

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 注射用ベンジルペニシリンカリウム

注射用ペニシリンGカリウム 20万単位

PENICILLIN G POTASSIUM 200,000 UNITS FOR INJECTION

注射用ペニシリンGカリウム 100万単位

PENICILLIN G POTASSIUM 1,000,000 UNITS FOR INJECTION

剤	形	粉末注射剤		
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 日局ベンジルペニシリンカリウム 20 万単位、100 万単位含有			
一 般 名	和名：ベンジルペニシリンカリウム 洋名：Benzylpenicillin Potassium			
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・発売年月日		注射用ペニシリンGカリウム 20 万単位	注射用ペニシリンGカリウム 100 万単位	
	製造販売承認年月日	2002年 3月 6日 (販売名変更による)	2003年10月27日	
	薬価基準収載年月日	2002年 7月 5日 (販売名変更による)	2003年10月30日	
	発 売 年 月 日	2002年10月 4日 (販売名変更による)	2004年 1月15日	
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 合 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 12 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 2
7. CAS 登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

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

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 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 9
10. 製剤中の有効成分の定量法 9
11. 力価 9
12. 混入する可能性のある夾雑物 9
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 9
14. その他 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 11
2. 用法及び用量 11
3. 臨床成績 12
 - (1) 臨床データパッケージ 12
 - (2) 臨床効果 12
 - (3) 臨床薬理試験：忍容性試験 13
 - 1) 単回投与試験 13
 - 2) 反復投与試験 13
 - (4) 探索的試験：用量反応探索試験 13
 - (5) 検証的試験 13
 - 1) 無作為化並行用量反応試験 13
 - 2) 比較試験 13
 - 3) 安全性試験 13
 - 4) 患者・病態別試験 13
 - (6) 治療的使用 13
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 13
 - 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 13

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 14
2. 薬理作用 14
 - (1) 作用部位・作用機序 14
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 14
 - (3) 作用発現時間・持続時間 14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 15
 - (1) 治療上有効な血中濃度 15
 - (2) 最高血中濃度到達時間 15
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 15
 - (4) 中毒域 16
 - (5) 食事・併用薬の影響 16
 - (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 16
2. 薬物速度論のパラメータ 16
 - (1) コンパートメントモデル 16

(2) 吸収速度定数	16
(3) バイオアベイラビリティ	16
(4) 消失速度定数	17
(5) クリアランス	17
(6) 分布容積	17
(7) 血漿蛋白結合率	17
3. 吸収	17
4. 分布	17
(1) 血液－脳関門通過性	17
(2) 血液－胎盤関門通過性	17
(3) 乳汁への移行性	17
(4) 髄液への移行性	17
(5) その他の組織への移行性	17
5. 代謝	18
(1) 代謝部位及び代謝経路	18
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等） の分子種	18
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	18
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	18
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	18
6. 排泄	18
(1) 排泄部位及び経路	18
(2) 排泄率	18
(3) 排泄速度	18
7. 透析等による除去率	18

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	19
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	19
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	19
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	19
5. 慎重投与内容とその理由	19
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	20
7. 相互作用	20
(1) 併用禁忌とその理由	20
(2) 併用注意とその理由	20
8. 副作用	21
(1) 副作用の概要	21
(2) 重大な副作用と初期症状	21
(3) その他の副作用	21
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	21
(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	22
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	22
9. 高齢者への投与	22
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22
11. 小児等への投与	23

12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
13. 過量投与	23
14. 適用上の注意	23
15. その他の注意	24
16. その他	24

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	25
(1) 薬効薬理試験	25
(2) 副次的薬理試験	25
(3) 安全性薬理試験	25
(4) その他の薬理試験	25
2. 毒性試験	25
(1) 単回投与毒性試験	25
(2) 反復投与毒性試験	25
(3) 生殖発生毒性試験	25
(4) その他の特殊毒性	25

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	26
2. 有効期間又は使用期限	26
3. 貯法・保存条件	26
4. 薬剤取扱い上の注意点	26
(1) 薬局での取り扱いについて	26
(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意 すべき必須事項等）	26
5. 承認条件等	26
6. 包装	26
7. 容器の材質	26
8. 同一成分・同効薬	26
9. 国際誕生年月日	26
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
11. 薬価基準収載年月日	27
12. 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	27
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及 びその内容	27
14. 再審査期間	27
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
16. 各種コード	27
17. 保険給付上の注意	27

XI. 文 献

1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	29

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	30
2. 海外における臨床支援情報	30

XIII. 備 考

その他の関連資料	32
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1928年にA. Flemingは、*Penicillium notatum*が黄色ブドウ球菌を溶菌する物質を産生することを認めペニシリンの名を与えた。1940年になってE. Chain、H. Floreyらはペニシリンを粉末状に分離し、動物及びヒトの感染症の治療に用いて抗生物質療法時代を開いた。抗菌活性が強く結晶性の良いベンジルペニシリンは、培養液にフェニル酢酸を添加することによって選択的、工業的に大量生産することが可能となり、最初に実用化された抗生物質となった。過去において、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩など多くの塩が製剤化され繁用されてきたが、現在ではカリウム塩が注射剤として、またベンザチン塩が経口剤として用いられている。

ベンジルペニシリンカリウムの注射剤として、明治製菓株式会社（現 Meiji Seika ファルマ株式会社）は、1948年11月に結晶ペニシリンGカリウム明治（2002年に販売名を「**注射用ペニシリンGカリウム 20万単位**」に変更）の製造承認を取得し販売している。また、万有製菓株式会社（現 MSD 株式会社）の結晶ペニシリンGカリウム「萬有」を承継し、「**注射用ペニシリンGカリウム 100万単位**」として2003年から製造・販売している。

2004年9月30日に抗菌薬再評価を受け、2007年10月には、「注射用ベンジルペニシリンカリウム」が日本薬局方に新規収載され、保健医療上重要な医薬品として認められた。

「注射用ベンジルペニシリンカリウム」は、国内外において「神経梅毒」の治療薬として、各種ガイドライン、教科書等で推奨されており、「細菌性髄膜炎」及び「感染性心内膜炎」に対しても高用量（2400万単位/日）投与が推奨されている。このような状況の中、日本感染症教育研究会、社団法人日本感染症学会より、本剤の効能・効果及び用法・用量について要望が出された。

要望内容は2010年から2011年に亘る「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議^{注1)}」及び「薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会」における検討の結果、ベンジルペニシリンの梅毒、細菌性髄膜炎及び感染性心内膜炎に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断された。

「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（2011年8月1日付薬食審査発0801第1号）に基づく公知申請^{注2)}により、2012年2月22日に「梅毒」の適応追加、ならびに「化膿性髄膜炎、感染性心内膜炎及び梅毒に対する高用量の点滴静注」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) ペニシリン系抗生物質、ベンジルペニシリンカリウムの製剤であり、ペニシリナーゼ産生菌を除くグラム陽性菌及びグラム陰性球菌などによる感染症に対して有効性を示す（4、14頁参照）。

(2) 副作用

重大な副作用（頻度不明）として、ショック、溶血性貧血、無顆粒球症、急性腎障害等の重篤な腎障害、痙攣、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎、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）、出血性膀胱炎があらわれることがある。

（「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

注射用ペニシリン G カリウム 20 万単位
注射用ペニシリン G カリウム 100 万単位

(2) 洋名

PENICILLIN G POTASSIUM 200,000 UNITS FOR INJECTION
PENICILLIN G POTASSIUM 1,000,000 UNITS FOR INJECTION

(3) 名称の由来

主成分の一般名より命名した。

2．一般名

(1) 和名（命名法）

ベンジルペニシリンカリウム (JAN)

(2) 洋名（命名法）

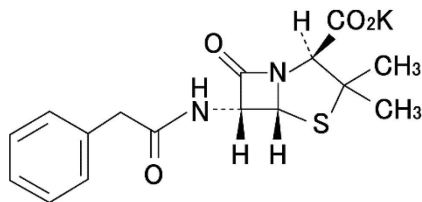
Benzylpenicillin Potassium (JAN、BP、EP、IP)
benzylpenicillin (INN)

