

審議結果報告書

令和3年8月5日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ステルイズ水性懸濁筋注60万単位シリンジ、同水性懸濁筋注240万単位シリンジ
[一般名] ベンジルペニシリンベンザチン水和物
[申請者名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和2年9月28日

[審議結果]

令和3年7月30日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

なし

審査報告書

令和3年7月8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] ステルイズ水性懸濁筋注 60 万単位シリンジ、同水性懸濁筋注 240 万単位シリンジ
[一般名] ベンジルペニシリンベンザチン水和物
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和2年9月28日
[剤形・含量] 1 シリンジ中にベンジルペニシリンベンザチン水和物 60 万単位、240 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
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の梅毒（神経梅毒を除く）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

<適応菌種>

梅毒トレポネーマ

<適応症>

梅毒（神経梅毒を除く）

[用法及び用量]

成人及び13歳以上の小児：

<早期梅毒>

通常、ベンジルペニシリンとして240万単位を単回、筋肉内に注射する。

<後期梅毒>

通常、ベンジルペニシリンとして1回240万単位を週に1回、計3回、筋肉内に注射する。

2歳以上13歳未満の小児：

＜早期梅毒＞

通常、ベンジルペニシリンとして240万単位を単回、筋肉内に注射する。なお、年齢、体重により適宜減量することができる。

＜後期梅毒＞

通常、ベンジルペニシリンとして1回240万単位を週に1回、計3回、筋肉内に注射する。なお、年齢、体重により適宜減量することができる。

2歳未満の小児：

＜早期先天梅毒、早期梅毒＞

通常、ベンジルペニシリンとして体重1 kgあたり5万単位を単回、筋肉内に注射する。

審査報告(1)

令和3年5月25日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	ステルイズ懸濁筋注 60万単位シリンジ、同懸濁筋注 240万単位シリンジ
[一般名]	ベンジルペニシリンベンザチン水和物
[申請者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	令和2年9月28日
[剤形・含量]	1シリンジ中にベンジルペニシリンベンザチン水和物 60万単位、240万単位を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	<適応菌種> 梅毒トレポネーマ <適応症> 梅毒
[申請時の用法・用量]	<第一期、第二期及び早期潜伏梅毒> 通常、成人には、ベンジルペニシリンとして 240万単位を単回、筋肉内に注射する。 <後期潜伏梅毒及び感染期間不明な後期梅毒> 通常、成人には、ベンジルペニシリンとして 1回 240万単位を週に 1回、計 3回、筋肉内に注射する。 <先天梅毒> 通常、2歳未満の小児には、ベンジルペニシリンとして体重 1kg あたり 5万単位を単回、筋肉内に注射する。 通常、2歳以上 13歳未満の小児には、成人の投与量及び投与方法に基づき適宜減量する。ただし、最大 1回投与量は 240万単位を超えない。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略7	
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	13
8. 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.....	21

9. 審査報告（1）作成時における総合評価	21
-----------------------------	----

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ベンジルペニシリンは、*Penicillium notatum* から得られるペニシリンを由来とした抗生物質であり、そ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、生育中の菌に対して殺菌的に作用する。ベンジルペニシリンのカリウム塩は水溶性が高く、筋肉内投与後の血中濃度半減期が短く容易に尿中に排泄されるため、有効血中濃度を保つためには頻回な投与が必要である。この欠点を補完する目的で、1950年代に米国 Wyeth 社によりベンジルペニシリンのベンザチン塩〔ベンジルペニシリンベンザチン水和物（以下、「本薬」）〕が開発され、溶解性は極めて低く、投与部位から緩徐に放出される特徴から、本薬注射剤は1回の筋肉内投与で有効濃度が持続するため、リウマチ熱の再発予防、性感染症の治療等に有用であったと報告されている（Jpn J Antibiot 2016; 69-4: 221-234）。

本薬を有効成分とする筋注製剤は、単回投与で治療が可能であることから、現在も、世界各国で梅毒（早期梅毒）の第一選択薬〔WHO Guidelines for the Treatment of *Treponema Pallidum* (syphilis) . (World Health Organization 2016) 等〕として使用されている。本邦では萬有製薬株式会社により「バイシリンゾル」の販売名で販売されていた製剤が1980年代に販売中止・承認整理されたことから、現在、本邦における臨床現場では、既承認の本薬経口剤、PCG カリウム静注製剤、アモキシシリン水和物経口剤等が、梅毒の治療に使用されている。

海外では本薬筋注製剤が梅毒治療の第一選択とされており、欧米等では約70年間にわたり使用されていること、早期梅毒に対して単回投与により服薬コンプライアンスが向上すること、梅毒トレポネーマでの本薬に対する耐性菌の報告がないこと等から、日本感染症教育研究会より、本薬筋注製剤の成人及び小児における、神経梅毒を除いた梅毒に対する使用について開発要望が提出された。厚生労働省の第11回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬筋注製剤は「医療上の必要性が高い」と評価され、「未承認薬・適応外薬の開発要請について」（平成29年3月27日付け医政研発0327第1号）により、申請者に対して開発要請がなされた。

申請者は、日本人健康成人を対象とした薬物動態試験成績、国内外における公表文献等に基づき、今般、本剤¹⁾の製造販売承認申請を行った。

なお、本申請の審査過程において、販売名は「ステルイズ懸濁筋注 60万単位シリンジ、同懸濁筋注 240万単位シリンジ」から「ステルイズ水性懸濁筋注 60万単位シリンジ、同水性懸濁筋注 240万単位シリンジ」に変更された。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

ベンジルペニシリンベンザチン水和物は、日局収載品であり、MFに登録されているレシチン [REDACTED] ベンジルペニシリンベンザチン水和物（MF登録番号：231MF10072）が用いられる。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1シリンジ中に原薬60万単位又は240万単位を含有する水性懸濁注射剤である。製剤には、原薬 [REDACTED] レシチンのほか、大豆レシチン、カルメロースナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、ポビドン [REDACTED]、パラオキシ安息香酸プロピル、無水クエン酸ナトリウム及び注射

¹⁾ 本剤は米国、オーストラリア、カナダ、ニュージーランド及び台湾で承認されている。なお、欧州の各国では、他社の本薬筋注製剤が承認されている。

用水が添加剤として含まれる。製剤は、ガラス製シリンジに注射液を充てんしたコンビネーション製品である。

2.2.2 製造方法

製剤は、受入試験、粉碎、混合 1、滅菌、混合 2、混合 3、充てん、目視検査、組立て及び表示・包装・試験・保管からなる工程により製造される。なお、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX 工程が重要工程とされ、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX 工程²⁾ に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状 (XXXXXXXXXX)、確認試験 (TLC、HPLC)、純度試験 [XXXXXXXXXX (HPLC)]、pH、無菌、並びに定量法 (HPLC) が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	剤形	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	60 万単位製剤	パイロットスケール 3 ロット	2~8℃	—	XXXXXXXXXX ゴム製プランジャーストッパー付きガラス製シリンジ	36 カ月
	240 万単位製剤					6 カ月
加速試験	60 万単位製剤	3 ロット	30℃	75%RH	XXXXXXXXXX ゴム製プランジャーストッパー付きガラス製シリンジ	6 カ月
	240 万単位製剤					

以上より、製剤の有効期間は XXXXXXXXXX ゴム製プランジャーストッパー付きガラス製シリンジを用いて、2~8℃の冷蔵条件下で保存するとき 36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 製剤の不溶性微粒子試験について

製剤の規格及び試験方法において、日本薬局方製剤総則で注射剤に求められる不溶性微粒子試験が設定されていないことについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下の理由から、製剤の規格及び試験方法においては不溶性微粒子試験を設定しないと説明した。

- 本剤は白色不透明な水性懸濁製剤であり、溶解するために非常に多くの溶媒が必要となることから、適切な試験操作を設定できないこと。
- 原薬の規格及び試験方法では不溶性微粒子試験が設定されており、製剤化工程において不溶性微粒子が新たに混入するリスクは十分に管理されていること。
- 本剤は海外で約 70 年の使用実績があるが、不溶性微粒子に起因した有害事象の報告はないこと。

²⁾ シリンジより排出した内容物の質量を工程管理項目として設定しており、質量と排出容量とは一定の関係を示すことから、本品において、当該工程管理は採取容量試験と同等以上の品質管理であると申請者は説明している。

