

スピラマイシン錠 150 万単位「サノフィ」 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、サノフィ株式会社に
帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することは
できません。

サノフィ株式会社



サノフィ株式会社

スピラマイシン錠 150 万単位「サノフィ」

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Total number of pages: 12

目 次

1	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	4
1.1	対象疾患の治療法及び本剤の臨床的位置づけ	5
1.1.1	先天性トキソプラズマ症	5
1.1.2	妊婦のトキソプラズマ初感染者の判別	5
1.1.3	トキソプラズマの母体から胎児への感染ルート	5
1.1.4	先天性トキソプラズマ症の発生機序	6
1.1.5	対象疾患の治療法及び本剤の臨床的位置づけ	6
1.2	国内開発の経緯	7
1.2.1	本剤の開発要請	7
1.2.2	規制当局との対面助言等の経緯	7
1.2.3	非臨床試験	8
1.2.4	臨床試験	8
1.2.5	申請効能・効果、用法・用量	8
1.3	開発の経緯図	8
2	参考文献	12

表 目 次

表 1 -先天性トキソプラズマ症における複雑な病態像形成要因	6
--------------------------------------	---

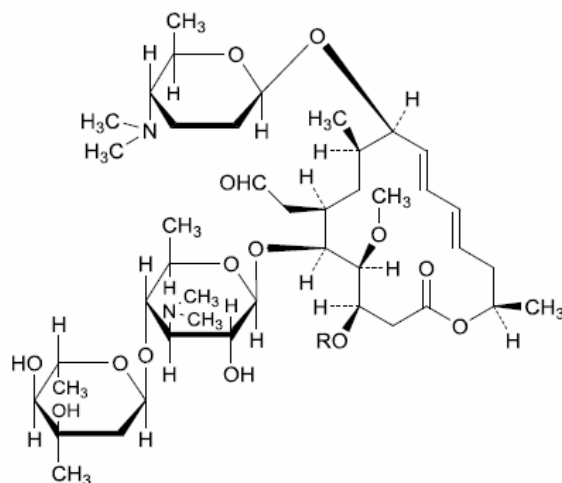
図 目 次

図 1 - スピラマイシンの構造式	4
図 2 スピラマイシンに係る開発の経緯図	9

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

スピラマイシンは抗菌活性に加え、抗トキソプラズマ活性も有する 16 員環のマクロライド系抗生物質であり、3 種の有機塩基（スピラマイシン I、スピラマイシン II 及びスピラマイシン III）の混合物である。

スピラマイシンの構造式を（図 1）に示す。



スピラマイシンI : R = H

スピラマイシンII : R =

スピラマイシンIII : R =

図 1 - スピラマイシンの構造式

スピラマイシンは 1951 年に Rhône-Poulenc Research Laboratories にて単離され、1955 年にフランスで承認されて以降、70 カ国以上で細菌感染症治療薬として承認され、販売されている。

「妊婦におけるトキソプラズマ症」の効能・効果については、フランスでは 1983 年に効能追加され、これまでに 30 年以上にわたり使用されている。同効能に係る承認も 70 カ国以上において取得されている。

なお、米国ではスピラマイシンは承認されていないが、1991 年にトキソプラズマ症に対する例外的使用プログラムが開始された。

1.1 対象疾患の治療法及び本剤の臨床的位置づけ

1.1.1 先天性トキソプラズマ症

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通過して胎児に垂直感染する可能性がある。胎児への感染率は妊娠後期になるほど上がるが、胎内感染が起こった場合の重症度は妊娠初期ほど高いとされている(1)。胎内感染の転帰は、不顕性から流死産まで様々であり、顕性感染の場合でもその重症度は様々である。先天性トキソプラズマ症では、水頭症、脈絡膜炎による視力障害、脳内石灰化、精神運動機能障害が4大徴候として知られている。その他、リンパ節腫脹、肝機能障害、黄疸、貧血、血小板減少等が見られることもある(2)。不顕性感染となった場合も、眼病変などはおおよそ思春期頃まで遅発性の発症のリスクがあるとされている(2)。

1.1.2 妊婦のトキソプラズマ初感染者の判別

妊婦のトキソプラズマ初感染の判別には、妊娠初期の母体血清中トキソプラズマ特異的抗体を測定する方法が一般的である。トキソプラズマ特異的 IgG 抗体及び IgM 抗体が陽性であり、かつ IgG 抗体 avidity が低値である場合、トキソプラズマ初感染が疑われる。

なお、本邦における妊婦のトキソプラズマ初感染の治療対象者数は、母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究におけるスクリーニング調査(3)では、全体数 8,827 例中 107 例 (1.2%) は IgG 抗体及び IgM 抗体陽性であり、このうち抗 IgG 抗体 avidity 測定例 101 例中 14 例 (13.9%) は低値であった。平成 27 年人口動態統計(4)から年間出産数（出生数及び死産数から算出）を 1,028,294 人として試算した場合、治療対象者は年間 1,715 例と推計されるが、妊婦におけるトキソプラズマ抗体スクリーニングは 2011 年を対象期間とした全国アンケート調査(5)では 48.5%の施設が実施していたことから、治療対象者数は 832 例と推計され、本剤の治療対象は 1,000 例以下と考えられる。

1.1.3 トキソプラズマの母体から胎児への感染ルート

妊婦の経口感染により、トキソプラズマは嚢子から緩増虫体が遊離して腸管壁から母体内に侵入、腸管脈を経由してリンパまたは血行性に母体内を移行する。経口感染してから約 3～7 日で大動脈系に移行し、この間にトキソプラズマがマクロファージなどの白血球細胞内に感染するとトキソプラズマは緩増虫体から急増虫体へと転換しながら母体全身の組織に感染し増殖する。

胎盤への感染は下大動脈から子宮動脈を経由して胎盤への経路を取る。母体の経口感染から数日後には胎盤へ血行性に移行するが、胎盤には独自の生体防御系があり、トキソプラズマは胎盤膜でトラップされ急増虫体から冬眠型の緩増虫体へと転換し胎盤内に留まる。一方、ここで妊婦へのストレスや他の感染症などの負荷により胎盤の免疫防御能が低下すると、トキソプラズマは冬眠型の緩増虫体から急増虫体へと転換し、臍帯静脈へ侵入し、胎児の肝臓を経て胎児循環系に移行する。母体の初感染から胎児感染への期間は、妊婦の状態によって様々ではあるが、胎盤バリアーを通過して臍帯循環系に入り胎児に移行するには数週間から数ヵ月間かかると考えられている(6)。

1.1.4 先天性トキソプラズマ症の発生機序

先天性トキソプラズマ症の発生機序は、表 1 に示すように極めて複雑である。第一の理由は、母体、胎盤、及び胎児に感染症が起こり、かつその 3 者がそれぞれ複合体として感染する点である。第二は、母体、胎盤、及び胎児が、それぞれ妊娠から分娩までの期間にダイナミックな分化・発育を遂げる点である。第三には、トキソプラズマ自体も冬眠型の緩増虫体から病毒型の急増虫体まで、母体、胎盤、及び胎児の免疫防御機能の状況に応じて転換する点である。これらの要因が、妊娠時に複雑に絡みながら先天性トキソプラズマ症は発生すると考えられている(6)。

表 1 -先天性トキソプラズマ症における複雑な病態像形成要因

1) 母体の免疫反応（遺伝的、ストレス、有害食品など外的要因）
2) 胎盤の生体防御機序
3) 胎児の生体防御機序
4) トキソプラズマの逃避機序（病毒型と冬眠型など）
5) 以上の全ての要因の妊娠経過に伴う分化、発育

1.1.5 対象疾患の治療法及び本剤の臨床的位置づけ

現在、国内では、トキソプラズマを適応症として承認されている薬剤はない。

海外では、妊娠中にトキソプラズマに初感染した妊婦に本剤を投与すると、経胎盤的な胎児感染の頻度が低下すること(7)、また胎児感染が起こっ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を下げることが示されており(8)、トキソプラズマに初感染した妊婦に対し、海外のガイドライン及び教科書において本剤が標準的治療薬として推奨されている(9)。

なお、国内においては「産婦人科診療ガイドライン 産科編 2017」(10)では、妊娠成立後のトキソプラズマ感染と考えられる場合には、保険適用外使用ではあるがアセチルスピラマイシンの投与が推奨されている。一方、トキソプラズマに感染した妊婦又は胎児の感染が認められた妊婦に対してはピリメタミンやスルファジアジン等が海外で使用されているが、これらの薬剤は国内では未承認である。よって本剤はこれらトキソプラズマの感染治療薬と臨床的位置付けが異なる。

このような状況から公益社団法人日本産科婦人科学会より本剤の開発の要望がなされ、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議より本邦においても医療上の必要性が高いと判断された。

また、本剤は 2016 年 12 月 21 日に「妊婦のトキソプラズマ症」を予定効能・効果として希少疾病用医薬品の指定（指定番号（28 薬）第 396 号）を受けた。

1.2 国内開発の経緯

1.2.1 本剤の開発要請

2014年10月10日開催の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、『妊婦のトキソプラズマ感染症』が医療上の必要性が高いと評価され、早期に国内で製造販売承認を取得し、医療現場で使用する事ができるよう、2014年11月10日に厚生労働省より開発要請を受けた[Module 1.13.4.2-1、未承認薬・適応外薬の開発の要請について]。

1.2.2 規制当局との対面助言等の経緯

本邦における本剤の申請にあたり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という）の対面助言を2014年11月10日に実施した[Module 1.13.2-1、医薬品第I相試験開始前相談]。対面助言の主な内容は、非臨床及び臨床データパッケージ・第I相臨床試験デザインに関するものであった。

相談事項1：申請データパッケージについて

本邦において本剤の臨床試験の対象者は妊婦であり、且つ本剤の有効性を評価するためには非常に多数の未感染妊婦を組み入れる必要があることから、臨床試験の実施は極めて困難であると考えていること。したがって、国内で実施予定の日本人及び白人健康女性被験者における第I相臨床試験で、日本人及び白人の薬物動態プロファイルが大きく異なることを確認したうえで、本剤の妊婦のトキソプラズマ症に対する有効性、安全性及び用法・用量は、海外で公表されたデータや教科書及びガイドラインの情報をを用いてまとめる旨の説明を行い、臨床データパッケージについて確認した。

機構から、

との助言を得た。

相談事項2：第I相臨床試験（TDU14412）の実施妥当性について

妊婦のトキソプラズマ症に対するガイドラインやこれまでの海外での使用実績として、1日量としてスピラマイシン900万国際単位を3回に分けて、つまり1回あたり300万国際単位を投与することが推奨されており、本邦での妊婦のトキソプラズマ症に対するスピラマイシンの用法・用量は同じく、1日300万国際単位3回投与（1日量として900万国際単位）が適切であると判断されている。そこで本試験では、推奨1回用量であるスピラマイシン300万国際単位の単回経口投与を計画している旨の説明を行った。

機構から、

との助言を得た。

なお、対面助言当時の申請予定効能・効果は、公益社団法人日本産科婦人科学会からの要望のとおりに「妊婦のトキソプラズマ症」とされているが、この表現は感染症を治療する意味にも捉えられる一

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

XRP5337 - スピラマイシン

方、実際の治療目的は垂直感染に作用するものであるため、申請予定効能・効果については今後も検討していくことを助言された。

1.2.3 非臨床試験

非臨床試験の概要を[Module 2.4 項]に示す。

1.2.4 臨床試験

国内第 I 相臨床試験 (TDU14412 試験) を含めた臨床試験の概要を[Module 2.7.2 の 2.3.1 項]に示す。

1.2.5 申請効能・効果、用法・用量

以上の経緯を踏まえ、国内第 I 相臨床試験 (TDU14412 試験) の結果、日本人と白人の間でスピラマイシンの薬物動態プロファイルなどには臨床的に意味のある差はないことが示唆されたことから、海外の豊富な臨床使用経験によるスピラマイシンの臨床薬物動態、用法・用量、有効性及び安全性に関して公表された論文のデータ、製造販売後の安全性情報及び国内外の治療ガイドラインなどを用い、非臨床及び臨床データパッケージを構築し、以下に示した申請効能・効果、申請用法・用量として、承認申請を行うこととした。

【効能又は効果】

胎児における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 万国単位）を 1 日 3 回経口投与する。

1.3 開発の経緯図

スピラマイシンの開発の経緯図を図 2 に示す。

図 2 スピラマイシンに係る開発の経緯図



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
XRP5337 - スピラマイシン

資料区分	試験項目		
	薬理試験	効力薬理	
第四部	毒性試験	単回投与毒性	
		反復投与毒性	
		遺伝毒性	
		がん原性	
		生殖発生毒性	

 : 国内試験
■ ■ ■ ■ ■ : 外国試験

数字は開始及び終了月を示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
XRP5337 - スピラマイシン

資料区分	試験項目		
第五部	第 I 相試験		

—— : 国内試験
■ ■ ■ ■ : 外国試験

数字は開始及び終了月を示す。

2 参考文献

1. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004 Jun 12;363(9425):1965-76.
2. 国立感染症研究所 トキソプラズマ症とは
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/3009-toxoplasma-intro.html>
3. 母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）http://cmvtox.umin.jp/doc/h27_part.pdf
4. 平成 27 年の人口動態総覧、厚生労働省
http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei15/dl/03_h1.pdf
5. Yamada H, Tairaku S, Morioka I, Ebina Y, Sonoyama A, Tanimura K, et al. Nationwide survey of maternal screening for mother-to-child infections in Japan. *Congenit Anom* 2014 May;54(2):100-3.
6. 矢野 明彦, 青才 文江, 野呂瀬 一美. 第 2 章臨床編: 先天性トキソプラズマ症. In: 矢野 明彦編. 日本におけるトキソプラズマ症. 福岡: 九州大学出版会; 2007. p. 25-67.
7. Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med*. 1974 May 16;290(20):1110-6.
8. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM, et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Feb;180(2 Pt 1):410-5.
9. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, editors. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 947-1091.
10. 日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会編. 産婦人科診療ガイドラインー産科編 2017. 東京: 日本産科婦人科学会; 2017. p. 345-9.



