

審査報告書

平成 26 年 12 月 26 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] ①ペントシリン注射用 1g、②同注射用 2g、③同静注用 1g バッグ、④同静注用 2g バッグ
- [一 般 名] ピペラシリンナトリウム
- [申 請 者 名] 富山化学工業株式会社
- [申請年月日] 平成 26 年 3 月 26 日
- [剤形・含量] ①・②1 バイアル中にピペラシリンナトリウム 1g（力価）又は 2g（力価）を含有する用時溶解注射剤
③・④1 バッグ中にピペラシリンナトリウム 1g（力価）又は 2g（力価）を含有する用時溶解注射剤（溶解液（日局生理食塩液 100mL）と組み合わせたキット製品）
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 26 年 12 月 26 日

[販 売 名] ①ペントシリン注射用 1g、②同注射用 2g、③同静注用 1g バッグ、④同静注用 2g バッグ

[一 般 名] ピペラシリンナトリウム

[申 請 者 名] 富山化学工業株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 3 月 26 日

[審査結果]

提出された資料から、申請用法・用量の有効性は期待でき、安全性は既知の安全性プロファイルと同様であることから許容可能と考える。

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>

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

(変更なし)

[用法・用量] ①・②

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。

~~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。~~

~~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。~~

~~また、キット品はガイドカプセルに装着した両頭針を介して添付の日局生理食塩液~~

~~に溶解し、静脈内に点滴注入する。~~

③・④

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。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。

~~投与に際しては、用時、添付の目局生理食塩液に溶解し、静脈内に点滴投与する。~~

（下線部追加・変更、取り消し線部削除）

審査報告 (1)

平成 26 年 11 月 26 日

I. 申請品目

[販売名] ①ペントシリン注射用 1g、②同注射用 2g、③同静注用 1g バッグ、④同静注用 2g バッグ

[一般名] ピペラシリンナトリウム

[申請者名] 富山化学工業株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 3 月 26 日

[剤形・含量] ①・②1 バイアル中にピペラシリンナトリウム 1g (力価) 又は 2g (力価) を含有する用時溶解注射剤

③・④1 バッグ中にピペラシリンナトリウム 1g (力価) 又は 2g (力価) を含有する用時溶解注射剤 (溶解液 (日局生理食塩液 100mL) と組み合わせたキット製品)

[申請時効能・効果] <適応菌種>

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

(変更なし)

[申請時用法・用量] ①・②

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。

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。

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。

③・④

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。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。

投与に際しては、用時、添付の日局生理食塩液に溶解し、静脈内に点滴投与する。

（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。

なお、本申請は新用量に関するものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

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

ピペラシリンナトリウム（以下、「PIPC」）は、富山化学工業株式会社において開発された、グラム陽性菌、グラム陰性菌及び嫌気性菌に対して抗菌スペクトルを示すペニシリン系抗生物質である。

本邦において、PIPCを有効成分とする注射剤（以下、「本剤」）は、1979年5月より承認されており、PIPCの1日投与量は、通常、成人には2～4g、小児には50～125mg/kg、難治性又は重症例に対して、成人では8gまで、小児では200mg/kgまで増量可能とされている。海外におけるPIPC製剤の1日最大投与量は、成人において、米国では24g、ドイツでは300mg/kg、また小児において、ドイツ及びフランスでは300mg/kgとされており、国内よりも高用量での投与が可能である。また、β-ラクタマーゼ阻害剤であるタゾバクタムナトリウム（以下、「TAZ」）とPIPCの割合が力価比1：8の配合剤¹⁾（以下、「TAZ/PIPC」製剤）では、PIPCとしての1日最大投与量は、成人では16g、小児では300mg/kgであり、PIPCの1日最大投与量は本剤と異なっている。

以上の背景から、公益社団法人 日本化学療法学会、一般社団法人 日本感染症学会及び日本感染症教育研究会より、本剤の高用量（PIPCとして1日最大16gまで）の使用について開発の要望書が提出され、厚生労働省の「第4回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における検討結果を踏まえて、厚生労働省より申請者に対して開発要請がなされた（平成22年12月13日付け医政研発1213第1号・薬食審査発1213第1号）。

申請者は、細菌性感染症患者を対象とした国内臨床試験（T1220-301試験）を実施し、今般、用法・用量の変更に関する本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、海外では、2014年11月時点で、PIPC製剤は、米国及び欧州を含む40カ国で承認されている。以降の記載において、本剤の投与量はPIPCとしての投与量（力価）を記載する。

2. 品質に関する資料

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

¹⁾ TAZ/PIPC製剤である「ゾシン静注用2.25及び同静注用4.5」は、大鵬薬品工業株式会社により製造販売されているが、開発は同社と申請者により共同で行われている。

3. 非臨床に関する資料

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

血漿中 PIPC 濃度の測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（定量下限 0.200 $\mu\text{g/mL}$ ）が用いられた。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、評価資料として、重症の細菌性感染症患者を対象とした国内臨床試験（T1220-301 試験）成績の母集団薬物動態解析に関する報告書が提出された。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値で示し、血漿中 PIPC 濃度は全て遊離塩基換算で示している。

母集団薬物動態解析

1) 成人 (5.3.3.5.1)

