TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 3
1. 製品開発の根拠 6
1.1. 梅毒について 6
1.1.1. 梅毒の病態 6
1.1.2. 梅毒の診断および治療効果判定 8
1.2. 梅毒治療の現状 10
1.2.1. 海外における梅毒治療 10
1.2.2. 日本における梅毒治療 11
1.3. PCG ベンザチンの作用機序および特徴 12
1.3.1. PCG ベンザチンの作用機序 12
1.3.2. PCG ベンザチン筋注剤の特徴 12
1.4. 本剤申請における臨床データパッケージについて 12
2. 生物薬剤学に関する概括評価 13
2.1. 血漿中 PCG 濃度の定量法 13
3. 臨床薬理に関する概括評価 14
3.1. 日本人における薬物動態 14
3.1.1. 日本人健康成人における薬物動態 14
3.2. 外国人における薬物動態 16
3.2.1. 外国人成人における薬物動態 16
3.2.1.1. 外国人健康成人における薬物動態 [21] 16
3.2.1.2. 外国人梅毒患者における薬物動態 [16] 17
3.2.2. 外国人小児における薬物動態 18
3.2.2.1. 正期産新生児における薬物動態 [22] 18
3.2.2.2. 先天梅毒が疑われる新生児における薬物動態 [23] 19
3.2.2.3. 慢性扁桃炎小児患者における薬物動態 [24] 20
3.2.2.4. 膿痂疹小児患者における薬物動態 [25] 20
3.3. 薬物動態に対する内因性因子の影響 21
3.4. 薬物動態に対する外因性因子の影響 21
3.5. 薬物動態のまとめ 21
4. 有効性の概括評価 22

4.1. 成人梅毒患者における有効性 22
4.2. 小児梅毒患者における有効性 25
4.3. 有効性の総合評価 25
5. 安全性の概括評価 25
5.1. 日本人健康成人を対象とした第 1 相臨床試験（B8441001）の結果 25
5.2. 市販後における本剤の安全性 26
5.3. PCG ベンザチン筋注剤の USPI に記載されている警告および AE 29
5.4. 国内で市販されているベンジルペニシリン製剤の添付文書に記載されている副作用 30
5.5. 小児における安全性の報告 31
5.6. 安全性の総合評価 31
6. ベネフィットとリスクに関する結論 32
6.1. 治療の背景 32
6.1.1. 疾患または症状 32
6.1.2. 現行の治療 32
6.2. ベネフィット 32
6.2.1. 日本人梅毒患者に対する PCG ベンザチン筋注剤の有効性 32
6.2.2. より確実な梅毒治療の実現 33
6.2.3. 小児梅毒患者に対する PCG ベンザチン筋注剤の有効性 33
6.2.4. ベネフィットのまとめ 33
6.3. リスク 34
6.3.1. PCG ベンザチン筋注剤の投与に伴うリスク 34
6.3.2. 過敏症（アナフィラキシー） 34
6.3.3. 注射部位反応 34
6.3.4. PCG 製剤で認められる重大な副作用 34
6.4. ベネフィット・リスク評価 35
7. 参考文献 37

LIST OF TABLES

Table 1. 梅毒の分類と特徴的な症状 8
Table 2. 感染症法に基づく梅毒の届出基準に示されている検査方法 9
Table 3. WHO で推奨される梅毒治療 11

Table 4. 日本人健康成人に PCG ベンザチン 240 万単位を単回筋注したときの血漿中 PCG の薬物動態パラメータの要約（B8441001 試験）..... 15
Table 5. 正期産新生児に PCG ベンザチン 5 万単位/kg を筋注後の血清中 PCG 濃度..... 18
Table 6. 先天梅毒が疑われる新生児に PCG ベンザチン 5 万単位/kg を筋注したときの尿中 PCG 濃度..... 20
Table 7. 慢性扁桃炎小児患者に PCG ベンザチン（4 万単位/kg）を単回筋注したときの血清中 PCG 濃度..... 20
Table 8. 膿痂疹小児患者に PCG ベンザチンを単回筋注したときの平均血清中 PCG 濃度..... 21
Table 9. 有効性を評価している文献の概略..... 23
Table 10. 海外市販後における自発報告 AE の SOC（2020 年 5 月 31 日までの累積数）..... 27
Table 11. 海外市販後における主な自発報告 SAE（2020 年 5 月 31 日までの累積数として 10 件以上）..... 28
Table 12. 海外市販後における主な自発報告 AE（2020 年 5 月 31 日までの累積数として 30 件以上）..... 28
Table 13. USPI に記載されている PCG 筋注剤の AE..... 29
Table 14. PCG 製剤の添付文書に記載されている副作用..... 31

LIST OF FIGURES

Figure 1. 免疫応答正常者における「梅毒」の自然経過..... 7
Figure 2. 日本人健康成人に PCG ベンザチン 240 万単位を単回筋注したときの血漿中 PCG 濃度（中央値）－時間推移（B8441001 試験）..... 15
Figure 3. 日本人健康成人に PCG ベンザチン 240 万単位を単回筋注したときの個々の被験者の血漿中 PCG 濃度－時間推移（B8441001 試験）..... 16
Figure 4. 外国人健康成人に PCG ベンザチン 120 万単位を単回筋注後の血清中 PCG 濃度（平均値±95%CI）の推移..... 17
Figure 5. 外国人梅毒患者に PCG ベンザチン 240 万単位を週 1 回 3 回筋注したときの個々の血清中濃度推移..... 18
Figure 6. 先天梅毒が疑われる新生児に PCG ベンザチン 5 万単位/kg を筋注したときの平均および個々の血清中 PCG 濃度推移..... 19

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
AE	adverse event：有害事象
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMPC	amoxicillin：アモキシシリン
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AZM	azithromycin：アジスロマイシン
CDC	Centers for Disease Control and Prevention：米国疾病予防管理センター
CI	confidence interval：信頼区間
CL/F	apparent clearance：見かけのクリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
CTRX	ceftriaxone：セフトリアキソン
CV	coefficient of variance：変動係数
DOXY	doxycycline：ドキシサイクリン
EM	erythromycin：エリスロマイシン
FTA	fluorescent treponemal antibody
FTA-ABS	fluorescent treponemal antibody absorption test
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase：グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	glutamic pyruvic transaminase：グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
HPLC-MS/MS	high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
IM	intramuscular：筋注
ISR	incurred sample reanalysis
L-A	long-acting：持続性
LC/MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification：定量下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MIC	minimum inhibitory concentration：最小発育阻止濃度
MU	million unit：100 万単位
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
PBC	probenecid：プロベネシド
PCG	benzylpenicillin：ベンジルペニシリン
PCR	polymerase chain reaction
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PSUR	Periodic Safety Update Report
QC	quality control：品質管理
RE	relative error：相対誤差
RMP	risk management plan：医薬品リスク管理計画
RPR	rapid plasma reagin：迅速血漿レアギン試験
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
SOC	system organ class：器官別大分類
$t_{½}$	terminal half-life：終末相における半減期
TAMIC	the duration for which plasma concentrations exceeds 0.018 µg/mL：血漿中濃度が目標有効濃度（0.018 µg/mL）以上を維持した期間
TID	ter in die：1 日 3 回
T_{max}	time for C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
TPHA	treponema pallidum hemagglutination assay：梅毒血球凝集反応
USPI	United States prescribing information：米国添付文書
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

1. 製品開発の根拠

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，単回投与で梅毒の治療が可能であることから，日本を除く世界各国で 70 年近く使用されており，梅毒の第一選択薬とされている。一方，日本では 1980 年代まで PCG ベンザチン筋注剤が梅毒の治療薬として処方されていたが，既に承認整理されて処方できず，現状としてアモキシシリン等の経口剤が梅毒治療の中心となっている。梅毒治療薬として日本で承認されている PCG を活性本体とする製剤は，PCG ベンザチン経口剤と PCG カリウム静注剤があるが，用法及び用量がそれぞれ「成人に対してベンジルペニシリンベンザチン水和物として 1 回 40 万単位を 1 日 3〜4 回経口投与」，「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」と 1 日あたりの投与回数が多く，長期間にわたる治療が必要となる。

梅毒は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。また，早期に適切な治療が行われないと更なる感染の拡大につながることが予測される。実際に国立感染症研究所の発表では，2019 年の国内梅毒感染者届出数は 6641 人にのぼっており [1]，2012 年の 875 人と比較して約 7.5 倍に増加している。疾患の重篤性と近年の梅毒感染者数の著しい増加を踏まえると，梅毒を早急かつ確実に治療できると考えられる治療選択肢を提供することは喫緊の課題である。

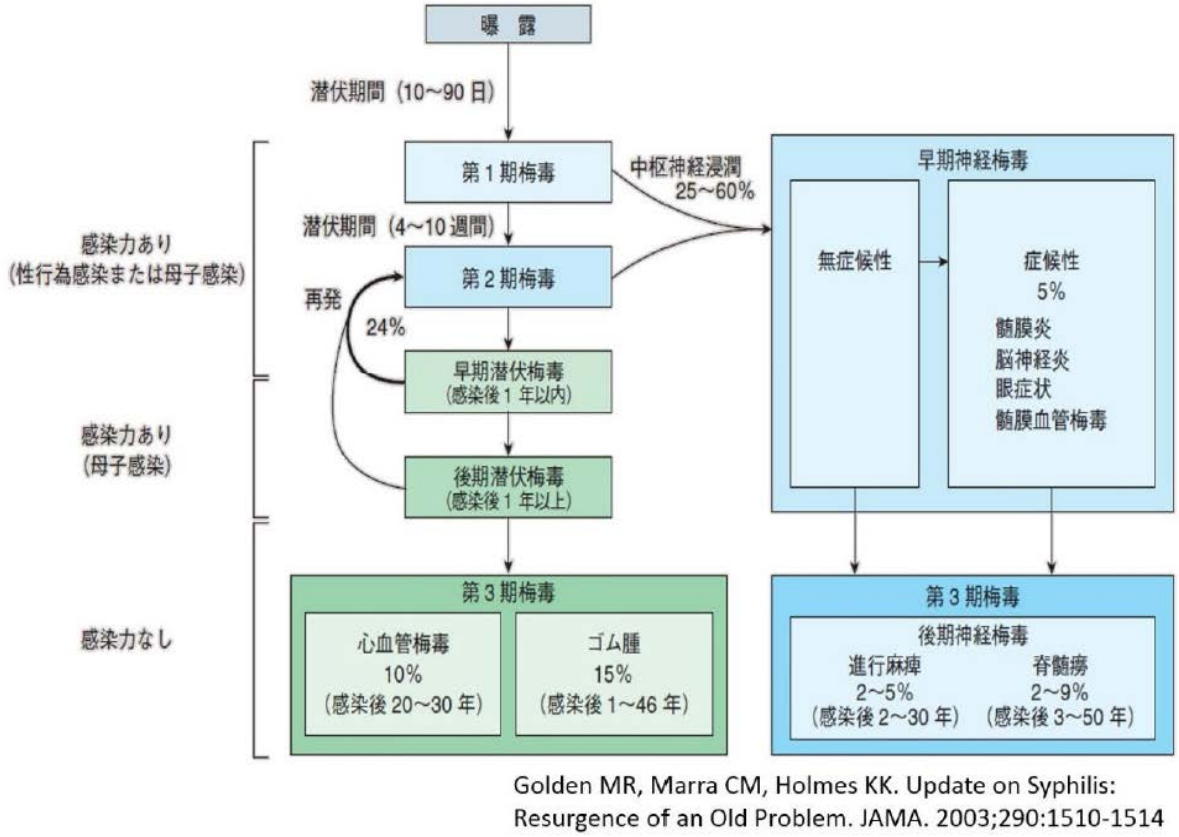
このような状況下，PCG ベンザチン筋注剤は経口剤のようにバイオアベイラビリティやアドヒアランスを考慮する必要がないこと，これまで梅毒の治療に効果を発揮してきた実績があり耐性菌の報告がないこと，他の代替抗菌薬（テトラサイクリン系，セファロスポリン系薬，マクロライド系）では耐性菌の出現や治療失敗例が数多く報告されていることを踏まえ，「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」として関連学会から要望書が厚生労働省に提出された。その結果，「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」検討会議で医療上の必要性が高いと評価されたため，厚生労働省からファイザー株式会社（以下，申請者）に開発要請があった。申請者は要請に基づき梅毒の治療薬として PCG ベンザチン筋注剤の開発を行い，製造販売承認申請に至った。

