

審査報告書

平成 24 年 3 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ビクシリン注射用 0.25g、同注射用 0.5g、同注射用 1g、同注射用 2g
[一 般 名]	アンピシリンナトリウム
[申 請 者 名]	Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 11 月 16 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にアンピシリンナトリウム 250mg (力価)、500mg (力価)、 1g (力価) 又は 2g (力価) を含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 23 年 10 月 31 日付薬食審査発 1031 第 6 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けた医薬品の承認審査について」 (平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 24 年 3 月 30 日

[販 売 名] ビクシリン注射用 0.25g、同注射用 0.5g、同注射用 1g、同注射用 2g
[一 般 名] アンピシリンナトリウム
[申 請 者 名] Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 11 月 16 日
[審 査 結 果]

平成 23 年 10 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：アンピシリンナトリウム 小児適応追加」に関する事前評価及び提出された資料から本剤の小児感染症に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] <適応菌種>
 アンピ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、淋菌、髄膜炎菌、炭疽菌、放線菌、大腸菌、赤痢菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、リステリア・モノサイトゲネス
<適応症>
敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、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、淋菌感染症、腹膜炎、肝膿瘍、感染性腸炎、子宮内感染、化膿性髄膜炎、眼瞼膿瘍、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、抜歯創・口腔手術創の二次感染、猩紅熱、炭疽、放線菌症
（下線部追加）

[用法・用量] (1) 成人
 [筋肉内注射の場合]
 アンピシリンとして、通常、成人には1回 250～1000mg（力価）を1日 2～4回筋肉内注射する。
 敗血症、感染性心内膜炎、化膿性髄膜炎については、一般に通常用量より大量を使用する。
 なお、年齢、症状により適宜増減する。

[静脈内注射の場合]

アンピシリンとして、通常、成人には1日量1～2g（力価）を1～2回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、アンピシリンとして、通常、成人には1日量1～4g（力価）を1～2回に分けて輸液100～500mLに溶解し1～2時間かけて静脈内に点滴注射する。

敗血症、感染性心内膜炎、化膿性髄膜炎については、一般に通常用量より大量を使用する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 小児

アンピシリンとして、通常、小児には1日100～200mg（力価）/kgを3～4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。なお、症状・病態に応じて適宜増量とするが、投与量の上限は1日400mg（力価）/kgまでとする。

(3) 新生児

アンピシリンとして、通常、新生児には1日50～200mg（力価）/kgを2～4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。

（下線部追加・変更）

審査報告

平成 24 年 3 月 30 日

I. 申請品目

[販 売 名] ビクシリン注射用 0.25g、同注射用 0.5g、同注射用 1g、同注射用 2g
[一 般 名] アンピシリンナトリウム
[申 請 者 名] Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 11 月 16 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にアンピシリンナトリウム 250mg (力価)、500mg (力価)、1g (力価) 又は 2g (力価) を含有する注射剤
[申請時効能・効果] <適応菌種>

アンピ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、淋菌、髄膜炎菌、炭疽菌、放線菌、大腸菌、赤痢菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、リステリア・モノサイトゲネス

<適応症>

敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、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、淋菌感染症、腹膜炎、肝膿瘍、感染性腸炎、子宮内感染、化膿性髄膜炎、眼瞼膿瘍、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、抜歯創・口腔手術創の二次感染、猩紅熱、炭疽、放線菌症

(下線部追加)

[申請時用法・用量] (1) 成人

[筋肉内注射の場合]

アンピシリンとして、通常、成人には 1 回 250～1000mg (力価) を 1 日 2～4 回筋肉内注射する。

敗血症、感染性心内膜炎、化膿性髄膜炎については、一般に通常用量より大量を使用する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

[静脈内注射の場合]

アンピシリンとして、通常、成人には 1 日量 1～2g (力価) を 1～2 回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、アンピシリンとして、通常、成人には 1 日量 1～4g (力価) を 1～2 回に分けて輸液 100～500mL に溶解し 1～2

