

審議結果報告書

平成 30 年 6 月 1 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] スピラマイシン錠150万単位「サノフィ」
[一 般 名] スピラマイシン
[申 請 者 名] サノフィ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 10 月 5 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 5 月 23 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。

この訂正による審査結果の変更はない。

記

該当箇所	訂正前	訂正後
29 頁、35 行	胎児発育不全、低出生体重児、胎児発育全等	胎児発育不全、低出生体重児、 胎児 発育全等

(取り消し線部削除)

以上

審査報告書

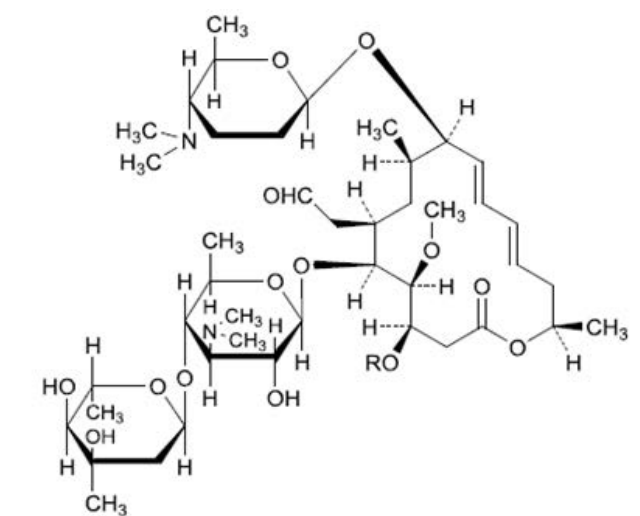
平成 30 年 5 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] スピラマイシン錠 150 万単位「サノフィ」
[一 般 名] スピラマイシン
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 10 月 5 日
[剤形・含量] 1 錠中にスピラマイシン 150 万国単位を含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



スピラマイシン I ※ : R = H

スピラマイシン II ※ : R = COCH₃

スピラマイシン III ※ : R = COCH₂CH₃

※スピラマイシンは、スピラマイシン I、II 及び III をそれぞれ 80.0%以上、5.0%以下及び 10.0%以下（乾燥物換算）含有する混合物である。

分子式：

スピラマイシン I : C₄₃H₇₄N₂O₁₄、スピラマイシン II : C₄₅H₇₆N₂O₁₅、スピラマイシン III : C₄₆H₇₈N₂O₁₅

分子量：

スピラマイシン I : 843.05、スピラマイシン II : 885.09、スピラマイシン III : 899.12

化学名：

(日本名)

スピラマイシンⅠ：

(3R,4S,5S,6R,8R,9R,10E,12E,15R)-5-[2,6-ジデオキシ-3-C-メチル- α -L-ribo-
ヘキソピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-ジデオキシ-3-ジメチルアミノ- β -D-グルコピラノシルオキシ]-9-
(2,3,4,6-テトラデオキシ-4-ジメチルアミノ- β -D-erythro-ヘキソピラノシルオキシ)-6-ホルミルメチル-
3-ヒドロキシ-4-メトキシ-8-メチルヘキサデカ-10,12-ジエン-15-オリド

スピラマイシンⅡ：

(3R,4S,5S,6R,8R,9R,10E,12E,15R)-3-アセトキシ-5-[2,6-ジデオキシ-3-C-メチル- α -L-ribo-
ヘキソピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-ジデオキシ-3-ジメチルアミノ- β -D-グルコピラノシルオキシ]-9-
(2,3,4,6-テトラデオキシ-4-ジメチルアミノ- β -D-erythro-ヘキソピラノシルオキシ)-6-ホルミルメチル-
4-メトキシ-8-メチルヘキサデカ-10,12-ジエン-15-オリド

スピラマイシンⅢ：

(3R,4S,5S,6R,8R,9R,10E,12E,15R)-5-[2,6-ジデオキシ-3-C-メチル- α -L-ribo-
ヘキソピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-ジデオキシ-3-ジメチルアミノ- β -D-グルコピラノシルオキシ]-9-
(2,3,4,6-テトラデオキシ-4-ジメチルアミノ- β -D-erythro-ヘキソピラノシルオキシ)-6-ホルミルメチル-
4-メトキシ-8-メチル-3-プロパノイルオキシヘキサデカ-10,12-ジエン-15-オリド

(英 名)

Spiramycin I:

(3R,4S,5S,6R,8R,9R,10E,12E,15R)-5-[2,6-Dideoxy-3-C-methyl- α -L-ribo-
hexopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-dideoxy-3-dimethylamino- β -D-glucopyranosyloxy]-9-
(2,3,4,6-tetradeoxy-4-dimethylamino- β -D-erythro-hexopyranosyloxy)-6-formylmethyl-3-
hydroxy-4-methoxy-8-methylhexadeca-10,12-dien-15-olide

Spiramycin II:

(3R,4S,5S,6R,8R,9R,10E,12E,15R)-3-Acetoxy-5-[2,6-dideoxy-3-C-methyl- α -L-ribo-
hexopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-dideoxy-3-dimethylamino- β -D-glucopyranosyloxy]-9-
(2,3,4,6-tetradeoxy-4-dimethylamino- β -D-erythro-hexopyranosyloxy)-6-formylmethyl-4-
methoxy-8-methylhexadeca-10,12-dien-15-olide

Spiramycin III:

(3R,4S,5S,6R,8R,9R,10E,12E,15R)-5-[2,6-Dideoxy-3-C-methyl- α -L-ribo-
hexopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-dideoxy-3-dimethylamino- β -D-glucopyranosyloxy]-9-
(2,3,4,6-tetradeoxy-4-dimethylamino- β -D-erythro-hexopyranosyloxy)-6-formylmethyl-4-
methoxy-8-methyl-3-propanoyloxyhexadeca-10,12-dien-15-olide

〔特記事項〕 希少疾病用医薬品（指定番号：（28 薬）第 396 号、平成 28 年 12 月 21 日付け薬生薬
審発第 1221 第 1 号）

〔審査担当部〕 新薬審査第四部

〔審査結果〕

別紙のとおり、提出された資料から、スピラマイシン錠 150 万単位「サノフィ」の先天性トキソプラズマ症の発症抑制効果は期待でき、期待されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

〔効能又は効果〕

先天性トキソプラズマ症の発症抑制

〔用法及び用量〕

通常、妊婦には 1 回 2 錠（スピラマイシンとして 300 万国際単位）を 1 日 3 回経口投与する。

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 30 年 3 月 14 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] スピラマイシン錠 150 万単位「サノフィ」
[一 般 名] スピラマイシン
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 10 月 5 日
[剤形・含量] 1 錠中にスピラマイシン 150 万国単位を含有するフィルムコーティング錠
[申請時の効能・効果] 胎児における先天性トキソプラズマ症の発症抑制
[申請時の用法・用量] 通常、妊婦には 1 回 2 錠（スピラマイシンとして 300 万国単位）を 1 日 3 回経口投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	18
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	23
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	27
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	32
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	32

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

トキソプラズマ症は、細胞内寄生原虫であるトキソプラズマ (*Toxoplasma gondii*) を病原体とする感染症であり、トキソプラズマに汚染された食物、水、土壌等からヒトに経口感染する¹⁾。免疫機能が正常な成人や小児がトキソプラズマに初感染すると、大多数は無症状又は軽度の臨床症状で経過後に生涯に亘り保虫者となる。日本人妊婦を対象とした調査でトキソプラズマ抗体陽性の割合は約 10%であり、また、妊娠中のトキソプラズマ初感染と推定されたのは 0.25%と報告されている (Clin Vaccine Immunol 2012; 19: 365-7)。妊婦がトキソプラズマに初感染した場合、トキソプラズマが胎盤を介して胎児に感染し、児が先天性トキソプラズマ症を発症する可能性がある。胎児への感染割合は妊娠後期ほど高いが、先天性トキソプラズマ症の重症度は妊娠初期の感染ほど高いとされ (Lancet 1999 ;353:1829-33)、胎児にトキソプラズマが感染した場合、流死産や児に重大な臨床症状 (水頭症、網脈絡膜炎による視力障害、脳内石灰化、精神運動機能障害等) が認められることがある [トキソプラズマ妊娠管理マニュアル, 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) 成育疾患克服等総合研究事業 母子感染に対する母子保健体制構築と医療技術開発のための研究 (平成 28 年度～30 年度) ; 2017]。

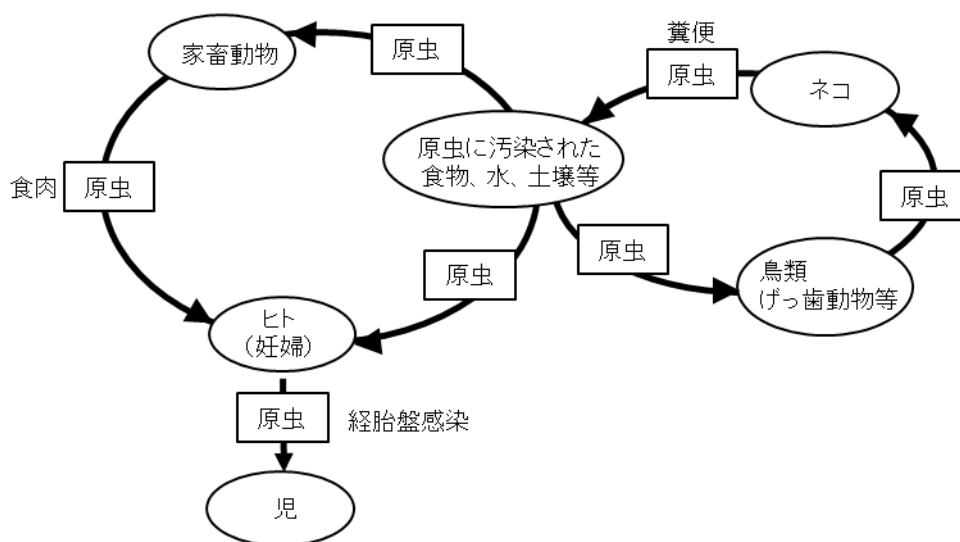


図 1 トキソプラズマの感染経路

スピラマイシン (本薬) は、1951 年に Rhône-Poulenc Research Laboratories にて見出された抗トキソプラズマ活性を有する 16 員環マクロライド骨格を有する化合物である。本薬は、フランスで 1955 年に細菌感染症に対する効能・効果で承認され、さらに 1983 年に「妊婦のトキソプラズマ症」の効能が取得されて以降、70 以上の国又は地域で承認されている (2016 年 10 月時点)。妊娠中にトキソプラズマに初感染した妊婦に本薬を投与すると、児への経胎盤感染の割合が低下すること (N Engl J Med 1974; 290: 1110-6) 等が報告されており、海外では成書等においてトキソプラズマに初感染した妊婦に対する本薬

¹⁾ トキソプラズマは、タキゾイト、シスト、オーシストとして宿主内に存在する。トキソプラズマ (シスト又はオーシスト) に汚染された食物、水、土等を介して、中間宿主 (ヒト、ブタ、ネズミ等) 又は終宿主 (ネコ科動物) に感染する。終宿主の体内では、有性生殖により増殖し、オーシストとして糞便中に排泄される。中間宿主では、タキゾイト (栄養型) として無性生殖により活発に増殖する。また、中間宿主の中枢神経系や筋肉内で、緩虫体を含む組織シストとして存在する [トキソプラズマ妊娠管理マニュアル, 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) 成育疾患克服等総合研究事業 母子感染に対する母子保健体制構築と医療技術開発のための研究 (平成 28 年度～30 年度) ; 2017]。

の投与が推奨されている（Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 6th ed. Elsevier Saunders; 2006: 947-1091 等）。本邦では、トキソプラズマ症に関する適応で承認されている薬剤はないが、診療ガイドラインにおいては、妊娠中のトキソプラズマの初感染が強く疑われる場合には、本薬の誘導体であるスピラマイシン酢酸エステル²⁾の投与が推奨されている（産婦人科診療ガイドライン産科編 2017 日本産科婦人科学会; 2017. p.345-9 等）。

このような状況を踏まえ、公益社団法人日本産科婦人科学会より、「妊婦のトキソプラズマ感染症」に対する本薬の開発要望が提出され、厚生労働省の第 21 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、「医療上の必要性が高い」と評価され、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成 26 年 11 月 10 日付け医政研発 1110 第 2 号及び薬食審査発 1110 第 2 号）により、申請者に対して本剤の開発要請がなされた。

申請者は、国内第 I 相試験を実施し、日本人と外国人での本薬の薬物動態プロファイルに臨床的に意味のある差はないことが確認されたとして、国内外の診療ガイドライン、成書、海外における本薬の市販後安全性情報等を用いて、本剤の製造販売承認申請を行った。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬は、主たる成分であるスピラマイシン I（3-ヒドロキシ体）の他、スピラマイシン II（3-アセトキシ体）及びスピラマイシン III（3-プロパノイルオキシ体）を含む混合物である。

2.1.1 特性

原薬は白色～微黄色の粉末であり、性状、溶解性、融点、旋光度、比表面積及び粉末 X 線回折について検討されている。

スピラマイシン I 及び III の化学構造は、赤外吸収スペクトル、質量スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-、¹³C-NMR）及び元素分析により確認されている。スピラマイシン II の化学構造を支持するスペクトルデータは提出されていないが、原薬中の成分が欧州薬局方のモノグラフに記載されているスピラマイシン II の液体クロマトグラムの相対保持時間と一致することが確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬の製造方法は、MF（MF 登録番号 228MF10080）に登録されているとおりであり、既承認製剤の原薬の製造中間体と同一である。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（呈色反応、液体クロマトグラフィー）、吸光度、旋光度、pH、成分含量比（液体クロマトグラフィー）、純度試験〔類縁物質（液体クロマトグラフィー）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、乾燥減量、強熱残分及び定量法〔微生物学的方法（XXXXXXXXXX）〕が設定されている。

²⁾ スピラマイシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌及び梅毒トレポネーマによる皮膚感染症、呼吸器感染症等に対して本邦で製造販売承認されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は、表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25±2℃	60±5%RH	低密度ポリエチレン製袋に入れ、更に低密度ポリエチレン／アルミニウム製の三層袋に入れる（二重）	24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40±2℃	75±5%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は長期保存試験及び加速試験成績に基づき、低密度ポリエチレン製袋による一次包装、及び遮光性を有する低密度ポリエチレン／アルミニウム製の三層袋による二次包装を行い、これをファイバードラムに入れ、室温で保存するとき、24 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中にスピラマイシン 1.5 MIU を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、部分アルファ化デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメローズナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸及び[REDACTED]が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、投入、乾式混合、湿式混合、造粒、乾燥、冷却、整粒、最終混合、打錠、フィルムコーティング、包装、表示、保管及び試験からなる工程により製造される。なお、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]工程が重要工程とされ、いずれも工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（呈色反応、液体クロマトグラフィー）、純度試験〔類縁物質（液体クロマトグラフィー）〕、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（紫外可視吸光度測定法）及び定量法〔微生物学的方法（[REDACTED]）〕が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25±2℃	60±5%RH	ブリスター包装（ポリ塩化ビニルフィルム／アルミニウム箔）	36 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40±2℃	75±5%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、安定性データに基づき、ブリスター包装（ポリ塩化ビニル／アルミニウム箔）で包装し、紙箱に入れて室温保存するとき、36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請において、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験に関する資料が提出された³⁾。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 抗トキソプラズマ活性

