

貯法	室温保存
使用期限	バッグ及び外箱に最終年月表示

カルバペネム系抗生物質製剤

処方箋医薬品^{注1)}

オメガシン® 点滴用0.3gバッグ

Omegacin® 0.3g Bag For Intravenous Drip Infusion

注射用ビアペネム

承認番号	21300AMZ00762000
薬価収載	2001年12月
販売開始	2002年5月
効能追加	2004年2月
再評価結果	2004年9月
再審査結果	2011年12月

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) パルプロ酸ナトリウムを投与中の患者 [てんかん発作が再発するおそれがある。 (「相互作用」の項参照)]

【組成・性状】

(1) 組成

オメガシン点滴用0.3gバッグの1キットは、上室 (抗生物質部分) と下室 (溶解液部分) からなり、下記の成分を含有する。

上室 (抗生物質部分)		下室 (溶解液部分)
有効成分	ビアペネム300mg (力価)	生理食塩液100mL (100mL中塩化ナトリウム0.9g含有)

(2) 製剤の性状

上室 (抗生物質部分)

形状	色
結晶性の粉末	白色～微黄白色

下室 (溶解液部分)

生理食塩液

添付溶解液で溶解したときのpH及び浸透圧比

pH	浸透圧比	濃度
4.5～6.5	約1	300mg (力価) / 100mL (日局生理食塩液)

(浸透圧比：日局生理食塩液対比)

【効能・効果】

< 適応菌種 >

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属 (エンテロコッカス・フェシウムを除く)、モラクセラ属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、フソバクテリウム属

< 適応症 >

敗血症、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、子宮旁結合織炎

【用法・用量】

通常、成人にはビアペネムとして1日0.6g (力価) を2回に分割し、30～60分かけて点滴静脈内注射する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。ただし、投与量の上限は1日1.2g (力価) までとする。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 注射液の調製法：使用にあたっては、薬剤側のアルミシールを剥がし、添付の生理食塩液側を手で押し、隔壁を開通させ、ビアペネムを溶解した後、点滴静脈内注射する。

- (2) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- (3) 高度の腎障害のある患者では、投与量を減するか投与間隔をあけるなど、患者の状態を十分に観察し慎重に投与すること。血液透析患者は1日1回投与が望ましい。(【薬物動態】の項参照)

【使用上の注意】**

(1) 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

1) ビアペネムに関する注意

- ① カルバペネム系、ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
- ③ 高度の腎障害のある患者 [痙攣、意識障害等の中枢神経障害が起りやすい。(「用法・用量」に関連する使用上の注意) 及び【薬物動態】の項参照]
- ④ 高齢者 [「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。]
- ⑥ てんかんの既往歴あるいは中枢神経障害のある患者 [痙攣、意識障害等の中枢神経障害が起りやすい。]

2) 生理食塩液に関する注意

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

** (2) 重要な基本的注意

本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。

- 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
- 2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

** (3) 相互作用

【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
** パルプロ酸ナトリウム (デバケン、バレリン等)	パルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発するおそれがある。	機序は不明である。

注1) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

(4)副作用

承認時及び効能追加時の集計

本剤の副作用集計対象となった2,348例中、64例(2.7%)に副作用が認められた。その主なものは発疹(1.0%)、下痢(軟便を含む)(0.7%)等であった。また、臨床検査値の異常変動は2,287例中、304例(13.3%)に522件認められ、その主なものはALT(GPT)上昇144例、AST(GOT)上昇93例、好酸球増多77例等であった。

*再審査終了時

市販後使用成績調査1,700例中、208例(12.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。その主なものは、肝機能障害77件(4.5%)、ALT(GPT)上昇45件(2.6%)、AST(GOT)上昇40件(2.4%)、AL-P上昇13件(0.8%)、LDH上昇12件(0.7%)等であった。

1)重大な副作用

**①ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー(頻度不明)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等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。

②間質性肺炎(0.1~5%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、労作時息切れ、呼吸困難等の異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施し、間質性肺炎が疑われる場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

③偽膜性大腸炎等の下痢、血便を伴う重篤な大腸炎(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

④痙攣、意識障害(頻度不明)等の中枢神経症状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、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。

*⑤AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、AL-P等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸(0.1~5%未満)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。

**⑥急性腎障害(0.1%未満)等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑦無顆粒球症、汎血球減少症、白血球減少、血小板減少(いずれも頻度不明)があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)重大な副作用(類薬)

**①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あるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、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。

