

**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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

**合成ペニシリン製剤****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 Na 注射用 1g 「NIG」  
ピペラシリン Na 注射用 2g 「NIG」  
Piperacillin Na for Injection**

剤形	注射剤（凍結乾燥品）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1g：1 バイアル中、ピペラシリンナトリウム 1g（力価）を含有する。 2g：1 バイアル中、ピペラシリンナトリウム 2g（力価）を含有する。
一般名	和名：ピペラシリンナトリウム 洋名：Piperacillin Sodium
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始 年月日	製造販売承認：2013 年 7 月 22 日 薬価基準収載：2022 年 12 月 9 日 販売開始：1987 年 12 月 1 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元（輸入）：日医工岐阜工場株式会社 発売元：日医工株式会社 販売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>

**本 IF は 2024 年 1 月改訂（第 1 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。**

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

## 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>13</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	13
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	13
3. 製品の製剤学的特性.....	1	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>14</b>
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	15
6. RMP の概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	16
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	4. 吸収.....	16
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	16
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	17
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	17
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	17
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	17
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	11. その他.....	18
1. 物理化学的性質.....	4	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>19</b>
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	1. 警告内容とその理由.....	19
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	2. 禁忌内容とその理由.....	19
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>5</b>	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	19
1. 剤形.....	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	19
2. 製剤の組成.....	5	5. 重要な基本的注意とその理由.....	19
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	20
4. 力価.....	5	7. 相互作用.....	21
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	5	8. 副作用.....	22
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	23
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8	10. 過量投与.....	23
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	9	11. 適用上の注意.....	24
9. 溶出性.....	9	12. その他の注意.....	24
10. 容器・包装.....	10	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>25</b>
11. 別途提供される資材類.....	10	1. 薬理試験.....	25
12. その他.....	10	2. 毒性試験.....	25
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>11</b>	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>26</b>
1. 効能又は効果.....	11	1. 規制区分.....	26
2. 効能又は効果に関連する注意.....	11	2. 有効期間.....	26
3. 用法及び用量.....	11	3. 包装状態での貯法.....	26
4. 用法及び用量に関連する注意.....	11	4. 取扱い上の注意点.....	26
5. 臨床成績.....	11	5. 患者向け資材.....	26

## 略 語 表

6.	同一成分・同効薬.....	26
7.	国際誕生年月日 .....	26
8.	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日.....	26
9.	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.....	26
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	27
11.	再審査期間 .....	28
12.	投薬期間制限に関する情報.....	28
13.	各種コード .....	28
14.	保険給付上の注意 .....	28
<b>X I.</b>	<b>文献</b> .....	<b>29</b>
1.	引用文献 .....	29
2.	その他の参考文献.....	29
<b>X II.</b>	<b>参考資料</b> .....	<b>30</b>
1.	主な外国での発売状況.....	30
2.	海外における臨床支援情報 .....	34
<b>X III.</b>	<b>備考</b> .....	<b>35</b>
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報.....	35
2.	その他の関連資料.....	35

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	消失半減期
Ccr	クレアチニン・クリアランス
MIC	最小発育阻止濃度
SD	標準偏差

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤は、ピペラシリンナトリウムを有効成分とする合成ペニシリン製剤である。

「タイペラシリン注射用」は、武田テバファーマ株式会社（旧大洋薬品工業株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、1987年5月26日に承認を取得、1987年10月1日に薬価収載し、1987年12月1日に販売を開始した。（薬発第698号（昭和55年5月30日）に基づき承認申請）

2004年9月30日、再評価結果（抗菌薬再評価）が公表され、「タイペラシリン注射用」は、製造（輸入）承認事項の一部を変更すれば薬事法第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結果を得た。

2015年8月19日、「難治性又は重症感染症」における用法及び用量の変更が承認された。

以下の販売名変更を行った。

承認年月日	販売名	旧販売名
2006年8月4日	タイペラシリン注射用 1g タイペラシリン注射用 2g	タイペラシリン注射用
2013年7月22日	ピペラシリン Na 注射用 1g「テバ」 ピペラシリン Na 注射用 2g「テバ」	タイペラシリン注射用 1g タイペラシリン注射用 2g

2022年12月1日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「テバ」から「NIG」に変更した。

2022年12月9日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、ピペラシリンナトリウムを有効成分とする合成ペニシリン製剤である。
- (2) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、そう痒等）、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、急性腎障害、間質性腎炎等の重篤な腎障害、汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少、溶血性貧血、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎、間質性肺炎、PIE 症候群等、横紋筋融解症、肝機能障害、黄疸が報告されている。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

特になし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

**5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項**

**(1) 承認条件**

該当しない

**(2) 流通・使用上の制限事項**

該当しない

**6. RMP の概要**

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ピペラシリン Na 注射用 1g 「NIG」

ピペラシリン Na 注射用 2g 「NIG」

#### (2) 洋名

Piperacillin Na for Injection

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ピペラシリンナトリウム (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Piperacillin Sodium (JAN)

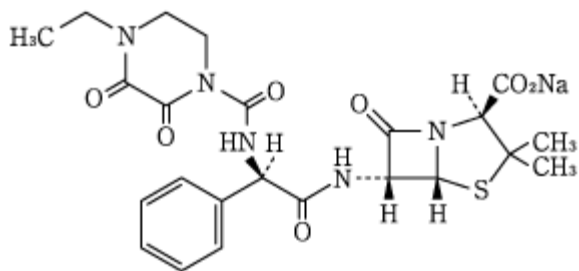
Piperacillin (INN)

#### (3) ステム (stem)

6-アミノペニシラン酸系抗生物質 : -cillin

### 3. 構造式又は示性式

化学構造式 :



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{23}H_{26}N_5NaO_7S$

分子量 : 539.54

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : PIPC



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末又は塊である。

##### (2) 溶解性

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。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  : +175~+190°（脱水物に換算したもの 0.8g、水、20mL、100mm）

本品 1.0g を水 4mL に溶かした液の pH は 5.0~7.0 である。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### (1) 確認試験法

###### 1) 赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

###### 2) 定性反応

本品はナトリウム塩の定性反応（1）を呈する。

##### (2) 定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：酢酸、トリエチルアミン、水、希酢酸、アセトニトリル混液

#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別

注射剤（凍結乾燥品）

###### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ピペラシリン Na 注射用 1g 「NIG」	ピペラシリン Na 注射用 2g 「NIG」
色・性状	白色の凍結乾燥品	
pH	5.0～7.0*	5.0～6.0***
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	1.5～2.5*	2.5～3.5** 約 1****

※ 1g（力価）/4mL（注射用水）

※※ 1g（力価）/3mL（0.5%リドカイン注射液）

※※※ 1g（力価）/100mL（生理食塩液）、2g（力価）/100mL（生理食塩液）

###### (3) 識別コード

該当しない

###### (4) 製剤の物性

（「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

###### (5) その他

窒素置換

##### 2. 製剤の組成

###### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ピペラシリン Na 注射用 1g 「NIG」	ピペラシリン Na 注射用 2g 「NIG」
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）

