



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－臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

Total number of pages: 30

目 次

2.5 臨床に関する概括評価	1
表 目 次.....	5
図 目 次.....	6
略号と用語の定義	7
1 製品開発の根拠.....	9
1.1 申請適用.....	9
1.2 背景及び根拠	9
1.2.1 目標適応症の根拠	9
1.2.1.1 薬理学的分類及び作用機序.....	9
1.2.2 臨床開発計画	9
1.2.3 規制当局との対面助言等の経緯	16
2 生物薬剤学に関する概括評価.....	18
3 臨床薬理に関する概括評価	19
3.1 薬物動態.....	19
3.2 薬力学	20
3.3 薬物動態及び投与量の選択に関する結論.....	20
4 有効性の概括評価	21
4.1 緒言	21
4.2 試験デザイン及び方法	21
4.3 海外臨床データの外挿	21
4.4 有効性の結果	21
4.5 部分集団及び特別な状況下における有効性	22

4.6	有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性	22
4.7	有効性に関する考察と結論.....	22
5	安全性の概括評価	23
5.1	緒言	23
5.2	試験対象集団の定義	23
5.3	試験における曝露状況.....	23
5.4	試験における有害事象.....	23
5.5	重篤な有害事象.....	23
5.6	有害事象による中止	23
5.7	死亡.....	23
5.8	臨床検査データ	23
5.9	部分集団及び特別な状況下における安全性	24
5.9.1	人口統計学及び疾患	24
5.9.2	薬物相互作用	24
5.10	安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性	24
5.11	過量投与.....	24
5.12	依存性又は薬物乱用	24
5.13	反跳現象.....	24
5.14	市販後の使用経験.....	24
5.15	安全性に関する考察及び結論.....	25
6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	26
6.1	治療の背景.....	26
6.1.1	疾患又は症状	26
6.1.2	現行の治療.....	27
6.2	ベネフィット	27

2.5 臨床に関する概括評価
XRP5337 - スピラマイシン

6.3	リスク	28
6.4	ベネフィット-リスク評価	28
6.5	補遺	28
7	参考文献	29

表 目 次

表 1 - 臨床データパッケージの構成	11
表 2 - 安全性に関する問題の要約	28

図 目 次

該当なし

略号と用語の定義

Abbreviations	English	日本語
AUC	area under the (plasma, serum) concentration versus time curve	(血漿中、血清中) 濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	area under the plasma concentration versus time curve calculated using the trapezoidal method from time 0 to the real time t _{last}	時間 0 から t _{last} までの血漿中薬物濃度から台形法により求めた血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
bpm	beats per minute	拍／分
C _{max}	maximum (plasma, serum) concentration	最高（血漿中、血清中）濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
ECG	electrocardiogram	心電図
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IND	Investigational New Drug	治験薬
JSOG	Japan Society of Obstetrics and Gynecology	公益社団法人日本産婦人科学会
MAH	Marketing Approval Holder	医薬品製造販売承認取得者
MIU	million international unit	百万国際単位
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare	厚生労働省
NPP	Named Patient Program	-
PAMF-TSL	Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory	-
PCSA	potentially clinically significant abnormalities	-
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
QTc	QT interval corrected	補正した QT
t _{1/2}	elimination half-life	消失半減期

2.5 臨床に関する概括評価
XRP5337 - スピラマイシン

Abbreviations	English	日本語
$t_{1/2z}$	terminal half-life	終末相の消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治療下で発現した有害事象
t_{last}	time corresponding to the last plasma concentration above the limit of quantification	定量下限を上回る薬物濃度が得られた最終時点
t_{max}	time to maximum (plasma, serum) concentration	最高（血漿中、血清中）濃度到達時間
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1 製品開発の根拠

1.1 申請適用

本申請はスピラマイシン 150 万国単位 (1.5MIU) を含有するフィルムコーティング錠の新医薬品製造販売承認申請であり、本申請時点での予定される効能又は効果並びに用法及び用量は以下のとおりである。

- 効能又は効果：先天性トキソプラズマ症の発症抑制
- 用法及び用量：通常、妊婦には 1 回 2 錠（スピラマイシンとして 300 万国単位）を 1 日 3 回経口投与する。

1.2 背景及び根拠

1.2.1 目標適応症の根拠

1.2.1.1 薬理学的分類及び作用機序

スピラマイシンはマクロライド系抗生物質であり ([Module 2.6.2 の 1 項])、1951 年に Rhône-Poulenc Research Laboratories にて *Streptomyces ambofaciens* の培養液から単離された(1)。これまでに、病原菌に対するスピラマイシンの効果が広く検討されている。スピラマイシンはマクロライドに特徴的な抗菌スペクトルを示す ([Module 2.6.2 の 1 項])。

スピラマイシンの抗トキソプラズマ活性の作用機序は明らかになっていない。以前はリボソームのタンパク質合成阻害又はミトコンドリアタンパク合成阻害の関与が考えられたが、最近では、トキソプラズマに特異的に存在する細胞小器官であるアピコプラストにおける 50S リボソームを介するタンパク合成阻害作用が作用機序である可能性が示唆されている ([Module 2.6.2 の 2.3 項])。スピラマイシンは他のマクロライド系抗生物質と同じく、組織内濃度や細胞内濃度が高いことから、トキソプラズマ症の治療に用いられている。海外では、スピラマイシンは妊婦のトキソプラズマ症にも適応とされ、1 日量 9 MIU を 3 回に分けて経口投与されている(2)(3)(4)。

治療の背景（疾患又は症状、現行の治療）については 6.1 項に示す。

1.2.2 臨床開発計画

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(5)、重症度を下げることが示されており(2)(6)、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(5)(7)。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とされている(7)(8)。大規模ランダム比較対照臨床試験のみが、臨床医と患者に対して、スピラマイシンの出生前投与のベネフィットの妥当な根拠を示すことができる。新たな知見が得られるまでは、Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory (PAMF-TSL) は、妊娠 18 週までに急性トキソプラズマ感染が疑われるか確定診断された女性に対して、スピラマイシン投与を推奨している(7)。