1.1. 梅毒について

1.1.1. 梅毒の病態

梅毒は梅毒トレポネーマ（*Treponema pallidum* 亜種 *pallidum*）による感染症で，主として性行為または類似の行為により感染する性感染症の代表的疾患である。一般に，皮膚や粘膜の小さな傷から梅毒トレポネーマが侵入することによって感染し，数時間後に血行性に全身に散布されて，様々な症状を引き起こす全身性の慢性感染症である。皮膚，粘膜の発疹や臓器梅毒の症状を呈する顕症梅毒と，症状は認められないが梅毒血清反応が陽性である無症候梅毒とに分けられる。一般的に感染から 1 年未満の活動性梅毒を早期梅毒，感染から 1 年以上経過した活動性梅毒を後期梅毒と分類し，早期梅毒は性的接触での感染力が強いとされる。また，病期を問わない分類として神経梅毒，潜伏梅毒，先天梅毒があり，梅毒が治癒状態にあると判断されるものとして陳旧性梅毒が挙げられる。免疫応答正常者における「梅毒」の自然経過を Figure 1 に示す。

Figure 1.　免疫応答正常者における「梅毒」の自然経過



Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on Syphilis: Resurgence of an Old Problem. JAMA. 2003;290:1510-1514

梅毒の各分類に特徴的な症状は Table 1 のとおりである。

Table 1.　梅毒の分類と特徴的な症状

病期による分類	
早期梅毒	感染から 1 年未満の活動性梅毒で，性的接触での感染力が強いとされる。
第 1 期	感染から通常 1 ヵ月前後（遅くとも 3 ヵ月以内）にみられる，侵入門戸（口唇，口腔咽頭粘膜，陰部周辺，肛門周辺など）に丘疹，びらん，潰瘍などの一次病変のある活動性梅毒で，所属リンパ節腫脹を伴うことが多い。典型的な一次病変として初期硬結，硬性下疳がみられる。
第 2 期	感染からおおむね 1～3 ヵ月にみられる，体内に散布された梅毒トレポネーマによる二次病変に基づく症状（＊）のある活動性梅毒で，一次病変が重畳することもある。 ＊皮膚病変では，紅斑，丘疹，脱毛斑，肉芽腫などがみられ，多発するのが一般的だが単発のこともある。梅毒性バラ疹，丘疹性梅毒疹，扁平コンジローマは典型的な皮膚の二次病変であるが，他にもあらゆる臓器の病変がありうる（多発性リンパ節腫脹，精神神経症状，胃潰瘍症状，急性肝炎症状，糸球体腎炎症状など）。
後期梅毒	感染から 1 年以上経過した活動性梅毒。性的接触での感染力はないとされる。症状は冒されている臓器によって様々であり，無症状のこともある。無症状でも活動性（要治療）と判断されるものは潜伏梅毒に分類する。
第 3 期	感染から年余を経て心血管症状，ゴム腫，進行麻痺，脊髄癆など，臓器病変が進行した状態にある活動性梅毒。
病期以外の特徴による分類	
神経梅毒	精神神経症状があり，梅毒抗体検査等から活動性梅毒と判断されるもの。髄液検査や中枢神経系の画像診断等で所見があるが精神神経症状を伴わない場合もある。
潜伏梅毒	自他覚症状はないが，既往歴・感染リスク・梅毒抗体価の有意な上昇等から要治療と判断される活動性梅毒で，感染から 1 年未満を早期，1 年以上を後期とする。
先天梅毒	活動性梅毒の妊婦からの胎内感染が推定される症例で，上記の分類のいずれかを満たすもの。無症状の場合，潜伏梅毒にも分類される。感染から 1 年未満を早期，1 年以上を後期とする。
陳旧性梅毒	梅毒が治癒状態にあると判断されるもの。治癒状態における梅毒抗体の値は様々であり，症状の安定化，RPR，梅毒トレポネーマ抗体の値の推移等から総合判断せざるを得ない。

引用：梅毒診療ガイド（2018）
RPR＝迅速血漿レアギン試験

1.1.2. 梅毒の診断および治療効果判定

梅毒は，病変部位から梅毒トレポネーマの菌体や遺伝子を染色法または polymerase chain reaction（PCR）検査等で検出する，もしくは梅毒血清反応検査を用いて診断する。梅毒血清反応検査には，カルジオリピンを抗原とする非特異的な方法［迅速血漿レアギン試験（RPR）等］と梅毒トレポネーマを抗原とする特異的な方法（梅毒トレポネーマ抗体）がある。それぞれ 2 倍系列希釈法（検査技師が手作業で行う）と自動化法（自動分析器で行う）があるが，細かく変動が捉えられ，測定誤差の少ない自動化法で RPR と梅毒トレポネーマ抗体を同時に測定することが推奨されている。

また，「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（以下，感染症法）」に基づく梅毒の届出基準に示されている検査方法を Table 2 に示した[2]。

Table 2.　感染症法に基づく梅毒の届出基準に示されている検査方法

検査方法	検査材料
染色法または PCR 検査等による病原体の検出	病変（初期硬結，硬性下疳，扁平コンジローマ，粘膜疹）
次の 1)，2)の両方の抗体検査による血清抗体の検出 1) カルジオリピンを抗原とする検査 例）RPR カードテスト，凝集法，自動化法等 2) *T. pallidum* を抗原とする検査 例）TPLA 法，TPPA 法，CLIA 法，FTA-ABS 法等	血清

引用：厚生労働省 感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について 16.梅毒
CLIA＝化学発光免疫測定法，FTA-ABS＝fluorescent treponemal antibody absorption test，PCR＝polymerase chain reaction，RPR＝迅速血漿レアギン試験，TPLA＝*treponema pallidum* Latex Agglutination，TPPA＝人工担体凝集法

【活動性梅毒の診断基準】

梅毒診療ガイド（2018）[3]では，活動性梅毒の診断基準として以下のとおり示されている。

1. 症状を有し，以下のいずれかを満たす者

   ① PCR 陽性

   ② 梅毒トレポネーマ抗体または RPR のいずれかが陽性であって，病歴（感染機会・梅毒治療歴など）や梅毒トレポネーマ抗体または RPR の値の推移から，活動性と判断される（梅毒トレポネーマ抗体または RPR のいずれかが陽性であっても，病歴や梅毒トレポネーマ抗体または RPR の値の推移から活動性がない場合は陳旧性梅毒と判断される）

2. 症状がないが梅毒トレポネーマ抗体陽性で，病歴や梅毒トレポネーマ抗体または RPR の値の推移から潜伏梅毒と判断される者

【治療効果判定】

梅毒診療ガイド（2018）[3]では，治療効果判定として以下の基準が示されている。RPR 陽性梅毒の場合，その値が治療前値の 2 倍系列希釈法では 4 分の 1（例：64 倍→16 倍）に，自動化法ではおおむね 2 分の 1 に低減していれば治癒と判定する。その際，梅毒トレポネーマ抗体の値が減少傾向であれば治癒をさらに支持する。

性感染症診断・治療ガイドライン（2020）[4]では，治療効果判定として以下の基準が示されている。RPR と梅毒トレポネーマ抗体の同時測定をおおむね 4 週間ごとに行う。その際，自動化法による測定が望ましい。また，一貫して同じ検査キットを用いることが望ましい。RPR 陽性早

期梅毒の場合，その値が治療前値より有意に低下していれば（自動化法ではおおむね 1/2 に，2 倍系列希釈法では 1/4 に），治癒と判定する。その際，梅毒トレポネーマ抗体の値が低下傾向であれば治癒をさらに支持する。なお，RPR と梅毒トレポネーマ抗体を 2 倍系列希釈法でフォローすると，自動化法なら順調に低下しているケースにおいて，一見，低下がみられない，もしくは，倍加したようにみえる場合があり，注意を要する。RPR 陰性早期梅毒の場合，症状が軽快し，かつ，梅毒トレポネーマ抗体の値が低下傾向にあることを確認できれば，治癒と判定する。いずれの場合もその後，検査間隔をあけながら，可能な限り 1 年間はフォローする。

1.2. 梅毒治療の現状

1.2.1. 海外における梅毒治療

海外においては，梅毒治療の第一選択薬として PCG ベンザチン筋注剤が長年使用されている。各種ガイドライン［WHO Guidelines for the Treatment of Treponema Pallidum (Syphilis)[5]，サンフォード感染症治療ガイド[6]，Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines[7]，European Guideline on the Management of Syphilis[8]，Cecil Medicine[9] 等］においても，PCG ベンザチン筋注剤が梅毒治療の第一選択薬とされている。WHO で推奨されている梅毒治療を Table 3 にまとめた。

Table 3.　WHO で推奨される梅毒治療

梅毒の分類	推奨治療法	推奨度*
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	strong
	PCG プロカイン 120 万単位　1 日 1 回　10～14 日間筋注 ペニシリンアレルギー等により PCG ベンザチンまたは PCG プロカインを使用できない患者は，以下が推奨される。 DOXY 100 mg　1 日 2 回　14 日間経口投与 または CTRX 1 g　1 日 1 回　10～14 日間筋注 または特定の状況においては AZM　2 g　単回経口投与 ［妊娠している場合］ 上記 DOXY の代わりに EM（500 mg　1 日 4 回　14 日間経口投与）が推奨される。EM および AZM は胎盤を通過しないため，新生児に対して出産後すぐに先天梅毒の治療を実施する必要がある。	conditional
後期梅毒 ステージ不明	PCG ベンザチン　240 万単位　1 週間隔で 3 回筋注	strong
	PCG プロカイン 120 万単位　1 日 1 回　20 日間筋注 ペニシリンアレルギー等により PCG ベンザチンまたは PCG プロカインを使用できない患者は，以下が推奨される。 DOXY　100 mg　1 日 2 回　30 日間経口投与 ［妊娠している場合］ 上記 DOXY の代わりに EM（500 mg　1 日 4 回　30 日間経口投与）が推奨される。EM は胎盤を通過しないため，新生児に対して出産後すぐに先天梅毒の治療を実施する必要がある。	conditional
先天梅毒	水性結晶 PCG　10～15 万単位/kg/日　10～15 日間静注 または PCG プロカイン　5 万単位/kg/日　10～15 日間筋注	conditional

*"推奨度"の定義は，"WHO Handbook for Guideline Development – 2nd Edition, 2014"[10] を参照。
AZM＝アジスロマイシン，CTRX＝セフトリアキソン，DOXY＝ドキシサイクリン，EM＝エリスロマイシン，PCG＝ベンジルペニシリン，WHO＝世界保健機関

1.2.2. 日本における梅毒治療

梅毒診療ガイド（2018）では，アレルギーなど特別な理由がない限り，第一選択薬としてペニシリン製剤を用い，第二，第三選択薬は，アレルギーなどでペニシリン製剤が使えない場合に限り使用するとされている。なお，性感染症診断・治療ガイドライン（2020）でも同様の記載となっている。