サノフィ株式会社

スピラマイシン錠 150 万単位「サノフィ」

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Total number of pages: 3

目 次

1	外国での承認(許可)及び使用状況	3
---	------------------------	---

1 外国での承認(許可)及び使用状況

スピラマイシンは 1955 年 2 月 8 日にフランスで承認されて以降、70 ヶ国以上で細菌感染症治療薬として承認され、販売されている。

「妊婦におけるトキソプラズマ症」の効能・効果については、フランスでは 1983 年に効能追加され、これまでに 30 年以上にわたり使用されている。同効能に係る承認も 70 ヶ国以上において取得されている。

なお、米国ではスピラマイシンは承認されていないが、1991 年にトキソプラズマ症に対する例外的使用プログラムが開始された。

スピラマイシンのフランスの添付文書の概要及び企業中核データシートを以下に添付する。

付録 I 製品特性概要

1. 医薬品名

ロバマイシン 150 万 I.U（国際単位）フィルムコート錠

2. 質的及び量的組成

スピラマイシン 150 万 I.U.
(1 錠中)

添加物の完全なリストについては、第 6.1 項を参照。

3. 剤形

フィルムコート錠

4. 臨床データ

4.1. 適応症

本剤の適応症は、スピラマイシンの抗菌作用及び薬物動態特性に由来し、本剤に関する臨床試験及び現在市販されている様々な抗菌製剤の中での本剤の位置づけを共に考慮している。

本剤の適応は、感受性菌と定義された以下の菌による感染症に限られる。

- － 記録されている A 群 β 溶血性連鎖球菌による扁桃炎に対し、特に β -ラクタム系抗生物質が使用できない時に、その代替治療として。
- － 急性副鼻腔炎。この感染症の微生物学的プロファイルを考慮し、 β -ラクタム系抗生物質が投与できない時にはマクロライド系抗生物質が適応となる。
- － 急性気管支炎の重複感染。
- － 慢性気管支炎の増悪。
- － 以下を満たす者における市中肺炎。
 - － リスク因子がない。
 - － 臨床的に重篤な兆候がない。
 - － 肺炎球菌に起因することを示唆する臨床所見がない場合。非定型肺炎が疑われる場合は、重症度及び素地を問わずマクロライド系抗生物質の適応となる。

- 良性皮膚感染症：膿痂疹、皮膚疾患の膿痂疹化、膿瘡、感染性皮膚皮下組織炎（特に丹毒）、紅色陰癬。
- 口腔感染症
- 非淋菌性生殖器感染症
- β -ラクタム系抗生物質に対するアレルギーがある場合における、急性リウマチ熱再発の化学的予防療法
- 妊婦のトキソプラズマ症
- リファンピシンが禁忌の場合における、髄膜炎球菌による髄膜炎の予防：
 - 鼻咽頭における細菌（髄膜炎菌：Neisseria meningitidis）の駆除を目的とする。
 - スピラマイシンは髄膜炎球菌による髄膜炎の治療薬ではない。
 - 治療処置を受けた社会復帰前の患者、また入院前 10 日以内に口腔咽頭分泌物に曝露した患者に対し予防的に投与される。

抗菌薬の適正使用に関する公式ガイドラインを考慮すべきである。

4.2. 用量と用法

用量

腎機能が正常な患者の場合

通常：

- 成人：24 時間当たり 600～900 万 I. U.（すなわち 1 日 4～6 錠）、2～3 回に分服。
- 小児：体重 10 kg につき 1 日当たり 150～300 万 I. U.、2～3 回に分服。

扁桃炎の治療における投与期間は 10 日間とする。

髄膜炎球菌による髄膜炎の予防

- 成人：12 時間当たり 300 万 I. U.。
- 小児：1 kg につき 12 時間当たり 75,000 I. U.。

投与期間は 5 日間とする。

腎不全のある患者において

用量調節は不要。

用法

錠剤をそのままコップ 1 杯の水で飲み下す。

4.3. 禁忌

- ・スピラマイシン又は項目 6.1 に記載するいずれかの賦形剤に対する過敏症の場合。
- ・6 歳未満の小児（錠剤のため誤嚥リスクがある）。

4.4. 警告及び使用上の特別な注意

ロバマイシン服用による重篤な皮膚反応（スティーヴンス・ジョンソン症候群、ライエル症候群、急性汎発性発疹性膿疱症〔AGEP〕を含む）の症例が複数報告されている。これらの兆候及び症状について患者に周知するとともに、皮膚に対する厳重なモニタリングを実施する必要がある。スティーヴンス・ジョンソン症候群、ライエル症候群の兆候若しくは症状（例：発疹が次第に広がり、しばしば水泡若しくは粘膜の病変を伴う）又はAGEP（高熱、膿疱を伴う全身性の紅斑）の兆候又は症状が現われた場合（項目4.8を参照）には服用を中止するものとし、その後はスピラマイシンの単独投与又は他剤との併用による投与がいずれも禁忌となる。

有効分子の腎排泄が行われることはないので、腎不全の場合にも用量を変更する必要はない。グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症の患者でごく稀に溶血性貧血の症例が報告されていることから、この患者集団におけるスピラマイシンの使用は推奨されない。

QT 間隔延長

スピラマイシンを含むマクロライド系抗生物質を服用している患者において、QT 間隔延長の症例が複数報告されている。

以下のようなリスク因子（QT 間隔を延長させることが知られている）を有する患者に対しスピラマイシンによる治療を実施する際には、慎重を期すよう勧告する。

- ・ 修正されていない電解質不均衡（例えば低カリウム血症、低マグネシウム血症など）。
- ・ 先天性 QT 延長症候群。
- ・ 心疾患（例えば心不全、心筋梗塞、除脈など）。
- ・ QT 間隔を延長させることが知られている医薬品との併用（例えば Ia 群及び III 群の抗不整脈薬、三環系抗うつ薬、一部の抗生物質、一部の抗精神病薬など）。
- ・ 高齢者、新生児及び女性は、QT 間隔延長に対する感受性が比較的強い可能性がある。（項目4.2、4.5、4.8及び4.9を参照）

4.5. 薬物相互作用及びその他の相互作用

使用に注意を要する併用薬

＋トルサード・ド・ポワントを誘発する医薬品：Ia 群抗不整脈薬（キニジン、ヒドロキニジン、ジソピラミド）、III 群抗不整脈薬（アミオダロン、ソタロール、ドフェチリド、イブチリド）、スルトプリド（ベンズアミド系精神安定剤）、トルサード・ド・ポワントを誘発するその他の薬剤（ヒ素化合物、ペプリジル、シサプリド、ジフェマニル、ドラセトロン〔IV〕、エリスロマイシン〔IV〕、レボフロキサシン、ミゾラスチン、モキシフロキサシン、プルカロプリド、トレミフェン、ピンカミン〔IV〕）

とりわけトルサード・ド・ポワントなど心室性不整脈のリスクが高まる。

レボドパとの併用

カルビドパと併用する場合：レボドパの血漿中濃度低下を伴う、カルビドパの吸収阻害。臨床的モニタリングを実施し、場合によりレボドパの用量を調節する。

国際標準比（INR）の不安定に関する特別な問題点：

抗生物質を投与されている患者において、経口抗凝固薬の作用が増強した症例が数多く報告されている。著しい感染又は炎症が背景にあること、並びに患者の年齢及び全身状態がリスク因子と考えられる。このような状況においては、感染性疾患とその治療がそれぞれの程度 INR 不安定に影響しているのかを明らかにすることが難しいと思われる。但し、特にフルオロキノロン系、マクロライド系、サイクリン系、コトリモキサゾール及び一部のセファロスポリン系などいくつか

かのクラスの抗生物質についてはその関与が大きい。

4. 6. 妊娠及び授乳

妊娠

必要であれば、妊娠中にスピラマイシンの使用を計画することができる。実際、スピラマイシンは妊娠中に広く使用されているが、この物質による催奇形作用又は胎児毒性は現時点では明らかにされていない。

授乳

スピラマイシンの母乳中への移行は顕著である。新生児における消化器障害が記述されている。そのため、本剤を投与されている場合には授乳しないことが勧められる。

4. 7. 自動車の運転及び機械の操作能力に対する影響

該当なし。

4.8. 副作用

器官別大分類及び頻度別に副作用を示す。頻度の定義は以下のとおりである。非常に多い（1/10 以上）、多い（1/100 以上 1/10 未満）、少ない（1/1,000 以上 1/100 未満）、稀（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、非常に稀（1/10,000 未満）、頻度不明（入手可能なデータから推測できない場合）。

心血管系

頻度不明：QT 間隔延長、心室性不整脈、心室性頻脈、心停止に至る可能性のあるトルサード・ド・ポワント（項目 4.4 を参照）。

消化器系

- **多い：**腹痛、悪心、嘔吐、胃痛、下痢
- **ごく稀：**偽膜性大腸炎

皮膚及び付属器

- **多い：**発疹
- **頻度不明：**蕁麻疹、掻痒症、クインケ浮腫、アナフィラキシーショック、スティーヴンス・ジョンソン症候群、ライエル症候群、急性汎発性発疹性膿疱症（AGEP）（項目 4.4 を参照）。

中枢及び抹消神経系

- **非常に多い：**時々起こる一過性の感覚異常。
- **多い：**一過性の味覚障害

肝事象

- **ごく稀：**肝臓検査における異常。
- **頻度不明：**胆汁うっ滞性肝炎、混合肝炎、又はより稀に肝細胞融解性肝炎の事例。

血液系統

- **頻度不明：**白血球減少症、好中球減少症、溶血性貧血（項目 4.4 を参照）。

疑われる副作用の報告

医薬品承認後に疑われた副作用の報告は重要である。これにより医薬品のベネフィット・リスクバランスを継続的に監視することが可能となる。医療従事者は、疑われたあらゆる副作用を次の全国報告システムを介して届け出なければならない。フランス国立医薬品・保健製品安全庁（ANSM）及びファーマコビジランス地方センターのネットワーク（ホームページ：www.ansm.sante.fr）

4.9. 過量投与

スピラマイシンの既知の毒性用量は存在しない。

高用量を服用した場合には、悪心、嘔吐、下痢など消化器系の兆候を示す場合がある。

スピラマイシンを高用量で投与された新生児において、及び QT 間隔延長のリスクを有する患者におけるスピラマイシンの静脈内投与後に QT 間隔の延長が観察されたが、投与中止により消退した。従ってスピラマイシンを過量投与した際には、その他の関連するリスク因子（低カリウム血症、先天性 QTc 間隔延長、QT 間隔延長及び／又はトルサード・ド・ポアンツを引き起こす薬剤との併用）が存在する場合は特に、心電図検査を実施して QT 間隔を測定することが推奨される。

特異的な解毒薬は存在しない。
対症療法を行うことが推奨される。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

薬効分類：全身用抗菌薬
ATC コード：J01FA02
マクロライド系抗菌抗生物質

抗菌活性スペクトル

感受性菌株（S）と中等度感受性菌株、及び中等度感受性菌株と耐性菌株（R）とを区分する臨界濃度は、以下の通りである。

S： ≤ 1 mg/L、R： > 4 mg/L

一部の菌種については、獲得耐性の蔓延率が地域及び時期により変動し得る。そのため、特に重症感染症の治療について、地域的な耐性菌の蔓延率に関する情報を入手することが有用である。なおこれらのデータは、ある菌株のこの抗生物質に対する感受性予測に関する指針を示すにすぎない。

フランスにおける耐性菌蔓延率の変動が知られている菌種を下表に示す。

分類	フランスにおける耐性獲得頻度 (>10%) (極値)
感受性菌種	
グラム陽性好気性菌	
セレウス菌 (<i>Bacillus cereus</i>)	
ジフテリア菌 (<i>Corynebacterium diphtheriae</i>)	
腸球菌	50 - 70 %
ロドコッカス - エクイ (<i>Rhodococcus equi</i>)	
メチシリン感受性ブドウ球菌	
メチシリン耐性ブドウ球菌*	70 - 80 %
B 群連鎖球菌	
分類不能な連鎖球菌	30 - 40 %
肺炎連鎖球菌 (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)	35 - 70 %
化膿性連鎖球菌 (<i>Streptococcus pyogenes</i>)	16 - 31 %
グラム陰性好気性菌	
百日咳菌 (<i>Bordetella pertussis</i>)	
カタル球菌 (<i>Branhamella catarrhalis</i>)	
カンピロバクター	
レジオネラ	
モラクセラ	
嫌気性菌	
放線菌	
バクテロイデス	30 - 60 %
真正細菌 (<i>Eubacteria</i>)	
モビルンカス	
ペプトストレプトコッカス	30 - 40 %
ポルフィロモナス	
プレボテラ	
アクネ菌 (<i>Propionibacterium acnes</i>)	
その他	
ライム病菌 (<i>Borrelia burgdorferi</i>)	
クラミジア	
コクシエラ	
レプトスピラ	
肺炎マイコプラズマ (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>)	
梅毒トレポネーマ (<i>Treponema pallidum</i>)	

フランスにおける耐性獲得頻度 (>10%) (極値)

感受性菌種

グラム陽性好気性菌

セレウス菌 (*Bacillus cereus*)

ジフテリア菌 (*Corynebacterium diphtheriae*)

腸球菌

50 – 70 %

ロドコッカス - エクイ (*Rhodococcus equi*)

メチシリン感受性ブドウ球菌

メチシリン耐性ブドウ球菌*

70 – 80 %

B 群連鎖球菌

分類不能な連鎖球菌

30 - 40 %

肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)

35 – 70 %

化膿性連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*)

16 – 31 %

グラム陰性好気性菌

百日咳菌 (*Bordetella pertussis*)

カタル球菌 (*Branhamella catarrhalis*)

カンピロバクター

レジオネラ

モラクセラ

嫌気性菌

放線菌

バクテロイデス

30 – 60 %

真正細菌 (*Eubacteria*)

モビリティカス

ペプトストレプトコッカス

30 – 40 %

ポルフィロモナス

プレボテラ

アクネ菌 (*Propionibacterium acnes*)

その他

ライム病菌 (*Borrelia burgdorferi*)

クラミジア

コクシエラ

レプトスピラ

肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*)梅毒トレポネーマ (*Treponema pallidum*)

分類	フランスにおける耐性獲得頻度(>10%) (極値)
中等度感受性の菌種 <i>(In vitro</i> で中等度感受性) グラム陰性好気性菌 淋菌 (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>) 嫌気性菌 ウェルシュ菌 (<i>Clostridium perfringens</i>) その他 ウレアプラスマ・ウレアリチカム	
耐性菌種 グラム陽性好気性菌 コリネバクテリウム・ジェイケイウム ノカルジア・アステロイデス グラム陰性好気性菌 アシネトバクター 腸内細菌 ヘモフィルス シュードモナス 嫌気性菌 紡錘菌 (<i>Fusobacterium</i>) その他 マイコプラスマ・ホミニス	