(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：C₁₆H₁₇KN₂O₄S

分子量：372.48

5．化学名（命名法）

Monopotassium (2*S*, 5*R*, 6*R*)-3, 3-dimethyl-7-oxo-6-[(phenylacetyl)amino]-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：ペニシリン G カリウム、結晶ペニシリン G カリウム

略号：PCG

7．CAS 登録番号

113-98-4 (Benzylpenicillin Potassium)

61-33-6 (Benzylpenicillin)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

(3) 吸湿性

中等度の吸湿性をもつ。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：214～217℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数¹⁾

pKa：2.76

(6) 分配係数

(log₁₀ 1-オクタノール層/水層、20±5℃)

pH2.0	pH4.0	pH6.0
2.6	0.83	-0.68

(7) その他の主な示性値

乾燥減量：1.0%以下（3 g、減圧・0.67 kPa 以下、60℃3 時間）

pH：本品 1.0 g を水 100 mL に溶かした液の pH は 5.0～7.5 である。

旋光度 [α]_D²⁰：+270 ～ +300°（乾燥物に換算したもの 1 g、水、50 mL、100 mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

＜参考＞¹⁾

ペニシリン類は第一級アミン、グリコール類、ポリグリコール類、糖類、チオール類によりかなり早く、また亜硫酸、重亜硫酸などの還元性物質や重金属イオンなどにより分解することが知られている。また、水溶液中でアミノ基または水酸基を有する化合物と反応し、中性～弱アルカリ性領域で速やかにβ-ラクタム環が開裂し失効する。酸化剤によっても容易に不活化されるという。

「Ⅳ.6. 溶解後の安定性」参照

3. 有効成分の確認試験法

(日局「ベンジルペニシリンカリウム」の確認試験による)

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

(3) カリウム塩の定性反応(1)

4. 有効成分の定量法

(日局「ベンジルペニシリンカリウム」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

剤形の区別：粉末注射剤

規 格：注射用ペニシリン G カリウム 20 万単位

1 バイアル中に日局ベンジルペニシリンカリウム 20 万単位を含有する。

注射用ペニシリン G カリウム 100 万単位

1 バイアル中に日局ベンジルペニシリンカリウム 100 万単位を含有する。

性 状：	形 状	色
	結晶又は結晶性の粉末	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 及び浸透圧比

pH	5.0～7.5 [1.0×10^5 単位/10mL (水)]
浸透圧比 (日局生理食塩液対比)	約 1 (10 万単位/mL 日局注射用水)

(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

1 バイアル中に下記の成分を含有する。

製剤	有効成分	単位
注射用ペニシリン G カリウム 20 万単位	日局ベンジルペニシリンカリウム	20 万単位
注射用ペニシリン G カリウム 100 万単位	日局ベンジルペニシリンカリウム	100 万単位

(2) 添加物

該当しない

(3) 電解質の濃度

カリウム：K 1.53 mEq/100 万単位

(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

〈注射液の調製法〉

筋肉内注射の場合、溶解には通常、日局生理食塩液又は日局注射用水を使用する。

点滴静注の場合、溶解には通常、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液等を使用する。

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

最終包装形態で室温に保存したときの安定性

注射用ベンジルペニシリン G カリウム 20 万単位

(3 ロットの平均値)

試験項目	調製直後	6 箇月	9 箇月	1 年	1.5 年	2 年	2.5 年	3 年	3.5 年
pH	5.9	6.3	6.1	6.1	5.9	5.8	5.9	5.7	6.0
残存率 (%) *	100.0	100.0	101.7	100.0	99.3	98.3	99.0	98.6	99.0
乾燥減量 (%)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

いずれも、外観に変化は認められなかった。

*表示力価に対する残存率

注射用ベンジルペニシリン G カリウム 100 万単位

(3 ロットの平均値)

試験項目	調製直後	6 箇月	9 箇月	1 年	1.5 年	2 年	2.5 年	3 年	3.5 年
pH	6.1	6.2	6.1	6.1	6.0	6.1	6.3	6.2	6.3
残存率 (%) *	100.0	100.0	100.4	99.4	99.7	100.0	99.4	99.0	98.7
乾燥減量 (%)	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1

いずれも、外観に変化は認められなかった。

*表示力価に対する残存

6. 溶解後の安定性

取扱い上の注意

本剤溶解後は速やかに使用すること。

注射用ペニシリン G カリウムの溶解後の安定性²⁾

<方法>

溶 解 液：大塚蒸留水（大塚製薬工場 以下、注射用水）、大塚生食注（大塚製薬工場 以下、生食）、大塚糖液 5%（大塚製薬工場、以下、5%G）、ソリタ-T1 号輸液（味の素製薬（株）（現 エイワイファーマ（株））、以下、ソリタ T1 号）、ソリタ-T4 号輸液（味の素製薬（株）（現 エイワイファーマ（株））、以下、ソリタ T4 号）

試料濃度：1、2、6、20 及び 40 万単位/mL

保存条件：5℃及び 25℃付近で、48 時間保存

測定項目：外観、pH、含量（残存率）

測定方法：HPLC 法

<結果>

外観変化：調製直後は、全ての濃度及び溶解液で無色澄明であり、5℃保存では 48 時間までいずれも変化が認められなかった。25℃付近の保存では 6 万単位/mL 以下の溶液において、48 時間まで変化が認められなかったが、20 及び 40 万単位/mL 溶液は、24 及び 48 時間までにそれぞれ微黄白色～淡黄色に変化すると共に、白色～淡黄色の析出物が認められた。

pH：各試料の pH は経時的に低下し、5℃より 25℃付近の保存の方が低下しやすかった。ソリタ T1 号及び T4 号の試料溶液は、他の溶解液に比べて pH 低下が少ない傾向であった。

含 量：5℃保存ではいずれも 24 時間まで 97%以上、48 時間まで 95%以上と高い残存率を示した。25℃付近では 6 時間まで 95%以上、9 時間までは全ての試料溶液で 90%以上の残存率であったが、24 時間以降大きく低下した。残存率の低下は pH 低下と連動する傾向がみられた。また、注射用水、生食及び 5%G では濃度が低いほど残存率が低下しやすかったが、ソリタ T1 号及び T4 号では 24 時間以降は濃度が高いほど残存率が低下する傾向がみられた。

<まとめ>

本原薬は酸性下で沈殿を生じたり³⁾、分解しやすかったりすることや還元糖により還元されやすいことが知られている¹⁾。本結果においても一部析出を生じたが、その一因としては、本原薬中に混在する可能性のある類縁物質、ペニシル酸 (penicillic acid)、ペニシロ酸 (penicilloic acid) 及びペニロ酸 (penilloic acid) などの酸類の生成により水溶液の pH が低下し、カリウム塩が遊離型になることにより溶解度が低下し、析出したものと考えられた。また、ソリタ T1 号及び T4 号の試料における残存率の低下が抑制されたのは、ソリタ T1 号及び T4 号中の L-乳酸の緩衝効果により pH の低下が抑制されたためと推察された。なお、5%G の試料における残存率の低下はブドウ糖の還元作用によると推察されるが、現時点では、還元後の生成物が未知であることから、ブドウ糖や果糖を含む輸液に溶解する場合はできるだけ速やかに使用することが望ましい。

