

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(1998年9月)に準拠して作成

合成ペニシリン製剤

処方せん医薬品

ドイル[®] 静注用1g
ドイル[®] 静注用2g

DOYLE[®]

(注射用アスポキシシリン)

剤形	注射剤(凍結乾燥品)
規格・含量	ドイル静注用1g：1バイアル中日局アスポキシシリン水和物 1g(力価)含有 ドイル静注用2g：1バイアル中日局アスポキシシリン水和物 2g(力価)含有
一般名	和名：アスポキシシリン水和物 洋名：Aspoxicillin Hydrate
製造・輸入承認年月日	製造販売承認年月日 ドイル静注用1g：2006年2月16日 ドイル静注用2g：2006年1月30日
薬価基準収載・発売年月日	薬価基準収載年月日：2006年6月9日 発売年月日：1987年8月6日
製造・輸入・発売会社名	沢井製薬株式会社
担当者の連絡先・電話番号・FAX番号	

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MRと略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会(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)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IFの様式・作成・発行

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で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	1	IV-12 力価	13
I-1 開発の経緯	1	IV-13 容器の材質	13
I-2 製品の特徴及び有用性	1	IV-14 その他	13
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	14
II-1 販売名	2	V-1 効能又は効果	14
1) 和名	2	V-2 用法及び用量	14
2) 洋名	2	1) 用法及び用量	14
3) 名称の由来	2	2) 用法及び用量に関連する使用上の注意	14
II-2 一般名	2	3) 用法に関する事項	14
1) 和名(命名法)	2	(1) 投与ルートとその理由	14
2) 洋名(命名法)	2	(2) 希釈又は溶解方法	14
II-3 構造式又は示性式	2	V-3 臨床成績	15
II-4 分子式及び分子量	2	1) 臨床効果	15
1) 分子式	2	2) 臨床薬理試験：忍容性試験	17
2) 分子量	2	3) 探索的試験：用量反応探索試験	17
II-5 化学名(命名法)	2	4) 検証的試験	17
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(1) 無作為化平行用量反応試験	17
II-7 CAS登録番号	3	(2) 比較試験	17
III. 有効成分に関する項目	4	(3) 安全性試験	17
III-1 有効成分の規制区分	4	(4) 患者・病態別試験	17
III-2 物理化学的性質	4	5) 治療的使用	17
1) 外観・性状	4	(1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨	
2) 溶解性	4	床試験	17
3) 吸湿性	4	(2) 承認条件として実施予定の内容又は	
4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	実施した試験の概要	17
5) 酸塩基解離定数	4	VI. 薬効薬理に関する項目	18
6) 分配係数	4	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物	
7) その他の主な示性値	4	群	18
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	5	VI-2 薬理作用	18
III-4 有効成分の確認試験法	6	1) 作用部位・作用機序	18
III-5 有効成分の定量法	6	2) 薬効を裏付ける試験成績	20
IV. 製剤に関する項目(注射剤)	7	VII. 薬物動態に関する項目	23
IV-1 剤形	7	VII-1 血中濃度の推移・測定法	23
1) 剤形の区別、規格及び性状	7	1) 治療上有効な血中濃度	23
2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、		2) 最高血中濃度到達時間	23
比重、安定なpH域等	7	3) 通常用量での血中濃度	23
3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び		4) 中毒症状を発現する血中濃度	26
種類	7	VII-2 薬物速度論的パラメータ	26
IV-2 製剤の組成	7	1) 吸収速度定数	26
1) 有効成分(活性成分)の含量	7	2) バイオアベイラビリティ	26
2) 添加物	7	3) 消失速度定数	26
IV-3 注射剤の調製法	7	4) クリアランス	26
IV-4 製剤の各種条件下における安定性	8	5) 分布容積	26
IV-5 溶解後の安定性	9	6) 血漿蛋白結合率	26
IV-6 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	VII-3 吸収	26
IV-7 電解質の濃度	13	VII-4 分布	27
IV-8 混入する可能性のある夾雑物	13	1) 血液-脳関門通過性	27
IV-9 生物学的試験法	13	2) 胎児への移行性	27
IV-10 製剤中の有効成分の確認試験法	13	3) 乳汁中への移行性	27
IV-11 製剤中の有効成分の定量法	13	4) 髄液への移行性	27

5) その他の組織への移行性	27	4) その他の特殊毒性	38
VII-5 代謝	27	X. 取扱い上の注意等に関する項目	40
1) 代謝部位及び代謝経路	27	X-1 有効期間又は使用期限	40
2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	27	X-2 貯法・保存条件	40
3) 初回通過効果の有無及びその割合	27	X-3 薬剤取扱い上の注意点	40
4) 代謝物の活性の有無及び比率	27	X-4 包装	40
5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	28	X-5 同一成分・同効薬	40
VII-6 排泄	28	1) 同一成分	40
1) 排泄部位	28	2) 同効薬	40
2) 排泄率	28	X-6 国際誕生年月日	40
3) 排泄速度	28	X-7 製造・輸入承認年月日及び承認番号	40
VII-7 透析等による除去率	29	X-8 薬価基準収載年月日	41
1) 腹膜透析	29	X-9 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	41
2) 血液透析	29	X-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	41
3) 直接血液灌流	29	X-11 再審査期間	41
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	30	X-12 長期投与の可否	41
VIII-1 警告内容とその理由	30	X-13 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	41
VIII-2 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	30	X-14 保険給付上の注意	41
VIII-3 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	30	XI. 文献	42
VIII-4 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	30	XI-1 引用文献	42
VIII-5 慎重投与内容とその理由	31	XI-2 その他の参考文献	43
VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	31	XII. 参考資料	44
VIII-7 相互作用	31	XIII. 備考	44
1) 併用禁忌とその理由	31		
2) 併用注意とその理由	31		
VIII-8 副作用	32		
1) 副作用の概要	32		
2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	33		
3) 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	35		
4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	35		
VIII-9 高齢者への投与	36		
VIII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	36		
VIII-11 小児等への投与	37		
VIII-12 臨床検査結果に及ぼす影響	37		
VIII-13 過量投与	37		
VIII-14 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	37		
VIII-15 その他の注意	37		
VIII-16 その他	37		
IX. 非臨床試験に関する項目	38		
IX-1 一般薬理	38		
IX-2 毒性	38		
1) 単回投与毒性試験	38		
2) 反復投与毒性試験	38		
3) 生殖発生毒性試験	38		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ドイル静注用 1 g/静注用 2 gは、日局アスポキシシリン水和物を含有する合成ペニシリン製剤である。

本剤は田辺製薬株式会社(現：田辺三菱製薬株式会社)において研究開発された合成ペニシリンで、ペニシリン母核の 6 位側鎖にN⁴-メチル-D-アスパラギニル基およびベンゼン環に水酸基を導入したアミノ酸型ペニシリン“アスポキシシリン”の注射用製剤である。

N⁴-メチル-D-アスパラギニル基を導入することにより、殺菌作用が溶菌的となり、またベンゼン環に水酸基を導入することにより体内動態(血中濃度、血中濃度半減期、体液・組織移行性等)が著しく改善され、その結果*in vivo*で優れた治療効果を発揮することが判明し、製品化するに至った。

1993年 6 月に再審査を申請し、1994年12月に再審査結果が通知された。また、2004年 9 月に再評価結果が公表され効能・効果が読み替えられた。(X. -10. 参照)

2006年 6 月に医療事故防止のため「ドイル注射用(1 g)」及び「ドイル注射用(2 g)」からそれぞれ「ドイル静注用 1 g」及び「ドイル静注用 2 g」に名称変更した。

なお、本剤は、2005年 3 月に田辺製薬株式会社(現：田辺三菱製薬株式会社)より承継し、2005年 6 月から販売を開始した。

2. 製品の特徴及び有用性

1) 高い臨床的ブレイクポイント¹⁾

- 呼吸器感染症(肺炎、慢性気道感染症)、敗血症におけるブレイクポイントは、それぞれ 4 μ g/mL、2 μ g/mL、2 μ g/mL。

2) 溶菌的なBactericidal action(*in vitro*)

- PBP-2に対する親和性が高く、PBP-1A・1Bs・3にもバランスの良い親和性を示すため溶菌的である。
- 血清蛋白結合率が低く、活性型が多い。

3) 優れた体内動態

- 高い血中濃度
- 長い血中濃度半減期
- 大きなAUC
- 良好な体液・組織への移行性

4) 優れた臨床効果

- 特に呼吸器系、耳鼻科、外科領域の感染症で高い有効性を発揮する。

5) 臨床検査値の変動を含む副作用は14,782例中466例(3.15%)であり、その主なものは、アレルギー症状、消化器症状、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇、好酸球増多等である。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名
 ドイル静注用 1 g
 ドイル静注用 2 g

2) 洋名
 DOYLE

3) 名称の由来

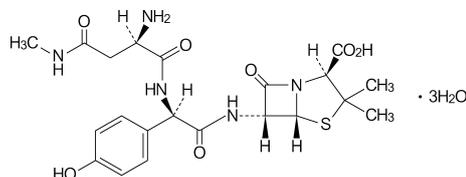
<ul style="list-style-type: none"> ・ ドイル 弩*射る (*大弓、石弓と言う意味がある) ・ 的を射る (マトライル) 	}	弓で射たドイルが病原菌に 的の中し殺菌・溶菌させると いう意味を込めている。
--	---	--

2. 一般名

1) 和名 (命名法)
 アスポキシシリン水和物 (JAN)

2) 洋名 (命名法)
 Aspoxicillin Hydrate (JAN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

1) 分子式
 $C_{21}H_{27}N_5O_7S \cdot 3H_2O$

2) 分子量
 547.58

5. 化学名 (命名法)

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Amino-3-methylcarbamoylpropanoylamino]-2-(4-hydroxyphenyl)acetylamino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylic acid trihydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ASPC (略号)
 TA-058 (日本) (治験番号)
 アスポキシシリン (別名)

Ⅱ. 名称に関する項目

7. CAS登録番号

63358-49-6 [Aspoxicillin, anhydrous]

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

なし

2. 物理化学的性質

1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

2) 溶解性

溶媒	本品 1 g を溶かすに要する溶媒量 (mL)	「日局」の溶解性の表現
<i>N, N</i> -ジメチルホルムアミド		溶けやすい
水	30~35	やや溶けにくい
アセトニトリル	10,000以上	ほとんど溶けない
メタノール	10,000以上	ほとんど溶けない
エタノール	10,000以上	ほとんど溶けない
アセトン	10,000以上	ほとんど溶けない
エーテル	10,000以上	ほとんど溶けない
クロロホルム	10,000以上	ほとんど溶けない

3) 吸湿性

吸湿性はほとんど示さない(90%RH 8日間保存で0.87%の重量増加)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

184℃付近から黄色に着色し、197℃前後より発泡し始め、以後徐々に褐変するが明瞭な融点ないし分解点は認められなかった。

5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}(-COO^-) = 2.72$

$pK_{a2}(-NH_3^+) = 6.92$

$pK_{a3}(\text{---}O^-) = 9.46$

6) 分配係数

アスポキシシリンの *n*-ブタノール・緩衝液間における分配係数(37℃)

水層のpH	みかけの分配係数 P_{app}^*
4.58	0.057
5.09	0.054
5.59	0.056
6.08	0.068
6.56	0.097
7.08	0.157
7.58	0.227
8.05	0.263

$* P_{app} = \frac{\text{抽出後 } n\text{-ブタノール層のASPC濃度} \times \text{抽出後 } n\text{-ブタノール層の容積}}{\text{抽出後水層のASPC濃度} \times \text{抽出後水層の容積}}$

7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +170° ~ +185° (脱水物に換算して0.2g、水20mL、100mm)
 pH : 本品1.0gを水50mLに溶かした液のpHは4.2~5.2である。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の各種条件下における安定性

1) 室温安定性

室温・密栓・散光下に27ヵ月保存した試料では、透過率にわずかに減少傾向を示したが、力価残存率(HPLC)は99%以上であり、外観、溶状、TLCによる類縁物質検討においても変化を認めなかった。