【第一選択】
アモキシシリン 1 回 500 mg 1 日 3 回で 4 週経口投与を基本とする［早期神経梅毒の治療を重視して，アモキシシリン 3g～6g／日とプロベネシドの併用（投与期間は 2 週間程度）を勧める文献が国内外にある］。治療の初め頃の発熱（ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応）と投与 8

日目頃から起こりうる薬疹についてあらかじめ説明しておく。いずれも女性に起こりやすいことに留意する。

【第二選択】
ミノサイクリン 1 回 100 mg 1 日 2 回で 4 週経口投与を基本とする。なお，テトラサイクリン系は胎児に一過性の骨発育不全，歯牙の着色またはエナメル質形成不全を起こすことがあるので，妊婦には使用しないのが一般的である。

【第三選択】
スピラマイシン 1 回 200 mg 1 日 6 回で 4 週経口投与を基本とする。

1.3. PCG ベンザチンの作用機序および特徴

1.3.1. PCG ベンザチンの作用機序

PCG ベンザチンは筋注部位で活性本体の PCG に加水分解され抗菌作用を発揮する。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[11]。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。この作用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をきたす[12]（モジュール 2.6.1 項参照）。

梅毒トレポネーマ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[13,14]。PCG の梅毒トレポネーマに対する最小発育阻止濃度（MIC）は 0.0005 μg/mL という知見が得られているが[15]（モジュール 2.6.2 項参照），梅毒トレポネーマの殺菌には，血中 PCG 濃度を少なくとも 7～10 日間 0.018 μg/mL 以上保つ必要があることが一般的に知られている[14,16]。

1.3.2. PCG ベンザチン筋注剤の特徴

PCG は経口投与では有効血中濃度の持続時間が短いため 1 日 3～4 回の投与が必要であることが欠点とされていた[17]。この欠点を補う目的で，PCG の誘導体である PCG ベンザチンが開発された。PCG ベンザチンの溶解性は極めて低く，筋注部位から緩徐に放出され，PCG に加水分解されて吸収される。他の非経口ペニシリンよりも低い血中濃度が長い時間持続する[11]（3 項参照）。PCG ベンザチンは 240 万単位を 1 回筋注することで，治療に必要な血中 PCG 濃度を必要な期間維持することができる[16]。

上述に加え，経口薬のように治療効果が服薬コンプライアンスに左右される懸念がなく，ペニシリン静注剤のように複数回の投与および入院管理を必要としない。また，他の代替抗菌薬（テトラサイクリン系，セファロスポリン系およびマクロライド系）では耐性菌の出現や治療失敗例が報告されているが[18]，PCG ベンザチンは長年に渡って梅毒治療に使用されているにも関わらず PCG に対する耐性菌の報告がない[19]ことなどから，PCG ベンザチン筋注剤は今後も梅毒治療の第一選択薬として使用される抗菌薬と考えられる。

1.4. 本剤申請における臨床データパッケージについて

2017 年 3 月 27 日付の厚生労働省からの開発要請を受け，PCG ベンザチン筋注剤の開発について検討を行った。本剤は 70 年近い臨床使用実績があり，外国で梅毒治療の第一選択薬となって

いることから，申請者は本剤の有効性および安全性は確立していると判断し，加えて，現在の日本における梅毒患者の急増を考えると本剤を可能な限り早急に医療現場に届ける必要性を勘案して，公知申請が妥当と考えた。しかしながら，医療上の必要性に関する専門作業班における検討の結果，「当該医薬品は新投与経路医薬品に該当し，日本人を対象として薬物動態を検討する臨床試験の実施が必要と考える。」との結論に至った。

この結論を基に医薬品医療機器総合機構と協議を重ね，以下の方針に基づき本剤の有効性および安全性を評価することとした。

【成人】

- 日本人健康成人を対象に単回投与する第 1 相試験を実施し，海外の用法及び用量を日本人に投与した際の有効血中濃度の維持，安全性および忍容性を確認する。
- 公表論文や海外添付文書等を用いて，日本人における本剤の有効性および安全性を考察する。

【小児】

- 日本人健康成人における第 1 相試験の結果および海外での小児データ等を用いて，日本人小児での用法及び用量を説明する。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

日本人健康成人を対象とした国内第 1 相試験（B8441001 試験）では，米国で市販されている Bicillin® L-A の 4 mL 製剤を使用した。Bicillin L-A の 4 mL 製剤はディスポーザブルシリンジに 240 万単位の PCG ベンザチンの懸濁液が充填されている。また小児用製剤として，Bicillin L-A の 4 mL 製剤と同一組成の懸濁液を充填した Bicillin L-A 1 mL 製剤（PCG ベンザチン 60 万単位を含有する）を申請する予定である。

本剤の生物薬剤学的試験は実施していない。

2.1. 血漿中 PCG 濃度の定量法

国内第 1 相試験（B8441001 試験）において，PCG ベンザチンの活性本体である PCG の血漿中濃度は，バリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（HPLC-MS/MS 法）で測定した。

定量法バリデーションはガイドライン [20] に準拠して実施した。内標準物質には PCG- D_7 を使用し，血漿試料を除タンパク法で前処理し，HPLC-MS/MS 法を用いて測定した。分析の定量範囲は 0.500～1000 ng/mL であり，定量下限（LLOQ）は 0.500 ng/mL であった。分析法の詳細は，バリデーション報告書 B8449001（モジュール 5.3.1.4 項）に記載した。

バリデーションにおける品質管理（QC）試料の日間再現性の真度（%RE）は-3.0%～1.7%であり，精度（%CV）は 11.7%以下であった。選択性について，PCG および内標準物質の定量に影響を及ぼすピークは認められなかった。

B8441001 試験の薬物動態（PK）試料分析における QC 試料の日間再現性の真度（%RE）は-4.0%～2.3%であり，精度（%CV）は 12.9%以下であった。いずれも分析法妥当性判断の基準内であった。また，実試料分析の再現性は incurred sample reanalysis（ISR）で確認した。

3. 臨床薬理に関する概括評価

PCG ベンザチン筋注剤は 1950 年代に PCG の持続性注射剤として米国で承認されたが，当時は治験を実施する必要はなく，論文公表された臨床研究により製造販売承認申請された。

国内で同一有効成分の持続性経口剤（バイシリン G 顆粒）が販売されていることから，本剤は新投与経路医薬品として製造販売承認申請することを目的として，日本人健康成人を対象に単回投与する第 1 相試験（B8441001 試験）を実施し，本試験を臨床データの主要評価試験とした。また，海外の臨床試験成績がないため，公表論文を基に本剤の成人および小児の PK について評価し考察を行った。なお，小児梅毒患者に関する PK データは限られていたため，他の疾患に関する文献も引用した。

3.1. 日本人における薬物動態

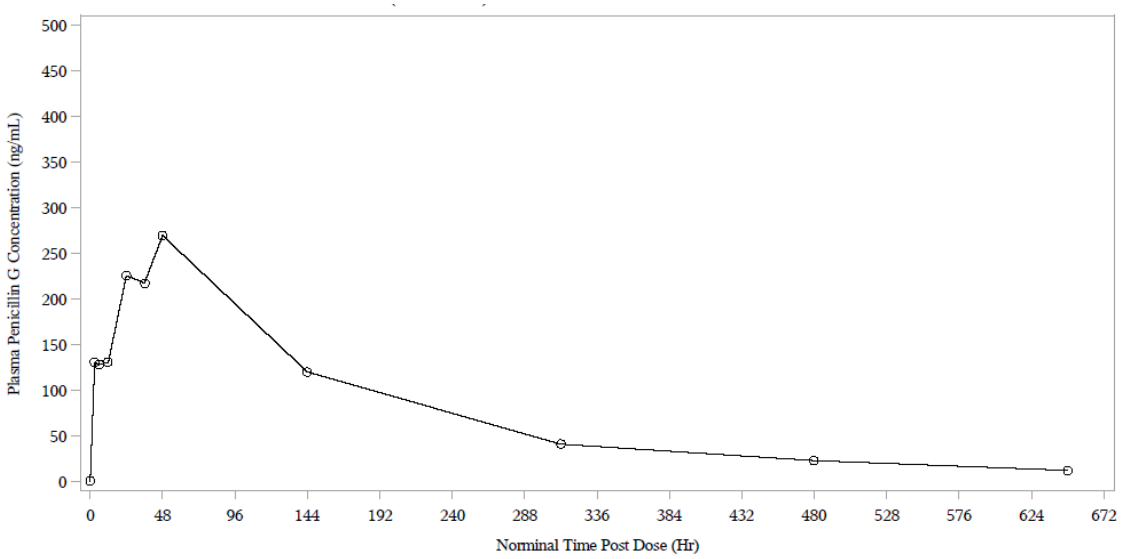
3.1.1. 日本人健康成人における薬物動態

日本人健康成人 8 例を対象に，PCG ベンザチン 240 万単位を含有する Bicillin L-A プレフィルドシリンジの全量を単回筋注したときの PK および安全性を検討した（B8441001 試験：モジュール 2.7.6 項参照）。

PCG ベンザチン 240 万単位を単回筋注したときの血漿中 PCG 濃度（中央値）－時間推移を Figure 2 に，血漿中 PCG の PK パラメータの要約を Table 4 に示した。PCG ベンザチンを投与した 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（それぞれの推定投与量は 190 万単位および 210 万単位）のデータは要約統計量には含めないこととした。そのため，PK パラメータの要約は被験者 6 例のデータに基づいている。

本剤を筋注した後，PCG は注射部位から徐々に吸収され，最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は投与後 48.00 時間であった。最高血漿中濃度（C_{max}）到達後，血漿中 PCG 濃度は単相性に徐々に低下し，終末相における半減期（$t_{½}$）の平均値は 188.8 時間であった。0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}；幾何平均値）は 50770 ng•hr/mL，C_{max}（幾何平均値）は 259.0 ng/mL（0.259 µg/mL）であった。血漿中濃度が目標有効濃度（0.018 µg/mL）以上を維持した期間（TAMIC）の中央値は約 23 日（561 時間）［範囲：18～25 日（439～608 時間）］であった。

