

2021年11月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

876111

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

持続性ペニシリン製剤

ステルイス[®] 薬価基準未収載
水性懸濁筋注 60万単位シリンジ
240万単位シリンジ

STELUES[®]（一般名：ベンジルペニシリンベンザチン水和物）略号：DBECPCG

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

剤形	水性懸濁注射剤（プレフィルドシリンジ）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ステルイス水性懸濁筋注60万単位シリンジ：1シリンジ中にベンジルペニシリンベンザチン水和物（日局）60万単位 ステルイス水性懸濁筋注240万単位シリンジ：1シリンジ中にベンジルペニシリンベンザチン水和物（日局）240万単位
一般名	和名：ベンジルペニシリンベンザチン水和物（JAN） 洋名：Benzylpenicillin Benzathine Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年9月27日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo

本IFは2021年9月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の

医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	16
VI. 薬効薬理に関する項目	28
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	28
2. 薬理作用	28
VII. 薬物動態に関する項目	29
1. 血中濃度の推移	29
2. 薬物速度論的パラメータ	36
3. 母集団（ポピュレーション）解析	36
4. 吸収	36
5. 分布	37

6. 代謝	37
7. 排泄	38
8. トランスポーターに関する情報	38
9. 透析等による除去率	38
10. 特定の背景を有する患者	38
11. その他	38
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	39
1. 警告内容とその理由	39
2. 禁忌内容とその理由	39
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	39
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	39
5. 重要な基本的注意とその理由	39
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	40
7. 相互作用	41
8. 副作用	42
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	44
10. 過量投与	44
11. 適用上の注意	44
12. その他の注意	45
IX. 非臨床試験に関する項目	46
1. 薬理試験	46
2. 毒性試験	46
X. 管理的事項に関する項目	50
1. 規制区分	50
2. 有効期間	50
3. 包装状態での貯法	50
4. 取扱い上の注意	50
5. 患者向け資材	50
6. 同一成分・同効薬	50
7. 国際誕生年月日	50
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	51
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	51
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	51
11. 再審査期間	51
12. 投薬期間制限に関する情報	51
13. 各種コード	51
14. 保険給付上の注意	51
XI. 文献	52
1. 引用文献	52
2. その他の参考文献	53
XII. 参考資料	54
1. 主な外国での発売状況	54
2. 海外における臨床支援情報	56
XIII. 備考	58
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	58
2. その他の関連資料	59

略語表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC _{inf}	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
C _{max}	最高血漿中濃度
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
TLC	薄層クロマトグラフィー
AMPC	アモキシシリン
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CDC	米国疾病予防管理センター
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
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
IM	筋注
MU	100 万単位
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
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
STI	性感染症
t _{1/2}	終末相における半減期
TID	1 日 3 回
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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、単回投与で有効な血中濃度が必要な期間持続し、梅毒の治療が可能であり、日本を除く世界各国で70年近く使用されている。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¹⁾。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を誘引する²⁾。

PCG ベンザチン筋注剤は、筋注剤であることから初回通過効果を考慮する必要がないこと、早期梅毒に対しては単回筋注^{*}であり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こと、これまで海外の梅毒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³⁾等を踏まえ、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」として関連団体（日本感染症教育研究会）から要望書が厚生労働省に提出された。検討会議の結果、医療上の必要性が高いと評価され、厚生労働省からファイザー株式会社に開発要請があった。そこで同社は2018年に国内第Ⅰ相非盲検試験を実施し、その結果、日本人に対する安全性及び忍容性を確認した。この第Ⅰ相試験と公表論文及び海外添付文書に基づいて、製品名を“ステルイズ水性懸濁筋注”として製造販売承認申請を行い、2021年9月に「梅毒トレポネーマ」を適応菌種、「梅毒（神経梅毒を除く）」を適応症として承認を取得した。

※：後期梅毒に対しては、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. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、梅毒に対する PCG ベンザチンの筋注剤で、厚生労働省から要請を受けて開発された。
(「Ⅰ-1. 開発の経緯」の項参照)
- (2) PCG ベンザチン筋注剤は、海外ガイドラインにおいて梅毒治療の推奨薬として記載されている。
(「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)
- (3) 海外の用法及び用量と同じ単回筋注投与^{*}で、国内第Ⅰ相試験が行われ、日本人に投与した際の血漿中 PCG 濃度が目標有効濃度 (0.018 $\mu\text{g/mL}$) 以上を維持した期間の中央値は約 23 日 (561 時間) であった。
*：PCG ベンザチン 240 万単位を単回筋注
(「Ⅶ-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)
- (4) HIV 患者を含む早期梅毒成人患者、HIV 感染早期梅毒成人患者、妊婦梅毒患者、小児梅毒患者を対象とした臨床試験（海外データ）で、本剤の有効性が確認された。
(「Ⅴ-5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (5) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、偽膜性大腸炎、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)、間質性腎炎、急性腎障害、溶血性貧血が報告されている。
主な副作用は、皮疹（斑状丘疹状皮疹、剥脱性皮膚炎）、蕁麻疹、喉頭浮腫、発熱などであった。
(「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

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。
（「V-3. 用法及び用量」、「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ステルイズ水性懸濁筋注 60 万単位シリンジ
ステルイズ水性懸濁筋注 240 万単位シリンジ

(2) 洋名

STELUES suspension liquid for intramuscular injection 600,000 units
STELUES suspension liquid for intramuscular injection 2,400,000 units

(3) 名称の由来

Sterilize (殺菌する)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ベンジルペニシリンベンザチン水和物 (JAN)

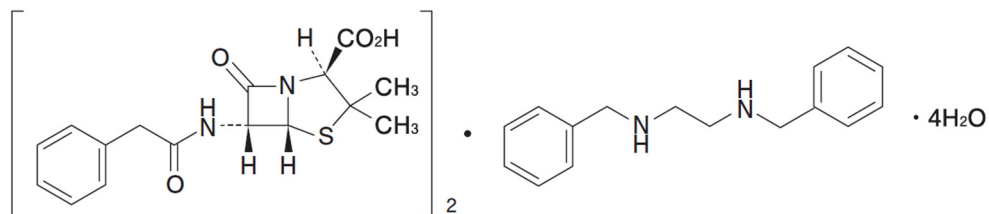
(2) 洋名 (命名法)

Benzylpenicillin Benzathine Hydrate (JAN)
benzathine benzylpenicillin (INN)

(3) ステム (stem)

抗菌剤、6-アミノペニシラン酸誘導体：-cillin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $(C_{16}H_{18}N_2O_4S)_2 \cdot C_{16}H_{20}N_2 \cdot 4H_2O$

分子量：981.18

5. 化学名（命名法）又は本質

(2*S*, 5*R*, 6*R*)-3,3-Dimethyl-7-oxo-6-[(phenylacetyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid hemi(*N,N'*-dibenzylethane-1,2-diamine) dihydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：PCG（ベンジルペニシリン）、DBECPCG

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性粉末

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性懸濁注射剤（単回投与用のプレフィルドシリンジ製剤）（コンビネーション製品）

(2) 製剤の外観及び性状

外観	ステルイズ水性懸濁筋注 60 万単位シリンジ （準備中） ステルイズ水性懸濁筋注 240 万単位シリンジ （準備中）
性状	白色の懸濁液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 5.0～7.5

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ステルイズ水性懸濁筋注 60万単位シリンジ	ステルイズ水性懸濁筋注 240万単位シリンジ
有効成分 (1シリンジ中)	ベンジルペニシリンベンザチン水和物 (日局) 60万単位	ベンジルペニシリンベンザチン水和物 (日局) 240万単位
添加剤 (1シリンジ中)	レシチン 4.42mg 大豆レシチン 0.88mg カルメロースナトリウム 5.41mg パラオキシ安息香酸メチル 1.17mg ポビドン 5.85mg パラオキシ安息香酸プロピル 0.13mg 無水クエン酸ナトリウム 6.51mg 注射用水 適量	レシチン 17.7mg 大豆レシチン 3.54mg カルメロースナトリウム 21.64mg パラオキシ安息香酸メチル 4.68mg ポビドン 23.4mg パラオキシ安息香酸プロピル 0.52mg 無水クエン酸ナトリウム 26.04mg 注射用水 適量

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤の力価はペニシリンの力価としての単位を表す。

5. 混入する可能性のある夾雑物

分解生成物、類縁物質

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存試験	2～8℃	箱包装	36 ヶ月	1. 性状	規格内
加速試験	30℃/75%RH		6 ヶ月	2. 確認試験*	規格内
光安定性試験	白色蛍光灯 及び近紫外 蛍光ランプ	ガラスシリンジ品 又は紙箱包装 (対 照:アルミホイル)	120 万 lx·hr 及び 200W·hr/m ²	3. 類縁物質 4. pH 5. 無菌** 6. 含量	規格内

