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－臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

Total number of pages: 15

(electronic 1.0)

目　　次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1

表　目　次 3

図　目　次 4

略号と用語の定義 5

1　　背景及び概観 6

2　　個々の試験結果の要約 7

2.1　　分析法 7

2.1.1　　生体試料中濃度分析法 7

2.1.1.1　　微生物学的分析法 8

2.1.1.2　　高速液体クロマトグラフィー／紫外検出（HPLC-UV）法 8

2.1.1.3　　液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC-MS/MS）法 8

2.2　　バイオアベイラビリティ試験 9

2.2.1　　健康若年被験者におけるスピラマイシン漸増 3 用量（3、4.5 及び 6 MIU）の経口吸収の線形性、及びスピラマイシン錠（1.5 MIU 含有）の絶対バイオアベイラビリティの検討 9

2.2.2　　絶食下及び食事摂取時の被験者におけるスピラマイシンの血清中濃度 9

3　　全試験を通しての結果の比較と解析 11

3.1　　バイオアベイラビリティに対する食事の影響 11

3.2　　結論 11

参 考 文 献 12

4　　付録 13

表　目　次

表 1 - 血漿又は血清中薬物濃度分析法 14
表 2 - バイオアベイラビリティ試験の要約 15

図　目　次

図 1 - スピラマイシン及びネオスピラマイシン I の化学構造..... 7

図 2 - 絶食下又は食事摂取時にスピラマイシン錠 1.5 g を単回経口投与した後の健康被験者 7 名の平均血清中濃度（SD）..... 10

略号と用語の定義

AUC:	Area under the concentration time curve／濃度-時間曲線下面積
C_{max}:	Maximum concentration／最高濃度
HPLC:	High performance liquid chromatography／高速液体クロマトグラフィー
HPLC-UV:	High performance liquid chromatography-ultraviolet detection／高速液体クロマトグラフィー／紫外検出
LC-MS/MS:	Liquid chromatography tandem mass spectrometry／液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
MIU:	Million international unit／百万国際単位
PK:	Pharmacokinetics／薬物動態
SD:	Standard deviation／標準偏差
$t_{1/2}$:	Elimination half-life／消失半減期
t_{max}:	Time to maximum concentration／最高濃度到達時間

1　背景及び概観

スピラマイシンは、世界的に様々な経口及び非経口の剤型で販売されている。

今後本邦で販売される予定の製剤は、本邦で実施されたTDU14412試験で用いられた、スピラマイシンを約150万国際単位（1.5 MIU）含有する経口用フィルムコーティング錠である（スピラマイシンの力価は4100 IU/mg以上であり、本製剤にはスピラマイシンを最大366 mg含有する）。なお、これまでの公表文献などではスピラマイシンをg単位で使用しているものもあるが、スピラマイシンの1 gは約3 MIUに相当するとしていた(1)。

スピラマイシンはスピラマイシンI（ラクトン環の3位側鎖：ヒドロキシル基）、スピラマイシンII（同：アセチル基）及びスピラマイシンIII（同：プロピオニル基）の3種の有機塩基の混合物であり、その比率はそれぞれ80.0%以上、5.0%以下、10.0%以下と規定されている（[Module 2.3.S]参照）。これまで、*Micrococcus luteus* ATCC 9341を主な試験菌とする微生物学的分析法及び高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法を用いて、体液及び組織内のスピラマイシン濃度が測定されている。TDU14412試験では、主要構成成分であるスピラマイシンIとその活性代謝物であるネオスピラマイシンIの血漿中濃度を、新たに開発した液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC-MS/MS）法で測定した。

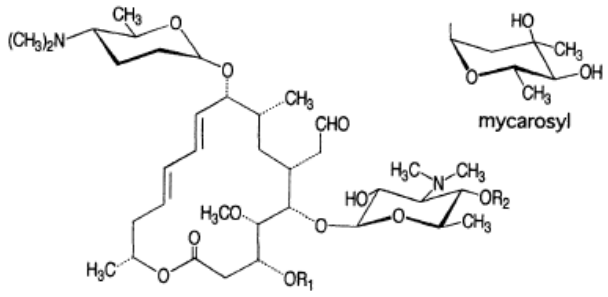
2　個々の試験結果の要約

2.1　分析法

2.1.1　生体試料中濃度分析法

スピラマイシンはマクロライド系の抗生物質であり、ラクトン環の 3 位側鎖（図 1の R_1）が異なる 3 種類の有機塩基（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）の混合物であるが、このうち活性を有する主要成分はスピラマイシン I（混合比率 80.0%以上）である（[Module 2.3.S]）。スピラマイシンの化学構造を、活性を有する代謝物ネオスピラマイシン I と共に、図 1に示す。

図 1 - スピラマイシン及びネオスピラマイシン I の化学構造



	R_1	R_2
スピラマイシン I	-H	-mycarosyl
スピラマイシン II	$-COCH_3$	-mycarosyl
スピラマイシン III	$-COC_2H_5$	-mycarosyl
ネオスピラマイシン I	-H	-H

海外での開発過程初期において、スピラマイシンを投与したときのヒトにおける薬物動態（PK）を検討するため、抗菌活性を指標とした微生物学的分析法及びスピラマイシン I を分析対象とした HPLC／紫外検出（HPLC-UV）法が開発及びバリデートされ、血漿／血清などの体液中及び組織内濃度の分析に用いられた。

本邦においては、第 1 相臨床試験（TDU14412 試験）の計画・実施に先立ち、スピラマイシン I 及びネオスピラマイシン I を分析対象とした LC-MS/MS 法を新たに開発及びバリデートし、血漿中薬物濃度の分析に用いた。

血漿又は血清中薬物濃度分析法の特性を表 1に示す。

2.1.1.1 微生物学的分析法

（IBP/BIODYN-AN.BIOL No. 662 試験 [Module 5.3.3.1-2]）

血清試料を濾紙ディスクに浸み込ませ、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とした寒天平板に置いてインキュベートした後、阻止円直径を測定することにより抗菌活性を指標としてスピラマイシン濃度を分析した。本法は、62～4000 ng/mL の濃度範囲で良好な真度及び精度を示した（表 1）。一方、尿試料はリン酸緩衝液（pH 8）で希釈した後、血清と同様の操作により分析した。

また、本薬の PK を検討した文献(2)、(3)においても、同様の微生物学的分析法を用い、種々の体液中濃度が分析された。

2.1.1.2 高速液体クロマトグラフィー／紫外検出（HPLC-UV）法

（Dow 1985 (4)）

血漿試料内に標準物質（スピラマイシン II）を添加後、カラムスイッチング法を組み合わせた逆相系の HPLC-UV 法で血漿中スピラマイシン I 濃度を分析した。検出は UV 波長 230 nm で行った。本法は、50～500 ng/mL の濃度範囲で良好な真度及び精度を示した（表 1）。なお、ヒトにスピラマイシンを静脈内投与後 24 時間までの血漿中濃度を測定したとき、本 HPLC 法によるスピラマイシン I 濃度と微生物学的分析法による値が良く一致したことから、この時間範囲での抗菌活性はほぼスピラマイシン I によると考えられる旨が考察されている。

また、Allen ら(5)は本法に軽微な変更を加え、血漿と共に組織内スピラマイシン I 濃度を測定した。

その他、本薬の PK を検討した文献(6)においても、同様の HPLC 法を用い、種々の体液中濃度が分析された。

2.1.1.3 液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC-MS/MS）法

（8324-365 試験 [Module 5.3.1.4-1]）

血漿試料に内標準物質（Vinorelbine-d3 ditartrate）を添加後、アセトニトリル／メタノール混液を加えて遠心分離によりタンパクを除去した。その上清にメタノール／水混液を加えて希釈後、LC-MS/MS 法で分析し、スピラマイシン I、ネオスピラマイシン I 及び内標準物質をそれぞれ m/z 422.5 → m/z 174.1、m/z 350.4 → m/z 174.1 及び m/z 782.5 → m/z 326.2 の MS/MS トランジションをモニターして検出した。本法は、10～5000 ng/mL の濃度範囲で良好な真度及び精度を示した（表 1）。また、血漿試料は、ブランク血漿を用いて 10 倍までの範囲で希釈して分析できることが確認された。

スピラマイシン I 及びネオスピラマイシン I は、血漿試料中において-60～-80°C で少なくとも 94 日間安定であった。また、両化合物共に、全血中において室温で少なくとも 2 時間安定であった。

2.2 バイオアベイラビリティ試験

2.2.1 健康若年被験者におけるスピラマイシン漸増 3 用量（3、4.5 及び 6 MIU）の経口吸収の線形性、及びスピラマイシン錠（1.5 MIU 含有）の絶対バイオアベイラビリティの検討

（IBP/BIODYN-AN.BIOL No. 756 試験 [Module 5.3.1.1-1]）

外国人健康男性被験者 12 名を対象に、スピラマイシン漸増 3 用量（3、4.5 及び 6 MIU）の経口吸収の線形性と、スピラマイシン錠の絶対バイオアベイラビリティをクロスオーバー試験で検討した。

スピラマイシンの吸収は、投与用量と相関して線形であった（曲線下面積）（表 2）。したがって、スピラマイシン 1.5 MIU 錠を 3、4.5 及び 6 MIU の用量で経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは、同一被験者の 1.5 MIU 静脈内投与時の値を用いて算出することが可能であった。

スピラマイシン経口用量 3、4.5 及び 6 MIU を、1 時間かけて静脈内投与したスピラマイシン-アジピン酸塩用量（スピラマイシン 1.5 MIU に相当）の濃度-時間曲線下面積（AUC）を用いて算出したところ、絶対バイオアベイラビリティの用量別の平均値はスピラマイシン 3 MIU では 33%、4.5 MIU では 39%、6 MIU では 35%であり、この 3 経口用量の絶対バイオアベイラビリティは同様であった。

スピラマイシンを経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティの 3 経口用量での平均値±標準偏差（SD）は、36 ± 14%であった。この値はエリスロマイシンの平均値 17%よりも高かった。

2.2.2 絶食下及び食事摂取時の被験者におけるスピラマイシンの血清中濃度

（Kamme1978 (3)）

年齢 32～39 歳、体重 56～75 kg の健康被験者 7 名（男性 6 名、女性 1 名）を対象とした。12 時間の絶食下で、スピラマイシン錠 1.5 g を 100 mL の水と共に単回経口投与し、投与後 2 時間まで絶食を継続した。1 週間後、標準的朝食（1840 キロ・ジュール[kJ]）と共にスピラマイシン同用量を投与した。投与前及び投与後 8 時間まで血液を採取し、血清中濃度を測定した（図 2）。絶食下及び食事摂取時の被験者における平均消失半減期（$t_{1/2}$）はそれぞれ 2.4（範囲：1.4 - 4.0）時間及び 2.8（範囲：2.0 – 3.6）時間、平均最高濃度到達時間（t_{max}）はそれぞれ 2.6 時間及び 2.3 時間であった。食事摂取時よりも絶食下の被験者において血清中濃度のばらつきが大きいようであったが、最高濃度（C_{max}）、t_{max}、$t_{1/2}$ 又は 0 から 8 時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}8hr}$）において対応のある *t* 検定で有意差は認められなかった。したがって、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なかった。

図 2 - 絶食下又は食事摂取時にスピラマイシン錠 1.5 g を単回経口投与した後の健康被験者 7 名の平均血清中濃度（SD）

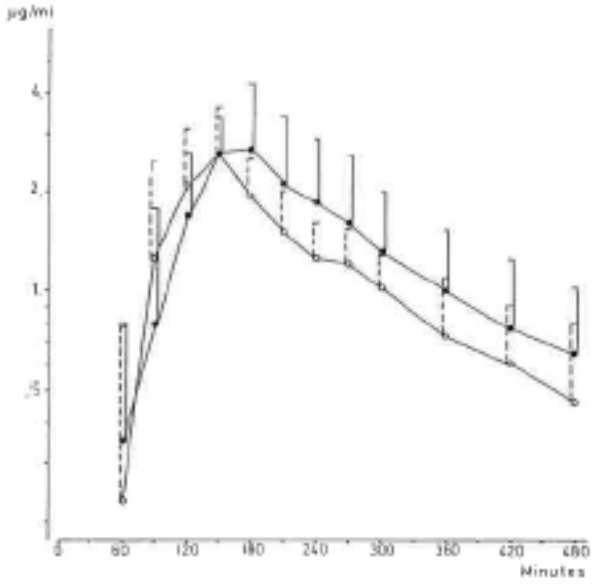


Fig. 1. Mean spiramycin serum concentrations (±S.D.) in 7 healthy volunteers, after a single oral dose of 1.5 g under fasting (●—●) and non-fasting (○—○) conditions. Vertical bars indicate S.D. of mean.

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　バイオアベイラビリティに対する食事の影響

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なかった。健康被験者を対象として絶食下及び標準的朝食と共にスピラマイシンを投与した試験で、絶食下で投与した健康被験者と標準的朝食と共にスピラマイシン を投与した健康被験者との間に、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$ 又は血清中 $AUC_{0\text{-}8hr}$ に有意差は認められなかった（2.2.2項参照）。

3.2　結論

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の平均値は 33% であった。

食事と同時に投与しても、スピラマイシンのバイオアベイラビリティに有意な影響は認められていない。

参 考 文 献

文献の写しを Module 5.4 に添付する。

1. Rubinstein E, Keller N. Spiramycin renaissance. J Antimicrob Chemother. 1998;42:572-6.
2. Kavi J, Webberley JM, Andrews JM, Wise R. A comparison of the pharmacokinetics and tissue penetration of spiramycin and erythromycin. J Antimicrob Chemother. 1988;22(Suppl B):105-10.
3. 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. Scand J Infect Dis. 1978;10:135-42.
4. 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. J Chromatogr. 1985;344:275-83.
5. 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.
6. 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. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002;21(1):12-6.
7. 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　付録

表 1 - 血漿又は血清中薬物濃度分析法

資料番号	方法	分析対象	検量線範囲 (ng/mL)	LLOQ (ng/mL)	分析単位内 真度(%)	分析単位内 精度(%)	分析単位間 真度(%)	分析単位間 精度(%)	適用臨床試験
IBP/BIODYN-AN. BIOL No. 662 [Module 5.3.3.1-2]	微生物学的分析法（寒天拡散法）	スピラマイシン（抗菌活性）	125～4000	62	-15.6～11.3[a]	4.5～18.9[a]	NA	NA	IBP/BIODYN-AN. BIOL No. 662 IBP/BIODYN-AN. BIOL No. 694 IBP/BIODYN-AN. BIOL No. 756 Frydman 1988(7)
Dow 1985(4)	HPLC-UV 法	スピラマイシン I	50～500	50	-14～3	3.9～11.4	NA	NA	Allen 1988(5)
8324-365 試験 [Module 5.3.1.4-1]	LC-MS/MS 法	スピラマイシン I	10～5000	10	1.5～9.3	1.4～10.3	3.0～6.7	4.9～6.3	TDU14412
		ネオスピラマイシン I	10～5000	10	-5.5～12.5	2.9～17.5	-1.3～7.5	6.6～14.1	

a 真度及び精度は 62～4000 ng/mL の濃度範囲で検討。

LLOQ: lower limit of qualification, NA: not applicable

表 2 - バイオアベイラビリティ試験の要約

試験番号（実施国）	試験の目的	試験のデザイン 薬物濃度測定法	被験者数（男／女） 被験者の種別 年齢（平均）（範囲）	投与方法（用量、剤型、投与経路）[ロット番号]	薬物動態パラメータ				試験報告書添付場所
					平均値（SD）		中央値（範囲）	平均値（SD）	
					C_{max} (µg/mL)	AUC (µg.hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	
IBP/BIODYN-AN.BIOL No. 756 （フランス）	投与用量に相関する経口投与時の吸収の線形性の検討、及びスピラマイシン錠の絶対バイオアベイラビリティの算出	ランダム化、4 用量、4 x 4 ラテン方格法、クロスオーバー試験 微生物学的分析法	12 名（12/0） 健康被験者 25 歳（19-30）	1.5 MIU、スピラマイシン 1.5 MIU 注射用ボトル、静脈内投与（1 時間）[lot. 101]	2.28 (0.38)[a]	8.49 (1.47)	- (end of infusion)	5.54 (0.61) [b]	[Module 5.3.1.1-1]
				3 MIU、スピラマイシン 1.5 MIU 錠、経口投与 [lot. 294]	0.96 (0.32)	5.43 (2.03)	3 (3.0 – 4.0)	5.37 (1.33)	
				4.5 MIU、スピラマイシン 1.5 MIU 錠、経口投与 [lot. 294]	1.53 (0.59)	9.80 (3.56)	3 (2.0 – 5.0)	5.52 (0.55)	
				6 MIU、スピラマイシン 1.5 MIU 錠、経口投与 [lot. 294]	1.65 (0.91)	11.26 (3.36)	4 (0.5 – 5.0)	6.23 (1.06)	

a 1 時間の静脈内投与終了時の値

b $t_{1/2\beta}$ (見かけの消失半減期)

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－臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

Total number of pages: 44

(electronic 1.0)

目　　次

2.7.2 臨床薬理試験 1

表　目　次 5

図　目　次 6

略号と用語の定義 7

1　背景及び概観 8

1.1　背景 8

1.2　概観及び評価方法 8

1.2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観 8

1.2.2　臨床試験の概観 9

1.2.2.1　日本人健康女性被験者における薬物動態の概観 9

1.2.2.2　外国人における薬物動態の概観 9

2　個々の試験結果の要約 13

2.1　臨床薬理試験に関連する分析法 13

2.2　*In vitro* 試験 13

2.2.1　血漿タンパク結合試験 13

2.2.2　代謝試験 13

2.2.2.1　人工胃液又は酸性下での分解 13

2.2.2.2　全血中での代謝的安定性 13

2.2.2.3　肝組織による代謝 14

2.2.2.4　シトクロム P450（CYP）を介した薬物相互作用の可能性 14

2.2.3　トランスポーターの関与 15

2.2.4　食細胞への取り込み 15

2.3　健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験 15

2.3.1　日本人及び白人健康成人女性におけるスピラマイシン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） 15

2.3.2 健康被験者にスピラマイシン 1.5 MIU を単回静脈内投与（投与時間：1 時間）したときの薬物動態試験 17
2.3.3 健康被験者に連続 5 日間 8 時間ごとにスピラマイシン 1.5 MIU を静脈内投与したときの薬物動態試験 18
2.4 患者における薬物動態試験 19
2.4.1 妊娠中の患者におけるスピラマイシンによる先天性トキソプラズマ症の予防の理論的根拠 19
2.4.2 妊娠中のスピラマイシン療法に関する胎児及び母体の追跡調査 19
2.4.3 妊娠中のトキソプラズマ症の治療：母体血清及び羊水中のスピラマイシン及びネオスピラマイシン濃度 20
2.5 内因性要因を検討した試験 21
2.5.1 人種（日本人被験者を対象に含む試験） 21
2.5.2 年齢 21
2.5.2.1 高リスク集団（高齢被験者）の薬物動態 21
2.6 外因性要因を検討した試験及びスピラマイシンの他剤への影響を評価した試験 22
2.6.1 他剤のスピラマイシンの薬物動態への影響 22
2.6.2 スピラマイシンの他剤の薬物動態への影響 22
2.6.2.1 喘息患者におけるスピラマイシンの血清中テオフィリンに及ぼす影響 22
2.6.2.2 健康被験者におけるスピラマイシンのアンチピリンの薬物動態に対する薬物相互作用 22
2.6.2.3 心臓移植患者におけるスピラマイシンの血漿中シクロスポリン A 濃度に及ぼす影響 23
2.6.2.4 腎臓移植患者におけるスピラマイシンの血漿中シクロスポリン濃度に及ぼす影響 23
2.6.2.5 健康被験者におけるマクロライド（スピラマイシン）がレボドパ及びカルビドパの薬物動態に及ぼす影響 23
2.7 患者における薬物動態／母集団薬物動態及び有効性／安全性試験 24
2.8 薬力学試験 24
3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
3.1 薬物動態 25
3.1.1 吸収 25
3.1.2 分布 25
3.1.2.1 組織内分布 25
3.1.2.2 細胞内薬物動態 26
3.1.2.3 胎盤及び胎児への移行 27
3.1.2.4 ヒト乳汁への移行 27

3.1.3 代謝 27
3.1.4 排泄 28
3.1.5 定常状態 28
3.1.6 用量比例性 29
3.1.7 薬物動態の変動要因 29
3.1.7.1 内因性要因 29
3.1.7.2 外因性要因 35
3.2 薬力学 35
3.3 薬物動態／薬力学の関係 35
4 特別な試験 36
参 考 文 献 37
5 付録 40

表　目　次

表 1 - 臨床薬理試験の一覧表 10

表 2 - 日本人及び白人健康女性被験者におけるスピラマイシンの薬物動態パラメータ　（TDU14412 試験） 16

表 3 - 日本人及び白人健康女性被験者におけるネオスピラマイシンの薬物動態パラメータ （TDU14412 試験） 17

表 4 - スピラマイシンの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均の点推定値及びその 90%信頼区間（CI）（TDU14412 試験） 17

表 5 - 妊娠中患者 12 名にスピラマイシン 2 g/日を経口投与したときの分娩時のスピラマイシン濃度 19

表 6 - 妊娠中患者 14 名にスピラマイシン 3 g/日を経口投与したときの分娩時のスピラマイシン濃度 19

表 7 - 妊娠中の外国人患者にスピラマイシン 3 g/日をセロコンバージョンから分娩時まで経口投与したときの平均スピラマイシン濃度（SD、例数） 20

表 8 - 妊娠中の外国人患者 18 名に 5～109 日間スピラマイシン 3 g/日を投与したときの母体血清及び羊水中スピラマイシン及びネオスピラマイシン濃度 21

表 9 - 選択的婦人科手術を受ける女性患者における骨盤内組織中スピラマイシン濃度 26

表 10 - 外国人健康男性被験者におけるスピラマイシンの薬物動態パラメータ 29

表 11 - 反復静脈内投与期間中（1.5 MIU を 1 日 3 回投与）の外国人健康若年被験者及び外国人健康高齢被験者におけるスピラマイシンの薬物動態パラメータ（平均値［SD］） 34

表 12 - 日本人及び白人健康女性被験者における薬物動態試験の要約（TDU14412 試験） 41

表 13 - 外国人健康男性被験者における薬物動態試験の要約（IBP/BIODYN-AN.BIOL No. 662 試験） 42

表 14 - 外国人健康男性被験者における薬物動態試験の要約（IBP/BIODYN-AN.BIOL No. 694 試験） 43

表 15 - 内因性要因の影響を検討した試験の要約（外国人健康高齢被験者における薬物動態の要約） 44

図　目　次

図 1 - スピラマイシン 1.5 MIU を反復静脈内投与したときの平均血清中濃度（第 1 日及び第 6 日：1.5 MIU を単回投与、第 2 日～第 5 日：1.5 MIU を 1 日 3 回投与、n=10、平均値±SD） 18

図 2 - 日本人及び白人健康女性被験者における血漿中スピラマイシン濃度の平均値（±SD） - 線形目盛（TDU14412 試験） 30

図 3 - 日本人及び白人健康女性被験者における血漿中スピラマイシン濃度の平均値 -片対数目盛（TDU14412 試験） 31

図 4 - 日本人及び白人健康女性被験者における最高血漿中スピラマイシン濃度の個体値及び平均値（±SD）（TDU14412 試験） 32

図 5 - 日本人及び白人健康女性被験者における血漿中スピラマイシン濃度-時間曲線下面積の個体値及び平均値（±SD）（TDU14412 試験） 33

略号と用語の定義

3-OMD:	3-*O*-methyldopa／3-*O*-メチルドパ
AUC:	Area under the (plasma, serum) concentration time curve／（血漿中、血清中）濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}:	Area under the (plasma, serum) concentration time curve from time zero to the real time corresponding to the last concentration above the lower limit of quantification／時間 0 から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの（血漿中、血清中）濃度-時間曲線下面積
BAL:	Broncho-alveolar lavage／気管支肺胞洗浄
Bcrp:	Breast cancer resistance protein／乳癌耐性タンパク質
C/E:	Cellular/extracellular／細胞内／細胞外
C_{max}:	Maximum (plasma, serum, tissue) concentration／最高（血漿中、血清中）濃度
C_{min}:	Minimum (plasma, serum, tissue) concentration／最小（血漿中、血清中）濃度
CV:	Coefficient of variation／変動係数
CYP:	Cytochrome P450／シトクロム P450
dopac:	Dihydroxyphenylacetic acid／ジヒドロキシフェニル酢酸
HPLC:	High performance liquid chromatography／高速液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS:	Liquid chromatography tandem mass spectrometry／液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
MIU:	Million international unit／100 万国際単位
Mrp:	Multidrug resistance-associated protein／多剤耐性関連タンパク質
PCSA:	Potentially clinically significant abnormalities
P-gp:	P-glycoprotein ／P 糖たん白質
PK:	Pharmacokinetics／薬物動態
SD:	Standard Deviation／標準偏差
$t_{1/2}$:	Elimination half-life／消失半減期
t_{max}:	Time to maximum (plasma, serum) concentration／最高（血漿中、血清中）濃度到達時間
Vc:	Volume of the central compartment／中心コンパートメントの分布容積
Vss:	Volume of distribution at steady state／定常状態での分布容積

1　背景及び概観

1.1　背景

スピラマイシン は、1951 年に発見されたマクロライド系抗生物質である。スピラマイシン の物理的、化学的、生物学的性質は、典型的なマクロライド系抗生物質の特徴を示している。このため、血清中濃度で静菌作用、組織内濃度でしばしば殺菌作用を示す(1), (2)。その標的は、たん白質合成部位である細菌リボソームの 50S サブユニットである。

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困難であるため、サノフィ社が海外で実施した臨床試験はない。母子感染のリスクは、妊娠後に母体がトキソプラズマに初感染した場合である(3)。本剤の本適応症に対する有効性を評価するためには、胎児の感染率、感染児での先天性トキソプラズマ症の発症率（10000 出生あたり 1.26 人と推計(3)）を考慮すると、非常に多数の未感染妊婦を試験に組み入れる必要がある。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ことから治験期間が長期間に及ぶこととなる。以上から、本適応症の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ている。

したがって、本剤の効能・効果取得のための承認申請にあたり臨床データパッケージとしては、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（TDU14412 試験）を評価資料とし、日本人及び白人の薬物動態（PK）プロファイルが大きく異ならないことを確認した上で、本剤の本適応症に対する有効性、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用いて[Module 2.7.3]及び[Module 2.7.4]にまとめた。

なお、これまでの公表文献などではスピラマイシンを g 単位で使用しているものもあるが、スピラマイシンの 1 g は約 300 万国際単位（3 MIU）に相当するとしていた(4)。また 2014 年版産婦人科診療ガイドラインでは、妊娠初期、中期、後期は、それぞれ～13 週 6 日、14 週 0 日～27 週 6 日、28 週 0 日～を目安としている。

1.2　概観及び評価方法

本申請に用いた *in vitro* 試験、臨床試験及び公表文献を表 1 に示した。

1.2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

スピラマイシンの血漿タンパク結合率は約 30%と低く、結合タンパクは主にアルブミンであった。スピラマイシンは酸性条件下で不安定であり、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ものと推測された。

ヒトに経口投与したときの代謝、排泄試験及び動物の肝ミクロソームを用いた試験から、スピラマイシンの代謝は限定的であり、その消失にシトクロム P450（CYP）はほとんど関与しないと考えられた。

14 員環マクロライド系薬剤などと異なり、16 員環のスピラマイシンは CYP を阻害、誘導せず、CYP を介した薬物相互作用を生じるリスクが低い又はほとんどないものと考えられた。

スピラマイシンが P 糖たん白質（P-gp）の基質となることが示唆された。

In vitro においてスピラマイシンの食細胞への高い移行性が示された。

これら *in vitro* 試験の成績については、2.2項で詳しく説明している。

1.2.2 臨床試験の概観

これまで、日本人及び外国人健康成人、並びに妊娠中の外国人トキソプラズマ症患者から PK に関するデータが得られている（表 1）。

1.2.2.1 日本人健康女性被験者における薬物動態の概観

本承認申請の臨床データパッケージに、公表されている外国人患者の有効性及び安全性データを主に利用するために、日本人及び白人健康女性被験者に臨床推奨 1 回用量であるスピラマイシン 3 MIU を単回経口投与し、非盲検、非ランダム化、並行群間試験で、その忍容性及び安全性、PK 的特徴を検討した（TDU14412 試験）。

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。最高血漿中濃度（C_{max}）及び各種血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）の変動（変動係数［CV］%）は中程度で、C_{max} 及び時間 0 から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの AUC（AUC_{last}）の CV%はそれぞれ日本人で 35.8%及び 30.4%、白人で 27.1%及び 26.3%であった。この結果から、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。

1.2.2.2 外国人における薬物動態の概観

外国人健康男性被験者にスピラマイシン 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。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。スピラマイシンの血清中 AUC は 6 MIU まで用量比例的に増加したが、血清中 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血清中 C_{max} は約 1 µg/mL、1.5 MIU を単回静脈内投与したときは約 2.1～2.5 µg/mL であった。

スピラマイシンは全身に広く分布し、組織と細胞、特に食細胞に高濃度に移行する。スピラマイシンは、患者において扁桃、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 µg/g を超え、筋肉及び前立腺で 10 µg/g を超えた。前立腺切除術を受ける患者において、約 7 日間の反復静脈内投与後、組織内濃度は定常状態に達した。また、10 日間のスピラマイシン治療を完了してから 10 日後に死亡した胃がん患者の組織内に測定可能量のスピラマイシンが認められた。スピラマイシンは、脳脊髄液には検出されない。

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。妊娠中のトキソプラズマ症患者における胎児：母体血清中濃度比は、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、1 回 1 g）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。

ヒトでは、スピラマイシンは主として胆汁中に排泄されると考えられる。外国人健康男性被験者において、スピラマイシンの消失半減期（$t_{1/2}$）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。

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フェナゾン（アンチピリン）、臓器移植患者におけるシクロスポリンの PK に影響を及ぼさない。健康被験者及び患者において、カルビドパの吸収阻害とレボドパの血漿中濃度の低下が認められている。

表 1 - 臨床薬理試験の一覧表

試験の種類	試験コード又は公表文献 [添付資料番号]	投与量又は投与量の範囲 投与期間	例数
***In vitro* 試験**			
血漿タンパク結合	Periti 1989a (5)	-	-
	Seyffart 1992 (6)	-	-
	ST/IBP/BIODYN No.979 [Module5.3.2.1-1]	-	-
全血中での代謝的安定性	8324-365 [Module 5.3.1.4-1]	-	-
		-	-
代謝、酵素阻害、誘導	Pichard 1990 (7)	-	-
	Rosenstiel 1995 (8)		
	Marre 1993 (9)		
トランスポーターの関与	Nichterlein 1998 (10)	-	-
食細胞への取り込み	Harf 1988 (11)	-	-
生物薬剤学試験			
バイオアベイラビリティ	IBP/BIODYN-AN.BIOL No. 756 [Module 5.3.1.1-1]	1.5 MIU（静脈内投与）及び 3, 4.5, 6 MIU（経口投与） 単回投与	12 名

試験の種類	試験コード又は公表文献 [添付資料番号]	投与量又は投与量の範囲 投与期間	例数
食事の影響	Kamme 1978 (12)	1.5 g（経口投与） 単回投与	7 名
健康被験者における PK 及び初期忍容性			
単回投与	TDU14412 [Module 5.3.3.1-1]	3 MIU（経口投与）	日本人 10 名 白人 10 名
	IBP/BIODYN-AN.BIOL No. 662 [Module 5.3.3.1-2]	1.5 MIU（静脈内投与）	12 名
反復投与	IBP/BIODYN-AN.BIOL No. 694 [Module 5.3.3.1-3]	1.5 MIU（静脈内投与） 8 時間ごと 5 日間	10 名
患者における PK			
分娩時の母体血清及び臍帯血清、胎盤中スピラマイシン濃度測定	Garin 1968 (13)	2 g/日	12 名
		3 g/日	14 名
妊娠中の母体血清及び胎児血清、及び分娩時の新生児血清及び胎盤中スピラマイシン濃度測定	Forestier 1987 (14)	3 g/日	母児 20 組
妊娠中の母体血清及び羊水中スピラマイシン及びネオスピラマイシン濃度測定	Gratzl 2002 (15)	3 g/日 5~109 日間	18 名
内因性要因			
年齢	Expert report on pharmacokinetics 1988, summary table No. 4 [Module 5.3.5.3-1]	1.5 MIU（静脈内投与） 8 時間ごと 6 日間	高齢者 10 名
外因性要因			
他剤への影響			
テオフィリン	Debruyne 1986 (16)	2 g/日 少なくとも 5 日間	15 名
フェナゾン（アンチピリン）	Descotes 1987 (17)	2 g/日 5 日間	6 名
シクロスポリン	Guillemain 1989 (18)	6 MIU/日 10 日間	6 名

試験の種類	試験コード又は公表文献 [添付資料番号]	投与量又は投与量の範囲 投与期間	例数
シクロスポリン	Kessler 1988 (19)	4.5〜6 MIU/日 6~30 日間（6 名）、135 日間（1 名）	7 名
レボドパ及びカルビドパ	Brion 1992 (20)	2 g/日 3 日間、及び 1 g/日 1 日間	8 名