機構は申請者の説明を了承した。

2.R.2 新添加剤について

製剤には、筋肉内注射剤において使用前例のない新添加剤である大豆レシチン、レシチン、ポビドン [REDACTED] 及び無水クエン酸ナトリウムが使用されている。

2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料から、レシチンの規格及び試験方法（別紙規格）並びに安定性について問題はないと判断した。また、大豆レシチン及び無水クエン酸ナトリウムは薬添規適合品、ポビドン [REDACTED] は日局適合品であるため、規格及び試験方法並びに安定性に特段の問題はないものと判断した。

2.R.2.2 安全性について

2.R.2.2.1 大豆レシチン、レシチン及びポビドン [REDACTED] について

申請者は、以下のように説明している。

米国では筋肉内注射剤の添加剤として使用が認められており、本剤の臨床最大用量（大豆レシチン及びレシチンの合算）における含有量は米国の基準の範囲内であることから、本剤の臨床使用により安全性の懸念が生じる可能性は低いと考える。また、海外において本剤中に含まれる当該添加剤に起因すると考えられる有害事象の発生は認められていない。

機構は、以下のように考える。

大豆レシチン、レシチン及びポビドン [REDACTED] を筋肉内投与経路における添加剤と使用することは可能である。ただし、大豆レシチン、レシチン及びポビドン [REDACTED] の安全性は、海外における臨床使用経験を踏まえて評価されていることから、本剤の用法・用量の範囲に限って使用を認めることが適切であると判断した。

2.R.1.2.2 無水クエン酸ナトリウムについて

申請者は、以下のように説明している。

本剤には無水クエン酸ナトリウム（ $C_6H_5Na_3O_7$ 、分子量：258.1）が 26.04 mg が含まれる。一方で、クエン酸ナトリウム水和物（ $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ 、分子量：294.1）の本邦における筋肉内注射剤の添加剤として使用可能な 1 日最大使用量は 112 mg であり、脱水物換算したクエン酸ナトリウムとしての曝露量（98.3 mg）と比較すると本剤における無水クエン酸ナトリウムの 1 日最大使用量（26.04 mg）は、その約 26% に相当する。したがって、脱水物換算した医薬品添加剤としての使用実績を下回ることから、ヒトで安全性の懸念が生じる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、効力を裏付ける試験に関する公表文献が参考資料として提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

T. pallidum に対する *in vitro* 抗菌活性 (参考 : CTD 5.4.15³⁾)

PCG、テトラサイクリン、エリスロマイシン及びスペクチノマイシンを 10^{-5} ~ 10 $\mu\text{g/mL}$ 存在下で 34°C 、3~4 時間前培養したウサギ上皮細胞由来の Sf1Ep 細胞に、生菌数約 10^7 の *T. pallidum* の海外臨床分離 1 株 (Nichols 株)⁴⁾ を接種し 7 日間培養したとき、各薬剤の MIC⁵⁾ 及び MBC⁶⁾ は表 2 のとおりであった。

表 2 *T. pallidum* に対する各薬剤の抗菌活性

薬剤名	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	MBC ($\mu\text{g/mL}$)
PCG	0.0005	0.0025
テトラサイクリン	0.2	0.5
エリスロマイシン	0.005	0.005
スペクチノマイシン	0.5	0.5

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の抗菌活性及び経年変化について

申請者は、本薬の抗菌活性の経年変化について、以下のように説明している。

T. pallidum の培養方法はウサギの精巣を用いる方法以外になく、薬剤感受性試験は通常実施されない。したがって、本薬の *T. pallidum* に対する抗菌活性及びその経年変化に係る文献報告は限定的である。しかしながら、公表文献で報告されている *T. pallidum* の本薬に対する感受性が良好であること (3.1 参照)、ペニシリン系薬剤 (PCG、アモキシシリン等) は梅毒治療の第一選択薬であること [梅毒診療ガイド (日本感染症学会 2018 年)、WHO Guidelines for the Treatment of *Treponema pallidum* (syphilis) . (World Health Organization 2016) 等] 及び現在までにペニシリン治療抵抗性を示す梅毒の報告は認められないことから、*T. pallidum* の本薬に対する薬剤感受性は維持されていると考える。

また、以下の理由から、*T. pallidum* の本薬に対する薬剤感受性が低下する可能性は低いと考えられる。

- *T. pallidum* は転移遺伝子を有さないため、他菌種から薬剤耐性遺伝子が水平伝播する可能性は低いと考えること (Infect Ecol Epidemiol 2013; 3: 18636)
- *T. pallidum* のペニシリン結合タンパク Tp47 は β -ラクタマーゼ活性を有するものの、Tp47 によって分解された本薬の分解生成物が Tp47 に結合することにより β -ラクタマーゼ活性が阻害されること (J Biol Chem 2004; 279: 14917-21)
- 本薬に対する *T. pallidum* の薬剤感受性を低下させるためには、 β -ラクタマーゼ活性を有する Tp47 が本薬の分解生成物による阻害に対して耐性を得る機序が想定されるが、そのためには Tp47 遺伝子において複数の点突然変異が必要なため、1 塩基の突然変異によって獲得されるマクロライド系抗菌薬の耐性機序と比較して発生頻度が低いと考えられること (Infect Ecol Epidemiol 2013; 3: 18636)

機構は、申請者の説明及び提出された資料から、本剤の *T. pallidum* に対する抗菌活性は現在も維持されており、経年変化を示す傾向は認められていないことを確認した。ただし、本薬の感受性変化に関する新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

³⁾ Antimicrob Agents Chemother. 1988; 32: 68-74

⁴⁾ 神経梅毒由来株。

⁵⁾ 培養液の生菌数を暗視野観察法により計数し、接種した生菌数以下となる本薬の最小濃度を MIC とした。

⁶⁾ 培養液 0.1 mL をウサギの背部に皮内注射し、皮膚病変が認められなかった本薬の最小濃度を MBC とした。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、非臨床薬物動態試験に関する新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験に関し、単回投与毒性試験及び局所刺激性試験の結果が参考資料として提出された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬のマウス及びラットを用いた単回筋肉内投与毒性試験、並びにイヌを用いた単回筋肉内投与毒性試験の資料が提出され（表 3）、マウス及びラットへの単回筋肉内投与では死亡は認められず、概略の致死量はいずれも 5,010 mg/kg 超と判断されている。また、イヌにおいて、50 mg/kg の用量での単回筋肉内投与において急性症状は認められていない。

表 3 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
ラット	筋肉内	5,010	なし	>5,010	(参考) 4.2.3.1.1
	腹腔内	5,010	死亡	5,010	
マウス	筋肉内	5,010	なし	>5,010	
	腹腔内	5,010	死亡	5,010	
イヌ	筋肉内	50	投与局所筋肉組織：限局性慢性炎症	>50	(参考) 4.2.3.1.2

5.2 局所刺激性試験

ウサギを用いた局所刺激性試験の資料が提出され（表 4）、本薬を筋肉内投与した際に投与部位筋肉組織で炎症反応が観察されているが、筋肉内投与における局所刺激性は許容可能と申請者は説明している。

表 4 局所刺激性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ウサギ	本薬水性懸濁製剤 (1mL、125 mg/mL) ¹⁾ を筋肉内へ投与後2、24及び72時間後の刺激性を病理組織学的に評価	各評価時点とも、中等度の炎症反応	(参考) 4.2.3.6.1
雌雄ウサギ (NZW)	本薬水性懸濁製剤 (1 mL) を仙棘筋へ投与後24、48及び96時間後の刺激性を評価	投与後 24 時間：充血 投与後 48 及び 96 時間：中等度刺激性	(参考) 4.2.3.6.2
ウサギ	本薬水性懸濁製剤 (1 mL) を仙棘筋へ投与後24、48及び96時間後の刺激性を病理組織学的に評価	各評価時点とも、炎症性反応有 投与後 96 時間で炎症反応最大	(参考) 4.2.3.6.3

NZW：New Zealand White、1) 製剤を滅菌精製水で希釈した。

5.R 機構における審査の概略

機構は、本剤の筋肉内投与時の安全性について、非臨床安全性に関する情報は限られており、筋肉内投与時の投与局所も含めたヒトでの安全性については、臨床試験及び海外における本薬筋注製剤の使用実績等を踏まえ 7.R.3 項で議論する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

本申請に際し、生物薬剤学試験に関する新たな試験成績は提出されていない。

本申請に際して実施された日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (B8441001 試験) では、市販予定製剤 (240 万単位製剤) が使用された。

