

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

カルバペネム系抗生物質製剤

処方箋医薬品

日本薬局方 注射用パニペネム・ベタミプロン

カルベニン[®]点滴用0.25g

カルベニン[®]点滴用0.5g

CARBENIN[®] FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION

剤形	注射剤（凍結乾燥）
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	カルベニン点滴用 0.25g：1 バイアル中にパニペネム（日局）250mg（力価）及びベタミプロン（日局）250mg を含有 カルベニン点滴用 0.5g：1 バイアル中にパニペネム（日局）500mg（力価）及びベタミプロン（日局）500mg を含有
一般名	和名：パニペネム（JAN） ベタミプロン（JAN） 洋名：Panipenem（JAN） Betamipron（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：1993年10月1日 薬価基準収載年月日：1993年11月26日 発売年月日：1993年12月6日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicallibrary-dsc.info

本 IF は 2019 年 3 月改訂（第 14 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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://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 版、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	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	10
II. 名称に関する項目	3	12. 混入する可能性のある夾雑物	10
1. 販売名	3	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	11
(1) 和 名	3	14. その他	11
(2) 洋 名	3	V. 治療に関する項目	12
(3) 名称の由来	3	1. 効能又は効果	12
2. 一般名	3	2. 用法及び用量	12
(1) 和 名 (命名法)	3	3. 臨床成績	13
(2) 洋 名 (命名法)	3	(1) 臨床データパッケージ	13
(3) ステム	3	(2) 臨床効果	13
3. 構造式又は示性式	3	(3) 臨床薬理試験	19
4. 分子式及び分子量	3	(4) 探索的試験	20
5. 化学名 (命名法)	4	(5) 検証的試験	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1) 無作為化並行用量反応試験	20
7. CAS登録番号	4	2) 比較試験	20
III. 有効成分に関する項目	5	3) 安全性試験	20
1. 物理化学的性質	5	4) 患者・病態別試験	20
(1) 外観・性状	5	(6) 治療的使用	20
(2) 溶解性	5	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)	20
(3) 吸湿性	5	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	21
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	6	VI. 薬効薬理に関する項目	22
(5) 酸塩基解離定数	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
(6) 分配係数	6	2. 薬理作用	22
(7) その他の主な示性値	6	(1) 作用部位・作用機序	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	26
3. 有効成分の確認試験法	7	(3) 作用発現時間・持続時間	33
4. 有効成分の定量法	7	VII. 薬物動態に関する項目	34
IV. 製剤に関する項目	8	1. 血中濃度の推移・測定法	34
1. 剤 形	8	(1) 治療上有効な血中濃度	34
(1) 剤形の区別、外観及び性状	8	(2) 最高血中濃度到達時間	34
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	8	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	34
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	8	(4) 中毒域	38
2. 製剤の組成	8	(5) 食事・併用薬の影響	38
(1) 有効成分(活性成分)の含量	8	(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	38
(2) 添加物	8	2. 薬物速度論的パラメータ	38
(3) 電解質の濃度	8	(1) 解析方法	38
(4) 添付溶解液の組成及び容量	8	(2) 吸収速度定数	38
(5) その他	8	(3) バイオアベイラビリティ	38
3. 注射剤の調製法	8	(4) 消失速度定数	38
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	(5) クリアランス	39
5. 製剤の各種条件下における安定性	9	(6) 分布容積	39
6. 溶解後の安定性	9		
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10		
8. 生物学的試験法	10		

(7) 血漿蛋白結合率	39	13. 過量投与	63
3. 吸 収	39	14. 適用上の注意	63
4. 分 布	39	15. その他の注意	63
(1) 血液－脳関門通過性	39	16. その他	63
(2) 血液－胎盤関門通過性	39		
(3) 乳汁への移行性	40	IX. 非臨床試験に関する項目	64
(4) 髄液への移行性	40	1. 薬理試験	64
(5) その他の組織への移行性	42	(1) 薬効薬理試験	64
5. 代 謝	47	(2) 副次的薬理試験	64
(1) 代謝部位及び代謝経路	47	(3) 安全性薬理試験	64
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	48	(4) その他の薬理試験	65
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	48	2. 毒性試験	65
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	48	(1) 単回投与毒性試験	65
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	48	(2) 反復投与毒性試験	65
6. 排 泄	48	(3) 生殖発生毒性試験	65
(1) 排泄部位及び経路	48	(4) その他の特殊毒性	66
(2) 排泄率	48		
(3) 排泄速度	49	X. 管理的事項に関する項目	67
7. トランスポーターに関する情報	51	1. 規制区分	67
8. 透析等による除去率	51	2. 有効期間又は使用期限	67
		3. 貯法・保存条件	67
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	52	4. 薬剤取扱い上の注意点	67
1. 警告内容とその理由	52	5. 承認条件等	67
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	52	6. 包 装	67
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	52	7. 容器の材質	67
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	52	8. 同一成分・同効薬	68
5. 慎重投与と内容とその理由	52	9. 国際誕生年月日	68
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	53	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	68
7. 相互作用	53	11. 薬価基準収載年月日	68
(1) 併用禁忌とその理由	53	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	68
(2) 併用注意とその理由	53	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	68
8. 副作用	53	14. 再審査期間	68
(1) 副作用の概要	53	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	68
(2) 重大な副作用と初期症状	54	16. 各種コード	68
(3) その他の副作用	55	17. 保険給付上の注意	68
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	56		
(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	60	XI. 文 献	69
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	61	1. 引用文献	69
9. 高齢者への投与	62	2. その他の参考文献	70
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	62	XII. 参考資料	71
11. 小児等への投与	62	1. 主な外国での発売状況	71
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	63	2. 海外における臨床支援情報	71
		XIII. 備 考	72
		その他の関連資料	72

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤（パニペネム/ベタミプロン：PAPM/BP）は、三共株式会社（現：第一三共株式会社）で開発されたカルバペネム系抗生物質パニペネム及び有機アニオン輸送系阻害剤ベタミプロンを等量配合した注射用抗生物質製剤である。

1) パニペネム（Panipenem：PAPM）の開発の経緯

注射用抗生物質の研究開発にあたり、 β -ラクタマーゼに安定で抗菌力が強く、抗菌スペクトルの広いカルバペネム系化合物に着目し、ペネム系化合物の研究で得られた構造活性相関の知見に基づき、カルバペネム系化合物の誘導体を合成した結果、ピロリジニルチオ基の1位にアセトイミドイル基を導入した化合物としてパニペネムを見出した。

2) ベタミプロン（Betamipron）の開発の経緯

抗生物質はアミノグリコシド系に限らず、セフェム系などの β -ラクタム系抗生物質の多くで腎毒性が知られていることから、パニペネムについてもウサギに単回静注投与して腎毒性を検討したところ、パニペネムの腎毒性はセフェム系抗生物質の中では腎毒性が強いセファロリジン（CER）や類薬のイミペネム（IPM）よりやや弱いものの、イミペネム/シラスタチン（IPM/CS）より強いという結果が得られた。そこで、パニペネムの腎毒性軽減作用を有する化合物の探索研究を行った。

イミペネムの腎臓への移行はペニシリン系、セフェム系抗生物質同様、有機アニオン輸送系やジペプチド輸送系を介するといわれており、パニペネムの場合にも同様の系を介して腎臓へ移行すると推察された。これら輸送系にパニペネムより親和性の高い化合物を共存させればパニペネムの腎毒性を軽減できるとの考えに基づき、スクリーニングを行った結果、アミノ酸のアミノ基をアシル化した化合物、特に一連のベンゾイルアミノ酸がパニペネムの腎毒性を著明に軽減することを見出し、これらの化合物の中から安全性が高く、特記すべき一般薬理作用を示さないベタミプロンを選定した。

3) パニペネム/ベタミプロンの開発の経緯

動物実験によりベタミプロンのパニペネム腎毒性軽減作用を検討した結果、いずれの用量でもベタミプロンをパニペネムの等量以上配合することにより、パニペネムの腎皮質への取り込みを抑制し、腎毒性を著明に軽減した。そこで、パニペネム：ベタミプロンの配合比を1：1に設定し本剤の開発を進め、1993年10月承認を得た。

2004年3月には、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、との審査結果を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) グラム陽性・陰性、嫌気性菌を問わずバランスの良いすぐれた抗菌力を示す（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (2) 溶菌作用が早く、定常期初期にも強い殺菌作用を示す（*in vitro*）。
- (3) 緑膿菌に対してもすぐれた *in vivo* 効果を示す（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (4) 他剤無効例を含む各種感染症にすぐれた臨床効果と細菌学的効果を有する。
- (5) 副作用（臨床検査値異常を含む）は総症例 20,258 例中 2,119 例（10.46%）に認められた。その主なものは、ALT（GPT）上昇（3.24%）、AST（GOT）上昇（2.97%）、好酸球増多（1.13%）、ALP 上昇（0.98%）、 γ -GTP 上昇（0.86%）、LDH 上昇（0.82%）等であった。 [再審査終了時]
また、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性腎障害、痙攣、意識障害、偽膜性大腸炎、肝障害、無顆粒球症、汎血球減少症、溶血性貧血、間質性肺炎、

I. 概要に関する項目

PIE 症候群が、さらに他のカルバペネム系抗生物質で、血栓性静脈炎が報告されている（「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）」に関する項目」参照）。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

カルベニン[®]点滴用 0.25gカルベニン[®]点滴用 0.5g

(2)洋名

CARBENIN[®] FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION 0.25gCARBENIN[®] FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION 0.5g

(3)名称の由来

Carbapenem 系抗生物質であることに由来する。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

パニペネム (JAN)

ベタミプロン (JAN)

(2)洋名(命名法)

Panipenem (JAN)

Betamipron (JAN)

(3)ステム

パニペネム :

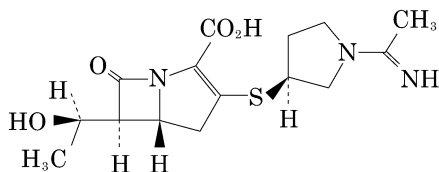
5員環を修飾したペニシラン酸誘導体抗生物質 : -penem

ベタミプロン :

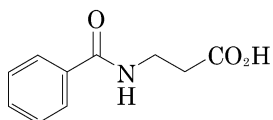
不明

3. 構造式又は示性式

パニペネム :



ベタミプロン :



4. 分子式及び分子量

パニペネム

分子式 : C₁₅H₂₁N₃O₄S

分子量 : 339.41

II. 名称に関する項目

ベタミプロン

分子式 : $C_{10}H_{11}NO_3$

分子量 : 193.20

5. 化学名 (命名法)

パニペネム : (5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-Hydroxyethyl]-3-[(3*S*)-1-(1-iminoethyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-7-oxo-1-azabicyclo [3.2.0] hept-2-ene-2-carboxylic acid(IUPAC)

ベタミプロン : 3-Benzoylaminopropanoic acid

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

パニペネム : 治験番号 : CS-533、略号 : PAPM

ベタミプロン : 治験番号 : CS-443、略号 : BP

カルベニン : 治験番号 : CS-976、略号 : PAPM/BP

7. CAS 登録番号

パニペネム : 87726-17-8

ベタミプロン : 3440-28-6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

パニペネム：白色～淡黄色の粉末又は塊である。

ベタミプロン：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

パニペネム：

水に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

溶 媒	1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日局表現
水	0.8	極めて溶けやすい
メタノール	1.7	溶けやすい
エタノール (99.5)	310	溶けにくい
アセトン	20000 以上	ほとんど溶けない
アセトニトリル	20000 以上	ほとんど溶けない
酢酸エチル	20000 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	20000 以上	ほとんど溶けない
ヘキサン	20000 以上	ほとんど溶けない

(20℃日局通則)

ベタミプロン：

メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水に溶けにくい。

水酸化ナトリウム試液に溶ける。

溶 媒	1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日局表現
水酸化ナトリウム試液	4.7	溶けやすい
メタノール	5.8	溶けやすい
エタノール (99.5)	13.4	やや溶けやすい
酢酸 (100)	16.2	やや溶けやすい
アセトン	35	やや溶けにくい
1,4-ジオキサン	53	やや溶けにくい
アセトニトリル	141	溶けにくい
水	198	溶けにくい
酢酸エチル	216	溶けにくい
ジエチルエーテル	864	溶けにくい
ヘキサン	20000 以上	ほとんど溶けない

(20℃日局通則)

(3) 吸湿性

パニペネム：吸湿性である。湿気によって潮解する。

ベタミプロン：吸湿性はない。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(4)融点（分解点）、沸点、凝固点

パニペネム：

融点：明確な融点の測定は不可能。

分解点：約 200℃（示差走査熱量分析）

ベタミプロン：

融点：132～135℃

(5)酸塩基解離定数

パニペネム：pKa₁ 約 3.3

pKa₂ 約 10.9

ベタミプロン：pKa 4.4

(6)分配係数

パニペネム：

フラスコ振とう法による本品の水とオクタノールの分配係数 logPow (Pow=オクタノール相の濃度/水相の濃度) は-2 以下であり、水相にほとんど分配し、オクタノール相には分配しない。

ベタミプロン：

pH	2.0	4.5	7.0
分配係数 (log Pow) 注)	0.71	0.27	-1.3

(フラスコ振とう法)

注) Pow=オクタノール相のベタミプロン濃度/水相のベタミプロン濃度

(7)その他の主な示性値

パニペネム：

施光度 $[\alpha]_D^{20}$: +55～+65°

(脱水及び脱溶媒物に換算したものの 0.1g、pH7.0 の 0.1mol/L 3-(N-モルホリノ) プロパンスルホン酸緩衝液、10mL、100mm)

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (298nm) : 280～310

(脱水及び脱溶媒物に換算したものの 0.05g、pH7.0 の 0.02mol/L 3-(N-モルホリノ) プロパンスルホン酸緩衝液、2500mL)

pH 本品 0.5g を水 10mL に溶かした液の pH は 4.5～6.5 である。

ベタミプロン：

pH 3.0～3.4 (1→400) (日局一般試験法「pH 測定法」)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

パニペネム：

(1)長期保存試験及び加速試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
-10℃	30 ヶ月	高密度ポリエチレン製袋/ガラス瓶	安定
5℃/75%RH	6 ヶ月	高密度ポリエチレン製袋/ガラス瓶	外観変化 (微帯黄白色→帯黄白色) 力価の低下 (2～4%) 分解物の増加 (0.3%)

(2) 苛酷試験

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
30℃	3 ヶ月	ガラス瓶	外観変化 (微帯黄白色→微黄白色) 力価の低下 (8%) 分解物の増加 (5.3%)
5℃/33%RH	56 時間	曝気ガラス瓶	含湿度の増加 (5.1%)
5℃/57%RH	56 時間	曝気ガラス瓶	含湿度の増加 (9.4%)
5℃/75%RH	56 時間	曝気ガラス瓶	外観変化 (微帯黄白色→帯褐黄色) 力価の低下 (31%) 分解物の増加 (21.2%) 含湿度の増加 (12.5%)
室内散光下	180万 lx・hr	ガラス製バイアル瓶	安定
近紫外線蛍光灯下	24 時間	ガラス製バイアル瓶	安定

ベタミプロン：

(1) 長期保存試験及び加速試験

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
25℃	30 ヶ月	高密度ポリエチレン 製袋/ガラス瓶	安定
40℃/75%RH	6 ヶ月	高密度ポリエチレン 製袋/ガラス瓶	安定

(2) 苛酷試験

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
50℃	3 ヶ月	ガラス瓶	安定
40℃/32%RH 40℃/53%RH 40℃/75%RH	6 ヶ月	曝気ガラス瓶	安定
室内散光下	180万 lx・hr	ポリ塩化ビニリデン 製フィルム	安定
近紫外線蛍光灯下	24 時間	ポリ塩化ビニリデン 製フィルム	安定

3. 有効成分の確認試験法

パニペネム：日局「パニペネム」による

ベタミプロン：日局「ベタミプロン」による

4. 有効成分の定量法

パニペネム：日局「パニペネム」による

ベタミプロン：日局「ベタミプロン」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

剤形：用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤（バイアル）

販売名	1 バイアル中の有効成分	添加物	pH ^{注)}	浸透圧比 (生理食塩液対比) ^{注)}	外 観
カルベニン点滴用 0.25g	パニペネム（日局）250mg（力価）、 ベタミプロン（日局）250mg	塩化ナトリウム、 pH 調節剤	5.8～7.8	約 1	上層：微帯黄白色～ 淡黄色の塊又は粉 末を含む塊 下層：白色の塊又は 粉末を含む塊
カルベニン点滴用 0.5g	パニペネム（日局）500mg（力価）、 ベタミプロン（日局）500mg				

潮解性である。

注) 本剤 1 バイアルを生理食塩液 100mL に溶解時

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(2) 添加物

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(3) 電解質の濃度

カルベニン点滴用 0.25g 1 バイアル：Na⁺ 2.24mEq、Cl⁻ 0.86mEq

カルベニン点滴用 0.5g 1 バイアル：Na⁺ 4.47mEq、Cl⁻ 1.71mEq

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

カルベニン点滴用 0.25g 及び 0.5g を通常 100mL 以上の生理食塩液、5%ブドウ糖注射液等に溶解する。ただし、注射用水は溶液が等張とならないので使用しないこと。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1)長期保存試験

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
カルベニン点滴用 0.25g	25°C/60%RH	24 ヶ月	バイアル・箱	安定
カルベニン点滴用 0.5g	25°C/60%RH	24 ヶ月	バイアル・箱	安定

試験項目：外観、pH、溶状、水分、含量（パニペネム、ベタミプロン）

(2)加速試験（0.25g 1バイアルを使用）

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40°C/75%RH	6 ヶ月	ガラス製 バイアル瓶	パニペネム力価の低下（1～4%） 分解物の増加（1～2%） pHの低下（0.7～0.8）

(3)苛酷試験（0.25g 1バイアルを使用）

保存条件	保存期間	保存形態	結果
50°C	3 ヶ月	ガラス製 バイアル瓶	外観変化 分解物の増加（1～3%） パニペネム力価の低下（5～8%） pHの低下（0.6）
25°C/33%RH	12 時間	曝気ガラス瓶	pHの低下（0.5） 含湿度の増加（約4%）
25°C/53%RH	12 時間	曝気ガラス瓶	pHの低下（0.3） 含湿度の増加（約6%）
25°C/75%RH	12 時間	曝気ガラス瓶	外観変化 溶状の変化 パニペネム力価の低下（24～32%） ベタミプロン含量の低下（3～4%） 分解物の増加（11～12%） pHの低下（1.1） 含湿度の増加（約8%）
室内散光下	180万 lx・hr	ガラス製 バイアル瓶	変化なし
近紫外線 蛍光灯下	24 時間	ガラス製 バイアル瓶	変化なし

6. 溶解後の安定性

(1)カルベニン点滴用 0.25g（1バイアルを使用）

（25°C、室内散光下）

	試験項目	配合薬品の配合前の状況	結果（変化）				
			直後	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
生理食塩液 (100mL)	着色	無色	—	—	—	—	++
	沈・濁	—	—	—	—	—	—
	pH	6.6	7.1	6.9	6.5	6.3	5.6
	含量	パニペネム	—	100	99	99	96
ベタミプロン		—	100	105	106	98	102
5%ブドウ糖注射液 (100mL)	着色	無色	—	—	—	—	+
	沈・濁	—	—	—	—	—	—
	pH	4.4	6.8	6.6	6.4	6.3	5.7
	含量	パニペネム	—	100	98	99	95
ベタミプロン		—	100	100	100	98	97

IV. 製剤に関する項目

(2)カルベニン点滴用 0.5g (1 バイアルを使用)

(25°C、室内散光下)

	試験項目	配合薬品の配合前の状況	結 果 (変化)				
			直後	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
生理食塩液 (100mL)	着 色	無 色	—	—	—	—	++
	沈・濁	—	—	—	—	—	—
	pH	6.6	7.1	6.9	6.6	6.4	5.7
	含量	パニペネム		100	100	97	97
ベタミプロン			100	105	101	99	102
5%ブドウ糖注射液 (100mL)	着 色	無 色	—	—	—	—	+++
	沈・濁	—	—	—	—	—	—
	pH	4.4	6.9	6.8	6.5	6.4	5.8
	含量	パニペネム		100	99	96	96
ベタミプロン			100	104	96	95	100

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

「XIII.備考 カルベニンの配合変化」参照

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

日局「注射用パニペネム・ベタミプロン」による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「注射用パニペネム・ベタミプロン」による

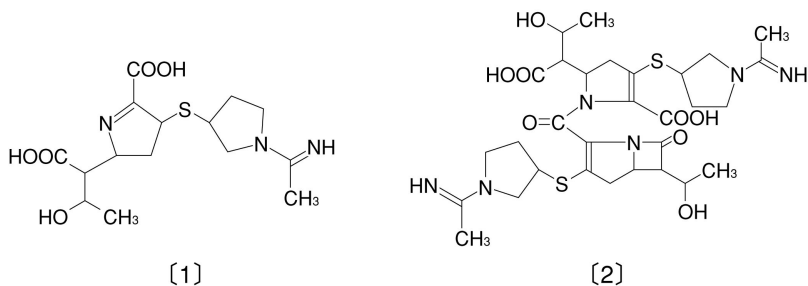
11. 力 価

カルベニン点滴用 0.25g 及び 0.5g は、それぞれパニペネム 250mg (力価) 及び 500mg (力価) を含有する。パニペネムの力価は、パニペネム (C₁₅H₂₁N₃O₄S) 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

類縁物質

開裂体 [1] や二量体 [2] などが類縁物質として混入することが予想される。



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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<適応菌種>

パニペナ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、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属

<適応症>

敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、骨髄炎、関節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼窩感染、眼内炎（全眼球炎を含む）、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎

<効能・効果に関連する使用上の注意>

咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

〔記載理由〕

咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、感染性腸炎又は副鼻腔炎のいずれかの効能・効果を有する抗微生物薬に共通の注意である。（平成30年3月27日付薬生安発0327第1号）

2. 用法及び用量

成人には通常、パニペナムとして1日1g（力価）を2回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。

なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症又は難治性感染症には、1日2g（力価）まで増量し2回に分割し投与することができる。ただし、成人に1回1g（力価）投与する場合は60分以上かけて投与すること。

小児には通常、パニペナムとして1日30～60mg（力価）/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。

なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症又は難治性感染症には、1日100mg（力価）/kgまで増量し3～4回に分割して投与できる。ただし、投与量の上限は1日2g（力価）までとする。

<注射液の調製法>

カルベニン点滴用0.25g及び0.5gを通常100mL以上の生理食塩液、5%ブドウ糖注射液等に溶解する。ただし、注射用水は溶液が等張とならないので使用しないこと。

<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、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

〔耐性菌の発現等を防ぐため。〕

〔記載理由〕

細菌性感染症を効能・効果とする抗菌性物質製剤に共通の注意（平成5年1月19日付薬安第5号）

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床効果²⁾

国内で実施された臨床試験（二重盲検比較試験を含む）中、本剤の承認適応症例を対象とした臨床成績の概要は下表の通りであり、その総有効率は84.3%（1,761/2,089）であった。

また、細菌性肺炎、慢性気道感染症、複雑性尿路感染症を対象とした比較試験の結果有用性が認められた。

疾患名	有効率（有効以上）
敗血症、感染性心内膜炎	44/69 （63.8%）
浅在性化膿性疾患	40/47 （85.1%）
外科・整形外科領域感染症	113/151 （74.8%）
呼吸器感染症	809/932 （86.8%）
尿路感染症（小児）	49/49 （100.0%）
尿路感染症（成人）	293/360 （81.4%）
肝・胆道感染症	36/46 （78.3%）
腹膜炎、腹腔内膿瘍	109/122 （89.3%）
婦人科領域感染症	137/144 （95.1%）
髄膜炎	3/3 （100.0%）
眼科領域感染症	8/8 （100.0%）
耳鼻科領域感染症	77/104 （74.0%）
歯科・口腔外科領域感染症	43/54 （79.6%）

1) 疾患別臨床効果

①成人に対する効果

成人 1,750 例における有効症例は 1,435 例で、有効率は 82.0%であった²⁾。

疾患名	有効症例/症例	有効率 (%)
敗血症	36/60	60
感染性心内膜炎	1/1	
敗血症・感染性心内膜炎	37/61	60.7
深在性皮膚感染症	22/26	84.6
リンパ管・リンパ節炎	2/2	
浅在性化膿性疾患	24/28	85.7
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	41/62	68.1
肛門周囲膿瘍	18/18	100
骨髓炎	37/51	72.5
関節炎	14/17	82.4
外科・整形外科領域感染症	110/148	74.3
咽頭・喉頭炎	5/6	
扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）	111/121	91.7
急性気管支炎	12/16	75.0
肺炎	274/331	82.8
肺膿瘍	17/22	77.3
膿胸	3/6	
慢性呼吸器病変の二次感染	157/192	81.8
呼吸器感染症	579/694	83.4
膀胱炎	186/233	79.8
腎盂腎炎	83/102	81.4
前立腺炎（急性症、慢性症）	10/10	100
精巣上体炎（副睾丸炎）	14/15	93.3
尿路感染症	293/360	81.4
胆嚢炎	17/19	89.5
胆管炎	12/18	66.7
肝膿瘍	6/8	
肝・胆道感染症	35/45	77.8
腹膜炎	106/118	89.8
腹腔内膿瘍	2/2	
腹膜炎・腹腔内膿瘍	108/120	90.0
バルトリン腺炎	13/13	100
子宮内感染	59/62	95.2
子宮付属器炎	42/44	95.5
子宮旁結合織炎	23/25	92.0
婦人科領域感染症	137/144	95.1
眼窩感染	2/2	
眼内炎（全眼球炎を含む）	5/5	
眼科領域感染症	7/7	
中耳炎	35/51	68.6
副鼻腔炎	15/24	62.5
化膿性唾液腺炎	12/14	85.7
耳鼻科領域感染症	62/89	69.7
顎骨周辺の蜂巣炎	25/32	78.1
顎炎	18/22	81.8
歯科・口腔外科領域感染症	43/54	79.6
総合計	1,435/1,750	82.0

②小児に対する効果

小児 339 例における有効症例は 326 例であり、有効率は 96.2%であった²⁾。

疾患名	有効症例/症例	有効率 (%)
敗血症	7/8	
深在性皮膚感染症	9/10	90.0
リンパ管・リンパ節炎	7/9	
浅在性化膿性疾患	16/19	84.2
骨髓炎	1/1	
咽頭・喉頭炎	2/3	
扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)	25/25	100
急性気管支炎	16/16	100
肺炎	187/193	96.9
肺膿瘍	0/1	
呼吸器感染症	230/238	96.6
尿路感染症	49/49	100
胆管炎	1/1	
腹膜炎	1/2	
肛門周囲膿瘍	2/2	
化膿性髄膜炎	3/3	
眼窩感染	1/1	
中耳炎	13/13	100
化膿性唾液腺炎	2/2	
耳鼻科領域感染症	15/15	100
総合計	326/339	96.2