2　個々の試験結果の要約

2.1　臨床薬理試験に関連する分析法

生体試料中のスピラマイシン濃度測定に用いた分析法に関する情報は、[Module 2.7.1]に示した。

2.2　*In vitro* 試験

2.2.1　血漿タンパク結合試験

ヒトにおけるスピラマイシンの血漿タンパク結合率は約 30%であることが報告されている(5), (6)。また、主要血漿タンパクであるアルブミン及び α1-acid glycoprotein に対するスピラマイシン I の結合率が平衡透析法で検討された（ST/IBP/BIODYN No. 979 [Module5.3.2.1-1]）。その結果、アルブミン（スピラマイシン添加濃度は 0.625～7.5 µmol/L［0.5～6.3 µg/mL に相当］）及び α1-acid glycoprotein（1.25～7.5 µmol/L）との結合率に濃度依存性はみられず、それぞれ 17.1±2.9%（平均値±標準偏差[SD]）及び 6.0±1.5%であった。これらの知見から、スピラマイシンの血漿タンパク結合率は低いと考えられる。

2.2.2　代謝試験

2.2.2.1　人工胃液又は酸性下での分解

スピラマイシン I～III（それぞれ最終濃度約 6.7 µg/mL）を人工胃液（USP XXV、pH 1.3）中、37°C でインキュベートしたとき、スピラマイシンの各成分ともに糖鎖部分（ミカロース残基）が加水分解を受けて、それぞれに対応するネオスピラマイシン I～III の生成がみられた。その半減期は 0.20～0.31 時間であり、スピラマイシンの各成分間で大きな差はなかった（[Module 2.6.4 の 5.1 項]参照）。

また、スピラマイシン I（最終濃度 100 µg/mL）を酸性下（0.05 mol/L リン酸塩緩衝液、pH 2.0）、37°C でインキュベートしたとき、約 5 時間で 90%以上がネオスピラマイシン I に変換された（[Module 2.6.4 の 5.1 項]参照）。

これらのことから、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ものと推測される。

2.2.2.2　全血中での代謝的安定性

スピラマイシン I 及びネオスピラマイシン I（それぞれ最終濃度 400 ng/mL）をヒト全血中に添加し、室温でインキュベートしたとき、両化合物ともに少なくとも 2 時間安定であった（8324-365 試験[Module 5.3.1.4-1]）。

2.2.2.3　肝組織による代謝

ヒトにスピラマイシンを経口投与したとき、スピラマイシンは主として胆汁を介して排泄されることが示唆された（3.1.4項参照）。また、スピラマイシンを経口投与後の尿中代謝物を薄層クロマトグラフィーで分析したとき、未変化体以外のスポットとしてミカロース残基が加水分解を受けて生成したネオスピラマイシンが検出された(21)が、スピラマイシンを静脈内投与後 24 時間までの血漿中濃度を測定したとき、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法によるスピラマイシン I 濃度と微生物学的分析法による値が良く一致したことから、この時間範囲で抗菌活性を有する代謝物はほとんど生じていないと考えられた(22)。これらのことから、ヒト肝組織を用いた代謝試験は実施されていない。

一方、ラット及びウサギの肝ミクロソームを用いた試験において、トリアセチルオレアンドマイシンやエリスロマイシンなど他のマクロライド系薬剤と異なり、スピラマイシンは脱アルキル化反応をほとんど受けないことが示された（[Module 2.6.4 の 5.2 項]参照）。これらのことから、ヒトにおけるスピラマイシンの代謝は限定的であり、その消失に CYP はほとんど関与しないと考えられる。

2.2.2.4　シトクロム P450（CYP）を介した薬物相互作用の可能性

動物及びヒトにおいて、スピラマイシンによる CYP の阻害及び誘導に関連した薬物相互作用は報告されていない（[Module 2.6.4 の 9.5 項]参照）(23), (24), (25), (26)。

CYP 阻害

トリアセチルオレアンドマイシンやエリスロマイシンなどの 14 員環マクロライド系薬剤は、アミノ糖部位の第三級アミンが脱メチル化を受けて生じた反応性代謝物が CYP3A4 と複合体を形成することにより薬物代謝酵素活性を阻害することが知られている（[Module 2.6.4 の 9.5 項]参照）(8)。この複合体形成の可能性はマクロライドの化学構造と関連した、CYP3A4 との結合親和性に依存しており、スピラマイシンを含む 16 員環マクロライドでは、その構造に含まれる中性糖が第三級アミンと CYP 内ヘム鉄との近接を妨害する立体障害となるため、酵素阻害を生じないとされている（[Module 2.6.4 の 9.5 項]参照）。このことは、実際にラットにスピラマイシンを投与した *in vivo* 試験及び種々の動物の肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において CYP とスピラマイシンとの複合体形成並びに CYP 阻害が認められなかったこと（[Module 2.6.4 の 7.1 項]参照）、及びヒト肝細胞及び肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、スピラマイシン（添加濃度：最大 100 µmol/L）が CYP3A4 基質であるシクロスポリン A の代謝を阻害しなかった事実により実証されている(7), (9)。なお、100 µmol/L（スピラマイシン I 濃度に換算すると 84.3 µg/mL に相当する）は、日本人健康女性被験者に臨床用量を投与したときの C_{max}（約 2.6 µg/mL）を十分上回っていることから、スピラマイシンは臨床においても CYP3A4 を阻害しないと考えられる。

CYP 誘導

ヒト初代培養肝細胞とスピラマイシン（50 µmol/L）存在下、37°C で 48～72 時間インキュベートしたとき、CYP3A 発現量の誘導はみられなかった。一方、比較対照のトリアセチルオレアンドマイシンでは、顕著な CYP 誘導が認められた(7)。

また、動物試験においても、ラットにスピラマイシン 500 mg/kg/日を 3 日間腹腔内投与又は 4 日間胃内投与、あるいはウサギにスピラマイシン 0.04 MIU/kg/日を 5 日間筋肉内投与したとき、肝ミクロソームにおいて CYP 誘導はみられなかった（[Module 2.6.4 の 7.2 項]参照）。

これらのことから、スピラマイシンは、14 員環マクロライド系薬剤などと異なり、CYP を介した薬物相互作用を生じるリスクが低い又はほとんどないものと考えられる。以上のことは、臨床試験においてスピラマイシンによる CYP を介した他剤との薬物相互作用がみられていない事実（2.6.2項参照）と一致する。

2.2.3 トランスポーターの関与

ヒト P-gp を過剰発現しているヒト表皮癌細胞株（KB V-1）及びヒト *MDR1* 遺伝子を導入したマウス線維芽細胞株（G 185）とスピラマイシン（50 µg/mL）を 37°C で 18 時間インキュベートしたとき、スピラマイシンの細胞内蓄積量はそれぞれの対照となる細胞株（P-gp 発現が低い KB 3-1 及びヒト *MDR1* 遺伝子を導入していない 3T3）に比べて低く、また P-gp 阻害剤であるベラパミル及び PSC 833（シクロスポリンアナログ）により P-gp 発現細胞での細胞内蓄積の増加が示唆されたことから、スピラマイシンが P-gp の基質となることが示唆された(10)。

なお、野生型マウス、多剤耐性関連タンパク質（Mrp）2 欠損及び乳癌耐性タンパク質（Bcrp）欠損マウスの肝潅流実験で、スピラマイシンの胆汁中排泄における Mrp2 及び Bcrp の関与について検討した結果、スピラマイシンの胆汁中排泄には Mrp2 が主要に関与し、P-gp も副次的に関与していることが示されている（[Module 2.6.4 の 6.5 項]参照）。

2.2.4 食細胞への取り込み

スピラマイシン（添加濃度：5 及び 50 µg/mL）を含む培地中でヒト肺胞マクロファージを 37°C でインキュベートし、*in vitro* における細胞へのスピラマイシンの移行を検討した(11)。細胞への移行性は細胞内／細胞外（C/E）濃度比として表した。インキュベート 60 分後の C/E 比は、5 µg/mL の濃度で 21.3±8.7、50 µg/mL で 23.8±8.7 であった。この結果は、後述の臨床試験においてスピラマイシンを患者に投与したときの肺胞マクロファージへの高い移行性（3.1.2.2項参照）と一致していた。

2.3 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験

2.3.1 日本人及び白人健康成人女性におけるスピラマイシン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）

（TDU14412 試験 [Module 5.3.3.1-1]）

非盲検、非ランダム化、並行群間試験で、日本人及び白人健康女性被験者に臨床推奨 1 回用量であるスピラマイシン 3 MIU を単回経口投与し、その忍容性及び安全性、PK 的特徴を検討した（表 12）。

血漿中スピラマイシン濃度の測定には、バリデートされた液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いた（[Module 2.7.1 の 2.1.1.3]項参照）。

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表 2 及び表 3にそれぞれ要約する。スピラマイシンのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均の点推定値及びその 90%信頼区間を表 4に示す。本試験の結果から、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。

本試験では、日本人及び白人健康女性被験者におけるスピラマイシン 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）は報告されず、治験中に死亡例はなかった。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（[Module 2.7.4 の 3 項]参照）。投与後 4 時間まで 1 時間毎に、その後投与後 48 時間まで継続的に測定された心電図においても、PCSA は低心拍数（50 拍／分［bpm］未満）のみであり、補正した QT（QTc）延長の PCSA は認められなかった（[Module 2.7.4 の 4.2 項]参照）。

表 2 - 日本人及び白人健康女性被験者におけるスピラマイシンの薬物動態パラメータ（TDU14412 試験）

Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]	**Plasma Spiramycin**	
	Japanese	Caucasian
N	10	10
C_{max} (ng/mL)	2640 ± 946 (2420) [35.8]	2100 ± 570 (2010) [27.1]
t_{max}[a] (hr)	3.00 (2.00 - 5.00)	2.00 (1.50 - 4.00)
AUC_{last} (ng•hr/mL)	17000 ± 5170 (16000) [30.4]	14600 ± 3840 (14100) [26.3]
AUC (ng•hr/mL)	17400 ± 5220 (16400) [30.0]	15000 ± 3950 (14500) [26.4]
t_{last}[a] (hr)	48.00 (36.00 - 48.00)	48.00 (48.00 - 48.00)
$t_{1/2z}$ (hr)	9.23 ± 1.80 (9.08) [19.5]	9.25 ± 1.11 (9.19) [12.0]
CL/F (L/hr)	43.1 ± 24.4 (39.3) [56.7]	46.1 ± 13.0 (44.5) [28.2]
Vss/F (L)	494 ± 278 (447) [56.2]	547 ± 151 (530) [27.6]

a Median (Min - Max)
SD：標準偏差、CL/F：見かけの全身クリアランス、Vss/F：見かけの定常状態での分布容積
Source: TDU14412 CSR Table 12

表 3 - 日本人及び白人健康女性被験者におけるネオスピラマイシンの薬物動態パラメータ
（TDU14412 試験）

Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]	Plasma Neospiramycin	
	Japanese	Caucasian
N	10	8[b]
C_{max}	289 ± 304	137 ± 158
(ng/mL)	(177) [105.2]	(71.8) [115.3]
t_{max}[a]	4.50	3.50
(hr)	(3.00 - 6.00)	(2.00 - 4.00)
AUC_{last}	1250 ± 1360	548 ± 639
(ng•hr/mL)	(648) [108.7]	(240) [116.4]

a Median (Min - Max)
b Neospiramycin concentrations in all plasma samples from two subjects were below LLOQ.
Source: TDU14412 CSR Table 13

表 4 - スピラマイシンの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均の点推定値及びその 90%信頼区間（CI）
（TDU14412 試験）

Parameter	Group	Estimate	90% CI
C_{max} (ng/mL)	Japanese	2418.06	(1914.66 to 3053.81)
	Caucasian	2013.30	(1594.17 to 2542.63)
AUC_{last} (ng.h/mL)	Japanese	16003.35	(13208.37 to 19389.75)
	Caucasian	14145.69	(11675.16 to 17139.01)

PGM=PRODOPS/XRP5337/TDU14412/CSR/REPORT/PGM/pk_tdu14412.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_re_k_t_2_i.rtf ([redacted]20[redacted] - 10:24)
Source: TDU14412 CSR Table 14

2.3.2 健康被験者にスピラマイシン 1.5 MIU を単回静脈内投与（投与時間：1 時間）したときの薬物動態試験

（IBP/BIODYN-AN.BIOL No. 662 試験 [Module 5.3.3.1-2]）

外国人若年健康男性被験者 12 名を対象に、スピラマイシン 1.5 MIU を静脈内投与（投与時間：1 時間）した。血清中及び尿中スピラマイシン濃度は、*Micrococcus luteus* ATCC9341 を検定菌とする寒天拡散法を用いた抗菌活性に基づく微生物学的分析法にて測定した（表 13）。

スピラマイシンの PK は、2-コンパートメントオープンモデルから得られた。見かけの $t_{1/2}$（$t_{1/2\beta}$）は 5.16 ± 1.27 時間（平均値 ± SD）であった。中心コンパートメントから末梢コンパートメントへの移

行速度定数が末梢コンパートメントから中心コンパートメントへの再移行速度定数よりも顕著に高く、スピラマイシンが選択的に組織に分布していることを示唆している。中心コンパートメントの分布容積（V_c = 53.9 ± 23.6 L）は、末梢コンパートメントの分布容積（V_t = 296 ± 43 L）よりかなり低かった。血清クリアランス（CL_s = 1032 ± 113 ml/min）は、腎クリアランス（CL_r = 144 ± 47 ml/min）よりも高かった。したがって、スピラマイシンは組織親和性が高く、腎外排泄経路が非常に大きいことが確認された。

モデル曲線から得られた各 PK シミュレーションから、8 時間ごとに 1.5 MIU を反復投与したとき、第 2 日の終わりまでに定常状態に達することが示唆された。

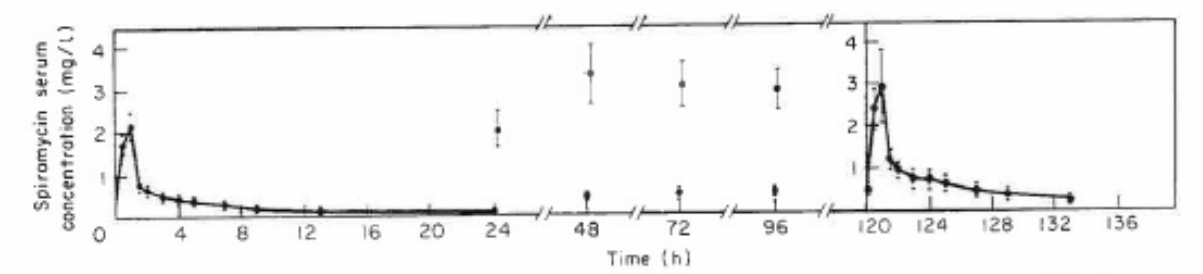
2.3.3 健康被験者に連続 5 日間 8 時間ごとにスピラマイシン 1.5 MIU を静脈内投与したときの薬物動態試験

（IBP/BIODYN-AN.BIOL No. 694 試験 [Module 5.3.3.1-3]）

外国人若年健康男性被験者 10 名を対象に、スピラマイシン 1.5 MIU を連続 5 日間 8 時間ごとに静脈内投与（投与時間：1 時間）し（第 1 日及び第 6 日は午前 8 時に 1.5 MIU を単回投与、第 2 日～第 5 日は 8 時間ごとに 1.5 MIU を 1 日 3 回投与）、血清中スピラマイシン濃度を微生物学的分析法にて測定した（表 14）。

スピラマイシンの PK は、2-コンパートメントオープンモデルから得られた。最終投与日（第 6 日）の実測薬物濃度は、投与第 1 日の値を用いて構築したモデル曲線から得られたシミュレーションとよく合致していた。第 2 日の終わりの薬物濃度は、投与終了時には約 3 µg/mL、次投与の開始直前には約 0.5 µg/mL であった。第 1 日と第 6 日の血清中の C_{max} 及び AUC の比較において、累積係数は 2 未満であった。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た（図 1）(27)。

図 1 - スピラマイシン 1.5 MIU を反復静脈内投与したときの平均血清中濃度（第 1 日及び第 6 日：1.5 MIU を単回投与、第 2 日～第 5 日：1.5 MIU を 1 日 3 回投与、n=10、平均値±SD）



2.4　患者における薬物動態試験

2.4.1　妊娠中の患者におけるスピラマイシンによる先天性トキソプラズマ症の予防の理論的根拠

（Garin 1968 (13)）

妊娠中の外国人トキソプラズマ症患者 12 名に 1 日量としてスピラマイシン 2 g を、及び 14 名に 1 日量としてスピラマイシン 3 g を経口投与し、分娩時の母体血清及び臍帯血清、胎盤を用いてスピラマイシン濃度を測定した（表 5及び 表 6）。

胎盤中スピラマイシン濃度は、1 日量として 3 g を投与したとき、2 g を投与したときよりも約 2 倍の濃度に達した。臍帯血清中スピラマイシン濃度は母体血清の約 1/2 であり、胎盤中スピラマイシン濃度は母体血清より 3〜5 倍高かった。

表 5 - 妊娠中患者 12 名にスピラマイシン 2 g/日を経口投与したときの分娩時のスピラマイシン濃度

	母体血清 (µg/mL)	**臍帯血清 (µg/mL)**	**胎盤 (µg/g)**
平均値	1.19	0.63	2.75
範囲	0.50 – 2	0.20 – 1.8	0.70 – 5
中央値	1.10	0.50	3.1

表 6 - 妊娠中患者 14 名にスピラマイシン 3 g/日を経口投与したときの分娩時のスピラマイシン濃度

	母体血清 (µg/mL)	**臍帯血清 (µg/mL)**	**胎盤 (µg/g)**
平均値	1.69	0.78	6.2
範囲	1 – 4	0.75 – 2	3.25 – 10
中央値	1.30	0.70	6.5

2.4.2　妊娠中のスピラマイシン療法に関する胎児及び母体の追跡調査

（Forestier 1987 (14)）

無月経 5〜18 週の間にトキソプラズマ症が確認された妊娠中の外国人患者を対象に、セロコンバージョンから分娩時までスピラマイシン 3 g を 1 日 3 回に分けて投与した。以下の時点においてそれぞれ母体血清、胎児血清、新生児血清（臍帯血）及び胎盤を採取し、スピラマイシン濃度を微生物学的分析法にて測定した。

- 母体血清：スピラマイシン投与開始 1 ヵ月後、胎児採血時（無月経 20～24 週）、スピラマイシン投与開始 6 ヵ月後、分娩時
- 胎児血清：トキソプラズマ症の出生前診断の実施時（無月経 20～24 週）
- 新生児血清及び胎盤：分娩時

妊娠中の外国人患者 32 名の中、妊娠初期（特に無月経 3～10 週）にセロコンバージョンが確認されたなど、基準に合致した 20 組の母児を選択した。時系列の母体血清、及びそれぞれの採取時点における胎児血清、新生児血清及び胎盤中のスピラマイシン濃度を以下に示した（表 7）。

スピラマイシンは胎盤を通過することが確認された。妊娠中期（表 7：無月経 20～24 週）に胎児循環血中で測定されたスピラマイシン濃度は母体血中濃度の約 47%に相当し、母体と胎児の血中濃度は互いに相関しなかった。分娩時に得られたスピラマイシン濃度において、スピラマイシンは投与期間中に母体循環血中に蓄積せず、胎盤中で濃縮し、妊娠後期の母体と胎児の血清中濃度の間には相関性があることが示された。

表 7 - 妊娠中の外国人患者にスピラマイシン 3 g/日をセロコンバージョンから分娩時まで経口投与したときの平均スピラマイシン濃度（SD、例数）

	スピラマイシン投与開始 1 ヵ月後	無月経 20~24 週	スピラマイシン投与開始 6 ヵ月後	分娩時
母体血清 (µg/mL)	0.682 (0.132、n=19)	0.618 (0.102、n=18)	1.015 (0.22、n=14)	0.468 (0.108、n=19)
胎児血清 (µg/mL)	-	0.290 (0.018、n=17)	-	-
新生児血清 (µg/mL)	-	-	-	0.344 (0.066、n=18)
胎盤 (µg/g)	-	-	-	2.296 (0.177、n=18)

2.4.3 妊娠中のトキソプラズマ症の治療：母体血清及び羊水中のスピラマイシン及びネオスピラマイシン濃度

（Gratzl 2002 (15)）

本試験では、高感度の HPLC 法を用いて、スピラマイシン及びその代謝物であるネオスピラマイシンの母体血清及び羊水中濃度を測定した。検体は、トキソプラズマ初感染が確認又は疑われた妊娠中の外国人患者 18 名から得られた。スピラマイシン投与（3 g/日）開始 5～109 日後に、胎児感染の確認のために羊水を採取しポリメラーゼ連鎖反応（PCR）診断を実施し、同時に母体血液を採取した。

スピラマイシン及びネオスピラマイシンは、胎盤に移行することが確認された。血清及び羊水中のスピラマイシン及びネオスピラマイシン濃度は検出限界（血清では 0.009～0.013 µg/mL、羊水では 0.011～0.014 µg/mL）未満から 1 µg/mL までと非常に大きくばらついていた（表 8）。

表 8 - 妊娠中の外国人患者 18 名に 5～109 日間スピラマイシン 3 g/日を投与したときの母体血清及び羊水中スピラマイシン及びネオスピラマイシン濃度

Table 1 Concentrations of spiramycin and neospiramycin in maternal serum and in amniotic fluid, as determined by HPLC. Samples were obtained after oral therapy with spiramycin had been initiated to treat serologically diagnosed primary maternal toxoplasma infection, i.e. at the time of amniocentesis to prove or disprove fetal toxoplasma infection by PCR

Sample no.	Maternal age (years)	Gestational age (weeks)	Duration of therapy (days)	Drug concentration (ng/ml)			
				Serum		Amniotic fluid	
				SPR	Neo-SPR	SPR	Neo-SPR
1	23	15	20	39	588	81	70
2	31	15	49	368	485	130	245
3	21	16	21	466	n.d.	51	369
4	32	16	29	456	633	96	114
5	18	16	40	54	343	65	224
6	27	16	49	819	348	153	77
7	28	17	13	260	152	70	67
8	28	17	45	93	39	54	94
9	32	17	60	n.d.	n.d.	24	31
10	28	17	109	36	n.d.	87	197
11	38	18	31	83	24	53	166
12	32	18	48	353	n.d.	n.d.	n.d.
13	26	19	6	172	790	67	137
14	28	20	24	642	93	52	17
15	33	20	31	196	1000	389	279
16	29	21	5	34	n.d.	474	332
17	27	24	14	108	n.d.	35	14
18	22	27	77	324	505	414	396

SPR, spiramycin; Neo-SPR, neospiramycin, n.d., not detectable

2.5 内因性要因を検討した試験

2.5.1 人種（日本人被験者を対象に含む試験）

TDU14412 試験において、日本人及び白人健康女性被験者に臨床推奨 1 回用量であるスピラマイシン 3 MIU を単回経口投与し、その忍容性及び安全性、PK 的特徴を検討した（2.3.1項参照）。本試験の結果から、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。

2.5.2 年齢

2.5.2.1 高リスク集団（高齢被験者）の薬物動態

（Expert report on pharmacokinetics 1988, summary table No. 4 [Module 5.3.5.3-1]）

外国人健康高齢被験者 10 名を対象に、スピラマイシン 1.5 MIU を連続 6 日間 8 時間ごとに静脈内投与し（第 1 日及び第 7 日は午前 8 時に 1.5 MIU を単回投与、第 2 日～第 6 日は 8 時間ごとに 1.5 MIU

を 1 日 3 回投与）、血清中スピラマイシン濃度を微生物学的分析法にて測定し、その結果を IBP/BIODYN-AN.BIOL No. 694 試験の若年被験者の結果（2.3.3項参照）と比較した（表 11及び表 15）。

若年被験者と同様に、高齢被験者でも 1.5 MIU の静脈内投与を 4 回行った後に定常状態に達した。定常状態での C_{max} 及び最小濃度（C_{min}）は、若年被験者よりも高齢被験者で有意に高かった。多くの薬剤と同様に、$t_{1/2}$ の延長により、高齢被験者で見かけのクリアランスは有意に低下した。スピラマイシンの忍容性が優れていることから、これらの PK の変動は治療には影響しないと考えられ、この被験者集団では用量調整は必要ないと推奨される。

2.6 外因性要因を検討した試験及びスピラマイシンの他剤への影響を評価した試験

2.6.1 他剤のスピラマイシンの薬物動態への影響

本申請では該当なし。

2.6.2 スピラマイシンの他剤の薬物動態への影響

2.6.2.1 喘息患者におけるスピラマイシンの血清中テオフィリンに及ぼす影響

（Debruyne 1986 (16)）

少なくとも 10 日間テオフィリン徐放性製剤を投与されている喘息患者 15 名が、喘息の悪化により入院したときに本試験に参加した。入院の 2 日目から少なくとも 5 日間スピラマイシン 1 g を 1 日 2 回経口投与した。入院 2 日目のスピラマイシン投与開始前、スピラマイシン投与 3 日目、投与終了日、投与終了から 4 日後の、それぞれテオフィリン早朝投与前に採血した。

これらの試験継続期間中に測定された血清中テオフィリンレベルに、有意な変化は認められなかった。このマクロライド系抗生物質であるスピラマイシンは、同じクラスの抗生物質であるエリスロマイシンやトリアセチルオレアンドマイシンと違って、テオフィリンの定常状態濃度に有意な影響を及ぼさなかった。エリスロマイシンやトリアセチルオレアンドマイシンは、スピラマイシンと異なる化学構造を持ち、テオフィリンのクリアランスを低下させる。したがって、スピラマイシンを併用することにより、テオフィリンの特別な血清中レベルのモニタリングや用量調節は必要ない。

2.6.2.2 健康被験者におけるスピラマイシンのアンチピリンの薬物動態に対する薬物相互作用

（Descotes 1987 (17)）

6 名の健康被験者に、12 mg/kg の摂取量となるようにアンチピリンを単回経口投与し、アンチピリンの PK を測定した。2 週間後、同被験者にスピラマイシン-アジピン酸塩 1 g を 1 日 2 回 5 日間経口投与した。

スピラマイシン-アジピン酸塩の経口投与後、アンチピリンの半減期、血漿クリアランス、見かけの分布容積に変化は認められなかった。これらの結果により、スピラマイシン-アジピン酸塩は健康被験者のアンチピリンの体内動態に影響を与えないことが明らかとなった。結論として、生化学、PK 及び

臨床データから、スピラマイシンは薬物代謝の酸化経路を妨げないこと、またこの経路を介した薬物相互作用は恐らく考えられないことが示唆された。

2.6.2.3 心臓移植患者におけるスピラマイシンの血漿中シクロスポリン A 濃度に及ぼす影響

（Guillemain 1989 (18)）

8～12 週間前に心臓移植を受けた 6 名の男性患者に、少なくとも 1 ヵ月間シクロスポリンを経口投与し、定常状態の血漿中濃度を得た。その後、10 日間スピラマイシン 3 MIU を 1 日 2 回経口投与した。

試験期間を通じて、シクロスポリンやクレアチニンの血漿中濃度に統計的に有意な変化は認められなかった。結果として、シクロスポリンと一緒にスピラマイシンを処方しても、臨床的に明らかな PK 相互作用は生じないと結論付けられた。

2.6.2.4 腎臓移植患者におけるスピラマイシンの血漿中シクロスポリン濃度に及ぼす影響

（Kessler 1988 (19)）

100 名のドナー腎臓移植患者のうち、11 名の患者でスピラマイシンがシクロスポリンと併用投与されており、そのうち 7 名で抗生物質投与中に Sandoz RIA キットを用いて血漿中シクロスポリン濃度が測定された。3 名は男性患者、4 名は女性患者で、男性患者 1 名及び女性患者 1 名は慢性 B 型肝炎も合併していた。スピラマイシン（4.5～6 MIU/日）の投与期間は、6 名で 30 日以下（6～30 日）、1 名で 30 日を超えていた（135 日）。

スピラマイシンとシクロスポリンの併用投与の初めの 30 日間、血漿中シクロスポリン濃度や血清クレアチニンに有意な変化は認められなかった。シクロスポリン検出のために用いた RIA は特異的ではなかったため、今回の試験ではシクロスポリン及びその代謝物の濃度がスピラマイシンを投与した患者で変化しなかったことのみが明らかとなった。更に、慢性肝炎患者において 6～30 日間併用投与しても、スピラマイシンはシクロスポリンの代謝に影響を及ぼさないことが示唆された。

2.6.2.5 健康被験者におけるマクロライド（スピラマイシン）がレボドパ及びカルビドパの薬物動態に及ぼす影響

（Brion 1992 (20)）

レボドパ及びカルビドパの配合薬（Sinemet）を投与されている 2 名のパーキンソン病患者を対象に、レボドパ、その主要代謝物である 3-*O*-メチルドパ（3-OMD）及びジヒドロキシフェニル酢酸（dopac）の PK を検討する予備試験を実施したところ、3 日間のスピラマイシンの投与後にこれら二つの代謝物の 0 から 360 分までの AUC（$AUC_{0\text{-}360min}$）が顕著に減少した。

この相互作用を検証するため、8 名の健康男性被験者において、スピラマイシン 1 g 1 日 2 回 3 日間投与の前後で、Sinemet 250（レボドパ 250 mg 及びカルビドパ 25 mg）の単回投与後のレボドパ、3-OMD 及び dopac、並びにカルビドパの PK の変化を検討した。

本試験で薬物相互作用が確認された。スピラマイシン投与後、レボドパ（$p < 0.001$）、3-OMD（$p < 0.001$）、及びカルビドパ（$p < 0.001$）の $AUC_{0\text{-}360min}$ の顕著な減少がみられ、dopac（$p < 0.01$）の $AUC_{0\text{-}360min}$

の増加がみられた。レボドパの $t_{1/2}$ は短縮した（$p < 0.012$）。レボドパの血漿中 C_{max} には、統計的に有意な変化は認められなかった。スピラマイシンの胃腸の運動性への影響によりカルビドパの吸収が減少し、その結果として循環中から脱炭酸酵素阻害薬であるカルビドパが減少したことにより、レボドパの代謝及び消失が亢進され、スピラマイシン投与後のレボドパの PK にこれらの変化が生じたと考えられる。

2.7　患者における薬物動態／母集団薬物動態及び有効性／安全性試験

本申請では該当なし。

2.8　薬力学試験

本申請では該当なし。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　薬物動態

3.1.1　吸収

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、t_{max} の中央値はそれぞれ 3 及び 2 時間であった（表 12）。

外国人健康男性被験者においても吸収は比較的速やかであり、t_{max} は 3～4 時間であった。t_{max} は、用量が 3 MIU から 6 MIU に増加すると延長する傾向を示した。経口用量 3、4.5 及び 6 MIU を、1 時間かけて静脈内投与したスピラマイシン-アジピン酸塩用量（スピラマイシン 1.5 MIU に相当）と比較したところ、絶対バイオアベイラビリティはスピラマイシン 3 MIU では 33%、4.5 MIU では 39%、6 MIU では 35%であり、この 3 経口用量の絶対バイオアベイラビリティは同様であった（[Module 2.7.1 の 2.2.1 項]参照）。スピラマイシンのバイオアベイラビリティは、被験者間で 10～69%と大きくばらついた。スピラマイシンの血清中濃度にも、大きいばらつきが認められた。血漿中 C_{max} も、変動が大きいことが報告されている(28)。

スピラマイシンの pKa が大きい（7.9）ことは、胃内での酸性環境下で電離度が高いことを示唆している。これが、胃での吸収が緩徐で、腸での吸収が大きい理由であると考えられる。スピラマイシンは酸性条件下で不安定で、胃内でネオスピラマイシンへ変換される(15)（2.2.2.1項参照）。

外国人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血清中 C_{max} は約 1 µg/mL であった。AUC は、6 MIU まで用量比例的に増加し、血清中 C_{max} は 4.5 MIU を超える用量でプラトーに達した（[Module 2.7.1 の 2.2.1 項及び表 2]参照）。スピラマイシン 1.5 MIU を単回静脈内投与したときのスピラマイシンの血清中 C_{max} は約 2.1～2.5 µg/mL であった（表 13 及び表 14）。

健康被験者において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なかった（[Module 2.7.1 の 2.2.2 項]参照）。

3.1.2　分布

3.1.2.1　組織内分布

スピラマイシンは静脈内投与すると、極めて速やかに組織内に分布する。スピラマイシンの速やかな分布は、短い分布相半減期（約 10 分）に反映されている。外国人健康男性被験者に静脈内投与したとき、中心コンパートメントの分布容積（Vc）は 73 L、定常状態での分布容積（Vss）は 383 L であった(27)。Vss が体内水分量を超えることから、スピラマイシンは細胞外液に限定されず、細胞内に浸透することが示唆されている。

スピラマイシンは、以下のヒト組織に検出されている：扁桃、肺、筋肉、前立腺、脾、肝、腎、胎盤、脂肪、骨(13), (29), (30), (31)。また、唾液、気管支分泌物、尿、胆汁及び乳汁にも検出されている

(32)。治療用量を投与したとき、組織内濃度は、扁桃及び肺で 30 µg/g を超え、筋肉及び前立腺で 10 µg/g を超えた。スピラマイシンの唾液中濃度も血中濃度より高かった(12)。単回経口投与後、スピラマイシンは血清中と比べて唾液中から遅く消失した。

前立腺切除術を受ける患者にスピラマイシン 1 g を 1 日 2 回反復経口投与すると、投与期間中、組織内（前立腺）濃度が漸進的に増加した(29)。約 7 日間の反復投与後に最高組織内濃度（約 13 µg/g）に達し、それ以降 22 日間まで投与を延長しても薬物濃度は増加しなかった。また、10 日間のスピラマイシン治療を完了してから 10 日後に死亡した胃がん患者の組織内に、スピラマイシンを検出することができた。