本薬濃度は活性本体である PCG として測定され、ヒト血漿中 PCG 濃度の測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (定量下限 0.500 ng/mL) が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、日本人健康成人を対象とした本薬 PK 試験の成績が評価資料として、外国人の成人及び小児に対し本薬を投与したときの PCG の PK に関する公表文献が参考資料として提出された。

なお、本項では、特に記載のない限り、PCG の PK パラメータは幾何平均値で示している。

6.2.1 日本人健康被験者を対象とした単回筋肉内投与試験 (評価 CTD 5.3.3.1.1 : B8441001 試験<2018 年 8 月~2018 年 10 月>)

日本人健康被験者 8 例に対して本剤 240 万単位を単回筋肉内投与したときの、PCG の血漿中 PK パラメータ⁷⁾ は表 5 のとおりであった。

表 5 日本人健康被験者に本剤 240 万単位を単回筋肉内投与したときの血漿中 PCG の PK パラメータ

AUC _{iast} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC _{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} ^{b)} (h)
47.4 (12)	50.8 (11)	0.259 (28)	26.9 (11)	7,110 (30)	48.0 [3.00, 48.0]	189±51.0

幾何平均値 (幾何 CV%)

a) 中央値 [範囲]、b) 平均値±標準偏差

6.2.2 外国人における本薬筋肉内投与時の PCG の PK

6.2.2.1 外国人成人 (参考 5.4-16⁸⁾、5.4-21⁹⁾)

外国人健康成人被験者 329 例に対して本薬 120 万単位を単回筋肉内投与したときの血清中 PCG 濃度の平均値は、投与 24 時間後に最高値 (0.119 $\mu\text{g}/\text{mL}$) となり (325 例)、見かけの消失半減期は約 4.1 日であった。投与 10 日後における血清中 PCG 濃度の平均値は 0.018 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった (32 例)。

外国人梅毒成人患者 12 例 (第一期 5 例、第二期 4 例、早期潜伏 2 例、妊娠中の早期 1 例) に対して本薬 240 万単位を週 1 回 3 週間反復筋肉内投与したとき、7 日目又は 14 日目の投与前の血清中 PCG 濃度が目標濃度である 0.018 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ¹⁰⁾ に満たない患者が 3 例又は 2 例認められたが、他の採血日ではすべての患者で血清中 PCG 濃度が 0.018 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えていた。

6.2.2.2 外国人小児 (参考 5.4-22¹¹⁾、5.4-23¹²⁾、5.4-24¹³⁾、5.4-25¹⁴⁾)

外国人小児に対し本薬を筋肉内投与したときの PCG の PK に関する公表文献の概要は以下のとおりである。

⁷⁾ 本薬を投与した 8 例全例を PK 解析対象としたが、全量 (240 万単位) が投与されていないと考えられた 2 例は統計量の算出では除外した。

⁸⁾ Chemotherapy 1986;32(2):99-101.

⁹⁾ PLoS One 2011;6(10):e25308.

¹⁰⁾ 早期梅毒は、少なくとも 7~10 日間、血中 PCG 濃度を 0.018 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に保つ必要があるとされている (J Am Med Assoc 1956;162(17):1536-9、Chemotherapy 1986;32(2):99-101.)。

¹¹⁾ J Pediatr 1973;82(6): 1065-8.

¹²⁾ J Pediatr 1973;82(6):1069-72.

¹³⁾ Pediatr Infect Dis J 2003;22(12):1075-8.

¹⁴⁾ Pediatrics 1982;69(4):452-4.

- ・ 正期産新生児 125 例に対して出生後 24 時間以内（5 例を除く）に本薬 5 万単位/kg を単回筋肉内投与したときの血清中 PCG 濃度¹⁵⁾（幾何平均値 [95%CI]）は、投与 13～24 時間後に最高値（1.23 [0.83, 1.80] $\mu\text{g/mL}$ 、8 例）を示し、投与 5～7 日後においては 0.28 [0.14, 0.55] $\mu\text{g/mL}$ （11 例）であった。
- ・ 先天梅毒が疑われる新生児 5 例に本薬 5 万単位/kg を単回筋肉内投与したとき、血清中 PCG 濃度（平均値 [範囲]）は、投与 24 時間後に最高値（1.05 [0.38, 2.1] $\mu\text{g/mL}$ ）を示し、投与 12 日後（4 例）における血清中 PCG 濃度の範囲は 0.07～0.09 $\mu\text{g/mL}$ であった。尿中 PCG 濃度の範囲は、投与 1～4 日後において 4.3～17.2 $\mu\text{g/mL}$ であり、投与 12 日後には 1.4～6.0 $\mu\text{g/mL}$ となった。投与 24～48 時間後に脳脊髄液検体を採取した 4 例のうち 1 例で脳脊髄液中に PCG が検出され（0.24 $\mu\text{g/mL}$ ）、当該患者における脳脊髄液検体の採取時点の血清中 PCG 濃度は 2.1 $\mu\text{g/mL}$ であった。
- ・ 手術前の慢性扁桃炎小児患者 58 例（年齢 4～12 歳、体重 15 kg 超）に本薬 4 万単位/kg（最大 120 万単位）を単回筋肉内投与したとき、血清中 PCG 濃度¹⁶⁾（個別値）は、投与 10 日後の 10/11 例で 0.02 $\mu\text{g/mL}$ 超であり、血清中 PCG 濃度（平均値）は投与 14 日後まで 0.018 $\mu\text{g/mL}$ 超であった。
- ・ 膿痂疹小児患者（年齢 1.8～10.7 歳、体重 11.0～32.3 kg）に、本薬（13 例）を単回筋肉内投与（体重 27 kg 未満の小児（7 例）に本薬 60 万単位、27 kg 以上の小児（6 例）に本薬 120 万単位を投与）したとき、投与 10 日後の血清中 PCG 濃度（平均値 [範囲]）は、体重 27 kg 未満の小児で 0.03 [0.03, 0.04] $\mu\text{g/mL}$ 、27 kg 以上の小児で 0.05 [0.02, 0.09] $\mu\text{g/mL}$ であり、投与 30 日後にはいずれの集団でも定量下限（0.008 $\mu\text{g/mL}$ ）以下であった。また、投与 30 日後に、8/9 例で尿中 PCG が検出された（濃度範囲 0.6～12.5 $\mu\text{g/mL}$ ）。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤投与時における PCG の PK の民族差について

6.R.1.1 成人における PK の民族差について

申請者は、成人の梅毒患者に本剤を投与したときの PK の民族差について、以下のように説明している。

日本人健康成人に本剤 240 万単位（6.2.1 参照）又は外国人健康成人に本薬 120 万単位（Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2014; 58(11), 6735–41.）¹⁷⁾ を単回筋肉内投与したときの血漿又は血清中 PCG の PK パラメータは表 6 のとおりであった。日本人と外国人で投与量が異なることから比較には限界があるものの、本剤投与時の PCG の PK について用量比例性を仮定し、外国人健康成人における C_{\max} 及び AUC_{inf} を 2 倍に補正した場合、日本人健康成人における C_{\max} 及び AUC_{inf} は、外国人健康成人と比較して、0.95 及び 1.3 倍であり、大きな差は認められなかった。また、外国人における母集団 T_{\max} の中央値は、日本人と比較して低値を示したものの、日本人 T_{\max} の範囲内であった。本剤の投与経路は筋肉内投与であること、PCG の主な消失経路は腎排泄であることから、成人の梅毒患者に対して本剤を投与したときの PCG の PK に大きな民族差が生じる可能性は低いと考える。

¹⁵⁾ 投与後 1 時間以内（10 例）、1.5～3 時間後（8 例）、4～6 時間後（11 例）、7～12 時間後（10 例）、13～24 時間後（8 例）、25～36 時間後（24 例）、37～48 時間後（28 例）、49～72 時間後（24 例）、73～120 時間後（9 例）、5～7 日後（11 例）において血清中 PCG 濃度が測定された。

¹⁶⁾ 投与 1 日後（11 例）、10 日後（11 例）、14 日後（12 例）及び 21 日後（10 例）、並びに未処置（14 例）における血清中 PCG 濃度が検討された。

¹⁷⁾ 外国人健康成人 329 例に本薬 120 万単位を単回筋肉内投与後 29 日までの血清中 PCG 濃度（被験者あたり計 3 回採血）を用いて、母集団 PK 解析が実施された。

表 6 日本人健康被験者又は外国人健康成人に本薬を単回筋肉内投与したときの PCG の PK パラメータ

	日本人健康成人 ^{b)}	外国人健康成人 ^{c)}
例数	6 例	329 例
投与量 (単位)	2,400,000	1,200,000
AUC _{inf} (µg・h/mL)	51.0±5.21	19.3±6.09
C _{max} (µg/mL)	0.267±0.0669	0.140±0.0900
t _{max} (h) ^{a)}	48.0 [3.00, 48.0]	9.60 [—]

平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]

b) 血漿中 PCG 濃度を測定

c) 血清中 PCG 濃度を測定 : 母集団 PK 解析による推定値 (Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2014; 58(11), 6735-41.)