20歳以上の細菌性感染症患者²⁾（薬物動態評価例数 98 例）を対象に、本剤 1 回 4g を 1 日 4 回、3～21 日間³⁾ 反復静脈内投与（点滴時間：30～60 分）した T1220-301 試験の血漿中 PIPC 濃度データ（98 例 293 点）及び TAZ/PIPC 製剤の国内臨床試験⁴⁾における血漿中 PIPC 濃度データ⁵⁾（53 例 157 点）を用いて母集団薬物動態解析（NONMEM ver.7.2）が実施された。最終モデルは 2-コンパートメントモデルで記述され、全身クリアランス（以下、「CL」）に対してクレアチニンクリアランス（以下、「CL_{cr}」）及び体重が、中枢コンパートメントの分布容積（以下、「V₁」）に対して性別及び体重がそれぞれ共変量として選択された⁶⁾。

この最終モデルに、T1220-301 試験で得られた血漿中 PIPC 濃度データを当てはめて、各被験者の薬物動態パラメータを推定し、パラメータごとに平均値を算出した。その結果、本剤 4g 投与時の反復投与間隔での血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「AUC_t」）は 688.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、最高血漿中濃度（以下、「C_{max}」）は 297.3 $\mu\text{g/mL}$ 、 α 相（分布相）及び β 相（消失相）での消失半減期（以下、各々「t_{1/2 α} 」及び「t_{1/2 β} 」）は各々 0.6h 及び 1.7h、CL は 6.94L/h と推定された。

2) 小児 (5.3.3.5.2)

生後 28 日以上 16 歳未満の細菌性感染症患者⁷⁾（薬物動態評価例数 21 例）を対象に、本剤 1 回 100mg/kg を 1 日 3 回、3～21 日間⁸⁾ 反復静脈内投与（点滴時間：30～60 分）した T1220-301 試験の

²⁾ 敗血症、呼吸器系疾患、泌尿器系疾患、外科系疾患、婦人科系疾患及び化膿性髄膜炎を対象とすることと設定された。

³⁾ 疾患別の最長投与期間の目安は、敗血症21日間、それ以外の対象疾患14日間（呼吸器系疾患のうち肺膿瘍及び膿胸は場合により6週間まで可）と設定された。

⁴⁾ 平成20年4月14日 ゾシン静注用2.25及び同静注用4.5 審査報告書「審査報告(1)、II. 4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要、<提出された試験成績の概要> (1) 国内臨床試験、2) 市中肺炎患者における薬物動態試験」

⁵⁾ 血漿中 PIPC 濃度の測定には高速液体クロマトグラフィー紫外検出法（定量下限 0.1919 $\mu\text{g/mL}$ ）が用いられた。

⁶⁾ 共変量候補として CL では CL_{cr}、年齢及び体重が検討され、V₁では性別及び体重が検討された。

⁷⁾ 敗血症、呼吸器系疾患、外科系疾患及び化膿性髄膜炎を対象とすることと設定された。

⁸⁾ 疾患別の最長投与期間の目安は、敗血症21日間、呼吸器系疾患、外科系疾患及び化膿性髄膜炎各14日間と設定された。

血漿中 PIPC 濃度データ (21 例 62 点) 及び TAZ/PIPC 製剤の国内臨床試験⁹⁾ の血漿中 PIPC 濃度データ⁵⁾ (65 例 129 点) を用いて母集団薬物動態解析 (NONMEM ver.7.2) が実施された。最終モデルは 2-コンパートメントモデルで記述され、CL に対してクレアチニン及び体重が、 V_1 に対して体重がそれぞれ共変量として選択された¹⁰⁾。

この最終モデルに、T1220-301 試験で得られた血漿中 PIPC 濃度データを当てはめて、各被験者の薬物動態パラメータを推定し、パラメータごとに平均値を算出した。その結果、本剤 100mg/kg 投与時の AUC_{0-24} は 349.4 μ g·h/mL、 C_{max} は 224.1 μ g/mL、 $t_{1/2\alpha}$ 及び $t_{1/2\beta}$ は各々 0.7h 及び 3.8h、CL は 3.71L/h と推定された。

<審査の概略>

機構は、提出された臨床薬理試験成績について、特段の問題はないと判断した。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、有効性及び安全性の評価資料として、重症の細菌性感染症患者を対象とした国内臨床試験 (T1220-301 試験) の成績が提出された。この試験の概要は表 1 のとおりである。

表 1 試験の概要

試験番号	対象	例数	用法・用量
T1220-301 試験	成人の重症感染症患者	102	本剤 1 回 4g、1 日 4 回静脈内投与 (点滴時間：30～60 分)
	小児の重症感染症患者	21	本剤 1 回 100mg/kg (1 回投与量の上限は 4g)、1 日 3 回静脈内投与 (点滴時間：30～60 分)

国内臨床試験

1) 成人 (5.3.5.2.1 : T1220-301 試験<20██年██月～20██年██月>)

20 歳以上の細菌性感染症患者¹¹⁾ (目標例数 100 例) を対象に、本剤の薬物動態、安全性及び有効性を検討することを目的とする、非盲検非対照試験が 28 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 4g を 1 日 4 回反復静脈内投与 (点滴時間：30～60 分) することと設定され、投与期間は原則 3～21 日間とされ¹²⁾、治癒を認めた時点で投与を終了することと設定された。

