

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 2008 に準拠して作成

ペニシリン系抗生物質製剤

日本薬局方

注射用アンピシリンナトリウム

ビクシリン[®]注射用0.25g

VICCILLIN[®] 0.25g FOR INJECTION

ビクシリン[®]注射用0.5g

VICCILLIN[®] 0.5g FOR INJECTION

ビクシリン[®]注射用1g

VICCILLIN[®] 1g FOR INJECTION

ビクシリン[®]注射用2g

VICCILLIN[®] 2g FOR INJECTION

剤形	注射用粉末	
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）	
規格・含量	1バイアル中 日局アンピシリンナトリウム 250 mg(力価)、500 mg(力価)、1 g(力価)、2 g(力価) 含有	
一般名	和名：アンピシリンナトリウム 洋名：Ampicillin Sodium	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	ビクシリン [®] 注射用 0.25 g ・ 0.5 g ・ 1 g ・ 2 g	
	製造販売承認年月日	2009年7月1日（販売名変更による）
	薬価基準収載年月日	2009年9月25日（販売名変更による）
発売年月日	2009年10月	（販売名変更による）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 TEL：(0120)093-396、(03)3273-3539 FAX (03)3272-2438 受付時間 9時～17時（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/	

本IFは2020年9月改訂（第7版）の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 …………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 …… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 …………… 2
 - (1) 和名 …………… 2
 - (2) 洋名 …………… 2
 - (3) 名称の由来 …………… 2
2. 一般名 …………… 2
 - (1) 和名 (命名法) …………… 2
 - (2) 洋名 (命名法) …………… 2
 - (3) ステム …………… 2
3. 構造式又は示性式 …………… 2
4. 分子式及び分子量 …………… 2
5. 化学名 (命名法) …………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 3
7. CAS 登録番号 …………… 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 …………… 4
 - (1) 外観・性状 …………… 4
 - (2) 溶解性 …………… 4
 - (3) 吸湿性 …………… 4
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 …… 4
 - (5) 酸塩基解離定数 …………… 4
 - (6) 分配係数 …………… 4
 - (7) その他の主な示性値 …………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法 …………… 5
4. 有効成分の定量法 …………… 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 …………… 6
 - (1) 剤形の区別、規格及び性状 …… 6
 - (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等 …… 6
 - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 …………… 6
2. 製剤の組成 …………… 6
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 …… 6
 - (2) 添加物 …………… 6
 - (3) 電解質の濃度 …………… 6
 - (4) 添付溶解液の組成及び容量 …… 6
 - (5) その他 …………… 6
3. 注射剤の調製法 …………… 7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 7
5. 製剤の各種条件下における安定性 …… 7
6. 溶解後の安定性 …………… 7

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) 8
8. 生物学的試験法 …………… 12
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …… 12
10. 製剤中の有効成分の定量法 …………… 12
11. 力価 …………… 12
12. 混入する可能性のある夾雑物 …… 12
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 12
14. その他 …………… 12

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 …………… 13
2. 用法及び用量 …………… 13
3. 臨床成績 …………… 15
 - (1) 臨床データパッケージ …… 15
 - (2) 臨床効果 …………… 15
 - (3) 臨床薬理試験：忍容性試験 …… 18
 - 1) 単回投与試験 …………… 18
 - 2) 反復投与試験 …………… 18
 - (4) 探索的試験：用量反応探索試験 18
 - (5) 検証的試験 …………… 18
 - 1) 無作為化並行用量反応試験 …… 18
 - 2) 比較試験 …………… 18
 - 3) 安全性試験 …………… 18
 - 4) 患者・病態別試験 …………… 18
 - (6) 治療的使用 …………… 18
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 …… 18
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 …… 18

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 …………… 19
2. 薬理作用 …………… 19
 - (1) 作用部位・作用機序 …………… 19
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 …… 20
 - (3) 作用発現時間・持続時間 …… 20

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 …………… 21
 - (1) 治療上有効な血中濃度 …… 21
 - (2) 最高血中濃度到達時間 …… 21
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 21
 - (4) 中毒域 …………… 25
 - (5) 食事・併用薬の影響 …………… 25
 - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 25
2. 薬物速度論的パラメータ …………… 25
 - (1) コンパートメントモデル …… 25

(2) 吸収速度定数	26
(3) バイオアベイラビリティ	26
(4) 消失速度定数	26
(5) クリアランス	27
(6) 分布容積	27
(7) 血漿蛋白結合率	27
3. 吸収	27
4. 分布	27
(1) 血液-脳関門通過性	27
(2) 血液-胎盤関門通過性	27
(3) 乳汁への移行性	28
(4) 髄液への移行性	28
(5) その他の組織への移行性	29
5. 代謝	30
(1) 代謝部位及び代謝経路	30
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	31
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	31
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	31
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	31
6. 排泄	31
(1) 排泄部位及び経路	31
(2) 排泄率	31
(3) 排泄速度	33
7. 透析等による除去率	33

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	34
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	34
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	34
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	34
5. 慎重投与内容とその理由	34
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	34
7. 相互作用	35
(1) 併用禁忌とその理由	35
(2) 併用注意とその理由	35
8. 副作用	35
(1) 副作用の概要	35
(2) 重大な副作用と初期症状	35
(3) その他の副作用	35
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	36
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術 の有無等背景別の副作用発現頻度	36
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	37
9. 高齢者への投与	38
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	38
11. 小児等への投与	38

12. 臨床検査結果に及ぼす影響	39
13. 過量投与	39
14. 適用上の注意	39
15. その他の注意	40
16. その他	40

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	41
(1) 薬効薬理試験	41
(2) 副次的薬理試験	41
(3) 安全性薬理試験	41
(4) その他の薬理試験	41
2. 毒性試験	41
(1) 単回投与毒性試験	41
(2) 反復投与毒性試験	41
(3) 生殖発生毒性試験	41
(4) その他の特殊毒性	41

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	42
2. 有効期間又は使用期限	42
3. 貯法・保存条件	42
4. 薬剤取扱い上の注意点	42
(1) 薬局での取扱いについて	42
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意 すべき必須事項等)	42
5. 承認条件等	42
6. 包装	42
7. 容器の材質	42
8. 同一成分・同効薬	42
9. 国際誕生年月日	42
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	43
11. 薬価基準収載年月日	43
12. 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	43
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及 びその内容	43
14. 再審査期間	43
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	43
16. 各種コード	43
17. 保険給付上の注意	43

XI. 文献

1. 引用文献	44
2. その他の参考文献	45

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	46
2. 海外における臨床支援情報	46

XIII. 備考

その他の関連資料	47
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アンピシリンは、1961年に英国Beecham研究所のF. P. Doyleらによって、6-Aminopenicillanic acidから α -Carbobenzyl-oxyaminobenzyl penicillinを経て合成され、同研究所のG. N. Rolinsonらによって、グラム陰性菌にも作用する広範囲合成ペニシリンとして同年発表された。明治製菓株式会社(現Meiji Seika ファルマ株式会社)は、そのナトリウム塩であるアンピシリンナトリウムの製剤を「注射用ビクシリン®」の販売名で、250 mg及び500 mg規格について1965年8月に製造承認を取得し、250 mg規格を1965年12月に発売した。以後、1969年1月に500 mg及び1 g規格、1976年9月に2 g規格を発売した。

2007年10月「注射用アンピシリンナトリウム」が第十五改正日本薬局方に収載され、保健医療上重要な医薬品として認められた。さらに、「注射用ビクシリン®」は医療事故防止対策を目的とした販売名変更を行い、「ビクシリン®注射用0.25g」「同0.5g」「同1g」「同2g」の販売名で2009年7月に製造販売承認を取得し、2009年10月に発売となった。

本剤は、本邦において成人の各種感染症に対して適応を有し、幅広く臨床使用されている一方、海外では、小児の各種感染症に対しても承認され使用されている。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、社団法人日本感染症学会から本剤の小児適応追加に関する要望が提出された。その要望内容は、2011年9月15日に開催された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議^{注1)}」において医療上の必要性が高いとの評価が得られると共に、公知申請に該当すると評価された。「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(2011年10月31日付薬食審査発1031第6号)に基づく公知申請^{注2)}により、2012年5月25日に本剤の適応菌種へのリステリア・モノサイトゲネスの追加、小児及び新生児の用法・用量の追加が承認された。

注1)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

「欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医薬品や適応について、医療上の必要性を評価するとともに、公知申請への該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認すること等により、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発促進に資すること」を目的として設置された、厚生労働省が主催している会議。

注2)公知申請

効能又は効果等に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく行う医薬品(効能・効果追加等)の承認申請。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) グラム陽性菌及び陰性菌に対して殺菌的に作用する。(20頁参照)
- (2) 成人における筋肉内注射したときの臨床効果は、総例数529例のうち、有効以上は442例で有効率は83.6%であった。また、529例中症例数の多い疾患は髄膜炎143例、膀胱炎109例であった。(15、16頁参照)
- (3) 成人における点滴静注したときの臨床効果は、全疾患合計(有効性評価対象症例357例)では有効率77.6%であった。(16頁参照)
- (4) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー(0.1%未満)、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)(0.1%未満)、急性汎発性発疹性膿疱症(頻度不明)、無顆粒球症、溶血性貧血(0.1%未満)、急性腎障害等の重篤な腎障害(0.1%未満)、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満)が報告されている。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目)参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビクシリン®注射用 0.25g

ビクシリン®注射用 0.5g

ビクシリン®注射用 1g

ビクシリン®注射用 2g

(2) 洋名

VICCILLIN® 0.25g FOR INJECTION

VICCILLIN® 0.5g FOR INJECTION

VICCILLIN® 1g FOR INJECTION

VICCILLIN® 2g FOR INJECTION

(以下「®」を省略する)

(3) 名称の由来

Victory(勝利)と Penicillin を合成した名称

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アンピシリンナトリウム (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Ampicillin Sodium (JAN)

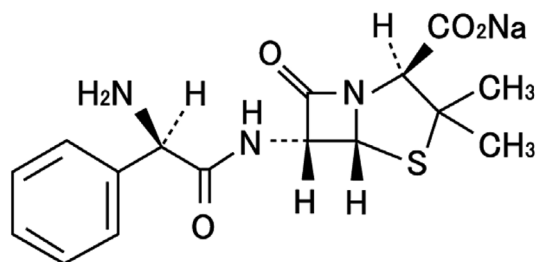
ampicillin (INN)

(3) ステム

6-アミノペニシラン酸誘導体の抗生物質 : -cillin

3. 構造式又は示性式

構造式 :



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{16}H_{18}N_3NaO_4S$

分子量 : 371.39

5. 化学名 (命名法)

Monosodium (2*S*, 5*R*, 6*R*)-6- [(2*R*)-2-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

別 名：Aminobenzylpenicillin Sodium
アミノベンジルペニシリンナトリウム

略 号：ABPC

記号番号：BRL 1341

7. CAS 登録番号

69-52-3

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～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末

(2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくい。

(3) 吸湿性

吸湿性が強い

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：205℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数¹⁾

pKa₁ 2.7、pKa₂ 7.2

(6) 分配係数

(log₁₀ 1-オクタノール層/水層、20±5℃)

pH2.0	pH4.0	pH6.0
-2.5	-2.5	-2.8

(7) その他の主な示性値

旋光度 [α]_D²⁰ : +246～+272° (脱水物に換算したもの 1 g、水、100 mL、100 mm)

pH : 8.0～10.0 (1.0 g、水 10 mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

1) 温度に対する安定性

アンピシリンナトリウム原末を小試験管に封入し、25℃24 箇月、室温(散光下)24 箇月、37℃24 箇月、45℃6 箇月保存した結果、力価、含湿度、pH、外観、溶解色調についてほとんど変化はなかった。

2) 光に対する安定性

アンピシリンナトリウム原末を直射日光下(6 時間)及び蛍光灯下(14 日間)に保存し、その安定性を試験した結果、いずれも力価、pH、外観、溶解色調についてほとんど変化はなく安定であった。

3) 苛酷条件における安定性

アンピシリンナトリウム原末を 60℃14 日間保存し、その安定性を試験した結果、いずれも力価、pH、外観、溶解色調についてほとんど変化はなく安定であった。

4) 水溶液の安定性¹⁾

アンピシリンナトリウム水溶液は、pH6.0 付近が最も安定で、アルカリ性では急速に安定性は低下する。

アンピシリンは初濃度の相違によって安定性が異なり、低濃度の場合、分解は見かけ上一次反応に従う。しかし、高濃度の場合には、溶液の pH が一定であっても分解は早くなり、高次の分解反応が関与しているといわれている。また、高次の分解の場合、重合物が生成するともいわれ、しかもこれらはアレルギーなどの副作用の原因の一つともいわれているだけに溶解後は速やかに使用すべきである。

3. 有効成分の確認試験法

(日局「アンピシリンナトリウム」の確認試験法による)

- 1) 本品をデシケーター (減圧・0.67 kPa 以下、60°C) で 3 時間乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の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) 本品はナトリウム塩の定性反応(1)を呈する。

4. 有効成分の定量法

(日局「アンピシリンナトリウム」の定量法による)

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形：注射用粉末

規格：ビクシリン注射用 0.25g、ビクシリン注射用 0.5g、ビクシリン注射用 1g、ビクシリン注射用 2g は、1 バイアル中にそれぞれ、日局アンピシリンナトリウム 250 mg(力価)、500 mg(力価)、1 g(力価)、2 g(力価)を含有する。

性状：

形 状	色
結晶性の粉末	白色～淡黄白色

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH

8.0～10.0	1.0 g(力価)/10 mL (水)
----------	---------------------

浸透圧比

約 2～3	250 mg(力価)/2 mL(日局注射用水)
約 4～5	500 mg(力価)/2 mL(日局注射用水)
	1 g(力価)/4 mL(日局注射用水)
	2 g(力価)/8 mL(日局注射用水)

(浸透圧比：日局生理食塩液対比)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ビクシリン注射用 0.25g、ビクシリン注射用 0.5g、ビクシリン注射用 1g、ビクシリン注射用 2g は、1 バイアル中に下記の成分を含有する。