* : 長期保存試験及び光安定性試験のみ実施

** : 長期保存試験及び加速試験のみ実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

小児用量の調製方法 : 「X III-2. (2) 小児用量の調製方法」の項参照

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

60 万単位 [1 シリンジ]

240 万単位 [1 シリンジ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

シリンジ : ガラス、ゴム、ポリプロピレン、ポリスチレン

キャップ : ゴム、ポリプロピレン、ポリカーボネート

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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）

<解説>

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、成人及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。（「I-1. 開発の経緯」の項参照）

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 I 相試験（B8441001 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。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。（「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

なお、PCG ベンザチン筋注剤投与では脳脊髄液内で十分な PCG 濃度を確実に得られないという知見があり⁴⁾、国内外の診療ガイドラインでは、神経梅毒に対してはベンジルペニシリン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とした。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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1kgあたり5万単位を単回、筋肉内に注射する。

<解説>

日本人健康成人を対象とした第I相試験（B8441001試験）の結果から、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こと（「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）、国内既承認の経口剤及び静注剤や、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たことから、本項に示した用法及び用量を設定した。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (1) 臨床データパッケージ」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を使用するには、国内外の各種ガイドライン等、最新の情報を参考にして投与すること。

<解説>

類薬の添付文書を参考に設定した。

<参考>

「7. 用法及び用量に関連する注意」の補足説明

米国疾病管理予防センター（CDC）のガイドライン（2021年）⁵⁾（抜粋）※¹

第1期及び第2期梅毒
<p>成人における第1期及び第2期梅毒の推奨レジメン*：PCG ベンザチン 240万単位を筋注で単回投与</p> <p>*HIV感染者及び妊婦における梅毒の治療に関する推奨については、本報告の別の箇所述べる（HIV感染者における梅毒及び妊娠中の梅毒の項を参照すること）。</p> <p>乳児及び小児における梅毒の推奨レジメン※²</p>
潜伏梅毒
<p>成人における潜伏梅毒の推奨レジメン*</p> <p>早期潜伏梅毒：PCG ベンザチン 240万単位を筋注で単回投与</p> <p>後期潜伏梅毒：PCG ベンザチン 計720万単位。240万単位を筋注で週に1回、計3回投与</p> <p>*HIV感染者及び妊婦における梅毒の治療に関する推奨については、本報告の別の箇所述べる（HIV感染者における梅毒及び妊娠中の梅毒の項を参照すること）。</p>
晩期梅毒
<p>成人における晩期梅毒の推奨レジメン</p> <p>脳脊髄液検査が正常な晩期梅毒：PCG ベンザチン 計720万単位。240万単位を筋注で週に1回、計3回投与</p>
神経梅毒、眼梅毒、又は内耳梅毒
<p>成人における神経梅毒、眼梅毒、又は内耳梅毒の推奨レジメン：水溶性結晶 PCG 1,800万～2,400万単位/日。300万～400万単位を4時間毎に静注又は持続点滴で10～14日間※³</p> <p>代替レジメン：PCG プロカイン 240万単位を筋注で1日1回※⁴に加え、プロベネシド500mgを経口で1日4回、いずれも10～14日間</p>
HIV感染者における梅毒
<p>HIV感染者における第1期及び第2期梅毒の推奨レジメン：PCG ベンザチン 240万単位を筋注で単回投与</p> <p>HIV感染者における早期潜伏梅毒の推奨レジメン：PCG ベンザチン 240万単位を筋注で単回投与</p> <p>HIV感染者における後期潜伏梅毒又は感染期間不明の潜伏梅毒の推奨レジメン：PCG ベンザチン 計720万単位。240万単位を筋注で週に1回、計3回投与</p>
妊娠中の梅毒*
<p>妊娠中の梅毒の推奨レジメン：妊娠中の女性はそれぞれの感染ステージで推奨されるペニシリンのレジメンで治療されるべきである。</p>
先天梅毒
<p>新生児における評価及び治療※⁵</p> <p>Scenario1：確定診断された又は可能性が高い先天梅毒の推奨レジメン</p> <p>水溶性結晶 PCG 10万～15万単位/kg 体重/日。生後7日間は12時間毎、その後は8時間毎に5万単位/kg 体重/回を筋注で計10日間※³又はPCG プロカイン 5万単位/kg 体重/回を1日1回、筋注で10日間※⁴</p> <p>Scenario2：可能性がある先天梅毒の推奨レジメン</p> <p>水溶性結晶 PCG 10万～15万単位/kg 体重/日。生後7日間は12時間毎、その後は8時間毎に5万単位/kg 体重/回を筋注で計10日間※³又はPCG プロカイン 5万単位/kg 体重/回を1日1回、筋注で10日間※⁴又はPCG ベンザチン 5万単位/kg 体重/回を筋注で単回投与</p> <p>Scenario3：可能性が低い先天梅毒の推奨レジメン</p> <p>PCG ベンザチン 5万単位/kg 体重/回を筋注で単回投与*</p> <p>*他アプローチとしては、フォローアップが確実にできる場合は新生児を治療しないが、早期梅毒の治療後に母親の非トレポネーマ抗体価が少なくとも1/4に減少、又は低度の潜伏梅毒（例えば、VDRL<1:2又はRPR<1:4）で安定している乳児に対しては、2～3ヵ月毎に6ヵ月間、綿密な血清学的フォローアップを実施する方法がある。</p> <p>Scenario4：可能性がほとんどない先天梅毒の推奨レジメン</p> <p>治療は必要ではない。しかし、非トレポネーマ検査が陽性の新生児は、非トレポネーマ検査が陰性に戻るまで血清学的にフォローすべきである（フォローアップの項を参照）。特にフォローアップが不確実で非トレポネーマ検査が陽性の場合、PCG ベンザチン 5万単位/kg 体重/回、筋注の単回投与を考慮してもよい。</p>

乳児及び小児における評価及び治療

推奨レジメン：水溶性結晶 PCG 20 万～30 万単位/kg 体重/日。4～6 時間毎に 5 万単位/kg 体重を静注で 10 日間^{※3}

※1：本ガイドラインにおいて、自社製品（PCG ベンザチン 240 万単位）の国内承認外の情報は記載していない。また、本ガイドラインにおいて他社製品（水溶性結晶 PCG、PCG プロカイン、PCG プロカインとプロベネシドの併用）の国内承認外の情報が含まれている。

※2：日米で小児の年齢の定義が異なる。本ガイドラインの小児における推奨レジメンは、PCG ベンザチンの国内承認の小児の用法及び用量と異なるため記載していない。

※3：ペニシリン G ナトリウムは国内未承認薬、ペニシリン G カリウムは国内承認の用法及び用量と異なる。

※4：国内未承認薬

※5：患児の各種検査の実施状況及び母親の治療状況等により、Scenario1～4 の評価・治療がある。Scenario1～4 の詳細はガイドライン原文を参照すること。

#：PCG ベンザチンの国内添付文書での妊婦に関する記載は、国内添付文書「9.5 妊婦」を参照すること。

VDRL；venereal disease research laboratory

RPR；迅速血漿レアギン試験

Workowski, K. A. et al. : MMWR Recomm Rep 2021, 70 (4) : 1-187
(<https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf> 2021/9/3 参照) より作成

注) 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を使用する際には、国内外の各種ガイドライン等、最新の情報を参考にして投与すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