Figure 2.　日本人健康成人に PCG ベンザチン 240 万単位を単回筋注したときの血漿中 PCG 濃度（中央値）－時間推移（B8441001 試験）



引用：B8441001 Clinical Study Report Figure 1（線形グラフ）

Table 4.　日本人健康成人に PCG ベンザチン 240 万単位を単回筋注したときの血漿中 PCG の薬物動態パラメータの要約（B8441001 試験）

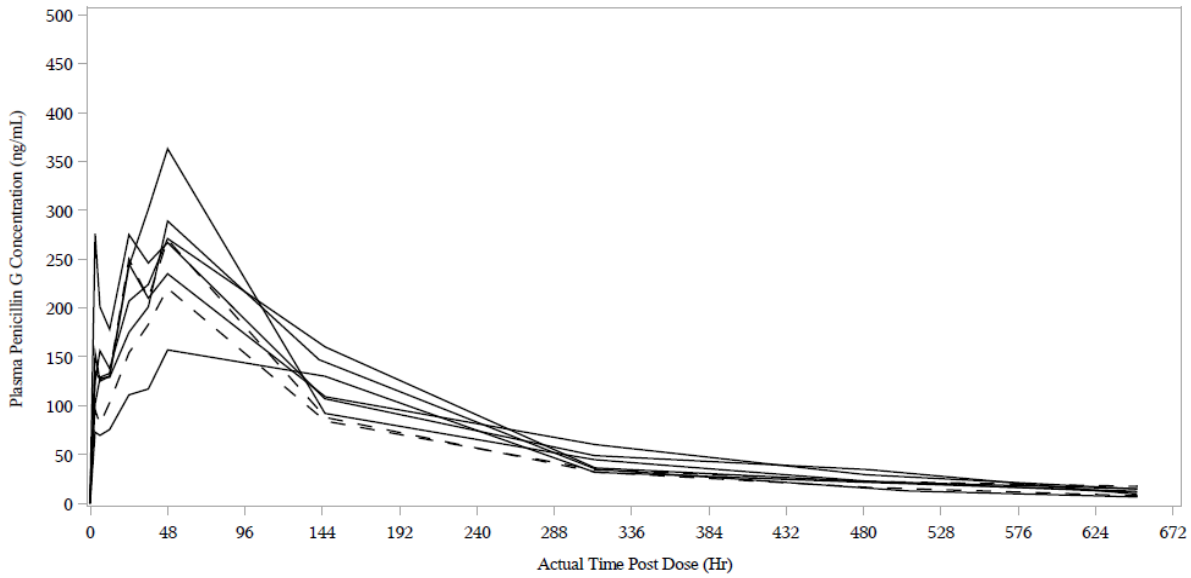
	Penicillin G Benzathine (N=8)
N_2, N_3	6, 6
AUC_{last} (ng•hr/mL)	47410 (12)
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	50770 (11)
C_{max} (ng/mL)	259.0 (28)
CL/F (L/hr)	26.87 (11)
V_z/F (L)	7110 (30)
TAMIC (hr)	561 (439-608)
T_{max} (hr)	48.00 (3.00-48.00)
$t_{½}$ (hr)	188.8±50.98

引用：B8441001 Clinial Study Report Table 13
Compound name: PF-00345307 (PCG benzathine).
Abbreviations: N: Total number of subjects assigned to the pharmacokinetic parameter analysis population.
N_2 = Number of subjects contributing to the summary statistics
N_3 = Number of subjects contributing to the summary statistics for AUC_{inf}, $t_{½}$, CL/F and V_z/F.
a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all expect: median (range) for TAMIC and T_{max}; Arithmetic mean±SD for $t_{½}$.
Data for subjects who were considered underdose were excluded.

要約統計量から除外した 2 例のデータを含め，個々の被験者の血漿中 PCG 濃度－時間推移を Figure 3 に示した。投与量が全量（240 万単位）でないと考えられた 2 例の血漿中濃度（点線）は，他の被験者の血漿中濃度と重なり，当該 2 例の PK パラメータは，PCG ベンザチン 240 万単位全量の投与を受けた他の 6 例の結果の範囲内に収まっていた。当該 2 例の目標有効濃度（0.018 µg/mL）以上を維持した期間はそれぞれ，19 日（461 時間）および 26 日（624 時間）で

あり，他の 6 例の被験者と同様に梅毒トレポネーマを完全に除菌するために必要とされる維持期間の 7～10 日間を満たしていた。

Figure 3.　日本人健康成人に PCG ベンザチン 240 万単位を単回筋注したときの個々の被験者の血漿中 PCG 濃度－時間推移（B8441001 試験）



引用：B8441001 Clinial Study Report Figure 2（線形グラフ）
Dashed line represented subjects who were considered underdose.

3.2. 外国人における薬物動態

外国人を対象とした臨床試験は実施していないため，PCG ベンザチン筋注後の PK を評価した論文を調査し，その結果を以下にまとめた。なお，これらの公表論文における PCG の血清中濃度は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC/MS/MS）法で測定された 1 報 [21] を除き，いずれも微生物学的定量法を用いて測定された。

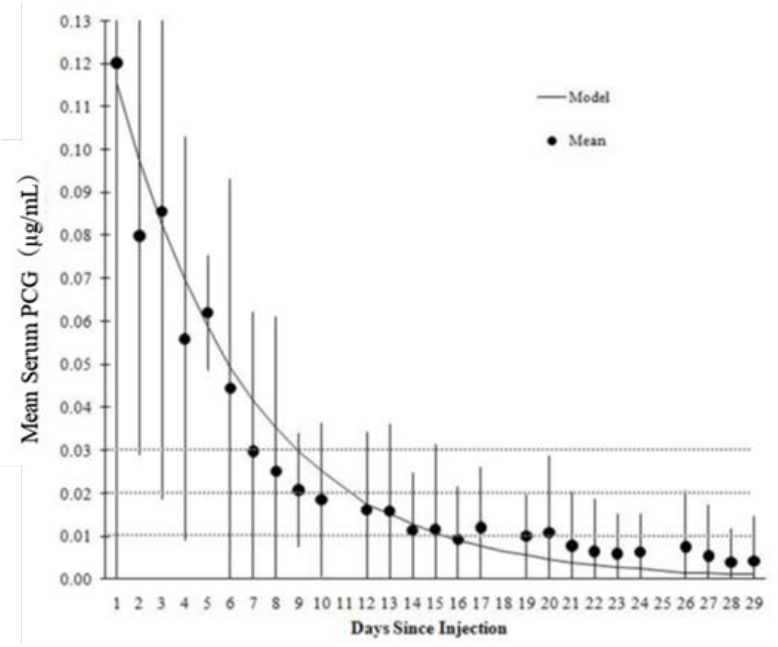
3.2.1. 外国人成人における薬物動態

3.2.1.1. 外国人健康成人における薬物動態 [21]

健康成人 329 例に PCG ベンザチン 120 万単位を単回筋注し，血清中 PCG 濃度を評価した。

健康成人が 10 グループ（1 グループあたり 24～36 例）に無作為に割り付けられた。全被験者が投与後約 24 時間（Day 1）の PK 用採血を受け，さらに各グループに割り当てた Day 29 までの異なる 2 回の採血を受けた（被験者あたり計 3 回の採血）。採血ポイント毎の血清中 PCG 濃度の平均値［±95%信頼区間（CI）］の推移を Figure 4 に示した。

Figure 4.　外国人健康成人に PCG ベンザチン 120 万単位を単回筋注後の血清中 PCG 濃度（平均値±95%CI）の推移



最高平均血清中 PCG 濃度（0.119 μg/mL）は筋注後約 24 時間に認められた（325 例）。その後，血清中 PCG が徐々に減少し，見かけの消失半減期は約 4.1 日であった。投与後 10 日における平均血清中 PCG 濃度は 0.018 μg/mL であった（32 例）。

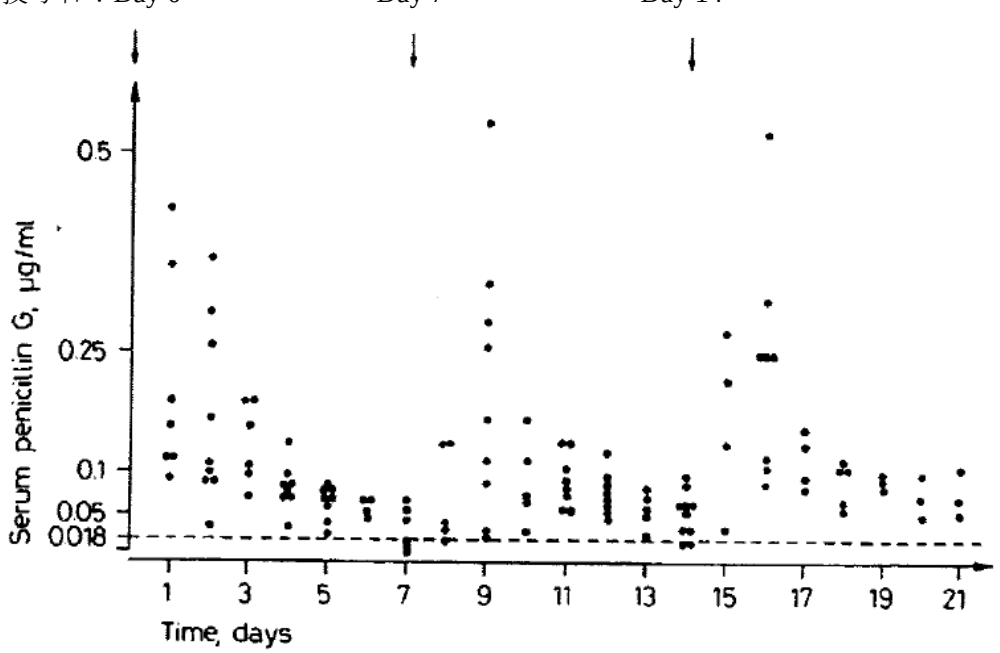
3.2.1.2. 外国人梅毒患者における薬物動態 [16]

梅毒患者 12 例（第一期 5 例，第二期 4 例，早期潜伏 2 例，妊娠中の早期患者 1 例）に PCG ベンザチン 240 万単位を週 1 回 3 週間（投与日：Day 0，Day 7 および Day 14）筋注した。

初回投与後 Day 6 まですべての患者の血清中 PCG 濃度は目標有効濃度（0.018 μg/mL）を超えていた。Day 7 および Day 14 に目標有効濃度に満たない患者がそれぞれ 3 例と 2 例で，他の採血日ではすべての患者で 0.018 μg/mL を超えていた（Figure 5）。

PCG ベンザチン 240 万単位を週 1 回 3 回筋注では，一部の患者を除き，PCG 濃度は各投与後 7 日間まで目標有効濃度（0.018 μg/mL）を維持していた。

Figure 5.　外国人梅毒患者に PCG ベンザチン 240 万単位を週 1 回 3 回筋注したときの個々の血清中濃度推移



3.2.2. 外国人小児における薬物動態

3.2.2.1. 正期産新生児における薬物動態 [22]

正期産新生児 125 例を対象に，PCG ベンザチン 5 万単位/kg を出生後 24 時間以内に（5 例を除く）単回筋注し，血清中 PCG 濃度を評価した。

血清中 PCG 濃度の幾何平均値（95% CI）は，投与後 13～24 時間に最高値 1.23 µg/mL（0.83～1.80 µg/mL）を示した（Table 5）。投与後 5～7 日の血清中 PCG 濃度の幾何平均値（95% CI）は 0.28 µg/mL（0.14～0.55 µg/mL）であった。一部の新生児において生後 1 週間の期間中に尿中 PCG 濃度は 100 µg/mL を超えた。

Table 5.　正期産新生児に PCG ベンザチン 5 万単位/kg を筋注後の血清中 PCG 濃度

Interval after dose (hr)	Geometric mean (95% CI) (µg/mL)	Range (µg/mL)	No. of patients
≤ 1	0.52 (0.38-0.70)	0.28-1.23	10
1.5-3	0.63 (0.45-0.89)	0.41-1.23	8
4-6	0.80 (0.60-1.05)	0.47-1.75	11
7-12	1.04 (0.70-1.56)	0.57-1.90	10
13-24	1.23 (0.83-1.80)	0.61-2.55	8
25-36	0.92 (0.72-1.12)	0.18-2.08	24
37-48	0.88 (0.48-1.61)	0.31-4.40*	28
49-72	0.80 (0.58-1.10)	0.17-3.50	24
73-120	0.65 (0.36-1.18)	0.19-2.07	9
5-7 days	0.28 (0.14-0.55)	0.14-0.99*	11