###### (2) 電解質等の濃度

1g : Na 1.93mEq（理論値）

2g : Na 3.86mEq（理論値）

###### (3) 熱量

該当資料なし

##### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

##### 4. 力価

ピペラシリン（ $C_{23}H_{27}N_5O_7S$  : 517.55）としての量を質量（力価）で示す。

##### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

### (1) 加速試験

試験実施期間：2013/7/9～2014/3/28

◇ピペラシリン Na 注射用 1g 「NIG」 加速試験 40℃ [最終包装形態 (バイアル包装)]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=1 <白色の粉末又は塊>	1305001631S 1305001531S 1305001431S	適合	適合	適合	適合
確認試験 (HPLC) n=1	1305001631S 1305001531S 1305001431S	適合	適合	適合	適合
pH n=3 <5.0～7.0>	1305001631S 1305001531S 1305001431S	5.70～5.73 5.70～5.74 5.67～5.71	5.90～5.93 5.89～5.90 5.86～5.87	5.76～5.80 5.75～5.77 5.71～5.72	5.86～5.87 5.87～5.89 5.85～5.90
純度試験 n=3 <※1>	1305001631S 1305001531S 1305001431S	適合	適合	適合	適応
水分 (%) n=3 <1.0%以下>	1305001631S 1305001531S 1305001431S	0.22～0.26 0.21～0.26 0.22～0.25	0.29～0.31 0.30～0.31 0.30～0.35	0.45～0.47 0.40～0.46 0.38～0.40	0.53～0.57 0.52～0.57 0.45～0.49
エンドトキシン n=3 <0.04EU/mg (力価) 未満>	1305001631S 1305001531S 1305001431S	適合	—	—	適合
製剤均一性 n=1 <15%を超えない>	1305001631S 1305001531S 1305001431S	1.53 2.73 2.52	—	—	1.39 2.01 1.99
不溶性異物 n=1 <澄明で、明らかに認められる不溶性異物を含まない>	1305001631S 1305001531S 1305001431S	適合	—	—	適合
不溶性微粒子 n=3 <10 $\mu$ g 以上:6000 個以下 25 $\mu$ g 以上:600 個以下>	1305001631S 1305001531S 1305001431S	適合	適合	適合	適応
無菌 n=1 <微生物の増殖が観察されない>	1305001631S 1305001531S 1305001431S	適合	—	—	適合
含量 (%) ※2 n=3 <93.0～107.0>	1305001631S 1305001531S 1305001431S	98.61～100.94 99.92～101.30 98.97～100.00	100.06～101.01 101.80～102.12 99.63～101.27	98.83～101.63 98.94～100.41 99.40～99.70	100.45～101.26 99.11～103.71 99.44～101.63

※1：溶状：無色澄明 類縁物質：試料溶液の保持時間約 7 分のアンピシリンのピーク面積は、標準溶液のピペラシリンのピーク面積の 1/2 より大きくなく、保持時間約 17 分及び約 21 分の類縁物質 1 のピークの面積の和は、標準溶液のピペラシリンのピーク面積の 2 倍より大きくなく、保持時間約 56 分の類縁物質 2 のピーク面積は、標準溶液のピペラシリンのピーク面積より大きくない。また、ピペラシリン以外のピークの合計面積は、標準溶液のピペラシリンのピーク面積の 5 倍より大きくない

※2：表示量に対する含有率 (%) —：未実施

試験実施期間：2013/7/9～2014/3/28

◇ピペラシリン Na 注射用 2g 「NIG」 加速試験 40℃ [最終包装形態 (バイアル包装)]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=1 <白色の粉末又は塊>	1305002631S 1305002531S 1305002431S	適合	適合	適合	適合
確認試験 (HPLC) n=1	1305002631S 1305002531S 1305002431S	適合	適合	適合	適合
pH n=3 <5.0～7.0>	1305002631S 1305002531S 1305002431S	5.67～5.71 5.72～5.75 5.67～5.74	5.87～5.90 5.88～5.90 5.87～5.88	5.77～5.83 5.77～5.80 5.79	5.90～5.97 5.95～5.96 5.96～6.01
純度試験 n=3 <※1>	1305002631S 1305002531S 1305002431S	適合	適合	適合	適応
水分 (%) n=3 <1.0%以下>	1305002631S 1305002531S 1305002431S	0.20～0.27 0.20～0.25 0.20～0.21	0.21～0.25 0.24～0.33 0.25～0.37	0.18～0.22 0.20～0.26 0.19～0.20	0.19～0.22 0.27～0.29 0.22～0.26
エンドトキシン n=3 <0.04EU/mg (力価) 未満>	1305002631S 1305002531S 1305002431S	適合	—	—	適合
製剤均一性 n=1 <15%を超えない>	1305002631S 1305002531S 1305002431S	1.08 0.62 2.28	—	—	0.57 0.64 0.38
不溶性異物 n=1 <澄明で、明らかに認められる不溶性異物を含まない>	1305002631S 1305002531S 1305002431S	適合	—	—	適合
不溶性微粒子 n=3 <10 μg 以上：6000 個以下 25 μg 以上：600 個以下>	1305002631S 1305002531S 1305002431S	適合	適合	適合	適応
無菌 n=1 <微生物の増殖が観察されない>	1305002631S 1305002531S 1305002431S	適合	—	—	適合
含量 (%) ※ n=3 <93.0～107.0>	1305002631S 1305002531S 1305002431S	99.04～99.26 98.59～99.18 98.10～100.24	99.53～100.55 99.28～100.61 99.53～100.14	98.71～99.47 97.54～99.04 97.41～99.62	99.37～99.92 98.25～99.33 98.68～100.08

※1：溶状：無色澄明 類縁物質：試料溶液の保持時間約 7 分のアンピシリンのピーク面積は、標準溶液のピペラシリンのピーク面積の 1/2 より大きくなく、保持時間約 17 分及び約 21 分の類縁物質 1 のピークの面積の和は、標準溶液のピペラシリンのピーク面積の 2 倍より大きくなく、保持時間約 56 分の類縁物質 2 のピーク面積は、標準溶液のピペラシリンのピーク面積より大きくない。また、ピペラシリン以外のピークの合計面積は、標準溶液のピペラシリンのピーク面積の 5 倍より大きくない

※2：表示量に対する含有率 (%) —：未実施

(2) 曝光下の安定性試験

◇ピペラシリン Na 注射用 1g 「NIG」 曝光 曝光量 60 万 Lx・hr [ガラスバイアル]

試験項目 <規格>	ロット番号	総曝光量	
		開始時	60 万 Lx・hr
性状 <白色の粉末又は塊>	058	白色	表面が一部微黄色に着色
pH <sup>※1</sup> <5.0~7.0>	058	5.83±0.01 <sup>※2</sup>	5.83±0.02 <sup>※2</sup>
残存率 (%)	058	100	100.65

※1：250mg（力価）/mL 溶液

※2：平均値±標準偏差（SD）

7. 調製法及び溶解後の安定性<sup>2)</sup>

(1) バイアル溶解液中の安定性試験

●ロット番号：079002、19301

保存条件：25°C、室内散乱光

試験項目：外観、pH、浸透圧比

試験方法：本品を各配合薬剤 10mL で溶解、保存し、各測定時間で試験を行った。

測定時点：溶解直後、3、6、24 時間後

配合薬剤 [成分名]	試験項目	溶解直後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
生理食塩液 [生理食塩液]	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.34	5.14	5.08	4.86
	浸透圧比	1.99	1.99	2.00	2.00
注射用水 [注射用水]	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.42	5.18	5.08	4.94
	浸透圧比	0.98	0.98	0.98	0.99
5%ブドウ糖 注射液 [ブドウ糖液]	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.34	5.17	5.20	4.89
	浸透圧比	2.14	2.13	—	2.13

—：未実施

●ロット番号：079002、19301

保存条件：25°C、室内散乱光

試験項目：外観、pH、浸透圧比、定量試験

試験方法：本品を 0.5%リドカイン注射液 3mL で溶解、保存し、各測定時間で試験を行った。

測定時点：溶解直後、3、6、24 時間後

配合薬剤	試験項目	溶解直後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
0.5%リドカイン 注射液 [リドカイン]	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.63	5.51	5.36	5.06
	浸透圧比	3.48	3.49	—	3.48
	残存率 (%)	100	100.7	99.5	98.0

