

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|-------------------------|--|---|
| 要望者 (該当するものにチェックする。) | <input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本感染症教育研究会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;) | |
| 優先順位 | 位 (全 要望中) | |
| 要望する医薬品 | 成分名 (一般名) | penicillin G benzathine |
| | 販売名 | |
| | 会社名 | |
| | 国内関連学会 | 日本感染症学会 (選定理由) 感染症診療に携わる医師が加盟する中心の学会であり、我が国の感染症診療を方向付けるべき学会である。 |
| | 未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。) | <input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 |
| 要望内容 | 効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。) | 神経梅毒を除いた、第1期、第2期、早期潜伏性梅毒、後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒の治療。 |
| | 用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。) | ○第1期、第2期、早期潜伏性梅毒：240万単位1回、筋肉注射。 ○後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒：240万単位を週に1回、計3回、筋肉注射。 |
| | 備考 (該当する場合はチェックする。) | <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 |

| | |
|---|---|
| <p>□ 「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p> | <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>梅毒は通常性行為によって感染し、第1期、第2期、第3期 (晩期梅毒)、神経梅毒へと進行する。</p> <p>未治療のうち3分の1が晩期梅毒となり、皮膚粘膜や筋骨格系を侵し、内臓を破壊し、大動脈炎や大動脈瘤を起こす。</p> <p>また症候性の神経梅毒を発症するとさまざまな神経症状を引き起こし (脊髄癆による失調性歩行・異常感覚や感覚低下・膀胱障害・インポテンス、髄膜炎症状による頭痛・悪心・嘔吐・脳神経病変・痙攣・精神状態の異常、脳実質障害による人格や行動、知性、知覚、言語の変容など)、上記のいずれの項目にも該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>梅毒の治療において、penicillin G benzathine は欧米などで幅広く承認されている抗菌薬であり、70年近く耐性菌の出現なしに使用され続けている古典的な抗菌薬である。</p> <p>梅毒殺効果のためには、<i>Treponema pallidum</i> (梅毒の原因菌) の最小発育阻止濃度 (MIC) を超える濃度が最低でも1週間持続することが必要ということが分かっているが、ペニシリン自体は第2次世界大戦後より梅毒に対して使われ始め、その劇的な有効性から、評価に値する比較試験があまりされてこなかった歴史があり、現行の投与量や投与期間について、実際は動物実験や基礎データおよびこれまでの臨床経験に基づいて決められているという側面がある。し</p> |
|---|---|

| | |
|----|---|
| | <p>かし penicillin G benzathine は 1 回の投与で適切な血中濃度が少なくとも 2 週間は持続するため経口薬のように吸収率やコンプライアンスの心配を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などから、これからも梅毒の第 1 選択薬として利用されるべき抗菌薬であることは疑問の余地がない。</p> |
| 備考 | |

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

| | | | |
|--|--|--|---|
| <p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p> | <input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州 | | |
| | <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> | | |
| | | <p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</p> | |
| | 米国 | 販売名（企業名） | Bicillin L-A (King Pharmaceuticals) |
| | | 効能・効果 | 性感染症：梅毒、イチゴ腫、ベジエル・非性病性梅毒、ピンタ |
| | | 用法・用量 | 第 1 期、第 2 期、潜伏梅毒－1 回 240 万単位筋注 晩期（第 3 期、神経梅毒）－1 回 240 万単位筋注を週に 1 回、計 3 回 |
| | 備考 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 静注や他薬剤との混合は禁止。静注によって心肺停止や死亡の報告あり。 ・ 重篤で致死的な過敏症（アナフィラキシー）がペニシリンアレルギーの患者で起こることがある。投与前には過去にペニシリンやセフェム系抗菌薬で過敏症を起こしたことがあるか、あるいは他にアレルギーがないか確認が必要。 | |
| 英国 | 販売名（企業名） | 承認なし | |
| | 効能・効果 | | |
| | 用法・用量 | | |