3.1.1.1 HeLa 細胞における抗トキソプラズマ活性 (参考 CTD 4.2.1.1-1)

ヒト子宮頸癌由来 HeLa 細胞をトキソプラズマに 2 時間曝露させた後、本薬存在下 (5~200 µg/mL) 又は非存在下で 2~9 日間培養し、細胞外トキソプラズマ数減少係数 (本薬非存在下のトキソプラズマ数/本薬存在下のトキソプラズマ数) 及びトキソプラズマ感染細胞数減少係数 (本薬非存在下の感染細胞の割合/本薬存在下の感染細胞の割合) を指標に、本薬のトキソプラズマ増殖抑制作用が検討された。結果は、表 3 のとおりであり、本薬は細胞内外においてトキソプラズマ増殖抑制作用を有することが示唆された。

表 3 細胞外トキソプラズマ数減少係数及びトキソプラズマ感染細胞数減少係数

試験 ^{a)}	培養 時間 (日)	細胞外トキソプラズマ数減少係数						トキソプラズマ感染細胞数減少係数					
		本薬濃度 (μg/mL)											
		5	10	20	50	100	200	5	10	20	50	100	200
1	2			3.8	3.2	2.9	1.7			1.2	1.7	1.9	2.1
	3			1	0.9	0.9	0.6			0.9	2.6	1.4	1.5
	4			75	84	112	212			1.7	1.7	1.5	2.1
	7			1,100	894	1,009	791			9.4	9.1	15.2	7.6
	9			512	332	300	769			29.4	15.6	25.0	26.3
2	2	1	1	1	1			1.1	—	2.7	—		
	3	1.7	1.6	1.2	2.9			0.5	0.7	—	1.6		
	4	1.6	2	2.1	2.7			3.3	0.7	5.8	2.9		
	7	63	114	79	140			5.8	—	—	—		
	9	77	224	404	295			—	—	—	—		
3	2	0.5	0.6	1.4	2.3	3.5		1.4	2.0	2.0	2.3	3.1	
	3	0.9	1.1	1.8	1.1	1.4		1.1	1.3	7.8	3.9	4.8	
	4	4	12	15	20	23		1.9	1.1	1.1	1.5	1.7	
	7	199	201	285	298	181		6.1	7.2	5.7	10.1	27.3	
	9	589	1,325	662	1,767	4,417		10.8	15.4	37.0	35.7	43.5	

—: 本薬存在下で感染細胞未検出

a) 試験 1、2 及び 3 では、それぞれ 0.16×10^6 個、 0.07×10^6 個及び 0.20×10^6 個のトキソプラズマが接種された。

3.1.1.2 アフリカミドリザル腎臓由来細胞における抗トキソプラズマ活性 (参考 CTD 4.2.1.1-2)

アフリカミドリザル腎臓由来細胞をトキソプラズマに 2 時間曝露させた後、本薬存在下 (1~100 µg/mL) 又は非存在下で 2~9 日間培養し、トキソプラズマ感染細胞数減少係数 (本薬非存在下の感染細胞の割合/本薬存在下の感染細胞の割合) を指標に、本薬のトキソプラズマ増殖抑制作用が検討された。結果は表 4 のとおりであり、本薬はトキソプラズマ増殖抑制作用を有することが示唆された。

³⁾ 公表文献は、PubMed 及び Google 検索エンジン及び以下の検索語を用いて検索され (2017 年 3 月まで)、目的とする試験成績又は情報が適切に記載されている文献が選択された。検索語として、効力を裏付ける試験は「Spiramycin」、「Macrolide」及び「Toxoplasma」、並びに副次的薬理試験は、「Spiramycin」及び「Immune/immune leukocyte」が用いられた。

表 4 トキソプラズマ感染細胞数減少係数

試験 ^{a)}	培養時間 (日)	本薬濃度 (μg/mL)						
		1	2	5	10	20	50	100
1	3			2.8	4.2	3.6	—	—
	6			144	—	—	—	—
	7			85	85	—		
2	2	1		1.1	0.9	0.9	2.3	
	3	1.4		1.4	7.6	3.9	5.9	
	4	2.4		3.4	10	4.6	—	
	7	63.1			—	252	—	
	9	—						
3	2	11.2		3.7	7.4	7.4	33.5	
	3	0.5		0.8	4	—	6.7	
	4	6.2		—	—	—	—	
	7	1.4		—	—	—	—	
	9	2.4		—	—	—	—	
4	2	0.8	0.6	1.2	3.5			
	3	1.4	2.4	3	4.8			
	4	1.6	13	6.2	11.1			
	7	1.6	7.8	—	—			
	9	2	1.6	—	—			
5	3	1	—	—	—			
	4	0.3	1.2	—	1.2			
	7	4.9	—	—	—			
	9	1.6	3.7	—	—			

—：本薬存在下で感染細胞未検出

a) 試験 1、2、3、4 及び 5 では、それぞれ 0.028×10^6 個、 0.12×10^6 個、 0.018×10^6 個、 0.017×10^6 個及び 0.031×10^6 個のトキソプラズマが接種された。

3.1.1.3 ヒト胎児肺線維芽細胞における抗トキソプラズマ活性（参考 CTD 4.3-16⁴⁾）

ヒト胎児肺線維芽細胞をトキソプラズマ RH 株のタキゾイトに 4 時間曝露させた後、本薬存在下 (0.001～100 μg/mL) 又は非存在下で 72 時間培養し、ELISA 法により細胞内トキソプラズマ量が測定された。その結果、本薬は 1～100 μg/mL の範囲で、細胞中のトキソプラズマ量を濃度依存的に減少させた。

3.1.1.4 ヒト線維芽細胞における抗トキソプラズマ活性の時間依存性（参考 CTD 4.3-44⁵⁾）

トキソプラズマ RH 株を感染させたヒト線維芽細胞を、本薬 (0.001～10 μg/mL) 又はアジスロマイシン (0.001～10 μg/mL) 存在下で 1、2 及び 4 日間培養し、ウラシルの ³H 標識体⁶⁾ の取込みを指標に、本薬のトキソプラズマ増殖抑制作用が検討された。その結果、本薬で、処理時間依存的かつ濃度依存的なトキソプラズマ増殖抑制作用が認められた。4 日間培養後における本薬及びアジスロマイシンの IC₅₀ はそれぞれ 0.04 及び 0.012 μg/mL であった。

3.1.1.5 ヒト胎盤栄養芽細胞由来細胞における抗トキソプラズマ活性及びサイトカインに対する影響（参考 CTD 4.3-21⁷⁾）

ヒト胎盤栄養芽細胞由来の妊娠性絨毛癌細胞をトキソプラズマ RH 株のタキゾイトに 24 時間曝露させた後、本薬又はアジスロマイシン (いずれも 50、100、200 及び 400 μg/mL) 存在下若しくは非存在下で 24 時間培養し、感染細胞の割合及び感染細胞当たりの原虫数を指標に、本薬のトキソプラズマ増殖抑制作用が検討された。その結果、本薬は濃度依存的に感染細胞の割合及び感染細胞当たりの原虫数を

⁴⁾ Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 303-7

⁵⁾ Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 31-7

⁶⁾ ウラシルは、トキソプラズマに取り込まれる一方、宿主細胞には取り込まれないことから、トキソプラズマの増殖の指標として用いられている (Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 524-9)。

⁷⁾ Placenta 2011; 32: 838-44

低下させた。また、培養上清中のサイトカイン（マクロファージ遊走阻止因子、IL-2、IL-4、IL-5、IL-10、IFN- γ 及び TNF- α ）の濃度が測定された結果、本薬は、TNF- α 、IL-10 及び IL-4 産生を上昇させ、IFN- γ 産生を低下させ、マクロファージ遊走阻止因子、IL-2 及び IL-5 に対しては影響を及ぼさなかった。アジスロマイシンはマクロファージ遊走阻止因子、TNF- α 、IL-10 及び IL-4 産生を上昇させ、IFN- γ 産生を低下させ、IL-2 及び IL-5 に対しては影響を及ぼさなかった。

3.1.1.6 マウスマクロファージにおける抗トキソプラズマ活性（参考 CTD 4.3-12⁸⁾）

マウス不活化腹腔内マクロファージをトキソプラズマ RH 株のタキゾイトに 1 時間曝露させた後、本薬存在下で 40 時間培養し、ウラシルの ³H 標識体⁶⁾の取込みを指標に、トキソプラズマ増殖抑制作用が検討された。ウラシルの ³H 標識体の取込みを 50%又は 90%抑制するために必要な本薬の濃度（IC₅₀ 又は IC₉₀）は、それぞれ 246.3 及び 339.0 μ mol/L であった。なお、非感染マクロファージを用いて本薬の細胞毒性が検討された結果、本薬は IC₉₀ の 2 倍濃度まで明らかな細胞毒性を示さなかった。

3.1.2 *in vivo* 抗トキソプラズマ活性

3.1.2.1 トキソプラズマ感染マウスにおける抗トキソプラズマ活性（参考 CTD 4.3-24⁹⁾）

3.1.2.1.1 急性感染モデルにおける抗トキソプラズマ活性

雌 Swiss-Webster マウス（1 群 6～12 例）に、トキソプラズマ Me49 株のシスト 10 又は 20 個¹⁰⁾を食道内接種し、感染 4 日目から、本薬 100 mg/kg/日を 3 週間若しくは 200 mg/kg/日を 4 週間経口投与又は本薬非投与時の、感染 24 週後の生存割合及び脳内シスト数が検討された。シストを 10 個接種されたマウスにおける生存割合は、本薬非投与群 42%（5/12 例）、本薬 100 mg/kg/日投与群 67%（8/12 例）、本薬 200 mg/kg/日投与群 83%（5/6 例）であった。脳内シスト数は、本薬 100 mg/kg/日投与群及び本薬 200 mg/kg/日投与群では、本薬非投与群と比較して、それぞれ 1/5.8 及び 1/10.7 に低下した。シストを 20 個接種したマウスにおける生存割合及び脳内シスト数については、本薬 200 mg/kg/日投与群と非投与群とで差異は認められなかった。

雌 Swiss-Webster マウス（1 群 6～12 例）に、トキソプラズマ RH 株のタキゾイト 100 個を腹腔内接種し、感染 24 時間後から、本薬 100 若しくは 200 mg/kg/日を 1 週間経口投与又は本薬非投与時の、生存割合が検討された。本薬投与群及び非投与群ともに全てのマウスが感染 7 又は 8 日目に死亡した。

3.1.2.1.2 慢性感染モデルにおける抗トキソプラズマ活性

雌 Swiss-Webster マウス（1 群 6～24 例）に、トキソプラズマ Me49 株のシスト 10 個を食道内接種し、感染 12 週間後から本薬 200 mg/kg/日を 3 週間経口投与又は本薬非投与時の、感染 24 週間までの脳内シスト数が検討された。その結果、本薬投与時の感染 17 週間及び 24 週後の脳内シスト数は、本薬非投与群と比較して、それぞれ 1/4.7 及び 1/7.9 に低下した。

⁸⁾ Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 524-9

⁹⁾ Int J Antimicrob Agents 2005; 25: 226-30

¹⁰⁾ 本薬 200 mg/kg/日群のみ、シスト 20 個が接種された。

3.1.2.2 感染妊娠マウス及び新生児における抗トキソプラズマ活性（参考 CTD 4.3-40¹¹⁾）

交配後 5～8 日の雌 NMRI マウスにトキソプラズマ Beverley 株のシストを皮下接種又は非接種し、その 5 日後から出産まで本薬（10 mg/mL）又はスルファメトキサゾール／トリメトプリム¹²⁾（9.6 mg/mL）を経口投与したときの、母及び児マウスへの影響が出産 5 カ月後まで観察された。結果は、表 5 のとおりであった。また、出生 5 カ月後まで生存した児マウスの抗トキソプラズマ抗体陽性数は、被験薬非投与群の児で 15/20 例（75.0%）、本薬投与群の児で 44/120 例（36.7%）、スルファメトキサゾール／トリメトプリム投与群の児で 64/261 例（24.5%）であった。

表 5 トキソプラズマ感染妊娠マウスへの影響

トキソプラズマ接種	被験薬	出産母体数／交配数	1 母体当たりの産児数 ^{a)}	出生 5 カ月後の児の生存数／出生数	出生 5 カ月後の児の体重 (g) ^{a)}	出生 5 カ月後の母マウスの生存数
無	非投与	25/28	10.68 ± 0.31	267/267	28.81 ± 0.26	28/28
	本薬	25/28	10.04 ± 0.31	251/251	29.23 ± 0.22	28/28
	スルファメトキサゾール／トリメトプリム	26/28	11.04 ± 0.26	287/287	28.20 ± 0.34	28/28
有	非投与	8/28	6.25 ± 1.25	20/50	21.43 ± 1.37	20/28
	本薬	15/28	8.73 ± 0.77	120/131	28.62 ± 0.43	26/28
	スルファメトキサゾール／トリメトプリム	24/28	11.13 ± 0.41	261/267	29.35 ± 0.20	28/28

a) 平均値 ± 標準誤差

3.1.2.3 感染妊娠マウスにおける抗トキソプラズマ活性（参考 CTD 4.3-14¹³⁾）

妊娠 1 日目の雌ブラジルヨルマウスにトキソプラズマ Me49 株のシスト 20 個を経口接種し、妊娠 4 日目から本薬（0.15 mg を 8 時間ごと）又はアジスロマイシン（9 mg/日）を妊娠 15～20 日目まで経口投与後、摘出された胎盤及び胚組織内のトキソプラズマを観察及び定量された。免疫組織化学法の検討では、本薬投与群及びアジスロマイシン投与群は非投与群と比較して、胎盤及び胚組織中のトキソプラズマを減少させた。また、ELISA 法、バイオアッセイ及び PCR 法による検討では、本薬投与群では胎盤及び胚組織内からトキソプラズマが検出され、アジスロマイシン投与群では検出されなかった。

3.1.2.4 感染妊娠アカゲザル及び新生児における抗トキソプラズマ活性（参考 CTD 4.3-55¹⁴⁾）

妊娠 90 日のアカゲザルにトキソプラズマ RH 株 5×10⁶ 個を静脈内接種し、接種 10、25 及び 40 日目の羊水中トキソプラズマの検出により胎児感染が確認された母動物に対して、胎児感染が確認された時点から出産日まで、本薬 10 mg/kg BID を静脈内投与された。出生時点の児のトキソプラズマ感染の有無が検討された結果、本薬投与群の児において、全例（5/5 例）でトキソプラズマ感染は認められなかった一方、非投与群の児において、75%（3/4 例）でトキソプラズマ感染が認められた。

3.1.3 耐性プロファイル（参考 4.3-44⁵⁾）

トキソプラズマ RH 株由来の各種マクロライド系抗菌薬に対する低感受性株¹⁵⁾を感染させたヒト線維芽細胞を、本薬、アジスロマイシン又はクリンダマイシン存在下で 3 日間培養した後、各細胞におけるウラシルの ³H 標識体⁶⁾の取込みを指標としてトキソプラズマ増殖抑制作用が検討された。ウラシルの

¹¹⁾ Br J Pharmacol 1985; 85: 713-6

¹²⁾ 抗トキソプラズマ活性が示されている（Pathol Eur 1975; 10: 307-15）。

¹³⁾ Placenta 2009; 30: 884-90

¹⁴⁾ Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 1930-6

¹⁵⁾ トキソプラズマ RH 株を、突然変異を誘発する目的でエチルニトロソ尿素に曝露させた後、各被験薬（本薬及びアジスロマイシン 100 ng/mL、クリンダマイシン 25 ng/mL）存在下で培養することにより耐性誘導された（Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 31-7 及び Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 2091-6）。