スピラマイシンは、トキソプラズマ原虫 (*Toxoplasma gondii*) に対し *in vitro* 及び *in vivo* で活性を有する。

* メチシリン耐性菌の耐性頻度はブドウ球菌全体の約 30～50%を占め、特に院内環境においてみられる。

5.2. 薬物動態特性

吸収

スピラマイシンの吸収は迅速であるが、不完全である。食物摂取により変化しない。

分布

用量 600 万 I. U. の経口投与後の最大血清濃度は 3.3 µg/mL である。

血漿中半減期はおよそ 8 時間である。

スピラマイシンは脳脊髄液中に浸透しない。本剤は母乳中に移行する。

血漿タンパク質との結合は弱い (10%)。

唾液及び組織中での拡散性に優れている (肺 : 20~60 µg/g ; 扁桃体 : 20~80 µg/g ; 感染した副鼻腔 : 75~110 µg/g ; 骨 : 5~100 µg/g)。

投与中止から 10 日後には、脾臓、肝臓、腎臓に 5~7 µg/g の有効成分が残る。

マクロライド系抗生物質は食細胞 (多核好中球、単球、腹腔及び肺胞のマクロファージ) の中に浸透し、蓄積する。

ヒトにおける食細胞内での濃度は高い。これらの特性により、マクロライド系抗生物質の細胞内細菌に対する活性が説明される。

生体内変換

スピラマイシンは肝臓で代謝され、生成される代謝産物は化学的には知られていないが、活性を示す。

排泄

- 尿 : 服用量の 10%
- 非常に高い胆汁中排泄率 : 血清中濃度よりも 15~40 倍高い濃度
- 糞便中にはかなりの量のスピラマイシンが存在する。

5.3 前臨床安全性データ

該当なし。

6. 製薬データ

6.1. 添加物リスト

無水コロイドシリカ、ステアリン酸マグネシウム、ゲル化するトウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、微結晶性セルロース

フィルムコーティング : ヒプロメロース、マクロゴール 6000、二酸化チタン (E171)。

6.2. 配合禁忌

該当なし。

6.3. 保存期間

3 年間

6.4. 保存に関する特別な注意事項

保存上の特別な注意事項なし。

6.5. 外装の性質と内容

フィルムコート錠 16 錠又は 120 錠入り（PVC [ポリ塩化ビニル] ／アルミニウム）。

6.6. 廃棄及び取扱いに関する特別な注意事項

特別な要件はない。

7. 医薬品市販承認取得者

サノフィ・アベンティス・フランス社
82、avenue Raspail
94250 Gentilly

8. 医薬品市販承認番号

34009 312 416 8 3 : フィルムコート錠 8 錠入りブリスターシート（PVC/アルミニウム）ブリスター 2 枚入りの箱
34009 553 090 3 1 : フィルムコート錠 120 錠入りブリスターシート（PVC/アルミニウム）（市販されていない）

9. 市販承認の初回取得日／更新日

当初販売承認取得日 : 1983 年 3 月 21 日

10. 本書の改訂日

2017 年 11 月／初版。

11. 線量測定

対象外。

12. 放射性医薬品の調製に関する指示

対象外。

処方及び配布の条件

リスト I。

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ROVAMYCINE 1 500 000 UI, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Spiramycine 1,5 millions d'UI

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la spiramycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles:

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- Sinusites aiguës. Compte-tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêta-lactamine est impossible.
- Surinfections des bronchites aiguës.
- Exacerbations des bronchites chroniques.
- Pneumopathies communautaires chez des sujets:
 - o sans facteurs de risque,
 - o sans signes de gravité clinique,
 - o en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique.

En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués quels que soient la gravité et le terrain.

- Infections cutanées bénignes: impétigo, impétiginisation des dermatoses, ecthyma, dermohypodermite infectieuse (en particulier, érysipèle), érythrasma.
- Infections stomatologiques.
- Infections génitales non gonococciques.
- Chimio prophylaxie des rechutes du RAA en cas d'allergie aux bêta-lactamines.
- Toxoplasmose de la femme enceinte.
- Prophylaxie des méningites à méningocoque en cas de contre-indication à la rifampicine:
 - o le but est d'éradiquer le germe (*Neisseria meningitidis*) du nasopharynx,
 - o la spiramycine n'est pas un traitement de la méningite à méningocoque,
 - o elle est préconisée en prophylaxie chez:
 - le malade après son traitement curatif et avant sa réintégration en collectivité,
 - les sujets ayant été exposés aux sécrétions oropharyngées dans les dix jours précédant son hospitalisation.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez le sujet aux fonctions rénales normales:

En général :

- Adulte: 6 à 9 millions d'U.I./24 heures, soit 4 à 6 comprimés par jour en 2 à 3 prises.
- Enfant: 1,5 à 3 millions d'U.I. par 10 kg de poids et par jour, en 2 à 3 prises.

La durée du traitement des angines est de 10 jours.

Prophylaxie des méningites à méningocoque:

- Adulte: 3 millions d'U.I./12 heures.
- Enfant: 75 000 U.I./kg/12 heures.

Pendant 5 jours.

Chez le sujet insuffisant rénal :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Mode d'administration

Les comprimés sont à avaler tels quels avec un verre d'eau.

4.3. Contre-indications

- en cas d'hypersensibilité à la spiramycine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- chez l'enfant de moins de 6 ans car la forme comprimé peut entraîner un risque de fausse route.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des cas de réaction cutanées sévères incluant syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, Pustulose Exanthématique Aigüe Généralisée (PEAG) ont été rapportés avec la Rovamycine. Les patients doivent être informés des signes et symptômes et une surveillance cutanée rapprochée doit être pratiquée

La survenue de signes ou symptômes de Syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome de Lyell (ex : éruption progressive souvent accompagnée de bulles ou de lésions des muqueuses) ou AGEP (érythème généralisé fébrile associé à des pustules) (voir rubrique 4.8) impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de spiramycine seule ou associée.

L'absence d'élimination rénale de la molécule active permet de ne pas modifier les posologies en cas d'insuffisance rénale.

De très rares cas d'anémie hémolytique ayant été rapportés chez les patients ayant un déficit en Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase, l'utilisation de la spiramycine dans cette population de patients n'est pas recommandée.

Allongement de l'intervalle QT

Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés chez des patients prenant des macrolides, y compris la spiramycine.

La prudence est recommandée lors d'un traitement par spiramycine, chez des patients présentant des facteurs de risques connus pour allonger l'intervalle QT tels que :

- un déséquilibre électrolytique non corrigé (par exemple, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie),
- un syndrome du QT long congénital,
- des pathologies cardiaques (par exemple, une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, une bradycardie).
- un traitement concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les antiarythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, certains antibiotiques, certains antipsychotiques),
- les personnes âgées, les nouveaux-nés et les femmes peuvent être plus sensibles à l'allongement du QT.

(Voir rubriques 4.2, 4.5, 4.8 et 4.9)

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Médicaments donnant des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), sultopride (neuroleptique benzamide), autres torsadogènes (arsénieux, bépripil, cisapride, diphémanil, dolasétron IV, érythromycine IV, lévofloxacine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, torémifène, vincamine IV)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Lévodopa

En cas d'association à la carbidopa : inhibition de l'absorption de la carbidopa avec diminution des concentrations plasmatiques de la lévodopa.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la lévodopa.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de la spiramycine peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin. En effet, l'utilisation large de la spiramycine au cours de la grossesse n'a pas révélé, à ce jour, d'effet malformatif ou fœtotoxique de cette molécule.

Allaitement

Le passage de la spiramycine dans le lait maternel est non négligeable. Des troubles digestifs ont été décrits chez le nouveau-né. En conséquence, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par ce médicament.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par système classe-organe et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1,000$; $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ; très rare ($< 1/10,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Système cardiovasculaire

Fréquence indéterminée : allongement de l'intervalle QT, arythmie ventriculaire, tachycardie ventriculaire, torsade de pointes pouvant conduire à un arrêt cardiaque (voir rubrique 4.4)

Système gastro intestinal

Fréquent : douleur abdominale, nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée.

Très rares : colites pseudo-membraneuses.

Peau et annexes

Fréquent : éruptions.

Fréquence indéterminée : urticaire, prurit, oedème de Quincke, chocs anaphylactiques Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (voir rubrique 4.4).

Système nerveux central et périphérique

Très fréquent : paresthésies occasionnelles et transitoires.

Fréquent : dysgueusie transitoire.

Manifestations hépatiques

Très rares cas d'anomalies des tests hépatiques.

Fréquence indéterminée : cas d'hépatite cholestatique, mixte ou plus rarement cytolytique.

Lignée sanguine

Fréquence indéterminée : leucopénie, neutropénie, anémie hémolytique (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr. Vous pouvez aussi nous signaler un effet indésirable en nous contactant par téléphone au 0 800 394 000 (Service & appel gratuits).

4.9. Surdosage

Il n'y a pas de dose toxique connue pour la spiramycine.

Les signes attendus à forte dose sont digestifs: nausées, vomissements, diarrhée.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT régressifs à l'arrêt du traitement ont été observés chez des nouveau-nés traités à de fortes doses de spiramycine et après administration intraveineuse de spiramycine chez les sujets à risque d'allongement de l'intervalle QT. En cas de surdosage en spiramycine, un ECG est donc recommandé pour mesure de l'intervalle QT, ce d'autant qu'il existe d'autres facteurs de risque associé (hypokaliémie, allongement congénital de l'intervalle QTc, association aux médicaments prolongeant l'intervalle QT et/ou donnant des torsades de pointes).

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Le traitement symptomatique est recommandé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactérien, à usage systémique, code ATC : J01FA02.

Antibiotique antibactérien de la famille des macrolides.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

$S \leq 1 \text{ mg/l}$ et $R > 4 \text{ mg/l}$

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (>10%) (valeurs extrêmes)
<u>ESPECES SENSIBLES</u>	
Aérobies à Gram positif	
<i>Bacillus cereus</i>	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
<i>Entérocoques</i>	50 - 70 %
<i>Rhodococcus equi</i>	
<i>Staphylococcus méti-S</i>	
<i>Staphylococcus méti-R *</i>	70 - 80 %
<i>Streptococcus B</i>	
<i>Streptococcus non groupable</i>	30 - 40 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	35 - 70 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	16 - 31 %
Aérobies à Gram négatif	
<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Branhamella catarrhalis</i>	
<i>Campylobacter</i>	
<i>Legionella</i>	
<i>Moraxella</i>	
Anaérobies	
<i>Actinomyces</i>	
<i>Bacteroides</i>	30 - 60 %
<i>Eubacterium</i>	
<i>Mobiluncus</i>	
<i>Peptostreptococcus</i>	30 - 40 %
<i>Porphyromonas</i>	
<i>Prevotella</i>	
<i>Propionibacterium acnes</i>	

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (>10%) (valeurs extrêmes)
Autres <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia</i> <i>Coxiella</i> Leptospires <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Treponema pallidum</i>	
<u>ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES</u> (in vitro de sensibilité intermédiaire) Aérobies à Gram négatif <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Anaérobies <i>Clostridium perfringens</i> Autres <i>Ureaplasma urealyticum</i>	
<u>ESPÈCES RÉSISTANTES</u> Aérobies à Gram positif <i>Corynebacterium jeikeium</i> <i>Nocardia asteroïdes</i> Aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter</i> <i>Entérobactéries</i> <i>Haemophilus</i> <i>Pseudomonas</i> Anaérobies <i>Fusobacterium</i> Autres <i>Mycoplasma hominis</i>	

La spiramycine possède une activité *in vitro* et *in vivo* sur *Toxoplasma gondii*.

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de la spiramycine est rapide, mais incomplète. Elle n'est pas modifiée par la prise d'aliments.

Distribution

Après administration per os de 6 M.U.I., la concentration sérique maximale est de 3,3 microgrammes/ml.

La demi-vie plasmatique est voisine de 8 heures.

La spiramycine ne pénètre pas dans le LCR. Elle passe dans le lait maternel.

La liaison aux protéines plasmatiques est faible (10 %).

Il existe une excellente diffusion salivaire et tissulaire (poumons: 20 - 60 microgrammes/g, amygdales: 20 - 80 microgrammes/g, sinus infectés: 75 - 110 microgrammes/g, os: 5 - 100 microgrammes/g).

Dix jours après l'arrêt du traitement, il reste 5 à 7 microgrammes/g de principe actif dans la rate, le foie, les reins.

Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).

Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme.

Ces propriétés expliquent l'activité des macrolides sur les bactéries intracellulaires.

Biotransformation

La spiramycine est métabolisée dans le foie, avec formation de métabolites inconnus chimiquement mais actifs.

Élimination

- Urine: 10 % de la dose ingérée.
- Élimination biliaire très importante: concentrations 15 à 40 fois supérieures aux concentrations sériques.
- La spiramycine est présente en quantité non négligeable dans les fécès.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, amidon de maïs gélifiable, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, cellulose microcristalline.

Pelliculage: hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane (E171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

16 ou 120 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SANOFI-AVENTIS FRANCE

82 AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 312 416 8 3 : 8 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium). Boîte de 2 plaquettes.
- 34009 553 090 3 1 : 120 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium) - non commercialisé.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21/03/1983.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Novembre 2017/V1

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I



SPIRAMYCIN
and combinations

Oral and parenteral forms

COMPANY CORE SAFETY INFORMATION

以下、非公開のため2～7頁を省略





サノフィ株式会社

スピラマイシン錠 150 万単位「サノフィ」

1.7 同種同効品一覧

Date:

Total number of pages: 2

1.7 同種同効品一覧

XRP5337 - スピラマイシン

現在、「妊婦のトキソプラズマ感染症」の効能・効果を持つ薬剤はなく、「産婦人科診療ガイドライン 産科編 2017」では、妊娠成立後のトキソプラズマ感染と考えられる場合には、保険適用外使用ではあるがアセチルスピラマイシンの投与が推奨されている。このような状況から、公益社団法人日本産科婦人科学会よりスピラマイシンの開発要望がなされ、2014 年 10 月 10 日開催の第 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、『妊婦のトキソプラズマ感染症』が医療上の必要性が高いと評価され、早期に国内で本剤の製造販売承認を取得し、医療現場で使用する事ができるよう、2014 年 11 月 10 日に厚生労働省より申請者に対して本剤の開発要請がなされた。したがって、現時点で承認された同種同効品は存在しないため、同種同効品一覧は作成していない。

添付文書（案）

2010年〇月作成（第1版）

抗トキソプラズマ原虫剤 スピラマイシン錠 150 万単位「サノフィ」 Spiramycin

スピラマイシン製剤

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示
処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号

承認番号

薬価収載

販売開始

国際誕生

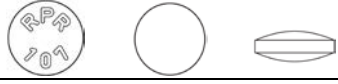
1955 年 2 月

長を起こすおそれがある。「4. 副作用」の項参照

【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

【組成・性状】

販 売 名	スピラマイシン錠 150 万単位「サノフィ」
有 効 成 分 (1 錠中)	スピラマイシン 150 万国際単位
添 加 物	結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 6000EP
色 ・ 剤 形	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠
外 形	
直 径 (mm)	10
厚 さ (mm)	5.5
重 量 (mg)	408.47
識別コード	RPR 107