2) 起炎菌別臨床効果

①成人での検討

起炎菌が適応菌種である成人 1,491 例に対する有効率は、82.5%であった²⁾。

菌名	有効症例/症例	有効率 (%)
黄色ブドウ球菌	100/131	76.3
MRSA	20/32	62.5
表皮ブドウ球菌	73/79	92.4
その他のブドウ球菌属	54/63	85.7
ブドウ球菌属	247/305	81.0
レンサ球菌属	124/134	92.5
肺炎球菌	73/76	96.1
腸球菌	119/148	80.4
その他の腸球菌属	31/40	77.5
腸球菌属	150/188	79.8
グラム陽性菌 合計	594/703	84.5
モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス	25/29	86.2
大腸菌	137/149	91.9
シトロバクター属	18/20	90.0
肺炎桿菌	41/48	85.4
その他のクレブシエラ属	16/16	100
クレブシエラ属	57/64	89.1
エンテロバクター属	45/53	84.9
セラチア属	31/39	79.5
プロテウス・ミラビリス	16/16	100
プロテウス・ブルガリス	8/9	
プロテウス属	24/25	96.0
モルガネラ・モルガニー	14/17	82.4
プロビデンシア属	4/6	
インフルエンザ菌	63/71	88.7
シュードモナス属、バークホルデリア・セパシア	15/24	62.5
緑膿菌	99/173	57.2
グラム陰性菌 合計	532/670	79.4
ペプトストレプトコッカス属	32/37	86.5
バクテロイデス・フラジリス	32/36	88.9
その他のバクテロイデス属	40/45	88.9
バクテロイデス属、プレボテラ属	72/81	88.9
嫌気性菌 合計	104/118	88.1
総合計	1,230/1,491	82.5

②小児での検討

起炎菌が適応菌種である小児 213 症例に対する有効率は、97.2%であった²⁾。

菌名		有効症例/症例	有効率 (%)	
グラム陽性菌	黄色ブドウ球菌	18/20	90.0	
	MRSA	3/4		
	表皮ブドウ球菌	1/1		
	ブドウ球菌属	22/25	88.0	
	レンサ球菌属	10/10	100	
	肺炎球菌	42/42	100	
	腸球菌	2/2		
	グラム陽性菌 合計	76/79	96.2	
	グラム陰性菌	モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス	15/15	100
		大腸菌	40/40	100
シトロバクター属		1/1		
肺炎桿菌		5/5		
クレブシエラ属		5/5		
エンテロバクター属		1/1		
プロテウス・ミラビリス		1/1		
プロテウス・ブルガリス		1/1		
プロテウス属		1/1		
緑膿菌		4/6		
インフルエンザ菌		63/64	98.4	
グラム陰性菌 合計		131/134	97.8	
総合計		207/213	97.2	

3) 起炎菌別細菌学的効果

①成人での検討

成人症例における起炎菌別の菌消失率は、グラム陽性菌で85.2%、グラム陰性菌で79.2%、嫌気性菌で88.9%であった²⁾。

菌名	菌消失症例/症例	菌消失率(%)
黄色ブドウ球菌	97/130	74.6
MRSA	19/32	59.4
表皮ブドウ球菌	68/77	88.3
その他のブドウ球菌属	58/62	93.5
ブドウ球菌属	242/301	80.4
レンサ球菌属	131/133	98.5
肺炎球菌	75/76	98.7
腸球菌	119/149	79.9
その他の腸球菌属	28/39	71.8
腸球菌属	147/188	78.2
グラム陽性菌 合計	595/698	85.2
モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス	28/29	96.6
大腸菌	137/145	94.5
シトロバクター属	17/20	85.0
肺炎桿菌	38/48	79.2
その他のクレブシエラ属	16/16	100
クレブシエラ属	54/64	84.4
エンテロバクター属	45/52	86.5
セラチア属	32/39	82.1
プロテウス・ミラビリス	14/16	87.5
プロテウス・ブルガリス	8/9	
プロテウス属	22/25	88.0
モルガネラ・モルガニー	15/17	88.2
プロビデンシア属	5/6	
インフルエンザ菌	65/71	91.5
シュードモナス属、バークホルデリア・セバシア	21/24	87.5
緑膿菌	86/173	49.7
グラム陰性菌 合計	527/665	79.2
ペプトストレプトコッカス属	34/37	91.9
バクテロイデス・フラジリス	30/35	85.7
その他のバクテロイデス属	40/45	88.9
バクテロイデス属、プレボテラ属	70/80	87.5
嫌気性菌 合計	104/117	88.9
総合計	1,226/1,480	82.8

②小児での検討

小児における起炎菌別の菌消失率は、グラム陽性菌で 93.7%、グラム陰性菌で 89.6%であった²⁾。

菌名		菌消失症例/症例	菌消失率(%)	
グラム陽性菌	黄色ブドウ球菌	17/20	85.0	
	MRSA	3/4		
	表皮ブドウ球菌	1/1		
	ブドウ球菌属	21/25	84.0	
	レンサ球菌属	10/10	100	
	肺炎球菌	41/42	97.6	
	腸球菌	2/2		
グラム陽性菌 合計		74/79	93.7	
グラム陰性菌	モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス	14/15	93.3	
	大腸菌	39/40	97.5	
	シトロバクター属	1/1		
	肺炎桿菌	5/5		
	クレブシエラ属	5/5		
	エンテロバクター属	1/1		
	プロテウス・ミラビリス	1/1		
	プロテウス・ブルガリス	1/1		
	プロテウス属	2/2		
	緑膿菌	2/6		
	インフルエンザ菌	56/64	87.5	
	グラム陰性菌 合計		120/134	89.6
	総合計		194/213	91.1

(3)臨床薬理試験

第 I 相試験^{3~5)}

健康成人に対し、ベタミプロン、パニペネム/ベタミプロンの単回投与試験、パニペネム/ベタミプロンの連続投与試験、乳酸塩含有輸液に溶解した時のパニペネム/ベタミプロンの連続投与試験を実施し、問診、理学検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査にて安全性、吸収・排泄・代謝の成績を検討した。

なお、パニペネムの単回投与試験は被験者の腎機能に影響を与える可能性を考慮し実施しなかった。

1) ベタミプロン単回点滴静注投与

健康成人各 3 例に対して、ベタミプロン 250mg、500mg、1000mg を注射用生理食塩水 20mL に溶解し、各 1 回 5 分間で静注投与したが、1000mg の 1 例に軽度の白血球増加を認めた以外の異常は認められなかった。

2) パニペネム/ベタミプロン単回静注投与

健康成人に対し、パニペネム/ベタミプロン 125mg を 2 例に、250mg を 5 例に、500mg を 5 例に、750mg を 4 例に、1000mg を 5 例に、注射用生理食塩水 100mL に溶解して 60 分間 (750mg は 30 分間) で点滴静注にて単回投与したが、全例に異常は認められなかった。

3) パニペネム/ベタミプロン連続点滴静注投与

健康成人に対し、パニペネム/ベタミプロン 500mg を 5 例に、1000mg を 4 例に注射用生理食塩水 100mL に溶解し 60 分間で点滴静注にて 1 日 2 回、12 時間間隔で各 5 日間投与して検討したところ、500mg 投与群の 1 例に ALT の軽度増加を認めたが、1000mg 投与群では ALT の増加も認められず、他の検査でも異常は認められなかった。

4) パニペネム/ベタミプロン連続点滴静注投与（乳酸塩含有輸液）

健康成人に対し、パニペネム/ベタミプロン 1000mg を 5 例に、乳酸塩含有輸液 200mL に溶解して 60 分間で点滴静注にて 1 日 2 回、12 時間間隔で 5 日間投与したが、全例に異常は認められなかった。

3) 中島光好ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):242-264

4) 中島光好ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):265-288

5) 中島光好ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):289-309

(4)探索的試験

至適用量設定試験^{6,7)}

本剤はグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対し幅広い抗菌力を示し、その強さは IPM（イミペネム）ともほぼ同じであること、健康成人に対する体内動態が IPM/CS（シラスタチン）ともほぼ同じであること及び IPM/CS の成人用量が 1 日 0.5～1.0g であることから、本剤の安全性試験結果も考慮し用量設定試験における用量を 1 日 1.0g に設定し、また動物を用いた毒性試験から本剤の中樞神経系に対する安全性が高いと考えられること及び抗菌薬の適応のガイドラインを参考にして、その上の用量を 1.5g として細菌性肺炎と複雑性尿路感染症を対象に、用量設定試験（対照薬：IPM/CS）を実施し、1 群カルベニン 1.0g/日、2 群カルベニン 1.5g/日、3 群 IPM/CS 1g/日の 3 群間比較（1 群：各約 40 例）で実施した。

その結果、両疾患に対する、臨床効果、細菌学的効果、安全性（臨床検査値異常を含む）で 3 群間に有意差は認められず、本剤 1 日 1.0g が至適との結論を得た。

6) 原 耕平ほか：Chemotherapy 1992;40(3):348-366

7) 熊澤浄一ほか：西日本泌尿器科 1992;54(1):97-112

(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

至適用量試験の成績を基に、第Ⅲ相比較試験（対象疾患：細菌性肺炎、慢性気道感染症、複雑性尿路感染症）を本剤 1g/日と IPM/CS 1g/日で実施した。なお、対象薬の IPM/CS は本剤の唯一の既承認類薬であり、臨床上的有効性、安全性において評価が確立していることから選定し、万有製薬株式会社より提供を受け実施し、その結果本剤の有効性が認められた^{8,9)}。

8) 原 耕平ほか：Chemotherapy 1992;40(4):509-531

9) 熊澤浄一ほか：西日本泌尿器科 1992;54(2):254-271

3) 安全性試験

該当資料なし

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）

使用成績調査

17,872 例を収集し、安全性・有効性に関する検討を実施した。安全性においては、副作用の種類及び発現状況において承認時までの調査と大差なく、副作用発現率においても上昇傾向は認められなかった。承認時にはみられなかったバルプロ酸との相互作用が報告されたが、すでに使用上の注意への追加記載を行っている。15 歳未満の小児に対する使用（安全性解析対象症例 1,060 例）、妊産婦への使用（44 例）、肝機能障害を有する症例（2,719 例）、腎機能障害を有する症例（4,759 例）を抽出し検討を行ったが、特定の副作用の発現頻度が高くなるなどの問題となる傾向は認められなかった。また、妊産婦への使用症例に

関して、分娩及び胎児への影響を確認するため追跡調査を行ったが、調査不能 6 例を除き、本剤と関連して特に問題となる症例はみられなかった。有効性においては、承認時より有効率のやや低下した疾患や菌種もみられ、要因別解析で感染症や全身状態が重篤と思われる症例ほど有効率が下がる傾向がみられたが、承認時と市販後の患者背景の違いが影響しているものと思われ、特に問題となる点は認められなかった。

特別調査

高齢者の呼吸器感染症の安全性・有効性に関する検討を東京地区（収集症例：96 例）及び栃木地区（収集症例：68 例）で実施したが、特に問題はないと考えられた。

まれな疾患のため使用成績調査での収集症例が少なかった眼科領域感染症につき補足のための調査（収集症例：13 例）を実施した。使用成績調査とあわせた市販後調査全体において安全性・有効性についての問題点は認められなかった。

再審査申請直近の臨床分離菌株を収集（収集菌株：3,017 株）し、承認時との感受性の推移を比較検討した。承認時の MIC₈₀ と比較して全体的にほぼ同様の結果が得られ、承認時と変わらない感受性が維持されているものと考えられた。

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

該当しない

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

β-ラクタム系抗生物質（ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系）

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

1) パニペネムは、ペニシリン結合蛋白への高い結合親和性を示し、細菌細胞壁の合成阻害による殺菌作用を示す。

ペニシリン結合蛋白（PBP_s : Penicillin binding proteins）に対する結合親和性

① *S.aureus* の PBP_s への親和性¹⁰⁾

MRSA (*S.aureus* 123-1) のペニシリン結合蛋白（PBP_s）に対するパニペネムの親和性は PBP_s 4、1、3、2、2'の順で高かった。

MRSA 特有の PBP 2'に対して、IPM、CZON（セフゾナム）、FMOX（フロモキシセフ）は、IC₅₀ 値 >100μg/mL で親和性を示さなかったが、パニペネムの IC₅₀ 値は 58μg/mL であった。

また、本菌株からメチシリン感受性突然変異株 (*S.aureus* 123-1-2) を分離した。この株は、PBP 2'を産生せず、どの薬剤に対しても感受性が上昇し、PBP_s への親和性も上昇した。

MRSA (*S. aureus* 123-1) のペニシリン結合蛋白に対する結合親和性

薬 剤	IC ₅₀ (μg/mL)					MIC* (μg/mL)
	PBP 1	PBP 2'	PBP 2	PBP3	PBP4	
パニペネム	0.06	58	0.76	0.23	<0.025	6.25
IPM	0.25	>100	0.32	0.31	0.10	25
CZON	<0.025	>100	<0.025	0.35	0.06	100
FMOX	<0.025	>100	0.09	0.05	<0.025	12.5

MSSA (*S. aureus* 123-1-2) のペニシリン結合蛋白に対する結合親和性

薬 剤	IC ₅₀ (μg/mL)				MIC* (μg/mL)
	PBP 1	PBP 2	PBP3	PBP4	
パニペネム	<0.025	0.05	0.10	<0.025	0.05
IPM	0.04	0.03	0.06	<0.025	0.025
CZON	0.03	0.04	0.30	4.1	0.78
FMOX	<0.025	0.03	<0.025	<0.025	0.39

* 接種菌量 10⁶CFU/mL

② *E.coli* の PBP_s への親和性¹¹⁾

E.coli K-12 のペニシリン結合蛋白（PBP_s）に対するパニペネムの親和性は、PBP_s 2、1A、1Bs の順に良好な親和性を示し、PBP-3 に対しては親和性が低かった。

薬 剤	IC ₅₀ (μg/mL)					
	PBP 1A	PBP 1Bs	PBP 2	PBP 3	PBP 4	PBP 5/6
パニペネム	0.063	0.27	0.061	3.4	2.4	19

③ *P.aeruginosa* の PBP への親和性¹⁰⁾

P.aeruginosa II D 1117 のペニシリン結合蛋白に対するパニペネムの親和性は、*E.coli* と類似のパターンを示したが、PBP 3 に対しても PBP-1A と同様に高い親和性を示した。パニペネムの PBP 2 に対する高い親和性は、カルバペネム特有でセフェム系抗生物質にはみられないものであった。

薬 剤	IC ₅₀ (μg/mL)							MIC* (μg/mL)
	PBP 1A	PBP 1Bs	PBP 2	PBP 3	PBP 4	PBP 5	PBP 6	
パニペネム	0.04	0.15	<0.025	0.05	0.20	0.44	1.9	6.25
IPM	0.03	0.09	<0.025	0.04	0.08	0.16	2.0	1.56
CAZ	0.04	5.4	>100	<0.025	1.5	>100	>100	1.56
PIPC	0.03	1.3	>100	<0.025	3.1	62.5	>100	3.13

* 10⁶CFU/mL

2) 本剤の抗菌活性成分パニペネムは、好気性及び嫌気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌に対して、幅広い抗菌スペクトルを示し、ペニシリン系及びセフェム系抗生物質より強い抗菌力を示した。

① 好気性菌に対する抗菌スペクトル¹²⁾

菌 種	MIC(μg/mL)					
	パニペネム	IPM	LMOX	CAZ	CZON	PIPC
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	0.012	≦0.006	* 3.13	3.13	0.39	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> 507 (MRSA)	0.10	0.05	* 25	50	3.13	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IID866	0.025	0.012	* 6.25	3.13	0.20	0.78
<i>Staphylococcus hominis</i> 0881	0.025	0.012	* 12.5	12.5	0.39	0.78
<i>Staphylococcus warneri</i> 0898	0.012	0.012	* 6.25	6.25	0.39	0.39
<i>Staphylococcus xylosus</i> 0909	0.05	0.05	* 6.25	12.5	1.56	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> 2499**	≦0.006	≦0.006	* 1.56	0.10	≦0.006	0.05
<i>Streptococcus agalactiae</i> 2323**	0.012	0.012	* 6.25	0.39	0.025	0.20
<i>Streptococcus mitis</i> 4332**	0.05	0.10	* 12.5	6.25	0.20	1.56
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 2523**	≦0.006	≦0.006	* ≦0.006	≦0.006	≦0.006	≦0.006
<i>Enterococcus faecalis</i> NCTC 775	0.78	0.78	* >100	25	1.56	1.56
<i>Listeria monocytogenes</i> 5270	* 0.05	* 0.05	* 100	* >100	* 25	* 1.56
<i>Bacillus anthracis</i> IID505	* ≦0.006	* 0.012	* 6.25	* 50	* 12.5	* 0.39
<i>Bacillus cereus</i> IID871	* 0.012	* 0.012	* 12.5	* 50	* 12.5	* 0.39
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	* 0.012	* 0.012	* 6.25	* 3.13	* 0.39	* 0.20
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC9341	* 0.012	* ≦0.006	* 0.78	* 0.39	* ≦0.006	* 0.05
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> 18**	* 0.025	* 0.05	* 0.05	* 0.05	* 0.012	* 0.10
<i>Neisseria meningitidis</i> 8301**	* 0.012	* 0.025	* ≦0.006	* 0.025	* 0.012	* 0.025
<i>Branhamella catarrhalis</i> 4831**	≦0.006	* 0.025	* ≦0.006	* 0.05	* 0.10	* 0.10
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.05	0.10	0.10	0.20	0.10	1.56
<i>Citrobacter freundii</i> IID976	0.05	0.10	0.10	0.20	0.10	0.78
<i>Salmonella typhi</i> TD	* 0.05	* 0.10	* 0.05	* 0.10	* 0.05	* 0.78
<i>Salmonella typhimurium</i> IID971	* 0.10	* 0.20	* 0.10	* 0.39	* 0.10	* 1.56
<i>Salmonella enteritidis</i> G	* 0.20	* 0.20	* 0.05	* 0.10	* 0.012	* 0.39
<i>Shigella dysenteriae</i> H	* 0.10	* 0.10	* 0.10	* 0.10	* 0.025	* 0.39
<i>Shigella flexneri</i> IID642	* 0.10	* 0.10	* 0.20	* 0.20	* 0.025	* 0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IID865	0.10	0.10	0.10	0.05	≦0.006	0.78
<i>Klebsiella oxytoca</i> 923	0.10	0.10	0.05	0.10	0.20	>100
<i>Enterobacter cloacae</i> IFO12937C	0.20	0.20	6.25	50	12.5	12.5
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC13048	0.20	0.20	0.20	0.39	0.20	3.13
<i>Serratia marcescens</i> IAM1184	0.10	0.10	0.10	0.025	0.05	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> 1417	0.20	0.20	0.10	0.025	0.39	0.78
<i>Proteus mirabilis</i> IFO3849	1.56	1.56	0.10	0.05	0.05	0.20
<i>Morganella morganii</i> IFO3848	0.39	0.39	0.025	0.012	≦0.006	≦0.006
<i>Providencia rettgeri</i> IFO3850	0.20	0.39	0.05	0.012	≦0.006	0.10
<i>Yersinia enterocolitica</i> IID981	* 0.20	* 0.20	* 0.39	* 0.10	* 0.10	* 1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IID1117	6.25	1.56	* 12.5	1.56	* 25	3.13
<i>Xanthomonas maltophilia</i> IID1275	* >100	* >100	* 12.5	* >100	* 50	* 3.13
<i>Haemophilus influenzae</i> 4093**	0.39	0.78	0.05	0.10	0.012	0.025
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> 2081	* 0.78	0.20	* 50	12.5	* 50	* 25
<i>Alcaligenes faecalis</i> ATCC19108	* 0.10	* 0.10	* 12.5	* 1.56	* 12.5	* 3.13

培地：MHA、HIA、接種菌量：10⁶CFU/mL *適応外菌種 **培地に馬血液添加

VI. 薬効薬理に関する項目

②嫌気性菌に対する抗菌スペクトル¹³⁾

菌 種	MIC($\mu\text{g}/\text{mL}$)					
	パニペネム	IPM	FMOX	CZON	CAZ	CTX
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC 27337	≤ 0.05	≤ 0.05	0.20	0.20	0.78	* 0.20
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 29328	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10	0.39	3.13	* 0.39
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> WAL 3218	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.20	0.39	* 0.10
<i>Streptococcus intermedius</i> ATCC 27335	≤ 0.05	≤ 0.05	0.39	0.10	3.13	0.10
<i>Streptococcus parvulus</i> GAI 5542	≤ 0.05	≤ 0.05	0.39	0.78	25	0.10
<i>Staphylococcus saccharolyticus</i> ATCC 14953	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.39	3.13	* 0.39
<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 11828	* ≤ 0.05	* ≤ 0.05	* 0.10	* 0.39	* 6.25	* 0.20
<i>Propionibacterium granulosum</i> ATCC 25564	* ≤ 0.05	* ≤ 0.05	* 0.20	* 0.39	* 6.25	* 0.20
<i>Eubacterium lentum</i> ATCC 25559	* 0.39	* 0.78	* 6.25	* 200	* >200	* 200
<i>Clostridium botulinum</i> ATCC 19398	* 0.39	* 0.39	* 0.78	* 12.5	* 200	* 25
<i>Clostridium difficile</i> GAI 10029	* 6.25	* 6.25	* 3.13	* 50	* 50	* 100
<i>Clostridium difficile</i> GAI 10038	* 6.25	* 6.25	* 6.25	* 100	* 100	* 100
<i>Clostridium histolyticum</i> ATCC 19401	* ≤ 0.05	* ≤ 0.05	* ≤ 0.05	* ≤ 0.05	* ≤ 0.05	* ≤ 0.05
<i>Clostridium novyi</i> ATCC 19402	* ≤ 0.05	* ≤ 0.05	* ≤ 0.05	* ≤ 0.05	* 0.20	* ≤ 0.05
<i>Clostridium perfringens</i> GAI 5526	* ≤ 0.05	* 0.10	* ≤ 0.05	* 0.39	* 6.25	* 0.78
<i>Clostridium septicum</i> ATCC 12464	* ≤ 0.05	* ≤ 0.05	* ≤ 0.05	* 6.25	* 200	* 12.5
<i>Clostridium sordellii</i> ATCC 9714	* ≤ 0.05	* ≤ 0.05	* ≤ 0.05	* 0.20	* 0.78	* 0.20
<i>Bacteroides fragilis</i> GAI 7000	0.10	0.10	0.39	6.25	25	3.13
<i>Bacteroides fragilis</i> GAI 0558	0.78	0.78	3.13	100	>200	200
<i>Bacteroides fragilis</i> GAI 10428	0.39	0.78	0.39	12.5	6.25	0.78
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 8482	0.20	0.78	0.78	3.13	12.5	0.39
<i>Bacteroides distasonis</i> ATCC 8503	0.78	0.78	0.78	0.39	6.25	0.10
<i>Bacteroides ovatus</i> ATCC 8483	0.39	0.39	25	50	>200	50
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	0.39	0.39	12.5	50	>200	50
<i>Bacteroides uniformis</i> GAI 5466	0.39	0.39	0.39	3.13	50	0.78
<i>Bacteroides eggerthii</i> ATCC 27754	0.20	0.20	0.10	3.13	25	≤ 0.05
<i>Bacteroides ureolyticus</i> NCTC 10941	≤ 0.05	0.10	0.10	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Prevotella oris</i> ATCC 33573	≤ 0.05	≤ 0.05	0.39	1.56	* 3.13	* 0.20
<i>Prevotella oralis</i> ATCC 33269	≤ 0.05	≤ 0.05	0.78	1.56	* 3.13	* 0.20
<i>Prevotella bivia</i> ATCC 29303	0.78	0.10	* 50	* 6.25	* 50	* 3.13
<i>Prevotella intermedia</i> ATCC 25611	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10	0.39	* 0.39	* 0.10
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC 25586	* ≤ 0.05	* ≤ 0.05	* 0.10	* 0.78	* 3.13	* ≤ 0.05
<i>Fusobacterium varium</i> ATCC 8501	* 0.78	* 1.56	* 1.56	* 6.25	* 200	* 1.56
<i>Fusobacterium mortiferum</i> GAI 5576	* 0.39	* 0.78	* 0.78	* 0.20	* 1.56	* 0.10
<i>Veillonella parvula</i> ATCC 10790	* 0.10	* 0.10	* ≤ 0.05	* 0.39	* 3.13	* 0.20

培地：GAM agar medium、接種菌量： $10^6\text{CFU}/\text{mL}$ *適応外菌種

3) パニペネムは各種細菌の産生するβ-ラクタマーゼに対し安定である。

① β-ラクタマーゼに対する安定性¹⁰⁾

13 菌種から分離精製した各種β-ラクタマーゼに対するパニペネムの安定性を検討した。パニペネムは、Cephalosporinase、Cefuroximase、Penicillinase のいずれによってもほとんど加水分解を受けず、極めて高い安定性を示した。CER (セファロリジン) 又は PCG (ベンジルペニシリン) の値を 100 とした時の相対加水分解速度 (relative Vmax) はいずれのβ-ラクタマーゼに対しても 0.1 以下であり、β-ラクタマーゼに対する安定性は高かった。

β-ラクタマーゼ産生株	相対加水分解速度(relative Vmax) ^{*1}							
	パニペネム	IPM	CTX	CPZ	CZX	CER	ABPC	PCG
Cephalosporinase								
<i>C.freundii</i> GN 7391	<0.1	<0.1	<0.1	0.7	0.1	100	0.1	N.D. ^{*2}
<i>E.cloacae</i> IFO 12937C	<0.1	<0.1	0.1	2.2	0.5	100	0.4	N.D.
<i>P.aeruginosa</i> 5-1089	<0.1	<0.1	<0.1	2.9	1.2	100	9.5	N.D.
<i>M.morganii</i> 1510	<0.1	<0.1	<0.1	1.5	2.4	100	0.6	N.D.
<i>S.marcescens</i> GN7647	<0.1	<0.1	0.6	14	2.2	100	<0.1	N.D.
Cefuroximase								
<i>P.vulgaris</i> 1427	<0.1	<0.1	26	5.0	12	100	24	N.D.
<i>P.vulgaris</i> GN 7919	<0.1	<0.1	77	7.0	2.0	100	16	N.D.
<i>C.symbiosum</i> T-1	<0.1	<0.1	21	37	3.0	100	<0.1	N.D.
<i>B.fragilis</i> GAI 3025	<0.1	<0.1	23	43	2.5	100	<0.1	N.D.
<i>B.bivius</i> GAI 1834	<0.1	<0.1	5.4	7.3	6.0	100	11	N.D.
Penicillinase								
<i>E.coli</i> 609	<0.1	<0.1	<0.1	10	N.D.	N.D.	850	100
<i>S.marcescens</i> GN 7647	<0.1	<0.1	<0.1	17	N.D.	N.D.	99	100
<i>B.cereus</i> (Calbiochem)	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	N.D.	N.D.	108	100

CTX (セフォタキシム)、CPZ (スルペラゾン)、CZX (セフチゾキシム)、ABPC (アンピシリン水和物)

*1 : Cephalosporinase, Cefuroximase は CER を、Penicillinase は PCG を 100 とした相対値

*2 : not determined

② β-ラクタマーゼ阻害活性¹⁰⁾

β-ラクタマーゼによる加水分解反応に対するパニペネムの阻害活性を Cephalosporinase、Cefuroximase は CER を、Penicillinase は PCG を基質として測定した結果、パニペネムは Cephalosporinase、Cefuroximase に対して強力な阻害作用を示し、グラム陰性菌の Penicillinase に対しても阻害活性を示した。