2) 熱安定性

40℃・密栓・暗所・6ヵ月並びに60℃・密栓・暗所・6ヵ月保存するとき、40℃では各試験に変化は認められなかったが、60℃では、外観がわずかに淡黄色に着色し特異臭がみられ溶状も淡黄色澄明となった。TLC、HPLCによる類縁物質検討でわずかに分解物が検出された。力価残存率(HPLC)は97%以上を示した。

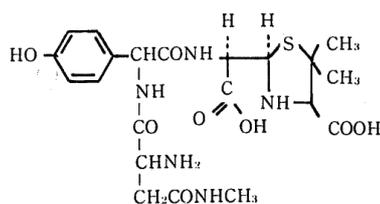
3) 加熱・加湿安定性

25℃・33%RHおよび75%RHならびに40℃・75%RHの暗所・開放状態で6ヵ月保存するとき、40℃・75%RHではTLC上に異種スポット1個がわずかに認められた。力価残存率(HPLC)は99%以上であった。

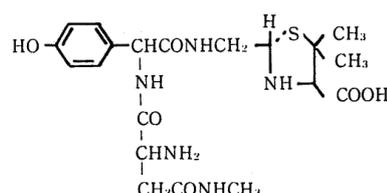
4) 光安定性

無色ガラス瓶(密栓)に入れ、10,000ルクス陽光下に6週間または太陽光線下に3週間曝光した試料はいずれも安定であった。力価残存率(HPLC)は99%以上であった。

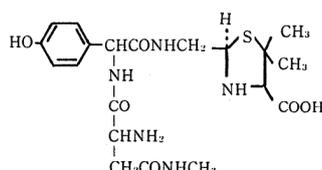
5) 加速変化試験による主な反応生成物



ASPC Penicilloic acid



ASPC 5-epi-Penicilloic acid



ASPC Penilloic acid

Ⅲ. 有効成分に関する項目

6) 溶液中での安定性試験成績

アスピキシリンの各種pH溶液における力価残存率(%)

pH \ 時間(hr)	2	4	5	8	15	24	48	72	分解速度定数 K・hr ⁻¹
2 (2.10)	85.8	—	67.7	53.2	31.0	—	—	—	0.0783
3 (2.95)	—	87.7	—	76.1	59.0	45.6	—	—	0.0331
4 (3.93)	—	—	—	94.1	—	83.6	70.0	59.9	0.00715
5 (4.87)	—	—	—	97.9	—	94.9	91.1	87.2	0.00186
5.5(5.44)	—	—	—	98.6	—	96.8	93.3	90.6	0.00137
6 (5.88)	—	—	—	98.0	—	95.7	92.4	87.5	0.00177
7 (6.94)	—	—	—	96.0	—	87.9	77.4	67.8	0.00540
7.2(7.16)	—	—	—	94.1	—	85.9	74.6	63.7	0.00615
8 (7.96)	—	—	—	92.6	—	81.3	65.7	53.0	0.00877
9 (8.88)	—	93.1	—	86.9	76.4	65.9	—	—	0.0174
10 (9.91)	86.9	—	70.3	56.5	32.3	—	—	—	0.0754

pH：()内の数字は実測値

緩衝液：pH 2～8 McIlvaine緩衝液

pH 9、10 Clark-Lubs緩衝液

イオン強度：0.6(塩化カリウムで調整)

温度：25℃

4. 有効成分の確認試験法

日局「アスピキシリン水和物」の確認試験に準ずる。

5. 有効成分の定量法

日局「アスピキシリン水和物」の定量法に準ずる。
(液体クロマトグラフィー)

IV. 製剤に関する項目(注射剤)

1. 剤形

1) 剤形の区別、規格及び性状

●ドイル静注用 1 g

剤形：注射剤(凍結乾燥品)

規格：1バイアル中に日局アスポキシシリン水和物 1 g(力価)を含有する。

性状：白色～微黄色の粉末又は塊

●ドイル静注用 2 g

剤形：注射剤(凍結乾燥品)

規格：1バイアル中に日局アスポキシシリン水和物 2 g(力価)を含有する。

性状：白色～微黄色の粉末又は塊

2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

外観：無色～微黄色澄明の液 [1 g(力価)/20mL 注射用水]

pH：6.8～7.8 [1 g(力価)/20mL 注射用水]

浸透圧比：約 0.9 [1 g(力価)/20mL 注射用水] [日局生理食塩液に対する比]

3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

●ドイル静注用 1 g

1 バイアル中に日局アスポキシシリン水和物 1 g(力価)を含有する。

●ドイル静注用 2 g

1 バイアル中に日局アスポキシシリン水和物 2 g(力価)を含有する。

2) 添加物

●ドイル静注用 1 g

添加物として塩化ナトリウム 50mg、水酸化ナトリウム 66mg、pH 調節剤(塩酸、水酸化ナトリウム)を含有する。

●ドイル静注用 2 g

添加物として塩化ナトリウム 100mg、水酸化ナトリウム 132mg、pH 調節剤(塩酸、水酸化ナトリウム)を含有する。

3. 注射剤の調製法

V. -2. -1)、V. -2. -3)-(2)、VIII. -14. 参照

IV. 製剤に関する項目(注射剤)

4. 製剤の各種条件下における安定性

1) 熱安定性

40℃、密栓、遮光下で6ヵ月保存したとき、力価残存率(HPLC)は平均92.7%と力価の低下がみられ、類縁物質も増加した。

また、60℃、密栓、遮光下で1ヵ月保存したとき、40℃、6ヵ月を上回る分解物が認められた。

2) 光安定性

25℃、密栓、1,000ルクス日光下で900時間曝光したとき、力価の低下は認められなかった。

● ドイル静注用 1g

バイアル品の安定性(長期保存試験)

ドイル静注用 1g(ガラスバイアルに充てんしたもの)について、安定性試験を行った。

その結果、力価試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

保 存 条 件	イニシャル	室温・遮光 2年
性 状	白色～微黄色の粉末又は塊であった	同左
確 認 試 験	規格に適合	同左
浸 透 圧 比	0.9	0.9
pH	7.27	7.26
純 度 試 験	規格に適合	同左
水 分	0.5%	0.5%
エンドトキシン試験	0.05EU/mg(力価)未満	同左
不溶性異物検査	不溶性異物を認めなかった	同左
不溶性微粒子試験	不溶性微粒子は限度内であり、規格に適合	同左
力 価 試 験※	100.3	97.9

※：表示力価に対する含有率(%)

IV. 製剤に関する項目(注射剤)

●ドイル静注用2g

バイアル品の安定性(長期保存試験)

ドイル静注用2g(ガラスバイアルに充てんしたもの)について、安定性試験を行った。

その結果、力価試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	室温・遮光 2年
性状	白色～微黄色の粉末又は塊であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
浸透圧比	0.9	0.9
pH	7.26	7.26
純度試験	規格に適合	同左
水分	0.7%	0.7%
エンドトキシン試験	0.05EU/mg(力価)未満	同左
不溶性異物検査	不溶性異物を認めなかった	同左
不溶性微粒子試験	不溶性微粒子は限度内であり、規格に適合	同左
力価試験※	100.3	98.1

※：表示力価に対する含有率(%)

5. 溶解後の安定性

ドイル濃度0.5～5%においては、室温下では溶解液が日局注射用水、日局生理食塩液又は5%日局ブドウ糖注射液の場合、6時間経過しても93.6%以上の力価残存率を示し、冷所(5℃)では24時間経過時点においても94.8%以上の力価残存率を示した。

一方、ドイル濃度10%～20%においては、室温下では3時間で90.0%以上、冷所では6時間で93.0%以上の力価残存率を示した。

室温下の安定性

保存条件	溶解液		日局注射用水		日局生理食塩液		5%日局ブドウ糖注射液	
	ドイル濃度	時間	力価残存率	外観	力価残存率	外観	力価残存率	外観
室温	0.5%	0	100.0%	無色澄明	100.0%	無色澄明	100.0%	無色澄明
		6	99.4%	無色澄明	100.4%	無色澄明	93.6%	無色澄明
		24	97.3%	無色澄明	97.2%	無色澄明	91.8%	無色澄明
	1%	0	100.0%	無色澄明	100.0%	無色澄明	100.0%	無色澄明
		6	100.5%	無色澄明	99.5%	無色澄明	94.6%	無色澄明
		24	96.8%	無色澄明	94.9%	無色澄明	86.1%	無色澄明
	5%	0	100.0%	無色澄明	100.0%	無色澄明	100.0%	無色澄明
		6	97.9%	無色澄明	98.4%	無色澄明	96.1%	微黄色澄明
		24	90.2%	淡黄色澄明	91.0%	淡黄褐色澄明	89.4%	淡黄色澄明
	10%	0	100.0%	無色澄明	100.0%	無色澄明	100.0%	無色澄明
		3	95.8%	無色澄明	97.6%	無色澄明	94.6%	無色澄明
		6	93.6%	淡黄色澄明	95.3%	淡黄色澄明	89.6%	淡黄色澄明
20%	0	100.0%	微黄色澄明	100.0%	微黄色澄明	100.0%	微黄色澄明	
	3	93.0%	微黄色澄明	93.9%	微黄色澄明	90.0%	微黄色澄明	
	6	87.2%	淡黄色澄明	86.5%	淡黄色澄明	80.2%	淡黄色澄明	

IV. 製剤に関する項目(注射剤)

冷所(5℃)での安定性

保存条件	溶解液		日局注射用水		日局生理食塩液		5%日局ブドウ糖注射液	
	ドイル濃度	時間	力価残存率	外観	力価残存率	外観	力価残存率	外観
5℃	0.5%	0	100.0%	無色澄明	100.0%	無色澄明	100.0%	無色澄明
		24	99.6%	無色澄明	99.5%	無色澄明	100.0%	無色澄明
		48	99.3%	無色澄明	99.1%	無色澄明	93.4%	無色澄明
		72	98.9%	無色澄明	98.5%	無色澄明	90.0%	無色澄明
	1%	0	100.0%	無色澄明	100.0%	無色澄明	100.0%	無色澄明
		24	99.4%	無色澄明	99.2%	無色澄明	97.0%	無色澄明
		48	99.0%	無色澄明	98.7%	無色澄明	91.8%	無色澄明
		72	98.4%	無色澄明	98.0%	無色澄明	87.7%	無色澄明
	5%	0	100.0%	無色澄明	100.0%	無色澄明	100.0%	無色澄明
		24	95.3%	無色澄明	97.1%	無色澄明	94.8%	無色澄明
		48	93.8%	無色澄明	92.9%	無色澄明	88.3%	無色澄明
		72	90.6%	無色澄明	92.1%	無色澄明	82.7%	無色澄明
	10%	0	100.0%	無色澄明	100.0%	無色澄明	100.0%	無色澄明
		6	95.8%	無色澄明	97.3%	無色澄明	96.7%	無色澄明
	24	90.1%	微黄色澄明	94.6%	微黄色澄明	88.5%	微黄色澄明	
		72	83.4%	淡黄色澄明	85.2%	淡黄色澄明	77.4%	淡黄色澄明

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

配合変化試験成績²⁾(1)、(2)参照

数種の組合せにおいて、力価の低下、および外観変化(白濁、着色など)が認められた。

pH変動試験値³⁾

製品名	一般名または成分 単位/容量	規格 pH域 *	試料 pH	1/10N HCl (A) 1/10N NaOH (B) mL	最終 pH または 変化点 pH	移動 指数	変化 所見	希釈試験 500mL				浸透 圧比 (約)
								0'	30'	1h	3h	
ドイル 静注用 1g	日局アスポキシリン 水和物 1g 日局注射用水10mL	6.8~ 7.8	7.33	(A) 10.0	6.18	1.15	—					2
				(B) 10.0	9.12	1.79	—					
ドイル 静注用 2g	日局アスポキシリン 水和物 2g 日局注射用水20mL	6.8~ 7.8	7.25	(A) 10.0	6.13	1.12	—					2
				(B) 10.0	9.02	1.77	—					