世界保健機関（WHO）のガイドライン（2016年）⁶⁾（抜粋）^{※1}

推奨	推奨の強さとエビデンスの質
<p>早期梅毒（第1期、第2期、2年以内の早期潜伏梅毒）</p> <p>成人及び青年[#]（推奨1・推奨2）／妊婦^{##}（推奨3・推奨4）</p>	/
<p>推奨1／推奨3</p> <p>成人及び青年／妊婦の早期梅毒に対して、WHOのSTIガイドラインでは、PCGベンザチン 240万単位の単回筋注を無治療よりも推奨する。</p>	強い推奨、非常に質の低いエビデンス
<p>推奨2</p> <p>成人及び青年の早期梅毒に対して、WHOのSTIガイドラインでは、PCGベンザチン 240万単位の単回筋注をPCGプロカイン 120万単位の筋注を10～14日間^{※2}よりも推奨する。</p> <p>PCGベンザチン又はPCGプロカインがペニシリンアレルギーなどで使用できない場合や入手できない場合は他剤^{※3}が使用される。</p> <p>推奨4</p> <p>妊婦の早期梅毒に対して、WHOのSTIガイドラインでは、PCGベンザチン 240万単位の単回筋注をPCGプロカイン 120万単位の筋注を1日1回、10日間^{※2}よりも推奨する。</p> <p>PCGベンザチン又はPCGプロカインがペニシリンアレルギーなどで使用できない場合や入手できない場合は、エリスロマイシン（500mgを1日4回、14日間経口投与^{※4}）又は他剤^{※3}が使用される。</p> <p>備考^{※5}：エリスロマイシンは妊婦の治療にはなるが、胎盤を通過しないため、胎児の治療にはならない。そのため、出産後直ちに新生児を治療する必要がある（先天性梅毒に関する推奨9、10参照）。妊娠中の梅毒は胎児や新生児に重篤な合併症を引き起こす可能性があるため、出産前の治療に使用するためのPCGベンザチンの在庫切れは避けるべきである。</p>	条件つき推奨、非常に質の低いエビデンス
<p>後期梅毒（トレポネーマ感染のエビデンスがなく、2年以上持続する感染）</p> <p>成人及び青年[#]（推奨5・推奨6）／妊婦^{##}（推奨7・推奨8）</p>	/
<p>推奨5／推奨7</p> <p>成人及び青年／妊婦の後期梅毒又は病期不明な梅毒に対して、WHOのSTIガイドラインでは、PCGベンザチン 240万単位を週1回、3週間筋注を無治療よりも推奨する。</p> <p>備考：PCGベンザチンの連続投与の間隔は14日を超えてはならない。</p>	強い推奨、非常に質の低いエビデンス
<p>推奨6</p> <p>成人及び青年の後期梅毒又は病期不明な梅毒に対して、WHOのSTIガイドラインでは、PCGベンザチン 240万単位を週1回、3週間筋注をPCGプロカイン 120万単位の筋注^{※2}を20日間よりも推奨する。</p> <p>PCGベンザチン又はPCGプロカインがペニシリンアレルギーなどで使用できない場合や入手できない場合は、他剤^{※3}が使用される。</p> <p>備考^{※3}</p> <p>推奨8</p> <p>妊婦の後期梅毒又は病期不明な梅毒に対して、WHOのSTIガイドラインでは、PCGベンザチン 240万単位を週1回、3週間筋注をPCGプロカイン 120万単位の筋注^{※2}を20日間よりも推奨する。</p> <p>PCGベンザチン又はPCGプロカインがペニシリンアレルギーなどで使用できない場合や入手できない場合は、エリスロマイシン（500mgを1日4回、30日間経口投与^{※4}）が使用される。</p> <p>備考^{※5}：エリスロマイシンは妊婦の治療にはなるが、胎盤を通過しないため、胎児の治療にはならない。そのため、出産後直ちに新生児を治療する必要がある（先天性梅毒に関する推奨9、10参照）。妊娠中の梅毒は胎児や新生児に重篤な合併症を引き起こす可能性があるため、出産前の治療に使用するためのPCGベンザチンの在庫切れは避けるべきである。</p>	条件つき推奨、非常に質の低いエビデンス

先天梅毒	条件つき推奨、 非常に質の低い エビデンス
乳児	
<p>推奨 9</p> <p>先天梅毒が確認された乳児、又は母親が未治療の梅毒に感染している、治療が不十分な梅毒（分娩後30日以内の治療を含む）又は非ペニシリン系レジメンで治療された、臨床的には正常な乳児に対して、WHOのSTIガイドラインでは、水溶性PCG又はPCGプロカインを推奨する。</p> <p>投与量：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・水溶性PCG 10万～15万単位/kg/日を10～15日間静注^{※6} ・PCGプロカイン 5万単位/kg/日を単回で10～15日間筋注^{※2} <p>備考：経験豊富な静脈穿刺医がいる場合は、PCGプロカインの筋注の代わりに水溶性PCGを用いることが望ましい。</p> <p>推奨 10</p> <p>臨床的には正常で、母親が梅毒に感染していたが、十分な治療により再感染の徴候がみられない乳児に対して、WHOのSTIガイドラインでは、乳児の綿密なモニタリングを推奨する。</p> <p>備考：梅毒の胎児への感染リスクは、非トレポネーマ検査（RPR等）による母体の抗体価及び、母体の治療タイミング、母体の感染ステージ等、多くの因子に左右されるため、この推奨は条件つきである。治療が行われる場合は、PCGベンザチン 5万単位/kg/日を単回で筋注することが選択肢である。</p>	

※1：本ガイドラインにおいて自社製品（PCGベンザチン 240万単位、ドキシサイクリン、セフトリアキソン、アジスロマイシン）の国内承認外の情報は記載していない。また、本ガイドラインにおいて他社製品（PCGプロカイン、エリスロマイシン、水溶性PCG）の国内承認外の情報が含まれている。

※2：国内未承認薬

※3：自社製品ドキシサイクリン、セフトリアキソン、アジスロマイシンの国内承認外の情報であるため「他剤」とし、詳細は記載していない。

※4：国内承認の用法及び用量と異なる。

※5：自社製品ドキシサイクリン、セフトリアキソン、アジスロマイシンに関しては国内承認外の情報が含まれるため記載していない。

※6：ペニシリンGナトリウムは国内未承認、ペニシリンGカリウムは国内承認の用法及び用量と異なる。

#：PCGベンザチンの国内添付文書での青年の用法及び用量は、「成人及び13歳以上の小児」及び「2歳以上13歳未満の小児」が設定されている。国内添付文書の「6. 用法及び用量」を参照すること。

#：PCGベンザチンの国内添付文書での妊婦に関する記載は、国内添付文書「9.5 妊婦」を参照すること。

STI；性感染症 RPR；迅速血漿リアギン試験

WHO：“Executive summary” WHO Guidelines for the Treatment of *Treponema pallidum* (Syphilis) : WHO 2016 : 1-51 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK384904/pdf/Bookshelf_NBK384904.pdf 2021/9/3参照) より作成

注) 国内で承認された本剤の用法及び用量：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1kgあたり5万単位を単回、筋肉内に注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 本剤を使用する際には、国内外の各種ガイドライン等、最新の情報を参考にして投与すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋) 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

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。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。（「I-1. 開発の経緯」の項参照）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。」との結論に至り、以下の方針に基づき本剤の有効性及び安全性を評価した。

【成人】

- ・日本人健康成人を対象に単回投与する第I相試験（B8441001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、安全性及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及び安全性を考察する。

【小児】

- ・日本人健康成人における第I相試験（B8441001試験）の結果及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。

なお、本剤は日本人健康成人を対象とした国内第I相臨床試験以外は実施していない。

Phase	試験番号	対象	評価項目	概要
国内第I相試験	B8441001	日本人健康成人男性8例	薬物動態	非盲検第I相試験

(2) 臨床薬理試験

「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<参考>

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及び症例報告はなかった。

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（又は臨床研究）について、各文献の試験概略及び結果を以降にまとめた。

有効性を評価している文献の概略（海外のデータ）

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 ⁷⁾	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 2g TID* ¹ +PBC 500mg TID* ² 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 ⁸⁾	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 ⁹⁾	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 ¹⁰⁾	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 ¹¹⁾	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、RPR＝迅速血漿レアギン試験、TID＝1日3回

*1：アモキシシリンの承認された用法及び用量：「成人：アモキシシリン水和物として、通常1回250mg（力価）を1日3～4回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」

*2：プロベネシドの承認された用法及び用量：「痛風：プロベネシドとして、通常、成人1日0.5～2g（2～8錠）を分割経口投与し、その後維持量として1日1～2g（4～8錠）を2～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ペニシリン、パラアミノサリチル酸の血中濃度維持：プロベネシドとして、通常、成人1日1～2g（4～8錠）を4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」

注）国内で承認された本剤の用法及び用量：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1kgあたり5万単位を単回、筋肉内に注射する。

1. 早期梅毒患者を対象とした無作為化二重盲検試験（外国人データ）⁷⁾

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2g^{*1}及びプロベネシド500mg1日3回^{*2}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。

6ヵ月時点でCDC推奨治療の18%（28/157例）及び強化治療の17%（29/169例）の患者に血清学的治療失敗〔迅速血漿レアギン試験（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%）はヒト免疫不全ウイルス（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。

2. HIV感染早期梅毒患者を対象とした無作為化比較試験（外国人データ）⁸⁾

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。

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。

3. HIV感染早期梅毒患者を対象とした前向き観察研究（外国人データ）⁹⁾

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。

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%の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（ $p=0.24$ ）。

*1：アモキシシリンの承認された用法及び用量：「成人：アモキシシリン水和物として、通常1回250mg（力価）を1日3～4回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」

*2：プロベネシドの承認された用法及び用量：「痛風：プロベネシドとして、通常、成人1日0.5～2g（2～8錠）を分割経口投与し、その後維持量として1日1～2g（4～8錠）を2～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ペニシリン、パラアミノサリチル酸の血中濃度維持：プロベネシドとして、通常、成人1日1～2g（4～8錠）を4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」