—：未実施

## (2) 輸液中の安定性試験

●ロット番号： 079002、19301

保存条件：5°C、遮光

試験項目：外観、pH、定量試験

試験方法：本品を各配合薬剤 500mL で溶解、保存し、各測定時間で試験を行った。

測定時点：溶解直後、3、6、24 時間後

配合薬剤	試験項目	溶解直後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
生理食塩液 [生理食塩液]	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.48	5.50	5.41	5.38
	残存率 (%)	100	101.1	100.9	100.8
5%ブドウ糖 注射液 [ブドウ糖液]	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.29	5.28	5.18	5.02
	残存率 (%)	100	100.5	100.1	99.9

●ロット番号： 079002、119301

保存条件：25°C、室内散乱光

試験項目：外観、pH、定量試験

試験方法：本品を各配合薬剤 500mL で溶解、保存し、各測定時間で試験を行った。

測定時点：溶解直後、3、6、24 時間後

配合薬剤	試験項目	溶解直後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
生理食塩液 [生理食塩液]	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.38	5.31	5.34	5.05
	残存率 (%)	100	100.3	100.7	100.2
5%ブドウ糖 注射液 [ブドウ糖液]	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.09	5.03	4.93	4.85
	残存率 (%)	100	101.5	—	101.6

—：未実施

《添付文書 14. 適用上の注意より抜粋》

### 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）。

#### 〈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°C）に保存し、24 時間以内に使用すること。

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

（「XIII. 備考」の項参照）

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

#### 〈ピペラシリン Na 注射用 1g 「NIG」〉

10 バイアル

#### 〈ピペラシリン Na 注射用 2g 「NIG」〉

10 バイアル

### (3) 予備容量

該当資料なし

### (4) 容器の材質

バイアル：無色ガラスバイアル

ゴム栓：ブチルゴム

ゴム栓カバー：アルミ

キャップ：ポリプロピレン

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

輸液器具に対する吸着試験<sup>3)</sup>

試験方法

輸液	ピペラシリンNa注射用2g「NIG」 Lot. 3026 生食MP 日本薬局方 生理食塩液 500mL Lot. 058H6
輸液セット	テルフージョン 輸液セット Lot. 02002K テルモ製 ファイナルフィルターPS 孔径0.45 $\mu$ m Lot. 031007AD1 テルモ製 ファイナルフィルターPS 孔径0.20 $\mu$ m Lot. 030609AD1 テルモ製
方法	本品を日局生理食塩液10mLに溶解させ、この全量を日局生理食塩液500mLに注入して混和したのち、ファイナルフィルターPSをつなげたテルフージョン輸液セットを装着し、滴下した。ろ過前、ろ過1、2時間後の滴下溶液を採取し、HPLC法にてピペラシリンナトリウム含量を評価した。
定量	液体クロマトグラフィー

試験結果

フィルター	残存率 (%)		
	ろ過前	1 時間後	2 時間後
ファイナルフィルター PS 孔径 0.20 $\mu$ m	100	98.2 $\pm$ 1.6 <sup>**</sup>	98.1 $\pm$ 1.8 <sup>**</sup>
ファイナルフィルター PS 孔径 0.45 $\mu$ m	100	98.5 $\pm$ 1.0 <sup>**</sup>	98.8 $\pm$ 0.5 <sup>**</sup>

※：平均値 $\pm$ 標準偏差 (SD)

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

〈適応菌種〉

ペピラシリンに感性のブドウ球菌属、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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 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」<sup>4)</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。

(解説)

「咽頭・喉頭炎」、「扁桃炎」、「急性気管支炎」、「感染性腸炎」、「中耳炎」又は「副鼻腔炎」のいずれかの効能又は効果を有する抗微生物薬に共通の注意事項である（「中耳炎」に関しては小児を禁忌とする薬剤を除く）。抗微生物薬の適正使用の推進を目的として、厚生労働省健康局結核感染症課より発行された「抗微生物薬適正使用の手引き」に基づき、抗微生物薬の適正使用がなされるよう注意喚起を行うために記載した（2018年3月27日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知薬生安発 0327 第1号『抗微生物薬の「使用上の注意」の改訂について』に基づく）。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

ペピ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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし



#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

##### 2) 安全性試験

該当資料なし

#### (5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

##### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

#### (7) その他

##### 〈呼吸器感染症、複雑性尿路感染症〉

###### 17.1.1 国内臨床試験

呼吸器感染症（ピペラシリンナトリウム 2g×2 回/日、2 時間点滴静注）、複雑性尿路感染症（ピペラシリンナトリウム 1g×2 回/日、静注）を対象疾患とした二種類の二重盲検比較試験でピペラシリンナトリウムの有用性が認められた<sup>5)、6)</sup>。

##### 〈敗血症、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、腎盂腎炎、胆嚢炎、バルトリン腺炎、子宮付属器炎〉

###### 17.1.2 国内第Ⅲ相試験

重症感染症患者を対象とした臨床試験（成人：ピペラシリンナトリウム 4g×4 回/日、点滴静注、小児：ピペラシリンナトリウム 100mg/kg×3 回/日、点滴静注）の概要は下表のとおりであった<sup>7)</sup>。

疾患群	疾患名	有効率 <sup>注)</sup> (%)
全身性感染症	敗血症	77.8 ( 7 / 9)
呼吸器感染症	慢性呼吸器病変の二次感染	85.7 ( 6 / 7)
	肺炎	72.5 (29 / 40)
	肺膿瘍、膿胸	54.5 ( 6 / 11)
尿路感染症	腎盂腎炎	72.7 ( 8 / 11)
胆道感染症	胆嚢炎	83.3 ( 5 / 6)
産婦人科領域 感染症	バルトリン腺炎	100 ( 1 / 1)
	子宮付属器炎	0 ( 0 / 1)
小児科領域感染症		77.8 (14 / 18)

注) 投与終了時又は中止時、ただし尿路感染症は治癒判定時

成人の副作用発現頻度（臨床検査値異常を含む）は 43.1%（44/102 例）で、主な副作用は、下痢 15.7%（16/102 例）、肝機能異常 6.9%（7/102 例）、 $\gamma$ -GTP 増加 5.9%（6/102 例）であった。

小児の副作用発現頻度（臨床検査値異常を含む）は 42.9%（9/21 例）で、主な副作用は、下痢 28.6%（6/21 例）、ALT 増加 14.3%（3/21 例）、AST 増加 9.5%（2/21 例）であった<sup>7)</sup>。

## 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

注射用ペニシリン系および注射用セフェム系抗生物質

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

細菌の細胞壁合成を阻害し、殺菌作用を有する<sup>8)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 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 MIC<sub>90</sub> は 2 μg/mL、グラム陽性の肺炎球菌に対する MIC<sub>90</sub> は 2 μg/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*)<sup>9)</sup>。