②他のカルバペネム系抗生物質で、溶血性貧血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

③他のカルバペネム系抗生物質で、血栓性静脈炎があらわれることがあるので、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。

④他のカルバペネム系抗生物質で、PIE症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑤他のカルバペネム系抗生物質で、劇症肝炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**3)その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類\頻度	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注2)}	発疹、痒痒	蕁麻疹	——
*血液 ^{注3)}	好酸球増多、好塩基球増多、血小板増多、赤血球減少、ヘマトクリット値減少、好中球増多、血色素量減少、リンパ球増多、単球増多	プロトロンビン時間延長	——
*肝臓 ^{注3)}	ALT(GPT)、AST(GOT)、γ-GTP、AL-P、LAP、LDH、ビリルビン上昇	——	——
**腎臓 ^{注3)}	BUN上昇、血清クレアチニン上昇	尿中NAG上昇、尿中β ₂ -ミクログロブリン上昇、蛋白尿	——
*消化器	血清アミラーゼ上昇、下痢、嘔気	腹痛、嘔吐、食欲不振	——
呼吸器	——	喘息発作	——
精神神経系	——	しびれ感	——
菌交代症	——	——	口内炎、カンジダ症
ビタミン欠乏症	——	——	ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)
*その他	高カリウム血症、発熱	頭痛、胸痛、気分不良	浮腫

注2) 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) 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)高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び【薬物動態】の項参照)

- 1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすい。
- 2) 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

(6)妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。]
- 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

(7)小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

(8)臨床検査結果に及ぼす影響

- **1) テステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬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。

(9)適用上の注意

1)投与経路

本剤は点滴静脈内投与にのみ使用すること。

2)溶解後

溶解後は速やかに使用すること。やむを得ず保存を必要とする場合でも、室温保存で6時間以内に点滴静脈内注射を終了すること。また、日局生理食塩液に溶解し、冷蔵庫中(8℃以下)で保存した場合は、24時間以内に点滴静脈内注射を終了すること。

【薬物動態】

(1)血漿中濃度

健常成人(5例)にピアペネム150mg、300mg及び600mgを60分かけて単回点滴静注したときの血漿中濃度は図1のとおりであり、用量依存性が認められている¹⁾。反復点滴静注時の体内動態は単回点滴静注時とほぼ同等であり、蓄積性は認められていない²⁾。

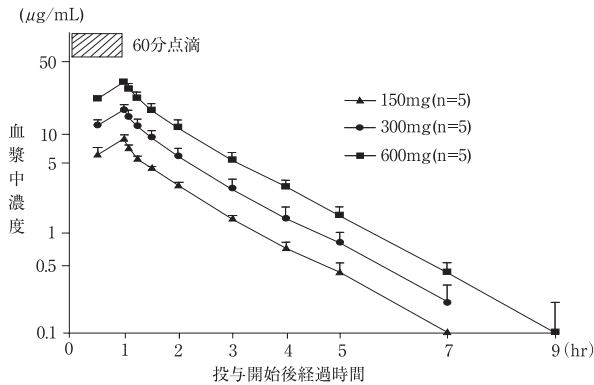


図1 健常成人における単回点滴静注後の血漿中濃度

表1 健常成人の薬物動態パラメータ

パラメータ 投与量	Cmax (µg/mL)	T _{1/2β} (hr)	AUC (µg·hr/mL)
150mg	8.8±0.9	0.97±0.06	14.7±0.8
300mg	17.3±2.2	1.03±0.10	29.2±4.8
600mg	32.4±2.3	1.04±0.07	55.4±6.0

(Mean ± S. D., n = 5)

(2)体液・組織内移行³⁾

ピアペネム300mgを30分又は60分かけて単回点滴静注したときの骨盤死腔液最高濃度は9.6µg/mLである。喀痰中濃度は投与終了後6時間までで0.1~2.5µg/gである。

(3)代謝¹⁾

健常成人(5例)にピアペネム150mg、300mg及び600mgを単回点滴静注したとき、又は300mg及び600mgを反復点滴静注したとき、血漿中にはいずれの投与においても代謝物は検出されていない。尿中には単回及び反復点滴静注時において総代謝物として9.7~23.4%が排泄されている。なお、これらの代謝物の抗菌活性は認められていない。