【効能又は効果】

先天性トキソプラズマ症の発症抑制

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 最新の国内診療ガイドライン等を参考に、本剤の投与の適否を検討すること。
- (2) トキソプラズマ抗体検査、問診等により妊娠成立後のトキソプラズマ初感染が疑われる妊婦に対して使用すること。
- (3) 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るため、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。

【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。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 妊娠成立後のトキソプラズマ初感染が疑われる場合、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。
- (2) 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

QT 延長を起こすおそれのある患者（電解質異常のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者、心疾患のある患者、QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者）〔QT 延

2. 相互作用

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
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 クラスⅠA 及びクラスⅢ抗不整脈薬 キニジン ジソピラミド アミオダロン ソタロール 等 スルトブリド 等	QT 延長を起こすおそれがある。	併用により QT 延長作用が増強する。
レボドパ／カルビドパ配合剤	レボドパの血中濃度を低下させ、作用を減弱させる。本剤と併用する場合には、患者の状態を十分観察し、必要に応じてレボドパの投与量を調整すること。	本剤はカルビドパの吸収を阻害する。その結果、レボドパの血中濃度が低下する。

3. 副作用

国内において副作用発現頻度が明確となる臨床試験は実施していない。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明[※]）…ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫、血圧低下、呼吸困難等）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し、適切な処置を行うこと。
- 2) 偽膜性大腸炎（頻度不明[※]）…偽膜性大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 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）、急性汎発性発疹性膿疱症（いずれも頻度不明[※]）…中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症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し、適切な処置を行うこと。
- 4) QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動（いずれも頻度不明[※]）…QT 延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動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し、適切な処置を行うこと。

- 5) **肝機能障害**…胆汁うっ滞性肝炎、混合型肝炎（いずれも頻度不明^{注)}）等の肝機能障害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し、適切な処置を行うこと。

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明

(2) その他の副作用

	頻度不明 ^{注)}
過 敏 症	IgA 血管炎
血 液	急性溶血、白血球減少症、好中球減少症
皮 膚	発疹、蕁麻疹、そう痒症
精神神経系	錯感覚、味覚異常
消 化 器	腹痛、悪心、嘔吐、下痢
肝 臓	肝機能検査異常

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒト母乳中に移行することが報告されている¹⁾。]

5. 過量投与

本剤の特異的な解毒剤は知られていない。過量投与となった場合は、適切な対症療法及び支持療法を行うこと。

6. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【薬物動態】

1. 血中濃度

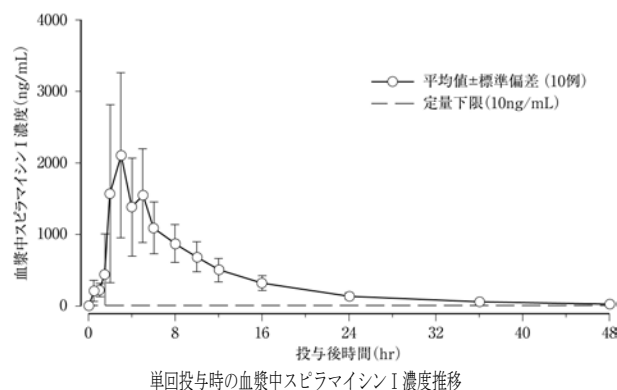
(1) 単回投与²⁾

日本人健康成人女性被験者 10 名を対象にスピラマイシン 300 万国単位を単回経口投与したときのスピラマイシン I 及びネオスピラマイシン I の血漿中薬物動態パラメータ及び平均血漿中濃度プロファイルを以下に示す。

単回投与時の血漿中スピラマイシン I 及びネオスピラマイシン I の薬物動態パラメータ

測定対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{注)} (hr)	AUC _{last} (ng・hr/mL)	t _{1/2z} (hr)
スピラマイシン I	10	2640±946	3.0 [2.0-5.0]	17000±5170	9.23±1.80
ネオスピラマイシン I	10	289±304	4.5 [3.0-6.0]	1250±1360	-

平均値±標準偏差、注) 中央値[範囲]



(2) 反復投与（外国人データ）³⁾

外国人健康若年男性被験者 10 名を対象に、スピラマイシン 150 万国単位を 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）^{注 1)} したとき、血清中スピラマイシン濃度は反復投与開始約 2 日目に定常状態に達し、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。

2. 吸収（外国人データ）

外国人健康男性被験者にスピラマイシン 300 万国単位を経口投与したとき、絶対バイオアベイラビリティは 33% であった⁴⁾。食事と同時に摂取しても、スピラマイシンの吸収には有意な影響はなかった⁵⁾。

3. 分布

スピラマイシンの血漿タンパク結合率は約 30% であった^{6,7)}。全身に広く分布し、組織や細胞、特に食細胞に良好に移行する^{8～14)}。スピラマイシンとその代謝物であるネオスピラマイシンが、胎盤に移行することが確認されている^{8,15)}。

4. 代謝

スピラマイシンを経口投与したとき、一部は胃内で加水分解を受けてネオスピラマイシンに変換されると考えられる。

5. 排泄

スピラマイシンは主として胆汁を介して排泄される^{16,17)}。健康男性被験者 3 名にスピラマイシン 500mg^{注 2)} を単回経口投与^{注 1)} したとき、投与後 7 時間までに投与量の約 4% が尿中に排泄された¹⁸⁾。

6. 薬物相互作用（外国人データ）¹⁹⁾

外国人健康男性被験者 8 名を対象に、レボドパ及びカルビドパの配合剤とスピラマイシン 1 g^{注 2)} 1 日 2 回 3 日間を経口投与^{注 1)} したとき、カルビドパの吸収阻害とレボドパ血漿中薬物濃度の低下が認められている。

注 1) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

注 2) スピラマイシンの 1g は約 300 万国単位に相当する（参考値）。

【薬効薬理】

1. トキソプラズマに対する抗原虫作用^{20,21)}

トキソプラズマ感染妊娠マウスにスピラマイシンを投与することにより、出生児の感染を阻害した。

2. 抗原虫作用の機序^{22～24)}

作用機序については十分な解明がなされていないが、スピラ

マイシンがトキソプラズマの細胞小器官であるアピコプラストでのタンパク合成を阻害すること等が報告されている。

ーテルにやや溶けにくく、水に溶けにくい。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：スピラマイシン (Spiramycin)

化学名：

(スピラマイシン I)

(3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*, 8*R*, 9*R*, 10*E*, 12*E*, 15*R*)-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

(スピラマイシン II)

(3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*, 8*R*, 9*R*, 10*E*, 12*E*, 15*R*)-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

(スピラマイシン III)

(3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*, 8*R*, 9*R*, 10*E*, 12*E*, 15*R*)-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

分子式：

C₄₃H₇₄N₂O₁₄ (スピラマイシン I)、

C₄₅H₇₆N₂O₁₅ (スピラマイシン II)、

C₄₆H₇₈N₂O₁₅ (スピラマイシン III)

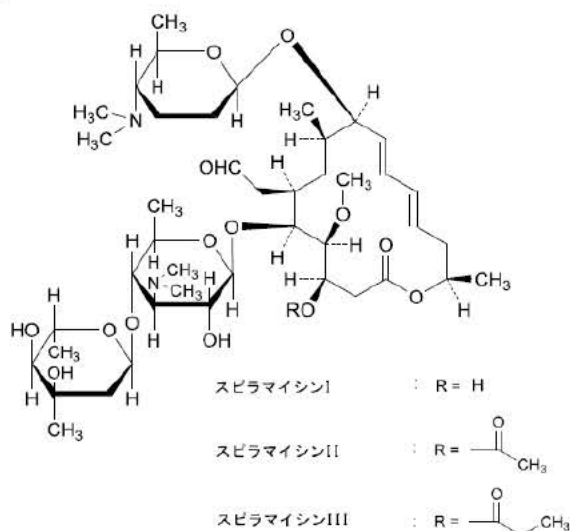
分子量：

843.05 (スピラマイシン I)、

885.09 (スピラマイシン II)、

899.12 (スピラマイシン III)

構造式：



性状：白色～微黄色の粉末である。エタノール (95)、メタノール、クロロホルム及びアセトンに溶けやすく、エ

融点：約 223°C (分解)

【包装】

96錠 [8錠 (PTP)×12]

【主要文献】

- 1) Briggs, GG., et al. : Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. 9th Ed., Wolters Kluwer Health, p.1347, 2011[SPC0048]
- 2) 渋谷弓枝 他 : Therapeutic Research, **38**(3), 301, 2017[SPC0002]
- 3) 社内資料：海外第I相臨床試験 (No. 694) [SPC-05]
- 4) 社内資料：海外第I相臨床試験 (No. 756) [SPC-06]
- 5) Kamme, C., et al. : Scand. J. Infect. Dis., **10**, 135, 1978[SPC0040]
- 6) Periti, P., et al. : Clin. Pharmacokinet., **16**, 193, 1989[SPC0046]
- 7) Seyffart, G. : Drug Dosage in Renal Insufficiency., Springer-Science+Buisness media, BV, p.537, 1992[SPC0047]
- 8) Garin, JP., et al. : Presse Med., **76**(48), 2266, 1968[SPC0037]
- 9) Macfarlane, JA., et al. : Lancet, **1**, 1, 1968[SPC0050]
- 10) Lamy, P., et al. : Ann. Méd. Nancy, **16**, 109, 1977[SPC0051]
- 11) Gaillard, L., et al. : Lyon Méd., **225**, 419, 1971[SPC0052]
- 12) Kernbaum, S. : Sem. Hôp. Paris, **58**(5), 289, 1982[SPC0049]
- 13) Allen, HH., et al. : J. Antimicrob. Chemother., **22**(Suppl. B), 111, 1988[SPC0053]
- 14) Harf, R., et al. : J. Antimicrob. Chemother., **22**(Suppl. B), 135, 1988[SPC0054]
- 15) Forestier, F., et al. : Arch. Fr. Pédiatr., **44**(7), 539, 1987[SPC0038]
- 16) 社内資料：薬物動態レポート 1988[SPC-07]
- 17) Levrat, M., et al. : Rev. Int. Hepatol., **14**, 137, 1964[SPC0064]
- 18) 清水喜八郎 他 : J. Antibiotics Ser. B, **19**(6), 423, 1966[SPC0063]
- 19) Brion, N., et al. : Clin. Neuropharmacol., **15**(3), 229, 1992[SPC0045]
- 20) Nguyen, BT., et al. : Brit J Pharmacol., **85**, 713, 1985[SPC0033]
- 21) Costa, IN., et al. : Placenta, **30**, 884, 2009[SPC0034]
- 22) Beckers, CJM., et al. : J Clin Invest., **95**, 367, 1995[SPC0086]
- 23) Fichera, ME., et al. : Nature, **390**(6658), 407, 1997[SPC0087]
- 24) Lee, Y., et al. : J Med Chem., **54**, 2792, 2011[SPC0088]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

製造販売

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

1 「効能又は効果」（案）

先天性トキソプラズマ症の発症抑制

[設定根拠]

妊婦を対象とした臨床試験を実施することは困難であることから、海外臨床研究のデータ及び文献などの海外エビデンス、海外での標準教科書での記載、海外の妊婦のトキソプラズマ症の治療ガイドラインなどを参考に設定した。

妊娠中にトキソプラズマ症に感染した女性にスピラマイシンを投与すると、胎児感染を減らし、重症度を下げることが示されており、海外では 30 年以上にわたって用いられてきた。スピラマイシンの投与により、トキソプラズマの母体から胎児への感染率が、過去蓄積された対照データと比べて最高 60% 低下することが報告されている。その一方、スピラマイシンの先天性トキソプラズマ症予防効果を疑問視する研究者もあり、スピラマイシンはセロコンバージョン（抗体が陽性となる）後早期に投与する方が有効であるとしている。スピラマイシンによる妊婦の治療が患者の予後に影響するかどうかを評価した前向きコホート試験の結果、スピラマイシンで治療された母体 120 名及び治療されなかった 115 名のうち、母体 70 名（58.3%）及び 84 名（73.0%）の児が先天性トキソプラズマ症と診断された（ $p=0.018$ ）。スピラマイシンによる治療を受けた母体から生まれた新生児 70 名中 13 名（18.6%）、またスピラマイシンによる治療を受けなかった母体から生まれた新生児 84 名中 51 名（60.7%）が、それぞれ重度感染であったことから、スピラマイシン治療は、重度の胎児感染の発現頻度を低下させることが示されている（ $p<0.001$ ）（[[Module 2.5.4 の 4 項](#)]）。

なお、効能又は効果（案）については、公益社団法人日本産科婦人科学会（JSOG）からの開発要望では「妊婦のトキソプラズマ感染症」とされているが、2015 年 9 月 15 日に実施した医薬品第 1 相試験開始前相談時における医薬品医療機器総合機構（PMDA）からの助言を踏まえ（[[Module 2.5.1 の 2.3 項](#)]）、実際の治療目的が垂直感染の予防と考えられるため、「胎児における先天性トキソプラズマ症の発症抑制」と設定した。

2 「用法及び用量」 (案)

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

[設定根拠]

本適応の治療に対する海外での治療ガイドライン及び国内の「産婦人科診療ガイドライン産科編2017」やこれまでの海外での使用実績として、1日量スピラマイシン900万国際単位（9MIU）を3回に分けて経口投与することが推奨されていること、日本人と白人健康女性被験者に臨床推奨1回用量である3MIUを単回投与したTDU14412試験の結果から、日本人と白人の間でスピラマイシンの薬物動態（PK）プロファイルに大きな差はないことが示唆されたことから（[Module 2.7.2 の 2.3.1 項]）、海外で推奨されている用法及び用量を日本人にも適用することが可能と判断し設定した。

なお、JSOGからは「妊娠中のトキソプラズマ初感染が否定できない場合、胎児への感染を防ぐ目的で、スピラマイシンとして1日量6～9MIUを1日2～4回に分けて経口投与する」ことが要望されていたが、本剤の開発にあたって、申請者はJSOGに要望する用法・用量について問い合わせ、海外で推奨されている9MIU/日の用量で利用できるようになることを要望している旨確認した。

添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

【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

[設定根拠]

医薬品全般の一般的な注意事項として、本剤の企業中核安全性情報（CCSI）の記載を踏まえ設定した。

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

- (1) 最新の国内診療ガイドライン等を参考に、本剤の投与の適否を検討すること。
- (2) トキソプラズマ抗体検査、問診等により妊娠成立後のトキソプラズマ初感染が疑われる妊婦に対して使用すること。
- (3) 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るため、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。

[設定根拠]

