

審査報告書

平成 24 年 1 月 23 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	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
[一 般 名]	ベンジルペニシリンカリウム
[申 請 者 名]	Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 8 月 26 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にベンジルペニシリンカリウムを 20 万又は 100 万単位を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品、(4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 23 年 8 月 1 日付薬食審査発 0801 第 1 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 24 年 1 月 23 日

[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
[一 般 名] ベンジルペニシリンカリウム
[申 請 者 名] Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 8 月 26 日
[審査結果]

平成 23 年 8 月 1 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：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）」に関する事前評価及び提出された資料から本剤の梅毒、化膿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確認されているものと判断する。

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

[効能・効果] <適応菌種>
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
(下線部追加)

[用法・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。

(下線部追加)

審査報告

平成 24 年 1 月 23 日

I. 申請品目

[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
[一 般 名]	ベンジルペニシリンカリウム
[申 請 者 名]	Meiji Seika ファルマ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 23 年 8 月 26 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 バイアル中にベンジルペニシリンカリウム 20 万又は 100 万単位を含有する注射剤
[申 請 時 効 能 ・ 効 果]	<p><適応菌種></p> <p>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、<u>梅毒トレポネーマ</u></p> <p><適応症></p> <p>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）、<u>ガス壊疽（抗毒素併用）、放線菌症、回帰熱、ワイル病、梅毒</u></p> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>
[申 請 時 用 法 ・ 用 量]	<p>ベンジルペニシリンとして、通常成人1回30～60万単位を1日2～4回筋肉内注射する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p><化膿性髄膜炎></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>なお、年齢、症状により適宜減量する。</u></p> <p><感染性心内膜炎></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>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。</u></p>

＜梅毒（神経梅毒に限る）＞

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。

（下線部追加）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ベンジルペニシリン（以下、本薬）は、*Penicillium notatum* から得られるペニシリンを由来とした、抗菌活性が強く結晶性の良い抗生物質である。本薬の作用機序は、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。また、本薬は、耐性ブドウ球菌等の産生するペニシリナーゼにより、不活化される。

注射用ペニシリン G カリウム（以下、本剤）は、本邦において、1948年11月に承認されており、ベンジルペニシリンカリウム製剤として、海外では、2011年11月現在、米国等、少なくとも4カ国で承認されている。

本剤は、国内外のガイドライン、教科書において神経梅毒の治療薬として推奨されており、細菌性髄膜炎及び感染性心内膜炎に対しては高用量（2400万単位/日）の静脈内投与が推奨されている。このような状況を踏まえ、日本感染症教育研究会及び日本感染症学会から既承認内容の変更に関する要望が提出され、厚生労働省にて開催された第5回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）において検討が行われ、梅毒に対する本薬の必要性並びに感染性心内膜炎及び化膿性髄膜炎に対する高用量の必要性が認められたため、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成22年12月13日付医政研発1213第1号・薬食審査発1213第1号）により開発要請がなされた。

その後、平成23年6月29日開催の第8回検討会議において「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：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）」（以下、公知申請の該当性報告書）が取り纏められた。当該報告書に基づき、平成23年8月1日開催の薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会において、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 100万単位に対する事前評価がなされ、一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成23年8月1日付薬食審査発0801第1号）、『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付事務連絡）に基づくものである。

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

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

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

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、更に追加・修正すべき点の検討を行った。

(2) 用法・用量について

機構は、追加される効能・効果である「梅毒」と整合性を図るため、用法・用量の記載を申請時の「梅毒（神経梅毒に限る）」から「梅毒」に変更することが適切と判断しており、申請者もこれを了承した。なお、本剤の梅毒に対する用法・用量が神経梅毒に対して推奨されたものであることは、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で、「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」を記載することにより判断可能と考える。

(3) 添付文書（案）について

1) 小児等に対する使用について

機構は、本剤は小児に対しても使用されることが想定されるため、以下のように用法・用量に関連する使用上の注意の項への追記、及び小児等への投与の項を設けることで注意喚起するように指示したところ、申請者はこれを了解した。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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）

【使用上の注意】「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。）

2) 高用量投与時の高カリウム血症に対する注意喚起について

機構は、高カリウム血症により循環器異常（不整脈、心停止）を起こすおそれがあることを踏まえ、心疾患のある患者に対する注意喚起を行う必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外添付文書では、心疾患のある患者に対する注意喚起の記載はないものの、米国の添付文書において、本薬を高用量（1000 万単位を超える用量）で静脈内投与する場合、電解質不均衡が生じる可能性があることが注意喚起されており、投与中は心臓の状態を電解質バランスとともに評価することが推奨されている。

上記及び高カリウム血症により循環器異常を起こすおそれがあることを踏まえ、添付文書「使用上の注意（1）慎重投与」の項において、以下のように注意喚起を行う。

【使用上の注意】（1）慎重投与

- 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）〕

機構は、申請者の対応にて特段問題ないと判断した。

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

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 23 年 8 月 1 日付薬食審査発 0801 第 1 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

IV. 総合評価

機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で承認して差し支えないと判断する。

[効能・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、ウイルス病レプトスピラ、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、ウイルス病、梅毒

（下線部追加）

[用法・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。

（下線部追加）