³H 標識体の取込みを 50%抑制するために必要な被験薬の濃度が IC₅₀ とされ、結果は、表 6 のとおりであった。

表 6 各種マクロライド系抗菌薬の低感受性株の被験薬の増殖抑制作用

	IC ₅₀ (ng/mL)		
	本薬	アジスロマイシン	クリンダマイシン
野生株	12	10	0.9
本薬低感受性株	700	500	1.6
アジスロマイシン低感受性株	700	400	1.3
クリンダマイシン低感受性株	110	1200	120

平均値

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 免疫系に及ぼす影響（参考 CTD 4.3-3¹⁶⁾、4.3-17¹⁷⁾、4.3-30¹⁸⁾、4.3-39¹⁹⁾、4.3-46²⁰⁾、4.3-49²¹⁾、4.3-50²²⁾）

本薬はヒト肺胞マクロファージ中で細胞外の約 20 倍の濃度になることが報告されていることから（4.2.3 参照）、本薬がヒト白血球及びサイトカインに及ぼす影響について以下の文献報告に基づき検討された。

- *in vitro* で本薬はヒト多形核白血球の接着能（5 及び 50 µg/mL）、走化性（0.5 及び 5 µg/mL）及び抗カンジダ活性（50 µg/mL）を増加させ、食能には影響を及ぼさなかった（Br J Clin Pract Suppl 1988; 55: 38-9）。
- *in vitro* で本薬（1～100 µg/mL）は、ヒト多核白血球の酸化的バーストに対して影響を及ぼさなかった（J Antimicrob Chemother 1989; 24: 561-72）。
- *in vitro* で本薬（約 3 µg/mL）は、細菌の走化性物質類似物質又は細菌刺激を与えた際のヒト多形核白血球のスーパーオキシドアニオン産生を増加させた（Pharmacol Res 1998; 37: 197-201）。
- *in vitro* で本薬（1～100 µg/mL）は、ヒト単核白血球の増殖を濃度依存的に抑制した（J Antimicrob Chemother 1986; 17:195-203）。
- ラットに対して本薬 25 mg/kg を 1 日 2 回 5 日間投与後に血液から単離した多形核白血球は、走化性が約 10%低下した（Chemotherapy 1986; 32: 379-82）。
- 本薬（10 及び 100 µg/mL）存在下で、ヒト単球細胞の培養上清中の IL-1 活性は、本薬非存在下と比較して 1.2 倍及び 1.4 倍増加し、本薬は 100 µg/mL で、ヒト単球細胞に対して細胞毒性を示した（J Antimicrob Chemother 1988; 21: 597-607）。
- 本薬（1、10 及び 50 µg/mL）存在下で、ヒト単球細胞の培養上清中の IL-6 産生は、濃度依存的に増加した（Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 2016-9）。

申請者は、本薬が臨床使用時に免疫系に影響を及ぼす可能性について以下のように説明している。

文献報告において免疫系への影響が確認された本薬濃度又は動物での C_{max}（推定値）²³⁾ の、ヒトにおける C_{max}（臨床推奨用量投与時 2.64 µg/mL）²⁴⁾ に対する比は 0.189～37.9 であり、本薬のマクロファ-

¹⁶⁾ Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 2016-9

¹⁷⁾ Chemotherapy 1986; 32: 379-82

¹⁸⁾ J Antimicrob Chemother 1989; 24: 561-72

¹⁹⁾ Pharmacol Res 1998; 37: 197-201

²⁰⁾ Br J Clin Pract Suppl 1988; 55: 38-9

²¹⁾ J Antimicrob Chemother 1988; 21: 597-607

²²⁾ J Antimicrob Chemother 1986; 17:195-203

²³⁾ ラットに本薬 100 mg/kg 単回経口投与時の C_{max}（3.08 µg/mL、4.1.1 参照）の 4 分の 1（用量比）が推定 C_{max} とされた。

²⁴⁾ 日本人健康女性被験者に本薬 3MIU を単回投与した時（6.2.1.1 参照）の C_{max} の平均値。

ジ中濃度が細胞外濃度の約 20 倍となることを考慮すると（4.2.3 参照）、本薬は臨床使用時に免疫系に影響を及ぼす可能性が考えられるが、これによる具体的な安全性の懸念は明確になっていない。

3.3 安全性薬理試験（参考 CTD 4.2.1.3-1、4.2.3.2-7）

心血管系、呼吸系及び自律神経系に対する本薬の影響が検討された（表 7）。

表 7 安全性薬理試験の概要

評価器官	試験系 ^{a)}	評価項目・方法等	投与量 ^{b)}	投与経路	特記所見
心血管系、呼吸系	麻酔イヌ（1 群雌雄 3 又は 4 例）	心電図、大腿動脈血圧、左心室圧及び左心室圧最大増加速度、呼吸数並びに呼吸流量	0.025、0.125、0.25 MIU/kg	持続静注	0.125 MIU/kg 群：2/3 例で、収縮期圧上昇 0.25 MIU/kg 群：4/4 例で、血圧低下、左心室圧最大増加速度上昇及び低下、呼吸数及び呼吸流量増加
	麻酔サル（雌 2 例又は雌雄各 2 例）	心電図、大腿動脈血圧、左心室圧及び左心室圧最大増加速度、呼吸数並びに呼吸流量	0.125、0.25 MIU/kg	持続静注	0.125 MIU/kg 群：2/2 例で、血圧上昇 1/2 例で心拍数、左心室圧最大増加速度上昇、呼吸数及び呼吸流量低下 0.25 MIU/kg 群：雄 1/2 例で、血圧低下 雌 2/2 例で、血圧、心拍数及び左心室圧最大増加速度上昇並びに呼吸困難
自律神経系	麻酔イヌ（雄 2 例、雌 1 例）	アセチルコリン静注又は迷走神経電気刺激後の低血圧、起立性反射、総頸動脈両側閉塞又はノルアドレナリン静注後の高血圧	0.125 MIU/kg	持続静注	なし

a) いずれも非 GLP 試験、b) スピラマイシンアジピン酸塩として投与。投与量はスピラマイシンの量として記載（1 MIU=286.4 mg）。

申請者は、心血管系、呼吸系及び中枢神経系への影響について、以下のように説明している。

心血管系及び呼吸系について、イヌ及びサルに影響を及ぼした投与量（0.125 及び 0.25 MIU/kg）における C_{max} の推定値²⁵⁾ は臨床推奨用量投与時のヒトの C_{max} （2.64 µg/mL）²⁴⁾ の 3.16～10.0 倍であった。なお、0.25 MIU/kg を投与されたイヌで認められた血圧の変化について、全動物に皮膚紅斑及び浮腫が誘発され、これらの症状及び血圧変化は抗ヒスタミン剤の前投与により消失したことから、過敏症の可能性が示唆された。

中枢神経系に対する本薬の影響を検討するための安全性薬理試験は実施していない。アカゲザル（1 群雌雄各 1～2 例）にスピラマイシンアジピン酸塩を 0.24、0.36 及び 0.54 MIU/kg/日を 5 日間静脈内投与した反復投与毒性試験において、一般状態の変化として、全ての用量で流涎及び嘔吐発作が認められ、0.54 MIU/kg/日投与群では筋緊張低下及び呼吸困難が認められた（CTD 4.2.3.2.7）。しかしながら、本薬はカニクイザルの脳内に移行しないことが報告されていることから（Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 1930-6）、これらの事象は本薬の中枢神経系への直接作用による事象ではないと考えられる。

以上より、臨床使用時に本薬が心血管系、呼吸系及び中枢神経系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

なお、本薬は妊婦に投与される薬剤であり、胎児への移行が確認されている。胎児に対する本薬の影響については、妊娠中の外国人トキソプラズマ症患者感染妊婦に本薬を 3 g/日投与時の、胎児又は新生児血清中の本薬濃度と母体血清中の本薬濃度の比は 0.47 又は 0.72 であったことを考慮すると、本薬が投与された母親の胎児において、本薬による心血管系、呼吸系及び中枢神経系への影響について、安全性上の懸念が高まる可能性は低いと考えられる（6.2.2 参照）。

²⁵⁾ サルに本薬 50 mg/kg を静脈内投与直後の血清中濃度を C_{max} [18.5 µg/mL（バイオアッセイ）、Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 1922-9] とし、用量比より C_{max} の推定値が算出された。また、イヌに本薬 0.24 又は 0.54 MIU/kg/日を静脈内投与直後の血漿中濃度を C_{max} （4.1.2 参照）とし、用量比より C_{max} の推定値が算出された。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の抗トキソプラズマ活性及び作用機序について

本薬の抗トキソプラズマ活性について、申請者は以下のように説明している。

in vitro の検討結果から、本薬の抗トキソプラズマ活性は示された (3.1.1 参照)。

in vivo において、トキソプラズマ Me49 株又は Me49 株よりも毒性が強い RH 株を用いたマウス感染モデルを用いた検討結果 (3.1.2.1.1 参照) から、重症のトキソプラズマ感染症に対する本薬の治療効果には限界がある可能性が考えられる。一方、本薬の申請効能・効果は、「胎児における先天性トキソプラズマの発症抑制」であり、トキソプラズマ感染妊娠動物の検討で、本薬の胎児感染に対する効果が認められていること (3.1.2.2～3.1.2.4 参照) から、薬理学的観点からは申請効能・効果における本薬のトキソプラズマに対する効果は期待できると考える。

申請者は、本薬の作用機序について、以下のように考察している。

トキソプラズマに対する本薬を含むマクロライド系抗菌薬の作用標的は以下のように様々な報告があり、また、本薬は免疫系に影響を及ぼすとの報告もあるが (3.2 参照)、本薬の作用機序について結論付ける情報は得られていない。

- マクロライド系抗菌薬に対する感受性を低下させたトキソプラズマ¹⁵⁾と野生株とで、マクロライド系抗菌薬曝露後のタンパク合成阻害作用は同程度であったことから、マクロライド系抗菌薬に対する低感受性化の標的は細胞質リボソーム上のタンパク合成に関与する因子ではないことが示唆された (Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 1091-6、Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 31-7)。
- トキソプラズマの野生株から単離したミトコンドリアの機能は、クリンダマイシン及びアジスロマイシンのトキソプラズマ増殖抑制作用に対する IC₅₀ の 20 倍以上の濃度で低下しなかった (Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 31-7)。
- アジスロマイシン及び本薬がアピコプラスト DNA の複製を減少させることが報告されている (Nature 1997; 390: 407-9、J Med Chem 2011; 54: 2792-804)。

機構は、以下のように考える。

提出された資料から、本薬の作用機序については明確にはなっていないものの、*in vitro* 及び *in vivo* の結果から、薬理学的観点からは申請効能・効果における本薬のトキソプラズマに対する効果は期待できるとする申請者の説明は受入れ可能である。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請において、本薬の非臨床薬物動態試験に関する公表文献²⁶⁾が提出された。

各種被験動物に本薬 (放射性標識体/非標識体)、スピラマイシンアジピン酸 (非標識体) 又は本薬の誘導体を投与したときの PK が検討された。なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示している。

²⁶⁾ 公表文献は以下の条件により、検索された。

Pubmed (検索実施: 2017 年 9 月まで、検索語: 「Spiramycin」又は「Rovamycin」、検索対象年: 制限なし)、J-STAGE (検索実施: 2017 年 9 月まで、検索語: 「Spiramycin」又は「スピラマイシン」、検索対象年: 制限なし)、Embase (検索実施: 2017 年 9 月まで、検索語: 「Spiramycin AND Pharmacokinetics」、「Spiramycin AND Absorption」、「Spiramycin AND Distribution」、「Spiramycin AND Metabolism」、「Spiramycin AND Excretion」又は「Spiramycin AND Drug interaction」、検索対象年: 制限なし)

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（参考 CTD 4.3-13²⁷⁾、4.3-41²⁸⁾、4.3-60²⁹⁾、4.3-65³⁰⁾、4.3-66³¹⁾）

マウス、ラット、イヌ及びブタに本薬を単回経口投与又は静脈内投与したときの血漿中本薬の PK パラメータは表 8 のとおりであった。ブタに本薬を経口投与したときのバイオアベイラビリティは、絶食下で 60%、混餌投与で 24～45.4%であった。

表 8 本薬単回経口又は静脈内投与時の PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	CL (L/h/kg)	V _{dss} (L/kg)	t _{1/2} (h)	添付資料 CTD
マウス a)	経口	400	雄 4/時点	15.3	4.0	60.8	—	33.8 ^{e)}	1.9	参考 4.3-13
ラット b)	経口	100	3/時点	3.08	3.0	7.13 ^{d)}	—	—	—	参考 4.3-65
イヌ b)	経口	10	1 ^{c)}	1.40	1.5	2.83 ^{d)}	—	—	—	参考 4.3-66
		50	2	5.5, 10.5	2.5, 1.0	15.4, 24.3 ^{d)}	—	—	—	
		100	2	18.0, 20.5	2.5, 1.5	51.4, 46.2 ^{d)}	—	—	—	
ブタ a)	静脈内	11	6	—	—	4.9 ± 1.6	2.6 ± 1.2	5.6 ± 1.5	—	参考 4.3-41
	経口 (絶食)	56	6	5.2 ± 4.5	2.0 ± 1.0	14.4 ± 9.5	—	—	—	
	経口 (混餌)	56	6	1.0 ± 0.5	1.8 ± 1.1	5.6 ± 3.7	—	—	—	
ブタ b)	静脈内	25	7	—	—	17.1 ± 6.0	27.3 ± 10.1	5.2 ± 2.2	2.3 ± 1.2	参考 4.3-60
	経口 (混餌)	85～100	6	4.1 ± 1.7	3.7 ± 0.8	26.4 ± 11.0	—	—	6.0 ± 2.4	

平均値又は平均値 ± 標準偏差（2 例以下の場合は個別値）、—：算出されず

a) 液体クロマトグラフィー／紫外検出法 [定量下限 マウス：0.25 µg/mL、ブタ：0.1 µg/mL]、b) バイオアッセイ [検出下限 ラット及びイヌ：不明、ブタ：0.09 µg/mL]、c) 2 例中 1 例は 2 時点のみしか検出されなかったため、PK パラメータを算出できず、d) AUC₀₋₆、e) V_{dss}/F：定常状態における見かけの分布容積

4.1.2 反復投与試験（CTD 4.2.3.2-6、参考 CTD 4.3-33³²⁾）

ラット（10 例）に本薬 25～100 mg/kg/日を 14 日間反復経口投与又は本薬 100～400 mg/kg/日を 7 日間反復経口投与したときの、最終投与から 24 時間後の血漿中本薬濃度がバイオアッセイ [検出下限：約 0.4 µg/mL] を用いて検討された。その結果、400 mg/kg/日群のみで血漿中に本薬が検出された（血漿中本薬濃度：0.43 µg/mL）。

イヌ（雌雄各 3 例）にスピラマイシンアジピン酸塩 0.12、0.18 及び 0.27 MIU/kg を BID、28 日間反復静脈内投与したときの PK がバイオアッセイを用いて検討された。投与直後の本薬の血漿中濃度は表 9 のとおりであり、検討した用量範囲で血漿中本薬濃度は用量依存的に増加し、反復投与による蓄積が認められた。また、性差について、明らかな傾向は認められなかった。