注）国内で承認された本剤の用法及び用量：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1kgあたり5万単位を単回、筋肉内に注射する。

4. 妊婦梅毒患者を対象とした前向きコホート研究（外国人データ）¹⁰⁾

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した前向きコホート研究。

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 \geq 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、低体重出産又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、低体重出産又は早産の割合に差は認められなかった。

5. 妊婦梅毒患者を対象とした前向き観察研究（外国人データ）¹¹⁾

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 (感染期間不明又は感染後 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。

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。

②小児梅毒患者における有効性（外国人データ）

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 1kg 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¹²⁾。

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 1kg あたり 5 万単位単回筋注した場合と PCG プロカイン*³を体重 1kg 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*³群で 0/68 例)、両群間で有意差は認められなかった¹³⁾。

*3：国内未承認

注) 国内で承認された本剤の用法及び用量：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 1kg あたり 5 万単位を単回、筋肉内に注射する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)：9.5 妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

2) 安全性試験

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 (B8441001 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及び PCG カリウムの静注剤の添付文書、公表論文から評価した。

なお、第 I 相試験 (B8441001 試験) 中に死亡例、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。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¹⁴⁾。

「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

<参考>

①市販後における本剤の安全性 (外国人データ)

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、PSUR (Periodic Safety Update Report、調査単位期間：2019 年 6 月 1 日～2020 年 5 月 31 日) に基づきまとめた。

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、自発報告累積有害事象について、器官別大分類、報告件数が多い重篤な有害事象及び有害事象をそれぞれ表に示した。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及び人口統計学的データは不明であるため、有害事象の発現率は算出されていない。

器官別大分類では、一般・全身障害および投与部位の状態が 774 件、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た。有害事象では注射部位疼痛が 154 件、次いで製品保管過誤 129 件及びアナフィラキシー反応 108 件であり、その他の局所反応として、注射部位反応 46 件、注射部位腫脹 34 件、及び注射部位紅斑 30 件が報告されている。

海外市販後における自発報告された有害事象の器官別大分類
(2020年5月31日までの累積数)

器官別大分類 (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 (2020年7月29日) Appendix 2.2

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

海外市販後における主な自発報告された重篤な有害事象
(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

引用：Periodic Safety Update Report (2020年7月29日) Appendix 2.2
MedDRA＝ICH 国際医薬用語集

海外市販後における主な自発報告の有害事象
(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

引用：Periodic Safety Update Report (2020年7月29日) Appendix 2.2

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、器官別大分類として傷害、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重篤な有害事象は、薬剤性塞栓性皮膚症及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及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有害事象は、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、注射部位疼痛及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及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、医療機器の問題及びシリンジの問題がそれぞれ2件であった。

②PCG ベンザチン筋注剤の米国添付文書に記載されている警告及び有害事象

米国添付文書（2021年5月版）¹⁾に記載されている警告及び有害事象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、心肺停止及び死亡に至った症例が報告されている。本剤投与前に、添付文書の警告、副作用及び用法・用量の項を注意深く読むこと。

分類	有害事象
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、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、腫瘍、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 version 22.1

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

誤って本剤やその他のペニシリン製剤を血管内投与（動脈内投与や動脈近傍への投与など）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、ニコラウ症候群の診断と一致する注射部位とその周囲の壊死や腐肉の形成などが含まれる。このような重度の障害が臀部、大腿及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、(1) 注射部位の遠位及び近位の四肢における投与直後の蒼白化、斑点形成又はチアノーゼ並びにその後のブレブ形成、(2) 下肢の前部や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及び合併症は、乳幼児及び若年小児での発生が最も多い。注射部位又はその近位もしくは遠位に血行障害の徴候が認められた場合は、速やかに専門医を受診させること。

有害事象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、重篤なアナフィラキシー反応が報告されている。米国添付文書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又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及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、感受性による好ましくない反応が生じる可能性が高い。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、枯草熱又は蕁麻疹の既往歴を有する患者では、その可能性が高い。

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。

③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¹⁵⁾及び注射用ベンジルペニシリンカリウム¹⁶⁾の添
付文書に記載されている副作用は以下のとおりである。(2021年6月現在)

	ベンジルペニシリン ベンザチン水和物顆粒 (2020年9月改訂第14版)	注射用ベンジルペニシリン カリウム (2020年9月改訂第12版)
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)

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

④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薬物動態評価では、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¹⁷⁾。

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¹⁸⁾。

(5) 患者・病態別試験

「V-5. (4) 検証的試験」の項参照

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ペニシリン系抗生物質

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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 は細菌のペニシリン結合タンパク (PBP) 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⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

梅毒トレポネーマの国内外臨床分離株に対する PCG ベンザチンの抗菌活性、経年変化及び耐性化状況 (*In vitro* 抗菌活性)

梅毒トレポネーマの薬剤感受性試験は通常実施されない³⁾ことから、梅毒トレポネーマの臨床分離株に対する PCG ベンザチンの抗菌活性及びその経年変化についての国内外の報告は限定的である。なお、Sf1Ep ワタオウサギ上皮細胞培養物の存在下で7日間インキュベートした梅毒トレポネーマ (Nichols 株) に PCG を添加して、最小発育阻止濃度 (MIC) を調べた結果、0.0005 μ g/mL であったとの報告がある¹⁹⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

PCGの梅毒トレポネーマに対する最小発育阻止濃度(MIC)は $0.0005\mu\text{g/mL}$ という知見が得られているが¹⁹⁾、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 $0.018\mu\text{g/mL}$ 以上保つ必要があることが一般的に知られている^{20), 21)}。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与 (B8441001 試験)¹⁴⁾

日本人健康成人男性(21~44歳)8例に本剤240万単位を単回筋注した。全例を薬物動態解析対象としたが、全量(240万単位)が投与されていないと考えられた2例のデータは要約統計量には含めなかった。

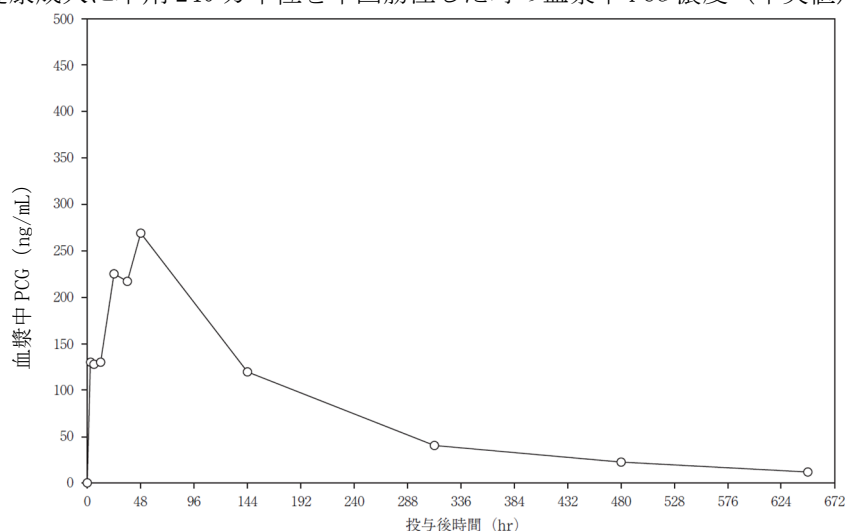
本剤を単回筋注した後、PCGは注射部位から徐々に吸収され、 T_{max} (中央値)は投与後48時間であった。 C_{max} 到達後、血漿中PCG濃度は単相性に徐々に低下し、 $t_{1/2}$ (平均値)は188.8時間であった。単回筋注後の AUC_{inf} (幾何平均値)は $50770\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$ 、 C_{max} (幾何平均値)は 259.0ng/mL ($0.259\mu\text{g/mL}$)であった。血漿中濃度が目標有効濃度($0.018\mu\text{g/mL}$)以上を維持した期間(中央値)は約23日(561時間)[範囲:18~25日(439~608時間)]であり、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。

投与量	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr) ^{a)}	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr) ^{b)}
240万単位	6例	259.0 (28)	48.00 (3.00-48.00)	50770 (11)	188.8±50.98