β-ラクタマーゼ産生株	Ki(μM) ^{*1}					
	パニペネム	IPM	CTX	CPZ	CZX	ABPC
Cephalosporinase						
<i>C.freundii</i> GN 7391	0.14	0.07	0.01	7.9	0.04	0.11
<i>E.cloacae</i> IFO 12937C	0.65	0.04	0.03	2.0	0.04	0.82
<i>P.aeruginosa</i> 5-1089	7.3	6.1	0.11	3.9	0.41	0.70
<i>M.morganii</i> 1510	1.1	0.22	0.05	N.D. ^{*2}	0.10	0.34
<i>S.marcescens</i> GN7647	0.051	0.46	1.1	N.D.	7.7	0.01
Cefuroximase						
<i>P.vulgaris</i> 1427	0.03	0.58	— ^{*3}	—	—	3.2
<i>P.vulgaris</i> GN 7919	0.05	0.37	—	—	>100	2.4
<i>C.symbiosum</i> T-1	0.008	0.004	—	—	—	0.24
Penicillinase						
<i>E.coli</i> 609	1.2	29	>50	>50	>50	—
<i>S.marcescens</i> GN 7647	5.1	42	N.D.	N.D.	N.D.	—
<i>B.cereus</i> (Calbiochem)	>33	>33	N.D.	N.D.	>50	—

*1 : Cephalosporinase, Cefuroximase は CER を、Penicillinase は PCG を基質とした加水分解反応に対する阻害活性

*2 : not determined

*3 : 加水分解を受けるため阻害作用なし (ki>100μM)

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) マウス腹腔内感染症に対する治療効果

①単独菌感染^{11,14,15)}

マウス腹腔内に各種試験菌を接種し、マウス腹腔内感染症に対する本剤の治療効果(ED₅₀)を検討した。本剤は、グラム陽性菌、グラム陰性菌による腹腔内感染症に、イミペネム/シラスタチン(IPM/CS)と同等あるいはそれ以上の治療効果を示した。特に、緑膿菌感染症に対する本剤の治療効果は、緑膿菌に対する本剤のMIC値(μg/mL)が、IPM/CSより1~3管(濃度で2~8倍)高値を示したにもかかわらず、治療効果はIPM/CSと同等もしくはそれを上まわっており、*in vitro* 抗菌力から予測されるよりも良好であった。

マウス腹腔内感染症に対する治療効果(グラム陽性菌単独菌感染)

菌株	接種菌量 (CFU/mouse)	薬剤	MIC* ¹ (μg/mL)	平均ED ₅₀ 値 (mg/mouse)	平均ED ₅₀ 値(mg/mouse)				
					0.0001	0.001	0.01	0.1	1
<i>S.aureus</i> ^{a)} Smith	1.6 × 10 ⁸	カルベニン	≤0.006* ²	0.124	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]				
		IPM/CS	0.012* ³	0.156	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]				
		LMOX	1.56	1.575	[Bar chart showing ED50 values for LMOX]				
		CAZ	6.25	1.984	[Bar chart showing ED50 values for CAZ]				
		CZON	0.39	0.496	[Bar chart showing ED50 values for CZON]				
<i>S.aureus</i> ^{b)} Smith	5.6 × 10 ⁶	カルベニン	0.012* ²	0.00034	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]				
		IPM/CS	0.012* ³	0.00039	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]				
		CAZ	6.25	0.062	[Bar chart showing ED50 values for CAZ]				
		FMOX	0.39	0.0051	[Bar chart showing ED50 values for FMOX]				
<i>S.aureus</i> ^{a)} TMS33 (MRSA)	6.3 × 10 ⁸	カルベニン	0.78* ²	1.250	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]				
		IPM/CS	3.13* ³	5.000	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]				
		LMOX	50	20.000	[Bar chart showing ED50 values for LMOX]				
		CAZ	>100	>20.000	[Bar chart showing ED50 values for CAZ]				
		CZON	25	15.874	[Bar chart showing ED50 values for CZON]				
<i>S.aureus</i> ^{a)} TMS417 (MRSA) (Quinolonerestant)	1.3 × 10 ⁸	カルベニン	0.78* ²	0.156	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]				
		IPM/CS	1.56* ³	0.156	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]				
		LMOX	100	>20.000	[Bar chart showing ED50 values for LMOX]				
		CAZ	50	>20.000	[Bar chart showing ED50 values for CAZ]				
		CZON	5.25	20.000	[Bar chart showing ED50 values for CZON]				
<i>S.pyogenes</i> ^{b)} C-203	1.1 × 10 ³	カルベニン	≤0.006* ²	0.0011	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]				
		IPM/CS	≤0.006* ³	0.0021	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]				
		CAZ	0.10	0.0052	[Bar chart showing ED50 values for CAZ]				
		FMOX	0.10	0.37	[Bar chart showing ED50 values for FMOX]				
<i>S.pneumoniae</i> ^{b)} type III	1.4 × 10 ²	カルベニン	≤0.006* ²	0.00093	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]				
		IPM/CS	0.025* ³	0.0028	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]				
		CAZ	0.39	0.51	[Bar chart showing ED50 values for CAZ]				
		FMOX	0.20	0.053	[Bar chart showing ED50 values for FMOX]				

LMOX (ラタモキセフ)、CAZ (クラブラン酸カリウム)

*1 接種菌量: 10⁶CFU/mL

*2 パニペネムのMIC

*3 IPMのMIC

実験方法

- マウス腹腔内に菌を接種し、1時間後に各薬剤を1回皮下投与した。その後5日間生死を観察し、マウスの生死からVan der Waerden法によりED₅₀値を算出した。(一群6匹)
- マウス腹腔内に菌を接種し、2時間後に各薬剤を1回皮下投与した。その後7日間生死を観察し、マウスの生死からProbit法によりED₅₀値を算出した。(一群10匹)
- マウス腹腔内に菌を接種し、薬剤を菌接種直後と4時間後の2回皮下投与した。その後5日間生死を観察し、マウスの生死からProbit法によりED₅₀値を算出した。(一群10匹)

マウス腹腔内感染症に対する治療効果（グラム陰性菌単独菌感染）

菌株	接種菌量 (CFU/mouse)	薬剤	MIC*1 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	平均ED ₅₀ 値 (mg/mouse)	平均ED ₅₀ 値(mg/mouse)			
					0.0001	0.001	0.01	0.1
<i>E.coli</i> ^{a)} C11	7.5 × 10 ⁴	カルベニン	0.05*2	0.0039	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]			
		IPM/CS	0.10*3	0.0063	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]			
		LMOX	0.012	0.0006	[Bar chart showing ED50 values for LMOX]			
		CAZ	0.025	0.0002	[Bar chart showing ED50 values for CAZ]			
		CZON	≤0.006	0.0002	[Bar chart showing ED50 values for CZON]			
<i>E.coli</i> ^{b)} KC-14	1.4 × 10 ⁶	カルベニン	0.10*2	0.048	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]			
		IPM/CS	0.10*3	0.044	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]			
		CAZ	0.10	0.015	[Bar chart showing ED50 values for CAZ]			
		FMOX	0.05	0.015	[Bar chart showing ED50 values for FMOX]			
<i>K.pneumoniae</i> ^{a)} 3K-25	1.1 × 10 ³	カルベニン	0.10*2	0.020	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]			
		IPM/CS	0.10*3	0.031	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]			
		LMOX	0.10	0.039	[Bar chart showing ED50 values for LMOX]			
		CAZ	0.20	0.020	[Bar chart showing ED50 values for CAZ]			
		CZON	0.05	0.020	[Bar chart showing ED50 values for CZON]			
<i>K.pneumoniae</i> ^{a)} KC-1	1.5 × 10 ²	カルベニン	0.10*2	0.10	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]			
		IPM/CS	0.20*3	0.12	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]			
		CAZ	0.05	0.038	[Bar chart showing ED50 values for CAZ]			
		FMOX	0.05	0.26	[Bar chart showing ED50 values for FMOX]			
<i>S.marcescens</i> ^{a)} No.2	7.35 × 10 ⁶	カルベニン	0.39*2	0.394	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]			
		IPM/CS	0.78*3	0.625	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]			
		LMOX	0.20	0.625	[Bar chart showing ED50 values for LMOX]			
		CAZ	0.10	0.098	[Bar chart showing ED50 values for CAZ]			
		CZON	0.39	0.394	[Bar chart showing ED50 values for CZON]			
<i>S.marcescens</i> ^{b)} T-55	7.6 × 10 ⁵	カルベニン	0.20*2	0.026	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]			
		IPM/CS	0.20*3	0.047	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]			
		CAZ	0.10	0.00089	[Bar chart showing ED50 values for CAZ]			
		FMOX	0.20	0.018	[Bar chart showing ED50 values for FMOX]			

菌株	接種菌量 (CFU/mouse)	薬剤	MIC*1 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	平均ED ₅₀ 値 (mg/mouse)	平均ED ₅₀ 値(mg/mouse)				
					0.001	0.01	0.1	1	10
<i>P.vulgaris</i> ^{c)} 1417	1.1 × 10 ⁶	カルベニン	0.39*2	0.085	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]				
		IPM/CS	0.39*3	0.224	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]				
		CTX	0.025	0.044	[Bar chart showing ED50 values for CTX]				
		LMOX	0.39	0.015	[Bar chart showing ED50 values for LMOX]				
<i>P.aeruginosa</i> ^{a)} E7	1.46 × 10 ⁵	カルベニン	6.25*2	0.248	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]				
		IPM/CS	3.13*3	0.394	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]				
		LMOX	25	10.000	[Bar chart showing ED50 values for LMOX]				
		CAZ	3.13	0.625	[Bar chart showing ED50 values for CAZ]				
		CZON	50	7.937	[Bar chart showing ED50 values for CZON]				
<i>P.aeruginosa</i> ^{a)} TMS11	3.6 × 10 ⁵	カルベニン	1.56*2	0.197	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]				
		IPM/CS	0.78*3	0.313	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]				
		LMOX	50	1.575	[Bar chart showing ED50 values for LMOX]				
		CAZ	3.13	0.496	[Bar chart showing ED50 values for CAZ]				
		CZON	100	10.000	[Bar chart showing ED50 values for CZON]				
<i>P.aeruginosa</i> ^{b)} E-2	3.2 × 10 ⁵	カルベニン	6.25*2	0.0096	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]				
		IPM/CS	1.56*3	0.0089	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]				
		CAZ	3.13	0.052	[Bar chart showing ED50 values for CAZ]				
		FMOX	3.13	0.16	[Bar chart showing ED50 values for FMOX]				
<i>P.aeruginosa</i> ^{b)} KA-5	6.1 × 10 ⁵	カルベニン	3.13*2	0.0083	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]				
		IPM/CS	1.56*3	0.010	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]				
		CAZ	25	2.8	[Bar chart showing ED50 values for CAZ]				
		FMOX	>100	>4.0	[Bar chart showing ED50 values for FMOX]				
<i>P.aeruginosa</i> ^{c)} 1008	1.9 × 10 ⁶	カルベニン	12.5*2	0.012	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]				
		IPM/CS	1.56*3	0.010	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]				
		CFS	3.13	0.284	[Bar chart showing ED50 values for CFS]				
		CAZ	1.56	0.324	[Bar chart showing ED50 values for CAZ]				

VI. 薬効薬理に関する項目

②複数菌感染¹⁴⁾

マウス腹腔内に *E.coli* と *P.aeruginosa*、*E.faecalis* 又は *B.fragilis* とを組み合わせた 2 種類の菌を同時に接種し、複数菌によるマウス腹腔内感染症に対する本剤の治療効果 (ED₅₀) を検討した。その結果、本剤は *E.coli* 単独菌感染時 (ED₅₀:0.0039mg/mouse) に比べ ED₅₀ は大きくなるものの、LMOX、CAZ、CZON に比べ優れた治療効果が認められた。

マウス腹腔内感染症に対する治療効果 (複数菌感染)

菌株	接種菌量 (CFU/mouse)	薬剤	MIC ^{*1} (μ g/mL)		平均 ED ₅₀ 値 (mg/mouse)	平均 ED ₅₀ 値(mg/mouse)			
			<i>E.coli</i>	Other		0.01	0.1	1	10
<i>E.coli</i> C11 + <i>P.aeruginosa</i> E7	4.5 × 10 ⁸ + 1.0 × 10 ⁶	カルベニン ^{*2}	0.05	6.25	0.062	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]			
		IPM/CS ^{*3}	0.10	3.13	0.049	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]			
		LMOX	0.012	25	3.150	[Bar chart showing ED50 values for LMOX]			
		CAZ	0.025	3.13	0.496	[Bar chart showing ED50 values for CAZ]			
		CZON	≤0.006	50	3.150	[Bar chart showing ED50 values for CZON]			
<i>E.coli</i> C11 + <i>E.faecalis</i> TMS64	6.63 × 10 ⁸ + 2.65 × 10 ⁸	カルベニン ^{*2}	0.05	1.56	0.124	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]			
		IPM/CS ^{*3}	0.10	1.56	0.156	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]			
		LMOX	0.012	>100	5.000	[Bar chart showing ED50 values for LMOX]			
		CAZ	0.025	>100	5.000	[Bar chart showing ED50 values for CAZ]			
		CZON	≤0.006	50	3.150	[Bar chart showing ED50 values for CZON]			
<i>E.coli</i> C11 + <i>B.fragilis</i> GM7004	4.48 × 10 ⁸ + 1.21 × 10 ⁸	カルベニン ^{*2}	0.05	0.39	0.625	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]			
		IPM/CS ^{*3}	0.10	0.78	0.992	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]			
		LMOX	0.012	6.25	1.984	[Bar chart showing ED50 values for LMOX]			
		CAZ	0.025	>100	6.300	[Bar chart showing ED50 values for CAZ]			
		CZON	≤0.006	>100	3.969	[Bar chart showing ED50 values for CZON]			

*1 接種菌量：10⁶CFU/mL

*2 MIC はパニペナムにて測定

*3 MIC は IPM にて測定

実験方法

マウス腹腔内に 2 種類の菌を同時に接種し、1 時間後に各薬剤を 1 回皮下投与した。その後 5 日間生死を観察し、マウスの生死から Van der Waerden 法により ED₅₀ 値を算出した。(一群 10 匹)

③白血球減少マウスにおける腹腔内感染症治療効果¹⁵⁾

菌接種 3 日前にシクロfosファミド 100mg/kg を腹腔内投与し作製した白血球減少マウスを用いて、腹腔内感染症に対する本剤の治療効果 (ED₅₀) を検討した。

その結果、白血球減少マウスの腹腔内感染症に対する本剤の治療効果は、IPM/CS と同等あるいはそれ以上の治療効果を示した。

菌株	接種菌量 (CFU/mouse)	薬剤	MIC* ¹ (μ g/mL)	平均 ED ₅₀ 値 (mg/kg)	平均 ED ₅₀ 値(mg/kg)			
					1	10	100	1,000
<i>S.aureus</i> Smith	2.3 × 10 ⁶ (+)* ²	カルベニン* ³	0.025	4.54	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]			
		IPM/CS* ⁴	0.012	2.64	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]			
		CTX	1.56	28.2	[Bar chart showing ED50 values for CTX]			
		LMOX	6.25	146.0	[Bar chart showing ED50 values for LMOX]			
<i>E.coli</i> 704	1.3 × 10 ⁷ (-)* ²	カルベニン* ³	0.10	3.54	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]			
		IPM/CS* ⁴	0.10	31.1	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]			
		CTX	0.025	111.0	[Bar chart showing ED50 values for CTX]			
		LMOX	0.05	44.9	[Bar chart showing ED50 values for LMOX]			
<i>K.pneumoniae</i> 866	2.2 × 10 ⁷ (+)* ²	カルベニン* ³	0.20	33.8	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]			
		IPM/CS* ⁴	0.20	60.7	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]			
		CTX	0.05	23.2	[Bar chart showing ED50 values for CTX]			
		LMOX	0.10	5.82	[Bar chart showing ED50 values for LMOX]			
<i>S.marcescens</i> 1850	2.0 × 10 ⁷ (-)* ²	カルベニン* ³	0.39	38.3	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]			
		IPM/CS* ⁴	0.39	84.3	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]			
		CTX	0.20	111.9	[Bar chart showing ED50 values for CTX]			
		LMOX	0.20	106.9	[Bar chart showing ED50 values for LMOX]			
<i>P.vulgaris</i> 1417	4.8 × 10 ⁵ (+)* ²	カルベニン* ³	0.39	4.42	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]			
		IPM/CS* ⁴	0.39	13.4	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]			
		CTX	0.025	3.12	[Bar chart showing ED50 values for CTX]			
		LMOX	0.39	4.78	[Bar chart showing ED50 values for LMOX]			
<i>P.aeruginosa</i> 1008	2.6 × 10 ⁶ (-)* ²	カルベニン* ³	12.5	1.82	[Bar chart showing ED50 values for Carbapenem]			
		IPM/CS* ⁴	1.56	1.64	[Bar chart showing ED50 values for IPM/CS]			
		CFS	3.13	142.8	[Bar chart showing ED50 values for CFS]			
		CAZ	1.56	>200	[Bar chart showing ED50 values for CAZ]			

*1 接種菌量 : 10⁶CFU/mL

*2 Mucin (+) or (-)

*3 パニペネムの MIC

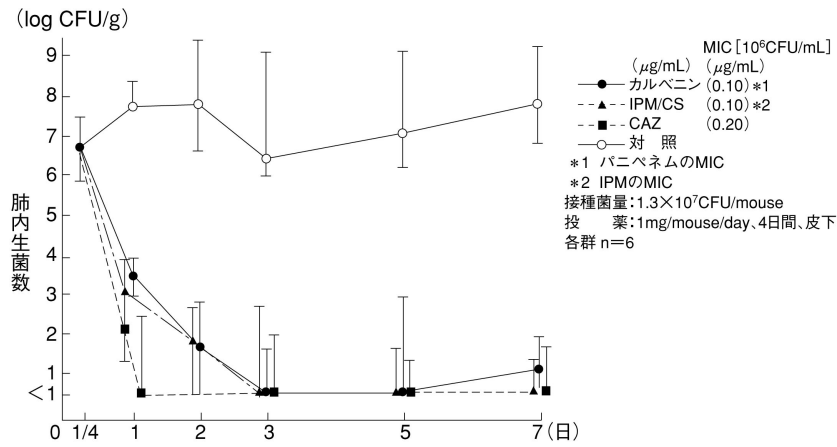
*4 IPM の MIC

実験方法

シクロfosファミド 100mg/kg を菌接種 3 日前に腹腔内投与し、その後マウス腹腔内に菌を接種し、薬剤を菌接種直後と 4 時間後の 2 回皮下投与した。5 日間生死を観察し、マウスの生死から Probit 法により ED₅₀ 値を算出した。(一群 10 匹)

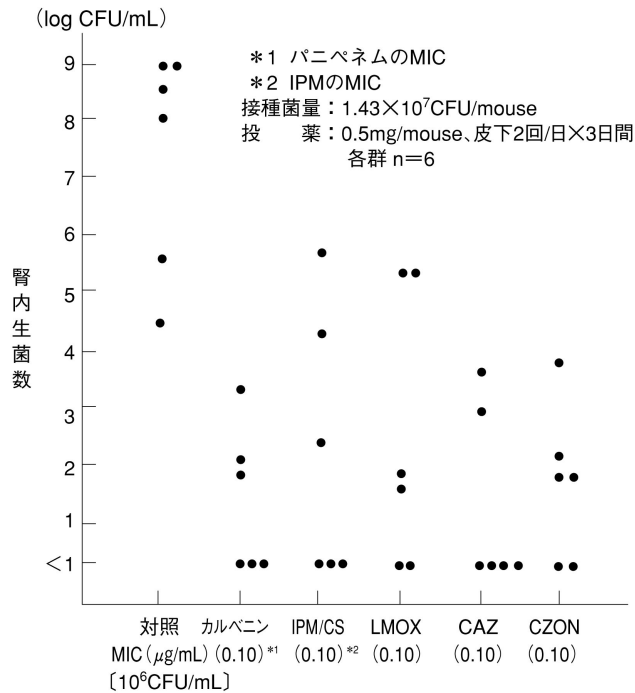
2) マウス呼吸器感染症に対する治療効果¹⁴⁾

K.pneumoniae 3K-25 の経鼻接種により惹起させたマウス肺感染症に対する本剤の治療効果を検討した結果、本剤は IPM/CS と同等の治療効果を示した。



3) マウス尿路感染症に対する治療効果¹⁴⁾

E.coli KU-3 によるマウス尿路感染症に対する本剤の治療効果を検討した結果、本剤は対照群に比べ著しく腎内生菌数の増殖を抑制した。また、その結果は、CAZ、CZON と同等であり、IPM/CS、LMOX より優れていた。

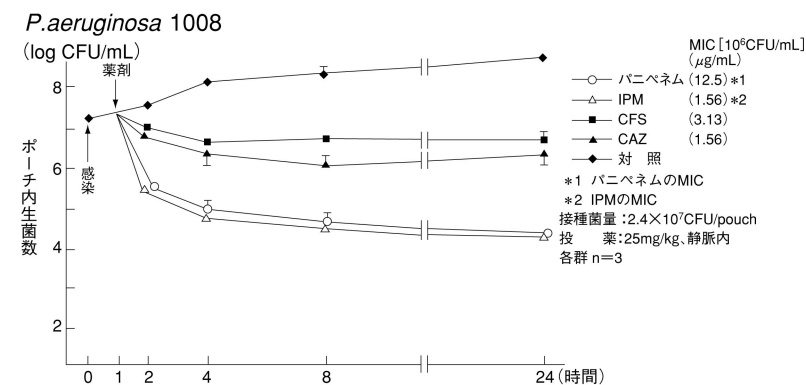
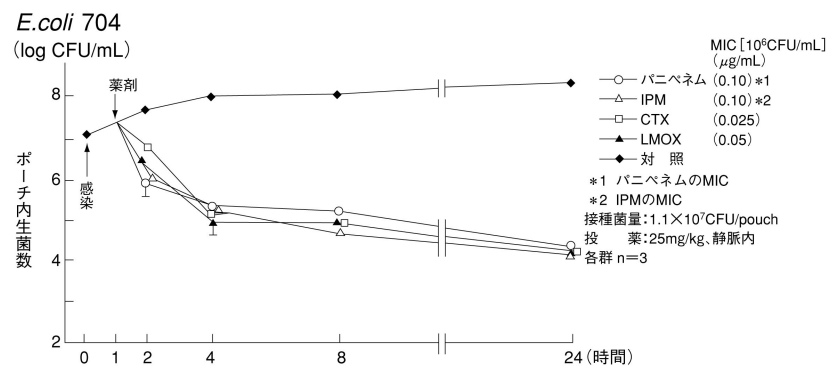
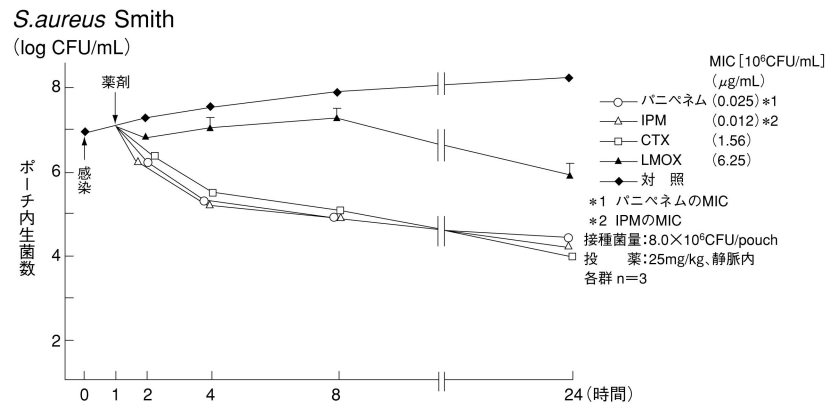


4) ラット CMC ポーチ内感染症[※]に対する治療効果¹⁵⁾

S.aureus Smith、*E.coli* 704 及び *P.aeruginosa* 1008 によるラット CMC (carboxymethyl cellulose) ポーチ内感染症 (背部皮下) に対するパニペネムの治療効果を検討した。その結果、*S.aureus* Smith、*E.coli* 704 による CMC ポーチ内感染症にパニペネムは IPM、CTX とほぼ同等の治療効果を示した。

P.aeruginosa 1008 による CMC ポーチ内感染症に対するパニペネムの治療効果は、*in vitro* 抗菌力では劣る CAZ、CFS より良好で、IPM と同等の治療効果を示した。

※難治性の軟部組織感染症モデル

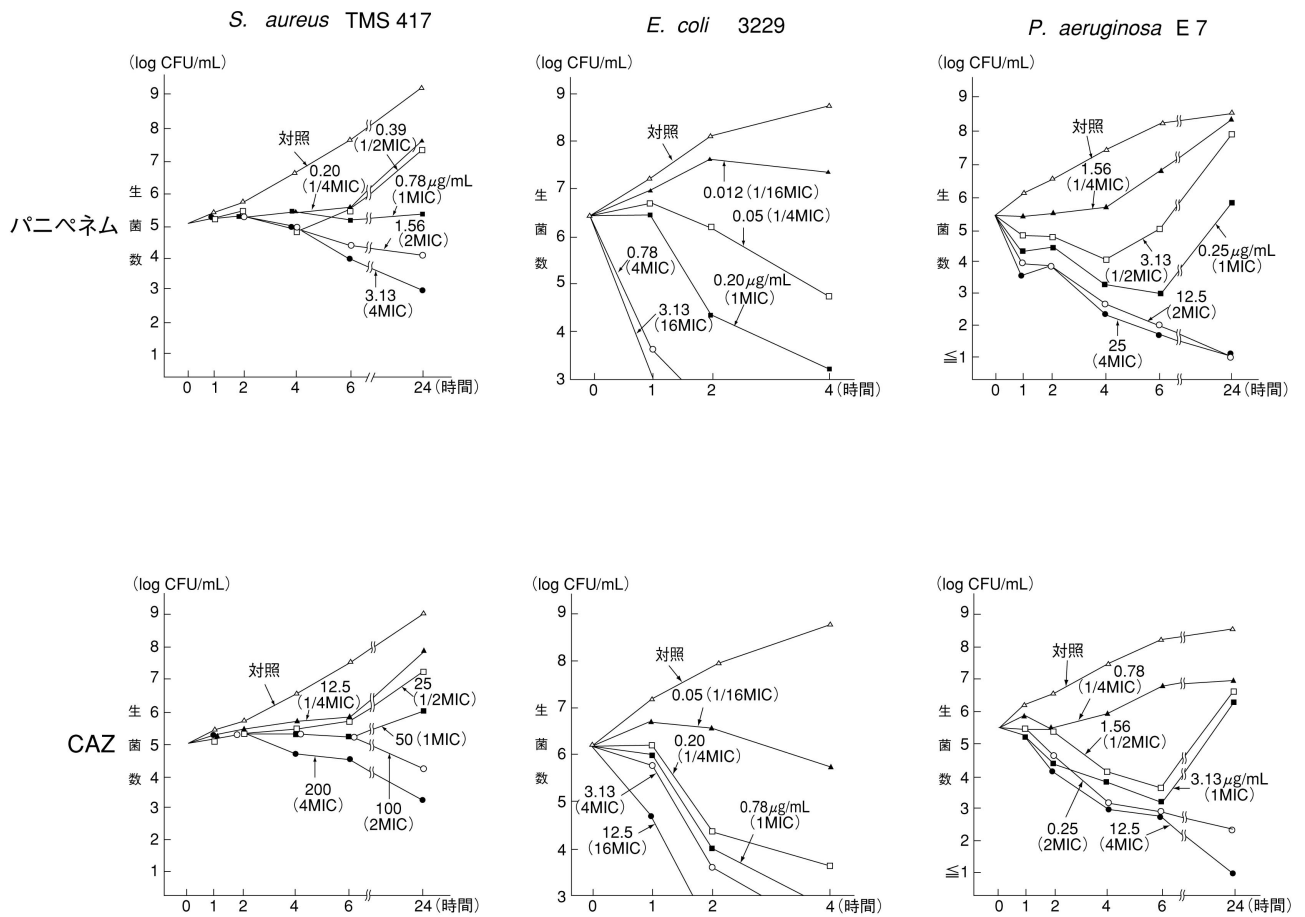


5) 細菌の増殖曲線に及ぼす影響^{11,12,14)}

MRSA である *S.aureus* TMS417 株に対し、パニペネムは 2MIC の濃度で経時的に生菌数を減少させ、1MIC の濃度で 24 時間まで増殖を抑制したが、CAZ は 1MIC の濃度で 6 時間後に増殖を認めた。