有効成分	ビクシリン 注射用 0.25g	ビクシリン 注射用 0.5g	ビクシリン 注射用 1g	ビクシリン 注射用 2g
日局アンピシリンナトリウム	250 mg (力価)	500 mg (力価)	1 g (力価)	2 g (力価)

(2) 添加物

該当しない

(3) 電解質の濃度

ナトリウム：Na 2.86 mEq/g

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

筋肉内注射の場合は、日局注射用水を用い、250 mg(力価)及び500 mg(力価)は、1.5～2 mL、1 g(力価)は3～4 mLに溶解する。

静脈内注射の場合は、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解する。

点滴静注による場合は、輸液に溶解する。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

1) 温度及び湿度に対する安定性

25℃39 箇月、室温散光下 39 箇月、40℃6 箇月、25℃91%RH6 箇月、40℃91%RH6 箇月間保存したが、力価、pH、溶解色、外観に変化なく安定であった。含湿度はいずれの条件ともわずかな増加を認めた。

2) 光に対する安定性

直射日光 6 時間、蛍光灯光(約 4500 lx) 14 日間露光下で、力価、pH、溶解色及び外観に変化なく安定であった。

6. 溶解後の安定性

取扱い上の注意

本剤溶解後はすみやかに使用すること。

1) 温度に対する安定性

ビクシリン注射用 2g を各種溶解液 100 mL 及び 500 mL で溶解し、室温(25℃)に保存したときの安定性を下表に示した。注射用水及び生理食塩液では溶解後 6 時間、いずれの容量においても概ね安定であった。5%ブドウ糖注射液では 100 mL に溶解し濃度が高くなると、3 時間後には力価は低下した。(「IV. 7. 他剤との配合変化」参照)

ビクシリン注射用 2g の各種溶解液中の経時的変化 (25℃)

溶解液	溶解液量 (mL)	試験項目	溶解時	溶解後		
				1 時間	3 時間	6 時間
注 射 用 水	100	力価残存率 (%)	100	99	100	94
		pH	8.8	8.8	8.6	8.6
		外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	500	力価残存率 (%)	100	97	95	95
		pH	8.8	8.8	8.7	8.7
		外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
生 理 食 塩 液	100	力価残存率 (%)	100	96	95	92
		pH	8.9	8.7	8.7	8.6
		外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	500	力価残存率 (%)	100	102	99	97
		pH	9.0	9.0	8.9	8.9
		外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
5 % ブドウ糖 注 射 液	100	力価残存率 (%)	100	97	85	74
		pH	9.0	8.8	8.5	8.0
		外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	500	力価残存率 (%)	100	96	90	85
		pH	8.9	8.8	8.5	8.2
		外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明

力価残存率は、溶解時の力価を 100 とした。 測定法：bioassay 法

2) 光に対する安定性

本剤を注射用水、生理食塩液及び5%ブドウ糖注射液に溶解したものは、直射日光 6 時間又は蛍光灯光(約 4500 lx) 下 24 時間の保存において、いずれも pH 及び外観に変化を認めなかったが、力価の低下が認められた。これは必ずしも光の影響とは考えられない。

保存条件：室温

分類	品名 (製造販売元)	配合 方法	測定項目	配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後
血液代用剤	ラクテック注 (大塚製薬工場)	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	9.3	9.1	8.8	8.7	8.3
			残存率(%)	100.0	98.3	96.9	94.8	88.4
	ヴィーンD輸液 (扶桑薬品工業)	I	外観	無色～ 微黄色澄明	無色～ 微黄色澄明	無色～ 微黄色澄明	無色～ 微黄色澄明	無色～ 微黄色澄明
			pH	8.4	8.4	8.3	8.2	7.9
			残存率(%)	100.0	96.6	91.5	85.2	63.1
	ソリターT3号輸液 (エイワイファーマ)	I	外観	無色～ 微黄色澄明	無色～ 微黄色澄明	無色～ 微黄色澄明	無色～ 微黄色澄明	無色～ 微黄色澄明
			pH	9.0	8.8	8.6	8.4	8.2
			残存率(%)	100.0	95.1	87.6	80.2	61.6
	KN3号輸液 (大塚製薬工場)	I	外観	無色～ 微黄色澄明	無色～ 微黄色澄明	無色～ 微黄色澄明	無色～ 微黄色澄明	無色～ 微黄色澄明
			pH	9.1	9.0	8.8	8.6	8.2
			残存率(%)	100.0	95.5	90.4	84.3	66.5
	ソルデム3A輸液 (テルモ)	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	9.1	8.9	8.6	8.5	8.3
			残存率(%)	100.0	95.2	87.2	79.6	60.8
糖類剤	ハイカリック液-1号 (テルモ)	I	外観	僅かな白濁	僅かな白濁	僅かな白濁	無色～ 微黄色澄明	微黄色澄明
			pH	7.1	7.1	6.9	6.6	6.2
			残存率(%)	100.0	93.9	88.4	81.8	56.6
	ハイカリック液-2号 (テルモ)	I	外観	僅かな白濁	僅かな白濁	僅かな白濁	無色～ 微黄色澄明	微黄色澄明
			pH	7.2	7.0	6.7	6.3	6.1
			残存率(%)	100.0	92.6	86.4	80.0	60.2
たん白 アミノ 酸製剤	アミノレバン点滴静注 (大塚製薬工場)	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	7.6	7.5	7.4	7.2	6.7
			残存率(%)	100.0	87.6	71.8	53.0	14.1
	ビーフリード輸液 (大塚製薬工場)	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	7.8	7.7	7.6	7.6	7.2
			残存率(%)	100.0	94.2	85.0	75.0	42.9
	ネオパレン1号輸液 (大塚製薬工場)	I	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
			pH	7.6	7.5	7.4	7.3	6.9
			残存率(%)	100.0	96.2	87.1	78.9	56.8
抗生物質	ゲンタシン注40 (高田製薬)	II	外観	無色澄明	—	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.5	—	8.3	8.2	8.2
			残存率(%)	100.0	—	92.9	91.9	85.4
	バンコマイシン塩酸塩 点滴静注用0.5g「MEEK」 (小林化工)	II	外観	無色澄明	—	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.4	—	8.4	8.4	8.3
			残存率(%)	100.0	—	98.7	95.6	88.1
	ハベカシン注射液100mg (Meiji Seika ファルマ)	II	外観	無色澄明	—	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.4	—	8.3	8.3	8.1
			残存率(%)	100.0	—	95.6	92.0	81.3
	クラフオラン注射用1g (サノフィ)	II	外観	淡黄褐色澄明	—	淡黄褐色澄明	淡黄褐色澄明	淡黄褐色澄明
			pH	9.0	—	8.7	8.5	8.2
			残存率(%)	100.0	—	97.9	97.5	91.4
	ロセフィン静注用1g (太陽ファルマ)	II	外観	微黄褐色澄明	—	微黄褐色澄明	微黄褐色澄明	微黄褐色澄明
			pH	9.1	—	8.8	8.7	8.4
			残存率(%)	100.0	—	95.9	92.7	87.5
	モダシン静注用1g (グラクソ・スミスクライン)	II	外観	極微黄褐色 澄明	—	極微黄褐色 澄明	極微黄褐色 澄明	極微黄褐色 澄明
			pH	8.4	—	8.3	8.2	8.0
			残存率(%)	100.0	—	98.3	97.5	89.7
アザクタム注射用0.5g (エーザイ)	II	外観	無色澄明	—	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
		pH	8.4	—	8.4	8.4	8.3	
		残存率(%)	100.0	—	98.5	97.6	92.8	

分類	品名	配合方法	測定項目	配合直後	1 時間後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
その他薬剤	ガスター注射液 20mg (LTL ファーマ)	II	外観	無色～ 淡黄色澄明	—	無色～ 淡黄色澄明	無色～ 淡黄色澄明	無色～ 淡黄色澄明
			pH	9.0	—	8.8	8.7	8.4
			残存率(%)	100.0	—	97.6	96.6	91.2
	デカドロン注射液 6.6mg (アスペンジャパン)	II	外観	無色澄明	—	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	9.2	—	8.9	8.7	8.5
			残存率(%)	100.0	—	98.3	96.9	91.2
	ラシックス注 20mg (サノフィ)	II	外観	無色澄明	—	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	9.3	—	8.9	8.7	8.5
			残存率(%)	100.0	—	97.9	96.9	91.6
	ヘパリン Na 注 5 千単位/5mL 「モチダ」 (持田製薬)	II	外観	無色～ 淡黄色澄明	—	無色～ 淡黄色澄明	無色～ 淡黄色澄明	無色～ 淡黄色澄明
			pH	9.2	—	8.9	8.7	8.5
			残存率(%)	100.0	—	98.0	96.4	91.9

■：外観に変化が生じた場合及び残存率が 90%以下に低下した場合。

注) 薬剤の品名及び製造販売元は 2020 年 9 月現在の名称等で記載した。

配合変化試験②

<試験実施時期>

2015 年 7 月～2015 年 9 月

<試験方法>

(1) 試料調製

ビクシリン注射用 2g 製剤 1 バイアルを注射用水 5 mL で溶解したものをアンピシリンナトリウム液 (ABPC 液) とし、以下の配合方法により試験を行った。

1) 配合方法 I (輸液との配合の場合) : 輸液 100 mL に ABPC 液を混合した。

2) 配合方法 II (注射薬又は補液との配合の場合) : 生理食塩液 100 mL に注射薬又は補液 1 管を加えた後、ABPC 液を混合した。

3) 配合方法 III (ウテメリンとの配合の場合) : ウテメリンは用法が糖液で希釈することになっているため、5%ブドウ糖液 100 mL で希釈後、ABPC 液を混合した。

(2) 保存条件: 常温 (15～25℃)、容器密栓、室内散光下

(3) 試験項目及び測定方法

1) 外観: 外観 (色及び状態) を観察した。

2) pH : 日局一般試験法の pH 測定法により測定した。

3) 含量: HPLC 法により含量を求め、配合直後の含量を 100%としたときの残存率を算出した。

(4) 測定時間: 配合直後、配合後 1 時間、3 時間、6 時間、24 時間

保存条件：常温（15～25℃）、容器密栓、室内散光下

分類	品名 (製造販売元)	配合方法	試験項目	配合結果					
				配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後	
血液代用剤	ソルデム1輸液 (テルモ)	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	8.93	8.82	8.67	8.52	8.24	
			含量 (%)	実測値	82.8	78.9	74.7	70.5	55.8
				残存率		95.3	90.2	85.1	67.4
	ソルアセトF輸液 (テルモ)	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	9.04	8.88	8.75	8.64	8.39	
			含量 (%)	実測値	90.1	89.1	88.9	86.5	80.6
				残存率		98.9	98.7	96.0	89.5
	KCL補正液 1mEq/mL (大塚製薬工場)	II	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	
pH			9.14	8.98	8.82	8.70	8.42		
含量 (%)			実測値	94.1	94.2	92.6	90.7	86.7	
			残存率		100.1	98.4	96.4	92.1	
たん 酸 製 剤 白 ア ミ ノ	ピーエヌツイン-2号輸液 (エイワイファーマ)	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	7.14	6.97	6.76	6.51	6.37	
			含量 (%)	実測値	90.2	81.1	65.9	55.8	49.7
				残存率		89.9	73.1	61.9	55.1
消 化 器 官 用 剤	プリンペラン注射液 10mg (日医工)	II	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	8.94	8.83	8.75	8.69	8.44	
			含量 (%)	実測値	85.3	85.6	84.0	83.4	79.2
				残存率		100.4	98.5	97.8	92.8
及 泌 尿 生 殖 器 官 用 薬	ウテメリン注 50mg (キッセイ薬品工業)	III	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	8.58	8.55	8.48	8.42	8.17	
			含量 (%)	実測値	84.8	83.7	78.8	74.3	55.0
				残存率		98.7	92.9	87.6	64.9

注) 薬剤の品名及び製造販売元は2020年9月現在の名称等で記載した。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(日局「注射用アンピシリンナトリウム」の確認試験法による)

日局「アンピシリンナトリウム」の確認試験(1)を準用する。

(「Ⅲ. 3. 有効成分の確認試験法 1)」参照)

10. 製剤中の有効成分の定量法

(日局「注射用アンピシリンナトリウム」の定量法による)

液体クロマトグラフィー

11. 力価

本剤の力価は、アンピシリン($C_{16}H_{19}N_3O_4S$)としての量を質量(力価)で示す。

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<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

効能・効果に関連する使用上の注意

咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、感染性腸炎、中耳炎、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」⁴⁾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。

2. 用法及び用量

(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250～1000 mg(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1～2 g(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1～4 g(力価)を1～2回に分けて輸液100～500 mL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100～200 mg(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400 mg(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50～200 mg(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。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (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。
- (2)高度の腎障害のある患者には、投与間隔をあけて使用すること。（「慎重投与」の項参照）

本剤の「適応菌種へのリステリア・モノサイトゲネスの追加、小児及び新生児の用法・用量追加」は、承認時まで国内において臨床試験を実施しておらず、公知の文献等を科学的根拠として申請し承認された。

小児、新生児への投与の場合、MIC 値が高値を示す菌種（4 あるいは $8\mu\text{g/mL}$ ）^{注)} では、今回設定された用法・用量の範囲で、より高用量の投与が必要と考えられることから、参考までに、各用法・用量における Time above MIC (T>MIC) のシミュレーション結果を記載した。

<参考> 小児及び新生児の各用法・用量における T>MIC のシミュレーション結果

表 1 には、小児に $100\sim 400\text{ mg(力価)}/\text{kg}/\text{日}$ を 1 日 2~4 回^{注)} に分けて静脈内投与した際の定常状態における薬物動態パラメータ及び T>MIC のシミュレーション結果を示し、表 2 には、新生児（正期産又は早産）に対し $50\sim 200\text{ mg(力価)}/\text{kg}/\text{日}$ を 1 日 2~4 回に分けて投与した際の定常状態における薬物動態パラメータ及び T>MIC のシミュレーション結果を示した⁵⁾。