幾何平均値(変動係数%)

a) 中央値(範囲)、b) 算術平均値±標準偏差

健康成人に本剤240万単位を単回筋注した時の血漿中PCG濃度(中央値)推移



<参考>

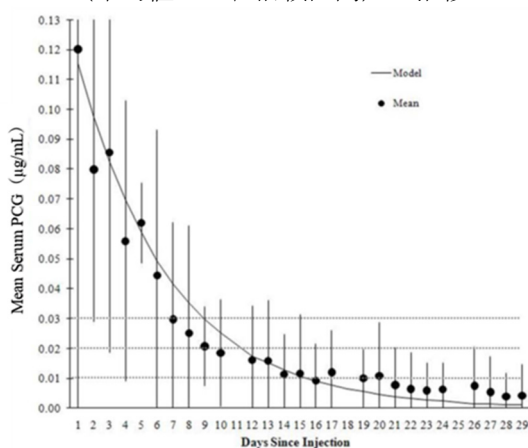
外国人を対象とした臨床試験は実施していないため、PCG ベンザチン筋注後の薬物動態を評価した論文を調査し、その結果を以下にまとめた。なお、これらの公表論文における PCG の血清中濃度は液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法で測定された 1 報²²⁾を除き、いずれも微生物学的定量法を用いて測定された。

日本人小児における本剤の薬物動態データはないが、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薬物動態にも大きな民族差はなく、外国人小児における薬物動態データを日本人小児に外挿できると考えられた。

①外国人健康成人における薬物動態 (外国人データ)²²⁾

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 (Day1) の薬物動態用採血を受け、さらに各グループに割り当てた Day29 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] の推移を図に示した。その結果、最高平均血清中 PCG 濃度 (0.119 μ g/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 μ g/mL であった (32 例)。

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%信頼区間) の推移



注) 国内で承認された本剤の用法及び用量:

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。

②外国人梅毒患者における薬物動態（外国人データ）²¹⁾

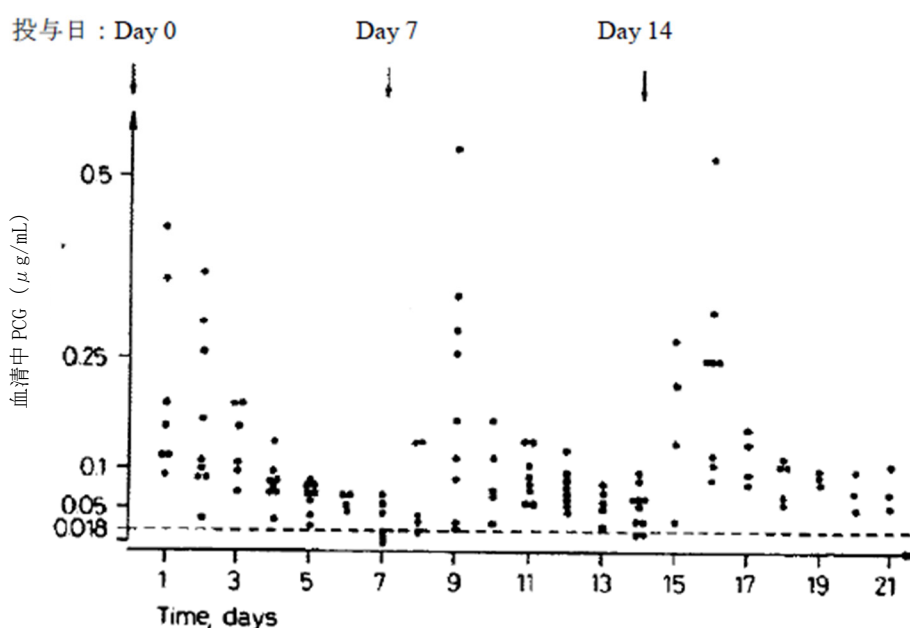
梅毒患者 12 例（第一期 5 例、第二期 4 例、早期潜伏 2 例、妊娠中の早期患者 1 例）に PCG ベンザチン 240 万単位を週 1 回・計 3 回*（投与日：Day0、Day7 及び Day14）筋注した。

初回投与後 Day6 まで全ての患者の血清中 PCG 濃度は目標有効濃度（ $0.018 \mu\text{g/mL}$ ）を超えていた。Day7 及び Day14 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、他の採血日では全ての患者で $0.018 \mu\text{g/mL}$ を超えていた。

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（ $0.018 \mu\text{g/mL}$ ）を維持していた。

*：12 例のうち、3 回投与されたのは 7 例（4 例は 2 回、1 例は 1 回投与された）。

外国人梅毒患者に PCG ベンザチン 240 万単位を週 1 回・計 3 回筋注した時の個々の血清中濃度推移



注) 国内で承認された本剤の成人及び 13 歳以上の小児：＜早期梅毒＞に対する用法及び用量：「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。」

③正期産新生児における薬物動態（外国人データ）¹⁷⁾

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%信頼区間) は、投与後 13~24 時間に最高値 1.23 $\mu\text{g/mL}$ (0.83~1.80 $\mu\text{g/mL}$) を示した。投与後 5~7 日の血清中 PCG 濃度の幾何平均値 (95%信頼区間) は 0.28 $\mu\text{g/mL}$ (0.14~0.55 $\mu\text{g/mL}$) 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 $\mu\text{g/mL}$ を超えた。

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

筋注後経過時間 (hr)	幾何平均値 (95%信頼区間) ($\mu\text{g/mL}$)	濃度範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	例数
≤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 日	0.28 (0.14-0.55)	0.14-0.99*	11

* : 1 症例は濃度範囲 < 0.025 $\mu\text{g/mL}$ により除外した

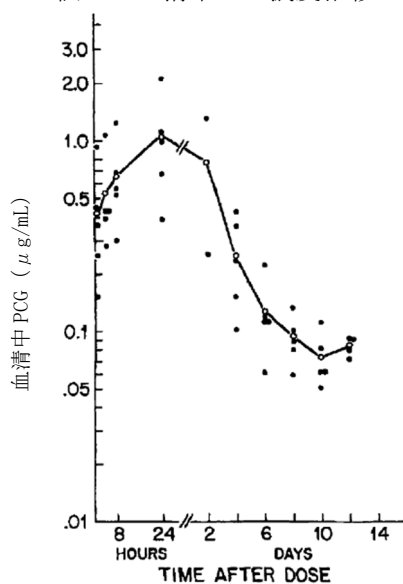
④先天梅毒が疑われる新生児における薬物動態（外国人データ）¹⁸⁾

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*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 を筋注した時の平均及び個々の血清中 PCG 濃度を図に、尿中 PCG 濃度を表に示した。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 $1.05 \mu\text{g/mL}$ （範囲 $0.38 \sim 2.1 \mu\text{g/mL}$ ）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 $0.07 \sim 0.09 \mu\text{g/mL}$ であった。投与後 1 日から 4 日までの尿中 PCG 濃度は $4.3 \sim 17.2 \mu\text{g/mL}$ で、その後徐々に低下し、投与後 12 日には $1.4 \sim 6.0 \mu\text{g/mL}$ 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 ($0.24 \mu\text{g/mL}$ 、同時期の血清中濃度は $2.1 \mu\text{g/mL}$)。

*：カルジオリピンを抗原とする方法の一つ

先天梅毒が疑われる新生児に PCG ベンザチン 5 万単位/kg を筋注した時の平均及び個々の血清中 PCG 濃度推移



先天梅毒が疑われる新生児に PCG ベンザチン 5 万単位/kg を筋注した時の尿中 PCG 濃度

投与後日数	濃度範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	新生児例数
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

⑤慢性扁桃炎小児患者における薬物動態（外国人データ）²³⁾

手術前の慢性扁桃炎小児患者 58 例（4～12 歳、体重 15kg 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 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 Day1、グループ 2 では Day10、グループ 3 では Day14、グループ 4 では Day21 に血清中及び扁桃腺中の PCG 濃度を測定した。4 万単位/kg の単回筋注後、平均血清中 PCG 濃度は Day14 まで 0.018 μ g/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、Day10 まで 0.02 μ g/mL 以上を維持した。

慢性扁桃炎小児患者に PCG ベンザチン（4 万単位/kg）を単回筋注した時の血清中 PCG 濃度

グループ	例数	PCG 濃度 測定日	PCG 濃度（ μ g/mL）		PCG 濃度 < 0.02 μ g/mL を維持した例（%）
			平均値±標準偏差	濃度範囲	
1	11	Day1	0.08±0.037	0.031-0.169	0
2	11	Day10	0.031±0.016	0.007-0.018	1 (9.1)
3	12	Day14	0.023±0.01	0.008-0.049	4 (33.3)
4	10	Day21	0.014±0.008	0-0.026	7 (70)
5	14	コントロール	0.001±0.002	0-0.006	14 (100)

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：

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。

⑥膿痂疹小児患者における薬物動態（外国人データ）²⁴⁾

膿痂疹小児患者 26 例（年齢 1.8～10.7 歳、体重 11.0kg～32.3kg）に PCG ベンザチン単剤（13 例）又は 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 27.0kg 未満のグループ（平均体重 16.8kg）は 60 万単位、27.0kg 以上のグループ（平均体重 30.8kg）は 120 万単位とした。