E.coli 3229 株に対しては、パニペネムは 4MIC 以上で 1 時間以内に増殖を抑制し、CAZ に比べて強い殺菌作用を示した。

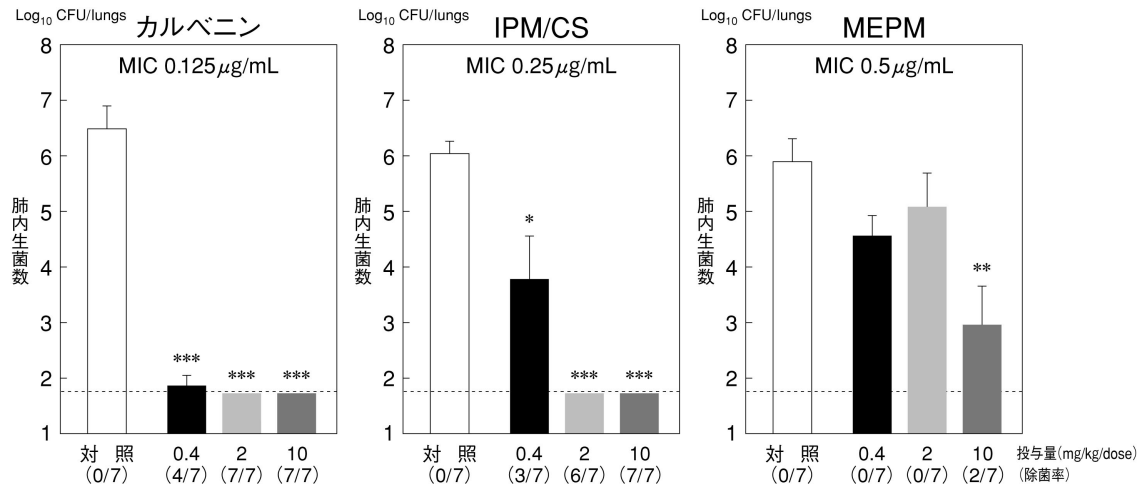
P.aeruginosa E7 株に対しては、パニペネムは 2MIC 以上で強い殺菌作用を示し、24 時間後まで再増殖を認めなかった。



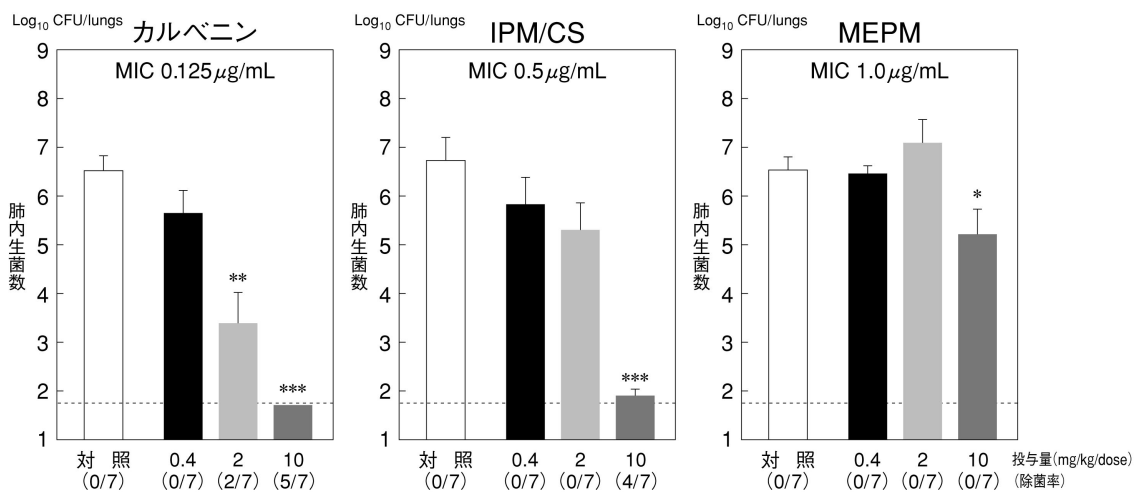
6) ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 肺感染モデル (マウス) に対する生体内効果¹⁶⁾

本邦で多く分類される血清型 6 型の PRSP (penicillin-resistant *S.pneumoniae*) 9601 株と 19 型の PRSP 10693 株を、 10^6 CFU 経鼻的に肺内に接種し肺感染モデルを作製し、菌接種後、18,26,42,50 時間後に 3 種類のカルバペネム系薬剤を 0.4,2,10mg/kg 皮下投与し、感染 66 時間後に肺を摘出し生菌数を確定した。

1) PRSP 9601



2) PRSP 10693



各群n=7 接種菌量: 10^6 CFU Mean±S.E. *:p<0.05 **:P<0.01 ***:P<0.001vs対照群:検出限界値 William検定 除菌率:肺内生菌数が検出限界以下の割合

本剤は、9601 株では 0.4mg/kg で、全てのマウスの肺内生菌数を有意に減少させ、10693 株では、2mg/kg で有意に肺内生菌数を減少させ、他のカルバペネム系薬に比べ高い生体内効果を示した。

(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

感染の部位、原因菌の感受性に依存する。

(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」、「VII.4.(5)その他の組織への移行性」参照)

(2)最高血中濃度到達時間

下記「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

(3)臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人における検討

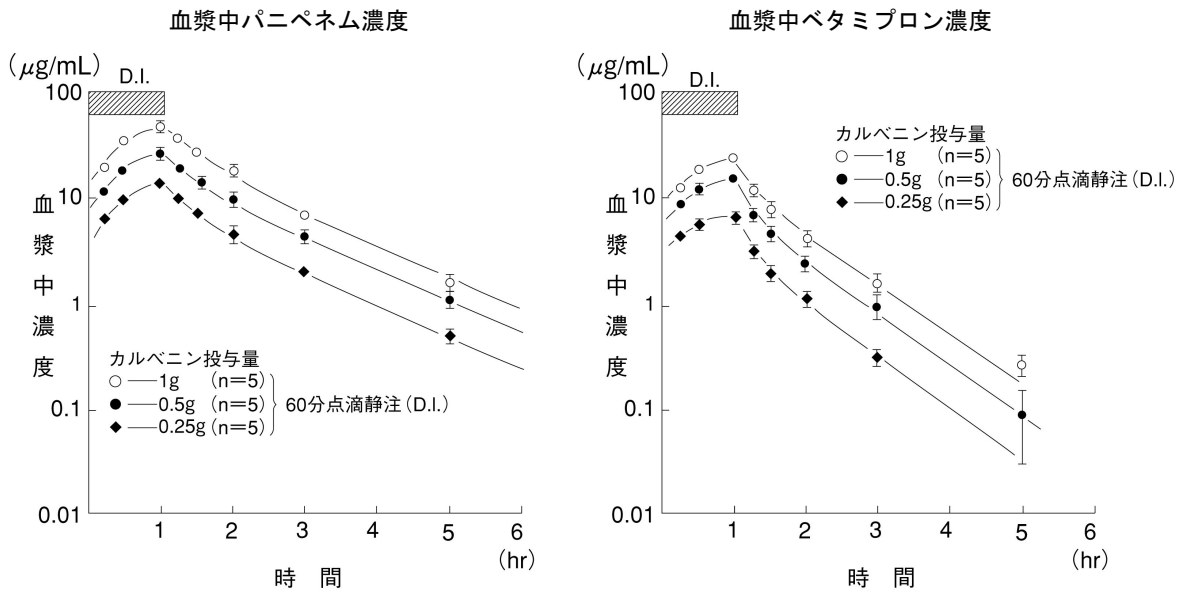
①単回投与³⁾

健康成人に本剤 250mg (力価) /250mg^{注)}、500mg 及び 1000mg を単回点滴静注投与 (点滴時間 60 分) 後、経時的にパニペネム及びベタミプロンの血漿中濃度を測定した。

注) 以下、投与量は原則パニペネム (力価) としての投与量として示した。

その結果、血漿中濃度推移は次図に示す通りで、パニペネム及びベタミプロンいずれも点滴終了直後に最高血漿中濃度を示し、以後漸減した。

最高血漿中濃度 (C_{max})、血中濃度曲線下面積 (AUC) は投与量に比例して増加したが、半減期 (t_{1/2}) は投与量に関係なく、パニペネムで約 70 分、ベタミプロンで約 40 分であった。



パニペネム

投与量 (mg)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0~∞} (µg · hr/mL)
250	14.26 ± 1.49	1.14 ± 0.49	23.20 ± 3.03
500	27.51 ± 2.64	1.19 ± 0.22	45.21 ± 6.97
1000	49.27 ± 11.02	1.23 ± 0.36	84.80 ± 17.49

(mean ± SD)

ベタミプロン

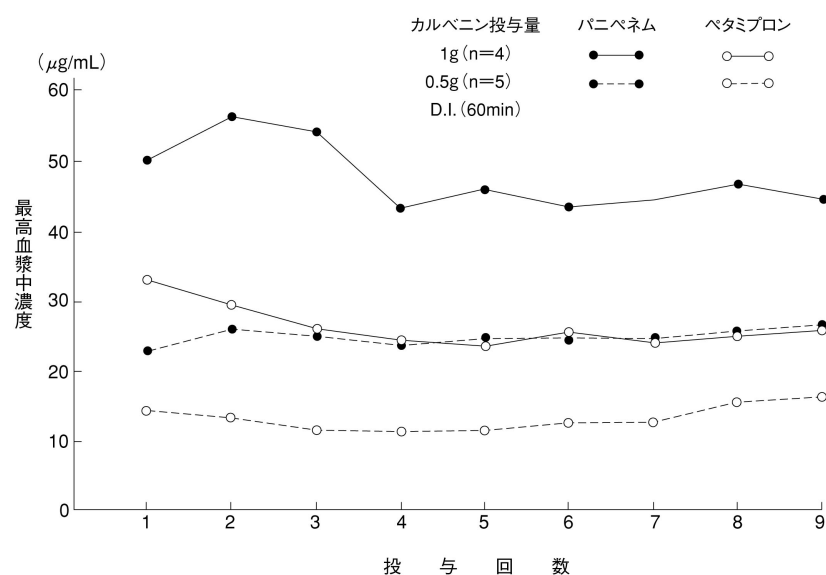
投与量 (mg)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0~∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)
250	7.25±1.09	0.65±0.21	8.90±1.79
500	15.59±2.79	0.67±0.09	19.70±4.80
1000	23.68±5.24	0.76±0.07	31.29±7.04

(mean±SD)

②反復投与⁴⁾

健康成人に本剤 500mg 及び 1000mg を 1 日 2 回 5 日間計 9 回 (5 日目のみ 1 日 1 回投与) 連続点滴静注投与 (点滴時間 60 分) 後、パニペネムとベタミプロンの血漿中濃度を測定した。

その結果、毎投与直後の最高血漿中濃度推移は下図に示す通りで、いずれの投与量においても、毎投与直後のパニペネムとベタミプロンの C_{max} はいずれも同等であり、第 1 回投与と第 9 回投与後の AUC、t_{1/2} もほぼ同等であった。



パニペネム

投与量 (mg)	投与回数	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0~∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)
500 (n=5)	1	23.32±2.90	1.07±0.21	39.42±4.72
	9	26.24±2.27	1.27±0.35	40.27±3.89
1000 (n=4)	1	50.01±6.47	1.11±0.15	85.88±5.53
	9	44.58±1.78	1.35±0.30	71.07±1.88

(mean±SD)

ベタミプロン

投与量 (mg)	投与回数	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0~∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)
500 (n=5)	1	14.10±1.56	0.81±0.24	17.70±1.74
	9	16.19±1.60	0.71±0.05	19.47±3.04
1000 (n=4)	1	33.23±4.72	0.78±0.05	42.09±5.76
	9	25.69±2.74	0.79±0.10	32.96±3.44

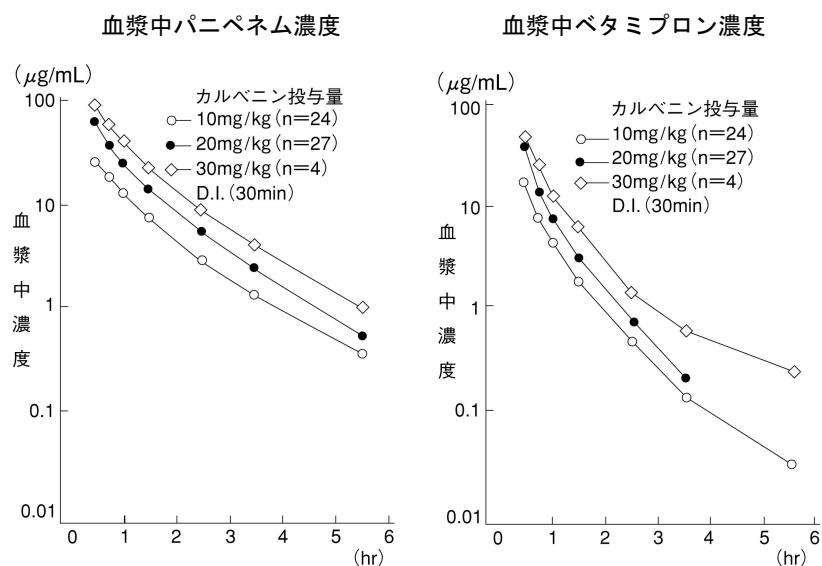
(mean±SD)

2) 小児における検討（腎機能正常）¹⁷⁾

小児に本剤を 10mg/kg、20mg/kg、30mg/kg 単回点滴静注（点滴時間 30 分）後、経時的にパニペネム及びベタミプロンの血漿中濃度を測定した。

その結果、血漿中濃度推移は次図に示す通りで、パニペネム及びベタミプロンいずれも点滴終了直後に最高血漿中濃度を示し、以後漸減した。

C_{max} 、AUC は投与量に比例して増加したが、 $t_{1/2}$ は投与量に関係なく、パニペネムで約 60 分、ベタミプロンで約 30 分であった。

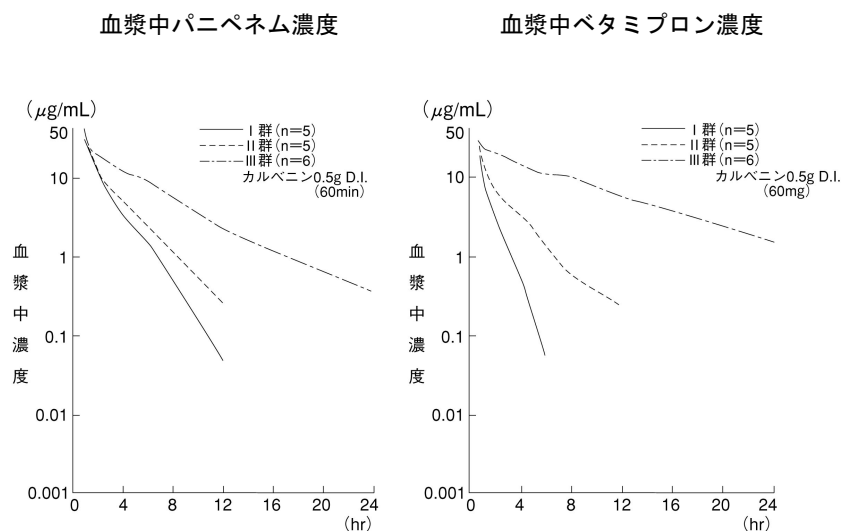


カルベニン 投与量	パニペネム		ベタミプロン	
	C_{max}^* ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max}^* ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)
10mg/kg	26.72 ± 8.78	0.99	18.33 ± 8.54	0.51
20mg/kg	64.80 ± 18.50	0.82	38.74 ± 16.41	0.47
30mg/kg	91.70 ± 29.42	1.02	50.08 ± 22.41	0.63

* mean ± SE

3) 腎機能障害患者における検討

①腎機能障害患者を腎機能障害の程度（クレアチニンクリアランス値）により3群（I群：60mL/分以上、II群：30mL/分以上 60mL/分未満、III群：30mL/分未満）に分け、それぞれに本剤 500mg を単回点滴静注投与（点滴時間 60 分）し、経時的にパニペネム及びベタミプロンの血漿中濃度を測定した。その結果、血漿中濃度推移は次図に示す通りで、腎機能障害が高度になるにつれパニペネムが血漿中に長く滞留し、半減期の延長が認められ、I群で1.42時間、II群で1.78時間、III群では3.94時間であった。ベタミプロンもパニペネムと同様に、腎機能障害が高度になる程、血漿中濃度は高く推移し、AUCも大きく、半減期はI群で0.71時間、II群で1.31時間、III群では5.77時間と延長した¹⁸⁾。



投与量 (mg)	腎障害程度* (mL/min)	例数	年齢 (歳)	測定薬剤	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0~∞} (µg · hr/mL)
500	I	5	70.6 ± 5.3	パニペネム	30.76 ± 14.94	1.42 ± 0.18	53.46 ± 18.78
				ベタミプロン	18.08 ± 13.85	0.71 ± 0.15	20.40 ± 15.94
	II	5	70.8 ± 2.8	パニペネム	27.78 ± 8.08	1.78 ± 0.49	61.47 ± 6.59
				ベタミプロン	20.46 ± 7.72	1.31 ± 0.76	37.61 ± 26.67
	III	6	63.3 ± 12.1	パニペネム	25.97 ± 8.93	3.94 ± 1.09	126.05 ± 33.81
				ベタミプロン	25.81 ± 4.11	5.77 ± 1.99	194.67 ± 69.84

数値は mean ± SD

* クレアチニンクリアランスの実測値の平均

VII. 薬物動態に関する項目

②血液透析（HD）患者 8 例に本剤 500mg（力価）/500mg を単回点滴静注投与（点滴時間 60 分）し、投与終了後直ちに 4 時間の HD を施行した場合と HD を施行しない場合の血中濃度を検討した。最高血漿中濃度（ C_{max} ）は健康人比で PAMP が約 1.9 倍、BP が約 3.8 倍と上昇した。非 HD 施行時の全身クリアランス（CL）は健康人に比較し³⁾減少したが、HD の施行により健康人とほぼ同程度となった。消失相半減期（ $t_{1/2}$ ）及び血中濃度曲線下面積（AUC）は HD により大きく影響を受けた¹⁹⁾。

パニペネム

	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	CL (L/hr)
HD 施行時	45.7±8.84	1.04±0.129	78.2±9.16	9.53±1.26
非 HD 施行時	46.4±5.29	2.84±0.248	172±13.9	2.92±0.238

n=8、mean±SD

ベタミプロン

	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	CL (L/hr)
HD 施行時	53.0±9.18	2.24±0.282	630±439	4.18±0.643
非 HD 施行時	54.3±5.50	30.8±26.0	1898±1628	0.615±0.511

n=8、mean±SD

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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⁴⁾

健康成人 5 例に本剤 500mg（力価）/500mg を 1 日 2 回 5 日間、計 9 回（5 日目のみ 1 日 1 回投与）連続点滴静注投与（点滴時間 60 分）した場合の各パラメータを初回投与（単回投与）後の場合は、「単回」として、最終回投与（反復投与）後の場合は「反復」として、以下に示した（mean±SD）。

(1)解析方法

2-コンパートメントオープンモデル

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4)消失速度定数

	<u>パニペネム</u>	<u>ベタミプロン</u>
単回：	1.104±0.254/hr	3.411±0.769/hr
反復：	1.253±0.217/hr	3.794±1.289/hr

(5) クリアランス

	<u>パニペネム</u>	<u>ベタミプロン</u>
単回：	5.58±0.48mL/min/kg	12.44±1.60mL/min/kg
反復：	5.46±0.63mL/min/kg	11.42±1.83mL/min/kg

(6) 分布容積

	<u>パニペネム</u>	<u>ベタミプロン</u>
単回：	20.12±3.51L/body	34.99±13.60L/body
反復：	23.63±7.41L/body	26.89±3.07L/body

(7) 血漿蛋白結合率

血清蛋白結合率（限外濾過法にて測定）

	<u>パニペネム</u>	<u>ベタミプロン</u> ^{注)}
反復：	7.0±4.5%	73.1±1.6%

注) 本剤 1000mg（力価）/1000mg を連続点滴静注投与後 1 時間目の値（n=4）

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性²⁰⁾

該当資料なし

<参考：動物データ>

① パニペネム

ラットに [14C] パニペネム 50mg/kg を同量の非標識ベタミプロンと併用で単回静脈内投与した結果、投与 2 分後脳内に移行したパニペネム量は血漿中濃度の約 1% 程度であり、ほとんど血液脳関門を通過しないと考えられた。

② ベタミプロン

ラットに [14C] ベタミプロン 50mg/kg を同量の非標識パニペネムと併用で単回静脈内投与した結果、脳内に移行したベタミプロンは血漿中濃度の約 2% 程度であり、ほとんど血液脳関門を通過しないと考えられた。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ>

① パニペネム

妊娠 18 日目のラットに [14C] パニペネム 50mg/kg を同量の非標識ベタミプロンと併用で単回静脈内投与した結果、投与後 5 分から 30 分の子宮、卵巣、胎盤及び乳腺に血漿中放射能濃度の 15～50% が認められたが、羊水及び胎児の濃度は低かった。

投与後 4 時間から 48 時間の子宮及び胎盤は血漿中放射能濃度の 2.2～4.7 倍を示したもののその放射能は低濃度であり、羊水、胎児及び胎児組織の放射能濃度は胎盤よりさらに低かった。

②ベタミプロロン

妊娠 18 日目のラットに $[^{14}\text{C}]$ ベタミプロロン 50mg/kg を同量の非標識パニペネムと併用で単回静脈内投与した結果、乳腺、子宮及び胎盤の放射能濃度は投与後 30 分に血漿中放射能濃度の 34~73%を示し、投与後 2 時間から 24 時間では 1~5.8 倍を示したものの低濃度であり、羊水、胎児及び胎児組織の放射能は胎盤より低く、24 時間には胎児の放射能は検出限界以下となり、 $[^{14}\text{C}]$ パニペネム同様に胎児へ移行した放射能の割合は低いことが示された。(社内資料)

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物データ>

①パニペネム

分娩後 11 日目のラットに $[^{14}\text{C}]$ パニペネム 50mg/kg を同量の非標識ベタミプロロンと併用で単回静脈内投与し、投与後 48 時間まで経時的に乳汁及び血漿を採取し、放射能濃度を測定した。その結果、乳汁中の $[^{14}\text{C}]$ パニペネム放射能濃度は、投与後 2 時間以降血漿中濃度より高値を示したが、最高濃度は 2 時間の 5.99 $\mu\text{g/mL}$ であり、24 時間で血漿中濃度と同程度まで低下し、48 時間には検出限界以下となった。

②ベタミプロロン

分娩後 11 日目のラットに $[^{14}\text{C}]$ ベタミプロロン 50mg/kg を同量の非標識パニペネムと併用で単回静脈内投与し、投与後 96 時間まで経時的に乳汁及び血漿を採取し、放射能濃度を測定した。その結果、乳汁中の $[^{14}\text{C}]$ ベタミプロロン放射能濃度は投与後 72 時間までいずれの時点も血漿中濃度より高く、30 分に最高濃度 93.84 $\mu\text{g/mL}$ を示し、血漿中濃度が検出限界以下となった 8 時間以降も 72 時間まで乳汁中に放射能が検出されたが、投与後 96 時間で検出限界以下となった。

採取時間 (時間)	放射能濃度			
	パニペネム換算 ($\mu\text{g/mL}$)		ベタミプロロン換算 ($\mu\text{g/mL}$)	
	乳 汁	血 漿	乳 汁	血 漿
0.5	3.47 \pm 1.02	58.49 \pm 5.42	93.84 \pm 3.95	11.36 \pm 1.14
2	5.99 \pm 1.17	5.27 \pm 1.91	71.07 \pm 5.44	1.86 \pm 0.32
4	4.10 \pm 0.76	1.30 \pm 0.17	49.74 \pm 6.15	1.35 \pm 0.23
8	2.84 \pm 0.48	0.82 \pm 0.03	38.35 \pm 5.29	N.D.
24	0.38 \pm 0.12	0.42 \pm 0.01	10.96 \pm 2.19	N.D.
48	N.D.	0.19 \pm 0.01	4.38 \pm 1.22	N.D.
72	—	—	0.81 \pm 0.24	N.D.
96	—	—	N.D.	N.D.