* 1g(力価)/20mL注射用水

IV. 製剤に関する項目(注射剤)

配合変化試験成績(1)

試験期間：1980年～1984年

分類	配合薬剤				配合法	配合変化						
	製品名	Lot No.	メーカー	容量		外観		pH		力価残存率(%)		
						配合直後	24時間後	配合直後	24時間後	配合直後	24時間後	
	日局生理食塩液	—	—	500mL	A(0.2)	無色澄明	無色澄明	6.82	6.80	100.0	97.1	
	日局生理食塩液	—	—	500mL	A(1)	無色澄明	無色澄明	6.86	6.84	100.0	97.8	
	日局生理食塩液	—	—	500mL	A(5)	無色澄明	淡黄褐色澄明	6.92	6.87	100.0	91.0	
	日局生理食塩液	84D26	扶桑	100mL	B	無色澄明	無色澄明	7.15	7.18	100.0	98.3	
	日局注射用水	—	—	200mL	A(0.5)	無色澄明	無色澄明	7.12	7.04	100.0	97.5	
	日局注射用水	—	—	100mL	A(1)	無色澄明	無色澄明	7.13	7.05	100.0	96.3	
	日局注射用水	—	—	100mL	A(5)	無色澄明	淡黄色澄明	7.01	6.94	100.0	90.2	
	糖 質 剤	5%日局ブドウ糖 注射液	8L911	大塚	20mL	A(0.2)	無色澄明	無色澄明	6.60	6.25	100.0	96.3
A(1)						無色澄明	無色澄明	6.92	6.45	100.0	93.5	
A(5)						無色澄明	淡黄色澄明	7.01	6.59	100.0	89.4	
マルトスー10		9F870	大塚	500mL	A(0.2)	無色澄明	無色澄明	6.64	6.22	100.0	61.8	
					A(1)	無色澄明	無色澄明	7.02	6.54	100.0	60.9	
					A(5)	無色澄明	淡黄色澄明	7.13	6.64	100.0	57.5	
キリット注5%		1E852	大塚	300mL	A(0.2)	無色澄明	無色澄明	7.15	7.07	100.0	89.4	
					A(1)	無色澄明	無色澄明	7.15	7.09	100.0	77.0	
					A(5)	無色澄明	微黄色澄明	7.21	7.09	100.0	67.3	
フルクトン注		3K84	大塚	20w/v% 20mL	B	無色澄明	無色澄明	7.08	7.05	100.0	91.1	
電 解 質 剤		フィジオゾール 3号	857RH	大塚	500mL	A(0.2)	無色澄明	無色澄明	4.40	4.34	100.0	96.1
						A(1)	無色澄明	無色澄明	6.36	5.70	100.0	82.9
	A(5)					無色澄明	淡黄色澄明	6.83	6.13	100.0	86.0	
	ラクテック注	K9J88	大塚	500mL	A(0.2)	無色澄明	無色澄明	6.78	6.66	100.0	95.3	
					A(1)	無色澄明	微黄褐色澄明	6.84	6.76	100.0	96.4	
					A(5)	無色澄明	淡黄褐色澄明	6.93	6.81	100.0	86.7	
	アスパラK注射液	42011	田辺	1,712mg 10mL	B	無色澄明	無色澄明	7.16	7.13	100.0	97.7	
	塩化カルシウム 注射液	3F94	大塚	2w/v% 20mL	B	無色澄明	無色澄明	7.11	7.01	100.0	93.9	

配合法の区分

- A(0.2)：配合輸液に本剤を溶解、本剤の濃度を0.2%とした。
- A(0.5)：配合輸液に本剤を溶解、本剤の濃度を0.5%とした。
- A(1)：配合輸液に本剤を溶解、本剤の濃度を1.0%とした。
- A(5)：配合輸液に本剤を溶解、本剤の濃度を5.0%とした。
- B：本剤1g(力価)に生理食塩液100mLを加え溶解後、この液に配合薬剤1管(*粉末の時は所定の溶解を行なう)を加えた。(本剤の濃度約1%)

IV. 製剤に関する項目(注射剤)

配合変化試験成績(2)

試験期間：1980年～1984年

分類	配合薬剤				配合法	配合変化					
	製品名	Lot No.	メーカー	容量		外観		pH		力価残存率(%)	
						配合直後	24時間後	配合直後	24時間後	配合直後	24時間後
ビタミン剤	ビーシックス注「フソー」	81614	扶桑	10mg 1mL	B	無色澄明	無色澄明	7.09	7.04	100.0	97.8
	チョコラA注	4101	エーザイ	5万単位 1mL	B	微黄色	微黄色	7.13	7.07	100.0	96.9
	ピタメジン静注用	X240	三共	*D. W. 20mL	B	淡紅色澄明	淡紅色澄明	6.57	6.52	100.0	94.9
	ピタシミン注射液	S650	武田	100mg 1mL	B	無色澄明	無色澄明	7.13	7.00	100.0	92.0
	アリナミンF25注	S378	武田	25mg 1mL	B	無色澄明	無色澄明	7.03	6.84	100.0	85.9
止血剤	アドナ(AC-17)注射液	45011	田辺	10mg 2mL	B	淡橙黄色澄明	淡橙黄色澄明	7.09	7.06	100.0	97.8
強心剤	ジゴシン注	B3H01	中外	0.25mg 1mL	B	無色澄明	無色澄明	7.13	7.09	100.0	95.9
	プロタノールL注	3743Z	日研化学	0.2mg 1mL	B	無色澄明	無色澄明	7.13	7.12	100.0	96.6
抗凝固剤	ヘパリンナトリウム注射液	4027	持田	5千単位 5mL	B	無色澄明	無色澄明	7.12	7.09	100.0	93.3
冠拡張剤	ペルサンチン注射液	XB83	日本ベーリンガー	10mg 2mL	B	結晶析出	結晶析出	7.05	6.99	100.0	97.3
抗不整脈剤	カルピスケン注射液	009A3	アルフレッサ	0.2mg 1mL	B	無色澄明	無色澄明	7.10	7.07	100.0	96.4
麻酔剤	ラボナール	43001	田辺	*D. W. 12mL	B	白色結晶析出	白色結晶析出	8.62	8.60	100.0	87.7
腫瘍性抗悪性剤	フトラフル注	3C80	大鵬	400mg 10mL	B	無色澄明	微黄色澄明	8.90	8.73	100.0	80.5
気道粘液溶解剤	ビスルボン注射液	ZC73	日本ベーリンガー	4mg 2mL	B	白濁	白濁	7.08	7.03	100.0	97.0

配合法の区分

- A(0.2)：配合輸液に本剤を溶解、本剤の濃度を0.2%とした。
- A(0.5)：配合輸液に本剤を溶解、本剤の濃度を0.5%とした。
- A(1)：配合輸液に本剤を溶解、本剤の濃度を1.0%とした。
- A(5)：配合輸液に本剤を溶解、本剤の濃度を5.0%とした。
- B：本剤1g(力価)に生理食塩液100mLを加え溶解後、この液に配合薬剤1管(*粉末の時は所定の溶解を行なう)を加えた。(本剤の濃度約1%)

IV. 製剤に関する項目(注射剤)

7. 電解質の濃度	Na : 2.5mEq/g
8. 混入する可能性のある夾雑物	副生成物として、ASPC Penicilloic acid、ASPC DimerおよびASPC Penicilloateが認められている。
9. 生物学的試験法	本剤の力価は円筒平板法にて試験菌として <i>E. coli</i> ATCC27166を用い、力価を測定する。
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	1) ニンヒドリン試液を用いた呈色反応 2) 紫外可視吸光度測定法 3) 炎色反応試験法(1) 金属塩の呈色反応
11. 製剤中の有効成分の定量法	局外規第四部「注射用アスポキシシリン」の力価試験(2)に準ずる。 (液体クロマトグラフィー)
12. 力価	本剤の力価は、アスポキシシリン(C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₇ S)としての量を質量(力価)で示す。
13. 容器の材質	瓶 : 無色透明のガラスバイアル ゴム栓 : 塩素化ブチルゴム キャップ : ポリプロピレン、アルミニウム
14. その他	なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<適応菌種>

本剤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、インフルエンザ菌、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、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、中耳炎、副鼻腔炎、顎炎

2. 用法及び用量

1) 用法及び用量

アスポキシシリンとして、通常成人には1日2～4g(力価)を、小児には1日40～80mg(力価)/kgを2～4回に分けて静脈内注射又は、点滴静注する。

難治性・重症感染症には症状に応じて、成人は1日8g(力価)、小児では1日160mg(力価)/kgまで増量して点滴静注する。

静脈内注射の際には、通常本剤1g(力価)当たり日本薬局方注射用水、日本薬局方生理食塩液又は日本薬局方ブドウ糖注射液20mLに溶解し緩徐に注射する。

点滴静注の際には、通常日本薬局方生理食塩液、日本薬局方ブドウ糖注射液又は補液に溶解し、通常成人には1～2時間、小児では30分～1時間で投与する。

2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

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。

3) 用法に関する事項

(1) 投与ルートとその理由

静脈内注射又は、点滴静注する。

理由：本剤の動物での筋肉組織に対する局所刺激性あるいは溶血性試験などを実施したが、特記すべき異常所見は認められていない。しかし筋肉内注射は幼小児の大腿四頭筋拘縮症あるいは成人での三角筋拘縮症を発生することが知られており、また実際に筋肉内投与する頻度が低いことなどにより、本剤の臨床検討は少数の筋注例を除き、大多数が静脈内注射で行われた。

(2) 希釈又は溶解方法

<注射液の調製法>

点滴静注を行う場合、注射用水を用いると溶液が等張とならないため用いないこと。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

1) 臨床効果

一般臨床試験及び3種の比較対照試験(呼吸器感染症、術後創感染、化膿性中耳炎)が全国450施設で実施された。総症例2,310例中、効果判定が行われ、かつ、本剤の承認適応症のうち、原因菌の明らかな症例に対する臨床効果は以下のとおりである。

- 1) 敗血症、感染性心内膜炎：ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌、大腸菌等による敗血症、感染性心内膜炎に対する有効率は61.5% (16/26)であった。
- 2) 外科・整形外科感染症：ブドウ球菌属、レンサ球菌属、大腸菌、バクテロイデス属等による外傷・手術創等の表在性二次感染に対する有効率は81.4% (70/86)であった。
- 3) 呼吸器感染症：ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌、インフルエンザ菌等による呼吸器感染症(咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、慢性気管支炎、気管支拡張症の感染時、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎、肺化膿症)に対する有効率は83.4% (373/447)であった。
- 4) 肝・胆道感染症：レンサ球菌属、腸球菌、大腸菌等による胆嚢炎、胆管炎に対する有効率は80.0% (24/30)であった。
- 5) 腹膜炎：レンサ球菌属、腸球菌、大腸菌、バクテロイデス属等による腹膜炎に対する有効率は90.0% (18/20)であった。
- 6) 中耳炎、副鼻腔炎：ブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌、肺炎球菌、大腸菌、インフルエンザ菌等による中耳炎、副鼻腔炎に対する有効率は63.6% (117/184)であった。
- 7) 顎炎：ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、インフルエンザ菌による顎炎に対する有効率は90.0% (18/20)であった。

一般臨床試験⁴⁾

施設数：252施設

投与総症例：1,991例(臨床効果検討症例1,845例)