PCG ベンザチン単剤を単回筋注した時の血清及び尿中 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。投与後 Day10 における平均血清中 PCG 濃度はそれぞれ 0.03 μ g/mL と 0.05 μ g/mL で、0.018 μ g/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 μ g/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 μ g/mL）。

膿痂疹小児患者に PCG ベンザチンを単回筋注した時の平均血清中 PCG 濃度

用量（単位）		600,000		12,000,000	
例数		7		6	
採血時点		平均値±標準偏差 (μ g/mL)	濃度範囲 (μ g/mL)	平均値±標準偏差 (μ g/mL)	濃度範囲 (μ g/mL)
Day1	1hr	0.123±0.02	(0.06-0.17)	0.097±0.01	(0.04-0.13)
	2hr	0.14±0.003	(0.06-0.17)	0.13±0.01	(0.11-0.17)
	4hr	0.137±0.01	(0.09-0.19)	0.13±0.008	(0.10-0.16)
	24hr	0.159±0.02	(0.11-0.20)	0.15±0.008	(0.12-0.17)
Day5		0.062±0.007	(0.03-0.11)	0.09±0.01	(0.06-0.13)
Day10		0.03±0.003	(0.03-0.04)	0.05±0.01	(0.02-0.09)
Day18		0.01±0.003	(0-0.02)	0.01	(0-0.01)
Day30		0		0	

*：国内未承認

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：

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。

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法
日本人健康成人における薬物動態は、ノンコンパートメント法により算出した。

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) 消失速度定数
該当資料なし

(4) クリアランス
健康成人 6 例に本剤 240 万単位を単回筋注した時の見かけのクリアランス(変動係数)は 26.87L/hr (11%) であった¹⁴⁾。

(5) 分布容積
健康成人 6 例に本剤 240 万単位を単回筋注した時の見かけの分布容積(変動係数)は 7110L (30%) であった¹⁴⁾。

(6) その他
該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

PCG ベンザチンの溶解性は低く、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¹⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ベンジルペニシリンは広範に組織に分布する¹⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

ベンジルペニシリンのタンパク結合率は約 60%であった¹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

筋注後、ベンジルペニシリンは主に腎臓によって排泄される¹⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

小児：「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項<参考>③～⑥参照

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

米国添付文書に基づき設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。[9.1.1、11.1.1参照]

- ・事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
- ・投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- ・投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に投与開始直後は注意深く観察すること。

8.2 間質性腎炎、急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるため、本剤を使用する際には適宜腎機能検査を実施する等、患者の状態を十分に観察すること。

<解説>

8.1 本剤投与後にショック、アナフィラキシーが報告されているため、類薬の添付文書を参考に設定した。

8.2 本剤投与後に間質性腎盂炎、急性腎障害等の重篤な腎障害が報告されているため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者（ただし、本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）

[8.1 参照]

9.1.2 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者

<解説>

米国添付文書に基づき設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。 [16.5 参照]

<解説>

米国添付文書に基づき設定した。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

<解説>

米国添付文書に基づき設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

<解説>

米国添付文書に基づき設定した。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下しているため、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。 [16.5 参照]

<解説>

米国添付文書に基づき設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝血薬 ワルファリン等	出血傾向を増強するおそれがある。	抗凝血薬の血液凝固抑制作用が増強される可能性がある。
プロベネシド	血清中ペニシリン濃度を上昇させ、排泄を遅延させる。	プロベネシドがペニシリンの腎尿細管分泌を競合的に阻害することによりペニシリンの排泄速度を遅らせる。

<解説>

米国添付文書に基づき設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

[8.1 参照]

11.1.2 偽膜性大腸炎（頻度不明）

偽膜性大腸炎、クロストリジウム・ディフィシル性下痢等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.3 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)（いずれも頻度不明）

11.1.4 間質性腎炎、急性腎障害（いずれも頻度不明）

11.1.5 溶血性貧血（頻度不明）

<解説>

米国添付文書に基づき設定した。なお、本剤は日本人健康成人を対象とした国内第 I 相臨床試験 (B8441001 試験) 以外は実施していないため、頻度は不明とした。

11.1.5 溶血性貧血は、他の PCG 製剤で重大な副作用として報告された事象だが、本剤は体内で加水分解されて PCG になることから注意喚起が必要な副作用として設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	頻度不明
過敏症	皮疹（斑状丘疹状皮疹、剥脱性皮膚炎）、蕁麻疹、喉頭浮腫、発熱、血清病様反応（悪寒、発熱、浮腫、関節痛、疲はい）、アレルギー性血管炎、そう痒症、疲労、無力症、疼痛
心血管障害	低血圧、頻脈、動悸、肺高血圧症、血管拡張、血管迷走神経性反応、失神、チアノーゼ
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	低酸素症、呼吸困難、無呼吸
血液及びリンパ系障害	好酸球増加症、白血球減少症、血小板減少症、リンパ節症
精神・神経系障害	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、昏睡、ホイグネ症候群（重度の錯乱を伴う激越、幻聴と幻視、死の恐怖）、精神病、痙攣発作、耳鳴、ニューロパチー、頭痛、味覚異常
眼障害	霧視、失明
胃腸障害	悪心、嘔吐、血便、腸壊死
腎及び尿路障害	腎症、神経因性膀胱、血尿、蛋白尿、腎不全
生殖系及び乳房障害	インポテンス、持続勃起症
皮膚及び皮下組織障害	発汗
一般・全身障害及び投与部位の状態	先在疾患の増悪、ニコラウ症候群
筋骨格系及び結合組織障害	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
投与部位	疼痛、炎症、腫瘍、膿瘍、壊死、浮腫、出血、蜂巣炎、過敏反応、萎縮、斑状出血、皮膚潰瘍、潰瘍
神経血管反応	温感、血管痙攣、蒼白、皮膚変色、壊疽、四肢のしびれ感、末梢神経損傷
臨床検査	BUN 増加、クレアチニン増加、血清 GOT 増加
その他	ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応

<解説>

米国添付文書に基づき、類薬の添付文書を参考に設定した。

なお、本剤は日本人健康成人を対象とした国内第 I 相臨床試験（B8441001 試験）以外には実施していないため、頻度は不明とした。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

神経筋易刺激性亢進又は痙攣発作を惹起するおそれがある。

<解説>

米国添付文書に基づき設定した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

- 14.1.1 投与前に目視で粒子状物質及び色調の変化がないか確認すること。溶液に粒子状物質や変色があった場合は使用しないこと。
- 14.1.2 本剤は深部筋肉内投与のみに使用し、隣接した部位も含め静脈内（他の静注液内に混注する場合も含む）、動脈内及び神経近傍への投与は行わないこと。これらの部位への投与により永続的な神経障害があらわれるおそれがある。また、静脈内投与による心肺停止及び死亡が報告されている。
- 14.1.3 本剤は臀部の上外側四分円（背側臀部）内又は中臀筋部の上部に深部筋肉内投与すること。前外側大腿への本剤の繰り返し投与による大腿四頭筋の線維化や萎縮が報告されているため前外側大腿への投与は推奨しない。新生児、幼児又は小児への投与は大腿中央の外側面が望ましい。また、繰り返し投与する場合は注射部位を変更すること。
- 14.1.4 本剤は粘性が高いため、240万単位には18ゲージ、60万単位には21ゲージの注射針を用い、針が詰まらないよう、ゆっくりと一定速度で注射すること。
- 14.1.5 注射針を刺入したとき、激痛やしびれ等を訴えたり、血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

<解説>

米国添付文書に基づき設定した。

- 14.1.1 「XⅢ-2. (1) ステルイズの調製方法」の項参照
- 14.1.4 「XⅢ-2. (3) 注射針の嵌合試験」の項参照
- 14.1.5 他の筋注剤の添付文書を参考に設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

1) マウス及びラットを用いた単回筋肉内及び腹腔内投与毒性試験²⁵⁾

アルビノマウス又はラット (Charles River COBS Strain) に PCG ベンザチン 5010mg/kg (雌雄各 5 例/群) を単回筋肉内又は腹腔内投与し、14 日間の観察を行った。その結果、PCG ベンザチンの半数致死量 (LD₅₀) はラット及びマウスの筋肉内投与で 5010mg/kg 超、腹腔内投与でそれぞれ 5010 及び約 5010mg/kg であった。

ラット及びマウスを用いた単回筋肉内及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

LD₅₀ : 半数致死量

2) イヌを用いた単回筋肉内投与毒性試験²⁵⁾

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) 50mg/kg を単回筋肉内投与し、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。

(2) 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。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

長期間投与の試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

マウス、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では、受胎能及び胎児に対する影響はみられていない¹⁾。

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギを用いた単回筋肉内投与毒性試験 (GTR-02464 試験)²⁶⁾

Bicillin* (PCG ベンザチン) を滅菌蒸留水で 125mg/mL に希釈し、ウサギに筋肉内投与後 2、24 及び 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。