スピラマイシンは、脳脊髄液には検出されない(32)。

スピラマイシンは、女性の骨盤内臓器にもよく分布するとみられている(33)。選択的婦人科手術を受ける女性患者 11 名に、手術前日にスピラマイシン 2 g を 6 時間空けて 2 回経口投与し、手術当日の朝（組織摘出前約 4～9 時間）に 1 回投与した。手術中に、スピラマイシン濃度を測定するための組織試料を採取した。HPLC 法を用いて測定した血漿中スピラマイシン濃度は、健康男性被験者において微生物学的分析法を用いて測定した値の 2～3 倍であった。表 9に、女性骨盤内組織中のスピラマイシン濃度を示す。

表 9 - 選択的婦人科手術を受ける女性患者における骨盤内組織中スピラマイシン濃度

組織	スピラマイシン I 濃度範囲（mg/kg）
卵管	13.3 - 33.3
卵巣	14.72 - 19.12
膣粘膜	5.9 - 15.73
子宮筋層	12.3 - 30.8
子宮頚部	4.2 - 12.1

3.1.2.2 細胞内薬物動態

マクロライド系抗生物質は脂溶性であり、組織内へ良く移行する(5)。このような抗生物質が食細胞を含む宿主細胞に高濃度に移行するとの報告があり、スピラマイシンの細胞内移行が、*in vitro* 及び *in vivo* で検討されている（2.2.4項参照）。

In vivo 試験では、気管支鏡検査法が必要な患者を対象に、検査前日に 6 時間ごとに 1 時間かけて計 3 回スピラマイシン 500 mg を静脈内投与した(11)。検査日に 1 又は 2 時間かけてスピラマイシン 500 又は 1000 mg を単回投与し、静脈内投与終了 1 時間後に気管支肺胞洗浄（BAL）液と血清試料を採取した。HPLC 法及び微生物学的分析法でスピラマイシンを測定した。スピラマイシンは、肺胞腔に移行可能であった。BAL／血清グルコース比を希釈係数として用いた場合、BAL 上清中スピラマイシン濃度は、血清中濃度の約 24 倍であった（患者 6 名）。肺胞マクロファージ中濃度は 17～210 µg/mL で

あった（スピラマイシン 500 mg を投与した患者 6 名）。これらの結果は、*in vitro* データと一致している（2.2.4項参照）。

マクロライド系薬剤の C/E 比は、10 を上回るのが一般的である(34)。マクロライド系薬剤は食細胞を貯蔵所として利用し、食細胞によって感染部位に移動するとの学説がある(35), (36)。

3.1.2.3　胎盤及び胎児への移行

妊娠初期にトキソプラズマ症が確認された外国人女性患者に、分娩時までスピラマイシンを投与して、妊娠中期及び後期における血清中スピラマイシン濃度を測定した（2.4.2項参照）。スピラマイシンの微生物学的力価測定を、治療開始時の母体血液、トキソプラズマ症の出生前診断時の胎児血液、並びに出生時の臍帯血及び胎盤を用いて実施した。スピラマイシンが胎盤を通過することが確認された。妊娠中期の胎児血中濃度は、母体の約 47%であった。出生時の母体血中濃度は、治療期間中に蓄積がなかったことを示していた。胎盤にスピラマイシンの蓄積を認めた。

スピラマイシンは胎盤関門を通過し、胎児血清中濃度は母体の約半分である。妊娠中の外国人トキソプラズマ症患者において、スピラマイシン用量 3 g/日では、母体血中濃度 1.69 µg/mL、臍帯血中濃度 0.78 µg/mL、胎盤中濃度 6.2 µg/g であった（2.4.1項参照）。

妊娠中のトキソプラズマ症の治療として、スピラマイシン標準治療（1 日 3 回、1 回 1 g）を実施した外国人患者から得た母体血清と羊水試料を対象に、スピラマイシンと部分的脱グリコシル化誘導体であるネオスピラマイシンの濃度を測定した（2.4.3項参照）。血清、羊水とも胎盤に移行することが確認されたものの、濃度に大きなばらつきがあった。

3.1.2.4　ヒト乳汁への移行

1.5 g/日（数種の細菌感染に対する 1 日最小推奨用量の半分）を 3 日間投与した母親が授乳している乳児の血清中濃度は 20 µg/mL であった(37)。これは、治療用量を投与した成人の血清中 C_{max} である約 3 µg/mL の 6 倍以上である。そのため、授乳中の母親におけるスピラマイシンの使用は推奨されない。

3.1.3　代謝

スピラマイシンは酸性条件下で不安定であり、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ものと推測された。ヒトに経口投与したとき(15), (21)、及び動物の肝ミクロソームを用いた試験（[Module 2.6.4 の 5 項]参照）から、スピラマイシンの代謝は限定的であり、その消失に CYP はほとんど関与しないと考えられた（2.2.2項参照）。

健康男性被験者を対象とする代謝の評価は行われていない。ヒトにおけるスピラマイシンの *in vivo* 代謝は、ミカロースの加水分解によってネオスピラマイシンを生じるものであることが報告されている。スピラマイシンは一部脱グリコシル化されて、抗菌活性を有するネオスピラマイシンになると考えられる(15), (38)。

動物及びヒトにおいて、CYP の誘導及びスピラマイシンとの結合による CYP 阻害は認められなかった。このことから、CYP を介する薬物相互作用の可能性は低いと考えられる（2.2.2.4項参照）。

3.1.4 排泄

外国人健康男性被験者におけるスピラマイシンの全身血清クリアランスは腎クリアランスより大きく、1137.7±275.1 mL/min（平均値±SD）であった。スピラマイシンの腎クリアランスは比較的低く（144.25±47 mL/min）、腎外クリアランスが高かった（887.75±96.30 mL/min）。スピラマイシンは、一部が尿中に排泄され、より多くの量が胆汁中に排泄される（[Module 5.3.5.3-1]参照）。

患者にスピラマイシン 2 g を 3 日間経口投与すると、高濃度（最高 60 µg/mL）のスピラマイシンを速やかに胆汁中に認めた(39)。このことは、スピラマイシンの消失に肝が重要な役割を果たしていることを示唆している。このため、スピラマイシンは主として胆汁を介して排泄されると考えられる。

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最終相の $t_{1/2}$（$t_{1/2z}$）の平均値はそれぞれ 9.23 及び 9.25 時間であった（表 12）。外国人健康男性被験者に静脈内投与したスピラマイシンの $t_{1/2}$ は平均 5.54 時間（SD: 0.61）であった。経口投与の場合、$t_{1/2}$ は約 5〜6 時間で、静脈内投与した場合の $t_{1/2}$ と同様であった（[Module 2.7.1 の表 2]参照）。

スピラマイシンの単回静脈内投与量の約 14%が、投与後 48 時間以内に尿中に排泄された（[Module 5.3.3.1-2]参照）。健康男性被験者にスピラマイシンを単回経口投与した場合、投与後 7 時間までに投与量の約 4%が尿中に排泄された(21)。

6 名の健康被験者にスピラマイシン 1 g を 1 日 2 回 5 日間経口投与し、血清中及び糞中のスピラマイシン濃度を測定した(40)。投与 5 日目の血清中スピラマイシン濃度 1.6 µg/mL（投与 3 時間後）に対し、糞中スピラマイシン濃度は 689.0 µg/g と高かった。

3.1.5 定常状態

外国人健康男性被験者におけるスピラマイシン反復静脈内投与の 2 日間後（8 時間ごとに 1.5 MIU を投与）に、血清中濃度は定常状態に達した（2.3.3項参照）。反復投与により、僅かであるが統計的に有意なスピラマイシンの累積が認められた。定常状態での血清中 C_{max} 及び C_{min} はそれぞれ約 3 及び約 0.50 µg/mL であった。

前立腺切除術を受ける患者にスピラマイシン 1 g を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したところ、組織中濃度は定常状態に達した（3.1.2項参照）。

表 10に、1.5 MIU を静脈内投与した外国人健康男性被験者におけるスピラマイシンの V_{ss} などの PK パラメータを示す（IBP/BIODYN-AN.BIOL No. 662 試験［2.3.2項］及び(27)）。

表 10 - 外国人健康男性被験者におけるスピラマイシンの薬物動態パラメータ

パラメータ	スピラマイシン投与量
	1.5 MIU 静脈内投与
V_{SS}（L）	
平均値（SD）	383.2 (69.9)
範囲	268 – 516
CL_R（L/時間）	
平均値（SD）	8.66 (2.82)
範囲	4.80 – 14.9
CL_{NR}（L/時間）	
平均値（SD）	53.3 (5.78)
範囲	43.0 – 59.6
UE（%用量）	
平均値（SD）	13.9 (3.75)
範囲	7.60 - 20.0

V_{SS}：定常状態の分布容積、CL_R：腎クリアランス、CL_{NR}：腎外クリアランス、UE：尿中排泄量

3.1.6 用量比例性

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、AUCは6 MIUまで用量比例性を示し、血清中 C_{max} は 4.5 MIU まで用量比例的に上昇した（[Module 2.7.1 の 2.2.1 項及び表 2]参照）。

3.1.7 薬物動態の変動要因

3.1.7.1 内因性要因

3.1.7.1.1 人種

TDU14412 試験で、日本人及び白人健康女性被験者に臨床推奨 1 回用量であるスピラマイシン 3 MIU を単回経口投与したときの平均血漿中スピラマイシン濃度プロファイル（線形及び片対数目盛）を図 2 及び図 3に示す。

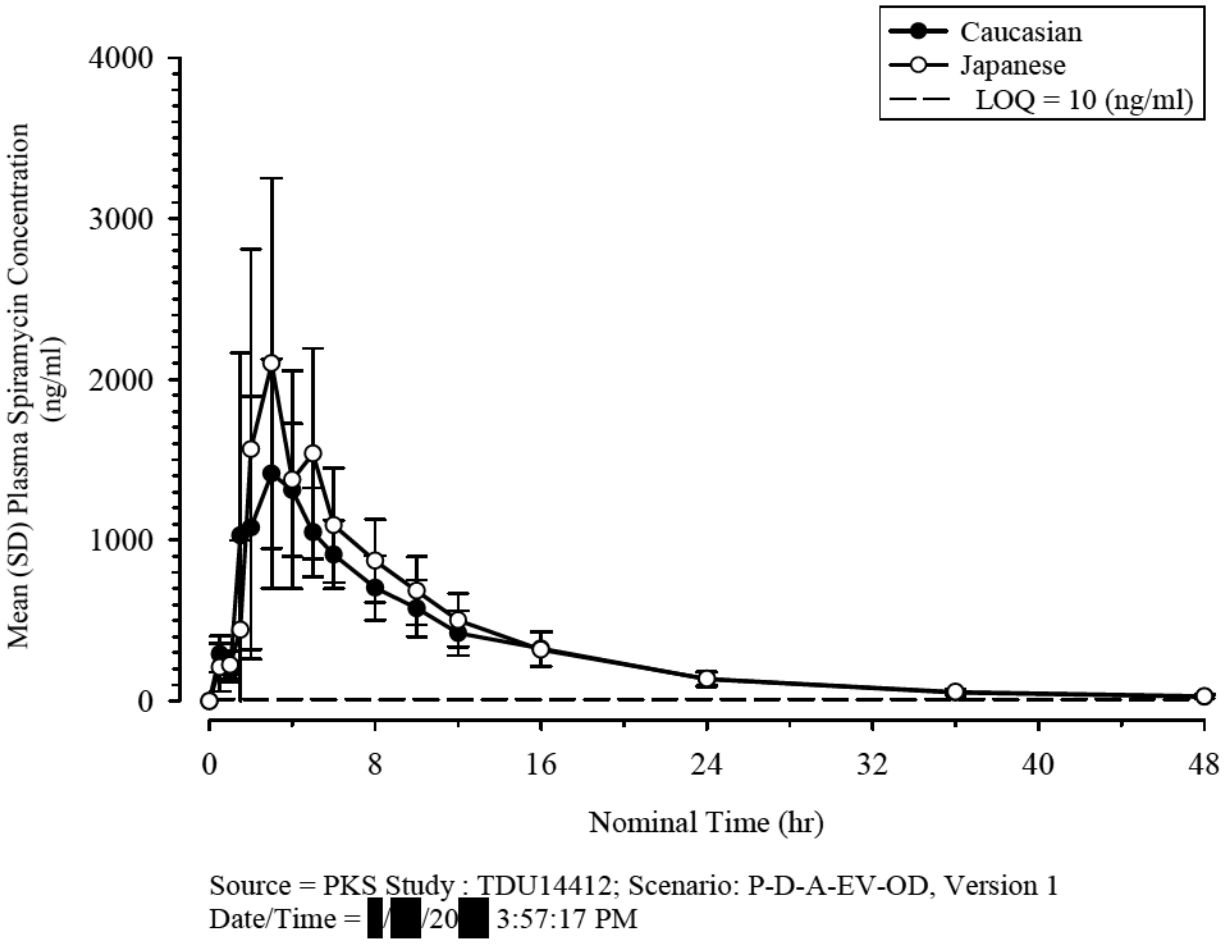
日本人健康女性被験者のスピラマイシン曝露量の平均値は白人健康女性被験者より僅かに高かったが、白人の個々の曝露量は日本人でみられた曝露量の範囲内であった（図 4及び図 5）。C_{max} 及び各

種 AUC の変動（CV%）は中程度で、C_{max} 及び AUC_{last} の CV%はそれぞれ日本人で 35.8%及び 30.4%、白人で 27.1%及び 26.3%であった（表 2）。

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（表 3）。予想されたとおりネオスピラマイシン濃度は両群でスピラマイシン濃度と比較して極めて低かった（すなわち、スピラマイシンが C_{max} で 9～15 倍及び AUC_{last} で 14～27 倍高かった）。したがって、日本人健康女性被験者でネオスピラマイシン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。

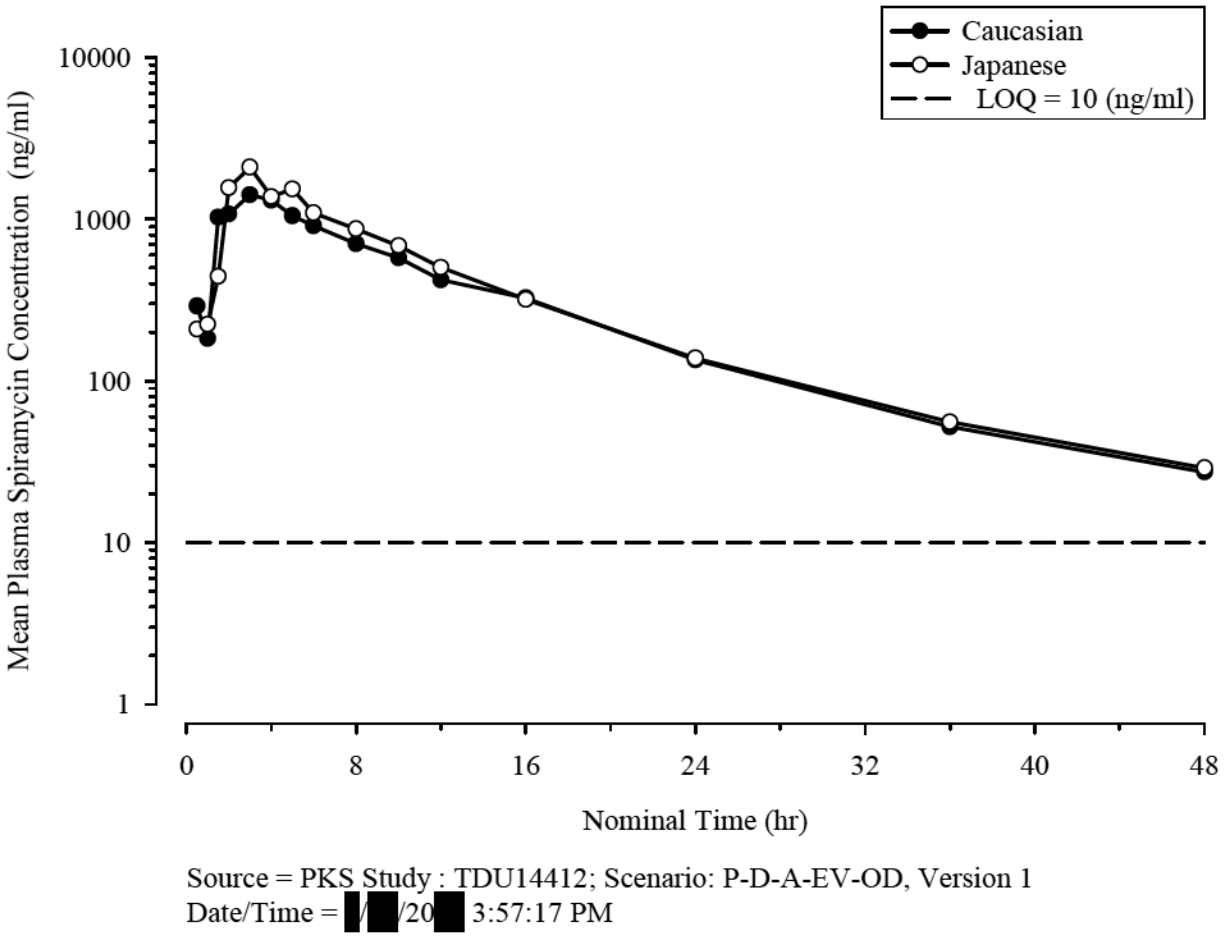
本試験の結果から、日本人と白人の間でスピラマイシンの PK プロファイルには臨床的に意味のある差はないことが示唆された。

図 2 - 日本人及び白人健康女性被験者における血漿中スピラマイシン濃度の平均値（±SD）
- 線形目盛（TDU14412 試験）



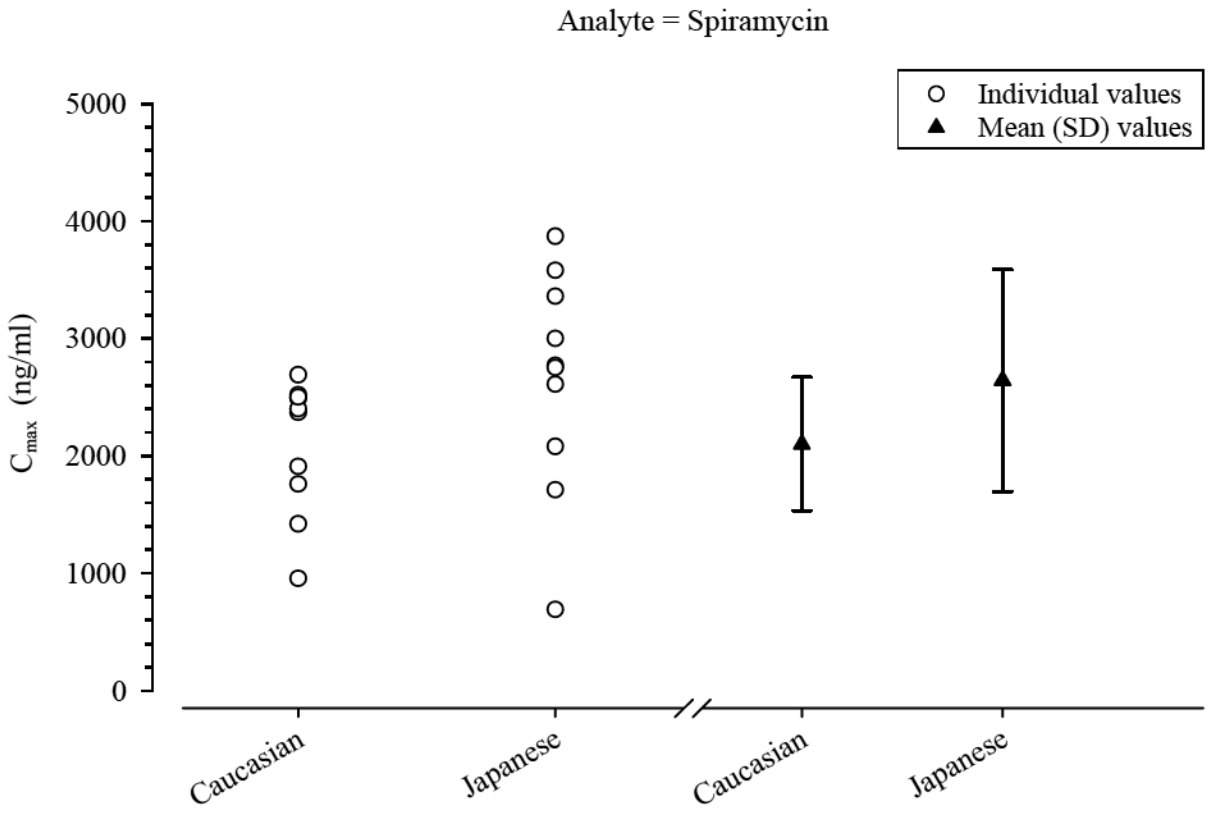
Source: TDU14412 CSR Figure 2

図 3 - 日本人及び白人健康女性被験者における血漿中スピラマイシン濃度の平均値
-片対数目盛（TDU14412 試験）



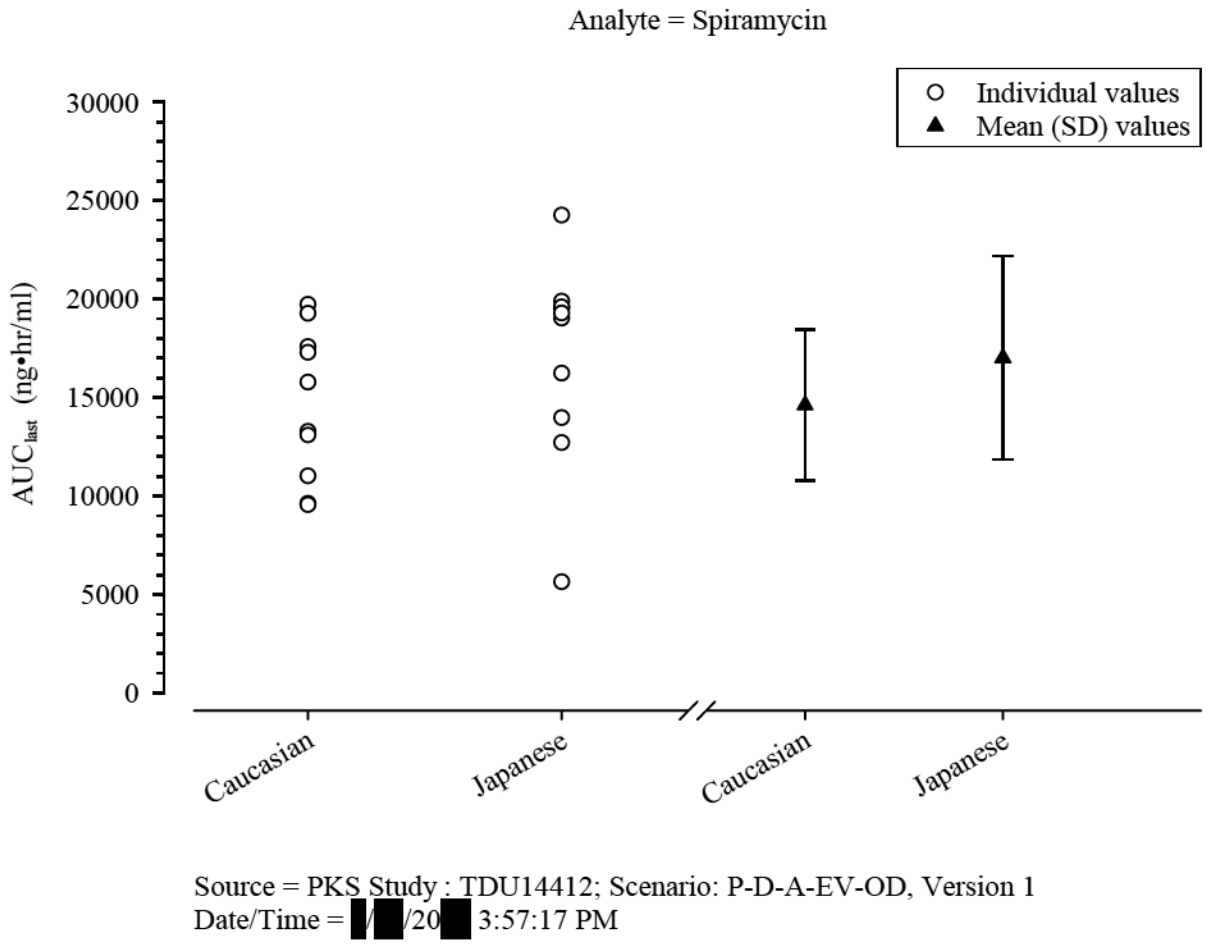
Source: TDU14412 CSR Figure 3

図 4 - 日本人及び白人健康女性被験者における最高血漿中スピラマイシン濃度の個体値及び平均値（±SD）
（TDU14412 試験）



Source: TDU14412 CSR Figure 6

図 5 - 日本人及び白人健康女性被験者における血漿中スピラマイシン濃度-時間曲線下面積の個体値及び平均値（±SD）（TDU14412 試験）



Source: TDU14412 CSR Figure 8

3.1.7.1.2 年齢

外国人健康若年被験者と外国人健康高齢被験者において、単回投与時と反復投与後のスピラマイシンの静脈内投与による血清中 C_{max} を比較している（2.5.2.1項参照）。血清中 C_{max} 及び C_{min} は、高齢被験者が若年被験者より高かった。$t_{1/2}$ は高齢被験者が若年被験者より長かった（表 11）。

表 11 - 反復静脈内投与期間中（1.5 MIU を 1 日 3 回投与）の外国人健康若年被験者及び外国人健康高齢被験者におけるスピラマイシンの薬物動態パラメータ（平均値［SD］）

パラメータ	若年被験者 N = 10	高齢被験者 N = 10
C_{max}（μg/mL）		
初回投与	2.14 (0.32)	2.58 (0.82)
最終投与[a]	3.10 (0.70)	4.66 (0.79)
C_{min}（μg/mL）		
初回投与[a]	0.18 (0.05)	0.57 (0.12)
最終投与[a]	0.37 (0.12)	1.66 (0.47)
CL（L/分）		
初回投与[a]	1.42 (0.31)	0.53 (0.14)
最終投与[a]	1.18 (0.30)	0.44 (0.10)
$t_{1/2\beta}$（時間）		
初回投与[a]	4.3 (0.7)	9.8 (3.2)
最終投与	6.2 (1.3)	13.5 (8.7)

a $P < 0.01$
CL：クリアランス

3.1.7.1.3 腎機能障害及び肝機能障害

腎機能障害患者又は肝機能障害患者におけるスピラマイシンの PK データはこれまでに報告されていない。スピラマイシンは主に胆汁を介して排泄されるため、腎機能障害の影響をほぼ受けないと考えられる（3.1.4項参照）。

3.1.7.1.4 妊娠

妊娠中の母体では循環血液量が増加するなどの生理的変化が起こることはよく知られており(41)、妊娠中の患者の血中スピラマイシン濃度が健康女性被験者と比較して著しく増加するとは考えにくい。また、ヒトではスピラマイシンは主に胆汁中に排泄され（3.1.4項参照）、その排泄経路が妊娠により大きく影響を受けるとは考えにくい。

更に、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 PK 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]参照）。

したがって、妊娠によるスピラマイシンの PK への大きな影響はないと考えられる。

3.1.7.2　外因性要因

3.1.7.2.1　他剤のスピラマイシンへの影響

本申請では該当なし。

3.1.7.2.2　食事のスピラマイシンへの影響

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なかった。健康被験者を対象として絶食下及び標準的朝食と共にスピラマイシンを投与した試験で、絶食下で投与した健康被験者と標準的朝食と共にスピラマイシン を投与した健康被験者との間に、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$ 又は 0 から 8 時間までの血清中 AUC （$AUC_{0\text{-}8hr}$）に有意差は認められなかった（[Module 2.7.1 の 3.1 項]参照）。

3.1.7.2.3　スピラマイシンの他剤への影響

幾つかの臨床試験によって、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フェナゾン（アンチピリン）、臓器移植患者におけるシクロスポリンの PK に影響を及ぼさないことが示されている（2.6.2項参照）。

健康被験者及び患者において、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（2.6.2.5項参照）。

3.2　薬力学

本申請では該当なし。

3.3　薬物動態／薬力学の関係

本申請では該当なし。

4　特別な試験

本申請では該当なし。

参 考 文 献

文献の写しを Module 5.4 に添付する。

1. Labro MT. Pharmacology of spiramycin: a comparison with other macrolides. Drug Invest. 1993;6(Suppl 1):15-28.
2. 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.
3. 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－産科編2017. 東京: 日本産科婦人科学会; 2017. p. 345-9.
4. Rubinstein E, Keller N. Spiramycin renaissance. J Antimicrob Chemother. 1998;42:572-6.
5. 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.
6. Spiramycin. In: Drug Dosage in Renal Insufficiency. ed. Seyffart G. Springer-Science+Buisiness media, BV; 1992. p. 537.
7. 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.
8. von Rosenstiel NA, Adam D. Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. Drug Saf. 1995;13(2):105-22.
9. Marre F, de Sousa G, Orloff AM, Rahmani R. In vitro interaction between cyclosporin A and macrolide antibiotics. Br J Clin Pharmac. 1993;35:447-8.
10. 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.
11. Harf R, Panteix G, Desnottes JF, Diallo N, Leclercq M. Spiramycin uptake by alveolar macrophages. J Antimicrob Chemother. 1988;22(Suppl B):135-40.
12. 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. Scand J Infect Dis. 1978;10:135-42.
13. Garin JP, Pellerat J, Maillard, Woehrle R, Hezez. [Theoretical bases of the prevention by spiramycin of congenital toxoplasmosis in pregnant women]. Presse Med. 1968;76(48):2266. [Article in French] [Translated in Japanese]
14. Forestier F, Daffos F, Rainaut M, Desnottes JF, Gaschard JC. [Fetomaternal therapeutic follow-up of spiramycin during pregnancy]. Arch Fr Pediatr. 1987;44(7):539-44. [Article in French] [Translated in Japanese]

15. Gratzl R, Sodeck G, Platzer P, Jager W, Graf J, Pollak A, et al. Treatment of toxoplasmosis in pregnancy: concentrations of spiramycin and neospiramycin in maternal serum and amniotic fluid. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002;21:12-6.
16. Debruyne D, Jehan A, Bigot MC, Lechevalier B, Prevost JN, Moulin M. Spiramycin has no effect on serum theophylline in asthmatic patients. Eur J Clin Pharmacol. 1986;30(4):505-7.
17. Descotes J, Evreux JC. Drug interactions with spiramycin: lack of influence on antipyrine pharmacokinetics. Chemioterapia. 1987;6(2 Suppl):337-8.
18. Guillemain 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. Eur J Clin Pharmacol. 1989;36:97-8.
19. 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. Eur J Clin Pharmacol. 1988;35:331-2.
20. 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. Clin Neuropharmacol. 1992;15(3):229-35.
21. 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.
22. 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. J Chromatogr. 1985;344:275-83.
23. Descotes J. Chemical structure and safety of spiramycin. Drug Invest. 1993;6(Suppl 1):43-8.
24. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. Clin Pharmacokinet. 1992;23(2):106-31.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Kavi J, Webberley JM, Andrews JM, Wise R. A comparison of the pharmacokinetics and tissue penetration of spiramycin and erythromycin. J Antimicrob Chemother. 1988;22 Suppl B:105-10.
29. Macfarlane JA, Mitchell AA, Walsh JM, Robertson JJ. Spiramycin in the prevention of postoperative staphylococcal infection.Lancet. 1968;1(7532):1-4.

30. 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]
31. 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]. Lyon Méd. 1971;225:419-24. [Article in French] [Translated in Japanese]
32. Kernbaum S. [Spiramycin ; therapeutic value in humans]. Sem Hôp 1982;58(5):289-97. [Article in French] [Translated in Japanese]
33. 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.
34. Labro MT. Interference of antibacterial agents with phagocyte functions: immunomodulation or "immuno-fairy tales"? Clin Microbiol Rev. 2000;13(4):615-50.
35. 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.
36. 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.
37. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Spiramycin. In: Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. 9th Ed.: Wolters Kluwer Health; 2011. p.1347-8.
38. Omura S, Sano H, Sunazuka T. Structure activity relationships of spiramycins. J Antimicrob Chemother. 1985;16(Suppl A): 1-11.
39. Levrat M, Brette R, Truchot R. [The biliary elimination of antibiotics]. Rev Int Hepatol. 1964;14:137-69. [Article in French] [Translated in Japanese]
40. Andremont A, Trancrèdea C, Desnottes JF. Effect of oral spiramycin on the faecal and oral bacteria in human volunteers. J Antimicrob Chemother. 1991;27(3):355-60.
41. Dawes M, Chowienczyk PJ. Pharmacokinetics in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2001;15(6):819-26.