(4)排泄¹⁾

健常成人(5例)にピアペネム150mg、300mg及び600mgを60分かけて単回点滴静注したときの投与後0~2時間の平均尿中ピアペネム濃度は、それぞれ325.5、584.8及び1105.1µg/mLであり、投与後8~12時間においても2.4、4.7及び21.4µg/mLである。また、0~12時間累積尿中排泄率は、それぞれ62.1、63.4及び64.0%である。

(5)腎機能障害時の血漿中濃度

1)腎機能障害患者(3例)にピアペネム300mgを60分かけて単回点滴静注したとき、腎機能低下に伴い、ピアペネムの血漿中からの消失遅延が認められている(図2)⁴⁾。

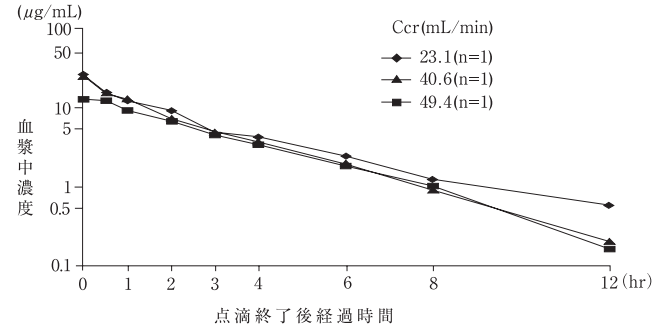


図2 腎機能障害患者における単回点滴静注後の血漿中濃度

表2 腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

パラメータ 投与症例	Cmax (µg/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (µg·hr/mL)
Ccr23.1mL/min	25.6	2.28	68.0
Ccr40.6mL/min	24.0	1.82	61.1
Ccr49.4mL/min	12.8	1.95	46.6

2)クレアチニンクリアランスが約50mL/minの中等度腎機能障害患者(3例)にピアペネム300mgを1日2回、7日間、計14回、30分かけて反復点滴静注したとき、血漿中及び尿中に蓄積性は認められていない⁵⁾。

3)血液透析を必要とする腎機能障害を有する患者(5例)にピアペネム300mgを非透析時に60分かけて点滴静注したとき、ピアペネムの血漿中からの消失の遅延が認められている(図3)⁶⁾。

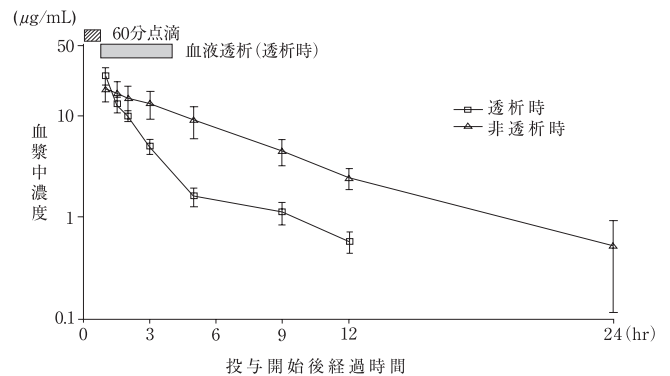


図3 血液透析患者における単回点滴静注後の血漿中濃度

表3 血液透析患者における薬物動態パラメータ

	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC (µg·hr/mL)
透析時	24.8±4.7	1.0±0.0	3.33±0.91	52.7±8.7
非透析時	19.0±4.7	1.2±0.4	3.92±1.09	120±29

(Mean ± S. D., n = 5)

【臨床成績】

(1)疾患別臨床効果^{3,7-10)}

国内で実施された臨床試験のうち本剤の適応疾患296例についての疾患別臨床成績の概要は次のとおりである。

表4 疾患別臨床効果

疾患名		有効率(有効以上)	
		例数	%
敗血症		24/26	92.3
呼吸器感染症	肺炎、肺膿瘍	58/63	92.1
	慢性呼吸器病変の二次感染	51/55	92.7
尿路感染症	複雑性膀胱炎	75/81	92.6
	腎盂腎炎	38/44	86.4
腹腔内感染症	腹膜炎	15/17	88.2
婦人科領域感染症	子宮旁結合織炎	10/10	100
合計		271/296	91.6

【有効成分に関する理化学的知見】

性状：ピアベネムは白色～微黄白色の結晶性の粉末である。本品はギ酸に極めて溶けやすく、水にやや溶けにくく、メタノール、エタノール(99.5)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