N.D. : 検出せず — : 実施せず mean \pm SE n=4

(社内資料)

(4)髄液への移行性

1) 小児における検討¹⁷⁾

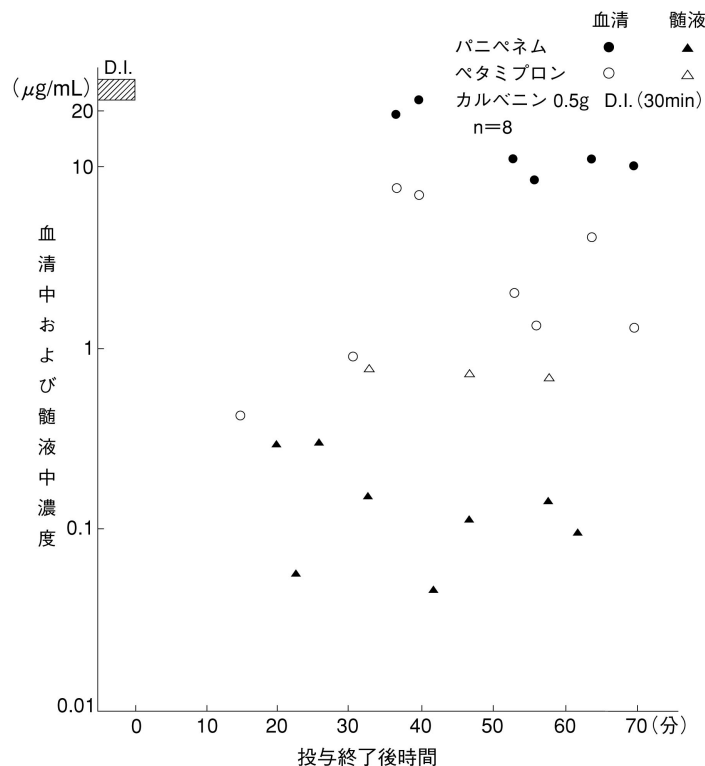
小児髄膜炎患者に本剤 18.5~40mg/kg を点滴静注 (点滴時間 30 分ないし 60 分) し、投与終了後に血漿中及び髄液中のパニペネム及びベタミプロロン濃度を測定した。その結果は次表に示す通りで、18.5~23.8mg/kg の投与量範囲では髄液中パニペネム濃度は、0.04~0.41 $\mu\text{g/mL}$ の濃度を示し、26.04~33.3mg/kg の範囲では 0.25~6.84 $\mu\text{g/mL}$ 、40mg/kg 投与では 6.44 $\mu\text{g/mL}$ を示した。ベタミプロロンの髄液中濃度はパニペネムより低かった。

カルベニン 投与量 (mg/kg)	測定時期	血漿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)			髄液中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)		
		採取時間 (分)	パニペネム	ベタミプロン	採取時間 (分)	パニペネム	ベタミプロン
18.5	2日	310	0.30	N.D.	300	0.39	N.D.
	3日	370	0.12	N.D.	360	0.27	N.D.
	5日	280	3.24	0.24	270	0.23	N.D.
	6日	310	0.17	N.D.	300	0.15	N.D.
19.23	1日	240	2.85	2.35	240	0.41	0.95
23.8	1日	投与直後	33.83	27.56	投与直後	0.04	N.D.
26.04	1日	30	34.40	14.32	30	3.30	0.74
	2日	30	31.26	11.21	30	2.96	0.54
	8日	60	24.52	4.77	60	2.08	0.17
	11日	30	45.10	21.45	30	0.86	0.20
27.17	1日	60	45.53	19.41	60	6.84	0.77
	6日	60	31.71	13.59	60	3.28	0.43
30.0	2日	投与直後	32.78	8.51	投与直後	0.25	N.D.
30.0	1日	投与直後	118.93	74.43	投与直後	0.76	0.18
	2日	30	59.71	36.02	30	1.19	0.12
	3日	30	42.74	23.01	30	1.97	0.30
	4日	70	25.34	10.41	50	1.42	0.19
	6日	30	39.56	19.62	30	0.99	0.15
	9日	30	34.44	14.38	30	0.80	N.D.
	12日	30	30.28	12.47	30	5.49*	0.93
	33.3	5日	投与直後	26.31	20.61	投与直後	1.74
40.00	9日	180	8.23	0.27	240	1.21	0.55
	1日	40	28.13	3.92	50	6.44	0.28

* 血液混入 N.D.: 検出せず

2) 成人における検討²¹⁾

腰椎椎間板ヘルニアなどの腰痛を主訴とする8例の成人患者に、脊髄造影施行時に本剤500mgを点滴静注(点滴時間30分)し、投与終了後15~70分に脊髄液を採取して髄液中のパニペネム及びベタミプロン濃度を測定した。その結果は下図に示す通りで、パニペネムは0.05~0.31 $\mu\text{g/mL}$ を示し、ベタミプロンは測定限界(約0.2 $\mu\text{g/mL}$)以下を示す試料が多かった。



(5) その他の組織への移行性

1) 前房水中濃度²²⁾

術前に本剤 500mg を単回点滴静注（点滴時間 30 分）した白内障患者において、投与終了後に前房水中のパニペナム濃度を測定した。その結果、投与後 30 分に測定した症例では 1.15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、60 分後に測定した症例では 5.85 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の移行が認められた。

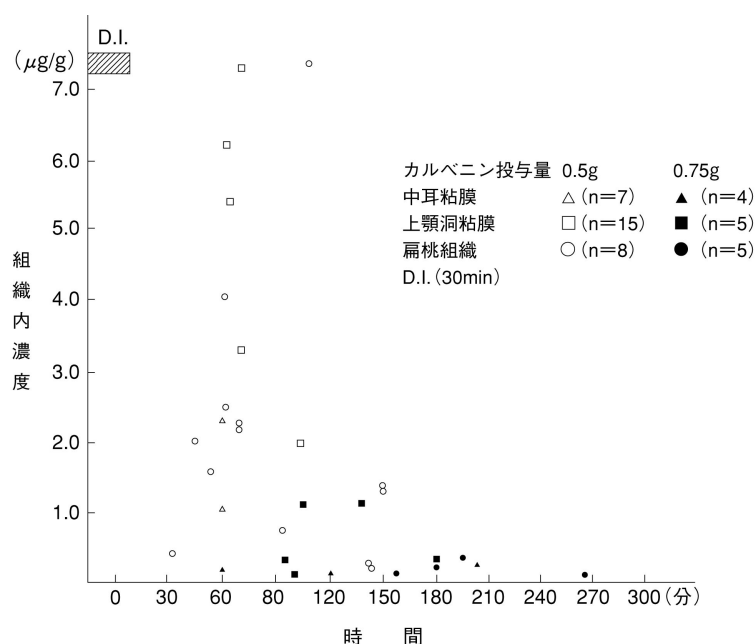
(n=2)

測定時間 (min)	血漿 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	前房水 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	A./P. (%)
30	20.87	1.15	5.51
60	59.84	5.85	9.78

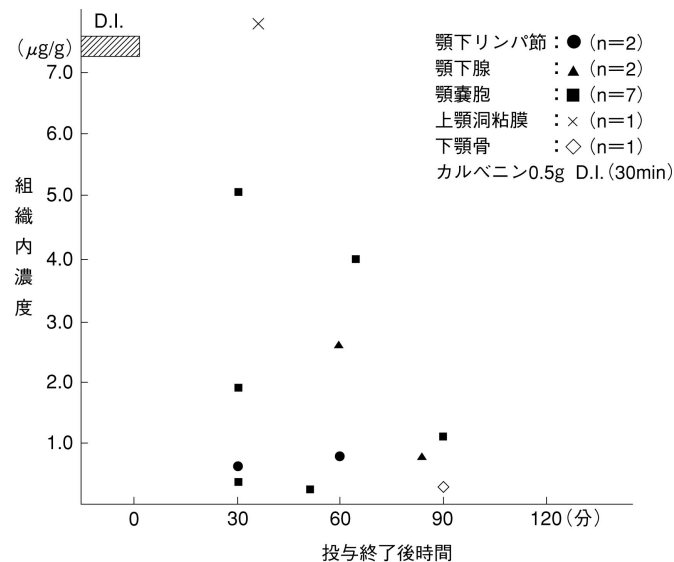
A./P. : (前房水中濃度/血漿中濃度)×100

2) 中耳粘膜、上顎洞粘膜、扁桃組織内濃度²³⁾

術前に本剤 500mg を単回点滴静注（点滴時間 30 分）した中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎などの耳鼻科領域患者において、投与開始後に耳鼻組織内のパニペナム濃度を測定した。その結果、下図に示す通り、中耳粘膜では投与開始後 1 時間の平均は 0.93 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、上顎洞粘膜では投与開始後 48~95 分の平均は 4.23 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、扁桃組織では投与開始後 35~94 分の平均は 2.02 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。

3) 口腔組織内濃度²⁴⁾

手術時より本剤 500mg を単回点滴静注（点滴時間 30 分）した口腔外科手術施行患者において、投与終了後に各口腔組織内のパニペナム濃度を測定した。その結果、下図に示す通り、投与後 30~90 分で 0.22~7.77 $\mu\text{g}/\text{g}$ の濃度が得られた。

4) 唾液中濃度⁴⁾

健康男子 5 例に本剤 500mg を 1 日 2 回 5 日間 (計 9 回) 連続点滴静注 (点滴時間 60 分) し、第 1 回投与終了後及び第 3 回投与終了後の唾液中のパニペネム及びベタミプロン濃度を測定した。その結果は下表に示す通りで、パニペネム、ベタミプロンとも点滴投与終了時に最高濃度に達し、それぞれ 0.41 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.79 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示した。

例数	測定薬剤	第 1 回投与終了後の唾液中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				第 3 回投与終了後の唾液中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
		0 時間	1 時間	2 時間	4 時間	0 時間
5	パニペネム	0.41 \pm 0.13	0.14 \pm 0.04	N.D.	N.D.	0.44 \pm 0.14
	ベタミプロン	0.79 \pm 0.40	N.D.	N.D.	N.D.	0.48 \pm 0.30

N.D. : 検出せず mean \pm SD

5) 喀痰中濃度

①単回投与²⁵⁾

呼吸器感染症患者 4 例に本剤 500mg を単回点滴静注 (点滴時間 30 分) し、投与開始より経時的に喀痰中のパニペネム濃度を測定した。その結果、下表に示す通り、いずれも 2~4 時間で最高値 (0.56~1.44 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を示し、投与後 7 時間でも 0.23~0.48 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を認めた。

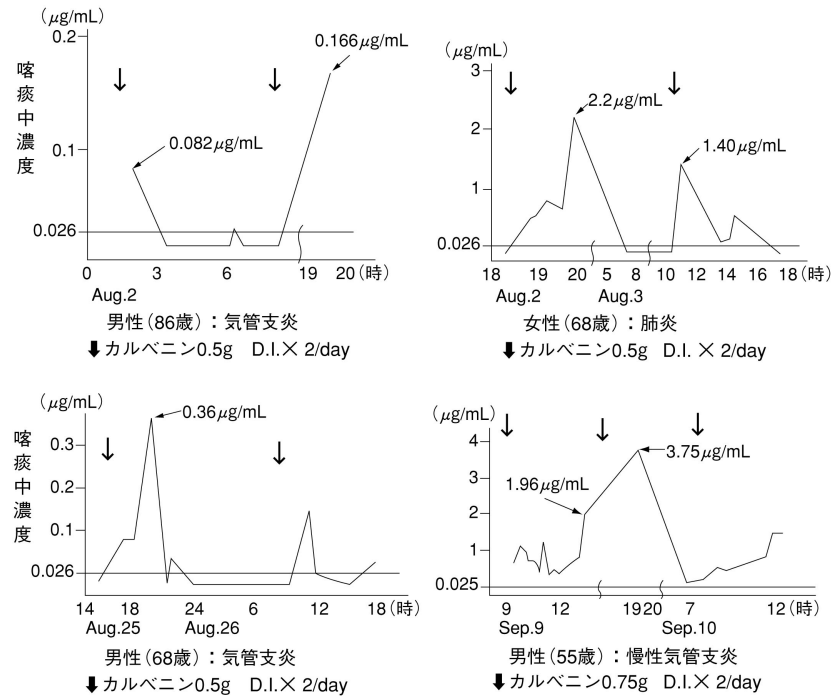
症例番号	喀痰中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)							
	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間	6 時間	7 時間	8 時間
1	0.41	0.72	0.47	1.10	0.31	0.35	0.26	0.23
2	0.30	0.62	1.20	1.44	0.87	0.44	0.35	N.D.
3	N.D.	1.30	0.51	0.51	0.49	0.52	0.48	0.16
4	0.27	0.42	0.24	0.56	0.21	N.D.	0.23	N.D.

カルベニン 0.5g D.I.(30min) N.D. : 検出限界以下

②1 日 2 回投与²⁶⁾

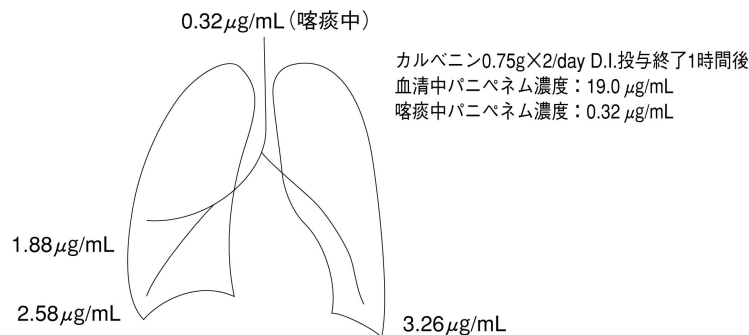
呼吸器感染症患者 4 例のうち、3 例に本剤 500mg、1 例に本剤 750mg を 1 日 2 回点滴静注し、喀痰中のパニペネム濃度を測定した結果、下図に示す通り、最高濃度は 0.17~3.75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目



③病巣局所分泌物中濃度²⁶⁾

慢性気管支炎の患者に本剤1回750mg、1日2回点滴静注し、病巣局所分泌物中のパニペネム濃度を測定した結果、1.88~3.26 μ g/mLを認め、同時に採取した喀痰中のパニペネム濃度は0.32 μ g/mLであった。



6) 胆汁中濃度^{27~30)}

術前に本剤500mgを単回点滴静注(点滴時間30分)した胆嚢摘出術施行例(4施設、合計10例)において、投与開始後に胆汁中のパニペネム濃度を測定した。その結果は下表に示す通りで、いずれの症例においても投与後1時間からパニペネムは胆汁中に移行し、2時間後には3.7~7.2 μ g/mL、6時間後には0.3~1.9 μ g/mLの濃度であった。

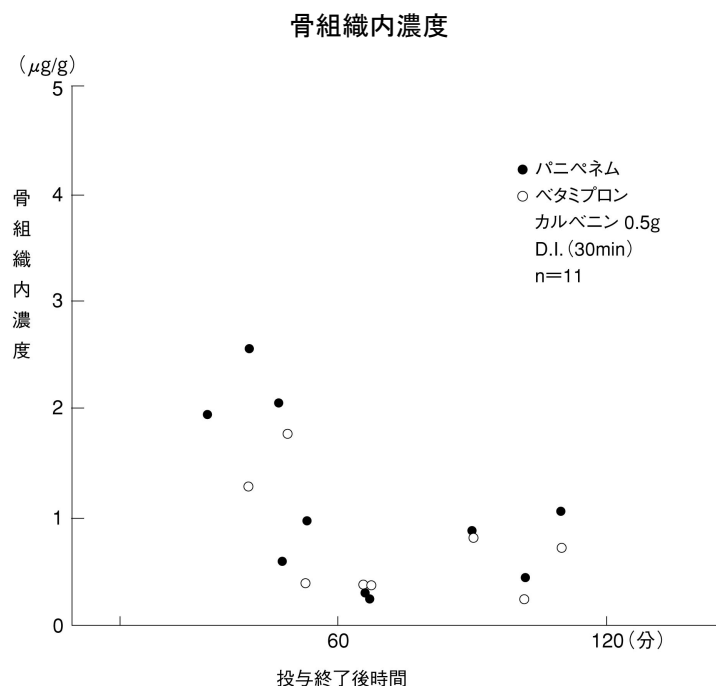
カルペニン投与量(g)	例数	胆汁中パニペネム濃度(μ g/mL)							
		30分	60分	90分	2時間	3時間	4時間	6時間	8時間
0.5	3	—	2.3 \pm 0.4	5.8 \pm 2.9	3.8 \pm 2.5	—	1.1 \pm 1.0	0.3 \pm 0.3	0.03 \pm 0.05
0.5	3	3.17 \pm 3.64	8.37 \pm 5.84	—	7.16 \pm 1.36	—	1.60 \pm 0.61	0.73 \pm 0.31	—
0.5	1	1.63	4.54	—	3.49	1.46	0.99	0.29	—
0.5	3	—	0.58 \pm 0.56 ^{a)}	—	3.7 \pm 1.2 ^{b)}	—	5.1 \pm 2.2 ^{c)}	1.9 \pm 1.4 ^{d)}	0.4 \pm 0.24 ^{e)}

投与後の胆汁採取時間 a)30~60分、b)1~2時間、c)2~4時間、d)4~6時間、e)6~8時間 数値はmean \pm SD

—：測定値なし

7) 骨、関節包内濃度²¹⁾

整形外科領域の 11 例の成人患者に、術前に本剤 500mg を点滴静注（点滴時間 30 分）し、投与終了後の骨組織内及び関節包内のパニペネム及びベタミプロン濃度を測定した。その結果は下図に示す通りで骨組織内のパニペネムは、投与終了後 31 分の 2.54 $\mu\text{g/g}$ を最高に減少し、110 分後に約 1 $\mu\text{g/g}$ で、ベタミプロンはパニペネムと変わらない値で推移した。関節包内濃度（下表）は 2 試料だけであったが、パニペネム、ベタミプロンそれぞれ点滴終了 63 分後 1.67 $\mu\text{g/g}$ と 1.92 $\mu\text{g/g}$ 、86 分後に 5.63 $\mu\text{g/g}$ と 1.38 $\mu\text{g/g}$ であった。

**関節包内濃度**

症例 No.	採取時間 〔投与終了後 min〕	パニペネム ($\mu\text{g/g}$)	ベタミプロン ($\mu\text{g/g}$)
1	63	1.67	1.92
2	86	5.63	1.38

カルベニン 500mg D.I.(30min)

8) 前立腺液中濃度³¹⁾

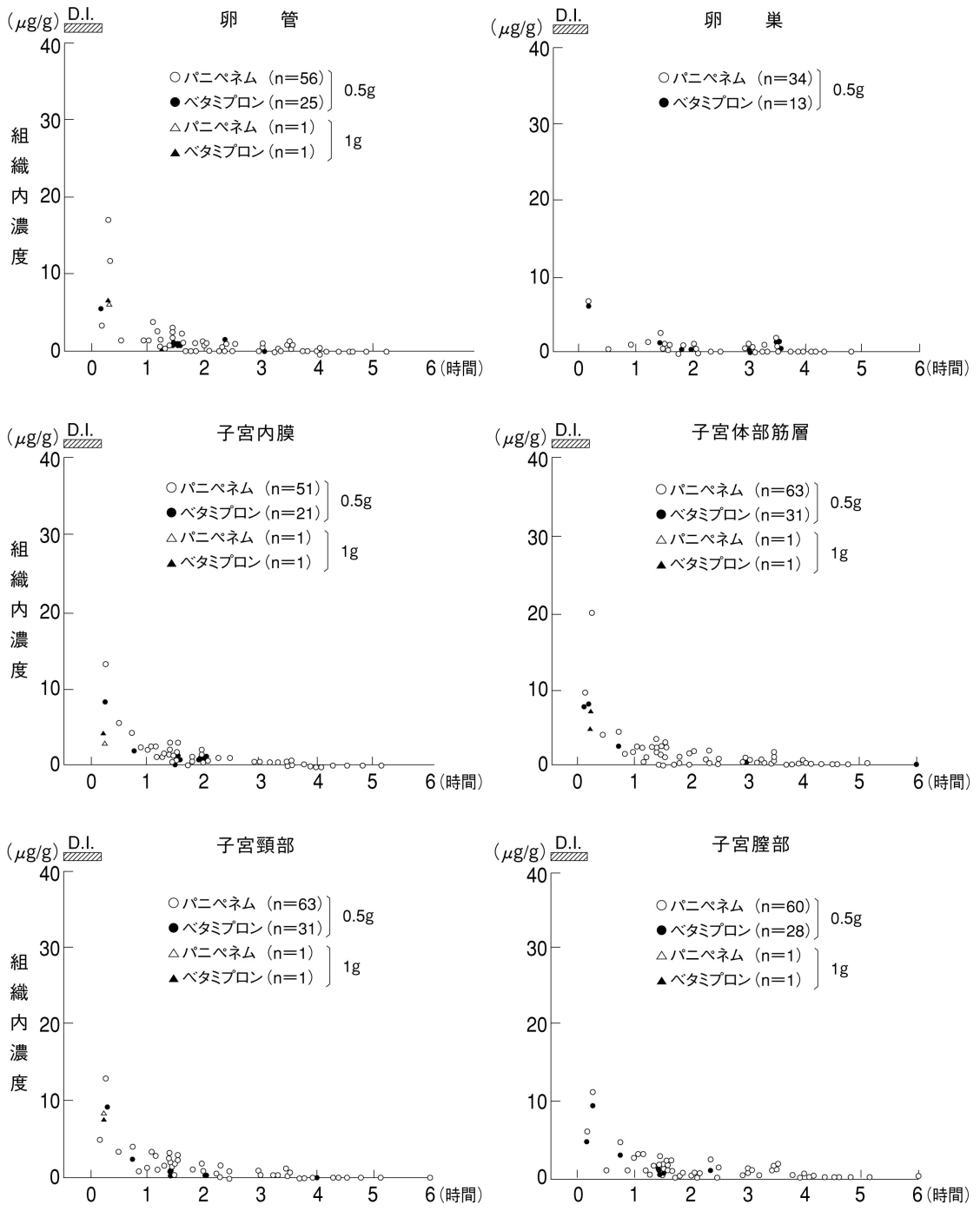
慢性前立腺炎患者 4 例に本剤 500mg を点滴静注（点滴時間 15 分）し、投与終了後 1 時間の前立腺圧出液中及び血漿中のパニペネム濃度を測定した。点滴終了時の平均血漿中パニペネム濃度は、44.32 $\mu\text{g/mL}$ であり、1 時間後には 13.91 $\mu\text{g/mL}$ に下降した。この時の前立腺圧出液中パニペネム濃度は 2 例でそれぞれ 0.24、0.08 $\mu\text{g/mL}$ であったが、他の 2 例は測定限界（0.02 $\mu\text{g/mL}$ ）以下であった。

症例 No.	投与終了後 1 時間の 前立腺液中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	投与終了後 1 時間の 血漿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
1	0.24	15.41
2	N.D.	10.69
3	N.D.	13.84
4	0.08	15.69

N.D. : 検出せず

9) 女性性器組織内濃度³²⁾

術前に本剤 500mg を点滴静注（点滴時間 30 分）した単純子宮全摘例において、卵管、卵巣、子宮内膜、子宮体部筋層、子宮頸部、子宮腔部の各組織内パニペネム及びベタミプロン濃度を測定した。その結果、下図に示す通り、各組織内パニペネム濃度は、投与終了後 16 分にもっとも高い移行がみられ、11.27～20.05 $\mu\text{g/g}$ の濃度を示した。その後、投与終了後約 3 時間で 0.32～1.03 $\mu\text{g/g}$ を示したが、5 時間後には測定限界以下となった。本剤 1000mg を点滴静注（点滴時間 30 分）した単純子宮全摘術例 1 例でも投与終了後 15 分におけるパニペネムの各組織内濃度は、2.82～17.86 $\mu\text{g/g}$ であった。



10)骨盤死腔液中濃度³²⁾

本剤 500mg 及び 1000mg を点滴静注（点滴時間 30 分）した広汎子宮全摘例において、投与終了後から骨盤死腔液中のパニペネム及びベタミプロン濃度を測定した。その結果、下表に示す通り本剤 500mg 及び 1000mg 投与のいずれにおいても点滴終了時に最高濃度に達し、それぞれ 13.73 μ g/mL、26.82 μ g/mL を示した。以後漸減し、1 時間以降は血清中濃度より高く推移し、6 時間後には 0.69 μ g/mL、2.96 μ g/mL となり、移行率（対血清比）は 2~3 倍となった。

カルベニン 投与量(mg)	例数	測定薬剤	測定検体	投与終了後の時間(hr)				
				0.5	1.0	2.0	4.0	6.0
500 (D.I. 30min)	12	パニペネム	血清	13.32 \pm 4.22	7.77 \pm 2.51	3.14 \pm 1.18	0.89 \pm 0.53	0.32 \pm 0.24
			死腔液	13.73 \pm 6.83	11.46 \pm 3.72	7.04 \pm 2.80	1.96 \pm 1.18*	0.69 \pm 0.60*
	12	ベタミプロン	血清	4.67 \pm 5.11	1.57 \pm 0.94	0.50 \pm 0.47	0.13 \pm 0.25	0.14 \pm 0.41
			死腔液	5.22 \pm 2.99	4.13 \pm 1.53	2.28 \pm 1.39	0.60 \pm 0.59	0.27 \pm 0.45*
1000 (D.I. 30min)	3	パニペネム	血清	39.08 \pm 11.07	21.37 \pm 9.57	10.24 \pm 5.79	3.54 \pm 3.98	1.22 \pm 1.33
			死腔液	26.82 \pm 4.89	23.84 \pm 0.88	18.72 \pm 7.22	7.27 \pm 5.63	2.96 \pm 2.86
	3	ベタミプロン	血清	10.20 \pm 4.63	4.00 \pm 1.81	1.79 \pm 1.56	0.38 \pm 0.66	0.07 \pm 0.12
			死腔液	11.66 \pm 2.29	9.54 \pm 1.52	7.67 \pm 3.25	2.97 \pm 2.06	1.38 \pm 1.13

* : 11 例 mean \pm SD11)皮膚組織内濃度³³⁾

術前に本剤 500mg を単回点滴静注（点滴時間 30 分）した皮膚疾患患者において、皮膚組織内のパニペネム濃度を測定した。その結果、下表に示す通り投与終了後 30 分~1 時間には 3.81~7.54 μ g/g、5 時間後でも 0.34 μ g/g を認め、皮膚内濃度/血清中濃度比は 0.20~0.97 の値を示した。

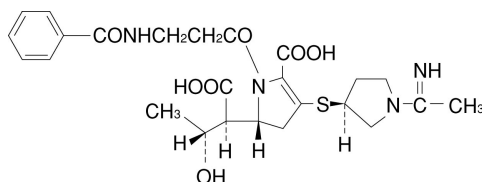
投与終了後時間 (hr)	パニペネム濃度	
	血清中濃度 a)	皮膚内濃度 b)
0.5	15.66	3.81
0.92	8.99	4.34
1	7.76	7.54
1	13.87	3.30
1.42	8.81	2.26
2	3.83	2.82
3	4.31	3.02
4	2.05	0.41
5	1.02	0.34

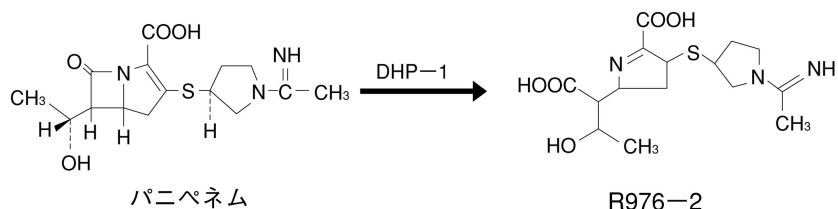
a) μ g/mL b) μ g/g

5. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路

パニペネムはいずれも主として腎臓から排泄され、健康成人 5 例に本剤 500mg（力価）/500mg、60 分点滴静注後 24 時間までの尿中排泄率は、パニペネムとして約 30%、 β -ラクタム環が開裂した代謝物として約 50% である。尿中における主要な代謝物は R976-1 及び R976-2 であった^{3,4)}。また、静脈内投与されたパニペネムは肺で一部 R976-2²⁰⁾に分解され、さらに腎でも代謝を受けるものと推定される。





健康成人男子 6 例に本剤（パニペネム/ベタミプロン） 0.5g を生理食塩水 100mL に溶解し、30 分間点滴静注したとき、点滴終了 6 時間後までの R976-2 の累積尿中回収率は、パニペネム未変化体 21.5% に対して、69.4% であった³⁴⁾。

(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

尿中における主要な代謝物である R976-1 及び R976-2 の抗菌力を標準菌株に対して測定したところ、下表の通りいずれの菌に対しても抗菌力を示さなかった。

菌 種	R976-1	R976-2
<i>S.aureus</i> 209P JC-1	>100	>100
<i>S.aureus</i> 507(MRSA)	>100	>100
<i>S.epidermidis</i> IAM1296	>100	>100
<i>S.hominis</i> 0881	>100	>100
<i>E.faecalis</i> NCTC775	>100	>100
<i>E.coli</i> NIHJ JC-2	>100	>100
<i>C.freundii</i> IID976	>100	>100
<i>S.enteritidis</i> G	>100	>100
<i>S.flexneri</i> IID642	>100	>100
<i>K.pneumoniae</i> 806	>100	>100
<i>K.oxytoca</i> 923	>100	>100
<i>E.cloacae</i> 963	>100	>100
<i>E.aerogenes</i> ATCC13048	>100	>100
<i>S.marcescens</i> IAM1184	>100	>100
<i>P.vulgaris</i> 1420	>100	>100
<i>M.morganii</i> IFO3848	>100	>100
<i>P.rettgeri</i> IFO3850	>100	>100
<i>P.aeruginosa</i> PAO1	>100	>100
<i>X.maltophilia</i> IID1275	>100	>100

MIC(μg/mL)、培地：MHA、接種菌量：10⁶CFU/mL

(社内資料)