5　付録

表 12 - 日本人及び白人健康女性被験者における薬物動態試験の要約（TDU14412 試験）

試験番号（実施国）	試験の目的	試験のデザイン 薬物濃度測定法	被験者数（男／女） 被験者の種別 年齢（平均） （範囲）	投与方法（用量、剤型、投与経路） [ロット番号]	対象（N）	PK パラメータ 平均値（SD） （幾何平均）[CV%]				中央値 （最小、最大）	試験報告書添付場所
						C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng.hr/mL)	AUC (ng.hr/mL)	$t_{1/2z}$ (hr)	t_{max} (hr)	
TDU14412 （日本）	日本人及び白人健康成人女性を対象に、スピラマイシンを単回経口投与したときの忍容性及び安全性、PK の検討	単施設、非盲検、非ランダム化、単回投与、並行群間試験 LC-MS/MS 法	20 (0/20) 健康被験者 26.8 (20-37)	3 MIU、スピラマイシン 1.5 MIU フィルムコーティング錠、経口投与 [batch C1051648]	日本人（N = 10）	2640 ± 946 (2420) [35.8]	17000 ± 5170 (16000) [30.4]	17400 ± 5220 (16400) [30.0]	9.23 ± 1.80 (9.08) [19.5]	3.00 (2.00 - 5.00)	[Module 5.3.3.1-1]
					白人（N = 10）	2100 ± 570 (2010) [27.1]	14600 ± 3840 (14100) [26.3]	15000 ± 3950 (14500) [26.4]	9.25 ± 1.11 (9.19) [12.0]	2.00 (1.50 - 4.00)	

表 13 - 外国人健康男性被験者における薬物動態試験の要約（IBP/BIODYN-AN.BIOL No. 662 試験）

試験番号（実施国）	試験の目的	試験のデザイン 薬物濃度測定法	被験者数（男／女） 被験者の種別 年齢（平均）（範囲）	投与方法（用量、剤型、投与経路） [ロット番号]	PK パラメータ 平均値 (SD)			試験報告書添付場所
					C_{max} (µg/mL)	AUC (µg.hr/mL)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	
					Day 1	Day 1	Day 1	
IBP/BIODYN-AN.BIOL No. 662 （フランス）	1.5 MIU を静脈内投与したときのスピラマイシンの忍容性の評価、スピラマイシンの PK の検討、及び至適抗菌活性に相当する濃度を得るための投与頻度の検討	単施設、非盲検、単回投与試験 微生物学的分析法	12 (12/0) 健康被験者 23 (15-32)	1.5 MIU、スピラマイシン注射用液、静脈内投与（1 時間） [batch 101]	2.50 (0.48)[a]	7.92 (1.32)	5.16 (1.27)	[Module 5.3.3.1-2]

a 1 時間の静脈内投与終了時の値

表 14 - 外国人健康男性被験者における薬物動態試験の要約（IBP/BIODYN-AN.BIOL No. 694 試験）

試験番号（実施国）	試験の目的	試験のデザイン 薬物濃度測定法	被験者数（男／女） 被験者の種別 年齢（平均）（範囲）	投与方法（用量、剤型、投与経路） [ロット番号]	PK パラメータ						試験報告書添付場所
					平均値 (SD)						
					C_{max} (µg/mL)		AUC (µg.hr/mL)		$t_{1/2}$ (hr)		
					Day 1	Day 6	Day 1	Day 6	Day 1	Day 6	
IBP/BIODYN-AN.BIOL No. 694 （フランス）	用量 1.5 MIU を 8 時間ごとに反復静脈内投与したときのスピラマイシンの忍容性の評価、定常状態達成の確認、実測血清薬物濃度レベルとスピラマイシンの初回投与の動態データを用いて構築した PK モデルから得られたシミュレーションとの一貫性の確認	単施設、非盲検、反復投与試験 微生物学的分析法	10 (10/0) 健康被験者 24 (20-25)	1.5 MIU、スピラマイシン注射用液、静脈内投与（1 時間） [batch 101]	2.14 (0.32)	3.10 (0.70)	6.190 (1.186)	7.332 (1.51)[a]	4.51 (0.61)	6.25 (1.32)	[Module 5.3.3.1-3]

a AUC_{0-8h}

表 15 - 内因性要因の影響を検討した試験の要約（外国人健康高齢被験者における薬物動態の要約）

試験番号（実施国）	試験の目的	試験のデザイン 薬物濃度測定法	被験者数（男／女） 被験者の種別 年齢（平均） （範囲）	投与方法（用量、剤型、投与経路） [ロット番号]	PK パラメータ 平均値 (SD)						試験報告書添付場所
					C_{max} (µg/mL)		AUC (µg.hr/mL)		$t_{1/2\beta}$ (hr)		
					Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	
Expert report on pharmacokinetics 1988, summary table No. 4 （不明）	高リスク集団（高齢被験者）の PK	不明 微生物学的分析法	10 (5/5) 健康被験者 77.6 (73-85)	1.5 MIU、凍結乾燥スピラマイシン-アジピン酸塩、静脈内投与（1 時間） [不明]	2.58 (0.82)	4.66 (0.79)	16.7 (4.2)	19.20 (3.59) [a]	9.8 (3.2)	13.5 (8.7)	[Module 5.3.5.3-1]

a $AUC_{0\text{-}8h}$

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－臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

Total number of pages: 45

(electronic 1.0)

目　　次

2.7.3 臨床的有効性 1

表　目　次 7

図　目　次 8

略号と用語の定義 9

1　背景及び概観 10

1.1　緒言 10

1.2　規制当局との対面助言等の経緯 10

1.3　試験の方法 10

1.4　公表文献の検索 10

2　個々の試験結果の要約 12

2.1　Singh 2016（参考資料） 13

2.1.1　標題 13

2.1.2　要約 13

2.2　Kamal 2015（参考資料） 14

2.2.1　標題 14

2.2.2　要約 14

2.3　Valentini 2015（参考資料） 14

2.3.1　標題 14

2.3.2　目的 15

2.3.3　試験デザイン 15

2.3.4　結果 15

2.3.5　結論 15

2.4　Rodrigues 2014（参考資料） 15

2.4.1 標題 15
2.4.2 背景 15
2.4.3 方法 15
2.4.4 結果 16
2.4.5 結論 16
2.5 Avelino 2014（参考資料） 16
2.5.1 標題 16
2.5.2 背景 16
2.5.3 方法 16
2.5.4 結果 16
2.5.5 結論 17
2.6 Fricker-Hidalgo 2013（参考資料） 17
2.6.1 標題 17
2.6.2 要約 17
2.7 Uysal 2013（参考資料） 18
2.7.1 標題 18
2.7.2 背景 18
2.7.3 目的 18
2.7.4 検体及び方法 18
2.7.5 結果 18
2.7.6 結論 18
2.8 Hotop 2012（参考資料） 18
2.8.1 標題 18
2.8.2 背景 18
2.8.3 方法 19
2.8.4 結果 19
2.8.5 結論 19
2.9 Serranti 2011（参考資料） 19
2.9.1 標題 19
2.9.2 目的 19

2.9.3 結果 19
2.9.4 結論 20
2.10 Berrébi 2010（参考資料） 20
2.10.1 標題 20
2.10.2 目的 20
2.10.3 試験デザイン 20
2.10.4 結果 20
2.10.5 結論 20
2.11 Cortina-Borja 2010（参考資料） 20
2.11.1 標題 20
2.11.2 背景 20
2.11.3 方法及び成績 21
2.11.4 結論 21
2.12 Valentini 2009（参考資料） 21
2.12.1 標題 21
2.12.2 要約 21
2.13 Habib 2008（参考資料） 22
2.13.1 標題 22
2.13.2 要約 22
2.14 Giannoulis 2008（参考資料） 22
2.14.1 標題 22
2.14.2 要約 22
2.15 Galanakis 2007（参考資料） 23
2.15.1 標題 23
2.15.2 目的 23
2.15.3 試験デザイン 23
2.15.4 結果 23
2.15.5 結論 23
2.16 SYROCOT 2007（参考資料） 23

2.16.1 標題 23
2.16.2 背景 23
2.16.3 方法 24
2.16.4 成績 24
2.16.5 解釈 24
2.17 Gras 2005（参考資料） 24
2.17.1 標題 24
2.17.2 目的 24
2.17.3 方法 24
2.17.4 結果 25
2.17.5 結論 25
2.18 Gilbert 2003（参考資料） 25
2.18.1 標題 25
2.18.2 目的 25
2.18.3 デザイン 25
2.18.4 実施施設 25
2.18.5 対象集団 25
2.18.6 方法 25
2.18.7 主要評価項目 26
2.18.8 結果 26
2.18.9 結論 26
2.19 Gilbert 2001（参考資料） 26
2.19.1 標題 26
2.19.2 背景 26
2.19.3 方法 26
2.19.4 結果 27
2.19.5 結論 27
2.20 Wallon 1999（参考資料） 27
2.20.1 標題 27
2.20.2 目的 27

2.20.3 デザイン 27
2.20.4 被験者 27
2.20.5 主要評価項目 27
2.20.6 結果 27
2.20.7 結論 28
2.21 Foulon 1999（参考資料） 28
2.21.1 標題 28
2.21.2 目的 28
2.21.3 試験デザイン 28
2.21.4 結果 28
2.21.5 結論 28
2.22 米国の例外的使用プログラム 29
3 全試験を通しての結果の比較と解析 30
3.1 試験対象集団 30
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 30
3.2.1 スピラマイシン使用に関する文献レビュー 30
3.3 部分集団における結果の比較 34
3.3.1 人口統計学的及び基準値特性 34
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 35
5 効果の持続、耐薬性 36
参 考 文 献 37
6 付録 40
6.1 スピラマイシンに関連する公表文献の一覧（2005 年～2017 年） 40
6.1.1 スピラマイシンの投与方法が記載された文献 40
6.1.2 スピラマイシンの投与方法が記載されていない文献 41
6.1.3 その他の文献 42

表　目　次

表 1 -有効性に関する文献 12

図　目　次

該当なし。

略号と用語の定義

Abbreviations	English	日本語
BCI	Bayesian credible interval	ベイズ確信区間
BOH	bad obstetric history	産科での予後不良
CI	confidence interval	信頼区間
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EMSCOT	European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis	-
GASC	gestational age at maternal seroconversion	母体のセロコンバージョン時の妊娠期間
HC	Clinical Hospital	-
IgA	immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
JSOG	Japan Society of Obstetrics and Gynecology	公益社団法人日本産婦人科学会
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	-
OR	odds ratio	オッズ比
PAMF-TSL	Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory	-
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
Pyr/Sul	pyrimethamine/sulfonamide	ピリメタミン／スルホンアミド
SNSD	serious neurological sequelae or death	重篤な神経学的後遺症又は死亡
Sp/C	spiramycin/cotrimoxazole	スピラマイシン／cotrimoxazole
Spy	spiramycin alone	スピラマイシン単剤
SYROCOT	Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis	-
UFG	Federal University of Goiás	-

1 背景及び概観

1.1 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。

1.2 規制当局との対面助言等の経緯

2015 年 9 月 15 日に医薬品医療機器総合機構（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（治験薬概要書に記載した臨床報告 13 報及び公表文献のうちスピラマイシンの投与方法が記載された文献[Module 2.5 表 1]）において、日本人及び白人健康女性被験者における薬物動態に大きな差異が認められないことを前提として、本剤の本適応症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を構築できる可能性はあると考える。
- その他：
  現在の申請予定効能・効果は、公益社団法人日本産 科婦人科 学会（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 考えるため、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。

1.3 試験の方法

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。TDU14412 試験では日本人及び白人健康女性被験者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、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。

1.4 公表文献の検索

海外における使用状況の調査であることから、海外のデータベース PubMed を用いた。調査期間としては欧州各国でのガイドラインが制定された 2005 年から 2017 年までとした。

検索は 2017 年 1 月 26 日に実施し、検索語として以下を用いた。

- spiramycin & pregnancy：("spiramycin"[MeSH Terms] OR "spiramycin"[All Fields]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields]) AND ("2005/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT])
- spiramycin & Toxoplasma：("spiramycin"[MeSH Terms] OR "spiramycin"[All Fields]) AND ("toxoplasma"[MeSH Terms] OR "toxoplasma"[All Fields]) AND ("2005/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT])
- spiramycin & vertical transmission：("spiramycin"[MeSH Terms] OR "spiramycin"[All Fields]) AND ("infectious disease transmission, vertical"[MeSH Terms] OR ("infectious"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "transmission"[All Fields] AND "vertical"[All Fields]) OR "vertical infectious disease transmission"[All Fields] OR ("vertical"[All Fields] AND "transmission"[All Fields]) OR "vertical transmission"[All Fields]) AND ("2005/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT])

キーワード「spiramycin & pregnancy」、「spiramycin & Toxoplasma」及び「spiramycin & vertical transmission」で検索された文献は、それぞれ 54 報、56 報及び 22 報あり、重複を除き合計で 70 報あった（6.1項）。このうち非臨床試験及び測定法に関連する文献等 43 報（6.1.3項）を除いた臨床に関する文献 27 報から、スピラマイシンの投与方法が記載された文献群 A：14 報（6.1.1項）とスピラマイシンの投与方法が記載されていない文献群 B：13 報（6.1.2項）に分けて調査した。文献群 A の内容を治験薬概要書に記載した臨床報告と併せて2項にまとめた。また、文献群 B には、カナダのガイドラインが含まれている。

2 個々の試験結果の要約

表 1 -有効性に関する文献

文献略名	第五部参考文献
Singh 2016(1)	Singh S. Congenital toxoplasmosis: Clinical features, outcomes, treatment, and prevention. Trop Parasitol. 2016 Jul-Dec;6(2):113-122.
Kamal 2015(2)	Kamal AM, Ahmed AK, Abdellatif MZ, Tawfik M, Hassan EE. Seropositivity of Toxoplasmosis in Pregnant Women by ELISA at Minia University Hospital, Egypt. Korean J Parasitol. 2015 Oct;53(5):605-10.
Valentini 2015(3)	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.
Rodrigues 2014(4)	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.
Avelino 2014(5)	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.
Fricker-Hidalgo 2013(6)	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. J Clin Microbiol. 2013 Jul;51(7):2103-11.
Uysal 2013(7)	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.
Hotop 2012(8)	Hotop A, Hlobil H, Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2012 Jun;54(11):1545-52.
Serranti 2011(9)	Serranti D, Buonsenso D, Valentini P. Congenital toxoplasmosis treatment. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011 Feb;15(2):193-8.
Berrébi 2010(10)	Berrébi A, Assouline C, Bessières MH, Lathière M, Cassaing S, Minville V, et al. Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis. Am J Obstet Gynecol. 2010 Dec;203(6):552.e1-6.
Cortina-Borja 2010(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. PLoS Med. 2010 Oct 12;7(10).
Valentini 2009(12)	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.
Habib 2008(13)	Habib FA. Post-treatment assessment of acute Toxoplasma infection during pregnancy. J Obstet Gynaecol. 2008 Aug;28(6):593-5.
Giannoulis 2008(14)	Giannoulis C, Zournatzi B, Giomisi A, Diza E, Tzafettas I. Toxoplasmosis during pregnancy: a case report and review of the literature. Hippokratia. 2008 Jul;12(3):139-43.

文献略名	第五部参考文献
Galanakis 2007(15)	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. Fetal Diagn Ther. 2007;22(6):444-8.
SYROCOT 2007(16)	SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaut 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.
Gras 2005(17)	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. Acta Paediatr. 2005 Dec;94(12):1721-31.
Gilbert 2003(18)	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 Toxoplasma gondii. BJOG. 2003 Feb;110(2):112-20.
Gilbert 2001(19)	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.
Wallon 1999(20)	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.
Foulon 1999(21)	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.

2.1 Singh 2016（参考資料）

2.1.1 標題

先天性トキソプラズマ症：臨床像、転帰、治療、及び予防(1)

2.1.2 要約

トキソプラズマ症はコクシジウム寄生虫であるトキソプラズマ原虫により発症する。本寄生虫はヒト及び温血動物の両方で高頻度にみられる。ネコ科動物が固有宿主であり、これらの動物は便中に感染性オーシストを排出する。ヒトは固有宿主ではないが、ネコの便で汚染された水又は食物を消費することにより感染する。まれに、感染した血液の輸血、感染した臓器の移植、又は感染した母体から胎児へ胎盤を介しても感染は起こる。経胎盤感染は、感染した時の胎児の在胎期間により、様々な程度の臨床症状を伴う先天性感染の原因となりうる。先天性トキソプラズマ症が疑われ、臨床検査が実施されるまで診断を確立することは困難である。75%を超える症例で、臨床症状及び所見が非常に軽度又は確認できないため、急性感染は見逃されている。インドでは、有病率 22.4%（8.8～37.3%）、全体的な免疫グロブリン M（IgM）陽性は 1.43%と報告されている。インドでは約 56,737～176,882 名

／年の先天性トキソプラズマ症のリスクの可能性がある児が生まれていると推定される。先天性トキソプラズマ症の診断は最も一般的に用いられている血清学的手法により行うことができる。他の方法としては培養及び分子法による寄生虫単離がある。トキソプラズマ症は治療が可能であり、経胎盤伝播は胎盤に高濃度に分布するスピラマイシンで予防することができる。しかし、感染により胎児が損傷した場合又は寄生虫が胎盤を通過した場合、スピラマイシンは損傷を回復させることはできない。予防が最良の対策である。

2.2 Kamal 2015（参考資料）

2.2.1 標題

エジプト Minia University Hospital における妊婦のトキソプラズマ症の ELISA による血清反応陽性(2)

2.2.2 要約

トキソプラズマ症は産科での予後不良（BOH）の重要な危険因子であり、先天性感染の重要な原因の 1 つであると考えられている。本試験はエジプト Minia の Minia Maternity and Pediatric University Hospital の高リスク妊娠及び低リスク出生前管理クリニックの来院者を対象としてトキソプラズマ原虫感染の血清反応陽性及び関連する危険因子を評価することを目的とした。試験は 2013 年 4 月から 2014 年 4 月までに 2 期で実施し、第 1 期は症例対照研究、第 2 期は介入を行う追跡調査であった。高リスク妊婦 120 名及び正常妊婦 120 名が臨床検査､抗トキソプラズマ IgM 及び免疫グロブリン G（IgG）抗体の酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）による血清スクリーニング、及び質問票の対象となった。血清反応陽性例はスピラマイシン治療の対象とした。結果から、トキソプラズマ症の血清学的有病率は高リスク妊娠群で 50.8%であり、正常妊娠群の有病率と有意な差が示された（P<0.05）。BOH を有する出生前女性を対象とした解析では、流早産のうち血清反応陽性が最もよくみられたのは流産であることが示された（56.5%）。トキソプラズマ原虫の血清反応陽性例は 21～30 歳群で高率にみられた。分娩後の有害な転帰は正常妊娠群の 20%、高リスク妊娠群の 80.3%にみられた。血清反応陽性と農村地域での生活、低い社会経済レベル、及び加熱が不十分な食肉の消費の間に統計学的に有意な関連がみられた（P<0.05）。抗トキソプラズマ抗体の血清スクリーニングは特に高リスク妊婦ではルーチン検査とすべきである。

2.3 Valentini 2015（参考資料）

2.3.1 標題

妊娠中のトキソプラズマ症の治療のためのスピラマイシン／cotrimoxazole、ピリメタミン／スルホンアミド及びスピラマイシン単剤の比較(3)

2.3.2 目的

妊娠中のトキソプラズマ症感染の母児伝播に対するスピラマイシン／cotrimoxazole（Sp/C）とピリメタミン／スルホンアミド（Pyr/Sul）及びスピラマイシン単剤（Spy）の有効性を比較する。

2.3.3 試験デザイン

1992～2011 年に実施したトキソプラズマ症が疑われる妊婦を対象とした後ろ向き試験である。

2.3.4 結果

合計で母体 120 名及びその新生児 123 名を含めた。母体の出生前治療は Spy 43 名（35%）、Sp/C 70 名（56.9%）、Pyr/Sul 10 名（8.1%）であった。トキソプラズマ症伝播の減少傾向は、Sp/C を Pyr/Sul と、特に Spy 単剤と比較した場合（P=0.014）にみられた。特に Spy は Sp/C と比較した場合に先天性感染のリスクを増加させた（オッズ比［OR］：4.368；95%信頼区間［CI］：1.253～15.219）が、Sp/C を Pyr/Sul と比較した場合には有意な減少はみられなかった（OR：1.83；95%CI：0.184～18.274）。

2.3.5 結論

Sp/C による治療は Pyr/Sul 及び Spy と比較し、トキソプラズマ原虫の母児伝播の減少に効果を示し、特に Spy と比較して有意であった。ランダム化比較試験が必要と考えられる。

2.4 Rodrigues 2014（参考資料）

2.4.1 標題

妊娠中のスピラマイシンによる母体治療後の先天性トキソプラズマ症の診断に使用される臨床検査方法の評価(4)

2.4.2 背景

先天性トキソプラズマ症の診断に使用される種々の臨床検査方法は感度及び特異度が異なっている。母体治療が胎児感染のリスクを減少させることを示す科学的根拠はない。本試験の目的は妊娠中のスピラマイシンによる母体治療後の先天性トキソプラズマ症の確認方法を評価すること、及び新生児の本疾患の臨床症状に対する本治療の効果を評価することとした。

2.4.3 方法

本試験は、先天性感染が起こるリスクのある新生児の急性トキソプラズマ症を対象とした地域社会に基礎を置いた、横断的試験である。参加した新生児は the Federal University of Goiás（UFG）の Clinical Hospital（HC）Maternity Ward で出生した。適格な参加者を以下の 2 群に分けた：第 1 群は妊娠中にスピラマイシンで治療した母体から出生した新生児 44 名からなり、第 2 群はトキソプラズマ症の診断が実施されなかったため妊娠中にスピラマイシンで治療しなかった母体から出生した新生児 24 名からなる。末梢血中トキソプラズマ原虫デオキシリボ核酸（DNA）のためのポリメラーゼ連鎖反応（PCR）

並びに特異的抗トキソプラズマ原虫の IgM 及び免疫グロブリン A（IgA）のための血清学的検査の感度及び特異度、並びにこれらのパラメータに対する母体スピラマイシン治療の効果を、検査結果と本疾患の臨床症状との関連により検討した。

2.4.4 結果

先天性トキソプラズマ症のためのマーカー（PCR により検出されたトキソプラズマ原虫 DNA、並びに抗トキソプラズマ原虫特異的 IgM 及び IgA の存在）の感度は第 2 群（31.6、68.4、36.8%）の方が第 1 群（3.7、25.9、11.1%）より高かった。PCR は低感度であったが、第 2 群の結果から新生児の先天性トキソプラズマ症の診断のための新しい方法を開発する重要性が示された。第 1 群では感染した新生児の 70.4%が無症候性であり、第 2 群では 68.4%が先天性トキソプラズマ症の臨床症状を示した。

2.4.5 結論

第 1 群で臨床症状がない児の割合が高いことから（70.4%）スピラマイシンによる母体治療が胎児感染を遅らせ、新生児の本疾患の臨床後遺症を減少させることが示唆される。使用した検査の感度が低いため、先天性伝播の疑いがある場合は、新生児の先天性トキソプラズマ症を確認又は否定するために複数の血清学的及び寄生虫学的検査が必要である。

2.5 Avelino 2014（参考資料）

2.5.1 標題

先天性トキソプラズマ症及び州の妊婦管理プログラム(5)

2.5.2 背景

管理プログラムは妊婦のトキソプラズマ症の発生率が高い地域での垂直伝播及び先天性感染の重症度を減少させることを目的として実施されてきた。トキソプラズマ症のセロコンバージョンをモニタリングしないことによるスピラマイシンでの妊婦の治療が患者の予後に影響するかどうかを評価することを目的とした。

2.5.3 方法

2003 年 10 月～2011 年 10 月にブラジルの Goiânia で先天性トキソプラズマ症のリスクを有する新生児 246 名を対象として前向きコホート試験を実施した。スピラマイシンによる母体治療の有効性を解析した。

2.5.4 結果

新生児の合計 40.7%（66/162 名）で重篤な感染がみられた。妊娠中の再燃と関連した垂直伝播は新生児の 5.6%（9/162 名）でみられ、1 名は重度の感染（全身性）を示した。特異的免疫グロブリン（胎

児 IgM 及び新生児 IgA）の存在により予後が最も悪くなることが示唆された。妊婦のスピラマイシンによる治療は垂直伝播を減少させた。感染した妊婦に適切な治療を実施しなかった場合、新生児の重度の感染のリスクは有意に増加した。胎児 IgM は胎児の 48.0%（12/25 名）で眼障害と関連しており、新生児の特異的 IgA は疾患の神経眼科学的及び全身症状と関連していた。血清反応陰性の妊婦をモニタリングせず、急性トキソプラズマ症が分娩後に特定された場合、重度の先天性感染のリスクは高くなった。

2.5.5 結論

妊婦のスピラマイシンによる治療は胎児への感染の伝播の可能性を減少させる。しかし、適切な治療をしない場合、先天性感染の神経及び視覚の症状発現がみられる。まず予防対策を出生前の全ての妊婦を対象に拡大し、次に血清反応陰性の妊婦にはセロコンバージョンの確認を通して地域環境における先天性感染の重症度軽減のための予防策を導入すべきである。

2.6 Fricker-Hidalgo 2013（参考資料）

2.6.1 標題

妊婦の免疫グロブリン M 陰性又は一時的陽性を伴うトキソプラズマのセロコンバージョン : フランスの多施設共同後ろ向き試験(6)

2.6.2 要約

古典的に、トキソプラズマ感染は高濃度の特異的 IgM 抗体及び 1～3 週間後の特異的 IgG 濃度の上昇と関連している。IgM 検出がないか一時的に IgM 濃度がみられる非定型的 IgG セロコンバージョンは、血清反応陰性の妊婦の血清学的追跡調査中にみられ、結果の解釈は困難である。これらのセロコンバージョンの非定型例の頻度及び特性を評価するため、French National Reference Center for Toxoplasmosis 内で調査を実施し、特定されたネットワークに所属している 12 検査施設から 26 名のデータを収集した。本試験の目的はこれらの女性の血清学的検査の結果、投与された薬剤、並びに出生前及び出生後追跡調査の結果を後ろ向きに解析することとした。各例で、スクリーニング及び確認検査の両方を用いて IgG 抗体を検出した。IgM 抗体は 15 名で検出されず、濃度は 11 名で判定不能又は低い陽性であった。IgG 親和性の結果は 16 名で低く、1 名で高かった。妊婦のほとんど（22/26 名）で IgG 抗体が発現した時点から分娩までスピラマイシンによる治療を受けた。11/26 名で PCR により羊水のトキソプラズマ原虫 DNA を分析し、結果は全例で陰性であった。先天性トキソプラズマ症は新生児 12/26 名で否定された。新生児 10 名の出生時に異常はみられず、4 名では情報が得られなかった。結論として、血清学的結果の解釈が非常に困難である場合、慎重にスピラマイシンによる治療を開始し、妊婦及びその新生児を追跡調査すべきと思われる。

2.7 Uysal 2013（参考資料）

2.7.1 標題

トルコ人女性における先天性トキソプラズマ症の有病率(7)

2.7.2 背景

妊娠中のトキソプラズマ原虫感染は先天性奇形の原因となる。本疾患は予防及び治療が可能であるため、妊婦は本感染のスクリーニングを受けるべきである。

2.7.3 目的

トルコの Izmir 在住の妊婦におけるトキソプラズマ原虫感染の血清陽性率を検討することを目的とした。

2.7.4 検体及び方法

15～45 歳の妊娠初期の女性 4651 名から血液検体を得た。トキソプラズマ原虫に対する IgM 及び IgG 抗体は酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて測定した。IgG 及び IgM 抗体の両方が陽性である女性には、VIDAS キットを用いて IgG 親和性検査を実施した。

2.7.5 結果

IgG 抗体は参加者 1871 名（39.9%）で陽性であった。このうち、48 名（2.6%）は IgM 抗体も陽性であった。この女性 48 名のうち 41 名に IgG 親和性検査を実施し、1 名のみが親和性が低かった。本症例をスピラマイシンで治療した。児は子宮内胎児発育遅延及び羊水過少を示した。両抗体が陽性であった別の女性の児は脈絡網膜炎と診断された。

2.7.6 結論

本対象集団では先天性トキソプラズマ症の有病率は低かった。しかし、トキソプラズマ原虫に対する抗体が陽性の女性は更に検討され、妊娠期間中に追跡されるべきである。

2.8 Hotop 2012（参考資料）

2.8.1 標題

妊娠中のトキソプラズマ原虫初感染後の早期治療開始の効果(8)

2.8.2 背景

妊娠中のトキソプラズマ原虫感染の治療は多くの国で異なっている。ドイツでは、スピラマイシンを妊娠 16 週まで投与し、胎児の感染の段階とは関係なく、その後ピリメタミン、スルファジアジン、及び folinic acid の併用を 4 週間以上行う。胎児の感染が PCR によって確認された場合又は胎児超音波

検査が重度の症状（水頭症、脳室拡張）を示した場合、母体の血中ピリメタミン及びスルファジアジン濃度の定期的なモニタリング及び副作用の可能性を観察しながら治療を分娩まで継続する。フランスなどの他の欧州の国では、胎児の感染が確認されない場合、スピラマイシンのみを投与する。

2.8.3 方法

ドイツでの治療計画の有効性を評価するため、妊娠中の初感染と一貫した血清学的結果を示した女性 685 名及びその児の後ろ向き解析を行った。

2.8.4 結果

妊娠期間が長くなるとともに胎児への伝播率の増加及び臨床症状のリスク減少がみられた。他の国で実施した試験と比較して、全般的な伝播率（4.8%）及び新生児での臨床症状の発現率（1.6%）はより低かった。

2.8.5 結論

妊婦に急性感染の診断時から妊娠 16 週までスピラマイシンを使用し、その後ピリメタミン、スルファジアジン、及び folinic acid を 4 週間以上併用する標準化された追跡調査計画は、寄生虫の経胎盤伝播及び新生児の疾患負荷の軽減に対して有用である。

2.9 Serranti 2011（参考資料）

2.9.1 標題

先天性トキソプラズマ症の治療(9)

2.9.2 目的

先天性トキソプラズマ症はトキソプラズマ原虫感染に特有な症状であり、軽度又は重度の新生児疾患として発現する可能性がある。本疾患の病理は小児科医及び婦人科医の治療において困難な問題である。本報では本疾患の主な特徴の概要を、特に治療に注意して、文献情報に基づき提供することを目的とした。

2.9.3 結果

2 種類の治療（出生前及び出生後）が現在利用可能である。妊婦にセロコンバージョンがみられた場合、母児伝播を防ぐためにスピラマイシンを投与する。胎児感染が確認された場合、ピリメタミン及びスルファジアジンの併用を処方する。出生後の特異的な治療はピリメタミン及びスルファジアジンの投与により行う。しかし、今日まで、出生前又は出生後のいずれも治療の有効性に関する強い科学的根拠はない。

2.9.4　結論

これまでに実施された試験からは治療効果に対する十分な回答は得られていない。二重盲検ランダム化比較試験が必要と考えられるが、明白な倫理的理由のため実施することはできない。

2.10　Berrébi 2010（参考資料）

2.10.1 標題

先天性トキソプラズマ症を有する児の長期転帰(10)

2.10.2 目的

妊娠中の母体へのトキソプラズマ症感染は胎児損傷の重大なリスクをもたらす。子宮内で先天性トキソプラズマ症と診断され治療された児及び若年成人の長期転帰を評価することを目的とした。

2.10.3 試験デザイン

本試験は 20 年間の前向き試験（1985～2005 年）であった。全ての母体はスピラマイシンを、単剤又はピリメタミン-スルファドキシンと併用で投与され、羊水穿刺及び毎月の超音波スクリーニングを実施した。感染した児は 3～6 ヵ月ごとに追跡調査を実施した。

2.10.4 結果

生産児 666 名（母体 676 名）のうち、112 名（17%）に先天性トキソプラズマ症がみられた。これらのうち、107 名は 12～250 ヵ月間追跡調査された：79 名（74%）は無症候性であり、28 名（26%）に脈絡網膜炎がみられた。1 名の児のみが重篤な神経学的合併症を発現した。

2.10.5 結論

治療された児における脈絡網膜炎の割合は追跡調査の期間によるが、この合併症は主に 5 歳時までに、ほとんどが 10 歳時までに発現した。重度の視力障害は少なく、転帰は一貫して良好であった。実地医療上は困難であっても、眼及び神経学的予後を観察するために長期追跡調査が推奨される。

2.11　Cortina-Borja 2010（参考資料）

2.11.1 標題

先天性トキソプラズマ症の重篤な神経学的後遺症に対する出生前治療:観察前向きコホート試験(11)

2.11.2 背景

先天性トキソプラズマ症の重篤な神経学的後遺症又は死亡（SNSD）を予防するための出生前治療の有効性は不明である。

2.11.3 方法及び成績

欧州の14施設で出生前又は新生児スクリーニングにより先天性トキソプラズマ症を前向きに特定し、児を中央値で4年間追跡調査した。機能性神経学的異常、重度の両側性視力障害、又は先天性トキソプラズマ症が確認されたことによる妊娠中絶のうち1項目以上と定義した神経学的後遺症あるいは出生後死亡の決定因子を評価した。コホートの3分の2は出生前治療を受け（189/293名；65%）、23/293名（8%）の胎児はSNSDを発現し、そのうち9名は妊娠中絶であった。出生前治療によりSNSDのリスクは低下した。母体のセロコンバージョン時の妊娠期間（GASC）で調整した出生前治療のORは、0.24（95%ベイズ確信区間［BCI］ 0.07～0.71）であった。ほとんどの感度分析でこの効果の頑健性が示された。SNSD1件を予防するために治療が必要であった感染した胎児の数は妊娠10週時の母体セロコンバージョン後で3名（95%BCI 2～15名）、妊娠30週で18名（9～75名）であった。ピリメタミン-スルホンアミド治療はスピラマイシン単剤と比較してSNSDを減少しなかった（調整OR 0.78、0.21～2.95）。出生後に頭蓋内病変が検出されSNSDを発現した生産児の割合は31.0%（17.0～38.1%）であった。

