

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（案）
 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

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ベンジルペニシリンカリウム	
	販売名：注射用ペニシリンGカリウム 100万単位、同 20万単位	
	会社名：Meiji Seika ファルマ株式会社	
要望者名	日本感染症教育研究会及び社団法人日本感染症学会	
要望内容	効能・効果	【適応微生物】梅毒トレポネーマ 【適応症】第1期梅毒、第2期梅毒、神経梅毒
	用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・ペニシリン感受性菌による細菌性髄膜炎に対してペニシリンG 1日 2400万単位の6分割静注投与 ・ペニシリン感受性菌による感染性心内膜炎に対してペニシリンG 1日 2400万単位を4-6分割静注投与又は持続静注投与 ・神経梅毒に対してペニシリンG 1日 1800-2400万単位を6分割静注投与又は持続投与
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤型追加等）	特になし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

以下のように、医療上その必要性は高いと判断した。

(1) 適応疾病の重篤性

以下の点から、適応疾病の重篤性についての該当性は、「イ. 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」と判断した。

【梅毒】

- ・梅毒は第1期、第2期梅毒、潜伏梅毒と晩期梅毒（神経梅毒）に分類される進行性の重症感染症であり、後期神経梅毒では脳実質や脊髄に病変をきたすことから、病気の進行が不可逆的で日常生活に影響を及ぼす疾患である。

- ・梅毒患者（無症候、先天梅毒も含む）は、2003年まで減少傾向であったが、2004年以降、特に第1期と第2期の患者を中心に増加傾向が認められており、2007年度は約1,000名の患者が報告されている。神経梅毒を含む晩期梅毒患者数は、年間約50例程度の発生と、横ばいに推移しているものの、将来的な動向に注視する必要がある¹⁾。
- ・近年、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）と梅毒の合併例が増加しており、新たな問題として取り上げられている。1999年1月～2008年7月の期間に東京都立駒込病院に紹介されたHIV感染患者で初診時に梅毒血清反応検査（TPLA法）が施行された1,004例のうち、陽性例は502例（男性491例、女性11例）であり、全体の50%に相当したと報告されるなど、梅毒がHIVの感染リスクの相対危険度を高める原因になると考えられている²⁾。
- ・HIV感染症に合併した梅毒では、HIV非感染例と比較して、神経梅毒の発症頻度が高いと報告されている²⁾。

【細菌性髄膜炎】

- ・細菌性髄膜炎は、種々の病原菌が血行性又は近接臓器から直接的にくも膜及び脳軟膜に侵入し、炎症を起こす感染症である。症状として、発熱、悪心・嘔吐、頭痛、意識障害が発現し、生命にかかわる病態となる。一方、生存例においても、後遺症として重篤な障害が残り、日常生活に影響を及ぼす疾患である。

【感染性心内膜炎】

- ・感染性心内膜炎は、病原菌が弁膜などの心内膜に付着し、弁膜に疣贅の形成や弁膜の破壊を起こす疾患である。また、感染巣や塞栓源となり菌血症や血栓を生じることによって他臓器に小膿瘍や塞栓をつくる、重篤性の高い疾患である。

(2) 医療上の有用性

海外教科書、ガイドライン（The Sanford guide to antimicrobial therapy 2010³⁾、Harrison's principles of internal medicine⁴⁾、WHOガイドライン⁵⁾、CDCガイドライン⁶⁾、性感染症 診断・治療ガイドライン 2008⁷⁾）における以下の記載を確認し、医療上の有用性は、「ウ．欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当すると判断した。

【梅毒】

- ・神経梅毒では髄液移行の観点からペニシリン高用量の静脈内投与が推奨されている³⁾⁻⁶⁾。
- ・国内では本剤の神経梅毒に対する治療法は確立されていないものの、性感染症 診断・治療ガイドライン 2008においてペニシリンの高用量静脈内投与が推奨されている⁷⁾。

【細菌性髄膜炎、感染性心内膜炎】

- ・起炎菌が髄膜炎菌、肺炎球菌、レンサ球菌等であった場合に、ペニシリンG（PCG）の高用量投与が推奨されている³⁻⁴⁾。

以上、疾患の重篤性や世界的な標準治療薬としての位置付け、代替治療が存在しないことを考慮すると、適応対象となる患者の国内での発生は稀であるものの、ベンジルペニシリンカリウムの神経梅毒に対する適応追加と細菌性髄膜炎及び感染性心内膜炎に対する高用量投与の追加は、医療上有用であると判断した。

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国：PFIZERPEN [®] (PCG potassium)	
<p>効能・効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・レンサ球菌感染症 ・肺炎球菌感染症 ・ブドウ球菌感染症－PCG感受性 ・その他の感染症： <ul style="list-style-type: none"> 炭疽症 放線菌症 クロストリジウム感染症（破傷風を含む） ジフテリア（保菌者状態の予防） 類丹毒（ブタ丹毒菌）による心内膜炎 紡錘菌スピロヘータ感染症-<i>Fusobacterium fusiformisans</i> スピロヘータに起因する、口腔咽頭部（ヴァンサン感染）、下気道並びに性器の重症感染症 グラム陰性桿菌感染症（菌血症）－（大腸菌、<i>A. aerogenes</i>、<i>A. faecalis</i>、サルモネラ、赤痢菌、<i>P. mirabilis</i>） リステリア感染症（リステリア菌） 髄膜炎及び心内膜炎 パスツレラ感染症（<i>Pasteurella multocida</i>） 菌血症及び髄膜炎 鼠咬熱（<i>Spirillum minus</i> 又は <i>Streptobacillus moniliformis</i>） 淋菌性心内膜炎及び淋菌性関節炎（淋菌） <u>先天性梅毒を含む梅毒（梅毒トレポネーマ）</u> 髄膜炎菌性髄膜炎
<p>用法・用量</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・レンサ球菌、肺炎球菌、ブドウ球菌の感受性菌株に起因する重症感染症－菌血症、肺炎、心内膜炎、心外膜炎、膿胸、髄膜炎、その他の重症感染症－1日に最小用量として500万単位。 ・<u>梅毒－水溶性PCGは後天性梅毒及び先天性梅毒の治療に使用することもある。その場合、頻回投与が必要なため、入院治療が推奨される。投与量及び投与期間は患者の年齢及び病期によって決定する。</u>

	<ul style="list-style-type: none"> ・淋菌性心内膜炎－1日に最小用量として500万単位。 ・髄膜炎菌性髄膜炎－2時間毎に100万-200万単位を筋肉内注射、あるいは2,000万-3,000万単位/日を持続点滴静脈内注射。 ・放線菌症－顔面頸部型の場合は100万-600万単位/日、胸部型及び腹部型の場合は1,000万-2,000万単位/日。 ・クロストリジウム感染症－2,000万単位/日。ペニシリンは抗毒素の補助的療法。 ・紡錘菌スピロヘータ感染症－口腔咽頭部、下気道並びに性器の重症感染症－500万-1,000万単位/日。 ・鼠咬熱 (<i>Spirillum minus</i> 又は <i>Streptobacillus moniliformis</i>) －1,200万-1,500万単位/日を3～4週間。 ・リステリア感染症 (リステリア菌) 新生児－50万-100万単位/日。 髄膜炎のある成人－1,500万-2,000万単位/日を2週間。 心内膜炎のある成人－1,500万-2,000万単位/日を4週間。 ・パストツレラ感染症 (<i>Pasteurella multocida</i>)、菌血症及び髄膜炎－400万-600万単位/日を2週間。 ・類丹毒 (ブタ丹毒菌)、心内膜炎－200万-2,000万単位/日を4～6週間。 ・グラム陰性桿菌感染症 (大腸菌、<i>Enterobacter aerogenes</i>、<i>A. faecalis</i>、サルモネラ、赤痢菌、<i>Proteus mirabilis</i>)、菌血症－2,000万-8,000万単位/日。 ・ジフテリア (保菌者状態)－30万-40万単位/日を分割投与で10～12日間。 ・炭疽症－最小用量として500万単位/日を投与の効果が得られるまで分割投与。
承認年月 (又は米国における開発の有無)	要望内容に該当する Meiji Seika ファルマ株式会社での米国における海外臨床試験の経験はなく、また、承認年月についても確認することは出来なかった。
備考	特になし
2) 英国 Crystapen Injection® (Benzylpenicillin sodium)	
効能・効果	<p>Crystapen は皮膚、軟部組織の創傷感染、化膿性感染、鼻、咽喉、副鼻腔、気道、中耳等の感染症の適応を持つ。</p> <p>Crystapen は、次のペニシリン感性の細菌感染にも適応を持つ。</p> <p>一般感染症、菌血症、膿血症、急性及び慢性骨髓炎、亜急性心内膜炎、髄膜炎</p> <p>髄膜炎菌が疑われる髄膜炎、ガス壊疽、破傷風、放線菌症、炭疽、レプトスピラ症、鼠嚙症、リステリア症、重症ライム病、新生児のグループBレンサ球菌感染、淋病、梅毒 (淋菌性関節炎及び心内膜炎、先天性の梅毒、新生児梅毒など)、ジフテリア、脳膿瘍、パストツレラ症</p>

用法・用量	<p>次のように、筋注又は静注投与する。</p> <p>反復投与の場合は、異なる投与部位を選択するべきである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人 <p>600 から 3600mg (1 から 6 メガユニット) を 1 日 4 から 6 回に分けて、適応に従って投与する。<u>高用量 [14.4g/日 (24 メガユニット)] は成人の髄膜炎のような重篤な感染症に静注で投与する。</u></p> <p><u>細菌性心内膜炎においては、7.2 から 12g (12 から 20 メガユニット)、あるいは、より高用量を 1 日用量として数回に分けて静注、しばしば点滴で投与する。</u></p> <p>急速なガス壊疽の拡大においては 1 日用量 43.2g (72 メガユニット) まで必要になる。</p> <p>1.2g (2 メガユニット) 以上の高用量は、静注あるいは点滴で徐々に投与する。その際、中枢神経系の障害や電解質アンバランスを避けるために、300mg (0.5 メガユニット) 当たりで少なくとも 1 分をかけて投与する。</p> <p>ベンジルペニシリンナトリウム塩の高用量は、高 Na 血症を起こすことがあるため、Na 含量を考慮する。</p> ・新生児のグループ B のレンサ球菌感染症の予防においては、3g (5 メガユニット) を母親に投与し、1.5g (2.5 メガユニット) を 4 時間毎に出産まで投与する。 ・1～12 カ月齢 <p>100mg/kg/日を 4 分割投与する。4g/日を超えないこと。</p> ・新生児 1～4 週齢 <p>75mg/kg/日を 3 分割投与する。</p> ・新生児 <p>50mg/kg/日を 2 分割投与する。</p> <p>(髄膜炎菌感染症)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1～12 カ月齢の幼児：180-300mg/kg/日を 4～6 分割投与し、12g/日を超えないこと。 ・1～4 週齢の新生児：150mg/kg/日を 3 分割投与する。 ・新生児：100mg/kg/日を 2 分割投与する。 ・成人及び 12 歳以上の小児：<u>2.4gを 4 時間毎に投与する。</u> <p>(髄膜炎菌感染症の疑いがある場合)</p> <p>一般医療で髄膜炎菌感染症の疑いがある場合には、病院へ搬送する前にベンジルペニシリンナトリウム塩を次のように投与すべきである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人及び 10 歳以上の小児：1200mg を静注 (又は筋注) ・1～9 歳の小児：600mg を静注 (又は筋注)
-------	---