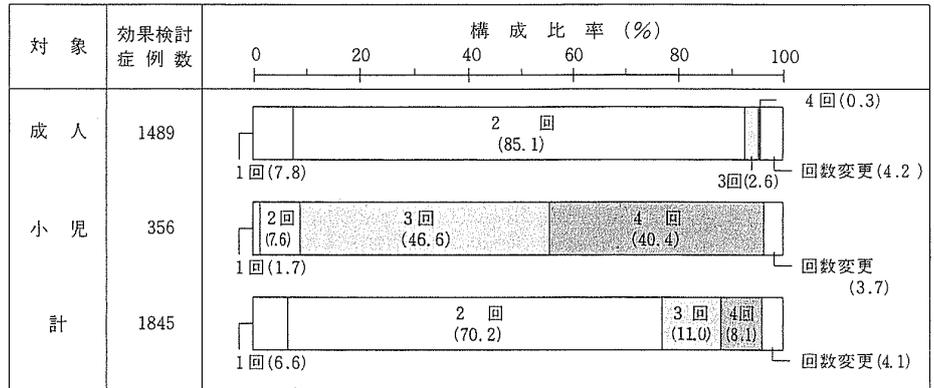
成人：1,489例、小児：356例

年齢：1ヵ月～96歳

性別：男性1,044例・女性801例

V. 治療に関する項目

1日投与回数別症例分布



原因菌別臨床効果

	臨床効果 (%)	原因菌検出数	菌種	消長の明らかな菌数	菌消失率 (%)
グラム陽性菌	74.2	173/233	ブドウ球菌属	159/205	77.6
	92.4	170/184	連鎖球菌属	152/160	95.0
	65.0	78/120	腸球菌	94/114	82.5
	85.7	48/56	肺炎球菌	45/48	93.8
グラム陰性菌	82.1	239/291	大腸菌	214/267	80.1
	86.8	132/152	インフルエンザ菌	126/141	89.4
	91.7	22/24	バクテロイデス菌	18/21	85.7
合計	81.3	862/1060	合計	808/956	84.5

疾患群別臨床成績

効果判定可能症例の有効率 (%)	有効例症例数	疾患名	有効例症例数	原因菌の明らかな症例の有効率 (%)
53.8	28/52	敗血症	9/14	64.3
52.9	9/17	感染性心内膜炎	7/12	58.3
85.7	24/28	外傷・手術などの表在性二次感染	20/24	83.3
96.0	166/173	咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎	118/121	97.5
68.4	39/57	慢性気管支炎	27/39	69.2
65.0	15/23	気管支拡張症の感染時	12/17	70.6
76.7	23/30	慢性呼吸器疾患の二次感染	16/21	76.2
82.6	329/398	肺炎・肺化膿症	157/194	80.9
81.3	39/48	胆のう炎・胆管炎	24/30	80.0
87.5	56/64	腹膜炎	38/44	86.4
61.2	30/49	中耳炎	26/44	59.1
59.4	38/64	副鼻腔炎	36/59	61.0
90.0	36/40	顎炎	18/20	90.0
79.8	832/1043	合計	508/639	79.5

V. 治療に関する項目

2) 臨床薬理試験：忍容性試験

健常成人男子 8 名に、本剤を 1g × 1 回/日 × 2 日、1g × 2 回/日 × 3 日、1g × 2 回/日 × 5 日のように投与量、投与回数を段階的に増やし、各段階における自覚所見、理学検査、血液検査、血液生化学検査、尿検査等々の諸検査資料を検討した結果、いずれの検査においても異常が認められなかった。⁵⁾

3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

4) 検証的試験

(1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

(2) 比較試験

	呼吸器感染症 ⁶⁾	術後創感染 ⁷⁾	化膿性中耳炎 ⁸⁾
対象疾患	細菌性肺炎、肺化膿症および慢性呼吸器感染症	術後創感染	急性化膿性中耳炎、慢性化膿性中耳炎の急性増悪症、慢性化膿性中耳炎
検討薬剤ならびに比較方法	ASPC2g(力価)バイアル、PIPC2g(力価)バイアルの各投与群における群間比較(二重盲検法)	ASPC2g(力価)バイアル、SBPC2g(力価)バイアルの各投与群における群間比較(Well controlled study)	ASPC1g(力価)バイアル、SBPC1g(力価)バイアルの各投与群における群間比較(Well controlled study)
用法・用量	投与量・投与方法:1回2g(力価)1日2回、約1時間で点滴静注。投与期間:14日間連続投与。	投与量・投与方法:1回2g(力価)1日2回、約30分で点滴静注。投与期間:7日間連続投与。	投与量・投与方法:1回1g(力価)1日2回、静注。投与期間:原則として7日間連続投与。

(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

5) 治療的使用

(1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

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

ピペラシリンナトリウム、アンピシリンナトリウム等

2. 薬理作用

1) 作用部位・作用機序

作用部位：細菌の細胞壁

作用機序：細菌細胞壁の合成を阻害することにより抗菌作用を現わす。本剤は、ペニシリン結合性蛋白(PBPs) 2、1A、1Bs、3にバランスよく結合し、強いペプチドグリカン架橋形成阻害作用を示す。^{9,10)}

①効果は殺菌的か静菌的か

殺菌的な作用を示す。

②抗菌力・抗菌スペクトル

標準菌株に対する最小発育阻止濃度(MIC、 μ g/mL)

好気性菌¹¹⁾

試験菌		ASPC
グラム陽性菌	<i>S. aureus</i> 209-P JC-1	0.78
	<i>S. aureus</i> Smith	1.56
	<i>S. aureus</i> Terajima	3.13
	<i>S. aureus</i> Neumann	1.56
	<i>S. aureus</i> E-46	1.56
	<i>S. aureus</i> No. 80(PC-R)	12.5
	<i>S. epidermidis</i>	3.13
	<i>S. pyogenes</i> S-23	0.1
	<i>S. pyogenes</i> Cook	0.2
	<i>E. faecalis</i>	6.25
	<i>S. viridans</i>	6.25
	<i>S. pneumoniae</i> type I	0.05
	<i>S. pneumoniae</i> type II	0.1
<i>S. pneumoniae</i> type III	0.1	
グラム陰性菌	<i>E. coli</i> NIH J JC-2	3.13
	<i>E. coli</i> NIH	3.13

嫌気性菌¹²⁾

試験菌		ASPC
グラム陽性菌	<i>B. melaninogenicus ss. melaninogenicus</i> GAI-0410	0.2
	<i>B. melaninogenicus ss. melaninogenicus</i> GAI-0411	0.1
	<i>B. asaccharolyticus</i> GAI-0413	0.2
	<i>B. asaccharolyticus</i> GAI-0414	≤ 0.025
	<i>B. melaninogenicus ss. intermedius</i> GAI-0416	≤ 0.025
	<i>B. fragilis</i> ATCC25285	12.5
	<i>B. fragilis</i> GAI-0492	100
	<i>B. fragilis</i> GAI-1859	12.5
	<i>B. vulgatus</i> ATCC29327	0.39
	<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL-3304	12.5
	<i>B. disiens</i> GAI-2899	12.5
	<i>B. bivius</i> GAI-2828	0.2

VI. 薬効薬理に関する項目

③標準菌株に対するMICとMBC ($\mu\text{g/mL}$)¹³⁾

試験菌	接種菌量 (CFU/mL)	ASPC	
		MIC	MBC
<i>S. aureus</i> 209P JC-1	10^4	3.13	3.13
	10^5	3.13	3.13
	10^6	3.13	3.13
	10^7	3.13	3.13
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	10^4	3.13	3.13
	10^5	3.13	3.13
	10^6	6.25	6.25
	10^7	6.25	6.25
<i>S. typhimurium</i>	10^4	0.78	0.78
	10^5	0.78	0.78
	10^6	1.56	1.56
	10^7	1.56	1.56
<i>K. pneumoniae</i> PCI-602	10^4	100	100
	10^5	200	400
	10^6	>400	>400
	10^7	>400	>400
<i>P. mirabilis</i> TU-1698	10^4	≤ 0.2	≤ 0.2
	10^5	≤ 0.2	≤ 0.2
	10^6	≤ 0.2	≤ 0.2
	10^7	25	25
<i>M. morgani</i> Kono	10^4	400	400
	10^5	400	400
	10^6	>400	>400
	10^7	>400	>400
<i>S. marcescens</i> 7006	10^4	3.13	3.13
	10^5	3.13	3.13
	10^6	6.25	6.25
	10^7	6.25	12.5
<i>P. aeruginosa</i> No. 12	10^4	3.13	6.25
	10^5	3.13	6.25
	10^6	50	100
	10^7	>400	>400

S. typhimurium, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *M. morgani*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*は、承認外菌種。

④臨床分離株に対する感受性分布⁴⁾

菌名	株数	MIC ($\mu\text{g/mL}$) <累積百分率 (%) を示す>											
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
グラム陽性菌	<i>Staphylococcus aureus</i>	968	1.6	2.4	4.1	14.6	42.1	75.0	87.0	91.8	95.6	98.0	100
	<i>S. epidermidis</i>	213	4.7	13.2	29.1	48.4	64.3	76.1	84.0	91.1	93.4	93.9	100
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	148	98.0	100									
	<i>S. pneumoniae</i>	113	95.6	97.4	99.1	100							
	<i>Enterococcus spp.</i>	278	1.1	1.4	2.9	21.6	59.4	88.5	91.7	93.2	94.2	95.3	100
グラム陰性菌	<i>E. coli</i>	1511	1.0	2.7	13.9	37.7	52.6	55.7	56.6	57.8	59.2	61.6	100
	<i>H. influenzae</i>	312	77.2	87.2	88.1	89.4	90.1	93.0	96.5	97.8	99.4		100
	<i>Bacteroides fragilis</i>	119		1.0		2.5	9.2	31.1	70.6	78.2	79.8	87.4	100

VI. 薬効薬理に関する項目

⑤ β-ラクタマーゼに対する安定性¹⁴⁾

ドイルは、他のペニシリン系抗生物質と同様ペニシリナーゼ(PCase)に対して不安定であり、*P. vulgaris* GN7919および*B. cepacia* GN11164のセフロキシマーゼ(CXase)によってPIPCとほぼ同程度に加水分解されたが、*B. fragilis* GN11478のCXaseおよび各種の菌株が産出するセファロスポリナーゼ(CSase)には安定であった。

酸素産出菌株	β-ラクタマーゼの種類	比活性* ^a	相対的加水分解速度* ^b					
			PCG	CER	ドイル	ABPC	PIPC	CBPC
<i>E. coli</i> W3630 Rms 212 ⁺	PCase type I	1.8	100	130	131	127	89	11
<i>E. coli</i> W3630 Rms 213 ⁺	PCase type II	0.18	100	263	453	755	118	60
<i>E. coli</i> W3630 Rte 16 ⁺	PCase type III	186	100	23	93	147	90	54
<i>E. coli</i> X1037 Rms 433 ⁺	PCase type IV	797	100	20	54	63	10	110
<i>P. vulgaris</i> GN 7919	CXase	11.2	20	100	11	43	25	<1
<i>B. cepacia</i> GN 11164	CXase	15.5	124	100	25	145	14	39
<i>B. fragilis</i> GN 11478	CXase	3.6	4.9	100	<1	<1	<1	<1
<i>E. cloacae</i> GN 7471	CSase	7.8	10	100	<1	<1	<1	<1
<i>E. coli</i> GN 5482	CSase	0.24	52	100	<1	<1	<1	<1
<i>P. aeruginosa</i> GN 10362	CSase	3.6	24	100	<1	<1	<1	<1
<i>M. morgani</i> GN 5407	CSase	9.6	98	100	<1	<1	<1	<1
<i>P. retgeri</i> GN 4430	CSase	20.6	5	100	32	<1	<1	<1
<i>S. marcescens</i> GN 10857	CSase	14.6	5	100	<1	<1	<1	<1

* a : 蛋白質1mgあたりの酵素活性単位。

* b : PCaseによる各基質(100 μM)の加水分解速度はPCGの加水分解速度を100とした相対値で表わした。CXaseとCSaseによる各基質(100 μM)の加水分解速度はCERの加水分解速度を100とした相対値で表わした。

P. vulgaris, *B. cepacia*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *M. morgani*, *P. retgeri*, *S. marcescens*は承認外菌種。

