する MIC を検討したところ、主な  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌に対して良好な抗菌力を示した。

好気性菌<sup>22)</sup>

菌 株	MIC ( $\mu$ g/mL)			
	FRPM	CCL	CFTM	CFIX
Penicillinase 産生株				
<i>S. aureus</i> MS15009★	0.05	0.2	0.78※	6.25※
<i>S. aureus</i> MS15009/p I 258	0.1	3.13	3.13※	12.5※
<i>E. coli</i> ML4901★	0.78	1.56	0.39	0.39
<i>E. coli</i> ML4901/Rms212	0.78	3.13	0.39	0.78
<i>E. coli</i> ML4901/Rms213	0.78	1.56	0.78	0.39
<i>E. coli</i> ML4901/Rte16	0.78	1.56	0.39	0.39
<i>E. coli</i> ML4901/Rms149	0.78	1.56	0.39	0.2
<i>E. coli</i> ML4901/TEM-1	0.78	1.56	0.39	0.2
<i>E. coli</i> ML4901/TEM-2	0.78	12.5	0.39	0.39
<i>E. coli</i> ML4901/OXA-1	0.78	1.56	0.78	0.39
<i>E. coli</i> ML4901/OXA-2	0.78	12.5	0.78	0.39
<i>E. coli</i> ML4901/PSE-1	0.78	1.56	0.2	0.39
<i>E. coli</i> ML4901/PSE-3	0.78	1.56	0.39	0.39
<i>E. coli</i> ML4901/SHV-1	0.78	6.25	0.39	0.39
<i>K. pneumoniae</i> GN 69	0.78	0.78	0.2	0.05
Cephalosporinase 産生株				
<i>E. coli</i> GN5482	1.56	>100	0.78	25
<i>E. coli</i> GN14929	0.78	6.25	0.39	0.39
<i>E. coli</i> GN14930	0.78	100	1.56	25
<i>C. freundii</i> GN346	3.13	>100※	100	>100※
<i>C. freundii</i> GN7391	25	>100※	>100	>100※
<i>E. cloacae</i> GN5797	6.25#	>100※	3.13	6.25※
<i>E. cloacae</i> GN7467	3.13#	>100※	25	50※
<i>E. cloacae</i> GN7471	1.56#	>100※	25	50※
Oxyiminocephalosporinase 産生株				
<i>K. oxytoca</i> GN10650	0.39	>100	3.13	0.1

方法：寒天平板希釈法

接種菌量：10<sup>6</sup>CFU/mL

★：酵素非産生株

#：ファロムドライシロップ小児用10%適応外菌種

※：適応外菌種

嫌気性菌<sup>#20)</sup>

菌 株	MIC ( $\mu$ g/mL)			
	FRPM	CTM※	CCL※	CFIX※
<i>B. fragilis</i> GAI 0558 ( $\beta$ -ラクタマーゼ高度産生株)	0.2	>200	>200	>200
<i>B. fragilis</i> GAI 10150 (ABPC 耐性株、MIC：1,600 $\mu$ g/mL)	6.25	>200	>200	200
<i>B. fragilis</i> GAI 7955 (CFX 耐性株、MIC：100 $\mu$ g/mL)	6.25	>200	>200	>200
<i>B. fragilis</i> GAI 30079 (IPM 耐性株)	50	>200	>200	>200
<i>B. fragilis</i> GAI 30144 (IPM 耐性株)	25	>200	>200	>200

方法：寒天平板希釈法

接種菌量：10<sup>6</sup>CFU/mL

#：ファロムドライシロップ小児用10%適応外菌種

※：適応外菌種

6) ペニシリン結合蛋白質 (PBP) に対する親和性

ファロムは黄色ブドウ球菌 (*S. aureus* 209P) のすべての PBP に対して強い親和性を示した。高分子 PBP のうち、ファロムは PBP3 に対する親和性が最も強く、続いて PBP1 及び 2 に対する親和性が強かった<sup>23)</sup>。

大腸菌 (*E. coli* NIHJ JC-2) に対し、ファロムは PBP2 に対して最も強い親和性を示した。また、ファロムは PBP1A、1B、3 及び 4 に対しても強い親和性を示した<sup>23)</sup>。

肺炎球菌 (*S. pneumoniae* Type III) のペニシリン結合蛋白質 (PBP) に対して、ファロムは PBP1 > 3 > 2 の順に強い結合親和性を示した<sup>19)</sup>。

腸球菌 (*E. faecalis* 6) の PBP に対して、ファロムは PBP5 > 3 > 2 > 1 > 4 の順に強い結合親和性を示した<sup>19)</sup>。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし



## VII.薬物動態に関する項目

### 1.血中濃度の推移・測定法

#### (1)治療上有効な血中濃度

起炎菌のMIC(最小発育阻止濃度)以上の濃度

#### (2)最高血中濃度到達時間

1～1.4 時間

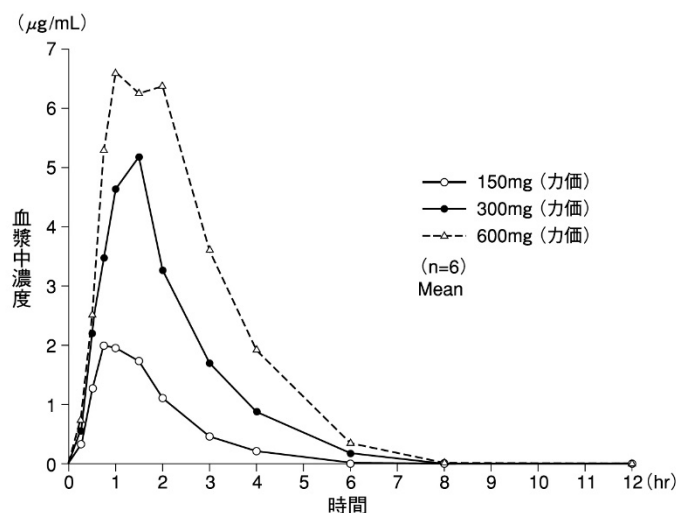
#### (3)臨床試験で確認された血中濃度

##### 1)ファロム錠

##### ①単回経口投与(健康成人)<sup>8)</sup>

健康成人にファロム錠 150、300、600mg(力価)を空腹時単回経口投与したところ、約 1～1.4 時間後にそれぞれ 2.4、6.2、7.4  $\mu\text{g/mL}$  の最高血中濃度に到達し、その半減期は投与量にかかわらず約 1 時間であった。

#### 単回経口投与時の血漿中濃度推移(健康成人、空腹時)



#### 単回経口投与時の各パラメータ(健康成人、空腹時)

Mean±S. D.

投与量	n	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>(0-24hr)</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	24 時間尿中 排泄率(%)
150mg(力価)	6	2.36±1.01	0.96±0.46	0.76±0.14	3.95±2.06	3.12±1.56
300mg(力価)	6	6.24±2.86	1.04±0.40	0.85±0.23	11.73±8.31	6.78±5.09
600mg(力価)	6	7.37±1.97	1.42±0.49	1.08±0.19	19.59±6.37	5.26±1.99

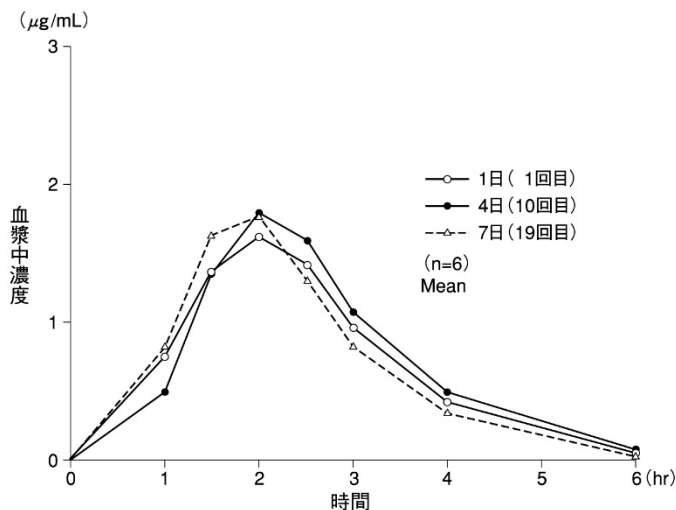
注)ファロム錠が承認されている用法・用量は1回150～300mg(力価)、1日3回経口投与である。

### ②反復経口投与(健康成人)<sup>9)</sup>

健康成人にファロム錠 200mg(力価)を1日3回7日間反復経口投与したところ、投与4及び7日目の血漿中濃度は初回投与時とほぼ同様に推移した。

尿中排泄率は投与期間中ほぼ一定であり、ファロペネムの吸収及び排泄動態に反復投与の影響は認められず、体内への蓄積は認められなかった。

#### 反復経口投与時の血漿中濃度推移(健康成人)



反復経口投与(200mg(力価)×3/日)時の各パラメータ(健康成人、食後) Mean±S. D.

