

日本標準商品分類番号
876139

貯法：室温保存  
有効期間：2年

カルバペネム系抗生物質製剤  
処方箋医薬品<sup>注)</sup>

	承認番号	販売開始
点滴用0.25g	20500AMZ00574	1993年12月
点滴用0.5g	20500AMZ00575	1993年12月

日本薬局方 注射用パニペネム・ベタミプロン

# カルベニン<sup>®</sup>点滴用0.25g カルベニン<sup>®</sup>点滴用0.5g

CARBENIN<sup>®</sup> FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者[9.1.1 参照]
- 2.2 パルプロ酸ナトリウム投与中の患者[10.1 参照]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	有効成分		添加剤
	1バイアル中		
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	
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		

### 3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH <sup>注)</sup>	浸透圧比 <sup>注)</sup> (生理食塩液対比)
カルベニン 点滴用0.25g	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	5.8～7.8	約1
カルベニン 点滴用0.5g	潮解性である。 用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤である。		

注)本剤1バイアルを生理食塩液100mLに溶解したとき

## 4. 効能又は効果

### 〈適応菌種〉

パニペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、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

## \* 5. 効能又は効果に関連する注意

〈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、中耳炎、副鼻腔炎〉

「抗微生物薬適正使用の手引き」<sup>1)</sup>を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

## 6. 用法及び用量

成人には通常、パニペネムとして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、重症また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、パニペネムとして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、重症また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。

## 8. 重要な基本的注意

8.1 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。

### [11.1.1 参照]

- ・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。
- ・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。
- ・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。

8.2 急性腎障害等の重篤な腎機能障害、劇症肝炎等の重篤な肝機能障害、黄疸、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こと。[11.1.3、11.1.6、11.1.7 参照]

8.3 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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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(ただし、本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと)  
[2.1 参照]

9.1.2 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

9.1.3 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  
観察を十分に行うこと。ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。

9.1.4 中枢神経障害のある患者  
痙攣、意識障害等の中枢神経障害が起こりやすい。  
[11.1.4 参照]

## 9.2 腎機能障害患者

痙攣、意識障害等の中枢神経障害が起こりやすい。  
[11.1.4、16.6.1 参照]

## 9.3 肝機能障害患者

肝障害が悪化するおそれがある。[11.1.6 参照]

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

## 9.7 小児等

低出生体重児、新生児に対する臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

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。

- ・本剤は腎排泄型薬剤であるので、血中濃度が高く推移する傾向にある。
- ・類薬で、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. 相互作用

### 10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム デパケン、 バレリン等 [2.2 参照]	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。

## 11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー(頻度不明)

ショック、アナフィラキシー(不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便秘、耳鳴、発汗等)を起こすことがある。  
[8.1、15.2 参照]

#### 11.1.2 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)

#### 11.1.3 急性腎障害(頻度不明)

急性腎障害等の重篤な腎機能障害があらわれることがある。  
[8.2 参照]

#### 11.1.4 痙攣(頻度不明)、意識障害(頻度不明)

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。  
[9.1.4、9.2 参照]

#### 11.1.5 偽膜性大腸炎(頻度不明)

偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(初期症状：腹痛、頻回の下痢)があらわれることがある。

#### 11.1.6 劇症肝炎(頻度不明)、肝障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明) [8.2、9.3 参照]

#### 11.1.7 無顆粒球症(頻度不明)、汎血球減少症(頻度不明)、溶血性貧血(頻度不明) [8.2 参照]

#### 11.1.8 間質性肺炎(頻度不明)、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。

#### 11.1.9 血栓性静脈炎(頻度不明)

## 11.2 その他の副作用

	1~10%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、発熱、 そう痒、蕁麻疹	
血液	好酸球増多、 血小板増多	白血球減少、 血小板減少、 好塩基球増多	貧血、顆粒球減少
肝臓	ALT上昇、 AST上昇、 ALP上昇、 γ-GTP上昇、 LDH上昇	LAP上昇、尿ウロ ビリノーゲン上昇、 黄疸	肝機能障害
腎臓		BUN上昇、血清 クレアチニン上昇、 クレアチンクリア 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		頭痛	浮腫

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 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。

12.2 直接クームス試験陽性を呈することがある。

12.3 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。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 溶解後は速やかに使用すること。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

### 15.1 臨床使用に基づく情報

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。

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

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反応の全身アナフィラキシー反応に陽性例が認められた<sup>2)</sup>。[11.1.1 参照]

## 16. 薬物動態

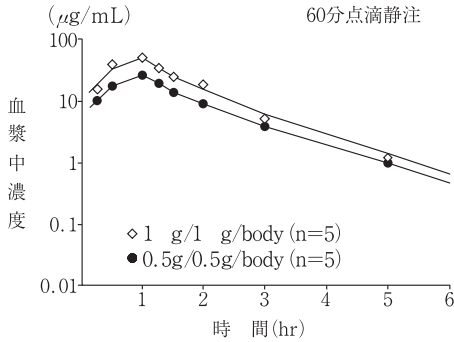
### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