機構は、成人の梅毒患者に対し本剤を投与時の PK の民族差について、申請者の説明を受入れ可能と考える。

6.R.1.2 小児における PK の民族差

申請者は、小児の梅毒患者に対して本剤を投与時の PK の民族差について、以下のように説明している。

- ・ 本薬 120 万単位を単回筋肉内投与したときの投与 24 時間後、5 日後及び 7 日後の平均血清中 PCG 濃度 (µg/mL) は、外国人健康成人では 0.119、0.062 及び 0.018 であり (6.2.2.1 参照)、外国人の膿痂疹小児患者では 0.15、0.09 及び 0.05 であった (6.2.2.2 参照)。外国人の膿痂疹小児患者における平均血清中 PCG 濃度は、外国人健康成人と比較して、高い傾向が認められたものの、血清中 PCG 濃度推移は概ね類似していた。
- ・ 日本人健康成人に本剤 240 万単位 (6.2.1 参照) 又は外国人の膿痂疹小児患者に本薬 120 万単位 (6.2.2.2 参照) を単回筋肉内投与したときの各測定時点における平均血漿又は血清中 PCG 濃度 (µg/mL) は表 7 のとおりであった。日本人健康成人と外国人の膿痂疹小児患者で本剤の投与量が異なること、PCG 濃度の測定時点が異なること等から、比較には限界があるものの、本剤投与時の PCG の PK について用量比例性を仮定した場合、日本人健康成人と膿痂疹小児患者で最高 PCG 濃度は概ね類似しており、血漿又は血清中 PCG 濃度の推移は、日本人健康成人と外国人の膿痂疹小児患者で概ね類似していた。

表7 日本人健康被験者又は外国人の膿痂疹小児患者に本薬を単回筋肉内投与した時のPCGのPKパラメータ

	日本人健康成人 ^{a)}	外国人の膿痂疹小児患者 ^{b)}
例数	6例	6例
投与量(単位)	2,400,000	1,200,000
Day 1	1 h	0.097 [0.04, 0.13]
	2 h	0.13 [0.11, 0.17]
	3 h	0.144 [0.073, 0.276]
	4 h	0.13 [0.10, 0.16]
	6 h	0.134 [0.070, 0.201]
	24 h	0.209 [0.111, 0.275]
	Day 3	0.264 [0.157, 0.363]
Day 5	—	0.09 [0.06, 0.13]
Day 7	0.124 [0.092, 0.160]	—
Day 10	—	0.05 [0.02, 0.09]
Day 14	0.043 [0.032, 0.060]	—
Day 18	—	0.01 [0, 0.01]
Day 21	0.024 [0.013, 0.034]	—
Day 28	0.011 [0.006, 0.015]	—
Day 30	—	0

平均値 [範囲]、—：未測定

a) 血漿中PCG濃度を測定

b) 血清中PCG濃度を測定

- 成人と同じ用量を小児に対して投与した場合、小児における血漿中PCG濃度は、成人と比較して高値を示す可能性が想定されるものの、PCGは主に腎臓で排泄されること、小児における腎機能は2歳までに成人とほぼ同等の腎機能に達すること (Pediatr Nephrol 2009;24:67-76) から、成人と小児でPCGのPKが大きく異なる可能性は低いと考える。したがって、小児の梅毒患者に対して本剤を投与したときのPCGのPKは、成人と同様、大きな民族差が生じる可能性は低いと考える。

機構は、小児の梅毒患者に対し本剤を投与したときのPCGのPKの民族差について、申請者の説明は受入れ可能と考える。

6.R.2 本剤の用法・用量の設定根拠について

6.R.2.1 成人の用法・用量

申請者は、成人における本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

- 早期梅毒について、少なくとも7~10日間、血中PCG濃度を0.018 µg/mL以上に保つ必要があるとされている (J Am Med Assoc 1956;162(17):1536-9、Chemotherapy 1986;32(2):99-101.)。国内第I相試験 (B8441001試験)において、日本人健康成人に対し本剤を申請用法・用量で投与したときに血漿中PCG濃度が0.018 µg/mLを超えていた期間 (中央値 [範囲]) は561 [439, 608] 時間であった。日本人健康成人における血漿中PCG濃度は、0.018 µg/mL以上を7~10日間にわたり維持されており、PCGに対する梅毒トレポネーマの耐性菌はこれまでに報告されていない (N Engl J Med 2004;351(2):154-8、Sex Transm Infect 2011;87(suppl 2):ii39-43.) ことから、日本人の早期梅毒患者においても有効性が期待できると考えた。
- 後期梅毒における目標血中PCG濃度についても、梅毒トレポネーマはPCGに対する感受性が高く、PCGに対する梅毒トレポネーマの耐性菌はこれまでに報告されていないことから、早期梅毒と同様0.018 µg/mL以上であると考え。一方、PCGは増殖中の細菌に対して殺菌効果を示すが、後期梅毒では、梅毒トレポネーマの増殖速度が遅くなっている可能性があることから、早期梅毒と比較して長期の治療期間が必要とされており (J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020)、海外では、本薬240

万単位週 1 回 3 回筋肉内投与が推奨されている [WHO Guidelines for the Treatment of *Treponema pallidum* (syphilis) . (World Health Organization 2016) 、MMWR Recomm Rep.2015;64 (RR-03) :1-137. 等] こと、本剤投与時の PCG の PK に大きな民族差が生じる可能性は低いと考える (6.R.1 参照) ことから、本剤 240 万単位週 1 回 3 回筋肉内投与とすることで日本人の後期梅毒患者においても有効性が期待できると考えた。

- ・ 本剤の活性本体である PCG と同一の活性本体を含有する国内既承認の PCG カリウム静注製剤の梅毒患者に対する 1 日最大用量は 2400 万単位である。また、性感染症診断・治療ガイドライン 2020 (日本性感染症学会) では、神経梅毒に対して、PCG カリウムを 1 回 300~400 万単位を 1 日 6 回、10 日から 14 日間静脈内投与することが推奨されている。PCG カリウムの投与経路は静脈内投与であり BA が 100%であることを踏まえると、PCG カリウム 1 回 300~400 万単位を 1 日 6 回 10 日から 14 日間静脈内投与したときの PCG の総曝露量に比べて、本剤を 240 万単位単回筋肉内投与したときの PGG の曝露量が大きく上回る可能性は想定されないと考えることから、日本人の梅毒患者に対して本剤を 240 万単位単回で投与した場合に、特有の安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考えた。

機構は、本剤の申請用法・用量の設定根拠について、日本人梅毒患者においても、梅毒トレポネーマの治療における目標血中 PCG 濃度 (0.018 µg/mL 以上) を維持することが可能であり、有効性が期待できる、との申請者の説明は受入れ可能と考える。

なお、本薬を申請用法・用量で投与した時の有効性及び安全性、並びに用法・用量の適切性については 7.R.2、7.R.3 及び 7.R.6 で議論する。

6.R.2.2 小児の用法・用量

申請者は、小児における本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

- ・ 先天梅毒が疑われる外国人新生児に本薬 5 万単位/kg を単回筋肉内投与したとき投与後 12 日まで、0.018 µg/mL 以上の血清中 PCG 濃度が維持され、早期梅毒における梅毒トレポネーマの治療に必要な目標血中 PCG 濃度 (0.018 µg/mL) 及びその維持期間 (7~10 日) を満たしていた (6.2.2.2 参照)。日本人の新生児・乳児における本剤の PK データはないものの、小児において PCG の PK に大きな民族差が生じる可能性は低く (6.R.1.2 参照)、日本人小児においても、梅毒トレポネーマの治療に必要な血中 PCG の目標濃度 (0.018 µg/mL) を維持期間 (7~10 日間) にわたり満たすと考えられることから、日本人小児の先天梅毒患者においても、本剤の有効性が期待できると考えた。
- ・ 2 歳以上 13 歳未満の小児患者については、成人の投与量及び投与方法に基づき適宜減量としているが、2 歳までには成人と同等の腎機能に達することから (6.R.1.2 参照)、基本的に成人と同様の用法・用量で投与可能と考える。一方、慢性扁桃炎小児患者 (4~12 歳) に本薬 4 万単位/kg を単回筋肉内投与したとき 10/11 例において投与 10 日後までの血清中 PCG 濃度 (個別値) は 0.018 µg/mL 以上を維持しており、梅毒トレポネーマ治療における目標血中 PCG 濃度 (0.018 µg/mL) 及びその維持期間 (7~10 日) を満たしていたこと (6.2.2.2 参照) を踏まえると、成人の体重との比例換算等により用量調節が行われた場合であっても、本剤の有効性は期待できると考える。
- ・ 本剤と同一の活性本体を有する PCG カリウムの小児梅毒患者に対する米国承認用法・用量は「20 万~30 万単位/kg/日 (1 回 5 万単位/kg を 4~6 時間ごと) 10~14 日間静脈内投与」である。また、PCG を、外国人小児化膿性髄膜炎患者 24 例 (平均 2.6 歳、2 週齢~11 歳) に対して 25 万単位/kg/日 (1