一度感染すると、妊娠期間を通して胎盤の感染が継続することを示唆する実験データがあることから(2)(9)、胎児感染の証拠がなければ、妊娠期間を通じてスピラマイシンを投与する方法が採られることが多い(3)。しかし、胎児感染が起これば、ピリメタミン／スルファジアジン／folinic acid の投与による抗微生物療法が、一般に胎児の後遺症、特に重症の後遺症に対して予防効果を示す(3)。妊娠中、抗微生物療法を早くに開始するほど、重症の後遺症の頻度が下がることを示唆する研究者もいる(10)。

スピラマイシンは 1991 年から米国の例外的使用プログラムの Named Patient Program (NPP) で妊婦のトキソプラズマ症の治療のために投与されてきた。2013 年 7 月までの電子データは利用できない。NPP で 2013 年 7 月からデータロックポイント (2017 年 2 月) までにスピラマイシンで治療を受けた患者から新たな安全性の問題は特定されていない。

本邦ではスピラマイシンが承認されていないことから、公益社団法人日本産婦人科学会 (JSOG) より、「妊婦のトキソプラズマ感染症」に対する本剤の開発要望が厚生労働省 (MHLW) に提出され、MHLW 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」における検討結果を踏まえて、MHLW より申請者に対して本剤の開発要請がなされた ([Module 1.13.4])。申請者は、当該要請を受け、本邦における本剤の開発を進めることとした。JSOG 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 6～9 MIU を 1 日 2～4 回に分けて経口投与する」ことを要望した。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、海外のトキソプラズマ原虫感染の治療ガイドライン(3)(7)で推奨されているとおり 9 MIU/日の用量で利用できるようになることを要望していることを確認した ([Module 2.7.3 の 4 項])。

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 (1.2.3 項及び[Module 1.5])、国内で実施した日本人及び白人健康女性被験者における第 1 相臨床試験を評価資料とし、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等を参考資料とした (表 1)。

本 CTD に示す臨床データの根拠として使用した試験 (TDU14412 試験) は、ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice の定めるところにより、医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) に従って実施された。本試験はヘルシンキ宣言、治験依頼者の臨床試験の実施及び文書管理のための標準業務手順書、並びに実施国の法律及び規制の倫理原則にも従っている。

表 1 - 臨床データパッケージの構成

評価資料	参考資料
日本人及び白人健康女性被験者における第 1 相臨床試験 (TDU14412 試験、[Module 5.3.3.1-1])	海外で実施した臨床薬物動態データ ([Module 2.7.2 表 1]) - 外国人健康被験者における単回及び反復投与試験 - 外国人妊婦患者におけるスピラマイシン投与時の薬物動態データ 製造販売後安全性情報 (Module 2.7.4) 海外臨床データ - 公表文献 ([Module 2.7.6 表 2]) 海外における教科書及びガイドライン - フランスのガイドライン(11) - Remington の教科書(2) - カナダのガイドライン(12) 日本における教科書及びガイドライン - 矢野氏の教科書(9)(13) - 産婦人科診療ガイドライン(4)

以下に、表 1 に示した海外及び国内における教科書及びガイドラインにおいて、本剤の申請効能に関連する記載の概要を提示する。なお、Remington の教科書については、申請時 CTD には 2006 年版を添付したが、以下に示す概要では 2016 年版 (14) に基づいて記載している。日本における教科書及びガイドラインでは、アセチルスピラマイシンが記載されている箇所を提示する。

- フランスのガイドライン：「Summary of the Conclusion」

妊娠初期のトキソプラズマ感染にはスピラマイシンを直ちに投与する。

- Remington の教科書 (2016)：「Table 31-7 及び Table 31-8 にそれぞれフランス及び米国のガイドラインとして記載されている。」

Table 31-7 出生前治療：先天性トキソプラズマ症研究会のガイドライン：Croix Rousse Hospital (Lyon、フランス)、Timone Hospital (Marseille、フランス)、Trousseau Hospital (Paris、フランス)

このガイドラインは母体感染時の妊娠期間を推定できる基準検査機関によって確認された母体感染に適用される。管理は感染時の妊娠期間によって異なる。

1. 33 週前の母体感染

- スピラマイシンを直ちに（又はスピラマイシンが広く利用できない米国及び他の国では入手後直ちに；Table 31-8 参照）開始すべきである：1 日量 3 g (9 百万国際単位) / 日を 3 回に分けて。

- 18週以降及び推定された母体感染日から少なくとも4週後に羊水穿刺を実施すべきである。PCR解析のため、羊水 20 mL を検査機関へ送付する。
- 毎月の超音波検査による胎児の追跡調査。

羊水穿刺及び超音波検査の結果に従って：

- A) 超音波検査で異常がない及び羊水の PCR 陰性：スピラマイシン及び毎月の超音波検査によるモニタリングを分娩まで継続すべきである。
- B) 超音波検査で異常がない又は僅かである及び羊水の PCR 陽性：スピラマイシンを中止し、以下の2つのレジメンのうちの1つに従って治療を分娩まで継続する：

ピリメタミン	50 mg/日
スルファジアジン	1.5 g 1 日 2 回
Folinic acid	25 mg 週 2 回
又は	
ピリメタミン 50 mg 及びスルファドキシシン 1 g (Fansidar) *	10 日ごと
Folinic acid	50 mg 週 1 回

警告：両方の治療で、ライエル症候群又は DRESS 症候群などのまれだが重度の皮膚に関する副作用の可能性がある。

モニタリング：初回投与前及びその後 15 日ごとに血球数を検査する。好中球減少症 $<1500/\text{mm}^3$ が発現した場合、ピリメタミン及びスルホンアミドを保留し、folinic acid を継続すべきである；15 日後に血球数を検査し、好中球絶対数が $>1500/\text{mm}^3$ に回復した場合、治療を再開する。