	・1歳以下の幼児：300mgを静注（又は筋注）
承認年月（又は英国における開発の有無）	要望内容に該当する Meiji Seika ファルマ株式会社での英国における海外臨床試験の経験はなく、また、承認年月についても確認することは出来なかった。
備考	特になし
3) 独国 Penicillin G JENAPHARM® (Benzylpenicillin-Natrium)	
効能・効果	<p>レンサ球菌、肺炎球菌、淋菌、髄膜炎菌、<u>スピロヘータ</u>のベンジルペニシリン感性菌、による全身性及び/あるいは局所性感染症</p> <p>(例)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・耳鼻咽喉科領域の感染症 ・下気道感染症 ・産婦人科領域における感染症 ・放線菌症 ・ジフテリア ・心内膜炎及び Endoplastitis ・丹毒 ・ガス壊疽 ・髄膜炎及び脳膿瘍 ・骨髄炎 ・腹膜炎 ・敗血症 ・破傷風 ・創傷感染
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・成人及び12歳以上の小児 通常、感性菌の場合、ベンジルペニシリンを1日100万-500万I.E.（ベンジルペニシリンナトリウム600-3000mg相当）を4～6回に分割して投与する。例えば細菌性心内膜炎あるいは髄膜炎のような重度感染症では1日ベンジルペニシリン2000万-6000万I.E.（ベンジルペニシリンナトリウム12000-36000mg相当）に増量する。 ・小児（1～12歳） ベンジルペニシリンを1日5万-50万I.E.（ベンジルペニシリンナトリウム30-300mg相当）/kgを3～4回に分割して投与する。 ・乳児（生後1～12カ月） ベンジルペニシリンを1日5万-100万I.E.（ベンジルペニシリンナトリウム30-600mg相当）/kgを3～4回に分割して投与する。 注意：注入速度が速すぎると、脳性痙攣が起こる恐れがある。 ・新生児（生後4週間まで）

	<p>ベンジルペニシリン 1日 5万-10万（最高 50万） I.E. [ベンジルペニシリンナトリウム 30-60（最高 300） mg 相当] /kg を 2回に分割して投与する。</p> <p>新生児及び早産児は、肝臓が未成熟で、ベンジルペニシリンの排泄が少ないので、12時間以上の投与間隔が必要である。</p> <p>・ 静注、点滴静注あるいは筋注により投与する。</p>
承認年月（又は独国における開発の有無）	<p>要望内容に該当する Meiji Seika ファルマ株式会社での独国における海外臨床試験の経験はなく、また、承認年月についても確認することは出来なかった。</p>
備考	<p>特になし</p>
<p>4) 仏国 Penicillin G PANPHARMA® (Benzylpenicillin sodique)</p>	
効能・効果	<p>本剤の適応症は、感受性菌に起因する感染で、特に以下の感染部位等に限定される。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 呼吸器系 - 耳鼻咽喉及び口腔系 - 皮膚系 - 腎・泌尿生殖器系 - 婦人科系 - 消化器系及び胆管 - 髄膜炎 - 敗血症（多剤併用の場合） - ガス壊疽 <p>抗菌剤の適切な使用については、公的機関が推奨する事項を考慮すること。</p>
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> - 成人：筋肉内又は静脈内投与により 300万-600万 IU/日 - 小児及び乳幼児：筋肉内又は静脈内投与により 5万-10万 IU/kg/日 - 新生児：静脈内持続投与で 7.5万-20万 IU/kg/日 <p>特に心内膜炎患者の場合、高用量の持続投与が可能である（下記用量を超えてはならない）。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 成人：5000万IU/日 - 小児及び乳幼児：2000万 IU/日 <p>投与経路 筋肉内投与、静脈内緩速投与又は持続投与</p>
承認年月（又は仏国における開発の有無）	<p>要望内容に該当する Meiji Seika ファルマ株式会社での仏国における海外臨床試験の経験はなく、また、承認年月についても確認することは出来なかった。</p>
備考	<p>特になし</p>

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

特になし

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

1) 海外

PubMed で以下の検索式により検索し、梅毒及び髄膜炎を対象疾患とした論文を中心に抽出した。

<Pub-Med 検索式>

① "Treponema pallidum"[All Fields] AND "penicillin g"[All Fields] AND Clinical Trial[ptyp]

検索結果：12 件

② "syphilis"[All Fields] AND "penicillin g"[All Fields] AND Clinical Trial[ptyp]

検索結果：49 件

③ "penicillin g"[Substance Name] AND "bacterial meningitis"[All Fields] AND ("humans"[MeSH Terms] AND Clinical Trial[ptyp])

検索結果：5 件

④ "penicillin g"[Substance Name] AND "meningitis"[All Fields] AND ("humans"[MeSH Terms] AND Clinical Trial[ptyp])

検索結果：20 件

梅毒を対象とした論文では、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、PCGとして1日量5万-2400万単位の用量でPCGや持続型PCG（PCGの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^{8),9)}。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。¹⁰⁾⁻¹⁴⁾

1. Treatment of asymptomatic congenital syphilis: Benzathine versus procaine penicillin G therapy.

Sharon G. et al. J Pediatr. 1994; 125 (3). 471-5⁹⁾

先天性無症候性梅毒の新生児に無作為にベンザチン PCG 5 万単位/kg 1 回を筋肉注射もしくはプロカイン PCG 5 万単位/kg 1 日 1 回を筋肉注射で 10 日間投与した。ベンザチン PCG 群 92 例、プロカイン PCG 群 77 例に投与された。評価対象例数は、ベンザチン PCG 群は 84 例、プロカイン PCG 群は 68 例であった。どちらの治療群も治療失敗例はなかった。また、抗体値 [急速血漿レアギン試験 (RPR) 値] を測定したところ、ベンザチン PCG 群 68 例、プロカイン PCG 群 61 例で抗体値が 1/4 以下に低下しており、有効と判定された。

2. The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin G in patients with

human immunodeficiency virus infection. Steven M et al. N Engl J Med. 1994; 331 (22). 1469-73 ¹⁰⁾

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。

3. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. Marra CM et al. Clin Infect Dis. 2000; 30 (3). 540-4 ¹¹⁾

24-59 歳（中央値 34 歳）の HIV 感染を合併する神経梅毒患者に対して、セフトリアキソン（CTRX）群は 2.0g を 1 日 1 回 10 日間投与、PCG 群は 400 万単位を 4 時間毎に 10 日間投与した。RPR 値の 1/4 以下の低下を達成した割合は、CTRX 群で 80%（8 例/10 例）、PCG 群で 13%（2 例/15 例）であった。

4. Response of HIV-infected patients with asymptomatic syphilis to intensive intramuscular therapy with ceftriaxone or procaine penicillin. Smith NH et al. Int J STD AIDS. 2004; 15 (3). 328-32 ¹²⁾

HIV 感染を合併する無症候性神経梅毒患者に対して、プロカインペニシリン 240 万単位の 1 日 1 回筋注（プロベネシド 500mg 1 日 4 回併用）、もしくは CTRX 1g の 1 日 1 回筋注を 15 日間投与した。プロカインペニシリン群は 25-61 歳（平均 35.4 歳）の 16 例、CTRX 群は 23-56 歳（平均 34.5 歳）の 15 例に投与したところ、プロカインペニシリン群では 70%（7 例/10 例）、CTRX 群では 71%（10 例/14 例）の患者で RPR 値の 1/4 以下の低下を認めた。

5. Single-Dose Azithromycin versus penicillin G Benzathine for the Treatment of Early Syphilis.

Riedner G et al. N Engl J Med. 2005; 353 : 1236 - 44 ¹³⁾

第 1 期梅毒 25 例と高力価（RPR 検査において少なくとも抗体価が 1 : 8）の無症候性梅毒 303 例の計 328 例の患者を、無作為にアジスロマイシン（AZM）2g の経口投与（163 例）又はベンザチン PCG 240 万単位の筋肉注射（165 例）のいずれかに割付けた。主要評価項目は治療効果とし、血清学的に定義される治癒（治療後 9 カ月までに RPR 値が少なくとも 1/4 に低下）、又は、早期梅毒では 1~2 週間以内の潰瘍の上皮化で定義される治癒とした。被験者の平均年齢は 27.0 歳、235 例（71.6%）が女性、171 例（52.1%）が HIV 陽性であった。治癒率は、AZM 群で 97.7%、ベンザチン PCG 群で 95.0%（95%信頼区間 90.6-97.8%）であった。

6. A phase III equivalence trial of azithromycin versus benzathine penicillin for treatment of early syphilis. Hook EW 3rd et al. J Infect Dis. 2010; 201 (11). 1729-35 ¹⁴⁾

多施設共同無作為化臨床試験において、HIV 非感染の 18~55 歳の初期梅毒患者にロング

アクティングペニシリンであるベンザチン PCG 240 万単位/日を筋注、もしくは AZM 2g を 1 回経口投与した。517 例が試験に組み込まれた。6 カ月後のフォローアップの結果、Intent-to-treat (ITT) 解析において、AZM 群は 77.6% (180 例/232 例)、PCG 群は 78.5% (186 例/237 例) が血清学的検査にて陰性となった。

髄膜炎、心内膜炎等を対象とした論文では、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¹⁵⁾⁻²¹⁾、髄膜炎では死亡率の低下が認められている¹⁵⁾⁻¹⁹⁾。

安全性については、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^{11),17),20),22)}。

2) 国内

以下の検索式により、国内における文献検索を行ったが、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。

<検索式>

① JST シソーラスブラウザ (“ペニシリン G” OR “スペシリン G” OR “ベンジルペニシリン” OR “ベンジルペニシリン酸” OR “ペニシリン G” OR “リカシリン” OR “PCG” OR “ベンジルペニシリンカリウム” OR “ペニシリン G ナトリウム” OR “ペニシリン G 硫酸塩” OR “ペニシリン G アンモニウム”)