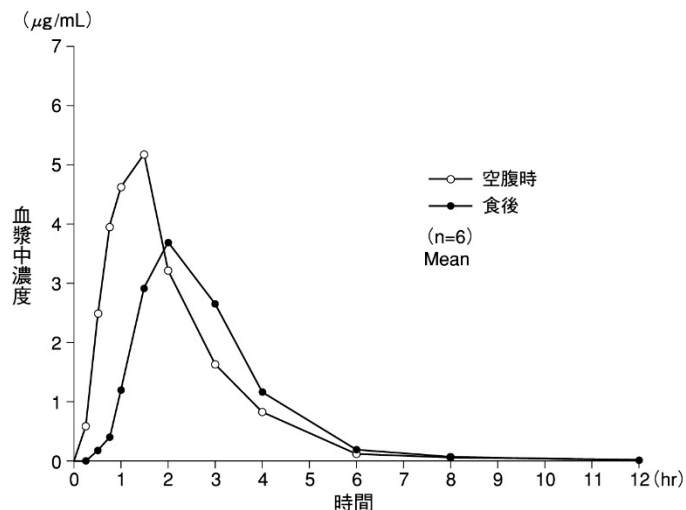
	n	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>(0-24hr)</sub> (µg·hr/mL)	24時間尿中 排泄率(%)
投与1日目 (1回目)	6	1.90±0.72	2.00±0.45	0.96±0.18	4.18±1.42	3.93±2.53*
投与4日目 (10回目)	6	2.02±0.78	2.08±0.38	0.89±0.14	4.34±1.90	4.04±2.89*
投与7日目 (19回目)	6	1.89±0.65	1.75±0.27	0.93±0.12	4.14±1.42	4.04±1.82

\*投与1日目と4日目は1日3回投与分の総排泄率を示す。

### ③食事の影響<sup>8)</sup>

健康成人にファロム錠 300mg(力価)を食後に単回経口投与したとき、Tmaxは空腹時より約1時間遅延したが、Cmax、AUC及びt<sub>1/2</sub>には差を認めなかった。

#### 単回経口投与時の血漿中濃度推移(健康成人、空腹時及び食後)



単回経口投与時の各パラメータ (健康成人、空腹時及び食後)

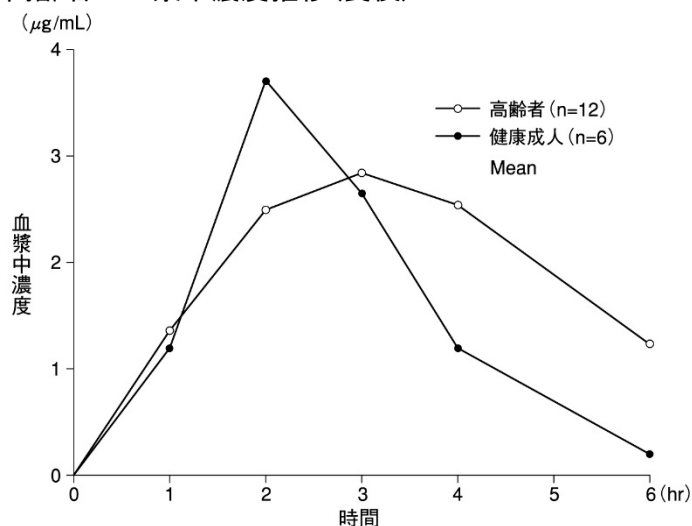
Mean±S. D.

	n	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC <sub>(0-24hr)</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	24時間尿中 排泄率(%)
空腹時	6	6.24±2.86	1.04±0.40	0.85±0.23	11.73±8.31	6.78±5.09
食後	6	4.25±1.58	2.08±0.49	1.01±0.22	9.75±4.63	6.66±3.73

④ 高齢者

高齢者 (平均 76.5 歳 : 範囲 67~85 歳) にファロム錠 300mg (力価) を食後経口投与したとき、Cmax は健康成人と比較してわずかに低下し、 $t_{1/2}$  及び Tmax は延長する傾向にあった<sup>24)</sup>。

高齢者の血漿中濃度推移 (食後)



300mg (力価) 単回経口投与時の各パラメータ (高齢者、食後)

Mean±S. D.

	n	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC <sub>(0-24hr)</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	24時間尿中 排泄率(%)
高齢者 (76.5±5.7 歳)	12	3.49±2.62	3.17±1.27	1.61±0.53*1	16.49±16.42*1,2	—
健康成人*3 (29.2±4.9 歳)	6	4.25±1.58	2.08±0.49	1.01±0.22	9.75±4.63	6.66±3.73

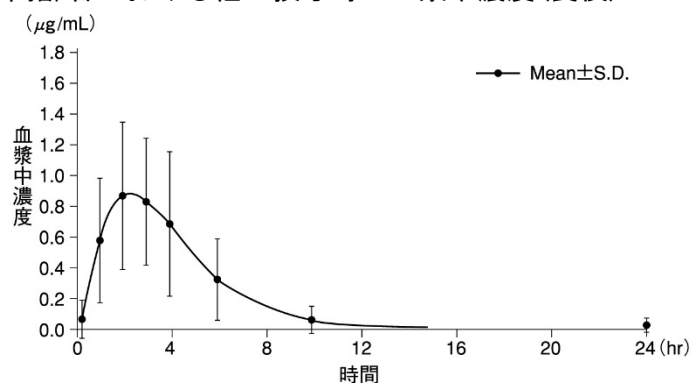
\*1 n=11

\*2 AUC<sub>0~∞</sub>

\*3 健康成人の成績は「③食事の影響」の 300mg (力価) 単回食後経口投与をもとに示した。

市販後臨床試験において、高齢患者 (66~90 歳) に 1 回 150mg (力価) 1 日 3 回、4~8 日連続経口投与した時の最終投与後 (食後) の薬物動態パラメータを健康成人と比較すると、最高血漿中濃度は低下し、最高血漿中濃度到達時間及び半減期は延長した<sup>25,26)</sup>。

高齢者における経口投与時の血漿中濃度 (食後)



高齢患者における連続経口投与時の薬物動態パラメータ (食後)

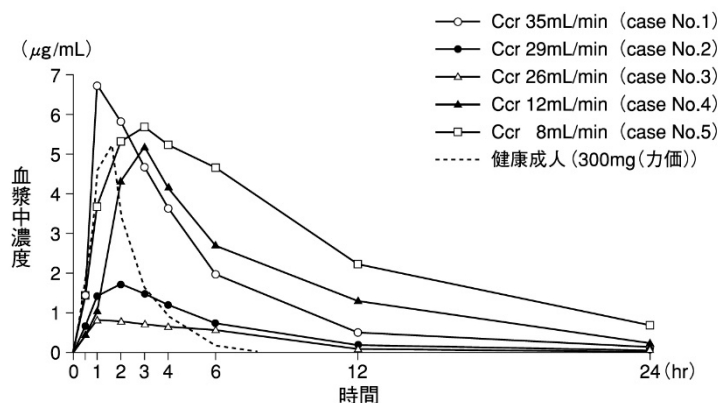
Mean±S. D.

	n	Cmax ( $\mu$ g/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC <sub>(0-24hr)</sub> ( $\mu$ g·h/mL)
150mg(力価)	17	1.09±0.43	2.29±1.16	2.42±3.09	5.03±2.57

⑤腎機能障害者<sup>27)</sup>

腎機能障害者にファロム錠300mg(力価)を食後経口投与したときの $t_{1/2}$ は健康成人に比べ延長した。

腎機能障害者の血漿中濃度推移(食後)



300mg(力価)単回経口投与時の各パラメータ(腎機能障害者、食後)

Mean±S. D.

