

使用上の注意改訂のお知らせ

カルバペネム系抗生物質製剤

処方せん医薬品

メロペネム点滴静注用 0.25g「日医工」

処方せん医薬品

メロペネム点滴静注用 0.5g「日医工」

処方せん医薬品

メロペネム点滴静注用バッグ 0.5g「日医工」

注射用メロペネム

製造販売元 日 医 工 株 式 会 社  
富山市総曲輪 1 丁目 6 番 21

この度上記製品につきまして「使用上の注意」の一部を改訂（下線部分）いたしましたので、お知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数が必要ですので、今後のご使用に際しましては下記内容をご高覧くださいますようお願い申し上げます。

<改訂内容> ( \_\_\_\_\_ : 自主改訂)

改 訂 後	現 行																												
<b>3. 副作用</b> 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (1)～(2)：現行どおり (3)その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。	<b>3. 副作用</b> 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (1)～(2)：略 (3)その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。																												
<table border="1"><thead><tr><th></th><th>頻 度 不 明</th></tr></thead><tbody><tr><td></td><td>(現行どおり)</td></tr><tr><td>血 液<sup>注)</sup></td><td>顆粒球減少、好酸球増多、血小板減少又は増多、赤血球減少、ヘモグロビンの減少、好塩基球増多、リンパ球増多、好中球増多、単球増多、ヘマトクリットの減少、<u>異型リンパ球出現等</u></td></tr><tr><td></td><td>(現行どおり)</td></tr><tr><td>腎 臓</td><td>BUN、クレアチニン、尿中 <math>\beta_2</math>-マイクログロブリンの上昇、<u>尿蛋白陽性</u></td></tr><tr><td></td><td>(現行どおり)</td></tr><tr><td>そ の 他</td><td>血清カリウム上昇、頭痛、倦怠感、不穩、血清ナトリウム低下、<u>血清カリウム低下、CK (CPK) 上昇、トリグリセリド増加、胸部不快感、血中尿酸減少又は増加、ミオクローヌス、せん妄</u></td></tr></tbody></table>		頻 度 不 明		(現行どおり)	血 液 <sup>注)</sup>	顆粒球減少、好酸球増多、血小板減少又は増多、赤血球減少、ヘモグロビンの減少、好塩基球増多、リンパ球増多、好中球増多、単球増多、ヘマトクリットの減少、 <u>異型リンパ球出現等</u>		(現行どおり)	腎 臓	BUN、クレアチニン、尿中 $\beta_2$ -マイクログロブリンの上昇、 <u>尿蛋白陽性</u>		(現行どおり)	そ の 他	血清カリウム上昇、頭痛、倦怠感、不穩、血清ナトリウム低下、 <u>血清カリウム低下、CK (CPK) 上昇、トリグリセリド増加、胸部不快感、血中尿酸減少又は増加、ミオクローヌス、せん妄</u>	<table border="1"><thead><tr><th></th><th>頻 度 不 明</th></tr></thead><tbody><tr><td></td><td>(略)</td></tr><tr><td>血 液<sup>注)</sup></td><td>顆粒球減少、好酸球増多、血小板減少又は増多、赤血球減少、ヘモグロビンの減少、好塩基球増多、リンパ球増多、好中球増多、単球増多、ヘマトクリットの減少等</td></tr><tr><td></td><td>(略)</td></tr><tr><td>腎 臓</td><td>BUN、クレアチニン、尿中 <math>\beta_2</math>-マイクログロブリンの上昇</td></tr><tr><td></td><td>(略)</td></tr><tr><td>そ の 他</td><td>血清カリウム上昇、頭痛、倦怠感、不穩、血清ナトリウム低下、ミオクローヌス、せん妄</td></tr></tbody></table>		頻 度 不 明		(略)	血 液 <sup>注)</sup>	顆粒球減少、好酸球増多、血小板減少又は増多、赤血球減少、ヘモグロビンの減少、好塩基球増多、リンパ球増多、好中球増多、単球増多、ヘマトクリットの減少等		(略)	腎 臓	BUN、クレアチニン、尿中 $\beta_2$ -マイクログロブリンの上昇		(略)	そ の 他	血清カリウム上昇、頭痛、倦怠感、不穩、血清ナトリウム低下、ミオクローヌス、せん妄
	頻 度 不 明																												
	(現行どおり)																												
血 液 <sup>注)</sup>	顆粒球減少、好酸球増多、血小板減少又は増多、赤血球減少、ヘモグロビンの減少、好塩基球増多、リンパ球増多、好中球増多、単球増多、ヘマトクリットの減少、 <u>異型リンパ球出現等</u>																												
	(現行どおり)																												
腎 臓	BUN、クレアチニン、尿中 $\beta_2$ -マイクログロブリンの上昇、 <u>尿蛋白陽性</u>																												
	(現行どおり)																												
そ の 他	血清カリウム上昇、頭痛、倦怠感、不穩、血清ナトリウム低下、 <u>血清カリウム低下、CK (CPK) 上昇、トリグリセリド増加、胸部不快感、血中尿酸減少又は増加、ミオクローヌス、せん妄</u>																												
	頻 度 不 明																												
	(略)																												
血 液 <sup>注)</sup>	顆粒球減少、好酸球増多、血小板減少又は増多、赤血球減少、ヘモグロビンの減少、好塩基球増多、リンパ球増多、好中球増多、単球増多、ヘマトクリットの減少等																												
	(略)																												
腎 臓	BUN、クレアチニン、尿中 $\beta_2$ -マイクログロブリンの上昇																												
	(略)																												
そ の 他	血清カリウム上昇、頭痛、倦怠感、不穩、血清ナトリウム低下、ミオクローヌス、せん妄																												
注：このような症状又は異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。	注：このような症状又は異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。																												