AND JST シソーラスブラウザ (“静脈内投与” OR “経静脈投与” OR “静注” OR “静注投与” OR “静脈内注射” OR “静脈投与” OR “静脈注射”)

AND JST シソーラスブラウザ (“ヒト”)

AND 記事区分 (原著論文 (a1))

NOT キーワード (症例報告)

検索結果：11 件

② JST シソーラスブラウザ (“ペニシリン G” OR “スペシリン G” OR “ベンジルペニシリン” OR “ベンジルペニシリン酸” OR “ペニシリン G” OR “リカシリン” OR “PCG” OR “ベンジルペニシリンカリウム” OR “ペニシリン G ナトリウム” OR “ペニシリン G 硫酸塩” OR “ペニシリン G アンモニウム”)

AND JST シソーラスブラウザ (“静脈内投与” OR “経静脈投与” OR “静注” OR “静注投与” OR “静脈内注射” OR “静脈投与” OR “静脈注射”)

AND JST シソーラスブラウザ (“ヒト”)

AND 記事区分 (文献レビュー (b1) OR 解説 (b2))

NOT キーワード (症例報告)

検索結果：70 件

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 の使用実態を調査するため、JAPICDOC データベースを下記の検索条件で検索した。

<検索条件>

① キーワード (ペニシリン G OR ベンジルペニシリン OR PCG)
AND 対象 (ヒト (臨床含む) OR 症例)
AND 剤形 (注射剤)
AND キーワード (心内膜炎)
検索結果：54 件

② キーワード (ペニシリン G OR ベンジルペニシリン OR PCG)
AND 対象 (ヒト (臨床含む) OR 症例)
AND 剤形 (注射剤)
AND キーワード (髄膜炎)
検索結果：41 件

③ キーワード (ペニシリン G OR ベンジルペニシリン OR PCG)
AND 対象 (ヒト (臨床含む) OR 症例)
AND 剤形 (注射剤)
AND キーワード (神経梅毒)
検索結果：43 件

その結果、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²³⁾⁻²⁶⁾。

3) 薬物動態

PubMed で以下の検索式により、①梅毒、②髄膜炎、及び③心内膜炎の患者における薬物動態に関する論文を検索した。

<検索式>

① (("penicillin g"[MeSH Terms] OR "penicillin g"[All Fields] OR "benzylpenicillin"[All Fields]) AND ("syphilis"[MeSH Terms] OR "syphilis"[All Fields]) AND ("pharmacokinetics"[Subheading] OR "pharmacokinetics"[All Fields] OR "pharmacokinetics"[MeSH Terms])) AND "humans"[MeSH Terms]
検索結果：10 件

② (("penicillin g"[MeSH Terms] OR "penicillin g"[All Fields] OR "benzylpenicillin"[All Fields]) AND ("meningitis"[MeSH Terms] OR "meningitis"[All Fields]) AND ("pharmacokinetics"[Subheading] OR "pharmacokinetics"[All Fields] OR "pharmacokinetics"[MeSH Terms])) AND "humans"[MeSH Terms]

検索結果：28 件

③ (("penicillin g"[MeSH Terms] OR "penicillin g"[All Fields] OR "benzylpenicillin"[All Fields]) AND ("endocarditis"[MeSH Terms] OR "endocarditis"[All Fields]) AND ("pharmacokinetics"[Subheading] OR "pharmacokinetics"[All Fields] OR "pharmacokinetics"[MeSH Terms])) AND "humans"[MeSH Terms]

検索結果：10 件

これらのうち、①、②については、各 1 件の関連論文があり、以下にその内容を記載した。
③については、関連論文がなかった。

1. A comparison study of two therapeutic protocols for neurosyphilis. Serragui S et al. Therapie 1999; 54: 613-621⁸⁾

モロッコ人の神経梅毒患者（髄膜脳炎 13 例、髄膜脈管炎 3 例、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 PCG を持続静脈内投与したときの初日の血清中ペニシリン濃度を測定した。

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 日間（n=8）

投与法 A では最高血清中ペニシリン濃度は投与開始後 4 時間で $90.74 \pm 28.51 \mu\text{g/mL}$ 、最高 CSF 中ペニシリン濃度は投与開始後 5 時間で $1.03 \pm 0.80 \mu\text{g/mL}$ であり、投与法 B では最高血清中ペニシリン濃度は投与開始後 6 時間で $127.8 \pm 11.0 \mu\text{g/mL}$ 、最高 CSF 中ペニシリン濃度は投与開始後 7 時間で $1.47 \pm 0.75 \mu\text{g/mL}$ であった。

2. A pharmacologic evaluation of penicillin in children with purulent meningitis. N Eng J Med. 1977; 297: 410-413²⁷⁾

24 例の小児髄膜炎患者（原因菌：肺炎球菌、Group A 連鎖球菌、髄膜炎菌、平均年齢 2.6 歳、範囲 2 週～11 歳）に、クロラムフェニコールの 1 日 100mg/kg の 4 分割及び PCG の 1 日 25 万単位/kg の 6 分割（4 時間間隔）の静脈内投与（点滴時間 15 分）を行い、治療第 1、5、10 日目の CSF 中及び血清中のペニシリン濃度を測定した。治療第 1、5、10 日目における CSF 中ペニシリン最高濃度は、投与開始後 0.5～1 時間でそれぞれ 1.0、1.1 及び $0.8 \mu\text{g/mL}$ 、

CSF 中ペニシリン平均濃度は、それぞれ 0.8、0.7 及び 0.3µg/mL であった。また、血清中最高濃度は、それぞれ約 80、50 及び 80µg/mL であった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

特になし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

本項は、疾患別に 1. 梅毒、2. 感染性心内膜炎、3. 細菌性髄膜炎の順に記載した。

なお、本項における投与方法については、以下のように記載する。

静脈内投与：IV、筋肉内投与：IM、経口投与：PO

1. 梅毒

1-1. Red Book 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th edition²⁸⁾

Red Book 2009 では、以下のようにまとめられている。

① 先天梅毒新生児（生後 4 週以下）における治療指針

臨床像	抗菌薬療法
確定診断 高度に疑わしい症例	<ul style="list-style-type: none"> 水溶性 PCG 0.1-0.15mil U/kg/日 IV (生後 7 日間までは 0.05mil U/kg 12 時間毎、その後、8 時間毎に IV、計 10 日間) プロカイン PCG 0.05mil U/kg/日 IM 10 日間
理学所見正常で、血清定量的非トレポネーマ抗体価が母と同じか、又は 4 倍以上低い	<ul style="list-style-type: none"> 水溶性 PCG 0.1-0.15mil U/kg/日 IV (生後 7 日間までは 0.05mil U/kg 12 時間毎、その後、8 時間毎に IV、計 10 日間) プロカイン PCG 0.05mil U/kg/日 IM、少なくとも 10 日間 ベンザチン PCG 0.05mil U/kg/日 IM、単回投与
a) i) 母のペニシリン治療がなし又は不適切又はペニシリン療法歴が不明確 ii) 母がエリスロマイシンやその他の非ペニシリン剤で治療された iii) 母の治療が産前 4 週以内 iv) 母が再感染や再発を示す(血清定量的非トレポネーマ抗体価が 4 倍以上低い)	
b) i) 産前 4 週以上前での母の適切な治療 ii) 母が再感染や再燃の証拠を示さない	
c) 妊娠前に母が適切に治療され、治療母の血清非トレポネーマ抗体価が妊娠中から産前まで低値で安定している	なし

② 小児（生後 4 週超）及び成人における梅毒の治療指針

梅毒の病期	推奨治療法（小児）	推奨治療法（成人）
先天梅毒	水性結晶 PCG 0.2-0.3mil U/kg/日 IV、10 日間 (0.05mil U/kg IV、4~6 時間毎)	—
第 1 期 第 2 期 初期潜伏期	ベンザチン PCG 0.05mil U/kg IM、単回投与 (最高 2.4mil U)	ベンザチン PCG 2.4mil U IM、単回投与 又は (ペニシリンアレルギーで非妊娠例)、

		ドキシサイクリン (DOXY) 100mg 1日2回 経口投与、14日 又は、 テトラサイクリン (TC) 500mg 1日4回 経口投与、14日
晩期潜伏期 潜伏期不明	ベンザチン PCG 合計 1.5mil U/kg (0.05mil U を IM で毎週 1 回投与 3 週間) (最大用量: 合計 7.2mil U、1 回 2.4mil U)	ベンザチン PCG 合計 7.2mil U (2.4mil U を IM で毎週 1 回投与 3 週間) 又は (ペニシリンアレルギーで非妊婦例) ドキシサイクリン (DOXY) 100mg 1日4回 経口投与、4 週間
第三期	—	ベンザチン PCG 合計 7.2mil U (2.4mil U を IM で毎週 1 回投与 3 週間) (ペニシリンアレルギーで非妊婦例は、晩期潜伏梅毒と同じ)
神経梅毒	水性結晶 PCG 0.2-0.3mil U/kg/日 IV、4~6 時間毎、 10~14 日間 (ただし、成人の用量は超えない)	水性結晶 PCG 18-24mil U/日 3-4mil U IV 4 時間毎 10-14 日 又は プロカイン PCG 2.4mil U IM 1 日 1 回+プロベネシド 500 mg 経口投与 4 回/日 10-14 日

成人については CDC ガイドラインに基づいて記載されている (5. (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況 1-2.参照)。

1-2. Cecil medicine, 23rd edition²⁹⁾

セシル内科学では、以下のようにまとめられている。

梅毒	水性ベンジル PCG 又はプロカイン PCG (用法・用量*)
先天梅毒 (乳児)	CSF abnormal: 合計 50,000 U/kg/日、10 日間投与**
先天梅毒 (小児)	CSF abnormal: 200,000-300,000 U/kg/日、水性結晶 PCG を IV で 10-14 日間投与
第 1 期、第 2 期及び潜伏梅毒 (1 年未満)	総投与量 480 万単位 (60 万単位/日、8 日間投与)、IM
潜伏梅毒 (1 年以上) 又は髄液中の潜伏を検査されていない梅毒、心臓血管性梅毒、後期梅毒	総投与量 900 万単位 (60 万単位/日、15 日間)、IM
神経梅毒	プロカイン PCG 200 万~400 万単位/日、IM プロベネシド 500 mg を 1 日 4 回経口投与 10-14 日間