2) ウサギを用いた単回筋肉内投与毒性試験 (GTR-05218 試験)²⁶⁾

雌雄 New Zealand ウサギ (体重 2~3kg) に Bicillin* (PCG ベンザチン)、Bicillin* の溶媒及び滅菌水の各 1mL を仙棘筋内投与後 24、48 及び 96 時間に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。

3) ウサギを用いた単回筋肉内投与毒性試験 (GTR-05292 試験)²⁶⁾

ウサギに Bicillin* (PCG ベンザチン)、Bicillin* の溶媒及び滅菌水の各 1mL を仙棘筋内投与後 24、48 及び 96 時間に局所刺激性を評価した。投与後 24 及び 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。

* : Bicillin® L-A : 米国で販売されている PCG ベンザチン製剤

(7) その他の特殊毒性

PCG ベンザチン注射剤に含まれる添加物のうち、レシチン、ポビドン及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。

1) レシチンの安全性

PCG ベンザチン注射剤は、4mL (1 日最大使用量) あたりレシチンを 21.24mg (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²⁷⁾、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、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²⁸⁾。

2) ポビドンの安全性

PCG ベンザチン注射剤は、4mL (1 日最大使用量) あたりポビドンを 23.4mg (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。

ポビドンの毒性試験

①微生物を用いる復帰突然変異試験

細菌を用いた復帰突然変異試験においてポビドン K30 は 5mg/plate までの濃度又は 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²⁹⁾。また、ポビドンは最高 10000 μ g/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³⁰⁾。

②マウスリンフォーマ TK 試験及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+/-及び Balb/c 3T3) を用いた *in vitro* のマウスリンフォーマ TK 試験及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 1~100mg/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又は形質転換作用を示さなかった³¹⁾。

また、マウス細胞 (lymphoma L5178Y、TK+/-BUDR 及び Balb/3T3) を用いた *in vitro* のマウスリンフォーマ TK 試験及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% 及び 10% の濃度範囲で、無処理細胞と比較して突然変異又は形質転換作用を示さなかった³²⁾。

③げっ歯類を用いる優性致死試験

雄マウスを用いた優性致死試験において、ポビドン K30 は 3160mg/kg (10mL/kg) の腹腔内投与によっても、受胎、着床数、生存胎児数又は優性致死突然変異頻度への影響はみられなかった²⁹⁾。

④ *In vivo* 小核試験

チャイニーズハムスター（雌雄各 5 例／群）にポビドン K30 を 3160mg/kg の用量で腹腔内投与した。投与後 4、22 及び 46 時間にコルセミドを注射し、注射 2 時間後に骨髓塗抹標本を作製した。1 例あたり 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²⁹⁾。

⑤ 生殖発生毒性試験

人工授精（妊娠 0 日）させた Russian Chbb : HM ウサギ（各群雌 11～12 例）に生理食塩水に溶解した PVP K12（平均分子量 10000 : 0、50、250、1250mg/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。対照群は無処置又は生理食塩液を同様に投与した。50 又は 250mg/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。1250mg/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²⁹⁾。

⑥ 局所刺激性試験

Sprague-Dawley ラット（雌 9 例／群）にポビドン K12、K17、K30 又は K90 を 200 μ g 又は 2000 μ g の用量で単回又は 5 日間連日注射（容量 12 μ L）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 及び 45 日に各群 3 例の投与部位（左後肢の深指屈筋）並びにリンパ節（膝窩及び腸骨）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 及び 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 24 例中 6 例、投与終了後 14 日に 24 例中 5 例及び投与終了後 45 日に 24 例中 2 例に認められた²⁹⁾。

⑦ 溶血性試験 (*in vitro*)

ポビドン 12PF (Pyrogen Free) 溶液 (0.5～5.0%w/v) において赤血球の約 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³³⁾。

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、4mL (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 26.04mg 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 (112mg) に基づくクエン酸ナトリウムの負荷量 98.3mg の 26%に相当し、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。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ステルイズ水性懸濁筋注 60 万単位シリンジ、ステルイズ水性懸濁筋注 240 万単位シリンジ
処方箋医薬品^{注)}

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

有効成分：日局 ベンジルペニシリンベンザチン水和物

2. 有効期間

有効期間：3 年

(「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 包装状態での貯法

貯 法：2-8℃

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

6. 同一成分・同効薬

同一成分：バイシリン[®]G 顆粒 40 万単位

同 効 薬：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

7. 国際誕生年月日

1952 年 6 月 27 日 (米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ステルイズ水性懸濁 筋注 60 万単位 シリンジ	2021 年 9 月 27 日	30300AMX00438	薬価基準未収載	
ステルイズ水性懸濁 筋注 240 万単位 シリンジ	2021 年 9 月 27 日	30300AMX00439	薬価基準未収載	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

薬価基準未収載

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ステルイズ水性 懸濁筋注60万単位 シリンジ	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載
ステルイズ水性 懸濁筋注240万単位 シリンジ	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載

14. 保険給付上の注意

薬価基準未収載

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Bicillin® L-A USPI. Available (<http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=691> 2021/9/3 参照)
- 2) García-Estrada C, Martín JF, *Comprehensive Biotechnology* 3rd Ed. Elsevier. 2019 ; 283-96.
- 3) 平成 28 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 5 回薬剤耐性菌制御のための教育セミナー資料集 (http://yakutai.dept.med.gunma-u.ac.jp/project/5th_KyouikuSeminar.pdf 2021/9/3 参照)
- 4) Clement ME, et al. : *JAMA*. 2014 ; 312 (18) : 1905-17 (PMID : 25387188)
- 5) Workowski KA, et al. : *MMWR Recomm Rep*. 2021 ; 70 (4) : 1-187 (PMID : 34292926) (<https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf> 2021/9/3 参照)
- 6) WHO : “Executive summary” WHO Guidelines for the Treatment of *Treponema pallidum* (Syphilis) : WHO 2016 ; 1-51 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK384904/pdf/Bookshelf_NBK384904.pdf 2021/9/3 参照)
- 7) Rolfs RT, et al. : *N Engl J Med*. 1997 ; 337 (5) : 307-14 (承認時評価資料) (PMID : 9235493)
- 8) Andrade R, et al. : *Clin Infect Dis*. 2017 ; 64 (6) : 759-64 (承認時評価資料) (PMID : 28200045)
- 9) Yang CJ, et al. : *PLoS One*. 2014 ; 9 (10) : e109667 (承認時評価資料) (PMID : 25286091)
- 10) Watson-Jones D, et al. : *J Infect Dis*. 2002 ; 186 (7) : 948-57 (承認時評価資料) (PMID : 12232835)
- 11) Alexander JM, et al. : *Obstet Gynecol*. 1999 ; 93 (1) : 5-8 (承認時評価資料) (PMID : 9916946)
- 12) Radcliffe M, et al. : *S Afr Med J*. 1997 ; 87 (1) : 62-5 (承認時評価資料) (PMID : 9063317)
- 13) Paryani SG, et al. : *J Pediatr* 1994 ; 125 (3) : 471-5 (承認時評価資料) (PMID : 8071762)
- 14) 社内資料：日本人健康成人における薬物動態 (承認時評価資料) [2021 年 9 月承認 CTD2.5.3.1.1]
- 15) 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) 添付文書 (2020 年 9 月改訂第 14 版) (一財) 日本医薬情報センターiyakuSearch 医療用医薬品添付文書情報より引用
- 16) 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) 添付文書 (2020 年 9 月改訂第 12 版) (一財) 日本医薬情報センターiyakuSearch 医療用医薬品添付文書情報より引用
- 17) Klein JO, et al. : *J Pediatr*. 1973 ; 82 (6) : 1065-8 (PMID : 4702905)
- 18) Kaplan JM, et al. : *J Pediatr*. 1973 ; 82 (6) : 1069-72
- 19) Norris SJ, et al. : *Antimicrob Agents Chemother*. 1988 ; 32 (1) : 68-74 (PMID : 2964810)
- 20) Thomas EW : *J Am Med Assoc*. 1956 ; 162 (17) : 1536-9 (PMID : 24544166)
- 21) Hagdrup HK, et al. : *Chemotherapy*. 1986 ; 32 (2) : 99-101 (PMID : 3698728)
- 22) Broderick MP, et al. : *PLoS One*. 2011 ; 6 (10) : e25308 (PMID : 21991307)
- 23) Peloso UC, et al. : *Pediatr Infect Dis J*. 2003 ; 22 (12) : 1075-8 (PMID : 14688568)
- 24) Ginsburg CM, et al. : *Pediatrics*. 1982 ; 69 (4) : 452-4 (PMID : 7041073)
- 25) 社内資料：単回投与毒性試験 [2021 年 9 月承認 CTD2.6.6.2]
- 26) 社内資料：局所刺激性試験 [2021 年 9 月承認 CTD2.6.6.7]
- 27) FDA inactive ingredient database (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm?event=BasicSearch.page> 2021/9/3 参照)
- 28) Fiume Z, : *Int J Toxicol*. 2001 ; 20 Suppl 1 : 21-45 (PMID : 11358109)