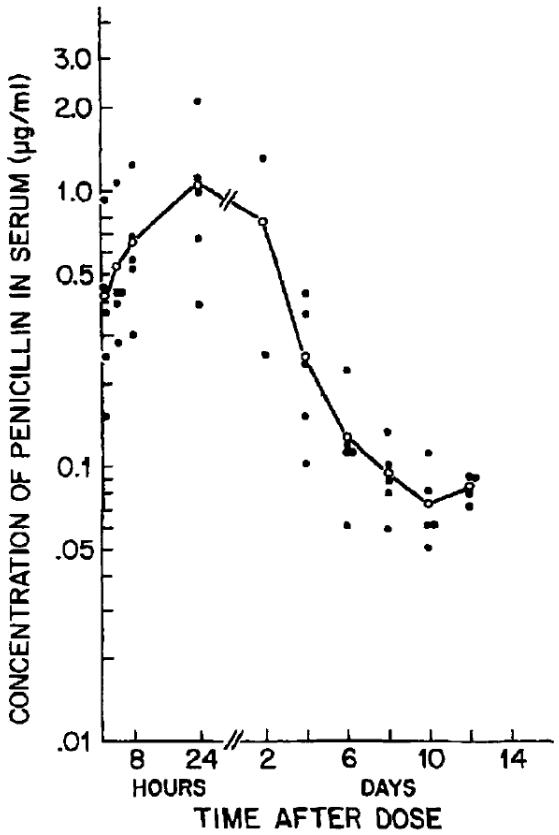
*: One sample was excluded without apparent activity (<0.025 µg/mL)

3.2.2.2. 先天梅毒が疑われる新生児における薬物動態 [23]

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 PCG ベンザチン 5 万単位/kg を単回筋注した。新生児 5 例中 4 例で臍帯血 Venereal Disease Research Laboratory（VDRL，米国性感染症研究所）検査 [a]が陽性，1 例は陰性であった。脳脊髄液の VDRL 検査を実施した新生児 3 例の結果はいずれも陰性であった。なお，いずれの新生児においても梅毒の臨床所見はなかった。

先天梅毒が疑われる新生児に PCG ベンザチン 5 万単位/kg を筋注したときの平均および個々の血清中 PCG 濃度を Figure 6 に，尿中 PCG 濃度を Table 6 に示した。血清中 PCG 濃度は筋注後 24 時間に最高値に達し，その平均値は 1.05 µg/mL（範囲 0.38～2.1 µg/mL）であった。また，投与後 12 日に新生児 4 例で測定された血清中 PCG 濃度の範囲は 0.07～0.09 µg/mL であった。投与後 1 日から 4 日までの尿中 PCG 濃度は 4.3～17.2 µg/mL で，その後徐々に低下し，投与後 12 日には 1.4～6.0 µg/mL となった。投与後 24～48 時間に脳脊髄液検体を採取した新生児 4 例のうち 1 例のみ脳脊髄液中に PCG が検出された（0.24 µg/mL，同時期の血清中濃度は 2.1 µg/mL）。

Figure 6.　先天梅毒が疑われる新生児に PCG ベンザチン 5 万単位/kg を筋注したときの平均および個々の血清中 PCG 濃度推移



[a] カルジオリピンを抗原とする方法の一つである。

Table 6.　先天梅毒が疑われる新生児に PCG ベンザチン 5 万単位/kg を筋注したときの尿中 PCG 濃度

Days after administration	Range of values (μg/mL)	No. of neonates
1	7.4-17.2	5
2	4.3-15.0	2
4	5.4-15.0	5
6	3.9-11.0	4
8	0.3-13.3	5
10	1.6-6.1	4
12	1.4-6.0	4

3.2.2.3. 慢性扁桃炎小児患者における薬物動態 [24]

手術前の慢性扁桃炎小児患者 58 例（4～12 歳，体重 15 kg 超）を 5 つのグループに分けて，グループ 1～4 に PCG ベンザチンを 4 万単位/kg（最大 120 万単位）を単回筋注し，グループ 5 は PCG ベンザチンを投与しないコントロール群とした。グループ 1 では Day 1，グループ 2 では Day 10，グループ 3 では Day 14，グループ 4 では Day 21 に血清中（Table 7）および扁桃腺中の PCG 濃度を測定した。

Table 7.　慢性扁桃炎小児患者に PCG ベンザチン（4 万単位/kg）を単回筋注したときの血清中 PCG 濃度

Group	No. of patients	Day of PCG measurement	Concentration (μg/mL)		No. of patients (%) with PCG concentration <0.02 μg/mL
			Mean±SD	Range	
1	11	1	0.08±0.037	0.031-0.169	0
2	11	10	0.031±0.016	0.007-0.018	1 (9.1)
3	12	14	0.023±0.01	0.008-0.049	4 (33.3)
4	10	21	0.014±0.008	0-0.026	7 (70)
5	14	Control	0.001±0.002	0-0.006	14 (100)

4 万単位/kg の単回筋注後，平均血清中 PCG 濃度は Day 14 まで 0.018 μg/mL 超であった。また，1 例を除き，グループ 2 の小児の血清中 PCG 濃度は，Day 10 まで 0.02 μg/mL 以上を維持した。

3.2.2.4. 膿痂疹小児患者における薬物動態 [25]

膿痂疹小児患者 26 例（年齢 1.8～10.7 歳，体重 11.0 kg～32.3 kg）に PCG ベンザチン単剤（13 例）または PCG ベンザチン＋PCG プロカイン併用（13 例）を単回筋注した。PCG ベンザチン単剤投与の用量は，体重が 27 kg 未満のグループ（平均体重 16.8 kg）は 60 万単位，27 kg 以上のグループ（平均体重 30.8 kg）は 120 万単位とした。

PCG ベンザチン単剤を単回筋注したときの血清および尿中 PCG 濃度を投与後 30 日まで（尿中濃度は 30 日のみ）測定した。体重カテゴリー別に 60 万あるいは 120 万単位を投与した両グループの各採血時点における平均血清中 PCG 濃度はおおむね類似していた（Table 8）。投与後 Day 10 における平均血清中 PCG 濃度はそれぞれ 0.03 μg/mL と 0.05 μg/mL で，0.018 μg/mL 以上の濃度が維持されていた。投与後 30 日における血清中 PCG 濃度はいずれも定量限界（0.008 μg/mL）以下であったが，9 例中 8 例で尿中 PCG 濃度が検出された（濃度範囲 0.6～12.5 μg/mL）。

Table 8.　膿痂疹小児患者に PCG ベンザチンを単回筋注したときの平均血清中 PCG 濃度

Dose (Units)		600,000		12,000,000	
No. of patients		7		6	
Sampling time		mean±SD (μg/mL)	Range (μg/mL)	mean±SD (μg/mL)	Range (μg/mL)
Day 1	1 hr	0.123±0.02	(0.06-0.17)	0.097±0.01	(0.04-0.13)
	2 hr	0.14±0.003	(0.06-0.17)	0.13±0.01	(0.11-0.17)
	4 hr	0.137±0.01	(0.09-0.19)	0.13±0.008	(0.10-0.16)
	24 hr	0.159±0.02	(0.11-0.20)	0.15±0.008	(0.12-0.17)
Day 5		0.062±0.007	(0.03-0.11)	0.09±0.01	(0.06-0.13)
Day 10		0.03±0.003	(0.03-0.04)	0.05±0.01	(0.02-0.09)
Day 18		0.01±0.003	(0-0.02)	0.01	(0-0.01)
Day 30		0		0	

3.3. 薬物動態に対する内因性因子の影響

PCG ベンザチンは筋注後，活性本体である PCG として吸収され，主に尿中に排泄される。腎機能障害を有する者，腎機能が未成熟の新生児，2 歳までの年少乳幼児または腎機能が低下した高齢者では，PCG の尿中排泄量が減少し，血中 PCG 濃度が上昇し，より長く体内に残存する可能性がある。しかしながら，本剤を筋注したときの最高血中 PCG 濃度は，同用量の水溶性 PCG 投与時の最高濃度の約 1%～2%で，安全性に大きな懸念はないと考える [26]。したがって，腎機能が低下する患者への投与は慎重に行う必要があるものの，用量調節の必要はないとされている。なお，2 歳以上の小児での腎機能はほぼ成人と同レベルに達していて，PK も成人と類似していると考える [38]。

3.4. 薬物動態に対する外因性因子の影響

PCG は尿細管上皮細胞に発現する有機アニオントランスポーター（OATs）3 により尿中に排泄される [27]。プロベネシドは OATs の輸送機能を阻害するため，PCG ベンザチンの筋注と併用する場合，血中 PCG 濃度が上昇し，より長く体内に残存する可能性がある。しかしながら，本剤を筋注したときの最高血中 PCG 濃度は，同用量の水溶性 PCG 投与時の最高濃度の約 1%～2%で，安全性に大きな懸念はないと考える。したがって，プロベネシドを併用する患者への投与は慎重に行う必要があるものの，用量調節の必要はないとされている。

3.5. 薬物動態のまとめ

日本人健康成人を対象とした臨床試験（B8441001 試験）において，PCG ベンザチン 240 万単位を単回投与したときの最高血漿中 PCG 濃度は 0.259 μg/mL で，投与後約 23 日まで目標有効濃度（0.018 μg/mL）を維持することができ，梅毒治療に必要とされている 7～10 日間の期間を満たした。

外国人健康成人に PCG ベンザチン 120 万単位を投与したときの最高血清中 PCG 濃度は 0.119 μg/mL（3.2.1.1 項）で，投与後約 10 日まで目標有効濃度（0.018 μg/mL）を維持することができた。投与量が異なるため，直接比較することはできないが，日本人と外国人の健康成人において，いずれも PCG が緩慢に吸収され，血中に長期間検出された。PCG は主に腎排泄によって消失する特性を踏まえ，PCG ベンザチン筋注剤の PK に大きな民族差が生じる可能性は低いと考えられた。外国人梅毒患者に PCG ベンザチン 240 万単位を投与したとき，目標有効濃度はおおむね 7 日間維持された（3.2.1.2 項）。

先天梅毒が疑われる新生児に PCG ベンザチン 5 万単位/kg を単回投与したときの血清中 PCG 濃度は，投与後 12 日まで 0.018 μg/mL 以上が維持された（3.2.2.2 項）。慢性扁桃炎小児患者（4～12 歳）に PCG ベンザチンを約 4 万単位/kg を単回投与したときの平均血清中 PCG 濃度は，11 例中 1 例を除き投与後 10 日まで 0.018 μg/mL 以上が維持された（3.2.2.3 項）。日本人小児における本剤の PK データはないが，本剤の投与経路は筋注であり，主に腎排泄によって消失することを考慮すると，成人と同様に小児の PK にも大きな民族差はなく，外国人小児における PK データを日本人小児に外挿できると考えられた。

4. 有効性の概括評価

本剤の有効性は，国内外の公表文献や成書等の調査により検討した。

PCG ベンザチンの有効性を評価している国内外の公表文献について，データベース（OVID MEDLINE(R) 1946-present, OVID MEDLINE(R) In-Process & Epub Ahead of Print, BIOSIS Previews <1969 to 2019 Week 49>, Embase <1974 to 2019 October 31>，医中誌）を用いて検索した。国内で実施された臨床試験の公表論文および症例報告はなかった。

4.1. 成人梅毒患者における有効性

成人梅毒患者における PCG ベンザチン筋注剤の有効性評価を主とした 5 つの試験（または臨床研究）について，各文献の試験概略（Table 9）および結果を以下にまとめた。