* 個々の用量を臀部に分割投与する。

** 水性 PCG は 1 日 2 回 IV、プロカイン PCG は 1 日 1 回 IM

1-3. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th edition³⁰⁾

マンデル感染症の原理と実際では、以下のようにまとめられている。

先天梅毒に対する小児の用法・用量

梅毒	CDC Recommendation for Patient Not allergic to Penicillin
先天梅毒	・水性結晶 PCG : 100,000-150,000 U/kg/日を 生後 7 日間は 50,000 U/kg で 12 時間毎に、その後、8 時間毎に IV、計 10 日間 ・プロカイン PCG : 50,000U/kg/日 IM を少なくとも 10 日間

成人については CDC ガイドラインに基づいて記載されている (5. (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況 1-2.参照)。

1-4. 最新内科学大系 28 巻, 中山書店, 1994³¹⁾

日本の教科書である最新内科学大系では、以下のようにまとめられている。

梅毒の病期	治療法
第 1 期 第 2 期 感染から 2 年以内の潜伏梅毒	a) ペニシリン内服療法 ① アンピシリン (ABPC) 2g/日を分 4 内服 14~28 日間投与 ② アモキシシリン (AMPC) 1g/日を分 4 内服 14~28 日間投与 b) ミノサイクリン (MINO) 内服療法 MINO 200mg/日を分 2 内服 14~28 日間投与 c) エリスロマイシン (EM) EM 1600mg/日を分 4 内服 14~28 日間投与
晩期梅毒 (第 3 期梅毒、晩期潜伏梅毒)	早期梅毒の治療に準じて行う 1クールを 28 日間とし、カルジオリピン抗体法による抗体価変動を参考として必要に応じクールを反復する
神経梅毒	通常のペニシリン療法では髄液中移行濃度が低い。 WHO による指針を示す a) ベンジルペニシリン注射療法 PCG 1200 万~2400 万単位/日、1 日 6 回 IV、14 日間投与 b) DOXY 内服療法 (ペニシリンアレルギーの場合) DOXY 200mg/日を分 2 内服 30 日間投与
妊婦梅毒	a) ABPC 内服療法 ABPC 2g/日を分 4 内服 14 日間投与 b) EM 内服療法 (ペニシリンアレルギーの場合) EM 1600mg/day を分 4 内服 14 日間投与
先天性梅毒	ベンジルペニシリン注射療法 PCG 5 万単位/kg、IM 又は IV、10~15 日間投与

以下、本文中より重要と考えられる記載を抜粋する。

- *T. pallidum* の分裂は 33 時間毎であるため、ペニシリンが生体内で *T. pallidum* に殺菌的に作用するには 0.03 単位/mL 以上の血中濃度を 10 日間以上持続することが必要である。
- 米国ではベンザチン PCG 240 万単位 IM による持続性ペニシリン療法が行われる。
- 本邦では、ペニシリンショックなどの重篤な副作用を避けるために、注射療法を避け、経口ペニシリンによる治療が行われている。

1-5. 現代皮膚科学大系 6B, 中山書店, 1983³²⁾

日本の教科書である現代皮膚科学大系では、以下のようにまとめられている。

梅毒の病期	治療法
早期梅毒	a) ペニシリン注射療法 ① プロカイン PCG 60 万単位/日 IM 10 日間投与 ② ベンザチン PCG 60 万単位/日 IM 10 日間投与 ③ ベンザチン PCG 60 万単位/回 IM 週 2 回 600 万単位まで又は ベンザチン PCG 120 万単位/回 IM 週 1 回 600 万単位まで ④ ベンザチン PCG 240 万単位 IM 1 回 b) ペニシリン内服療法 ① ABPC 1g/日 PO 30 日間投与 (第 1 期で 1~2 クール、第 II 期で 3 クール)

	② AMPC 1g/日 PO 28日間投与 (第Ⅰ期で1クール、第Ⅱ期で1~2クール) c) マクロライド内服療法 EM 1~1.5~2g/日 PO 20~30日間 (硬性下疳で1~3クール、第Ⅱ期で2~3クール) スピラマイシン 2g/日 PO 20~30日間 d) セフェム系抗菌薬 ① セファゾリン (CEZ) 2g/日 IM 10日間 ② セファレキシン (CEX) 1~2g/日 PO 20日間 e) TC系抗菌薬 ① TC 1~2g/日 PO 30日間 ② DOXY 200mg/日を分2 PO 20日間
晩期梅毒 (第Ⅲ期梅毒、晩期潜伏梅毒)	早期梅毒の治療に準じて行う 1クールを28日間とし、カルジオリピン抗体法による抗体価変動を参考として必要に応じクールを反復する
妊婦梅毒	早期梅毒に準じた治療を妊娠4カ月目と8カ月目に行う ペニシリンアレルギーのある場合はEMによる治療を行う (ただしTC系は禁忌)
先天性梅毒	a) 新生児・乳児先天梅毒 ① プロカイン PCG 総量30万単位/kg IM 10~15日間に分割 ② ベンザチン PCG 5万単位/kg IM 1回投与 ③ 合成ペニシリン 総量50万単位/kg PO 10~15日間に分割 ④ マクロライド系 60mg/kg/日 PO 10日間 ⑤ セフェム系 20mg/kg/日 IM 10日間 b) 幼児晩期先天梅毒 ① ペニシリン系 総量20万単位/kg IM 10~15日間に分割 ② ベンザチン PCG 5万単位/kg IM 1回投与 ③ 合成ペニシリン 総量50万単位/kg PO 10~15日間に分割 ④ その他の薬剤は成人に準じる

以下、本文中より重要と考えられる記載を抜粋する。

- ・梅毒トレポネーマはペニシリン感受性が高く、ペニシリンの血液中濃度が0.01~0.04単位/mLで有効、油性ペニシリンであれば30万~60万単位1日1回投与で十分である。梅毒トレポネーマの殺菌作用が期待できる有効血中濃度限界は0.3μ/mLである。
 したがって、最小有効血中濃度0.002γ/mL (0.003μ/mL)、最大有効血中濃度0.2γ/mL (0.24μ/mL)となる。
- ・梅毒トレポネーマの分裂時間は30~33時間であり、長期間有効濃度を維持する必要がある。
- ・PCGカリウム塩では0.001γ/mLで100%不動化される。
- ・ペニシリンへのアレルギー反応を示す人は比較的多いが、ショックを起こして死亡するのはごく稀であり、0.00128%とされている。
- ・ペニシリンアレルギー既往のある1470例中、皮膚反応陽性例は640例43.5%、残りの陰性者830例にペニシリン治療を行ったところ、その5%にのみ過敏症状が発現した。
 ペニシリンアレルギーの既往がない人の皮膚反応陽性率は5.6%であり、この陽性者にペニシリン治療を行うと、過敏症状を31.4%が発現した。
 過敏症の既往がなく皮膚反応陰性の人にペニシリン治療を行うと、過敏症状の発生率は0.25%であった。

2. 感染性心内膜炎

2-1. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition⁴⁾

ハリソン内科学 p794 TABLE 118-4) PCG の記載のみ抜粋

微生物		薬剤	PCG の用法用量	PCG の1日量
レンサ球菌	ペニシリンの MIC < 0.1µg/mL <i>Streptococcus bovis</i>	PCG	200万-300万単位、IV、4時間毎、4週間	1200万-1800万単位
		PCG + gentamicin (GM)	200万-300万単位、IV、4時間毎、2週間	1200万-1800万単位
	ペニシリンの MIC ≥ 0.1µg/mL - < 0.5µg/mL	PCG + GM	400万単位、IV、4時間毎、4週間	2400万単位
	ペニシリンの MIC ≥ 0.5µg/mL - < 8µg/mL ピリドキサル要求性	PCG + GM	400万-500万単位、IV、4時間毎 6週間	2400万-3000万単位
腸球菌		PCG + GM	400万-500万単位、IV、4時間毎、6週間	2400万-3000万単位
ブドウ球菌	メチシリン感受性、生体弁感染 (人工装置なし)	PCG の記載なし		—

2-2. Red Book 2009²⁸⁾

① 新生児に対する抗菌薬：1回投与量 [単位 (U) /kg] 及び1日投与回数

	低出生体重児	新生児 1週齢未満		新生児 1週齢以上	
ベンジルペニシリン (水性)	体重 < 1200g	体重 1200-2000g	体重 > 2000g	体重 1200-2000g	体重 > 2000g
	25000-50000U 12時間毎 IV、IM	25000-50000U 12時間毎 IV、IM	25000-50000U 8時間毎 IV、IM	25000-50000U 8時間毎 IV、IM	25000-50000U 6時間毎 IV、IM

化膿性髄膜炎では高用量を用いる。

② 新生児期以降の小児抗菌薬：1回投与量 (体重 kg 当たりの1日投与量)

	軽症、中等症感染症	重症感染症
PCG	25000-50000U 分4	250000-400000U 分4-6 成人最大 2400万 U/24時間

中枢神経感染症には高用量が適している。

2-3. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (7th edition)³⁰⁾

マンデル感染症の原理と実際では、以下のようにまとめられている。

人工弁 (心内膜炎) PVE		小児		成人	
微生物	薬剤	PCG の用法用量	PCG の1日量	PCG の用法用量	PCG の1日量

<i>Streptococcus viridans</i> and <i>Streptococcus gallolyticus</i>	ペニシリンの MIC \leq 0.12 μ g/mL	水性結晶 PCG + GM	300,000U/kg /日を6分割、6日間以上	300,000U/kg	2400万単位 /24時間、4時間間隔	2400万単位
	ペニシリンの MIC \geq 0.12 μ g/mL	水性結晶 PCG 又は CTRX + GM	300,000U/kg /日を6分割、6日間以上	300,000U/kg	2400万単位 /24時間、4時間間隔	2400万単位
Enterococci	ペニシリン (MIC < 8 μ g/mL) GM (MIC < 500 μ g/mL) Vancomycin (VCM) (MIC \leq 4 μ g/mL)	ABPC 又は 水性結晶 PCG+ GM	300,000U/kg /日を6分割、6日間以上	300,000U/kg	1800-3000万単位 /24時間、4時間間隔	1800-3000万単位

・ベンジルペニシリンの投与方法は点滴静注もしくは持続静注

自然弁 (心内膜炎) 成人のみ		小児		成人		
微生物	薬剤	PCG の用法用量	PCG の1日量	PCG の用法用量	PCG の1日量	
<i>Viridans Streptococci</i> and <i>S. bovis</i>	ペニシリン (MIC: \leq 0.12 μ g/mL)	水性結晶ペニシリン G	—	—	1200万-1800万単位/日、IV、4-6分割	1200万-1800万単位
	ペニシリン (MIC: >0.12 μ g/mL but \leq 0.5 μ g/mL)	水性結晶ペニシリン+ゲンタマイシン	—	—	2400万単位/日、IV、4-6分割	2400万単位
	ペニシリン (MIC: >0.5 μ g/mL)	水性結晶ペニシリン+ゲンタマイシン	—	—	1800万-3000万単位/日、IV、4-6分割	1800万-3000万単位