#### (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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

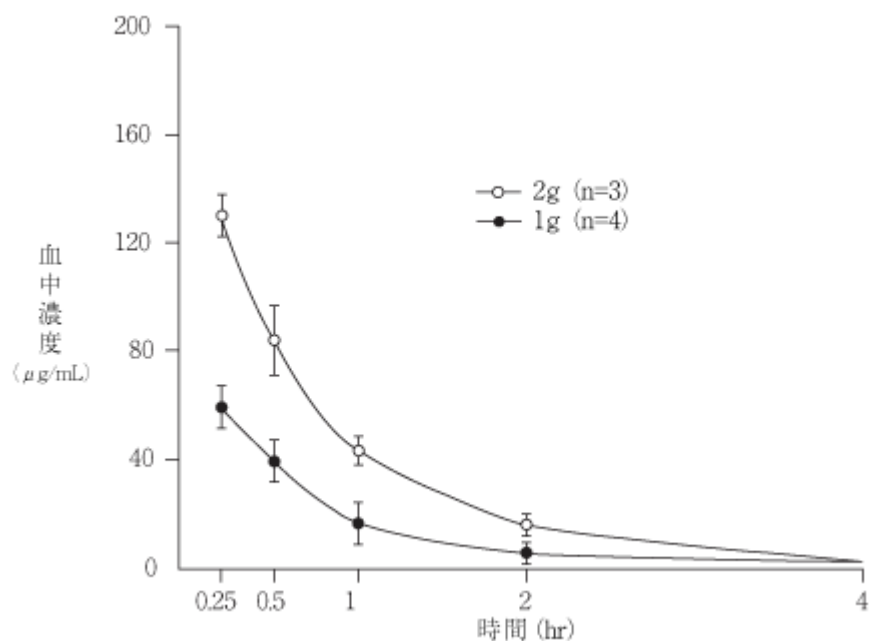
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 16.1.1 単回投与時

健康成人にピペラシリンナトリウム 1g、2g を静注にて単回投与したときの血中濃度の推移は以下のとおりであった<sup>10)</sup>。

投与量	例数	血中濃度 (15 分値) ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{1/2}$ (hr)
1g	4	59.1	0.7 (平均)
2g	3	130.0	0.7 (平均)



##### 16.1.2 反復投与時

成人患者にピペラシリンナトリウム 4g を 1 日 4 回点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>7)</sup>。

投与量 [例数]	AUC $\tau$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)
4g×4回/日 [n=98]	688.4	297.3	0.6	1.7

(平均値)

##### 16.1.3 小児患者

16 歳未満の小児患者にピペラシリンナトリウム 100mg/kg を 1 日 3 回点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>7)</sup>。

投与量 [例数]	AUC $\tau$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)
100mg/kg ×3回/日 [n=21]	349.4	224.1	0.7	3.8

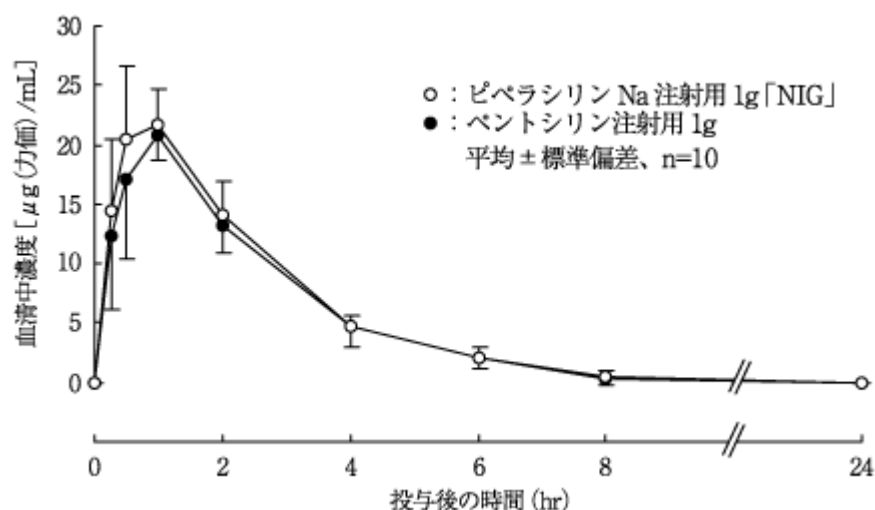
(平均値)

### 16.1.4 生物学的同等性試験

#### 〈ピペラシリン Na 注射用 1g 「NIG」〉

生物学的同等性試験に関する試験基準（昭和 55 年 5 月 30 日 薬審第 718 号）

ピペラシリン Na 注射用 1g 「NIG」とペントシリン注射用 1g を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 バイアル [ピペラシリンナトリウムとして 1g (力価)] を 3mL の 0.5w/v% リドカイン注射液に溶解し、健康成人男子に絶食単回筋肉内投与して血清中ピペラシリン濃度を測定し、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、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>1)</sup>。



薬物動態パラメータ

	投与量 [g (力価)]	AUC <sub>0-24</sub> [μg (力価) · hr/mL]	Cmax [μg (力価) /mL]	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ピペラシリン Na 注射用 1g 「NIG」	1	66.0 ± 7.9	23.8 ± 2.0	0.7 ± 0.3	1.4 ± 0.4
ペントシリン 注射用 1g	1	61.3 ± 6.4	22.2 ± 1.9	0.8 ± 0.3	1.5 ± 0.5

(平均 ± 標準偏差、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。

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

該当資料なし

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液-胎盤関門通過性

臍帯血、羊水中には良好な移行が認められた<sup>1 2)</sup>。

（「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照）

### (3) 乳汁への移行性

母乳中にはわずかに移行が認められた<sup>1 2)</sup>。

（「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照）

### (4) 髄液への移行性

（「VII. 5. (5) その他組織への移行性」の項参照）

### (5) その他の組織への移行性

#### 16.3.1 組織内移行

胆石症及び胆道感染症患者にピペラシリンナトリウム 1 回 2g を静注したとき、投与終了 90 分後の胆嚢内胆汁中濃度は平均  $795.6 \mu\text{g}/\text{mL}$  ( $n=9$ ) と高値を示し、胆嚢組織内濃度は平均  $31.2 \mu\text{g}/\text{g}$  ( $n=13$ ) であった<sup>1 3)</sup>。

子宮各組織（子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部、子宮腔部、卵管、卵巣）内濃度は、ピペラシリンナトリウム 1 回 2g 静注後 15～40 分で最高濃度 ( $25.0\sim 40.8 \mu\text{g}/\text{g}$ ) に達し、骨盤死腔液中濃度は静注後 105 分で最高濃度 ( $41.9 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) に達した<sup>1 4)</sup>。

胸水、喀痰、唾液、髄液内等にも良好な移行が認められた<sup>1 5) - 1 7)</sup>。

### (6) 血漿蛋白結合率

#### 16.3.2 蛋白結合率

ピペラシリンの血清蛋白との結合率は 21.2% であり、結合は可逆的であった（ヒト血清、薬剤濃度： $25 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、遠心限外濾過法）<sup>1 8)</sup>。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に關与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

ヒト血漿、尿中にピペラシリン（PIPC）の活性代謝物である脱エチル体（DEt-PIPC）が認められた<sup>19)</sup>。

## 7. 排泄

ピペラシリンナトリウム 1 回 1g を 30 分点滴静注したとき、未変化体の 24 時間累積尿中回収率の平均は、健康な非高齢者（20～40 歳、n=7）で 56.2%であり、高齢者（65 歳以上、Ccr $\geq$ 40mL/min、n=7）では 57.7%であった<sup>20)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 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（Ccr $\leq$ 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<sup>21)</sup>）。[9.2.1 参照]