| | | |
|----|----------|--|
| | 備考 | |
| 独国 | 販売名（企業名） | Tardocillin (INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH) Pendysin (mibe GmbH Arzneimittel) |
| | 効能・効果 | ①早期梅毒（第1期、第2期、早期潜伏性梅毒）、髄液所見なし ②感染1年以上経過した梅毒（後期潜伏性梅毒、心血管梅毒、後期良性梅毒）で神経梅毒を除く |
| | 用法・用量 | 用法：筋肉注射 用量： ①後天性梅毒（第1期、第2期、感染成立1年以内の早期潜伏性梅毒）は240万単位。120万単位ずつ異なる2箇所に注射する。 ②1年以上経過、または経過期間が不明な梅毒の場合は、240万単位を週に1回、計3回注射する |
| | 備考 | Tardocillin も Pendysin も同様の記載内容であった。 |
| 仏国 | 販売名（企業名） | Extencilline (Sanofi-Aventis France) |
| | 効能・効果 | ①リウマチ熱の予防 ②梅毒とイチゴ腫の治療 |
| | 用法・用量 | ①リウマチ熱予防 成人：1日1回240万単位 筋注を15日間 ②梅毒とイチゴ腫の治療 1日1回240万単位 筋注を8日間 |
| | 備考 | 筋注のみ。静注は禁止。 ・アレルギー症状が重篤な場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 ・重篤で致死的なアナフィラキシー症状の出現は稀であった。 ・ペニシリン系抗菌薬にアレルギーがある場合、5~10%の割合でセファロsporin系にも交差反応でアレルギーを示す場合がある。セファロsporin系抗 |

| | | | |
|--|----|----------|---|
| | | | <p>菌薬にアレルギーのある場合、ペニシリンの投与は避ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・腎機能が悪い場合にはクレアチニンクリアランスに応じて投与量を調節する。 ・動物実験において催奇形性は証明されていない。ヒトにおいても知られていない。 |
| | 加国 | 販売名（企業名） | Bicillin L-A (Pfizer Canada Inc.) |
| | | 効能・効果 | <p>本剤は通常、ペニシリンGに感受性のある、長時間低濃度で血中濃度を維持する本剤での治療が可能な病原微生物による感染症に適応となる。以下の感染症に適応となる。</p> <p>①連鎖球菌感染症（A群、菌血症は除く）</p> <p>軽度から中等症の上気道感染症（例：咽頭炎など）</p> <p>②梅毒、イチゴ腫、ベジエル（非性病性梅毒）、ピンタ</p> <p>③医学的に必要される予防投与</p> <p>リウマチ熱・chorea：再燃予防に本剤が効果があることが証明されている。リウマチ性心疾患や糸球体腎炎の再燃予防にも使用されている。</p> |
| | | 用法・用量 | <p>本剤は筋注のみである。動脈内や神経の付近に投与したり、静脈内投与もしくは点滴内へ混注して経静脈的に投与したりしてはならない。</p> <p>①A群溶連菌：上気道感染症（例；咽頭炎）</p> <p>成人：120万単位単回投与</p> <p>②梅毒</p> <p>第1期、第2期、早期潜伏期：240万単位（1回のみ）</p> <p>後期潜伏期、第3期（神経梅毒を除く）：240万単位を週に1回、計3回</p> <p>HIV感染も合併している場合は長期の</p> |