- (1) 国内の「産婦人科診療ガイドライン産科編 2017」の記載を踏まえ設定した。
- (2) 海外での標準教科書、治療ガイドライン及び国内の「産婦人科診療ガイドライン産科編 2017」の記載を踏まえ設定した。
- (3) 本剤の抗原虫作用はトキソプラズマの増殖抑制であり殺原虫効果はなく、胎児の感染治療効果は確立されていないため設定した。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) 妊娠成立後のトキソプラズマ初感染が疑われる場合、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。
- (2) 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。

[設定根拠]

- (1) 海外での標準教科書、治療ガイドライン及び国内の「産婦人科診療ガイドライン産科編 2017」の記載を踏まえ設定した。
- (2) 胎児感染が確認された場合、国内の「産婦人科診療ガイドライン産科編 2017」ではピリメタミンとスルファジアジンの投与が勧められていることを踏まえ設定した。

【使用上の注意】

1 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

QT 延長を起こすおそれのある患者（電解質異常のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者、心疾患のある患者、QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者）〔QT 延長を起こすおそれがある。「4. 副作用」の項参照〕

[設定根拠]

本剤の CCSI に基づいて設定した。

2 相互作用

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
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 クラスⅠA及びクラスⅢ抗不整脈薬 キニジン ジソピラミド アミオダロン ソタロール 等 スルトプリド 等	QT 延長を起こすおそれがある。	併用により QT 延長作用が増強する。
レボドパ／カルビドパ配合剤	レボドパの血中濃度を低下させ、作用を減弱させる。本剤と併用する場合には、患者の状態を十分観察し、必要に応じてレボドパの投与量を調整すること。	本剤はカルビドパの吸収を阻害する。その結果、レボドパの血中濃度が低下する。

[設定根拠]

本剤の CCSI を踏まえ設定した。

3 副作用

国内において副作用発現頻度が明確となる臨床試験は実施していない。

[設定根拠]

本適応症の患者を対象とした臨床試験は、対象患者数が非常に限定されること、また、胎児での感染の発症を評価する場合、児の発症時期に個人差があるために治験期間が長期間に及ぶことから、その実施は極めて困難であると考えたため。

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注)}** …ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫、血圧低下、呼吸困難等）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し、適切な処置を行うこと。
- 2) **偽膜性大腸炎（頻度不明^{注)}** …偽膜性大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 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）、急性汎発性発疹性膿疱症（いずれも頻度不明^{注)}** …中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症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し、適切な処置を行うこと。
- 4) **QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動（いずれも頻度不明^{注)}** …QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動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し、適切な処置を行うこと。
- 5) **肝機能障害**…胆汁うっ滞性肝炎、混合型肝炎（いずれも頻度不明^{注)}）等の肝機能障害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し、適切な処置を行うこと。

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明

[設定根拠]

海外市販後における症例の報告も参照し、本剤の CCSI に基づいて設定した。

(2) その他の副作用

	頻度不明 ^{注)}
過敏症	IgA 血管炎
血液	急性溶血、白血球減少症、好中球減少症
皮膚	発疹、蕁麻疹、そう痒症
精神神経系	錯感覚、味覚異常
消化器	腹痛、悪心、嘔吐、下痢
肝臓	肝機能検査異常

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明

[設定根拠]

本剤の CCSI に基づいて設定した。

4 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。
[ヒト母乳中に移行することが報告されている¹⁾。]

[設定根拠]

本剤の CCSI 及び文献に基づいて設定した。

5 過量投与

本剤の特異的な解毒剤は知られていない。過量投与となった場合は、適切な対症療法及び支持療法を行うこと。

[設定根拠]

本剤の CCSI に基づいて設定した。

6 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

〔設定根拠〕

日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日）「PTP の誤飲対策について」に基づいて設定した。



サノフィ株式会社

スピラマイシン錠 150 万単位「サノフィ」

1.9 一般的名称に係る文書

Total number of pages: 4

1 JAN

本薬の一般的名称 (JAN) は、2016 年 4 月に一般的名称届出書 (INN 収載品目) を提出し、医薬品名称専門協議において以下のように決定され、平成 29 年 5 月 9 日付薬生薬審発 0509 第 4 号により通知された。

JAN: (日本名) スピラマイシン
(英名) Spiramycin

化学名:(日本名) (英名)

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

(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-tetradexoxy-4-dimethylamino- β -D-erythro-hexopyranosyloxy)-6-formylmethyl-3-hydroxy-4-methoxy-8-methylhexadeca-10,12-dien-15-olide

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

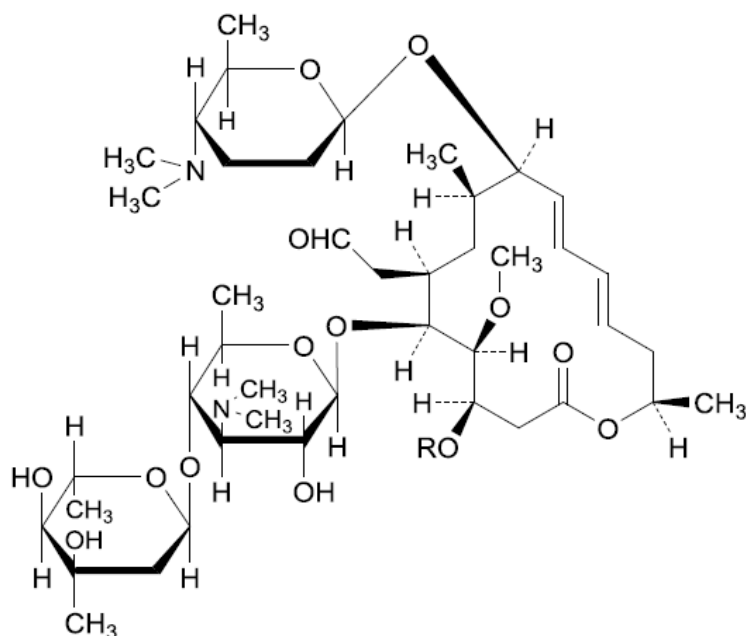
(3R,4S,5S,6R,8R,9R,10E,12E,15R)-3-Acetoxy-5-[2,6-dideoxy-3-C-methyl- α -L-ribo-hexopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-dideoxy-3-dimethylamino- β -D-glucopyranosyloxy]-9-(2,3,4,6-tetradexoxy-4-dimethylamino- β -D-erythro-hexopyranosyloxy)-6-formylmethyl-4-methoxy-8-methylhexadeca-10,12-dien-15-olide

スピラマイシン III

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*)-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

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*)-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-tetradideoxy-4-dimethylamino- β -*D*-erythro-hexopyranosyloxy)-6-formylmethyl-4-methoxy-8-methyl-3-propanoyloxyhexadeca-10,12-dien-15-olide

構造式：



スピラマイシンI : R = H

スピラマイシンII : R =

スピラマイシンIII : R =

2 INN

本薬は r-INN として、WHO Chronicle, Vol. 13, No.12, 1959 (r-INN list 3) に収載されている。

INN: spiramycin

薬生薬審発 0509 第 4 号
平成 29 年 5 月 9 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

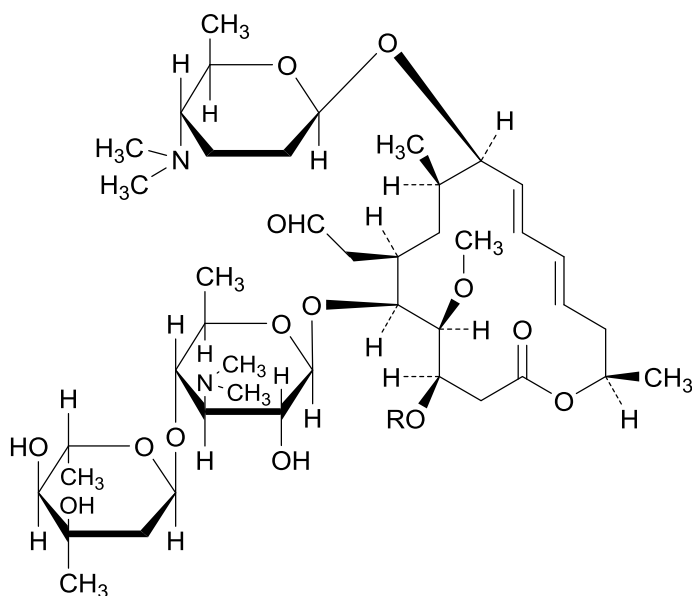
(別表2) INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 28-1-B8

JAN (日本名) : スピラマイシン

JAN (英名) : Spiramycin



スピラマイシンI : R = H

スピラマイシンII : R =

スピラマイシンIII : R =

スピラマイシン I : $C_{43}H_{74}N_2O_{14}$

スピラマイシン II : $C_{45}H_{76}N_2O_{15}$

スピラマイシン III : $C_{46}H_{78}N_2O_{15}$

(スピラマイシン I)

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*)-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

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*)-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-tetradideoxy-4-dimethylamino- β -*D*-erythro-hexopyranosyloxy)-6-formylmethyl-3-hydroxy-4-methoxy-8-methylhexadeca-10,12-dien-15-olide

(スピラマイシンⅡ)

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*)-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

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*)-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

(スピラマイシンⅢ)

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*)-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

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*)-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



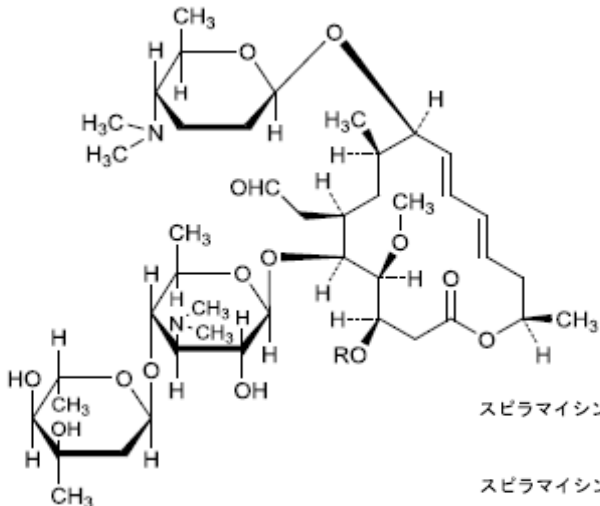
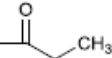
サノフィ株式会社

スピラマイシン錠 150 万単位「サノフィ」

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Total number of pages: 4

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	スピラマイシン I (3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>,6<i>R</i>,8<i>R</i>,9<i>R</i>,10<i>E</i>,12<i>E</i>,15<i>R</i>)-5-[2,6-ジデオキシ-3-<i>C</i>-メチル-α-<i>L</i>-ribo-ヘキソピラノシル-(1$\rightarrow$4)-3,6-ジデオキシ-3-ジメチルアミノ-β-<i>D</i>-グルコピラノシルオキシ]-9-(2,3,4,6-テトラデオキシ-4-ジメチルアミノ-β-<i>D</i>-erythro-ヘキソピラノシルオキシ)-6-ホルミルメチル-3-ヒドロキシ-4-メトキシ-8-メチルヘキサデカ-10,12-ジエン-15-オリド スピラマイシン II (3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>,6<i>R</i>,8<i>R</i>,9<i>R</i>,10<i>E</i>,12<i>E</i>,15<i>R</i>)-3-アセトキシ-5-[2,6-ジデオキシ-3-<i>C</i>-メチル-α-<i>L</i>-ribo-ヘキソピラノシル-(1$\rightarrow$4)-3,6-ジデオキシ-3-ジメチルアミノ-β-<i>D</i>-グルコピラノシルオキシ]-9-(2,3,4,6-テトラデオキシ-4-ジメチルアミノ-β-<i>D</i>-erythro-ヘキソピラノシルオキシ)-6-ホルミルメチル-4-メトキシ-8-メチルヘキサデカ-10,12-ジエン-15-オリド スピラマイシン III (3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>,6<i>R</i>,8<i>R</i>,9<i>R</i>,10<i>E</i>,12<i>E</i>,15<i>R</i>)-5-[2,6-ジデオキシ-3-<i>C</i>-メチル-α-<i>L</i>-ribo-ヘキソピラノシル-(1$\rightarrow$4)-3,6-ジデオキシ-3-ジメチルアミノ-β-<i>D</i>-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-<i>D</i>-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
構造式	 スピラマイシン I : R = H スピラマイシン II : R =  スピラマイシン III : R = 

効能・効果	先天性トキソプラズマ症の発症抑制					
用法・用量	通常、妊婦には1回2錠（スピラマイシンとして300万国際単位）を1日3回経口投与する。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：スピラマイシン 製剤：スピラマイシン錠 150万単位「サノフィ」（1錠中スピラマイシンとして150万国際単位含有）					
毒性	急性					
	動物種		LD ₅₀ 値 (mg/kg)			
			経口	静脈内		
	マウス		—	220		
	ラット		9400	330~350		
	イヌ		5200	約 667 超 (2 MIU/kg*超)		
	* 1g は約 3MIU に相当					
	亜急性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg /kg/日)	主な所見
	ラット	28日間	静脈内	0, 60, 120, 180 (0, 0.18, 0.36, 0.54 MIU/kg/日*)	120 (0.36 MIU*)	流涎及び振戦、180 mg/kg群で摂餌量・体重減少、脾臓の泡沫状マクロファージ（本薬の蓄積）。
	イヌ	8週間	経口	0, 500	<500	500 mg/kg群で種々の中毒症状、8/10例が死亡。体脂肪減少、肝臓・腎臓・脾臓・副腎・骨格筋・心筋・胸腺・甲状腺・膵臓・眼脈絡膜層・精巣などに病理組織学的所見。
	* 1g は約 3MIU に相当					

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
XRP5337 - スピラマイシン

副作用	国内において副作用発現頻度が明確となる臨床試験は実施していない。
会社	サノフィ株式会社



サノフィ株式会社

スピラマイシン錠150万単位「サノフィ」

1.12 添付資料一覧

第3部の添付資料

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（スピラマイシン、SANOFI S.P.A.）

3.2.S.1 一般情報

3.2.S.1.1 名称

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-1	Nomenclature	 and 	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.1.2 構造

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-2	Structure	 and 	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-3	General Properties	 and 	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2 製造

3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-4	Manufacturer(s)	 and 	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-5	Description of Manufacturing Process and Controls	 and 	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-6	Elucidation of Structure and other Characteristics	and	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-7	Structure Elucidation Report/Spiramycine TM716 A000486267 alias RP07225 (P-32927-064)	and	20 /	Sanofi R&D	社内資料	評価資料
3.2.S-8	Spiramycin: Ultraviolet-visible spectroscopy	and	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.3.2 不純物

