

貯法：室温保存

有効期間：3年

	1g	2g
承認番号	22000AMX01870000	22000AMX01871000
販売開始	1994年7月	1994年7月

合成ペニシリン製剤

処方箋医薬品^{注)}

日本薬局方 注射用ピペラシリンナトリウム

ピペラシリンナトリウム注射用1g 「日医工」

ピペラシリンナトリウム注射用2g 「日医工」

Piperacillin Sodium for Injection

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
- 2.2 伝染性単核球症の患者 [ペニシリン系抗生物質の投与で発疹が出現しやすいという報告がある]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ピペラシリンナトリウム 注射用1g「日医工」	ピペラシリンナトリウム 注射用2g「日医工」
有効成分	1バイアル中 ピペラシリンナトリウム 1g (力価)	1バイアル中 ピペラシリンナトリウム 2g (力価)

3.2 製剤の性状

販売名	ピペラシリンナトリウム 注射用1g「日医工」	ピペラシリンナトリウム 注射用2g「日医工」
剤形・性状	凍結乾燥注射剤 白色の粉末又は塊	

本剤を注射用水又はリドカイン注射液に溶解したときの浸透圧比は下表のとおりである。

含量/溶解液量	溶解液	pH	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)
1g (力価) /4mL	注射用水	5.0~7.0	1.8~2.3
1g (力価) /3mL	リドカイン注射液 (0.5w/v%)	5.0~7.0	2.5~3.2

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉

ピペラシリンに感性的ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、大腸菌、シトロバクター属、肺炎桿菌、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、緑膿菌、バクテロイデス属、プレボテラ属（プレボテラ・ビビアを除く）

〈適応症〉

敗血症、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、胆嚢炎、胆管炎、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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈急性気管支炎〉

「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。

6. 用法及び用量

ピペラシリンナトリウムとして、通常、成人には、1日2~4g（力価）を2~4回に分けて静脈内に投与するが、筋肉内に投与もできる。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1回4g（力価）を1日4回まで増量して静脈内に投与する。通常、小児には、1日50~125mg（力価）/kgを2~4回に分けて静脈内に投与する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1日300mg（力価）/kgまで増量して3回に分けて静脈内に投与する。ただし、1回投与量の上限は成人における1回4g（力価）を超えないものとする。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

- 8.2 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。[9.1.1、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。
- 8.3 急性腎障害、間質性腎炎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こと。[11.1.3 参照]
- 8.4 定期的に血液検査、肝機能検査等を行うことが望ましい。[11.1.4、11.1.8 参照]

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 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）
[8.2、11.1.1 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反応を起こしやすい体質を有する患者
十分な問診を行うこと。アレルギー素因を有する患者は過敏症を起こしやすい。

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。食事摂取によりビタミンKを補給できない患者では、ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。

9.1.4 出血素因のある患者

出血傾向を助長するおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度の腎障害のある患者

投与量・投与間隔の適切な調節をするなど慎重に投与すること。高い血中濃度が持続することがある。[16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が持続するおそれがある。

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。母乳中への移行が報告されている²⁾。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には筋肉内投与しないこと。

9.8 高齢者

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。[16.6.2 参照]

- ・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。
- ・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。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトトレキサート ³⁾	メトトレキサートの排泄が遅延し、メトトレキサートの毒性作用が増強される可能性がある。 血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	腎尿細管分泌の阻害により、メトトレキサートの腎排泄を遅延させると考えられている。
抗凝血薬 ワルファリン等	血液凝固抑制作用を増強するおそれがあるので、出血傾向等に注意すること。	本剤の出血傾向や腸内細菌によるビタミンK産生抑制等により相対的に血液凝固抑制作用を増強させ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、アナフィラキシー（呼吸困難、そう痒等）（いずれも0.1%未満^{注)}）
[8.2, 9.1.1 参照]

11.1.2 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）、急性汎発性発疹性膿疱症（いずれも頻度不明）

11.1.3 急性腎障害、間質性腎炎等の重篤な腎障害（いずれも頻度不明）
[8.3 参照]

11.1.4 汎血球減少症（頻度不明）、無顆粒球症（0.1%未満^{注)}）、血小板減少（0.1%未満^{注)}）、溶血性貧血（頻度不明）
[8.4 参照]