| | | |
|----|----------|--|
| | | <p>治療が必要となり、頻回、長期の経過観察を要する。</p> <p>イチゴ腫、ベジエル（非性病性梅毒）、ピンタ：120万単位単回投与</p> <p>④予防投与：リウマチ熱、糸球体腎炎急性期に続いて120万単位を月に1回、もしくは60万単位を2週間ごとに投与。</p> |
| | 備考 | |
| 豪州 | 販売名（企業名） | BICILLIN L-A 2.3 mL (Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd) |
| | 効能・効果 | <p>本剤はペニシリンGに感受性のある、長時間低濃度で血中濃度を維持する本剤での治療が可能な病原微生物による感染症に適応となる。以下の感染症が適応となる。</p> <p>①連鎖球菌感染症（A群、菌血症は除く）</p> <p>軽度から中等症の上気道感染症（例：咽頭炎など）</p> <p>②梅毒、イチゴ腫、ベジエル（非性病性梅毒）、ピンタ</p> <p>③医学的に必要される予防投与</p> <p>リウマチ熱・chorea：再燃予防に本剤が効果があることが証明されている。リウマチ性心疾患や糸球体腎炎の再燃予防にも使用されている。</p> |
| | 用法・用量 | <p>①A群溶連菌：上気道感染症（例；咽頭炎）</p> <p>900 mg（120万単位）単回投与</p> <p>②梅毒</p> <p>第1期、第2期、早期潜伏期：1.8 g（240万単位）（1回のみ）</p> <p>後期潜伏期、第3期（神経梅毒を含む）：1.8 gを週に1回、計3回</p> <p>イチゴ腫、ベジエル（非性病性梅毒）、ピンタ：900 mg（120万単位）単回投与</p> <p>③予防投与：リウマチ熱、糸球体腎炎急性期に続いて900 mg（120万単位）</p> |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | を月に1回、もしくは450 mg (60万単位)を2週間ごとに投与。 |
| | | 備考 | |
| 欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての みを、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を 記載する。) | <input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 | | |
| | [欧米等6か国での標準的使用内容] | | |
| | | 欧米各国での標準的使用内容(要望内容に関連する箇所 に下線) | |
| | 米国 | ガイドライ ン名 | |
| | | 効能・効果 (または効 能・効果に 関連のある 記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (または用 法・用量に 関連のある 記載箇所) | |
| | | ガイドライ ンの根拠論 文 | |
| | | 備考 | |
| | 英国 | ガイドライ ン名 | United Kingdom National Guidelines on the Management of Syphilis 2008 (文献1) |
| | | 効能・効果 (または効 能・効果に 関連のある 記載箇所) | 潜在性梅毒(Ⅲ, B) 早期梅毒(Ⅰ, B) 後期潜在性梅毒(Ⅲ, B) 妊娠中の早期梅毒(Ⅱ, B) |
| 用法・用量 (または用 法・用量に 関連のある 記載箇所) | | 潜在性梅毒、早期梅毒、第1, 2期の妊婦 の早期梅毒 240万単位 筋注1回 後期潜在性梅毒 240万単位 筋注 週1回を合計3回 第3期の妊婦の早期梅毒 240万単位 筋注 週1回を合計2回 | |
| ガイドライ | | 1) Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, et | |

| | | | |
|--|----|-------------------------------|---|
| | | ンの根拠論文 | al. For the Syphilis and HIV Study Group. A randomised trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 1997;337:307-14. (文献 2) 2) Riedner G, Ruzizoka M, Todd J, et al. Single dose Azithromycin versus penicillin G Benzathine for the treatment of early syphilis. N Engl J Med. 2004;353:1236-44. (文献 3) |
| | | 備考 | |
| | 独国 | ガイドライン名 | |
| | | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | |
| | | ガイドラインの根拠論文 | |
| | | 備考 | |
| | | 備考 | |
| | 仏国 | ガイドライン名 | |
| | | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | |

| | | | |
|--|----|-------------------------------|--|
| | | ガイドラインの根拠論文 | |
| | | 備考 | |
| | 加国 | ガイドライン名 | |
| | | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | |
| | | ガイドラインの根拠論文 | |
| | | 備考 | |
| | | | |
| | 豪州 | ガイドライン名 | |
| | | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | |
| | | ガイドラインの根拠論文 | |
| | | 備考 | |
| | | | |

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 米国国立衛生研究所(National Institute of Health, NIH)の U.S. National Library of Medicine の文献データベース Pub Med (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) を用いて検索した(1949-2011年)。

1. "syphilis"[MeSH] AND "treatment(therapy)"[MeSH] AND "benzathine"[MeSH]

Limits : Randomized Controlled Trial, Humans

Result 12

2. "syphilis"[MeSH] AND "benzathine"[MeSH]

Limits : Meta-Analysis, Humans

Result 2

3. "syphilis"[MeSH] AND "benzathine"[MeSH]

Limits : Review, Humans

Result 54

4. "syphilis"[MeSH] AND "benzathine"[MeSH] AND "safety"[MeSH]

Result 6

2) 上記の複数の報告のうち、欧米のガイドライン（米国疾病対策センター（CDC）の Sexually transmitted diseases (STD) treatment guidelines 2010 や、世界保健機構 WHO の Sexually transmitted infection (STI) management guidelines 2004 など）を見ると以下のような記載がある。