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-9	Impurities	and	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-10	Elemental impurities analysis of 3 batches of spiramycin according to ICHQ3D guideline		20 /	Sanofi Chimie Aramon	社内資料	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-11	Specification	and	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-12	Analytical Procedures	and	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-13	Validation of Analytical Procedures	and	20 年 月	SANOFI S.P.A.	社内資料	評価資料
3.2.S-14	Validation summary report/Microbiological assay of spiramycin API and DP		20 / /		社内資料	評価資料

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-15	Batch Analyses	and	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-16	Justification of Specification	and	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-17	Reference Standard or Materials	and	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-18	Container Closure System	and	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-19	Stability Summary and Conclusions	and	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-20	Post-approval Stability Protocol and Commitment	and	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-21	Stability Data	and	20 年 月 ~ 20 年 月	SANOFI S.P.A.	社内資料	評価資料
3.2.S-22	Stability Data: Photostability testing	and	20 年 月 ~ 20 年 月	SANOFI S.P.A.	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤（スピラマイシン錠150万単位「サノフィ」、錠剤）

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-1	Description and Composition of the Drug Product		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯

3.2.P.2.1 製剤成分

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-2	Components of the Drug Product		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.2 製剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-3	Drug Product		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-4	Manufacturing Process Development		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.4 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-5	Container Closure System		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-6	Microbiological Attributes		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-7	Compatibility		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-8	Manufacturer		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-9	Batch Formula of Drug Product		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-10	Flow Chart of Manufacturing Process and Process Controls		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-11	Description of Manufacturing Process and Process Controls		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-12	Control of Critical Steps and Intermediates		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-13	Drug Product Process Validation		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-14	Specifications		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-15	Analytical Procedure		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-16	Validation of Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-17	Justification of Specifications		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-18	Excipients of Human or Animal Origin		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.6 新規添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-19	Novel Excipients		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-20	Specifications		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-21	Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-22	Validation of Analytical Procedures: Validation of related substances by HPLC		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-23	Validation of Analytical Procedures: Validation of the dissolution test method		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-24	Validation of Analytical Procedures: Spiramycin average unit content		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-25	Batch Analyses		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-26	Characterization of Impurities		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-27	Justification of Specifications	■	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-28	ICH Q3D Elemental Impurities - Assessment Report	■	20■■/■■	Sanofi Chimie Aramon	社内資料	評価資料

3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-29	Reference Standards or Materials	■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-30	Container Closure System	■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-31	Stability Summary and Conclusions	■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-32	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-33	Stability Data	■	20■■年■■月～20■■年■■月	SANOFI S.P.A.	社内資料	評価資料
3.2.P-34	Stability Data: Photostability Testing	■	20■■/■■	SANOFI S.P.A.	社内資料	評価資料
3.2.P-35	Validation of related substances by HPLC	■	20■■/■■	SANOFI S.P.A.	社内資料	評価資料

第4部の添付資料

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.1-1	スピラマイシンのトキソプラズマ(<i>Toxoplasma gondii</i>)に対するin vitro 活性(第1 試験)	及	19 (報告書作成日)	Rhône-Poulenc, Antony (フランス)	社内資料	参考資料
4.2.1.1-2	スピラマイシンのトキソプラズマ(<i>Toxoplasma gondii</i>)に対するin vitro 活性(第2 試験)	及	19 (報告書作成日)	Rhône-Poulenc, Antony (フランス)	社内資料	参考資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.3-1	ロバマイシン1.5 MUI 静脈内持続投与用非経口投与用凍結乾燥標品および溶液 薬理試験		19 (報告書作成日)	(フランス)	社内資料	参考資料

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.1-1	SPECIA 617 (5337 R.P.アジピン酸塩) マウスにおける静脈内投与による急性毒性		19 (報告書作成日)	Rhône-Poulenc, Vitry (フランス)	社内資料	参考資料
4.2.3.1-2	THE ACUTE ORAL TOXICITY OF SPIRAMYCIN	ELDON M. BOYD	—	—	CANADIAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY 36, 1958	参考資料
4.2.3.1-3	SPECIA 617 (5337 R.P.アジピン酸塩) ラットにおける静脈内投与による急性毒性		19 (報告書作成日)	Rhône-Poulenc, Vitry (フランス)	社内資料	参考資料
4.2.3.1-4	製剤 5337 R.P.アジピン酸塩 静脈内投与によるイヌにおける急性毒性		19 (報告書作成日)	Rhône-Poulenc, Vitry (フランス)	社内資料	参考資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.2-1	I.C.5902 CHRONIC ORAL TOXICITY OF I.C.5902 FOR THE RAT (スピラマイシン)		19■■ (報告書作成日)	(米国)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-2	SPIRAMYCIN : 28-DAY TOXICITY AND 15-DAY REVERSIBILITY STUDY IN INTRAVENOUS ADMINISTRATION TO CD RATS		19■■ 19■■	(英国)	社内資料	評価資料
4.2.3.2-3	THE CHRONIC ORAL TOXICITY OF SPIRAMYCIN IN DOGS	ELDON M. BOYD	—	—	Arch. int. pharmacodyn., 1958, CX V, No 3.	参考資料
4.2.3.2-4	I.C.5902 DOG 28-WK ORAL TOXICITY		~19■■	(米国)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-5	SPIRAMYCIN-ADIPIC ACID SAFETY EVALUATION BY A TWO-YEAR CHRONIC FEEDING STUDY IN THE DOG		~19■■	(米国)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-6	製剤5 337 R.P.アジピン酸塩 イヌに1ヵ月間静脈内投与した場合の毒性		19■■ 19■■	Rhône-Poulenc、Vitry (フランス)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-7	製剤5 337 R.P.アジピン酸塩 5日間の静脈内投与によるサルにおける毒性		19■■ 19■■	Rhône-Poulenc、Vitry (フランス)	社内資料	参考資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.3.1-1	SPIRAMYCIN (5,337 R.P.) MUTAGENICITY STUDY ON SALMONELLA TYPHIMURIUM		19■■ (報告書作成日)	Rhône-Poulenc、Vitry、(フランス)	社内資料	参考資料

4.2.3.3.1-2	スピラマイシン注射剤(5337 R.P., アジピン酸塩) CHO/HPRT 試験		19■■ 19■■	Rhône-Poulenc、Vitry、 (フランス)	社内資料	参考資料
4.2.3.3.1-3	5 337 R.P.アジピン酸塩 スピラマイシン注射剤チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)を用いた染色体異常試験		19■■ 19■■	Rhône-Poulenc、Vitry、 (フランス)	社内資料	参考資料

4.2.3.3.2 In Vivo 試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.3.2-1	SPECIA 617 (5 337 R.P., アジピン酸塩)マウスにおける静脈内投与による小核試験		19■■ 19■■	Rhône-Poulenc、Vitry (フランス)	社内資料	参考資料

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.4.1-1	物質RP 5337 の24ヵ月経口投与ラットがん原性試験 (スピラマイシン)		19■■ 19■■	(フランス)	社内資料	参考資料

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.2-1	SPIRAMYCIN (5,337 R.P.) Teratogenicity study in mice		19■■ (報告書作成日)	Rhône-Poulenc、Vitry (フランス)	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-2	I.C. 5902 EVALUATION OF TERATOGENIC POTENTIAL IN THE RAT		19■■ (報告書作成日)	Rhône-Poulenc、Vitry (フランス)	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-3	SPIRAMYCIN (5,337 R.P.) TERATOGENICITY STUDY IN FEMALE RATS		19■■ (報告書作成日)	Rhône-Poulenc、Vitry (フランス)	社内資料	参考資料

4.2.3.5.2-4	5 337 R.P. : EFFECTS OF INTRAVENOUS ADMINISTRATION UPON PREGNANCY IN THE RAT 1. DOSAGE RANGE-FINDING STUDY		19■■■ (報告書作成日)	■■■■■■■■■■ (英国)	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-5	5 337 R.P. : TERATOLOGY STUDY IN THE RAT		19■■■ 19■■■	■■■■■■■■■■ (英国)	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-6	SPIRAMYCIN (5.337 R.P.) TERATOGENICITY STUDY OF ORAL SPIRAMYCIN IN RABBITS		19■■■ (報告書作成日)	Rhône-Poulenc, Vitry (フランス)	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-7	5337 R.P. : EFFECTS OF INTRAVENOUS INJECTION UPON PREGNANCY IN THE RABBIT 1. DOSAGE RANGE-FINDING STUDY		19■■■ (報告書作成日)	■■■■■■■■■■ (英国)	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-8	5337 R.P. AOIPATE: EFFECTS OF INTRAVENOUS INJECTION UPON PREGNANCY IN THE RABBIT		19■■■ 19■■■	■■■■■■■■■■ (英国)	社内資料	評価資料

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Anadon A. Macrolide antibiotics, drug interactions and microsomal enzymes: implications for veterinary medicine. Res Vet Sci. 1999; 66: 197-203.
4.3-2	Babany G, Larrey D, Pessayre D. Macrolide antibiotics as inducers and inhibitors of cytochrome P-450 in experimental animals and man. In: Progress in Drug Metabolism Vol. 11. ed. Gibson GG. London: Taylor and Francis; 1988. p 61-98.
4.3-3	Bailly S, Pocidalo J-J, Fay M, Gougerot-Pocidalo M-A. Differential modulation of cytokine production by macrolides: interleukin-6 production is increased by spiramycin and erythromycin. Antimicrob Agents Chemother. 1991;35(10):2016-9.
4.3-4	Beckers CJM, Roos DS, Donald RGK, Luft BJ, Schwab JC, Cao Y, et al. Inhibition of cytoplasmic and organellar protein synthesis in Toxoplasma gondii. Implications for the Target of Macrolide antibiotics. J Clin Invest. 1995;95:367-76.
4.3-5	Borst P, Overdule JP, Weijers PJ, Fase-Fowler F, Van den Berg M. DNA circles with cruciforms from Isospora (Toxoplasma) gondii. Biochim Biophys Acta. 1984;781:100-11.
4.3-6	Boyd EM, Connell WF. Lipopenia associated with cholesterol estersturz in parenchymatous hepatic disease. Arch. Int. Med. 1938;61:755-61.

4.3-7	Brisson-Noël A, Trieu-Cuot P, Courvalin P. Mechanism of action of spiramycin and other macrolides. J Antimicrob Chemother. 1988;22(Suppl B):13-23.
4.3-8	Brook I. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of spiramycin and their clinical significance. Clin Pharmacokinet. 1998; 34(4): 303-10.
4.3-9	Brown DM, Harper KH, Palmer AK, Tesh SA. Effect of antibiotics upon pregnancy in the rabbit. Tox Appl Pharmac. 1968;12:295.
4.3-10	Cantiello M, Zaghini A, Nebbia C, Carletti M, Dacasto M, Anfossi P. Effects of the administration of spiramycin and tiamulin on in vivo complex formation and hepatic cytochrome P4503A (CYP3A)-dependent monooxygenases in rabbits. Vet Res Commun. 2003; 27 Suppl 1: 377-9.
4.3-11	Carletti M, Gusson F, Zaghini A, Dacasto M, Marvasi L, Nebbia C. In vitro formation of metabolic-intermediate cytochrome P450 complexes in rabbit liver microsomes by tiamulin and various macrolides. Vet Res. 2003; 34: 405-11.
4.3-12	Chang HR, Pechre J-CF. In vitro effects of four macrolides (roxithromycin, spiramycin, azithromycin [CP-62,993], and A-56268) on Toxoplasma gondii. Antimicrob Agents Chemother. 1988;32 (4):524-9.
4.3-13	Chew WK, Segarra I, Ambu S, Mak JW. Significant reduction of brain cysts caused by toxoplasma gondii after treatment with spiramycin coadministered with metronidazole in a mouse model of chronic toxoplasmosis. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56(4): 1762-8.
4.3-14	Costa IN, Angeloni MB, Santana LA, Barbosa BF, Silva MCP, Rodrigues AA, et al. Azithromycin inhibits vertical transmission of Toxoplasma gondii in Calomys callosus (Rodentia: Cricetidae). Placenta. 2009;30:884-90.
4.3-15	Delaforge M, Jaouen M, Mansuy D. Dual effects of macrolide antibiotics on rat liver cytochrome P-450. Biochem Pharmacol. 1983; 32(15): 2309-18.
4.3-16	Derouin F, Chastang C. Enzyme immunoassay to assess effect of antimicrobial agents on Toxoplasma gondii in tissue culture. Antimicrob Agents Chemother 1988;32 (3):303-7.
4.3-17	Eyraud A, Descotes J, Lombard JY, Laschi-Loquerie A, Tachon P, Veyseyre C, et al. Effects of erythromycin, josamycin and spiramycin on rat polymorphonuclear leukocyte chemotaxis. Chemother. 1986;32:379-82.
4.3-18	Fabre I, Fabre G, Maurel P, Bertault-Peres P, Cano JP. Metabolism of cyclosporin A. III. Interaction of the macrolide antibiotic, erythromycin, using rabbit hepatocytes and microsomal fractions. Drug Metab Dispos. 1988; 16(2): 296-301.
4.3-19	Ferro EAV, Bevilacqua E, Favoreto-Junior S, Silva DAO, Mortara RA, Mineo JR. Callomys callosus (Rodentia: Cricetidae) trophoblast cells as host cells to Toxoplasma gondii in early pregnancy. Parasitol Res 1999;85:647-54.
4.3-20	Fichera ME, Roos DS. A plastid organelle as a drug target in apicomplexan parasites. Nature. 1997;390(6658):407-9.
4.3-21	Franco PS, Gomes AO, Barbosa BF, Angeloni MB, Silva NM, Teixeira-Carvalho A, et al. Azithromycin and spiramycin induce anti-inflammatory response in human trophoblastic (BeWo) cells infected by Toxoplasma gondii but are able to control infection. Placenta. 2011;32:838-44.
4.3-22	Frydman AM, Le Roux Y, Desnottes JF, Kaplan P, Djebbar F, Cournot A, et al. Pharmacokinetics of spiramycin in man. J Antimicrob Chemother. 1988;22 (Suppl B):93-103.
4.3-23	Gray JE, Lewis C. Enigma of antibiotic-induced diarrhea in the laboratory rabbits. Tox appl Pharmac. 1966;8:342.
4.3-24	Grujic J, Djurkovic-Djakovic O, Nikolic A, Klun I, Bobic B. Effectiveness of spiramycin in murine models of acute and chronic toxoplasmosis. Int J Antimicrob Agents. 2005;25:226-30.
4.3-25	Harf R, Panteix G, Desnottes JF, Diallo N, Leclercq M. Spiramycin uptake by alveolar macrophages. J Antimicrob Chemother. 1988; 22(Suppl B): 135-40.
4.3-26	Inoue A, Deguchi T. Biosynthesis and the metabolic fate of carbon-14 labeled spiramycin I. J Antibiot. 1983; 36(4): 442-4.