2-4. Nelson Textbook of Pediatrics, 18th edition³³⁾

ネルソン小児科学第18版では、以下のようにまとめられている。

(感染性心内膜炎)

原因菌	用法・用量
自然弁 ペニシリン高感受性 <i>Streptococcus viridans</i> グループ及び <i>Streptococcus bovis</i> ペニシリンの MIC \leq 0.12 μ g/mL	【第8脳神経機能又は腎機能に障害のある患者】 水溶性結晶性 PCG ナトリウム 1200万~1800万単位/日 IV 4週間 持続的又は分4~6 【第8脳神経機能障害があり、クレアチニンクリアランスが 20mL/min 未満の患者】 水溶性結晶性 PCG ナトリウム 1200万~1800万単位/日 IV 2週間 持続的、又は分6
自然弁 ペニシリンの MIC > 0.12 μ g/mL - \leq 0.5 μ g/mL の <i>Streptococcus viridans</i> グループ及び <i>Streptococcus bovis</i>	水溶性結晶性 PCG ナトリウム 2400万単位/日 静注 4週間 持続的、又は分4~6

人工弁 ペニシリンの MIC ≤ 0.12 µg/mL の <i>Streptococcus viridans</i> グループ及び <i>Streptococcus bovis</i>	水溶性結晶性 PCG ナトリウム 2400 万単位/日 静注 6 週間 持続的、又は分 4~6
人工弁 ペニシリンの MIC > 0.12 µg/mL の <i>Streptococcus viridans</i> グループ及び <i>Streptococcus bovis</i>	水溶性結晶性 PCG ナトリウム 2400 万単位/日 静注 6 週間 持続的、又は分 4~6
自然弁及び人工弁 ペニシリン、GM、VCM 感性 Enterococcus 属	水溶性結晶性 PCG ナトリウム 1800 万~3000 万単位/日 静注 4~6 週間 持続的、又は分 6
自然弁及び人工弁 ペニシリン、SM、VCM 感性及び GM 耐性腸 球菌属	水溶性結晶性 PCG ナトリウム 2400 万単位/日 静注 4~6 週間 持続的、又は分 6

3. 細菌性髄膜炎

3-1. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition ⁴⁾

ハリソン内科学 p2625 TABLE 376-1)、p2626 TABLE 376-3) PCG の記載のみ抜粋

原因菌	標準治療	PCG の用法用量
髄膜炎菌 (ペニシリン感受性)	PCG 又は ABPC	成人：2000 万-2400 万単位/日、IV、4 時間毎 小児 (1 カ月超)：40 万単位/日、IV、4 時間毎
肺炎球菌 (ペニシリン感受性)	PCG	成人：2000 万-2400 万単位/日、IV、4 時間毎 小児 (1 カ月超)：40 万単位/日、IV、4 時間毎
<i>Streptococcus agalactiae</i>	ABPC 又は PCG	成人：2000 万-2400 万単位/日、IV、4 時間毎 小児 (1 カ月超)：40 万単位/日、IV、4 時間毎

3-2. Cecil medicine (23rd edition) ²⁹⁾

セシル内科学では、以下のようにまとめられている。

		乳児・小児		成人		
微生物		薬剤	PCG の用法用量	PCG の 1 日量	PCG の用法用量	PCG の 1 日量
肺炎球菌	ペニシリン(MIC < 0.1µg/mL)	PCG	30 万単位/kg/日、IV、4 時間毎	30 万単位/kg	2400 万単位/日、IV、4 時間毎	2400 万単位
髄膜炎菌	ペニシリン(MIC < 0.1µg/mL)	PCG 又は ABPC	30 万単位/kg/日、IV、4 時間毎	30 万単位/kg	2400 万単位/日、IV、4 時間毎	2400 万単位
リステリア菌		PCG + GM	30 万単位/kg/日、IV、4 時間毎	30 万単位/kg	2400 万単位/日、点滴、4 時間毎	2400 万単位
<i>S. agalactiae</i> (group B streptococci)		PCG + GM	30 万単位/kg/日、IV、4 時間毎	30 万単位/kg	2400 万単位/日、IV、4 時間毎	2400 万単位

3-3. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (7th edition) ³⁰⁾

マンデル感染症の原理と実際では、以下のようにまとめられている。

		新生児、乳児、小児		成人	
微生物	薬剤	PCG の用法用量	PCG の 1 日量	PCG の用法用量	PCG の 1 日量

肺炎球菌	ペニシリン (MIC < 0.1µg/mL)	PCG 又は ABPC	乳児、小児：30万単位/kg/日、4～6時間間隔	30万単位/kg (乳児、小児)	2400万単位/日、4時間間隔	2400万単位
			新生児(0～7日)：15万単位/kg/日、8～12時間間隔	15万単位/kg (新生児：0～7日)		
			新生児(8～28日)：20万単位/kg/日、6～8時間間隔	20万単位/kg (新生児：8～28日)		
髄膜炎菌	ペニシリン (MIC < 0.1µg/mL)	PCG 又は ABPC	乳児、小児：30万単位/kg/日、4～6時間間隔	30万単位/kg (乳児、小児)	2400万単位/日、4時間間隔	2400万単位
			新生児(0～7日)：15万単位/kg/日、8～12時間間隔	15万単位/kg (新生児：0～7日)		
			新生児(8～28日)：20万単位/kg/日、6～8時間間隔	20万単位/kg (新生児：8～28日)		
リステリア菌		ABPC 又は PCG	乳児、小児：30万単位/kg/日、4～6時間間隔	30万単位/kg (乳児、小児)	2400万単位/日、4時間間隔	2400万単位
			新生児(0～7日)：15万単位/kg/日、8～12時間間隔	15万単位/kg (新生児：0～7日)		
			新生児(8～28日)：20万単位/kg/日、6～8時間間隔	20万単位/kg (新生児：8～28日)		
<i>Streptococcus agalactiae</i> (group B streptococci)		ABPC 又は PCG	乳児、小児：30万単位/kg/日、4～6時間間隔	30万単位/kg (乳児、小児)	2400万単位/日、4時間間隔	2400万単位
			新生児(0～7日)：15万単位/kg/日、8～12時間間隔	15万単位/kg (新生児：0～7日)		
			新生児(8～28日)：20万単位/kg/日、6～8時間間隔	20万単位/kg (新生児：8～28日)		
梅毒トレポネーマ		PCG	乳児、小児：30万単位/kg/日、4～6時間間隔	30万単位/kg (乳児、小児)	2400万単位/日、4時間間隔	2400万単位
			新生児(0～7日)：15万単位/kg/日、8～12時間間隔	15万単位/kg (新生児：0～7日)		
			新生児(8～28日)：20万単位/kg/日、6～8時間間隔	20万単位/kg (新生児：8～28日)		

3-4. Nelson Textbook of Pediatrics, 18th edition³³⁾

ネルソン小児科学第 18 版では、以下のようにまとめられている。

(細菌性髄膜炎)

要因	用法・用量
新生児（日齢：0～7 日）	PCG 25 万～45 万単位/kg/日 8 時間毎
新生児（日齢：8～28 日）	PCG 45 万単位/kg/日 6 時間毎
幼児及び小児	PCG 45 万単位/kg/日 4～6 時間毎

3-5. 石和田稔彦. 小児科診療. 2010; 11: 1915-21. ³⁴⁾

「PCG 感受性 *Streptococcus spp.* による感染性心内膜炎の治療は、現在でも最も感受性の良い PCG が第一選択となる」と記載されている。標準的な抗菌薬療法としては、GM と併用し、PCG の小児における用法・用量は、20 万～30 万単位/kg/日 分 4～6 にて 4 週間投与するとされている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

本項は、疾患別に 1. 梅毒、2. 感染性心内膜炎、3. 細菌性髄膜炎の順に記載した。

1. 梅毒

1-1. WHO Treatment Guideline

世界保健機構（WHO）は、性感染症に関するサーベイランスに基づき、包括ガイドライン（Guidelines for the management of sexually transmitted infections, 2003）⁵⁾ を作成している。

ペニシリンアレルギー	なし	あり	
	なし	なし	あり
妊娠の有無			
早期梅毒	推奨 ベンザチン ベンジルペニシリン 2.4mil IU IM, single session 代替 プロカイン ベンジルペニシリン 1.2mil IU IM, 10 日間	DOXY 100mg PO, 1 日 2 回 14 日間 TC 500mg PO, 1 日 4 回 14 日間	EM 500mg PO, 1 日 4 回 14 日間
	晩期潜伏期	推奨 ベンザチン ベンジルペニシリン 2.4mil IU IM, 1 週 1 回 3 週間 代替 プロカイン ベンジルペニシリン 1.2mil IU IM, 1 日 1 回 20 日間	DOXY 100mg PO, 1 日 2 回 30 日間 TC 500mg PO, 1 日 4 回 30 日間
神経梅毒		推奨 水性ベンジルペニシリン 12-24mil IU/日 IV, 4 時間毎に 14 日間 代替 プロカイン ベンジルペニシリン 1.2mil IU IM, 1 日 1 回, + プロベネシド 500mg PO, 1 日 4 回 10～14 日間	DOXY 200mg PO, 1 日 2 回 30 日間 TC 500mg PO, 1 日 4 回 30 日間

早期先天梅毒 異常なCSFを認める新生児	水性ベンジルペニシリン 0.1-0.15mil IU/kg/日 IV as 50000 IU/kg IV 生後7日間 は12時間毎、その後 8時間毎 10日間 プロカイン ベンジルペニシリン 50000 IU/kg IM 少なくとも10 日間	N/A	N/A
先天梅毒 (2年以上)	水性ベンジルペニシリン 0.2-0.3mil IU/kg/d IV or IM as 50000 IU/kg 4-6時間毎 10~ 14日間	EM 7.5-12.5mg/kg PO, 1日4回 30日間	N/A

早期梅毒：第1期、第2期梅毒又は2年以内の潜伏期梅毒

晩期潜伏期：トレポネーマ感染の証拠がない2年以上の感染

特記事項

- ・神経梅毒に対してベンザチン ベンジルペニシリンの1回240万単位 筋注を1週間に1回3週間使用することを推奨している報告もあるが、この方法を支持する報告はない(ベンザチン ベンジルペニシリン 240万単位 筋注では適切なCSF濃度に達しない)。
- ・ペニシリンアレルギーのある神経梅毒患者に対する代替治療法に関して、体系的な臨床研究における評価はなされていない。
- ・ペニシリンアレルギーのある神経梅毒患者に対して、第三世代セフェムが有効である可能性もあるが、十分な評価はなされていない。