ピリメタミン及びスルファジアジンが投与された患者には十分な水分を定期的に摂取するよう勧める。

2 から 4 週間ごとに超音波検査によるモニタリングを継続する。

- C) 重度の脳病変：治療又は妊娠中絶について十分な情報に基づいて決断できるように、この所見の予後を（両）親と議論することが慣例である。妊娠を継続する場合、前の 2 つのレジメンのうちの 1 つに従って治療する。

2. 33 週を超える母体感染

- 上記の治療のうちの 1 つを分娩まで行う。
- 上記のモニタリング。
- 羊水穿刺を検討する（羊水の PCR 陽性結果は、出生後の血清学的結果を待つことなく、出生直後の新生児に対する適切な治療を可能とする）。
- 超音波検査によるモニタリングの追跡調査を計画する。

DRESS 症候群：好酸球増加症及び全身性症状を伴う薬物反応；PCR：ポリメラーゼ連鎖反応

*米国では Fansidar は使用されていない；米国当局によって使用が推奨されるレジメンについては Table 31-8 を参照。

Table 31-8 米国における妊婦のトキソプラズマ原虫感染及び胎児の先天性トキソプラズマ感染の治療ガイドライン*

薬剤	用量	治療の適応	治療期間
スピラマイシン†	<u>空腹時に 1 g を 8 時間ごと</u>	<u>胎児感染の根拠のない母体のトキソプラズマ初感染</u>	<u>満期まで又は胎児感染が確認されるまで</u>
ピリメタミン	負荷用量：50 mg を 12 時間ごとに 2 日間；その後 3 日目に 50 mg/ 日を開始	胎児感染が確認された場合（妊娠 12 又は 18 週以降）	満期まで
スルファジアジン	負荷用量：75 mg/kg；その後 50 mg/kg を 12 時間ごと（最大、4 g/ 日）		満期まで
ロイコボリン（folinic acid）	毎日 10-20 mg		ピリメタミン治療中及び治療後 1 週間

*Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory [PAMF-TSL]；電話：650-853-4828；
<http://www.pamf.org/serology/>；email：toxolab@pamf.org によって妊娠中に推奨されるレジメン。

†米国食品医薬品局（電話：301-796-1600；fax：301-796-9881）からの要請に応じてのみ PAMF-TSL との協議後に利用可能である。

- カナダのガイドライン：「カナダ産科婦人科学会（Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada：SOGC）の SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE」

治療

過去 30 年間に公表された 3332 件の試験のコクランレビューでは、妊娠中にセロコンバージョンしたときの出生前治療は伝播リスクを低下させないが、先天性トキソプラズマ症の重症度を低下させる可能性があるとして結論付けた。最新の根拠では、妊娠中にセロコンバージョンした母体を治療することが胎児感染を防ぐことを確認するには不十分である（Wallon M et al. BMJ 1999;318(7197):1511-4）（Peyron F et al. Cochrane Database Syst Rev 1999; Issue 3.）。

胎児感染が起こっているかどうかによって、トキソプラズマ症に対する薬物療法に 2 つの目的がある。母体感染が起こっているが胎児は感染していない場合は、胎児予防のためスピラマイシンが使用される（母体から胎児への胎盤を介した原虫の拡散を防ぐ）。スピラマイシンは胎盤で濃縮されるが、胎盤を容易に通過しないマクロライド系抗生物質であるため、胎児感染の治療には信頼性がない。スピラマイシンの使用は、寄生虫の胎児への垂直伝播を予防することを目的とし、胎児感染の前にのみ適応される。妊娠中の使用は欧州及び北米において多くの研究者によって推奨されている。スピラマイシンは 8 時間ごとに 1 g（3 百万国際単位）の用量で経口投与される。原虫に対する羊水ポリメラーゼ連鎖反応が陰性と報告されている場合、妊娠の期間中処方される。胎児感染が確認されている又は強く疑われる場合は、ピリメタミン及びスルファジアジンが治療に使用される。ピリメタミンはスルホンアミドと相乗的に作用する葉酸拮抗薬である。この薬剤は催奇形性があることから妊娠初期に使用

用すべきではない。これは可逆性、用量依存性の骨髄抑制を引き起こすため、folinic acidと併用すべきである (Montoya JG et al. Clin Infect Dis 2008;47(4):554- 66.)。ピリメタミン及びスルファジアジンの併用は疾患の重症度の有意な低下をもたらす (McLeod R et al. Mem Inst Oswaldo Cruz 2009;104(2):320 - 44)。

推奨

7. 妊娠中に急性トキソプラズマ原虫の感染が疑われる妊婦に関する各症例は、トキソプラズマ症の管理の専門家と検討されるべきである。(III-B)

8. 母体感染が確認されているが胎児が感染しているか不明な場合、胎児予防のためスピラマイシンが勧められるべきである (母体から胎児への胎盤を介した原虫の拡散を防ぐ)。 (I-B)

- 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：

Answer

1. 妊婦には感染防止のための情報を提供する。(C)
2. IgM 抗体陽性が長期間持続する妊婦 (persistent IgM) がいることに留意し、IgM 抗体陽性妊婦では感染時期を推定するための精査を行う。(B)
3. 妊娠成立後の初感染と考えられる場合、アセチルスピラマイシンを投与する。(B)
4. 羊水 PCR 検査で胎児感染が確認できた場合、ピリメタミンとスルファジアジンの投与を考慮する。(C)