Table 9.　有効性を評価している文献の概略

	試験デザイン	対象患者	用法及び用量	評価項目	結果
1	無作為化二重盲検比較試験	早期梅毒患者	［CDC 推奨治療］ PCG ベンザチン 2.4MU 単回 IM ［強化治療］ PCG ベンザチン 2.4MU 単回 IM +AMPC 2 g TID +PBC 500 mg TID 10 日間	投与後 6 ヵ月の血清学的治療失敗（RPR 抗体価が 1/4 以下に低下しなかった） 臨床的治療失敗	［CDC 推奨治療］ 18%（28/157 例） ［強化治療］ 17%（29/169 例）
2	無作為化比較試験	HIV 感染早期梅毒患者	PCG ベンザチン 2.4MU 単回 IM PCG ベンザチン 2.4MU/週を 3 回 IM	投与後 12 ヵ月で RPR 抗体価が 1/4 以下に低下した割合	単回投与： 80%（28/35 例） 3 回投与： 93%（27/29 例）
3	前向き観察研究	HIV 感染早期梅毒患者	PCG ベンザチン 2.4MU 単回 IM PCG ベンザチン 2.4MU/週を 3 回 IM	投与後 12 ヵ月で RPR 抗体価が 1/4 以下に低下した割合	単回投与：67.1% 3 回投与：74.8%
4	前向きコホート研究	妊婦梅毒患者	PCG ベンザチン 2.4MU 単回 IM	死産，低体重出産，早産の割合	RPR 陽性高抗体価： 15.2%（15/99 例） RPR 陽性低抗体価： 15.2%（31/204 例） 生物学的偽陽性： 16.0%（16/100 例） RPR 陰性： 17.3%（143/826 例）
5	前向き観察研究	妊婦梅毒患者	早期梅毒 PCG ベンザチン 2.4MU 単回 IM 後期潜伏梅毒 PCG ベンザチン 2.4MU/週を 3 回 IM	先天梅毒の予防率	第 1 期： 100%（27/27 例） 第 2 期： 94.7%（71/75 例） 早期潜伏：98%（100/102 例） 後期潜伏： 100%（136/136 例）

AMPC＝アモキシシリン，CDC＝米国疾病予防管理センター，HIV＝ヒト免疫不全ウイルス，IM＝筋注，MU＝100 万単位，PBC＝プロベネシド，PCG＝ベンジルペニシリン，RPR＝迅速血漿レアギン試験，TID＝1 日 3 回

1. 早期梅毒患者（第 1 期，第 2 期，早期潜伏梅毒）541 例を対象に，米国疾病予防管理センター（CDC）推奨治療である PCG ベンザチン 240 万単位を単回筋注した場合と PCG ベンザチン 240 万単位単回筋注にアモキシシリン 2 g およびプロベネシド 500 mg 1 日 3 回を 10 日間併用した強化治療を実施した場合を比較した無作為化二重盲検試験である。

6 ヵ月時点で CDC 推奨治療の 18%（28/157 例）および強化治療の 17%（29/169 例）の患者に血清学的治療失敗（RPR 抗体価が 1/4 以下に低下しない）がみられ，割り付けられた治療による差は認められなかった。対象患者のうち 101 例（18.7%）は HIV 感染患者であり，HIV 非感染患者と比較して HIV 感染患者で梅毒血清学的効果は低かったが，臨床的治療失敗は HIV 感染患者で 1 例（CDC 推奨治療）のみであった。また，観察期間中に症候性神経梅毒の発現例は認められなかった [28]。

2. HIV 感染早期梅毒患者（第 1 期，第 2 期，早期潜伏梅毒）64 例を対象に，PCG ベンザチン 240 万単位を単回筋注した場合と PCG ベンザチン 240 万単位を 7 日間隔で 3 回筋注した場合の効果を比較した無作為化比較試験である。

   単回投与で 80%（28/35 例）の患者で 12 ヵ月後の RPR 抗体価が 1/4 まで低下した。3 回投与では 93%（27/29 例）の患者で 12 ヵ月後の RPR 抗体価が 1/4 以下に低下したが，単回投与と 3 回投与で統計学的に有意な効果の差は認められなかった [29]。

3. 台湾の 8 施設で実施された，HIV 感染早期梅毒患者 573 例（単回投与 295 例，3 回投与 278 例）を対象に，PCG ベンザチン 240 万単位を単回筋注した場合と PCG ベンザチン 240 万単位を 1 週間間隔で 3 回筋注した場合の血清学的効果（12 ヵ月時点で RPR 抗体価が 1/4 以下に低下）を観察した前向き観察研究である。

   Last-observed-carried forward analysis では，単回投与と 3 回投与でそれぞれ 67.1%，74.8%の患者において血清学的効果が認められた（p=0.044）。Per-protocol analysis では，単回投与と 3 回投与でそれぞれ 66.2%，71.8%患者で血清学的効果が認められたが，単回投与と 3 回投与で統計学的に有意な効果の差は認められなかった（p=0.24）[30]。

4. 妊婦梅毒患者 1688 例を対象に，PCG ベンザチン 240 万単位を単回筋注した場合の有効性を検討する前向きコホート研究である。

   PCG ベンザチン 240 万単位を単回筋注した RPR 陽性高抗体価［RPR 抗体価 ≥1 : 8，treponema pallidum hemagglutination assay（TPHA）/fluorescent treponemal antibodies（FTA）陽性］梅毒患者の 15.2%（15/99 例），RPR 陽性低抗体価（RPR 抗体価 <1 : 8，TPHA/FTA 陽性）梅毒患者の 15.2%（31/204 例），生物学的偽陽性患者（RPR 陽性，TPHA/FTA 陰性）の 16.0%（16/100 例）で，死産，低体重出産または早産が認められたが，RPR 陰性（梅毒非感染者）の 17.3%（143/826 例）と比較して，死産，低体重出産または早産の割合に差は認められなかった [31]。

5. 妊婦梅毒患者 340 例を対象に，CDC 推奨治療［第 1 期，第 2 期，早期潜伏（感染後 1 年未満）梅毒患者：PCG ベンザチン 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：PCG ベンザチン 240 万単位の週 1 回，計 3 回筋注］後の先天梅毒の予防率を検討した前向き観察研究である。

   第 1 期梅毒患者の 100%（27/27 例），第 2 期梅毒患者の 94.7%（71/75 例），早期潜伏梅毒患者の 98%（100/102 例），後期潜伏梅毒患者の 100%（136/136 例）で先天梅毒を予防することができた [32]。

上述の 5 試験（または臨床研究）の結果から，HIV 感染患者または妊婦を含む第 1 期，第 2 期，早期潜伏梅毒患者に対する PCG ベンザチン 240 万単位の単回筋注および後期潜伏梅毒，感染期間不明な後期梅毒患者に対する PCG ベンザチン 240 万単位の週 1 回，計 3 回筋注の有効性が確認された。

4.2. 小児梅毒患者における有効性

1. 先天梅毒感染のリスクがある乳児を対象に，PCG ベンザチンを体重 1 kg あたり 5 万単位単回筋注した場合と無治療の場合の先天梅毒発症割合を比較した無作為化比較試験では，先天梅毒発症割合は PCG ベンザチン治療群で 0/11 例，無治療群で 4/8 例であった [33]。

2. 無症候性先天梅毒の新生児を対象に，PCG ベンザチンを体重 1 kg あたり 5 万単位単回筋注した場合と PCG プロカインを体重 1 kg あたり 5 万単位/日 10 日間筋注した場合の 1 年間観察時点の治療失敗例数を比較した無作為化比較試験では，いずれも治療失敗例はなく（PCG ベンザチン群で 0/84 例，PCG プロカイン群で 0/68 例），両群間で有意差は認められなかった [34]。

上記 2 試験の結果より，小児梅毒患者に対する体重 1 kg あたり 5 万単位，単回筋注の有効性が確認された。

4.3. 有効性の総合評価

PCG ベンザチン筋注剤は，外国では梅毒患者の標準治療として確立しており，成人梅毒患者および小児梅毒患者に対する数多くの治療実績が既に存在している。上述の 7 試験（または臨床研究）の結果からも，成人および小児に対する PCG ベンザチン筋注剤の有効性が確認された。また，2014 年に発表されたメタアナリシスに関する論文（102 文献，計 11,102 症例，無作為化試験 11 試験を含む）においても，PCG ベンザチン筋注剤は梅毒治療薬として推奨されている [35]。なお，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おり，PCG ベンザチン投与では脳脊髄液内で十分な PCG 濃度を確実には得られないという知見もあること [35] 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。

以上のことから，神経梅毒を除く日本人成人および小児の梅毒患者に対する有効性が期待できると考えられる。

5. 安全性の概括評価

本剤の安全性は，日本人健康成人を対象とした第 1 相試験の結果，最新の Periodic Safety Update Report（PSUR），米国添付文書（USPI），本邦で市販されている PCG ベンザチンの経口剤および PCG カリウムの静注剤の添付文書，公表論文から評価した。

5.1. 日本人健康成人を対象とした第 1 相臨床試験（B8441001）の結果

日本人健康成人 8 例を対象に，PCG ベンザチン 240 万単位を含有する Bicillin L-A プレフィルドシリンジの全量を単回筋注したときの PK および安全性を検討する非盲検第 1 相試験を実施した。全被験者が PCG ベンザチンの単回筋注を受けて治験を完了した。

本試験中に死亡例，重篤な有害事象（SAE）および重度の有害事象（AE）は認められなかった。非重篤の AE 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。

5.2. 市販後における本剤の安全性

海外市販後における PCG ベンザチン筋注剤に関する安全性を，最新の PSUR（調査単位期間：2019 年 6 月 1 日～2020 年 5 月 31 日）に基づき以下にまとめた。

2020 年 5 月 31 日までに全世界で累積約 101,768,470 標準単位の PCG ベンザチンが流通しており，自発報告累積 AE について，器官別大分類（SOC），報告件数が多い SAE および AE をそれぞれ Table 10，Table 11 および Table 12 に示した。なお，PCG ベンザチンは 1950 年代に開発され，正確な累積被験者曝露量および人口統計学的データは不明であるため，AE の発現率は算出されていない。

SOC では，一般・全身障害および投与部位の状態が 774 件と最も多く報告された。SAE ではアナフィラキシー反応が 91 件と最も多かった。AE では注射部位疼痛が 154 件と最も多く，次いで製品保管過誤 129 件およびアナフィラキシー反応 108 件，その他の局所反応（注射部位の反応，腫脹および紅斑を含む）も比較的多く報告されている。

Table 10.　海外市販後における自発報告 AE の SOC（2020 年 5 月 31 日までの累積数）

SOC（MedDRA version 23.0）	報告数
一般・全身障害および投与部位の状態	774
傷害，中毒および処置合併症	651
免疫系障害	282
神経系障害	196
皮膚および皮下組織障害	160
感染症および寄生虫症	127
胃腸障害	102
筋骨格系および結合組織障害	81
製品の問題	68
呼吸器，胸郭および縦隔障害	60
血管障害	59
臨床検査	51
心臓障害	37
精神障害	31
腎および尿路障害	25
眼障害	22
血液およびリンパ系障害	14
代謝および栄養障害	13
肝胆道系障害	8
耳および迷路障害	6
生殖系および乳房障害	5
妊娠，産褥および周産期の状態	4
社会環境	4
外科および内科処置	3
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1

引用：Periodic Safety Update Report (date: 29 July 2020) Appendix 2.2
AE＝有害事象，MedDRA＝ICH 国際医薬用語集，SOC＝器官別大分類

Table 11. 海外市販後における主な自発報告 SAE（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

引用：Periodic Safety Update Report (date: 29 July 2020) Appendix 2.2
MedDRA＝ICH 国際医薬用語集，SAE＝重篤な有害事象

Table 12. 海外市販後における主な自発報告 AE（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

引用：Periodic Safety Update Report (date: 29 July 2020) Appendix 2.2
AE＝有害事象，MedDRA＝ICH 国際医薬用語集