1-2. CDC Guideline

Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006⁶⁾

	成人	小児 (生後4週以上 後天性梅毒)
第1期 第2期 早期潜伏期	推奨 ベンザチン PCG 2.4mil U IM/回	推奨 ベンザチン PCG 0.05mil units/kg IM/回 (2.4 mil U まで増量可)
晩期潜伏期 潜伏期で感染 時期不明例	推奨 ベンザチン PCG 合計 7.2mil U IM (2.4mil U IM 隔週)	推奨 ベンザチン PCG 合計 0.15mil U/kg IM (0.05mil U/kg IM, 隔週) (合計 7.2mil U まで増量可)
	ペニシリンアレルギーの場合 DOXY 100mg PO 1日2回 28日間 TC 500mg PO 1日4回 28日間 CTRX 用法・用量、投与期間は定まっていない	
神経梅毒	推奨	

	水性結晶 PCG 合計 18~24mil U IV 10~14 日間 (3~4mil U IV 4 時間毎 or 持続 IV) 代替 プロカイン ペニシリン+プロベネシド (PCG 少なくとも 2.4mil U IM 10~14 日間, プロベネシド 500mg PO 1 日 4 回 10~14 日間)	
	ペニシリンアレルギーの場合 CTR X 2g IM or IV 10~14 日間	
妊婦	各ステージに合わせたペニシリン治療を行う	

本ガイドラインはハリソン内科学 17 版にも引用されている。

1-3. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2010, 40th edition³⁾

	第一選択薬	第二選択薬
早期： 第 1、第 2 又は潜 伏 1 年未満	ベンザチン PCG 240 万単位 IM 1 回 AZM 2g IV 単回投与	DOXY 100mg PO 1 日 2 回・14 日 TC 500mg PO 1 日 4 回・14 日 CTR X 1g IM or IV 24 時間毎・8~10 日
罹病期間 1 年以上 (不確定の潜伏 期間、心血管、後 期良性ゴム腫)	ベンザチン PCG 240 万単位 IM 週 1 回 X 3 回 (=計 720 万単位)	DOXY 100mg 経口 1 日 2 回・28 日間 TC 500mg 経口 1 日 4 回・28 日間
神経梅毒-治療は 非常に困難であ る。 眼梅毒(球後視神 経炎)を含む	PCG 3-400 万単位静注 4 時間毎・10~14 日 (=計 1800~2400 万単位/日・10~14 日)	PCG プロカイン + プロベネシド 240 万単位 IM 24 時間毎・10~14 日 プロベネシド 0.5g PO 1 日 4 回・10~14 日
妊婦、HIV 感染	上記各ステージと同等 (ただし妊婦には、DOXY、TC は禁忌)	
先天梅毒	PCG 5 万単位/kg/回 IV 12 時間毎・7 日 その後 8 時間毎計 10 日間	PCG プロカイン 5 万単位/kg IM 24 時間毎・10 日間 CTR X 生後 30 日まで 75mg/kg IM or IV 24 時間毎・10~14 日 生後 30 日以降 100mg/kg IM or IV 24 時間毎・10~14 日

1-4. 性感染症 診断・治療ガイドライン 2008, 日本性感染症学会⁷⁾

選択薬	第一選択薬	ペニシリンアレルギーのある場合	
		非妊婦	妊婦
	経口合成ペニシリン 500mg 1 日 3 回 PO	MINO 100mg 1 日 2 回 PO	アセチルスピラマイシン 200mg 1 日 6 回 PO
第 1 期	2~4 週間		
第 2 期	4~8 週間		
第 3 期以降 感染期不明 感染 1 年以上	8~12 週間		
神経梅毒	PCG 200~400 万単位 1 日 6 回 IV		

	(1200-2400 万単位/日) 10~14 日間
先天梅毒	PCG 200-400 万単位 1 日 6 回 IV (1200-2400 万単位/日) 10~14 日間

2. 感染性心内膜炎

2-1. Infective Endocarditis: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications, 2005 (米国心臓学会 : AHA : American Heart Association) ³⁵⁾

① Viridans Group Streptococci 及び *S. bovis* による感染性心内膜炎 (自己弁)

ペニシリン耐性度	薬剤	PCG の用法用量
高度感受性 (MIC ≤ 0.12 µg/mL)	PCG 又は CTRX	1200 万-1800 万単位を 4-6 回に分割、又は持続静注、4 週間
低感受性 (MIC > 0.12 µg/mL - ≤ 0.5 µg/mL)	PCG 又は CTRX + GM	2400 万単位を 4-6 回に分割、又は持続静注、4 週間

② Viridans Group Streptococci 及び *S. bovis* による感染性心内膜炎 (人工弁)

ペニシリン耐性度	薬剤	PCG の用法用量
高度感受性 (MIC ≤ 0.12 µg/mL)	PCG 又は CTRX (+ GM)	2400 万単位を 4-6 回に分割、又は持続静注、6 週間
中等度又は高度耐性 (MIC > 0.12 µg/mL)	PCG 又は CTRX + GM	2400 万単位を 4-6 回に分割、又は持続静注、6 週間

③ ペニシリン、GM、VCM 感受性 Enterococci による感染性心内膜炎 (自己弁、人工弁)

薬剤	PCG の用法用量
ABPC 又は PCG + GM	1800 万-3000 万単位を 6 回に分割、又は持続静注、4-6 週間

④ ペニシリン、ストレプトマイシン (SM)、VCM 感受性 GM 耐性 Enterococci による感染性心内膜炎 (自己弁、人工弁)

薬剤	PCG の用法用量
ABPC 又は PCG + SM	2400 万単位を 6 回に分割、又は持続静注、4-6 週間

2-2. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis, 2004 (欧州心臓学会 : European Society of Cardiology) ³⁶⁾

① Streptococci による感染性心内膜炎 (自己弁、人工弁)

ペニシリン感受性 : MIC ≤ 0.1 µg/mL

薬剤	PCG の用法用量
PCG + GM	1200 万-2000 万単位を 4-6 回に分割、又は持続静注、2~4 週間

ペニシリン感受性 : MIC > 0.1 µg/mL、≤ 0.5 µg/mL

薬剤	PCG の用法用量
PCG 又は CTRX + GM	2000 万-2400 万単位を 4-6 回に分割、又は持続静注、4 週間

② Enterococci 及び penicillin 耐性 Streptococci (MIC ≤ 8µg/mL) による感染性心内膜炎

薬剤	PCG の用法用量
PCG + GM	1600 万-2000 万単位を 4-6 回に分割、又は持続静注、4 週間

2-3. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2010, 40th edition ³⁾

① 感染性心内膜炎 (生体弁)

経験的治療・血液培養結果を待つ—注射器による麻薬常用なし

薬剤	PCG の用法用量
PCG 又は ABPC+ナフシリン 又はオキサシリン+ GM	2000 万単位 24 時間で持続静注、又は 4 時間毎に分割

血液培養陽性—Viridans streptococci, S. bovis

PCG 耐性度	薬剤	PCG の用法用量
≤ 0.1µg/mL	PCG + GM	1200 万-1800 万単位/日、静注 4 時間毎に分割、2 週間
	PCG	1200 万-1800 万単位/日、静注 4 時間毎に分割、4 週間
> 0.1µg/mL - < 0.5µg/mL	PCG + GM	1800 万単位/日、静注 4 時間毎に分割、4 週間
≥ 0.5µg/mL	PCG + GM	1800 万-3000 万単位/日、静注 4 時間毎に分割、4-6 週間

血液培養陽性—Enterococcus

耐性度	薬剤	PCG の用法用量
感受性あり： ABPC/PCG、VCM、GM	PCG + GM	1800 万-3000 万単位/日、静注 4 時間毎に分割、4-6 週間
MIC : SM > 2000µg/mL GM > 500 - 2000µg/mL PC 耐性なし	PCG	1800 万-3000 万単位/日、静注 4 時間毎に分割、8-12 週間

② 感染性心内膜炎 (人工弁)

血液培養陽性—Viridans streptococci, Enterococcus

生体弁—血液培養陽性の項参照

2-4. 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) ³⁷⁾

合同研究班 (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)

① 原因菌が判明している場合 (自己弁)

原因菌	薬剤	PCG の用法用量
PCG 感受性のレンサ球菌 (MIC ≤ 0.12µg/mL)	PCG	2400 万単位 (1200 万-3000 万単位) を 6 回に分割、又は持続静注、4 週間
	PCG + GM	2400 万単位 (1200 万-3000 万単位) を 6 回に分割、又は持続静注、2 週間
PCG 低感受性のレンサ球菌 (MIC > 0.12µg/mL - ≤ 0.5µg/mL)	PCG + GM	2400 万単位 (1200 万-3000 万単位) を 6 回に分割、又は持続静注、4 週間

② 原因菌が判明している場合 (人工弁)

原因菌	薬剤	PCG の用法用量
レンサ球菌	PCG + GM	2400 万単位（1200 万-3000 万単位）を 6 回に分割、又は持続静注、4-6 週間

3. 細菌性髄膜炎

3-1. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis, 2004（米国感染症学会）³⁸⁾

原因菌	標準治療	PCG の用法用量
肺炎球菌 (ペニシリン MIC<0.1µg/mL)	PCG 又は ABPC	2400 万単位/日、静注、4 時間毎
髄膜炎菌 (ペニシリン MIC<0.1µg/mL)	PCG 又は ABPC	2400 万単位/日、静注、4 時間毎
リステリア菌	PCG 又は ABPC	2400 万単位/日、静注、4 時間毎
<i>Streptococcus agalactiae</i>	PCG 又は ABPC	2400 万単位/日、静注、4 時間毎

3-2. Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults, 2003（英国感染症学会）³⁹⁾

PCG が推奨される状況	標準治療	PCGG の用法用量
1) 典型的な meningococcal rash のある髄膜炎 2) CSF のグラム染色にてグラム陰性双球菌を確認した場合 3) CSF 又は血液から髄膜炎菌が分離された場合 4) ペニシリン感受性肺炎球菌が分離された場合	PCG 又は ABPC	2.4g (4 MU)、静注、4 時間毎

