TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
1. まとめ 2
2. 単回投与毒性試験 2
2.1. マウスおよびラットを用いた単回筋肉内および腹腔内投与毒性試験（GTR-01567） 2
2.2. イヌを用いた単回筋肉内投与毒性試験（GTR-03928） 2
3. 反復投与毒性試験 3
4. 遺伝毒性試験 3
5. がん原性試験 3
6. 生殖発生毒性試験 3
7. 局所刺激性試験 3
7.1. ウサギを用いた単回筋肉内投与毒性試験（GTR-02464） 3
7.2. ウサギを用いた単回筋肉内投与毒性試験（GTR-05218） 3
7.3. ウサギを用いた単回筋肉内投与毒性試験（GTR-05292） 3
8. その他の毒性試験 4
8.1. 新規添加物の安全性 4
8.1.1. レシチンの安全性 4
8.1.2. ポビドン [redacted] の安全性 4
8.1.2.1. 遺伝毒性試験 4
8.1.2.2. 生殖発生毒性試験 5
8.1.2.3. 局所刺激性試験 5
8.1.2.4. 溶血性試験 5
8.1.3. 無水クエン酸ナトリウムの安全性 6
8.1.4. 新規添加物の安全性に関する結論 6
9. 考察及び結論 6
10. 図表 6

LIST OF TABLES

Table 1. ラットおよびマウスを用いた単回筋肉内および腹腔内投与毒性試験成績 2

1. まとめ

ベンジルペニシリンベンザチン（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，ならびにウサギを用いた局所刺激性試験で評価した。ラットおよびマウスにおける PCG ベンザチンの半数致死量（LD_{50}）は筋肉内投与で 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 PCG ベンザチンを単回筋肉内投与後には，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。ウサギを用いた局所刺激性試験でも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と考えられた。

また，これらの社内データ以外に 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（polyvinylpyrrolidone: PVP）[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。

2. 単回投与毒性試験

2.1. マウスおよびラットを用いた単回筋肉内および腹腔内投与毒性試験（GTR-01567）

アルビノマウスまたはラット（Charles River COBS Strain）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。その結果を Table 1 に示す。

Table 1. ラットおよびマウスを用いた単回筋肉内および腹腔内投与毒性試験成績

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	死亡例数（累積）			LD_{50} (mg/kg)
			試験 1 日	試験 2 日	試験 14 日	
ラット	筋肉内	5010	0/10	---	0/10	>5010
	腹腔内	5010	4/10	5/10	5/10	5010
マウス	筋肉内	5010	0/10	---	0/10	>5010
	腹腔内	5010	1/10	6/10	6/10	約 5010

LD_{50}：半数致死量

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。

2.2. イヌを用いた単回筋肉内投与毒性試験（GTR-03928）

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。

3. 反復投与毒性試験

長期間投与の試験は実施されていない[a]。

4. 遺伝毒性試験

該当資料なし

5. がん原性試験

長期間投与の試験は実施されていない[a]。

6. 生殖発生毒性試験

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[a]。

7. 局所刺激性試験

7.1. ウサギを用いた単回筋肉内投与毒性試験（GTR-02464）

Bicillin（PCG ベンザチン）を滅菌蒸留水で 125 mg/mL に希釈し，ウサギに筋肉内投与後 2，24 および 72 時間に投与部位を採取し病理組織学的検査を実施したところ，中等度の組織反応が認められたのみであったことから，筋肉内投与薬物として許容される範囲と考えられた。

7.2. ウサギを用いた単回筋肉内投与毒性試験（GTR-05218）

雌雄 New Zealand ウサギ（体重 2～3 kg）に Bicillin（PCG ベンザチン），Bicillin の溶媒および滅菌水の各 1 mL を仙棘筋内投与後 24，48 および 96 時間に剖検し，刺激性をスコア化して局所刺激性を評価した。投与後 24 時間に全動物で投与局所の充血が認められ，投与後 48 時間までに Bicillin，溶媒，滅菌水のいずれの群においても投与部位で中等度の障害がみられた。Bicillin 群でみられた刺激性は滅菌水より弱かった。

7.3. ウサギを用いた単回筋肉内投与毒性試験（GTR-05292）

ウサギに Bicillin（PCG ベンザチン），Bicillin の溶媒および滅菌水の各 1 mL を仙棘筋内投与後 24，48 および 96 時間に局所刺激性を評価した。投与後 24 および 48 時間には好酸球を主とした急性炎症細胞がみられ，投与後 96 時間に最大反応（単核球浸潤，筋細胞の核の増殖，間質の浮腫，筋線維変性）が認められた。投与後 96 時間の刺激性は群間で同等であった。Bicillin を投与したウサギの軟組織には投与後 96 時間でも組織内に薬物と考えられる結晶状物質がみられたが，異物性肉芽腫が認められた例はなかった。