2019 年 6 月 1 日～2020 年 5 月 31 日の 1 年間では，SOC として傷害，中毒および処置合併症が 69 件と最も多く報告された。1 年間で 2 件以上自発報告された SAE は，薬剤性塞栓性皮膚症およびアナフィラキシー反応がそれぞれ 4 件，アナフィラキシーショックおよび誤った製品適用経路がそれぞれ 2 件であった。また，1 年間で 2 件以上自発報告された AE は，薬物過敏症 19

件，製品保管過誤 11 件，誤った製品適用経路 10 件，適応外使用 9 件，製品適用過誤 7 件，期限切れの製品使用 6 件，未承認の適応に対する製品使用 5 件，薬剤性塞栓性皮膚症，注射部位疼痛およびアナフィラキシー反応がそれぞれ 4 件，品質不良機器の使用および品質不良製品の使用がそれぞれ 3 件，アナフィラキシーショック，投与過誤につながる状況または情報，誤用量投与，不適切な部位への製品投与，医療機器の問題およびシリンジの問題がそれぞれ 2 件であった。

正確な比較は困難ではあるものの，直近の調査単位期間に認められた AE は，既に知られている PCG ベンザチンの安全性プロファイルと大きく異なるものではなく，新たな安全性上の懸念は認められなかった。

5.3. PCG ベンザチン筋注剤の USPI に記載されている警告および AE

USPI（2021 年 5 月版）に記載されている警告および AE（Table 13）は以下のとおりである。

警告：本剤は静注用製剤ではないため，静脈内投与したり，他の静注用製剤に混合したりしないこと。PCG ベンザチンを誤って静脈内投与し，心肺停止および死亡に至った症例が報告されている。

Table 13. USPI に記載されている PCG 筋注剤の AE

分類	AE
全身	過敏症反応［皮疹（斑状丘疹状皮疹から剥脱性皮膚炎に及ぶ），蕁麻疹，喉頭浮腫，発熱，好酸球増加症，アレルギー性血管炎，そう痒症，疲労，無力症，疼痛など］，他の血清病様反応（悪寒，発熱，浮腫，関節痛，疲はいなど），アナフィラキシー（ショック，死亡など），先在疾患の増悪，頭痛，ニコラウ症候群
消化管	偽膜性大腸炎，悪心，嘔吐，血便，腸壊死
血液・リンパ	溶血性貧血，白血球減少症，血小板減少症，リンパ節症
神経	ニューロパチー，神経過敏，振戦，浮動性めまい，傾眠，錯乱，不安，多幸症，横断性脊髄炎，痙攣発作，昏睡，中枢神経症状［錯乱を伴う重度の激越，幻視および幻聴，差し迫った死への恐怖（ホイグネ症候群など）］，精神病，耳鳴，チアノーゼ，味覚異常
泌尿・生殖器	腎症，神経因性膀胱，血尿，蛋白尿，腎不全，インポテンス，持続勃起症
心血管	心停止，低血圧，頻脈，動悸，肺高血圧症，肺塞栓症，血管拡張術，血管迷走神経性反応，脳血管発作，失神
注射部位	注射部位反応（疼痛，炎症，腫瘤，膿瘍，壊死，浮腫，出血，蜂巣炎，過敏症，萎縮，斑状出血，皮膚潰瘍など），神経血管反応（温感，血管痙攣，蒼白，斑状，壊疽，四肢のしびれ感，四肢のチアノーゼ，神経血管損傷など）
代謝	血中尿素窒素増加，クレアチニン増加，血清 GOT 増加
筋・骨格	関節障害，骨膜炎，関節炎増悪，ミオグロビン尿，横紋筋融解症
呼吸器	低酸素症，無呼吸，呼吸困難
皮膚	発汗
特殊感覚器	霧視，失明

MedDRA ver. 22.1
AE＝有害事象，GOT＝グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ，MedDRA＝ICH 国際医薬用語集，PCG＝ベンジルペニシリン，USPI＝米国添付文書

不注意により PCG ベンザチンを血管内投与（動脈内投与や動脈近傍への投与を含む）した場合，重度の神経血管障害が生じる。これらの神経血管障害には，永久麻痺を伴う横断性脊髄炎，四肢の指やさらに近位部の切断を要する壊疽，注射部位とその周囲の壊死や腐肉の形成（ニコラウ症候群の診断に一致する）などが含まれる。このような重度の障害が臀部，大腿および三角筋への投与で報告されている。血管内投与により生じたと考えられるその他の重篤な合併症として，注射部位の遠位および近位の四肢における投与直後の蒼白化，斑点形成またはチアノーゼならびにその後の過胞形成，下肢の前部または後部区画の筋膜切開を要する重度の浮腫などが報告されている。上述した重度の障害および合併症は，乳幼児および若年小児での発生が最も多い。

AE の過敏症反応に関しては，ペニシリンによる治療を受けた患者において，重篤かつ時に致死的な過敏症（アナフィラキシー）が報告されており，ペニシリンに対する過敏症の既往歴を有する患者や各種アレルゲンに感受性のある患者で生じやすい。また，ペニシリンに対する過敏症の既往歴を有する患者にセファロスポリン系抗菌薬を投与した際に，重度の反応が報告されている。USPI では以下のとおり過敏症（アナフィラキシー）に対する注意点が記載されている。

> PCG ベンザチンによる治療を開始する前に，ペニシリン，セファロスポリン系抗菌薬またはその他のアレルゲンに対する過敏症の既往歴を慎重に確認すること。アレルギー反応が生じた場合は，PCG ベンザチンの投与を中止し，適切に治療すること。重篤なアナフィラキシー反応が生じた場合は，エピネフリンによる救急処置を直ちに行う必要がある。酸素吸入，ステロイドの静脈内投与および挿管などによる気道確保も必要に応じて行うこと。

また，他のペニシリンと同様に，感受性に関する AE は，特にペニシリンに対する過敏症の既往歴を有する患者やアレルギー，喘息，枯草熱または蕁麻疹の既往歴を有する患者で生じる可能性が高い。他の梅毒治療薬と同様に，ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応も報告されている。

5.4. 国内で市販されているベンジルペニシリン製剤の添付文書に記載されている副作用

ベンジルペニシリンベンザチン水和物顆粒（バイシリン G 顆粒 40 万単位）[36] および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）[37] の添付文書に記載されている副作用は Table 14 のとおりである。

Table 14.　PCG 製剤の添付文書に記載されている副作用

	ベンジルペニシリンベンザチン水和物顆粒	注射用ベンジルペニシリンカリウム
重大な副作用（頻度不明）	ショック：初期症状として不快感，口内異常感，喘鳴，眩暈，便意，耳鳴，発汗等 溶血性貧血：重篤な血液障害 間質性腎炎，急性腎障害：重篤な腎障害 偽膜性大腸炎：血便を伴う重篤な大腸炎	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，痙攣等の神経症状，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
その他の副作用（頻度不明）	発熱，発疹，蕁麻疹，好酸球増多症，肝機能障害［AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇］，下痢，悪心，食欲不振，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）	発熱，発疹，蕁麻疹，好酸球増多，顆粒球減少，血小板減少，貧血，AST（GOT）上昇，血管痛，静脈炎，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）

2021 年 6 月現在
AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ，GOT＝グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ，GPT＝グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ

5.5. 小児における安全性の報告

本剤の小児の安全性データは，公表論文を用いて確認した。

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）PCG ベンザチン 5 万単位/kg を単回筋注した際の PK 評価では，PCG ベンザチン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 [22]

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 PCG ベンザチン 5 万単位/kg を単回筋注した試験では，PCG ベンザチン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 [23]。

5.6. 安全性の総合評価

国内で PCG ベンザチンの経口製剤（バイシリン G 顆粒）は梅毒患者の治療薬として長きにわたり使用されている。また，2012 年には本剤と同じ活性本体（PCG）を有する PCG カリウム（静注剤）が 1 日用量 2400 万単位（分割，静脈内投与）で梅毒の適応を取得している。

日本人健康成人を対象とした PCG ベンザチン筋注剤の第 1 相試験結果，PCG ベンザチンの最新 PSUR，PCG ベンザチン筋注剤の USPI および PCG ベンザチン筋注剤と同じ活性本体（PCG）を有する他剤形の安全性について確認したところ，本剤と国内で承認されている PCG ベンザチン経口剤および静注剤とで報告されている副作用に大きな違いは認められなかった。また，公表論文から小児に PCG ベンザチン 5 万単位/kg を単回筋注した際の忍容性も良好であった。

PCG ベンザチン筋注剤は，緩やかに血中に吸収される薬剤であり，薬物動態プロファイルとしては民族的影響を受け難い薬剤であると考えられ（3 項参照），日本人に投与した際の安全性が外国人と大きく異なることは考え難い。また，本剤と活性成分が同じ PCG カリウム静注剤において，1 日用量 2400 万単位という本剤の 1 回用量である 240 万単位をはるかに超える高用量の安全性が確立している。

以上のことから，PCG ベンザチン筋注剤は経口剤や静注剤に比べて注射部位疼痛などの局所反応が多く発現する可能性があるものの，日本人に特有の安全性上の懸念が存在する可能性は低く，国内既承認品の経口剤および静注剤や，海外における PCG ベンザチン筋注剤の安全性管理と同様の対応を行うことで，本剤の安全性を管理することが可能であると考えられる。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 治療の背景

6.1.1. 疾患または症状

梅毒は，梅毒トレポネーマによる慢性全身感染症で，主として性行為または類似の行為により感染する性感染症の代表的疾患である。梅毒は様々な重篤な症状を引き起こし，治療せずに放置すると，長期間の経過で脳や心臓に重大な合併症を起こすことがある。梅毒は早期の薬物治療で完治可能で，特に性的接触での感染力が高い早期梅毒での治療が重要と考えられる（1.1.1 項参照）。

6.1.2. 現行の治療

国内では，アレルギーなど特別な理由がない限り，第一選択としてペニシリン製剤（合成ペニシリンを含む）を用い，アレルギーなどでペニシリン製剤が使えない場合に限り第二選択（ミノサイクリン）や第三選択薬（スピラマイシン）を使用するとされている。PCG 製剤としては，PCG ベンザチン経口剤および PCG カリウム静注剤が梅毒の適応で承認されている。いずれの薬剤も 1 日あたりの投与回数が多く，また，長期間にわたる治療が必要となる。

6.2. ベネフィット

6.2.1. 日本人梅毒患者に対する PCG ベンザチン筋注剤の有効性

PCG ベンザチン筋注剤は 1950 年代に米国で承認されて以降，外国において 70 年近く使用されており，成人および小児梅毒患者での有効性に関する知見に基づき，梅毒の標準治療薬としての地位を確立している。他剤との比較試験およびメタアナリシスに関する論文においても，PCG ベンザチン筋注剤は梅毒治療の標準治療薬として評価されている（4 項参照）。さらに，他の抗菌薬（テトラサイクリン系，セファロスポリン系およびマクロライド系）では耐性菌の出現が報告されている一方，PCG ベンザチン筋注剤はこれまでに PCG に対する耐性菌の報告はない[18,19]。

日本人健康成人を対象に PCG ベンザチンを単回筋注する第 1 相試験では，外国と同じ用法及び用量で梅毒治療に必要な PCG 濃度を日本人でも達成可能であることが示された（3 項参照）。さらに梅毒の原因菌である梅毒トレポネーマは共通のため，外国人梅毒患者に対する PCG ベンザチン筋注剤の臨床成績から，日本人においても同様の有効性が期待できると考えられる。

国内 PK 試験の結果から，日本人梅毒患者においても，PCG ベンザチンの単回筋注で適切な有効性が得られると考えられる（3 項参照）。なお，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おり，PCG ベンザチン投与では脳脊髄液内で十分な PCG 濃度を確実には得られないという知見もあることから，本剤の治療対象から神経梅毒を除くこととした（4.3 項参照）。