2.11.4 結論

出生前治療が感染した胎児のSNSDのリスクを減少するという所見は、SNSD例数が少なく母体のセロコンバージョンの時期が不明確なため注意して解釈すべきである。これらは観察研究データのため、スクリーニング方針の決定には出生前スクリーニングのランダム化試験並びに母体感染の発生率及び有病率を考慮した費用対効果分析から更なる科学的根拠が必要である。

2.12　Valentini 2009（参考資料）

2.12.1 標題

妊娠中のトキソプラズマ症感染の母児伝播におけるスピラマイシン／cotrimoxazole併用の役割(12)

2.12.2 要約

本報告の目的はトキソプラズマ原虫感染の母児伝播に対するスピラマイシン／cotrimoxazoleの有効性及び安全性を評価することである。妊娠中にトキソプラズマ症がみられた母体から出生した児76名を後ろ向きに解析し、感染時の妊娠期間を考慮して母児伝播のリスクを推定した。76名の母体にスピラマイシン、cotrimoxazole及びfolinic acidが投与された。2名の児（2.6%）のみがトキソプラズマに感染し、出生時又は追跡調査中のいずれの期間にも先天性感染の徴候又は症状若しくはスルファミドによるTHFRの阻害はみられなかった。いずれの母体も副作用のために治療を中止する必要はなかった。これらの結果から妊娠中のトキソプラズマ症の女性に対してスピラマイシン／cotrimoxazoleの使用が推奨されると考えられる。

2.13　Habib 2008（参考資料）

2.13.1 標題

妊娠中の急性トキソプラズマ感染の治療後の評価(13)

2.13.2 要約

トキソプラズマ感染例の血清学的免疫プロファイルは一貫しておらず、反応が遅れたり、標準的ではない可能性がある。このため診断及び／又は治療の追跡調査の方法は信頼性が低い。したがって、本試験では 27 名の妊婦で急性母体トキソプラズマ症の診断を確立するため全血検体を用いて、感度が高く特異的な分子的手法（ネステッド PCR）を行った。全ての妊婦はスピラマイシンを推奨用量で投与した。19 名のみが追跡調査時に来院し、満期まで妊娠を完了した。治療の達成は治療コースの最終時点でトキソプラズマ原虫 DNA の PCR 増幅の結果により評価した。陽性 PCR 結果が継続した患者は次の治療コースが実施された。スピラマイシンの 1 治療コースを行った後、11 名（57.9%）は末梢血中にトキソプラズマ原虫 DNA が残留し、8 名（42.1%）の患者では PCR でトキソプラズマ原虫 DNA がみられなかった：4 名（21.1%）の患者は治療を 3 コースまで行った。

2.14　Giannoulis 2008（参考資料）

2.14.1 標題

妊娠中のトキソプラズマ症：症例報告及び文献レビュー(14)

2.14.2 要約

トキソプラズマ症は妊婦以外には有害ではないと考えられているが、妊娠中、特に妊娠初期には有害となる可能性がある。本試験の目的は、妊娠中にトキソプラズマ症がみられた場合に注意喚起及びモニタリングを行い、診断された場合に効果的に治療されることである。

健康な 26 歳の成人女性で妊娠 13 週にトキソプラズマ症がみられた症例を示す。妊娠中を通し頻回の母体及び胎児の免疫学的検査、羊水の PCR 検査及び胎児の超音波スクリーニングの役割は大きかった。患者は妊娠 16 週からスピラマイシン（1 g × 3）で治療された。

患者は予定日前の子宮収縮及び以前の帝王切開分娩の既往のため妊娠 36 週時に帝王切開分娩の対象となった。新生児は体重 2880 g の健康女児であった。2 年の追跡調査では身体疾患はみられなかった。

妊娠中の母体感染は重篤な身体疾患である。トキソプラズマ症は適時に診断され適切な治療を受けた場合には健康な児を出生することができる。

2.15　Galanakis 2007（参考資料）

2.15.1 標題

妊娠中のトキソプラズマ症の転帰と妊娠中及び早期乳児期の両方における治療(15)

2.15.2 目的

先天性トキソプラズマ症は、未治療の児は予後を管理しなければならず、治療は重度の副作用を引き起こす可能性があるため、臨床的に解決が困難な問題である。本試験の目的は、妊娠中にトキソプラズマ症となった母体から出生した児の転帰、並びに妊娠中及び早期乳児期の両方における適切な薬剤の投与を検討することとした。

2.15.3 試験デザイン

35 名の児全てが、妊娠中にトキソプラズマ症を有する母体から出生し、ギリシャのクレタ島の主要な Neonatal Department に紹介され、1997～2003 年の 7 年間に組み入れられた。全ての新生児を出生直後に評価し、定期的に追跡調査を実施した。

2.15.4 結果

ほぼ全ての母体に診断から分娩までスピラマイシンが投与され、2 名にピリメタミン及びスルファジアジンが投与された。出生時、児の IgG 抗体価は 1/1,350 から 1/109,350 の範囲であった。全ての児にピリメタミン、スルファジアジン及び folinic acid が初期投与されたが、4 名のみ治療が生後 2 ヵ月以上継続された。一過性好中球減少症が主にみられた。1.2～8.2 年の追跡期間では著明な後遺症はみられなかった。

2.15.5 結論

所見から妊娠中及び早期乳児期の両方における効果的な治療は安全であることが示唆され、妊娠中にトキソプラズマ症がみられた母体から出生した児に良好な転帰をもたらす可能性がある。

2.16　SYROCOT 2007（参考資料）

2.16.1 標題

先天性トキソプラズマ症の出生前治療の有効性：個々の患者データのメタアナリシス(16)

2.16.2 背景

欧州の数ヵ国で先天性トキソプラズマ症の出生前スクリーニングを 30 年実施したが、出生前治療の有効性についてはまだ明確ではない。

2.16.3 方法

先天性トキソプラズマ症のスクリーニングに基づきコホート試験の系統的レビューを実施した。感染の母児伝播及び 1 歳までの臨床症状に対する出生前治療の時期及び種類の影響を評価するため個々の患者データを用いてメタアナリシスを実施した。解析は母体のセロコンバージョン時の妊娠期間及び他の共変量により調整した。

2.16.4 成績

26 コホートをレビューに含めた。出生前スクリーニングにより特定され治療を受けた母体 1438 名では、セロコンバージョンから 3 週間未満に治療を開始した場合、8 週間以降に治療を開始した場合と比較して、母児伝播を減少する弱い科学的根拠がみられた（調整 OR：0.48、95% CI：0.28～0.80；p=0.05）。出生前又は新生児スクリーニングにより特定された感染した生産児 550 名では、出生前治療が臨床症状のリスクを有意に減少するという科学的根拠はみられなかった（治療対未治療の調整 OR：1.11、95%CI：0.61～2.02）。セロコンバージョン時の妊娠期間の増加は母児伝播のリスク増加と強い関連がみられ（OR：1.15、95%CI：1.12～1.17）、頭蓋内病変のリスクを減少した（0.91、0.87～0.95）が、眼病変では関連はみられなかった（0.97、0.93～1.00）。

2.16.5 解釈

早期治療と先天性トキソプラズマ症のリスク減少との間の関連に弱い科学的根拠がみられた。更なる観察研究からの検討ではこれらの結果が変わる可能性は低く、この関連が治療又は交絡因子に起因するバイアスによるものかどうか明確にはならないと思われる。大規模ランダム化比較臨床試験のみが臨床医と患者に出生前治療のベネフィットの可能性の科学的根拠を提供すると思われる。

2.17　Gras 2005（参考資料）

2.17.1 標題

出生前治療と児の先天性トキソプラズマ症の臨床症状の関連：欧州 13 施設でのコホート試験(17)

2.17.2 目的

先天性トキソプラズマ症の臨床症状に対する出生前治療の有効性を検討する。

2.17.3 方法

出生前又は新生児スクリーニングを用いて前向きに 255 名の先天性トキソプラズマ症の生産児を特定した。母体のセロコンバージョン時の妊娠期間を考慮して、児の頭蓋内又は眼病変のリスクに対する出生前治療の効果を検討した。

2.17.4 結果

セロコンバージョン後 4 週間未満の出生前治療は未治療と比較して頭蓋内病変のリスクを減少させた（OR：0.28；95% CI：0.08～0.75）が、4 週間以降に開始した場合には有意な効果はみられなかった（OR：0.76；95%CI：0.35～1.59；全般的 p 値 0.19）。スピラマイシン単剤と比較した場合、未治療では頭蓋内病変のリスクが倍増した（OR：2.33；95%CI：1.04～5.50）が、リスクはピリメタミン-スルホンアミド投与と差がなかった（全般的 p 値 0.52）。治療の種類及び時期と眼病変のリスクの間に一貫した関連はなかった。母体のセロコンバージョン時の妊娠期間は頭蓋内病変のリスクと負の関連がみられたが眼病変とは関連していなかった。

2.17.5 結論

頭蓋内病変に対する出生前治療を早期に開始した場合のみ、未治療と比較して統計学的に有意なベネフィットがみられた。これらの結果を確認するためには大規模ランダム化対照試験及び／又はコホート試験からの個々の患者データのメタアナリシスが必要である。

2.18　Gilbert 2003（参考資料）

2.18.1 標題

トキソプラズマ原虫の母児伝播のリスクに対する治療の時期及び種類の影響(18)

2.18.2 目的

母体のセロコンバージョン時の妊娠期間を考慮して、出生前治療の時期及び種類の母児伝播に対する影響を検討する。

2.18.3 デザイン

前向きコホート試験。

2.18.4 実施施設

トキソプラズマ症の出生前スクリーニングを提供している欧州の施設。

2.18.5 対象集団

トキソプラズマ感染の妊婦のコホートから出生した児。

2.18.6 方法

母体のセロコンバージョン時の妊娠期間を考慮して、セロコンバージョンと治療開始の間の間隔（治療の遅れ）及び治療の種類の母児伝播に対する影響を検討した。

2.18.7 主要評価項目

生後 1 年時のトキソプラズマ IgG の結果によって確認された先天性感染の状態。

2.18.8 結果

解析された女性 1208 名のうち、72%が最初にスピラマイシン、19%がピリメタミン-スルホンアミドを処方され、9%（ほとんどが妊娠後期に感染した）が未治療であった。治療の遅れが 4 週間未満と比較して 4〜7 週間の女性の母児伝播の OR は 0.77（95% CI : 0.34〜1.69）、8 週間以降は 1.33（0.56〜2.89）であった。治療の遅れの週ごとの OR は 1.01（0.93〜1.08）であった。最初にピリメタミン-スルホンアミドで治療された女性ではスピラマイシンに対する OR は 1.10（0.63〜1.91）、又は未治療では治療された女性に対する OR は 0.57（0.27〜1.17）であり、伝播リスクが異なるという科学的根拠はなかった。

2.18.9 結論

母児伝播のリスクに対する出生前治療の時期又は種類の有益な効果を示すことはできなかったが、臨床的に重要な効果は否定できなかった。母児伝播に対する出生前治療の効果を確認するためには、治療と未治療の女性を対象としたランダム化比較試験が妥当である。

2.19　Gilbert 2001（参考資料）

2.19.1 標題

トキソプラズマ原虫の母児伝播に対する出生前治療の効果：フランスの Lyon の 554 組の母児を対象とした後ろ向きコホート試験(19)

2.19.2 背景

トキソプラズマ症の出生前血清学的スクリーニングの目的は、胎児への寄生虫の伝播を予防するために母体感染後の可能な限り早期に診断及び治療することである。しかし、出生前トキソプラズマのスクリーニングは欧州では広く受け入れられ規定されているが、出生前治療の有効性は明らかではない。本試験はトキソプラズマ原虫の母児伝播に対する出生前治療の時期及び種類の影響を確認することを目的とした。

2.19.3 方法

感染した妊婦 554 名のコホートを 1987〜1995 年の間にフランスの Lyon で特定し、その児について先天性感染の状態を検討するために追跡調査した。母体のセロコンバージョンと治療開始の間の遅れの影響を調査することにより伝播に対する出生前治療の効果を検討した。母児伝播のリスクに対する未治療と治療の種類の影響も比較した。解析は母体のセロコンバージョン時の妊娠期間で調整して行われた。

2.19.4 結果

母児伝播の調整 OR は、セロコンバージョンから 4 週間未満の治療開始と比較して、治療の遅れ 4～7 週間 1.29（95%CI：0.61、2.73）及び 8 週間以上後 1.44（95%CI：0.60、3.31）であった。ピリメタミン-スルファジアジン治療と比較してスピラマイシン単剤と関連した調整 OR は 0.91（95%CI：0.45、1.84）、ピリメタミン-スルファジアジン治療と比較して未治療の OR は 1.06（95%CI：0.37、3.03）であった。

2.19.5 結論

出生前治療の効果がないのは治療開始前に伝播したためと考えられる。

2.20　Wallon 1999（参考資料）

2.20.1 標題

先天性トキソプラズマ症：妊娠中の治療の有効性に関する科学的根拠の系統的レビュー(20)

2.20.2 目的

妊娠中のトキソプラズマ症の治療により先天性トキソプラズマ感染のリスクが軽減し、児の転帰が改善する科学的根拠を要約する。

2.20.3 デザイン

急性トキソプラズマ感染が確認されている又は疑いのある妊婦の 2 つ以上の群の比較で、治療が未治療と比較されており、児の転帰が報告されている試験の系統的レビュー。

2.20.4 被験者

Medline（1966～1997 年）、Pascal（1990～1997 年）、Embase（1993～1997 年）及び Biological abstracts（1993～1995 年）、並びに European Research Network on Congenital Toxoplasmosis を含む本領域の専門家への調査から試験を特定した。

2.20.5 主要評価項目

治療又は未治療の感染した妊婦から出生した児のうち 1 歳時に感染していた児の割合

2.20.6 結果

2591 報の文献から選択基準に合致した 9 報（9 試験）が特定された。ランダム化比較はなく、全体的に対照群は治療群と直接比較されていなかった。先天性感染は治療群でよくみられた。5 試験では治療が有効であり、4 試験で有効ではなかった。

2.20.7 結論

トキソプラズマ症が推定される女性の出生前治療がトキソプラズマ原虫の先天性伝播を減少させるかどうかは明らかではない。スクリーニングは高価であるため、治療の効果及びスクリーニングプログラムの影響を評価する必要がある。スクリーニング及び治療が一般的でない国では、注意深くコントロールされた試験に基づかない限り、これらの技術を導入すべきではない。

2.21 Foulon 1999（参考資料）

2.21.1 標題

妊娠中のトキソプラズマ症の治療：胎児伝播及び 1 歳時の児の後遺症に及ぼす影響の多施設共同試験(21)

2.21.2 目的

妊娠中のトキソプラズマ症は胎児感染及び生後の予測不能な後遺症の原因となりうる。トキソプラズマ原虫の母児伝播及び先天性感染児の 1 歳時の後遺症の顕性化に対する出生前抗生物質療法の効果を検討した。

2.21.3 試験デザイン

多施設共同試験において妊娠中にトキソプラズマのセロコンバージョンがみられた女性を継続的に観察した。トキソプラズマ関連の 5 つの紹介施設で募集した 144 名の女性からデータが得られた。多変量解析を通して伝播及び後遺症の顕性化と以下のパラメータとの間の関連を評価した：感染時の推定妊娠期間、抗生物質療法の投与、抗生物質療法の期間、感染と抗生物質療法開始の間の経過時間。

2.21.4 結果

144 名の女性のうち 64 名（44%）が先天性感染児を出生した。多変量解析から、抗生物質投与の有無、又は感染と抗生物質療法開始の間の経過時間のいずれによっても伝播は予測できないが、母体感染したときの妊娠期間によってのみ予測できることが示された（P<0.0001）。後遺症は 19 名（13%）の児でみられ、そのうち 9 名（6%）は重度の後遺症であった。抗生物質の投与は後遺症がないこと（P=0.026、OR 0.30、95% CI 0.104-0.863）、特に重度の後遺症がないこと（P=0.007、OR 0.14、95%CI 0.036-0.584）の予測因子であった。感染後早期に抗生物質を投与すると、後遺症の頻度が低くなった（P=0.021）。

2.21.5 結論

妊娠中のトキソプラズマ症後の出生前抗生物質療法は、母児伝播率に影響しなかったが、感染児の後遺症発現率を低下させた。早期治療開始により重度の影響を受けた児の数に有意な減少がみられた。

2.22　米国の例外的使用プログラム

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 から新たな安全性の問題は特定されていないが（[Module 5.3.5.3-2 DSUR2 の 8.4 項]）、有効性については不明である。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　試験対象集団

本申請には該当しない。

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1　スピラマイシン使用に関する文献レビュー

動物モデル及び培養ヒト貪食細胞でのスピラマイシンの抗寄生虫活性について検討されている（[Module 2.6.2 項]）。これらの試験から得られた結果のヒト、特に妊娠中にトキソプラズマ原虫に感染した妊婦への適用可能性は限られている。ヒトとの比較に最も適する動物モデルはアカゲザル（*Macaca mulatta*）である。この疾患モデルによる非臨床薬理学試験に関する情報を[Module 2.6.2 の 2.2.4 項]に記載している。

ヒトにおける妊娠中のトキソプラズマ症の治療用としてのスピラマイシンの安全性及び有効性に関するほとんどの情報は、ランダム化されていない試験、盲検化されていない試験、及び規定した対照がない試験に由来するものである(20)。一部の試験は過去の対照データ（すなわち、未治療で、出生後に診断を受けた感染患者）を使用していた(9)(20)。大規模な患者集団を対象としたランダム化比較試験がないことが、妊娠中に急性トキソプラズマ感染がみられた妊婦の胎児をいかに最大に保護するかという問題を更に難しくさせている。科学的根拠に基づいて、一部の研究者は、先天性トキソプラズマ症の予防における出生前治療の有効性に対して疑問を投げかけている(22)(23)。

出生前／周産期の治療（すなわち、スピラマイシン及び／又はピリメタミン／スルファジアジン）の有効性に関して疑問を呈している科学的根拠は、より大規模な患者集団を対象とした複数のコホート試験に由来している。この出生前治療、特にスピラマイシンによる治療の実施を支持している他の試験も公表されているが、これらの試験は小規模な患者集団に基づいている。以下に要約した試験のいずれもサノフィ社が依頼したものではない。

母児 554 組を対象に 2001 年に報告された後ろ向きコホート試験では、母体のセロコンバージョンと治療開始の間の遅れの影響を検討することによって、伝播に対する出生前治療の効果を評価した(19)。母児伝播のリスクに対する治療の種類の影響も未治療と比較して検討した。著者らは、感染の伝播リスクに対していずれの出生前治療も有意な効果がないことを確認した。しかし、彼らは母体のセロコンバージョン後 4 週間未満に行われた治療の臨床的に重要な効果を否定しなかった。著者らは、母児伝播は主に母体の寄生虫血症の間に起こり、この伝播はトキソプラズマ感染に対する血清学的反応が検出できるときには終わっていると仮定した。

血清学的反応（抗体の存在により測定）は、感染を検出して感染時期を特定するには最も効果的な方法ではない。ネステッド PCR は、血液検体中から循環血中の原虫 DNA を検出できる利点がある。

2008 年に、Habib は急性感染した妊婦の妊娠初期の末梢血検体に対する診断的及び治療効果の測定法として PCR 法の使用を報告した(13)。彼は、治療前に末梢血に原虫の DNA が認められた 19 名中 8 名において、スピラマイシンが 1 治療コース（9 百万国際単位［MIU］/日を 21 日間投与と定義される）後に原虫を根絶するのに有用であったと結論付けた。残りの患者は 2 治療コース（7 名）又は 3 治療コース（4 名）を必要とした。全患者 19 名において、母体の血中にトキソプラズマ B1 遺伝子が検出されなかったこと、及び胎児超音波検査が正常であることが有効性の徴候と解釈された。留意点として、PCR 法は母体の末梢血中ではなく、主に羊水中のトキソプラズマ原虫 DNA を測定するのに使用される(22)。羊水は妊娠 18 週以降に使用される。妊娠早期の羊水検体の分析における PCR 法の使用は胎児に対するリスクが高く、また十分に検討されていない。この方法の感度は、妊娠 17～21 週（すなわち、妊娠中期）に母体が感染した場合に著しく高かった。

1999 年に Foulon らは、抗生物質による治療の唯一の統計学的に有意な効果は、感染した胎児における後遺症の発現頻度及び重症度の減少であったと述べた。彼らの結果から、抗生物質療法又は併用療法のいずれも胎児への伝播に対する統計学的に有意な効果はなかった(21)。また 1999 年に、Wallon らは、1966～1997 年に公表された約 2600 報の文献のレビューの結果を報告した(20)。これらのうち、科学的に妥当な臨床試験の指標として著者らが規定した選択基準を満たしたのは 9 試験のみであった。5 試験では治療を受けた母体から生まれた児において伝播率の有意な低下が報告されたが、4 試験では児感染の減少はないと報告された。これらの研究者は、血清反応陽性の母体に対する胎児感染の予防を目的とした抗生物質による治療を確認する又は否定するには、科学的根拠が不十分であると結論付けた。

2003 年に出された結論も明確ではなかった。EMSCOT（European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis）グループは、血清学的にトキソプラズマ症と確定した妊婦 1208 名に基づく前向き試験の結果を報告した(18)。彼らは、母児伝播のリスク低下に及ぼす治療の時期又は治療薬の種類による有用性を明らかにすることはできなかったが、臨床的に重要な効果を否定することもできなかった。したがって、彼らは、スピラマイシンが母体から児へのトキソプラズマ伝播に対しバリアとなることを明確に証明することはできなかったが、スピラマイシンが保護効果を持つことを完全に否定することもできなかった。

2007 年に SYROCOT（Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis）グループが報告した、出生前スクリーニングで特定され治療を受けた母体 1438 名を対象とするメタアナリシスにおいて、早期治療と先天性トキソプラズマ症のリスク減少との間の関連に弱い科学的根拠が得られた(16)。著者らは、セロコンバージョン後の出生前治療の開始がより早いほど、垂直伝播の調整オッズがより低いことを示した。伝播のリスクは、セロコンバージョン後 8 週間以上経過してから出生前治療を開始した場合よりも、セロコンバージョン後 3 週間未満に治療を開始する方が低かった。

2005 年に EMSCOT グループは、先天性トキソプラズマ症を有する生産児 255 名を対象としたコホート試験の結果を公表した(17)。彼らは、スピラマイシン単剤、ピリメタミン／スルホンアミド、又はスピラマイシンからピリメタミン／スルホンアミドへの変更を用いた出生前治療では、セロコンバ

ージョン後 4 週間未満に開始した場合にのみ、児の頭蓋内病変が抑えられたと結論付けた。また、未治療と比較した早期治療の頭蓋内病変のリスクに対するベネフィットは、妊娠 28 週にセロコンバージョンがみられた女性において最大であると推定され、妊娠 28 週では母児伝播リスクと感染した児における臨床症状のリスクが合わせて最大となる(17)(24)。治療薬の種類又は時期と眼病変のリスクとの間に一貫した関連性は認められなかった。2 件の頭蓋内病変を除き、全てが出生の 40 日以内に診断された。眼病変の診断時の月齢の中央値は生後 2 ヵ月であった(17)。

先天性感染の児は、出生時に健康のように見えることが多く、また数ヵ月又は数年後に後遺症が顕性化することもある(22)。トキソプラズマ症の潜行性の特徴として、ほとんどの場合、感染している女性に疾患の明確な症状は認められない。トキソプラズマ症の明確な徴候である脈絡網膜炎はまれである。先天性感染の児を分娩した母親の 52%が、妊娠中の感染と関連する症状を思い出すことができないことも報告されている(25)。

2009 年に報告されたイタリアの小児疾患ユニットの後ろ向き試験では、トキソプラズマ症の治療を受けた母体の児を 7 年間追跡調査した。この試験では、妊娠中にトキソプラズマ原虫に感染した妊婦に対して、ピリメタミンとスルファジアジンの併用の代わりに cotrimoxazole（スルファメトキサゾール／トリメトプリム配合剤）を使用してスピラマイシン及び folinic acid と併用投与した。スピラマイシン／cotrimoxazole／folinic acid による療法を受けた感染患者 76 名において、子宮内感染した児は 76 名中 2 名のみであった。これらの児は 7 年間の追跡調査期間中にトキソプラズマ症の臨床症状を示さなかった(12)。

2007 年、ギリシャの新生児科医チームは、トキソプラズマ感染が妊娠中に血清学的に確認された母体35名のうちほぼ全ての母体に診断から分娩までスピラマイシンを投与した結果、児の転帰について、良好であったと報告した(15)。全ての児は出生後血清 IgG 陽性であった。35 名の児のうち 32 名に先天性疾患の症状又は徴候は認められなかった。全ての児に、活動性感染はないとする所見が得られるまで、ピリメタミン／スルファジアジン／folinic acid の併用療法を行った。1.2～8.2 歳（中央値は 3.4 歳）の時点で実施された最終追跡調査の期間中、全ての児は神経学的及び身体的に良好な状態であった。

EMSCOT グループは、欧州の 14 施設において観察試験を実施した。出生前又は新生児スクリーニングによって先天性トキソプラズマ症を前向きに特定し、児を登録（1992～2000 年）後 4 年間（中央値として）追跡調査した。コホートの 3 分の 2（189/293 名、65%）に、スピラマイシン（初期治療 79%）又はピリメタミン／スルホンアミド併用による出生前治療を行った。胎児 293 名中 23 名（8%）に SNSD が発現し、そのうち 9 名は妊娠中絶であった。母体のセロコンバージョン時の妊娠期間で調整した出生前治療の OR は 0.24（95% BCI：0.07～0.71）であった。ピリメタミン／スルホンアミドによる治療はスピラマイシン単剤に比較して SNSD を減少させることはなかった（調整 OR は 0.78、0.21～2.95）。出生後に頭蓋内病変が検出され SNSD が発現した生産児の割合は 31.0%（17.0～38.1%）であった。著者らによると、出生前治療が感染した胎児の SNSD のリスクを減少するという所見は、SNSD 例数が少なく母体のセロコンバージョンの時期が不明確なため注意して解釈すべきである。これらは観察デ

ータであるため、スクリーニングに関する方針を決定するには、ランダム化試験から更なる科学的根拠を得る必要がある(11)。

前向き試験が、1985～2005 年の 20 年間にわたってフランスで実施され、子宮内で先天性トキソプラズマ症と診断され治療を受けた児及び若年成人の長期転帰が検討された。妊娠中にトキソプラズマ原虫のセロコンバージョンが確認された全ての女性が本試験に含まれ、スピラマイシン単独、又は出生前診断が陽性の場合ピリメタミン／スルファドキシン／folinic acid に変更して投与された。生産児 666 名（母体 676 名）のうち、112 名（17%）に先天性トキソプラズマ症が認められた。このうち 80%（90 名）は、母体にピリメタミン／スルファドキシンによる治療が行われ、また胎児 22 名（20%）ではスピラマイシンによる治療が行われた。妊娠後期の超音波スクリーニングでは、胎児 6 名（5%）に軽微な異常が認められ、23～238 ヵ月の長期追跡調査を実施した（1 名に僅かな言語発達遅延及び別の 1 名にてんかんがみられ、3 名に脈絡網膜炎が認められた）。著者らは、毎月の出生前血清学的検査、スクリーニング及び治療は感染した児の転帰を改善する可能性があると結論付けた。先天性トキソプラズマ症の児の長期追跡調査は、良好な眼科的及び神経学的予後にとって重要であるが、その管理は早期に開始し、また出生後 10 年以上の追跡が必要である(10)。

ドイツのチームは、胎児の感染の段階を問わず、スピラマイシンを妊娠 16 週まで投与した後にピリメタミン／スルファジアジン／folinic acid の併用投与を 4 週間以上行うという療法を評価した。PCR によって胎児感染が確認された場合、又は、胎児の超音波検査で重度の症状（水頭症、脳室拡張）を示した場合、治療を分娩まで継続する。フランスなどの他の欧州諸国では、胎児の感染が証明されない限り、スピラマイシンのみを投与する。後ろ向き解析が血清学検査で初感染と診断された妊婦 685 名及びその児を対象に行われた。結果は、妊娠期間が長くなるとともに胎児への伝播率が上昇し、また臨床症状のリスク減少が認められた。全体的な伝播率（4.8%）及び新生児の臨床症状の発現率（1.6%）は低かった。著者らは、標準的な追跡調査プログラムを用いて、診断時から第 16 週までスピラマイシンを投与後にピリメタミン／スルファジアジン／folinic acid の併用投与を 4 週間以上行うという療法は、原虫の経胎盤伝播及び新生児における疾病負担を効果的に減少させると結論付けた(8)。

ブラジルのチームは、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。2003 年 10 月～2011 年 10 月に前向きコホート試験が Goiânia（ブラジル）において実施された。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）(5)。

科学的に妥当な臨床試験から、トキソプラズマ症が重篤なリスクとなるこの特別な患者集団に対するスピラマイシンの使用を支持する又は否定する明確な科学的根拠は得られていないことを考慮し、Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory（PAMF-TSL）などの専門家は、スピラマイシンを使用すること（特に妊娠の最初の 18 週間）を推奨している(22)。PAMF-TSL は、18 週以降、

感染した妊婦又は胎児の感染が認められた又は強く疑われた妊婦に対して、ピリメタミン／スルファジアジン／folinic acid の併用療法に変更するよう推奨している。フランスでは胎児の感染が発生しない場合、妊娠期間を通してスピラマイシンを継続することが多い(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 17 週から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(26)。

最新のガイドラインが 2013 年にカナダで発行された。妊婦に急性感染が疑われた場合、再検査の結果を待つことなく速やかにスピラマイシンによる治療を行うことが推奨されている。胎児感染が確認された又は胎児感染が非常に疑われる妊婦に対して、folinic acid に加えてピリメタミン＋スルファジアジンの併用療法を行うことが推奨されている(27)。

先天性トキソプラズマ症に関する結論

妊娠中にトキソプラズマ症に感染した女性の約4分の1において、寄生虫が胎児に伝播する(11)(18)。先天性トキソプラズマ症は、自然流産及び胎児の神経学的及び／又は眼科的損傷を引き起こすことがある(12)(26)。この患者集団を対象とした大規模なランダム化比較試験は実施されていないため、先天性トキソプラズマ症の出生前治療の有用性は明確ではない(16)(17)。妊婦の系統的教育及び血清学的スクリーニングは、疾患の予防、診断及び早期治療に対する最も信頼できる、現在利用可能な戦略である(22)。スピラマイシンは、トキソプラズマ症の妊婦に推奨されている治療薬である(26)(27)(28)。

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、厚生労働省（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も、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。

3.3　部分集団における結果の比較

3.3.1　人口統計学的及び基準値特性

本剤の投与対象となる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。健康成人女性を対象とした 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]）、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。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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(26)(28)(29)、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(30) ）。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。

本邦ではスピラマイシンが承認されていないことから、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 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(22)(26)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。

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薬物動態（PK）プロファイルに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]）。

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。

5　効果の持続、耐薬性

本適応症に対する臨床試験は実施しておらず、本剤の効果の持続、耐薬性は不明である。

参 考 文 献

1. Singh S. Congenital toxoplasmosis: Clinical features, outcomes, treatment, and prevention. Trop Parasitol. 2016 Jul-Dec;6(2):113-122.
2. Kamal AM, Ahmed AK, Abdellatif MZ, Tawfik M, Hassan EE. Seropositivity of Toxoplasmosis in Pregnant Women by ELISA at Minia University Hospital, Egypt. Korean J Parasitol. 2015 Oct;53(5):605-10.
3. 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.
4. 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. 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.
6. 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. J Clin Microbiol. 2013 Jul;51(7):2103-11.
7. 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.
8. Hotop A, Hlobil H, Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2012 Jun;54(11):1545-52.
9. Serranti D, Buonsenso D, Valentini P. Congenital toxoplasmosis treatment. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011 Feb;15(2):193-8.
10. Berrébi A, Assouline C, Bessières MH, Lathière M, Cassaing S, Minville V, et al. Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis. Am J Obstet Gynecol. 2010 Dec;203(6):552.e1-6.
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. PLoS Med. 2010 Oct 12;7(10).
12. 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.
13. Habib FA. Post-treatment assessment of acute Toxoplasma infection during pregnancy. J Obstet Gynaecol. 2008 Aug;28(6):593-5.

14. Giannoulis C, Zournatzi B, Giomisi A, Diza E, Tzafettas I. Toxoplasmosis during pregnancy: a case report and review of the literature. Hippokratia. 2008 Jul;12(3):139-43.
15. 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. Fetal Diagn Ther. 2007;22(6):444-8.
16. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaut 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.
17. 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. Acta Paediatr. 2005 Dec;94(12):1721-31.
18. 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 Toxoplasma gondii. BJOG. 2003 Feb;110(2):112-20.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2008 Aug 15;47(4):554-66.
23. Koren G, Klinger G, Ohlsson A. Fetal pharmacotherapy. Drugs. 2002;62(5):757-73.
24. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. Lancet. 1999 May 29;353(9167):1829-33.
25. Boyer KM, Holfels E, Roizen N, Swisher C, Mack D, Remington J, et al. Risk factors for Toxoplasma gondii infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. Am J Obstet Gynecol. 2005 Feb;192(2):564-71.
26. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet. 2004 Jun 12;363(9425):1965-76.
27. 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.
28. 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.

29. 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－産科編2017. 東京: 日本産科婦人科学会; 2017. p. 345-9.
30. 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.