MIC 値には、アンピシリン静注時のブレイクポイントとされる $2\mu\text{g/mL}$ ⁶⁾ と、肺炎、敗血症及び髄膜炎の主原因菌である菌種のうち MIC₉₀ が $2\mu\text{g/mL}$ を超える菌種として BLPAR $>128\mu\text{g/mL}$ 、BLNAR $8\mu\text{g/mL}$ 及び PRSP $4\mu\text{g/mL}$ が挙げられることを踏まえ⁷⁾、4 及び $8\mu\text{g/mL}$ の値を用いた。また、有効性が期待できる T>MIC 値として 30%を目安とするとの報告がある⁸⁾。

なお、早産の新生児への投与に際しては、アンピシリンの血中濃度の半減期が延長するとの報告⁹⁾ があることから、注意する必要がある。（「Ⅶ 1. (3) 5)小児患者」、「Ⅷ 11.小児等への投与」参照）

表 1 小児の各用法・用量における薬物動態パラメータ及び T>MIC (シミュレーション結果)

用法・用量	1日投与量 (mg/kg)	C _{max, ss} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{min, ss} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-24, ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	T>MIC ¹⁾ (%)	T>MIC ²⁾ (%)	T>MIC ³⁾ (%)
100 mg/kg×4回/日	400	316	0.67	616	70	57	40
133 mg/kg×3回/日		423	0.20	616	58	45	35
200 mg/kg×2回/日		631	0.01	616	43	35	28
75 mg/kg×4回/日	300	237	0.50	462	63	50	33
100 mg/kg×3回/日		317	0.15	462	53	43	30
150 mg/kg×2回/日		473	0.01	462	40	32	25
50 mg/kg×4回/日	200	158	0.33	308	57	40	27
67 mg/kg×3回/日		211	0.10	308	45	35	25
100 mg/kg×2回/日		315	0.007	308	35	28	20
25 mg/kg×4回/日	100	79	0.17	154	40	27	17
33 mg/kg×3回/日		106	0.05	154	35	25	15
50 mg/kg×2回/日		158	0.004	154	28	20	13

1) MIC= $2\mu\text{g/mL}$ のときの T>MIC、2) MIC= $4\mu\text{g/mL}$ のときの T>MIC、3) MIC= $8\mu\text{g/mL}$ のときの T>MIC

表 2 新生児の各用法・用量における薬物動態パラメータ及び T>MIC (シミュレーション結果)

	用法・用量	1日投与量 (mg/kg)	C _{max, ss} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{min, ss} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-24, ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	T>MIC ¹⁾ (%)	T>MIC ²⁾ (%)	T>MIC ³⁾ (%)
正 期 産	50 mg/kg×4回/日	200	166	1.36	795	87	73	60
	67 mg/kg×3回/日		221	0.35	795	70	60	50
	100 mg/kg×2回/日		329	0.02	795	50	43	37
	25 mg/kg×4回/日	100	83	0.68	397	73	60	47
	33 mg/kg×3回/日		110	0.17	397	60	50	38
	50 mg/kg×2回/日		164	0.01	397	43	37	30
	12.5 mg/kg×4回/日	50	41	0.34	199	60	47	30
	16.7 mg/kg×3回/日		55	0.086	199	50	38	28
	25 mg/kg×2回/日		82	0.005	199	37	30	23
早 産	50 mg/kg×4回/日	200	316	202	6068	100	100	100
	67 mg/kg×3回/日		340	187	6068	100	100	100
	100 mg/kg×2回/日		387	156	6068	100	100	100
	25 mg/kg×4回/日	100	158	101	3034	100	100	100
	33 mg/kg×3回/日		170	93	3034	100	100	100
	50 mg/kg×2回/日		194	78	3034	100	100	100
	12.5 mg/kg×4回/日	50	79	50	1517	100	100	100
	16.7 mg/kg×3回/日		85	47	1517	100	100	100
	25 mg/kg×2回/日		97	39	1517	100	100	100

1) MIC= $2\mu\text{g/mL}$ のときの T>MIC、2) MIC= $4\mu\text{g/mL}$ のときの T>MIC、3) MIC= $8\mu\text{g/mL}$ のときの T>MIC

注)：本剤の承認された適応菌種は、「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」(「V. 1. 効能又は効果」参照)

本剤の承認された小児の用法及び用量は、「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。」(「V. 2. 用法及び用量」参照)

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)

該当しない

本剤の「適応菌種へのリステリア・モノサイトゲネスの追加、小児及び新生児の用法・用量追加」については、承認時まで国内において臨床試験を実施しておらず、公知の文献等を科学的根拠として申請を行い、承認された。

(2) 臨床効果

(以下、アンピシリンの投与量は力価換算で示した)

1) 筋肉内注射の場合 (成人)

総例数529例のうち、有効以上は442例で有効率は83.6%であった。また、529例中症例数の多い疾患は髄膜炎143例、膀胱炎109例であった。

投与量は、1回250～500mgを2～4回の投与例が最も多かった。菌検出症例は338例であり、有効以上は278例で、有効率は82.2%であった。起因菌では338例中大腸菌が139例と最も多かった。(再評価申請資料)

疾患別効果 (筋肉内注射)

()は菌検出症例を示す

疾患名	総例数	有効以上	やや有効	無効・不明
心内膜炎	1	1		
よう(カルブンケル)	2		1	1
癩(フルンケル)	4 (2)	4 (2)		
扁桃炎	7	7		
膿瘍	14 (4)	10 (4)	1	3
膿皮症	1 (1)			1 (1)
皮膚感染症	12	9	1	2
眼瞼膿瘍	2	2		
麦粒腫	15	15		
骨髄炎	2 (2)	2 (2)		
乳腺炎	7 (5)	6 (4)		1 (1)
肺炎	12	10		2
肺化膿症	5 (5)	5 (5)		
気管支炎	3	3		
膿胸	1 (1)		1 (1)	
細菌性赤痢	36	33		3
腹膜炎	5 (5)		1 (1)	4 (4)
腎盂腎炎	17 (12)	12 (8)	2 (2)	3 (2)
膀胱炎	109 (105)	96 (92)	3 (3)	10 (10)
尿道炎	3 (3)	2 (2)		1 (1)
子宮内感染	4 (2)	4 (2)		
性器淋疾	7 (7)	6 (6)		1 (1)
髄膜炎	143 (141)	126 (124)	11 (11)	6 (6)

疾患名	総例数	有効以上	やや有効	無効・不明
猩紅熱	5	5		
眼化膿症	2	2		
匍行性角膜潰瘍	3	2		1
中耳炎	16	8	6	2
感染予防	13	12		1
その他	78 (43)	60 (27)		18 (16)
計	529 (338)	442 (278)	27 (18)	60 (42)

2) 点滴静注の場合 (成人)

点滴静注したときの疾患別臨床効果は、全疾患合計(有効性評価対象症例 357 例)では有効率 77.6% (やや有効以上の有効率 90.2%) であった。(一部変更承認時)

疾患別効果 (点滴静注)

()内は菌検出例を示す

疾患*	効果	効果判定				有効率 (%)		
		著効	有効	やや有効	無効	計	有効以上	やや有効以上
敗血症		2 (2)	3 (2)		1 (0)	6 (4)	83.3 (100.0)	83.3 (100.0)
細菌性心内膜炎		1 (1)	3 (3)			4 (4)	100.0 (100.0)	100.0 (100.0)
髄膜炎		1 (1)		2 (2)	1 (1)	4 (4)	25.0 (25.0)	75.0 (75.0)
呼吸器感染症	気管支炎	2 (2)	10 (8)	4 (2)		16 (12)	75.0 (83.3)	100.0 (100.0)
	肺炎	20 (13)	37 (31)	6 (5)	7 (3)	70 (52)	81.4 (84.6)	90.0 (94.2)
	肺化膿症	2 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	5 (4)	60.0 (50.0)	80.0 (75.0)
	膿胸			1 (1)	1 (1)	2 (2)	0.0 (0.0)	50.0 (50.0)
	扁桃炎		1 (1)			1 (1)	100.0 (100.0)	100.0 (100.0)
	咽頭炎		1 (1)			1 (1)	100.0 (100.0)	100.0 (100.0)
	その他呼吸器感染症	1 (1)	1 (1)	2 (2)		4 (4)	50.0 (50.0)	100.0 (100.0)
	小計	25 (17)	51 (43)	14 (11)	9 (5)	99 (76)	76.8 (78.9)	90.9 (93.4)
尿路感染症	腎盂腎炎	37 (35)	26 (23)	4 (3)	4 (4)	71 (65)	88.7 (89.2)	94.4 (93.8)
	膀胱炎	15 (15)	26 (24)	9 (8)	4 (4)	54 (51)	75.9 (76.5)	92.6 (92.2)
	尿道炎	1 (1)				1 (1)	100.0 (100.0)	100.0 (100.0)
	その他尿路感染症	12 (12)	10 (8)	9 (8)	8 (8)	39 (36)	56.4 (55.6)	79.5 (77.8)
	小計	65 (63)	62 (55)	22 (19)	16 (16)	165 (153)	77.0 (77.1)	90.3 (89.5)
生殖器感染症	子宮内感染	1 (1)				1 (1)	100.0 (100.0)	100.0 (100.0)
	その他生殖器感染症	5 (3)	1 (1)		1 (0)	7 (4)	85.7 (100.0)	85.7 (100.0)
	小計	6 (4)	1 (1)		1 (0)	8 (5)	87.5 (100.0)	87.5 (100.0)
腹膜炎	3 (3)	2 (1)		1 (0)	6 (4)	83.3 (100.0)	83.3 (100.0)	

*)本項に示す成績は承認時の適応症・適応菌種に関するものであり、平成 16 年度の抗菌剤再評価結果を踏まえたものではありません。抗菌剤再評価に基づく適応症・適応菌種は「V. 1. 効能又は効果」をご参照ください。

疾患 ^{*)}		効果判定				有効率 (%)		
		著効	有効	やや有効	無効	計	有効以上	やや有効以上
二次感染	創傷、熱傷の二次感染	1 (1)				1 (1)	100.0 (100.0)	100.0 (100.0)
	手術後の二次感染	4 (4)	7 (6)	1 (1)		12 (11)	91.7 (90.9)	100.0 (100.0)
	小計	5 (5)	7 (6)	1 (1)		13 (12)	92.3 (91.7)	100.0 (100.0)
手術後の二次感染予防	11 (0)	6 (0)	4 (0)		21 (0)	81.0 (—)	100.0 (—)	
その他		5 (2)	18 (6)	2 (1)	6 (4)	31 (13)	74.2 (61.5)	80.6 (69.2)
合計		124 (98)	153 (117)	45 (34)	35 (26)	357 (275)	77.6 (78.2)	90.2 (90.5)

*)本項に示す成績は承認時の適応症・適応菌種に関するものであり、平成 16 年度の抗菌剤再評価結果を踏まえたものではありません。抗菌剤再評価に基づく適応症・適応菌種は「**V.1. 効能又は効果**」をご参照ください。

本剤の「小児及び新生児の用法・用量追加」は、承認時までに国内において臨床試験を実施しておらず、公知の文献等を科学的根拠として申請を行った。参考までに、海外及び国内におけるエビデンスについて記載する。

<参考：海外論文>

髄膜炎^{10~15)}

髄膜炎を対象とした比較試験では、生後1箇月以上の患児に対し、1日量としてアンピシリン150~400 mg/kgの1日3~4回の分割投与とペニシリンG (PCG) 20万~400万単位やクロラムフェニコール (CP) 100 mg/kg等を対照に、主要評価項目として死亡率を比較検討した結果が報告されている。

敗血症^{16~19)}

敗血症を対象とした比較試験では、アンピシリン(ABPC)と他剤を併用している試験がほとんどである。試験方法は、ABPC 25~100 mg/kgの1日2回投与とセフェム系薬あるいはAGsを併用した群について、他の組合せ薬併用群等を対照にしており、主要評価項目として死亡率を比較検討した結果が報告されている。

肺炎^{20), 21)}

小児の肺炎を対象とした比較試験では、1日量としてABPC 100~200 mg/kgの1日4回の分割投与に対し、主にCPを対照に、主要評価項目として治癒率や治療失敗率を比較検討した結果が報告されている。

安全性

安全性については、発疹、投与部位の痛み、静脈炎、下痢、胃腸障害、発熱、白血球減少、好中球減少、好酸球増多、血小板減少等が報告されている^{10~12), 14), 22~25)}が、いずれも大きな問題としては捉えられていない。

<参考：国内論文>

髄膜炎

藤本ら²⁶⁾による平成11年12月から12年11月までの1年間の小児化膿性髄膜炎7例を対象とした臨床検討では、基本的にABPCとCTRXを併用した。そのうち2例で水頭症及び左脳半球の萎縮が認められたが全例救命することができたと報告されている。

敗血症

藤井良知ほか²⁷⁾：8例の敗血症（菌検出例）及び9例の敗血症疑い（原因菌不明）に対してABPCとAZTをそれぞれ150 mg/kg以下を 1日2~3回に分けて静注又は点滴静注にて併用投与し、敗血症7例（7/8）、敗血症疑い8例（8/9）で有効性を認めたことが報告されている。

肺炎

小児及び新生児の肺炎に対し、主にABPCと他剤との併用又は合剤での治療法について、高い有効性を報告する論文が発表されている。

武田紳江ほか²⁸⁾：武田らは小児肺炎における初期治療薬としてのABPCの有効性について検討した。ABPC 100 mg/kg/日分3静注を初期治療薬として使用した218例の有効率は89.9%（196/218）、原因菌が判明した101例のABPCの有効率は86.1%であった。原因菌別ではインフルエンザ菌による肺炎の有

効率は82.5%、 β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR: β -lactamase-negative ampicilli-resistant *H. influenzae*) でも72.4%の有効率を示し、肺炎球菌では91.9%であった。以上より小児肺炎の初期治療薬としてABPCは有効であると報告している。