²⁷⁾ Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 1762-8

²⁸⁾ J Vet Pharmacol Ther 1998; 21: 251-6

²⁹⁾ Vet Rec 1992; 130: 510-3

³⁰⁾ J Dent Res 1971; 50: 1359

³¹⁾ J Dent Res 1974; 53: 364-8

³²⁾ J Dent Res 1972; 51: 712-5

表9 スピラマイシンアジピン酸塩を BID 反復投与したときの血漿中本薬濃度

投与量 (MIU/kg/日) a)	例数	投与	投与直後の血漿中本薬濃度 (IU/mL)		
			1 日目	14 日目	28 日目
0.24	雄 3 例	1 回目投与	45.5 ± 9.53	50.6 ± 6.5	68.4 ± 21.1
		2 回目投与	45.5 ± 17.6	56.6 ± 3.1	67.2 ± 15.3
	雌 3 例	1 回目投与	29.4 ± 24.1	62.1 ± 10.0	105 ± 9.4
		2 回目投与	16.7 ± 2.2	65.0 ± 8.6	78.6 ± 15.8
0.36	雄 3 例	1 回目投与	76.8 ± 15.1	75.1 ± 9.8	88.7 ± 18.6
		2 回目投与	61.7 ± 11.4	73.2 ± 10.7	81.1 ± 20.8
	雌 3 例	1 回目投与	88.6 ± 31.3	75.1 ± 4.2	177 ± 83.2
		2 回目投与	45.2 ± 10.3	92.4 ± 20.2	72.6 ± 9.3
0.54	雄 3 例	1 回目投与	93.2 ± 7.8	87.6 ± 21.0	125 ± 20.0
		2 回目投与	82.2 ± 9.5	65.2 ± 6.8	83.0 ± 8.2
	雌 3 例	1 回目投与	79.4 ± 18.3	131 ± 31.3	147 ± 34.7
		2 回目投与	90.4 ± 12.4	79.9 ± 16.9	108 ± 27.4

平均値 ± 標準偏差

a) それぞれ 65.6、98.4 及び 147.6 mg/kg/日 (スピラマイシンとして 55.9、83.9 及び 125.8 mg/kg/日) に相当

4.2 分布

4.2.1 組織内分布 (参考 CTD 4.3-52³³⁾、4.3-58³⁴⁾、4.3-73³⁵⁾)

ラット (6 例/時点) に本薬 80 mg/kg を絶食下で経口投与後、2.5 及び 24 時間における組織分布³⁶⁾ が、液体クロマトグラフィー/イオントラップ質量分析法 [定量下限 スピラマイシン I : 4 ng/mL、スピラマイシン II : 12 ng/mL、スピラマイシン III : 18 ng/mL] を用いて検討された。投与 2.5 時間後の組織中本薬濃度は特に肝臓、脾臓、腸、膵臓、胃及び肺で高値であり、その他、心臓、腎臓、脂肪組織、筋肉、子宮及び卵嚢への分布が認められた。投与 24 時間後にもこれらの組織で本薬が検出された。

雄ラットにスピラマイシン I の ¹⁴C 標識体 20 mg/kg を単回静脈内投与し、その 1 及び 24 時間後における組織分布が、全身オートラジオグラフィーを用いて検討された。投与 1 時間後の組織中放射能は、脾臓、腎皮質、顎下腺、肝臓、肺、消化管で高い分布が認められ、骨髄、胃粘膜、筋肉への分布も認められた。投与 24 時間後にも、上記の組織のうち胃粘膜、筋肉以外で放射能が検出された。

ウシ (雄 : 6 例、雌 : 12 例) に本薬 0.1 MIU/kg (約 31 mg/kg 相当) を 48 時間間隔で 2 回筋肉内投与したときの本薬及びネオスピラマイシン (代謝物) の組織中濃度が液体クロマトグラフィーにより検討された。初回投与から 14 日後における、組織内の本薬及びネオスピラマイシンの濃度は、投与部位 (筋肉) でそれぞれ 20.3 及び 7.9 µg/g、肝臓で 242 µg/kg 及び 146 µg/kg、腎臓で 150 及び 240 µg/kg であった。

4.2.2 血清及び血漿タンパク結合 (CTD 5.3.2.1-1、参考 CTD 4.3-71³⁷⁾、4.3-75³⁸⁾、4.3-76³⁹⁾)

ヒトの主要な血漿タンパクであるアルブミン及び α₁-酸性糖タンパク質に対するスピラマイシン I (それぞれ 0.5~6.3 及び 1.0~6.3 µg/mL) のタンパク結合率が平衡透析法により検討され、結合率はそれぞれ 12.5~20.4 及び 4.4~7.9% であった。

なお、ヒトの血漿タンパクに対する本薬の結合率は約 30% であるとの報告もある (Clin Pharmaokinet 1989; 16: 193-214、Springer-Science+Business media BV. Springer 1992: p.537)。

³³⁾ Am J Vet Res 1994; 55: 358-62

³⁴⁾ Acta Pharmacol Sin 2004; 25: 1396-401

³⁵⁾ Jpn J Antibiot 1982; 35: 1998-2004

³⁶⁾ 脳、心臓、肝臓、肺、脾臓、胃、腎臓、膵臓、腸、子宮、卵嚢、精巣、脂肪組織、筋肉、血漿

³⁷⁾ Antimicrob Agents Chemother 1972; 2: 206-13

³⁸⁾ Chemotherapy 1963; 11: 57-60

³⁹⁾ J Antibiot [B] 1963; 16: 104-8

ウマの血清タンパクに対する本薬（7.5～35 µg/mL）の結合率が平衡透析法により検討され、血清タンパク結合率は17.3%であった。

ウシ及びヒツジに本薬 20 mg/kg を静脈内又は筋肉内投与後の血清タンパク結合率が平衡透析法及び限外ろ過法により検討され、各手法別の血清タンパク結合率はウシで 37.6 及び 38.0%、ヒツジで 29.8 及び 32.6%であった。

4.2.3 食細胞への移行（参考 CTD 4.3-25⁴⁰⁾、4.3-45⁴¹⁾、4.3-67⁴²⁾）

マウスマクロファージを用いて、本薬の食細胞への移行及び細胞内局在が検討された。マクロファージに本薬（0.1～1.0 mg/mL）を添加し、2 時間インキュベーション後のマクロファージ内の本薬濃度は、細胞外濃度の 10～20 倍であった。また、分画遠心分離法及び等密度遠心分離法を用いた検討の結果、本薬は主に可溶性細胞質画分及び細胞小器官（ライソゾーム群の一部及び食胞）に局在することが示唆された。なお、モルモット肺泡マクロファージを用いた *in vitro* の検討及びラットを用いた *in vivo* 試験においても、本薬の食細胞への移行が確認されている。

ヒト肺泡マクロファージに本薬（5 及び 50 µg/mL）を添加し、37℃で 60 分間インキュベーション後の、本薬の細胞内／細胞外濃度比はそれぞれ 21.3 及び 23.8 であった。

4.2.4 胎盤通過性（参考 CTD 4.3-55⁴³⁾）

トキシプラズマを感染させた妊娠アカゲザル（5 例）に、胎児感染が確認された時点から出産まで、本薬 10 mg/kg BID を静脈内投与したときの、母動物及び出生直後の新生児における組織及び血漿中濃度が、バイオアッセイ〔検出下限：0.1 µg/mL〕を用いて測定された。新生児の脾臓、肝臓及び心臓における組織中本薬濃度は、それぞれ 4.9 ± 3.0 、 2.2 ± 1.0 及び 0.83 ± 0.25 µg/g であり、血漿中本薬濃度は 0.17 ± 0.04 µg/mL であった。新生児の脳への本薬の分布は認められなかった。母動物の胎盤及び羊水中（出産時）からも本薬が検出された（それぞれ 3.04 ± 0.87 µg/g 及び 0.93 ± 0.26 µg/mL）。

4.3 代謝

4.3.1 推定代謝経路

4.3.2 及び 4.3.3 項での検討結果より、スピラマイシン I の代謝経路は図 2 のとおりと推定された。また、申請者は、スピラマイシン I、II 及び III は 3 位の側鎖が異なるのみであり、4.3.3 項の検討を踏まえると、スピラマイシン II 及び III もスピラマイシン I と同様の代謝経路であると推定されると説明している（ヘミアセタール環体を除く）。

⁴⁰⁾ J Antimicrob Chemother 1988; 22 (Suppl B) : 135-40

⁴¹⁾ J Antimicrob Chemother 1985; 16 (Suppl A) : 167-73

⁴²⁾ Ann Immunol (Paris) 1982; 133D: 235-44

⁴³⁾ Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 1930-6

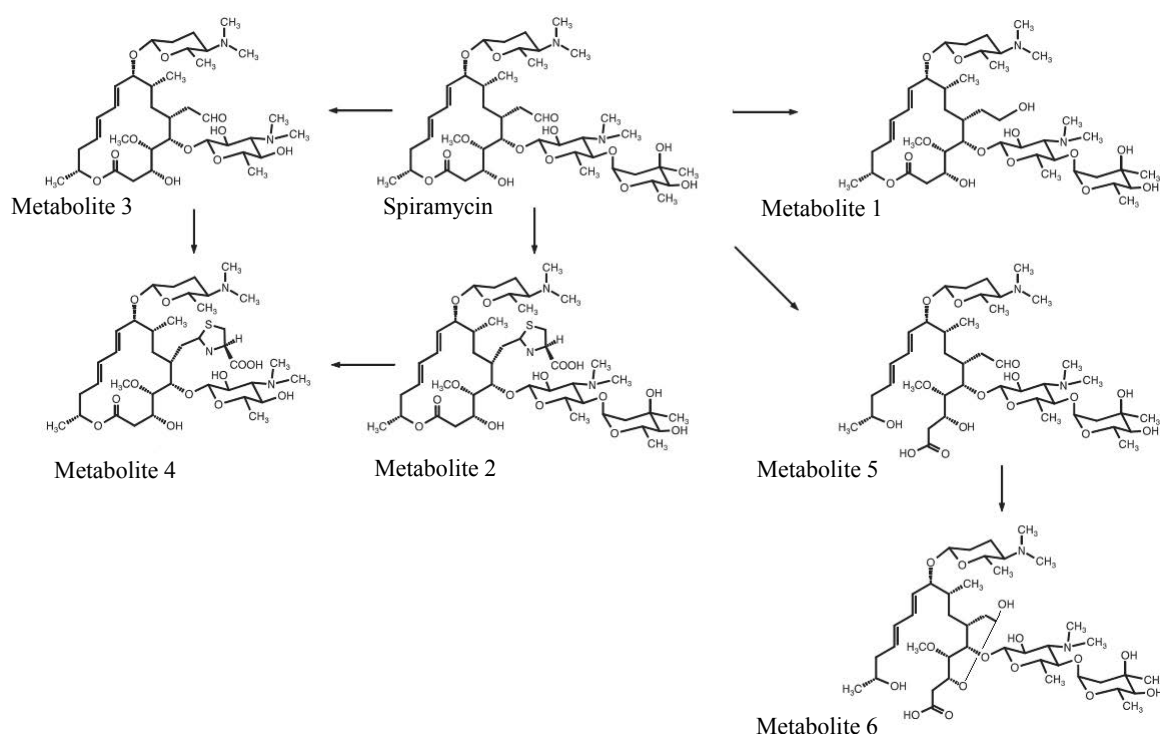


図2 スピラマイシン I の推定代謝経路（申請者作成）

Metabolite 1：アルデヒド還元体、Metabolite 2：システイン抱合体、Metabolite 3：ネオスピラマイシン、
Metabolite 4：ネオスピラマイシンのシステイン抱合体、Metabolite 5：ラクトン開環体、Metabolite 6：ヘミアセタール環体

4.3.2 *in vitro* 代謝（CTD 5.3.1.4-1、参考 CTD 4.3-11⁴⁴⁾、4.3-15⁴⁵⁾、4.3-26⁴⁶⁾、4.3-56⁴⁷⁾）

スピラマイシン I、II 及び III（最終濃度 6.7 µg/mL）を人工胃液（pH 1.3）に添加し、37°C で 2 時間インキュベーション後の主要な生成物は、それぞれネオスピラマイシン I、II 及び III であった。

ラット肝ホモジネート及び血漿中におけるスピラマイシン I 及び II の安定性がバイオアッセイにより検討された。スピラマイシン I 及びスピラマイシン II（肝ホモジネート中：40 µg/g、血漿中：20 µg/mL）を肝ホモジネート及び血漿に添加し、37°C で 60 分間インキュベーションした結果、肝ホモジネート処理後の抗菌活性は、いずれの化合物も変化は認められなかった。一方、血漿処理後の抗菌活性はいずれの化合物においても経時的に低下が認められ、スピラマイシン I で顕著であった。

スピラマイシン I の ¹⁴C 標識体（最終濃度 1 mg/mL）をラット血漿中に添加し、37°C で 60 分間インキュベーション後に、主要な代謝物としてヘミアセタール環体が認められ、その他、構造未同定の代謝物が認められた。

フェノバルビタール及び troleandomycin 投与によりシトクロム P450 を誘導させたラットの肝ミクロソームと本薬（0.2 mmol/L）を 37°C で 10 分間インキュベーションした結果、本薬は殆ど脱メチル化を受けなかった。

リファンピシン投与により CYP3A を誘導させたウサギの肝ミクロソームと本薬（125 µmol/L）をインキュベーションした結果、本薬とシトクロム P450 との複合体形成は認められず、本薬は殆ど N-脱アルキル化を受けなかった。

⁴⁴⁾ Vet Res 2003; 34: 405-11

⁴⁵⁾ Biochem Pharmacol 1983; 32: 2309-18

⁴⁶⁾ J Antibiot 1983; 36: 442-4

⁴⁷⁾ J Pharm Biomed Anal 2004; 36: 593-600

室温下でのヒト全血中におけるスピラマイシン I 及びネオスピラマイシン I（それぞれ最終濃度 400 ng/mL）の安定性が検討された結果、両化合物は少なくとも 2 時間安定であった。

4.3.3 *in vivo* 代謝（参考 CTD 4.3-57⁴⁸⁾）

本薬の誘導体であるビテスピラマイシン⁴⁹⁾（80 mg/kg）を雄ラット（3 又は 6 例）に経口投与したとき、血漿中には主にスピラマイシン I、II 及び III が認められた。また、ビテスピラマイシンの主な構成成分であるスピラマイシン III 4''-（3-methylbutanoate）の代謝プロファイルが検討され、スピラマイシン III に関連する代謝物として、胆汁中ではスピラマイシン III、システイン抱合体、ネオスピラマイシン、ネオスピラマイシンのシステイン抱合体、糞中ではスピラマイシン III、アルデヒド還元体、システイン抱合体、ネオスピラマイシン、ネオスピラマイシンのシステイン抱合体、尿中ではスピラマイシン III、システイン抱合体、ネオスピラマイシン、ネオスピラマイシンのシステイン抱合体、ラクトン開環体が認められた。なお、本試験では、ビテスピラマイシン投与後、生体試料中に主要代謝物であるスピラマイシン I、II 及び III 以降の代謝物を含め、ビテスピラマイシン I、II 及び III の各構造に対応する代謝物が共通して検出・同定された。

4.4 排泄

4.4.1 尿糞中排泄及び胆汁中排泄（参考 CTD 4.3-54⁵⁰⁾、4.3-73⁵¹⁾）

胆管カニューレ挿入施行又は未施行のラットに、スピラマイシン I の ¹⁴C 標識体 20 mg/kg を単回静脈内投与したときの排泄が検討された。生体試料中の放射能は、液体シンチレーション法で測定された。未施行ラットにおける放射能は、投与後 48 時間までに尿中に 39.6%が、投与後 72 時間までに糞中に 39.8%が排泄された。胆管カニューレ挿入施行ラットにおける放射能は、投与後 48 時間までに胆汁に 31.4%が排泄された。

