サノフィ株式会社

スピラマイシン錠 150 万単位「サノフィ」

CTD 第二部

2.2 緒言

Total number of pages: 3

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。

スピラマイシンは 1955 年にフランスで承認されて以降、70 ヵ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 ヵ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。

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。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。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。

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、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、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。

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。

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、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、医療上の必要性が高いと評価され、2014 年 11 月 10 日に厚生労働省より開発要請を受けた。

本剤の開発では、妊婦のトキソプラズマ症患者を対象とした臨床試験の実施は、極めて困難であると考えたため、海外で既に蓄積されたエビデンスを基に申請資料（CTD）の作成が可能か検討した。本剤は海外の臨床研究論文などから有効性及び安全性が報告されており、ガイドライン・総説及び世界標準的な教科書で本剤の臨床使用が推奨されていることから、これらの資料から申請データパッケージを構築することが可能と考えた。海外のエビデンスを利用するために、日本人及び白人健康成人女性における本剤の忍容性及び安全性、薬物動態学的特徴を検討するために国内第 I 相臨床試験（TDU14412 試験）を実施した。その結果、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。

これらのことから、妊婦のトキソプラズマ症患者を対象とした臨床試験を行わずに、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300万国際単位）を1日3回経口投与する。