本廣孝ほか²⁹⁾: 0生日から79生日の肺炎24例に対してABPC 39.0~106.4 mg/kg/日 (平均69.9 mg/kg/日) とAZT 16.8~104.5 mg/kg/日を1日2~3回静注又は点滴静注 (30~60分) にて併用投与し、87.5% (21/24) の有効率であったことが報告されている。

その他 (下気道感染症)

大竹正俊ほか³⁰⁾: 2 箇月齢から15 歳児の急性肺炎あるいは急性気管支炎患者を対象として、小児呼吸器感染症診療ガイドライン2004に則り治療した検討結果を報告している。それによると、他剤との併用例を含めABPCを主要抗菌薬とした治療により、203例中190例 (93.6%) で臨床的改善が得られたと報告している。ABPC単独で治療を開始した症例は203例中141例であり、そのうち134例 (95.0%) で他の注射用抗菌薬に変更することなく改善が得られたとしている。

安全性

安全性については、他剤と併用した際に、発疹、下痢、顆粒球減少、好酸球増多、血小板増多、血小板減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 上昇、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 上昇、乳酸脱水素酵素 (LDH) 上昇等が報告されている^{27)、29)}が、大きな問題としては捉えられていない。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 単回投与試験

該当資料なし

2) 反復投与試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

使用成績調査の結果

・調査期間：昭和55年3月~昭和58年3月

・市販後使用成績調査を実施し、185施設、3981症例が報告された。

副作用症例は91例で約2.3%の発現率で「承認時迄の調査」結果4.5%を下回った。発現件数の最も多かった副作用の種類は発疹で次に肝・胆管系のものであった。

「Ⅷ. 8. 副作用 (4) 及び (5)」参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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

ペニシリン系抗生物質

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用機序は細菌の細胞壁合成阻害であり、殺菌的に作用する。

抗菌作用 (*in vitro*)

アンピシリンはベンジルペニシリン感性黄色ブドウ球菌、化膿レンサ球菌、肺炎球菌、エンテロコッカス・フェカリスなどのグラム陽性菌及び赤痢菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌などのグラム陰性菌に強い抗菌作用を示した³¹⁾。

被 験 菌	最小発育阻止 濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Staphylococcus pyogenes</i> (Oxford) 1227	0.05
<i>Staphylococcus pyogenes</i> (Smith) 1474	0.05
<i>Staphylococcus aureus</i> 1232	0.05
<i>Staphylococcus aureus</i> 1233 ★	0.05
<i>Staphylococcus aureus</i> NCIB8588	0.06
<i>Staphylococcus aureus</i> 1399 ★	0.05
<i>Staphylococcus aureus</i> 1402 ★	0.05
<i>Staphylococcus aureus</i> ※ 1083 ★	125.0
<i>Streptococcus pyogenes</i> β type 1489 ★	0.01
<i>Streptococcus pyogenes</i> β type 1490 ★	0.02
<i>Streptococcus pyogenes</i> β type 1488 ★	0.01
<i>Streptococcus pyogenes</i> α type 1479 ★	0.02
<i>Streptococcus pyogenes</i> α type 1482 ★	0.01
<i>Diplococcus pneumoniae</i> 1222 ★	0.02
<i>Diplococcus pneumoniae</i> 1224 ★	0.05
<i>Diplococcus pneumoniae</i> 1251 ★	0.02
<i>Enterococcus faecalis</i> 1591	1.25
<i>Enterococcus faecalis</i> NCIB8191	5.0
<i>Enterococcus faecalis</i> NCIB8192	5.0
<i>Enterococcus faecalis</i> 1274	1.25
<i>Neisseria catarrhalis</i> NCTC3622	0.12
<i>Haemophilus influenzae</i> 1584 ★	0.5
<i>Haemophilus influenzae</i> 1585 ★	0.25
<i>Haemophilus influenzae</i> 1583 ★	0.25
<i>Escherichia coli</i> 1014 ★	5.0
<i>Escherichia coli</i> 1015 ★	2.5
<i>Escherichia coli</i> 1590 ★	5.0
<i>Escherichia coli</i> 1589 ★	2.5
<i>Escherichia coli</i> 1013 ★	5.0
<i>Shigella shigae</i> NCTC4837	0.5
<i>Shigella schmitzii</i> 1079	0.6
<i>Shigella flexneri</i> 1078	1.25
<i>Shigella sonnei</i> NCTC8220	5.0
<i>Proteus vulgaris</i> 1055 ★	5.0
<i>Proteus vulgaris</i> NCTC 401	5.0
<i>Proteus mirabilis</i> 1431 ★	1.25
<i>Morganella morganii</i> NCTC2815	62.5

★ 患者からの新鮮分離株

※ペニシリン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール耐性菌

アンピシリンは、*Staphylococcus pyogenes*(Oxford)に対し、 $0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ では生菌数を顕著に減少させ、 $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、24時間ではほとんど完全に殺菌した³¹⁾。

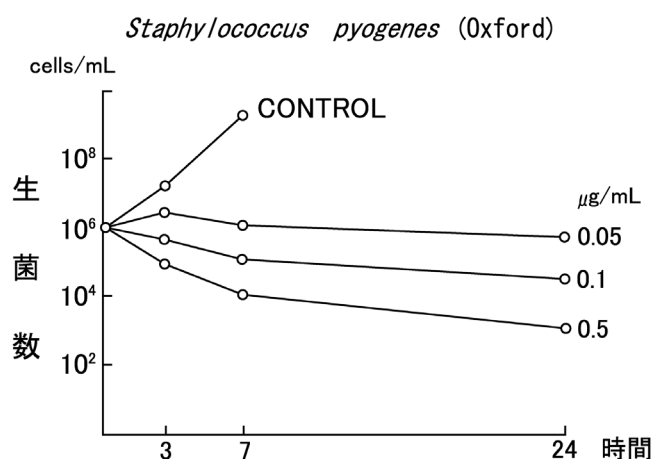


図 アンピシリンの抗菌活性

注：本剤の承認された【効能又は効果】適応菌種は、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・モノサイトゲネスである。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

疾患、起因菌により異なる。

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

(以下、アンピシリンの投与量は力価換算で示した)

1) 健康成人

① 筋肉内注射³²⁾

健康成人 (n=3) に本剤 500 mg を筋肉内注射した時の血中濃度は図、表に示すとおりであった。

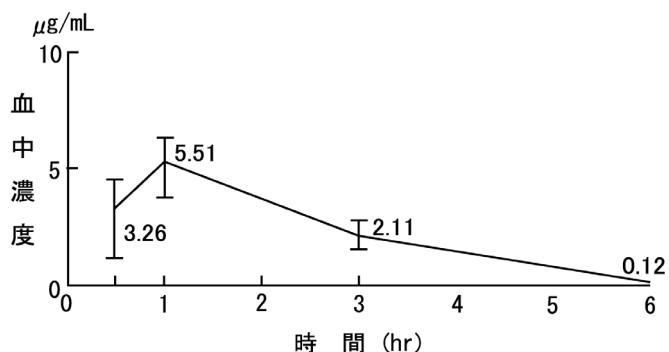


図 アンピシリン 500 mg 筋肉内注射時の血中濃度 (健康成人)

表 薬物動態パラメータ

C_{max} (μ g/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
5.51	1.0	1.0

$T_{1/2}$ は文献から算出

② 静脈内注射³²⁾

健康成人 (n=3) に本剤 500 mg を静脈内注射した時の血中濃度は図に示すとおりであり、投与 30 分後の平均血中濃度は 19.36μ g/mL、以後漸減し 6 時間後で 0.03μ g/mL を示し $T_{1/2}$ は 0.7 hr (文献記載のデータから算出) であった。

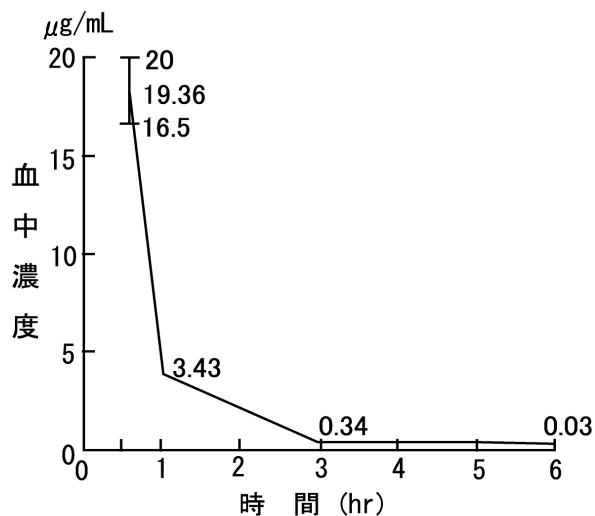


図 アンピシリン 500 mg 静注時の血中濃度 (健康成人)

③ 点滴静脈内注射^{5), 33)}

健康成人(n=3)に本剤3gを5%ブドウ糖100mLに溶解し、1時間かけて点滴静注した時の血中濃度は図、表に示すとおりであった。

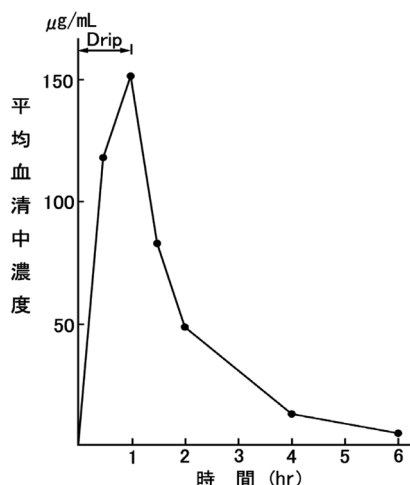


図 アンピシリン3g点滴静注時の血中濃度(健康成人)

表 薬物動態パラメータ

C_{max} (μ g/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μ g·hr/mL)
150	点滴終了時	0.98	266

2) 腎機能障害患者(成人)³⁴⁾

アンピシリン500mgを注射用水20mLに溶解し、3~5分間かけてゆっくり静注した。

腎機能の程度別に血中濃度を比較すると、腎機能障害の増強につれて血中濃度は高値を示し、長く血中に滞留し、高度障害群では72時間後まで測定可能となり、血中濃度半減期は著明に延長した。

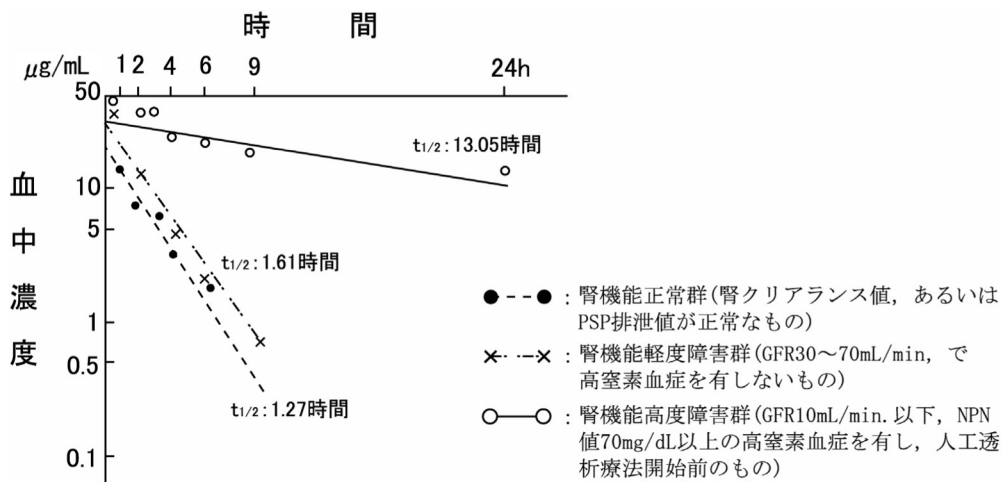


図 アンピシリン500mg静注時の血中濃度(腎機能障害患者)

表 腎障害患者におけるアンピシリンの薬物動態パラメータ(500mg静注)

	n	$T_{1/2}$ (h)	RVD (L)	C_s (mL/min)	C_r (mL/min)
腎機能正常群	3	1.27	24.026	218.12	111.56
腎機能軽度障害群	3	1.61	16.810	120.66	70.21
腎機能高度障害群	3	13.05	17.064	15.10	12.67

RVD:見かけの分布容積、 C_s :血中からのクリアランス、 C_r :腎クリアランス

3) 人工透析患者(人工腎、腹膜灌流)³⁴⁾

① 人工腎

高度腎機能障害のため人工腎による血液透析をうけているものを対象とした。アンピシリン 500 mg を注射用水 20 mL に溶解し、血液透析中に静脈側カニューレから注射した。

Kolff 型人工腎(Twin coil)の1回の透析液量は100 Lで、透析の中間時点で透析液を交換した。血流量は患者の状態により100~200 mL/min にセットした。Kiil 型人工腎(Standard)の血流速度はおおむね150~300 mL/min 程度で、透析槽は2層を用いたものと、1層ずつで2名を同時に透析したものとあった。

Kolff 型人工腎では、血中濃度は静注5分後には46.0 μg/mL の高値を示したが、45分ないし1時間の間に速やかに減少し、1時間後には29.3 μg/mL となり、以後ほぼ一定の割合でやや緩やかに減少し、5時間後には14 μg/mL となった。透析液中への抗生剤回収量は、透析終了時には196.8 mg で、静注量の約40%であった。

Kiil 型人工腎では、血中濃度はKolff 型人工腎の際と同様に静注後45分から1時間の間に急速に下降し、1時間後には27.6 μg/mL、以後は一定の割合でやや緩やかに下降した。

② 腹膜灌流

高度腎機能障害のため間歇的腹膜灌流法による透析療法をうけているものを対象とした。アンピシリン 500 mg を注射用水 20 mL に溶解して静注し、静注後1~1.5時間から腹膜灌流を開始した。血中濃度の低下は人工腎の場合より緩やかであり、腹膜灌流液中への全回収量は75.4 mg で静注量の約15%であった。