雌サル（マンニトール前投与 2 例⁵¹⁾ 及びマンニトール未投与 1 例）に、本薬 50 mg/kg を単回静脈内投与したときの排泄を検討するために、尿中本薬濃度が液体クロマトグラフィー／紫外検出法〔定量下限：0.1 µg/mL〕により測定された。その結果、尿中排泄率は、10±4%であった。

4.4.2 乳汁中排泄（参考 CTD 4.3-47⁵²⁾、4.3-53⁵³⁾、4.3-70⁵⁴⁾）

雌ヒツジ（1 例）に本薬の ¹⁴C 標識体 20 mg/kg を単回静脈内投与したときの、乳汁中及び血清中濃度がバイオアッセイにより測定された。その結果、投与 3～5 時間後の乳汁中濃度の平均値は 7.4 及び 16.2 µg/mL（同一ヒツジ由来の 2 サンプルの結果）、血清中濃度は 2.0～2.9 µg/mL であった。

ウシ（12 例）に本薬 0.03 MIU/kg（約 10 mg/kg 相当）を単回静脈内、筋肉内及び皮下投与したときの、乳汁中及び血漿中濃度がバイオアッセイにより測定された。その結果、単回静脈内、筋肉内及び皮下投

⁴⁸⁾ Xenobiotica 2005; 35: 343-58

⁴⁹⁾ ビテスピラマイシンはスピラマイシンの 9 つのエステル誘導体 [スピラマイシン III 4''-（3-methylbutanoate）、スピラマイシン II 4''-（3-methylbutanoate）、スピラマイシン I 4''-（3-methylbutanoate）、スピラマイシン III 4''-butanoate、スピラマイシン II 4''-butanoate、スピラマイシン III 4''-puropanoate、スピラマイシン II 4''-puropanoate、スピラマイシン III 4''-ethanoate、スピラマイシン II 4''-ethanoate] から構成される。

⁵⁰⁾ Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 1922-9

⁵¹⁾ 2 例は、腎における受動的な再吸収の有無を検討するために、マンニトールが併用された。その結果、マンニトール併用は、本薬の腎クリアランスに明らかな影響を与えなかった。

⁵²⁾ J Chromatogr B Biomed Appl 1994; 657: 219-26

⁵³⁾ J Vet Pharmacol Ther 1992; 15: 53-61

⁵⁴⁾ Antimicrob Agents Chemother 1973; 3: 607-13

与時における乳汁中排泄率はそれぞれ投与量の 4.38、5.74 及び 5.67%であり、乳汁中／血漿中濃度比はそれぞれ 36.5、49.5 及び 51.8 であった。

ウシ（6 例）に本薬 0.03 MIU/kg（約 10 mg/kg 相当）を単回静脈内投与したときの乳汁中排泄が液体クロマトグラフィー／紫外検出法〔定量下限 本薬：血漿中 0.023 µg/mL、乳汁中 0.013 µg/mL、ネオスピラマイシン：血漿中 0.058 µg/mL、乳汁中 0.020 µg/mL〕により検討された。乳汁中の本薬及びネオスピラマイシンの C_{max} はそれぞれ 29.6 及び 0.56 µg/mL、 t_{max} はそれぞれ 5.04 及び 8.64 時間であり、乳汁中への総排泄率は投与量の 10%であった。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用（参考 CTD 4.3-11⁴⁴⁾、4.3-18⁵⁵⁾、4.3-62⁵⁶⁾、5.4-57⁵⁷⁾）

デキサメタゾン前処置施行又は未施行のラットの肝ミクロソームと本薬（0.1 mmol/L）をインキュベートしたところ、シトクロム P450 との複合体形成は認められなかった。また、本薬（0.5 mmol/kg）投与ラットから調製された肝ミクロソームを用いた検討でも、同様の結果であった。

リファンピシンにより CYP3A を誘導されたウサギ肝ミクロソームと本薬（125 µmol/L）をインキュベートしたところ、本薬とシトクロム P450 の複合体形成は認められなかった。

ヒト初代培養肝細胞及び肝ミクロソームを用いた検討において、本薬（100 µmol/L）は CYP3A4 の基質であるシクロスポリン A の代謝を阻害しなかった。

ヒト初代肝培養細胞に本薬（50 µmol/L）を添加し、37℃、48～72 時間インキュベーションしたとき、本薬による CYP3A 発現量の誘導は認められなかった。

以上の文献報告に基づき、申請者は、本薬はシトクロム P450 を介した薬物相互作用を生じる可能性は低いと説明している。なお、現時点までに臨床使用においてシトクロム P450 を介した本薬と他剤の薬物相互作用は報告されていない（6.2.4 参照）。

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性（参考 4.3-61⁵⁸⁾、5.4-51⁵⁹⁾）

野性型マウス、MRP2 遺伝子欠損マウス及び BCRP 遺伝子欠損マウスを用いて、本薬の胆汁中排泄における MRP2 及び BCRP の関与が検討された。本薬（1 µmol/L）単独又は本薬（1 µmol/L）と GW918（P-gp 及び BCRP 阻害作用を有する化合物）を、マウス肝臓に灌流した結果、GW918 存在下及び非存在下における胆汁中の本薬回収率は、野性型マウスで 4.36 及び 9.15%、MRP2 遺伝子欠損マウスで 0.58 及び 1.21%、BCRP 遺伝子欠損マウスで 8.28 及び 14.1%であった。

P-gp を過剰発現させたヒト表皮癌由来 KB-V1 細胞、及びヒト MDR1 を発現させたマウス線維芽細胞由来 G185 細胞と本薬（50 µg/mL）を 37℃で 18 時間インキュベーション後の、各細胞における本薬の細胞内蓄積量はそれぞれ 11.5 及び 7.1 µg/10⁶ cells であった。これらの値は、それぞれの対照細胞における本薬の細胞内蓄積量（野性型ヒト咽頭癌由来 KB-3-1 細胞：21.0 µg/10⁶ cells、野生型マウス線維芽細胞由来 3T3 細胞：23.2 µg/10⁶ cells）より低値を示した。

以上の結果より、本薬は P-gp 及び MRP2 の基質である可能性が示唆されたが、現時点までに、臨床使用においてトランスポーターを介した本薬と他剤の薬物相互作用は報告されていないこと（6.2.4 参

⁵⁵⁾ Drug Metab Dispos 1988; 16: 296-301

⁵⁶⁾ J Pharmacol Exp Ther 1989; 250: 746-51

⁵⁷⁾ Drug Metab Dispos 1990; 18: 595-606

⁵⁸⁾ Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 3230-4

⁵⁹⁾ Int J Antimicrob Agent 1998; 10: 119-25

照) から、臨床使用において本薬はトランスポーターを介した薬物相互作用を生じる可能性は低いと申請者は説明している。

4.5.3 薬物トランスポーターの阻害作用

申請者は、以下の点から、本薬によるトランスポーターを介した薬物相互作用を生じる可能性は低いと説明している。

- OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させたチャイニーズハムスター卵母細胞を用いて、本薬を含む複数の化合物について、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるフルオレセインナトリウムの取込みに対する影響が検討された結果、本薬（添加濃度 10 µmol/mL）は OATP1B1 及び OATP1B3 をそれぞれ 14 及び 35%阻害した（Mol Pharmacol 2013; 83: 1257-67）。
- 現時点までに臨床使用においてトランスポーターを介した本薬と他剤の薬物相互作用は報告されていない（6.2.4 参照）。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づく本薬の非臨床 PK に関して、特段の問題はないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

単回投与試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いた単回経口又は静脈内投与毒性試験が実施された（表 10）。

表 10 単回投与毒性試験成績

試験系	投与経路	被験薬及び用量	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (OF ₁)	静脈内	スピラマイシンアジピン酸塩 0 ^{a)} 、100、135、185、255、345 mg/kg ^{a)}	死亡：185（雌 2/5 例）、255（雌雄各 4/5 例）、345（雌雄各 5/5 例） 100：運動性低下、攻撃行動 ≥135：運動性亢進、運動失調、振戦、呼吸困難、攻撃行動 ≥185：跳躍、流涎 ≥255：流涎	185	参考 4.2.3.1-1
雄アルビノラット	経口	本薬 0 ^{b)} 、1,000、2,000、4,000、6,000、8,000、9,000、10,000 mg/kg	死亡：8,000（2/8 例）、9,000（2/8 例）、10,000（6/8 例）、≥8,000：胃・腸管炎症性変化、肝細胞壊死、腎尿細管壊死等 ≥2,000：無摂餌、下痢、嗜眠 ≥6,000：体重・摂餌・摂水量低値、排便量減少 ≥8,000：結膜、耳介及び四肢蒼白、衰弱、呼吸遅延、直腸温低下、心不全	8,000	参考 4.2.3.1-2
雌雄ラット (SD)	静脈内	スピラマイシンアジピン酸塩 0 ^{a)} 、135、185、255、345、475 mg/kg	死亡：255（雌雄各 1/5 例）、345（雌雄各 2/5 例）、475（雌雄各 5/5 例）、≥255、肺・肝臓うっ血 ≥135：運動失調、頭の上下運動、流涎、流涙、呼吸困難、運動性低下、振戦、跳躍行動、暗色尿	255	参考 4.2.3.1-3

試験系	投与経路	被験薬及び用量	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌イヌ (雑種)	経口	本薬 0 ^{b)} 、1,000、3,000、4,000、6,000、9,000 mg/kg ^{d)}	死亡：本薬+ペントバルビタール投与：6,000 及び 9,000 (3/3 及び 2/2 例) 胃円柱上皮剥離、粘膜固有層及び粘膜下組織うっ血、肝臓小葉中心性空胞変性、腎尿細管壊死等 ≥1000 (本薬単独投与)：嘔吐	6,000	参考 4.2.3.1-2
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	スピラマイシンアジピン酸塩 0 ^{a)} 、1、1.5、2 MIU/kg/日 (286.5、429.8、573.1 mg/kg/日) ^{c)}	死亡：573.1 (雌 1/2 例)、肺、肝臓及び腎臓うっ血 ≥286.5：紅斑及び顔面浮腫 (ヒスタミン様症状)、流涎、振戦、発声、腹臥位、AST、ALT、ALP 及び LDH 活性上昇等	573.1	参考 4.2.3.1-4

a) 生理食塩液、b) 1%トラガカント水溶液、c) 1日用量を2回に分けて投与 (1回目投与の5時間後に2回目投与)、d) 嘔吐を抑制する目的でペントバルビタールを同時投与する個体が設定された。

5.2 反復投与毒性試験

ラット (32 日間、1 年間) 及びイヌ (8 週間、28 週間、2 年間) を用いた反復経口又は静脈内投与毒性試験が実施された (表 11)。ラット及びイヌでは、主に眼、血球系、心臓、消化管、肝臓、腎臓及び脾臓に毒性所見が認められた。

表 11 反復投与毒性試験成績

試験系	投与経路	投与期間	被験薬及び用量	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	1 年間 (混餌)	スピラマイシンアジピン酸塩 0 ^{a)} 、80、240、720 mg/kg	死亡 ^{d)} ：80 及び 240 (雄 1 例)、720 (雄 2 例) ≥80 以上：肝臓、腎臓及び副腎相対重量高値、前立腺相対重量高値 (雄)、脾臓、心臓、甲状腺、卵巣相対重量高値 (雌) ^{b)} 720：体重低値 (雌)	—	参考 4.2.3.2-1
雌雄ラット (SD)	静脈内 (急速)	32 日間 (2 回/日 +回復 15 日間)	スピラマイシンアジピン酸塩 0 ^{b)} 、0.18、0.36、0.54 MIU/kg/日 (52.2、104.3、156.5 mg/kg/日)	≥52.2：好中球数低値 (雌雄)、流涎、振戦、総白血球数低値、胸腺相対重量低値 (雄)、脳相対重量低値 (雌) ≥104.3：下垂体相対重量高値 (雄)、振戦 (雌) 156.5：肝臓相対重量高値 (雄) ≥52.2 (雌)、≥104.3 (雄)：脾臓泡沫マクロファージ ^{b)} 回復性：≥52.5 (雄)、≥104.3 (雌)：好中球数・総白血球数低値	—	4.2.3.2-2
雌雄イヌ	経口	8 週間 (1 回/日)	本薬 0 ^{c)} 、500 mg/kg	500：死亡例 (8/10 例)、食欲不振、流涎、嘔吐、下痢、易刺激性、不機嫌、反応性低下、蒼白、乾燥性鼻炎、視力障害及び衰弱、暗緑便、便失禁、部分的硬直、体重・摂餌量減少、貧血、体脂肪減少、血中脂質低値、アルブミン尿、尿中胆汁色素、眼球眼底色素消失、脈絡膜色素顆粒層色素細胞減少、胸腺萎縮、甲状腺濾胞上皮細胞扁平化、心筋 A 帯不明瞭、骨格筋蒼白化、横紋減少及び A 帯不明瞭、脾臓相対重量高値、蒼白化及び腫大、白脾髄リンパ球減少、細網細胞及びマクロファージ腫大、脾洞赤血球減少、肝臓相対重量高値、蒼白化及び腫大、類洞内皮細胞腫脹、肝細胞壊死、脾臓蒼白化、腺房細胞チモゲン顆粒消失、腎臓相対重量高値及び蒼白化、糸球体、ボウマン嚢及び近位尿細管上皮細胞腫脹、遠位尿細管壊死、副腎相対重量高値及び腫大、球状帯及び索状帯過形成、精巣萎縮及び相対重量低値、精母細胞巨細胞形成、精原細胞消失、精子形成抑制、卵巣グラーフ卵胞及び黄体消失等	—	参考 4.2.3.2-3