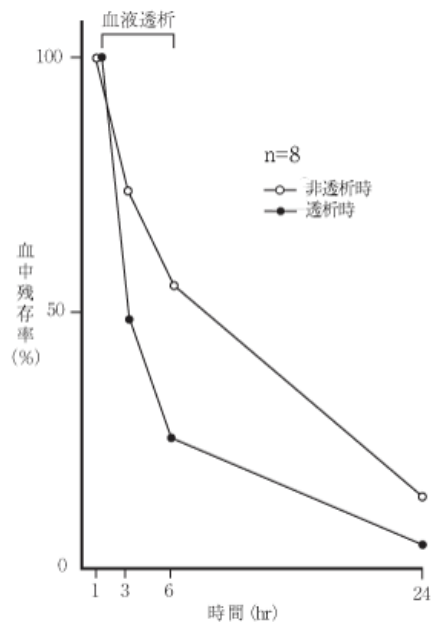
腎機能障害の程度 (Ccr : mL/min)		例数	t <sub>1/2</sub> (hr)
正常者	Ccr > 80	18	1.04
軽度	80 $\geq$ Ccr > 40	13	1.70
	40 $\geq$ Ccr > 20	11	2.45
中等度	20 $\geq$ Ccr > 10	7	2.77
高度	Ccr $\leq$ 10	18	4.12

### 16.6.2 透析時の血中濃度

血液透析中の慢性腎不全患者 8 例にピペラシリンナトリウム 2g を静注し、投与 1 時間後から 5 時間血液透析を行ったときの血中濃度の推移は以下のとおりであった<sup>22)</sup>。

	血中濃度 (24 時間後)	血中残存率 <sup>注)</sup> (%)	
		6 時間後	24 時間後
非透析時	30.6 $\mu$ g/mL	55.2	14.0
透析時	11.0 $\mu$ g/mL	25.5	4.7

注) 投与 1 時間後の血中濃度を 100 とした場合の値



### 16.6.3 高齢者の血中濃度

高齢者（65歳以上、 $C_{cr} \geq 40 \text{ mL/min}$ 、 $n=7$ ）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1回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<sup>20)</sup>。[9.8 参照]

	CL (mL/min)	$t_{1/2}$ (hr)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )
高齢者	$247 \pm 37.3$	$1.10 \pm 0.155$	$65.5 \pm 8.39$	$68.9 \pm 10.4$
非高齢者	$352 \pm 36.8$	$0.780 \pm 0.145$	$60.2 \pm 4.91$	$47.9 \pm 5.41$

(平均値±標準偏差)

## 11. その他

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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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]

（解説）

2.1 本剤の再投与により再度過敏症を発現する危険性が高いため禁忌とした。

2.2 伝染性単核球症の患者にアンピシリン（ABPC）を投与した際、高率に銅紅色の丘疹（円錐状に隆起した発疹）が出現した報告<sup>2,3)</sup>が発表され、その症機序はアレルギー反応によるものと考えられている。

本剤は ABPC の誘導体であり、伝染性単核球症の患者に投与した場合にはこのような発疹が発現する可能性があるため禁忌とした。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

（「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。）

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 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]

（解説）

8.4 副作用を早期に発見し適切な処置を行うため、定期的に血液検査や肝機能検査等を行う必要がある。



## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 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。

(解説)

9.1.1 ショックなどの過敏症を予防するためには、薬剤アレルギーの既往について問診を行い、以前に他のペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往がある場合は原則として投与を避ける。また、過敏症の原因（抗原性）はβラクタム環で、抗原性はセフェム系とペニシリン系薬剤は共通であるといわれており、以前にセフェム系薬剤で過敏症がみられた場合には、本剤でも過敏症等が起こる可能性がある。

9.1.2 鼻炎、気管支喘息、アトピー性皮膚炎などアレルギーを起こしやすい体質（アレルギー素因）をもつ患者は、アレルギー素因がない患者に比べショックなどの過敏症を起こす確率が高い。またアレルギー素因は遺伝するため、両親や兄弟がそのような体質をもつ患者では過敏症が起こる可能性がある。したがって、ショックなどの過敏症を予防するためには、本人だけでなく両親兄弟がアレルギーを起こしやすい体質かどうかについて問診を行うことが重要である。

9.1.3 ビタミン K は緑色野菜に多く含まれるので、通常は食事により十分摂取されている。また、一部の腸内細菌もビタミン K を産生すると考えられている。抗生物質の投与（注射剤は胆汁を介して腸管内に移行する）により腸内細菌叢が抑制され、腸内細菌の産生するビタミン K が欠乏することから、食事摂取によりビタミン K を補給できない患者は、ビタミン K 欠乏症が発現することがある。ビタミン K は血液凝固（止血）の過程で必要な物質であり、ビタミン K が欠乏すると、低プロトロンビン血症、プロトロンビン時間（PT）の延長、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長などの臨床検査値異常や、皮下出血、紫斑、喀血、血尿などの出血傾向がみられる。

9.1.4 抗生物質の投与により腸内細菌叢が抑制され、腸内細菌の産生するビタミン K が欠乏することから、出血素因のある患者では、血液凝固の過程で必要な物質であるビタミン K の欠乏により、出血しやすくなる。

### (2) 腎機能障害患者

#### 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]

(解説)

9.2.1 本剤は主に腎から排泄されるため、腎障害のある患者では排泄が遅延し、薬剤が体内に蓄積して有害な反応をひきおこす可能性がある。このため、腎障害の程度に応じた投与量の調節が必要であり、特に高度の腎障害のある患者の場合は慎重に投与する必要がある。(「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照)

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

血中濃度が持続するおそれがある。

(解説)

9.3 肝障害のある患者は、代謝・排泄が障害されているため、薬剤が体内に蓄積し有害な反応をひきおこす可能性がある。肝機能障害者に本剤 2g を投与した場合、肝機能の低下に伴い、血中半減期の延長が認められている。(「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照)

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 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。

### (6) 授乳婦

#### 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<sup>2) 14)</sup>。

9.6 本剤はわずかであるが母乳中への移行が報告されているので、授乳中の婦人へ投与する場合には、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。

(「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照)

### (7) 小児等

#### 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。

### (8) 高齢者

#### 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。[16.6.3 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。

(解説)

9.8 高齢者では、肝・腎機能などの生理機能が低下していることが多く、排泄が遅延し薬剤が蓄積される傾向にある。また、抗生物質の投与により腸内細菌叢が抑制され、ビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれやすいので、患者の状態を考慮し投与量並びに投与間隔に留意するなど慎重に投与する。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

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 <sup>2,4)</sup>	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が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加的に血液凝固抑制作用を増強させると考えられている。

(解説)

#### ・メトトレキサート

ペニシリン系薬剤は、腎近位尿細管から有機アニオン輸送系によって分泌、排泄される。一方、メトトレキサートも同一の輸送系によって排泄されるため競合的に薬剤の排泄の遅延が起こる。特にペニシリンと比べ低用量で使用され、細胞毒性の強いメトトレキサートでは、排泄遅延の影響が現れやすい可能性があり注意が必要である。

#### ・抗凝血薬（ワルファリン等）

本剤は、投与により腸内細菌叢が抑制され、ビタミンK産生抑制等による出血傾向があらわれることがある。抗凝血薬との併用により、本剤の上記のような作用が相加的に作用し、血液凝固抑制作用を増強させるおそれがあるので、出血傾向に注意する必要がある。

## 8. 副作用

### 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。

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 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<sup>注)</sup>）

[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<sup>注)</sup>）、血小板減少（0.1%未満<sup>注)</sup>）、溶血性貧血（頻度不明）

[8.4 参照]

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

**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<sup>注</sup>）**

[8.4 参照]

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

**(2) その他の副作用****11.2 その他の副作用**

	0.1～1.0%未満 <sup>注</sup>	0.1%未満 <sup>注</sup>	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、Al-P、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