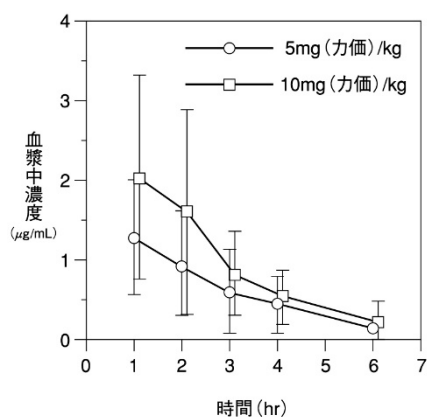
case No.	Ccr 値 (mL/min)	Cmax ( $\mu$ g/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC <sub>(0-24hr)</sub> ( $\mu$ g·hr/mL)	24時間尿中 排泄率(%)
1	35	6.71	1.00	3.73	34.37	4.68
2	29	1.65	2.00	2.49	9.41	4.75
3	26	0.81	1.00	3.09	5.78	0.61
4	12	5.12	3.00	5.13	42.15	1.89
5	8	5.65	3.00	6.67	70.29	3.70

2) ファロムドライシロップ小児用 10%

①食後経口投与<sup>6)</sup>

小児にファロムドライシロップ小児用10%を5及び10mg(力価)/kg食後経口投与したところ、約1時間後にそれぞれ1.3及び2.1 $\mu$ g/mLの最高血中濃度に到達し、半減期はそれぞれ1.7及び1.1時間であった。

経口投与時の血漿中濃度推移(小児、食後)



経口投与時の各パラメータ (小児、食後)

Mean±S. D.

投与量	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>(0-24hr)</sub> ( $\mu$ g·hr/mL)	6時間尿中 排泄率(%)
5mg(力価)/kg	1.32±0.72 (n=12)	1.17±0.39 (n=12)	1.66±1.12 (n=12)	4.10±2.33 (n=12)	3.72±3.43 (n=11)
10mg(力価)/kg	2.08±1.28 (n=11)	1.27±0.65 (n=11)	1.14±0.53 (n=11)	5.89±3.76 (n=11)	3.10±1.27 (n=9)

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法(3)③食事の影響」参照

(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

該当資料なし

2.薬物速度論的パラメータ

(1)コンパートメントモデル

該当資料なし

(2)吸収速度定数

ファロム錠：1 (hr<sup>-1</sup>)

(3)バイオアベイラビリティ

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3)」参照

(4)消失速度定数

ファロム錠：0.8 (hr<sup>-1</sup>)

(5)クリアランス

ファロム錠：31 (L/hr/ヒト)

(6)分布容積

ファロム錠：39 (L/ヒト)

(7)血漿蛋白結合率

ファロム錠：

86.4±0.3%(5%ヒト血清アルブミン、薬物濃度：20  $\mu$ g/mL、限外濾過法)

90.7%(ヒト血清、薬物濃度：5  $\mu$ g/mL、限外濾過法)

3.吸収

ファロム錠：

〈参考〉吸収部位：小腸上部(ラット)

吸収率：20%以上(健康成人において代謝物を含めた尿中排泄率が20%である。)

#### 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

ファロム錠 200mg(力価)を経口投与したときの臍帯血中濃度は母体血の約 1/3 であり、胎盤及び羊水中濃度はそれぞれ  $0.09 \mu\text{g/g}$ (投与後 60~120 分に採取された 22 検体の平均値)及び  $0.13 \mu\text{g/g}$ (投与後 180~240 分に採取された 4 検体の平均値)の最高濃度を示した(バイオアッセイ法)。

##### (3)乳汁への移行性

ファロム錠 200mg(力価)あるいは 300mg(力価)を 15 例に経口投与したときの乳汁中濃度は  $0.02 \mu\text{g/mL}$  以下であった(バイオアッセイ法)。

##### (4)髄液への移行性

該当資料なし

##### (5)その他の組織への移行性

ファロム錠：

###### 1)喀痰中濃度<sup>28)</sup>

呼吸器感染症患者 28 例にファロム錠 200mg(力価)あるいは 300mg(力価)を単回経口投与したとき、検出された 4 例の喀痰中ファロペネム濃度は  $0.02\sim 0.47 \mu\text{g/mL}$  の最高濃度を示した(バイオアッセイ法)。

###### 2)胆汁中濃度<sup>29)</sup>

ファロム錠 300mg(力価)を 3 例に経口投与し経時的に胆汁中ファロペネム濃度を測定した。投与後 3~5 時間に最高濃度  $0.01 \mu\text{g/mL}$  を示した以外はほとんど検出限界以下であった(バイオアッセイ法)。

###### 3)皮膚組織内濃度<sup>11)</sup>

ファロム錠 200mg(力価)あるいは 300mg(力価)を 23 例に経口投与したときの皮膚組織内ファロペネム濃度は、200mg(力価)投与で投与後 95~240 分に  $0.09\sim 0.22 \mu\text{g/g}$ 、300mg(力価)投与で投与後 85~180 分に  $0.03\sim 0.81 \mu\text{g/g}$  であった(バイオアッセイ法)。

###### 4)扁桃及び上顎洞粘膜組織内濃度<sup>30)</sup>

ファロム錠 200mg(力価)を 25 例に経口投与したとき、検出された 12 例の扁桃組織内ファロペネム濃度は投与後 60~180 分で  $0.01\sim 0.65 \mu\text{g/g}$  であった。  
ファロム錠 200mg(力価)あるいは 300mg(力価)を 18 例に経口投与したとき、検出された 15 例の上顎洞粘膜組織内ファロペネム濃度は、200mg(力価)投与(6 例)で投与後 60~120 分において  $0.05\sim 0.15 \mu\text{g/g}$ 、300mg(力価)投与(9 例)で投与後 60~178 分において  $0.05\sim 0.32 \mu\text{g/g}$  であった(バイオアッセイ法)。

###### 5)女性性器組織内濃度<sup>31)</sup>

ファロム錠 200mg(力価)を単回経口投与したとき、肘動脈血清中及び子宮動脈血清中ファロペネム濃度はほぼ同様に推移し、最高濃度は約  $1.1 \mu\text{g/mL}$  であった。子宮内膜・体部筋層・頸部、膣部、卵巣及び卵管の組織内ファロペネム濃度はいずれも投与後 60~120 分に採取された検体の平均で  $0.21\sim 0.43 \mu\text{g/g}$  の最高濃度を示した(バイオアッセイ法)。

###### 6)眼瞼皮下組織内濃度<sup>32)</sup>

ファロム錠 300mg(力価)を単回経口投与したときの眼瞼皮下組織内ファロペネム濃度は、1.5 時間後で  $0.67 \mu\text{g/g}$ 、2 時間後で  $0.60 \mu\text{g/g}$  であった(バイオアッセイ法)。

## 7) 前立腺組織内濃度<sup>33)</sup>

前立腺肥大症で経尿道的な前立腺切除術を施行した4例にファロム錠 300mg(力価)を経口投与したとき、前立腺組織内ファロペネム濃度は投与後 60~360 分で 0.05~0.18  $\mu$ g/mL であった。