保存条件：5℃

溶解液	濃 度 (万単位/mL)	項目	調製直後	6 時間	9 時間	24 時間	48 時間
注射用水	1	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.1 100.0	無色澄明 5.8 101.0	無色澄明 5.6 101.5	無色澄明 5.6 99.4	無色澄明 5.1 98.6
	2	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.2 100.0	無色澄明 5.9 100.7	無色澄明 5.7 100.8	無色澄明 5.5 100.2	無色澄明 5.1 99.2
	6	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.3 100.0	無色澄明 6.0 97.8	無色澄明 5.9 99.4	無色澄明 5.5 98.1	無色澄明 5.2 98.6
	20	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.5 100.0	無色澄明 6.3 102.1	無色澄明 6.1 102.0	無色澄明 5.8 101.2	無色澄明 5.5 95.8
	40	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.7 100.0	無色澄明 6.5 101.2	無色澄明 6.4 100.8	無色澄明 6.2 98.2	無色澄明 5.9 98.1
生理食塩液	1	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.3 100.0	無色澄明 5.9 101.4	無色澄明 5.8 102.2	無色澄明 5.6 100.2	無色澄明 5.2 99.0
	2	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.2 100.0	無色澄明 6.0 100.2	無色澄明 5.8 100.8	無色澄明 5.5 99.4	無色澄明 5.0 98.7
	6	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.2 100.0	無色澄明 6.0 100.7	無色澄明 5.8 100.2	無色澄明 5.5 99.3	無色澄明 5.1 97.9
	20	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.4 100.0	無色澄明 6.2 101.5	無色澄明 6.1 98.5	無色澄明 5.8 100.4	無色澄明 5.5 97.4
	40	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.5 100.0	無色澄明 6.5 100.1	無色澄明 6.4 100.8	無色澄明 6.2 97.1	無色澄明 5.9 98.5
5%ブドウ糖注射液	1	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 5.3 100.0	無色澄明 5.2 99.0	無色澄明 5.1 99.6	無色澄明 5.1 97.6	無色澄明 4.8 95.2
	2	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 5.6 100.0	無色澄明 5.5 99.6	無色澄明 5.3 99.7	無色澄明 5.2 98.8	無色澄明 4.9 97.8
	6	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.0 100.0	無色澄明 5.8 100.5	無色澄明 5.6 100.6	無色澄明 5.4 99.7	無色澄明 5.1 99.1
	20	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.4 100.0	無色澄明 6.1 99.0	無色澄明 6.0 100.0	無色澄明 5.8 100.2	無色澄明 5.5 94.8
	40	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.7 100.0	無色澄明 6.5 100.8	無色澄明 6.4 100.8	無色澄明 6.1 100.6	無色澄明 6.0 99.9
ソリタT4号	1	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 5.2 100.0	無色澄明 5.2 100.4	無色澄明 5.1 100.0	無色澄明 5.2 98.6	無色澄明 5.1 97.2
	2	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 5.2 100.0	無色澄明 5.2 99.9	無色澄明 5.2 99.8	無色澄明 5.2 98.1	無色澄明 5.1 97.5
	6	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 5.4 100.0	無色澄明 5.3 99.2	無色澄明 5.3 99.1	無色澄明 5.2 98.4	無色澄明 5.1 97.6
ソリタT1号	1	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 5.2 100.0	無色澄明 5.2 101.7	無色澄明 5.1 100.7	無色澄明 5.1 99.3	無色澄明 5.1 98.0
	2	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 5.3 100.0	無色澄明 5.3 98.8	無色澄明 5.2 98.8	無色澄明 5.2 98.1	無色澄明 5.1 96.4
	6	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 5.5 100.0	無色澄明 5.4 99.7	無色澄明 5.3 99.9	無色澄明 5.2 98.2	無色澄明 5.1 96.6

保存条件：25℃付近

溶解液	濃 度 (万単位/mL)	項目	調製直後	6 時間	9 時間	24 時間	48 時間
注射用水	1	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.1 100.0	無色澄明 5.1 98.2	無色澄明 4.8 96.1	無色澄明 4.2 57.0	無色澄明 4.1 13.3
	2	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.2 100.0	無色澄明 5.0 97.5	無色澄明 4.7 93.4	無色澄明 4.1 50.0	無色澄明 4.0 9.5
	6	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.1 100.0	無色澄明 5.1 98.2	無色澄明 4.8 92.4	無色澄明 4.1 52.3	無色澄明 4.1 10.2
	20	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.5 100.0	無色澄明 5.6 97.0	無色澄明 5.3 98.1	微黄白色 析出あり (白色) 4.4 67.8	微黄色 析出あり (淡黄色) 4.3 18.1
	40	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.8 100.0	無色澄明 6.1 98.2	無色澄明 5.8 98.9	微黄色澄明 5.1 84.5	淡黄色 析出あり (淡黄白色) 4.7 41.3
生理食塩液	1	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.2 100.0	無色澄明 5.1 98.7	無色澄明 4.8 96.3	無色澄明 4.0 52.9	無色澄明 4.0 9.6
	2	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.2 100.0	無色澄明 4.9 97.4	無色澄明 4.5 93.3	無色澄明 4.0 42.5	無色澄明 3.9 6.2
	6	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.1 100.0	無色澄明 5.0 97.0	無色澄明 4.7 95.2	無色澄明 4.1 45.9	無色澄明 4.0 7.1
	20	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.4 100.0	無色澄明 5.6 97.9	無色澄明 5.2 96.1	微黄白色 析出あり (白色) 4.5 69.2	微黄色 析出あり (淡黄色) 4.3 18.7
	40	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.7 100.0	無色澄明 6.0 98.9	無色澄明 5.8 98.9	微黄色澄明 5.0 85.9	淡黄色 析出あり (淡黄白色) 4.7 41.1
5 % ブドウ糖注射液	1	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 5.5 100.0	無色澄明 4.8 96.1	無色澄明 4.6 91.5	無色澄明 4.1 48.3	無色澄明 4.1 10.4
	2	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 5.6 100.0	無色澄明 4.8 95.9	無色澄明 4.6 91.4	無色澄明 4.1 44.1	無色澄明 4.1 7.8
	6	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 5.9 100.0	無色澄明 5.1 96.5	無色澄明 4.7 95.2	無色澄明 4.1 52.5	無色澄明 4.0 10.0
	20	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.4 100.0	無色澄明 5.7 98.3	無色澄明 5.4 97.5	微黄白色 析出あり (白色) 4.5 69.9	微黄色 析出あり (淡黄色) 4.3 19.6
	40	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 6.7 100.0	無色澄明 6.1 99.1	無色澄明 5.9 98.5	微黄色澄明 5.1 86.7	淡黄色 析出あり (淡黄白色) 4.7 43.1
ソリタ T 4 号	1	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 5.3 100.0	無色澄明 5.2 97.4	無色澄明 5.1 95.1	無色澄明 4.9 82.0	無色澄明 4.8 55.4
	2	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 5.2 100.0	無色澄明 5.1 96.1	無色澄明 5.0 93.2	無色澄明 4.7 75.1	無色澄明 4.6 38.3
	6	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 5.4 100.0	無色澄明 5.1 96.3	無色澄明 5.0 94.2	無色澄明 4.6 65.0	無色澄明 4.3 21.8
ソリタ T 1 号	1	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 5.3 100.0	無色澄明 5.1 97.2	無色澄明 5.1 95.1	無色澄明 4.8 83.8	無色澄明 4.6 62.9
	2	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 5.2 100.0	無色澄明 5.0 96.2	無色澄明 4.9 94.1	無色澄明 4.6 80.4	無色澄明 4.4 52.6
	6	外観 pH 残存率 (%)	無色澄明 5.4 100.0	無色澄明 5.1 97.5	無色澄明 4.8 95.8	無色澄明 4.4 74.3	無色澄明 4.2 34.1

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

pH変動試験

（試料濃度 20 万単位/20 mL）

試料 pH	(A)1/10mol/L HCl (B)1/10mol/L NaOH	最終 pH または 変化点 pH	移動 指数	変化所見	希釈試験 20mL				希釈試験 500mL				浸透 圧比	pH 変動域																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					0	30min	1hr	3hr	0	30min	1hr	3hr		0	2	4	6	7	8	10	12	14																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
6.30	(A)10.0	3.20	3.10	白 濁	3.57	3.57	3.56	3.54	4.15	4.15	4.16	4.14	1.1	3.20																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															

配合変化試験⁴⁾

<配合方法>

輸液・補液等の場合：正確に量りとした輸液・補液等 100 mL に本剤 100 万単位を溶解し試験液（1 万単位/mL）とした。

注 射 液 の 場 合：正確に量りとした生理食塩液 100 mL に本剤 100 万単位を溶解し、これに当該注射液の 1 回量を加え試験液とした。

配合剤が固形の場合：生理食塩液 100 mL を正確に量りとり、このうち 5 mL をとり当該配合剤を溶解、残り 95 mL で本剤 100 万単位を溶解し、両者を混合し試験液とした。