**9. 臨床検査結果に及ぼす影響****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。

**10. 過量投与**

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 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（ Tobramycin 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。

## 12. その他の注意

### （1）臨床使用に基づく情報

#### 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。

### （2）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## 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」の項参照)

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) 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

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤	ピペラシリン Na 注射用 1g「NIG」 ピペラシリン Na 注射用 2g「NIG」	処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分	ピペラシリンナトリウム	なし

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意点

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：ペントシリン注射用 1g、ペントシリン注射用 2g

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

<ピペラシリン Na 注射用 1g「NIG」>

履歴	販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
販売 開始	タイペラシリン 注射用	1987年 5月26日	16200EMZ01817000	1987年 10月1日	1987年 10月1日
販売名 変更	タイペラシリン 注射用 1g	2006年 8月4日	21800AMX10703000	2006年 12月8日	2006年 12月8日
販売名 変更	ピペラシリン Na 注射用 1g「テバ」	2013年 7月22日	22500AMX01305000	2013年 12月13日	2013年 12月13日
承継	ピペラシリン Na 注射用 1g「NIG」	”	”	2022年 12月9日	2022年 12月9日

< ピペラシリン Na 注射用 2g 「NIG」 >

履歴	販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
販売 開始	タイペラシリン 注射用	1987年 5月26日	16200EMZ01817000	1987年 10月1日	1987年 10月1日
販売名 変更	タイペラシリン 注射用 2g	2006年 8月4日	21800AMX10704000	2006年 12月8日	2006年 12月8日
販売名 変更	ピペラシリン Na 注射用 2g 「テバ」	2013年 7月22日	22500AMX01306000	2013年 12月13日	2013年 12月13日
承継	ピペラシリン Na 注射用 2g 「NIG」	〃	〃	2022年 12月9日	2022年 12月9日

9. 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

< 用法及び用量の変更 >

用法及び用量変更年月日：2015年8月19日

販売名：ピペラシリンナトリウム注射用 1g/2g 「テバ」

内 容：「難治性又は重症感染症」における用法及び用量の変更

	新	旧
用法 及 び 用 量	<p>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。<u>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。</u></p> <p>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。<u>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。</u></p> <p><b>●投与に際して</b></p> <p>1. 静脈内投与に際しては、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。</p> <p>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。筋肉内投与に際しては、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。</p> <p>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）。</p>	<p>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。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。</p> <p>なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、成人では 1日 8g（力価）、小児では、1日 200mg（力価）／kg まで増量して静脈内に投与する。</p> <p>静脈内投与に際しては、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。</p> <p>点滴による静脈内投与に際しては、通常本剤 1～2g（力価）を 100～500mL の補液に加え、1～2 時間で注射する。筋肉内投与に際しては、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。</p> <p><b>点滴静注時の溶解にあたっての注意</b></p> <p>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）。</p>

（    ：用法及び用量変更に伴う変更箇所、    ：削除）



**10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

(抗菌薬再評価)

再評価結果公表年月日：2004年9月30日

販売名：タイペラシリン注射用

再評価結果：製造承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない

**11. 再審査期間**

該当しない

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ピペラシリン Na 注射用 1g「NIG」	6131403D1276	6131403D1276	110781406	621078106
ピペラシリン Na 注射用 2g「NIG」	6131403D2272	6131403D2272	110789006	621078906

**14. 保険給付上の注意**

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶解後の安定性試験
- 3) 社内資料：輸液セットに対する吸着試験
- 4) 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
- 5) 中川圭一ほか：Chemotherapy. 1978 ; 26(2) : 123-166
- 6) 河田幸道ほか：泌尿紀要. 1977 ; 23(7) : 713-742
- 7) 植尾健次ほか：Chemotherapy. 1977 ; 25(5) : 700-709
- 8) 松崎薫ほか：Jpn. J. Antibiot. 2000 ; 53(8) : 573-581
- 9) 中島良文ほか：Jpn. J. Antibiot. 1977 ; 30(8) : 582-586
- 10) 審査報告書（ペントシリン注射用；2015年3月20日）
- 11) 社内資料：生物学的同等性試験
- 12) 松田静治ほか：Chemotherapy. 1977 ; 25(5) : 1429-1437
- 13) 谷村弘ほか：Jpn. J. Antibiot. 1981 ; 34(10) : 1401-1409
- 14) 高瀬善次郎ほか：産婦人科の世界. 1982 ; 34(12) : 1353-1367
- 15) 宍戸春美ほか：Chemotherapy. 1977 ; 25(5) : 1141-1155
- 16) 松本慶蔵ほか：Chemotherapy. 1977 ; 25(5) : 1105-1121
- 17) 伊藤秀夫ほか：Chemotherapy. 1977 ; 25(5) : 1549-1552
- 18) 才川勇ほか：Chemotherapy. 1977 ; 25(5) : 810-815
- 19) Y. Minami, et al. : J. Antibiot. 1991 ; 44(2) : 256-258
- 20) 柴孝也：日本化学療法学会雑誌. 2003 ; 51(2) : 76-86
- 21) Morrison J. A., et al. : Drugs Exptl. Clin. Res. 1981 ; 7(4) : 415-419
- 22) 草場亮輔ほか：薬理と治療. 1982 ; 10(7) : 4053-4057
- 23) Patel B. M. : Pediatrics. 1967 ; 40 : 910 (PMID : 6075667)
- 24) K. Yamamoto, et al. : Annals Pharmacotherapy. 1997 ; 31(10) : 1261-1262 (PMID : 9337457)
- 25) 社内資料：配合変化試験

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
<p>&lt;適応菌種&gt;                      ピペラシリンに感性のブドウ球菌属、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、プロビデンス属、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）</p> <p>&lt;適応症&gt;                      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</p>	<p>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。</p> <p>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</p>

<DailyMed (USA)、2022年12月検索>

国名	米国
会社名	Wyeth Pharmaceuticals, Inc.
販売名	pipracil- Piperacillin sodium injection, powder, lyophilized, for solution
剤形・規格	injection, powder, lyophilized, for solution : 2g、3g、4g
<p><b>INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p><i>Therapeutic:</i> PIPRACIL is indicated for the treatment of serious infections caused by susceptible strains of the designated microorganisms in the conditions listed below:</p> <p><i>Intra-Abdominal Infections</i> including hepatobiliary and surgical infections caused by <i>E. coli</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, enterococci, <i>Clostridium</i> spp., anaerobic cocci, or <i>Bacteroides</i> spp., including <i>B. fragilis</i>.</p> <p><i>Urinary Tract Infections</i> caused by <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp., <i>P. aeruginosa</i>, <i>Proteus</i> spp., including <i>P. mirabilis</i>, or enterococci.</p> <p><i>Gynecologic Infections</i> including endometritis, pelvic inflammatory disease, pelvic cellulitis caused by <i>Bacteroides</i> spp., including <i>B. fragilis</i>, anaerobic cocci, <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, or enterococci (<i>E. faecalis</i>).</p> <p><i>Septicemia</i> including bacteremia caused by <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>P. mirabilis</i>, <i>S. pneumoniae</i>, enterococci, <i>P. aeruginosa</i>, <i>Bacteroides</i> spp., or anaerobic cocci.</p> <p><i>Lower Respiratory Tract Infections</i> caused by <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>P. aeruginosa</i>, <i>Serratia</i> spp., <i>H. influenzae</i>, <i>Bacteroides</i> spp., or anaerobic cocci. Although improvement has been noted in patients with cystic fibrosis, lasting bacterial eradication may not necessarily be achieved.</p> <p><i>Skin and Skin Structure Infections</i> caused by <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>P. aeruginosa</i>, <i>Morganella morganii</i>, <i>Providencia rettgeri</i>, <i>Proteus vulgaris</i>,</p>	

*P. mirabilis*, *Bacteroides* spp., including *B. fragilis*, anaerobic cocci, or enterococci.