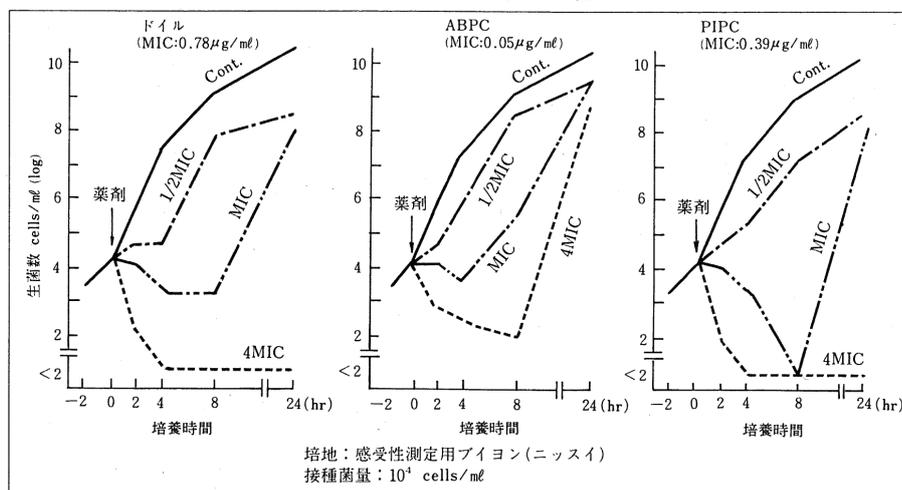
2) 薬効を裏付ける試験成績

① 細菌の増殖曲線に及ぼす影響

・ *S. aureus* Smith株¹⁴⁾

本剤は4 MICで24時間まで細菌の再増殖を抑え、ABPCより優れた殺菌作用がみられた。

S. aureus Smith株に対する殺菌力

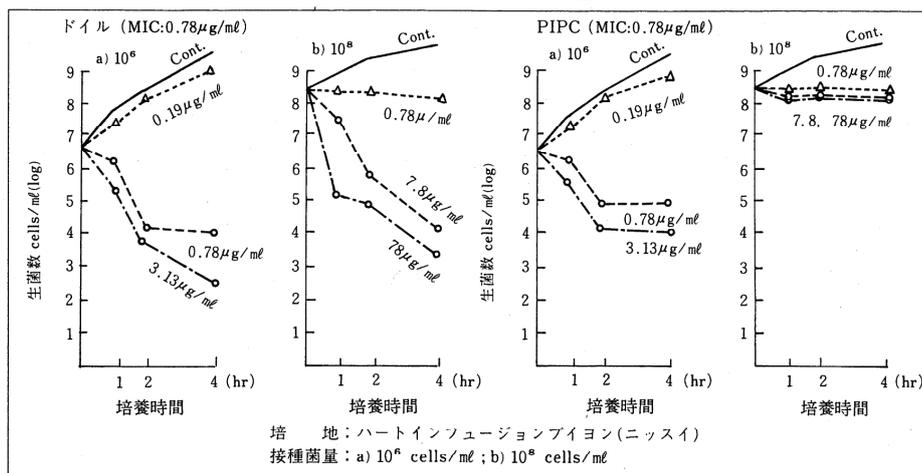


VI. 薬効薬理に関する項目

・ *E. coli* KC-14株¹¹⁾

本剤は 10^6 cells/mL接種で4 MICで殺菌作用を示し、 10^8 cells/mLでも10MICで殺菌作用を示した。一方、PIPCは 10^6 cells/mL接種では殺菌作用を示したが、 10^8 cells/mLでは静菌作用しか示さなかった。即ち、本剤は接種菌量($10^6 \sim 10^8$ cells/mL)の影響を受けない。

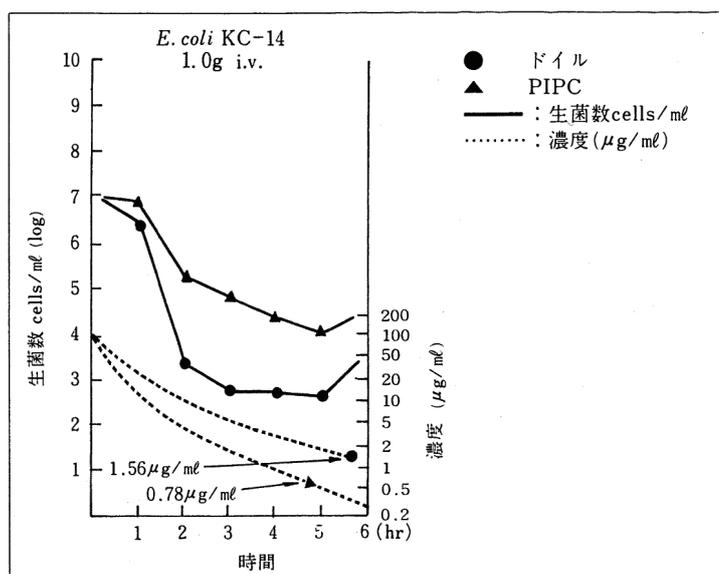
E. coli KC-14に対する殺菌力



② ヒト血中濃度の消長に合わせたモデルにおける殺菌作用¹⁵⁾

液体培地中に大腸菌 (*E. coli* KC-14 10^7 cells/mL) を接種し、培地中のドイルおよびPIPCの濃度をヒト1g静注した時の血中での消長に合わせて変化させ菌数の変化を観察した。生体内での高い血中濃度に加え、特異な強い殺菌作用を有するドイルは、MICにおいて $1.56 \mu\text{g/mL}$ と、PIPC ($0.78 \mu\text{g/mL}$) より劣っているにもかかわらず、PIPCより優れた抗菌作用(菌数の減少)を示した。

試験管内ヒト血中濃度における殺菌力



VI. 薬効薬理に関する項目

③感染治療効果^{14, 16, 17)}

マウス実験感染症において、本剤の治療効果(ED₅₀)を検討した結果、*in vitro*の抗菌力から予想されるより優れた治療効果が*in vivo*で認められた。

マウス感染治療効果

試験菌	攻撃菌量 (cells/マウス)	ムチン	薬剤	投与 ルート	MIC (μg/mL)		ED ₅₀ (mg/kg)
					10 ⁸	10 ⁶	
<i>S. aureus</i> Smith	2.0 × 10 ⁶	5%	ASPC	i. m.		0.78	3.7
			ABPC			0.05	3.6
			PIPC			0.39	4.8
	1.0 × 10 ³	5%	ASPC	i. m.		1.56	4.6
			ABPC			<0.19	0.1
			CBPC			0.39	18.7
<i>S. hemolyticus</i> TU-601	1.4 × 10 ⁵	5%	ASPC	i. m.		0.05	10.8
			ABPC			0.01	11.9
			CBPC			0.19	86.1
<i>S. pneumoniae</i> type I	2.1 × 10 ²	5%	ASPC	i. m.		0.02	43.1
			ABPC			0.02	29.0
			CBPC			0.39	>400
<i>E. coli</i> ML-4707	9.0 × 10 ⁶	—	ASPC	i. m.		1.56	44.7
			ABPC			1.56	57.2
			PIPC			0.39	147.8
<i>E. coli</i> C-11	1.0 × 10 ⁶	5%	ASPC	s. c.		0.78	3.85
			ABPC			0.78	7.7
			CBPC			1.56	39.0
			AMPC			1.56	9.75
			PIPC			25	19.5
			PIPC			25	19.5
	4.0 × 10 ² シクロホス ファミド処理	5%	ASPC	s. c.		0.78	1.96
			ABPC			0.78	7.81
			CBPC			1.56	24.81
PIPC	25	12.40					