〈成人〉

健康成人男性に本剤を単回点滴静注したときのパニペネムの血漿中濃度を図に示す。パニペネムのCmax、AUCは本剤の投与量に比例して増加した。半減期は本剤の投与量に関係なく、パニペネムで約70分、ベタミプロンで約40分であった<sup>2)</sup>。

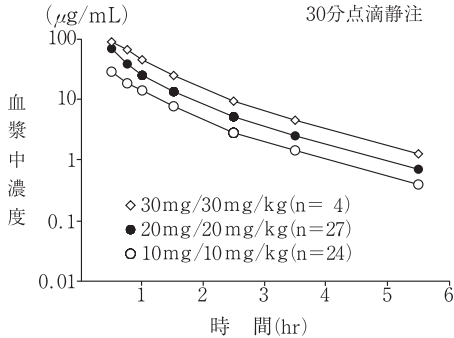
本剤単回投与時のパニペネムの血漿中濃度(成人)



〈小児〉

腎機能正常な小児に本剤を単回点滴静注したときのパニペネムの血漿中濃度を図に示す。パニペネムのCmax、AUCは本剤の投与量に比例して増加した。半減期は本剤の投与量に関係なく、パニペネムで約60分、ベタミプロンで約30分であった<sup>3)</sup>。

本剤単回投与時のパニペネムの血漿中濃度(小児)



16.1.2 反復投与

健康成人男性5例にパニペネム500mg(力価)/ベタミプロン500mgを1日2回5日間、計9回(5日目のみ1日1回投与)反復点滴静注(点滴時間60分)したときの薬物動態パラメータを表に示す<sup>4)</sup>。

パニペネム

	Cmax (µg/mL)	Vd (L/body)	t <sub>1/2α</sub> (hr)	t <sub>1/2β</sub> (hr)	AUC (µg·hr/mL)	CL (L/hr)
初回投与後	23.32 ±2.90	20.12 ±3.51	0.37 ±0.18	1.07 ±0.21	39.42 ±4.72	12.83 ±1.56
最終回投与後	26.24 ±2.27	23.63 ±7.41	0.39 ±0.14	1.27 ±0.35	40.27 ±3.89	12.50 ±1.12

n=5, mean±SD

ベタミプロン

	Cmax (µg/mL)	Vd (L/body)	t <sub>1/2α</sub> (hr)	t <sub>1/2β</sub> (hr)	AUC (µg·hr/mL)	CL (L/hr)
初回投与後	14.10 ±1.56	34.99 ±13.60	0.13 ±0.05	0.81 ±0.24	17.70 ±1.74	28.46 ±2.67
最終回投与後	16.19 ±1.60	26.89 ±3.07	0.12 ±0.04	0.71 ±0.05	19.47 ±3.04	26.13 ±3.59

n=5, mean±SD

16.3 分布

16.3.1 組織移行

本剤を各種疾患患者に点滴静注したとき、喀痰<sup>5)</sup>、前立腺<sup>6)</sup>、胆汁<sup>7)</sup>、子宮・卵巣・卵管<sup>8)</sup>、骨盤死腔液<sup>8)</sup>、前房水<sup>9)</sup>、皮膚<sup>10)</sup>、中耳・上顎洞粘膜・扁桃組織<sup>11)</sup>、口腔組織<sup>12)</sup>、唾液<sup>4)</sup>、髄液<sup>3)</sup>などへの移行が認められた。

16.3.2 血清蛋白結合率

パニペネム<sup>注1)</sup>で7.0±4.5%、ベタミプロン<sup>注2)</sup>で73.1±1.6%であった<sup>4)</sup>。

注1)健康成人男性5例にパニペネム500mg(力価)/ベタミプロン500mgを1日2回5日間、計9回(5日目のみ1日1回投与)反復点滴静注(点滴時間60分)

注2)健康成人男性4例にパニペネム1,000mg(力価)/ベタミプロン1,000mgを1日2回5日間、計9回(5日目のみ1日1回投与)反復点滴静注(点滴時間60分)

16.5 排泄

パニペネム及び代謝物はいずれも主として腎臓から排泄された。健康成人男性5例にパニペネム500mg(力価)/ベタミプロン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%であった<sup>2)</sup>。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

(1)クレアチニンクリアランス値(CLcr)により群分けし、パニペネム500mg(力価)/ベタミプロン500mgを単回点滴静注(点滴時間60分)したとき、腎機能の低下に伴いパニペネムが血中に長く滞留し、半減期の延長、尿中排泄の遅延が認められた<sup>13)</sup>。[9.2 参照]