3-3. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2010, 40th edition³⁾

細菌性髄膜炎

① 経験的治療（CSF グラム染色陽性）－グラム陰性双球菌（通常 *N. meningitidis*）

標準治療	PCG の用法用量
第 2 選択薬として PCG 又は ABPC 又はモキシフロキサシン又はク ロラムフェニコール	400 万単位、静注、4 時間毎

② 特異的治療－肺炎球菌－PCG MIC<0.1µg/mL

標準治療	PCG の用法用量
PCG 又は ABPC	400 万単位、静注、4 時間毎

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

- ・本邦において、要望内容に係る開発は行われていない。
- ・梅毒については、昭和 48 年の第一次再評価結果に基づき適応症から削除され、用法についても静注投与が削除された。静注投与が削除された具体的な経緯は不明である。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

「5. 要望内容に係る国内外の公表論文・成績等について」に記載した通り、本邦における臨床試験、臨床研究に関する論文等はなく、臨床試験成績に関する情報もない。そのため、臨床使用実態については、国内副作用報告（発売から2010年11月末まで）からPCGの使用理由が梅毒の症例、及び高用量（1日投与量として1800万単位以上）投与された副作用報告症例を対象に実態を調査した。

その結果、使用理由が梅毒の症例は6例6件、高用量投与された症例は28例48件であった。梅毒に関する症例概要を表6.1に、高用量投与症例に関する症例概要を表6.2に示す。

これらの報告の1日最大投与量は、概ね前項5(3)に挙げるガイドライン等に記載にある2400万単位/日であり、ガイドライン等に記載されている用法・用量に基づき使用されている。

表 6.1 使用理由が梅毒症例の副作用症例概要

性別	年齢	使用理由	1日投与量 (100万単位)	投与経路	総投与 日数(日)	副作用名(MedDRA:基本語)	発現 日数(日)	重篤性	転帰	転帰 日数(日)
男性	42歳	進行麻痺(梅毒)	24	筋注	1	発疹	1	非重篤	回復	0
男性	40歳代	神経梅毒	24	不明	14	痙攣	14	重篤	不明	不明
男性	47歳	神経梅毒	24	点滴静注	9	腎障害	9	重篤	回復	15
男性	26歳	神経梅毒	2.4	静注	12	血管炎	11	非重篤	回復	15
女性	3ヶ月	先天梅毒	0.15	静注	10	肝障害	13	非重篤	軽快	35
男性	38歳	神経梅毒	24	不明	4	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	非重篤	不明	不明

総投与日数(日)= 投与終了日-投与開始日+1

発現日数(日)= 発現日-投与開始日+1

転帰日数(日)= 転帰年月日-発現日

表 6.2 高用量投与症例の副作用症例概要

性別	年齢	使用理由	1日投与量 (100万単位)	投与経路	総投与 日数(日)	副作用名 (MedDRA:基本語)	発現 日数(日)	重篤性	転帰	転帰 日数(日)
男性	40歳	感染性心内膜炎	6~20	静注	15	肝機能異常	16	非重篤	回復	12
						発熱	11	非重篤	回復	7
男性	70歳	感染性心内膜炎	20	筋注	37	白血球数減少	1	非重篤	回復	14
男性	58歳	骨髄炎	18	点滴静注	40	出血性膀胱炎	34	非重篤	回復	8
不明	41歳	感染性心内膜炎	24	点滴静注	10	発熱	6	非重篤	回復	10
男性	63歳	心内膜炎	12~24	点滴静注	不明	ジスキネジー	11	非重篤	回復	0
男性	22歳	感染性心内膜炎	30	点滴静注	29	血小板機能検査異常	22	非重篤	回復	47
男性	19歳	感染性心内膜炎	24	点滴静注	26	好中球数減少	23	重篤	回復	10
						血小板数減少	23	非重篤	回復	10
						肝機能異常	20	非重篤	回復	22
女性	57歳	感染性心内膜炎	24	静注	15	発熱	13	重篤	軽快	3
男性	55歳	細菌性心内膜炎	24	筋注	4	注射部位硬結	3	非重篤	不明	不明
男性	17歳	感染性心内膜炎	24	点滴静注	27	発熱	17	非重篤	回復	11
						湿疹	17	非重篤	軽快	2
						アナフィラキシー様反応	27	非重篤	軽快	1
女性	70歳代	感染性心内膜炎	20	点滴静注	不明	注射部位疼痛	9	非重篤	不明	不明
女性	25歳	敗血症	54	点滴静注	9	骨髄機能不全	9	重篤	回復	4
男性	44歳	感染性心内膜炎	18	不明	不明	心内膜炎	不明	重篤	回復	不明
						真菌性心内膜炎	不明	重篤	回復	不明
男性	48歳	感染性心内膜炎	20	点滴静注	21	白血球数減少	21	重篤	回復	6
男性	44歳	感染性心内膜炎	24	点滴静注	21	無顆粒球症	21	重篤	回復	40
男性	49歳	感染性心内膜炎	24	静注	25	出血性膀胱炎	21	重篤	回復	15
						尿管炎	21	重篤	回復	15
						尿細管間質性腎炎	25	重篤	軽快	12
						急性腎不全	25	重篤	軽快	12
男性	92歳	感染性心内膜炎	20	点滴静注	26	出血性膀胱炎	20	重篤	回復	7
女性	73歳	感染性大動脈瘤	24	点滴静注	15	好中球数減少	18	重篤	軽快	19
女性	57歳	感染性心外膜炎	24	点滴静注	16	血小板数減少	14	重篤	回復	6
女性	55歳	心内膜炎	18	点滴静注	3~4	感情不安定	不明	非重篤	不変	不明
						抑うつ症状	不明	非重篤	不変	不明
						攻撃性	不明	非重篤	不変	不明
女性	33歳	感染性心内膜炎	18~24	点滴静注	29	血管障害	9	非重篤	回復	28
						血管炎	9	非重篤	回復	28
女性	28歳	感染性心内膜炎	24	静注	15	発疹	15	非重篤	軽快	14
						関節痛	15	非重篤	軽快	14
女性	不明	感染性心内膜炎	24	不明	7	血管炎	不明	非重篤	不変	不明
男性	50歳	感染性心内膜炎	24		25	血管障害	25	非重篤	回復	不明
男性	78歳	化膿性脊椎炎	24	不明	2	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	不明	非重篤	軽快	不明
						アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	不明	非重篤	軽快	不明
女性	65歳	感染性心内膜炎	24	不明	31	出血性膀胱炎	31	重篤	回復	不明
男性	25歳	感染性心内膜炎	24	点滴静注	42	無顆粒球症	42	重篤	回復	56
男性	72歳	溶連菌感染症	18	点滴静注	25	注射部位疼痛	12	非重篤	回復	80
						注射部位紅斑	12	非重篤	回復	80
						注射部位腫脹	24	非重篤	回復	68
						注射部位炎症	24	非重篤	回復	68
						注射部位紅斑	24	非重篤	回復	68
						注射部位硬結	24	非重篤	回復	68

総投与日数(日)= 投与終了日-投与開始日+1

発現日数(日)= 発現日-投与開始日+1

転帰日数(日)= 転帰年月日-発現日

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

ベンジルペニシリンは、海外において梅毒のみならず感染性心内膜炎、細菌性髄膜炎といった重症化しやすい感染症に罹患した数多くの症例に使用され、それぞれ有効性に関する文献等が多数発表されている。

海外ではHarrison's principles of internal medicine⁴⁾、The sanford guide to antimicrobial therapy 2010³⁾等において、感染性心内膜炎、細菌性髄膜炎へのベンジルペニシリンによる治療法について疾患や原因菌毎に用法・用量が細かく定められている。

国内では、日本循環器学会、日本胸部外科学会、日本小児循環器学会、日本心臓病学会を中心に、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）³⁷⁾が発表され、原因菌が判明している場合と判明していない場合に分け、詳細な用法・用量が推奨されている。

これらのガイドライン等では、ベンジルペニシリンの用法・用量を、原因菌のベンジルペニシリンに対する感受性に応じ、1日量として最大2400万単位を4-6回に分けて筋注又は点滴静注することを推奨している。

また、ベンジルペニシリンの梅毒に対する有効性が認められたことを示した論文が、特に海外において数多く発表されており、海外においては、有効性に関するエビデンスが明らかになっている。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外の文献では、無症候性の梅毒を始め、感染性心内膜炎、細菌性髄膜炎に対し、特にペニシリン耐性菌が関係している場合に、ベンジルペニシリンの最大2400万単位が投与されている。この際の副作用として、下痢、軟便、アナフィラキシー様症状、腎臓毒性、貧血、血小板増加、血小板減少、Ht減少、白血球減少、好酸球増多、AST上昇等が認められたことが報告されている^{11), 15), 20), 22)}。しかしながら、転帰は回復していることも確認されており、副作用等の安全性に関するリスクが、治療上の有益性を上回るものではないと捉えている。このような有害事象及び副作用は、既に日本国内において報告されている症状であり、本剤特有のものは認められておらず、類薬との違いも認められていない。

また、国内における安全性情報として、「6 (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項で検討対象とした本剤の使用理由が梅毒の副作用症例、及び本剤が高用量（1日投与量として1800万単位以上）投与された副作用症例を対象に、本剤の臨床使用実態における安全性を検討した（発売から2010年11月末までに収集）。

使用理由が梅毒の器官分類別の副作用発現状況を表7.1、本剤が高用量投与された副作用症例の器官分類別の副作用発現状況を表7.2に示す。

大半の副作用は、既に「使用上の注意」の「副作用」の項に記載されている注意喚起済み

の副作用であり、また、適応疾患あるいは高用量投与に特有の副作用は認められなかった。

なお、静脈内注射が原因と考えられる注射部位反応、血管障害、血管炎の報告が認められているが、いずれも非重篤であり、中止後の転帰は良好と考えられることから、予め添付文書の「使用上の注意」に記載し、注意喚起を行うことによって、医療現場での対応は可能と考える。その他の副作用については、特定の副作用の頻度・発生傾向の変化等、安全性上の問題は特段認められなかった。

表 7.1 使用理由が梅毒症例の器官分類別副作用発現状況

器官別大分類	基本語	重篤	非重篤	合計
肝胆道系障害	肝障害	-	1	1
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	1	1
神経系障害	痙攣	1	-	1
腎および尿路障害	腎障害	1	-	1
皮膚および皮下組織障害	発疹	-	1	1
血管障害	血管炎	-	1	1
合計		2	4	6