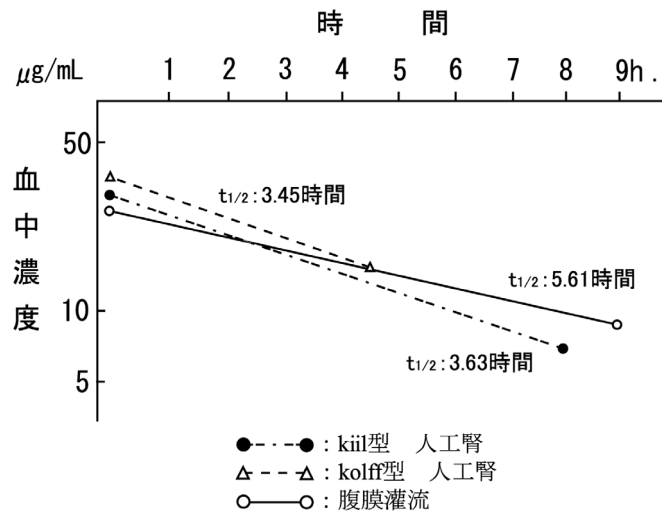


図 アンピシリン 500 mg 静注時の血中濃度(人工透析患者)

表1 薬動動態パラメータ (人工腎、500 mg 静注)

	n	T _{1/2} (h)	RVD (L)	Cs (mL/min)	Ck (mL/min)
Kolff 型人工腎	4	3.45	13.940	46.93	29.95
Kiil 型人工腎	10	3.63	14.968	47.61	-

RVD:見かけの分布容積、Cs:血中からのクリアランス、Ck:人工腎クリアランス

表2 薬動動態パラメータ (腹膜灌流、500 mg 静注)

	n	T _{1/2} (h)	RVD (L)	Cs (mL/min)	Cp (mL/min)
腹膜灌流	6	5.61	19.084	39.32	9.31

RVD:見かけの分布容積、Cs:血中からのクリアランス、Cp:腹膜クリアランス

4) 心疾患患者 (成人) ³⁵⁾

うっ血性心不全の既往をもち、ジギタリス薬などによる通常の治療を受けている入院中の心不全患者5名(軽症～中等症、年齢23～38歳、男4例、女1例)を対象とし、アンピシリン500mgを静注した。健常対照群は健康男子4名(年齢23～37歳)とした。患者群は健常対照群に比較して血中からの消失が顕著に遅延しており、かつ個人間での変動も大きく、すこしの症状の違いが消失速度に大きく影響を及ぼすことが示唆された。

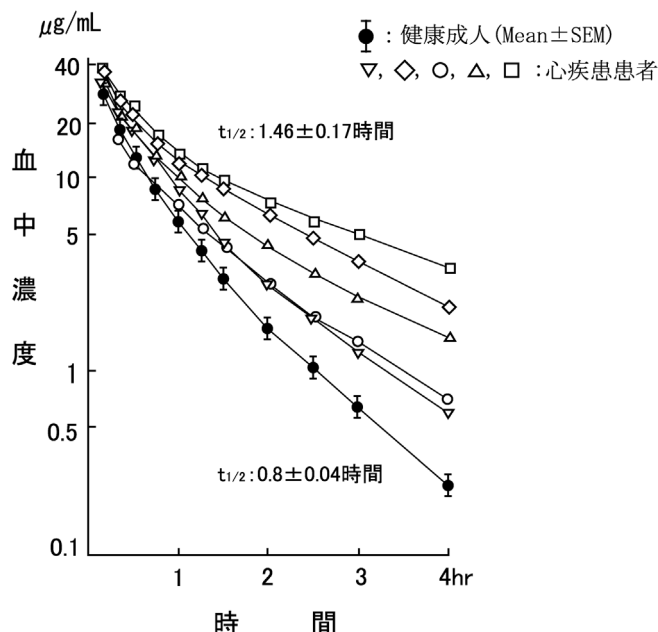


図 アンピシリン 500 mg 静注時の血中濃度(心疾患患者)

表 心疾患患者におけるアンピシリンの薬動動態パラメータ (500 mg 静注)

	n	T _{1/2} (h)	RVD(L)	Cr(mL/min)
健常対照群	4	0.8 ± 0.04	13.3 ± 0.7	325.9 ± 20.2
患者群	5	1.46 ± 0.17	13.3 ± 4.9	139.3 ± 22.5

RVD:見かけの分布容積、Cr:腎クリアランス、(Mean ± SEM)

5) 小児患者

本剤の「小児及び新生児の用法・用量追加」は、承認時まで国内において臨床試験を実施しておらず、公知の文献等を科学的根拠として申請を行った。参考までに、海外及び国内におけるエビデンスについて記載する。

<参考>

アンピシリンとスルバクタム (SBT) は、併用投与時にお互いの薬物動態に影響を与えないことが知られている³⁶⁾ことから、スルバクタム/アンピシリン (SBT/ABPC) 投与時のアンピシリンの薬物動態を検討した。

日本人の小児 (3 箇月～15 歳 3 箇月、n=45) に SBT/ABPC (1 : 2) を 15～60 mg/kg、静脈内投与又は持続静脈内投与 (点滴時間 30 又は 60 分) したときの血清中アンピシリン濃度のデータから求めた T_{1/2} は 0.89 ± 0.19 hr (平均値 ± 標準偏差) であった^{37～46)}。

このうち、60 mg/kg の静脈内投与又は持続静脈内投与 (点滴時間 30 分) した 10 症例 (1～14 歳 8 箇月) における血清中アンピシリン濃度を図に、薬物動態パラメータを表に示した^{38)、40)、43)、45)、46)}。

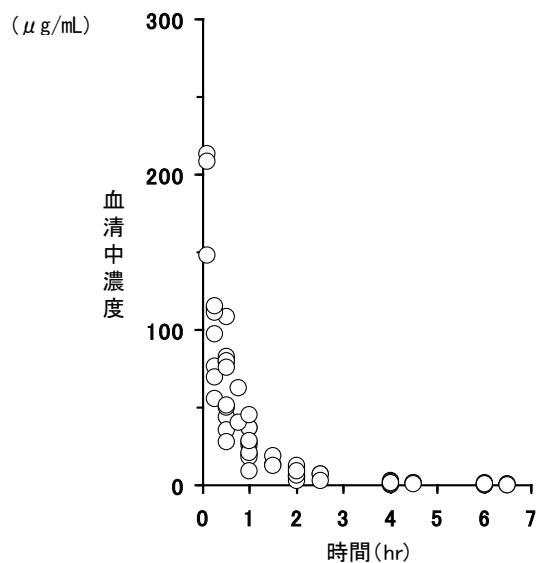


図 SBT/ABPC(1:2)として60mg/kg 静脈内投与後の血清中 ABPC 濃度

表 SBT/ABPC(1:2)として60mg/kg 静脈内投与後の個々の ABPC の薬物動態パラメータ

投与方法	年齢	体重 (kg)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (min)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-tlast} (μg・hr/mL)
Bolus	6歳	19	76.3	15	0.79	76.8
	1歳	10	69.3	15	N.C.	63.7
	3歳4箇月	20	55.5	15	0.77	49.5
	11歳1箇月	27	97.5	15	1.19	109.3
	12歳7箇月	44.8	148.0	5	0.848	136.6
	9歳6箇月	26.0	213.0	5	0.808	108.7
infusion (30min)	10歳2箇月	30.8	208.0	5	0.846	128.4
	14歳0箇月	50	82.3	30	1.20	83.9
	14歳8箇月	54	108.0	30	0.77	97.2
	12歳2箇月	57	79.5	30	0.91	65.4

なお、アンピシリンの血中半減期は、生後11～18箇月の小児³⁶⁾及び正期産の新生児⁴⁷⁾では約0.8時間であり、健康成人での約1時間³³⁾とほぼ同程度である一方、腎機能が未熟な早産の新生児の血中半減期は約9.4時間と延長する⁹⁾との報告があること、及び「V.2. <参考>T>MICのシミュレーション結果」の通り、早産新生児における曝露量は正期産新生児よりも高くなることが想定されることから、特に早産の新生児への本剤投与に際しては、注意する必要があると考える。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

「VII.2.(4)消失速度定数」参照

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

<参考> 点滴静脈内注射時の薬物動態解析 (成人)⁴⁸⁾

健康成人(n=3)に本剤 1 g を 5%ブドウ糖 250 mL に溶解し、1 時間で点滴静注した時の血清中濃度を測定した。得られた平均血清中濃度を 2-compartment model で解析し、薬物動態パラメータ、有効血清中濃度 (25、6.25 及び 1.56 μg/mL を想定) 以上の AUC (Therapeutic AUC) 及び有効血清中濃度以上が持続する時間 (Effective time) を求めた (表 1)。

図には、1 g 投与時 (1~5 時間点滴) の理論曲線 (パラメータは実測値の平均値を使用して求めた) と有効血清中濃度との関係を示し、表 2 には、1 あるいは 2 時間点滴した場合の有効血清中濃度 (25、6.25 及び 1.56 μg/mL を想定) 以上の AUC (Therapeutic AUC) 及び有効血清中濃度以上が持続する時間 (Effective time) を示した。

表 1 薬物動態パラメータ、Therapeutic AUC 及び Effective time (2-compartment model analysis)

Pharmacokinetic parameter						Therapeutic AUC (μg·hr/mL)			Effective time(hr)		
kel (hr ⁻¹)	k ₁ (hr ⁻¹)	k ₂ (hr ⁻¹)	Vd (L)	β (hr ⁻¹)	β _{1/2} (hr)	≥25 (μg/mL)	≥6.25 (μg/mL)	≥1.56 (μg/mL)	≥25 (μg/mL)	≥6.25 (μg/mL)	≥1.56 (μg/mL)
4.74	5.62	2.86	3.23	1.09	0.65	17.7	47.5	61.3	1.07	2.43	3.77
0.87	0.45	0.77	1.08	0.24	0.15	7.76	8.27	7.98	0.15	0.15	0.45

上段; 平均値、下段; S.D.、n=3、β_{1/2}=log_e2/β

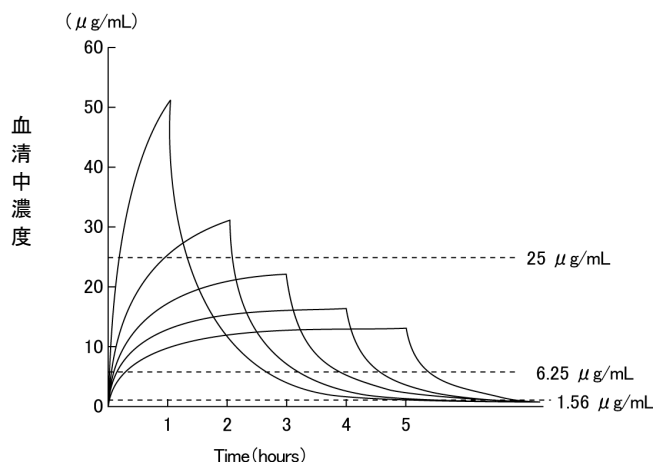


図 投与量 1g を 1, 2, 3, 4 又は 5 時間点滴したときの理論曲線 (2-compartment model analysis)

表 2 Therapeutic AUC 及び Effective time (2-compartment model analysis)

点滴 時間	Therapeutic AUC (μg·hr/mL)			Effective time(hr)		
	≥25 (μg/mL)	≥6.25 (μg/mL)	≥1.56 (μg/mL)	≥25 (μg/mL)	≥6.25 (μg/mL)	≥1.56 (μg/mL)
1	15.9	46.4	60.3	1.1	2.5	3.8
2	4.1	42.5	59.3	1.1	3.1	4.4

注) 本剤の承認された用法用量は、「V. 2. 用法及び用量」を参照

[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 1~2 g (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 1~4 g (力価) を 1~2 回に分けて輸液 100~500 mL に溶解し 1~2 時間かけて静脈内に点滴注射する。

(5) クリアランス

健康成人(n=3)に本剤 3 g を 1 時間かけて点滴静注した時の $AUC_{0-\infty}$ (「VII. 1. (3) 1) ③」参照) から算出したクリアランス($CL=投与量/ AUC_{0-\infty}$)は、11.3 L/hr/man であった。

(6) 分布容積

「VII. 2. (4) 消失速度定数」参照

(7) 血漿蛋白結合率

8~20%⁴⁹⁾

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

「VII. 4. (5) その他の組織への移行性」参照

(2) 血液-胎盤関門通過性⁵⁰⁾

妊娠 16 週より 24 週未満の妊娠中期群と妊娠 37 週より 42 週未満の妊娠後期正期産帝切群に対し、0.5 g、1 g、2 g の静注投与を行った。

これらの症例は全て破水、陣痛発来等はなく、妊娠中期群では羊水診断により異常のない胎児であり、妊娠後期群でも異常新生児は認められなかった。また、妊娠中毒症などによる腎機能障害を有する症例もなく、血清尿素窒素 (BUN)、血清クレアチニンも両者間で有意な差はなかった。

採血は投与直後、30 分後、60 分後、120 分後及び約 180 分後に、また羊水採取は約 180 分後に行った。妊娠後期群の帝切例では同様にして臍帯血をも採取した。

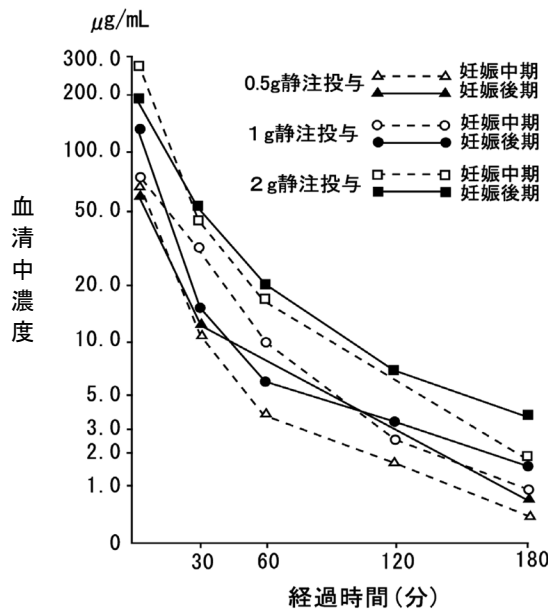


図 アンピシリン 0.5 g、1 g、2 g 静注時の血清中濃度 (妊婦)

表 1 妊娠中期におけるアンピシリン静注後の羊水中濃度

	症例数	年齢*(歳)	妊娠週数*(週)	羊水採取時間*(min)	羊水中濃度** (μg/mL)
0.5 g 静注	6	34.8±4.9	20.2±2.6	190.0±8.9	1.27±0.93
1 g 静注	6	36.0±5.9	17.9±1.2	189.3±4.1	0.61±0.12
2 g 静注	6	36.3±2.5	17.1±1.2	186.0±3.1	1.58±0.27

* : Mean ± S. D. ** : Mean ± S. E.