## <改訂理由>

メロペネム製剤との因果関係が否定できない副作用発現症例の集積により、その他の副作用の「血液」の項に「異型リンパ球出現」、 「腎臓」の項に「尿蛋白陽性」、 「その他」の項に「血清カリウム低下」、 「CK (CPK) 上昇」、 「トリグリセリド増加」、 「胸部不快感」、 「血中尿酸減少又は増加」を追記いたしました。

## <改訂後の使用上の注意全文>

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分によるショック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）

### 【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### <用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 高度の腎機能障害（例えばクレアチニンクリアランス値：30mL/分以下等）の患者では、投与量を減ずるか、投与間隔をあけるなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「慎重投与」の項参照）
2. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

##### (1) メロペネム水和物に関する注意

- 1) カルバペネム系、ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起しやすいつ体質を有する患者
- 3) 高度の腎障害のある患者〔痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起りやすい。〕（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- 4) 高度の肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。〕
- 5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- 6) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミン K 欠乏症状があらわれることがある。〕
- 7) てんかんの既往歴あるいは中枢神経障害を有する患者〔痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起りやすい。〕

##### (2) 生理食塩液に関する注意（キットでは生理食塩液100mLを含有）

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

#### 2. 重要な基本的注意

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

- 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。

2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。

3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

(2) 投与後3～5日目までは発疹等の副作用の発現には特に注意し、症状が発現した時には、他剤に切り替える等適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き副作用症状に注意すること。

(3) 本剤投与前に感受性の確認が行えなかった場合、本剤投与開始後3日を目安として本剤に対する感受性を確認し、本剤投与が適正であるか判断すること。なお、本剤に感受性が認められない場合、速やかに他の薬剤に変更すること。

(4) 患者の状態から判断して、やむを得ず原因菌不明のまま本剤を使用した場合、数日間以内に改善の徴候が認められない時には、他剤に切り替える等適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き症状の改善等から判断し、漫然と長期の投与を行わないこと。

