TABLE OF CONTENTS

1. 非臨床試験計画概略 2
2. 薬理試験 2
2.1. 効力を裏付ける試験 2
2.1.1. *Treponema pallidum* の国内外臨床分離株に対する PCG ベンザチンの抗菌活性，経年変化および耐性化状況 2
2.2. 副次的薬理試験 2
2.3. 安全性薬理試験 3
2.4. 薬力学的薬物相互作用 3
3. 薬物動態試験 3
4. 毒性試験 3
4.1. 単回投与毒性 3
4.2. 反復投与毒性 3
4.3. 遺伝毒性試験 3
4.4. がん原性 3
4.5. 生殖発生毒性 3
4.6. 局所刺激性試験 3
4.7. その他の毒性試験 3
4.7.1. 新添加物の安全性 3
5. 総括及び結論 4
6. 参考文献 4

1. 非臨床試験計画概略

ベンジルペニシリン（以下，PCG）は，増殖期におけるペニシリン感受性微生物に対して殺菌作用を示す[1]。PCG は細菌のペニシリン結合タンパクの活性部位に共有結合し，細菌の細胞壁の主成分であるペプチドグリカンの生合成（架橋形成）を阻害することにより細胞分裂時の細菌の細胞壁を脆弱化し，細胞内外の浸透圧差から溶菌が起こる[2]。梅毒の原因菌である梅毒トレポネーマ（*Treponema pallidum*）はペニシリンに対する感受性が非常に高いため，梅毒治療にはペニシリンが使用されている[3,4]。

ベンジルペニシリンベンザチン水和物（以下，PCG ベンザチン）筋注剤は，1952 年に米国で初めて承認されて以来，日本を除く世界各国で梅毒治療の第一選択薬[5]として 70 年近く使用されており，ヒトでの有効性，薬物動態および安全性はすでに確立されている[1]ことから，新たな非臨床試験の実施は不要と判断し，公表論文等から評価することとした。

PCG ベンザチンの薬理作用について公表論文等を調査した結果，*Treponema pallidum* の日本国内での臨床分離株に対する PCG ベンザチンの抗菌活性に関する報告はなかった。一方，海外の文献から，*Treponema pallidum* の最小発育阻止濃度（MIC）の情報が得られた。

また，PCG ベンザチン筋注剤の非臨床薬物動態について公表論文等を調査したが，情報を得ることはできなかった。

PCG ベンザチンの筋肉内投与時の毒性については，申請者の社内データ管理システムから得られた，ラット，マウスおよびイヌを用いた単回投与毒性試験，ウサギを用いた局所刺激性試験ならびに海外市販製剤である Bicillin® L-A の米国添付文書[1]からの限られた情報を用いて評価した。なお，PCG ベンザチン筋注剤の非臨床毒性について公表論文等を調査したが，毒性試験に関する情報を得ることはできなかった。

さらに，PCG ベンザチン筋注剤は新規添加物として，4 mL（1 日最大使用量）あたりレシチン 21.24 mg（大豆レシチンとレシチンの合算），ポビドン[redacted]23.4 mg および無水クエン酸ナトリウム 26.04 mg を含有するため，個々の成分の非臨床安全性について評価した。

2. 薬理試験

2.1. 効力を裏付ける試験

2.1.1. *Treponema pallidum* の国内外臨床分離株に対する PCG ベンザチンの抗菌活性，経年変化および耐性化状況

Treponema pallidum の薬剤感受性試験は通常実施されない[6]ことから，*Treponema pallidum* の臨床分離株に対する PCG ベンザチンの抗菌活性およびその経年変化についての国内外の報告はほとんどないが，PCG の *Treponema pallidum* に対する MIC は 0.0005 μg/mL という知見が得られている[7]。また，梅毒治療の第一選択としてペニシリン系薬剤は汎用されてきたが，現在までペニシリン治療抵抗性を示す梅毒の報告はなく，梅毒トレポネーマのペニシリン感受性は維持されていることが知られている[6]。