表 7.2 高用量投与症例の器官分類別副作用発現状況

器官別大分類	基本語	重篤	非重篤	合計
血液およびリンパ系障害	無顆粒球症	2	-	2
	骨髄機能不全	1	-	1
血液およびリンパ系障害 小計		3	-	3
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位紅斑	-	2	2
	注射部位硬結	-	2	2
	注射部位炎症	-	1	1
	注射部位疼痛	-	2	2
	発熱	1	4	5
	注射部位腫脹	-	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態 小計		1	12	13
肝胆道系障害	肝機能異常	-	2	2
肝胆道系障害 小計		-	2	2
免疫系障害	アナフィラキシー様反応	-	1	1
免疫系障害 小計		-	1	1
感染症および寄生虫症	心内膜炎	1	-	1
	真菌性心内膜炎	1	-	1
	尿管炎	1	-	1
感染症および寄生虫症 小計		3	-	3
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	-	1	1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	1	1
	好中球数減少	2	-	2
	血小板数減少	1	1	2
	白血球数減少	1	1	2
	血小板機能検査異常	-	1	1
臨床検査 小計		4	5	9
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	-	1	1
筋骨格系および結合組織障害 小計		-	1	1
神経系障害	ジスキネジー	-	1	1
神経系障害 小計		-	1	1
精神障害	攻撃性	-	1	1
	抑うつ症状	-	1	1
	感情不安定	-	1	1
精神障害 小計		-	3	3
腎および尿路障害	出血性膀胱炎	3	1	4
	急性腎不全	1	-	1
	尿細管間質性腎炎	1	-	1
腎および尿路障害 小計		5	1	6
皮膚および皮下組織障害	湿疹	-	1	1
	発疹	-	1	1
皮膚および皮下組織障害 小計		-	2	2
血管障害	血管炎	-	2	2
	血管障害	-	2	2
血管障害 小計		-	4	4
合計		16	32	48

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文、又は国際機関で評価された総説等がある。PCG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した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

<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）

設定の根拠：

欧米ではPCGは梅毒の適応症が承認されているが、第1期及び第2期梅毒に対して、国内外の各種ガイドライン及び教科書ではベンザチンペニシリン（240万単位1回筋注）を推奨しており、PCGの記載はない。ベンザチンペニシリンとPCGでは体内動態に大きな違いがあり、ベンザチンペニシリンの半減期が非常に長いことが明らかとなっている^{19), 20)}。また、

「Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition」⁴⁾では、ベンザチンペニシリンの神経梅毒への単独使用を推奨しておらず、PCGは静脈内投与で有効CSF中濃度に達することから、その使用が推奨されている。

以上のことから、PCGは、第1期及び第2期梅毒に対しては推奨されないものと考えた。

なお、今回参考にしたガイドラインにおいて、ベンザチンペニシリン以外に、第1期及び第2期梅毒に対して、EM、TC、CTRX、AZM、合成ペニシリン、MINO等の治療法が記載されている。

(2) 用法・用量について

<用法・用量>

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。

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（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。

<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。

（下線部追加）

設定の根拠：

化膿性髄膜炎、感染性心内膜炎及び神経梅毒における PCG の用法・用量の設定に関しては、
以下に示すガイドライン等を参照し設定した。

化膿性髄膜炎について、“Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis（米国
感染症学会 2004 年）”³⁹⁾によると、2400 万単位/日、静脈内投与、4 時間毎とされている。

感染性心内膜炎について、“Infective Endocarditis: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and
Management of Complications（米国心臓学会：AHA：American Heart Association）”³⁵⁾では、2400
万単位を 4-6 回に分割、又は持続静注、4～6 週間、「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）³⁹⁾では、2400 万単位（1200 万-3000 万単位）を 6 回に分割、又
は持続静注、4 週間とされている。

神経梅毒については、「性感染症 診断・治療ガイドライン 2008」（日本性感染症学会）⁷⁾に
より、200-400 万単位 1 日 6 回静脈内投与（1200-2400 万単位/日）10～14 日間とされている。

また、「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」に記載
したように、これらの適応症に対する PCG の各種試験成績が得られている。国内においては、
いずれの疾患に対しても、PCG の 1 日投与量は、1200 万単位～2400 万単位が使用されており、
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。

以上を踏まえて、用法・用量を上記のように設定することが適切であると判断した。

国内外の各種ガイドライン等によると、感染性心内膜炎については、原因菌、人工弁の有無に応じて推奨用法・用量が異なっており、推奨されている最大用量は1日3000万単位であったことから、1日用量の上限（3000万単位）を設定することが適切であると判断した。具体的な用法・用量、投与期間に関しては、各種ガイドライン等を参考にする旨を「用法・用量に関連する使用上の注意」にて注意喚起することが適切であると判断した。

化膿性髄膜炎に対する用法について、本報告書に引用した教科書、ガイドライン等の記載内容では、持続静注投与は推奨されておらず、他の教科書（Cecil medicine, 23rd edition²⁹）においても、用法として持続静注投与の記載はない。また、感染性心内膜炎及び神経梅毒についても、持続静注投与を推奨する必要性は高くないと考える。

小児の用法・用量については、国内外の各種ガイドライン等に記載があるものの、ガイドライン毎に推奨されている用法・用量が異なっていることから、添付文書では一定の用法・用量を推奨することは難しいものとする。ただし、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、適切な注意喚起を行うよう、添付文書を整備する必要があると判断した。

現行の添付文書の用法・用量において、「敗血症、感染性心内膜炎、化膿性髄膜炎については、一般に通常用量より大量を使用する。」と記載されており、敗血症についても大量使用が推奨されている。公表論文の調査結果では、感染性心内膜炎等から移行して二次的に発症する敗血症に対しては高用量（2400万単位/日）による治療が行われている。しかしながら、教科書、ガイドライン等では、敗血症でのPCGの大量使用を推奨する記載はないことから用法・用量の欄から当該記載を削除することで大きな問題は生じないと判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンス又は臨床使用実態が不足している点の有無について

国内外において、ガイドライン等に基づく本剤の有効性を示す使用経験の報告が多く、使用を推奨するエビデンスがある。また、副作用の自発報告における用法・用量からは、概ねガイドライン等に基づいて投与されていると推察され、現状においてもガイドライン等に基づいた治療が既に医療現場で周知されていると考えられる。

以上より、要望内容における国内外のエビデンス又は臨床使用実態について不足している点はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

上記(1)を鑑みると、臨床使用実態下における新たな使用実態調査は不要と考える。

(3) その他、市販後における留意点について

特になし

10. 備考

- ・既承認の添付文書では「重大な副作用」の項に「腎不全の患者に大量投与すると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。」と記載されている。PCGの高用量静脈内投与については、本剤血中濃度が上昇した場合に起こりうる副作用について、腎不全の患者に限定することなく広く注意喚起を行う必要があると考えることから、「腎不全の患者に大量投与すると」の部分は削除することが望ましいと考える。なお、国内の自発報告等から集積された症例は1例1件である。本症例は神経梅毒に対して本剤2400万単位を14日間投与し、投与開始から14日目に痙攣発作が発現したと報告された症例である。
- ・本剤100万単位中に含まれるカリウムの量は約59.8mg (1.53mEq) であり、ナトリウムは含有していない。PCGの高用量静脈内投与については、血中カリウム値が急激に変動するおそれがあるため、点滴速度を遅くするなど、慎重に投与を行うことが必要と考える。また、腎機能障害のある患者においては、高カリウム血症などを起こすおそれがあることから、慎重に投与すべきと考え、具体的な調節の目安が必要と考える。
- ・市販後の副作用報告において、本剤の静脈内注射が原因と考えられる注射部位反応、血管障害、血管炎が報告されていることから、添付文書において注意喚起する必要があると考える。
- ・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「ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応」が知られており、適応症に梅毒を有する他のペニシリン系内服製剤においては、「その他の副作用」の項において注意喚起が行われている。したがって、類薬等の記載状況も踏まえ、その他の副作用の項に「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）」を追記することが必要と考える。なお、「ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応」について、国内の自発報告等から集積された症例報告はない。

11. 参考文献一覧

- 1) Infectious Agents Surveillance Report (IASR) 2008; 29(9): 239-41.
- 2) Infectious Agents Surveillance Report (IASR) 2008; 29(9): 242-3.
- 3) The sanford guide to antimicrobial therapy 2010, 40th edition
- 4) Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition
- 5) Guidelines for the management of sexually transmitted infections, 2003. WHO
- 6) Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. CDC
- 7) 性感染症 診断・治療ガイドライン 2008 日本性感染症学会
- 8) Serragui S et al. Therapie 1999; 54(5): 613-21.

- 9) Sharon G et al. *Journal of Pediatrics* 1994; 125(3): 471-5.
- 10) Steven M et al. *The New England Journal of Medicine* 1994; 331(22): 1469-73.
- 11) Marra CM et al. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 30(3): 540-4.
- 12) Smith NH et al. *International Journal of STD and AIDS* 2004; 15(3): 328-32.
- 13) Riedner G et al. *The New England Journal of Medicine* 2005; 353: 1236-44.
- 14) Hook EW et al. *Journal of Infectious Disease* 2010; 201(11): 1729-35.
- 15) Haffejee IE. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1984; 14(S-B) 147-52.
- 16) Shann F et al. *Lancet* 1985; II(8457): 681-3.
- 17) Haffejee IE. *Annals of Tropical Paediatrics* 1988; 8(4): 225-9.
- 18) Tuncer AM et al. *Pediatrics Infectious Disease Journal* 1988; 7(10): 711-3.
- 19) Filali KME et al. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Disease* 1993; 12(10): 766-8.
- 20) Tan JS et al. *Lancet*,1971; II(7738): 1340-43.
- 21) Abrams B et al. *Annals of Internal Medicine* 1979; 90(5): 789-91.
- 22) Petty BG et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1978; 14(1): 13-8.
- 23) 嶋千絵子ら. あたらしい眼科. 2003; 20(5): 673-6.
- 24) 寺田整司ら. 精神医学. 2000; 42(8): 835-9.
- 25) 鵜木哲秀ら. 感染症学雑誌. 1988; 62(9): 835-40.
- 26) 島田悦男ら. 診断と治療. 1984; 72(4): 439-43.
- 27) Hieber JP and Nalson JD. *The New England Journal of Medicine* 1977; 279: 410-3.
- 28) Red Book 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th edition
- 29) Cecil medicine, 23rd edition.
- 30) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease, 7th edition
- 31) 最新内科学大系 28 卷 中山書店, 1994.
- 32) 現代皮膚科学大系 6B 中山書店, 1983.
- 33) Nelson Textbook of Pediatrics, 18th edition
- 34) 石和田稔彦. 小児科診療. 2010; 11: 1915-21.
- 35) Infective Endocarditis: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications, 2005. 米国心臓学会
- 36) Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis, 2004. 欧州心臓学会: European Society of Cardiology.
- 37) 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
- 38) Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis, 2004. 米国感染症学会
- 39) Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults, 2003. 英国感染症学会