4.3-27	JECFA: Spiramycin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food Nutr Pap. 1995; 41(7): 89-103.
4.3-28	Kannan K, Kanabar P, Schryer D, Florin T, Oh E, Bahroos N, et al. The general mode of translation inhibition by macrolide antibiotics. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111(45): 15958-63.
4.3-29	Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. Clin Microbiol Rev. 2010;23(3):590-615.
4.3-30	Labro MT, Benna JE, Babin-Chevaye C. Comparison of the in-vitro effect of several macrolides on the oxidative burst of human neutrophils. J Antimicrob. Chemother. 1989;24:561-72.
4.3-31	Labro MT. Pharmacology of spiramycin a comparison with other macrolides. Drug Invest. 1993;6 (Suppl. 1):15-28.
4.3-32	Lee Y, Choi JY, Fu H, Harvey C, Ravindran S, Roush WR, et al. Chemistry and biology of macrolide antiparasitic agents. J Med Chem. 2011;54:2792-804.
4.3-33	Leung FC, Gardner JM, Paor WS, Yankell SL. Spiramycin excretion in animals: II. Repeated oral doses in rats. J Dent Res. 1972; 51(3): 712-5.
4.3-34	Levrat M, Brette R, Truchot R. L'elimination biliaire des antibiotiques. Rev Int Hepatol. 1964; 14: 137-69.
4.3-35	Luckey TD. Germfree life and gnotobiology. New York and London: Academic Press; 1963; 241-81.
4.3-36	Madissoon H, Johnston CD, Scott WJ, Holme I, Pindell MH. Toxicologic and teratologic studies on antibiotics in rabbits. Tox appl Pharmac. 1967;10:379.
4.3-37	Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2008;47:554-66.
4.3-38	Mourier P, Brun A. Study of the metabolism of spiramycin in pig liver. J Chromatogr B. 1997; 704: 197-205.
4.3-39	Moutard I, Gressier B, Brunet C, Dine T, Luyckx M, Templier F, et al. In vitro interaction between spiramycin and polymorphonuclear neutrophils oxidative metabolism. Pharmacol Res. 1998;37 (3):197-201.
4.3-40	Nguyen BT, Stadtsbaeder S. Comparative effects of cotrimoxazole (trimethoprim-sulphamethoxazole) and spiramycin in pregnant mice infected with Toxoplasma gondii (Beverley strain). Brit J Pharmacol. 1985;85:713-6.
4.3-41	Nielsen P, Gyrd-Hansen N. Bioavailability of spiramycin and lincomycin after oral administration to fed and fasted pigs. J vet Pharmacol Therap. 1998; 21: 251-6.
4.3-42	Pershing LK, Franklin MR. Cytochrome P-450 metabolic-intermediate complex formation and induction by macrolide antibiotics; a new class of agents. Xenobiotica. 1982; 12(11): 687-99.
4.3-43	Pessayre D, Larrey D, Funck-Brentano C, Benhamou JP. Drug interactions and hepatitis produced by some macrolide antibiotics. J Antimicrob Chemother. 1985; 16(Suppl A): 181-94.
4.3-44	Pfefferkorn ER, Borotz SE. Comparison of mutants of Toxoplasma gondii selected for resistance to azithromycin, spiramycin, or clindamycin. Antimicrob Agents Chemother.1994;38 (1):31-7.
4.3-45	Pocidalo JJ, Albert F, Desnottes JF, Kernbaum S. Intraphagocytic penetration of macrolides: in-vivo comparison of erythromycin and spiramycin. J Antimicrob Chemother. 1985; 16(Suppl A): 167-73.
4.3-46	Prieto-Prieto J, Minguez F, Ortega P, Corrales I, Ledesma V. Comparative study of the effects of roxithromycin and other macrolides on polymorphonuclear white cells in vitro. Brit J Clin Pract. 1988; 42 (Suppl. 55):38-9.
4.3-47	Renard L, Henry P, Sanders P, Laurentie M, Delmas JM. Determination of spiramycin and neospiramycin in plasma and milk of lactating cows by reversed-phase high-performance liquid chromatography. J Chromatogr B. 1994; 657: 219-26.
4.3-48	Robert-Gangneux F, Darde M-L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. Clinical Microbiology Reviews. 2012;25 (2):264-96.

4.3-49	Roche Y, Fay M, Gougerot-Pocidalo M-A. Interleukin-1 production by antibiotic-treated human monocytes. J Antimicrob Chemother. 1988; 21: 597-607.
4.3-50	Roche Y, Gougerot-Pocidalo M-A, Fay M, Forest N, Pocidalo J-J. Macrolides and immunity: effects of erythromycin and spiramycin on human mononuclear cell proliferation. J Antimicrob Chemother. 1986;17:195-203.
4.3-51	Rosenstiel NA, Adam D. Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. Drug Safety 1995; 13(2): 105-22.
4.3-52	Sanders P, Guillot P, Dagorn M, Moulin G, Delepine B, Mourot D. Pharmacokinetics and tissue residues of spiramycin in cattle after intramuscular administration of multiple doses. Am J Vet Res. 1994; 55(3): 358-62.
4.3-53	Sanders P, Moulin G, Guillot P, Dagorn M, Perjant P, Delepine B, et al. Pharmacokinetics of spiramycin after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration in lactating cows. J vet Pharmacol Therap. 1992; 15: 53-61.
4.3-54	Schoondermark-Van de Ven E, Galama J, Camps W, Vree T, Russel F, Meuwissen J, et al. Pharmacokinetics of spiramycin in the rhesus monkey: transplacental passage and distribution in tissue in the fetus. Antimicrob Agents Chemother. 1994; 38(9): 1922-9.
4.3-55	Schoondermark-Van de Ven E, Melchers W, Camps W, Eskes T, Meuwissen J, Galama J. Effectiveness of spiramycin for treatment of congenital Toxoplasma gondii infection in rhesus monkeys. Antimicrob Agents Chemother. 1994; 38(9): 1930-6.
4.3-56	Shi X, Zhang S, Fawcett JP, Zhong D. Acid catalysed degradation of some spiramycin derivatives found in the antibiotic bitespiramycin. J Pharm Biomed Anal. 2004; 36: 593-600.
4.3-57	Shi XG, Fawcett JP, Chen XY, Zhong DF. Structural identification of bitespiramycin metabolites in rat: A single oral dose study. Xenobiotica. 2005; 35(4): 343-58.
4.3-58	Shi XG, Sun YM, Zhang YF, Zhong DF. Tissue distribution of bitespiramycin and spiramycin in rats. Acta Pharmacol Sin. 2004; 25(11): 1396-401.
4.3-59	Shi XG, Zhong DF, Sun L. Pharmacokinetics of a novel antibiotic bitespiramycin in rats. Asian J Drug Met Pharmacokin. 2003; 3(2): 134-7.
4.3-60	Sutter HM, Engeli J, Müller P, Schneider B, Rioud JL, Warner M. Pharmacokinetics and bioavailability of spiramycin in pigs. Vet Rec. 1992; 130: 510-3.
4.3-61	Tian X, Li J, Zamek-Gliszczynski MJ, Bridges AS, Zhang P, Patel NJ, et al. Roles of P-glycoprotein, Bcrp and Mrp2 in biliary excretion of spiramycin in mice. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51(9): 3230-4.
4.3-62	Tinel M, Descatoire V, Larrey D, Loeper J, Labbe G, Letteron P, et al. Effects of clarithromycin on cytochrome P-450. Comparison with other macrolides. J Pharmacol Exp Ther. 1989; 250(2): 746-51.
4.3-63	Veber B, Vallee E, Desmonts JM, Pocidalo JJ, Azoulay-Dupuis E. Correlation between macrolide lung pharmacokinetics and therapeutic efficacy in a mouse model of pneumococcal pneumonia. J Antimicrob Chemother. 1993; 32: 473-82.
4.3-64	Wilson RJM, Gardner MJ, Feagin JE, Williamson DH. Have malaria parasites three genomes? Parasitol Today.1991;7(6):134-6.
4.3-65	Yankell SL, Leung FC, Gardner JM, Paor WS. Spiramycin excretion in animals: I. A single oral dose in rats. J Dent Res. 1971; 50(5): 1359.
4.3-66	Yankell SL, Leung FC, Gardner JM, Paor WS. Spiramycin excretion in animals: III. A single oral dose in dogs. J Dent Res. 1974; 53(2): 364-8.
4.3-67	Zenebergh A, Trouet A. Cellular pharmacokinetics of spiramycin in cultured macrophages. Ann Immunol (Inst Pasteur). 1982; 133D: 235-44.

4.3-68	Zhong D, Shi X, Sun L, Chen X. Determination of three major components of bitespiramycin and their major active metabolites in rat plasma by liquid chromatography-ion trap mass spectrometry. J Chromatogr B. 2003; 791: 45-53.
4.3-69	Ziv G, Bogin E, Shani J, Sulman FG. Penetration of radioactive-labeled antibiotics from blood serum into milk in normal and mastitic ewes. Ann Rech veter. 1974; 5(1): 15-28.
4.3-70	Ziv G, Bogin E, Shani J, Sulman FG. Distribution and blood-to-milk transfer of labeled antibiotics. Antimicrob Agents Chemother. 1973; 3(5): 607-13.
4.3-71	Ziv G, Sulman FG. Binding of antibiotics to bovine and ovine serum. Antimicrob Agents Chemother. 1972; 2(3): 206-13.
4.3-72	Zweers-Zeilmaier WM, van Miert ASJPAM, Horbach GJ, Witkamp RF. In vitro complex formation and inhibition of hepatic cytochrome P450 activity by different macrolides and tiamulin in goats and cattle. Res Vet Sci. 1998; 66: 51-5.
4.3-73	井上顕信, 出口隆志. Macrolide系抗生物質SpiramycinおよびAcetylsipramycinのラットにおける薬動力学. Jpn J Antibiot. 1982; 35(8): 1998-2004.
4.3-74	産婦人科診療ガイドライン 産科編2014: 日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会編集・監修. 2014:298-302.
4.3-75	北本治, 深谷一太. 抗微生物剤の生体内動態に関する研究. Chemotherapy. 1963; 11(2): 57-60.
4.3-76	北本治, 深谷一太. 抗微生物剤の生体内動態に関する研究. J Antibiot [B]. 1963; 16(2): 104-8.
4.3-77	杉山正康 編著. 第1章 薬動態学的相互作用. (3)マクロライド系. 第3版 薬の相互作用としくみ. 医歯薬出版; 1999: p 78-81.
4.3-78	堀江正一, 城戸靖雅, 村山三徳, 豊田正武, 中澤裕之. HPLCによる畜水産食品中のスピラマイシンI及び主代謝物ネオスピラマイシンIの定量. 食衛誌. 1999; 40(5): 401-6.
4.3-79	矢野明彦; 先天性トキソプラズマ症. 矢野明彦編. 日本におけるトキソプラズマ症. 福岡: 九州大学出版会. 2007:25-67.

第5部の添付資料

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.2	臨床試験一覧表	—	—	—	社内資料	—

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.1.1-1	IBP/BIODYN-AN.BIOL No. 756 Study in healthy young subjects :1) Of the linearity of the oral absorption, and 2) Of the absolute bioavailability of "Rovamycine" tablets	■■■■■	19■■■/■■■ (報告書日付)	■■■■■ (フランス)	社内資料	参考資料

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.1.4-1	8324-365 Validation of a method for the determination of spiramycin and neospiramycin in human plasma by HPLC with MS/MS detection.	■■■■■	20■■■ - 20■■■	■■■■■ (中国)	社内資料	参考資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.2.1-1	ST/IBP/BIODYN No.979 Study of in vitro human plasma protein binding of spiramycin (albumin and alpha-1-acid glycoprotein).	■■■■■	19■■■/■■■ (報告書日付)	Rhone-Poulenc Sante (フランス)	社内資料	参考資料

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.3.1-1	TDU14412 日本人及び白人健康成人女性におけるspiramycin単回経口投与時の忍容性及び薬物動態の検討(非盲検試験)	村上 晴美	20■■■ - 201■■■	医療法人相生会 墨田病院	Therapeutic Research 2017; vol. 38 no. 3: 301-10	評価資料

5.3.3.1-2	IBP/BIODYN-AN.BIOL No. 662 Study on the pharmacokinetics of 1 500 000 IU spiramycin after a single intravenous infusion (duration: 1 hour) of a dose of 500 mg (i.e. 1 500 000 IU) in the healthy volunteer		19■■■■ (報告書日付)	■■■■ (フランス)	社内資料	参考資料
5.3.3.1-3	IBP/BIODYN-AN.BIOL No. 694 Study on the pharmacokinetics of 1 500 000 IU spiramycin administered by the intravenous route every 8 hours for 5 consecutive days in the healthy volunteer		19■■■■ (報告書日付)	■■■■ (フランス)	社内資料	参考資料

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.5.3-1	Expert report on pharmacokinetics 1988	■■■■	-	-	社内資料	参考資料
5.3.5.3-2	DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT 2 XRP5337 - spiramycin Period Covered: 06 September 2016 to 08 February 2017	-	-	-	社内資料	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	症例一覧表
5.3.7-1	試験症例一覧表
5.3.7-2	臨床検査値異常変動発現症例一覧表

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	Allen HH, Khalil MW, Vachon D, Glasier MA. Spiramycin concentrations in female pelvic tissues, determined by HPLC: a preliminary report. J Antimicrob Chemother. 1988;22(Suppl B):111-6.
5.4-2	Andremont A, Trancrède C, Desnottes JF. Effect of oral spiramycin on the faecal and oral bacteria in human volunteers. J Antimicrob Chemother. 1991;27(3):355-60.
5.4-3	Avelino MM, Amaral WN, Rodrigues IM, Rassi AR, Gomes MB, Costa TL, et al. Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. BMC Infect Dis. 2014 Jan 18;14:33.
5.4-4	Babany G, Larrey D, Pessayre D. Macrolide antibiotics as inducers and inhibitors of cytochrome P-450 in experimental animals and man. In: Progress in Drug Metabolism Vol. 11. ed. Gibson GG. London: Taylor and Francis; 1988. p. 61-98.