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

感染部位、起炎菌の感受性により異なる。

2) 最高血中濃度到達時間

①健康成人に1gおよび2gを単回投与した結果、最高血中濃度は投与直後であった。¹⁸⁾

②健康成人に1g、2gおよび4gを1時間、1gを2時間かけて点滴静注した結果、いずれの場合でも最高血中濃度は点滴終了時であった。¹⁸⁾

3) 通常用量での血中濃度

1) 測定法¹⁹⁾

血清を用いbioassay法で測定する。

2) 血中濃度の推移¹⁸⁾

①健康成人における検討

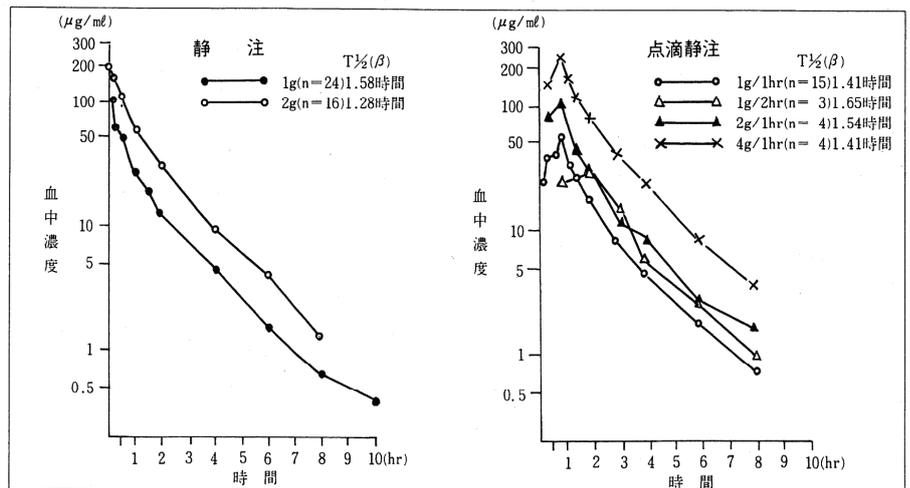
(1) 静脈内投与

ドイル1g、2gを1回静脈内投与したときの血中濃度推移は下図のとおりで血中半減期は1g投与で約1.6時間であった。

(2) 点滴静脈内投与

ドイル1g、2gおよび4gを1時間、1gを2時間かけて点滴静脈内投与したときの血中濃度推移は、下図のとおりであった。

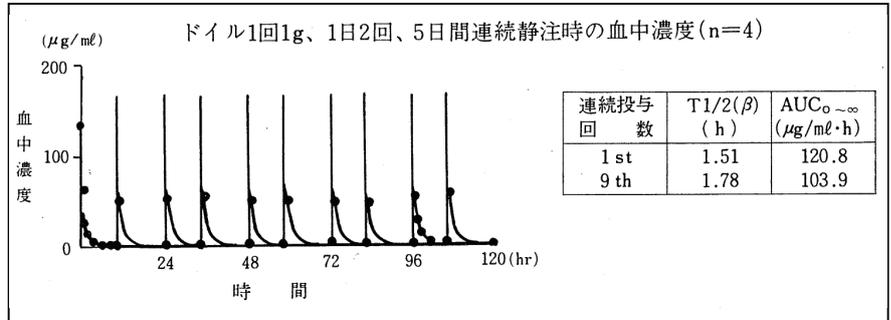
健康成人におけるドイル静注時または点滴静注時の血中濃度



VII. 薬物動態に関する項目

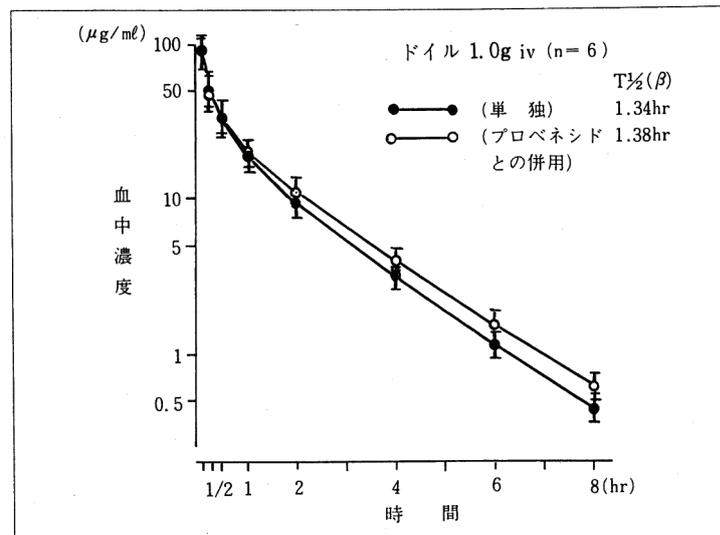
(3) 連続投与時における血中濃度¹⁸⁾

健康成人 1 回 1 g、12 時間毎に 10 回連続投与して検討した結果、蓄積性は認められなかった。



(4) プロベネシドの血中濃度に及ぼす影響²⁰⁾

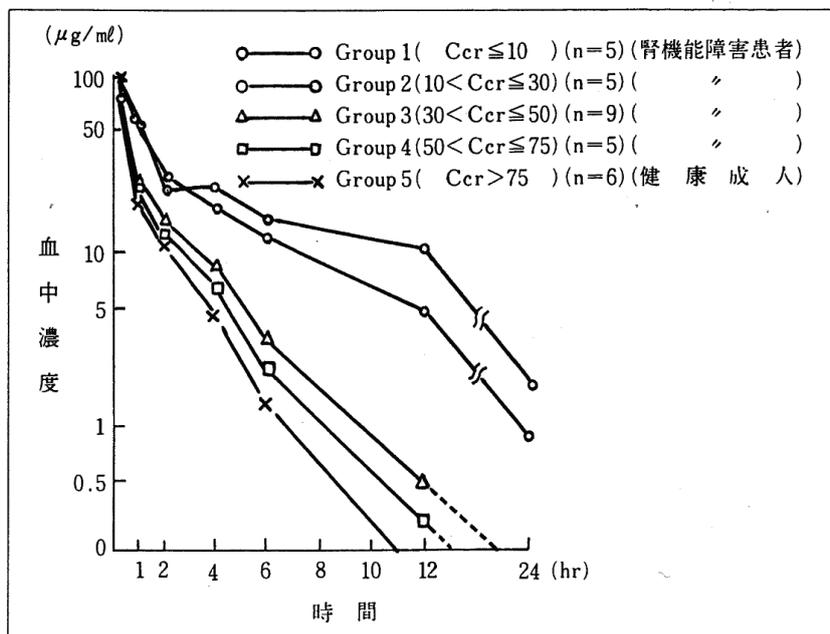
本剤はプロベネシド併用の有無にかかわらず、ほぼ類似した血中濃度推移を示し、本剤の腎排泄機序は糸球体濾過が主体となることが示唆された。



② 腎機能障害患者における血中濃度²¹⁾

クレアチニンクリアランスを指標に腎機能の障害の程度を 4 群にわけ、ドイル 1 g 静注時の血中濃度推移を示した。健康人に比較し、腎障害が高度になるにしたがい最高血中濃度は高くなり血中半減期は延長した。

VII. 薬物動態に関する項目



Group	例数	Ccr (mL/min)	T _{1/2(β)} (hr)	AUC (hr · μg/mL)
1	5	3.8 ± 1.7	7.2 ± 4.0	446.0 ± 154.4
2	5	22.5 ± 8.2	4.0 ± 1.6	326.5 ± 94.8
3	9	44.1 ± 4.3	2.2 ± 1.0	145.6 ± 35.3
4	5	63.3 ± 4.1	2.3 ± 1.0	124.5 ± 45.5
5	6	98.8 ± 18.9	1.5 ± 0.2	99.5 ± 9.5

③腎機能正常小児患者²²⁾

(1) 静脈内投与

ドイル10mg/kg、20mg/kg、40mg/kgを静注したときの血中濃度推移は、次頁の図のとおりであった。

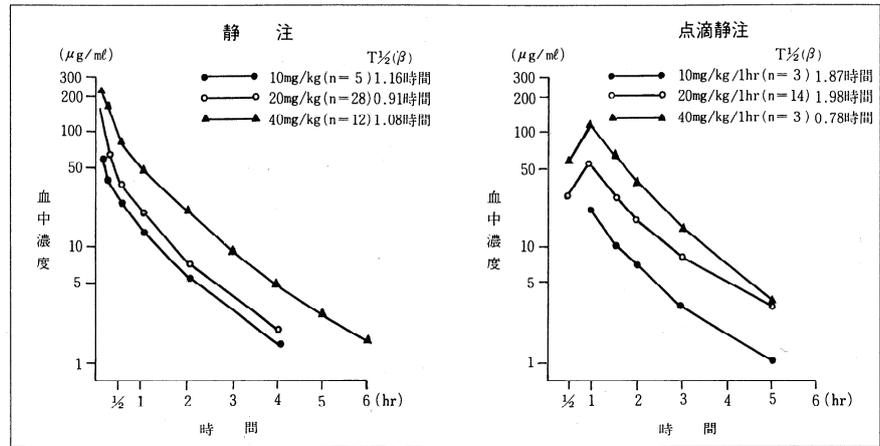
また半減期は、0.9～1.2時間と成人に比較しやや短かった。

(2) 点滴静脈内投与

ドイル10mg/kg、20mg/kg、40mg/kgを1時間点滴静注したときの血中濃度推移は、次頁の図のとおりであった。

VII. 薬物動態に関する項目

小児におけるドイル静注時または点滴静注時の血中濃度



4) 中毒症状を発現する
血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

1) 吸収速度定数

該当しない

2) バイオアベイラビリティ

健康成人についてTwo-compartment modelを用い、非線形最小二乗法プログラムNONLINを用いてCurve fittingを行い各パラメータを算出した。¹⁸⁾

Drug	Route	Dose (g)	A ($\mu\text{g/mL}$)	B ($\mu\text{g/mL}$)	α (hr^{-1})	β (hr^{-1})	$T_{1/2(\beta)}$ (hrs.)	$\text{AUC}_{0\sim\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
ASPC (1st)	i. v.	1	132.0	33.0	2.69	0.46	1.51	120.8
ASPC (9th)	i. v.	1	94.6	17.6	1.61	0.39	1.78	103.9

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) 血漿蛋白結合率

8.4% (遠心限外濾過法)²³⁾

3. 吸収

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分布

1) 血液-脳関門通過性

Ⅶ. - 4. -4) 参照

2) 胎児への移行性

1 g 静注したときの母体血、臍帯血、羊水中濃度は次の通りであった。²⁴⁾

組織液	組織液中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)					
	~0.5	~1	~1.5	~3	~5	~10時間
母体血	23.0 (n=2)	34.5 (n=2)	21.0 (n=3)	7.4 (n=2)	2.1 (n=1)	0.2 (n=1)
臍帯血	7.8 (n=2)	10.5 (n=2)	8.9 (n=3)	6.7 (n=2)	3.1 (n=1)	0.85 (n=1)
羊水	2.2 (n=2)	16.6 (n=2)	2.5 (n=2)	4.4 (n=1)	9.0 (n=1)	4.2 (n=1)

3) 乳汁中への移行性

授乳中の婦人にドイル 1 g (力価) を静脈内投与したときの母乳中濃度は、投与後 2 時間で 0.3~0.61 $\mu\text{g/mL}$ であった。²⁴⁾

4) 髄液への移行性

小児の化膿性髄膜炎患者にドイル 40mg/kg 投与 1 時間後の髄液中濃度は 5.2~8.1 $\mu\text{g/mL}$ であった。²⁵⁾

(髄膜炎：承認効能・効果外)

5) その他の組織への移行性

下記の体液・組織への移行性が認められている。

胆汁及び胆嚢組織^{26, 27)}、喀痰中^{28, 29)}、胸水中³⁰⁾、浸出液中³¹⁾、腹水中^{27, 31, 32)}、虫垂組織²⁶⁾、皮膚組織³³⁾、耳漏中³⁴⁾、上顎洞粘膜³⁵⁾、口腔組織³⁶⁾、前立腺液³⁷⁾、前立腺組織³⁸⁾、泌尿器組織^{39, 40)}、子宮内組織・骨盤内浸出液^{41, 42, 43)}、十二指腸組織²⁶⁾、乳腺組織・癌組織³¹⁾、耳鼻咽喉組織⁴⁴⁾

5. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

体内ではほとんど代謝されない。

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

無

4) 代謝物の活性の有無及び比率

活性代謝物として、微量の AMPC が尿中に検出された例もある。¹⁸⁾

VII. 薬物動態に関する項目

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

大部分が腎より排泄されるが、一部胆汁中に排泄される。

2) 排泄率

該当資料なし

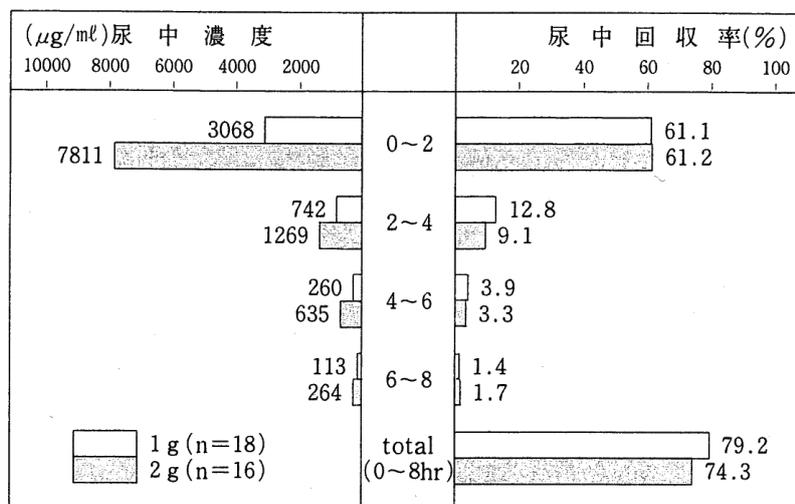
3) 排泄速度

1) 尿中排泄

主として腎より排泄され、大部分が未変化体のまま尿中へ排泄される。健康成人に1回1g、2g静注あるいは0.5g、1g、2g、4g点滴静注後8時間までの尿中排泄率は59～88%であった。⁴⁾

健康成人にドイル1gおよび2gを静脈内投与したときの尿中排泄は下図のとおりであった。点滴静脈内投与においてもほぼ同様の高い排泄率を示した。¹⁸⁾

尿中排泄（静脈内投与）

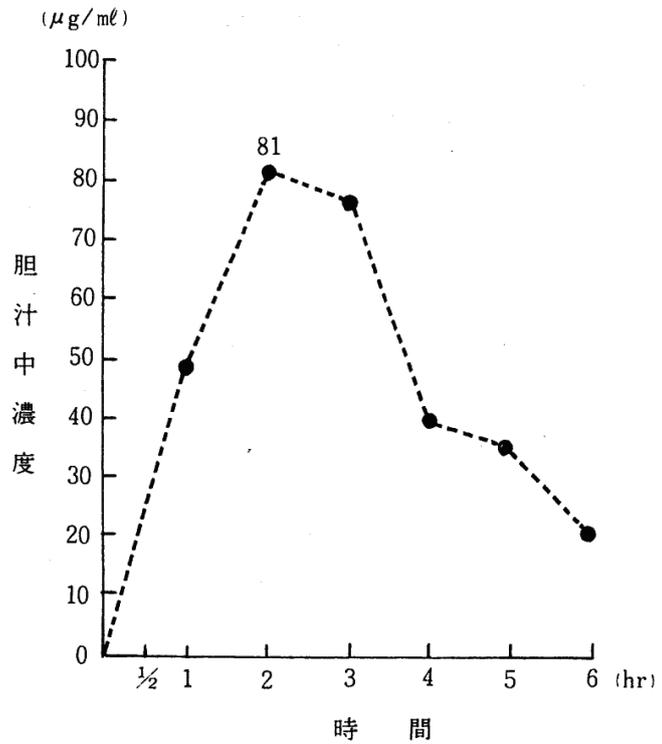


2) 胆汁中排泄⁴⁵⁾

胆石症術後、総胆管T-チューブ挿入例に本剤1gを静脈内投与したときの胆汁中濃度は下記の通りで、静注後6時間までの胆汁中回収率は0.43%であった。

Hour	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	0~6
胆汁中濃度 μg/mL	49	81	76	40	35	20.9	4.34mg
胆汁量 mL	13	16	14	15	13	14	
回収量 μg	637	1,296	1,064	600	455	292.6	0.434%