本剤が投与された 102 例全例が FAS (Full Analysis Set) 及び安全性解析対象集団であった。FAS から 16 例 (併用薬剤・併用療法違反 6 例、用法・用量・投与期間違反 4 例、除外基準抵触及び選択基準違反各 3 例) を除く 86 例が PPS (Per Protocol Set) であり、PPS が有効性解析対象集団であった。

有効性について、各疾患における評価時期ごとの効果判定¹³⁾ の結果は、表 2 のとおりであった。

⁹⁾ 平成20年4月14日 ゾシン静注用2.25及び同静注用4.5 審査報告書「審査報告 (1)、II. 4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要、<提出された試験成績の概要> (1) 国内臨床試験、3) 小児患者における薬物動態試験」

¹⁰⁾ 共変量候補として、CL ではクレアチニン、年齢及び体重が、 V_1 では体重が検討された。

¹¹⁾ 本剤が適応を有する全ての疾患 [敗血症、呼吸器系疾患 (急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸及び慢性呼吸器病変の二次感染)、泌尿器系疾患 (膀胱炎及び腎盂腎炎)、外科系疾患 (胆嚢炎及び胆管炎)、婦人科系疾患 (バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎及び子宮旁結合織炎) 及び化膿性髄膜炎] における重症入院患者を対象とすることと設定されたが、急性気管支炎、膀胱炎、胆管炎、子宮内感染、子宮旁結合織炎及び化膿性髄膜炎は組み入れがなかった。

¹²⁾ 疾患別の最長投与期間の目安は、敗血症 21 日間、それ以外の対象疾患 14 日間 (呼吸器系疾患のうち肺膿瘍及び膿胸は場合により 6 週間まで可) と設定された。

¹³⁾ 臨床効果の判定は、泌尿器系疾患以外の疾患では、投与終了時又は中止時、及び治癒判定時に、泌尿器系疾患では、治癒判定時及び再発判定時に治癒責任 (分担) 医師により行われた。臨床効果は、事前に定められた指標を参考に「有効」、「無効」又は「判定不能」で評価された。ただし、敗血症においては、「著効 (敗血症の投与終了時又は中止時のみ)」、「有効」、「無効」又は「判定不能」で評価され、呼吸器系疾患の治癒判定時の臨床効果は、「治癒」、「治癒せず」又は「判定不能」で評価された。有効率は、対象被験者のうち、「有効」又は「治癒」 (敗血症の投与終了時又は中止時においては「著効」及び「有効」) と判定された被験者の割合とされた。

表 2 臨床効果

感染症診断名	評価時期	例数	著効 ^{a)}	有効 ^{b)}	無効 ^{b)}	判定不能	有効率 (%) ^{c)}
敗血症	投与終了時又は中止時	9	6	1	2	0	77.8 ^{d)}
	治癒判定時	9	—	6	3	0	66.7
肺炎	投与終了時又は中止時	40	—	29	11	0	72.5
	治癒判定時	40	—	26	14	0	65.0
肺膿瘍	投与終了時又は中止時	4	—	4	0	0	100
	治癒判定時	4	—	4	0	0	100
膿胸	投与終了時又は中止時	7	—	2	5	0	28.6
	治癒判定時	7	—	2	5	0	28.6
慢性呼吸器病変の二次感染	投与終了時又は中止時	7	—	6	1	0	85.7
	治癒判定時	7	—	6	1	0	85.7
腎盂腎炎	治癒判定時	11	—	8	3	0	72.7
	再発判定時	5	—	5	0	0	100
胆嚢炎	投与終了時又は中止時	6	—	5	1	0	83.3
	治癒判定時	6	—	5	1	0	83.3
バルトリン腺炎	投与終了時又は中止時	1	—	1	0	0	100
	治癒判定時	1	—	1	0	0	100
子宮付属器炎	投与終了時又は中止時	1	—	0	1	0	0
	治癒判定時	1	—	0	1	0	0

a) 敗血症の投与終了時又は中止時のみ判定

b) 肺炎、肺膿瘍、膿胸及び慢性呼吸器病変の二次感染の場合、治癒判定時は「治癒」又は「治癒せず」で判定

c) 有効率 = (有効患者数又は治癒患者数) / 対象被験者数 × 100

d) 有効率 = (著効患者数及び有効患者数) / 対象被験者数 × 100

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 75.5%（77/102 例）に認められ、副作用（臨床検査値異常変動を含む）¹⁴⁾ は 43.1%（44/102 例）に認められた。発現割合 2%以上の有害事象及び副作用は表 3 のとおりであった。

表 3 2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象	副作用
例数	102 例	102 例
全体	77 (75.5)	44 (43.1)
便秘	4 (3.9)	0
下痢	25 (24.5)	16 (15.7)
腹部不快感	2 (2.0)	1 (1.0)
嘔吐	3 (2.9)	2 (2.0)
口内炎	3 (2.9)	1 (1.0)
注射部位紅斑	5 (4.9)	1 (1.0)
注射部位反応	3 (2.9)	0
注射部位腫脹	3 (2.9)	0
肝機能異常	8 (7.8)	7 (6.9)
処置による疼痛	7 (6.9)	0
食欲減退	2 (2.0)	1 (1.0)
頭痛	2 (2.0)	1 (1.0)
譫妄	3 (2.9)	0
不眠症	4 (3.9)	0
腎機能障害	2 (2.0)	2 (2.0)
血尿	2 (2.0)	0
好酸球数増加	6 (5.9)	5 (4.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (5.9)	6 (5.9)
肝機能検査異常	3 (2.9)	3 (2.9)
血中カリウム減少	2 (2.0)	0