(5) 患者の状態などから判断して、7日以上にわたって本剤を投与する場合には、その理由を常時明確にし、発疹の出現や肝機能異常等の副作用に留意し、漫然とした継続投与は行わないこと。

(6) AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇があらわれることがあるので、1週間以上の使用に際しては、必ず肝機能検査を実施すること。

#### 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 デパケン、 バレリン、 ハイセレン等	本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。	機序は解明されていない。

#### 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

##### (1) 重大な副作用（頻度不明）

###### 1) ショック、アナフィラキシー様症状

観察を十分に行い、呼吸困難、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

###### 2) 急性腎不全等の重篤な腎障害

定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

###### 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

劇症肝炎等の重篤な肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 4) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎  
観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 間質性肺炎、PIE 症候群  
観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 6) 痙攣、意識障害等の中中枢神経症状  
観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎障害や中枢神経障害のある患者に起こりやすいので、投与する場合には注意すること。
- 7) 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)  
観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、白血球減少、血小板減少  
定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用 (類薬)

血栓性静脈炎

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

(3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒、発熱、発赤、熱感等
血液 <sup>注)</sup>	顆粒球減少、好酸球増多、血小板減少又は増多、赤血球減少、ヘモグロビンの減少、好塩基球増多、リンパ球増多、好中球増多、単球増多、ヘマトクリットの減少、 <u>異型リンパ球出現等</u>
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、Al-P、LAP、 $\gamma$ -GTP、ビリルビン、尿ウロビリノーゲンの上昇、コリンエステラーゼ低下、黄疸等
腎臓	BUN、クレアチニン、尿中 $\beta_2$ -マイクログロブリンの上昇、 <u>尿蛋白陽性</u>
消化器	下痢、嘔気、嘔吐、腹痛、食欲不振
菌交代症	口内炎、カンジダ症
ビタミン欠乏症	ビタミン K 欠乏症状 (低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミン B 群欠乏症状 (舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)
その他	血清カリウム上昇、頭痛、倦怠感、不穏、血清ナトリウム低下、 <u>血清カリウム低下、CK (CPK) 上昇、トリグリセリド増加、胸部不快感、血中尿酸減少又は増加、ミオクローヌス、せん妄</u>

注：このような症状又は異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (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) 投与中は授乳を避けさせること。[動物実験で母乳中へ移行することが認められている。]

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。

他社が実施した、国内の小児臨床試験では、軽度の AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇が多く報告されている。

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、クリニテストによる尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。
- (2) 直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。
- (3) ウロビリノーゲン検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。

9. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は点滴静脈内投与にのみ使用すること。

(2) 調製時

- 1) 溶解後は速やかに使用すること。なお、やむをえず保存を必要とする場合でも、日局 5°C 保存では 24 時間以内に使用すること。  
0.5g バイアル製剤を、25±2°C で主な輸液に溶解した時の残存力価が 90% 以上を示した時間については、「取扱い上の注意」の項参照。
- 2) 本剤溶解時、溶液は無色から微黄色澄明を呈するが、色の濃淡は本剤の効力には影響しない。

10. その他の注意

- (1) 動物の腎毒性試験において、ラットの 14 日間静脈内投与試験では、500mg/kg 及び 1000mg/kg 共に腎毒性を示唆する所見は認められなかった。カニクイザルの 7 日間静脈内投与試験では、180mg/kg 及び 500mg/kg で投与初期に一過性の尿中酵素活性値 (Al-P、 $\gamma$ -GTP、NAG) の増加が認められ、また 500mg/kg では尿細管障害像が認められた。
- (2) ラットの 3 ヶ月静脈内亜急性毒性試験において、AST (GOT) 活性の上昇が雌の 120mg/kg 以上の投与で認められた。また、6 ヶ月慢性毒性試験では AST (GOT) 及び ALT (GPT) 上昇が雌の 240mg/kg 以上の投与で認められた。

----- : 自主改訂