Answer 3. に関する解説：

母体のトキソプラズマ初感染による胎児感染率は妊娠時期の影響を受ける(表3) (Dunn D et al. Lancet 1999 ;353:1829-33)。トキソプラズマ感染に対する治療は、1974 年の報告 (Desmonts G et al. N Engl J Med 1974;290:1110-16) に基づいて行われているが、治療によって母子感染リスクが低減するかどうかについての結論は出ていない。妊娠中の初感染が強く疑われる場合、アセチルスピラマイシン (acetylsipramycin) を速やかに投与し、胎児感染を予防する (保険適用なし)。アセチルスピラマイシンは 1,200 mg 分 4 で 21 日間投与し、14 日間休薬を分娩まで繰り返す方法がわが国では一般的である (小島俊行 他 母子感染 Toxoplasma,特集 周産期感染対策マニュアル 2011;60:371-81)。一方、欧米ではスピラマイシン 9,000,000 国際単位 (3g) を分 3 で投与し、胎児感染が認められない場合は分娩まで連続投与する方法が推奨されている (Remington JS et al. Toxoplasmosis. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 947-1091.) (Montoya JG et al. Lancet 2004;363:1965-76)。なお、スピラマイシンは日本で発売されていないことから、医療上の必要性の高い薬剤として国内で開発中である。

(表 3) 感染時期による胎児感染率、先天性トキソプラズマ症発症率の変化*

抗体陽性化の時期 (weeks)	経胎盤感染率 (%) **	臨床症状出現リスク (%) ***
12	6	75
16	15	55
20	18	40
24	30	33
28	45	21
32	60	18
36	70	15
40	80	12

*文献8より改定

**羊水穿刺を行い評価

***胎児感染し、生後3歳以内にトキソプラズマ症の臨床症状が出現するリスク

● 矢野氏の教科書 第1章トキソプラズマ症理解のための基礎編：

マクロライド系抗生物質が用いられる。アセチルスピラマイシン *acetylspiramycin* は妊婦トキソプラズマ症に応用され、使用実績も多く、妊娠中でも比較的安全と考えられている（註；スピラマイシンは確実には胎盤を通過しないため、胎児感染が明らかな場合には *sulfadiazine* (SDZ) と *pyrimethamine* (PYR) の治療が必要である）。脈絡膜に集中するためクリンダマイシン *clindamycin*、アジスロマイシン *azithromycin* は難治性網脈絡膜炎の治療に用いられる。他のマクロライド系抗生物質は評価段階にある。

● 矢野氏の教科書 第2章臨床編：

Acetylspiramycin (*spiramycin*) は感染胎盤の治療に有効であり、妊婦に 3 g/日を全妊娠期間投与することにより、60%以上の胎児感染を防ぐことができる (Wong SY et al. Clin Infect Dis 1994;18:853-62) (Remington JS et al. Toxoplasmosis. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 947-1091) (Matsui D. Clin Perinatol. 1994;21:675-89)。既感染胎児には *pyrimethamine* と *sulphonamide* の治療が必要であるが、*pyrimethamine* は催奇性が認められており妊娠第1期の使用は禁忌である。妊娠中期後期に明らかな胎児感染が認められた場合には *pyrimethamine* (50 mg/日) + *sulphadiazine* (4 g/日) + *folinic acid* により治療する (表 2-6)。妊娠後期では帝王切開も考慮する。

表 2-6 先天性トキソプラズマ症における妊婦に対する化学療法

A. トキソプラズマ感染妊婦に対する予防的化学療法

Acetylspiramycin 2-4 g / 日 4 週間 1 クール

B. 胎児感染が疑われる時の妊婦に対する化学療法

妊娠第 2 期, 第 3 期に明らかな胎児感染が認められた場合には

pyrimethamine 50 mg / 日 + sulphadiazine 4 g / 日 + folinic acid 10-50 mg / 日

妊娠第 1 期には pyrimethamine は催奇性が認められており禁忌。

1.2.3 規制当局との対面助言等の経緯

2015 年 4 月 23 日に医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と医薬品事前面談を実施し以下の助言を得た。

- [REDACTED] ので、健康被験者対象の第 1 相臨床試験の単回投与試験のみを国内で行い、臨床有効性及び安全性については公表論文を用いて申請資料を作成することについて否定するものではない。

上記助言を踏まえて 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日に PMDA との対面助言を実施し以下の助言を得た ([Module 1.13.2 治験相談記録 (写)])。

- 相談事項 1 :

本適応に関する製造販売承認申請における臨床データパッケージ案の充足性について、PMDA の意見を聴きたい。

- 相談事項 1 に対する PMDA の意見 :

提示された臨床データパッケージ案 (表 1) において、[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED] と考える。

- 対面助言における議論 :

本剤の製造販売承認申請時には本試験の試験成績等を踏まえて、申請予定用法・用量が投与されたときの日本人における QT 延長リスクを検討する必要があると考える。

- 相談事項 2 :

本剤の製造販売承認申請に向けて、日本人及び白人健康女性被験者における忍容性及び薬物動態を評価することを目的とした TDU14412 試験を計画している。本試験の試験計画の適切性について、PMDA の意見を聴きたい。

- 相談事項 2 に対する PMDA の意見 :

提示された [REDACTED] と考える。

2.5 臨床に関する概括評価 XRP5337 - スピラマイシン

- その他：

現在の申請予定効能・効果は、JSOG からの要望のとおり「妊婦のトキソプラズマ感染症」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方、実際の治療目的は垂直感染の予防のようなものとするため、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勧める。

2 生物薬剤学に関する概括評価

スピラマイシン 3 MIU を投与したとき、絶対バイオアベイラビリティは 33%であった ([Module 2.7.1 の 2.2.1 項])。

食事と同時に投与しても、スピラマイシンの吸収に有意な影響は認められていない ([Module 2.7.1 の 2.2.2 項])。

スピラマイシンは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。薬物動態（PK）検討を目的とした初期の試験では、血漿／血清及び生体試料中薬物濃度分析法として、微生物学的分析法と高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法が用いられた。本邦での第1相試験では液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法による構成成分であるスピラマイシン I 及び活性を有する代謝物ネオスピラマイシン I の分析法を新たに開発、バリデートして用いた ([Module 2.7.1 の 2.1.1 項])。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