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

8. その他の毒性試験

8.1. 新規添加物の安全性

PCG ベンザチン注射剤に含まれる添加物のうち，レシチン，ポビドン[redacted]および無水クエン酸ナトリウムについては添加剤として筋肉内注射での使用前例がない[a]ことから，新規添加物として個々の成分の非臨床安全性について評価した。なお，米国を含む海外では当該量の添加剤を含む PCG ベンザチン筋注剤がヒトで使用されている。

8.1.1. レシチンの安全性

PCG ベンザチン注射剤は，4 mL（1 日最大使用量）あたりレシチンを 21.24 mg（大豆レシチンとレシチンの合算）含有しているが，本邦においては筋肉内注射剤の医薬品添加物としてのレシチンの使用前例はない。一方，米国ではレシチンは筋肉内注射剤の医薬品添加物として 1 日最大使用量 0.6%が認められており[b]，PCG ベンザチン筋注剤に含まれるレシチンの量はこの量の範囲内である。なお，Fiume のレビュー[1]によると，レシチンは細菌を用いる復帰突然変異試験により変異原性陰性であることが報告されている。

8.1.2. ポビドン[redacted]の安全性

PCG ベンザチン注射剤は，4 mL（1 日最大使用量）あたりポビドン[redacted]を 23.4 mg（0.6%）含有しているが，本邦においては筋肉内注射剤の医薬品添加物としてのポビドン[redacted]の使用前例はない。ポビドンについては以下の毒性試験が実施されている。

8.1.2.1. 遺伝毒性試験

8.1.2.1.1. 微生物を用いる復帰突然変異試験

Robinson らのレビュー[2]によると，細菌を用いた復帰突然変異試験においてポビドン K30 は 5 mg/plate までの濃度または 3.5%溶液において, 代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった。

同様に，National Toxicology Program study として実施された試験において，ポビドンは最高 10000 μg/plate までの用量で，代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった[3]。

8.1.2.1.2. マウスリンフォーマ TK 試験および培養細胞を用いるトランスフォーメーション試験

マウス細胞（lymphoma L5178Y, TK+/-および Balb/c 3T3）を用いた in vitro のマウスリンフォーマ TK 試験およびトランスフォーメーション試験において，ポビドン K30 は 1～100 mg/mL の濃度範囲で，代謝活性化系の有無にかかわらず無処理細胞と比較して突然変異または形質転換作用を示さなかった[4]。

---

[a] 新医薬品記載整備等の簡易相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

[b] FDA inactive ingredient database
（https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm?event=BasicSearch.page）

また, マウス細胞（lymphoma L5178Y, TK+/-BUDR および Balb/3T3）を用いた in vitro のマウスリンフォーマ TK 試験およびトランスフォーメーション試験において，ポビドンは 0.5%，1.0%，5.0%および 10%の濃度範囲で, 無処理細胞と比較して突然変異または形質転換作用を示さなかった [5]。

8.1.2.1.3. げっ歯類を用いる優性致死試験

Robinson らのレビュー[2] によると，雄マウスを用いた優性致死試験において，ポビドン K30 は 3160 mg/kg（10 mL/kg）の腹腔内投与によっても，受胎，着床数，生存胎児数または優性致死突然変異頻度への影響はみられなかった。

8.1.2.1.4. In vivo 小核試験

Robinson らのレビュー[2] によると, in vivo 小核試験が BASF 社により実施されている。チャイニーズハムスター（雌雄各 5 匹/群）にポビドン K30 を 3160 mg/kg の用量で腹腔内投与した。投与後 4，22 および 46 時間にコルセミドを注射し，注射 2 時間後に骨髄塗抹標本を作製した。1 匹あたり 100 個の分裂中期像を観察したところ，ポビドンによる影響は認められなかった。

8.1.2.2. 生殖発生毒性試験

Robinson らのレビュー[2] によると, ポビドン K12 のウサギ胎児への影響について述べられている。人工授精（妊娠 0 日）させた Russian Chbb:HM ウサギ（各群雌 11～12 匹）に生理食塩水に溶解した PVP K12（平均分子量 10000：0，50，250，1250 mg/kg）を妊娠 6～18 日の間，1 日 1 回，静脈内投与し，妊娠 28 日に母動物を帝王切開した。対照群は無処置または生理食塩液を同様に投与した。50 または 250 mg/kg 投与では，ポビドンによる母獣への影響は認められなかった。1250 mg/kg 投与により，摂餌量の軽度な減少が認められ，12 例中 8 例で 2 回目の投与後に振戦，呼吸促迫や痙攣が約 3 分間みられた。吸収胚数には投与による影響は認められず，胎児体重，胎児長，胎盤重量，胎児の変異及び発育遅延の指標にもポビドン投与による影響は認められなかった。