なお、配合した薬剤の製品名、製造販売元は、2020 年 8 月現在の名称で表記した。

保存条件：25℃±2℃

（試料濃度；1 万単位/mL）

商品名	項目	調製直後	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
ゲンタシン注 60 (高田製薬)	残存率 (%)	100.0	99.4	97.0	90.8	28.4
	pH	5.11	5.05	4.81	4.49	3.97
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
トブラシン注 60mg (東和薬品)	残存率 (%)	100.0	99.2	97.9	95.4	51.1
	pH	5.61	5.54	5.32	5.01	4.14
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
ハベカシン注射液 100mg (Meiji Seika ファルマ)	残存率 (%)	100.0	99.7	99.0	98.5	93.4
	pH	6.30	6.27	6.16	6.08	5.11
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
パニマイシン注射液 100mg (Meiji Seika ファルマ)	残存率 (%)	100.0	97.2	92.9	89.4	76.4
	pH	6.59	6.38	6.02	5.69	4.94
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
ホスミシン S 静注用 1g (Meiji Seika ファルマ)	残存率 (%)	100.0	99.7	99.6	99.3	98.7
	pH	7.47	7.47	7.45	7.47	7.43
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
ゾピラックス点滴静注用 250 (グラクソ・スミスクライン)	残存率 (%)	100.0	91.1	82.0	75.0	58.7
	pH	10.57	10.06	9.77	9.55	9.08
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
強力ネオミノファーゲンシー静注 20mL (ミノファーゲン製薬)	残存率 (%)	100.0	98.6	97.3	95.1	70.9
	pH	6.21	5.84	5.48	5.18	4.53
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	白濁
ラシックス注 20mg (サノフィ)	残存率 (%)	100.0	100.3	99.7	99.2	58.0
	pH	6.46	6.44	6.07	5.58	4.11
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
ジフルカン静注液 200mg (ファイザー)	残存率 (%)	100.0	99.6	98.4	96.0	36.0
	pH	5.78	5.60	5.28	4.69	3.99
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
フロリード F 注 200mg (持田製薬)	残存率 (%)	100.0	100.1	98.1	94.7	79.3
	pH	5.38	5.39	5.36	5.35	5.16
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明

商品名	項目	調製直後	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
注射用フサン 10 (日医工)	残存率 (%)	100.0	99.2	96.2	90.1	26.3
	pH	5.01	4.91	4.72	4.42	3.95
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
デカドロン注射液 6.6mg (アスペンジャパン)	残存率 (%)	100.0	99.7	100.0	99.7	98.5
	pH	7.26	7.10	6.89	6.66	6.36
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
水溶性ハイドロコト注射液 500mg (日医工)	残存率 (%)	100.0	99.5	97.4	97.2	93.7
	pH	7.88	7.85	7.73	7.64	7.32
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
ビタメジン静注用 (第一三共)	残存率 (%)	100.0	98.9	96.3	89.9	57.2
	pH	4.71	4.71	4.68	4.64	4.43
	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
ケイツーN 静注 10mg (エーザイ)	残存率 (%)	100.0	100.0	100.2	98.7	42.0
	pH	6.08	6.01	5.67	5.05	4.00
	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
KN1 号輸液 (大塚製薬工場)	残存率 (%)	100.0	99.6	98.5	94.3	31.9
	pH	5.76	5.46	5.10	4.67	3.99
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
リングル液「オーツカ」 (大塚製薬工場)	残存率 (%)	100.0	99.8	99.6	97.8	38.0
	pH	6.07	5.92	5.57	4.94	3.96
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
キリット注 5% (大塚製薬工場)	残存率 (%)	100.0	99.2	98.6	96.6	42.0
	pH	6.12	5.92	5.52	4.98	4.12
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
20%マンニトール注射液「YD」 (陽進堂)	残存率 (%)	100.0	99.3	98.3	95.5	36.9
	pH	5.86	5.71	5.28	4.85	4.08
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明

(2019 年 4 月更新)

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「注射用ベンジルペニシリンカリウム」の確認試験による)
日局「ベンジルペニシリンカリウム」の確認試験 (2) を準用する。
「Ⅲ. 3. 有効成分の確認試験法 (2)」 参照

10. 製剤中の有効成分の定量法

(日局「注射用ベンジルペニシリンカリウム」の定量法による)
液体クロマトグラフィー

11. 力価

ベンジルペニシリンカリウム ($C_{16}H_{17}KN_2O_4S$) としての量を単位で示し、その 1 単位はベンジルペニシリンカリウム $0.63 \mu g$ に対応する。

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>

ベンジルペニ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、ジフテリア菌、炭疽菌、放線菌、破傷風菌、ガス壊疽菌群、回帰熱ボレリア、ワイル病レプトスピラ、鼠咬症スピリルム、梅毒トレポネーマ

<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、乳腺炎、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、淋菌感染症、化膿性髄膜炎、中耳炎、副鼻腔炎、猩紅熱、炭疽、ジフテリア（抗毒素併用）、鼠咬症、破傷風（抗毒素併用）、ガス壊疽（抗毒素併用）、放線菌症、回帰熱、ワイル病、梅毒

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、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」⁵⁾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

<化膿性髄膜炎・感染性心内膜炎・梅毒を除く感染症>

通常、成人には、ベンジルペニシリンとして1回30～60万単位を1日2～4回筋肉内注射する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

<化膿性髄膜炎>

通常、成人には、ベンジルペニシリンとして1回400万単位を1日6回、点滴静注する。
なお、年齢、症状により適宜減量する。

<感染性心内膜炎>

通常、成人には、ベンジルペニシリンとして1回400万単位を1日6回、点滴静注する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1回500万単位、1日3000万単位を超えないこと。

<梅毒>

通常、成人には、ベンジルペニシリンとして1回300～400万単位を1日6回、点滴静注する。
なお、年齢、症状により適宜減量する。

<注射液の調製法>

筋肉内注射の場合、溶解には通常、日局生理食塩液又は日局注射用水を使用する。
点滴静注の場合、溶解には通常、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液等を使用する。

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、投与量・投与間隔の適切な調節をするなど慎重に投与すること。（「慎重投与」の項参照）
- (3) 化膿性髄膜炎、感染性心内膜炎、梅毒への適用については、国内外の各種ガイドライン等、最新の情報を参考にして投与すること。
- (4) 小児に対する用法・用量は確立していないので、小児に投与する場合は、国内外の各種ガイドライン等を参考にして、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。（「小児等への投与」の項参照）

（解説）

- (3) 「化膿性髄膜炎、感染性心内膜炎、梅毒」の高用量の点滴静注については、具体的な用法・用量、投与期間に関して、各種ガイドライン等^{*}を参考にする旨を注意喚起することが適切であると「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で判断された。

＊「XI.その他参考文献」参照

- ・ Infective Endocarditis: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications, 2005.
 - ・ 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン(2008年改定版)
 - ・ Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis, 2004.
 - ・ 性感染症 診断・治療ガイドライン 2008
- (4) 小児に対しても使用されることが想定されるため、各種ガイドライン等を参考にする旨を注意喚起することが適切であると審査の過程で判断された。

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

「梅毒等の効能・効果追加並びに化膿性髄膜炎、感染性心内膜炎、梅毒に対する高用量投与」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。

(2) 臨床効果

「梅毒等の効能・効果追加並びに化膿性髄膜炎、感染性心内膜炎、梅毒に対する高用量投与」の場合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>

梅毒：新生児から65歳までの先天性梅毒、無症候性神経梅毒等に対して、ベンジルペニシリン(以下PCG)として1日量5万-2400万単位の用量でPCGや持続型PCG(ベンザチン塩やプロカイン塩)の筋注又は点滴静注により、脳脊髄液(CSF)タンパク濃度や血漿中レアギン値等が回復したことで薬剤の有効性を確認したとの報告があった^{6, 7)}。一方で、効果が乏しい、もしくは他の治療法の方が優れているとする報告もあった⁸⁻¹²⁾。