例数 (%)

死亡は閉塞性気道障害の 1 例に認められたが、本剤との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は 4 例（胆管癌、胸膜障害、胆嚢切除及び廃用症候群各 1 例）に認められ、いずれの事象も本剤との因果関係は否定され、転帰は不変の 2 例（胆管癌及び廃用症候群各 1 例）を除き、消失した。

¹⁴⁾ 治験責任（分担）医師によって本剤投与との因果関係ありと判定された有害事象。

中止に至った有害事象は7例（発熱、閉塞性気道障害、腎機能障害、胸部不快感、肝機能異常、胸膜障害及び譫妄各1例）に認められ、4例（発熱、腎機能障害、胸部不快感及び肝機能異常各1例）で本剤との因果関係が否定されなかった。転帰は死亡の1例（閉塞性気道障害）を除き、消失又は軽快した。

2) 小児（5.3.5.2.2：T1220-301試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

生後28日以上16歳未満の細菌性感染症患者¹⁵⁾（目標例数20例）を対象に、本剤の薬物動態、安全性及び有効性を検討することを目的とする、非盲検非対照試験が6施設で実施された。

用法・用量は、本剤1回100mg/kgを1日3回反復静脈内投与（点滴時間：30～60分）することと設定され、投与期間は原則3～21日間とされ¹⁶⁾、治癒を認めた時点で投与を終了することと設定された。

本剤が投与された21例（7カ月齢以上13歳以下）全例がFAS及び安全性解析対象集団であった。FASから3例（併用薬剤・併用療法違反2例及び除外基準違反1例）を除く18例がPPSであり、PPSが有効性解析対象集団であった。

有効性について、投与終了時又は中止時の有効率¹⁷⁾は、肺炎82.4%（14/17例）であり、敗血症0%（0/1例）であった。

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は66.7%（14/21例）に認められ、副作用（臨床検査値異常変動を含む）¹⁸⁾は42.9%（9/21例）に認められた。有害事象及び副作用は表4のとおりであった。

表4 有害事象及び副作用

事象名	有害事象	副作用
例数	21例	21例
全体	14 (66.7)	9 (42.9)
下痢	6 (28.6)	6 (28.6)
嘔吐	2 (9.5)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (4.8)	1 (4.8)
中耳炎	2 (9.5)	0
咽頭炎	1 (4.8)	0
感覚鈍麻	1 (4.8)	0
おむつ皮膚炎	2 (9.5)	0
紅斑	2 (9.5)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (4.8)	0
好酸球数増加	2 (9.5)	1 (4.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (14.3)	3 (14.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (9.5)	2 (9.5)
血中ビリルビン増加	1 (4.8)	1 (4.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (4.8)	1 (4.8)

例数 (%)

死亡及び中止に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象は1例（中耳炎）に認められたが、本剤との因果関係は否定され、転帰は軽快した。

¹⁵⁾ 本剤が適応を有する疾患のうち、小児の対象疾患として適切ではない婦人科系疾患並びに小児では重症に至らないと考えられる急性気管支炎及び泌尿器系疾患を除く、敗血症、呼吸器系疾患（肺炎、肺膿瘍、膿胸及び慢性呼吸器病変の二次感染）、外科系疾患（胆嚢炎及び胆管炎）及び化膿性髄膜炎における重症感染症の入院患者を対象とすることと設定されたが、敗血症及び肺炎以外の患者は組み入れがなかった。

¹⁶⁾ 疾患別の最長投与期間の目安は、敗血症21日間、呼吸器系疾患、外科系疾患及び化膿性髄膜炎各14日間と設定された。

¹⁷⁾ 投与終了時又は中止時の臨床効果は、治験責任（分担）医師により、事前に定められた指標を参考に「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」又は「判定不能」で評価された。有効率は、対象被験者のうち、「著効」及び「有効」と判定された被験者の割合とされた。

¹⁸⁾ 治験責任（分担）医師によって本剤投与との因果関係が「明らかに関係あり」、「多分関係あり」又は「関係あるかもしれない」と判定された有害事象。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、成人及び小児の細菌性感染症患者を対象とした国内臨床試験（T1220-301 試験）成績（「<提出された資料の概略>国内臨床試験」の項参照）及び以下の検討を踏まえ、難治性又は重症感染症において、成人では本剤 1 回 4g の 1 日 4 回静脈内投与、小児では本剤 1 回 100mg/kg の 1 日 3 回静脈内投与による有効性は期待できると判断した。

1) 診療ガイドライン及び海外における承認状況

機構は、国内外の診療ガイドラインにおける記載、TAZ/PIPC 製剤の承認用法・用量及び PIPC 製剤の海外における承認用法・用量は以下のとおりであり、入院治療を要する市中肺炎患者や重症感染症患者に対しては、本剤の既承認の 1 日最大投与量（PIPC として、成人 8g/日、小児 200mg/kg/日）よりも高用量が記載されており、申請内容と同程度又はそれ以上の用法・用量が推奨されていることを確認した。