梅毒に対するペニシリンの有効性は、Randomized controlled clinical trial の概念が生まれる前から臨床経験を通して確立されている。よって現在の梅毒の治療法は、ほとんどが有識者の意見や 50 年もの臨床経験に基づいている。

(Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2010. Morb Mort Wkly Rep. 2010; Vol. 59 / No. RR-12.) (文献 4)

1950-60 年代に梅毒に対してペニシリンによる臨床試験が行われた。個々の試験では有効であることが示されている。しかし、比較試験ではなく、ペニシリンの種類や投与量、投与方法、投与期間などが統一されていない。

penicillin G benzathine が長時間作用型のペニシリンであり、コンプライアンスなどの点から梅毒の治療に用いることが望ましいという旨の記載がある。

(Idsoe O, Guthe T, Willcox RR. Penicillin in the treatment of syphilis. The experience of three decades. Bull WHO 1972; 47 Suppl: 1-68.) (文献 5)

以上より、現代の臨床試験の概念に当てはめると、有効性や安全性を示す無作為化比較試験のような臨床試験はない。また、多くの文献は入手することが困難である。50年という年月の中で多くの臨床的経験から、欧米ではガイドラインに収載され、常識的に治療に用いられている。

<海外における臨床試験等>

上述のように penicillin G benzathine における無作為化比較試験はない。

<日本における臨床試験等>

上述のように検索した結果、日本における臨床試験はなかった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Bai ZG, Yang KH, Liu YL, et al. Azithromycin vs. benzathine penicillin G for early syphilis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J STD AIDS*. 2008;19:217-221. (文献 6)

本文献は、早期梅毒に対するアジスロマイシンと penicillin G benzathine の効果と安全性について比較したメタ・アナリシスである。4つの研究、476人が解析された。血清での治癒は、アジスロマイシンで239人中227人となり治癒率95%、penicillin G benzathine で237人中199人となり治癒率84%となつて、アジスロマイシンのほうが統計学的有意に治癒率が高かつた (Pooled OR 1.37, 95% CI 1.05-1.77)。ただし、第1期梅毒に限定すると治癒率に統計学的有意差を認めなかつた (OR 0.68, 95% CI 0.29-1.61)。

2) Blank LJ, Rompalo AM, Erbeding EJ, et al. Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature. *Sex Transm Infect*. 2011;87:9e16.

(文献 7)

HIV感染者の梅毒治療に対する治療についてのシステマティックレビューである。23本の論文が採用されている。240万単位の penicillin G benzathine での治療失敗率は6.9% (95% CI 2.6%-14.4%)-22.4% (95% CI 11.7-14.4%)であつた。また、後期潜伏性梅毒に対する720万単位の penicillin G benzathine での治療失敗率は19.4% (95% CI 11.9%-28.9%)-31.1% (22.3%-44.9%)であつた。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Lukehart SA. Chapter 169. Syphilis. In: Longo D, Fauci AS, Kasper D, et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th edition. New York: McGraw-Hill Medical; 2011. p. 1380-1388. (文献 8) より抜粋

梅毒のどの病期においてもペニシリン G が第 1 選択薬である。penicillin G benzathine は初期梅毒の治療に最も広く使われており、初期梅毒の 95% に有効である（治療失敗例は、不適切な投与や期限が過ぎた薬剤の使用、再感染によるものである）。240 万単位の単回投与が推奨される。また、妊娠中の梅毒患者と新生児梅毒においては唯一推奨される薬物である。

他に有効な抗菌薬としてはテトラサイクリン系、エリスロマイシン、およびセファロスポリン系薬があるが、アミノグリコシド系や spectinomycin は大量であれば効果があるが、サルファ剤やキノロン系は有効でない。アジスロマイシンは *T. pallidum* に対して有効な経口薬としてかなり有望であるが、近年ではマクロライド耐性を起こす遺伝子の変異によって治療の失敗が報告されてきている。また内服薬は数週間毎日内服しなければならないため、コンプライアンスの問題、治療不良の問題がある。したがって、コンプライアンスが確実でない患者やペニシリンアレルギーの妊婦では脱感作を行ってペニシリンで治療することが推奨されている。