(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

主として腎

(2)排泄率

下記「VII.6.(3)排泄速度」参照

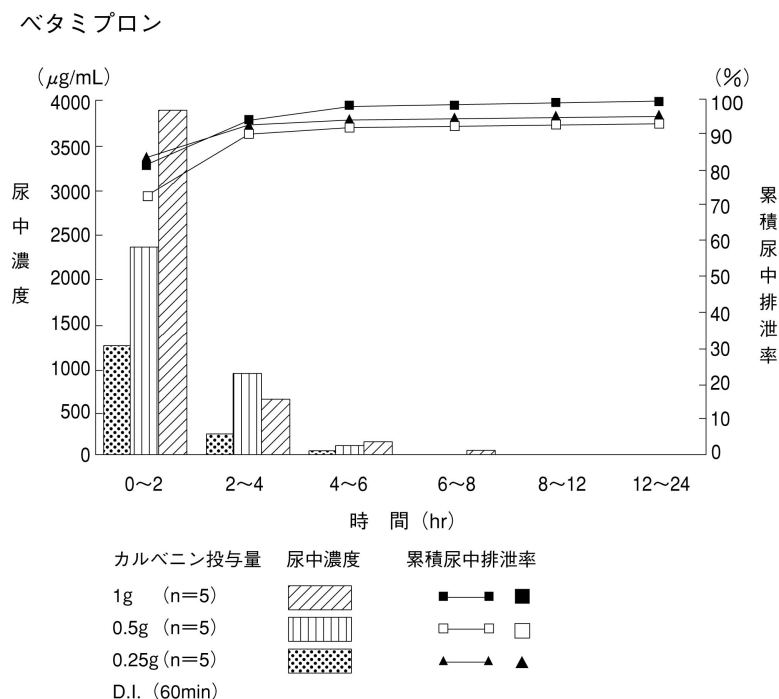
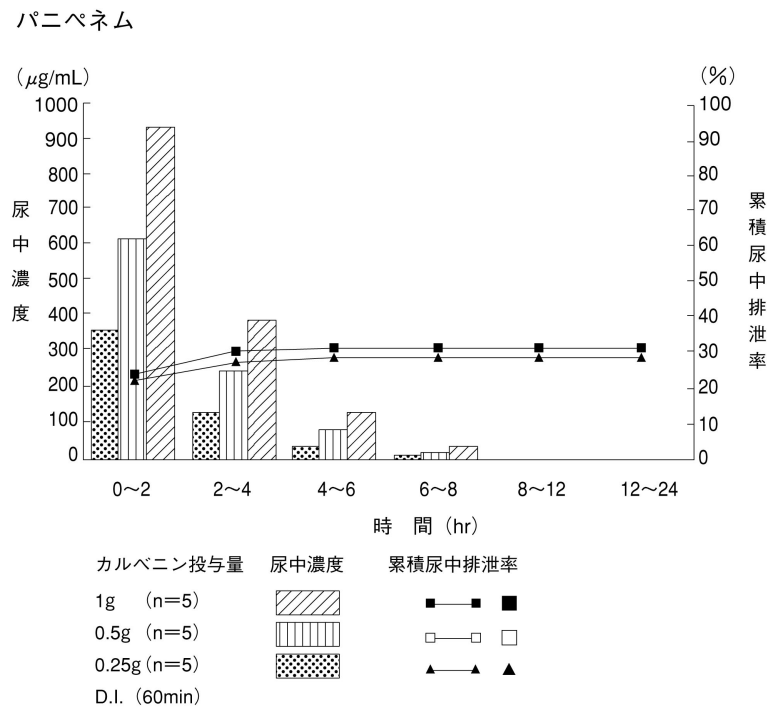
(3)排泄速度

1) 健康成人における検討

①単回投与³⁾

健康成人に本剤 250mg、500mg 及び 1000mg を単回点滴静注投与（点滴時間 60 分）後、経時的にパニペネム及びベタミプロンの尿中濃度を測定した。

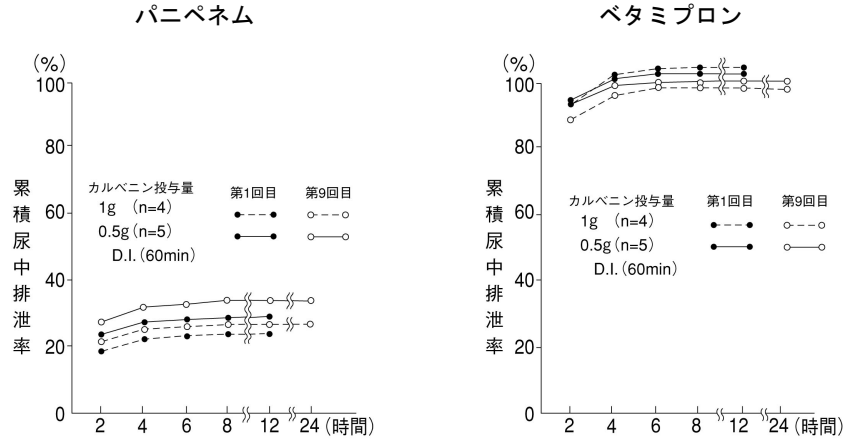
その結果は次図に示す通りで、投与 24 時間までにパニペネムで 28~31%、ベタミプロンで 93~100% が尿中排泄された。また、点滴開始後 0~2 時間における平均尿中濃度は、パニペネムが 361~938 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、ベタミプロンが 1,287~3,893 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。



②反復投与⁴⁾

健康成人に本剤 500mg 及び 1000mg を 1 日 2 回 5 日間計 9 回（5 日目のみ 1 日 1 回投与）連続点滴静注投与（点滴時間 60 分）後、経時的にパニペネムとベタミプロンの尿中濃度を測定した。

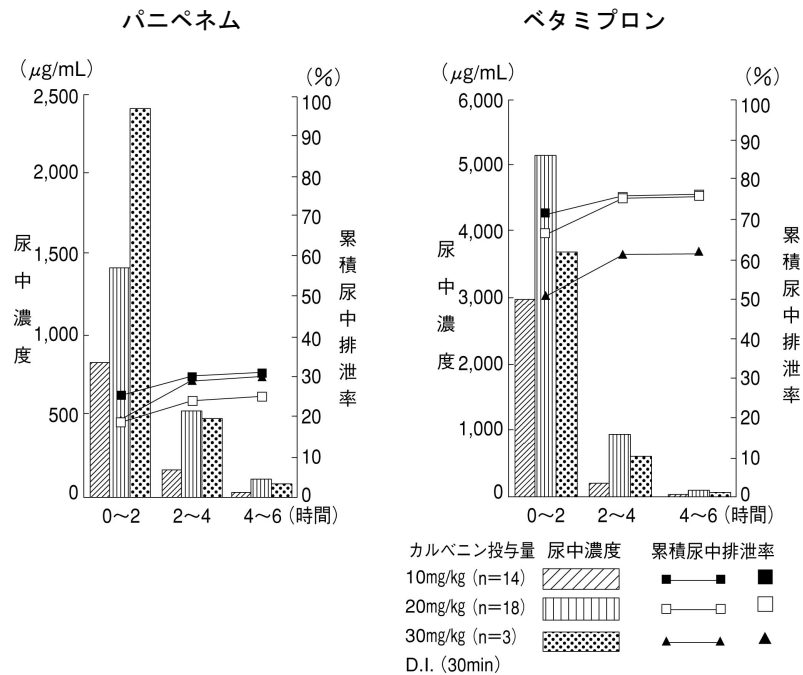
その結果は下図に示す通りで、本剤の第 1 回投与、第 9 回投与の投与後 12 時間までのパニペネムの尿中排泄率は 0.5g 投与群で 29～34%、1g 投与群で 24～27%であり、ベタミプロンは 0.5g 投与群で 102～104%、1g 投与群で 100～106%であった。初回投与時と最終回投与時の尿中排泄の推移に大きな変動はみられず、蓄積性は認められなかった。



2) 小児における検討（腎機能正常）¹⁷⁾

小児に本剤を 10mg/kg、20mg/kg、30mg/kg 単回点滴静注後（点滴時間 30 分）、経時的にパニペネム及びベタミプロンの尿中濃度を測定した。

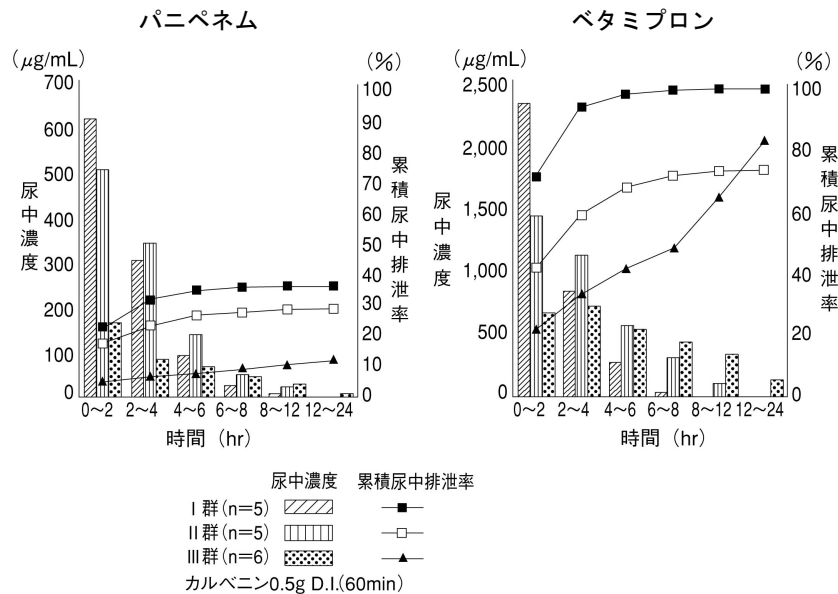
パニペネムは 4～6 時間尿においても高濃度に認められ、10mg/kg 投与で 38.6 μ g/mL、20mg/kg 投与で 118.7 μ g/mL、30mg/kg 投与で 93.4 μ g/mL が尿中に検出された。投与開始後 6 時間までのパニペネムの累積尿中排泄率はそれぞれ 30.8%、25.0%、30.0%であった。またベタミプロンの投与開始後 6 時間までの累積尿中排泄率は、それぞれ 76.6%、75.8%、61.8%であった。



3) 腎機能障害患者における検討¹⁸⁾

腎機能障害患者を腎機能障害の程度（クレアチニンクリアランス値）により 3 群（I 群：60mL/分以上、II 群：30mL/分以上 60mL/分未満、III 群：30mL/分未満）に分け、それぞれに本剤 0.5g を単回点滴静注投与（点滴時間 60 分）し、経時的にパニペナム及びベタミプロンの尿中濃度を測定した。

その結果は次図に示す通りで、投与後 24 時間までの累積尿中排泄率はパニペナムは III 群が 12% であり、I 群（35%）、II 群（28%）に比し低かった。ベタミプロンは投与後 24 時間までに I 群で 98% 尿中に排泄されたが、II 群は 73%、III 群は 83% であった。



7. トランスポーターに関する情報

カルベニンは、主剤であるパニペナムとベタミプロンの合剤である。パニペナムは OAT（有機アニオントランスポーター）により腎臓に取り込まれると考えられている。ベタミプロンは OAT 阻害薬であり³⁵⁾、パニペナムの腎取り込みを阻害することにより腎毒性を軽減する物質としてスクリーニングされた³⁶⁾。

（「I.1.開発の経緯」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投与中の患者（「相互作用」の項参照）

解説：1. 開発時の治験で、発疹、そう痒感、発熱等の過敏症状が38件（1.5%）に認められたこと、ならびに一般的注意として設定した。

2. 本剤とバルプロ酸ナトリウムの併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかん発作が再発するとの報告があることから、禁忌及び相互作用の項に、その旨を記載し、注意を喚起することとした。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.2.用法及び用量」参照

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) カルバペネム系、ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起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、意識障害等の中樞神経障害が起こりやすい。〕
- (4) 肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。〕
- (5) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミン K 欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。〕
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

解説：(1)、(2)、(5)、(6)既承認類薬の記載を考慮し設定した。

- (3) 高度の腎障害患者では本剤の血中消失半減期が長くなり、尿中排泄率が低下するため。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

解説：予知の方法については、従来皮膚反応試験があったが、その有用性についての否定的意見については日本化学療法学会臨床試験委員会皮内反応検討特別部会（委員長：斎藤 厚 琉球大学教授）の提言があるので参照のこと。（参考：斎藤 厚ほか：日本化学療法学会雑誌 2003;51(8):497-506）

(1)、(3) 極めて低頻度ではあるがアナフィラキシーショックが発現するので事前にショックを含むアレルギー歴の問診を必ず行い、静脈内投与開始 20～30 分間における患者の観察とショック発現に対する対処の備えが必要である。

(2) ショック発現に対する措置法については、発現時の具体的な処置法は、重症の場合、酸素、アドレナリン、大量輸液投与による呼吸器、循環器系の維持が中心である。

（参考：東海林哲郎ほか：医薬ジャーナル 1999;35(2):621-626）

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

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
バルプロ酸ナトリウム デバケン、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ことがある。	肝臓において、本剤がバルプロ酸のグルクロン酸抱合代謝を亢進すると考えられている。

解説：本剤とバルプロ酸ナトリウムの併用により、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との報告があることから、禁忌及び相互作用の項に、その旨を記載し、注意を喚起することとした。

(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

4. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）

総症例 20,258 例中副作用（臨床検査値異常を含む）が報告されたのは 2,119 例（10.46%）で、その主なものは ALT（GPT）上昇（3.24%）、AST（GOT）上昇（2.97%）、好酸球増多（1.13%）、ALP 上昇（0.98%）、 γ -GTP 上昇（0.86%）、LDH 上昇（0.82%）等であった。 [再審査終了時]

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 1) ショック（0.01%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（不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等）を起こすことがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 中毒性表皮壊死融解症（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（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、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 急性腎障害（0.1%未満）：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、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 痙攣（0.1%未満）、意識障害（0.01%未満）：痙攣、意識障害等の中枢神経症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に腎障害や中枢神経障害のある患者に起こりやすいので、投与する場合には注意すること。
- 5) 偽膜性大腸炎（0.1%未満）：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（初期症状：腹痛、頻回の下痢）があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 肝障害（0.1%未満）：劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) 無顆粒球症（0.01%未満）、汎血球減少症（0.01%未満）、溶血性貧血（0.01%未満）：無顆粒球症、汎血球減少症、溶血性貧血があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 間質性肺炎（0.01%未満）、PIE 症候群（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE 症候群があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用（類薬）

血栓性静脈炎：他のカルバペネム系抗生物質において、血栓性静脈炎があらわれることがある。

(3)その他の副作用

4. 副作用			
(3) その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、発熱	そう痒、蕁麻疹	
血液 ^{注2)}	貧血、好酸球増多、白血球減少、血小板増多、血小板減少	好塩基球増多、顆粒球減少	
肝臓 ^{注2)}	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、LAP 上昇、肝機能障害	尿ウロビリノーゲン上昇、黄疸	
腎臓	BUN 上昇、血清クレアチニン上昇	クレアチニンクリアランス低下	
消化器	下痢、嘔気	嘔吐、食欲不振	
菌交代症		口内炎、カンジダ症	
ビタミン欠乏症			ビタミン K 欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミン B 群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)
その他 ^{注1)}		浮腫、頭痛	

注 1) 症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注 2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現頻度（再審査終了時）

時 期	承認時 までの 試験	使用成 績調査 の累計	合計
調査症例数	2,611	17,647	20,258
副作用発現症例数	470	1,649	2,119
副作用発現件数	776	2,662	3,438
副作用発現症例率	18.00%	9.34%	10.46%
副作用の種類	副作用の種類別発現件数 (%)		
[皮膚・皮膚付属器障害]	[25 (0.96)]	[127 (0.72)]	[152 (0.750)]
発疹	12 (0.46)	56 (0.32)	68 (0.336)
皮疹	3 (0.11)	33 (0.19)	36 (0.178)
湿疹	—	1 (0.01)	1 (0.005)
丘疹	—	4 (0.02)	4 (0.020)
中毒疹	1 (0.04)	3 (0.02)	4 (0.020)
薬疹	3 (0.11)	8 (0.05)	11 (0.054)
そう痒感	4 (0.15)	6 (0.03)	10 (0.049)
かゆみ	—	3 (0.02)	3 (0.015)
蕁麻疹	2 (0.08)	7 (0.04)	9 (0.044)
蕁麻疹様発疹	—	1 (0.01)	1 (0.005)
紅斑	—	7 (0.04)	7 (0.035)
顔面紅斑	1 (0.04)	1 (0.01)	2 (0.010)
浮腫性紅斑	—	1 (0.01)	1 (0.005)
紅斑性皮疹	—	1 (0.01)	1 (0.005)
紅斑性発疹	—	1 (0.01)	1 (0.005)
膨疹	1 (0.04)	3 (0.02)	4 (0.020)
[筋・骨格系障害]	[2 (0.08)]	[0]	[2 (0.010)]
関節痛	1 (0.04)	—	1 (0.005)
腰痛	1 (0.04)	—	1 (0.005)
[中枢・末梢神経系障害]	[3 (0.11)]	[9 (0.05)]	[12 (0.059)]
頭痛	2 (0.08)	2 (0.01)	4 (0.020)
頭重	2 (0.08)	—	2 (0.010)
痙攣	—	6 (0.03)	6 (0.030)
意識障害	—	1 (0.01)	1 (0.005)
四肢熱感	—	1 (0.01)	1 (0.005)
[自律神経系障害]	[2 (0.08)]	[5 (0.03)]	[7 (0.035)]
発赤	2 (0.08)	4 (0.02)	6 (0.030)
全身発赤	—	1 (0.01)	1 (0.005)
[その他の特殊感覚障害]	[2 (0.08)]	[1 (0.01)]	[3 (0.015)]
口内苦味	1 (0.04)	—	1 (0.005)
臭い過敏	1 (0.04)	—	1 (0.005)
味覚異常	—	1 (0.01)	1 (0.005)
[精神障害]	[1 (0.04)]	[0]	[1 (0.005)]
不眠	1 (0.04)	—	1 (0.005)

時 期	承認時 までの 試験	使用成 績調査 の累計	合計
[消化管障害]	[42 (1.61)]	[85 (0.48)]	[127 (0.627)]
下痢	22 (0.84)	41 (0.23)	63 (0.311)
軟便	2 (0.08)	1 (0.01)	3 (0.015)
タール便	—	1 (0.01)	1 (0.005)
水様便	—	3 (0.02)	3 (0.015)
偽膜性大腸炎	—	4 (0.02)	4 (0.020)
下血	—	2 (0.01)	2 (0.010)
嘔気	11 (0.42)	17 (0.10)	28 (0.138)
吐き気	—	1 (0.01)	1 (0.005)
嘔吐	10 (0.38)	6 (0.03)	16 (0.079)
胃不快感	—	2 (0.01)	2 (0.010)
悪心	—	5 (0.03)	5 (0.025)
腹痛	—	4 (0.02)	4 (0.020)
食欲不振	3 (0.11)	3 (0.02)	6 (0.030)
食欲減退	—	2 (0.01)	2 (0.010)
口内乾燥	—	1 (0.01)	1 (0.005)
食道炎	—	1 (0.01)	1 (0.005)
口内炎	1 (0.04)	7 (0.04)	8 (0.039)
舌炎	—	1 (0.01)	1 (0.005)
舌痛	—	1 (0.01)	1 (0.005)
しゃっくり	—	1 (0.01)	1 (0.005)
腹部不快感	—	1 (0.01)	1 (0.005)
[肝臓・胆管系障害]	[213 (8.16)]	[969 (5.49)]	[1,182 (5.835)]
肝障害	—	35 (0.20)	35 (0.173)
肝機能異常	—	82 (0.46)	82 (0.405)
肝機能検査異常	—	2 (0.01)	2 (0.010)
肝機能悪化	—	8 (0.05)	8 (0.039)
肝機能障害	—	141 (0.81)	141 (0.696)
肝機能障害の憎悪	—	7 (0.04)	7 (0.035)
肝炎	—	1 (0.01)	1 (0.005)
黄疸	2 (0.08)	4 (0.02)	6 (0.030)
AST 上昇	148 (5.67)	453 (2.57)	601 (2.967)
ALT 上昇	160 (6.13)	496 (2.81)	656 (3.238)
γ-GTP 上昇	31 (1.19)	144 (0.82)	175 (0.864)
LAP 上昇	13 (0.50)	30 (0.17)	43 (0.212)
血清トランスアミナーゼ上昇	—	14 (0.09)	14 (0.069)
肝酵素上昇	—	9 (0.05)	9 (0.044)
総ビリルビン上昇	9 (0.34)	32 (0.18)	41 (0.202)
直接ビリルビン上昇	1 (0.04)	1 (0.01)	2 (0.010)
直接ビリルビン減少	1 (0.04)	—	1 (0.005)
高ビリルビン血症	—	1 (0.01)	1 (0.005)
ウロビリノーゲン陽性	5 (0.19)	3 (0.02)	8 (0.039)
ウロビリニン尿	—	1 (0.01)	1 (0.005)
ビリルビン尿	—	1 (0.01)	1 (0.005)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	承認時 までの 試験	使用成 績調査 の累計	合計
[代謝・栄養障害]	[66 (2.53)]	[282 (1.60)]	[348 (1.718)]
ALP 上昇	36 (1.38)	163 (0.92)	199 (0.982)
LDH 上昇	26 (1.00)	140 (0.79)	166 (0.819)
血清 Cl 減少	2 (0.08)	—	2 (0.010)
血清 K 上昇	6 (0.23)	1 (0.01)	7 (0.035)
血清 K 減少	1 (0.04)	—	1 (0.005)
血清 Na 減少	4 (0.15)	—	4 (0.020)
低ナトリウム血症	—	2 (0.01)	2 (0.010)
アミラーゼ上昇	1 (0.04)	1 (0.01)	2 (0.010)
電解質異常	—	1 (0.01)	1 (0.005)
痛風悪化	—	1 (0.01)	1 (0.005)
CPK 上昇	—	1 (0.01)	1 (0.005)
[心・血管障害（一般）]	[1 (0.04)]	[1 (0.01)]	[2 (0.010)]
ショック	1 (0.04)	—	1 (0.005)
ショック様症状	—	1 (0.01)	1 (0.005)
[心拍数・心リズム障害]	[1 (0.04)]	[0]	[1 (0.005)]
動悸	1 (0.04)	—	1 (0.005)
[呼吸器系障害]	[0]	[7 (0.04)]	[7 (0.035)]
肺浸潤	—	2 (0.01)	2 (0.010)
呼吸困難	—	1 (0.01)	1 (0.005)
鼻閉	—	1 (0.01)	1 (0.005)
胸部 X 線像異常	—	1 (0.01)	1 (0.005)
肺間質影	—	1 (0.01)	1 (0.005)
間質性肺炎	—	2 (0.01)	2 (0.010)
[赤血球障害]	[9 (0.34)]	[96 (0.54)]	[105 (0.518)]
貧血	—	51 (0.29)	51 (0.252)
赤血球減少	8 (0.31)	25 (0.14)	33 (0.163)
ヘモグロビン減少	8 (0.31)	32 (0.18)	40 (0.197)
ヘマトクリット値減少	7 (0.27)	15 (0.09)	22 (0.109)
汎血球減少	—	3 (0.02)	3 (0.015)
自己免疫性溶血性貧血	—	1 (0.01)	1 (0.005)
直接クームス試験陽性	1 (0.04)	—	1 (0.005)
[白血球・網内系障害]	[117 (4.48)]	[212 (1.20)]	[329 (1.624)]
白血球減少	12 (0.46)	51 (0.29)	63 (0.311)
白血球増多	—	10 (0.06)	10 (0.049)
好塩基球増多	6 (0.23)	6 (0.03)	12 (0.059)
好酸球増多	96 (3.68)	133 (0.75)	229 (1.130)
好中球増多	1 (0.04)	2 (0.01)	3 (0.015)
好中球減少	2 (0.08)	5 (0.03)	7 (0.035)
リンパ球増多	2 (0.08)	1 (0.01)	3 (0.015)
リンパ球減少	3 (0.11)	3 (0.02)	6 (0.030)
単球増多	2 (0.08)	7 (0.04)	9 (0.044)
単球減少	1 (0.04)	1 (0.01)	2 (0.010)
骨髓球増多	1 (0.04)	—	1 (0.005)
白血球分画異常	—	1 (0.01)	1 (0.005)
無顆粒球症	—	1 (0.01)	1 (0.005)
顆粒球減少症	—	3 (0.02)	3 (0.015)

時 期	承認時 までの 試験	使用成 績調査 の累計	合計
[血小板・出血凝血障害]	[42 (1.61)]	[91 (0.52)]	[133 (0.657)]
血小板増多	33 (1.26)	56 (0.32)	89 (0.439)
血小板減少	7 (0.27)	34 (0.19)	41 (0.202)
プロトロンビン上昇	1 (0.04)	—	1 (0.005)
プロトロンビン時間延長	1 (0.04)	2 (0.01)	3 (0.015)
[泌尿器系障害]	[32 (1.23)]	[122 (0.69)]	[154 (0.760)]
急性腎不全	—	3 (0.02)	3 (0.015)
腎不全悪化	—	1 (0.01)	1 (0.005)
腎障害	—	4 (0.02)	4 (0.020)
腎機能障害	—	9 (0.05)	9 (0.044)
腎機能障害の増悪	—	1 (0.01)	1 (0.005)
腎機能異常	—	4 (0.02)	4 (0.020)
腎機能悪化	—	1 (0.01)	1 (0.005)
BUN 上昇	10 (0.38)	64 (0.36)	74 (0.365)
BUN 低下	2 (0.08)	—	2 (0.010)
NAG 上昇	8 (0.31)	—	8 (0.039)
クレアチニン上昇	5 (0.19)	37 (0.21)	42 (0.207)
クレアチニンクリアランス低下	4 (0.15)	—	4 (0.020)
β_2 -ミクログロブリン上昇	3 (0.11)	—	3 (0.015)
尿蛋白陽性	1 (0.04)	5 (0.03)	6 (0.030)
蛋白尿	—	4 (0.02)	4 (0.020)
尿沈査赤血球	4 (0.15)	—	4 (0.020)
尿沈査白血球	1 (0.04)	—	1 (0.005)
尿検査異常	—	1 (0.01)	1 (0.005)
血尿	—	1 (0.01)	1 (0.005)
顕微鏡的血尿	—	1 (0.01)	1 (0.005)
円柱尿	—	1 (0.01)	1 (0.005)
膀胱刺激症状	—	1 (0.01)	1 (0.005)
頻尿	—	1 (0.01)	1 (0.005)
尿変色	—	1 (0.01)	1 (0.005)
[一般の全身障害]	[9 (0.34)]	[35 (0.20)]	[44 (0.217)]
全身浮腫	1 (0.04)	1 (0.01)	2 (0.010)
顔面浮腫	—	1 (0.01)	1 (0.005)
顔面腫脹	—	1 (0.01)	1 (0.005)
四肢腫脹	—	1 (0.01)	1 (0.005)
発熱	7 (0.27)	18 (0.10)	25 (0.123)
薬物性発熱	—	1 (0.01)	1 (0.005)
全身灼熱感	1 (0.04)	—	1 (0.005)
胸部痛	1 (0.04)	—	1 (0.005)
気分不良	—	2 (0.01)	2 (0.010)
薬物濃度低下	—	3 (0.02)	3 (0.015)
全身倦怠感	—	1 (0.01)	1 (0.005)
胸部異常感	—	1 (0.01)	1 (0.005)
胸部圧迫感	—	1 (0.01)	1 (0.005)
顔面潮紅	—	2 (0.01)	2 (0.010)
CRP 上昇	—	2 (0.01)	2 (0.010)
[抵抗機構障害]	[1 (0.04)]	[3 (0.02)]	[4 (0.020)]
カンジダ性口内炎	—	1 (0.01)	1 (0.005)
咽頭部不快感	1 (0.04)	—	1 (0.005)
菌交代症	—	2 (0.01)	2 (0.010)