時間かけて静脈内に点滴注射する。

敗血症、感染性心内膜炎、化膿性髄膜炎については、一般に通常用量より大量を使用する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 小児

アンピシリンとして、通常、小児には 1 日 100～200mg/kg (力価) を 3～4 回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。なお、症状・病態に応じて適宜増量とするが、投与量の上限は 1 日 400mg/kg (力価) までとする。

(3) 新生児

アンピシリンとして、通常、新生児には 1 日 50～200mg/kg (力価) を 2～4 回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。

(下線部追加・変更)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

アンピシリン（ABPC）は、1961 年に当時の英国 Beecham 研究所の F.P.Doyle らにより 6-Aminopenicillanic acid から α -Carbobenzyl-oxyaminobenzyl penicillin を経て合成された、グラム陰性菌にも作用する広範囲合成ペニシリン系抗生物質である。

本邦では明治製菓株式会社（現 Meiji Seika ファルマ株式会社）により、1965 年 8 月にアンピシリンのナトリウム塩であるアンピシリンナトリウムの製剤（販売名：注射用ビクシリン）が承認された。その後、医療事故防止対策を目的とした販売名変更が行われ、新たに「ビクシリン注射用 0.25g」、「同注射用 0.5g」、「同注射用 1g」及び「同注射用 2g」を販売名として、2009 年 7 月に承認された。なお、海外では、2012 年 2 月現在、アンピシリン製剤として少なくとも 7 カ国で承認されており、そのうち 5 カ国において小児適応を取得していることが確認されている。

本邦において本剤は成人の各種感染症に対し適応を有しているが、海外では小児の各種感染症に対しても承認されており、また、国内外において小児における各種感染症に対する臨床使用報告が多数存在し、国内外の教科書及びガイドラインにおいても本剤の小児に対する使用が推奨されている。このような状況を踏まえ、日本感染症学会から提出された要望を基に、厚生労働省にて開催された第 5 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）において検討が行われ、小児感染症に対する適応の必要性が認められたため、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成 22 年 12 月 13 日付医政研発 1213 第 1 号・薬食審査発 1213 第 1 号）により開発要請がなされた。

その後、2011年9月15日開催の第9回検討会議において「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：アンピシリンナトリウム 小児適応追加」（以下、公知申請の該当性報告書）が取り纏められた。当該報告書に基づき、2011年10月31日開催の薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会において、ピクシリン注射用0.25g、同注射用0.5g、同注射用1g及び同注射用2gに対する事前評価がなされ、一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成23年10月31日付薬食審査発1031第6号）及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を開催せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、申請資料として検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が提出された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）について、更に追加・修正すべき点の検討を行った。また、成人におけるリステリア菌の適応追加についても検討を行った。

(2) 添付文書（案）について

1) 早産の新生児への投与について

機構は、早産の新生児では本剤の曝露量が正期産の新生児よりも高くなることが想定されていることから、早産の新生児への本剤投与に際してどのような注意喚起を行う予定であるのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本剤の血中半減期は、正期産の新生児では約0.8時間¹⁾であるが、腎機能が未熟な早産の新生児では約9.4時間と延長するとの報告²⁾があることから、添付文書「使用上の注意（7）小児等への投与」の項を新設し、以下のとおり注意喚起を行うこととする。

¹⁾ J Infect Dis 1974;129(4):461-464.

²⁾ Rev Infect Dis 1986;8(Suppl 5):S518-522.