外国人健康男性被験者にスピラマイシンを経口投与したとき、吸収は比較的速やかで、最高血清中濃度到達時間 ($t_{\max}$) は3~4時間であった ([Module 2.7.2 の 3.1.1 項])。スピラマイシンの血漿タンパク結合率は低く、約 17%しかアルブミンと結合しなかった ([Module 2.7.2 の 2.2.1 項])。スピラマイシンの血清中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は 6 MIU まで用量比例的に増加したが、最高血清中濃度 ($C_{\max}$) は 4.5 MIU を超える用量でプラトーに達した。血清中薬物濃度は大きくばらついた。スピラマイシン 3 MIU を単回経口投与したときの $C_{\max}$ は約 1 $\mu\text{g/mL}$ 、1.5 MIU を単回静脈内投与したときは約 2.1~2.5 $\mu\text{g/mL}$ であった ([Module 2.7.2 の 1.2.2.2 項])。

日本人及び白人健康女性被験者を対象とした TDU14412 試験における、スピラマイシン単回投与後のスピラマイシン及びネオスピラマイシンの血漿中 PK パラメータの記述統計量を人種群別に [Module 2.7.2 表 2] 及び [Module 2.7.2 表 3] にそれぞれ要約する。スピラマイシンの $C_{\max}$ 及び時間 0 から t_{last} までの血漿中薬物濃度 (AUC_{last}) の幾何平均の推定値及びその 90%信頼区間を [Module 2.7.2 表 4] に示す。スピラマイシンの日本人及び白人における平均血漿中濃度プロファイル (線形及び片対数目盛) を [Module 2.7.2 図 2] 及び [Module 2.7.2 図 3] に、ネオスピラマイシン (線形及び片対数目盛) を [Module 2.7.6 図 1] 及び [Module 2.7.6 図 2] にそれぞれ示す。日本人及び白人のスピラマイシン濃度の $t_{\max}$ の中央値はそれぞれ 3 及び 2 時間であった。日本人及び白人の終末相の消失半減期 ($t_{1/2z}$) の平均値はそれぞれ 9.23 及び 9.25 時間であった。日本人のスピラマイシン曝露量の平均値は白人より僅かに高かったが、白人の個々の曝露量は日本人でみられた曝露量の範囲内であった。 $C_{\max}$ 及び各種 AUC の変動 (変動係数 [CV] %) は中程度で、 $C_{\max}$ 及び AUC_{last} の CV% はそれぞれ日本人 35.8% 及び 30.4%、白人 27.1% 及び 26.3% であった。ネオスピラマイシン濃度は数値的には白人と比較して日本人で高かったが、変動が大きかった。予想されたとおりネオスピラマイシン濃度は両人種群でスピラマイシン濃度 (すなわち、 $C_{\max}$ 9~15 倍及び AUC_{last} 14~27 倍) と比較して極めて低かった。したがって、日本人被験者でやや濃度が高かったことに臨床的な意義はないと考えられた ([Module 2.7.2 の 3.1.7 項])。

スピラマイシンは全身に広く分布し、組織と細胞、特に貪食細胞に高濃度に移行する。スピラマイシンは、扁桃、肺、筋肉、前立腺、脾、肝、腎、胎盤、脂肪、骨、唾液、気管支分泌物、尿、胆汁、乳汁に検出されている。治療用量を投与したときの組織内濃度は、扁桃及び肺で 30 $\mu\text{g/g}$ を超え、筋肉及び前立腺で 10 $\mu\text{g/g}$ を超えた。男性被験者に約 7 日間反復静脈内投与したところ、組織内濃度は定常状態に達した。投与中止から 10 日後、組織内に測定可能量のスピラマイシンが認められた。脳脊髄液ではスピラマイシンは検出されなかった ([Module 2.7.2 の 1.2.2.2 項])。

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。胎児：母体血液中濃度比は、投与期間が長くなるにつれて増大し、妊娠中期に約 0.5 に達した。スピラマイシンは胎盤に蓄積し、妊娠後期の胎児の薬物濃度と母体の薬物濃度との間には相関が認められ

ている。妊娠中にトキソプラズマ症の治療でスピラマイシン（1日3回1g [1日9 MIUに相当]）を投与された患者から採取した血清と羊水を対象に、スピラマイシンと代謝物であるネオスピラマイシンの濃度を測定したところ、血清においても羊水においても、その濃度は検出限界未満から1 µg/mLまでと大きくばらついた（[Module 2.7.2 の 1.2.2.2 項]）。

スピラマイシンはその化学構造上の特徴から、本薬の第三級アミンとシトクロム P450（CYP）との近接を立体的に妨害すると考えられる。このことは、CYP との間で複合体が形成されないことと一致する。スピラマイシンは、CYP 酵素を誘導も阻害もしないと考えられる（[Module 2.7.2 の 2.2.2.4 項]）。

ヒトでは、スピラマイシンは主として胆汁中に排出されると考えられる。外国人健康男性被験者では、スピラマイシンの消失半減期（ $t_{1/2}$ ）の平均は静脈内投与で約5.5時間、経口投与で約5～6時間であった（[Module 2.7.2 の 3.1.4 項]）。また、日本人及び白人健康女性被験者にスピラマイシン3 MIUを単回経口投与したときの $t_{1/2z}$ の平均値はそれぞれ9.23及び9.25時間であった（[Module 2.7.2 の 2.3.1 項]）。

スピラマイシンは、喘息患者におけるテオフィリン、健康被験者におけるアンチピリン、臓器移植患者におけるシクロスポリンの薬物動態に影響を及ぼさない（[Module 2.7.2 の 3.1.7.2.3 項]）。本剤の薬物相互作用については5.9.2項に示す。