一般名：ピアベネム Biapenem

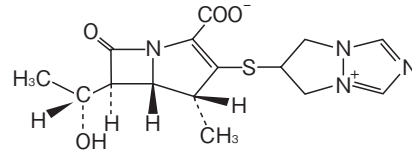
略号：BIPM

化学名：(-)-6-[(4R, 5S, 6S)-2-carboxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-3-yl]thio-6, 7-dihydro-5H-pyrazolo[1, 2-a][1, 2, 4]triazol-4-ium hydroxide inner salt

分子式：C₁₅H₁₈N₄O₄S

分子量：350.39

構造式：



融点(分解)：200℃付近からわずかに褐色味を帯び始め、218℃で黒褐色となり、明確な融点を示さなかった。

【取扱い上の注意】

- (1)製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。
- (2)次の場合には使用しないこと。
 - 1)外袋が破損しているときや溶解液が漏出しているとき。
 - 2)隔壁の開通前に抗生物質が溶解しているとき。
 - 3)抗生物質が変色しているときや、薬剤溶解前に溶解液が着色しているとき。
- (3)容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

【包装】

1キット中 300mg(力価)含有 10キット

【主要文献】

- 1) 中島光好ほか：薬理と治療, 22(4)：1879, 1994
- 2) 関野久之ほか：基礎と臨床, 30(12)：3265, 1996
- 3) 原 耕平ほか：Jpn. J. Antibiot., 52(11)：629, 1999
- 4) 各種感染症に対するbiapenemの臨床的検討(腎機能障害患者における血漿中濃度)(社内資料)
- 5) 青木信樹ほか：Chemotherapy, 42(S-4)：350, 1994
- 6) Nagashima, S., et al.：J. Antimicrob. Chemother., 46(5)：839, 2000
- 7) 松本文夫ほか：日本化学療法学会雑誌, 48(1)：34, 2000
- 8) 河田幸道ほか：日本化学療法学会雑誌, 47(12)：852, 1999
- 9) 松本文夫ほか：日本化学療法学会雑誌, 48(1)：45, 2000
- 10) 河田幸道ほか：日本化学療法学会雑誌, 48(3)：218, 2000

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16
フリーダイヤル(0120)093-396 電話(03)3273-3539
FAX(03)3272-2438

(2)細菌学的効果

表5 原因菌別細菌学的効果

菌名		消失率	
		株数	%
ブドウ球菌属	黄色ブドウ球菌	17/22	77.3
	表皮ブドウ球菌	13/15	86.7
	コアグララーゼ陰性ブドウ球菌	18/18	100
レンサ球菌属		46/46	100
肺炎球菌		25/25	100
腸球菌属	エンテロコッカス・フェカーリス	39/47	83.0
	エンテロコッカス・アビウム	4/4	-
	他の腸球菌	1/1	-
モラクセラ属		6/6	100
大腸菌		63/67	94.0
シトロバクター属		7/7	100
クレブシエラ属		18/18	100
エンテロバクター属		14/15	93.3
セラチア属		12/12	100
プロテウス属		7/8	87.5
インフルエンザ菌		16/21	76.2
緑膿菌		40/55	72.7
アシネトバクター属		3/3	-
ペプトストレプトコッカス属		14/14	100
バクテロイデス属		22/22	100
プレボテラ属		23/24	95.8
フソバクテリウム属		8/9	88.9

【薬効薬理】

(1)抗菌作用(in vitro)

ピアベネムは好気性グラム陽性菌・陰性菌及び嫌気性菌に対し幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示すとともに、イミペネム、メロペネム、セフトジジム、オフロキサシン、ゲンタマイシンに耐性を示す*P. aeruginosa*に対しても強い抗菌力を示す。抗菌作用は殺菌的であり、特に*P. aeruginosa*、*B. fragilis*にはイミペネムと同等以上の強い殺菌作用を示す。また、ヒト腎デヒドロペプチダーゼ-I(DHP-I)に対しメロペネムよりも安定である。

(2)マウス実験的感染症に対する治療効果

ピアベネムはマウスにおける各種細菌による腹腔内感染、*E. coli*、*P. aeruginosa*による混合腹腔内感染、*P. aeruginosa*白血球減少症感染、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa*及びペニシリン耐性*S. pneumoniae*呼吸器感染並びに*E. coli*、*P. aeruginosa*尿路感染に対してイミペネムと同等以上の効果を示す。

(3)作用機序

作用機序は細菌の細胞壁合成(ムレイン架橋形成)障害である。MSSAではペニシリン結合蛋白(PBP)のうちPBP1、4に、また、*E. coli*並びに*P. aeruginosa*ではPBP2、4に対し特に親和性が高い。