- 市中肺炎に関する国内診療ガイドライン¹⁹⁾においては、市中肺炎の入院治療において本剤の通常用量の 2～4 倍相当の用量が推奨されている。また、小児の敗血症においても、本剤 1 回 100mg/kg、1 日 3 回又は 1 日 4 回（1 日最大用量として 16g）が推奨されている²⁰⁾。
- 国内における TAZ/PIPC 製剤は、PIPC として 1 日最大 16g の用量が承認されている。
- 海外の感染症治療ガイドライン²¹⁾では、市中肺炎患者、好気性グラム陰性桿菌感染の疑われる集中治療を要する入院患者等に対して、本剤 1 回 3g を 4 時間ごと、熱傷創部からの敗血症患者に対して、バンコマイシン等との併用で本剤 1 回 4g を 4 時間ごとの投与が推奨されている。
- 海外では、成人の重症感染症に対して、米国及びカナダでは 1 日 12～18g（1 日最大 24g）、ドイツでは 1 日 200～300mg/kg（推奨 1 日量は 24g）の用量が承認されている。また、小児の重症感染症に対して、ドイツ及びフランスでは 1 日最大投与量 300mg/kg の用量が承認されている。

2) 高用量投与時の血漿中 PIPC 濃度と有効性の関連について

申請者は、血漿中 PIPC 濃度と有効性の関連について、以下のように説明している。

PIPC を含むペニシリン系抗菌薬は、時間依存的に殺菌作用を示し、最小発育阻止濃度（以下、「MIC」）を超える血漿中濃度が維持される時間が細菌学的効果に関連する²²⁾。また、24 時間のうち血漿中濃度が MIC を超える時間の割合（% Time above MIC：以下、「% T>MIC」）が 30%以上で増殖抑制効果を、50%で最大殺菌効果を示すことが知られている²³⁾。

2001～2006 年に収集された臨床分離株 14 菌種 3201 株及び T1220-301 試験と TAZ/PIPC 製剤の国内臨床試験の血漿中 PIPC 濃度データで構築した母集団薬物動態解析モデル（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略>母集団薬物動態解析、1) 成人」の項参照）を用いて、1 回投与量、1 日投与回数別の % T>MIC 到達確率²⁴⁾ を算出したところ、表 5 のとおりであった。

¹⁹⁾ 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会 編、「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療ガイドライン、2007

²⁰⁾ JAID/JSC 感染症治療ガイド委員会 編、JAID/JSC 感染症治療ガイド、2011。

²¹⁾ The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 43rd ed, 2013

²²⁾ Craig WA, Clin Infect Dis, 26: 1-10, 1998

²³⁾ Drusano GL, Clin Infect Dis, 36: S42-50, 2003

²⁴⁾ 薬物動態と抗菌効果の関係について仮想患者 10,000 例を想定したモンテカルロ・シミュレーションにより算出された。

表5 1回投与量、1日投与回数別の% T>MIC 到達確率

菌種	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	50% T>MIC				30% T>MIC			
			2g×2回	4g×2回	2g×4回	4g×4回	2g×2回	4g×2回	2g×4回	4g×4回
MSSA	0.5 - >128	64	65.1	76.5	85.3	88.4	83.2	86.7	88.0	92.0
MSCNS	0.12 - 64	4	93.5	97.0	98.4	99.0	98.3	98.7	98.8	100
<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0.06 - 4$	2	96.2	99.1	100	100	100	100	100	100
<i>E. faecalis</i>	2 - 16	8	67.3	87.9	99.7	100	98.3	99.9	100	100
<i>H. influenzae</i>	$\leq 0.06 - >128$	0.25	94.3	95.2	96.5	98.0	95.9	97.4	97.9	99.0
<i>E. coli</i>	0.5 - >128	>128	62.8	68.9	72.4	74.9	71.3	73.8	74.9	77.3
<i>K. pneumoniae</i>	0.25 - >128	>128	41.4	59.4	75.5	80.9	71.4	78.5	80.8	84.3
<i>C. freundii</i>	0.25 - >128	>128	59.1	67.1	71.3	73.1	70.7	72.2	72.6	77.5
<i>E. cloacae</i>	0.5 - >128	>128	57.3	64.0	69.2	73.0	67.2	71.1	72.7	76.3
<i>S. marcescens</i>	1 - >128	128	57.4	66.4	74.1	81.3	71.9	77.7	80.0	88.8
<i>P. mirabilis</i>	0.12 - >128	32	87.9	88.4	89.4	90.6	88.7	90.0	90.5	91.7
<i>Providencia spp.</i>	0.25 - >128	64	81.3	84.1	86.1	88.3	85.4	87.4	88.1	89.7
<i>P. aeruginosa</i>	0.12 - >128	128	37.1	55.1	72.6	79.4	67.8	76.1	78.8	85.7
<i>B. fragilis</i> group	0.5 - >128	>128	35.8	46.8	54.7	58.6	53.1	56.8	58.3	64.2

太線内：% T>MIC 到達確率が80%以上

MIC₉₀：90%最小発育阻止濃度

MSSA：methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MSCNS：methicillin-susceptible coagulase-negative Staphylococci, *S. pneumoniae*：Streptococcus pneumoniae, *E. faecalis*：Enterococcus faecalis, *H. influenzae*：Haemophilus influenzae, *E. coli*：Escherichia coli, *K. pneumoniae*：Klebsiella pneumoniae, *C. freundii*：Citrobacter freundii, *E. cloacae*：Enterobacter cloacae, *S. marcescens*：Serratia marcescens, *P. mirabilis*：Proteus mirabilis, *P. aeruginosa*：Pseudomonas aeruginosa, *B. fragilis*：Bacteroides fragilis