表2 妊娠後期におけるアンピシリン静注後の羊水中及び母体・胎児血清中濃度

	症例数	年齢*(歳)	妊娠週数*(週)	羊水採取時間*(min)	アンピシリン濃度**(μg/mL)		
					母体血清中	羊水中	胎児血清中
0.5 g 静注	6	29.3±6.2	39.4±0.8	185.3±9.3	0.74±0.14	3.60±1.19	1.37±0.25
1 g 静注	7	34.3±2.0	39.1±0.8	183.0±6.8	1.58±0.41	5.84±2.14	2.22±0.39
2 g 静注	6	29.5±6.3	39.4±0.4	185.8±8.3	3.39±0.38	12.05±4.11	7.67±1.45

* : Mean±S. D. ** : Mean±S. E.

また、妊娠 38 週+5 日の早期膜破裂(PROM)妊婦にアンピシリン 1 g ワンショット静注後経時的に血清及び羊水を採取し、アンピシリン濃度を測定した。羊水中濃度は概ね 180~300 分でプラトーに達すると考えられる。

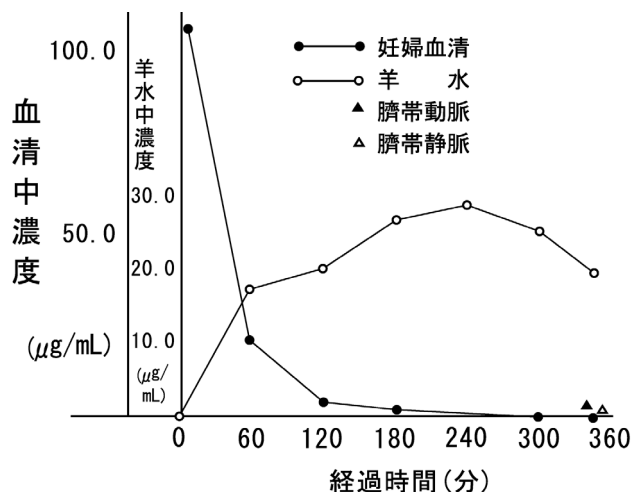


図 アンピシリン 1 g 静注時の血清中、羊水中濃度 (PROM 妊婦)

(3) 乳汁への移行性⁵¹⁾

分娩後 3 日目の褥婦にアンピシリン 250 mg を筋注し、筋注後 1、3、6、12 時間に母乳を採取して、母乳中への抗生物質の移行を検討し、この間同時に 3 時間毎に新生児に授乳させて、新生児血中への移行を検討した。母乳中への移行は僅かであり、新生児血中への移行濃度は全例とも痕跡程度であり測定不能であった。

表 アンピシリン 250 mg 筋注時の母血清、母乳、新生児血中への移行濃度 (μg/mL)

時間 (hr)	母血清中濃度				母乳中濃度				新生児血中濃度			
	1	3	6	12	1	3	6	12	1	3	6	12
症例 1	4.5	1.3	(-)	(-)	0.1	0.17	0.12	0.1	(-)	(-)	(-)	(-)
2	6.2	0.4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
3	6.2	0.9	(-)	(-)	(-)	(-)	0.1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
4	3.4		(-)	(-)	(-)	0.08	0.1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
5	5.0	3.3	(-)	(-)	0.1	0.12	0.12	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

(-) : 測定不能

(4) 髄液への移行性⁵²⁾

腰椎椎間板ヘルニア、腰椎椎間板症、腰部脊椎管狭窄症などの腰痛を主訴とし、全身及び局所所見から臨床上炎症・感染を認めない症例 24 例に対し、アンピシリン 2.0 g を 5%ブドウ糖 100 mL に溶解し、30 分点滴静注を行った。

病態精査のため水溶性造影剤による脊椎造影術施行に際し、髄液検査のため採取する髄液の一部を検体とした。このため一症例から、経時的に何回も髄液を採取することはできないので、各症例に対しアンピシリン投与後から脊椎造影術施行時刻の時間間隔をあらかじめ分けて実施した。

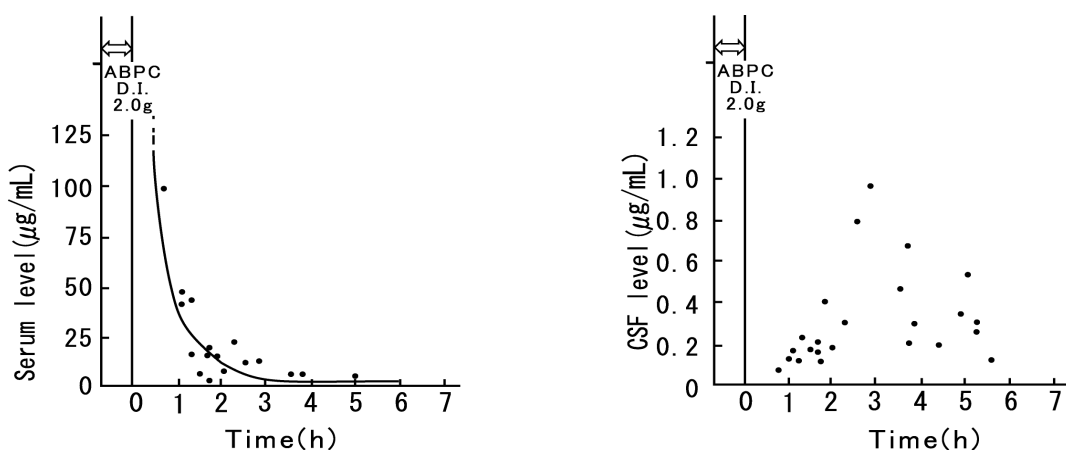


図 アンピシリン2.0 g 30分点滴静注時の血清中濃度(左)及び髄液中濃度(右)

表 アンピシリン2.0 g、30分点滴静注時 CSF/serum(%)

Time after D. I. (min)	ABPC concentration(μ g/mL)		C/S (%)
	Serum	CSF	
20	99.08	0.09	0.09
40	46.96	0.17	0.36
70	19.00	0.22	1.16
90	9.11	0.20	2.20
120	13.2	0.81	6.22
140	13.40	0.98	7.48
180	5.69	0.48	8.44
200	2.14	0.31	14.49
260	1.30	0.36	27.69
280	0.46	0.27	58.69
300	0.38	0.13	34.21

CSF : 髄液中濃度

<参考>

小児髄膜炎患者に対し、SBT/ABPC (1:2) を静脈内投与又は持続静脈内投与後、血清中及び髄液中濃度を測定した^{37)、39)、43)}。なお、アンピシリンと SBT は、併用投与時にお互いの薬物動態に影響を与えないことが知られている³⁶⁾。

表 小児髄膜炎患者に SBT/ABPC (1:2) を静脈内投与後の血清中及び髄液中濃度

年齢	疾患名	投与量 (mg/kg)	投与方法	採取 時間	髄液中濃度 (μ g/mL)	血清中濃度 (μ g/mL)	髄液/血清 (%)
5 箇月	無菌性髄膜炎	63.0 (day1)	30分点滴	15min	0.80	56.0	1.4
		59.5 (day7)	30分点滴	30min	0.34	56.0	0.6
3歳3箇月	化膿性髄膜炎	58.0	60分点滴	1hr	0.76	11.9	6.39
11歳 2箇月	化膿性髄膜炎	13.6 (day1)	静注	1hr	0.47	6.40	7.3
		36.4 (day2)	30分点滴	1hr	1.22	11.2	10.9
10箇月	無菌性髄膜炎	31.6	静注	4.5hr	0.12	0.44	27.3

採取時間は、点滴投与の場合は点滴終了後の経過時間とした。

(5) その他の組織への移行性

胆汁中濃度

① 単回投与の場合⁵³⁾

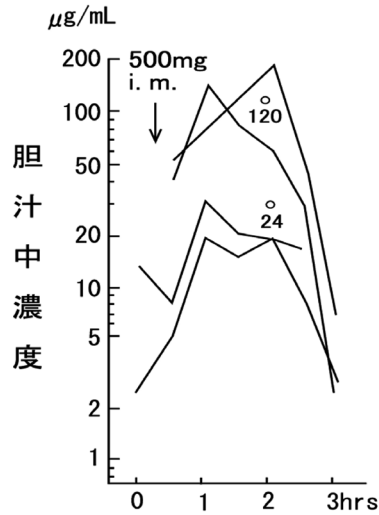
患者2例に対し、アンピシリン250 mg 1回筋注し、胆汁中濃度を測定した。その濃度は、2時間後0.56 μ g/mL、6時間後1.05 μ g/mLの値を得た。

表 アンピシリン 250 mg 筋注時の胆汁中濃度

No.	年齢 (性)	胆汁中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	
		2 時間後	6 時間後
1	31 (♂)	0.56	—
2	42 (♀)	—	1.05

② 連続投与の場合 (6 時間毎)⁵⁴⁾

500 mg 筋注例について、十二指腸採取胆汁及び摘出胆嚢内のアンピシリン濃度を経時的に測定した。その濃度はかなりの変動がみられたが、ピークは 1~2 時間後で 19~200 $\mu\text{g/mL}$ の成績が得られた。



被検胆汁 十二指腸ゾンデ採取例 ●—●
 摘出胆嚢：テレパークにより造影像をえられた胆石症例 ○

図 アンピシリン 500 mg 筋注時 (6 時間毎) の胆汁中濃度

<参考>

ラットにアンピシリンを筋注した試験では腎、肝、血液、肺、脾の順に高濃度に移行した⁵⁵⁾。

表 アンピシリン 9 $\mu\text{g/g}$ 筋注時の組織内濃度 (ラット)

時間 (hr)	1/2	1	2	4
肝	7.9	5.4	1.65	0.08
脾	0.98	1.1	0.26	0.24
腎	13.8	5.0	0.88	0.55
肺	2.5	1.67	0.25	0.21
筋	0.95	2.95	0.34	0
脳	0	0	0	0
血液	1.2	2.48	1.49	0.01

($\mu\text{g/g}$)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人にアンピシリン 500 mg を筋注したとき、尿中にアンピシリン以外の抗菌活性をもった未知物質が検出された⁵⁶⁾。

<参考> 56)、57)

アンピシリンをラット、ウサギ及びイヌに各々50 mg/kg 筋注し、投与後 3 時間までに排泄された尿中の活性物質を検索したところ、アンピシリン以外の抗菌活性をもった未知物質が排泄された。そこで、*in vitro*においてアンピシリンを血清、尿及び組織(肝及び腎)ホモジネートと接触させ、物質の成因と性状について検討した。その結果、アンピシリンの代謝物は、アミノ基と腎、肝などの各組織及び血清、尿中に存在する微量のアセトアルデヒドとの付加化合物で、ヘタシリンと類似した構造のものであることが判明した。この物質はTLCの条件下で不安定で、可逆的にアンピシリンに変化することを認めた。

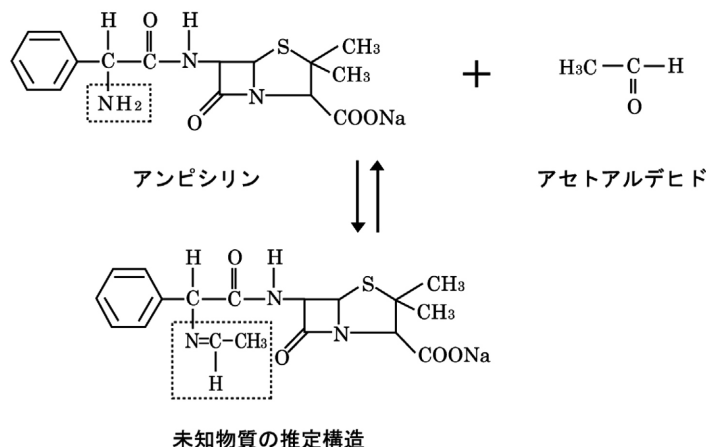


図 アンピシリンとアセトアルデヒドの反応

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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比率

「VII. 5. (1)代謝部位及び代謝経路」参照

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主として腎臓

(2) 排泄率

1)健康成人

健康成人(各々n=3)に本剤 500 mg を筋注、静注した時、及び 1 g、3 g を点滴静注した時の累積尿中排泄率は表のとおりであった^{32)、33)、48)}。

表 アンピシリンの尿中排泄率 (成人)

投与法	n	累積排泄率 (%)
筋注 (500 mg)	3	85.6 (0~6hr)
静注 (500 mg)	3	60.7 (0~6hr)
点滴静注 (1 g)	3	65.5 (0~7hr)
点滴静注 (3 g)	3	70.3 (0~6hr)

2) 腎機能障害患者³⁴⁾

アンピシリン 500 mg を注射用水 20 mL に溶解し、3～5 分かけゆっくり静注したとき、尿中回収量は腎機能低下と共に減少し、高度障害群では正常群の 42% に減少した。また正常群は尿中全回収量の 71% を静注 1.5 時間以内に回収したが、軽度障害群の 1.5 時間以内の尿中回収は全尿中回収量の 44% に過ぎず、高度腎障害群の静注 2 時間以内の尿中回収はさらに低率となり、腎機能低下につれて尿中排泄の遅延と減少が認められた。