(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

原疾患・合併症別よりみた副作用発現状況とその内容

要因 原疾患・ 合併症 (有無)	無	有	合計	原疾患・合併症（内訳）							
				肝 疾 患	腎 疾 患	血 液 疾 患	心 臓 疾 患	脳 血 管 疾 患	悪 性 腫 瘍	そ の 他	
症 例 数	5,473 (31.0)	12,174 (69.0)	17,647 (100.0)	1,688 (9.4)	1,310 (7.3)	1,618 (9.0)	1,271 (7.1)	1,799 (10.0)	4,100 (22.9)	6,134 (34.2)	
副 作 用 発 現 症 例 数	396 (7.2)	1,253 (10.3)	1,649 (9.3)	201 (11.9)	132 (10.1)	201 (12.4)	140 (11.0)	188 (10.5)	404 (9.9)	654 (10.7)	
副 作 用 発 現 件 数	652 (11.9)	2,010 (16.5)	2,662 (15.1)	319 (18.9)	207 (15.8)	323 (20.0)	229 (18.0)	288 (16.0)	663 (16.2)	1,062 (17.3)	
副作用種類別・件数											
皮膚・皮膚付 属器障害	48 (0.9)	88 (0.7)	136 (0.8)	23 (1.4)	7 (0.5)	14 (0.9)	3 (0.2)	11 (0.6)	27 (0.7)	45 (0.7)	
中枢・末梢 神経系障害	5 (0.1)	5 (0.1)	10 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	
自律神経 系障害	2 (0.1)	3 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.2)		1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	
その他の特殊 感覚障害	1 (0.1)		1 (0.1)								
消化管 障害	40 (0.7)	65 (0.5)	105 (0.6)	9 (0.5)	10 (0.8)	11 (0.7)	6 (0.5)	6 (0.3)	23 (0.6)	35 (0.6)	
肝臓・胆管 系障害	383 (7.0)	1,082 (8.9)	1,465 (8.3)	186 (11.0)	99 (7.6)	186 (11.5)	106 (8.3)	146 (8.1)	369 (9.0)	545 (8.9)	
代謝・栄養 障害	42 (0.8)	268 (2.2)	310 (1.8)	30 (1.8)	31 (2.4)	47 (2.9)	32 (2.5)	43 (2.4)	104 (2.5)	131 (2.1)	
心・血管障 害<一般>		1 (0.1)	1 (0.1)			1 (0.1)			1 (0.1)		
呼吸器系 障害		8 (0.1)	8 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.2)	5 (0.3)			4 (0.1)	5 (0.1)	
赤血球 障害	30 (0.5)	97 (0.8)	127 (0.7)	9 (0.5)	3 (0.2)	3 (0.2)	22 (1.7)	14 (0.8)	31 (0.8)	69 (1.1)	
白血球・網 内系障害	49 (0.9)	175 (1.4)	224 (1.3)	27 (1.6)	20 (1.5)	13 (0.8)	25 (2.0)	30 (1.7)	30 (0.7)	108 (1.8)	
血小板・出血 凝血障害	25 (0.5)	67 (0.6)	92 (0.5)	12 (0.7)	8 (0.6)	3 (0.2)	5 (0.4)	9 (0.5)	20 (0.5)	36 (0.6)	
泌尿器系 障害	14 (0.3)	126 (1.0)	140 (0.8)	14 (0.8)	24 (1.8)	27 (1.7)	26 (2.0)	24 (1.3)	43 (1.0)	72 (1.2)	
一般的 全身障害	13 (0.2)	22 (0.2)	35 (0.2)	4 (0.2)	1 (0.1)	6 (0.4)	3 (0.2)	3 (0.2)	6 (0.1)	11 (0.2)	
抵抗機構 障害		3 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.1)					1 (0.1)	2 (0.1)	

(注) 1. 症例欄の下段（カッコ内）は、全症例に対する割合を示す。

2. 副作用発現欄及び副作用種類別・件数欄の下段（カッコ内）は、各該当症例数に対する割合を示す。

3. 副作用種類別・件数は、医薬情報研究所発行の医薬品副作用用語集器官別大分類表に準じた。

重症度別よりみた副作用発現状況とその内容

要因	重症度	軽 症	中 等 症	重 症	記載なし	合 計
症 例 数		2,813 (15.9)	10,932 (61.9)	3,854 (21.8)	48 (0.3)	17,647 (100.0)
副作用発現症例数		202 (7.2)	992 (9.1)	450 (11.7)	5 (10.4)	1,649 (9.3)
副作用発現件数		332 (11.8)	1,587 (14.5)	735 (19.1)	8 (16.7)	2,662 (15.1)
副作用種類別・件数						
皮膚・皮膚付属器障害		10 (0.4)	74 (0.7)	51 (1.3)	1 (2.1)	136 (0.8)
中枢・末梢神経系障害		2 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.1)		10 (0.1)
自律神経系障害			2 (0.1)	3 (0.1)		5 (0.1)
その他の特殊感覚障害				1 (0.1)		1 (0.1)
消化管障害		21 (0.7)	60 (0.5)	24 (0.6)		105 (0.6)
肝臓・胆管系障害		197 (7.0)	867 (7.9)	396 (10.3)	5 (10.4)	1,465 (8.3)
代謝・栄養障害		36 (1.3)	190 (1.7)	84 (2.2)		310 (1.8)
心・血管障害<一般>				1 (0.1)		1 (0.1)
呼吸器系障害			4 (0.1)	4 (0.1)		8 (0.1)
赤血球障害		5 (0.2)	91 (0.8)	30 (0.8)	1 (2.1)	127 (0.7)
白血球・網内系障害		38 (1.4)	142 (1.3)	44 (1.1)		224 (1.3)
血小板・出血凝血障害		9 (0.3)	56 (0.5)	27 (0.7)		92 (0.5)
泌尿器系障害		9 (0.3)	78 (0.7)	52 (1.3)	1 (2.1)	140 (0.8)
一般的全身障害		5 (0.2)	17 (0.2)	13 (0.3)		35 (0.2)
抵抗機構障害			1 (0.1)	2 (0.1)		3 (0.1)

(注) 1. 症例欄の下段（カッコ内）は、全症例に対する割合を示す。

2. 副作用発現欄及び副作用種類別・件数欄の下段（カッコ内）は、各該当症例数に対する割合を示す。

3. 副作用種類別・件数は、医薬情報研究所発行の医薬品副作用用語集器官別大分類表に準じた。

(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

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) カルバペネム系、ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起しやすい体質を有する患者

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。

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 1) ショック（0.01%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（不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等）を起すことがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4. 副作用

(3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、発熱	そう痒、蕁麻疹	

注1) 症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

高齢者とそれ以外の成人では副作用に差がみられなかったが、高齢者には次の点に注意して投与すること。

- (1) 本剤は腎排泄型薬剤であるので、高齢者では血中濃度が高く推移する傾向にある。
- (2) 類薬で、高齢者ではビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれるとの報告がある。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

11. 小児等への投与

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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。
- (3) ウロビリノーゲンの測定では、本剤が採尿後時間の経過とともに茶色に着色し、測定に影響を及ぼす可能性があるため3時間以内に測定すること。

解説：本剤投与により尿が茶色を呈し、ウロビリノーゲンの測定に影響を与えたこと及び既承認類薬の記載を考慮し、設定した。

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

9. 適用上の注意

調製後：溶解後は速やかに使用すること。本剤溶解時、溶液は無色から微黄色澄明を呈するが、色の濃淡は本剤の効力には影響しない。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも室温保存で6時間以内に使用すること。

15. その他の注意

10. その他の注意

- (1) 本剤投与患者において、パニペネムが分解され、尿が茶色を呈することがある。
- (2) 本剤の配合剤であるパニペネムで、モルモット皮下投与のみにPCA反応と全身アナフィラキシー反応に陽性例が認められた³⁷⁾。

解説：(1) 本剤投与により尿が茶色を呈することがあるがパニペネムの分解により生じるものであり副作用ではないことを喚起するため設定した。

16. その他

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

1) 一般行動に及ぼす影響

一般行動（マウス、ラット）、自発運動量（マウス）に及ぼす本剤の影響は、静脈内投与量 500mg/kg まで有意な影響は認められなかった。（社内資料）

2) 中枢・体性神経系に及ぼす影響（静脈内投与）

本剤の各種中枢・体性神経系に及ぼす影響を検討した結果、抗痙攣作用（マウス：電撃痙攣、ベメグリド痙攣）・筋弛緩作用（マウス）では投与量 500mg/kg、体温（ウサギ）・瞬膜収縮（ウサギ）では 200mg/kg、眼圧（ウサギ）では 400mg/kg、横隔膜神経筋標本（ラット）を用いた神経－筋接合部位へは（*in vitro*） 10^{-4} g/mL、局所麻酔作用（モルモット：角膜反射〈点眼〉）では 5%まで影響を及ぼさなかった。

一方、チオペンタール麻酔作用（マウス）では本剤の 500mg/kg で増強作用が、フェニルキノン疼痛では 500mg/kg で抑制作用が認められた。また瞳孔に対してはラットを用いた実験で 100mg/kg 以上で収瞳が認められたが、ウサギを用いた試験では 500mg/kg まで影響は認められなかった。

自発脳波に及ぼす影響は、ウサギに 200mg/kg で 1/5 例に鋭波が、400mg/kg で 5/5 例に何等かの異常脳波が認められたが、IPM/CS の 100mg/kg で 5/5 例に何等かの異常脳波が認められたことと比較すると弱いものであった。

また、ラットの脳室内投与による異常脳波・痙攣誘発作用の強度は IPM>CEZ>PCG＝パニペネム>CMZ >AMPC であった。（社内資料）

3) 自律神経系・平滑筋に及ぼす影響

各種摘出平滑筋（回腸：ウサギ、気管：モルモット、輸精管：ラット、非妊娠子宮：ラット、妊娠子宮：ラット）を用いて *in vitro* にて 10^{-5} 又は 10^{-4} g/mL の濃度における本剤の作用を検討した。 10^{-4} g/mL の濃度でモルモットの摘出気管を軽度弛緩させた以外、他の摘出平滑筋に対し影響を及ぼさなかった。

各種アゴニストの摘出平滑筋に対する作用（ヒスタミン VS 回腸：モルモット、アセチルコリン VS 回腸：モルモット、ノルアドレナリン VS 輸精管：ラット、塩化バリウム VS 回腸：モルモット）に及ぼす本剤の影響を *in vitro* にて 10^{-5} 又は 10^{-4} g/mL の濃度で検討した。本剤は各種アゴニストの摘出平滑筋に対する作用に影響を及ぼさなかった。（社内資料）

4) 呼吸器・循環器系に及ぼす影響

ペントバルビタール麻酔下のビーグル犬に本剤を持続静注し呼吸器・循環器系に対する影響を検討した。30mg/kg 以上の投与量で呼吸数及び大腿動脈血流量の有意な増加、血圧の有意な降圧が認められたが、心拍数、心電図、耳介皮膚温度は 100mg/kg まで有意な変化は認められなかった。また、ノルアドレナリン昇圧、アセチルコリン降圧に対しては 100mg/kg まで有意な変化は認められなかったが、総頸動脈閉塞による昇圧反応に対しては 100mg/kg で有意な抑制が認められた。

同様にペントバルビタール麻酔下のビーグル犬にパニペネムを持続静注し、血圧・心拍数・血漿中ヒスタミン濃度の変動を検討した結果、100mg/kg 投与でヒスタミン血漿中濃度の有意な上昇が認められ、それに併せて血圧・心拍数は有意に減少した。血圧・心拍数の減少は、抗ヒスタミン剤の前投与により抑制されたことから、パニペネムの循環器系への影響はヒスタミンの遊離促進作用の関与が示唆された。（社内資料）

5) 消化器系に及ぼす影響

マウスにおける本剤の消化器系への影響を静脈内投与により検討した結果、胃排出能、腸管内輸送能、排便時間ではそれぞれ 500mg/kg まで、また、同様にラットにおける胃液分泌への影響は 200mg/kg まで影響は認められなかった。(社内資料)

6) 水及び電解質代謝に及ぼす影響

ラットを用いた本剤の水及び電解質代謝に及ぼす影響を検討した結果、静脈内投与 300mg/kg で 0～6 時間尿で尿量と電解質 (Na⁺、K⁺) の有意な増加が認められ、6～24 時間尿では尿量の減少傾向と浸透圧の有意な上昇が認められた。(社内資料)

7) その他の影響

ラットを用いた本剤の血糖値・血液凝固系 (PT、APTT) に及ぼす影響を検討した結果、共に静脈内投与で 300mg/kg まで影響は認められなかった。

また *in vitro* の系を用いた血小板凝集に及ぼす影響、溶血作用を検討した結果、血小板凝集 (ウサギ血液) に対しては 10⁻³g/mL まで、溶血作用では 1.0% まで影響は認められなかった。(社内資料)

(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

LD₅₀ 値 (mg/kg)

投与経路	動物種		マウス		ラット ³⁸⁾	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
静脈内	2,196	2,216	1,629	1,759		

注) パニペナム/バタミプロン等量配合剤としての LD₅₀ 値

(社内資料)

(2) 反復投与毒性試験

[ラット 100・300・900mg/kg/日 (パニペナム/バタミプロンのそれぞれ 100/100、300/300、900/900mg/kg/日を意味する。以下同様) 4 週静脈内及び 100・200・400mg/kg/日 90 日 静脈内投与³⁹⁾

90 日投与では各投与群とも本剤投与によると思われる異常所見は認められなかった。また 4 週投与では 100mg/kg 以上の群で脾臓重量の増加と軽度な白脾髄の拡大、900mg/kg 群において盲腸重量の増加と少数例の死亡がみられた以外、本剤投与によると思われる異常所見は認められなかった。無影響量は、400mg/kg と推察された。(社内資料)

[イヌ 25・50・100・200mg/kg/日 4 週 静脈内及び 25・50・100mg/kg/日 90 日 静脈内投与]

4 週及び 90 日投与の 25mg/kg 以上の群で、流涙・皮膚の発赤等、50mg/kg 以上の群で活動性の低下・嘔吐、100mg/kg 以上の群で鼻漏がみられた以外、本剤投与によると思われる異常所見は認められなかった。無影響量は、12.5mg/kg と推察された。(社内資料)

(3) 生殖発生毒性試験

[ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験・胎児の器官形成期投与試験・周産期及び授乳期投与試験 (いずれも 100・200・400mg/kg/日 静脈内) 及びウサギの胎児の器官形成期投与試験 (20・40・80mg/kg/日 静脈内投与)]

ラットの周産期及び授乳期投与試験の 400mg/kg 投与群の出生児で精巣下降の軽度の遅延がみられた以外、親動物の受精、交尾、受胎能力や哺育能力に影響を与えず、胎児毒性 (致死作用、催奇形性作用、発育障害、視聴覚障害、学習や運動能力障害、生殖能等) も認められなかった。(社内資料)

(4)その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

モルモット、マウス、ウサギを用いた抗原性試験において、本剤の免疫原性の発現は認められなかった。本剤の配合剤であるパニペネムに関しては、モルモット皮下投与のみに PCA 反応と全身アナフィラキシー反応に陽性例が認められた。(社内資料)

2) 変異原性試験

本剤の復帰突然変異試験、染色体異常試験及び小核試験の結果、異常所見は認められなかった。(社内資料)

3) 腎毒性⁴⁰⁾

ウサギにパニペネムを単独で静脈内投与すると、150mg/kg 以上の投与量で、近位尿細管変性壊死が観察されたが、ベタミプロンを併用することにより腎毒性は著明に抑制された。(社内資料)

4) 局所刺激性

眼粘膜刺激性（ウサギ、点眼）では 5.0%まで影響は認められなかった。(社内資料)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：パニペネム：該当しない

ベタミプロン：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：2年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

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

9. 適用上の注意

調製後：溶解後は速やかに使用すること。本剤溶解時、溶液は無色から微黄色澄明を呈するが、色の濃淡は本剤の効力には影響しない。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも室温保存で6時間以内に使用すること。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

10. その他の注意

(1) 本剤投与患者において、パニペネムが分解され、尿が茶色を呈することがある。

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

「IV.3.注射剤の調製法」、「VIII.14.適用上の注意」参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

カルベニン点滴用 0.25g 10バイアル

カルベニン点滴用 0.5g 10バイアル

（日本薬局方注射用パニペネム・ベタミプロン）

7. 容器の材質

無色透明のガラスバイアル

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：カルバペネム系抗生物質：イミペネム水和物/シラスタチンナトリウム、メロペネム水和物等

9. 国際誕生年月日

1993年10月1日（日本）

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：1993年10月1日

承認番号：カルベニン点滴用 0.25g：20500AMZ00574

カルベニン点滴用 0.5g：20500AMZ00575

11. 薬価基準収載年月日

1993年11月26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

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

再審査結果通知年月日：2004年3月23日

内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

再評価結果通知年月日：2004年9月30日

内容：「抗菌薬臨床評価ガイドライン」に基づく読み替え

14. 再審査期間

1993年10月1日～1999年9月30日（6年、終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT（13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
カルベニン点滴用 0.25g	1111767010101	6139503D1027	646130368
カルベニン点滴用 0.5g	1111774010101	6139503D2023	646130369

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
- 2) Chemotherapy* 1991;39(Suppl. 3): PANIPENEM/BETAMIPRON 論文特集号を中心に集計
- 3) 中島光好ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):242-264
- 4) 中島光好ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):265-288
- 5) 中島光好ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):289-309
- 6) 原 耕平ほか：Chemotherapy 1992;40(3):348-366
- 7) 熊澤浄一ほか：西日本泌尿器科 1992;54(1):97-112
- 8) 原 耕平ほか：Chemotherapy 1992;40(4):509-531
- 9) 熊澤浄一ほか：西日本泌尿器科 1992;54(2):254-271
- 10) 大屋 哲ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):102-110
- 11) 西野武志ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):55-74
- 12) 宇津井幸男ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):83-101
- 13) 渡辺邦友ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):46-54
- 14) 五島嵯智子ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):24-45
- 15) 成田輝夫ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):111-123
- 16) 福岡 隆ほか：Jpn J Antibiot 2001;54(7):365-371
- 17) 藤井良知ほか：Jpn J Antibiot 1992;45(2):208-227
- 18) 青木信樹ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):372-384
- 19) Ohashi N, et al. : J Infect Chemother.2005;11(1):24-31
- 20) 高萩英邦ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):206-226
- 21) 倉田和夫：Jpn J Antibiot 1992;45(2):155-159
- 22) 大石正夫ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):666-673
- 23) 馬場駿吉ほか：耳鼻と臨床 1992;38(1):37-55
- 24) 金子明寛ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):647-665
- 25) 後藤陽一郎ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):441-448
- 26) 高橋 淳ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):428-440
- 27) 小野成夫ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):521-525
- 28) 古畑 久ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):526-533
- 29) 由良二郎ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):557-571
- 30) 森本 健ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):572-584
- 31) 鈴木恵三ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):773-777
- 32) 岡田弘二ほか：産婦人科の世界 1992;44(2):113-131
- 33) 荒田次郎ほか：Jpn J Antibiot 1992;45(2):197-207
- 34) 柴 孝也ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):362-371
- 35) Takeda M, et al. : Eur J Pharmacol 2001;419(2-3):113-120
- 36) Hirouchi Y, et al. : Jpn J Pharmacol**;1994;66(1):1-6
- 37) 社内資料：抗原性試験（モルモット）
- 38) 木村邦男ほか：Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):140-143

39) 真鍋 淳ほか : Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):157-165

40) 長沼英夫ほか : Chemotherapy 1991;39(Suppl. 3):166-177

* 「Chemotherapy」は1995年以降「日本化学療法学会雑誌 (Chemotherapy)」に誌名変更されている。

** 「Jpn J Pharmacol」は2003年以降「J Phamracol Sci」に誌名変更されている。

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では販売していない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

該当しない

小児等に関する記載

該当しない

XIII. 備 考

その他の関連資料

カルベニンの配合変化

(1)配合方法

- ①カルベニン点滴用 0.5g を生理食塩液で溶解後、配合薬剤を混合し生理食塩液で全量 100mL とした。
- ②カルベニン点滴用 0.5g を適量の配合薬剤で溶解した後、混合した。（他の配合薬剤がある場合はカルベニン点滴用を溶解後 3 剤を混合した。）
- ③カルベニン点滴用 0.5g を生理食塩液 100mL で溶解後、配合薬剤を混合した。
- ④カルベニン点滴用 0.5g を生理食塩液で溶解し、生理食塩液にて溶解した配合薬剤を混合して生理食塩液で全量 100mL とし、他の配合薬剤を混合した。
- ⑤カルベニン点滴用 0.5g を生理食塩液で溶解し、生理食塩液（あるいは添付の溶解液）にて溶解した配合薬剤を混合して生理食塩液で全量 100mL とした。
- ⑥カルベニン点滴用 0.5g を生理食塩液で溶解し、生理食塩液にて溶解した配合薬剤を混合して生理食塩液で全量 300mL とし、他の配合薬剤を混合した。
- ⑦カルベニン点滴用 0.5g を KN 補液 3B 5mL で溶解し、その溶解液 2mL を KN 補液 3B 200mL に混合した。
- ⑧カルベニン点滴用 0.5g を配合薬剤 10mL で溶解し、その溶解液 2.5mL を配合薬剤 1.5L に混合した。
- ⑨カルベニン点滴用 0.5g を生理食塩液で溶解し、生理食塩液にて溶解した配合薬剤を混合して生理食塩液で全量 200mL とした。
- ⑩カルベニン点滴用 0.5g を KN 補液 3B で溶解し、KN 補液 3B にて溶解した配合薬剤を混合して KN 補液 3B で全量 200mL とした。
- ⑪カルベニン点滴用 0.5g を生理食塩液で溶解し、配合薬剤を混合し生理食塩液で全量 200mL とした。
- ⑫カルベニン点滴用 0.5g を KN 補液 3B で溶解し、配合薬剤を混合し KN 補液 3B で全量 200mL とした。
- ⑬配合薬剤を生理食塩液 500mL で溶解し、この溶液を用いてカルベニン点滴用 0.5g を溶解した後、全量を混合した。

(2)経時試験

調製した各試験液を透明ガラス製共栓試験管に入れ、室内散光下、25℃恒温水槽中で経時観察した。ただし、★印の輸液及び KN 補液 3B では、輸液（瓶又はポリ容器）でカルベニン点滴用を溶解し、室内散光下、25℃恒温水槽中で経時観察した。

(3)観察項目

外観（着色、沈澱、濁り）、pH、含量

(4)観察時間

配合直後、配合後 1 時間、3 時間、6 時間

カルベニンは抗菌活性成分パニペネムの含量低下速度において pH 依存性が大きく、パニペネム含量の低下する配合薬剤中のビタミン製剤、輸液製剤等では、配合薬剤の pH によりパニペネムが不安定化されているものと考えられる。パニペネムの安定性がある程度高いと予想される pH 領域は、おおよそ 6.1～8.0 と考えられる。
(社内資料)

＜参考：pH 変動試験値＞

販売名	一般名又は成分 単位/容量	規格 pH 域	試料 pH	試料量 mL	1/10mol/L HCl(A) 1/10mol/L NaOH(B) mL	最終 pH 又は 変化点 pH	移動指数	変化 所見
カルベニン点滴用 0.25g	パニペネム 0.25g ベタミプロン 0.25g/100mL	5.8～7.8	7.1	1 バイアル＋ 生理食塩液 100mL 試料量 10mL	(A) 10	4.0	3.1	変化なし
					(B) 10	11.4	4.3	変化なし
カルベニン点滴用 0.5g	パニペネム 0.5g ベタミプロン 0.5g/100mL	5.8～7.8	7.3	1 バイアル＋ 生理食塩液 100mL 試料量 10mL	(A) 10	4.6	2.7	変化なし
					(B) 10	11.1	3.8	変化なし

カルベニン点滴用 0.25g 及び 0.5g は共に 1/10mol/L HCl 及び 1/10mol/L NaOH 各々 10mL を添加した時、外観変化はないが、主薬は酸性側、アルカリ性側共に不安定であった。

(5)カルベニン配合変化表

薬剤名及びメーカー名は試験実施当時のものである。

配合薬剤名 (会社名)	配合量 (mL)	配合 方法	pH				着色				沈殿・濁り				パニペナム含量(残存率%)						
			直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr			
対 照																					
注射用蒸留水	500	②	6.8	6.6	/	6.4	無色	-	/	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	/	98
解熱鎮痛消炎剤																					
ペンタジン注射液 15 (三共)	1	①	6.5	6.4	6.3	6.1	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	99	98
メチロン注 10% (第一製薬)	2	①	7.0	6.8	6.7	6.4	微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	97	97	96
精神神経用剤																					
アタラックス-P 注射液 (25mg/mL) (ファイザー)	1	①	6.8	6.7	6.5	6.2	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	98	100
トロペロン注+ ポタコール R* (第一製薬/大塚工場)	2 250	②	5.3	5.3	5.4	5.4	無色	±	+	++	-	-	-	-	-	-	-	100	93	82	68
トロペロン注+ ポタコール R* (第一製薬/大塚工場)	10 250	②	5.4	5.4	5.4	5.4	無色	±	++	++	-	-	-	-	-	-	-	100	92	78	64
鎮痙剤																					
ブスコパン注射液 (日本ベリンガー)	1	①	6.8	6.6	6.4	6.2	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	98	97	95
循環器官用薬																					
アクトシン注 (第一製薬)	300mg (5mL)	⑤	6.6	6.6	6.4	6.2	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	/	95	95
イノバン注 (協和醗酵)	5	③	6.7	6.7	6.5	6.3	やや 微黄色	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	100	97	92	88
インデラル注射液 2mg (住友-アストラゼネカ)	2	①	6.4	6.3	6.2	6.0	やや 微黄色	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	100	99	95	93
ドブトレックス注射液 100mg (塩野義製薬)	5	③	6.6	6.6	6.5	6.3	やや 微黄色	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	100	97	93	89
ニコリン注射液 5% (武田薬品)	2	①	6.6	6.5	6.4	6.3	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	98	98	95
ニトロール注 5mg (エーザイ)	10	③	6.4	6.4	6.2	6.1	やや 微黄色	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	100	100	97	92
ネオフィリン注(2.5%) (エーザイ)	10	①	8.8	8.7	8.6	8.5	やや 微黄色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	100	52	40	33

* 乳酸塩含有製剤

☐: Not tested [pH]

☐: 配合直後より6時間後まで6.1 ≤ pH ≤ 8.0

◻: 配合直後にpH ≥ 6.1で、6時間以内にpH < 6.1に変動した配合剤あるいは、

配合直後にpH ≤ 8.0で、6時間以内にpH > 8.0に変動した配合剤

■: 配合直後にpH < 6.1で、6時間後にもpH < 6.1の配合剤あるいは、
配合直後にpH > 8.0で、6時間後にもpH > 8.0であった配合剤

[着色]

-: ほとんど変化なし

±: わずかに着色が進行

+: やや着色

++: 明らかに着色

+++: 著しく着色

[沈殿・濁り]