試験系	投与経路	投与期間	被験薬及び用量	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	28 週間 (6 回/週)	スピラマイシンアジピン酸塩 0 ^{d)} 、60、120、240 ^{e)} mg/kg/日	≥20：甲状腺蒼白化、胃粘膜下うっ血及び粘膜浮腫、肝臓有色素クッパー細胞腫大、びまん性色素沈着、肝細胞列乱れ及び色素沈着マクロファージ浸潤、腎臓蒼白化及び砂状結石、糸球体糸状腫大及び空胞化、ボウマン嚢腫大及び基底膜肥厚、尿細管上皮細胞腫脹、尿管拡張、硝子円柱、尿管皮質線維化及び嚢胞形成、マクロファージ浸潤、膀胱砂状結石等 ≥120：ALT 高値 (雄)、AST 高値 (雌) 240：活動低下、粘液便、嘔吐、ヘモグロビン・ヘマトクリット低値 (雌雄)、白血球数低値、AST 高値 (雌)、ALT 高値 (雌)	—	参考 4.2.3.2-4
雌雄イヌ	経口	2 年間 (混餌)	本薬及びスピラマイシンアジピン酸塩混合物 (それぞれ 87.7 及び 12.3%) 本薬として、0 ^{a)} 、150、200、250、300 mg/kg	≥150：脾臓相対重量高値、腎臓糸球体糸状、胆嚢筋層又は粘膜固有層 (250 除く)、小腸筋層及び脾臓 (200 雌除く) マクロファージ空胞化 (雌雄)、肝臓実質細胞及びマクロファージ空胞化 (雄)、心臓、肝臓、腎臓及び副腎相対重量高値、心臓僧帽弁及び三尖弁肥厚、大動脈中膜 (200 除く) 空胞化、小動脈壁肥厚 (雌) ≥200：脈絡膜タペタムの着色斑、副腎顆粒層空胞化 (雌雄)、心臓大動脈中膜空胞化、副腎相対重量高値 (雄)、膵臓腺房細胞空胞化 (雌、300 除く) ≥250：舌上青状斑点、遠近調節及び光感受性不全 (雌雄)、肝臓・腎臓相対重量高値、膵臓腺房・前立腺上皮細胞空胞化、心臓小動脈壁肥厚 (雄)、肝臓実質細胞・マクロファージ空胞化 (雌) 300：リンパ節マクロファージ及び胆管筋層空胞化、眼球網膜萎縮及び空胞化 (雌雄)、心臓僧帽弁及び三尖弁肥厚、胃粘膜細胞空胞化 (雄)	—	参考 4.2.3.2-5
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内 (急速)	28 日間 (2 回/日)	スピラマイシンアジピン酸塩 0 ^{b)} 、0.24、0.36、0.54 MIU/kg/日 (65.6、98.4、147.6 mg/kg/日)	≥65.6：紅斑・浮腫 (ヒスタミン様症状)、流涎、興奮、嘔吐 (98.4 雌除く)、脾臓重量高値 (雄) ≥98.4：脾臓マルピギー小体周辺領域マクロファージ及び細動脈周囲毛細管鞘腫大、腎臓糸球体糸状帯、メザンギウム細胞及び/又は糸球体傍細胞腫大及び淡明化 (雌雄)、ALT 高値、脾臓重量高値 (雌)、147.6：AST 高値 (雌雄)、ALT 高値 (雄)	—	参考 4.2.3.2-6

a) 無投与 (餌のみ)、b) 生理食塩液、c) 空カプセル、d) コーンスターチ入りカプセル、e) 240 mg/kg 群は、朝と昼に 120mg/kg ずつ投与、f) いずれも本薬投与との関連性は不明とされている、g) 毒性学的意義は低いと申請者は判断している、h) 被験物質の組織移行に伴う蓄積性の変化と申請者は判断している。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として、本薬の細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-K1) を用いた前進突然変異試験及び染色体異常試験、並びに *in vivo* 試験として、CD-1 マウスを用いた骨髄小核試験が実施された (表 12)。いずれの試験も結果は陰性であり、本薬又はスピラマイシンアジピン酸塩は遺伝毒性を有しないと判断された。

表 12 遺伝毒性試験成績

試験の種類		試験系	代謝活性化	被験薬及び濃度・用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9-/+	本薬： 0、2、10、50、250 µg/plate	陰性	参考 4.2.3.3.1-1
	ほ乳類細胞 前進突然変異試験	CHO-K1 細胞	S9-/+	スピラマイシンアジピン酸塩： 0、313、625、1250、2,500、5,000、 10,000、20,000、40,000 IU/mL	陰性	参考 4.2.3.3.1-2
	ほ乳類細胞 染色体異常試験	CHO-K1 細胞	S9-（18 及び 42 時間） S9+（18 及び 42 時間）	本薬：0、600、3,200、5,800 IU/mL 本薬：0、150、300、600 IU/mL	陰性	参考 4.2.3.3.1-3
in vivo	げっ歯類小核試験	雌雄マウス(CD-1) 骨髄		スピラマイシンアジピン酸塩： 0 ^{a)} 、0.21、0.42、0.63 MIU/kg (単回又は 24 時間間隔で 2 回投 与/静脈内)	陰性	参考 4.2.3.3.2-1

a) 生理食塩液

5.4 がん原性試験

ラットを用いた本薬の経口投与によるがん原性試験が実施され、がん原性は示されなかった(表 13)。

表 13 がん原性試験成績

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					0 ^{a)}	92	200	400		
雌雄ラット (OFA)	経口	104 週 (混餌)		匹	50	50	50	50	—	参考 4.2.3.4.1-1
			腫瘍性病変	雌雄	なし					
			非腫瘍性病変		なし					

a) 餌のみ

5.5 生殖発生毒性試験

マウス、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された(表 14)。本薬を経口又は静脈内投与したとき、マウス、ラット及びウサギの胚・胎児に対する影響は認められなかった。

表 14 生殖発生毒性試験成績

試験系	投与経路	投与期間	被験薬及び用量	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌マウス (ICR)	経口	妊娠 5～15 日目 自然分娩	本薬：0 ^{a)} 、100、 200、400 mg/kg	母動物： 400：体重低値	—	参考 4.2.3.5.2-1
雌 ラット (SD)	経口	妊娠 5～15 日目 (1 回/日) 帝王切開： 妊娠 20 日	本薬：0 ^{a)} 、100、 200、400 mg/kg	なし	—	参考 4.2.3.5.2-3
雌 ラット (SD)	静脈内 (急速)	妊娠 5～14 日目 (2 回/日) 帝王切開： 妊娠 20 日	本薬：0 ^{b)} 、0.18、 0.36、0.54 MIU/kg/ 日 (0、51.6、103.2、 154.7 mg/kg/日)	母動物： 154.7：振戦、運動失調及び流産	母動物（一般毒 性）：103.2 胚・ 胎児：154.7	4.2.3.5.2-5
雌 ウサギ (Fauve de Bourgone)	経口	妊娠 6～16 日目 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 28 日	本薬：0 ^{a)} 、100、 200、400 mg/kg	母動物： ≥100：盲腸拡張 ^{c)} ≥200：摂餌・摂水量低値、吸収胚数高 値 400：体重増加量低値、流産数高値 胚・胎児： 400：胎児体重低値、胎児発育不全児率 高値	—	参考 4.2.3.5.2-6
雌 ウサギ (NZW)	静脈内 (急速)	妊娠 6～19 日目 (2 回/日) 帝王切開：妊娠 29 日	スピラマイシンア ジピン酸塩：0 ^{b)} 、 0.18、0.36、0.54 MIU/kg/日 (0、 53.5、107、 160.5 mg/kg/日)	母動物： ≥53.5：流産、瞬目回数増加、呼吸促迫 及び不随意咀嚼	母動物（一般毒 性）：53.5 未満 母動物（生殖 能）：160.5 胚・胎児発生： 160.5	4.2.3.5.2-8

a) 10%アラビアゴム液、b) 生理食塩液、c) 本事象は本薬による腸内細菌叢の変化に起因すると考えられ、本薬投与による毒性所見とは判断しない旨、申請者は説明している。

5.6 その他の試験

5.6.1 光毒性試験

本薬は 231 nm 付近に吸収極大を示すものの、そのモル吸光係数は $117 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ であり光毒性評価の閾値 ($1,000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) 未満であること、及び光毒性に関連する 290～700 nm までの波長で吸収が認められないことから、本薬が光反応性を有する可能性は低いと申請者は判断し、光毒性試験は実施されていない。

5.R 機構における審査の概略

提出された資料及び以下の検討により、本薬の臨床使用に際し、毒性学的観点からは特段の問題はないと考える。

5.R.1 全身毒性について

本薬の反復投与毒性試験において、眼、血球系、心臓、消化管、肝臓、腎臓及び脾臓に対する影響、全身性の実質細胞及び組織球の空胞化、並びにヒスタミン様の症状（紅斑及び浮腫）が認められている（5.2 参照）。

申請者は、これらの事象に関するヒトでの安全性について、以下のように説明している。

反復投与毒性試験で認められた所見のうち、全身性に認められた実質細胞及び組織球の空胞化、並びに脾臓の網内組織、マクロファージ等腫大について、本薬の食細胞への移行性（4.2.3 参照）によるものと考えられるが、これらの細胞において壊死性変化は認められていないことから毒性学的意義は低く、ヒトにおいて安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考える。なお、反復投与毒性試験で認められた所見のうち、臨床試験及び海外での市販後において関連する事象が報告されている白血球数減少、心臓障害、肝機能検査値異常、血管浮腫等については添付文書において注意喚起を行う予定である。

機構は、反復投与毒性試験で認められた全身性の実質細胞及び組織球の空胞化に関する相談者の説明を了承した。なお、ヒトにおける本薬の安全性については、臨床の項において議論する（7.R.2 参照）。

5.R.2 がん原性について

申請者は、マウスを用いた本薬のがん原性試験を実施しなかった理由及び本薬のがん原性について、以下のように説明している。

本薬は遺伝毒性を有さないことが確認され（5.3 参照）、ラットを用いた長期反復投与試験においても、がん原性を示唆する所見は得られていないこと（5.2 及び 5.4 参照）から、ラットでの評価に加えて、マウスを用いたがん原性試験の実施は必要ないと判断した。また、海外での数十年の使用実績において、現時点までに、本薬の発がん性を示唆する報告は認められていないことも踏まえ、本薬の発がん性リスクは低いと判断した。

機構は、以下のように考える。

ラットを用いたがん原性試験において全身の病理組織学的検査項目が不足しており、また、マウスを用いたがん原性試験は実施されていないことから、本薬のがん原性について結論は得られていない。しかしながら、海外での数十年の使用実績において、本薬の発がん性を示唆する報告が認められていないことを踏まえ、本薬の臨床使用下における発がん性リスクは低いと判断することは可能である。

5.R.3 生殖発生毒性について

本薬は、トキソプラズマの初感染が疑われる妊婦に対し、分娩まで投与される。一方、本薬の生殖発生毒性は、胚・胎児発生期においてのみ評価されている。機構は、「受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験」及び「出生前及び出生後の発生及び母体機能に関する試験」が実施されていないことを踏まえ、妊婦及び胎児に対する本薬の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

受精から着床及び初期胚発生に対する本薬の影響について、本薬の投与開始時期はトキソプラズマへの初感染が確認された後であり、早くても妊娠4週頃に実施される妊婦検診以降になると考えられること、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験で雌雄の生殖器に影響が認められていないこと（5.2 参照）から、臨床使用下で本薬の受胎能及び初期胚発生に対する安全性が懸念となる可能性は低いと考える。また、本薬の周産期投与における分娩や出生児への影響について、非臨床及び臨床試験のいずれにおいても検討されていないものの、本薬が「妊婦のトキソプラズマ症」の効能・効果で1983年にフランスで承認されて以降、現時点までに、分娩時の妊婦及び胎児に対して本薬投与に起因する安全性の懸念は報告されていないことから、本薬の周産期及び分娩に対する安全性上の懸念は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

機構は相談者の説明を了承した。ただし、周産期の妊婦及び胎児への影響について、本薬は、トキソプラズマの初感染が疑われる妊婦に対して分娩まで投与されることを踏まえ、出生前及び出生後の発生及び母体機能に対する本薬の影響が非臨床試験において検討されていないことについて、医療現場に情報提供する必要がある。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し、外国人健康男性被験者を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ試験及び本薬の食事の影響に関する公表文献⁶⁰⁾が提出された。

ヒト血漿又は血清中及び生体試料中の本薬及びネオスピラマイシンの濃度測定には、バイオアッセイ〔定量下限：本薬（62 ng/mL）〕、液体クロマトグラフィー／紫外検出法〔定量下限：スピラマイシン I（50 ng/mL）〕及び液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法〔定量下限：スピラマイシン I 及びネオスピラマイシン I（いずれも 10 ng/mL）〕が用いられた。

なお、特に記載の無い限り、PK パラメータは平均値±標準偏差として示している。

6.1.1 絶対的バイオアベイラビリティ試験（参考 CTD 5.3.1.1.1：IBP/BIODYN-AN. BIOL NO. 756 試験＜報告書作成日：19■■年■■月■■日＞）

外国人健康男性被験者（PK 評価例数：12 例）を対象に、本薬錠剤 3.0、4.5 及び 6.0 MIU（それぞれ 1,000、1,500 及び 2,000 mg）を単回経口投与、又は本薬 1.5 MIU（500 mg）を1時間かけて単回静脈内投

⁶⁰⁾ 公表文献は以下の条件により検索され、本薬の生物薬剤学試験及び臨床薬理試験に関連する文献が選択された。

PubMed（検索実施：2017 年 11 月、検索語：「spiramycin」、「spiramycin AND food AND effect」、「spiramycin AND pharmacokinetics AND food」、「spiramycin AND pharmacokinetics AND interactions OR interaction」、検索対象年：1960～2017 年）

与したときの血清中本薬の PK が 4 処置 4 期のクロスオーバー試験にて検討され、結果は表 15 のとおりであった。

表 15 本薬を単回経口又は静脈内投与時の PK パラメータ

投与経路	投与量	例数	C _{max} (µg/mL) ^{a)}	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{max} (h) ^{b)}	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	Vd _{ss} (L)	F (%)
静脈内	1.5 MIU	12	2.28 ± 0.38	8.49 ± 1.47	—	5.54 ± 0.61	60.7 ± 11.5	408 ± 72	—
経口	3.0 MIU	12	0.96 ± 0.32	5.43 ± 2.03	3.0 [3.0, 4.0]	5.37 ± 1.33	—	—	33 ± 14
	4.5 MIU	12	1.53 ± 0.59	9.80 ± 3.56	3.0 [2.0, 5.0]	5.52 ± 0.55	—	—	39 ± 14
	6.0 MIU	12	1.65 ± 0.91	11.3 ± 3.36	4.0 [0.5, 5.0]	6.23 ± 1.06	—	—	35 ± 14

平均値 ± 標準偏差

F：バイオアベイラビリティ、—：該当せず

a) 静脈内投与では投与終了時の濃度、b) 中央値 [範囲]

6.1.2 食事の影響（参考 CTD 5.4-37⁶¹⁾）

外国人健康被験者 [PK 評価例数 7 例（男性 6 例、女性 1 例）] を対象に、本薬錠剤 1.5 g を空腹時又は食事 [標準的食事 (1840 kJ)] と共に単回経口投与したとき⁶²⁾ の本薬の PK が検討された。空腹時又は食事と共に単回投与したときの t_{1/2} はそれぞれ 2.4 及び 2.8 時間、t_{max} はそれぞれ 2.6 及び 2.3 時間であり、また、血清中本薬の各 PK パラメータ (C_{max}、AUC₀₋₈、t_{max} 及び t_{1/2}) について、食事の有無による明らかな差は認められなかった。

なお、最新の PBRER/PSUR (version date：2017 年 4 月 28 日) においても、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を懸念する事項は報告されていない。

以上の食事の影響に関する文献報告に加え、フランスを含む殆どの海外承認国の本剤の承認用法において、食事に関する規定は設定されておらず、本剤は食事の摂取に関係ない条件下で数十年使用されている実績等を踏まえ、本邦における本剤の用法でも食事の規定を設定する必要はないと考える旨、申請者は説明している。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、健康被験者を対象とした試験、並びに妊娠中のトキシプラズマ症患者を対象とした試験が提出されると共に、薬物動態学的相互作用試験に関する公表文献⁶⁰⁾ が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は、非臨床薬物動態の項に記載した (4.2、4.3 及び 4.5 参照)。なお、本薬を用いた QT/QTc 試験は実施されていないが、第 I 相試験 (TDU14412 試験) において、日本人に申請用法・用量の 1 回量 (3 MIU) を投与したときの QT 延長リスクが検討された。

なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値 ± 標準偏差として示している。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1：TDU14412 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

日本人及び外国人健康女性被験者 (PK 評価例数：各 10 例) を対象に、本剤 3 MIU を単回経口投与したときの血漿中の本薬及びネオスピラマイシンの PK が検討された。結果は表 16 のとおりであり、本薬の C_{max} 及び AUC_{last} は日本人と外国人とで同程度であった。一方、ネオスピラマイシンの C_{max} 及び AUC_{last} は、外国人と比較して日本人で高い傾向が認められたが、いずれの集団においても個体差が大きかった。本試験では QTc 間隔延長は認められなかった。