11.1.5 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）
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。

11.1.6 間質性肺炎、PIE症候群（いずれも頻度不明）
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症候群等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 横紋筋融解症（頻度不明）
筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.8 肝機能障害、黄疸（いずれも0.1%未満^{注)}）
[8.4 参照]

11.2 その他の副作用

	0.1～1.0%未満 ^{注)}	0.1%未満 ^{注)}	頻度不明
過敏症	発熱、発疹、そう痒	浮腫、蕁麻疹、リンパ節腫脹	-
血液	顆粒球減少、好酸球増多	血小板減少、貧血	-
肝臓	AST、ALT、ALP、LDHの上昇	黄疸	-
消化器	悪心・嘔吐、下痢	食欲不振、腹痛	-
中枢神経	-	-	腎不全患者大量投与で痙攣等の神経症状
菌交代症	-	口内炎、カンジダ症	-
ビタミン欠乏症	-	ビタミンB群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）	ビタミンK欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）
その他	-	頭痛、筋肉痛、しびれ	-

注) 本剤及び筋注用製剤の臨床試験と承認後の使用成績調査を合算した発現頻度

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 本剤の投与により、ベネディクト試薬等の還元法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 本剤の投与により、侵襲性アスペルギルス症の診断に用いられる血清中アスペルギルス抗原（ガラクトマンナン）の検査で

は、偽陽性を呈することがあるので注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

（静脈内投与）

14.1.1 日局注射用水、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し緩徐に注射すること。

14.1.2 点滴による静脈内投与に際しては、通常、本剤1～4g（力価）を100～500mLの補液に溶解し用いること。なお、点滴静注にあたっては、注射用水を使用しないこと（溶液が等張にならないため）。

（筋肉内投与）

14.1.3 通常、本剤1g（力価）を日局リドカイン注射液（0.5w/v%）3mLに溶解し注射すること。

（投与経路共通）

14.1.4 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冷蔵庫中（約5℃）に保存し、24時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

（投与経路共通）

14.2.1 アミノグリコシド系抗生物質（トブラマイシン等）と配合すると、アミノグリコシド系抗生物質の活性低下をきたすので、本剤と併用する場合にはそれぞれ別経路で投与すること。

（静脈内投与）

14.2.2 血管痛、血栓又は静脈炎を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。

（筋肉内投与）

14.2.3 組織、神経への影響を避けるため次の点に注意すること。

- ・神経走行部位を避けるよう注意すること。
- ・繰り返し注射する場合には、例えば左右交互に注射するなど注射部位を変えて行うこと。
- ・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。
- ・日局リドカイン注射液（0.5w/v%）で溶解した溶液は静脈内への注射を絶対避けること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国において嚢胞性線維症の患者で本剤の過敏症状の発現頻度が高いとの報告がある。

15.1.2 併用により、ベクロニウムの筋弛緩作用を延長させるとの報告がある。

16. 薬物動態

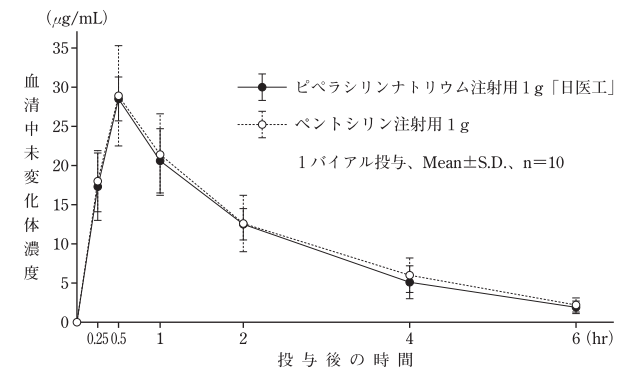
16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同源性試験

ピベラシリンナトリウム注射液1g「日医工」とベントシリン注射液1gをクロスオーバー法によりそれぞれ1バイアル（ピベラシリンナトリウムとして1g（力価））を0.5w/v%リドカイン注射液3mLに溶解したものを健康成人男子に絶食単回筋肉内投与して血清中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同源性が確認された⁴⁾。