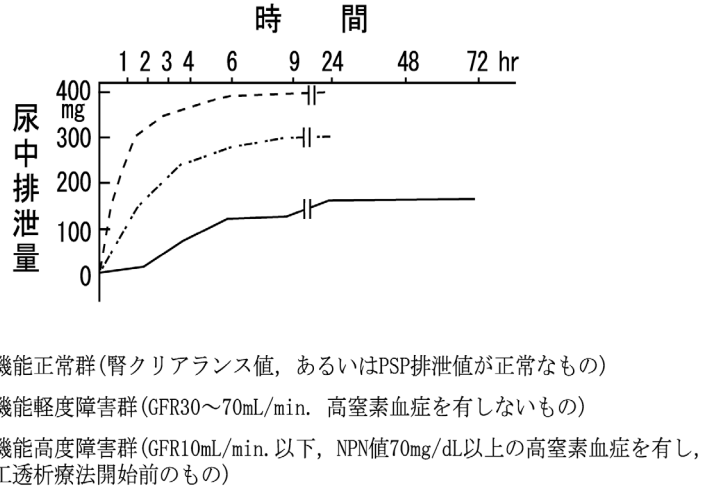


図 腎機能障害患者におけるアンピシリン 500 mg 静注時の尿中排泄 (各群 n=3)

3) 心疾患患者³⁵⁾

うっ血性心不全の既往をもち、ジギタリス薬などによる通常の治療を受けている入院中の心不全患者 5 名 (軽症～中等症、年齢 23～38 歳、男 4 例、女 1 例) を対象とし、アンピシリン 500 mg を静注した。健常対照群は健康男子 4 名 (年齢 23～37 歳) とした。累積尿中排泄率は患者群には大きな変動がみられ、かつ顕著に排泄が減少していた。

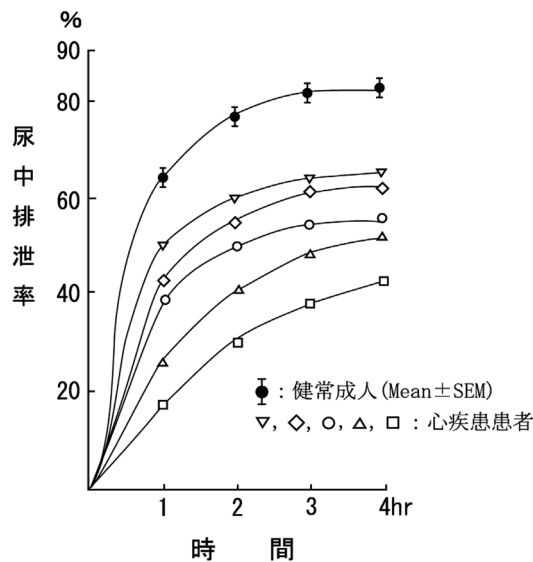


図 アンピシリン 500 mg 静注時の尿中排泄 (心疾患患者)

<参考> 小児患者

アンピシリンと SBT は、併用投与時にお互いの薬物動態に影響を与えないことが知られている³⁶⁾ ことから、SBT/ABPC (1:2) 投与時のアンピシリンの薬物動態を検討した。

日本人の小児 (1～14 歳 8 箇月、10 症例) に SBT/ABPC (1:2) を 60 mg/kg 静脈内投与又は持続静脈内投与 (点滴時間 30 分) したときの投与後 6 時間までの尿中排泄率を表に示した^{38)、40)、43)、45)、46)}。

表 小児患者における尿中排泄率

投与方法	年齢	体重 (kg)	尿中排泄率 (%, 0-6hr)
Bolus	6歳	19	—
	1歳	10	43.1
	3歳4箇月	20	59.4
	11歳1箇月	27	52.6
	12歳7箇月	44.8	40.1
	9歳6箇月	26.0	64.8
infusion (30min)	10歳2箇月	30.8	51.2
	14歳0箇月	50	74.0
	14歳8箇月	54	71.9
	12歳2箇月	57	55.4

(3) 排泄速度

「VII. 6. (2) 排泄率」参照

7. 透析等による除去率

腹膜透析：約 15% ³⁴⁾

血液透析：約 40% ³⁴⁾

直接血液灌流：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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 伝染性単核症のある患者〔発疹の発現頻度を高めることがある。〕

（解説）

- (2) 本症は発熱、全身性のリンパ節腫脹をおもな症状とする伝染病の一種であり、リンパ芽球の異常な活性化による免疫能亢進がみられ、血液中の単核細胞が著明に増加している。
本症の患者にアンピシリンを投与した場合に、早期に抗体が産生されアレルギー反応、特に皮膚発疹が高率に発現することが報告されている⁵⁸⁾。

原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

ペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) セフェム系抗生物質に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 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
- 3) 高度の腎障害のある患者〔血中濃度が持続することがある。〕
- 4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 5) 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〔ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

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。

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

[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
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用は総症例 5,268 症例中 149 例 (2.83%) に認められ、その種類は皮膚障害 86 例 (1.63%)、肝臓・胆管系障害 35 例 (0.66%)、消化管障害 25 例 (0.47%) であった。(承認時から昭和 58 年 3 月までの集計)

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- ① ショック、アナフィラキシー (0.1%未満) を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴等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。
- ② 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)⁵⁹⁾、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)⁶⁰⁾、⁶¹⁾ (0.1%未満)、急性汎発性発疹性膿疱症 (頻度不明) 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、適切な処置を行うこと。
- ③ 無顆粒球症、溶血性貧血 (0.1%未満) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ④ 急性腎障害等の重篤な腎障害 (0.1%未満) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑤ 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎 (0.1%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

その他の副作用

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注)}	発熱、発疹、蕁麻疹等	—	—
血液 ^{注)}	—	—	好酸球増多、顆粒球減少、血小板減少、貧血
肝臓	—	—	AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P 上昇
消化器	—	下痢、悪心、食欲不振等	—
中枢神経	痙攣等の神経症状 (腎不全の患者に大量投与時)	—	—
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)

注) 異常が認められた場合又は症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の調査	使用成績調査 S55.3-S58.3	計
調査施設数	93	185	278
調査症例数	1,287	3,981	5,268
副作用発現症例数	58	91	149
副作用発現件数	78	102	180
副作用発現症例率	4.5%	2.29%	2.83%
副作用の種類	副作用発現症例数又は件数		
	承認時迄	S55.3-S58.3	計
皮膚付属器官	28 (2.17)	58 (1.46)	86 (1.63)
発疹	28 (2.17)	51 (1.28)	79 (1.50)
発疹・瘙癢感	0	6 (0.15)	6 (0.11)
蕁麻疹	0	1 (0.03)	1 (0.02)
胃腸系障害	19 (1.48)	6 (0.15)	25 (0.47)
嘔気・悪心	8 (0.62)	3 (0.08)	11 (0.21)
下痢	5 (0.34)	3 (0.08)	8 (0.15)
胃部不快感	4 (0.31)	0	4 (0.08)
食欲不振	2 (0.16)	0	2 (0.04)
肝臓・胆管系	10 (0.78)	25 (0.63)	35 (0.66)
ALP上昇	2 (0.16)	2 (0.05)	4 (0.08)
AST(GOT)上昇	3 (0.23)	1 (0.03)	4 (0.08)
ALT(GPT)上昇	3 (0.23)	1 (0.03)	4 (0.08)
AST(GOT)、ALT(GPT)上昇	0	9 (0.23)	9 (0.17)
γ-GTP上昇	0	2 (0.05)	2 (0.04)
肝機能異常	2 (0.16)	9 (0.23)	11 (0.21)
S-ビリルビン上昇	0	1 (0.03)	1 (0.02)
血液網内系	3 (0.23)	1 (0.03)	4 (0.08)
顆粒球減少症	2 (0.16)	0	2 (0.04)
リンパ節腫脹	1 (0.08)	0	1 (0.02)
WBC減少	0	1 (0.03)	1 (0.02)
その他	16 (1.24)	10 (0.25)	26 (0.49)
発熱	6 (0.47)	1 (0.03)	7 (0.13)
悪寒	2 (0.16)	0	2 (0.04)
脳貧血	1 (0.08)	0	1 (0.02)
心悸亢進	1 (0.08)	0	1 (0.02)
全身倦怠・不快感	2 (0.16)	1 (0.03)	3 (0.06)
熱感	0	1 (0.03)	1 (0.02)
注射部位疼痛	4 (0.31)	3 (0.08)	7 (0.13)
顔面紅潮・呼吸困難	0	1 (0.03)	1 (0.02)
胸内苦悶	0	1 (0.03)	1 (0.02)
腎障害促進	0	1 (0.03)	1 (0.02)
口内しびれ感	0	1 (0.03)	1 (0.02)

器官別大分類の集計は症例数、基本語の集計は件数で行った。()内は副作用発現症例率又は件数率

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

昭和55年3月から昭和58年3月までの副作用の使用成績調査では、副作用の発現は男女の差は認められなかったが、年齢別では使用症例の大半が16~64歳であったため副作用発現もこの層で件数が多いが、65歳以上の層でも同頻度の発現であった。

総投与量、1回投与量と副作用発現に相関は見られなかった。投与日数で20日以上の使用で若干頻度が高く出ているが、特に差を認めていない。

1) 年齢別・性別症例数と副作用例数

性別 \ 年齢	0~15	16~64	65<	不明	計
男	108 (0)	1,436 (39)	576 (15)	37	2,157 (54)
女	80 (1)	1,359 (30)	293 (6)	34	1,766 (37)
不明	1	35	11	11	54
計	189 (1)	2,830 (69)	880 (21)	82	3,981 (91)

()内は副作用症例数

2) 1日投与量-投与日数と副作用症例数

day \ g	≤2	2-3	3-4	4-6	6-8	8<	不明	計 頻度
≤3	162 (4)	33 (2)	379 (9)	95 (1)	42 (1)	2	5	718 (17) 2.4%
4-7	167 (5)	47 (1)	992 (22)	376 (14)	154 (4)	42 (1)	8	1786 (47) 2.6%
8-11	68 (2)	17	487 (7)	183 (2)	82 (1)	33 (1)	30 (1)	900 (14) 1.6%
12-14	19	3	130 (1)	49 (2)	31	12	7	251 (3) 1.2%
15-20	24 (2)	3	101	38 (1)	6	5 (1)	4	181 (4) 2.2%
21-30	8	0	38 (4)	22	1	2	2	73 (4) 5.5%
30<	3	2	22 (2)	4	2	0	1	34 (2) 5.9%
不明	5	1	9	3	2	0	18	38
計	456 (13)	106 (3)	2158 (45)	770 (20)	320 (6)	96 (3)	75 (1)	3981 (91)
頻度	2.9%	2.8%	2.1%	2.6%	1.9%	3.1%	1.3%	2.3%

()内は副作用症例数

3) 総投与量と副作用の有無

投与量(g)	≤10	10-30	30-50	50-100	100-200	200<	不明	計
副作用なし	464	1735	901	548	136	17	89	3890
副作用あり	11	48	14	12	4	1	1	91
計	475	1783	915	560	140	18	90	3981
頻度	2.3%	2.7%	1.5%	2.1%	2.9%	5.6%	1.1%	2.3%

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 伝染性単核症のある患者 [発疹の発現頻度を高めることがある。]

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

ペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1)セフェム系抗生物質に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 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

重要な基本的注意

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。

- 1)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。
- 2)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。
- 3)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。

重大な副作用

- ① ショック、アナフィラキシー(0.1%未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴等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。

その他の副作用

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注)}	発熱、発疹、蕁麻疹等	—	—

注)異常が認められた場合又は症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

高齢者には、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。

- 1)高齢者では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。
- 2)高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[大量(3,000 mg/kg/day)投与でラットに催奇形性が報告されている。]
- 2)授乳中の婦人には、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[母乳中へ移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

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⁹⁾がある。]

(解説)

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⁹⁾があるため、「小児等への投与」の項を新設し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する旨を記載することにより注意喚起する指示があった。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の投与により、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。

13. 過量投与⁶²⁾

症 状 (ベンジルペニシリンナトリウムの場合と同様である。)

- ・過敏症患者に使用するとき、アナフィラキシーショックを起こし、虚脱と、ときに死亡を生じる。死亡は直ちに起こる。
- ・静注用量が6 gを超えるとき、循環血中にIgG抗体を持つ患者に溶血性貧血を起こす。ベンジルペニシリンの高用量では、出血時間の延長と血小板機能の欠陥を生ずることが観察されている。
- ・ベンジルペニシリンの非常に高い用量では、とくに乳児、あるいは老人、腎不全の患者に静注投与するとき、または、12 mgを超える用量で脊髄腔内に適用するとき、中枢神経系に対する毒性、けいれんとその他の徴候が生じる。ベンジルペニシリンの大量を、腎機能低下の患者に投与するとき、少数の患者に腎毒性が生じる。急性間質性腎炎、過敏性反応もまた報告されている。ベンジルペニシリンのカリウム塩とナトリウム塩の大量投与後に、血液電解質障害が生じる。

治 療

- ・アンピシリンによる皮膚反応は2、3時間、あるいは複数日のうちに自然に鎮静化する。
- ・皮膚反応の管理は、抗ヒスタミン薬の使用を試みる。
- ・即時型アレルギー反応の最初の徴候がみられた場合には、エピネフリン注0.3～1 mLを筋注投与する。その後改善がみられない場合には、さらに投与する。
- ・痒痒症が生じたら、経口コルチコステロイド製剤を用いて治療する。
- ・その他はベンジルペニシリンナトリウムと同様である。
 - 減感作を試みることを基本的に考慮すべきである。
 - 気管支けいれんが重篤であれば、アミノフィリン(ネオフィリン)(10 mL中250 mg含有)を静注投与すべきである。
 - 上気道閉鎖時には、補助呼吸が必要である。
 - 循環不全発生時には、血漿あるいは適切な電解質輸液を適用すべきである。
 - ペニシリナーゼ(Neutrapen)の使用がペニシリンによるアレルギーショックのための初期治療に以前には提唱されていた。しかしながら、ペニシリナーゼそれ自身がアレルギー反応の原因となるので、その長期間の使用は勧められない。