5.4-5	Berrébi A, Assouline C, Bessières MH, Lathière M, Cassaing S, Minville V, et al. Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2010 Dec;203(6):552.e1-6.
5.4-6	Bowie WR, King AS, Werker DH, Isaac-Renton JL, Bell A, Eng SB, et al. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. The BC Toxoplasma Investigation Team. <i>Lancet.</i> 1997 Jul 19;350(9072):173-7.
5.4-7	Boyer KM, Holfels E, Roizen N, Swisher C, Mack D, Remington J, et al. Risk factors for <i>Toxoplasma gondii</i> infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2005 Feb;192(2):564-71.
5.4-8	Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Spiramycin. In: <i>Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk.</i> 9th Ed.: Wolters Kluwer Health; 2011. p.1347-8.
5.4-9	Brion N, Kollenbach K, Marion MH, Grégoire A, Advenier C, Pays M. Effect of a macrolide (spiramycin) on the pharmacokinetics of L-dopa and carbidopa in healthy volunteers. <i>Clin Neuropharmacol.</i> 1992;15(3):229-35.
5.4-10	Brisson-Noël A, Trieu-Cuot P, Courvalin P. Mechanism of action of spiramycin and other macrolides. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 1988;22(Suppl B):13-23.
5.4-11	Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. <i>PLoS Med.</i> 2010 Oct 12;7(10).
5.4-12	Dawes M, Chowienczyk PJ. Pharmacokinetics in pregnancy. <i>Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.</i> 2001;15(6):819-26.
5.4-13	Debruyne D, Jehan A, Bigot MC, Lechevalier B, Prevost JN, Moulin M. Spiramycin has no effect on serum theophylline in asthmatic patients. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 1986;30(4):505-7.
5.4-14	Descotes J, Evreux JC. Drug interactions with spiramycin: lack of influence on antipyrine pharmacokinetics. <i>Chemioterapia.</i> 1987;6(2 Suppl):337-8.
5.4-15	Descotes J. Chemical structure and safety of spiramycin. <i>Drug Invest.</i> 1993;6(Suppl 1):43-8.
5.4-16	Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. <i>N Engl J Med.</i> 1974 May 16;290(20):1110-6.
5.4-17	Dow J, Lemar M, Frydman A, Gaillot J. Automated high-performance liquid chromatographic determination of spiramycin by direct injection of plasma, using column-switching for sample clean-up. <i>J Chromatogr.</i> 1985;344:275-83.
5.4-18	Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. <i>Lancet.</i> 1999 May 29;353(9167):1829-33.
5.4-19	Forestier F, Daffos F, Rainaut M, Desnottes JF, Gaschard JC. [Fetomaternal therapeutic follow-up of spiramycin during pregnancy]. <i>Arch Fr Pediatr.</i> 1987 Aug-Sep;44(7):539-44. [Article in French] [Translated in Japanese]
5.4-20	Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM, et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 1999 Feb;180(2 Pt 1):410-5.
5.4-21	Fricker-Hidalgo H, Cimon B, Chemla C, Darde ML, Delhaes L, L'ollivier C, et al. Toxoplasma seroconversion with negative or transient immunoglobulin M in pregnant women: myth or reality? A French multicenter retrospective study. <i>J Clin Microbiol.</i> 2013 Jul;51(7):2103-11.
5.4-22	Frydman AM, Le Roux Y, Desnottes JF, Kaplan P, Djebbar F, Cournot A, et al. Pharmacokinetics of spiramycin in man. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 1988 Jul;22 Suppl B:93-103.
5.4-23	Gaillard L, Jakubowicz B, Tissier M, Videau D. [Spiramycin. Tissue concentration in the tonsils and adenoids. Research on a new posology in children and adult]. <i>Lyon Méd.</i> 1971;225:419-24. [Article in French] [Translated in Japanese]

5.4-24	Galanakis E, Manoura A, Antoniou M, Sifakis S, Korakaki E, Hatzidaki E, et al. Outcome of toxoplasmosis acquired during pregnancy following treatment in both pregnancy and early infancy. <i>Fetal Diagn Ther</i> . 2007;22(6):444-8.
5.4-25	Garin JP, Pellerat J, Maillard, Woehrlé R, Hezez. [Theoretical bases of the prevention by spiramycin of congenital toxoplasmosis in pregnant women]. <i>Presse Med</i> . 1968 Dec 7;76(48):2266. [Article in French] [Translated in Japanese]
5.4-26	Giannoulis C, Zournatzi B, Giomisi A, Diza E, Tzafettas I. Toxoplasmosis during pregnancy: a case report and review of the literature. <i>Hippokratia</i> . 2008 Jul;12(3):139-43.
5.4-27	Gilbert RE, Gras L, Wallon M, Peyron F, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of <i>Toxoplasma gondii</i> : retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. <i>Int J Epidemiol</i> . 2001 Dec;30(6):1303-8.
5.4-28	Gilbert R, Gras L; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of <i>Toxoplasma gondii</i> . <i>BJOG</i> . 2003 Feb;110(2):112-20.
5.4-29	Gras L, Wallon M, Pollak A, Cortina-Borja M, Evengard B, Hayde M, et al. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. <i>Acta Paediatr</i> . 2005 Dec;94(12):1721-31.
5.4-30	Gratzl R, Sodeck G, Platzer P, Jäger W, Graf J, Pollak A, et al. Treatment of toxoplasmosis in pregnancy: concentrations of spiramycin and neospiramycin in maternal serum and amniotic fluid. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> . 2002;21(1):12-6.
5.4-31	Guillemin R, Billaud E, Dreyfus G, Amrein C, Kitzis M, Jebara VA, et al. The effects of spiramycin on plasma cyclosporin A concentrations in heart transplant patients. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> . 1989;36:97-8.
5.4-32	Habib FA. Post-treatment assessment of acute <i>Toxoplasma</i> infection during pregnancy. <i>J Obstet Gynaecol</i> . 2008 Aug;28(6):593-5.
5.4-33	Harf R, Panteix G, Desnottes JF, Diallo N, Leclercq M. Spiramycin uptake by alveolar macrophages. <i>J Antimicrob Chemother</i> . 1988;22(Suppl B):135-40.
5.4-34	Hotop A, Hlobil H, Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary <i>Toxoplasma gondii</i> infection during pregnancy. <i>Clin Infect Dis</i> . 2012 Jun;54(11):1545-52.
5.4-35	日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会編. 産婦人科診療ガイドラインー産科編2017. 東京: 日本産科婦人科学会; 2017. p. 345-9.
5.4-36	Kamal AM, Ahmed AK, Abdellatif MZ, Tawfik M, Hassan EE. Seropositivity of Toxoplasmosis in Pregnant Women by ELISA at Minia University Hospital, Egypt. <i>Korean J Parasitol</i> . 2015 Oct;53(5):605-10.
5.4-37	Kamme C, Kahlmeter G, Melander A. Evaluation of spiramycin as a therapeutic agent for elimination of nasopharyngeal pathogens: possible use of spiramycin for middle ear infections and for gonococcal and meningococcal nasopharyngeal carriage. <i>Scand J Infect Dis</i> . 1978;10:135-42.
5.4-38	Kavi J, Webberley JM, Andrews JM, Wise R. A comparison of the pharmacokinetics and tissue penetration of spiramycin and erythromycin. <i>J Antimicrob Chemother</i> . 1988;22(Suppl B):105-10.
5.4-39	Kernbaum S. [Spiramycin ; therapeutic value in humans]. <i>Sem Hôp</i> 1982;58(5):289-97. [Article in French] [Translated in Japanese]
5.4-40	Kessler M, Netter P, Zerrouki M, Renoult E, Trechot P, Dousset B, et al. Spiramycin does not increase plasma cyclosporin concentrations in renal transplant patients. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> . 1988;35:331-2.
5.4-41	Koren G, Klinger G, Ohlsson A. Fetal pharmacotherapy. <i>Drugs</i> . 2002;62(5):757-73.
5.4-42	Labro MT. Pharmacology of spiramycin: a comparison with other macrolides. <i>Drug Invest</i> . 1993;6(Suppl 1):15-28.
5.4-43	Labro MT. Interference of antibacterial agents with phagocyte functions: immunomodulation or "immuno-fairy tales"? <i>Clin Microbiol Rev</i> . 2000;13(4):615-50.

5.4-44	Lamy P, Anthoine D, Zuck P, Weber M, Baudesson D. Etude pharmacocinétique de la spiramycine en pathologie infectieuse respiratoire. Ann Méd Nancy. 1977;16:109-12. [Article in French] [Translated in Japanese]
5.4-45	Levrat M, Brette R, Truchot R. [The biliary elimination of antibiotics]. Rev Int Hepatol. 1964;14:137-69. [Article in French] [Translated in Japanese]
5.4-46	Macfarlane JA, Mitchell AA, Walsh JM, Robertson JJ. Spiramycin in the prevention of postoperative staphylococcal infection. Lancet. 1968;1(7532):1-4.
5.4-47	Marre F, de Sousa G, Orloff AM, Rahmani R. In vitro interaction between cyclosporin A and macrolide antibiotics. Br J Clin Pharmacol. 1993;35:447-8.
5.4-48	Mas Bakal P, Veld N in'T. Postponed spiramycin treatment of acute toxoplasmosis in white mice. Trop Geogr Med. 1965 Sep;17(3):254-60.
5.4-49	Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet. 2004 Jun 12;363(9425):1965-76.
5.4-50	Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2008 Aug 15;47(4):554-66.
5.4-51	Nichterlein T, Kretschmar M, Schadt A, Meyer A, Wildfeuer A, Laufen H, et al. Reduced intracellular activity of antibiotics against Listeria monocytogenes in multidrug resistant cells. Int J Antimicrob Agent. 1998;10:119-25.
5.4-52	Omura S, Sano H, Sunazuka T. Structure activity relationships of spiramycins. J Antimicrob Chemother. 1985;16(Suppl A): 1-11.
5.4-53	Paquet C, Yudin MH; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. J Obstet Gynaecol Can. 2013 Jan;35(1 eSuppl A):S1-S7.
5.4-54	Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Clinical pharmacokinetic properties of the macrolide antibiotics. Effects of age and various pathophysiological states (Part I). Clin Pharmacokinet. 1989;16:193-214.
5.4-55	Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Clinical pharmacokinetic properties of the macrolide antibiotics. Effects of age and various pathophysiological states (Part II). Clin Pharmacokinet. 1989;16:261-82.
5.4-56	Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. Clin Pharmacokinet. 1992;23(2):106-31.
5.4-57	Pichard L, Fabre I, Fabre G, Domergue J, Aubert BS, Mourad G, Maurel P. Cyclosporin A drug interactions. Screening for inducers and inhibitors of cytochrome P-450 (cyclosporin A oxidase) in primary cultures of human hepatocytes and in liver microsomes. Drug Metab Dispos. 1990;18(5):595-606.
5.4-58	Pocidalo JJ, Albert F, Desnottes JF, Kernbaum S. Intraphagocytic penetration of macrolides: in-vivo comparison of erythromycin and spiramycin. J Antimicrob Chemother. 1985;16(Suppl A):167-73.
5.4-59	Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, editors. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 947-1091.
5.4-60	Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. Clin Microbiol Rev. 2012 Apr;25(2):264-96.
5.4-61	Rodrigues IM, Costa TL, Avelar JB, Amaral WN, Castro AM, Avelino MM. Assessment of laboratory methods used in the diagnosis of congenital toxoplasmosis after maternal treatment with spiramycin in pregnancy. BMC Infect Dis. 2014 Jun 24;14:349.
5.4-62	Rubinstein E, Keller N. Spiramycin renaissance. J Antimicrob Chemother. 1998;42:572-6.
5.4-63	Serranti D, Buonsenso D, Valentini P. Congenital toxoplasmosis treatment. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011 Feb;15(2):193-8.

5.4-64	Spiramycin. In: Drug Dosage in Renal Insufficiency. ed. Seyffart G. Springer-Science+Buisness media, BV; 1992. p. 537.
5.4-65	清水喜八郎, 陣立恒夫, 島田馨, 奥村有史. Acetyl-spiramycinの基礎的, 臨床的研究. J Antibiot B. 1966;19(6):423-7.
5.4-66	Singh S. Congenital toxoplasmosis: Clinical features, outcomes, treatment, and prevention. Trop Parasitol. 2016 Jul-Dec;6(2):113-122.
5.4-67	SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet. 2007 Jan 13;369(9556):115-22.
5.4-68	Torgerson PR, Mastroiacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. Bull World Health Organ. 2013 Jul 1;91(7):501-8.
5.4-69	Uysal A, Cüce M, Taner CE, Uysal F, Atalay S, Göl B, et al. Prevalence of congenital toxoplasmosis among a series of Turkish women. Rev Med Chil. 2013 Apr;141(4):471-6.
5.4-70	Valentini P, Annunziata ML, Angelone DF, Masini L, De Santis M, Testa A, et al. Role of spiramycin/cotrimoxazole association in the mother-to-child transmission of toxoplasmosis infection in pregnancy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009 Mar;28(3):297-300. Erratum in: Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009 Jul;28(7):879. Dosage error in article text.
5.4-71	Valentini P, Buonsenso D, Barone G, Serranti D, Calzedda R, Ceccarelli M, et al. Spiramycin/cotrimoxazole versus pyrimethamine/sulfonamide and spiramycin alone for the treatment of toxoplasmosis in pregnancy. J Perinatol. 2015 Feb;35(2):90-4.
5.4-72	Veber B, Vallée E, Desmonts JM, Pocidalo JJ, Azoulay-Depuis E. Correlation between macrolide lung pharmacokinetics and therapeutic efficacy in a mouse model of pneumococcal pneumonia. J Antimicrob Chemother. 1993;32:473-82.
5.4-73	von Rosenstiel NA, Adam D. Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. Drug Saf. 1995;13(2):105-22.
5.4-74	Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. BMJ. 1999 Jun 5;318(7197):1511-4.
5.4-75	Wallon M, Gaucherand P, Al Kurdi M, Peyron F. [Toxoplasma infections in early pregnancy: consequences and management]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2002 Sep;31(5):478-84. [Article in French] [Translated in English]
5.4-76	矢野 明彦, 青才 文江, 野呂瀬 一美. 第1章トキソプラズマ症理解のための基礎編. In: 矢野 明彦編. 日本におけるトキソプラズマ症. 福岡: 九州大学出版会; 2007. p. 1-20.
5.4-77	矢野 明彦, 青才 文江, 野呂瀬 一美. 第2章臨床編: 先天性トキソプラズマ症. In: 矢野 明彦編. 日本におけるトキソプラズマ症. 福岡: 九州大学出版会; 2007. p. 25-67.
5.4-78	Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, editors. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 949-1042.

添付すべき資料がない項目リスト

第3部 品質に関する文書

CTD番号・項目名
3.2.S.2.3 原材料の管理
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯
3.2.A その他
3.2.R 各極の要求資料
3.3 参考文献

第4部 非臨床試験報告書

CTD番号・項目名
4.2.1.2 副次的薬理試験
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2 薬物動態試験
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3 その他の試験
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
4.2.3.6 局所刺激性試験
4.2.3.7 その他の毒性試験

第5部 臨床試験報告書

CTD番号・項目名
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書
5.3.5.2 非対照試験報告書
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書