回 41,667 単位/kg を 4 時間ごと) で 10 日間静脈内投与したときの血清中 PCG 濃度は、具体的な数値は示されていないものの、投与後 1 日、5 日及び 10 日目いずれの測定日においても、投与 0.5 時間後で約 40 µg/mL、投与 4 時間後で約 1.5 µg/mL であることが示唆されている (N Engl J Med. 1977;297(8):410-3.)。当該報告における血清中 PCG 濃度は、先天梅毒が疑われる外国人の新生児に本薬を 5 万単位/kg で単回筋肉内投与したときの血清中 PCG 濃度の最高値 (平均値 [範囲] : 1.05 [0.38, 2.1] µg/mL) (6.2.2.2 参照) と比較して高値であること、PCG カリウムで小児梅毒患者において 20 万~30 万単位/kg/日 で 10~14 日間投与したときの安全性が海外において認められていること等を踏まえると、日本人の小児梅毒患者においても、本剤の投与により特段の安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の投与経路及び PCG の消失経路等から、小児においても本剤の PK に国内外差が生じる可能性は低く、日本人小児においても梅毒トレポネーマの治療に必要とされる血中 PCG 濃度とその維持期間を満たすことが期待できるとの申請者の説明は理解できる。しかしながら、日本人小児における本剤投与時の PK データが得られておらず、小児における PK の国内外の類似性について議論することには限界があると考えことから、日本人の小児梅毒患者に対し、本薬を申請用法・用量で投与した時の有効性及び安全性、並びに用法・用量の適切性については 7.R.2、7.R.3 及び 7.R.6 で引き続き議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、表 8 に示す海外の公表文献並びに表 9 及び表 10 に示す診療ガイドライン及び成書が提出された。

表 8 海外の公表文献

文献	著者	論文タイトル/掲載誌
1	Rolfs RT, Joeseof MR, Hendershot EF, et al.	A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. N Engl J Med 1997;337(5):307-14.
2	Andrade R, Rodriguez-Barradas MC, Yasukawa K, et al.	Single Dose Versus 3 Doses of Intramuscular Benzathine Penicillin for Early Syphilis in HIV: A Randomized Clinical Trial. Clin Infect Dis 2017;64(6):759-64.
3	Yang CJ, Lee NY, Chen TC, et al.	One dose versus three weekly doses of benzathine penicillin G for patients co-infected with HIV and early syphilis: a multicenter, prospective observational study. PLoS One 2014;9(10):e109667.
4	Watson-Jones D, Gumodoka B, Weiss H, et al.	Syphilis in pregnancy in Tanzania. II. The effectiveness of antenatal syphilis screening and single-dose benzathine penicillin treatment for the prevention of adverse pregnancy outcomes. J Infect Dis 2002;186(7):948-57.
5	Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, et al.	Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. Obstet Gynecol 1999;93(1):5-8.
6	Radcliffe M, Meyer M, Roditi D, et al.	Single-dose benzathine penicillin in infants at risk of congenital syphilis—results of a randomised study. S Afr Med J. 1997;87(1):62-5.
7	Paryani SG, Vaughn AJ, Crosby M, et al.	Treatment of asymptomatic congenital syphilis: benzathine versus procaine penicillin G therapy. J Pediatr 1994;125(3):471-5.

表9 本薬筋注製剤の海外の診療ガイドライン及び成書における記載

出典	記載の概要	
WHO Guidelines for the Treatment of <i>Treponema Pallidum</i> (syphilis) . (World Health Organization. 2016)	早期梅毒 第一期 第二期 早期潜伏梅毒	PCG ベンザチン 240 万単位単回筋注 (推奨度: strong)
	後期梅毒 ステージ不明	PCG ベンザチン 240 万単位単回筋注 (推奨度: strong)
サンフォード感染症治療ガイド 2019 (第 49 版)	第一期 第二期 早期潜伏梅毒	PCG ベンザチン 240 万単位単回筋注 (第一選択)
	晩期潜伏梅毒	PCG ベンザチン 240 万単位筋注週 1 回を 3 回 (第一選択)
	妊婦	上記各ステージと同様にペニシリン処方で治療
CDC Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015	第一期 第二期 早期潜伏梅毒	<成人>PCG ベンザチン 240 万単位単回筋注 <幼児及び小児>PCG ベンザチン 5 万単位/kg 筋注 1 回 (上限は成人用量)
	後期潜伏梅毒	<成人>PCG ベンザチン 240 万単位筋注 1 週間隔で 3 回 <幼児及び小児>PCG ベンザチン 5 万単位/kg 筋注 1 週間隔で 3 回 (上限は成人用量)
	第三期	PCG ベンザチン 240 万単位筋注 1 週間隔で 3 回 (脳脊髄液検査で正常の場合)
2020 European Guideline on the Management of Syphilis	早期梅毒 第一期 第二期 早期潜伏梅毒	PCG ベンザチン 240 万単位単回筋注 (第一選択)
	後期潜伏梅毒 心血管梅毒 ゴム腫梅毒	PCG ベンザチン 240 万単位筋注 1 週間隔で 3 回 (第一選択)
	妊婦	PCG ベンザチン 240 万単位単回筋注 (第一選択)

表10 先天梅毒に対する治療薬の海外の診療ガイドライン及び成書における記載

出典	記載の概要	
WHO Guidelines for the Treatment of <i>Treponema Pallidum</i> (syphilis) . (World Health Organization. 2016)	先天梅毒	水性 PCG10~15 万単位/kg/日 10~15 日間静注又は PCG プロカイン 5 万単位/kg/日 10~15 日間筋注 (推奨度: conditional)
サンフォード感染症治療ガイド 2019 (第 49 版)	先天梅毒	第一選択 水性 PCG 5 万単位/kg/回静注 12 時間ごと 7 日間、その後 8 時間ごと計 10 日間 月齢 1 か月以後に診断された乳児に対しては、水性 PCG 5 万単位/kg/回静注 4~6 時間ごと (計 20~30 万単位/kg/日) 10 日間 第二選択 PCG プロカイン 5 万単位/kg 筋注 24 時間ごと 10 日間 (小児) 生後 30 日以下 CTRX 75mg/kg 静注又は筋注 24 時間ごと 10~14 日間 生後 30 日超え CTRX 100mg/kg 静注又は筋注 24 時間ごと 10~14 日間
CDC Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015	先天梅毒	生後 30 日未満 <確定例又は感染の可能性が高い場合> ・水性 PCG 5 万単位/kg/回静注 12 時間ごと 7 日間、その後 8 時間ごと計 10 日間 ・PCG プロカイン 5 万単位/kg 筋注 24 時間ごと 10 日間 <感染の可能性がある場合> ・水性 PCG 5 万単位/kg/回静注 12 時間ごと 7 日間、その後 8 時間ごと計 10 日間 ・PCG プロカイン 5 万単位/kg 筋注 24 時間ごと 10 日間 ・PCG ベンザチン 5 万単位/kg 単回筋注 <感染の可能性が低い場合> ・PCG ベンザチン 5 万単位/kg 単回筋注 生後 30 日以上 ・水性 PCG 5 万単位/kg/回静注 4~6 時間ごと (計 20~30 万単位/kg/日) 10 日間