推奨される梅毒の治療指針

| 梅毒の病期 | ペニシリンアレルギーのない患者 | ペニシリンアレルギーの患者 |
|--------------------------------|---|---|
| 第 1 期、第 2 期 または初期潜伏期 | 脳脊髄液が正常あるいは未検査の場合：penicillin G benzathine (240 万単位の単回筋注投与) 脳脊髄液が異常：神経梅毒として治療 | 脳脊髄液が正常あるいは未検査：テトラサイクリン (500 mg 1 日 4 回経口) またはドキシサイクリン (100 mg 1 日 2 回) を計 2 週間 脳脊髄液が異常：神経梅毒として治療 |
| 晩期潜伏期（感染期不明の潜伏期）、心血管梅毒、良性第 3 期 | 脳脊髄液が正常あるいは未検査の場合：penicillin G benzathine (240 万単位 週 1 回筋注を 3 週間投与) 脳脊髄液が異常：神経梅毒として治療 | HIV 感染者で脳脊髄液が正常な患者： テトラサイクリン (500 mg 1 日 4 回経口) またはドキシサイクリン (100 mg 1 日 2 回経口) を 4 週間 HIV 未感染で脳脊髄液が正常な場合： コンプライアンスが確実でない場合は脱感作して |

| | | |
|-------------------|---|-------------------|
| | | ペニシリンで治療。 |
| | | 脳脊髄液が異常：神経梅毒として治療 |
| 神経梅毒（無症候性あるいは症候性） | 水溶性ペニシリン G(1800~2400 万単位/日を 4 時間ごとに 300~400 万単位ずつ静注あるいは持続静注で投与)を 10~14 日間 または 水溶性 procaine penicillin G (2400 万単位/日 筋注) 加えて 経口プロベネシド(500mg 1 日 4 回)を 10~14 日間 | 脱感作してペニシリンで治療 |
| 妊娠中の梅毒 | 病期による | 脱感作してペニシリンで治療 |

2) Preston SL, Drusano GL. Antimicrobial therapy. Ultimate reference. [homepage on the Internet] Penicillins [Cited 2011 Sep 11]

Available from: <http://www.antimicrobe.org/d24.asp#tab2> (文献 9) より抜粋

Treponema pallidum は低濃度のペニシリン G で死滅するが、病原体の増殖が非常に遅いため長時間の服用が必要である。penicillin G benzathine は筋注で投与できるペニシリン製剤であり、吸収時間が長く血中濃度が長く維持できる（低い血中濃度が 3~4 週間持続する）。梅毒のように最小発育阻止濃度 MIC が低い菌の治療などにおいて、少ない投与回数で長時間、MIC を超える濃度を維持できるため、経口薬のようにコンプライアンスの心配をする必要もほとんどなく、梅毒の治療全般において有効な治療薬である。ペニシリンの梅毒に対する有効性は 60 年間たっても衰えていない。*T. pallidum* においてペニシリン耐性は報告されていない。

3) Tramont EC. Chapter 238. *Treponema pallidum* (Syphilis). Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th edition. Volume 2. New York: Elsevier; 2010. p. 3035-3053. (文献 10) より抜粋

梅毒の治療においてペニシリンの効果はよく確立されてはいるが、この古い治療法に、実際は的確な投与量と適切な治療期間を定めるための前向きなコントロールスタディは存在しない。従って、現在提示されている推奨は古いデータ

に基づいて補正や限られた経験による検討を加えて出来上がったものである。

米国疾病対策センターCDCが推奨している penicillin G benzathine の筋注療法はペニシリンの薬物動態から得られた推測や、動物実験における *Treponema pallidum* における薬物の効果、観察的な臨床データなどに基づいて得られたもので、大部分の患者には十分な効果を発揮する。実験においては、ペニシリンの濃度が 18~24 時間で抑制濃度以下に低下すると、*T. pallidum* が再増殖すること、ペニシリンの濃度が 0.03 $\mu\text{g/ml}$ 以上であることが *T. pallidum* の殺効果に必要であること、早期梅毒では少なくとも効果的なペニシリンの濃度が少なくとも 7 日間は持続することが必要であると判明している。従って、十分な血中濃度を感染部位において、少なくとも 8 日以上は保てるような治療法が望ましい。そこで、コンプライアンスの心配の少ない penicillin G benzathine が最適な抗菌薬である。