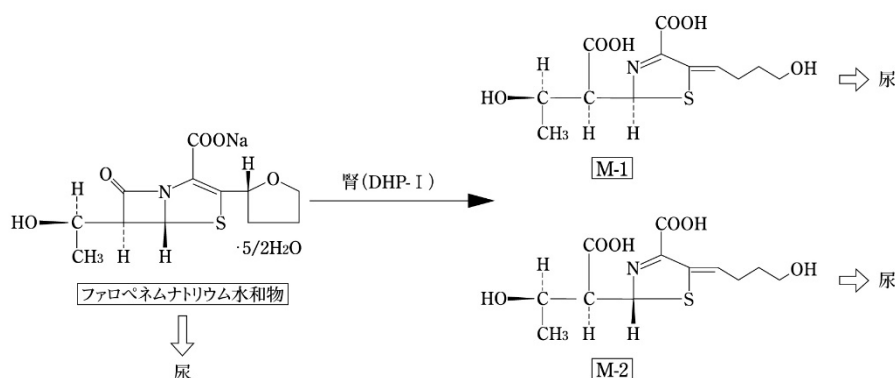
## 5.代謝

### (1)代謝部位及び代謝経路

代謝部位：腎、腸管

代謝経路：ヒトでは腎及び腸管に分布する dehydropeptidase-I (DHP-I)により、M-1、M-2 に代謝される<sup>8)</sup>。

#### 推定代謝経路



### (2)代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

dehydropeptidase- I (DHP- I )

### (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

ファロム錠 600mg(力価)を空腹時単回投与したとき、尿中にはファロペネム以外に抗菌活性を示す代謝物は認められなかった<sup>8)</sup>。

### (5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

## 6.排泄

### (1)排泄部位及び経路

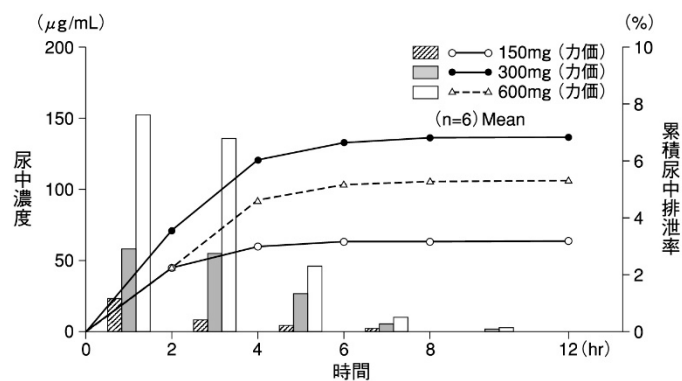
消化管で吸収されたファロペネムナトリウム水和物はほとんど代謝を受けずに尿中に排泄されるが、尿中に排泄される際に、ファロペネムナトリウム水和物の一部は腎に存在する DHP-I により M-1、M-2 に代謝される。吸収されなかったファロペネムナトリウム水和物は腸管で DHP-I により M-1、M-2 にほとんど代謝され、糞中にはほとんど検出されない<sup>8)</sup>。

### (2)排泄率

#### 1)ファロム錠

健康成人にファロム錠 150、300、600mg(力価)を空腹時単回投与したときの尿中ファロペネム濃度は、投与後 0~2 時間蓄尿時がもっとも高く、150、300 及び 600mg(力価)でそれぞれ 21.74、57.55 及び 151.47  $\mu$ g/mL であり、投与後 24 時間までの尿中排泄率は 3.12、6.78 及び 5.26%であった<sup>8)</sup>。

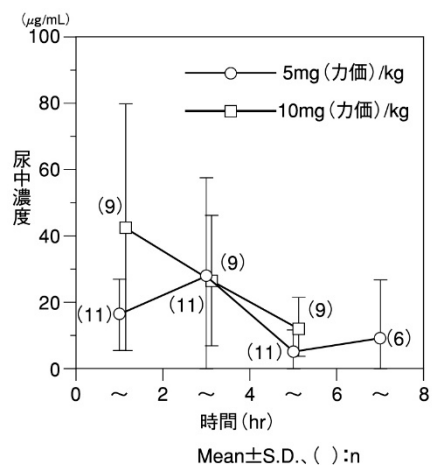
## 尿中濃度及び累積尿中排泄率(健康成人、空腹時単回投与)



### 2) ファロムドライシロップ小児用 10%

小児にファロムドライシロップ小児用 10%を 5 及び 10mg (力価)/kg 食後経口投与したところ、それぞれ 27.0 及び 25.4  $\mu\text{g/mL}$  の最高尿中濃度が得られ、投与後 6 時間までの尿中排泄率はそれぞれ 3.72 及び 3.10%であった<sup>6)</sup>。

### 尿中濃度(小児、食後経口投与)



### (3) 排泄速度

該当資料なし

### 7. 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)

<ファロム錠、ファロムドライシロップ小児用 10%>

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合、再投与により、ショック、アナフィラキシー等の重大な過敏症があらわれることがあるため、「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」へは本剤を投与しないこと。

### 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

<ファロム錠>

- (1) ペニシリン系、セフェム系又はカルバペネム系薬剤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〔本剤の主たる排泄経路は腎臓であり、血中濃度半減期が延長し、血中濃度が持続するので、投与量を減量するか投与間隔をあけて使用すること。〕
- (4) 高齢者〔「9. 高齢者への投与」の項参照〕
- (5) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミン K 欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。〕

<ファロムドライシロップ小児用 10%>

- (1) ペニシリン系、セフェム系又はカルバペネム系薬剤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〔本剤の主たる排泄経路は腎臓であり、血中濃度半減期が延長し、血中濃度が持続するので、投与量を減量するか投与間隔をあけて使用すること。〕
- (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〔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) 下痢症状を呈している患者〔下痢症状を悪化させる可能性があるため観察を十分に行うこと。〕

## 6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### <ファロム錠>

- (1) **ショック**があらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと。
- (2) 本剤で最も発現頻度が高い副作用は**下痢、軟便**である。下痢、軟便があらわれた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。特に高齢者では、下痢、軟便の発現が全身状態の悪化につながるおそれがあるので、このような症状があらわれた場合には直ちに医師の指示を受けるように患者を指導するとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「9. 高齢者への投与」の項参照〕

### <ファロムドライシロップ小児用 10%>

- (1) **ショック**があらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと。
- (2) 本剤で最も発現頻度が高い副作用は**下痢、軟便**であり、次のような傾向が認められているので、投与量に留意するとともに、便の状態を十分に観察し、下痢、軟便があらわれた場合には、その症状、程度、経過に応じ、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。また、下痢、軟便があらわれた場合には症状の経過に十分に留意し、医師の指示を受けるよう患者の保護者や患者を指導すること。〔「8. 副作用」の項参照〕
- 1) 下痢、軟便の副作用発現頻度は、3歳以上(4.0%)に比べ3歳未満(13.5%)の患者で高いので3歳未満の乳幼児への投与に際しては観察を十分に行うこと。
  - 2) 下痢、軟便の発現は投与開始から3日目までにみられることが多いので投与開始の初期には特に注意し、観察すること。
  - 3) 1回投与量が高くなるにつれ、下痢、軟便の発現頻度が高くなる傾向が認められた(5mg(力価)/kg : 5.4%、7.5mg(力価)/kg : 9.2%、10mg(力価)/kg : 10.9%)ので投与量に留意すること。

## 7.相互作用

### (1)併用禁忌とその理由

特になし

### (2)併用注意とその理由

#### <ファロム錠、ファロムドライシロップ小児用 10%>

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イミペネム・シラスタチンナトリウム	動物実験(ラット)で、本剤の血中濃度が上昇することが報告されている。	シラスタチンにより代謝酵素が阻害されることによる。
フロセミド	動物実験(イヌ)で、本剤の腎毒性が増強されることが報告されている。	機序は不明。
バルプロ酸ナトリウム	カルバペネム系薬剤(メロペネム、パニペネム・ベタミプロン、イミペネム・シラスタチンナトリウム)との併用によりバルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することが報告されている。	機序は不明。