VII. 薬物動態に関する項目



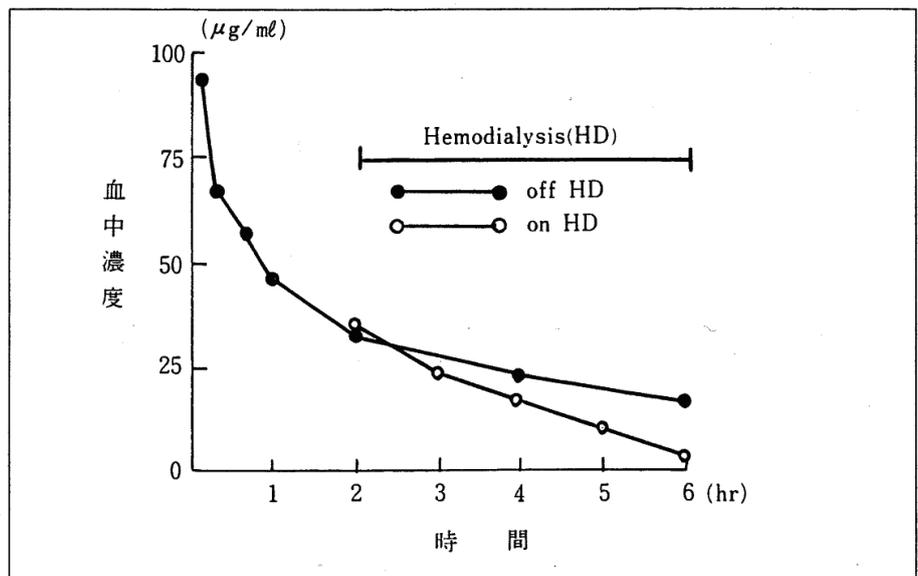
7. 透析等による除去率

1) 腹膜透析

該当資料なし

2) 血液透析

血液透析患者3名に本剤1gを静注し、非透析時と透析時の血中濃度を検討した結果、ダイアライザーによる本剤の透過性が認められた。²¹⁾



3) 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

該当項目なし

2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む)

(次の患者には投与しないこと)

- 1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者
- 2) 伝染性単核症のある患者

[ペニシリン系抗生物質で発疹が出現しやすいという報告がある。]

(解説) 1) β -ラクタム系抗生物質の一般的注意事項

- 2) 伝染性単核症のある患者にアンピシリン、アモキシシリンを投与した場合、アレルギー発生率が異常に高いとの報告があるため。

(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)

本剤の成分又は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
[ショックを起こすおそれがあるので十分な問診を行うこと。]

(解説) β -ラクタム系抗生物質の一般的注意事項

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当項目なし

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

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。

(解説) 抗生物質製剤で細菌感染症を効能・効果とする全ての製剤の注意事項。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由

(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
〔ショックを起こすおそれがあるので十分な問診を行うこと。〕
- 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
- 3)高度の腎障害のある患者
〔血中濃度が長時間、高濃度に持続するので、投与量を減ずるか、投与の間隔をあけて使用すること。〕
- 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。〕
- 5)経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、高齢者、全身状態の悪い患者
〔ビタミンK欠乏症状を起こすことがあるので、観察を十分に行うこと。〕

- (解説)
- 1)β-ラクタム系抗生物質の一般的注意事項
 - 2)β-ラクタム系抗生物質の一般的注意事項
 - 3)腎排泄型の抗生物質のため排泄遅延が起こる
 - 4)既存のペニシリン系抗生物質の記載事項
 - 5)β-ラクタム系抗生物質の一般的注意事項

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

本剤による**ショック、アナフィラキシー様症状**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

該当項目なし

2)併用注意とその理由

該当項目なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

1) 副作用の概要

調査総数 14,782 例中、臨床検査値の変動を含む副作用は、466 例(3.15%)で、その主なものは、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等の肝臓・胆道系障害 212 例(1.43%)、発疹、そう痒等の皮膚・皮膚付属器障害 87 例(0.59%)、白血球減少、好酸球増多等の白血球・網内系障害 83 例(0.56%)であった。(再審査終了時)

1) 重大な副作用

- (1) ショック(頻度不明)、アナフィラキシー様症状(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、不快感、口内異常感、眩暈、便意、耳鳴、発汗、気管支痙攣、喘鳴、呼吸困難、顔面潮紅、血管浮腫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) 急性腎不全等の重篤な腎障害(頻度不明)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。
- (3) 汎血球減少症(0.1%未満)、溶血性貧血(頻度不明)があらわれることがあるので、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) 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、腹痛、頻回の下痢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。
- (5) 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多を伴う間質性肺炎(頻度不明)があらわれることがあるので、異常が認めら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。
- (6) AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害(1%未満)や黄疸(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、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。

2) 重大な副作用(類薬)

- (1) 他のペニシリン系抗生物質(アンピシリンナトリウム、ピペラシリンナトリウム等)で、無顆粒球症があらわれることが報告されているので、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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2)他のペニシリン系抗生物質(アンピシリンナトリウム、ピペラシリンナトリウム等)で、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)があらわれることが報告されているので、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し、適切な処置を行うこと。

(3)他のペニシリン系抗生物質(ピペラシリンナトリウム)で、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多を伴うPIE症候群(好酸球性肺炎)があらわれることが報告されているので、異常が認めら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。

3)その他の副作用

副作用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。

	5%以上又は 頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過 敏 症	紅斑	発疹、そう痒	蕁麻疹、発赤、発熱
血 液		顆粒球減少、 白血球減少、 好酸球増多	貧血、血小板減少
腎 臓			BUN上昇、 クレアチニン上昇、 蛋白尿等の異常
消 化 器		悪心、下痢	嘔吐、食欲不振
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)
そ の 他			呼吸困難、全身倦怠感、 悪寒、熱感、顔面浮腫感

2)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ドイル(使用成績調査迄)の副作用(臨床検査値異常含む)出現率⁴⁶⁾

	承認時迄の 調 査	使用成績調 査の累積	計
調 査 症 例 数	2,304	12,478	14,782
副 作 用 発 現 症 例 数	196	270	466
副 作 用 発 現 件 数	300	459	759
副 作 用 発 現 症 例 率	8.51%	2.16%	3.15%

使用成績調査の調査期間：1987年3月31日～1993年3月30日

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	計	副作用の種類	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	計
皮膚・皮膚付属器障害	22(0.95)	65(0.52)	87(0.59)	血管(心臓外)障害	2(0.09)	1(0.01)	3(0.02)
発疹	19(0.82)	54(0.43)	73(0.49)	血管痛	1(0.04)	1(0.01)	2(0.01)
そう痒	3(0.13)	16(0.13)	19(0.13)	血圧低下・頻脈	1(0.04)	0	1(0.01)
蕁麻疹	1(0.04)	5(0.04)	6(0.04)	呼吸器系障害	1(0.04)	3(0.02)	4(0.03)
中枢・末梢神経障害	0	2(0.02)	2(0.01)	気管支喘息発作	1(0.04)	0	1(0.01)
頭痛	0	1(0.01)	1(0.01)	呼吸困難	0	3(0.02)	3(0.02)
めまい	0	1(0.01)	1(0.01)	赤血球障害	5(0.22)	3(0.02)	8(0.05)
上肢しびれ	0	1(0.01)	1(0.01)	貧血	0	1(0.01)	1(0.01)
自律神経系障害	1(0.04)	2(0.02)	3(0.02)	汎血球減少症	0	1(0.01)	1(0.01)
発赤	1(0.04)	1(0.01)	2(0.01)	赤血球減少	3(0.13)	1(0.01)	4(0.03)
動悸	0	1(0.01)	1(0.01)	血色素減少	3(0.13)	1(0.01)	4(0.03)
精神障害	0	2(0.02)	2(0.01)	ヘマトクリット値減少	3(0.13)	0	3(0.02)
不安	0	2(0.02)	2(0.01)	クームス試験陽性[直接]	2(0.09)	0	2(0.01)
消化管障害	14(0.61)	31(0.25)	45(0.30)	白血球・網内系障害	43(1.87)	40(0.32)	83(0.56)
嘔吐	0	3(0.02)	3(0.02)	白血球減少	10(0.43)	12(0.10)	22(0.15)
嘔気	3(0.13)	12(0.10)	15(0.10)	好酸球増多	32(1.39)	28(0.22)	60(0.41)
下痢	9(0.39)	14(0.11)	23(0.16)	単球増多	1(0.04)	0	1(0.01)
食欲不振	1(0.04)	2(0.02)	3(0.02)	リンパ球増多	1(0.04)	0	1(0.01)
放屁回数増加	1(0.04)	0	1(0.01)	血小板・出血凝血障害	5(0.22)	4(0.03)	9(0.06)
偽膜性大腸炎	0	2(0.02)	2(0.01)	血小板減少	5(0.22)	4(0.03)	9(0.06)
腹痛	0	1(0.01)	1(0.01)	泌尿器系障害	12(0.52)	4(0.03)	16(0.11)
胃潰瘍	0	1(0.01)	1(0.01)	BUN上昇	8(0.35)	4(0.03)	12(0.08)
肝臓・胆道系障害	91(3.95)	121(0.97)	212(1.43)	血清クレアチニン上昇	3(0.13)	2(0.02)	5(0.03)
黄疸	0	1(0.01)	1(0.01)	クレアチンクリアランス低下	1(0.04)	0	1(0.01)
肝機能異常	0	20(0.16)	20(0.14)	尿蛋白陽性	1(0.04)	0	1(0.01)
AST(GOT)上昇	75(3.26)	77(0.62)	152(1.03)	ムコ蛋白陽性	1(0.04)	0	1(0.01)
ALT(GPT)上昇	71(3.08)	91(0.73)	162(1.10)	尿沈渣赤血球陽性	1(0.04)	0	1(0.01)
ビリルビン値上昇	6(0.26)	1(0.01)	7(0.05)	一般の全身障害	7(0.30)	23(0.18)	30(0.20)
γ-GTP上昇	2(0.09)	20(0.16)	22(0.15)	発熱	3(0.13)	8(0.06)	11(0.07)
LAP上昇	1(0.04)	1(0.01)	2(0.01)	熱感	1(0.04)	1(0.01)	2(0.01)
代謝・栄養障害	21(0.91)	43(0.34)	64(0.43)	顔面浮腫感	1(0.04)	3(0.02)	4(0.03)
Al-P上昇	20(0.87)	24(0.19)	44(0.30)	倦怠感	1(0.04)	7(0.06)	8(0.05)
LDH上昇	1(0.04)	19(0.15)	20(0.14)	悪寒	1(0.04)	1(0.01)	2(0.01)
CK(CPK)上昇	0	1(0.01)	1(0.01)	胸痛	0	2(0.02)	2(0.01)
TG上昇	0	1(0.01)	1(0.01)	眼瞼浮腫	0	1(0.01)	1(0.01)
低カリウム血症	0	1(0.01)	1(0.01)	CRP陽性	0	2(0.02)	2(0.01)
血清カリウム上昇	0	2(0.02)	2(0.01)				
尿糖陽性	1(0.04)	0	1(0.01)				

使用成績調査期間：1987年3月31日～1993年3月30日

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

3) 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

・併用薬剤別副作用発現状況⁴⁶⁾

併用薬剤の有無		調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)
併用薬剤 有		7,651	202	2.64
併用薬剤内訳	同種同効品のみ	2,397	53	2.21
	同種同効品と他部品併用	1,505	53	3.52
	他効品のみ	3,749	96	2.56
併用薬剤 無		4,820	68	1.41

・合併症別副作用発現状況⁴⁶⁾

合併症の有無		調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)
合併症 有		6,816	179	2.63
合併症内訳	消化器系疾患	200	1	0.50
	循環器系疾患	1,136	28	2.46
	血液系疾患	68	1	1.47
	呼吸器系疾患	813	19	2.34
	肝・胆道系疾患	325	16	4.92
	腎・泌尿器系疾患	249	3	1.20
	その他の疾患	2,624	69	2.63
	複数疾患	1,401	42	3.00
合併症 無		5,658	91	1.61