既承認用法・用量（1回2gを1日2～4回又は1回4gを1日2回）と比較して、本剤1回4gを1日4回投与することで *K. pneumoniae* 及び *S. marcescens* に対する50% T>MIC 到達確率、及び *P. aeruginosa* に対する30% T>MIC 到達確率が80%を超え、いずれの菌でも最大殺菌効果が期待できる50% T>MIC 到達確率が増加することが示された。また、T1220-301試験において成人患者49例より分離された54株及び小児患者10例より分離された12株について、同様の検討を行ったところ、*E. coli* 1株を除き% T>MICは50%以上であることが認められた。

また、T1220-301試験における感染症診断名別の有効性は表6のとおりであり、膿胸の有効率は、他の疾患と比較して低かったものの、無効と判定された5例のうち3例では、臨床症状の改善傾向が認められており、検討された細菌性感染症における一定の有効性は示されたと考える。

表6 国内臨床試験における臨床効果

対象疾患	臨床効果（有効率）		
	投与終了時又は中止時	治癒判定時	再発判定時
成人			
敗血症	77.8 (7/9)	66.7 (6/9)	—
肺炎	72.5 (29/40)	65.0 (26/40)	—
肺膿瘍	100 (4/4)	100 (4/4)	—
膿胸	28.6 (2/7)	28.6 (2/7)	—
慢性呼吸器病変の二次感染	85.7 (6/7)	85.7 (6/7)	—
腎盂腎炎	—	72.7 (8/11)	100 (5/5)
胆嚢炎	83.3 (5/6)	83.3 (5/6)	—
バルトリン腺炎	100 (1/1)	100 (1/1)	—
子宮付属器炎	0 (0/1)	0 (0/1)	—
小児			
敗血症	0 (0/1)	—	—
肺炎	82.4 (14/17)	—	—

% (例数)

細菌学的効果について、成人の全体の菌消失率は、投与終了時又は中止時では85.7% (36/42株)、治癒判定時では82.2% (37/45株)であった。主な原因菌の菌消失率は、*S. pneumoniae* では投与終了時又は中止時100% (11/11株)、治癒判定時100% (8/8株)、*S. aureus* では投与終了時又は中止時83.3% (5/6株)、治癒判定時100% (5/5株)、*E. coli* では投与終了時又は中止時80.0% (4/5株)、治癒判定時57.1% (8/14株)、*H. influenzae* では投与終了時又は中止時100% (6/6株)、治癒判定時

100% (5/5 株) であった。小児では、投与終了時又は中止時の菌消失率は、原因菌全体では 78.6% (11/14 株) であり、そのうち主な原因菌の消失率は、*S. pneumoniae* 71.4% (5/7 株)、*H. influenzae* 83.3% (5/6 株) であった。

以上より、本剤の 1 日最大用量として成人で 1 回 4g を 1 日 4 回静脈内投与、小児で 1 回 100mg/kg を 1 日 3 回静脈内投与することで本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

T1220-301 試験成績において、各細菌性感染症における評価例数が少なく、結果解釈に留意する必要があると考えるものの、本剤の一定の有効性は示されたと判断することは可能である。また、本剤の用法・用量として、成人では 1 回 4g を 1 日 4 回静脈内投与、小児では 1 回 100mg/kg を 1 日 3 回静脈内投与することで既承認用法・用量と比較して PIPC の薬力学的効果の指標とされている % T>MIC 到達確率が増加することが確認されており、国内外診療ガイドラインにおいて、本剤の使用が推奨されていることから、難治性又は重症感染症に対する申請用法・用量における本剤の有効性は期待できると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(2) 安全性について

申請者は、申請用法・用量の安全性について、以下のように説明している。

T1220-301 試験における有害事象の発現割合は、成人 75.5% (77/102 例) 及び小児 66.7% (14/21 例) であり、主な有害事象は、成人では、下痢 24.5% (25/102 例)、肝機能異常 7.8% (8/102 例) 及び処置による疼痛 6.9% (7/102 例)、小児では、下痢 28.6% (6/21 例) であった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象のうち 4/11 例に認められた事象を除き本剤との因果関係は否定されており、転帰は消失又は軽快であった。

既承認用法・用量での製造販売後のデータについて、1979 年 5 月～1983 年 8 月の使用成績調査では、発疹、そう痒及び肝機能関連の副作用が、2006 年 7 月～2007 年 3 月の特定使用成績調査では肝機能関連の副作用が認められており、8g までの PIPC 投与では投与量と副作用発現の間に関連は認められなかった。

以上より、T1220-301 試験において認められた有害事象は、既承認用法・用量の投与において認められる事象と同様であり、新たな注意喚起は不要と考える。

また、TAZ/PIPC 製剤の国内臨床試験のうち、T1220-301 試験と PIPC 換算で同じ用法・用量で実施された成人の院内肺炎患者を対象とした臨床試験²⁵⁾ 及び小児感染症患者を対象とした臨床試験²⁶⁾ の成績が報告されており、成人の院内肺炎患者を対象とした臨床試験における有害事象及び副作用の発現割合は、それぞれ 96.3% (26/27 例) 及び 70.4% (19/27 例) であり、主な有害事象は、下痢 40.7% (11/27 例)、尿タンパク陽性 25.9% (7/27 例) 並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加、血中カリウム減少及び γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ増加、各 22.2% (6/27 例) であった。小児感染症患者を対象とした臨床試験における有害事象及び副作用の発現割合は、それぞれ 75.8% (50/66 例) 及び 47.0%