3.2 薬力学

本申請には該当しない。

3.3 薬物動態及び投与量の選択に関する結論

本適応の治療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日量スピラマイシン9 MIUを3回に分けて経口投与することが推奨されており(2)(3)(4)、日本でも同じ用法・用量が適切であると判断されている。これまでに得られている知見から、人種差がスピラマイシンの薬物動態に大きな影響を及ぼすとは考えにくく、日本人と白人との間においてその薬物動態プロファイルに大きな差が生じる可能性は低いと考えられる。イヌにおける非臨床試験では、スピラマイシンの血漿中濃度において明らかな性差は認められていない（[Module 2.6.4 の 1.1 項]）。また、薬物動態プロファイルにおける個体間のばらつきが大きいものの、外国人妊婦患者に継続して1回スピラマイシン3 MIUを8時間ごとに（1日量9 MIU）経口投与したときの母体血中濃度は、健康男性被験者にスピラマイシン3 MIUを単回経口投与したときの濃度を大きく超えるものではなかった（[Module 2.7.2 の 2.4.1 項]、[Module 2.7.2 の 2.4.2 項]、及び(15)）。さらに非妊娠及び妊娠サルにスピラマイシンを静脈内投与したときの薬物動態が類似していることも示唆されている（[Module 2.6.4 の 4.5 項]）。したがって、TDU14412試験で単回投与するスピラマイシンの用量は3 MIUとした（[Module 2.7.3 の 4 項]）。

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PKプロファイルには臨床的に意味のある差はないことが示唆された（[Module 2.7.2 の 2.3.1 項]）。

4 有効性の概括評価

4.1 緒言

海外では 30 年以上にわたって、スピラマイシンは妊娠中のトキソプラズマ症に対して用いられてきた。米国では、1985 年 8 月以降、スピラマイシンが治験薬 (IND) として認められるようになり、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。

4.2 試験デザイン及び方法

本適応症を対象とした臨床試験の実施は困難であることから、有効性を評価する臨床試験は実施していない。トキソプラズマ症に対するスピラマイシン使用に関する文献レビューを行い、有効性を検討した ([Module 2.7.3 の 1.3 項]及び[Module 2.7.3 の 1.4 項])。

4.3 海外臨床データの外挿

TDU14412 試験では日本人及び白人女性における薬物動態及び安全性に大きな差異は認められず ([Module 2.7.2 の 2.3.1 項])、4.2 項に示す文献中の海外臨床データを日本人の有効性評価に利用することが可能と判断した ([Module 2.7.3 の 3.3.1 項])。

4.4 有効性の結果

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(5)、重症度を下げることが示されており(2)(6)、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(2)(7)。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(7)(8)。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た ($p<0.001$) (16)。

大規模ランダム比較対照臨床試験のみが、臨床医と患者に対して、スピラマイシンの出生前投与のベネフィットの妥当な根拠を示すことができる。新たな知見が得られるまでは、PAMF-TSL は、妊娠 18 週までに急性トキソプラズマ感染が疑われるか確定診断された女性に対して、スピラマイシン投与を推奨している(7)。

以上より、スピラマイシンの治療目的は妊婦から胎児へのトキソプラズマ原虫感染の予防であると考えられる。

4.5 部分集団及び特別な状況下における有効性

妊婦を対象とした臨床試験の実施は困難であることから、健康成人女性を対象として安全性及び薬物動態を検討する臨床試験（TDU14412 試験）を実施した。

4.6 有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

JSOG は、諸外国で推奨されている 1 日量スピラマイシン 9 MIU を 3 回に分けて経口投与する用法・用量に準拠して、スピラマイシンを日本で使用可能にすることを要請している。1 回用量 3 MIU を用いた 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 PK プロファイルには臨床的に意味のある差はないことが示唆された（3.3 項）。以上より、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た（[Module 2.7.3 の 4 項]）。

4.7 有効性に関する考察と結論

トキソプラズマ症の治療におけるスピラマイシンの有効性を評価する臨床試験の結果は、一貫性がないものであった。スピラマイシンを出生前に投与すると、トキソプラズマが胎児に感染するリスクが低下するとの結論を導く試験もあれば、これに異議を唱える試験もある。

スピラマイシンは現在、米国及び日本では承認されていない。米国では、トキソプラズマ症の治療に妊婦を登録する例外的使用プログラムが現在実施されている。一方、日本では、MHLW が 2014 年 11 月にサノフィ株式会社に対し、スピラマイシンを本適応で開発するよう要請した（[Module 1.13.4]）。また、本適応症には承認された治療薬がないことから、本剤を本適応症に対して使用することは妥当と判断した。

5 安全性の概括評価

5.1 緒言

スピラマイシンは、世界中の多くの国々で 30 年以上にわたり妊娠中のトキソプラズマ症に対して用いられてきた。米国では 1991 年から例外的使用プログラムが継続されている。

5.2 試験対象集団の定義

TDU14412 試験では、日本人健康女性被験者 10 名の年齢の範囲は 20～37 歳（中央値 22.5 歳）、体重の範囲は 47.3～60.1 kg（中央値 51.65 kg）であった。また、白人健康女性被験者 10 名の年齢の範囲は 21～33 歳（中央値 29.0 歳）、体重の範囲は 50.0～74.4 kg（中央値 61.45 kg）であった。

5.3 試験における曝露状況

TDU14412 試験では、日本人健康女性被験者 10 名及び白人健康女性被験者 10 名がスピラマイシン 3 MIU 単回経口投与を受けた。

5.4 試験における有害事象

TDU14412 試験では、日本人及び白人健康女性被験者に対するスピラマイシン 3 MIU 単回経口投与の忍容性は良好であった。本治験中に治療下で発現した有害事象（TEAE）は報告されなかった。

5.5 重篤な有害事象

TDU14412 試験では、治験中に重篤な有害事象は報告されなかった。

5.6 有害事象による中止

TDU14412 試験では、治験中に有害事象による中止はなかった。

5.7 死亡

TDU14412 試験では、治験中に死亡例はなかった。

5.8 臨床検査データ

TDU14412 試験では、バイタルサイン、心電図（ECG）パラメータ及び臨床検査パラメータで特定された potentially clinically significant abnormalities（PCSA）は両人種群で極めて少なかった。ECG パラメータの PCSA は低心拍数（50 拍／分 [bpm] 未満）のみであり、補正した QT（QTc）間隔延長の PCSA はなかった。