2.2. 副次的薬理試験

該当資料なし

2.3. 安全性薬理試験

該当資料なし

2.4. 薬力学的薬物相互作用

該当資料なし

3. 薬物動態試験

該当資料なし

4. 毒性試験

4.1. 単回投与毒性

アルビノマウスまたはラットに PCG ベンザチンを 5010 mg/kg の用量（雌雄各 5 匹/群）で単回筋肉内または腹腔内投与し，14 日間の観察を行ったところ PCG ベンザチンの半数致死量（LD_{50}）はラットおよびマウスの筋肉内投与で 5010 mg/kg 超，腹腔内投与でそれぞれ 5010 および約 5010 mg/kg であった。

イヌにジベンジルエチレンジアミンジペニシリン G（PCG ベンザチン）を 50 mg/kg の用量で単回筋肉内投与し，投与部位の病理組織学的検査を行ったところ，投与部位と思われる部位に巨細胞を伴う巣状の慢性炎症病変が散見された。

4.2. 反復投与毒性

長期間投与の試験は実施されていない[1]。

4.3. 遺伝毒性試験

該当資料なし

4.4. がん原性

長期間投与の試験は実施されていない[1]。

4.5. 生殖発生毒性

マウス，ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験では，受胎能および胎児に対する影響はみられていない[1]。

4.6. 局所刺激性試験

ウサギを用いた局所刺激性試験では炎症反応がみられたが，筋肉内投与薬物として許容される範囲の変化と考えられた。

4.7. その他の毒性試験

4.7.1. 新添加物の安全性

PCG ベンザチン筋注剤は新規添加物として，4 mL（1 日最大使用量）あたりレシチン 21.24 mg（大豆レシチンとレシチンの合算），ポビドン[redacted]23.4 mg および無水クエン酸ナトリウム

26.04 mg を含有するが，個々の成分の非臨床安全性について評価した結果，臨床的に問題となる毒性が発現する可能性は低いものと考えられた。

5. 総括及び結論

現在入手可能な非臨床薬理試験に関する情報は限られているものの，現在までペニシリン治療抵抗性を示す梅毒の報告はなく，梅毒トレポネーマのペニシリン感受性は維持されていることが知られている。また，本剤は 1952 年に米国で承認されて以来，海外で 70 年近く抗菌剤として広く使用されており，ヒトでの有効性はすでに確立されている[1]。

PCG ベンザチンの筋肉内投与時の毒性をラット，マウスおよびイヌを用いた単回投与毒性試験，ウサギを用いた局所刺激性試験ならびに Bicillin® L-A の米国添付文書[1]で評価した結果と海外での本剤の 70 年近い臨床使用経験と併せて考えると，既にヒトでの安全性は確立されており，非臨床試験を追加実施する必要性は低いものと考える。

6. 参考文献

[1] Bicillin® L-A の米国添付文書（2021 年 5 月改訂版）

[2] García-Estrada C, Martín JF, 3.24 - Penicillins and Cephalosporins, Editor: Murray Moo-Young, Comprehensive Biotechnology (Third Edition), Elsevier B.V., 2019, pp 283-96.

[3] Willcox RR. Treatment of early venereal syphilis with antibiotics. Brit J Vener Dis 1962;38:109-25.

[4] Thomas EW and Albany NY. Current Status of Therapy in Syphilis. JAMA. 1956 Dec;162(17):1536-9.

[5] Stamm LV. Syphilis: Re-emergence of an old foe. Microb Cell. 2016 Sep 5; 3(9): 363-70.

[6] 平成 27 年度群馬大学文部科学省特別プロジェクト事業「多剤耐性菌制御のための薬剤耐性菌研究者育成と細菌学的専門教育」　第 4 回薬剤耐性菌制御のための教育セミナー　資料集

[7] Norris SJ, Edmondson DG. In vitro culture system to determine MICs and MBCs of antimicrobial agents against Treponema pallidum subsp. pallidum (Nichols strain). Antimicrob Agents Chemother. 1988;32(1):68-74.