- ・ モロッコ人の神経梅毒患者(髄膜脳炎13名、髄膜脈管炎3名、平均年齢44歳、範囲32-65歳)に、下記の2通りの投与方法によりペニシリンGを持続静脈内投与する治療法を実施したときの初日の血清中濃度を測定した。各群におけるCSF中濃度、タンパク濃度、アルブミン比(CSF/Blood)やγ-グロブリン比を比較した⁶⁾。

投与方法 A：2000万単位 / 点滴時間4時間 / 日×3週間 (n=8)

投与方法 B：3000万単位 / 点滴時間6時間 / 日×10週間 (n=8)

- ・ 24-60歳(平均35歳)のHIV感染を合併する症候性神経梅毒11症例(うち5例は初期梅毒にベンザチンPCG治療を失敗した例)にPCG 1800万-2400万単位/日を4時間毎に10日間静注したところ、4例/7例でRPR値が少なくとも1/2以下に低下した。2例は治療に失敗し、1例は再発した⁸⁾。

髄膜炎、心内膜炎等：新生児から80歳までの症例に対して1日量25万-1200万単位を静脈内投与し¹³⁻¹⁹⁾、髄膜炎では死亡率の低下が認められている¹³⁻¹⁷⁾。

安全性：副作用に関する記載がない論文がほとんどであったが、一部の論文では、軟便、貧血、アナフィラキシー様症状、腎毒性、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、ヘマトクリット値(Ht)低下、好酸球増多、白血球減少症が認められたことが報告されている^{9, 15, 18, 20)}。

<参考：国内論文>

ほとんどの文献が症例報告に関する論文であり、比較試験等の臨床研究に関する試験をまとめた文献は得られなかった。国内における症例報告(成人、小児)より、神経梅毒、細菌性髄膜炎、感染性心内膜に対するPCGの使用実態について調査した結果、いずれの疾患に対しても、PCGの1日投与量は、ほとんどが1200-2400万単位であり、抗菌薬(アミノ配糖体等)の併用例が多いものの、臨床症状の改善、治療効果(軽快又は回復)、血液培養陰性化等により有効性が確認されて

いる。

副作用として、悪寒、点滴刺入部の圧痛、発赤、腫脹等のアレルギー反応、血管炎（静脈炎）、薬疹、肝障害、軽度の顆粒球減少及び全身倦怠感等が報告されている²¹⁻²⁴⁾。

(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）

該当しない

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

作用機序は細菌細胞壁のペプチドグリカン合成阻害であり、生育中の菌に対して殺菌的に作用する。耐性ブドウ球菌などの産生するペニシリナーゼにより容易に不活化される²⁵⁾。

in vitro 抗菌作用²⁶⁻²⁸⁾

ベンジルペニシリンは、グラム陽性菌及びグラム陰性球菌にすぐれた抗菌作用を示した。

被験菌	最小発育阻止濃度 (μg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	0.03
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.03
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC12344	≤0.008
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC10813	0.015
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCCBAA-255	0.015
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC49619	0.25
<i>Neisseria meningitidis</i> ATCC13077	0.015
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<0.008

<参考>

緑色レンサ球菌に対するベンジルペニシリンの感受性^{29、30)}

感染性心内膜炎の起因菌で最も検出頻度の高い緑色レンサ球菌（緑連菌、*Streptococcus viridans*）に対する抗菌療法については、感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン（2008年改訂版）に、*Streptococcus viridans*や*Streptococcus bovis*を含む連鎖球菌の大部分に対しペニシリン系抗生物質が良好な感受性を示し、その用法及び用量について記載されている。また、全国の医療機関30施設より収集した2006年の臨床分離株2838株（グラム陽性菌876株、グラム陰性菌1764株、嫌気性菌198株）における感受性サーベイランスの結果では、ベンジルペニシリンの緑連菌に対するMIC₅₀は≤0.06 μg/mL、MIC₉₀は0.5 μg/mLであった。

注）本剤の承認効能・効果は、「＜適応菌種＞ベンジルペニ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、ジフテリア菌、炭疽菌、放線菌、破傷風菌、ガス壊疽菌群、回帰熱ボレリア、ワイル病レプトスピラ、鼠咬症スピリルム、梅毒トレポネーマ」

(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

起因菌の感受性、感染部位、重症度等により異なる。

(2) 最高血中濃度到達時間

健常成人 (n=24) にベンジルペニシリンナトリウム 40 万単位を筋肉内投与した場合、血中濃度のピークは 15 分後であった³¹⁾。(ベンジルペニシリン；以下、ペニシリンGと記す)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人における血中濃度

健常成人 (n=24) にペニシリン G ナトリウム 40 万単位を筋肉内投与した場合、血中濃度のピークは 15 分後にあり、その平均値は 5.73 単位/mL を示し、以後漸減し、3 時間後には 0.25 単位/mL を認めた³¹⁾。

ペニシリン G を筋注後 15～30 分以内に血中濃度はピークに達する。半減期は 30 分であり、速やかに減衰した³²⁾。

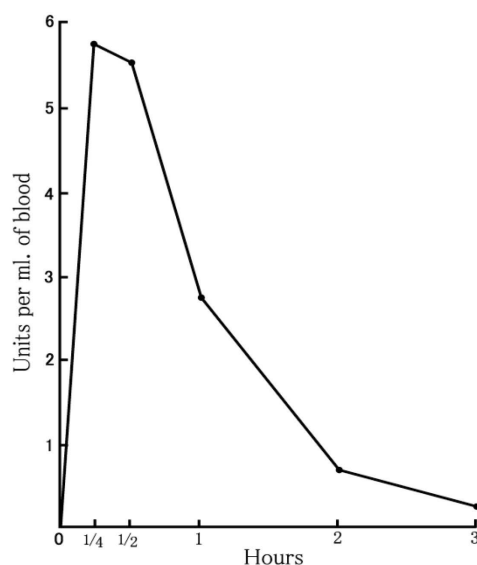


図 ペニシリン G ナトリウム 40 万単位筋注時の血中濃度

<参考：海外データ>

成人患者における血清中濃度⁶⁾

モロッコ人の神経梅毒患者（髄膜脳炎 13 名、髄膜脈管炎 3 名、平均年齢 44 歳、範囲 32-65 歳）に、下記の 2 通りの投与法によりペニシリン G を持続静脈内投与する治療法を実施したときの初日の血清中濃度を測定した。

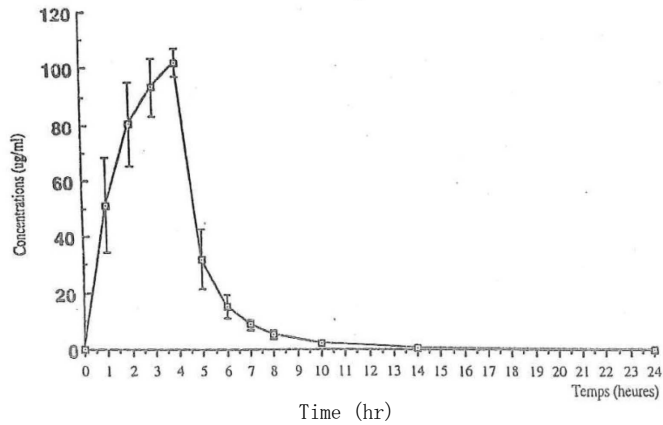
投与法 A：2000 万単位 / 点滴時間 4 時間 / 日 × 3 週間 (n = 8)

投与法 B：3000 万単位 / 点滴時間 6 時間 / 日 × 10 週間 (n = 8)

投与法 A では最高血清中濃度は投与開始後 4 時間で $90.74 \pm 28.51 \mu\text{g/mL}$ 、最高 CSF（脳脊髄液）中濃度は投与開始後 5 時間で $1.03 \pm 0.80 \mu\text{g/mL}$ であり、投与法 B では最高血清中濃度は投与開始後 6 時間で $127.8 \pm 11.0 \mu\text{g/mL}$ 、最高 CSF 中濃度は投与開始後 7 時間で $1.47 \pm 0.75 \mu\text{g/mL}$ であった。