6.2.2. より確実な梅毒治療の実現

国内で梅毒の適応症を有する薬剤は複数あるが，いずれも 1 日あたりの投与回数が比較的多く，かつ長い治療期間を必要とする。梅毒の治療では，治療の成否がアドヒアランスに依存すると考えられ，低い利便性はアドヒアランスの低下を招き，治療失敗とそれに続く感染拡大の要因となる可能性がある。

一方，PCG ベンザチン筋注剤は，単回投与で有効な血中濃度が必要期間持続する。梅毒トレポネーマ殺菌効果のためには，PCG の血中濃度 0.018 μg/mL が最低でも 1 週間持続することが必要であり，前述の日本人健康成人を対象とした薬物動態試験の結果，単回投与後 14 日まで全例で有効血中濃度の 0.018 μg/mL を超えていたことから，日本人においても治療に必要な血中濃度を必要な期間維持されることが示された（3 項参照）。

以上のことから，PCG ベンザチン筋注剤は，早期梅毒であれば複数回の投与や入院管理を必要とせず，既承認の薬剤では実現できない単回投与による治療完結によりアドヒアランスの低下による治療失敗は考え難く，より確実な梅毒治療を可能とすることが期待できる。

6.2.3. 小児梅毒患者に対する PCG ベンザチン筋注剤の有効性

4.2 項に示したとおり，外国で小児梅毒患者における PCG ベンザチン筋注剤投与が有効であるという知見が得られている。13 歳以上の年齢は青年期にあたり，体重はほぼ成人の範囲内に達していることから，成人と同じ用法および用量で有効性が期待できる。2 歳以上の小児での腎機能はほぼ成人と同レベルに達しており，PK も成人と類似していると考えること[38]から（3.3 項参照），2 歳以上 13 歳未満の小児患者に本剤が投与される場合，基本的には成人と同じ用法・用量で投与され，患者の状態から医師が必要と判断した場合には年齢および体重により適宜減量することが妥当と考える。

USPI では 2 歳未満の小児で単回投与になっており，海外のガイドライン[7]では後期の梅毒に対しては週 1 回，3 回投与が必要で，本剤は早期の梅毒に対して適応可能と考える。

外国と同じ用法及び用量で梅毒治療に必要な PCG 濃度を日本人でも達成可能であること，薬物動態プロファイルとして民族的影響が考え難い薬剤であるとことから，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。

6.2.4. ベネフィットのまとめ

- PCG ベンザチン筋注剤は，外国において梅毒の適応で承認されてから 70 年という長い年月にわたり使用されており，諸外国における長い使用経験の中で，神経梅毒を除く成人および小児の梅毒患者に対する有効性および安全性は確立されている。

- 他の抗菌薬では耐性菌の出現や治療失敗例が数多く報告されている一方，PCG ベンザチン筋注剤は現在までに耐性菌の報告がない。

- PCG ベンザチン筋注剤は，単回投与で有効な血中濃度が少なくとも 1 週間は持続するため，経口剤や点滴静注製剤のように複数回の投与や入院管理を必要とせず，アドヒアランスの低下による治療失敗は考えにくく，より確実な梅毒治療を可能とすることが期待できる。

- 梅毒という疾患の重篤性，日本における梅毒患者数の著しい増加，医療上の有用性を考慮すると，単回投与で治療効果が期待できる PCG ベンザチン筋注剤は，日本における梅毒の感染の早急かつ確実な治療に有用と考えられる。

6.3. リスク

6.3.1. PCG ベンザチン筋注剤の投与に伴うリスク

本剤の投与においては，神経または動脈に隣接した部位への注射後の神経血管損傷［例えば横断性脊髄炎，壊疽，壊死（ニコラウ症候群）］および偶発的血管内投与後の心停止に注意する必要がある。本剤を誤って静脈内投与し，心肺停止および死亡に至った症例が報告されており，USPI の警告欄においては，「本剤は静注用製剤ではないため，静脈内投与したり，他の静注用製剤に混合したりしないこと」と記載されている。

6.3.2. 過敏症（アナフィラキシー）

USPI において，ペニシリンによる治療を受けた患者において，重篤かつ時に致死的な過敏症（アナフィラキシー）が報告されている旨が記載されている（5.3 項参照）。

PCG ベンザチン筋注剤の海外市販後 2019 年 5 月 31 日までの累積数として，自発報告 SAE ではアナフィラキシー反応が 87 件と最も多く報告され，過敏症も 18 件報告された（Table 11）。自発報告 AE においても，過敏症およびアナフィラキシーは 30 件以上報告されている（Table 12）。

6.3.3. 注射部位反応

PCG ベンザチン筋注剤の海外市販後 2019 年 5 月 31 日までの累積数として，自発報告 SAE では注射部位疼痛が 22 件と比較的多く報告された（Table 11）。AE では注射部位疼痛が 150 件と最も多く，注射部位反応が 46 件，注射部位腫脹が 33 件，注射部位紅斑が 30 件報告されている（Table 12）。

6.3.4. PCG 製剤で認められる重大な副作用

国内で梅毒の適応症を有する PCG ベンザチン水和物顆粒および注射用 PCG カリウムの添付文書に記載されている重大な副作用（Table 14）については，同じ有効成分である本剤においても同様に認められると予測され，注意が必要である。なお，本剤は筋注であるため，一般的に経口剤や点滴静注製剤と比較して注射部位疼痛などの局所反応が多く発現する可能性がある。

6.4. ベネフィット・リスク評価

PCG ベンザチン筋注剤は，70 年近くの海外における臨床使用経験から有効性および安全性は確立されており，日本人健康成人を対象とした第 1 相試験の結果を踏まえると，外国と同じ用法及び用量で日本人に対しても適切な有効性および安全性が得られると考えられる。また，単回投与で治療効果が期待できることから，経口剤や点滴静注製剤のように複数回の投与や入院管理を必要とせず，アドヒアランスの低下による治療失敗は考え難いため，より確実な梅毒治療が期待できる。

PCG ベンザチン筋注剤の安全性に関しては，偶発的な静脈内投与や神経・血管付近への注射による心血管障害のリスクや，過敏症（アナフィラキシー）をはじめとする類薬の重大な副作用等が発現する可能性が考えられる。しかしながら，日本人健康成人を対象とした第 1 相試験の結果や市販後の安全性の結果から，国内既承認の経口剤および静注剤や，海外における PCG ベンザチン筋注剤の安全性管理と同様の対応を行うことで，本剤の安全性を管理することが可能であると考えられる。

以上のことから，PCG ベンザチン筋注剤のベネフィットはリスクを上回り，以下の申請効能又は効果および用法及び用量にて日本における梅毒の感染を早急かつ確実に治療することに役立つと考えられる。

【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。

7. 参考文献

1 国立感染症研究所 感染症疫学センター・細菌第一部. 感染症発生動向調査で届出られた梅毒の概要. 日本の梅毒症例の動向について（2020 年第 1 四半期：2020 年 4 月 1 日現在）. Available: https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/syphilis/2020q1/syphilis2020q1.pdf. Accessed 07 May 2020.

2 厚生労働省. 感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について 16.梅毒 Available: https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-11.html. Accessed 07 May 2020.

3 日本性感染症学会. 梅毒診療ガイド 2018 年 6 月 15 日. Available: http://jssti.umin.jp/pdf/syphilis-medical_guide.pdf. Accessed 07 May 2020.

4 日本性感染症学会. 性感染症診断・治療ガイドライン 2020.

5 World Health Organization. WHO Guidelines for the Treatment of Treponema Pallidum (Syphilis). Geneva:World Health Organization;2016.

6 Glbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, et al editors. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2019, 49th edition. Sperryville:Antimicrobial Therapy; 2019.

7 Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015;64(RR-03):1-137.

8 Janier M, Unemo M, Dupin N, et al. 2020 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021;35(3):574-88.

9 Hook EW. 327. Syphilis. In: Goldman L, Schafer AI, editors. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia:Saunders;2012.

10 World Health Organization. WHO Handbook for Guideline Development - 2nd Edition. Geneva:World Health Organization;2014.

11 Bicillin® L-A USPI. Available: http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?format=PDF&id=691. Accessed 25 June 2021.

12 García-Estrada C, Martín JF, 3.24 - Penicillins and Cephalosporins, In: Young MM, editor. Comprehensive Biotechnology 3rd Ed. Amsterdam:Elsevier;2019:p.283-96.

13 Willcox RR. Treatment of early venereal syphilis with antibiotics. Br J Vener Dis 1962;38:109-25.

14 Thomas EW. Current Status of Therapy in Syphilis. J Am Med Assoc 1956;162(17):1536-9.

15 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.

16 Hagdrup HK, Lange Wantzin G, Secher L, et al. Penicillin concentrations in serum following weekly injections of benzathine penicillin G. Chemotherapy 1986;32(2):99-101.

17 Pedroso MC, Ceravolo GS, Cuman RKN, et al. Penicillin G benzathine: characteristic of prescription and use in community pharmacy. Acta Sci Health Sci 2001;23(3):661-4.

[18] Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ, et al. Macrolide resistance in Treponema pallidum in the United States and Ireland. N Engl J Med 2004;351(2):154-8.

[19] Lewis DA, Lukehart SA. Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae and Treponema pallidum. Sex Transm Infect 2011;87(suppl 2):ii39-43.

[20] 厚生労働省. 「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について. 薬食審査発 0711 第 1 号. 平成 25 年 7 月 11 日.

[21] Broderick MP, Hansen CJ, Russell KL, et al. Serum penicillin G levels are lower than expected in adults within two weeks of administration of 1.2 million units. PLoS One 2011;6(10):e25308.

[22] Klein JO, Schaberg MJ, Buntin M, et al. Levels of penicillin in serum of newborn infants after single intramuscular doses of benzathine penicillin G. J Pediatr 1973;82(6): 1065-8.

[23] Kaplan JM, McCracken GH Jr. Clinical Pharmacology of benzathine penicillin G in neonates with regard to its recommended use in congenital syphilis. J Pediatr 1973;82(6):1069-72.

[24] Peloso UC, De Souza JC, Botino MA, et al. Penicillin concentrations in sera and tonsils after intramuscular administration of benzathine penicillin G to children. Pediatr Infect Dis J 2003;22(12):1075-8.

[25] Ginsburg CM, McCracken GH Jr, Zweighaft TC. Serum penicillin concentrations after intramuscular administration of benzathine penicillin G in children. Pediatrics 1982;69(4):452-4.

[26] Peter G, Dudley MN. Clinical Pharmacology of benzathine penicillin G. Pediatr Infect Dis 1985;4(5):586-91.

[27] Maeda K, Tian Y, Fujita T, et al. Inhibitory effects of p-aminohippurate and probenecid on the renal clearance of adefovir and benzylpenicillin as probe drugs for organic anion transporter (OAT) 1 and OAT3 in humans. Eur J Pharm Sci. 2014;59:94-103.

[28] Rolfs RT, Joesoef 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.

[29] 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.

[30] 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.

[31] 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.

[32] Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, et al. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. Obstet Gynecol 1999;93(1):5-8.

[33] 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.

[34] 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.

[35] Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. JAMA 2014;312(18):1905-17.

[36] MSD 株式会社. バイシリン G 顆粒 40 万単位 添付文書（第 14 版 2020 年 9 月改訂）

[37] Meiji Seika ファルマ株式会社. 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／注射用ペニシリン G カリウム 100 万単位 添付文書（第 12 版 2020 年 9 月改訂）

[38] Rodin MM, Anderson BJ, Peters AM, et al. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. Pediatr Nephrol 2009;24(1):67-76.