TABLE OF CONTENTS

1. 緒言 2

1. 緒言

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]。梅毒トレポネーマの殺菌には，7～10 日間，一定以上の血漿中ペニシリン濃度を保つ必要があることが一般的に知られている[4,5]。PCG ベンザチンの溶解度は極めて低いため，筋注部位から緩徐に放出され，PCG に加水分解される。この加水分解と穏やかな吸収により，他の非経口投与されたペニシリンよりも血中ペニシリン濃度は低いものの，非常に長い時間持続する 。PCG ベンザチンを 240 万単位単回筋注することで, 少なくとも 1 週間は有効な血中濃度を維持することができる[5]。PCG ベンザチン筋注剤は，日本を除く世界各国で梅毒治療薬として 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[6]。

ベンジルペニシリンベンザチン水和物の化学名，分子式，分子量，化学構造式，効能・効果および用法・用量は添付文書（案）（CTD モジュール 1.8.1項）に記載した。

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] 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.

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

TABLE OF CONTENTS

1. まとめ 2
2. 効力を裏付ける試験 2
2.1. In vitro 抗菌活性 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
3. 副次的薬理試験 2
4. 安全性薬理試験 2
5. 薬力学的薬物相互作用試験 2
6. 考察及び結論 3
7. 図表 3

1. まとめ

梅毒の病原体は梅毒トレポネーマ（*Treponema pallidum*）であるが，試験管内での培養は不可能で，ウサギの精巣内で培養する以外に現実的方法はない。この培養の困難さから，病原性の機構は殆ど解明されていない[a,b]。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ベンジルペニシリンベンザチン（以下，PCG ベンザチン）の抗菌活性に関する報告はなかったが，海外の情報からは，*Treponema pallidum* の最小発育阻止濃度（MIC）の情報が得られた。

2. 効力を裏付ける試験

2.1. In vitro 抗菌活性

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[c]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[d]。また，梅毒治療の第一選択はペニシリン系薬剤で，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[c]。

3. 副次的薬理試験

該当資料なし

4. 安全性薬理試験

該当資料なし

5. 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

---

[a] 国立感染症研究所ホームページ
（https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ta/mdr/392-encyclopedia/465-syphilis-info.html）

[b] 石井営次. 梅毒トレポネーマ Nichols 株，非病原性トレポネーマ Reiter 株およびその類縁菌に対する β-ラクタム抗生物質の作用. 大阪市医学会雑誌. 1983;32(2):167-91

[c] 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

[d] 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.

6. 考察及び結論

今回の申請にあたり，公表論文等を調査した結果，*Treponema pallidum* の日本での臨床分離株に対するベンジルペニシリンベンザチンの抗菌活性に関する報告はなかった。一方，海外の情報からは，*Treponema pallidum* の最小発育阻止濃度（MIC）の情報が得られた。

現在入手可能な資料は限られているものの，梅毒治療の第一選択薬はペニシリン系薬剤であり，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[a,b]。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[c]。

7. 図表

該当資料なし

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

[b] 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

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