注）本剤の承認用法・用量は、「<梅毒>通常、成人には、ベンジルペニシリンとして 1 回 300～400 万単位を 1 日 6 回、点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜減量する。」

投与法 A



投与法 B

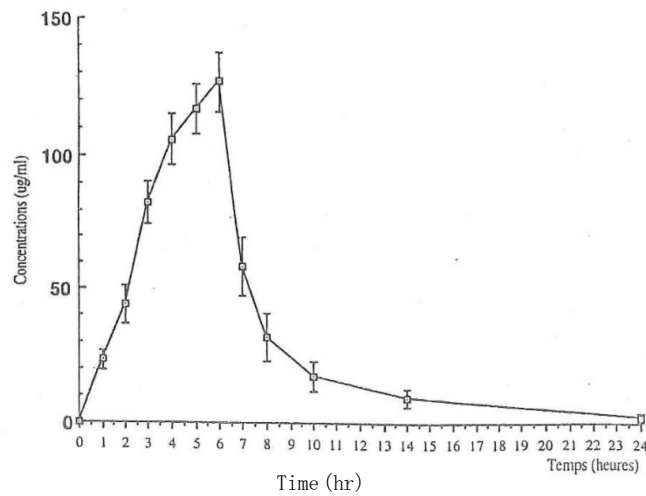


図 神経梅毒患者にペニシリン G を投与法 A 又は B で静脈内投与したときの血清中濃度推移

(4) 中毒域

<参考>

血中濃度 100 µg/mL で中毒症状発現との報告がある³³⁾。

(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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(5) クリアランス³¹⁾

健常成人 (n=24) にペニシリン G ナトリウム 40 万単位を筋肉内投与したときの平均全身クリアランスは、1024 mL/min (0～3 時間) であった。

(6) 分布容積³²⁾

ペニシリン G (free 体) の見かけの分布容積は 0.35 L/kg であった。

(7) 血漿蛋白結合率

表 ヒト血清蛋白結合率³⁴⁾

濃度	超遠心法	限外ろ過法	ゲルろ過法
10 単位	52.8%	51.5%	52.5%
1,000 単位	47.6%	—	39.6%
50,000 単位	—	—	3.5%

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

母体血に対する臍体血への移行率は 10.2% であった³⁵⁾。

(3) 乳汁への移行性

産褥 5～7 日の褥婦にペニシリン G 359 mg を筋注後、一定時間毎に採血ならびに採乳し、母親血中及び母乳中濃度を測定したところ、乳汁中には投与 30 分後に現れ、2 時間以後は漸減した。投与後 1、2、4、6 時間後の血中濃度は 0.92～1.0、0.35～0.48、0.35～0.37、0.07 μ g/mL であり、乳汁中濃度は 0.32～0.37、0.1～0.4、0.1、0.05～0.08 μ g/mL であった³⁶⁾。

(4) 髄液への移行性

髄液への移行率は、正常時には 1% 以下 (髄液血清比) だが、髄膜炎時には 5～20% (平均 12%) 移行する³⁷⁾。

(5) その他の組織への移行性

<参考>

ウサギにペニシリン G カリウムを 2 万単位/kg を筋注した場合、1 時間後の各臓器への移行は腎>胆汁>血液>子宮・卵巣>副腎>骨髄>肺>肝の順に高値を示した³⁸⁾。

表 家兎組織中濃度

(2 万単位/kg 筋注)

	1 時間	2 時間	3 時間	5 時間
血 中	10.35	2.5	0.285	0
腹 水	2.385		0.32	0.011
尿			10.0	
胆汁	12.0	2.1	1.75	1.02
脊髄液	0.08		0	0
骨髄	2.725		0.236	0.029
腎臓	16.5	5.2	3.2	0.64
肝	2.395		0.86	0.028
脾	1.52	0.128	0.114	0.009
肺	2.46	0.22	0.098	0.002
心	1.4	0.84	0.2	0.002
子宮、卵巣	4.18	0.296	0.09	0.019
大腿筋	1.18	0.096	1.44	Spur*
副腎	3.3	0.86	0.6	Spur*
腰髄	1.45		0.236	0
大脳	0.218		0	0

*: trace

(単位/mL)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

主として腎より尿中に排泄される^{32)、39)}。

(2) 排泄率

- ・健常成人 (n=21) にペニシリン G ナトリウム 40 万単位を筋肉内投与した場合、投与後 3 時間までの平均尿中排泄率は 49.3% であった³¹⁾。
- ・約 10% は腎糸球体ろ過、90% は尿細管分泌により排泄される³²⁾。

(3) 排泄速度

ペニシリン G の排泄の半減期は正常な成人でおよそ 30 分である³²⁾。

7. 透析等による除去率

腹膜透析：除去されない^{39)、40)}血液透析：6～8 時間の血液透析で 5～20% 除去⁴⁰⁾

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）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

（解説）ペニシリン系抗生物質によるショックの副作用が知られており、全てのβ-ラクタム剤に必要な注意である。

（処置）ショックに対する一般的治療を行う。

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ので、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること。〕
- 4) 心疾患のある患者〔血中のカリウム濃度の上昇により、循環器系に影響を及ぼすおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕

（解説）

1) 過敏症の既往歴のある患者は本剤投与によりショックまたは過敏症を起こす可能性が高いと考えられる。

2) アレルギー体質を有する患者は、アレルギー反応を示す傾向が高いと考えられる。

3) 腎障害患者では薬物の排泄が遅延し、血中濃度が上昇するため、副作用の発現率が高くなると考えられる。

<参考>

国内外の教科書・ガイドライン等にて推奨されている腎機能障害患者に対するペニシリンGの具体的な用量調節法を表に示した。

4) 高用量の点滴静注が追加承認されたことに伴い、本剤に含まれるカリウムによる血中のカリウム濃度の上昇により、循環器系に影響を及ぼすおそれがあるため、「心疾患のある患者」を慎重投与に追記した。

表 添付文書、教科書、GL における腎機能低下患者に対するペニシリン G の用法・用量

出典	用法用量及び調節法								
[The sanford guide to antimicrobial therapy 2011 (41 st edition)]*	【薬物動態】腎機能正常時半減期：0.5 時間 末期腎疾患時半減期：6～20 時間 【通常用量】腎機能正常時用量：4 時間ごとに 50～400 万単位 【腎機能低下時】推定される CCr (mL/min) に応じて正常時用量から以下の通り減量調節等する <table><tr><td>90～>50</td><td>50～10</td><td><10</td><td>透析時等</td></tr><tr><td>100%</td><td>75%</td><td>20～50%</td><td>HD：透析後 CAPD：20～50% CHDF：75%</td></tr></table> HD：血液透析 CAPD：腹膜透析 CHDF：持続的血液透析濾過	90～>50	50～10	<10	透析時等	100%	75%	20～50%	HD：透析後 CAPD：20～50% CHDF：75%
90～>50	50～10	<10	透析時等						
100%	75%	20～50%	HD：透析後 CAPD：20～50% CHDF：75%						
[Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease (7 th ed)]*	【薬物動態】腎機能正常時半減期 (CCr：>90 mL/min)：0.5 時間 腎障害時半減期 (CCr：<10 mL/min)：10 時間 【通常用量】腎機能正常時用量：4 時間ごとに 400 万単位 【腎機能低下時】CCr に応じ以下の通り調節する <table><tr><td>50～30</td><td>20～10</td><td>透析時等</td></tr><tr><td>100%</td><td>160 万単位 6 時間ごと</td><td>HD:160 万単位 6 時間ごと；160 万単位/透析後</td></tr></table>	50～30	20～10	透析時等	100%	160 万単位 6 時間ごと	HD:160 万単位 6 時間ごと；160 万単位/透析後		
50～30	20～10	透析時等							
100%	160 万単位 6 時間ごと	HD:160 万単位 6 時間ごと；160 万単位/透析後							
[Cecil medicine]*	【薬物動態】腎機能正常時半減期：0.5 時間 【通常用量】腎機能正常時用量：4～6 時間ごとに 300～400 万単位 【腎機能低下時】「腎障害時に影響を受ける」とされており調節法は記載なし								
[抗菌薬使用の手引き]*	【腎機能低下時】腎機能障害の抗菌薬化学療法 (p. 21) 一般的な β-ラクタム系薬における調節法として以下のように記載がある <table><tr><td>軽度障害 (CCr >50 mL/min)</td><td>中等度障害 (50～10)</td><td>高度障害 (< 10)</td></tr><tr><td>不変</td><td>1/2～1/4</td><td>1/4～1/8</td></tr></table> 投与間隔を延長する場合は、投与間隔 (時間) にその逆数をかけた時間	軽度障害 (CCr >50 mL/min)	中等度障害 (50～10)	高度障害 (< 10)	不変	1/2～1/4	1/4～1/8		
軽度障害 (CCr >50 mL/min)	中等度障害 (50～10)	高度障害 (< 10)							
不変	1/2～1/4	1/4～1/8							