6 付録

6.1 スピラマイシンに関連する公表文献の一覧（2005 年～2017 年）

6.1.1 スピラマイシンの投与方法が記載された文献

1. Singh S. Congenital toxoplasmosis: Clinical features, outcomes, treatment, and prevention. Trop Parasitol. 2016 Jul-Dec;6(2):113-122.
2. Kamal AM, Ahmed AK, Abdellatif MZ, Tawfik M, Hassan EE. Seropositivity of Toxoplasmosis in Pregnant Women by ELISA at Minia University Hospital, Egypt. Korean J Parasitol. 2015 Oct;53(5):605-10.
3. 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.
4. 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. 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.
6. 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.
7. 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. J Clin Microbiol. 2013 Jul;51(7):2103-11.
8. Hotop A, Hlobil H, Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2012 Jun;54(11):1545-52.
9. Serranti D, Buonsenso D, Valentini P. Congenital toxoplasmosis treatment. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011 Feb;15(2):193-8.
10. Berrébi A, Assouline C, Bessières MH, Lathière M, Cassaing S, Minville V, et al. Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis. Am J Obstet Gynecol. 2010 Dec;203(6):552.e1-6.

11. 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.

12. Habib FA. Post-treatment assessment of acute Toxoplasma infection during pregnancy. J Obstet Gynaecol. 2008 Aug;28(6):593-5.

13. Giannoulis C, Zournatzi B, Giomisi A, Diza E, Tzafettas I. Toxoplasmosis during pregnancy: a case report and review of the literature. Hippokratia. 2008 Jul;12(3):139-43.

14. 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. Fetal Diagn Ther. 2007;22(6):444-8.

6.1.2スピラマイシンの投与方法が記載されていない文献

15. Antczak M, Dzitko K, Długońska H. Human toxoplasmosis-Searching for novel chemotherapeutics. Biomed Pharmacother. 2016 Aug;82:677-84.

16. Avci ME, Arslan F, Çiftçi Ş, Ekiz A, Tüten A, Yildirim G, et al. Role of spiramycin in prevention of fetal toxoplasmosis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(13):2073-6.

17. Bernardo WM, Chinzon M, Chaves FG. Is sulfadiazine alone equivalent (benefit and harm) to spiramycin to treat acute toxoplasmosis in the first trimester of pregnancy? Rev Assoc Med Bras (1992). 2015 Nov-Dec;61(6):495-6.

18. Wei HX, Wei SS, Lindsay DS, Peng HJ. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Anti-Toxoplasma gondii Medicines in Humans. PLoS One. 2015 Sep 22;10(9):e0138204.

19. Li XL, Wei HX, Zhang H, Peng HJ, Lindsay DS. A meta analysis on risks of adverse pregnancy outcomes in Toxoplasma gondii infection. PLoS One. 2014 May 15;9(5):e97775.

20. Kieffer F, Wallon M. Congenital toxoplasmosis. Handb Clin Neurol. 2013;112:1099-101.

21. Baquero-Artigao F, del Castillo Martín F, Fuentes Corripio I, Goncé Mellgren A, Fortuny Guasch C, de la Calle Fernández-Miranda M, et al. [The Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases Guidelines for the diagnosis and treatment of congenital toxoplasmosis]. An Pediatr (Barc). 2013 Aug;79(2):116.e1-116.e16. [Article in Spanish]

22. 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.

23. Mandelbrot L. [Prevention of mother-to-child transmission of toxoplasmosis: perspectives]. Gynecol Obstet Fertil. 2012 Oct;40(10):591-8. [Article in French]

24. 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. PLoS Med. 2010 Oct 12;7(10).

25. Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2008 Aug 15;47(4):554-66.

26. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group.,Thiébaut 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.

27. 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. Acta Paediatr. 2005 Dec;94(12):1721-31.

6.1.3 その他の文献

28. Zhang X, Jin L, Cui Z, Zhang C, Wu X, Park H, et al. Antiparasitic effects of oxymatrine and matrine against Toxoplasma gondii in vitro and in vivo. Exp Parasitol. 2016 Jun;165:95-102.

29. Kurihara T, Sumi M, Kaiume H, Takeda W, Kirihara T, Sato K, et al. Early diagnosis and successful treatment of disseminated toxoplasmosis after cord blood transplantation. Rinsho Ketsueki. 2016 Jun;57(6):736-41.

30. Ismail HI, Sheir HT. IMMUNOTHERAPEUTIC EFFECT OF SPIRAMYCIN IN EXPERIMENTAL GIARDIASIS. J Egypt Soc Parasitol. 2016 Apr;46(1):19-25.

31. Brydak-Godowska J, Moneta-Wielgoś J, Kęcik D, Borkowski PK. Management of toxoplasmic retinochoroiditis during pregnancy, postpartum period and lactation: clinical observations. Med Sci Monit. 2015 Feb 25;21:598-603.

32. Khryanin AA, Reshetnikov OV, Kuvshinova IN. [Toxoplasmosis: Epidemiology, Diagnosis, Treatment]. Antibiot Khimioter. 2015;60(5-6):16-21. [Article in Russian]

33. Chaudhry SA, Gad N, Koren G. Toxoplasmosis and pregnancy. Can Fam Physician. 2014 Apr;60(4):334-6.

34. Pardini L, Carral LA, Bernstein M, Gos ML, Olejnik P, Unzaga JM, et al. First isolation and molecular characterization of Toxoplasma gondii from a human placenta in Argentina. Parasitol Int. 2014 Apr;63(2):470-2.

35. Tang HX, Xiong XF, Qin ZQ. [Clinical experience on treating Toxoplasma gondii infection during pregnancy by using acetyl spiramycin combined with azithromycin]. Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi. 2013 Oct;25(5):555-6. [Article in Chinese]

36. Asproudis I, Koumpoulis I, Kalogeropoulos C, Sotiropoulos G, Papassava M, Aspiotis M. Case report of a neonate with ocular toxoplasmosis due to congenital infection: estimation of the percentage of ocular toxoplasmosis in Greece caused by congenital or acquired infection. Clin Ophthalmol. 2013;7:2249-52.

37. Büyükbaba Boral O, Sönmez Tamer G, Keçeli Özcan S, Sönmez N, Işsever H, Tekeli F. [Investigation of combined effectiveness of spiramycin and beta-glucan in mice models of acute toxoplasmosis and determination of IL-10, IL-12 and TNF-α levels]. Mikrobiyol Bul. 2012 Jul;46(3):446-55. [Article in Turkish]

38. 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 Apr;56(4):1762-8.

39. 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 Nov;32(11):838-44.

40. Alvarado-Esquivel C, Niewiadomski A, Schweickert B, Liesenfeld O. Antiparasitic treatment suppresses production and avidity of Toxoplasma gondii-specific antibodies in a murine model of acute infection. Eur J Microbiol Immunol (Bp). 2011 Sep;1(3):249-55.

41. Ajzenberg D. Unresolved questions about the most successful known parasite. Expert Rev Anti Infect Ther. 2011 Feb;9(2):169-71.

42. Delhaes L, Ajzenberg D, Sicot B, Bourgeot P, Dardé ML, Dei-Cas E, et al. Severe congenital toxoplasmosis due to a Toxoplasma gondii strain with an atypical genotype: case report and review. Prenat Diagn. 2010 Sep;30(9):902-5.

43. Julliac B, Théophile H, Begorre M, Richez B, Haramburu F. Side effects of spiramycin masquerading as local anesthetic toxicity during labor epidural analgesia. Int J Obstet Anesth. 2010 Jul;19(3):331-2.

44. Garcia-Méric P, Franck J, Dumon H, Piarroux R. [Management of congenital toxoplasmosis in France: current data]. Presse Med. 2010 May;39(5):530-8. [Article in French]

45. Pergola G, Cascone A, Russo M. Acute pericarditis and myocarditis by Toxoplasma gondii in an immunocompetent young man: a case report. Infez Med. 2010 Mar;18(1):48-52.

46. Aydil U, Ozçelik T, Kutluay L. Toxoplasmosis lymphadenitis mimicking a parotid mass. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2010 Mar-Apr;20(2):97-9.

47. Meroni V, Genco F, Tinelli C, Lanzarini P, Bollani L, Stronati M, et al. Spiramycin treatment of Toxoplasma gondii infection in pregnant women impairs the production and the avidity maturation of T. gondii-specific immunoglobulin G antibodies. Clin Vaccine Immunol. 2009 Oct;16(10):1517-20.

48. Costa IN, Angeloni MB, Santana LA, Barbosa BF, Silva MC, Rodrigues AA, et al. Azithromycin inhibits vertical transmission of Toxoplasma gondii in Calomys callosus (Rodentia: Cricetidae). Placenta. 2009 Oct;30(10):884-90.

49. Robert-Gangneux F, Yera H, D'Herve D, Guiguen C. Congenital toxoplasmosis after a preconceptional or periconceptional maternal infection. Pediatr Infect Dis J. 2009 Jul;28(7):660-1.

50. Prásil P. [Current options for the diagnosis and therapy of toxoplasmosis in HIV-negative patients]. Klin Mikrobiol Infekc Lek. 2009 Jun;15(3):83-90. [Article in Czech]

51. Bessières MH, Berrebi A, Cassaing S, Fillaux J, Cambus JP, Berry A, et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis: prenatal and neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital and incidence of congenital toxoplasmosis. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009 Mar;104(2):389-92.

52. Chêne G, Thiébaut R. Options for clinical trials of pre and post-natal treatments for congenital toxoplasmosis. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009 Mar;104(2):299-304.

53. Jin C, Kaewintajuk K, Jiang J, Jeong W, Kamata M, Kim HS, et al. Toxoplasma gondii: a simple high-throughput assay for drug screening in vitro. Exp Parasitol. 2009 Feb;121(2):132-6.

54. Wei LL, Cheng YB, Si KW, Gu N, Li XQ, Li C, et al. [In vitro effect of (+)-usnic acid on Toxoplasma gondii tachyzoites]. Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi. 2008 Dec 30;26(6):438-41. [Article in Chinese]

55. Karabulut AK, Uysal II, Acar H, Fazliogullari Z. Investigation of developmental toxicity and teratogenicity of macrolide antibiotics in cultured rat embryos. Anat Histol Embryol. 2008 Oct;37(5):369-75.

56. Wiesner J, Reichenberg A, Heinrich S, Schlitzer M, Jomaa H. The plastid-like organelle of apicomplexan parasites as drug target. Curr Pharm Des. 2008;14(9):855-71.

57. Antoniou M, Tzouvali H, Sifakis S, Galanakis E, Georgopoulou E, Tselentis Y. Toxoplasmosis in pregnant women in Crete. Parassitologia. 2007 Dec;49(4):231-3.

58. Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart MP, Schaal JP, Equy V, Bost-Bru C, Pelloux H. Value of Toxoplasma gondii detection in one hundred thirty-three placentas for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. Pediatr Infect Dis J. 2007 Sep;26(9):845-6.

59. Mazzola A, Casuccio A, Romano A, Schimmenti MG, Titone L, Di Carlo P. Diagnostic problems and postnatal follow-up in congenital toxoplasmosis. Minerva Pediatr. 2007 Jun;59(3):207-13.

60. Hadi U, Rameh C. Intraglandular toxoplasmosis of the parotid gland pre- or postoperative diagnosis? Am J Otolaryngol. 2007 May-Jun;28(3):201-4.

61. Lefevre-Pettazzoni M, Bissery A, Wallon M, Cozon G, Peyron F, Rabilloud M. Impact of spiramycin treatment and gestational age on maturation of Toxoplasma gondii immunoglobulin G avidity in pregnant women. Clin Vaccine Immunol. 2007 Mar;14(3):239-43.

62. Todros T, Verdiglione P, Oggè G, Paladini D, Vergani P, Cardaropoli S. Low incidence of hypertensive disorders of pregnancy in women treated with spiramycin for toxoplasma infection. Br J Clin Pharmacol. 2006 Mar;61(3):336-40.

63. Fujiwara T, Machida S, Hasegawa Y, Tazawa Y. Punctate outer retinal toxoplasmosis with multiple choroidal neovascularizations. Retina. 2006 Mar;26(3):360-2.

64. Zhang W, Fang FR, Liu YJ, Yang LD, Luo RY, Gong F, et al. [In vitro effect of combined traditional Chinese medicine (Changqing capsule) on the tachyzoites of Toxoplasma gondii]. Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi. 2006 Feb 28;24(1):56-8. [Article in Chinese]

65. Many A, Koren G. Toxoplasmosis during pregnancy. Can Fam Physician. 2006 Jan;52:29-30, 32.

66. Lakhssassi N, Sixou M. [Efficacy variation of erythromycin and spiramycin on periopathogens in aggressive periodontitis. An in vitro comparative study]. Pathol Biol (Paris). 2005 Oct-Nov;53(8-9):527-35. [Article in French]

67. Bonfioli AA, Orefice F. Toxoplasmosis. Semin Ophthalmol. 2005 Jul-Sep;20(3):129-41.

68. Di Carlo P, Mazzola A, Romano A, Schimmenti MG, Colicchia P, Bellipanni P, et al. [Postnatal follow-up of infants born to mothers with certain Toxoplasma gondii infection: evaluation of prenatal management]. Infez Med. 2005 Jun;13(2):72-8. [Article in Italian]

69. Brenier-Pinchart MP, Garban F, Fricker-Hidalgo H, Richard MJ, Makowski C, Pelloux H. Avoidance of Toxoplasma gondii transmission from a recently infected donor to the recipient of hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2005 Apr;35(7):735-6.

70. Grujić J, Djurković-Djaković O, Nikolić A, Klun I, Bobić B. Effectiveness of spiramycin in murine models of acute and chronic toxoplasmosis. Int J Antimicrob Agents. 2005 Mar;25(3):226-30.

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－臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Total number of pages: 81

(electronic 1.0)

目　　次

2.7.4 臨床的安全性 1

表　目　次 5

図　目　次 6

略号と用語の定義 7

1　医薬品への曝露 9

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
1.1.1　背景及び概観 9
1.1.1.1　緒言 9
1.1.1.2　規制当局との対面助言等の経緯 9
1.1.2　安全性評価に使用した試験 9
1.1.2.1　試験の概観 9
1.1.3　評価方法 10
1.1.3.1　安全性評価項目及びその定義 10
1.1.3.2　データ解析 11
1.2　全般的な曝露状況 11
1.2.1　被験者の内訳 11
1.2.1.1　目標適応症及びその他の患者集団 11
1.2.1.2　健康被験者 11
1.2.2　曝露状況 12
1.2.2.1　目標適応症の患者及びその他の患者集団 12
1.2.2.2　健康被験者 12
1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 12
1.3.1　人口統計学 12
1.3.1.1　健康被験者 12
1.3.2　既往歴及び疾患の基準値の特性 13
1.3.3　前治療及び併用薬／併用療法 13

2 有害事象 14

2.1 有害事象の解析 14

2.1.1 比較的よく見られる有害事象 14
2.1.1.1 目標適応症の患者及びその他の患者集団 14
2.1.1.2 健康被験者 28

2.1.2 死亡 29
2.1.2.1 健康被験者 29

2.1.3 その他の重篤な有害事象 29
2.1.3.1 目標適応症の患者及びその他の患者集団 29
2.1.3.2 健康被験者 37

2.1.4 その他の重要な有害事象 37
2.1.4.1 健康被験者 37

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 37

2.2 個別有害事象の文章による説明 38

3 臨床検査値の評価 39

3.1 血液学的検査 39
3.1.1 健康被験者 39

3.2 血液生化学検査 40
3.2.1 健康被験者 40

3.3 肝機能 41
3.3.1 健康被験者 41

4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 42

4.1 バイタルサイン 42
4.1.1 健康被験者 42

4.2 心電図 43
4.2.1 健康被験者 43

5 特別な患者集団及び状況下における安全性 44

5.1 内因性要因 44

5.2 外因性要因 44

5.3 薬物相互作用 44

5.4 妊娠及び授乳時の使用 44

5.4.1 妊娠時の使用 44

5.4.2 授乳時の使用 45

5.5 過量投与 45

5.6 薬物乱用 45

5.7 離脱症状及び反跳現象 45

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 45

6 市販後データ 47

6.1 市販後安全性データベースの安全性データ 47

6.1.1 市販後における曝露量の要約 47

6.1.2 市販後の使用経験 47

6.2 公表文献の安全性データ 48

6.2.1 Hotop 2012（参考資料） 48

6.2.2 Valentini 2009（参考資料） 48

6.2.3 Gras 2005（参考資料） 48

参 考 文 献 49

7 付録 50

表　目　次

表 1 - 社内報告書及び文献の一覧表 10

表 2 - 被験者の内訳 – 投与被験者（TDU14412 試験） 12

表 3 - ベースライン時の人口統計学及び被験者特性 – 安全性解析対象集団（TDU14412 試験） 12

表 4 - 海外での発売から 2015 年 2 月 8 日までに依頼に基づく非自発的な情報源（臨床試験及び強化モニタリングを含む）からサノフィ社に報告された妊娠に関連する有害事象 15

表 5 - 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 17

表 6 - TEAE の概要 – 安全性解析対象集団（TDU14412 試験） 28

表 7 - 海外での発売から 2015 年 2 月 8 日までに非自発的な情報源から報告された妊娠に関連する重篤な有害事象一覧（2016 年 8 月 30 日時点） 31

表 8 - 海外での発売から 2015 年 2 月 8 日までに自発報告された妊娠に関連する重篤な有害事象一覧（2016 年 8 月 30 日時点） 32

表 9 - スピラマイシンの副作用 38

表 10 - 血液学的検査 – ベースラインの状態別の TEAE 期間中に異常（PCSA）を示した被験者数 – 安全性解析対象集団（TDU14412 試験） 39

表 11 - 血液生化学検査 – ベースラインの状態別の TEAE 期間中に異常（PCSA）を示した被験者数 – 安全性解析対象集団（TDU14412 試験） 40

表 12 - バイタルサイン - TEAE 期間中に異常（PCSA）を示した被験者数 – 安全性解析対象集団（TDU14412 試験） 42

表 13 - 心電図 – TEAE 期間中に異常（PCSA）を示した被験者数 – 安全性解析対象集団（TDU14412 試験） 43

表 14 - 依頼に基づく非自発的な情報源（臨床試験及び強化モニタリング）からサノフィ社に報告された有害事象：2015 年 2 月 8 日までの累積データ 51

表 15 - スピラマイシン使用（適応症を問わない）に関してサノフィ社に自発報告された有害事象：2015 年 2 月 8 日までの累積データ 59

図　目　次

該当なし。

略号と用語の定義

Abbreviations	English	日本語
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	body mass index	体格指数
bpm	beats per minute	拍／分
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
ECG	electrocardiogram	心電図
HR	heart rate	心拍数
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
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IMP	investigational medicinal product	治験薬
IMS	Intercontinental Marketing Services	-
LLN	Lower Limit of Normal range	正常範囲下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医学用語集
MIU	million international unit	百万国際単位
NPP	Named Patient Program	-
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
PSF	pyrimethamine plus sulfadiazine plus folinic acid	ピリメタミン+スルファジアジン+ folinic acid
PT	preferred tern	基本語
QTc	QT interval corrected	補正した QT
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧

Abbreviations	English	日本語
SOC	system organ class	器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event	治療下で発現した有害事象
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
ULN	upper limit of normal range	正常範囲上限
WHO DDD	World Health Organization defined daily dose	世界保健機関が定義した 1 日量

1　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1　背景及び概観

1.1.1.1　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。

1.1.1.2　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。

- 妊婦による臨床試験の実施が困難であることは理解できるので、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 2015 年 9 月 15 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）]）。

- 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。

1.1.2　安全性評価に使用した試験

1.1.2.1　試験の概観

ここに示す全体的な安全性の結果は、試験及び自発報告（医療専門家、保健当局、及び文献）等から得られたものである。非自発的な情報源としては、フランス（European Institute of Genomutation）におけるレジストリー研究及び妊娠中に薬剤曝露した妊婦に対する調査を介して報告された情報、並びに米国における例外的使用プログラムからの情報が含まれる。

自発報告は、ファーマコビジランスの市販後データベースから非自発報告を除いたものとした。

結果には、2015 年 2 月 8 日までに様々な適応症に対して経口剤又は非経口剤投与による治療を受けた患者が含まれる。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。

目標適応症の患者を対象とした臨床試験は困難であることから（1.1.1.2項及び[Module 1.5]）、本申請のために健康女性被験者を対象とした TDU14412 試験を実施した。

表 1 - 社内報告書及び文献の一覧表

試験番号 報告書番号 添付資料番号	報告書名
健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書	
TDU14412 — 5.3.3.1-1	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）
文献略名	**第五部参考文献**
Hotop 2012(1)	Hotop A, Hlobil H, Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2012 Jun;54(11):1545-52.
Valentini 2009(2)	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.
Gras 2005(3)	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. Acta Paediatr. 2005 Dec;94(12):1721-31.

1.1.3 評価方法

1.1.3.1 安全性評価項目及びその定義

目標適応症の患者及びその他の患者集団

非自発報告として、様々な適応症での全体的な安全性の結果を、臨床試験及び医師による報告（「強化モニタリング」と呼ぶ）から入手した。重篤な有害事象が発現した場合、当該症例（すなわち、患者）の記録を作成し、その症例に関する重篤な有害事象及びその他の非重篤な事象を記載した。有害事象を ICH 国際医学用語集（MedDRA）のプライマリー器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に分類した。データは、2015 年 2 月 8 日までの累積的な依頼に基づく非自発的な情報源からの報告（臨床試験及び強化モニタリングを含む）で構成されている（表 14）。

自発報告についても、有害事象を非自発報告と同様に分類した。

健康被験者

TDU14412 試験では、被験者が自発的に報告又は治験責任医師が観察した有害事象、診察、体重、体温、標準的な臨床検査評価（血液学的検査、血液生化学的検査、凝固系検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧及び心拍数、仰臥位及び立位）、及び 12 誘導心電図（ECG）を評価した。

1.1.3.2 データ解析

併合解析

本申請では併合解析は実施しなかった。

解析対象集団

TDU14412 試験では、全ての安全性解析は安全性解析対象集団を用いて実施した。

安全性評価

TDU14412 試験では、安全性解析は個々の値及び記述統計量の検討に基づき、人種群ごとに示した。全ての有害事象は MedDRA（バージョン 18.1）を用いてコード化し、治療下で発現した有害事象（TEAE）の頻度をプライマリーSOC、PT 及び人種群ごとに分類して示した（例数及び割合）。臨床検査、バイタルサイン、及び ECG データは、potentially clinically significant abnormalities（PCSA）を有する被験者の頻度を PCSA リストの最新版を用いて解析し、人種群ごとに各パラメータを要約した。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

1.2.1.1 目標適応症及びその他の患者集団

目標適応症の患者を対象とした試験は実施していない。スピラマイシンは 60 年間以上にわたって市販されており、その他の患者集団を対象に多くの臨床試験で評価されてきた。数十年前の開発開始以来、多数の試験が実施されたため、臨床試験での包括的な患者の内訳のデータは利用できない。

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（[Module 5.3.5.3-2 DSUR2 の 8.4 項]）。

1.2.1.2 健康被験者

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 百万国際単位（MIU）単回経口投与を受けた（表 2 ）。

表 2 - 被験者の内訳 – 投与被験者（TDU14412 試験）

Status	Japanese	Caucasian
Treated	10	10
Did not complete study	0	0

PGM=PRODOPS/XRP5337/TDU14412/CSR/REPORT/PGM/dis_dsover_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dsover_s_t_i.rtf ([redacted]20[redacted] - 9:58)

1.2.2 曝露状況

1.2.2.1 目標適応症の患者及びその他の患者集団

数十年前の開発開始以来、多数の試験が実施されたため、臨床試験での包括的な累積曝露状況のデータは利用できない（[Module 5.3.5.3-2 DSUR2 の 6.1 項]）。米国の例外的使用プログラムで妊婦のトキソプラズマ症の治療のために投与されたスピラマイシンの曝露状況は不明である。

市販後における曝露状況の要約を6.1.1項に示す。

1.2.2.2 健康被験者

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（表 2 ）。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学

1.3.1.1 健康被験者

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（表 3 ）。

表 3 - ベースライン時の人口統計学及び被験者特性 – 安全性解析対象集団（TDU14412 試験）

	Japanese (N=10)	Caucasian (N=10)	All (N=20)
Age (years)			
Number	10	10	20
Mean (SD)	25.1 (6.0)	28.5 (4.5)	26.8 (5.4)
Median	22.5	29.0	27.0
Min : Max	20 : 37	21 : 33	20 : 37

	Japanese (N=10)	Caucasian (N=10)	All (N=20)
Sex [n (%)]			
Number	10	10	20
Female	10 (100%)	10 (100%)	20 (100%)
Race [n (%)]			
Number	10	10	20
Caucasian/White	0	10 (100%)	10 (50.0%)
Asian/Oriental	10 (100%)	0	10 (50.0%)
Weight (kg)			
Number	10	10	20
Mean (SD)	52.94 (4.59)	61.46 (7.07)	57.20 (7.26)
Median	51.65	61.45	57.95
Min : Max	47.3 : 60.1	50.0 : 74.4	47.3 : 74.4
BMI (kg/m^2)			
Number	10	10	20
Mean (SD)	20.90 (1.79)	22.66 (2.27)	21.78 (2.19)
Median	21.28	23.47	22.41
Min : Max	18.5 : 22.9	18.1 : 25.0	18.1 : 25.0

PGM=PRODOPS/XRP5337/TDU14412/CSR/REPORT/PGM/dem_dmsc_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_dmsc_s_t_i.rtf ([redacted] - 9:57)
BMI=体格指数

1.3.2 既往歴及び疾患の基準値の特性

本申請には該当しない。

1.3.3 前治療及び併用薬／併用療法

本申請には該当しない。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1 目標適応症の患者及びその他の患者集団

2.1.1.1.1 患者における安全性

依頼に基づく非自発的な情報源（臨床試験及び強化モニタリング）からサノフィ社に報告された有害事象：2015 年 2 月 8 日までの累積データ（表 14）では、計 73 名（有害事象 219 件を含む）がサノフィ社のグローバルファーマコビジランスに記録された。

発現頻度が 5%を超える有害事象（プライマリーSOC、重篤性を問わない）は、高頻度順に、一般・全身障害および投与部位の状態（219 件中 32 件、14.6%）、胃腸障害（219 件中 23 件、10.5%）、神経系障害（219 件中 23 件、10.5%）、皮膚および皮下組織障害（219 件中 20 件、9.1%）、感染症および寄生虫症（219 件中 17 件、7.8%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（219 件中 15 件、6.8%）及び良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（219 件中 12 件、5.5%）であった。

重篤性を問わず、全体として、主に報告された有害事象は、神経系障害（錯感覚）、一般・全身障害および投与部位の状態（注射部位炎症及び倦怠感）、呼吸器、胸郭及び縦隔障害（喘息）及び胃腸障害（嘔吐）であった。

2.1.1.1.2 妊娠中の安全性

海外での発売から 2015 年 2 月 8 日までの期間に、臨床試験及び強化モニタリングを含む非自発的な情報源からサノフィ社に有害事象が報告された 73 名のうち、17 名（47 件）は妊娠に関連するものであった。このうち、11 名は重篤であり、6 名は非重篤であった。表 4 に報告された PT を記載している。

表 4 - 海外での発売から 2015 年 2 月 8 日までに依頼に基づく非自発的な情報源（臨床試験及び強化モニタリングを含む）からサノフィ社に報告された妊娠に関連する有害事象

プライマリー器官別大分類 基本語	非重篤	重篤	合計
心臓障害	0 (0)	2 (1)	2 (1)
心筋症	0 (0)	2 (1)	2 (1)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0)	4 (4)	4 (4)
鎖肛	0 (0)	1 (1)	1 (1)
口唇口蓋裂	0 (0)	1 (1)	1 (1)
弯足	0 (0)	1 (1)	1 (1)
２１トリソミー	0 (0)	1 (1)	1 (1)
耳および迷路障害	0 (0)	2 (1)	2 (1)
難聴	0 (0)	2 (1)	2 (1)
胃腸障害	0 (0)	1 (1)	1 (1)
嘔吐	0 (0)	1 (1)	1 (1)
免疫系障害	1 (1)	0 (0)	1 (1)
過敏症	1 (1)	0 (0)	1 (1)
傷害、中毒および処置合併症	6 (6)	10 (10)	16 (16)
妊娠時曝露	6 (6)	1 (1)	7 (7)
時期不明な胎児の曝露	0 (0)	9 (9)	9 (9)
臨床検査	0 (0)	4 (3)	4 (3)
血中免疫グロブリンＧ異常	0 (0)	1 (1)	1 (1)
心拍数増加	0 (0)	1 (1)	1 (1)
臨床検査異常	0 (0)	2 (1)	2 (1)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	2 (1)	2 (1)
全身性エリテマトーデス	0 (0)	2 (1)	2 (1)

プライマリー器官別大分類 基本語	非重篤	重篤	合計
神経系障害	3 (2)	2 (2)	5 (4)
水頭症	0 (0)	1 (1)	1 (1)
感覚鈍麻	1 (1)	0 (0)	1 (1)
錯感覚	2 (2)	0 (0)	2 (2)
痙攣発作	0 (0)	1 (1)	1 (1)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0)	4 (2)	4 (2)
自然流産	0 (0)	2 (1)	2 (1)
子癇前症	0 (0)	2 (1)	2 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0)	1 (1)	1 (1)
誤嚥	0 (0)	1 (1)	1 (1)
皮膚および皮下組織障害	4 (1)	0 (0)	4 (1)
紅斑	1 (1)	0 (0)	1 (1)
発疹	1 (1)	0 (0)	1 (1)
皮膚病変	1 (1)	0 (0)	1 (1)
顔面腫脹	1 (1)	0 (0)	1 (1)
外科および内科処置	0 (0)	1 (1)	1 (1)
人工流産	0 (0)	1 (1)	1 (1)
合計	**14 (6)**	**33 (11)**	**47 (17)**

Source: 治験薬概要書第 4 版 日本語版表 30

海外での発売から 2015 年 2 月 8 日までの妊娠に関連する有害事象の自発報告を表 5 に示す。全体で 464 名（982 件の有害事象が含まれる）に妊娠に関連する有害事象が報告され、そのうち 83 名（224 件）は重篤、403 名（758 件）は非重篤であった。これらの有害事象は妊婦又はその児に発現したものであった。

464 名のうち、437 名は妊娠時曝露（344 名）、時期不明な胎児の曝露（65 名）、妊娠時の胎児の曝露（19 名）、及び時期不明な母体の曝露（9 名）であった。

自発報告された 464 名に記録された、発現頻度が 5%を超える有害事象（重篤性を問わない）は、高頻度順で、胃腸障害（12.9%）、神経系障害（7.1%）、皮膚および皮下組織障害（5.1%）であった。

重篤性を問わず、全体として、主に報告された有害事象は、胃腸障害（下痢、嘔吐、悪心及び上腹部痛）、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。

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。

表 5 - 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

プライマリー器官別大分類 基本語	非重篤	重篤	合計
血液およびリンパ系障害	3 (2)	2 (2)	5 (4)
汎血球減少症	0 (0)	1 (1)	1 (1)
血小板減少症	3 (2)	1 (1)	4 (3)
心臓障害	4 (4)	5 (5)	9 (9)
胎児徐脈	0 (0)	3 (3)	3 (3)
心停止	0 (0)	1 (1)	1 (1)
心障害	1 (1)	0 (0)	1 (1)
チアノーゼ	0 (0)	1 (1)	1 (1)
動悸	1 (1)	0 (0)	1 (1)
頻脈	1 (1)	0 (0)	1 (1)
心室性期外収縮	1 (1)	0 (0)	1 (1)

プライマリー器官別大分類 基本語	非重篤	重篤	合計
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0)	18 (12)	18 (12)
先天異常	0 (0)	3 (2)	3 (2)
先天性中枢神経系異常	0 (0)	2 (1)	2 (1)
先天性水頭症	0 (0)	1 (1)	1 (1)
先天性トキソプラズマ症	0 (0)	2 (2)	2 (2)
先天性難聴	0 (0)	2 (1)	2 (1)
第Ｖ因子欠乏症	0 (0)	1 (1)	1 (1)
胎児奇形	0 (0)	1 (1)	1 (1)
尿道下裂	0 (0)	1 (1)	1 (1)
クラインフェルター症候群	0 (0)	1 (1)	1 (1)
多指症	0 (0)	2 (1)	2 (1)
幽門狭窄	0 (0)	1 (1)	1 (1)
心室中隔欠損症	0 (0)	1 (1)	1 (1)
耳および迷路障害	1 (1)	2 (2)	3 (3)
耳不快感	1 (1)	0 (0)	1 (1)
聴覚障害	0 (0)	2 (2)	2 (2)
眼障害	4 (3)	4 (3)	8 (6)
眼精疲労	1 (1)	0 (0)	1 (1)
失明	0 (0)	1 (1)	1 (1)
眼の炎症	0 (0)	1 (1)	1 (1)
眼そう痒症	1 (1)	0 (0)	1 (1)
角膜炎	0 (0)	1 (1)	1 (1)
光視症	1 (1)	0 (0)	1 (1)
視力障害	1 (1)	1 (1)	2 (2)