・重症度別副作用発現状況⁴⁶⁾

「重症」群は「軽症」群に比べて副作用発現症例率が高く、その副作用発現症例率は2.81%であった。

4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

VIII. -2.、VIII. -5. -1)、VIII. -5. -2)、VIII. -6. 及びVIII. -8. -1). -1)-(1)参照

皮内テストのための「ドイル皮内反応用」が用意されている。

<皮内テスト方法>

ドイル皮内反応用を添付の溶解液 1 mLで溶解して試験液とし、その0.02mLを被検者の前腕内側に皮内注射する。同時に対照液として溶解液(生理食塩液)0.02mLを試験液注射部位から十分離れた部位に皮内注射する。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

<判定方法>

注射15～20分後の各注射局所の反応を観察し、試験液及び対照液ともに下記の基準により判定する。

判定基準

陽性：注射局所の発赤の直径が15mm以上、又は膨疹の直径が10mm以上、又は偽足形成。

陰性：発赤、膨疹ともに上記陽性の判定基準未満。

なお、陽性値以下でも対照と比べて明らかに反応が強い場合、及び局所反応以外に著明な自覚症状(不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、頭痛、便意、耳鳴等)があらわれた場合は陽性と判定する。

処置

試験液の皮内反応が陽性であって、対照液の皮内反応が陰性の場合及び上記陽性判定に該当する場合は、ドイル静注用の投与を見合わせる。

試験液及び対照液の皮内反応がいずれも陽性で差のない場合は、ドイル静注用の投与を見合わせるか、又は過敏症状に十分注意して投与する。

9. 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。

また、市販後の調査例数 12, 478 例中、65 歳以上の高齢者に投与された 4, 444 例において副作用発現率は 2. 09% (93/4, 444) であり、成人群に比べて特異的な副作用はなかった。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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のみ投与すること。

[動物実験(ウサギ：高投与量)で胎児毒性(骨化遅延)がみられた]

使用成績調査より得られた12, 748例中、本剤が妊婦に投与された症例は49例であり、副作用は2例(湿疹、肝機能検査値異常)認められた。いずれも本剤投与中止及び本剤投与終了後に無処置で回復している。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 小児等への投与	<p>低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していない。</p>
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	<p>直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。</p>
13. 過量投与	<p>該当資料なし</p>
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	<p>1) 調製時：点滴静注を行う場合、注射用水を用いると溶液が等張とならないため用いないこと。 2) 調製後：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室温で6時間以内に使用すること。特に高濃度液(10～20%)の場合は、3時間以内に使用すること。 3) 静脈内投与時： (1) 本剤は静脈内注射のみに使用すること。 (2) 静脈内投与により、まれに血管痛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。</p>
15. その他の注意	<p>本剤の投与に際しては、定期的に肝機能、腎機能、血液等の検査を行うことが望ましい。</p>
16. その他	

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

マウス、ラット、ウサギ、ネコおよびイヌを用いて中枢神経系、呼吸循環器系、腎臓、消化器系、子宮等に対する一般薬理作用について検討したが薬理的に活性の低い薬物であることが認められた。^{47, 48)}

2. 毒性

1) 単回投与毒性試験

(LD₅₀値 g/kg)⁴⁹⁾

動物種	性	静注	腹腔内	皮下注	経口
マウス (ddy)	♂	>8	>8	>8	>8
	♀	8	>8	>8	>8
ラット (SD)	♂	>8	>8	>8	>8
	♀	>8	>8	>8	>8

2) 反復投与毒性試験

ラットに500～4,000mg/kg/日1ヵ月間、あるいは100～1,000mg/kg/日6ヵ月間腹腔内投与した試験で、高投与量群において貧血傾向および腎臓に病理組織学的変化が認められたが、いずれも軽度で休薬により回復した。⁵⁰⁾

ビーグル犬に250～2,000mg/kg/日1ヵ月間、あるいは6ヵ月間静脈内投与した試験や、人工哺乳中の幼若ビーグル犬に500～2,000mg/kg/日を投与した試験では、局所障害および高投与量群において嘔吐を主とする一過性の臨床症状のみで、本剤によると思われる影響は認められなかった。⁵¹⁾

3) 生殖発生毒性試験

ラットに500～2,000mg/kg/日を妊娠前および妊娠初期並びに胎児の器官形成期、あるいは250～1,000mg/kg/日を周産期および授乳期に腹腔内投与した試験では、本剤によると思われる生殖への悪影響は認められなかった。⁵²⁾

ウサギに5～50mg/kg/日を胎児の器官形成期に静脈内投与した試験では、高投与量群において胎児の骨化遅延がみられたが、催奇形作用は認められなかった。⁵²⁾

4) その他の特殊毒性

1) 溶血性：赤石らの方法に準じ検討した結果、生理食塩液と同程度であった。⁵³⁾

2) 腎毒性：ラットに1,000および5,000mg/kg 1回または5日間連続腹腔内投与した試験において認められた腎毒性所見は、カルベニシリンと同程度の弱いものであった。⁵⁴⁾

ウサギに200および1,000mg/kg 1回静脈内投与した場合の腎毒性所見も弱く、ピペラシリンと同程度であった。⁵⁵⁾

3) 筋肉内局所刺激性：ウサギを用いた筋肉内投与による局所刺激性試験で、本剤10% (w/v) 溶液は0.425% 酢酸溶液より軽度で、微弱なものであった。⁵⁶⁾

IX. 非臨床試験に関する項目

- 4) **抗原性**：モルモットおよびマウスにおいて本剤単独の抗原性(抗体産生)は認められなかった。また、アモキシシリンとの間に比較的強い免疫学的交差反応性が認められたが、セファロチンとの間にはほとんど免疫学的交差反応性は認められなかった。試験管内クームス反応陽性能はセファロチン、ピペラシリンおよびベンジルペニシリンより弱かった。⁵³⁾
- 5) **変異原性試験**：本剤の変異原性を検討するため、微生物を用いた修復試験および復帰変異試験、ならびにマウスを用いた小核試験を実施した。その結果、いずれの試験においても本剤に変異原性を認めなかった。⁵⁷⁾

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：2年
2. 貯法・保存条件	室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	<p>注意－医師等の処方せんにより使用すること</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;"> <p>ゴム栓への刺針に際しては、注射針を中心部にまっすぐ刺通・注入すること。斜めに刺すと、ゴム栓を削り取り、削り片がバイアル内に混入することがある。</p> </div>
4. 包装	<p>ドイル静注用 1g：10バイアル ドイル静注用 2g：10バイアル ドイル皮内反应用：5セット</p>
5. 同一成分・同効薬	なし
1) 同一成分	
2) 同効薬	ピペラシリンナトリウム、アンピシリンナトリウム等
6. 国際誕生年月日	1987年8月6日
7. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	<p>●ドイル静注用 1g 製造販売承認年月日：2006年2月16日 承認番号：21800AMX10342000</p> <p>●ドイル静注用 2g 製造販売承認年月日：2006年1月30日 承認番号：21800AMX10114000</p> <p>(旧販売名) ドイル注射用[1g、2g] 製造販売承認年月日：1987年3月31日 承認番号：(62EM)1793</p>

X. 取扱い上の注意等に関する項目

8. 薬価基準収載年月日	●ドイル静注用 1g/静注用 2g 2006年 6月 9日 ドイル注射用(旧販売名) 1987年 5月 28日
9. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	なし
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	●ドイル注射用(旧販売名) 再審査結果公表年月日：1994年12月 7日 再審査結果の内容：：薬事法第14条第 2 項各号のいずれにも該当しない。 再評価結果公表年月日：2004年 9月 30日 再評価結果の内容：適応菌種が整理され、適応症が読み替えられた。
11. 再審査期間	●ドイル注射用(旧販売名) 6年(1987年 3月 31日～1993年 3月 30日)
12. 長期投与の可否	本剤は厚生労働省告示第97号(平成20年 3月 19日付)による「投与期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。
13. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	ドイル静注用 1g：6131405D1038 ドイル静注用 2g：6131405D2034
14. 保険給付上の注意	特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 斎藤厚他, *Chemotherapy*, **42**, 905 (1994).
- 2) 河野啓一他, 沢井製薬 社内資料
- 3) 幸保文治他, *医薬ジャーナル*, **23**, 1, 649 (1987).
- 4) Aspoxicillin論文特集号, *Chemotherapy*, **32**(S-2), (1984). を中心に集計
- 5) 松本慶蔵他, *Jpn. J. Antibiot.*, **38**, 2, 699 (1985).
- 6) 斎藤玲他, *感染症学雑誌*, **59**, 164 (1985).
- 7) 由良二郎他, *Jpn. J. Antibiot.*, **38**, 2, 417 (1985).
- 8) 馬場駿吉他, *耳鼻と臨床*, **31**(1), 80 (1985).
- 9) 西野武志他, *Chemotherapy*, **33**, 126 (1985).
- 10) 中西憲之他, *Jpn. J. Antibiot.*, **41**, 427 (1988).
- 11) 西野武志他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 47 (1984).
- 12) 渡辺邦友他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 36 (1984).
- 13) 松下忠弘他, 沢井製薬 社内資料
- 14) 恩田時男他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 1 (1984).
- 15) 松下忠弘他, *Jpn. J. Antibiot.*, **38**, 1, 819 (1985).
- 16) 五島嗟智子他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 20 (1984).
- 17) 谷佳都他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 90 (1984).
- 18) 松本慶蔵, *Jpn. J. Antibiot.*, **40**, 1, 221 (1987).
- 19) 谷佳都他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 99 (1984).
- 20) 斎藤篤他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 239 (1984).
- 21) 岩田次郎他, *Chemotherapy*, **33**, 778 (1985).
- 22) 藤井良知他, *Jpn. J. Antibiot.*, **40**, 1, 651 (1987).
- 23) 山口東太郎他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 119 (1984).
- 24) 張南薫他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 706 (1984).
- 25) 上田佐智恵他, *Jpn. J. Antibiot.*, **38**, 1, 853 (1985).
- 26) 葛西洋一他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 440 (1984).
- 27) 谷村弘他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 502 (1984).
- 28) 渡辺講一他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 408 (1984).
- 29) 松本慶蔵他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 417 (1984).
- 30) 二木芳人他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 363 (1984).
- 31) 圓谷博他, *Jpn. J. Antibiot.*, **38**, 1, 509 (1985).
- 32) 谷村弘他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 514 (1984).
- 33) 横山隆他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 532 (1984).
- 34) 三辺武右衛門他, *耳鼻臨床*, **78**, 763 (1985).
- 35) 三辺武右衛門他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 755 (1984).
- 36) 神谷祐二他, *Jpn. J. Oral. Maxillofac. Sur.*, **31**, 475 (1985).
- 37) 鈴木恵三他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 575 (1984).
- 38) 赤沢信幸他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 642 (1984).

XI. 文献

- 39) 岡田敬司他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 567(1984).
- 40) 加藤雅史他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 607(1984).
- 41) 宮本尚彦他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 717(1984).
- 42) 山元貴雄他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 722(1984).
- 43) 山元貴雄他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 727(1984).
- 44) 木下治二他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 764(1984).
- 45) 由良二郎他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 491(1984).
- 46) 田辺製薬集計
- 47) 石田柳一他, *Chemotherapy*, **32**(S-2), 171(1984).
- 48) 石塚徹他, 沢井製薬 社内資料
- 49) 山村高章他, 沢井製薬 社内資料
- 50) 武下政一他, *応用薬理*, **30**, 687(1985).
- 51) 川合是章他, *応用薬理*, **30**, 937(1985).
- 52) 今戸奈保子他, *応用薬理*, **32**, 901(1986).
- 53) 渡辺潔他, 沢井製薬 社内資料
- 54) 大原嘉樹他, *応用薬理*, **34**, 29(1987).
- 55) 野口通重他, *応用薬理*, **30**, 923(1985).
- 56) 久世博他, 沢井製薬 社内資料
- 57) 小野隆昭他, *応用薬理*, **30**, 249(1985).

2. その他の参考文献

- Chemotherapy*, **32**(S-2), (1984).
Jpn. J. Antibiot., **38**, 1, 827-2, 002(1985).

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

XIII. 備考

その他の関連資料