*Bone and Joint Infections* caused by *P. aeruginosa*, enterococci, *Bacteroides* spp., or anaerobic cocci.

Uncomplicated Gonococcal Urethritis caused by *N. gonorrhoeae*.

PIPRACIL has also been shown to be clinically effective for the treatment of infections at various sites caused by *Streptococcus* species including *S. pyogenes* and *S. pneumoniae*; however, infections caused by these organisms are ordinarily treated with more narrow spectrum penicillins. Because of its broad spectrum of bactericidal activity against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic bacteria, PIPRACIL is particularly useful for the treatment of mixed infections and presumptive therapy prior to the identification of the causative organisms.

Also, PIPRACIL may be administered as single drug therapy in some situations where normally two antibiotics might be employed.

Piperacillin has been successfully used with aminoglycosides, especially in patients with impaired host defenses. Both drugs should be used in full therapeutic doses.

Appropriate cultures should be made for susceptibility testing before initiating therapy and therapy adjusted, if appropriate, once the results are known.

*Prophylaxis:* PIPRACIL is indicated for prophylactic use in surgery including intra-abdominal (gastrointestinal and biliary) procedures, vaginal hysterectomy, abdominal hysterectomy, and cesarean section. Effective prophylactic use depends on the time of administration; PIPRACIL should be given one-half to one hour before the operation so that effective levels can be achieved in the site prior to the procedure.

The prophylactic use of piperacillin should be stopped within 24 hours, since continuing administration of any antibiotic increases the possibility of adverse reactions, but in the majority of surgical procedures, does not reduce the incidence of subsequent infections. If there are signs of infection, specimens for culture and susceptibility testing should be obtained for identification of the causative microorganism so that appropriate therapy can be instituted.

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of PIPRACIL and other antibacterial drugs, PIPRACIL should only be used to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria. When culture and susceptibility information are available, they should be considered in selecting or modifying antibacterial therapy. In the absence of such data, local epidemiology and susceptibility patterns may contribute to the empiric selection of therapy.

#### **DOSAGE AND ADMINISTRATION**

PIPRACIL may be administered by the intramuscular route or intravenously as a three- to five-minute intravenous injection or as a 20- to 30-minute infusion. The usual dosage of PIPRACIL for serious infections is 3 to 4 g given every four to six hours as a 20- to 30-minute infusion. For serious infections, the intravenous route should be used.

PIPRACIL should not be mixed with an aminoglycoside in a syringe or infusion bottle since this can result in inactivation of the aminoglycoside.

The maximum daily dose for adults is usually 24 g/day, although higher doses have been used.

Intramuscular injections should be limited to 2 g per injection site. This route of administration has been used primarily in the treatment of patients with uncomplicated gonorrhea and urinary tract infections.

#### DOSAGE RECOMMENDATIONS

Type of Infection	Usual Total Daily Dose
Serious infections such as septicemia, nosocomial pneumonia, intra-abdominal infections, aerobic and anaerobic gynecologic infections, and skin and soft tissue infections	12 – 18 g/d I.V. (200 – 300 mg/kg/d) in divided doses every 4 to 6 h
Complicated urinary tract infections	8 – 16 g/d I.V. (125 – 200 mg/kg/d) in divided doses every 6 to 8 h
Uncomplicated urinary tract infections and most community-acquired pneumonia	6 – 8 g/d I.M. or I.V. (100– 125 mg/kg/d) in divided doses every 6 to 12 h
Uncomplicated gonorrhea infections	2 g I.M. <sup>†</sup> as a one-time dose

<sup>†</sup>One g of probenecid should be given orally one-half hour prior to injection.

The average duration of PIPRACIL treatment is from seven to ten days, except in the treatment of gynecologic infections, which is from three to ten days; the duration should be guided by the patient's clinical and bacteriological progress. For most acute infections, treatment should be continued for at least 48 to 72 hours after the patient becomes asymptomatic. Antibiotic therapy for *S. pyogenes* infections should be maintained for at least ten days to reduce the risk of rheumatic fever.

When PIPRACIL is given concurrently with aminoglycosides, both drugs should be used in full therapeutic doses.

#### Renal Impairment

##### Dosage in Renal Impairment

Creatinine Clearance mL/min	Urinary Tract Infection (uncomplicated)	Urinary Tract Infection (complicated)	Serious Systemic Infection
>40	No dosage adjustment necessary		
20-40	No dosage adjustment necessary	9 g/day 3 g every 8 h	12 g/day 4 g every 8 h
<20	6 g/day 3 g every 12 h	6 g/day 3 g every 12 h	8 g/day 4 g every 12 h

For patients on hemodialysis, the maximum daily dose is 6 g/day (2 g every 8 hours). In addition, because hemodialysis removes 30% to 50% of piperacillin in 4 hours, a 1-g additional dose should be administered following each dialysis period.

For patients with renal failure and hepatic insufficiency, measurement of serum levels of piperacillin will provide additional guidance for adjusting dosage.

#### Prophylaxis

When possible, PIPRACIL should be administered as a 20- to 30-minute infusion just prior to anesthesia. Administration while the patient is awake will facilitate identification of possible adverse reactions during drug infusion.

INDICATION	1 <sup>st</sup> Dose	2 <sup>nd</sup> Dose	3 <sup>rd</sup> Dose
Intra-abdominal Surgery	2 g I.V. just prior to surgery	2 g during surgery	2 g every 6 h Post-Op for no more than 24 h
Vaginal Hysterectomy	2 g I.V. just prior to surgery	2 g 6 h after 1 <sup>st</sup> dose	2 g 12 h after 1 <sup>st</sup> dose
Cesarean Section	2 g I.V. after cord is clamped	2 g 4 h after 1 <sup>st</sup> dose	2 g 8 h after 1 <sup>st</sup> dose
Abdominal Hysterectomy	2 g I.V. just prior to surgery	2 g on return to recovery room	2 g after 6 h

Pediatric patients. Dosages in pediatric patients under 12 years of age have not been studied in adequate and well-controlled clinical trials.

PRODUCT RECONSTITUTION/DOSAGE PREPARATION	
<b>Conventional Vials:</b>	
<b>Diluents for Reconstitution</b>	
Sterile Water for Injection	Sodium Chloride Injection
Bacteriostatic <sup>¶</sup> Water for Injection	Bacteriostatic <sup>¶</sup> Sodium Chloride Injection
	Dextrose 5% in Water
	Dextrose 5% and 0.9% Sodium Chloride
	Lidocaine <sup>#</sup> HCl 0.5-1% (without epinephrine)
<sup>¶</sup> Either Parabens or Benzyl Alcohol.	
<sup>#</sup> For Intramuscular Use Only. Lidocaine is contraindicated in patients with a known history of hypersensitivity to local anesthetics of the amide type.	
<b>Conventional Vials:</b>	
<b>Intravenous Solutions</b>	<b>Intravenous Admixtures</b>
Dextrose 5% in Water	Normal Saline [+ KCl 40 mEq]
0.9% Sodium Chloride	5% Dextrose in Water [+ KCl 40 mEq]
Dextrose 5% and 0.9% Sodium Chloride	5% Dextrose/Normal Saline [+ KCl 40 mEq]
Lactated Ringer's Injection <sup>††</sup>	Ringer's Injection [+ KCl 40 mEq]
Dextran 6% in 0.9% Sodium Chloride	Lactated Ringer's Injection [+ KCl 40 mEq] <sup>††</sup>
<sup>††</sup> When PIPRACIL <sup>®</sup> is further diluted with Lactated Ringer's Injection, the diluted solution must be administered within 2 hours.	