²⁵⁾ 相川直樹 他, *日化療誌* 58(S-1): 50-61, 2010

²⁶⁾ 砂川慶介 他, *日化療誌* 58(S-1): 88-102, 2010

(31/66 例) であり、主な有害事象は下痢 48.5% (32/66 例) 並びに嘔吐、ALT 増加及び AST 増加、各 10.6% (7/66 例) であった。以上を踏まえると、T1220-301 試験と TAZ/PIPC 製剤の国内臨床試験において、認められた有害事象はほぼ同様と考える。

機構は、以下のように考える。

T1220-301 試験で認められた主な有害事象は、本剤の既承認用法・用量の製造販売後調査で認められた事象、及び PIPC 換算で本申請と同じ用法・用量で投与された TAZ/PIPC 製剤の国内臨床試験で認められた事象とほぼ同様であり、安全性について、許容可能と考える。また、T1220-301 試験で認められた主な有害事象は本剤の添付文書において、既に注意喚起等されていることから、本剤の高用量投与時における安全性上の新たな注意喚起は必要ないと考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(3) 本剤の高用量投与の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の通常用量及び重症感染症に対する高用量の臨床的位置付け並びに TAZ/PIPC 製剤との臨床的位置付けの異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤と TAZ/PIPC 製剤に共通した適応症であり、罹病率及び死亡率が共に高い肺炎における本剤の位置付けを参考として、以下のように説明した。

市中感染症に対する経験的治療として、「成人市中肺炎診療ガイドライン」¹⁹⁾ では、細菌性肺炎疑い（入院管理）の基礎疾患のない患者又は若年成人に対しては、β-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系抗菌薬又は PIPC 製剤の高用量投与が望ましいと記載されている。

「成人市中肺炎診療ガイドライン」¹⁹⁾ 及び「成人院内肺炎診療ガイドライン」²⁷⁾ では、原因菌ごとに推奨される抗菌薬が記載されており、原因菌判明後の治療においては、いずれの菌についても、β-ラクタマーゼ産生の有無で、PIPC 製剤と TAZ/PIPC 製剤を使い分け、薬剤感受性に応じて適切な抗菌活性を有する抗菌薬を選択することとされている。

院内感染等の原因菌の薬剤耐性リスクが高い患者における臨床的位置付けについて、「成人院内肺炎診療ガイドライン」²⁷⁾ では、中等症の院内肺炎に対して *P. aeruginosa* を含めた耐性菌も考慮に入れた抗菌薬として TAZ/PIPC 製剤が推奨されており、「医療・介護関連肺炎（NHCAP）診療ガイドライン」²⁸⁾ では、入院管理を必要とし耐性菌のリスク因子がある患者、及び集中治療室での治療又は人工呼吸器管理のいずれか、あるいは双方が必要な重症患者に対して TAZ/PIPC 製剤による治療が推奨されている。

以上を踏まえると、原因菌の薬剤耐性リスクが低い市中感染症に対する経験的治療としては、中等症までであれば本剤の既承認用量、重症例では本剤の高用量が適していると考ええる。一方、院内感染等の薬剤耐性リスクが高い患者における経験的治療については、TAZ/PIPC 製剤が適していると考ええる。また、原因菌判明後は、薬剤感受性、疫学的情報等から β-ラクタマーゼ産生の有無を判断した上で、本剤と TAZ/PIPC 製剤を使い分けることが必要であると考ええる。

²⁷⁾ 日本呼吸器学会 呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会 編、「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人院内肺炎診療ガイドライン, 2008

²⁸⁾ 日本呼吸器学会 医療・介護関連肺炎（NHCAP）診療ガイドライン作成委員会 編、医療・介護関連肺炎（NHCAP）診療ガイドライン, 2011

機構は、以下のように考える。

PIPC を含めペニシリン系抗菌薬の薬力学的効果の指標とされている% T>MIC 到達確率は、申請用法・用量において、既承認用法・用量よりも高くなっており（「(1) 有効性について、2) 高用量投与時の血漿中 PIPC 濃度と有効性の関連について」の項参照）、PIPC の既承認の適応菌種に対する抗菌活性は期待できると考える。また、申請者の説明を踏まえると、基礎疾患のない患者における市中肺炎等、薬剤耐性リスクの低い感染症に対する経験的治療や、 β -ラクタマーゼ非産生で PIPC に感受性を示す菌種による感染症に対する標的治療においては、本剤が選択肢の一つとなり、これらの重症例に対して本剤の高用量投与が選択肢の一つとなると考える。

(4) 用法・用量について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項における検討を踏まえ、難治性又は重症感染症患者に対する本剤の最大用量を成人は 1 日 16g、小児は 1 日 300mg/kg とすることは可能と判断し、申請用法・用量のとおり設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、承認後は製造販売後調査において本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する必要があると説明している。