プライマリー器官別大分類 基本語	非重篤	重篤	合計
胃腸障害	114 (72)	13 (9)	127 (81)
腹部不快感	6 (5)	0 (0)	6 (5)
腹部膨満	2 (1)	1 (1)	3 (2)
腹痛	7 (6)	2 (2)	9 (8)
上腹部痛	9 (9)	1 (1)	10 (10)
腹部硬直	1 (1)	0 (0)	1 (1)
齲歯	0 (0)	1 (1)	1 (1)
下痢	26 (26)	1 (1)	27 (27)
口内乾燥	1 (1)	0 (0)	1 (1)
消化不良	5 (5)	0 (0)	5 (5)
胃障害	1 (1)	0 (0)	1 (1)
胃腸障害	1 (1)	0 (0)	1 (1)
胃食道逆流性疾患	3 (3)	0 (0)	3 (3)
歯肉出血	0 (0)	1 (1)	1 (1)
吐血	0 (0)	1 (1)	1 (1)
口の感覚鈍麻	1 (1)	0 (0)	1 (1)
悪心	18 (18)	2 (2)	20 (20)
口腔内不快感	2 (2)	0 (0)	2 (2)
口の錯感覚	2 (1)	1 (1)	3 (2)
レッチング	3 (3)	0 (0)	3 (3)
舌障害	1 (1)	0 (0)	1 (1)
歯痛	1 (1)	0 (0)	1 (1)
変色歯	3 (2)	0 (0)	3 (2)
嘔吐	21 (20)	2 (2)	23 (22)

プライマリー器官別大分類 基本語	非重篤	重篤	合計
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (27)	8 (8)	42 (33)
無力症	3 (3)	0 (0)	3 (3)
悪寒	1 (1)	0 (0)	1 (1)
泣き	2 (1)	0 (0)	2 (1)
薬効欠如	5 (5)	2 (2)	7 (7)
疲労	3 (3)	1 (1)	4 (4)
異常感	0 (0)	1 (1)	1 (1)
熱感	1 (1)	0 (0)	1 (1)
倦怠感	3 (3)	1 (1)	4 (4)
多臓器不全	0 (0)	1 (1)	1 (1)
有害事象なし	3 (3)	0 (0)	3 (3)
浮腫	1 (1)	0 (0)	1 (1)
疼痛	2 (2)	1 (1)	3 (3)
末梢腫脹	1 (1)	0 (0)	1 (1)
製品の偽造	1 (1)	0 (0)	1 (1)
製品品質の問題	1 (1)	0 (0)	1 (1)
発熱	5 (5)	1 (1)	6 (6)
腫脹	1 (1)	0 (0)	1 (1)
評価不能の事象	1 (1)	0 (0)	1 (1)
肝胆道系障害	8 (5)	12 (9)	20 (14)
胆石症	0 (0)	1 (1)	1 (1)
胆汁うっ滞	0 (0)	2 (2)	2 (2)
薬物性肝障害	0 (0)	1 (1)	1 (1)
肝壊死	2 (1)	0 (0)	2 (1)
肝炎	4 (2)	1 (1)	5 (3)
肝細胞損傷	0 (0)	3 (2)	3 (2)
黄疸	2 (2)	2 (2)	4 (4)
肝損傷	0 (0)	2 (2)	2 (2)

プライマリー器官別大分類 基本語	非重篤	重篤	合計
免疫系障害	4 (4)	3 (2)	7 (6)
薬物過敏症	1 (1)	0 (0)	1 (1)
過敏症	3 (3)	3 (2)	6 (5)
感染症および寄生虫症	7 (7)	15 (14)	22 (20)
アメーバ症	1 (1)	0 (0)	1 (1)
虫垂炎	0 (0)	1 (1)	1 (1)
トキソプラズマ性眼感染	0 (0)	1 (1)	1 (1)
インフルエンザ	2 (2)	0 (0)	2 (2)
院内感染	0 (0)	1 (1)	1 (1)
偽膜性大腸炎	0 (0)	2 (1)	2 (1)
レンサ球菌感染	1 (1)	0 (0)	1 (1)
トキソプラズマ症	2 (2)	8 (8)	10 (10)
尿路感染	1 (1)	2 (2)	3 (3)

プライマリー器官別大分類 基本語	非重篤	重篤	合計
傷害、中毒および処置合併症	428 (389)	57 (54)	485 (443)
偶発的過量投与	2 (2)	0 (0)	2 (2)
薬剤誤投与	2 (2)	0 (0)	2 (2)
処方過誤	2 (2)	0 (0)	2 (2)
期限切れの製品使用	1 (1)	0 (0)	1 (1)
母乳保育時の曝露	5 (5)	1 (1)	6 (6)
妊娠時曝露	325 (325)	19 (19)	344 (344)
妊娠時の胎児の曝露	8 (8)	11 (11)	19 (19)
時期不明な胎児の曝露	61 (42)	24 (23)	85 (65)
不適切な投与計画での薬剤の投与	1 (1)	0 (0)	1 (1)
誤用量投与	2 (2)	0 (0)	2 (2)
企図的製品誤用	1 (1)	0 (0)	1 (1)
回避された薬剤処方過誤	2 (2)	0 (0)	2 (2)
時期不明な母体の曝露	8 (8)	1 (1)	9 (9)
投薬過誤	2 (2)	0 (0)	2 (2)
適応外使用	3 (3)	1 (1)	4 (4)
過量投与	1 (1)	0 (0)	1 (1)
処方に基づく過量投与	1 (1)	0 (0)	1 (1)
創傷	1 (1)	0 (0)	1 (1)

プライマリー器官別大分類 基本語	非重篤	重篤	合計
臨床検査	15 (12)	7 (5)	22 (17)
羊水穿刺異常	0 (0)	1 (1)	1 (1)
アミラーゼ増加	1 (1)	0 (0)	1 (1)
抗第Ｖ因子抗体陽性	0 (0)	1 (1)	1 (1)
血中免疫グロブリンＧ減少	2 (2)	0 (0)	2 (2)
血中免疫グロブリンＧ増加	2 (2)	0 (0)	2 (2)
血中免疫グロブリンＭ	1 (1)	0 (0)	1 (1)
血中免疫グロブリンＭ増加	1 (1)	0 (0)	1 (1)
血圧上昇	2 (2)	0 (0)	2 (2)
血液検査異常	1 (1)	0 (0)	1 (1)
心雑音	0 (0)	2 (2)	2 (2)
心拍数増加	1 (1)	0 (0)	1 (1)
プロトロンビン時間異常	0 (0)	1 (1)	1 (1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1)	0 (0)	1 (1)
胎児超音波検査	0 (0)	2 (1)	2 (1)
超音波スキャン異常	1 (1)	0 (0)	1 (1)
体重減少	2 (2)	0 (0)	2 (2)
代謝および栄養障害	2 (2)	5 (5)	7 (7)
食欲減退	0 (0)	1 (1)	1 (1)
低血糖症	1 (1)	2 (2)	3 (3)
新生児低血糖症	0 (0)	1 (1)	1 (1)
食欲亢進	1 (1)	0 (0)	1 (1)
過少体重	0 (0)	1 (1)	1 (1)

(electronic 1.0)

プライマリー器官別大分類 基本語	非重篤	重篤	合計
筋骨格系および結合組織障害	4 (4)	5 (4)	9 (8)
背部痛	2 (2)	2 (2)	4 (4)
瘻孔	0 (0)	1 (1)	1 (1)
筋力低下	0 (0)	1 (1)	1 (1)
頚部痛	1 (1)	0 (0)	1 (1)
四肢痛	1 (1)	0 (0)	1 (1)
脊椎障害	0 (0)	1 (1)	1 (1)
神経系障害	63 (46)	7 (5)	70 (50)
灼熱感	2 (2)	0 (0)	2 (2)
大脳石灰化	0 (0)	1 (1)	1 (1)
浮動性めまい	6 (6)	0 (0)	6 (6)
味覚異常	5 (5)	0 (0)	5 (5)
蟻走感	6 (6)	0 (0)	6 (6)
頭痛	12 (12)	0 (0)	12 (12)
水頭症	0 (0)	4 (4)	4 (4)
感覚鈍麻	6 (6)	0 (0)	6 (6)
記憶障害	1 (1)	0 (0)	1 (1)
錯感覚	16 (12)	1 (1)	17 (13)
失神寸前の状態	1 (1)	0 (0)	1 (1)
痙攣発作	0 (0)	1 (1)	1 (1)
感覚障害	1 (1)	0 (0)	1 (1)
傾眠	3 (3)	0 (0)	3 (3)
振戦	4 (4)	0 (0)	4 (4)

プライマリー器官別大分類 基本語	非重篤	重篤	合計
妊娠、産褥および周産期の状態	7 (7)	28 (25)	35 (32)
流産	0 (0)	1 (1)	1 (1)
自然流産	0 (0)	2 (2)	2 (2)
切迫流産	0 (0)	1 (1)	1 (1)
子宮頚部性難産	0 (0)	1 (1)	1 (1)
胎児死亡	0 (0)	7 (4)	7 (4)
胎児発育遅延	0 (0)	1 (1)	1 (1)
胎向異常	1 (1)	0 (0)	1 (1)
妊娠糖尿病	0 (0)	2 (2)	2 (2)
新生児黄疸	0 (0)	1 (1)	1 (1)
分娩過程合併症	0 (0)	1 (1)	1 (1)
低出生体重児	1 (1)	0 (0)	1 (1)
羊水中胎便	0 (0)	1 (1)	1 (1)
胎盤障害	0 (0)	1 (1)	1 (1)
子癇前症	0 (0)	1 (1)	1 (1)
妊娠	1 (1)	0 (0)	1 (1)
早産児	1 (1)	1 (1)	2 (2)
未熟分娩	0 (0)	3 (3)	3 (3)
早産	2 (2)	0 (0)	2 (2)
胎盤早期剥離	0 (0)	1 (1)	1 (1)
死産	0 (0)	2 (2)	2 (2)
臍帯頚部巻絡	1 (1)	0 (0)	1 (1)
子宮筋過緊張	0 (0)	1 (1)	1 (1)
精神障害	5 (4)	0 (0)	5 (4)
激越	2 (1)	0 (0)	2 (1)
不安	1 (1)	0 (0)	1 (1)
怠惰	1 (1)	0 (0)	1 (1)
神経過敏	1 (1)	0 (0)	1 (1)

プライマリー器官別大分類 基本語	非重篤	重篤	合計
腎および尿路障害	2 (2)	5 (4)	7 (6)
腎結石症	0 (0)	1 (1)	1 (1)
ネフローゼ症候群	0 (0)	2 (1)	2 (1)
蛋白尿	0 (0)	2 (2)	2 (2)
腎臓痛	1 (1)	0 (0)	1 (1)
尿臭異常	1 (1)	0 (0)	1 (1)
生殖系および乳房障害	4 (4)	1 (1)	5 (5)
不正子宮出血	0 (0)	1 (1)	1 (1)
乳汁分泌抑制	2 (2)	0 (0)	2 (2)
膣出血	1 (1)	0 (0)	1 (1)
骨盤静脈瘤	1 (1)	0 (0)	1 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2)	10 (8)	14 (10)
急性呼吸窮迫症候群	0 (0)	1 (1)	1 (1)
無呼吸	0 (0)	1 (1)	1 (1)
咳嗽	1 (1)	0 (0)	1 (1)
新生児チアノーゼ	0 (0)	1 (1)	1 (1)
鼻出血	0 (0)	1 (1)	1 (1)
間質性肺疾患	0 (0)	1 (1)	1 (1)
肺障害	0 (0)	1 (1)	1 (1)
肺浸潤	0 (0)	1 (1)	1 (1)
新生児低酸素症	0 (0)	1 (1)	1 (1)
新生児呼吸不全	0 (0)	1 (1)	1 (1)
口腔咽頭痛	3 (2)	0 (0)	3 (2)
呼吸障害	0 (0)	1 (1)	1 (1)

プライマリー器官別大分類 基本語	非重篤	重篤	合計
皮膚および皮下組織障害	38 (27)	12 (10)	50 (37)
血管浮腫	0 (0)	1 (1)	1 (1)
水疱	5 (4)	0 (0)	5 (4)
アレルギー性皮膚炎	1 (1)	0 (0)	1 (1)
薬疹	0 (0)	1 (1)	1 (1)
皮膚乾燥	1 (1)	0 (0)	1 (1)
異汗性湿疹	1 (1)	0 (0)	1 (1)
紅斑	2 (2)	2 (2)	4 (4)
多汗症	1 (1)	0 (0)	1 (1)
丘疹	1 (1)	0 (0)	1 (1)
そう痒症	7 (7)	3 (3)	10 (10)
発疹	5 (5)	0 (0)	5 (5)
紅斑性皮疹	2 (2)	1 (1)	3 (3)
斑状皮疹	1 (1)	0 (0)	1 (1)
斑状丘疹状皮疹	0 (0)	2 (2)	2 (2)
皮膚灼熱感	1 (1)	0 (0)	1 (1)
皮膚変色	1 (1)	0 (0)	1 (1)
皮膚障害	1 (1)	0 (0)	1 (1)
皮膚反応	0 (0)	1 (1)	1 (1)
皮膚熱感	1 (1)	0 (0)	1 (1)
蕁麻疹	7 (5)	0 (0)	7 (5)
黄色皮膚	0 (0)	1 (1)	1 (1)
外科および内科処置	0 (0)	1 (1)	1 (1)
帝王切開	0 (0)	1 (1)	1 (1)

プライマリー器官別大分類 基本語	非重篤	重篤	合計
血管障害	7 (7)	4 (3)	11 (10)
潮紅	1 (1)	0 (0)	1 (1)
血腫	0 (0)	2 (1)	2 (1)
出血	1 (1)	2 (2)	3 (3)
ほてり	1 (1)	0 (0)	1 (1)
充血	2 (2)	0 (0)	2 (2)
高血圧	1 (1)	0 (0)	1 (1)
低血圧	1 (1)	0 (0)	1 (1)
合計	758 (403)	224 (83)	982 (464)

Source: 治験薬概要書第 4 版 日本語版表 31

2.1.1.2 健康被験者

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 TEAE は報告されなかった（表 6）。

表 6 - TEAE の概要 – 安全性解析対象集団（TDU14412 試験）

n(%)	Japanese (N=10)	Caucasian (N=10)
Subjects with any TEAE	0	0
Subjects with any severe TEAE	0	0
Subjects with any treatment emergent SAE	0	0
Subjects with any TEAE leading to permanent study discontinuation	0	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event

N = Number of subjects treated within each group, n (%) = number and % of subjects with at least one TEAE in each category

Note: An adverse event is considered as treatment emergent if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration up to the end of study visit (included)

PGM=PRODOPS/XRP5337/TDU14412/CSR/REPORT/PGM/ae_aeover_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aeover_s_t_i.rtf ([redacted]20[redacted] - 9:56)

2.1.2 死亡

2.1.2.1 健康被験者

TDU14412 試験では、治験中に死亡例はなかった。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.1.3.1 目標適応症の患者及びその他の患者集団

海外での発売から 2015 年 2 月 8 日までの期間に、臨床試験及び強化モニタリングを含む非自発的な情報源からサノフィ社に有害事象が報告された 73 名のうち、17 名（47 件）は妊娠に関連するものであった（表 4 及び表 14）。このうち、11 名は重篤であり、6 名は非重篤であった（表 4）。11 名を含む重篤な有害事象に関する追加情報を確認し、2016 年 8 月 30 日時点の詳細を表 7 に示した。表 4には随伴症状を含む 33 件の事象数を掲載したが、随伴症状を除いた重篤な有害事象は 17 件であった。

SOC「妊娠、産褥および周産期の状態」には、患者 1 名の自然流産及び 1 名の子癇前症がみられた。自然流産は、妊娠第 5 週に治療を開始（Day 0）したトキソプラズマ症の患者に発現した。免疫グロブリン M （IgM）力価は Day 0 に測定して以来増加していなかったために投薬は Day 10 に中止された。自然流産は Day 21 の前（妊娠の約第 7～8 週）に発現した。子癇前症は、スピラマイシン投与約 4.5 ヵ月後に心筋症の症状がみられたトキソプラズマ症の 36 歳の患者に発現した。妊娠は、胎児に水頭症及び肝腫大の診断がなされた第 21 週まで問題はなかった。患者は妊娠第 34 週の後に入院し、子癇前症を発症し、帝王切開によって男児を出産した。後に、患者は心筋症及びうっ血性心不全と診断された。新生児は臨床検査異常（チロシン血症）と診断された。出産の約 1 ヵ月後に、患者はエリテマトーデスと診断された。

SOC「先天性、家族性および遺伝性障害」では 4 名（新生児 1 名に鎖肛、1 名に口唇口蓋裂、1 名に弯足［両側性］、及び胎児 1 名に 21 トリソミー［ダウン症候群］）が報告された。肛門直腸閉塞（すなわち、鎖肛）の症例では、36 歳の母親は妊娠初期にプロゲステロン及びスピラマイシン の投与を受けた。口唇口蓋裂を伴う児は、妊娠初期にスピラマイシン 及びアモキシシリンの投与を受けた 38 歳の母親から出生した。弯足を伴う児を出産した 27 歳の母親は妊娠初期にスピラマイシン 及びコルチゾンの投与を受けた。トキソプラズマ症のために治療を受けた 39 歳の母親が妊娠したダウン症候群の胎児は、妊娠第 20 週前に中絶された。羊水にトキソプラズマ症のエビデンスは認められなかった。1996 年 5 月に両側の耳鳴を経験した母親は、1996 年の秋に妊娠し、その後にスピラマイシン による治療を開始した。スピラマイシン投与は約 2 ヵ月間続けられ、妊娠中絶前に中止された。スピラマイシン 療法中止から 5 ヵ月以上後に、患者は高周波数領域の難聴を訴えた。この難聴は医師によりスピラマイシン 療法との関連が完全に否定されないと判断された。

SOC「外科および内科処置」と報告された 1 件の重篤な有害事象は、29 歳の女性における人工流産（治療的流産）であった（胎児が水頭症と診断された）。中絶は妊娠第 22 週に選択された。

1 件の重篤な症例は、妊娠中にトキソプラズマ症に対してスピラマイシンによる治療（治療の日付は記載されていない）を受けた母親において、妊娠 37.5 週に帝王切開で生まれた新生児であった。この母親はオキシコドン依存の既往歴があるため、妊娠期間中にブプレノルフィンの投与を受けた。新生児に嘔吐が認められ、誤嚥及び痙攣発作が疑われた。脳波記録は正常であり、またトキソプラズマ症に関する血漿中 IgM は陰性であった。新生児は生後 5 日に良好な状態で退院した。

1 件の重篤な症例は、トキソプラズマ症に対してスピラマイシン投与を受けた 23 歳の妊婦に関するものであった。患者は、羊水穿刺時に心拍数が 130 拍／分（bpm）と高かった。心臓の精密検査（心エコー像、ECG 及び臨床検査）の結果は基準値範囲内であった。スピラマイシン 投与は継続された。

表 7 - 海外での発売から 2015 年 2 月 8 日までに非自発的な情報源から報告された妊娠に関連する重篤な有害事象一覧（2016 年 8 月 30 日時点）

No.	有害事象名[a]	発現した対象	重症度	本剤に対して取られた処置[b]	因果関係[c]	転帰[d]
200213025FR	弯足	児	不明	不明	無	不明
200213026FR	口唇口蓋裂	児	不明	不明	無	回復したが後遺症あり
200213027FR	鎖肛	児	不明	不明	無	回復したが後遺症あり
200213028FR	人工流産	母体	不明	不明	無	不明（母体の転帰）
	水頭症	児	不明	不明	無	回復したが後遺症あり
200920954GDDC	誤嚥	児	不明	不明	有	不明
	血中免疫グロブリンＧ異常		不明	不明	有	不明
	痙攣発作		不明	不明	有	不明
	嘔吐		不明	不明	有	不明
2010SA000950	心拍数増加	母体	不明	投与量変更せず	無	不明
FR01-10632	自然流産	母体	不明	不明	有	不明（母体の転帰）
US90-03766	心筋症	母体	不明	不明	無	不明
	子癇前症		不明	不明	無	不明
	全身性エリテマトーデス		不明	不明	無	軽快
US90-03795	臨床検査異常	児	不明	非該当	無	回復したが後遺症あり
US90-03904	難聴	母体	不明	不明	無	軽快
US90-03905	２１トリソミー	児	不明	不明	無	死亡

a 有害事象名は MedDRA/J version 19.0 にて集計した。
b 本剤に対して取られた処置のうち、「非該当」には、有害事象が発現する前に投与が終了した場合が含まれる。
c 企業の因果関係評価は、「有」又は「無」の 2 分類にて評価した。
d 転帰は、「回復」「軽快」「未回復」「回復したが後遺症あり」「死亡」「不明」の分類にて表示した。
Source: Spiramycin 希少疾病用医薬品指定の照会事項 (平成 28 年 8 月 18 日) に対する回答書 2016 年 9 月 9 日照会事項 3 表 1

海外での発売から 2015 年 2 月 8 日までの妊娠に関連する有害事象の自発報告について、表 5 に記載した。全体で 464 名（982 件の有害事象が含まれる）に妊娠に関連する有害事象が報告され、その

うち 83 名（224 件の事象）は重篤、403 名（758 件の事象）は非重篤であった。これらの有害事象は妊婦又はその児に発現したものであった。83 名を含む重篤な有害事象に関する追加情報を確認した結果、2015 年 2 月 8 日までに非重篤として報告されていた 2 名（2014SA111111、2014SA169974）は、2015 年 2 月 8 日以降に重篤性が重篤へ変更された。この 2 名を含む計 85 名における 2016 年 8 月 30 日時点の詳細を表 8 に示す。表 5では随伴症状を含む 224 件の事象を掲載したが、随伴症状を除いた重篤な有害事象は 130 件であった。

表 8 - 海外での発売から 2015 年 2 月 8 日までに自発報告された妊娠に関連する重篤な有害事象一覧（2016 年 8 月 30 日時点）

No.	有害事象名[a]	発現した対象	重症度	本剤に対して取られた処置[b]	因果関係[c]	転帰[d]
200020895FR	自然流産	母体	不明	不明	可能性小	不明
200110920EU	先天異常	児	不明	不明	可能性小	不明
200114012EU	肝損傷	母体	不明	投与中止	可能性小	回復
200210731FR	胎児死亡	母体	不明	不明	無	不明（母体の転帰）
200212315FR	肝炎	母体	不明	不明	可能性小	回復
	肝損傷		不明	不明	可能性小	回復
	発熱		不明	不明	可能性小	回復
	斑状丘疹状皮疹		不明	不明	可能性小	回復
	血小板減少症		不明	不明	可能性小	回復
200311249GDDC	尿道下裂	児	不明	不明	不明	回復したが後遺症あり
	多指症		不明	不明	可能性小	回復したが後遺症あり
	幽門狭窄		不明	不明	可能性小	回復したが後遺症あり
200311250GDDC	トキソプラズマ症	母体	不明	不明	不明	不明
200410149GDDC	口の錯感覚	母体	不明	不明	可能性大	不明
	そう痒症		不明	不明	可能性大	不明
200511168EU	紅斑	母体	不明	不明	可能性小	回復したが後遺症あり
200610582GDDC	間質性肺疾患	児	不明	不明	可能性小	不明
	黄疸		不明	不明	可能性小	不明
200618579GDDC	胎児超音波検査	母体	不明	不明	無	不明

No.	有害事象名[a]	発現した対象	重症度	本剤に対して取られた処置[b]	因果関係[c]	転帰[d]
200621269GDDC	齲歯	児	不明	不明	可能性小	軽快
200710684GDDC	切迫流産	母体	不明	不明	可能性小	回復（母体の転帰）
200714824GDDC	流産	母体	不明	不明	可能性小	不明（母体の転帰）
200717726GDDC	死産	母体	不明	不明	可能性小	不明（母体の転帰）
200718990GDDC	新生児チアノーゼ	児	不明	不明	可能性小	回復
	新生児低血糖症		不明	不明	可能性小	回復
	早産児		不明	不明	可能性小	回復
200811733GDDC	新生児黄疸	児	不明	不明	可能性小	回復
200812173GDDC	心雑音	児	不明	不明	可能性小	軽快
200814268GDDC	聴力低下	児	不明	不明	可能性小	軽快
200817795GDDC	斑状丘疹状皮疹	母体	不明	投与中止	可能性小	回復
	皮膚反応		不明	投与中止	可能性小	回復
200819405GDDC	出血	母体	不明	不明	可能性小	軽快
	嘔吐		不明	不明	可能性小	軽快
200820305GDDC	死産	母体	不明	不明	可能性小	回復（母体の転帰）
200921288GDDC	失明	児	不明	投与量変更せず	可能性小	軽快
	水頭症		不明	投与量変更せず	可能性小	軽快
2009SA008545	急性呼吸窮迫症候群	母体	不明	不明	可能性小	回復
	肺障害		不明	不明	可能性小	回復
	肺浸潤		不明	不明	可能性小	回復
2010SA029391	心停止	母体	不明	投与中止	無	死亡
	低血糖		不明	投与中止	可能性小	死亡
	院内感染		不明	投与中止	無	死亡
2010SA038440	自然流産	母体	不明	投与量変更せず	無	不明（母体の転帰）
2010SA043897	帝王切開	母体	不明	非該当	不明	回復
	錯感覚		不明	非該当	可能性小	回復
2010SA046060	汎血球減少症	母体	不明	不明	可能性小	回復

No.	有害事象名[a]	発現した対象	重症度	本剤に対して取られた処置[b]	因果関係[c]	転帰[d]
2010SA054523	胎児徐脈	児	不明	不明	無	回復
2010SA059680	胆汁うっ滞	母体	不明	投与中止	可能性小	回復
	過敏症		不明	投与中止	可能性小	回復
	そう痒症		不明	投与中止	可能性小	回復
2010SA074139	新生児呼吸不全	児	不明	非該当	可能性小	回復
2010SA076956	先天性トキソプラズマ症	児	不明	投与を一時的に中止	可能性小	未回復
2011SA016519	黄疸	児	不明	投与量変更せず	可能性小	回復
2011SA026772	肝細胞損傷	母体	不明	投与中止	可能性小	回復
	蛋白尿		不明	投与中止	可能性小	回復
2011SA031888	胆汁うっ滞	母体	不明	投与中止	可能性小	軽快
	肝細胞損傷		不明	投与中止	可能性小	軽快
	蛋白尿		不明	投与中止	可能性小	軽快
2011SA034397	疲労	児	不明	非該当	可能性小	回復
2011SA045558	新生児低酸素症	児	不明	投与中止	可能性小	回復
2011SA051487	無呼吸	母体	不明	投与量変更せず	可能性小	不明
	胆石症		不明	投与量変更せず	可能性小	未回復
	未熟分娩		不明	投与量変更せず	可能性小	不明
2011SA064494	羊水穿刺異常	母体	不明	不明	可能性小	回復
2011SA065551	妊娠糖尿病	母体	不明	不明	可能性小	不明
	尿路感染		不明	不明	可能性小	回復
2011SA067576	胎児発育遅延	児	不明	投与量変更せず	可能性小	回復
2011SA070007	未熟分娩	母体	不明	投与量変更せず	可能性小	不明
2011SA082467	薬物性肝障害	母体	不明	投与中止	可能性小	回復
2012SA014618	低血糖	児	不明	非該当	可能性小	回復
2012SA037812	過少体重	児	不明	非該当	可能性小	回復
2012SA039848	トキソプラズマ症	児	不明	非該当	可能性小	未回復
2012SA042236	大脳石灰化	児	不明	非該当	可能性小	未回復
	水頭症		不明	非該当	可能性小	未回復
	痙攣発作		不明	非該当	可能性小	未回復
	トキソプラズマ症		不明	非該当	可能性小	不明

No.	有害事象名[a]	発現した対象	重症度	本剤に対して取られた処置[b]	因果関係[c]	転帰[d]
2012SA047239	多臓器機能不全症候群	児	不明	非該当	可能性小	不明
	トキソプラズマ症		不明	非該当	可能性小	死亡
2012SA047524	水頭症	児	不明	非該当	可能性小	死亡
	トキソプラズマ症		不明	非該当	可能性小	死亡
2012SA047536	胎盤早期剥離	母体	不明	投与中止	可能性小	不明
2012SA069271	先天性水頭症	児	不明	非該当	可能性小	未回復
2012SA072300	瘻孔	母体	不明	投与量変更せず	可能性小	不明
2012SA079679	胎児徐脈	児	不明	非該当	可能性小	不明
	先天性トキソプラズマ症		不明	非該当	可能性小	不明
	トキソプラズマ性眼感染		不明	非該当	可能性小	回復
	未熟分娩		不明	非該当	可能性小	不明
2012SA092023	水頭症	児	不明	非該当	可能性小	不明
	トキソプラズマ症		不明	非該当	可能性小	軽快
2013SA005634	腎結石症	母体	不明	投与量変更せず	可能性小	回復
2013SA006062	胎盤障害	母体	不明	非該当	可能性小	回復
2013SA007250	妊娠糖尿病	母体	不明	投与量変更せず	可能性小	回復
2013SA008358	薬疹	母体	不明	投与中止	可能性小	回復
	悪心		不明	投与中止	可能性小	回復
2013SA009485	子宮頚部性難産	母体	不明	投与を一時的に中止	可能性小	不明
2013SA010627	子宮筋過緊張	母体	不明	投与量変更せず	可能性小	回復
2013SA022491	虫垂炎	母体	不明	投与中止	可能性小	不明
2013SA028529	心室中隔欠損症	児	不明	非該当	可能性小	不明
2013SA028601	尿路感染	母体	不明	投与量変更せず	可能性小	未回復
2013SA036860	呼吸障害	児	不明	投与中止	可能性小	回復
2013SA060288	血管浮腫	女性	不明	非該当	可能性小	回復
	抗第Ｖ因子抗体陽性		不明	非該当	可能性小	回復
	第Ｖ因子欠乏症		不明	非該当	可能性小	回復

No.	有害事象名[a]	発現した対象	重症度	本剤に対して取られた処置[b]	因果関係[c]	転帰[d]
2013SA074798	心雑音	児	不明	非該当	可能性小	不明
	チアノーゼ		不明	非該当	可能性小	不明
2013SA093171	聴覚障害	児	不明	非該当	可能性小	未回復
	脊椎障害		不明	非該当	可能性小	未回復
	トキソプラズマ症		不明	非該当	可能性小	未回復
	視力障害		不明	非該当	可能性小	未回復
2013SA115448	胎児徐脈	児	不明	非該当	可能性小	回復
2013SA122443	子癇前症	母体	不明	減量	可能性小	回復
2014SA004708	羊水中胎便	母体	不明	投与中止	可能性小	不明
2014SA030750	分娩過程合併症	母体	不明	不明	可能性小	不明
2014SA111111[e]	卵巣障害	母体	不明	投与量変更せず	可能性小	不明
2014SA123246	紅斑	母体	不明	投与中止	可能性小	軽快
	そう痒症		不明	投与中止	可能性小	軽快
2014SA169974[e]	出血	母体	不明	非該当	可能性小	不明
2015SA003040	クラインフェルター症候群	児	不明	非該当	可能性小	不明
	トキソプラズマ症		不明	非該当	可能性小	不明
CH01-00028	先天異常	児	不明	不明	可能性小	不明
DE01-00707	先天性中枢神経系異常	児	不明	不明	可能性小	回復したが後遺症あり
FR01-01206	ネフローゼ症候群	母体	不明	不明	可能性小	軽快
FR01-01470	偽膜性大腸炎	母体	不明	不明	可能性小	回復
FR01-02915	胎児死亡	母体	不明	投与中止	可能性小	不明（母体の転帰）
	過敏症		不明	投与中止	可能性小	回復
FR01-07233	胎児死亡	母体	不明	不明	可能性小	不明（母体の転帰）
FR01-07457	血腫	母体	不明	不明	可能性小	不明
FR01-11098	胎児死亡	母体	不明	不明	可能性小	死亡（母体の転帰）
GB01-00615	紅斑性皮疹	母体	不明	投与中止	可能性小	回復
GB01-02642	先天性難聴	児	不明	不明	可能性小	不明

No.	有害事象名[a]	発現した対象	重症度	本剤に対して取られた処置[b]	因果関係[c]	転帰[d]

a 有害事象名は MedDRA/J version 19.0 にて集計した。
b 本剤に対して取られた処置のうち、「非該当」には、有害事象が発現する前に投与が終了した場合が含まれる。
c 企業の因果関係評価は、「可能性大」「可能性小」「不明」「無」の 4 分類に基づき評価した。
d 転帰は、「回復」「軽快」「未回復」「回復したが後遺症あり」「死亡」「不明」の分類にて表示した。
e 2015 年 2 月 8 日後に重篤性が非重篤から重篤へ変更された症例
Source: Spiramycin 希少疾病用医薬品指定の照会事項 (平成 28 年 8 月 18 日) に対する回答書 2016 年 9 月 9 日照会事項 4 表 1

2.1.3.2 健康被験者

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（表 6）。

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 健康被験者

有害事象による投与中止

TDU14412 試験では、治験中に有害事象による中止はなかった（表 6）。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

これまでに特定されたスピラマイシンの副作用を表 9 に示す。

表 9 - スピラマイシンの副作用

器官別大分類	副作用
血液およびリンパ系障害	急性溶血、白血球減少症、好中球減少症
免疫系障害	アナフィラキシーショック、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病を含む血管炎
神経系障害	偶発症例における一過性の錯感覚 一過性の味覚異常
心臓障害	心室性不整脈、心室性頻脈、トルサード　ド　ポアント（これらの事象は心停止に至る可能性がある）
胃腸障害	腹痛、悪心、嘔吐、下痢及び偽膜性大腸炎が経口剤で報告されている。
皮膚および皮下組織障害	発疹 蕁麻疹、そう痒症、血管浮腫、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、急性汎発性発疹性膿疱症
肝胆道系障害	胆汁うっ滞性／混合性肝炎
臨床検査	心電図 QT 延長、肝機能検査異常

Source: spiramycin-CCSIv5-LRC-20 July 2015doc

2.2　個別有害事象の文章による説明

本申請には該当しない。

3 臨床検査値の評価

TDU14412 試験では、臨床検査パラメータで特定された PCSA は両人種群で極めて少なかった。

3.1 血液学的検査

3.1.1 健康被験者

TDU14412 試験では、血液学的検査の PCSA はみられなかった（表 10 ）。

表 10 - 血液学的検査 – ベースラインの状態別の TEAE 期間中に異常（PCSA）を示した被験者数 – 安全性解析対象集団（TDU14412 試験）

	Japanese (N=10)		Caucasian (N=10)	
Laboratory parameter PCSA criteria n/N1	**Nor. bas.**	**Abn. bas.**	**Nor. bas.**	**Abn. bas.**
Hemoglobin				
Decr. from B ≥20 g/L	0/10	na	0/10	na
Platelet count (thrombocyte count)				
<100 Giga/L	0/9	0/1	0/9	0/1
White blood cell count (leukocyte count)				
<3.0 Giga/L (Non-Black); <2.0 Giga/L (Black)	0/10	0/0	0/9	0/1
Neutrophils				
<1.5 Giga/L (Non-Black); <1.0 Giga/L (Black)	0/10	0/0	0/9	0/1
Eosinophils				
>0.5 Giga/L or >ULN (if ULN 0.5 Giga/L)	0/10	0/0	0/10	0/0

PCSA: Potentially Clinically Significant Abnormalities (Version of 2014-05-24)

LLN/ULN: Lower/Upper Limit of Normal range, B: Baseline, Nor. bas.: Normal baseline, Abn. bas.: Abnormal baseline (LLN/ULN or PCSA), Miss. bas.: Missing baseline, na: not applicable

n/N1 = Number of subjects who met the criterion at least once/ number of subjects within each group who had that parameter assessed

Note: A PCSA is considered to be on-treatment if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration up to the end of study visit

For hemoglobin, baseline values <LLN or >ULN (or LLN/ULN missing) are counted in one unique group (ie as normal), for eosinophils, values <LLN (or LLN missing) are counted as normal.