* 「XI. その他参考文献」参照

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

- 1) 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。
- 2) 本剤は 100 万単位中に 59.8 mg (1.53 mEq) のカリウムを含有するため、点滴静注する場合には、患者の腎機能や血清電解質及び心電図の変化に注意すること。また、高カリウム血症があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

- 1) 禁忌内容とその理由と同じ理由で設定した。
- 2) 点滴静注する場合に、本剤に含まれるカリウムによる血中のカリウム濃度の上昇に伴う腎機能や血清電解質及び心電図の変化に注意すること、及び高カリウム血症があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行う。

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

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。(再審査対象外)

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

- ① **ショック**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 **溶血性貧血、無顆粒球症**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 **急性腎障害等の重篤な腎障害**があらわれることがあるので、定期的に検査を行う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 **痙攣等の神経症状**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- ⑤ **偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎**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。
- ⑥ **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)**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- ⑦ **出血性膀胱炎**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、頻尿、排尿痛、血尿、残尿感等の膀胱炎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。

- ④ 高用量の点滴静注が追加承認されたことに伴い、「痙攣等」について、従来記載していた「腎不全の患者に大量投与すると」の記載を削除し、腎不全の患者に限定することなく、広く注意喚起を行う。

(3) その他の副作用

下記副作用があらわれることがあるので、このような異常が認められた場合には、症状に応じ、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

種類 \ 頻度	頻 度 不 明
過敏症	発熱、発疹、蕁麻疹
血 液	好酸球増多、顆粒球減少、血小板減少、貧血
肝 臓	AST (GOT) 上昇
投与部位	血管痛、静脈炎
その他	梅毒患者における、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応（発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の増悪）

- ・投与部位：点滴静注が追加承認されたことに伴い、本剤による「投与部位」に関わる副作用が報告されていたことにより追記した。
- ・その他：「梅毒」が追加承認されたことに伴い、梅毒の治療のためにペニシリン系抗生物質を投与した際に起こる反応として知られている「ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応」を、類薬等の記載状況を踏まえて追記した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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しやすい体質を有する患者

重要な基本的注意

- 1) 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（頻度不明）

- ① **ショック**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

下記副作用があらわれることがあるので、このような異常が認められた場合には、症状に応じ、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

種類 \ 頻度	頻 度 不 明
過敏症	発熱、発疹、蕁麻疹

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- 2) 本剤投与中は、授乳を中止させることが望ましい。[ヒト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

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験が少ない）。

（解説）

小児に対しても使用されることが想定されるため、注意喚起することが適切であると審査の過程で判断された。

「Ⅺ. 1. 主な外国での発売状況」参照

適用上の注意

1) 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同一部位への反復注射は行わないこと。また、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

<参考>

PDR（PHYSICIANS' DESK REFERENCE）58th. ed. 2004 年には以下の記載がある⁴¹⁾。

β-ラクタム剤では高い髄液中濃度に達すると痙攣を含む神経系副作用が発現することがある。過量投与時には投与を中止し、対症療法、必要に応じ補助療法を行う。ペニシリン G は血液透析により除去される。

ペニシリン G ナトリウムを過量投与時の症状⁴²⁾

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。

ペニシリン G 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。

ペニシリン G 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。

ペニシリン G 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。

ペニシリン G 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。

14. 適用上の注意

適用上の注意

1) 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同一部位への反復注射は行わないこと。また、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。
- ②神経走行部位を避けるよう注意すること。
- ③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には、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- ④注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

2) 点滴静注時

点滴静注により、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、点滴速度をできるだけ遅くすること。

(解説)

2) 点滴静注が追加承認されたことに伴い、「筋肉内注射にのみ使用すること。」の記載を削除し、本剤による投与部位に関わる副作用報告や類薬等の記載状況を踏まえて、点滴静注時の注意喚起した。

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

取扱い上の注意

本剤溶解後は速やかに使用すること。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI.薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

末梢作用⁴³⁾

摘出臓器(心臓、腸管、血管)及び血管透過性、血圧及び呼吸に対して、低・中等量では認むべき影響を与えないが、大量では摘出ガマ心臓運動の抑制、摘出家兎及びモルモット腸管運動の抑制、血管拡張、血管透過性の亢進ならびに呼吸の軽度促迫、血圧の下降を認めた。

(3) 安全性薬理試験

中枢作用⁴⁴⁾

無麻酔家兎の大槽内に適用した場合、血圧は一過性に下降後、または、下降なくして上昇し、同時に呼吸の促迫がみられた。その際、被刺激性の増大、引き続き間代性痙攣を起こした。このような経過は、適用量の増加にしたがい、早期にしかも強度にみられる。その最小有効量は 0.5 mg/kg であった。

次に、マウスの脳内に適用した場合、運動性の異状、たとえば不安状態や被刺激性の増大などがみられ、続いて間代性痙攣を起こし、一部のものは回復するが大部分のものは症状の緩解をみることなしに死亡した。このような経過は、適用量の増加にしたがい早期に、あるいは直ちに痙攣状態となり死に到る。その際の CD_{50} は 1.429 mg/kg、 LD_{50} は 3.0 mg/kg であった。

(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

ペニシリン G のマウス静脈内注射による LD_{50} は 310 mg/kg である。

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(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：注射用ベンジルペニシリン G カリウム 20 万単位 処方箋医薬品^{注)}
注射用ベンジルペニシリン G カリウム 100 万単位 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

有効成分：ベンジルペニシリンカリウム 該当しない

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

本剤溶解後は速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）

くすりのしおり：有り

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

注射用ペニシリン G カリウム 20 万単位

1 バイアル中 20 万単位含有 10 バイアル

注射用ペニシリン G カリウム 100 万単位

1 バイアル中 100 万単位含有 10 バイアル

7. 容器の材質

瓶：ガラス

ゴム栓：ゴム

キャップ：アルミニウム

天面シール：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：アンピシリン（ナトリウム、水和物）、アモキシシリン水和物 等

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

注射用ペニシリン G カリウム 20 万単位

製造販売承認年月日：2002 年 3 月 6 日

承 認 番 号：21400AMZ00177000

(旧販売名) 結晶ペニシリン G カリウム明治
製造販売承認年月日：1948 年 11 月 6 日
承認番号：厚生省発薬第 56 号
注射用ペニシリン G カリウム 100 万単位
製造販売承認年月日：2003 年 10 月 27 日
承認番号：21500AMY00147000

11. 薬価基準収載年月日

注射用ペニシリン G カリウム 20 万単位
薬価基準収載年月日：2002 年 7 月 5 日
(旧販売名) 結晶ペニシリン G カリウム明治
薬価基準収載年月日：1950 年 9 月 1 日

注射用ペニシリン G カリウム 100 万単位
薬価基準収載年月日：2003 年 10 月 30 日

12. 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

2012 年 2 月 22 日 効能・効果追加
適応菌種：梅毒トレポネーマ
適応症：梅毒

2012 年 2 月 22 日 用法・用量追加
化膿性髄膜炎、感染性心内膜炎、梅毒に対する高用量投与

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 (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	注射用ペニシリン G カリウム 20 万単位	注射用ペニシリン G カリウム 100 万単位
厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	6111400D2039	6111400D3051
レセプト電算コード	640463089	620000427
HOT(9 桁)番号	110618301	115689801