パニペネム

CLcr (mL/min)	n	Cmax (µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (µg·hr/mL)	尿中排泄率 <sup>注3)</sup> (%)
60≤CLcr	5	30.76 ±14.94	1.42 ±0.18	53.46 ±18.78	35.46±8.72
30≤CLcr<60	5	27.78 ±8.08	1.78 ±0.49	61.47 ±6.59	28.04±19.95
CLcr<30	6	25.97 ±8.93	3.94 ±1.09	126.05 ±33.81	11.86±6.83

mean±SD、注3)24時間尿中排泄率

ベタミプロン

CLcr (mL/min)	n	Cmax (µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (µg·hr/mL)	尿中排泄率 <sup>注4)</sup> (%)
60≤CLcr	5	18.08 ±13.85	0.71 ±0.15	20.40 ±15.94	98.48±12.12
30≤CLcr<60	5	20.46 ±7.72	1.31 ±0.76	37.61 ±26.67	73.03±12.85
CLcr<30	6	25.81 ±4.11	5.77 ±1.99	194.67 ±69.84	82.53±16.88

mean±SD、注4)24時間尿中排泄率

(2)血液透析(HD)患者8例にパニペネム500mg(力価)/ベタミプロン500mgを単回点滴静注(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。Cmaxは健康成人と比較してパニペネムが約1.9倍、ベタミプロンが約3.8倍と上昇した。非HD施行時の全身クリアランス(CL)は健康成人と比較し減少したが、HDの施行により健康成人とほぼ同程度となった。消失相半減期(t<sub>1/2</sub>)及びAUCはHDにより大きく影響を受けた<sup>14)</sup>、<sup>15)</sup>。

パニペネム

	Cmax (µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (µg·hr/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

	Cmax (µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (µg·hr/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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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次表のとおりであり、その総有効率は84.3%(1,761/2,089)であった<sup>16)</sup>。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<sup>16)</sup>。



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%)
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%)
眼科領域感染症	8/8(100%)
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%)

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

パニペネムは、ペニシリン結合蛋白への高い親和性を示し<sup>17)</sup>、<sup>18)</sup>、細菌細胞壁の合成阻害による殺菌作用を示す。

### 18.2 抗菌作用

18.2.1 パニペネムは嫌気性菌を含むグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、その抗菌力はイミペネム水和物とほぼ同等であった<sup>17)</sup>、<sup>19)</sup>。

18.2.2 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、安定であった<sup>18)</sup>。

### 18.3 マウス及びラット実験的感染症に対する治療効果

パニペネムは、黄色ブドウ球菌、緑膿菌を含む各種のグラム陽性菌及びグラム陰性菌によるマウス腹腔内感染症、また、黄色ブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌によるラット実験的感染症に対し幅広く良好な治療成績を示し、その効果はイミペネム水和物と同等以上であった<sup>20)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

〈パニペネム〉

一般名：パニペネム (Panipenem)

略号：PAPM

化学名：(5R,6S)-6-[(1R)-1-Hydroxyethyl]-3-[(3S)-1-(1-iminoethyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid

分子式：C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S

分子量：339.41

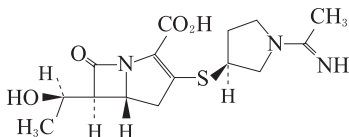
性状：白色～淡黄色の粉末又は塊である。

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はほとんど溶けない。

吸湿性である。

湿気によって潮解する。

構造式：



分配係数：分配係数(log Pow)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。

Pow=オクタノール相のパニペネム濃度/水相のパニペネム濃度(フラスコ振とう法)

〈ベタミプロン〉

一般名：ベタミプロン (Betamipron)

略号：BP

化学名：3-Benzoylamino propanoic acid

分子式：C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>

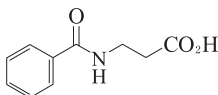
分子量：193.20

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

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。

構造式：



融点：132～135℃

分配係数：

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

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(フラスコ振とう法)

## 22. 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

## 23. 主要文献

- 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
- 中島光好ほか：Chemotherapy 1991；39(S-3)：242-264
- 藤井良知ほか：Jpn J Antibiot. 1992；45(2)：208-227
- 中島光好ほか：Chemotherapy 1991；39(S-3)：265-288
- 高橋 淳ほか：Chemotherapy 1991；39(S-3)：428-440
- 鈴木恵三ほか：Chemotherapy 1991；39(S-3)：773-777
- 古畑 久ほか：Chemotherapy 1991；39(S-3)：526-533
- 岡田弘二ほか：産婦人科の世界 1992；44(2)：113-131
- 大石正夫ほか：Chemotherapy 1991；39(S-3)：666-673
- 荒田次郎ほか：Jpn J Antibiot. 1992；45(2)：197-207
- 馬場駿吉ほか：耳鼻と臨床 1992；38(1)：37-55
- 金子明寛ほか：Chemotherapy 1991；39(S-3)：647-665
- 青木信樹ほか：Chemotherapy 1991；39(S-3)：372-384
- 大橋 温ほか：臨床薬理 2003；34(1)：17S-18S
- Ohashi N, et al.：J Infect Chemother. 2005；11：24-31
- Chemotherapy 1991；39(S-3)：PANIPENEM/BETAMIPRON 論文特集号を中心に集計
- 西野武志ほか：Chemotherapy 1991；39(S-3)：55-74
- 大屋 哲ほか：Chemotherapy 1991；39(S-3)：102-110
- 宇津井幸男ほか：Chemotherapy 1991；39(S-3)：83-101
- 成田輝夫ほか：Chemotherapy 1991；39(S-3)：111-123

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元



Daiichi-Sankyo

**第一三共株式会社**

東京都中央区日本橋本町3-5-1