## 8.副作用

### (1)副作用の概要

#### <ファロム錠>

承認時までの臨床試験において、総症例 2,207 例中報告された副作用は 127 例(5.8%)で、主な副作用は下痢 55 件(2.5%)、腹痛 19 件(0.9%)、軟便 15 件(0.7%)、発疹 13 件(0.6%)、嘔気 12 件(0.5%)等であった。

また、臨床検査値の変動としては、ALT(GPT)上昇 56 件(3.4%)、AST(GOT)上昇 36 件(2.2%)、好酸球増多 27 件(1.8%)等が認められた。

市販後の使用成績調査等において、総症例 17,383 例中報告された副作用は 528 例(3.0%)で、主な副作用は下痢・軟便 365 件(2.1%)、腹痛 26 件(0.2%)、発疹 25 件(0.1%)等であった。(再審査終了時)

#### <ファロムドライシロップ小児用 10%>

承認時までの臨床試験において、総症例 587 例中報告された副作用は 48 例(8.2%)で、主な副作用は下痢 35 件(6.0%)、軟便 9 件(1.5%)等であった。

また、主な臨床検査値の変動としては、好酸球増多 22 件(6.8%)、ALT(GPT)上昇 15 件(4.9%)、AST(GOT)上昇 11 件(3.6%)等が認められた。

市販後の使用成績調査において、総症例 3,613 例中報告された副作用は 367 例(10.2%)で、主な副作用は下痢・軟便 349 件(9.7%)、発疹 10 件(0.3%)、嘔吐 4 件(0.1%)、蕁麻疹 3 件(0.1%)等であった。(再審査終了時)

### (2)重大な副作用と初期症状

#### <ファロム錠、ファロムドライシロップ小児用 10%>

##### (1)重大な副作用

- 1) **ショック** (0.1%未満)、**アナフィラキシー** (頻度不明) : ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、呼吸困難、眩暈、便意、耳鳴、発汗、全身潮紅、血管浮腫、血圧低下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) **急性腎障害** (頻度不明) : 急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎** (頻度不明) : 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、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) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) 、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)** (頻度不明) : 中毒性表皮壊死融解症(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あるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **間質性肺炎** (頻度不明) : 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 6) **肝機能障害、黄疸** (0.1%未満) : AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P 等の上昇、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **無顆粒球症** (頻度不明) : 無顆粒球症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **横紋筋融解症** (頻度不明) : 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## (2) 重大な副作用(類薬)

PIE 症候群：類似化合物(セフェム系又はカルバペネム系薬剤等)で、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う PIE 症候群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。

## (3) その他の副作用

<ファロム錠、ファロムドライシロップ小児用 10%>

その他の副作用 <sup>注1)</sup>			
	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過 敏 症 <sup>注2)</sup>		発疹	そう痒、蕁麻疹 <sup>注4)</sup> 、発熱、発赤、紅斑等
血 液		好酸球増多 <sup>注3)</sup> 、白血球分画の異常等	顆粒球数の変動、血小板数の変動
肝 臓		AST(GOT)・ALT(GPT)・ $\gamma$ -GTP 等の上昇	Al-P・ビリルビン・LDH 等の上昇
腎 臓			BUN・クレアチニンの上昇
消 化 器		嘔気、下痢 <sup>注4)</sup> 、軟便 <sup>注4)</sup> 、腹痛	嘔吐 <sup>注4)</sup> 、食欲不振、腹部膨満感、口角炎、口唇炎、胃腸障害、消化不良、胃炎、便秘
菌 交 代 症			カンジダ症 <sup>注5)</sup> 、口内炎
ビタミン欠乏症			ビタミンK 欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB 群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)
そ の 他	しびれ		ほてり、頭痛、めまい、眠気、浮腫、口唇乾燥、眼痛、爪変色、倦怠感

注1) 副作用発現頻度は錠及びドライシロップ小児用の承認時まで及び再審査期間の使用成績調査等(使用成績調査20,916例、特別調査63例、市販後臨床試験17例)の結果に基づく。頻度不明は自発報告において認められている副作用のため。

注2) 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注3) ドライシロップ小児用の承認時までの試験成績では、好酸球増多22件(6.8%)に変動が認められた。

注4) ドライシロップ小児用の承認時まで及び市販後の使用成績調査結果では、下痢・軟便393件(9.5%)、蕁麻疹5件(0.1%)、嘔吐4件(0.1%)が認められた。下痢、軟便があらわれた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

注5) 小児では、臀部に浅在性皮膚カンジダ症があらわれることがあるので、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本剤を中止し、適切な処置を行うこと。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) ファロム錠

項目別副作用発現率（承認時及び市販後）

	承認時迄の状況	市販後調査の累計 (1997年4月22日-2003年4月21日)	合計	
調査施設数	280	2,938	3,218	
調査症例数	2,207	17,383	19,590	
副作用等の発現症例数	127	528	655	
副作用等の発現件数	150	593	743	
副作用等の発現症例率 (%)	5.75	3.04	3.34	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)			
皮膚・皮膚付属器障害	紅斑性発疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	湿疹	—	5 (0.03)	5 (0.03)
	蕁麻疹	—	8 (0.05)	8 (0.04)
	そう痒 (症)	5 (0.23)	4 (0.02)	9 (0.05)
	環状紅斑	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	発疹	13 (0.59)	25 (0.14)	38 (0.19)
中枢・末梢神経系障害	爪変色	1 (0.05)	—	1 (0.01)
	眼振	—	1 (0.01)	1 (0.01)
自律神経系障害	めまい	2 (0.09)	6 (0.03)	8 (0.04)
	心悸亢進	—	1 (0.01)	1 (0.01)
視覚障害	眼瞼発赤	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	発赤	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.01)
その他の特殊感覚障害	眼痛	1 (0.05)	—	1 (0.01)
	眼の充血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
精神障害	めまい	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	味覚低下	—	1 (0.01)	1 (0.01)
消化管障害	眠気	1 (0.05)	3 (0.02)	4 (0.02)
	胃炎	—	4 (0.02)	4 (0.02)
	嘔気	12 (0.54)	13 (0.07)	25 (0.13)
	嘔吐	5 (0.23)	8 (0.05)	13 (0.07)
	口角炎	1 (0.05)	—	1 (0.01)
	下痢	70 (3.17)	365 (2.10)	435 (2.22)
	口唇炎	—	2 (0.01)	2 (0.01)
	口内炎	—	3 (0.02)	3 (0.02)
	胃もたれ感	2 (0.09)	2 (0.01)	4 (0.02)
	食欲不振	4 (0.18)	6 (0.03)	10 (0.05)
	腹痛	19 (0.86)	26 (0.15)	45 (0.23)
	便秘	—	4 (0.02)	4 (0.02)
	腹部膨満感	4 (0.18)	5 (0.03)	9 (0.05)
	血便	—	2 (0.01)	2 (0.01)
	黒色便	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	舌苔	—	1 (0.01)	1 (0.01)
肝臓・胆管系障害	口唇乾燥	1 (0.05)	—	1 (0.01)
	胃腸障害	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.01)
	肝機能異常	—	9 (0.05)	9 (0.05)
	肝障害	—	3 (0.02)	3 (0.02)
	AST (GOT) 上昇	*	4 (0.02)	4 (0.02)
	ALT (GPT) 上昇	*	9 (0.05)	9 (0.05)
	ビリルビン増加	*	1 (0.01)	1 (0.01)
	γ-GTP 上昇	*	2 (0.01)	2 (0.01)
	ALP 上昇	*	2 (0.01)	2 (0.01)
	LDH 上昇	*	3 (0.02)	3 (0.02)
代謝・栄養障害	血中尿酸上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	血清アミラーゼ上昇	—	3 (0.02)	3 (0.02)
	女性型乳房	—	1 (0.01)	1 (0.01)
心拍数・心リズム障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)	
呼吸器系障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)	
赤血球障害	鼻閉	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	低色素性貧血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	赤血球減少	—	1 (0.01)	1 (0.01)
白血球・網内系障害	ヘマトクリット値減少	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	白血球減少 (症)	*	1 (0.01)	1 (0.01)
血小板・出血凝血障害	白血球分画異常	*	1 (0.01)	1 (0.01)
	血小板増加	*	3 (0.02)	3 (0.02)
泌尿器系障害	血小板減少 (症)	*	1 (0.01)	1 (0.01)
	血中クレアチニン上昇	—	4 (0.02)	4 (0.02)
女性生殖 (器) 障害	BUN 上昇	*	12 (0.07)	12 (0.07)
	尿量減少	—	1 (0.01)	1 (0.01)
一般的全身障害	陰炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	アナフィラキシーショック	—	2 (0.01)	2 (0.01)
	薬物アレルギー	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	顔面浮腫	1 (0.05)	3 (0.02)	4 (0.02)
	頭痛	1 (0.05)	3 (0.02)	4 (0.02)
	顔の痛み	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	発熱	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.01)
	倦怠 (感)	—	3 (0.02)	3 (0.02)
	浮腫	—	3 (0.02)	3 (0.02)
	ほてり	3 (0.14)	2 (0.01)	5 (0.03)
抵抗機構障害	四肢浮腫	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.01)
	状態悪化	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	陰カンジダ症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	カンジダ症	—	2 (0.01)	2 (0.01)
	菌交代現象	—	1 (0.01)	1 (0.01)