	薬物動態パラメータ			
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₆ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ピベラシリンナトリウム注射液1g「日医工」	61.3±8.8	28.5±2.8	0.50±0.00	1.42±0.26
ベントシリン注射液1g	64.5±15.5	29.0±6.3	0.55±0.16	1.54±0.23

(1バイアル投与, Mean±S.D., n=10)



血清中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者の血中濃度

腎機能障害者の血中濃度半減期は腎機能の低下とともに延長し、高度腎機能障害者（Cr_e≤10）の場合4.12時間と、腎機能正常者に比べ約4倍の半減期の延長が認められた（外国人：静注、点滴静注データ）⁵⁾。[9.2.1 参照]

腎機能障害の程度 (Ccr : mL/min)		例数	t _{1/2} (hr)
正常者	Ccr>80	18	1.04
軽度	80≧Ccr>40	13	1.70
	40≧Ccr>20	11	2.45
中等度	20≧Ccr>10	7	2.77
高度	Ccr≦10	18	4.12

16.6.2 高齢者の血中濃度

高齢者（65歳以上、Ccr≧40mL/min、n=7）及び健康な非高齢者（20～40歳、n=7）にピペラシリンナトリウム1gを30分点滴静注したとき、高齢者では非高齢者と比較して総クリアランスが約70%に低下し、消失半減期は約0.3時間延長した⁶⁾。[9.8 参照]

	CL (mL/min)	t _{1/2} (hr)	Cmax (μg/mL)	AUC (μg・hr/mL)
高齢者	247±37.3	1.10±0.155	65.5±8.39	68.9±10.4
非高齢者	352±36.8	0.780±0.145	60.2±4.91	47.9±5.41

(平均値±標準偏差)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

細菌の細胞壁合成を阻害し、殺菌作用を有する⁷⁾。

18.2 抗菌作用

ピペラシリンは緑膿菌をはじめとするグラム陰性菌、腸球菌属をはじめとするグラム陽性菌及び嫌気性菌であるバクテロイデス属に対し、幅広い抗菌スペクトルを有する。また、各種臨床分離株においても、グラム陰性のインフルエンザ菌に対するMIC₉₀は2μg/mL、グラム陽性の肺炎球菌に対するMIC₉₀は2μg/mLであり、フロモキシセフより優れた抗菌力を示した (*in vitro*)⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ピペラシリンナトリウム (Piperacillin Sodium)

略 号：PIPC

化学名：Monosodium(2*S*,5*R*,6*R*)-6-(2*R*)-2-[(4-ethyl-2,3-dioxopiperazine-1-carbonyl)amino]-2-phenylacetylaminol-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate

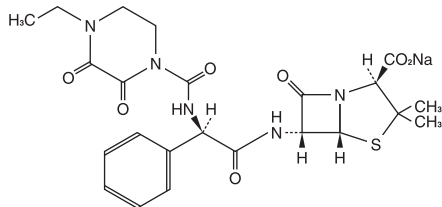
分子式：C₂₃H₃₆N₅NaO₇S

分子量：539.54

性 状：白色の粉末又は塊である。

水に極めて溶けやすく、メタノール又はエタノール（95）に溶けやすく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

化学構造式：



22. 包装

〈ピペラシリンナトリウム注射用1g「日医工」〉

10バイアル

〈ピペラシリンナトリウム注射用2g「日医工」〉

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
- 松田静治 他：Chemotherapy. 1977；25（5）：1429-1437
- Yamamoto K. et al.：Annals Pharmacotherapy. 1997；31（10）：1261-1262
- 社内資料：生物学的同等性試験
- Morrison J. A., et al.：Drugs Exptl. Clin. Res. 1981；7（4）：415-419
- 柴孝也：日本化学療法学会雑誌. 2003；51（2）：76-86
- 植尾健次 他：Chemotherapy. 1977；25（5）：700-709
- 松崎薫 他：Jpn. J. Antibiot. 2000；53（8）：573-581

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社 お客様サポートセンター

〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21

TEL (0120) 517-215

FAX (076) 442-8948

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **日医工株式会社**
NICH-I-KO 富山市総曲輪1丁目6番21