- 29) Robinson BV, et al. : Lewis Publishers. 1990 ; 121-45, 151-77, 179-202
- 30) Zeiger E, et al. : Environ Mutagen. 1987, 9 Suppl 9 : 1-109 (PMID : 3552650)
- 31) Kessler FK, et al. : J Environ Pathol Toxicol. 1980 ; 4 (2-3) : 327-35 (PMID : 7462908)
- 32) INCHEM, International Program on Chemical Safety (IPCS) POLYVINYLPIRROLIDONE (PVP)
Explanation (<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v15je08.htm> 2021/9/3 参照)
- 33) Brown S, et al. : J Parenter Sci Technol. 1989 ; 43 (3) : 117-20 (PMID : 2732851)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2021年8月現在、米国、オーストラリア、カナダ、ニュージーランド、台湾で、梅毒の適応で承認されている。

外国における発売状況（2021年8月時点）

国名	米国
会社名	Pfizer Inc.
販売名	Bicillin® L-A
承認年月日	1952年6月27日
剤形及び含量	60万単位、120万単位、240万単位
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> ・感受性連鎖球菌による上気道の軽度～中等度の感染症 ・性感染症-梅毒、いちご腫、ベジエル及びピンタ ・リウマチ熱及び舞踏病に対する予防投与 ・リウマチ性心疾患や急性糸球体腎炎の再発予防投与
用法及び用量	<p>連鎖球菌（A群）上気道感染（咽頭炎など） 成人：120万単位を単回注射 年長小児患者：90万単位を単回注射 乳幼児及び体重60ポンド未満の小児患者：30万～60万単位を単回注射</p> <p>梅毒 第1期、第2期及び潜伏期の梅毒：240万単位を単回注射 後期梅毒（第3期梅毒及び神経梅毒）：240万単位を7日に1回、計3回注射</p> <p>先天性梅毒： 2歳未満：5万単位/kg 2～12歳：成人の投与スケジュールに基づいて用量を調整</p> <p>いちご腫、ベジエル及びピンタ：120万単位を単回注射</p> <p>予防投与ーリウマチ熱及び糸球体腎炎： 急性発作後、120万単位を1ヵ月に1回又は60万単位を2週間ごとに本剤を投与する。</p>

本邦における「4. 効能又は効果」、「6. 用法及び用量」は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【4. 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）

【6. 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1kgあたり5万単位を単回、筋肉内に注射する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国の添付文書）及びオーストラリアの分類とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	A (2021年1月)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

A: Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of child-bearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年5月)	<p>Pregnancy</p> <p>Teratogenic effects Pregnancy Reproduction studies performed in the mouse, rat, and rabbit have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to penicillin G. Human experience with the penicillins during pregnancy has not shown any positive evidence of adverse effects on the fetus. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women showing conclusively that harmful effects of these drugs on the fetus can be excluded. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.</p> <p>Nursing Mothers</p> <p>Soluble penicillin G is excreted in breast milk. Caution should be exercised when penicillin G benzathine is administered to a nursing woman.</p>

(2) 小児に関する海外情報

本邦における【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

「9.7 小児等」の項は設定されておらず、米国の添付文書とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.7 小児等

設定されていない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年5月)	Pediatric Use (See INDICATIONS AND USAGE and DOSAGE AND ADMINISTRATION sections.)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

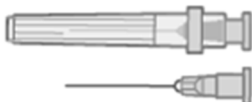
2. その他の関連資料

(1) ステルイズの調製方法

- 目視で粒子状物質及び色調の変化がないかを確認し、溶液に粒子状物質や変色があった場合は使用しないでください。
- 懸濁薬液が充填されたプレフィルドシリンジであり、希釈は不要です。
- 薬液を他のシリンジ等に移し替えて使用することはできません。

① 注射針を用意します。

本剤に注射針は添付されておりません。
患者の体格を勘案し、適切な注射針を用意してください。



② トレーから製剤を取り出します。

製剤のシリンジ胴体(バレル部)を持って取り出します。



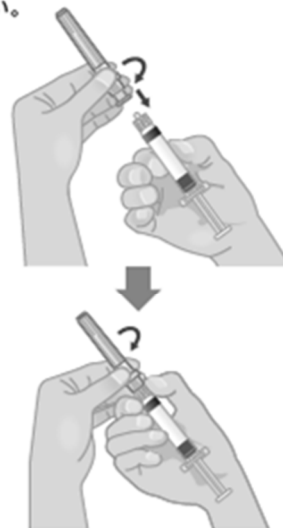
③ シリンジキャップをはずします。

シリンジキャップをゆっくり時計と反対回りに回しながらシリンジ先端からはずします。
(シリンジキャップをはずす際に、薬液が漏れないように注意してください。)



④ 注射針をシリンジに取り付けます。

シリンジの溝に沿って、使用する注射針を時計回りに回しながら、取り付けます。
取り付ける際は、シリンジ先端に触れないように注意してください。



⑤ 投与前に注射針とシリンジの接合部からの液漏れがないことを確認します。



注) 14. 適応上の注意 (抜粋)

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与前に目視で粒子状物質及び色調の変化がないか確認すること。溶液に粒子状物質や変色があった場合は使用しないこと。

(2) 小児用量の調製方法

2歳未満の小児への投与は、60万単位シリンジを使用します。
 体重に応じた必要投与量から不要な薬液の重量(薬液廃棄重量)
 を換算します。
 シリンジから薬液を少しずつ押し出し、押し出した薬液の重量
 (薬液廃棄重量)を秤で測定してください。

〈用法及び用量〉

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1kgあたり5万単位を単回、
 筋肉内に注射してください。



60万単位シリンジを用いた2歳未満患者での体重と必要投与量及び薬液廃棄重量の目安

体重 (kg)	必要投与量 (万単位)	薬液廃棄重量の目安 (mg)
3	15	900
4	20	800
5	25	700
6	30	600
7	35	500
8	40	400
9	45	300
10	50	200
11	55	100
12	60	必要なし (60万単位シリンジ全量投与)

注) 国内で承認された本剤の用法及び用量：

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1kgあたり5万単位を単回、筋肉内に注射する。

(3) 注射針の嵌合試験

ベンジルペニシリンベンザチン水和物 (240 万単位/シリンジ・60 万単位/シリンジ) と注射針 (表参照) の嵌合試験を実施し、適合することを確認した。

試験方法

1. シリンジを試験機のスタンドにセットした後、注射針を取り付けた。60 万単位シリンジの場合は 21 ゲージの針を、240 万単位シリンジの場合は 18 ゲージの針をそれぞれ使用した。
2. 試験機を作動させ、プランジャーが動き始めるのに必要な力 (初動抵抗) 及びプランジャーが動き始めた後シリンジの内容物を排出する間に用いられる力 (摺動抵抗) の最大値を抵抗力測定器により測定した。
3. スタンドからシリンジ及び注射針を取り外した。
4. 以上の工程を 1 ロットあたり 10 サンプルで繰り返し行った。

使用機器

Zwick/Roell Glide Force Tester 又は Chatillon Digital Force Gauge (Model DFS-050)
Chatillon Tension/Compression Tester (Model TCD-200)
コンピュータ (Hyper Terminal®)

表：本試験で使用した注射針

構成	製品	投与量	注射針ゲージ (長さ)	サプライヤー (注射針部品番号)	シリンジ サイズ	シリンジ部 番号
A	ベンジルペニシリン ベンザチン水和物 60 万単位/シリンジ	1mL	21G (1 インチ)	ニプロ (AH+2125-1M)	3mL	H002000541
B	ベンジルペニシリン ベンザチン水和物 240 万単位/シリンジ	4mL	18G (1.5 インチ)	ニプロ (AH+1838-1M)	5mL	H002000540
C	ベンジルペニシリン ベンザチン水和物 240 万単位/シリンジ	4mL	18G (1.5 インチ)	テルモ (NN1838R)	5mL	H002000540
D	ベンジルペニシリン ベンザチン水和物 60 万単位/シリンジ	1mL	21G (1 インチ)	テルモ (NN2125R)	3mL	H002000541

注) 14. 適用上の注意 (抜粋)

14.1 薬剤投与時の注意

- 14.1.4 本剤は粘性が高いため、240 万単位には 18 ゲージ、60 万単位には 21 ゲージの注射針を用い、針が詰まらないよう、ゆっくりと一定速度で注射すること。

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