\*臨床検査値異常の発現状況（承認時迄の状況）参照

## 臨床検査値異常の発現状況（承認時迄の状況）

調査症例数	1,776 例
臨床検査値異常発現症例数 (%)	133 例 (7.49)

	臨床検査値異常の種類	発現例数/ 検査実施例数 (%)
血液学的検査	白血球增多	1/1,691 (0.06)
	白血球減少	6/1,691 (0.35)
	好中球減少	5/1,482 (0.34)
	好酸球增多	27/1,482 (1.82)
	好塩基球增多	4/1,482 (0.27)
	リンパ球增多	5/1,482 (0.34)
	単球增多	1/1,482 (0.07)
	単球減少	3/1,482 (0.20)
	骨髓球・後骨髓球增多	1/1,482 (0.07)
	血小板増加	2/1,602 (0.12)
	血小板減少	1/1,602 (0.06)
	プロトロンビン活性低下	1/95 (1.05)
	血液生化学検査	AST (GOT) 上昇
ALT (GPT) 上昇		56/1,643 (3.41)
Al-P 上昇		8/1,577 (0.51)
LDH 上昇		7/1,501 (0.47)
γ-GTP 上昇		15/1,380 (1.09)
総ビリルビン上昇		4/1,490 (0.27)
直接ビリルビン上昇		2/1,075 (0.19)
BUN 上昇		4/1,601 (0.25)
尿所見	血清β2ミクログロブリン上昇	1/23 (4.35)
	尿たん白陽性	1/1,363 (0.07)
	尿糖陽性	1/1,323 (0.08)
電解質	尿 WBC 増加	1/609 (0.16)
	血清カリウム上昇	2/1,437 (0.14)
その他	血清カリウム低下	1/1,437 (0.07)
	CRP 上昇	1/898 (0.11)

## 2) ファロムドライシロップ小児用 10%

### 項目別副作用発現率（承認時及び市販後）

	承認時迄 の状況	市販後調査の累計 (1999年9月22日-2003年9月21日)	合計
調査施設数	43	630	673
調査症例数	587	3,613	4,200
副作用等の発現症例数	48	367	415
副作用等の発現件数	50	382	432
副作用等の発現症例率 (%)	8.18	10.16	9.88

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率 (%)			
皮膚・皮膚付属器障害	湿疹	—	1 (0.03)	1 (0.02)
	蕁麻疹	2 (0.34)	3 (0.08)	5 (0.12)
	発疹	2 (0.34)	10 (0.28)	12 (0.29)
精神障害	睡眠障害	—	1 (0.03)	1 (0.02)
消化管障害	嘔気	—	1 (0.03)	1 (0.02)
	嘔吐	—	4 (0.11)	4 (0.10)
	下痢	44 (7.50)	349 (9.66)	393 (9.36)
	口内炎	—	1 (0.03)	1 (0.02)
	腹痛	—	1 (0.03)	1 (0.02)
	便秘	—	2 (0.06)	2 (0.05)
	排便回数増加	—	1 (0.03)	1 (0.02)
	腸炎	—	2 (0.06)	2 (0.05)
肝臓・胆管系障害	AST (GOT) 上昇	*	—	—
	ALT (GPT) 上昇	*	—	—
	γ-GTP 上昇	*	—	—
	肝機能障害	—	2 (0.06)	2 (0.05)
代謝・栄養障害	Al-P 上昇	*	—	—
	LDH 上昇	*	—	—
白血球・網内系障害	好中球減少	*	—	—
	好酸球增多（症）	*	—	—
	白血球減少（症）	*	—	—
	白血球增多（症）	*	—	—
	リンパ球增多（症）	*	—	—
	白血球分画異常	*	—	—
血小板・出血凝血障害	血小板増加	*	—	—
泌尿器系障害	BUN 上昇	*	—	—
一般的全身障害	発熱	—	2 (0.06)	2 (0.05)
	不快感	—	1 (0.03)	1 (0.02)
抵抗機構障害	カンジダ症	2 (0.34)	1 (0.03)	3 (0.07)

\*臨床検査値異常の発現状況（承認時迄の状況）参照

### 臨床検査値異常の発現状況（承認時迄の状況）

調査症例数	360 例
臨床検査値異常発現症例数 (%)	42 例 (11.67)

	臨床検査値異常の種類	発現例数／ 検査実施例数 (%)
血液学的検査	白血球増多	1/345 (0.29)
	白血球減少	1/345 (0.29)
	好中球減少	1/323 (0.31)
	好酸球増多	22/325 (6.77)
	リンパ球増多	1/325 (0.31)
	血小板増加	2/328 (0.61)
血液生化学検査	AST (GOT) 上昇	11/307 (3.58)
	ALT (GPT) 上昇	15/308 (4.87)
	Al-P 上昇	1/268 (0.37)
	LDH 上昇	1/217 (0.46)
	γ-GTP 上昇	2/130 (1.54)
	BUN 上昇	1/288 (0.35)

(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  
該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

<ファロム錠、ファロムドライシロップ小児用 10%>

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【慎重投与】(次の患者には慎重に投与すること)**

- (1) ペニシリン系、セフェム系又はカルバペネム系薬剤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】**

ショックがあらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと。

**【重大な副作用】**

ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー(頻度不明)：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、呼吸困難、眩暈、便意、耳鳴、発汗、全身潮紅、血管浮腫、血圧低下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】**

過敏症：発疹(0.1～5%未満)、そう痒、蕁麻疹、発熱、発赤、紅斑等(0.1%未満)

観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## 9.高齢者への投与

<ファロム錠>

本剤の投与にあたっては下記の事項に特に留意し、1回150mgから投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔一般に高齢者では生理機能が低下しており、副作用が発現しやすい。〕

- (1) 高齢者を対象とした体内薬物動態試験で、健常成人と比較して加齢に伴う腎機能低下によると思われる血中濃度半減期の延長が認められており、その結果高い血中濃度が持続するおそれがある。
- (2) 高齢者では、下痢、軟便の発現が全身状態の悪化につながるおそれがあるので、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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

<ファロムドライシロップ小児用10%>

該当しない

## 10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

<ファロム錠>

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕
- (2) 本剤投与中の授乳は避けさせること。〔本剤はヒト母乳中への移行が認められている〕