8.1.2.3. 局所刺激性試験

Robinson らのレビュー[2] によると，Sprague-Dawley ラット（雌 9 匹/群）への単回または反復筋肉内投与による，ポビドンの局所刺激性試験が実施されている。ポビドン K12，K17，K30 または K90 を 200 μg/ラットまたは 2000 μg/ラットの用量で単回または 5 日間連日注射（容量 12 μL）した。対照群には生理食塩液を同様に注射した。投与後 3，14 および 45 日に各群 3 匹を安楽殺し，投与部位（左後肢の深指屈筋）ならびにリンパ節（膝窩および腸骨）の病理組織学的検査を行った。単回投与では，対照を含む全ての群で非特異的組織損傷が投与後 3 日に認められたが，投与後 14 および 45 日にはいずれの動物においても注射部位の組織学的損傷はみられなかった。5 日間反復投与では，典型的な異物反応である肉芽腫性組織変化が，投与終了後 3 日に安楽殺した 24 例中 6 例，投与終了後 14 日に安楽殺した 24 例中 5 例および投与終了後 45 日に安楽殺した 24 例中 2 例に認められた。

8.1.2.4. 溶血性試験

ポビドン 12PF（Pyrogen Free）溶液（0.5～5.0% w/v）についての in vitro 溶血性試験では，いずれの濃度においても赤血球の約 95%は損傷を受けず，濃度の上昇によっても溶血性はみられなかった [6]。

8.1.3. 無水クエン酸ナトリウムの安全性

PCG ベンザチン注射剤は，4 mL（1 日最大使用量）あたり無水クエン酸ナトリウム（分子量 258.1）を 26.04 mg 含有しているが，本邦においては筋肉内注射剤の医薬品添加物としての無水クエン酸ナトリウムの使用前例はない。しかしながら，このクエン酸ナトリウム負荷量は，本邦において筋肉内注射剤の医薬品添加物として認められているクエン酸ナトリウム水和物（分子量 294.1）の 1 日最大使用量（112 mg[a]）に基づくクエン酸ナトリウムの負荷量 98.3 mg の 26%に相当する。以上のように，本剤の臨床最大用量をヒトに投与した場合のクエン酸ナトリウムの負荷量は医薬品添加物としての使用実績を下回ることから，本剤の臨床使用によって投与局所および全身において新たな安全性への懸念が生じる可能性は低いと考えられた。

8.1.4. 新規添加物の安全性に関する結論

以上の成績より，PCG ベンザチン筋注剤 4 mL（1 日最大使用量）に添加物として含有されるレシチン 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 を摂取することにより，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。

9. 考察及び結論

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，ならびにウサギを用いた局所刺激性試験で評価した。ラットおよびマウスにおける PCG ベンザチンの LD_{50} は筋肉内投与で 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 PCG ベンザチンを単回筋肉内投与後には，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。ウサギを用いた局所刺激性試験でも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と考えられた。

なお，これらの社内データ以外に 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 ベンザチン注射剤は新規添加物として，レシチン（21.24 mg），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。

以上の非臨床毒性試験成績を，米国での本剤の 70 年年近い使用経験と併せて考えると，本剤の日本人での使用に対する安全性は担保し得るものと考える。

10. 図表

概要文中に掲載した。

[a] 医薬品添加物事典 2016，薬事日報社

参考文献

[1] Fiume Z. Final report on the safety assessment of Lecithin and Hydrogenated Lecithin. Int J Toxicol. 2001;20 Suppl 1:21-45.

[2] Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF et al. Toxicological studies on PVP. A critical review of the kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone). Lewis Publishers. 1990; pp.121-145, 151-177, 179-202.

[3] Zeiger E, Anderson B, Haworth S et al. Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. Environ Mutagen. 1987;9 Suppl 9:1-110.

[4] Kessler FK, Laskin DL, Borzelleca JF et al. Assessment of somatogenotoxicity of povidone-iodine using two in vitro assays. J Environ Pathol Toxicol. 1980; 4(2-3): 327-35.

[5] Carchman RA. In vitro evaluation of PVP and PVP-1 for mutagenicity and cell transformation capacities. Unpublished report from the Medical College of Virginia, Richmond, Va. Submitted to the World Health Organization by GAF Corporation, Wayne, New Jersey, United States of America, 1979.

[6] Brown S, Templeton L, Prater DA et al. Use of an in vitro haemolysis test to predict tissue irritancy in an intramuscular formulation. J Parenter Sci Technol. 1989;43(3):117-20