-: 無し

+: 有り

[パニペナム含量]

☐: 95%以上

◻: 90%~95%

■: 90%以下

薬剤名及びメーカー名は試験実施当時のものである。

配合薬剤名 (会社名)	配合量 (mL)	配合 方法	pH				着色				沈殿・濁り				パニペナム含量(残存率%)						
			直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr			
循環器官用薬																					
ネオフィリン注+ サクシゾン (エーザイ/日研化学)	10 100mg	④	9.1	8.9	8.8	8.7	微黄色	±	-	++	-	-	-	-	-	-	-	100	59	44	37
ネオフィリン注+ サクシゾン (エーザイ/日研化学)	10 100mg	⑥	9.1	8.9	8.7	8.6	微黄色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	100	69	48	38
ネオフィリン注+ サクシゾン 300 (エーザイ/日研化学)	10 300mg	④	9.1	8.9	8.7	8.6	微黄色	±	+	++	-	-	-	-	-	-	-	100	61	46	39
ネオフィリン注+ サクシゾン 300 (エーザイ/日研化学)	10 300mg	⑥	9.1	8.8	8.6	8.5	微黄色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	100	71	51	41
ペルサンチン注射液 (日本ベーリンガー)	2	①	6.0	6.0	6.0	5.9	黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	98	96	92
ミリスロール注 (日本化薬)	2	③	6.9	6.8	6.6	6.4	やや 微黄色	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	100	100	96	94
メキシチール注射液 (日本ベーリンガー)	5	①	6.7	6.7	6.5	6.2	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	100	95
利尿剤																					
ランックス注 20mg (アベンティスファーマ)	2	①	6.8	6.8	6.5	6.3	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	100	99
ルネトロン注射液 (三共)	1	①	6.9	6.8	6.5	6.2	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	98	98
去たん剤																					
ビスルボン注射液(0.2%) (日本ベーリンガー)	2	①	6.3	6.2	6.1	6.0	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	98	96	92
消化器官用薬																					
ガスター注射用 20mg (山之内製薬)	1管 (20mg)	⑤	6.5	6.4	6.3	6.2	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	96	96	96
ザンタック注射液 (グラクソ・スミスクライン-三共)	2	①	6.8	6.7	6.6	6.4	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	97	99	95
ゾフラン注 4 (グラクソ・スミスクライン)	2	③	6.6	6.6	6.4	6.2	やや 微黄色	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	100	99	98	96
ソルコセルル「注」 (東菱薬品-大鵬薬品)	2	③	7.2	7.0	6.8	6.6	やや 微黄色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	100	99	97	96
タガメット注射液 200mg (住友製薬)	2	①	6.2	6.1	6.1	6.0	微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	96	94	94

☐: Not tested [pH]
 □: 配合直後より6時間後まで6.1 ≤ pH ≤ 8.0
 □: 配合直後にpH ≥ 6.1で、6時間以内にpH < 6.1に変動した配合剤あるいは、
 配合直後にpH ≤ 8.0で、6時間以内にpH > 8.0に変動した配合剤
 □: 配合直後にpH < 6.1で、6時間後にもpH < 6.1の配合剤あるいは、
 配合直後にpH > 8.0で、6時間後にもpH > 8.0であった配合剤

[着色]
 -: ほとんど変化なし
 ±: わずかに着色が進行
 +: やや着色
 ++: 明らかに着色
 +++: 著しく着色

[沈殿・濁り]
 -: 無し

[パニペナム含量]
 □: 95%以上
 □: 90%~95%
 □: 90%以下

XIII. 備 考

薬剤名及びメーカー名は試験実施当時のものである。

配合薬剤名 (会社名)	配合量 (mL)	配合 方法	pH				着色				沈殿・濁り				パニペナム含量(残存率%)							
			直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr				
消化器官用薬																						
プリンペラン注射液 (藤沢薬品)	2	①	6.5	6.5	6.3	6.2	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	98	97	92
ホルモン剤																						
オルガドロン注射液(5mg) (三共)	1	①	6.8	6.8	6.5	6.3	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	99	97
サクシゾン (日研化学)	1バイアル (500mg)	⑤	7.4	7.4	7.2	7.2	やや 微黄色	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	100	95
サクシゾン+ ネオフィリン注 (日研化学/エーザイ)	循環器官用薬の 項参照																					
ソル・コーテフ (住友-ファイザー)	100mg	⑤	7.1	7.1	6.9	6.6	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	95	97	93
デカドロン注射液 (萬有製薬)	1 (3.3mg)	③	7.3	7.1	6.8	6.6	やや 微黄色	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	99	97	94
水溶性プレドニン 10mg (塩野義製薬)	1	⑤	6.8	6.8	6.7	6.4	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	98	96	95
リンデロン注 (塩野義製薬)	1 (4mg)	①	6.9	7.0	6.8	6.5	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	98	94
ビタミン剤																						
アリナミン F50 注 (武田薬品)	20	①	5.8	5.8	5.7	5.7	やや 微黄色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	99	91
オーツカ MV 注 (大塚製薬)	1バイアル 1アンプル (4mL)	③	6.4	6.4	6.3	6.1	山吹色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	98	95	92
ネオラミン・マルチ V (日本化薬-科研)	1バイアル	⑤	5.8	/	5.8	5.7	山吹色	/	-	-	/	/	/	/	/	/	/	/	100	/	89	77
パントール注射液 100mg (トーアエイヨー-山之内)	1	①	6.9	6.8	6.5	6.2	やや 微黄色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	100	100
ビタミン注射液 100mg (武田薬品)	1	①	7.0	6.7	6.5	6.1	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	97	94	92
ビタミン B ₁₂ 注“Z” 100μg (日本臓器)	1	①	7.1	6.8	6.4	6.3	ピンク	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	98	96
ビタメジン静注用 (三共)	1バイアル	⑤	5.3	5.3	5.3	5.3	ピンク	-	±	+	-	-	-	-	-	-	-	-	100	96	73	66
ピドキサール注 (中外製薬)	1	③	6.5	6.5	6.4	6.3	淡黄色	-	±	++	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	98	94

☐: Not tested [pH] [着色] [沈殿・濁り] [パニペナム含量]

☐: 配合直後より6時間後まで6.1 ≤ pH ≤ 8.0 -: ほとんど変化なし -: 無し ☐: 95%以上

◻: 配合直後にpH ≥ 6.1で、6時間以内にpH < 6.1に変動した配合剤あるいは、
配合直後にpH ≤ 8.0で、6時間以内にpH > 8.0に変動した配合剤 ±: わずかに着色が進行 +: 有り ◻: 90%~95%

◼: 配合直後にpH < 6.1で、6時間後にもpH < 6.1の配合剤あるいは、
配合直後にpH > 8.0で、6時間後にもpH > 8.0であった配合剤 +: やや着色 ◼: 90%以下

◽: 明らかに着色 ++: 著しく着色

薬剤名及びメーカー名は試験実施当時のものである。

配合薬剤名 (会社名)	配合量 (mL)	配合 方法	pH				着色				沈殿・濁り				パニペナム含量(残存率%)							
			直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr				
ビタミン剤																						
フラビタン注射液 10mg (トーアエイヨー山之内)	1	①	6.7	6.6	6.4	6.2	みかん色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	99	98	96
マルタミン注射用 (三共)	1	パイアル	⑤	5.8	/	5.7	5.7	黄色	/	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	/	89	77
カルシウム剤																						
カルチコール注射液 (大日本製薬)	2	①	6.6	6.6	6.3	6.2	やや微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	97	93	92
無機質製剤																						
アスパラK注射液 (田辺製薬)	10	①	6.7	6.6	6.4	6.1	やや微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	99	96	89
フェジン (日医工)	2	①	6.7	6.6	6.3	6.1	褐色	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	100	92	88	82
タンパクアミノ酸製剤																						
アミカリック* (テルモ-田辺製薬)	500	②	5.0	5.0	5.0	5.0	やや微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	83	60	36
アミニック (味の素ファルマ)	200	②	7.2	7.1	7.0	7.0	やや微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	63	37	18
アミノレバン (大塚工場)	100	②	5.8	5.7	5.6	5.4	やや微黄色	-	±	+	-	-	-	-	-	-	-	-	100	75	61	36
アミパレン (大塚工場)	100	②	6.6	6.6	6.5	6.4	やや微黄色	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	32	22	12
ピーエヌツイン-1号 (味の素ファルマ)	1,000	②	4.9	4.9	4.9	4.9	やや微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	72	46	21
プロテアミン 12X 注射液 (田辺製薬)	100	②	6.0	6.0	6.0	5.7	やや微黄色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	78	57	31
モリプロン (味の素ファルマ)	100	②	5.9	5.8	5.7	5.6	やや微黄色	-	±	+	-	-	-	-	-	-	-	-	100	41	26	10
等張液																						
生理食塩液 (大塚製薬)	10	②	7.5	7.0	6.8	6.6	黄色	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	99	96	87
生理食塩液 (大塚製薬)	100	②	7.0	6.5	6.4	6.3	やや微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	/	93	96
★生理食塩液 (大塚製薬)	500	②	6.5	6.4	6.4	6.2	無色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	101	98	96

* 乳酸塩含有製剤

☐: Not tested [pH]

☐: 配合直後より6時間後まで6.1 ≤ pH ≤ 8.0

◻: 配合直後にpH ≥ 6.1で、6時間以内にpH < 6.1に変動した配合剤あるいは、

配合直後にpH ≤ 8.0で、6時間以内にpH > 8.0に変動した配合剤

◼: 配合直後にpH < 6.1で、6時間後にもpH < 6.1の配合剤あるいは、
配合直後にpH > 8.0で、6時間後にもpH > 8.0であった配合剤

[着色]

-: ほとんど変化なし

±: わずかに着色が進行

+: やや着色

++: 明らかに着色

+++: 著しく着色

[沈殿・濁り]

-: 無し

+: 有り

[パニペナム含量]

☐: 95%以上

◻: 90%~95%

◼: 90%以下

薬剤名及びメーカー名は試験実施当時のものである。

配合薬剤名 (会社名)	配合量 (mL)	配合 方法	pH				着色				沈殿・濁り				パニペナム含量(残存率%)							
			直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr				
等張液																						
フィシザルツ(生理食塩液) (扶桑薬品)	500	②	6.6	6.5	6.3	6.2	無色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	97	96
電解質輸液																						
アクチット注(糖、電解質) (日研化学)	500	②	6.4	6.2	6.2	6.0	無色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	100	96
アデホス-Lコーワ注2号 (10mg) (興和)	2	③	7.0	7.0	6.8	6.5	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	99	98	96
★ EL-3号* (味の素ファルマ)	500	②	5.6	5.6	5.6	5.6	無色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	96	83	78
KN 補液 1A(糖、電解質) (大塚工場)	500	②	4.8	4.8	4.8	4.8	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	93	78	60
KN 補液 2A* (大塚工場)	500	②	4.8	4.8	4.8	4.8	やや 微黄色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	92	75	56
KN 補液 3B* (大塚工場)	200	⑦	6.2	6.1	6.2	6.0	やや 微黄色	-	/	+	-	-	-	/	-	-	-	-	100	99	96	93
ソリタ-T1号* (清水製薬-味の素ファルマ)	500	②	5.4	5.4	5.4	5.4	やや 微黄色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	97	90	82
★ ソリタ-T3号* (清水製薬-味の素ファルマ)	500	②	5.5	5.5	5.5	5.6	やや 微黄色	-	/	+	-	-	-	/	-	-	-	-	100	98	90	84
フィジオゾール 3号 (電解質)* (大塚工場)	500	②	5.4	5.4	5.4	5.4	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	93	83
ポタコール R* (大塚工場)	500	②	5.1	5.1	5.1	5.1	やや 微黄色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	94	82	69
★ ラクテック注* (大塚工場)	500	②	6.8	6.6	6.6	6.4	無色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	99	98	94
リンゲル液 (大塚工場)	500	②	6.4	6.4	6.4	6.2	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	98	97
糖類剤																						
★ 5%大塚糖液(ブドウ糖) (大塚工場)	500	②	6.9	6.9	6.9	6.8	無色	-	/	-	-	-	/	-	-	-	-	-	100	99	97	95
50%大塚糖液 (大塚工場)	500	②	6.3	6.2	6.1	6.0	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	97	97	89

* 乳酸塩含有製剤

☐: Not tested [pH]

□: 配合直後より6時間後まで6.1 ≤ pH ≤ 8.0
 □: 配合直後にpH ≥ 6.1で、6時間以内にpH < 6.1に変動した配合剤あるいは、
 配合直後にpH ≤ 8.0で、6時間以内にpH > 8.0に変動した配合剤
 ■: 配合直後にpH < 6.1で、6時間後にもpH < 6.1の配合剤あるいは、
 配合直後にpH > 8.0で、6時間後にもpH > 8.0であった配合剤

[着色]

-: ほとんど変化なし
 ±: わずかに着色が進行
 +: やや着色
 ++: 明らかに着色
 +++: 著しく着色

[沈殿・濁り]

-: 無し
 +: 有り

[パニペナム含量]

□: 95%以上
 □: 90%~95%
 ■: 90%以下

薬剤名及びメーカー名は試験実施当時のものである。

配合薬剤名 (会社名)	配合量 (mL)	配合 方法	pH				着色				沈殿・濁り				パニペナム含量(残存率%)							
			直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr				
糖類剤																						
キシリット T (テルモ)	500	②	6.6	6.6	6.5	6.3	無色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	99	98	94
止血剤																						
アドナ(AC-17)注射液 (静注用) (田辺製薬)	10	①	6.3	6.3	6.2	6.0	オレンジ色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	98	95
肝臓疾患用剤																						
強力 ネオミノファーゲンシー (ミノファーゲン)	20	①	6.3	6.1	5.9	5.7	やや微黄色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	93	90	82
解毒剤																						
タチオン注射用 (山之内製薬)	2	⑤	6.7	6.6	6.5	6.3	やや微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	98	93	87
メイロン 84 (大塚工場)	20	①	8.1	8.1	8.0	7.9	やや微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	96	83	71
代謝性医薬品																						
注射用エフオーワイ (小野薬品)	1バイアル (100mg)	⑤	6.7	6.7	6.4	6.2	やや微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	99	97	98
ミラクリッド (持田製薬)	1バイアル 25,000 単位	⑤	6.7	6.7	6.5	6.2	やや微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	98	97	97
腫瘍用薬																						
エンドキサン注射用 (塩野義製薬)	1バイアル (100mg)	⑤	7.0	6.6	6.5	6.3	やや微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	96	96	95
オンコピン注射用 (日本化薬)	1バイアル (1mg)	⑤	6.6	6.6	6.4	6.2	やや微黄色	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	96	96	95
キロサイド注 (日本新薬)	2	①	6.8	6.8	6.5	6.3	やや微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	100	97
ダウノマイシン注射用 20mg (明治製薬)	1バイアル	⑤	6.6	6.6	6.4	6.2	オレンジ色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	99	98	96
ニドラン注射用 50mg (三共)	1バイアル	⑤	6.0	6.0	5.8	5.8	微黄色	-	±	+	-	-	-	-	-	-	-	-	100	97	93	86
パラプラチン注射液 (プリストル・マイヤーズ)	5	①	6.7	6.6	6.4	6.2	やや微黄色	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	97	97	94
5-FU 協和 (協和醗酵)	5	①	8.3	8.3	8.2	8.2	淡黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	84	67	47

☐: Not tested [pH]

- ☐: 配合直後より6時間後まで6.1 ≤ pH ≤ 8.0
- ◻: 配合直後にpH ≥ 6.1で、6時間以内にpH < 6.1に変動した配合剤あるいは、配合直後にpH ≤ 8.0で、6時間以内にpH > 8.0に変動した配合剤
- ◼: 配合直後にpH < 6.1で、6時間後にもpH < 6.1の配合剤あるいは、配合直後にpH > 8.0で、6時間後にもpH > 8.0であった配合剤

[着色]

- : ほとんど変化なし
- ±: わずかに着色が進行
- +: やや着色
- ++: 明らかに着色
- +++: 著しく着色

[沈殿・濁り]

- : 無し
- +: 有り

[パニペナム含量]

- ☐: 95%以上
- ◻: 90%~95%
- ◼: 90%以下

薬剤名及びメーカー名は試験実施当時のものである。

配合薬剤名 (会社名)	配合量 (mL)	配合 方法	pH				着色				沈殿・濁り				パニペナム含量(残存率%)						
			直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr			
腫瘍用薬																					
フトラール注 (大鵬薬品)	10	①	9.3	9.3	8.9	8.8	微黄色	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	100	55	32	23
プレオ (日本化薬)	1アンプル (30mg)	⑤	6.6	6.5	6.2	6.3	やや 微黄色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	100	99	97	93
注射用メソトレキセート 50mg (武田薬品)	1バイアル	⑤	6.9	6.9	6.9	6.7	黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	99	100
ラストット注 (日本化薬)	5	①	5.7	5.7	5.7	5.5	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	97	91	81
ランダ注 (日本化薬)	20	①	6.6	6.6	6.3	6.0	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	97	93
ペニシリン系抗生物質製剤																					
注射用ピクシリン 1g (明治製薬)	1バイアル	⑤	9.2	8.7	8.4	8.3	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	94	87	82
ペントシリン注射用 2g (大正富山)	1バイアル	⑤	6.4	6.3	6.2	6.1	やや 微黄色	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	100	97	95	92
ペントシリン注射用 2g (大正富山)	1バイアル 生食 200mL	⑨	6.3	6.2	6.2	6.2	微黄色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	100	100	99	96
ペントシリン注射用 2g (大正富山)	1バイアル KN3B 200mL	⑩	5.9	5.9	5.9	5.9	微黄色	±	+	++	-	-	-	-	-	-	-	100	98	92	84
セフェム系抗生物質製剤																					
シオマリン静注用 1g (塩野義製薬)	1バイアル	⑤	6.5	6.4	6.3	6.1	やや 微黄色	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	100	100	97	92
スルペラゾン静注用 1g (ファイザー)	1バイアル	⑤	6.5	6.4	6.3	6.1	やや 微黄色	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	100	99	97	94
セファメジン注射用 (藤沢薬品)	1バイアル (1g)	⑤	6.7	6.6	6.4	6.3	やや 微黄色	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	100	99	97	93
セフメタゾン静注用 1g (三共)	1バイアル	⑤	6.8	6.5	6.3	6.0	やや 微黄色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	100	100	98	93
パンスポリン静注用 1g (武田薬品)	1バイアル	⑤	6.4	6.3	6.3	6.3	微黄色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	100	97	94	90
フルマリン静注用 1g (塩野義製薬)	1バイアル	⑤	6.5	6.4	6.2	6.0	やや 微黄色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	100	99	97	92

☐: Not tested [pH]

- ☐: 配合直後より6時間後まで6.1 ≤ pH ≤ 8.0
- ◻: 配合直後にpH ≥ 6.1で、6時間以内にpH < 6.1に変動した配合剤あるいは、配合直後にpH ≤ 8.0で、6時間以内にpH > 8.0に変動した配合剤
- ◼: 配合直後にpH < 6.1で、6時間後にもpH < 6.1の配合剤あるいは、配合直後にpH > 8.0で、6時間後にもpH > 8.0であった配合剤

[着色]

- : ほとんど変化なし
- ±: わずかに着色が進行
- +: やや着色
- ++: 明らかに着色
- +++: 著しく着色

[沈殿・濁り]

- : 無し
- +: 有り

[パニペナム含量]

- ☐: 95%以上
- ◻: 90%~95%
- ◼: 90%以下

薬剤名及びメーカー名は試験実施当時のものである。

配合薬剤名 (会社名)	配合量 (mL)	配合 方法	pH				着色				沈殿・濁り				パニペナム含量(残存率%)							
			直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr				
セフェム系抗生物質製剤																						
モダシン静注用 1g (グラクソ・スミスクライン -田辺製薬)	1バイアル	⑤	6.3	6.3	6.3	6.3	やや 微黄色	±	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	測定不能(HPLC に て測定ピークが重なる ため)			
モノバクタム系抗生物質製剤																						
アザクタム注射用 1g (エーザイ)	1バイアル	⑤	5.7	5.7	5.7	5.6	微黄色	-	±	+	-	-	-	-	-	-	-	-	100	97	91	81
アザクタム注射用 1g (エーザイ)	1バイアル 生食 200mL	⑨	5.8	5.8	5.7	5.6	微黄色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	99	95	89
アザクタム注射用 1g (エーザイ)	1バイアル KN3B 200mL	⑩	5.7	5.7	5.7	5.6	微黄色	±	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-	100	96	88	80
アミノ配糖体系抗生物質製剤																						
イセパシン注射液 (シエリング・ブラウ)	2 (200mg)	③	6.6	6.6	6.5	6.4	やや 微黄色	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	98	95	91
イセパシン注射液 400 (シエリング・ブラウ)	2 生食 200mL	⑪	6.4	6.4	6.4	6.3	微黄色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	99	98	93
イセパシン注射液 400 (シエリング・ブラウ)	2 KN3B 200mL	⑫	6.1	6.1	6.1	6.0	微黄色	±	±	+	-	-	-	-	-	-	-	-	100	97	92	85
ゲンタシン注 60 (シエリング・ブラウ)	1.5 生食 200mL	⑪	6.0	6.0	6.0	5.9	微黄色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	99	96	92
ゲンタシン注 60 (シエリング・ブラウ)	1.5 KN3B 200mL	⑫	5.8	5.8	5.8	5.8	微黄色	±	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-	100	97	91	83
トブラシン注 90mg (ジェイドルフ)	1.5	③	6.1	6.0	6.0	5.9	やや 微黄色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	99	96	90
パニマイシン注射液 100mg (明治製菓)	2	③	6.7	6.6	6.5	6.5	やや 微黄色	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	98	94	90
ハベカシン注射液 (明治製菓)	2	③	6.5	6.5	6.4	6.3	やや 微黄色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	99	95	92
その他の抗生物質製剤																						
注射用エリスロシン (大日本製薬)	1バイアル (500mg) 生食水 500mL	⑬	6.6	6.6	6.4	6.3	無色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	96	95	96
ダラシン S 注射液 (ファイザー)	2 (300mg)	③	6.5	6.5	6.5	6.5	やや 微黄色	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	99	97	94
塩酸バンコマイシン 点滴静注用 0.5g (塩野義製薬)	1バイアル	⑤	6.0	6.0	6.1	5.8	白濁	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	100	98	94	85

☐: Not tested [pH]

☐: 配合直後より6時間後まで6.1 ≤ pH ≤ 8.0
 ◻: 配合直後にpH ≥ 6.1で、6時間以内にpH < 6.1に変動した配合剤あるいは、
 配合直後にpH ≤ 8.0で、6時間以内にpH > 8.0に変動した配合剤
 ◼: 配合直後にpH < 6.1で、6時間後にもpH < 6.1の配合剤あるいは、
 配合直後にpH > 8.0で、6時間後にもpH > 8.0であった配合剤

[着色]

-: ほとんど変化なし
 ±: わずかに着色が進行
 +: やや着色
 ++: 明らかに着色
 +++: 著しく着色

[沈殿・濁り]

-: 無し
 +: 有り

[パニペナム含量]

☐: 95%以上
 ◻: 90%~95%
 ◼: 90%以下

薬剤名及びメーカー名は試験実施当時のものである。

配合薬剤名 (会社名)	配合量 (mL)	配合 方法	pH				着色				沈殿・濁り				パニペナム含量(残存率%)							
			直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr	直後	1hr	3hr	6hr				
その他の抗生物質製剤																						
静注用ホスミスチン S (明治製薬)	1バイアル (500mg) 生食水 500mL	⑬	7.4	7.4	7.4	7.4	無色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	97	99	95
点滴静注用ミノマイシン (武田薬品)	1バイアル (100mg) 生食水 500mL	⑬	5.1	5.1	5.1	5.1	黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	99	91	83
リンコシン注射液 (ファイザー)	2	③	6.3	6.2	6.2	6.1	やや 微黄色	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	100	101	98	94
抗真菌薬																						
ジフルカン静注液 0.2% (ファイザー)	1バイアル (100mL)	②	6.7	6.6	6.6	6.3	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	98	97	95
フロリード F 注 (持田製薬)	1アンプル (20mL)	③	5.7	5.7	5.7	5.7	やや 微黄色	-	±	+	-	-	-	-	-	-	-	-	100	98	92	86
その他の器官用薬																						
セファランチン注射液 10mg (化研生薬)	2	①	6.7	6.6	6.5	6.1	やや 微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	98	95	95

☐: Not tested [pH]

☐: 配合直後より6時間後まで $6.1 \leq \text{pH} \leq 8.0$

☐: 配合直後に $\text{pH} \geq 6.1$ で、6時間以内に $\text{pH} < 6.1$ に変動した配合剤あるいは、
配合直後に $\text{pH} \leq 8.0$ で、6時間以内に $\text{pH} > 8.0$ に変動した配合剤

☐: 配合直後に $\text{pH} < 6.1$ で、6時間後にも $\text{pH} < 6.1$ の配合剤あるいは、
配合直後に $\text{pH} > 8.0$ で、6時間後にも $\text{pH} > 8.0$ であった配合剤

[着色]

-: ほとんど変化なし

±: わずかに着色が進行

+: やや着色

++: 明らかに着色

+++: 著しく着色

[沈殿・濁り]

-: 無し

±: 有り

[パニペナム含量]

☐: 95%以上

☐: 90%~95%

☐: 90%以下

生理食塩液に溶解後の安定性(保存温度による影響)

保存温度	配合薬剤名	配合量 (mL)	配合方法	pH					着色					沈殿・濁り					パニペネム含量(残存率%)											
				直後	3hr	6hr	12hr	24hr	直後	3hr	6hr	12hr	24hr	直後	3hr	6hr	12hr	24hr	直後	3hr	6hr	12hr	24hr							
5℃	生理食塩液	100	②	7.0	7.0	7.0	6.8	6.6	やや微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	99	99	98	97
15℃	生理食塩液	100	②	7.0	6.9	6.8	6.6	6.3	やや微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	99	98	97	94
25℃	生理食塩液	100	②	7.0	6.7	6.5	6.0	5.8	やや微黄色	-	-	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	98	96	90	73
5℃	生理食塩液	200	②	7.0	7.0	6.9	6.8	6.6	やや微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	99	99	98	97
15℃	生理食塩液	200	②	7.0	6.9	6.7	6.5	6.2	やや微黄色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	99	99	97	95
25℃	生理食塩液	200	②	7.0	6.8	6.6	6.2	6.0	やや微黄色	-	-	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	99	97	93	80

☐: Not tested [pH]

☐: 配合直後より6時間後まで $6.1 \leq \text{pH} \leq 8.0$

☐: 配合直後に $\text{pH} \geq 6.1$ で、6時間以内に $\text{pH} < 6.1$ に変動した配合剤あるいは、配合直後に $\text{pH} \leq 8.0$ で、6時間以内に $\text{pH} > 8.0$ に変動した配合剤

☐: 配合直後に $\text{pH} < 6.1$ で、6時間後にも $\text{pH} < 6.1$ の配合剤あるいは、配合直後に $\text{pH} > 8.0$ で、6時間後にも $\text{pH} > 8.0$ であった配合剤

[着色]

-: ほとんど変化なし

±: わずかに着色が進行

+: やや着色

++: 明らかに着色

+++: 著しく着色

[沈殿・濁り]

-: 無し

+: 有り

[パニペネム含量]

☐: 95%以上

☐: 90%~95%

☐: 90%以下

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-189-132