### Intravenous Administration

**Reconstitution Directions for Conventional Vials:** Reconstitute each gram of PIPRACIL with at least 5 mL of a suitable diluent (except Lidocaine HCl 0.5%-1% without epinephrine) listed above. Shake well until dissolved. Reconstituted solution may be diluted to the desired volume (eg, 50 or 100 mL) in the above listed intravenous solutions and admixtures.

### DIRECTIONS FOR ADMINISTRATION

#### *Intermittent IV Infusion*

Infuse diluted solution over period of about 30 minutes. During infusion, it is desirable to discontinue the primary intravenous solution.

#### *Intravenous Injection (Bolus)*

Reconstituted solution should be injected slowly over a 3-to 5-minute period to help avoid vein irritation.

#### Intramuscular Administration (Conventional Vials Only)

Reconstitution Directions: Reconstitute each gram of PIPRACIL with 2 mL of a suitable diluent listed above to achieve a concentration of 1 g per 2.5 mL. Shake well until dissolved.

### DIRECTIONS FOR ADMINISTRATION

When indicated by clinical and bacteriological findings, intramuscular administration of 6 to 8 g daily of PIPRACIL, in divided doses, may be utilized for initiation of therapy. In addition, intramuscular administration of the drug may be considered for maintenance therapy after clinical and bacteriologic improvement has been obtained with intravenous piperacillin sodium treatment. Intramuscular administration should not exceed 2 g per injection at any one site.

The preferred site is the upper outer quadrant of the buttock (ie, *gluteus maximus*).

The deltoid area should be used only if well-developed, and then only with caution to avoid radial nerve injury. Intramuscular injections should not be made into the lower or mid-third of the upper arm.

#### Stability of PIPRACIL Following Reconstitution

PIPACIL is stable in both glass and plastic containers when reconstituted with recommended diluents and when diluted with the intravenous solutions and intravenous admixtures indicated above.

Pharmacy vials should be used immediately after reconstitution. Discard any unused portion after 24 hours if stored at room temperature (20° to 25°C [68° to 77°F]), or after 48 hours if stored at refrigerated temperature (2° to 8°C [36° to 46°F]). Vials should not be frozen after reconstitution.

## 2. 海外における臨床支援情報

### 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	piperacillin	B1

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category B1：

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

##### (1) 粉碎

該当しない

##### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

該当しない

#### 2. その他の関連資料<sup>2,5)</sup>

##### 本項の情報に関する注意：

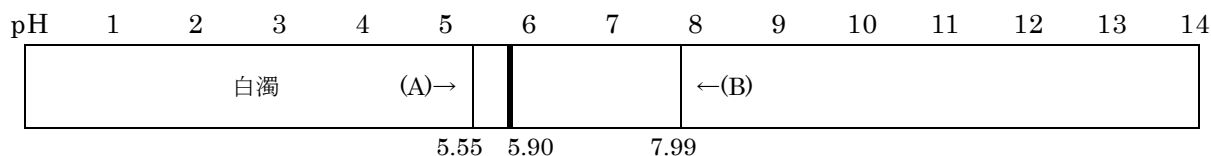
本項は、本剤の物理化学的安定性に関する情報であり、他剤と配合して使用した際の有効性・安全性についての評価は実施していない。また、配合した他剤の物理化学的安定性については検討していない。本剤を他剤と配合して使用する際には、各薬剤の添付文書を確認し、判断すること。

#### ピペラシリン Na 注射用 1g 「NIG」 配合変化試験

##### (1) pH 変動試験

(1 バイアルを注射用水 4mL に溶解)

試料	試料 pH	0.1N HCl (A) mL	最終 pH 又は 変化点 pH	移動 指数	変化 所見
		0.1N NaOH (B) mL			
ピペラシリン Na 注射用 1g 「NIG」 (Lot.02962)	5.90	(A) 3.14	5.55	0.35	白濁
		(B) 10	7.99	2.09	なし



##### (2) 配合変化試験

ピペラシリン Na 注射用 1g 「NIG」 1 バイアル (Lot.013、119301) を各輸液に混合した。

保存条件：25℃、1000Lx 室内散乱光下



◇試験結果

配合輸液			試験項目	配合後の経過時間				
薬効分類	販売名 [成分名]	配合量		配合直後	3時間	6時間	24時間	
糖類剤	大塚糖液5% [ブドウ糖]	100mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	5.39	5.31	5.22	4.96	
			残存率(%)	100	100.0	99.4	97.7	
	大塚糖液50% [ブドウ糖]	200mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	4.71	4.68	4.64	4.59	
			残存率(%)	100	99.5	99.5	97.9	
たん白 アミノ 酸製剤	アミノフリード輸液 [アミノ酸・糖・電解質]	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	6.66	6.61	6.57	6.51	
			残存率(%)	100	78.9	69.5	49.9	
	テルフィス点滴静注 [肝不全用アミノ酸製剤]	200mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	6.34	6.23	6.17	6.04	
			残存率(%)	100	87.9	81.3	64.1	
	モリヘパミン点滴静注 [肝不全用アミノ酸製剤]	200mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	7.19	7.02	6.96	6.76	
			残存率(%)	100	76.6	65.9	30.9	
	ハイカリック液-1号 [高カロリー輸液用基本液]	700mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	4.45	4.41	4.44	4.47	
			残存率(%)	100	98.4	97.7	95.8	
	アミパレン輸液 [高カロリー輸液用総合アミノ酸製剤]	200mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	6.90	6.66	6.62	6.57	
			残存率(%)	100	41.3	26.9	7.5	
	血液 代用剤	ヴィーン3G輸液 [酢酸維持液(ブドウ糖)]	200mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	5.36	5.37	5.36	5.33
				残存率(%)	100	99.8	99.9	98.4
ヴィーンF輸液 [酢酸リンゲル液]		500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	6.94	6.90	6.89	6.76	
			残存率(%)	100	100.1	99.4	98.3	
ソルデム1輸液 [開始液(1)]		500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	6.10	6.10	6.07	5.98	
			残存率(%)	100	99.9	99.1	97.0	
ソルデム3A輸液 [維持液(3)]		500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	5.93	5.91	5.92	5.91	
			残存率(%)	100	99.5	99.9	95.8	
ソルデム3AG輸液 [維持液(4)]		500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	5.93	5.93	5.93	5.87	
			残存率(%)	100	100.0	99.4	97.7	
フルクトラクト注 [維持液(7)]		200mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	4.86	4.86	4.92	4.84	
			残存率(%)	100	99.6	98.1	92.8	
ソリターT3号輸液 [維持液(3)]		500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	5.13	5.13	5.09	5.13	
			残存率(%)	100	101.3	100.3	101.6	
KNMG3号輸液 [維持液(16)]		500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	4.84	4.88	4.88	4.88	
			残存率(%)	100	103.8	102.5	99.2	
ラクテック注 [乳酸リンゲル液]	250mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明		
		pH	6.32	6.25	6.17	6.07		
		残存率(%)	100	98.7	99.9	96.7		
サヴィオゾール輸液 [乳糖リンゲル液(デキストラン40加)]	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明		
		pH	8.11	7.98	7.88	7.31		
		残存率(%)	100	95.4	91.0	80.6		

(販売名は2015年8月現在)

《添付文書 14. 適用上の注意より抜粋》

**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。