⁶¹⁾ Scand J Infect Dis 1978; 10: 135-42

⁶²⁾ はじめに空腹時に投与したときの PK が検討され、その 7 日後に食事と共に投与したときの PK が検討された。

以上の結果から、日本人と外国人で本薬の PK プロファイルに臨床的に意味のある差はないと申請者は説明している。

表 16 健康被験者に本薬を単回経口投与したときの血漿中のスピラマイシン I 及びネオスピラマイシン I の PK パラメータ

測定対象	集団	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)
スピラマイシン I	日本人	10	2.42 (35.8)	16.0 (30.4)	3.0 [2.0, 5.0]	9.08 (19.5)
	外国人	10	2.01 (27.1)	14.1 (26.3)	2.0 [1.5, 4.0]	9.19 (12.0)
ネオスピラマイシン I	日本人	10	0.18 (105)	0.65 (109)	4.5 [3.0, 6.0]	—
	外国人	8 ^{b)}	0.07 (115)	0.24 (116)	3.5 [2.0, 4.0]	—

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 [範囲]、b) 2 例は定量下限値 (10 ng/mL) 未満であった。

6.2.1.2 第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.1-2 : IBP/BIODYN-AN. BIOL No. 662 試験<報告書作成日 : 19■■年 ■月 ■日)

外国人健康男性被験者 (PK 評価例数 : 12 例) を対象に、本薬 1.5 MIU を 1 時間かけて単回静脈内投与したときの PK が検討された。その結果、血清中の本薬の t_{1/2} は 5.16 ± 1.27 時間、V_{dss} は 373 ± 81 L であった。また、本薬の全身血清 CL は 61.9 ± 6.78 L/h、腎 CL は 8.64 ± 2.82 L/h であった。なお、本薬を静脈内投与後 48 時間以内に、総投与量の約 14% が尿中に排泄された。

6.2.1.3 第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.1-3 : IBP/BIODYN-AN. BIOL No. 694 試験<報告書作成日 : 19■■年 ■月 ■日)

外国人健康男性被験者 (PK 評価例数 : 10 例) を対象に、本薬 1.5 MIU を 8 時間ごとに、1 時間かけて 6 日間静脈内投与 (初日及び 6 日目は 1 日 1 回、2~5 日目は 1 日 3 回投与) したときの PK が検討された。投与初日及び 6 日目の C_{max} は、それぞれ 2.14 ± 0.32 及び 3.10 ± 0.70 µg/mL であり、投与初日の AUC_{inf} 及び投与 6 日目の AUC₀₋₈ は、それぞれ 6.19 ± 1.19 及び 7.33 ± 1.51 µg·h/mL であった。

6.2.2 患者における検討 (参考 CTD 5.4-19⁶³⁾)

無月経 5~18 週にトキシプラズマ抗体陽転が確認された外国人妊婦 (PK 評価例数 : 20 例) を対象に、抗体陽転確認日から分娩時まで本薬 1 g を 1 日 3 回経口投与したときの、母体及び胎児における本薬の血清中濃度等が検討された。妊娠 20~24 週における母体及び胎児の血清中濃度 (投与 2~4 時間後) は、それぞれ 0.62 ± 0.10 及び 0.29 ± 0.02 µg/mL であった。また、分娩時における新生児血清中濃度及び胎盤中濃度は 0.34 ± 0.07 µg/mL 及び 2.30 ± 0.18 µg/g であった。なお、2 例に胎児感染が認められ、これらの症例における妊娠 20~24 週における、母体血清中濃度は 100 超及び 0.84 µg/mL、胎児血清中濃度は 2 例とも 0.46 µg/mL であった。

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 肝機能障害又は腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響

肝機能障害又は腎機能障害を有する被験者における本薬の PK を検討することを目的とした臨床試験は実施されていないが、申請者は、以下の点から、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者に対する注意喚起は不要と説明している。

⁶³⁾ Arch Fr Pediatr 1987; 44: 539-44

- 非臨床試験成績（4.4 参照）及び臨床試験成績（6.2.1.2 参照）より、本薬又は本薬代謝物は主に胆汁を介して排泄される可能性が示唆されていることから、本薬の PK は腎機能の影響を受けないと考えること。
- 本剤は、海外では数十年の使用実績があり、フランスを含む殆どの海外承認国の添付文書では、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者に対する注意喚起がなされていないこと。

6.2.4 薬物動態学的相互作用の検討（参考 CTD 5.4-9⁶⁴⁾、5.4-13⁶⁵⁾、5.4-14⁶⁶⁾、5.4-31⁶⁷⁾）

本薬の薬物動態学的相互作用に関する公表文献が提出された。

- テオフィリンの徐放性製剤を 10 日間以上投与されている喘息患者 15 例に、本薬 1 g を BID、5 日間以上併用経口投与したとき、本薬は、定常状態のテオフィリンの血清中濃度に影響を及ぼさなかった。
- 健康被験者 6 例を対象に、スピラマイシンアジピン酸塩 1 g BID 5 日間経口投与の前後にアンチピリン 12 mg/kg を単回経口投与し、アンチピリンの PK が検討された。スピラマイシンアジピン酸塩は、アンチピリンの半減期、血漿クリアランス及び見かけの分布容積に影響を及ぼさなかった。
- シクロスポリンを 1 カ月間以上経口投与されている心臓移植患者 6 例に、本薬 3 MIU を BID 10 日間併用経口投与したとき、本薬はシクロスポリンの PK に影響を及ぼさなかった。
- 健康被験者 8 例を対象に、本薬 1 g BID 3 日間投与の前後に、レボドパ 250 mg／カルビドパ 25 mg 配合錠を単回投与し、レボドパ及びカルビドパの PK が検討された。本薬非併用時及び併用時のレボドパの AUC₀₋₆ はそれぞれ 253,809 ± 18,007 及び 109,558 ± 10,888 ng/min/mL、カルビドパの AUC₀₋₆ はそれぞれ 27,706 ± 3,640 及び 1,059 ± 742 ng/min/mL であり、本薬併用投与により、レボドパ及びカルビドパの血漿中濃度の低下が認められた。

6.R 機構における審査の概略

機構は、第 I 相試験（TDU14412 試験）において、日本人及び外国人における本薬の PK に差異が認められていないことを確認した。また、提出された生物薬剤学試験成績、臨床薬理試験成績、海外での数十年の使用実績等も踏まえると、本剤の PK に関して特段の問題はないと判断した。なお、本薬の QT/QTc 試験は実施されていないが、本薬の QT 延長リスク等については、第 I 相試験（TDU14412 試験）の結果、海外での市販後安全性情報等を踏まえて、7.R.2 項で検討する。

⁶⁴⁾ Clin Neuropharmacol 1992; 15: 229-35

⁶⁵⁾ Eur J Clin Pharmacol 1986; 30: 505-7

⁶⁶⁾ Chemioterapia 1987; 6 (2 Suppl) : 337-8

⁶⁷⁾ Eur J Clin Pharmacol 1989; 36: 97-8

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、本薬の臨床使用等に関連する国内外の診療ガイドライン、成書、公表文献⁶⁸⁾等が提出された。

7.1 診療ガイドライン及び成書

国内外の診療ガイドライン及び成書における記載の概要は表 17 のとおりである。

表 17 国内外の診療ガイドライン及び成書における記載

出典	本薬に関連する記載の概要
国内	
産婦人科診療ガイドラインー産科編 2017 (日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会編 2017; p.345-9)	妊娠中のトキソプラズマ初感染が強く疑われる場合、スピラマイシン酢酸エステル ^{a)} を速やかに投与し、胎児感染を予防する。 本邦では、スピラマイシン酢酸エステル 1,200 mg 分 4 を 21 日間投与し、14 日間休薬を分娩まで繰り返す方法が一般に実施されている。 欧米では、本薬 9 MIU (3 g) を分 3 で投与し、胎児感染が認められない場合は分娩まで連続投与する方法が推奨されている。
トキソプラズマ妊娠管理マニュアル。〔国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) 成育疾患克服等総合研究事業 母子感染に対する母子保健体制構築と医療技術開発のための研究 (平成 28～30 年度) ; 2017〕	トキソプラズマ IgM 陽性、IgG avidity 低値でトキソプラズマ初感染が強く疑われる妊婦：スピラマイシン酢酸エステル ^{a)} を投与する。スピラマイシン投与により最大 60～86%の胎児感染が予防される。スピラマイシン酢酸エステルは 1,200 mg 分 4 を 21 日間投与後、14 日間休薬し、分娩まで継続する。
日本におけるトキソプラズマ症 (九州大学出版会編 2007; p.1-20 及び 25-67)	スピラマイシン酢酸エステル ^{a)} は妊婦トキソプラズマ症に応用され、使用実績も多く、妊娠中でも比較的安全と考えられている。スピラマイシン酢酸エステル (スピラマイシン) は感染胎盤の治療に有効であり、全妊娠期間投与することにより、60%以上の胎児へのトキソプラズマ感染を防ぐことができる。 トキソプラズマ感染妊婦に対する予防的化学療法：スピラマイシン酢酸エステル 1 日 2～4 g を投与、4 週間 1 クールとし、全妊娠期間投与を継続する。
海外	
Toxoplasma infections in early pregnancy: consequences and management. (J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2002; 31: 478-84)	妊娠初期のトキソプラズマ感染には直ちに本薬を投与する。
Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 8 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p.949-1042	本薬はトキソプラズマの胎児への感染割合を低下させる。 トキソプラズマに初感染した妊娠 33 週前の妊婦又は、妊娠 33 週以降の妊婦で胎児感染が疑われない場合： 本薬 1g (3 MIU) を 1 日 3 回投与を直ちに開始し、分娩時まで投与する。
SOGC Clinical Practice Guideline: Toxoplasmosis in Pregnancy: prevention, screening, and treatment (J Obstet Gynaecol Can 2013; 35: 78-81)	本薬はトキソプラズマの母子感染予防に用いられる。 妊婦にトキソプラズマ急性感染が疑われた場合、胎児感染が不明であっても、本薬 1 g (3 MIU) を 8 時間毎に経口投与する。

a) スピラマイシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌及び梅毒トレポネーマによる皮膚感染症、呼吸器感染症等に対して本邦で製造販売承認されている。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の臨床的位置付け及び有効性について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び有効性について、以下のように説明している。

日本人妊婦において妊娠中のトキソプラズマ初感染の割合は 0.25%と推定されたとの報告がある (Clin Vaccine Immunol 2012; 19: 365-7)。妊婦がトキソプラズマに初感染した場合、トキソプラズマが胎盤を介して胎児に感染し、児が先天性トキソプラズマ症を発症する可能性がある。胎児にトキソプラズマが感染した場合、流死産や、出生児に水頭症、網脈絡膜炎による視力障害、脳内石灰化、精神運動

⁶⁸⁾ 公表文献は、以下の条件により検索され、本薬の有効性に関連する文献が選択され、以下の 21 報が提出された。

〔PubMed (検索実施：2017 年 1 月、検索語：「spiramycin AND pregnancy」、「spiramycin AND toxoplasma」又は「spiramycin AND vertical transmission」、検索対象年：2005～2017 年) 〕

Trop Parasitol 2016; 6:113-22、Korean J Parasitol 2015; 53: 605-10、J Perinatol 2015; 35: 90-4、BMC Infect Dis 2014; 14: 349、BMC Infect Dis 2014; 14: 33、J Clin Microbiol 2013; 51: 2103-11、Rev Med Chil 2013; 141: 471-6、Clin Infect Dis 2012; 54: 1545-52、Eur Rev Med Pharmacol Sci 2011; 15: 193-8、Am J Obstet Gynecol 2010; 203: 552. e1-6、PLoS Med 2010; 7: e1000351、Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009; 28: 297-300、J Obstet Gynaecol 2008; 28: 593-5、Hippokratia 2008; 12: 139-43、Fetal Diagn Ther 2007; 22: 444-8、Lancet 2007; 369: 115-22、Acta Paediatr 2005; 94: 1721-31、BJOG 2003; 110: 112-20、Int J Epidemiol 2001; 30: 1303-8、BMJ 1999; 318: 1511-4、Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 410-5

機能障害、眼病変等が認められることがある〔トキソプラズマ妊娠管理マニュアル、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED） 成育疾患克服等総合研究事業 母子感染に対する母子保健体制構築と医療技術開発のための研究（平成 28 年度～30 年度）；2017〕。胎児への感染割合は、妊娠後期の感染ほど高いが（妊娠初期の感染では 6%、妊娠後期の感染では 60～81%）、先天性トキソプラズマ症が発症した場合の重症度は妊娠初期の感染ほど高いとされている（Lancet 1999 ;353:1829-33）。

本薬は、「妊婦のトキソプラズマ症」の効能がフランスで 1983 年に承認されて以降、関連する適応について、70 以上の国又は地域で承認されている。妊娠中にトキソプラズマに初感染した妊婦に本薬を投与すると、胎児への感染割合が低下することが報告されている（N Engl J Med 1974; 290: 1110-6）。また、本薬が投与されたにもかかわらず、胎児が感染した場合でも、児の先天性トキソプラズマ症の臨床症状の重症度は非投与時より低下するとの報告もある（Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 410-5）。

これらの報告等より、海外診療ガイドラインや成書では、妊娠中のトキソプラズマ初感染が確認された又は強く疑われる妊婦には、胎児感染を防ぐために速やかに母体に対する本薬の投与が推奨されている（7.1 参照）。一方、本邦では、トキソプラズマ症に関連する適応で承認されている薬剤はないが、診療ガイドラインでは、妊娠中のトキソプラズマの初感染が強く疑われる妊婦には、本薬の誘導体であるスピラマイシン酢酸エステル[®]の投与が推奨されている（7.1 参照）。

このような状況を踏まえ、公益社団法人日本産科婦人科学会より、「妊婦のトキソプラズマ感染症」に対する本薬の開発要望が提出され、厚生労働省の第 21 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、「医療上の必要性が高い」と評価され、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成 26 年 11 月 10 日付け医政研発 1110 第 2 号及び薬食審査発 1110 第 2 号）により、申請者に対して本薬の開発要請がなされた。

本薬の臨床使用時の有効性について追加情報を得るため、公表文献を精査した結果、本薬の有効性は期待できるとする報告がある一方、胎児感染を抑制しなかったとする症例報告もあり、一定の見解は得られなかった⁶⁸⁾。しかしながら、以上の海外での診療ガイドラインの記載及び数十年の使用実績に加え、以下の点を考慮すると、妊婦に対する本剤の投与により、胎児への感染割合が低下し、先天性トキソプラズマ症の発症抑制効果が期待できると考えた。

- *in vitro* において本薬のトキソプラズマ増殖抑制作用が確認され（3.1.1.参照）、トキソプラズマ感染妊娠動物モデルにおいても胎児へのトキソプラズマ感染抑制効果が示唆されていること（3.1.2 参照）
- 第 I 相試験（TDU14412 試験）において日本人及び外国人健康女性被験者における本薬の PK プロファイルに臨床的に意味のある差は認められていないと考えること（6.2.1 参照）

また、児における先天性トキソプラズマ症は、児の転帰に重大な影響を及ぼす可能性があること、本邦において、現時点でトキソプラズマ症に関連する適応で承認されている薬剤はないことから、本剤を医療現場に提供することは臨床的に意義があると考ええる。