7.R 審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

機構は、本剤における日本人と外国人の PK の民族差 (6.R.1 参照)、対象疾患の医療環境の国内外差、及び対象菌種の薬剤感受性の低下は認められていないと考えられること (3.R.1 参照)、海外において約 70 年の使用実績を有し、成人及び小児の梅毒治療の第一選択薬となっていることを踏まえ、日本人健康成人第 I 相試験の成績及び有効性・安全性に関する公表文献を含む資料に基づき、日本人梅毒患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、早期梅毒 (早期潜伏梅毒を含む)、後期梅毒 (後期潜伏梅毒を含む)、先天梅毒に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

- HIV 共感染患者及び妊婦を含む成人における梅毒、先天梅毒 (小児患者) に対する本薬筋注製剤の有効性は公表文献で示されていること (表 11)
- 妊婦を含む早期梅毒 (早期潜伏梅毒を含む)、後期梅毒 (後期潜伏梅毒を含む) について、海外の診療ガイドラインで本薬筋注製剤が第一選択薬と位置づけられていること (表 9)
- 梅毒の診断、治療体系、梅毒トレポネーマのペニシリン耐性に関する状況等の外因性要因に国内外に差異は認められないこと
- 第 I 相試験において健康成人における薬物動態に明らかな民族差は認められないこと (6.R.1 参照) から、成人及び小児の外国人 PK データを日本人に外挿できると考えられること
- これまでに得られたエビデンスを踏まえ、申請効能・効果から神経梅毒が除外されていること

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

表 11 海外公表文献の概要 (有効性)

文献 ^{a)}	対象患者	投与群及び本薬の用法・用量	評価項目
1	早期梅毒患者 (第 1 期、第 2 期、早期潜伏梅毒)	本薬単独群: 本薬 240 万単位を単回筋注 本薬併用群: 本薬 240 万単位単回筋注にアモキシシリン 2 g 及びプロベネシド 500 mg 1 日 3 回を 10 日間併用	治療開始 6 カ月時の治療失敗割合 (RPR 抗体価がベースラインの 1/4 以下に低下しない) 本薬単独群: 18% (28/157 例) 本薬併用群: 17% (29/169 例)
2	早期梅毒患者 (HIV 共感染患者)	標準治療群: 本薬 240 万単位を単回筋注 強化療法群: 本薬 240 万単位を 1 週間ごとに計 3 回	治療開始 12 カ月時の治療成功割合 (RPR 抗体価がベースラインの 1/4 以下に低下) 標準治療群: 80% (28/35 例) 強化療法群: 93% (27/29 例)
3	早期梅毒患者 (HIV 共感染患者)	単回投与群: 本薬 240 万単位を単回筋注 3 回投与群: 本薬 240 万単位を 1 週間ごとに計 3 回	治療開始 12 カ月時の血清学的効果ありの割合 (RPR 抗体価がベースラインの 1/4 以下に低下) 単回投与群: 67.1% (198/295 例) 3 回投与群: 74.8% (208/278 例)
4	妊婦梅毒患者	梅毒妊娠女性 高 RPR 値群 (RPR 抗体価 \geq 1:8, TPHA/FTA 陽性) 低 RPR 値群 (RPR 抗体価 $<$ 1:8, TPHA/FTA 陽性) 生物学的偽陽性患者群 (RPR 陽性, TPHA/FTA 陰性) 非感染女性群 すべての投与群で PCG ベンザチン本薬 240 万単位を単回筋注	有害な妊娠転帰の発現割合 ^{b)} 高 RPR 値群: 15.2% (15/99 例) 低 RPR 値群: 15.2% (31/204 例) 生物学的偽陽性患者群: 16.0% (16/100 例) 非感染女性群: 17.3% (143/826 例)
5	妊婦梅毒患者	第 1 期、第 2 期、早期潜伏 (感染後 1 年未満) 梅毒患者: 本薬 240 万単位の単回筋注 後期潜伏 (感染期間不明または感染後 1 年以上) 梅毒患者: 本薬 240 万単位の週 1 回、計 3 回筋注	児の先天梅毒の予防率 ^{c)} 第 1 期梅毒患者: 100% (27/27 例) 第 2 期梅毒患者: 94.7% (71/75 例) 早期潜伏梅毒患者: 98% (100/102 例) 後期潜伏梅毒患者: 100% (136/136 例)

文献 ^{a)}	対象患者	投与群及び本薬の用法・用量	評価項目
6	先天梅毒感染のリスクがある新生児	治療群：本薬を体重 1 kg あたり 5 万単位単回筋注 無治療群	先天梅毒の発症割合 ^{d)} 治療群：0% (0/11 例) 無治療群：40% (4/10 例)
7	無症候性先天梅毒の新生児	本剤群：本薬を体重 1 kg あたり 5 万単位単回筋注 対照薬群：PCG プロカインを体重 1 kg あたり 5 万単位/ 日 10 日間筋注	治療失敗率（治療開始 3 カ月時の RPR 値が ベースラインの 1/4 に低下せず、1 年時に RPR 値が陽性） 本剤群：0% (0/84 例) 対照薬群：0% (0/68 例)

a) 表 8 と文献番号と同一。

b) 有害な妊娠転帰の具体的な定義は以下のとおり。

死産：妊娠 22 週を超えて胎児が死亡した場合。子宮内胎児仮死：22 週以下で死亡した場合。低出生体重児：出生時体重が 2500 g 未満。早産：妊娠 37 週未満での出産した場合。子宮内発育遅延：妊娠 37 週において低出生体重の場合。

c) 先天梅毒の診断は、Karufmann (Sex Transm Dis 1977; 4: 135-9.) によって確立された基準に基づいて行った。

d) 先天梅毒の発症は、VDRL 値がベースラインの 4 倍以上に上昇または生後 6 カ月時点で VDRL 値が持続陽性の場合とされた。

申請者は、梅毒に係る本剤の有効性について、以下のように説明している。

< 早期梅毒患者（第 1 期、第 2 期、早期潜伏梅毒） >

成人早期梅毒患者に対象の 3 試験の結果（表 11、文献 1、2 及び 3）及び妊婦の梅毒患者を対象とした 2 試験の結果（表 11、文献 4 及び 5）、並びにメタアナリシスに関する公表文献（JAMA 2014; 312(18):1905-17.）から HIV 感染者を含む成人早期梅毒に対する有効性は示されている。また、海外の診療ガイドラインにおいて、本薬筋注製剤は早期梅毒の第一選択薬として推奨されていること（表 9）、海外において長年の臨床での使用実績があること、日本人健康成人の PK の検討から薬物動態に明らかな民族差を認められていないことを踏まえ、HIV 共感染患者及び妊婦を含む日本人早期梅毒患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

< 後期梅毒患者（第 3 期、後期潜伏梅毒） >

後期潜在性梅毒妊婦患者を含む臨床試験（表 11、文献 5）の部分集団解析において、後期潜在性梅毒妊婦 136 例に対する本薬 240 万単位の週 1 回、計 3 回筋肉内投与の先天梅毒の予防効果は 100% (136/136 例 95%CI [97.3%,100%]) であった。後期梅毒の治療に関する公表文献（JAMA 2014; 312(18):1905-17.）は限定的であるが、海外の診療ガイドラインにおいて、本薬筋注製剤 240 万単位筋肉内注射を週 1 回、3 回投与は、後期梅毒の第一選択として推奨されており、有効性が期待できると考える。

なお、神経梅毒については、国内外の診療ガイドラインにおいて、本剤ではなく、PCG カリウムの静脈内投与が推奨されており、当該製剤は本邦においても承認されていることから、本剤の適応対象には含めないこととした。

< 先天梅毒患者及び小児梅毒患者 >

臨床試験 2 試験（表 11、文献 6 及び 7）の結果から、先天梅毒患者に対する本薬体重 1 kg あたり 5 万単位単回筋肉内投与の有効性が確認された。母子感染（先天梅毒）以外の梅毒の感染経路は、性的接触による感染であることから、先天梅毒以外の 2 歳以上 13 歳未満の小児梅毒患者の発生は極めてまれであり、十分な有効性評価は行われていない。しかし、PCG の消失経路及び 2 歳までにはほぼ成人と同等の腎機能に達することから（Pediatr Nephrol 2009; 24: 67-76.）、2 歳以上の小児と成人の薬物動態は類似していると考えられ、2 歳以上 13 歳未満の小児患者においても基本的には成人と同じ用法・用量の投与方法により同様の有効性が期待できると考える。また、小児の梅毒患者に対して本剤を投与したときの PCG の PK は、成人と同様、大きな民族差が生じる可能性は低いこと（6.R.1.2 参照）、慢性扁桃炎小児患者（4~12 歳）に本薬 4 万単位/kg を単回筋肉内投与したとき 10/11 例において投与 10 日後までの血清中 PCG 濃度（個別値）