一方で、*T. pallidum* は潰瘍性病変しかない患者や先天性梅毒でない患者においても脳脊髄液から検出されることがあり、これは *T. pallidum* の菌血症が中枢神経に浸潤しやすいことを表している。従って、神経梅毒の治療や、第 1 期・第 2 期の梅毒であっても最大 40% が中枢神経浸潤を起こすことを考慮すると、初めから確実に中枢神経の *T. pallidum* を治療しなければならない。しかし penicillin G benzathine の中枢神経の濃度は治療域としては十分ではなく、治療失敗も数多く報告されている。その一方で未治療の梅毒の少なくとも 3 分の 2 が自然軽快し、晩期梅毒に進展しないことがわかっている。また penicillin G benzathine を使用して 50 年以上経つが、比較的低容量でのペニシリンでも治療できる例が増えている事実もある。そのため、penicillin G benzathine による治療は、低濃度であっても少なくとも 14 日間は血中濃度が持続しほとんどの患者では十分な治療となる。従って毎日抗菌薬の服用が必要という患者のコンプライアンスを心配する必要がない。

梅毒に感染している妊婦では、非妊婦と同じ治療内容を、病期に従って受けるべきである。ペニシリンアレルギーがある場合は、胎児の治療に有効な治療法がペニシリン以外では確立されていないため、選択肢が難しくなるため、ペニシリンの脱感作が推奨される。エリスロマイシンやアジスロマイシンは効果があるものの、耐性菌が増えており、治療不良例の報告が何例もある。ウサギを用いた実験や限られたヒトでの経験ではセフトリアキソンが有効であったという報告があるが、HIV 同時感染の場合には競合する結果が出ている。テトラサイクリンやドキシサイクリン、クロラムフェニコールでは母親と胎児に副作用の恐れがあり使用は勧められない。

<日本における教科書等>

penicillin G benzathine が日本にないため、経口ペニシリンなどでの代用治療法が提示されている。ただしそれらの治療法は適切なコントロールスタディが行

われたわけではなく、エビデンスが確立されたものではない。

1) 今村顕史. 梅毒. In: 杉本恒明, 矢崎義雄, 編者. 内科学. 第9版. 東京: 朝倉書店; 2007. p. 329-330. (文献 11) より抜粋

「ペニシリンが治療の第1選択薬である。我が国においては経口ペニシリンの4~8週間投与がすすめられている。神経梅毒に対してはベンジルペニシリンカリウム（ペニシリンGカリウム）を2週間点滴静注する。」

2) 北原光夫. 梅毒. In: 金澤一郎, 北原光夫, 山口徹, 小俣政男, 編者. 内科学. 第1版. 東京: 医学書院; 2006. p. 467-469. (文献 12) より抜粋

「ペニシリンが特効薬である。日本には penicillin G benzathine がないので、ベンジルペニシリン（ペニシリンGカリウム）を投与しなければならない。ペニシリンアレルギー症例には代替薬を用いる。

| | | | | |
|---------|-------------------|---------|------|------------------|
| 1期・2期梅毒 | ペニシリンGカリウム | 60万単位/日 | 筋注 | 8日間 |
| 3期・4期梅毒 | ペニシリンGカリウム | 60万単位/日 | 筋注 | 15日間 |
| 神経梅毒 | 200万~400万単位/4時間ごと | 静注 | 10日間 | (1200~2400万単位/日) |

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 米国疾病対策センターCDC, Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010.