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 福島裕行ほか：注射剤の配合変化 第2版、p. 2127、エフ・コピント・富士書院、2002
- 2) 明治製菓株式会社（現 Meiji Seika ファルマ株式会社） 社内資料（2007）
- 3) 明治製菓株式会社（現 Meiji Seika ファルマ株式会社） 社内資料（2005）
- 4) 万有製薬株式会社（現 MSD 株式会社） 社内資料（1996）
- 5) 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
- 6) Serragui S *et al.* : Therapie 1999; 54(5): 613-621
- 7) Sharon G *et al.* : J Pediatr. 1994 Sep;125(3):471-475(PMID:8071762)
- 8) Steven M *et al.* : N Engl J Med. 1994 Dec 1;331(22):1469-1473(PMID:7969296)
- 9) Marra CM *et al.* : Clin Infect Dis. 2000 Mar;30(3):540-544(PMID:10722441)
- 10) Smith NH *et al.* : Int J STD AIDS. 2004 May;15(5):328-332(PMID:15117503)
- 11) Riedner G *et al.* : N Engl J Med. 2005 Sep 22;353(12):1236-1244(PMID:16177249)
- 12) Hook EW *et al.* : J Infect Dis. 2010 Jun 1;201(11):1729-1735(PMID:20402591)
- 13) Haffejee IE. : J Antimicrob Chemother. 1984 Sep;14 Suppl B:147-152(PMID:6094434)
- 14) Shann F *et al.* : Lancet. 1985 Sep 28;2(8457):681-684(PMID:2863674)
- 15) Haffejee IE. : Ann Trop Paediatr. 1988 Dec;8(4):225-229(PMID:2467608)
- 16) Tuncer AM *et al.* : Pediatr Infect Dis J. 1988 Oct;7(10):711-713(PMID:3054778)
- 17) Filali KME *et al.* : Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1993 Oct;12(10):766-768(PMID:8307046)
- 18) Tan JS *et al.* : Lancet. 1971 Dec 18;2(7738):1340-1343(PMID:4108262)
- 19) Abrams B *et al.* : Ann Intern Med. 1979 May;90(5):789-791(PMID:434682)
- 20) Petty BG *et al.* : Antimicrob Agents Chemother. 1978 Jul;14(1):13-18(PMID:356724)
- 21) 嶋千絵子ら. あたらしい眼科. 2003; 20(5): 673-6.
- 22) 寺田整司ら. 精神医学. 2000; 42(8): 835-9.
- 23) 鵜木哲秀ら. 感染症学雑誌. 1988; 62(9): 835-40.
- 24) 島田悦男ら. 診断と治療. 1984; 72(4): 439-43.
- 25) 第十七改正日本薬局方解説書：C-5088-92, 2016
- 26) Gourevitch, G. A., *et al.* : Antibiot Annu. 1959-1960;7:111-118(PMID:13851448)
- 27) 山田恵子ほか：日本化学療法学会雑誌, 57(S-1): 1, 2009
- 28) Williamson, G. M., *et al.* : Lancet. 1961 Apr 22;1(7182):847-850(PMID:13785541)
- 29) 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン（2008年改訂版）：10-11, 2008
- 30) 山口恵三ほか：Jpn. J. Antibiotics, 60-6: 344-377, 2007
- 31) Holland, S. M. *et al.* : Antibiot Chemother (Northfield). 1960 Jan;10:25-29(PMID:14402618)
- 32) グッドマン・ギルマン薬理書、第11版、1426-1429、梶廣川書店、2007
- 33) Wickerts, C. J. *et al.* : Br Med J. 1980 May 24;280(6226):1254-1255(PMID:7388494)
- 34) Peterson, L. R. *et al.* : Antimicrob Agents Chemother. 1977 Jun;11(6):993-998(PMID:879764)
- 35) 黒川徹男：日本産婦人科学雑誌 19(3): 203-212, 1967
- 36) 森 操七郎：日本産婦人科学雑誌 23(7): 547-555, 1971
- 37) 田中泰明ほか：外科、40(6): 585-591, 1978
- 38) 齋藤達郎ほか：J. Antibiot., 4(9): 537-539, 1951
- 39) 小林昭夫：小児科診療、44(6): 961-966, 1981
- 40) 阿部 裕ほか：診断と治療、65(11): 2024-2031, 1977
- 41) 「Crystapen Injection®」添付文書（英国）
- 42) 「Penicillin G JENAPHARM®」添付文書（独国）
- 43) PHYSICIANS' DESK REFERENCE 58th.ed., 2617-2619, 2004
- 44) 清藤英一編：過量投与時の症状と治療、第二版、p. 292-295、東洋書店、1990
- 45) 荒谷春恵ほか：J. Antibiotics, Ser. B, 16(1): 33-39, 1963
- 46) 荒谷春恵ほか：J. Antibiotics, Ser. B, 16(1): 40-44, 1963

2. その他の参考文献

- Index Nominum International Drug Directory 18th edition, Medpharm Scientific Publishers
- 日本薬局方品質情報集(JPDI) 2011 (財)薬剤師研修センター
- 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議「公知申請への該当性に係る報告書：ベンジルペニシリンカリウム 神経梅毒の適応追加、高用量の追加」2011年8月1日
- Infective Endocarditis: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications, 2005. 米国心臓学会
- 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2008 年改定版) . 日本循環器学会、日本胸部外科学会、日本小児循環器学会、日本心臓病学会
- Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis, 2004. 米国感染症学会
- 性感染症 診断・治療ガイドライン 2008. 日本性感染症学会
- The sanford guide to antimicrobial therapy 2011 (41st edition)
- Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease, 7th edition
- Cecil medicine, 23rd edition.
- 抗菌薬使用の手引き. 日本感染症学会、日本化学療法学会

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

主な外国での発売状況

(2020年8月現在)

国名	製品名	会社名
米国	PFIZERPEN (K 塩) PENICILLIN G POTASSIUM (K 塩)	PFIZER SANDOZ, HANFORD GC, ACS DOBFAR SPA 他
イギリス	Benzylpenicillin sodium (Na 塩) Benzylpenicillin benzathine (ベンザチン塩)	Genus Pharmaceuticals Brancaster Pharma Limited
フランス	PENICILLINE G PANPHARMA (Na 塩) EXTENCILLINE (ベンザチン塩)	PANPHARMA LABORATOIRES DELBERT

上記製品はライセンス関係のない企業が販売している。

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り、米国の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- 2) 本剤投与中は、授乳を中止させることが望ましい。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

FDA: PFIZERPEN® (penicillin G potassium)

Pregnancy
(2019年10月)

Pregnancy

Teratogenic Effects

Reproduction studies performed in the mouse, rat, and rabbit have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to penicillin G. Human experience with the penicillins during pregnancy has not shown any positive evidence of adverse effects on the fetus. There are, however, no adequate and well controlled studies in pregnant women showing conclusively that harmful effects of these drugs on the fetus can be excluded. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

	分類
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

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.

(2) 小児等への投与に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

用法・用量に関連する使用上の注意

(4) 小児に対する用法・用量は確立していないので、小児に投与する場合は、国内外の各種ガイドライン等を参考にして、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。（「小児等への投与」の項参照）

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験が少ない）。

適用上の注意

1) 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 同一部位への反復注射は行わないこと。また、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。

出典	記載内容
米国の添付文書 PFIZERPEN® (2019年10月)	Pediatric Use Incompletely developed renal function in newborns may delay elimination of penicillin; therefore, appropriate reductions in the dosage and frequency of administration should be made in these patients. All newborns treated with penicillins should be monitored closely for clinical and laboratory evidence of toxic or adverse effects. Pediatric doses are generally determined on a weight basis and should be calculated for each patient individually. Recommended guidelines for pediatric dosages are presented in Dosage and Administration.

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

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

IFPG012211