機構は、以下のように考える。

本申請に際して、トキソプラズマ症の妊婦を対象とした国内臨床試験成績等は提出されていない。しかしながら、海外診療ガイドライン等における記載内容、海外での数十年間に亘る使用実績に加え、*in vitro* 及び *in vivo* での検討結果、並びに日本人と外国人女性における本薬の PK プロファイルが同様に

あったことを踏まえると、妊婦に対する本剤の投与により、胎児への感染が抑制され、先天性トキソプラズマ症の発症抑制効果が期待できるとする申請者の説明は受入れ可能である。

また、胎児へのトキソプラズマ感染による先天性トキソプラズマ症は、胎児及び出生児に重大な影響を及ぼす可能性があること、本邦において、現時点でトキソプラズマ症に関連する適応で承認されている薬剤はないことから、本剤を医療現場に提供することは臨床的に意義があるとする申請者の説明は受入れ可能である。

ただし、日本人に対する本薬の投与経験は限られており、本薬の先天性トキソプラズマ症の発症抑制効果について検討された臨床試験成績は得られていないことから、製造販売後にも情報収集を行い、得られた知見は医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.2 安全性について

申請者は、本薬の安全性について、以下のように説明している。

① 臨床試験における安全性

健康成人女性に対して本剤を単回投与した第Ⅰ相試験（TDU14412 試験、6.2.1.1 参照）では、有害事象は認められなかった。臨床検査値異常は、総ビリルビン増加が 1/20 例に認められたが、発現時期が治験薬投与後 2 日であり、投与後 7 日にはベースラインまで回復していたことから、治験責任医師により、臨床問題となる事象ではないと判断された。

② 海外での市販後の安全性情報等

海外における本薬の市販後の安全性データベース（2015 年 2 月時点）において、自発報告として、3,225 件（重篤 1,295 件、非重篤 1,930 件）の有害事象が報告され、主な有害事象は、皮膚および皮下組織障害 782 件（蕁麻疹 158 件、発疹 108 件、そう痒症 96 件等）、傷害、中毒および処置合併症 512 件（妊娠時曝露 346 件、時期不明な胎児の曝露 85 件等）、胃腸障害 466 件（嘔吐 98 件、悪心 69 件、下痢 68 件等）、神経系障害 292 件（錯感覚 100 件、味覚異常 37 件、頭痛 31 件等）、一般・全身障害及び投与部位の状態 253 件（発熱 29 件、顔面浮腫 25 件、薬効欠如及び薬物相互作用各 20 件等）であった。また、QT 延長に関連する事象について、本薬との関連が否定できない心室性頻脈等の重篤例が複数報告されている。

海外の市販後の安全性データベース（2016 年 12 月時点）から、妊婦における安全性を検討する目的で、トキソプラズマ症に対して本薬を投与された 12 歳以上の女性で報告された事象を抽出した結果、主な有害事象は、下痢、悪心、嘔吐、腹痛、知覚異常、味覚異常、頭痛、無力症、倦怠感、発熱等であり、その安全性プロファイルは、全体集団の安全性プロファイルと同様であった。

また、トキソプラズマ症に対して本薬を投与された母親からの出生児において、主な有害事象は、先天性欠損、トキソプラズマ症、胎児発育不全、低出生体重児、胎児発育全等であり、重篤例も報告されているが、その多くが先天性トキソプラズマ症に関連するものと考えられた。

なお、本薬の反復投与毒性試験において、眼、血球系、心臓、消化管、肝臓、腎臓及び脾臓に対する影響、ヒスタミン様症状等（5.2 参照）のうち、白血球減少、心臓障害、肝機能検査値異常、血管浮腫等については、海外での市販後の安全性情報等においても症例が集積されている。したがって、これらの事象については添付文書において注意喚起を行う予定である。

以上より、本薬は海外において数十年の使用実績があり、これまでに得られている市販後の安全性情報等において本薬の忍容性に影響を及ぼす重大な懸念は認められていないこと、また、妊娠中のトキソプラズマ症に対して本薬を投与された女性及びその出生児における安全性についても特有の安全性の懸念は認められていないことから、本薬投与時の安全性プロファイルは許容可能であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

海外での数十年の使用経験、市販後安全性情報等を踏まえると、現時点で本薬投与時の安全性プロファイルは許容可能であり、妊娠中にトキソプラズマに初感染した妊婦に対して本薬を投与することは許容可能と判断した。

ただし、妊娠中にトキソプラズマに初感染した日本人妊婦における本剤投与時の安全性及び本剤を投与された母親からの出生児の転帰について、製造販売後に情報収集を行い、得られた知見は医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.3 効能・効果及び用法・用量について

申請者は、本申請における効能・効果及び用法・用量等について、以下のように説明している。

① 申請効能・効果及び用法・用量の設定根拠について

本剤は、妊娠中にトキソプラズマに初感染した妊婦に対して投与することで、胎児へのトキソプラズマ感染を予防し、先天性トキソプラズマ症の発症を抑制することを目的とした薬剤であること、海外の診療ガイドライン等の記載及び使用実績、日本人及び外国人健康女性被験者における本薬の PK プロファイルに臨床的に意味のある差は認められていないこと等を踏まえ（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、本申請において、効能・効果は「胎児における先天性トキソプラズマ症の発症抑制」、用法・用量は「通常、妊婦には 1 回 2 錠（スピラマイシンとして 300 万国単位）を 1 日 3 回経口投与する。」と設定することが適切と判断した。

また、投与期間についても、海外の診療ガイドライン等の記載と同様に、妊娠中のトキソプラズマ初感染が確認された又は強く疑われた場合には、直ちに投与を開始し、胎児感染が確認されない場合には分娩まで投与する旨を添付文書において注意喚起する必要がある（胎児感染の確認については、②に記載する）。

② 本剤の投与対象について

児の先天性トキソプラズマ症は、妊婦が妊娠中にトキソプラズマに初感染した場合にリスクが高くなることから、本剤は、「妊娠中にトキソプラズマへ初感染した妊婦」かつ「胎児にトキソプラズマ感染が認められていない場合」に、妊婦に投与されることで効果が期待される。

日本人妊婦において妊娠中のトキソプラズマ初感染の割合は 0.25%と推定されたとの報告があるが（Clin Vaccine Immunol 2012; 19: 365-7）、免疫機能が正常な成人にトキソプラズマが感染しても、多くは無症状又は軽度の症状で経過することから、妊婦がトキソプラズマに感染しても気付かない場合も多い。トキソプラズマ初感染に対する診断方法として、本邦では、血清中のトキソプラズマ抗体検査で陽性であった場合に、感染時期を特定するための検査が実施され、トキソプラズマが初感染か否かが判断

されている。しかしながら、本邦の産科等のうち、妊婦に対してトキソプラズマ抗体検査が実施されている施設は 48.5%であり、感染時期を特定するための検査が実施可能な施設はさらに限られている〔トキソプラズマ妊娠管理マニュアル 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) 成育疾患克服等総合研究事業 母子感染に対する母子保健体制構築と医療技術開発のための研究(平成 28～30 年度)〕。また、胎児におけるトキソプラズマの感染の確認については、羊水中のトキソプラズマ DNA の検出により行われるが、羊水検査は侵襲的検査であり、流産等のリスクがあることから（日産婦誌 2007; 59, 224-8）、一般的には、通常の定期検診における超音波検査にて胎児・胎盤異常の有無がモニタリングされている。

本剤の投与対象は妊婦であり、妊婦に対するこれらの検査が実施された上で本剤投与の必要性が判断されることが望ましいと考えるものの、妊娠中のトキソプラズマの初感染の割合（0.25%と推定）（Clin Vaccine Immunol 2012; 19: 365-7）も考慮すると、現時点の本邦の医療現場において、これらの検査を一律必須とすることは困難である。先天性トキソプラズマ症を発症した場合の転帰を勘案すると、妊娠中のトキソプラズマへの初感染が確認された妊婦のみならず、トキソプラズマ曝露の可能性に関する問診や抗体検査等により妊娠中のトキソプラズマの初感染が強く疑われる妊婦に対しても、本剤の投与を可能とすることは重要と考える。なお、本剤は胎児へのトキソプラズマ感染を抑制する位置付けの薬剤であることから、本剤投与中は、通常の定期検診における超音波検査等にて胎児・胎盤異常の有無をモニタリングすることが重要である。

機構は、7.R.1 及び 7.R.2 での検討を踏まえ、本剤の効能・効果を「先天性トキソプラズマ症の発症抑制」と整備し、用法・用量を申請どおり「通常、妊婦には 1 回 2 錠（スピラマイシンとして 300 万国際単位）を 1 日 3 回経口投与する」と設定することは可能と判断した。また、投与期間及び投与対象に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.4 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討計画について、以下のように説明している。

本剤は日本人妊婦に対する投与経験がないことから、製造販売後には、本剤の妊婦に対する安全性及び出生児の転帰について検討する必要があると考えた。申請時には、特定使用成績調査を計画していたが、調査計画の検討過程で、実施可能性等の観点から製造販売後臨床試験として実施することが適切と考えた。なお、計画の詳細は現在検討中である。

機構は、日本人妊婦に対する安全性及び出生児の転帰について製造販売後に検討するとの申請者の説明は受入れ可能と考える。また、出生児の転帰等については、公表文献も含めて情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に情報提供することが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.3.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の先天性トキソプラズマ症の発症抑制効果は期待でき、期待される児へのベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と考える。本剤は、妊娠中の初感染が確認された又は強く疑われる妊婦に対して投与することで、児の先天性トキソプラズマ症の発症抑制を目的とした薬剤として臨床的意義があると考ええる。

機構は、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 5 月 1 日

申請品目

〔販 売 名〕 スピラマイシン錠 150 万単位「サノフィ」
〔一 般 名〕 スピラマイシン
〔申 請 者〕 サノフィ株式会社
〔申請年月日〕 平成 29 年 10 月 5 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.1 本剤の臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.2 安全性について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 投与対象等について

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.3 効能・効果及び用法・用量について」に関する機構の判断のうち、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持され、投与対象等について、以下のような意見が出された。

- 本剤投与によるベネフィットリスクや現在の医療環境の観点から、トキソプラズマ抗体検査や問診等により妊娠中のトキソプラズマの初感染が疑われる妊婦に対しても本剤の投与を可能とすることは適切と考える。ただし、本剤の投与に際しては、国内の診療ガイドライン等を参考にし、投与の適否を検討するよう、医療現場に注意喚起を行うことが重要と考える。
- 本剤は先天性トキソプラズマの発症抑制の位置付けの薬剤であり、胎児へのトキソプラズマ感染が認められた場合には、本剤の投与は推奨されない。一方、胎児へのトキソプラズマ感染の有無については、通常、定期検診での超音波検査による胎児・胎盤の異常の有無により結論付けることはできないことから、超音波検査等で胎児感染が疑われた時点で本剤の投与を中止することは適切ではないと考える。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、以下のような検討を行った。

胎児におけるトキソプラズマの感染の確認については、羊水中のトキソプラズマ DNA の検出により行われるが、羊水検査は侵襲的検査であるため日常的には実施されず、通常、実施される超音波検査では胎児へのトキソプラズマ感染の確定診断は困難である。胎児にトキソプラズマが感染した場合、児が

重大な転帰に至る可能性があることを勘案すると、超音波検査による胎児・胎盤の異常の確認等により、胎児へのトキソプラズマ感染が疑われた場合であっても、本剤の投与を継続することは否定されるものではなく、トキソプラズマに関する専門的な知識を有する施設への紹介等の対応も含め、適切な対応を検討する必要があると判断した。

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 効能・効果及び用法・用量について」での検討及び以上の議論を踏まえ、以下の点について医療現場に注意喚起を行うよう申請者に指示したところ、申請者は了承した。

- 本剤の投与に際しては、最新の国内の診療ガイドライン等を参考に、本剤投与の適否を判断する必要があること
- 本剤は、トキソプラズマ抗体検査や問診等により妊娠成立後のトキソプラズマ感染が疑われる妊婦に対して使用すること
- 本剤は母体から胎児への感染の抑制を目的として使用する薬剤であり、投与開始前に、胎児へのトキソプラズマ感染が疑われる場合には、本剤の投与の適否について慎重に検討すること
- 妊娠成立後のトキソプラズマ初感染が強く疑われる場合、速やかに投与を開始し、胎児感染が確認されない場合には、分娩まで投与を継続すること
- 本剤投与中に、胎児へのトキソプラズマ感染が疑われる場合には、本剤の投与継続の適否について検討する等、適切に対応すること

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、審査報告（1）の「7.R.4 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は、専門委員から支持され、追加で以下のような意見が出された。

- 日本人妊婦における本剤の安全性、本剤を投与された母親からの出生児における転帰等について、可能な限り広く情報収集を行い、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要がある。

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 製造販売後の検討事項について」等での検討及び専門協議での議論を踏まえ、製造販売後には、本剤に関して可能な限り広く情報収集を行うため、以下の点について、情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に提供すべきと考える。また、文献報告、学会報告等からも本剤の有効性、安全性等に関して情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に提供すべきと考える。

- 日本人妊婦における本剤投与時の安全性
- 本剤を投与された母親からの出生児の転帰（先天性トキソプラズマ症の発症状況含む）

機構は、以上の点について、製造販売後に検討するよう申請者に指示したところ、申請者は、以下のとおり説明した。

機構より指示された製造販売後の検討事項について了承した。

なお、審査報告（1）の時点では製造販売後臨床試験を実施予定である旨を説明していたが、社内で計画の見直しがあり、現在、製造販売後臨床試験以外の方法も含め、計画を再検討中である。現時点で、製造販売後の検討事項については、製造販売後臨床試験、製造販売後データベース調査等により情報収集を行うことを考えているが、医薬品リスク管理計画の方策については、引き続き機構と議論したい。

機構は、医薬品リスク管理計画の方策については、引き続き議論することについて、了承した。また、

以上の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 18 に示す各検討事項を設定すること、並びに表 19 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ ショック、アナフィラキシー ・ 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）、急性汎発性発疹性膿疱症 ・ 偽膜性大腸炎 ・ QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes を含む）、心室細動 ・ 肝機能障害	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下における有効性		

表 19 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 製造販売後臨床試験、製造販売後データベース調査等（検討中）	・ 市販直後調査による情報提供

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は、毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能又は効果〕（申請時より取り消し線部削除）
胎児における先天性トキシプラズマ症の発症抑制

〔用法及び用量〕
通常、妊婦には 1 回 2 錠（スピラマイシンとして 300 万国単位）を 1 日 3 回経口投与する。

〔承認条件〕
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

〔略語等一覧〕

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the (plasma or serum) concentration-time curve	(血漿又は血清) 中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC up to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC up to the last concentration above the lower limit of quantification	投与開始時から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの AUC
AUC _{0-t}	AUC up to t hours	投与開始時から投与後 t 時間までの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BID	Bis in die	1 日 2 回 (投与)
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum (plasma or serum) concentration	最高 (血漿又は血清) 中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
IC _{50/90}	50%/90% inhibitory concentration	50%又は 90%阻害濃度
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MIU	Million international unit	100 万国単位
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク質
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
TNF	Tumor Necrosis Factor	腫瘍壊死因子
t _{max}	Time to reach maximum (plasma or serum) concentration	最高 (血漿又は血清) 中濃度到達時間
t _{1/2}	The terminal elimination half-life	最終相の消失半減期
V _{dss}	Volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		スピラマイシン錠 150 万単位「サノフィ」
本薬	Spiramycin	スピラマイシン