は0.018 µg/mL以上を維持しており、成人の体重との比例換算等により本剤の用量調節が行われた場合であっても、梅毒トレポネーマ治療における目標血中PCG濃度（0.018 µg/mL）及びその維持期間（7～10日）を満たしていたこと（6.R.2.2.参照）から、日本人小児梅毒患者においても外国人と同じ用法及び用量で有効性が期待できる。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性の概要について、以下のように説明している。

①日本人健康成人を対象とした第 I 相臨床試験（B8441001 試験）での本剤の安全性

日本人健康成人8例を対象に、本剤240万単位を単回筋肉内投与した非盲検第 I 相試験（6.2.1参照）において、死亡例、重篤な有害事象及び重度の有害事象は認められなかった（非重篤の有害事象として軽度の上咽頭炎が1例（12.5%）報告されたが、治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された）。

②市販後における本剤の安全性

最新のPSUR¹⁸⁾に基づいた、海外市販後における本薬筋注製剤に関する安全性情報について、自発報告における報告件数が多い重篤な有害事象は表12、有害事象は表13のとおりであった。

本剤の海外市販後の累積数¹⁸⁾として、自発報告で重篤な有害事象ではアナフィラキシー反応が91件と最も多く報告され、過敏症も19件報告された。自発報告有害事象においても、アナフィラキシー反応は108件、過敏症は38件報告されており、本剤の使用におけるリスクの一つとして注意が必要である。また、注射部位疼痛が23件と比較的多く報告され、有害事象では注射部位疼痛が154件と最も多く、注射部位反応が46件、注射部位腫脹が34件及び注射部位紅斑が30件報告されており、本剤の使用におけるリスクの一つとして注意が必要である。

なお、発がん性を含めその他の重篤な事象は認められていない。また、妊婦への投与について、現時点までに、児の先天異常の誘発に関連した症例は認められていない。

表12 海外市販後の主な自発報告における重篤な有害事象（2020年5月31日までの累積数として10件以上）

基本語（MedDRA version 23.0）	報告数
アナフィラキシー反応	91
死亡	26
薬剤性塞栓性皮膚症	26
薬効欠如	24
注射部位疼痛	23
過敏症	19
アナフィラキシーショック	16
注射部位反応	14
浮動性めまい	12
嘔吐	11
多汗症	11
呼吸困難	11

¹⁸⁾ 2020年5月31日までに得られた調査結果。なお、本薬筋注製剤は、海外では1952年に承認されているため、承認時からのすべての報告を網羅することは難しいと申請者は説明している。また、海外では、本申請には含まれていない含量違いの製剤（120万単位製剤）が上市されている。

表 13 海外市販後の主な自発報告における有害事象（2020年5月31日までの累積数として30件以上）

基本語（MedDRA version 23.0）	報告数
注射部位疼痛	154
製品保管過誤	129
アナフィラキシー反応	108
薬物過敏症	105
期限切れの製品使用	67
製品適用過誤	67
薬効欠如	51
品質不良製品の適用	51
注射部位反応	46
発熱	39
投薬過誤につながる状況または情報	39
過敏症	38
悪心	35
注射部位腫脹	34
浮動性めまい	32
誤用量投与	31
注射部位紅斑	30

③ 小児における本剤の安全性について

正期産新生児 125 例を対象に、出生後 24 時間以内に（5 例を除く）本薬 5 万単位/kg を単回筋肉内投与したとき、本薬の忍容性は良好であり、注射部位の局所反応は認められなかった（J Pediatr 1973;82(6):1065-8.）。また、妊娠中に適切な梅毒治療を受けていない母親から生まれた新生児 5 例に本薬 5 万単位/kg を単回筋肉内投与した試験では、本薬の忍容性は良好であり、全 5 例に注射部位反応は認められなかった（J Pediatr 1973;82(6):1069-72.）。

機構は、以下のように考える。

本剤の安全性は、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験結果、最新PSUR、及び公表論文から確認した。また、本邦で市販されている本薬経口製剤及びPCGカリウム静注製剤の添付文書での副作用と比べて、本剤の安全性プロファイルは大きな差異はないことから、本薬経口製剤、類薬のPCGカリウム静注製剤及び海外における本剤の安全性管理と同様の対応を行うことで、梅毒患者に対する本剤の安全性は許容可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本薬の経口投与及び PCG カリウム静注製剤は有効血中 PCG 濃度の持続時間が短く 1 日に複数回の投与が必要であり、さらに静注製剤では入院管理が必要となる。本薬の筋肉内投与では低い血中 PCG 濃度が長時間持続することから、投与回数を低減でき、服薬アドヒアランスの向上又は患者の負担が軽減する。また、本薬は、海外において約 70 年の使用実績があるが、*T.pallidum* の PCG に対する耐性菌の報告がない（3.R 参照）。ただし、国内外の診療ガイドラインでは神経梅毒に対しては PCG カリウム静注製剤が推奨されていることから、本剤の投与対象から神経梅毒を除くことが適切と考える。

以上から、本剤は神経梅毒を除く早期梅毒、後期梅毒治療に対する第一選択薬となると考える。また、先天梅毒については、診療ガイドラインでは本剤は第一選択薬の位置付けではないものの、公表文献等も踏まえ、治療選択肢の一つになると考える。

機構は、以下のように考える。

提出された公表文献・海外の各種ガイドライン及び臨床試験成績を踏まえ、本剤は早期梅毒（第1期、第2期、早期潜伏梅毒）、後期梅毒（第3期、感染時期不明の梅毒）及び先天梅毒に対する治療選択肢の一つになると考える。

また、妊婦においては、海外ガイドラインや公表文献から有効性は期待でき、かつ児の先天異常の誘発に本剤の投与が関連した症例が認められていないことから、妊婦についても本剤は治療選択肢の一つとなりうる。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.5 効能・効果について

申請者は、臨床試験成績等を踏まえ、審査中に本剤の申請効能・効果を以下のとおり変更することを説明している。

<適応菌種> 梅毒トレポネーマ
<適応症> 梅毒（ <u>神経梅毒を除く</u> ）
（申請時より、下線部変更）

なお、梅毒を病期別に分類した場合¹⁹⁾には、本剤の適用は、早期梅毒、後期梅毒、先天梅毒に該当すると考える。

機構は、7.R.2における検討より、本剤の適応症を「梅毒（神経梅毒を除く）」として、適応菌種を「梅毒トレポネーマ」と設定することは可能と判断した。なお、神経梅毒については有効性及び安全性が確立されていないことから適応症に含まれないことを効能・効果に記載することが適切と判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、最新のガイドラインを踏まえ、審査中に本剤の申請用法・用量を以下のとおり変更することを説明している。

¹⁹⁾ 申請者は、日本性感染症学会の性感染症診断・治療ガイドライン2020を参考に、第1期、第2期、早期潜伏梅毒を総じて早期梅毒とし、第3期梅毒および後期潜伏梅毒、感染期間不明な後期梅毒を後期梅毒として分類した、と説明している。

<第一期、第二期及び早期潜伏早期梅毒>

通常、成人には、ベンジルペニシリンとして240万単位を単回、筋肉内に注射する。

<後期潜伏梅毒及び感染期間不明な後期梅毒>

通常、成人には、ベンジルペニシリンとして1回240万単位を週に1回、計3回、筋肉内に注射する。

<先天梅毒>

通常、2歳未満の小児には、ベンジルペニシリンとして体重1 kgあたり5万単位を単回、筋肉内に注射する。

通常、2歳以上13歳未満の小児には、成人の投与量及び投与方法に基づき適宜減量する。ただし、最大1回投与量は240万単位を超えない。

(申請時より、下線部変更、取消線部削除)

2歳以上13歳未満の小児における用量・用法の記載は、米国承認内容と同一である。海外における用法・用量の設定根拠に関する情報及び海外製造販売後²⁰⁾の医療現場での具体的な用量調節方法の情報はないが、医師の裁量で対応されており、大きな問題は生じていない。2歳以上では成人と薬物動態は同様と考えられ(6.R.1及び6.R.2参照)、成人と同量を投与可能である。また、仮に体重による比例換算の結果を目安として調整した用量で投与を行った場合でも梅毒を治療可能な濃度が維持できると考えられることから用法・用量を上記とし、患者の状況に応じ医師が投与量を調整できることとした。なお、13歳以上の小児については、成人とほぼ同様の体重に達していることから、米国では成人と同様の用法・用量が投与されており、WHOガイドライン[WHO Guidelines for the Treatment of *Treponema Pallidum* (syphilis) . (World Health Organization. 2016)]でも成人と同様の用法・用量が推奨されている。