5.9 部分集団及び特別な状況下における安全性

5.9.1 人口統計学及び疾患

TDU14412 試験では、日本人及び白人健康女性被験者に対するスピラマイシン 3 MIU 単回経口投与の忍容性は良好であった。

妊婦を対象とした臨床試験の実施は困難であることから、健康成人女性を対象として安全性及び薬物動態を検討する臨床試験を実施した。

5.9.2 薬物相互作用

カルビドパ／レボドパ：カルビドパの吸収抑制に伴い、レボドパの血漿中濃度が低下すると考えられる（[Module 2.7.2 の 2.6.2.5 項]）。必要な場合、患者を注意深くモニターし、またレボドパの用量レベルを調整すること。

QT 間隔を延長することが知られている薬剤：スピラマイシンは、他のマクロライド系薬剤と同様に、QT 間隔を延長することが知られている薬剤（例：クラス IA 及び III 抗不整脈薬、三環系抗うつ薬、等）を投与している患者では注意して使用する（[Module 2.7.4 の 5.3 項]）。

5.10 安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

本申請には該当しない。

5.11 過量投与

海外での発売から 2015 年 2 月 8 日までの期間における妊娠に関連する有害事象の自発報告において、偶発的過量投与 2 件、過量投与 1 件、処方に基づく過量投与 1 件が報告されており、いずれも非重篤であった（[Module 2.7.4 の 5.5 項]）。

5.12 依存性又は薬物乱用

依存性又は薬物乱用は報告されていない（[Module 2.7.4 の 5.6 項]）。

5.13 反跳現象

反跳現象は検討されていない（[Module 2.7.4 の 5.6 項]）。

5.14 市販後の使用経験

本申請に示す全体の安全性成績は、臨床試験、医師からの非自発報告（「強化モニタリング」と称する）、医療専門家から医薬品製造販売承認取得者（MAH）及び規制当局への自発報告のほか、文献から入手したものである。これらのデータは、2015 年 2 月 8 日まで累積された各種適応症に対して経口投与又は非経口投与した患者における安全性成績である。2015 年 2 月 8 日時点で、1463 名に有害事

象が報告された。この 1463 名に、有害事象 3444 件を認めた（[Module 2.7.4 表 14]及び[Module 2.7.4 表 15]）。重篤性を問わず報告の多かった有害事象は、自発報告では胃腸障害（悪心、嘔吐及び下痢）、神経系障害（錯感覚）、皮膚および皮下組織障害（発疹、そう痒症及び蕁麻疹）（[Module 2.7.4 表 15]）であった。

市販後の自発報告で妊娠に関連する主に報告された有害事象は、胃腸障害（悪心、嘔吐、下痢及び上腹部痛）、神経系障害（錯感覚及び頭痛）、及び皮膚および皮下組織障害（そう痒症）であった（[Module 2.7.4 表 5]）。

2015 年 2 月 9 日から本申請までに新たな安全性の懸念事項は報告されていない。

5.15 安全性に関する考察及び結論

TDU14412 試験では、日本人及び白人健康女性被験者に対するスピラマイシン 3 MIU 単回経口投与の忍容性は良好であった。また、ECG パラメータの PCSA は低心拍数（50 bpm 未満）のみであり、QTc 間隔延長の PCSA はなかった。市販後の自発報告で妊娠に関連する主に報告された有害事象は、胃腸障害（悪心、嘔吐、下痢及び上腹部痛）、神経系障害（錯感覚及び頭痛）、及び皮膚および皮下組織障害（そう痒症）であった。

比較試験において妊娠中のスピラマイシンの安全性は検討されていないが、スピラマイシンは妊婦に長年使用されてきた。本適応症には承認された治療薬がないことから、本剤を本適応症に対して使用することは妥当と判断した。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

トキソプラズマ感染は、原虫を有するペットの糞便中にあるオーシストによって発症する(7)(17)。フィルターを通していない、クロラミン処理した水も、ヒトや動物に対するこの原虫の潜在的な感染源として特定されている(18)。オーシストの外殻が酵素によって壊れ、感染態（ブラディゾイト及びスポロゾイト）を腸管腔に放出する。これらの微生物は、周囲の細胞内に速やかに侵入、増殖し、タキゾイトになる(17)。感染細胞はその後破壊され、隣接する細胞や血液を介して、原虫は広範囲に散在するようになる(13)(17)。単球及び好中球がこの微生物を殺すが、タキゾイトはマクロファージ内で存続し、血液循環によって拡散する(2)(17)。

世界の人口の約 25～30%が、トキソプラズマに感染している。しかし、有病率は国によって大きく異なる（10～80%）。北アメリカ、東南アジア、北欧、アフリカのサハラ砂漠南縁諸国では、血清有病率が 10～30%と低い。中央ヨーロッパ、南ヨーロッパの有病率は中程度（30～50%）、ラテンアメリカ及び熱帯アフリカの有病率は高い(17)。

先天性トキソプラズマ症は通常、妊娠中に母体が初感染し胎児に感染することによって生じる。垂直感染率及び胎児障害重症度は、母体感染が起きた妊娠時期によって決まる。胎盤がこの過程で主要な役割を果たす。事実、胎盤関門が妊娠初期に高い効果を示す。妊娠初期の原虫移行は 10%未満であるが、妊娠期間を通じて胎盤の透過性が高まり、妊娠中期に約 30%、妊娠後期には 60～70%に原虫移行を認めるようになり、出産が近くなれば更に高くなる(17)。

文献レビューを行ったところ、世界保健機関（WHO）は先天性トキソプラズマ症の全世界発生数を年 190 100 例（95%信頼区間: 179 300～206 300）、発症率を出生 1000 例あたり約 1.5 例と推定している(19)。

米国では毎年、乳児 500～5000 例が先天性トキソプラズマ症で生まれると推定される(7)。発生率は減少傾向にあり、12 歳から 49 歳の米国で生まれた者のトキソプラズマ感染有病率は、1988～1994 年の 14.1%から 1999～2004 年の 9%に低下した(17)。