14. 適用上の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

適用上の注意

1) 投与時

静脈内投与により、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。

2) 筋肉内注射時

筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。

① 調製法

日局注射用水を用い、250 mg(力価)及び500 mg(力価)は1.5～2 mL、1 g(力価)は3～4 mLに溶解する。

② 経口投与が困難な場合や緊急の場合、また、経口投与で効果が不十分と考えられる場合にのみ使用すること。

なお、経口投与が可能で効果が十分と判断された場合には、速やかに経口投与に切り替えること。

③ 同一部位への反復注射は行わないこと。

④ 神経走行部位を避けるよう注意すること。

⑤ 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、部位をかえて注射すること。

⑥ 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

15. その他の注意

その他の注意

アンピシリンとアロプリノールとの併用により、発疹の発現が増加するとの報告がある。

16. その他

取扱い上の注意

本剤溶解後はすみやかに使用すること。

Ⅷ. 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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

アンピシリンの大量を点滴静注することによって生ずる循環器系への影響を検討する目的で、6箇月齢ビーグル犬を用いペントバルビタールナトリウム麻酔下にアンピシリン 200 及び 400 mg/kg を投与し実験を行った。その結果、呼吸、血圧、心拍数及び心電図所見などに異常な変化をきたさず、循環器系に認むべき副作用のないことが知られた。

（以下、投与量は力価換算で示した）

(4) 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

動物種 投与経路	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
静注	5350	4990	6200	6400

(2) 反復投与毒性試験^{63~66)}

ウサギ、ラット及びイヌの亜急性毒性試験の結果、最大無作用量はそれぞれ 125 mg/kg、500 mg/kg、400 mg/kg であると推定された。

また、ラットの慢性毒性試験の結果、最大無作用量は 250 mg/kg であると推定された。

(3) 生殖発生毒性試験^{67~69)}

妊娠マウス及びラットの器官形成期に、アンピシリン 500~5000 mg/kg を腹腔内投与し、胎仔に対する影響を検討した結果、マウスでは催奇形性は認められなかったが、ラットにおいて指趾異常が認められた。このラットにおける指趾異常について投与量 2700~2900 mg/kg の腹腔内投与試験で再検証したところ、同様に指趾異常が認められたが、対照群を有意に上回る異常発現は認められなかった。

また、ウサギを用いてアンピシリン 400 mg/kg を静脈内投与した試験では、マウスの場合と同様にウサギに対して催奇形性は認められなかった。

(4) 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：ビクシリン注射用 0.25g 処方箋医薬品^{注)}
ビクシリン注射用 0.5g 処方箋医薬品^{注)}
ビクシリン注射用 1g 処方箋医薬品^{注)}
ビクシリン注射用 2g 処方箋医薬品^{注)}
注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年
使用期限：バイアル及び外箱に最終年月表示

3. 貯法・保存条件

貯 法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

取扱い上の注意 本剤溶解後はすみやかに使用すること。

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ビクシリン注射用 0.25g	： 1 バイアル中	250 mg (力価) 含有	10 バイアル
ビクシリン注射用 0.5g	： 1 バイアル中	500 mg (力価) 含有	10 バイアル
ビクシリン注射用 1g	： 1 バイアル中	1 g (力価) 含有	10 バイアル
ビクシリン注射用 2g	： 1 バイアル中	2 g (力価) 含有	10 バイアル

7. 容器の材質

瓶：無色透明のガラスバイアル
栓：ブチルゴム
キャップ：アルミ

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同 効 薬：アモキシシリン水和物

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ビクシリン注射用 0.25g	2009年7月1日	22100AMX01626000
ビクシリン注射用 0.5g		22100AMX01627000
ビクシリン注射用 1g		22100AMX01628000
ビクシリン注射用 2g		22100AMX01629000

旧販売名/規格	製造販売承認年月日	承認番号 ^{*)}
注射用ビクシリン	250 mg、500 mg	1965年8月27日 (40A)第4545号
	1 g	1967年7月26日 (42A)第5355号
	2 g	1974年10月24日 49EM第286号

*) 1974年10月24日：250 mg、500 mg、1 gの代替新規承認及び2 gが追加された。
1980年4月14日：全規格とも代替新規承認により55EM第1122号に変更された。

11. 薬価基準収載年月日

ビクシリン注射用 0.25g・0.5g・1g・2g：2009年9月25日

注射用ビクシリン（旧販売名）

250 mg : 1965年12月1日
500 mg、1 g : 1969年1月1日
2 g : 1976年9月1日

12. 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

1973年7月10日 用法追加：静脈内投与
1977年11月18日 用法変更：点滴静注時の溶解量の変更
1980年3月6日 用法・用量変更追加：敗血症、感染性心内膜炎、化膿性髄膜炎における大量投与
2012年5月25日 公知申請承認
効能・効果追加：適応菌種：リステリア・モノサイトゲネス
用法・用量追加：小児及び新生児の用法・用量

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

1973年11月21日付 薬発第1142号（再評価結果通知）
2004年9月30日 （抗菌薬の再評価）

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理コード
ビクシリン注射用 0.25g	110766101	6131400D1078	621076601
ビクシリン注射用 0.5g	110768501	6131400D2074	621076801
ビクシリン注射用 1g	110772201	6131400D3100	621077201
ビクシリン注射用 2g	110775301	6131400D4077	621077501

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 菅原 満監修：表解 注射薬の配合変化：344-348、(株)じほう、2005
- 2) 藤井忠男ほか、薬剤学、1987、47(3):124-132.
- 3) 福嶋裕行ほか、注射剤の配合変化、2262-2292、エフ・コピント・富士書院、2002
- 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) 小児における薬物動態解析（社内資料）
- 6) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告、日本化学療法学会誌、1994；42(8) 905-914.
- 7) メロペン特別調査（全国感受性調査）研究会：Jpn. J. Antibiot. 2007 Dec;60(6):344-377. (PMID:18447206)
- 8) Craig WA., Clin. Infect. Dis. 1998 Jan;26(1):1-10 (PMID:9455502)
- 9) Sutton, A.M., Turner, T.L., Cockburn, F., *et al.*, Rev. Infect. Dis. 1986 Nov-Dec;8 Suppl 5:S518-522. (PMID:3025999)
- 10) Fleming PC *et al.*, Antimicrob Agents Chemother. 1966;6:47-52. (PMID:4860772)
- 11) Mathies AW *et al.*, Antimicrob Agents Chemother. 1965;5:610-617. (PMID:5327522)
- 12) Girgis NI *et al.*, Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1972 Aug;75(8):154-157. (PMID:4149029)
- 13) Partana L *et al.*, Paediatrica Indonesiana 1972 Jun;12(6):241-250. (PMID:4571927)
- 14) Greene GR *et al.*, Antimicrob Agents Chemother. 1979 Aug;16(2):198-202. (PMID:314777)
- 15) Pécoul B *et al.*, Lancet 1991 Oct 5;338(8771):862-866. (PMID:1681224)
- 16) Louvois JD *et al.*, J. Pediatr. 1992 Dec;151(12):876-884. (PMID:1473540)
- 17) Gokalp AS and Oguz A., Journal of Tropical Pediatrics 1990; 36(8) : 200.
- 18) Hammerberg O *et al.*, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989 Mar;8(3):241-244. (PMID:2496993)
- 19) Fogel D *et al.* Israel Journal of Medical Science 1983 Nov;19(11):1009-1015. (PMID:6662683)
- 20) Deivanayagam N *et al.*, Indian Pediatrics 1996 Oct;33(10):813-816. (PMID:9057377)
- 21) Asghar R *et al.*, British Medical Journal 2008 Jan 12;336(7635):80-84. (PMID:18182412)
- 22) Umaña MA *et al.*, The Pediatric Infectious Disease Journal 1990 Mar;9(3):175-180. (PMID:2186351)
- 23) Cardoso MRA *et al.*, Arch Dis Child 2008 Mar;93(3):221-225. (PMID:17848490)
- 24) Foster MC *et al.*, Rev Infect Dis 1986 Nov-Dec;8 Suppl 5:S634-S638. (PMID:3026017)
- 25) Gavalda J *et al.*, Annals of Internal Medicine 2007; 146: 547-579.
- 26) 藤本佳夫ほか、津山中病医誌、2002、14(1)：3-7.
- 27) 藤井良知ほか、Jpn. J. Antibiot. 1990 Mar;43(3):563-578. (PMID:2197469)
- 28) 武田紳江ほか、日本小児科学会雑誌、2008；112(7)：1081-1087.
- 29) 本廣孝ほか、Jpn. J. Antibiot. 1990 Mar;43(3):503-23. (PMID:2374300)
- 30) 大竹正俊ほか、仙台市立病院医誌、2007；27：15-19.
- 31) Rolinson, G. N., *et al.*, Br. Med. J., 22 : 191-206, 1961
- 32) 佐藤 肇ほか、Jpn. J. Antibiot, 1972 Apr;25(2):91-94. (PMID:4538474)
- 33) 野口行雄ほか、臨牀と研究、56(7) : 2309-2316, 1979
- 34) 山作房之輔、Chemotherapy, 18(3) : 291-301, 1970
- 35) 宮崎勝巳ほか、医学のあゆみ、126(7・8) : 679-680, 1983
- 36) Foulds G. Rev Infect Dis 1986 Nov-Dec;8 Suppl 5:S503-S511. (PMID:3025997)
- 37) 佐藤吉壮ほか、Jpn. J. Antibiot. 1989 Mar;42(3):579-593. (PMID:2746843)
- 38) 目黒英典ほか、Jpn. J. Antibiot. 1989 Mar;42(3):612-622. (PMID:2746845)
- 39) 佐藤肇ほか、Jpn. J. Antibiot. 1989 Mar;42(3):623-638. (PMID:2746846)
- 40) 中尾吉邦ほか、Jpn. J. Antibiot. 1989 Mar;42(3):639-650. (PMID:2746847)
- 41) 中村はるひほか、Jpn. J. Antibiot. 1989 Mar;42(3):662-674. (PMID:2664250)
- 42) 伊藤節子ほか、Jpn. J. Antibiot. 1989 Mar;42(3):675-685. (PMID:2664251)
- 43) 西村忠史ほか、Jpn. J. Antibiot. 1989 Mar;42(3):687-700. (PMID:2746849)

- 44) 春田恒和ほか、Jpn. J. Antibiot. 1989 Mar;42(3):719-724. (PMID:2746851)
- 45) 柳島正博ほか、Jpn. J. Antibiot. 1989 Mar;42(3):754-765. (PMID:2746855)
- 46) 本廣孝ほか、Jpn. J. Antibiot. 1989 Mar;42(3):773-790. (PMID:2664252)
- 47) Yoshioka H *et al.*, J. Inect. Dis. 1974 Apr;129(4):461-464. (PMID:4206248)
- 48) 井本 隆、Jpn. J. Antibiot., 1984 Apr;37(4):663-670. (PMID:6471382)
- 49) 柴田昌雄ほか、腎と透析、19(1) : 51-56, 1985
- 50) 高杉信義ほか、産科と婦人科、55(12) : 2317-2324, 1988
- 51) 高瀬善次郎ほか、Chemotherapy, 15(6) : 671-675, 1967
- 52) 倉田和夫ほか、Chemotherapy, 36(5) : 403-411, 1988
- 53) 中川圭一ほか、J. Antibiotics, ser. B, 18(3) : 180-182, 1965
- 54) 金沢 裕ほか、J. Antibiotics, ser. B, 18(3) : 176-179, 1965
- 55) 藤本安男ほか、Chemotherapy, 16(5), 702-706, 1968
- 56) 西田 実ほか、Chemotherapy, 19(3) : 170-173, 1971
- 57) 村川武雄ほか、Chemotherapy, 20(4) : 621-626, 1972
- 58) 中野眞汎監修、医薬品の使用禁忌とその理由 改訂 4 版、319-320、医薬ジャーナル社、1998
- 59) 立田京子ほか、臨床皮膚科、35(4) : 339-342, 1981
- 60) Howell, G. C., *et al.*, J. Pediatr. Surg., 1987 Nov;22(11):994-995. (PMID:3430322)
- 61) Frank, S., *et al.*, Clin. Pediatr., 1984 Jul;23(7):412-414. (PMID:6426841)
- 62) 清藤英一、過量投与時の症状と治療 第 2 版、p.292-296、東洋書店、1990
- 63) 注射用ビクシリンの亜急性毒性試験：ウサギ（社内資料）
- 64) 注射用ビクシリンの亜急性毒性試験：ラット（社内資料）
- 65) 注射用ビクシリンの亜急性毒性試験：イヌ（社内資料）
- 66) 注射用ビクシリンの慢性毒性試験：ラット（社内資料）
- 67) 小枝武美ほか：注射用ビクシリンの胎仔に及ぼす影響（社内資料）
- 68) 小枝武美ほか：ビクシリンをラットに腹腔内投与した場合の催奇形性（社内資料）
- 69) 小枝武美ほか：ビクシリンの催奇形性について（追補）（社内資料）

2. その他の参考文献

- ・第十七改正 日本薬局方（株）じほう
- ・抗菌性物質医薬品ハンドブック 2000（株）じほう

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(2018年8月現在)

販売名	会社名	国名
AMPICILLINA BIOPHARMA®	Biopharma	イタリア
VICCILLIN® FOR INJECTION	P. T. Meiji Indonesian Pharmaceutical Industries	インドネシア

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[大量(3,000 mg/kg/day)投与でラットに催奇形性が報告されている。]
- 2) 授乳中の婦人には、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[母乳中へ移行することが報告されている。]

	分類
FDA:Pregnancy Category	B : 2019年11月
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	A : 2020年6月

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

B : Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women or animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.

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

A : Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

XIII. 備 考

その他の関連資料

MEMO

MEMO

MEMO

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFPA003510②