<ファロムドライシロップ小児用10%>

該当しない

## 11.小児等への投与

<ファロム錠>

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない〕

<ファロムドライシロップ小児用10%>

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〕

## 12.臨床検査結果に及ぼす影響

<ファロム錠、ファロムドライシロップ小児用10%>

- (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。

## 13.過量投与

該当資料なし



#### 14.適用上の注意

<ファロム錠>

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。  
(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

<ファロムドライシロップ小児用 10%>

調製方法

- (1)本剤は用時調製の製剤であるので、調製後の保存は避け、水に溶解後は速やかに使用すること。やむをえず保存を必要とする場合は、冷蔵庫内に保存し、できるかぎり速やかに使用すること。
- (2)市販飲料により調製する場合は、用時調製し、速やかに使用すること。

#### 15.その他の注意

<ファロム錠、ファロムドライシロップ小児用 10%>

腎臓への影響

イヌに 2,000mg/kg 以上を単回経口投与、または 250mg/kg 以上を単回静脈内投与した結果、血中の尿素窒素及びクレアチニンが上昇し、腎毒性が認められた。この変化は、イヌに 2,000mg/kg を 4 週間反復経口投与した際には 4 週間投与後の方が投与初期に比べて軽度であり、26 週間反復経口投与した後の腎臓には認められなかった。

#### 16.その他

特になし

## 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

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

マウス、ラット、ネコ、イヌ、モルモット及びウサギを用いて、経口投与(125～2,000mg/kg)、静脈内投与(30～1,000mg/kg)及び *in vitro* 試験( $10^{-6}$ ～ $3 \times 10^{-2}$ M)により、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系及び平滑筋、末梢神経系、消化器系、泌尿・生殖器系及び血液凝固系に及ぼす影響について検討した。以下に示すように主として高用量において軽度な変化がみられたが、特に問題となる一般薬理作用は認められなかった。

1) 中枢神経系に及ぼす影響<sup>34)</sup>

ラットに1,000mg/kgを静脈内投与すると海馬脳波振幅の低下及び前頭葉皮質脳波の徐波化がみられたが、投与約20分後にはほぼ回復した。

2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響<sup>35)</sup>

麻酔イヌに100mg/kg以上を静脈内投与すると総頸動脈血流量の減少が、300mg/kgでは平均血圧の低下及び大腿動脈血流量の減少が認められた。

3) 末梢神経系に及ぼす影響<sup>35)</sup>

麻酔ラットに1,000mg/kgを静脈内投与すると投与後15分に軽度な筋力の低下が認められた。

4) 消化器系に及ぼす影響<sup>35)</sup>

ラットに2,000mg/kgを経口投与すると胃排出能の抑制が認められた。

5) 泌尿・生殖器系に及ぼす影響<sup>35)</sup>

妊娠及び非妊娠のラット摘出子宮に対して、 $10^{-2}$ M以上で自動運動の収縮頻度減少及びオキシトシン誘発律動性収縮の収縮頻度減少及び緊張性の低下が認められた。

ラットに500mg/kg以上を経口投与すると尿量の減少がみられた。

6) 血液凝固系に及ぼす影響<sup>35)</sup>

ウサギ血漿に対して、 $10^{-2}$ Mで活性化部分トロンボプラスチン時間の延長がみられたが、ラットに2,000mg/kgを経口投与しても影響は認められなかった。

(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

1) 成熟動物<sup>36)</sup>

		(LD <sub>50</sub> , mg/kg)					
投与経路	動物種	マウス		ラット		イヌ	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
経口		>5,000	>5,000	>5,000	>5,000	—	>3,000
静脈内		3,300	3,668	1,000～ 2,000	>2,000	>1,000	>1,000

## 2) 幼若動物<sup>37)</sup>

幼若イヌ(2週齢)に2,000mg/kgを単回経口投与、1,000mg/kgを単回静脈内投与しても重篤な毒性はなく、死亡例もみられなかった。

(LD<sub>50</sub>、mg/kg)

投与経路	動物種	
	幼若イヌ(2週齢)	
	雄	雌
経口	>2,000	>2,000
静脈内	>1,000	>1,000

## (2)反復投与毒性試験

### 1) 成熟動物<sup>38, 39)</sup>

ラット及びイヌに100、450及び2,000mg/kgをそれぞれ26週間反復経口投与した結果、ラットでは450mg/kg以上の投与群でβ-グロブリンの低値が認められ、2,000mg/kg投与群では一過性の摂餌量の減少、γ-GTPの低値等が認められたが、2,000mg/kg投与群においても死亡例は認められなかった。また、イヌでは450mg/kg以上の投与群で赤血球系の低値が認められたが、骨髄などに異常は認められなかった。無毒性量はいずれも100mg/kgと推定された。

### 2) 幼若動物<sup>37)</sup>

幼若イヌ(2週齢)に100、450及び2,000mg/kgを4週間反復経口投与した結果、2,000mg/kg投与群で体重増加抑制、腎臓重量の軽度増加及び卵巣重量の軽度減少がみられたが、組織学的な変化は認められなかった。これらの変化は4週間の休薬により回復した。無毒性量は450mg/kgと推定された。

## (3)生殖発生毒性試験

ラットの胎児器官形成期に320、800及び2,000mg/kgを、妊娠前及び妊娠初期並びに周産期及び授乳期に80、360及び1,620mg/kgを経口投与した結果、摂餌量の軽度な変化が認められたが、一般状態及び体重に変化は認められなかった。また、いずれの試験においても親動物の生殖機能、胎児及び出生児に対する影響はなく、催奇形性も認められなかった<sup>40)</sup>。

ウサギの胎児器官形成期に50、100及び200mg/kgを静脈内投与した結果、100mg/kg以上の投与群で軟便、下痢及び流産が、200mg/kg投与群では母動物の死亡、死胚数の増加及び胎児の軽度な発育遅延が認められたが、催奇形性は認められなかった<sup>41)</sup>。

## (4)その他の特殊毒性

### 1) 抗原性<sup>42)</sup>

モルモット及びマウスを用いて検討した結果、抗原性は認められなかった。また、ウサギ抗血清を用いて他剤との免疫学的交差反応性について検討した結果、ペニシリンG、セファロチン、セファゾリン及びイミペネムとの交差反応性は弱いことが示唆された。

### 2) 変異原性<sup>43)</sup>

細菌を用いた復帰突然変異試験、培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験のいずれにおいても、変異原性は認められなかった。

### 3) 腎臓への影響

イヌに2,000mg/kg以上を単回経口投与、または250mg/kg以上を単回静脈内投与した結果、血中の尿素窒素及びクレアチニンが上昇し、腎毒性が認められた<sup>36)</sup>。この変化は、イヌに2,000mg/kgを4週間反復経口投与した際には4週間投与後の方が投与初期に比べて軽度であり<sup>44)</sup>、26週間反復経口投与した後の腎臓には認められなかった<sup>39)</sup>。一方、ウサギに600及び1,200mg/kgを単回静脈内投与、並びにサルに62.5～1,000mg/kgを単回静脈内投与した結果、本剤による腎毒性はほとんど認められなかった<sup>45)</sup>。また、利尿剤(フロセミド)との併用による腎臓への影響はラットではみられなかったが、イヌでは腎毒性の増強作用が認められた<sup>46)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：ファロム錠、ファロムドライシロップ小児用 10% 処方箋医薬品※

有効成分：ファロペネムナトリウム水和物 処方箋医薬品※

※ 注意-医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(包装箱等の表示を参照)