- T1220-301 試験で認められた有害事象及び副作用の種類は、既承認用法・用量で確認されているものと同様であった。ただし、評価基準等が異なるため、結果解釈に留意する必要があると考えるものの、T1220-301 試験成績と、既承認用法・用量での臨床試験成績、製造販売後調査を比較すると、下痢及び肝機能関連の副作用発現割合並びに小児での副作用発現割合が、高い傾向が認められた。
- T1220-301 試験で認められた有害事象は、TAZ/PIPC 製剤において認められているものと同様であった。しかしながら、TAZ/PIPC 製剤と本剤とでは、適応症が一致しておらず、T1220-301 試験では、TAZ/PIPC 製剤では適応のない化膿性髄膜炎の患者は組み入れられておらず、婦人科系疾患についても、バルトリン腺炎及び子宮付属器炎が各 1 例組み入れられたのみである。このため、現時点では、これらの適応症に対し、本剤の高用量投与時に、既承認用法・用量での安全性プロファイルと同様の成績が得られるか確認できていない。

機構は、以下のように考える。

T1220-301 試験で認められた有害事象は、本剤の製造販売後調査で認められた有害事象、及び PIPC 換算で本申請と同じ用法・用量で投与された TAZ/PIPC 製剤の国内臨床試験で認められた有害事象と同様であり（「(2) 安全性について」の項参照）、国内での TAZ/PIPC 製剤の使用状況等を踏まえると、PIPC の高用量投与時の安全性について既に一定の情報が得られていると考える。また、T1220-301 試験に組み入れられなかった化膿性髄膜炎、及び評価例数が少ない婦人科系疾患に対する高用量投与時の安全性についても、疾患ごとに本剤の安全性プロファイルが異なるという情報はこれまでに得られておらず、既承認用法・用量と高用量の投与時のこれらの疾患領域における安全性プロファイルが大きく異なることは想定されず、既知の安全性プロファイルと同様と考える。

本剤及び TAZ/PIPC 製剤は国内外での使用実績が十分にあり、T1220-301 試験を含むこれまでの有効性及び安全性の検討において特段の懸念はなかったことから、現時点では新たな調査を実施する意義は乏しく、通常的安全性監視体制で安全管理を行い、新たな懸念が示唆された場合には迅速に製造販売後調査等を行うことが適切であると考え。したがって、医薬品リスク管理計画において、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時点では不要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本申請における用法・用量での有効性は期待でき、安全性は既知の安全性プロファイルと同様であることから許容可能と考える。なお、機構は、以下の点について、専門協議において議論したいと考える。

- 有効性及び安全性について
- 用法・用量について
- 製造販売後の検討事項について

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤の高用量の用法・用量を承認して差し支えないものとする。

審査報告 (2)

平成 26 年 12 月 24 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①ペントシリン注射用 1g、②同注射用 2g、③同静注用 1g バッグ、④同静注用 2g バッグ
- [一 般 名] ピペラシリンナトリウム
- [申 請 者 名] 富山化学工業株式会社
- [申請年月日] 平成 26 年 3 月 26 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の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。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、下記の点については、追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 医薬品リスク管理計画 (案) について

製造販売後調査に関する機構の判断について（「審査報告 (1)」、II. 4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (5) 製造販売後の検討事項について」の項参照）、ピペラシリンナトリウム（以下、「PIPC」）を含有する注射剤は国内外での使用実績が十分にあり、T1220-301 試験を含むこれまでの有効性及び安全性の情報からは、特段の懸念はないと考えることから、新たな調査を実施する意義は乏しく、承認後に新たな懸念が示唆された場合には迅速に対応することが適切であるとして、専門委員から支持された。なお、製造販売後の情報提供に関して、専門委員から以下の意見が出されたことから、申請者に適切に対応するよう指示した。

- 本剤とタゾバクタムナトリウム/PIPC 製剤は、PIPC 換算で同用量となるため、本剤の通常用量及び高用量の使い分け並びにタゾバクタムナトリウム/PIPC 製剤との使い分けについては、医療現場に情報提供すべきである。

申請者は、以上について了解した。

(2) その他

申請者より、本申請品目の既承認用法・用量の内容について以下の点を整備したい旨の申し出がなされ、機構は了承した。

- ペントシリン注射用 1g 及び同注射用 2g 並びにペントシリン静注用 1g バッグ及び同静注用 2g バッグの用法・用量には注射剤の調整方法等に関する内容が含まれているが、投与に関する補助的な情報と考えたため、用法・用量から記載を削除し、添付文書の別の項において適切に情報提供する。

- ペントシリン注射用 1g 及び同注射用 2g の用法・用量に記載されている「また、キット品はガイドカプセルに装着した両頭針を介して添付の日局生理食塩液に溶解し、静脈内に点滴注入する。」については、キット製品を 2004 年 3 月に販売中止したため、用法・用量から記載を削除する。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

<適応菌種>

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

(変更なし)

[用法・用量]

ペントシリン注射用 1g、同注射用 2g

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。

~~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。~~

~~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。~~

~~また、キット品はガイドカプセルに装着した両頭針を介して添付の日局生理食塩液に溶解し、静脈内に点滴注入する。~~

ペントシリン静注用 1g バッグ、同静注用 2g バッグ

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。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。

~~投与に際しては、用時、添付の目局生理食塩液に溶解し、静脈内に点滴投与する。~~

(下線部追加・変更、取り消し線部削除)