全世界で幅広く参考にされているCDCの2010年の性行為感染症の治療ガイドライン(文献4)である。梅毒に対するペニシリンの有効性は、無作為比較試験が導入される前である50年以上前から使用され、十分に確認されている。

○第1期、第2期梅毒、早期潜伏性梅毒には、penicillin G benzathine を240万単位1回、筋肉注射が第1選択である。

○後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒には、penicillin G benzathine 240万単位を週に1回、計3回、筋肉注射が第1選択である。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本性感染症学会. 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2011. 日本性感染症学会誌. 2011; 22 Suppl: 2-5. (文献 13)

「梅毒の治療には、殺菌的に働き、耐性の報告もないペニシリンを、第一に選択すべきである。経口合成ペニシリン剤（アモキシシリンまたはアンピシリン 1回 500 mg 1日3回など）を内服させる。」との記載があるが、論拠となる論文はなく、世界的な標準約である penicillin G benzathine の筋肉注射が発売されていない日本の現状を反映している。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 該当なし

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 神経梅毒を除いた、第1期、第2期、早期潜伏性梅毒、後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒、先天梅毒の第1選択薬である。ただし、神経梅毒については髄液への移行性を考慮し、2週間のペニシリン G 静注が標準治療である。その他の梅毒についても、臨床的な治療効果は過去の歴史から十分に証明されており、penicillin G benzathine 筋肉注射は、世界標準薬として十分確立されている。

<要望用法・用量について>

1) 第1期、第2期、早期潜伏性梅毒については、penicillin G benzathine を 240 万単位 1回、筋肉注射。歴史的にこの用法用量で十分に効果が証明されており、副作用も少なく、ガイドライン等で推奨される世界標準の用法用量である。

2) 後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒については、240 万単位を週に 1回、計 3回。歴史的にこの用法用量で十分に効果が証明されており、副作用も少なく、ガイドライン等で推奨される世界標準の用法用量である。

<臨床的位置づけについて>

penicillin G benzathine は世界的に最も標準的に使用される梅毒治療薬である。本邦では penicillin G benzathine が使用できないため、やむをえず入院での点滴や治療効果の低い経口でのペニシリン系抗菌薬治療を用いている。penicillin G benzathine が本邦で採用された場合には、神経梅毒を除いた、第1期、第2期、早期潜伏性梅毒、後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒、先天梅毒においては、最も標準的な第1選択薬になる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 市販後副作用報告

5. 備考

| |
|--|
| |
|--|

6. 参考文献一覧

1. Kingston M, French P, Goh B, Goold P, Higgins S, Sukthankar A, et al. UK National Guidelines on the Management of Syphilis 2008. *Int J STD AIDS*. 2008;19:729-40.
2. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, et al. For the Syphilis and HIV Study Group. A randomised trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1997;337:307-14.
3. Riedner G, Ruzizoka M, Todd J, et al. Single dose Azithromycin versus penicillin G Benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med*. 2004;353:1236-44.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2010. *Morb Mort Wkly Rep*. 2010; Vol. 59 / No. RR-12.
5. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR. Penicillin in the treatment of syphilis. The experience of three decades. *Bull WHO* 1972; 47 Suppl: 1-68.
6. Bai ZG, Yang KH, Liu YL, et al. Azithromycin vs. benzathine penicillin G for early syphilis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J STD AIDS*. 2008;19:217-221.
7. Blank LJ, Rompalo AM, Erbeding EJ, et al. Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature. *Sex Transm Infect*. 2011;87:9e16.
8. Lukehart SA. Chapter 169. Syphilis. In: Longo D, Fauci AS, Kasper D, et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th edition. New York: McGraw-Hill Medical; 2011. p. 1380-1388.
9. Preston SL, Drusano GL. Antimicrobial therapy. Ultimate reference. [homepage on the Internet] Penicillins [Cited 2011 Sep 11]. Available from: <http://www.antimicrobe.org/d24.asp#tab2>
10. Tramont EC. Chapter 238. *Treponema pallidum* (Syphilis). Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th edition. Volume 2. New York: Elsevier; 2010. p. 3035-3053.
11. 今村顕史. 梅毒. In: 杉本恒明, 矢崎義雄, 編者. *内科学*. 第9版. 東京: 朝倉書店; 2007. p. 329-330.
12. 北原光夫. 梅毒. In: 金澤一郎, 北原光夫, 山口徹, 小俣政男, 編者. *内科学*. 第1版. 東京: 医学書院; 2006. p. 467-469.
13. 日本性感染症学会. 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2011. *日本性感染症学会誌*. 2011; 22 Suppl: 2-5. Available from: http://jssti.umin.jp/pdf/guideline2008_new/01.pdf