機構は、以下のように考える。

本剤の有効性(7.R.2参照)及び安全性(7.R.3参照)に関する検討を踏まえ、成人については上記のとおりと設定することは可能と判断した。

2歳未満の小児については、先天梅毒感染患者に対する本薬の単回筋肉内投与に係る文献報告(表11、文献6及び7)及び生後30日未満の先天梅毒患者に本薬を単回筋肉内投与するとされている海外ガイドライン(CDC Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015)の記載があるのみであり、後期梅毒で必要とされる複数回投与の用法・用量に関する情報は確認できなかったことから、申請者の提案する単回投与の用法・用量の対象を早期梅毒に限定することが適切と判断した。

2歳以上13歳未満の小児梅毒に対する投与量は十分に検討されたとは言えないものの、2歳以上の小児で1回240万単位を投与した場合でも有効性と安全性に与える特段の懸念は示されていないことを確認した。ただし、2歳未満の小児における投与量が5万単位/kgで規定されていることも踏まえて、2歳以上13歳未満の小児においては体格等の患者の状況に合わせ医師の判断により適宜減量の調整が可能のように、資材等で医療現場に情報提供することが適切である。

さらに、13歳以上の小児について、成人と同様の用法・用量であることを明確にすること、及び先天梅毒ではない小児梅毒患者に対する用法・用量についても明確になるよう、申請用法・用量を患者の年齢区分と病期(早期・後期)によって整備する必要がある。

²⁰⁾ 本剤の米国での承認は1952年

以上を踏まえ、機構は、用法・用量について、以下のとおりとすることが適切と考える。

成人及び13歳以上の小児：

＜早期梅毒＞

通常、ベンジルペニシリンとして240万単位を単回、筋肉内に注射する。

＜後期梅毒＞

通常、ベンジルペニシリンとして1回240万単位を週に1回、計3回、筋肉内に注射する。

2歳以上13歳未満の小児：

＜早期梅毒＞

通常、ベンジルペニシリンとして240万単位を単回、筋肉内に注射する。なお、年齢、体重により適宜減量することができる。

＜後期梅毒＞

通常、ベンジルペニシリンとして1回240万単位を週に1回、計3回、筋肉内に注射する。なお、年齢、体重により適宜減量することができる。

2歳未満の小児：

＜早期梅毒＞

通常、ベンジルペニシリンとして体重1 kgあたり5万単位を単回、筋肉内に注射する。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤は海外において約70年の使用実績があり、アナフィラキシーや注射投与部位反応等の有害事象が認められているが、本剤のリスクは特定されていること等を踏まえると、本申請に関する医薬品リスク管理計画において、新たな安全性の懸念はないと考えられることから、通常的安全性監視活動においても適切に情報を収集・評価し、臨床現場への情報提供を行うことを前提に、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時点では不要と考える。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.3.1.1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の梅毒（神経梅毒を除く）に対する有効性は示され、認められたベネフ

ットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、梅毒治療における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和3年7月6日

申請品目

[販売名] ステルイズ水性懸濁筋注 60 万単位シリンジ、同水性懸濁筋注 240 万単位シリンジ
[一般名] ベンジルペニシリンベンザチン水和物
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和2年9月28日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20 達第8号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した論点（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置付けについて」、「7.R.5 効能・効果について」及び「7.R.7 製造販売後の検討事項について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 用法・用量について

専門協議では、審査報告(1)の「7.R.6 用法・用量について」に関する機構の判断は支持された。専門委員から追加で以下の意見が出された。

- 先天梅毒と生後に後天的に発症した梅毒は症候が異なることを踏まえ、2歳未満の小児の用法・用量において「早期梅毒」と記載した場合、本剤の適用対象に先天梅毒が含まれるのか不明確となる可能性があることから、先天梅毒が含まれていることを情報提供することが望ましいと考える。

機構は、2歳未満の小児の用法・用量について、早期梅毒と併せて早期先天梅毒を記載することが適切であると判断した。機構の判断は専門委員から支持されたことから、機構は、本剤の用法・用量を修正するように指示し、申請者は了解した。

2. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前			
14	表9 (2~ 3列 目)	出典		記載の概要	
		WHO Guidelines for the Treatment of <i>Treponema Pallidum</i> (syphilis) . (World Health Organization. 2016)	早期梅毒 第一期 第二期 早期潜伏梅毒	PCG ベンザチン 240 万単位単回筋注 (推奨度 : strong)	
			後期梅毒 ステージ不明	PCG ベンザチン 240 万単位単回筋注 (推奨度 : strong)	
		サンフォード感染症治療ガイド 2019 (第 49 版)	第一期 第二期 早期潜伏梅毒	PCG ベンザチン 240 万単位単回筋注 (第一選択)	
			晩期潜伏梅毒	PCG ベンザチン 240 万単位筋注週 1 回を 3 回 (第一選択)	
			妊婦	上記各ステージと同様にペニシリン処方で治療	
		訂正後			
		出典		記載の概要	
		WHO Guidelines for the Treatment of <i>Treponema Pallidum</i> (syphilis) . (World Health Organization. 2016)	早期梅毒 第一期 第二期 早期潜伏梅毒	PCG ベンザチン 240 万単位単回筋注 (推奨度 : strong)	
後期梅毒 ステージ不明	PCG ベンザチン 240 万単位筋注 1 週間間隔で 3 回 (推奨度 : strong)				
サンフォード感染症治療ガイド 2019 (第 49 版)	第一期 第二期 早期潜伏梅毒	PCG ベンザチン 240 万単位単回筋注 (第一選択)			
	後期梅毒	PCG ベンザチン 240 万単位筋注週 1 回を 3 回 (第一選択)			
	妊婦	上記各ステージと同様にペニシリン処方で治療			

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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する。本品目は新投与経路医薬品であるが、本薬経口剤と比較して新たな安全性リスクは認められていないこと等から再審査期間は設定しないことが適切と判断する。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] (申請時より、下線部追記)

<適応菌種>

梅毒トレポネーマ

<適応症>

梅毒 (神経梅毒を除く)

[用法・用量] (申請時より、下線部追記、取消線部削除)

成人及び 13 歳以上の小児 :

<第一期、第二期及び早期潜伏梅毒>

通常、成人には、~~ベンジルペニシリン~~として 240 万単位を単回、筋肉内に注射する。

<後期潜伏梅毒及び感染期間不明な後期梅毒>

通常、成人には、~~ベンジルペニシリン~~として 1 回 240 万単位を週に 1 回、計 3 回、筋肉内に注射する。

2 歳以上 13 歳未満の小児 :

<早期梅毒>

通常、ベンジルペニシリンとして240万単位を単回、筋肉内に注射する。なお、年齢、体重により適宜減量することができる。

<後期梅毒>

通常、ベンジルペニシリンとして1回240万単位を週に1回、計3回、筋肉内に注射する。なお、年齢、体重により適宜減量することができる。

2歳未満の小児：

<早期先天梅毒、早期梅毒>

通常、2歳未満の小児には、ベンジルペニシリンとして体重1kgあたり5万単位を単回、筋肉内に注射する。

通常、2歳以上13歳未満の小児には、成人の投与量及び投与方法に基づき適宜減量する。ただし、最大1回投与量は240万単位を超えない。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC _{last}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration	投与後 0 時間から定量可能な濃度が検出された最終時間までの AUC
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinite time	0 時間から無限大時間までの AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CV	Coefficient of variation	変動係数
FTA	Fluorescent treponemal antibody	梅毒蛍光抗体
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
TLC	Thin-Layer Chromatography	薄層クロマトグラフィー
<i>T. pallidum</i>	<i>Treponema pallidum</i>	梅毒トレポネーマ
MBC	Minimum bactericidal concentration	最小殺菌濃度
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	Master file	原薬等登録原簿
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PCG	Benzympenicillin	ベンジルペニシリン
RPR	Rapid plasma reagin	迅速血漿レアギン試験
t _{1/2}	Estimate of the terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
t _{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
TPHA	<i>Treponema pallidum</i> hemagglutination assay	梅毒血球凝集反応
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory	米国性感染症研究所
V _z /F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
日局		日本薬局方
本剤		ステルイズ水性懸濁筋注 60 万単位シリンジ、同水性懸濁筋注 240 万単位シリンジ
本薬		ベンジルペニシリンベンザチン水和物