日本では、先天性トキソプラズマ症の典型的な症状（水頭症、大脳石灰化、網脈絡膜炎、精神障害、運動障害など）を伴う症例が、毎年 5～10 例報告されている(9)。

Koren らによれば、母体初感染後の胎児感染リスクは、妊娠初期の 25%から妊娠後期の 65%に増加する(10)。このリスクは直接的に、感染時妊娠時期と結びついている(12)。母体感染が受胎前に起きる場合、母体が重度の免疫不全でなければ、胎児への感染はまれである。

これとは対照的に、重症の疾患を発症する胎児リスクは、妊娠期間と反比例する。母体感染が妊娠早期であった場合、胎児感染のほとんどが自然流産、死産や重症疾患となる。母体感染が遅くに起きた場合、大抵は無症候性の潜伏感染児として生まれてくる(3)。

妊婦のトキソプラズマ感染の臨床症状は、症例の多くは不顕性である(2)(7)。

6.1.2 現行の治療

本邦では申請適応症に対する薬剤は承認されていない。

海外では、スピラマイシンは、急性感染した母体から子宮内の胎児への感染を減らすのに用いられる。スピラマイシンは胎盤中で濃縮されることから（母体血清の3～5倍）、母体から胎児への原虫の感染に対するバリアを形成する(20)(21)。臍帯血清中スピラマイシン濃度は通常、母体血清濃度の半分である(21)。ピリメタミンを、スルファジアジンなどのスルホンアミドと併用すると、スピラマイシンより、胎児での感染の重症度を下げる効果が高いことを示すデータがある(6)。ピリメタミンは催奇形性があることから、妊娠初期での使用は推奨されない(7)(9)。妊娠中期及び妊娠後期には、ピリメタミン（初期負荷用量：2日間にわたって100 mg/日、その後50 mg/日）／スルファジアジン（初期負荷用量：2日間にわたって75 mg/kg/日、その後100 mg/kg/日）投与法に切替える(3)。また、folinic acid（5～20 mg/日）を、ピリメタミン／スルファジアジンに関連する骨髄抑制の可能性を軽減するために追加する(3)。妊娠中は、ピリメタミン／スルファジアジン／folinic acid をスピラマイシンに変更することがある(2)(22)。この場合、それぞれの投与法を3週間ずつ投与する。フランスでは、母体感染を診断すると、スピラマイシンを直ちに投与し、胎児感染が生じるか、感染が妊娠後期である場合は、ピリメタミン併用療法に変更する(8)。オーストリア及びドイツでは、スピラマイシンによる予防後、妊娠第17週にピリメタミン併用療法を4週間行う。胎児が感染した場合、生後1年まで治療を継続する(3)。

6.2 ベネフィット

本剤は、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。なお、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。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年以上にわたって標準的に用いられてきた。米国では、トキソプラズマ症の治療に妊婦を登録する例外的使用プログラムが現在実施されている。一方、日本では、MHLWが2014年11月にサノフィ株式会社に対し、スピラマイシンを本適応で開発するよう要請した（[Module 1.13.4]）。また、本適応症には本邦で承認された治療薬がないことから、本剤を本適応症で開発することは臨床的意義が大きいと考えられる。

6.3 リスク

利用可能なデータに基づき、表 2 の安全性に関する問題が特定された ([Module 1.11])。本剤は効能及び効果に基づき、新生児には投与しない。

表 2 - 安全性に関する問題の要約

重要な特定されたリスク	- 血管浮腫、アナフィラキシーショック及び血管炎などの重度の過敏症反応 - 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、急性汎発性発疹性膿疱症等の重度の皮膚症状 - 偽膜性大腸炎 - QT 間隔延長
重要な潜在的リスク	なし
不足情報	授乳中の使用

6.4 ベネフィット-リスク評価

比較試験において妊娠中のスピラマイシンの安全性は検討されていないが、本剤は海外で妊婦のトキソプラズマ症に 30 年以上にわたり使用されてきた。米国では、トキソプラズマ症の治療に妊婦を登録する例外的使用プログラムが現在実施されている。一方、日本では、MHLW が 2014 年 11 月にサノフィ株式会社に対し、スピラマイシンを本適応で開発するよう要請した。また、本適応症には本邦で承認された治療薬がないことから、本剤を本適応症で開発することは臨床的意義が大きいと考えられる。

6.5 補遺

本申請には該当しない。

7 参考文献

1. 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.
2. 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.
3. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004 Jun 12;363(9425):1965-76.
4. 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. Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med*. 1974 May 16;290(20):1110-6.
6. 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.
7. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug 15;47(4):554-66.
8. 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.
9. 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.
10. Koren G, Klinger G, Ohlsson A. Fetal pharmacotherapy. *Drugs*. 2002;62(5):757-73.
11. 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]
12. 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.
13. 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.
14. 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
15. Frydman AM, Le Roux Y, Desnottes JF, Kaplan P, Djebbar F, Cournot A, et al. Pharmacokinetics of spiramycin in man. *J Antimicrob Chemother*. 1988 Jul;22 Suppl B:93-103.

16. 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.
17. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Apr;25(2):264-96.
18. 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. *Lancet.* 1997 Jul 19;350(9072):173-7.
19. Torgerson PR, Mastroiacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 2013 Jul 1;91(7):501-8.
20. Forestier F, Daffos F, Rainaut M, Desnottes JF, Gaschard JC. [Fetomaternal therapeutic follow-up of spiramycin during pregnancy]. *Arch Fr Pediatr.* 1987 Aug-Sep;44(7):539-44. [Article in French] [Translated in Japanese]
21. Garin JP, Pellerat J, Maillard, Woehrle R, Hezez. [Theoretical bases of the prevention by spiramycin of congenital toxoplasmosis in pregnant women]. *Presse Med.* 1968 Dec 7;76(48):2266. [Article in French] [Translated in Japanese]
22. Gilbert RE, Gras L, Wallon M, Peyron F, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int J Epidemiol.* 2001 Dec;30(6):1303-8.