【使用上の注意】 (7) 小児等への投与

早産の新生児に投与する場合は、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

[早産の新生児において血中濃度の半減期が延長するとの報告がある。]

機構は、申請者の対応にて特段問題ないと判断した。

2) 小児等への筋肉内注射について

現行の添付文書では、「使用上の注意 (8) 適用上の注意、2) 筋肉内注射時」の項において、「②同一部位への反復注射は行わないこと。また、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。」と記載されている。

機構は、本申請では小児及び新生児における本剤の静脈内投与及び点滴静注について承認申請されていることから、これら患者における筋肉内注射時に関する注意喚起の記載（「また、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。」）は削除するよう指示したところ、申請者はこれを了解した。

(3) 成人におけるリステリア菌の適応追加について

本申請では、小児の用法・用量以外に、適応菌種としてリステリア・モノサイトゲネスを追加することが承認申請されていることから、機構は、成人においても適応菌種としてリステリア・モノサイトゲネスを追加することについて、以下のとおり検討を行った。

細菌性髄膜炎の診療ガイドライン³⁾では、リステリア菌は高齢者及び慢性消耗性疾患や免疫不全状態を有する患者では主要起炎菌の1つとして考慮すべきとされている。また、本邦におけるリステリア菌の分離頻度は16歳以上の成人で2.8% (2/71例) との報告⁴⁾があり、分離される頻度は少ないものの、海外ではリステリア菌の適応が承認されており、ガイドライン等においても小児と同様、本剤を含めた併用療法が推奨されている。なお、国内外における *Listeria monocytogenes* の ABPC 感受性データ⁵⁾ に大きな差異は認められておらず、1920年代から2007年まで経時的な感受性の明らかな低下は認められていない⁶⁾。

以上を踏まえ機構は、成人においても小児と同様にリステリア・モノサイトゲネスの適応を追加することについては特段問題ないと考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成23年10月31日付薬食審査発1031第6号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

³⁾ 日本神経感染症学会、日本神経治療学会、日本神経学会監修、細菌性髄膜炎の診療ガイドライン、2007

⁴⁾ Sakata H et al, *J Infect Chemother*, 16: 396-406, 2010

⁵⁾ Morvan A et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 54: 2728-2731, 2010、メロペン特別調査(全国感受性調査)研究会, *Jpn J Antibiot*, 60: 344-377, 2007、メロペン特別調査(全国感受性調査)研究会, *Jpn J Antibiot*, 58: 655-689, 2005、メロペン特別調査(全国感受性調査)研究会, *Jpn J Antibiot*, 57: 70-104, 2004

⁶⁾ いずれの報告も患者の年齢区分は不明であるものの、*Listeria monocytogenes* の MIC range (µg/mL) が海外(1926~2007年)では0.016-2、国内(2002~2006年)では0.25-0.5と報告されている。

IV. 総合評価

平成 23 年 10 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果、用法・用量を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

<適応菌種>

アンピ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、淋菌、髄膜炎菌、炭疽菌、放線菌、大腸菌、赤痢菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、リステリア・モノサイトゲネス

<適応症>

敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、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、淋菌感染症、腹膜炎、肝膿瘍、感染性腸炎、子宮内感染、化膿性髄膜炎、眼瞼膿瘍、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、抜歯創・口腔手術創の二次感染、猩紅熱、炭疽、放線菌症

(下線部追加)

[用法・用量]

(1) 成人

[筋肉内注射の場合]

アンピシリンとして、通常、成人には 1 回 250～1000mg（力価）を 1 日 2～4 回筋肉内注射する。

敗血症、感染性心内膜炎、化膿性髄膜炎については、一般に通常用量より大量を使用する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

[静脈内注射の場合]

アンピシリンとして、通常、成人には 1 日量 1～2g（力価）を 1～2 回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、アンピシリンとして、通常、成人には 1 日量 1～4g（力価）を 1～2 回に分けて輸液 100～500mL に溶解し 1～2 時間かけて静脈内に点滴注射する。

敗血症、感染性心内膜炎、化膿性髄膜炎については、一般に通常用量より大量を使用する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 小児

アンピシリンとして、通常、小児には 1 日 100～200mg（力価）/kg を

3～4 回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。なお、症状・病態に応じて適宜増量とするが、投与量の上限は 1 日 400mg (力価) /kg までとする。

(3) 新生児

アンピシリンとして、通常、新生児には 1 日 50～200mg (力価) /kg を 2～4 回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。

(下線部追加・変更)