### 3. 貯法・保存条件

ファロム錠：

室温保存。開封後は湿気を避けて保存すること。

ファロムドライシロップ小児用 10%：

気密容器、遮光・室温保存。本剤は吸湿しやすいので、開封後は必ず湿気を避けて保存すること。「薬剤取扱い上の注意点」、「適用上及び薬剤交付時の注意」の項参照

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

ファロム錠：

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意」参照  
医師等の処方箋により使用すること

ファロムドライシロップ小児用10%：

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意」参照  
医師等の処方箋により使用すること

本剤は吸湿しやすいので、調剤後その都度密栓すること(香料の減少や吸湿による主成分の分解により特異臭や、吸湿により塊が発生することがある)。

#### (2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意」参照

### 5. 承認条件等

ファロム錠：本剤使用後のβ-ラクタム系抗生物質耐性菌の出現状況を十分に調査し、医療関係者に情報提供すること。

### 6. 包装

ファロム錠 150mg：PTPシート 100錠(10錠×10)

ファロム錠 200mg：PTPシート 100錠(10錠×10)、PTPシート 500錠(10錠×50)

ファロムドライシロップ小児用 10%：分包 0.5g×120包、瓶 50g、100g

## 7.容器の材質

### 1)ファロム錠

PTP包装：PTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、グラシン紙)後、乾燥剤入りアルミ袋包装

### 2)ファロムドライシロップ小児用 10%

分包：乾燥剤含有フィルムを挟み込んだポリエチレン・アルミニウムラミネートフィルム  
瓶：褐色ガラス瓶、プラスチック製の乾燥剤入り内蓋付き金属キャップ(輪ゴム付き)

## 8.同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：セフェム系抗生物質、ペニシリン系抗生物質

## 9.国際誕生年月日

1997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：

ファロム錠 150mg、ファロム錠 200mg：1997年4月22日

ファロムドライシロップ小児用 10%：2008年10月14日

旧販売名製造承認年月日

ファロムドライシロップ小児用：1999年9月22日

承認番号：

ファロム錠 150mg：20900AMZ00327000

ファロム錠 200mg：20900AMZ00326000

ファロムドライシロップ小児用 10%：22000AMX02339000

旧販売名承認番号

ファロムドライシロップ小児用：21100AMZ00634000

## 11.薬価基準収載年月日

ファロム錠 150mg、ファロム錠 200mg：1997年6月20日

ファロムドライシロップ小児用 10%：2008年12月19日

旧販売名

ファロムドライシロップ小児用：1999年11月19日

## 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

再審査：2005年3月17日の「再審査結果通知」により、「再評価」結果と同じ「効能・効果」  
「用法・用量」が認められている。

再評価：2004年(平成16年)9月30日「抗菌薬再評価結果通知」により変更

ファロム錠：効能・効果、用法・用量を変更

<適応菌種>

ファロペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ(ブ  
ランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター  
属、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイ  
デス属、プレボテラ属、アクネ菌

#### <適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾丸炎)、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

#### <用法・用量>

[表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、膀胱炎(単純性に限る)、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、外耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎の場合]

通常、成人にはファロペネムナトリウム水和物として1回 150 mg～200 mg(力価)を1日3回経口投与する。

[肺炎、肺膿瘍、膀胱炎(単純性を除く)、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾丸炎)、中耳炎、副鼻腔炎の場合]

通常、成人にはファロペネムナトリウム水和物として1回 200 mg～300 mg(力価)を1日3回経口投与する。

なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。

ファロムドライシロップ小児用 10% : 効能・効果を変更

#### <適応菌種>

ファロペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、百日咳菌

#### <適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、猩紅熱、百日咳

### 13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2005年3月17日

薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

再評価結果公表年月日：2004年9月30日

「抗菌薬再評価結果通知」により変更

### 14.再審査期間

ファロム錠：1997年4月22日～2003年4月21日(終了)

ファロムドライシロップ小児用：1999年9月22日～2003年9月21日(終了)

### 15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、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

	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
ファロム錠 150mg	111158302	6139001F1028	610411055
ファロム錠 200mg	111159002	6139001F2024	610411056
ファロムドライシロップ小児用10%	111160602	6139001R1032	620008702

17.保険給付上の注意

特になし

## X I.文献

### 1.引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 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
- 3) 斎藤 厚 他：Chemotherapy. **42**(1)：53, 1994.
- 4) 荒川創一 他：西日本泌尿器科. **56**(3)：300, 1994.
- 5) 荒田次郎 他：Chemotherapy. **42**(6)：740, 1994.
- 6) 藤井良知 他：日本化学療法学会雑誌. **45**(10)：872, 1997.
- 7) 砂川慶介 他：Jap. J. Antibiotics. **50**(9)：739, 1997.
- 8) 中島光好 他：Chemotherapy. **41**(12)：1277, 1993.
- 9) 中島光好 他：Chemotherapy. **41**(12)：1293, 1993.
- 10) 社内集計 (Chemotherapy. **42**(S-1)：SY5555 特集号, 1994. を中心に)
- 11) 荒田次郎 他：Chemotherapy. **42**(S-1)：503, 1994.
- 12) 荒川創一 他：Chemotherapy. **42**(1)：70, 1994.
- 13) 斎藤 厚 他：Chemotherapy. **42**(5)：616, 1994.
- 14) 社内集計 (窪田博明 他：Chemotherapy. **50**(11)：809, 2002. 他)
- 15) 堤 重子 他：Chemotherapy. **51**(12)：782, 2003.
- 16) 藤澤 利行 他：日本化学療法学会雑誌. **59**(5)：474, 2011.
- 17) 嶋田甚五郎 他：Chemotherapy. **51**：680, 2003.
- 18) 田中香里 他：Chemotherapy. **52**：408, 2004.
- 19) 那須孝昭 他：Chemotherapy. **42**(S-1)：72, 1994.
- 20) 永平和広 他：Chemotherapy. **42**(S-1)：38, 1994.
- 21) 西野武志 他：Chemotherapy. **42**(S-1)：51, 1994.
- 22) 井上栄子 他：Chemotherapy. **42**(S-1)：1, 1994.
- 23) 横田 健 他：Chemotherapy. **42**(S-1)：13, 1994.
- 24) 高木正祇 他：Chemotherapy. **42**(S-1)：375, 1994.
- 25) 柴 孝也 他：日本化学療法学会雑誌. **50**(10)：640, 2002.
- 26) 広岡秀樹 他：臨床薬理. **36**(4)：197, 2005.
- 27) 松本文夫 他：Chemotherapy. **42**(S-1)：339, 1994.
- 28) 岩垣明隆 他：Chemotherapy. **42**(S-1)：389, 1994.
- 29) 由良二郎 他：Chemotherapy. **42**(S-1)：530, 1994.
- 30) 馬場駿吉 他：耳鼻と臨床. **40**(3)：479, 1994.
- 31) 松田静治 他：Pharma Medica. **15**(4)：155, 1997.
- 32) 原 次郎 他：Chemotherapy. **42**(S-1)：639, 1994.
- 33) 斎藤 功 他：Chemotherapy. **42**(S-1)：427, 1994.
- 34) 弘津一郎 他：Chemotherapy. **42**(S-1)：205, 1994.
- 35) 杉山和志 他：Chemotherapy. **42**(S-1)：214, 1994.
- 36) 杉山和志 他：Chemotherapy. **42**(S-1)：101, 1994.
- 37) 清水憲次 他：Chemotherapy. **42**(S-1)：187, 1994.
- 38) 落合忍仁 他：Chemotherapy. **42**(S-1)：115, 1994.
- 39) 釜田 悟 他：Chemotherapy. **42**(S-1)：131, 1994.
- 40) 岡本雅春 他：Chemotherapy. **42**(S-1)：161, 1994.
- 41) 岡本雅春 他：応用薬理. **47**(2)：139, 1994.
- 42) 加藤秀成 他：応用薬理. **47**(2)：147, 1994.
- 43) 中西祐規 他：応用薬理. **47**(2)：133, 1994.
- 44) 岡本雅春 他：薬理と治療. **26**(1)：13, 1998.
- 45) 杉山和志 他：Chemotherapy. **42**(S-1)：174, 1994.
- 46) 藤谷朝通 他：薬理と治療. **25**(7)：1781, 1997.



## 2. その他の参考文献

特になし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 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  
該当資料なし