PGM=PRODOPS/XRP5337/TDU14412/CSR/REPORT/PGM/lab_lbpcsa_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_lbpcsa_s_t_hem_i.rtf ([redacted]20[redacted] - 9:59)

3.2 血液生化学検査

3.2.1 健康被験者

TDU14412 試験では、血液生化学検査の PCSA が白人群の 1 名にみられた（総ビリルビンが正常範囲上限［ULN］の>1.5 倍）（表 11 ）。本 PCSA は Day 3（治験薬投与日を Day 1 とする）に発現し、治験終了来院時（Day 8）にはベースラインまで回復し、治験責任医師により臨床的に重大な意義はないと判断された（[Module 5.3.3.1-1 の 11.4.2.2 項]）。本試験でのスピラマイシンの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}） の範囲は 1.5～5.0 時間であり（[Module 2.7.2 表 2]）、PCSA 発現とスピラマイシンの最高血漿中濃度との時間的な関連はみられなかった。

表 11 - 血液生化学検査 – ベースラインの状態別の TEAE 期間中に異常（PCSA）を示した被験者数 – 安全性解析対象集団（TDU14412 試験）

	Japanese (N=10)		Caucasian (N=10)	
Laboratory parameter PCSA criteria n/N1	**Nor. bas.**	**Abn. bas.**	**Nor. bas.**	**Abn. bas.**
Glucose				
≤3.9 mmol/L and <LLN	0/10	0/0	0/10	0/0
≥11.1 mmol/L (unfasted); ≥7 mmol/L (fasted)	0/10	0/0	0/10	0/0
Total cholesterol				
≥7.74 mmol/L	0/7	0/3	0/9	0/1
Triglycerides				
≥4.6 mmol/L	0/10	0/0	0/9	0/1
Creatine phospho kinase				
>3 ULN	0/10	0/0	0/9	0/1
Sodium				
≤129 mmol/L	0/9	0/1	0/9	0/1
≥160 mmol/L	0/9	0/1	0/9	0/1
Potassium				
<3 mmol/L	0/10	0/0	0/10	0/0
≥5.5 mmol/L	0/10	0/0	0/10	0/0
Creatinine				
≥150 µmol/L (Adults)	0/10	0/0	0/10	0/0
≥30% change from B	0/10	na	0/10	na
ALT (SGPT-ALAT)				
>3 ULN	0/10	0/0	0/10	0/0
AST (SGOT-ASAT)				
>3 ULN	0/10	0/0	0/10	0/0
Alkaline phosphatase				
>1.5 ULN	0/10	0/0	0/10	0/0
Total bilirubin				
>1.5 ULN	0/10	0/0	1/10	0/0

Laboratory parameter PCSA criteria n/N1	Japanese (N=10) Nor. bas.	 Abn. bas.	Caucasian (N=10) Nor. bas.	 Abn. bas.
>2 ULN	0/10	0/0	0/10	0/0

PCSA: Potentially Clinically Significant Abnormalities (Version of 2014-05-24)
LLN/ULN: Lower/Upper Limit of Normal range, B: Baseline, Nor. bas.: Normal baseline, Abn. bas.: Abnormal baseline (LLN/ULN or PCSA), Miss. bas.: Missing baseline, na: not applicable
n/N1 = Number of subjects who met the criterion at least once/ number of subjects within each group who had that parameter assessed
Note: A PCSA is considered to be on-treatment if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration up to the end of study visit
For percent change creatinine, baseline values <LLN or >ULN (or LLN/ULN missing) are counted in one unique group (ie as normal), for CPK, ALT, AST, ALP and Total Bilirubin, values <LLN (or LLN missing) are counted as normal.
PGM=PRODOPS/XRP5337/TDU14412/CSR/REPORT/PGM/lab_lbpcsa_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_lbpcsa_s_t_bio_i.rtf ([redacted]20[redacted] - 9:59)

3.3 肝機能

3.3.1 健康被験者

TDU14412 試験では、肝機能の PCSA はみられなかった（[Module 5.3.3.1-1 Table 16]）。

4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1　バイタルサイン

4.1.1　健康被験者

TDU14412 試験では、バイタルサインで特定された PCSA は両人種群で極めて少なかった。バイタルサインの PCSA は日本人群のみで被験者 2 名にみられた（収縮期血圧［SBP］≤ 95 mmHg 及びベースラインから≥ 20 mmHg 低下）（表 12）。被験者番号 [redacted] は治験薬投与後 24 時間に SBP が 95 mmHg（ベースラインから 25 mmHg 低下）及び治験終了来院時に 90 mmHg（ベースラインから 30 mmHg 低下）であり、被験者番号 [redacted] は治験薬投与後 3 時間に SBP が 95 mmHg（ベースラインから 20 mmHg 低下）であった（[Module 5.3.3.1-1 の 11.5.1.2 項]）。バイタルサインの PCSA は有害事象とは判断されなかった（[Module 5.3.3.1-1 の 11.5.1.3 項]）。本試験でのスピラマイシンの t_{max} の範囲は 1.5～5.0 時間（[Module 2.7.2 表 2]）、被験者番号 [redacted] の t_{max} は 2 時間であり、PCSA 発現とスピラマイシンの最高血漿中濃度との時間的な関連はみられなかった（[Module 5.3.3.1-1 の 16.2.5.4 項 Table 1.1]）。

表 12 - バイタルサイン - TEAE 期間中に異常（PCSA）を示した被験者数 – 安全性解析対象集団（TDU14412 試験）

Vital signs parameter PCSA criteria n/N1	Japanese (N=10)	Caucasian (N=10)
Systolic blood pressure		
≤95 mmHg and decr. from B ≥20 mmHg	2/10	0/10
≥140 mmHg and incr. from B ≥20 mmHg	0/10	0/10
Diastolic blood pressure		
≤45 mmHg and decr. from B ≥10 mmHg	0/10	0/10
≥90 mmHg and incr. from B ≥10 mmHg	0/10	0/10
Heart rate		
≤40 bpm and decr. from B ≥20 bpm	0/10	0/10
≥100 bpm and incr. from B ≥20 bpm	0/10	0/10
Weight		
≥5% decr. from B	0/10	0/10
≥5% incr. from B	0/10	0/10

PCSA: Potentially Clinically Significant Abnormalities (Version of 2014-05-24)
decr./incr.: decrease/increase, B: Baseline
n/N1 = Number of subjects who met the criterion at least once/ number of subjects within each group who had that parameter assessed
Note: A PCSA is considered to be on-treatment if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration up to the end of study visit (included).
PGM=PRODOPS/XRP5337/TDU14412/CSR/REPORT/PGM/osa_vspcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/osa_vspcsa_s_t_i.rtf ([redacted]20[redacted] - 10:01)

4.2 心電図

4.2.1 健康被験者

TDU14412 試験では、ECG パラメータで特定された PCSA は両人種群で極めて少なかった。被験者 4 名に ECG パラメータの PCSA がみられた。全ての PCSA は心拍数（HR、50 bpm 未満）に関するものであり、日本人群の 3 名及び白人群の 1 名にみられた（表 13）。日本人被験者番号 [redacted] 及び被験者番号 [redacted] では孤立性の発現であった（それぞれ、治験終了来院時に 48 bpm 及び治験薬投与後 4 時間に 49 bpm）。日本人被験者番号 [redacted] はベースラインの HR が 49 bpm と低く、その後は治験薬投与後 24 時間及び 48 時間の両時点で HR が 47 bpm、治験終了来院時の HR が 49 bpm であった。白人被験者番号 [redacted] はベースラインの HR が 49 bpm と低く、治験薬投与後 24 時間に HR が 44 bpm であった（[Module 5.3.3.1-1 の 11.5.2.2 項]）。有害事象と判断された ECG の PCSA はなかった（[Module 5.3.3.1-1 の 11.5.2.3 項]）。本試験でのスピラマイシンの t_{max} の範囲は 1.5～5.0 時間（[Module 2.7.2 表 2]）、被験者番号 [redacted] の t_{max} は 2 時間であり、PCSA 発現とスピラマイシンの最高血漿中濃度との時間的な関連はみられなかった（[Module 5.3.3.1-1 の 16.2.5.4 項 Table 1.1]）。

補正した QT（QTc）間隔延長の PCSA はなかった（表 13 ）。

表 13 - 心電図 – TEAE 期間中に異常（PCSA）を示した被験者数 – 安全性解析対象集団（TDU14412 試験）

ECG parameter PCSA criteria n/N1	Japanese (N=10)	Caucasian (N=10)
Heart rate		
<50 bpm	3/10	1/10
<50 bpm and decr. from B ≥20 bpm	0/10	0/10
<40 bpm	0/10	0/10
>90 bpm	0/10	0/10
PR interval		
>200 ms	0/10	0/10
QRS interval		
>110 ms	0/10	0/10
QT interval		
>500 ms	0/10	0/10
QTc interval		
>450 ms	0/10	0/10
QTc interval - change from baseline		
Incr. from B]30-60] ms	0/10	0/10
Incr. from B >60 ms	0/10	0/10

PCSA: Potentially Clinically Significant Abnormalities (Version of 2014-05-24)
decr./incr.: decrease/increase, B: Baseline
n/N1 = Number of subjects who met the criterion at least once/ number of subjects within each group who had that parameter assessed
Note: A PCSA is considered to be on-treatment if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration up to the end of study visit (included).
PGM=PRODOPS/XRP5337/TDU14412/CSR/REPORT/PGM/osa_egpcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/osa_egpcsa_s_t_i.rtf ([redacted]20[redacted]-10:00)

5　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　内因性要因

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（2.1.1.2項）。

QT 間隔延長の症例がスピラマイシンを含むマクロライド系薬剤を投与している患者で報告されている。下記の QT 間隔延長の既知のリスク因子を有する患者にスピラマイシンを使用する場合は注意を要する。

- 補正されていない電解質異常（例：低カリウム血症、低マグネシウム血症）
- 先天性 QT 延長症候群
- 心疾患（例：心不全、心筋梗塞、徐脈）
- QT 間隔を延長することが知られている薬剤の併用（例：クラス IA 及び III 抗不整脈薬、三環系抗うつ薬、等）

女性は QT 延長の影響を受けやすい可能性がある。

5.2　外因性要因

本申請には該当しない

5.3　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。

5.4　妊娠及び授乳時の使用

5.4.1　妊娠時の使用

妊娠マウス及びラットの胚・胎児に関する試験では、経口投与（最高用量 400 mg/kg/日）及び静脈内投与（最高用量 0.54 MIU/kg/日）とも胚毒性及び催奇形性は認められなかった。ヒトでの用量の約 4 倍を経口投与したウサギにおいて、スピラマイシンは胚毒性を示したが、この用量（最高用量 0.54 MIU/kg/

日）を静脈内投与した場合に胚毒性は示されなかった。この胚毒性は動物種及び投与経路に特異的であると考えられた（[Module 2.6.6 の 9 項]）。しかし、妊婦を対象に十分でかつ適切に管理された試験は実施されていない。動物の生殖試験はヒトの反応を必ずしも予測しないため、本薬の妊娠中の使用は、明らかに必要な場合に限定される。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。海外での発売から 2015 年 2 月 8 日までに依頼に基づく非自発的な情報源（臨床試験及び強化モニタリングを含む）からサノフィ社に報告された妊娠に関連する有害事象を表 4 に示す。

5.4.2 授乳時の使用

授乳婦におけるスピラマイシンの安全性を評価するには情報が不十分である。スピラマイシンはヒト母乳中に移行する（[Module 2.7.2 の 3.1.2.4 項]）。したがって、授乳期間中の女性に対するスピラマイシン の使用は推奨されない。本剤は効能又は効果に基づき、授乳時には投与しない。

5.5 過量投与

依頼に基づく非自発的な情報源（臨床試験及び強化モニタリング）からサノフィ社に報告された有害事象：2015 年 2 月 8 日までの累積データでは過量投与は報告されていない（表 14及び表 4 ）。

海外での発売から 2015 年 2 月 8 日までの期間における有害事象の自発報告（表 15 ）において、偶発的過量投与 7 件、過量投与 8 件、処方に基づく過量投与 1 件が報告され、そのうち重篤例は偶発的過量投与 3 件及び過量投与 4 件であった。妊娠に関連する有害事象の自発報告（表 5 ）としては、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。

スピラマイシン過量投与に特異的な解毒薬はない。大量な過量投与が疑われる場合、対症的及び支持的治療が推奨される。QC 延長のリスクのため、ECG モニタリングが推奨される。

5.6 薬物乱用

スピラマイシンは依存性がなく、乱用の可能性又は乱用のための誤用の可能性はないと考えられる。これまでにスピラマイシンの薬物乱用は報告されていない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象は検討されていない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

依頼に基づく非自発的な情報源（臨床試験及び強化モニタリング）からサノフィ社に報告された有害事象：2015 年 2 月 8 日までの累積データでは、傾眠、浮動性めまい及び回転性めまいは報告されて

いない（表 14及び表 4）。妊娠に関連する重篤な痙攣発作が 1 件報告されているが、スピラマイシンを投与された母体ではなく児に発現した（表 7 ）。

海外での発売から 2015 年 2 月 8 日までの期間における有害事象の自発報告（表 15）では、浮動性めまい 16 件、回転性めまい 15 件、傾眠 8 件及び痙攣 5 件が報告されており、そのうち重篤例は、回転性めまい 4 件、痙攣 3 件及び傾眠 1 件であった。妊娠に関連する有害事象の自発報告（表 5 ）として、浮動性めまい 6 件、傾眠 3 件及び痙攣発作 1 件が報告された。このうち痙攣発作 1 件は重篤であったが、スピラマイシンを投与された母体ではなく児に発現した（表 8 ）。

これまでに傾眠、浮動性めまい、回転性めまい及び痙攣等はスピラマイシンの副作用として特定されておらず（表 9）、自動車運転及び機械操作に対するスピラマイシンの影響はないと考えられる。

6　市販後データ

6.1　市販後安全性データベースの安全性データ

6.1.1　市販後における曝露量の要約

Intercontinental Marketing Services（IMS）Health システムは年 4 回データを収集する。この方法では、前回の四半期終了から 3 ヵ月間のずれが生じる可能性がある。したがって、データは現行の報告間隔と正確に一致していない。IMS Health は全ての国における総流通量へのアクセスを持っていないため、抽出された数字は販売総量の近似値のままである。主要国における IMS Health の販売データは、全世界における売上高の 85～90%を把握する目的で、収集され維持されている。しかし、購入契約における特定の変更及び特定国内で入手できるデータチャンネル数（すなわち、消費者、病院、在宅ケアへの直販など）に起因して、データは報告期間ごとにばらつく可能性がある（[Module 5.3.5.3-2 DSUR2 の 6.2 項]）。

2015 年 1 月 1 日～2016 年 12 月 31 日（すなわち 2 年間）の期間売上高を、IMS Health から入手した。世界保健機関が定義した 1 日量（WHO DDD）3 g（経口剤）に基づき、期間全体の経口スピラマイシンの曝露量は約 [redacted] 患者日と推定される（錠剤は約 [redacted] 錠）。さらに、この期間中に合計約 [redacted] ボトルの非経口スピラマイシン も販売された。スピラマイシンの非経口剤に対する DDD は入手できなかったため、患者の曝露量を患者日で推定できなかった。治療コース当たりの平均投与量及び治療を受けた患者数の推定は困難である（[Module 5.3.5.3-2 DSUR2 の 6.2.1 項]）。

2001 年 1 月 1 日～2016 年 12 月 31 日（すなわち 16 年間）の期間の累積曝露量を入手した。全世界の累積で合計 [redacted] 錠／カプセル、[redacted] 包の経口粉末剤、及び [redacted] mL のシロップ／乾燥シロップ／ドロップが販売された。経口スピラマイシンの累積曝露量は約 [redacted] 患者日と推定できる（錠剤／カプセル剤：約 [redacted] 患者日、経口粉末剤：[redacted] 患者日、及びシロップ／乾燥シロップ／ドロップ：約 [redacted] 患者日を含む）。さらに、累積で計 [redacted] バイアル／アンプル／ボトルの非経口スピラマイシンが販売された。前の期間と比較して本報告期間においてスピラマイシンの曝露量は大きく減少はしていなかった（[Module 5.3.5.3-2 DSUR2 の 6.2.2 項]）。

累積及び特定期間での患者の曝露量を付録に記載している（累積患者曝露量について[Module 5.3.5.3-2 DSUR2 Appendix 6 Table 2]、特定期間の患者曝露量について[Module 5.3.5.3-2 DSUR2 Appendix 6 Table 1]を参照）。詳細な使用データは入手不可能である。患者曝露量を年齢、性別及び適応症別に示すことはできないので、地域別及び剤形別にのみ示している。

6.1.2　市販後の使用経験

2015 年 2 月 8 日現在、1390 名で有害事象（重篤な有害事象 1295 件、非重篤な有害事象 1930 件を含む）が自発報告された（表 15）。これらの有害事象（重篤性を問わず、発現頻度が有害事象総数の 5%

を超える）は、高頻度順に、皮膚および皮下組織障害（24.2%）、傷害、中毒および処置合併症（15.9%）、胃腸障害（14.4%）、神経系障害（9.1%）及び一般・全身障害および投与部位の状態（7.8%）であった。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。

6.2 公表文献の安全性データ

有効性の参考資料とした公表文献（[Module 2.7.3 表 1]）のうち、スピラマイシンの安全性の結果が示されたものを以下に要約する。

6.2.1 Hotop 2012（参考資料）

スピラマイシン及びピリメタミン+スルファジアジン+ folinic acid（PSF）併用療法に対する忍容性は女性 140/685 名（20%）で解析した。64 名（45.7%）はスピラマイシンの後に PSF を投与し、他の 54.3%は PSF のみを投与した。副作用はスピラマイシンではみられなかったが、PSF を投与した女性の 25/119 名（21%）で主に悪心がみられた。女性 1 名のみがスルファジアジンに対する過敏症を示し、そのためスピラマイシンに変更した(1)。

6.2.2 Valentini 2009（参考資料）

母体のトキソプラズマ治療の忍容性は良好であった。3 名の女性のみが紅斑性及び斑状丘疹状皮疹を発現した。皮疹は、2 名ではスピラマイシン投与と、1 名では cotrimoxazole と関連していた。これらの女性は妊娠中に薬剤に対する皮疹の耐性を誘導することができた。妊娠の終了時まで副作用なく治療を継続し、3 名の健康な新生児を分娩した(2)。

6.2.3 Gras 2005（参考資料）

6/177 名（3%）の女性は有害事象のため治療を中止した（5 名はピリメタミン／スルホンアミド、1 名はスピラマイシンを投与した）(3)。

参 考 文 献

1. Hotop A, Hlobil H, Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2012 Jun;54(11):1545-52.
2. 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.
3. 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. Acta Paediatr. 2005 Dec;94(12):1721-31.

7　付録

表 14 - 依頼に基づく非自発的な情報源（臨床試験及び強化モニタリング）からサノフィ社に報告された有害事象：2015 年 2 月 8 日までの累積データ

プライマリー器官別大分類	重篤				非重篤				合計
基本語	記載なし	該当なし	記載あり	合計	該当なし	適用なし	記載あり	合計	
血液およびリンパ系障害	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
リンパ節症	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
心臓障害	0 (0)	6 (3)	0 (0)	6 (3)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	8 (4)
心拡大	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
心筋症	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
心筋梗塞	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
頻脈	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (1)
先天性、家族性および遺伝性障害	3 (3)	3 (3)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)
鎖肛	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
口唇口蓋裂	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
弯足	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
２１トリソミー	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
耳および迷路障害	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
難聴	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)

プライマリー器官別大分類	重篤				非重篤				合計
基本語	記載なし	該当なし	記載あり	合計	該当なし	適用なし	記載あり	合計	
内分泌障害	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
甲状腺機能亢進症	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
胃腸障害	0 (0)	11 (5)	1 (1)	11 (5)	12 (5)	0 (0)	0 (0)	12 (5)	23 (10)
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	4 (2)
急性腹症	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
痔瘻	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
大腸炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (1)
糞塊	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
腸閉塞	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
悪心	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (1)
直腸出血	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
嘔吐	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	5 (3)

プライマリー器官別大分類	重篤				非重篤				合計
基本語	記載なし	該当なし	記載あり	合計	該当なし	適用なし	記載あり	合計	
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0)	8 (4)	0 (0)	8 (4)	24 (10)	0 (0)	0 (0)	24 (10)	32 (14)
悪寒	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	4 (2)
薬効欠如	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
不明確な障害	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
注射部位炎症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (4)	0 (0)	0 (0)	8 (4)	8 (4)
注射部位血栓	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (1)
倦怠感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (3)	0 (0)	0 (0)	6 (3)	6 (3)
末梢性浮腫	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
発熱	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	4 (2)
評価不能の事象	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
肝胆道系障害	0 (0)	4 (1)	0 (0)	4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (1)
肝硬変	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
黄疸	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
免疫系障害	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	3 (2)
アナフィラキシーショック	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
過敏症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)

プライマリー器官別大分類	重篤				非重篤				合計
基本語	記載なし	該当なし	記載あり	合計	該当なし	適用なし	記載あり	合計	
感染症および寄生虫症	0 (0)	13 (7)	0 (0)	13 (7)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	17 (9)
肛門膿瘍	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
結膜炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	4 (2)
寄生虫感染	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
髄膜炎	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
肺炎	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
偽膜性大腸炎	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
敗血症性ショック	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
歯膿瘍	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0)	12 (11)	0 (0)	12 (11)	4 (4)	3 (3)	1 (1)	6 (6)	18 (17)
妊娠時曝露	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	4 (4)	3 (3)	1 (1)	6 (6)	7 (7)
転倒	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
時期不明な胎児の曝露	0 (0)	9 (9)	0 (0)	9 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (9)
臨床検査	2 (2)	5 (3)	0 (0)	6 (4)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	8 (5)
血中免疫グロブリンG異常	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
胸部X線異常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (1)
心拍数増加	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
臨床検査異常	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
白血球数増加	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)

プライマリー器官別大分類	重篤				非重篤				合計
基本語	記載なし	該当なし	記載あり	合計	該当なし	適用なし	記載あり	合計	
代謝および栄養障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	4 (2)
食欲減退	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	4 (2)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	4 (2)	0 (0)	4 (2)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	8 (4)
骨障害	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
筋肉痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	4 (2)
全身性エリテマトーデス	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0)	12 (6)	0 (0)	12 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (6)
気管支癌	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
肝癌	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
喉頭癌	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
肺の悪性新生物	0 (0)	3 (2)	0 (0)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2)
新生物	0 (0)	4 (2)	0 (0)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2)

プライマリー器官別大分類	重篤				非重篤				合計
基本語	記載なし	該当なし	記載あり	合計	該当なし	適用なし	記載あり	合計	
神経系障害	2 (2)	3 (2)	0 (0)	4 (3)	19 (9)	0 (0)	2 (1)	19 (9)	23 (12)
脳血管発作	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
痙攣	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
味覚異常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (1)
頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (1)
水頭症	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
感覚鈍麻	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
錯感覚	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (8)	0 (0)	1 (1)	14 (8)	14 (8)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1)	3 (2)	0 (0)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2)
自然流産	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
子癇前症	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
精神障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (1)
無感情	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (1)

プライマリー器官別大分類	重篤				非重篤				合計
基本語	記載なし	該当なし	記載あり	合計	該当なし	適用なし	記載あり	合計	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1)	13 (6)	0 (0)	13 (6)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	15 (7)
誤嚥	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
喘息	0 (0)	6 (3)	0 (0)	6 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (3)
呼吸困難	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	4 (3)
肺気腫	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
呼吸不全	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
変色痰	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	4 (2)	0 (0)	4 (2)	16 (6)	0 (0)	0 (0)	16 (6)	20 (8)
紅斑	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
多汗症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (1)
そう痒症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (1)
発疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
紅斑性皮疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	4 (2)
斑状丘疹状皮疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (1)
皮膚病変	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
スティーブンス・ジョンソン症候群	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
顔面腫脹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
蕁麻疹	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	4 (2)

プライマリー器官別大分類	重篤				非重篤				合計
基本語	記載なし	該当なし	記載あり	合計	該当なし	適用なし	記載あり	合計	
外科および内科処置	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
人工流産	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
血管障害	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	6 (3)	0 (0)	0 (0)	6 (3)	7 (4)
ほてり	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	4 (2)
ショック	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
血管拡張	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (1)
合計	10 (7)	110 (43)	1 (1)	115 (43)	102 (28)	3 (3)	4 (3)	104 (30)	219 (73)

注） 1 名に複数事象が含まれており、総症例数が総事象数より少なくなっている。

Source: 治験薬概要書第 4 版 日本語版表 22

表 15 - スピラマイシン使用（適応症を問わない）に関してサノフィ社に自発報告された有害事象：2015 年 2 月 8 日までの累積データ

器官別大分類	自発報告(文献及び当局)					非介入市販後調査及びその他報告書からの情報**		合計
	重篤		非重篤		自発報告の合計	重篤		
基本語	期間内	累積	期間内	累積	累積	期間内	累積	累積
血液およびリンパ系障害								
無顆粒球症	1	14			14			14
貧血	1	3			3			3
骨髄機能不全		1			1			1
骨髄毒性		1			1			1
凝血異常				2	2			2
クームス試験陰性溶血性貧血		2			2			2
好酸球増加症	4	15			15			15
顆粒球減少症		2			2			2
顆粒球増加症		1			1			1
溶血		4			4			4
溶血性貧血		3			3			3
出血性障害		1			1			1
免疫性血小板減少性紫斑病		1			1			1
白血球減少症	1	12			12			12
リンパ節症		2			2			2
リンパ球増加症			1	1	1			1
好中球減少症	2	17			17			17
汎血球減少症		7			7			7
血小板減少症	3	20		5	25			25
血液およびリンパ系障害 事象(小計)	**12**	**106**	**1**	**8**	**114**			**114**

器官別大分類	自発報告(文献及び当局)					非介入市販後調査及びその他報告書からの情報**		合計
	重篤		非重篤		自発報告の合計	重篤		
基本語	期間内	累積	期間内	累積	累積	期間内	累積	累積
血液およびリンパ系障害 症例(小計)	**10**	**71**	**1**	**5**	**76**			**76**
心臓障害								
不整脈		1			1			1
心房細動	1	1			1			1
徐脈				2	2			2
胎児徐脈		3			3			3
心停止		4			4			4
心障害				1	1			1
心肺停止	1	2			2			2
チアノーゼ		4			4			4
期外収縮		1		2	3			3
心筋梗塞		1			1			1
心筋炎		1			1			1
動悸		1		5	6			6
洞性徐脈		2			2			2
上室性頻脈		1			1			1
頻脈		4		1	5			5
トルサード ド ポアント		3			3			3
心室性期外収縮		1		1	2			2
心室細動		2			2			2
心室性頻脈		3			3			3
心臓障害 事象(小計)	**2**	**35**		**12**	**47**			**47**
心臓障害 症例 (小計)	**2**	**22**		**8**	**30**			**30**
先天性、家族性および遺伝性障害								
先天異常		3			3			3
先天性中枢神経系異常		2			2			2
先天性水頭症		1			1			1

器官別大分類	自発報告（文献及び当局）					非介入市販後調査及びその他報告書からの情報**		合計
	重篤		非重篤		自発報告の合計	重篤		
基本語	期間内	累積	期間内	累積	累積	期間内	累積	累積
先天性トキソプラズマ症		2			2			2
先天性難聴		2			2			2
第V因子欠乏症		1			1			1
胎児奇形		1			1			1
尿道下裂		1			1			1
クラインフェルター症候群	1	1			1			1
多指症		2			2			2
幽門狭窄		1			1			1
心室中隔欠損症		1			1			1
先天性、家族性および遺伝性障害 事象（小計）	**1**	**18**			**18**			**18**
先天性、家族性および遺伝性障害 症例（小計）	**1**	**12**			**12**			**12**
耳および迷路障害								
片耳難聴	1	1			1			1
耳不快感				2	2			2
聴覚障害		4			4			4
耳鳴				1	1			1
回転性めまい		4		11	15			15
耳および迷路障害 事象（小計）	**1**	**9**		**14**	**23**			**23**
耳および迷路障害 症例（小計）	**1**	**7**		**9**	**16**			**16**
眼障害								
調節障害			1	1	1			1
眼精疲労				1	1			1
失明		1			1			1
眼の炎症		1			1			1
眼瞼浮腫		1		4	5			5
眼そう痒症				1	1			1

器官別大分類	自発報告（文献及び当局）					非介入市販後調査及びその他報告書からの情報**		合計
	重篤		非重篤		自発報告の合計	重篤		
基本語	期間内	累積	期間内	累積	累積	期間内	累積	累積
角膜炎		1			1			1
流涙増加				1	1			1
夜盲				1	1			1
黄疸眼		1			1			1
光視症				1	1			1
屈折障害				2	2			2
霧視				2	2			2
視力障害		3		4	7			7
眼障害 事象（小計）		**8**	**1**	**18**	**26**			**26**
眼障害 症例（小計）		**6**	**1**	**12**	**18**			**18**
胃腸障害								
腹部不快感				8	8			8
腹部膨満		2		2	4			4
腹痛	1	9		24	33			33
下腹部痛		1			1			1
上腹部痛		1	3	38	39			39
腹部硬直				1	1			1
腹壁血腫		2			2			2
肛門直腸不快感				1	1			1
大腸炎				1	1			1
便意切迫	1	1			1			1
齲歯		1			1			1
下痢	1	4	2	64	68			68
血性下痢				1	1			1
口内乾燥				5	5			5
消化不良		1	1	14	15			15
嚥下障害		4		3	7			7
出血性腸炎		2			2			2

器官別大分類	自発報告（文献及び当局）					非介入市販後調査及びその他報告書からの情報**		合計
	重篤		非重篤		自発報告の合計	重篤		
基本語	期間内	累積	期間内	累積	累積	期間内	累積	累積
心窩部不快感		1			1			1
変色便				3	3			3
軟便		1			1			1
放屁		1			1			1
胃障害				1	1			1
胃炎				2	2			2
びらん性胃炎				2	2			2
胃腸障害				4	4			4
胃腸出血		5			5			5
胃腸音異常		1			1			1
胃食道逆流性疾患			1	3	3			3
歯肉出血		1			1			1
歯肉痛				1	1			1
舌炎				2	2			2
吐血		1			1			1
血便排泄		1		1	2			2
口の感覚鈍麻				2	2			2
口唇浮腫		3	2	7	10			10
口唇そう痒症		1			1			1
口唇腫脹		1			1			1
メレナ		2			2			2
口腔内出血				1	1			1
口腔内潰瘍形成		1		2	3			3
悪心	2	9	2	60	69			69
壊死性食道炎		1			1			1
食道障害				2	2			2
食道痛				1	1			1
食道炎				1	1			1

器官別大分類	自発報告（文献及び当局）					非介入市販後調査及びその他報告書からの情報**		合計
	重篤		非重篤		自発報告の合計	重篤		
基本語	期間内	累積	期間内	累積	累積	期間内	累積	累積
口腔内不快感		1		3	4			4
口唇浮腫		1	1	1	2			2
肺炎	1	4			4			4
口の錯感覚	1	4		15	19			19
直腸出血		1			1			1
レッチング				4	4			4
舌変色				6	6			6
舌障害				3	3			3
舌浮腫		3			3			3
歯痛				2	2			2
変色歯				5	5			5
嘔吐	2	17	4	81	98			98
胃腸障害 事象（小計）	**9**	**89**	**16**	**377**	**466**			**466**
胃腸障害 症例（小計）	**5**	**55**	**12**	**221**	**274**			**274**
一般・全身障害および投与部位の状態								
副作用		1			1			1
無力症		2		13	15			15
胸部不快感		3		1	4			4
胸痛		4		3	7			7
悪寒		1		3	4			4
状態悪化	1	7		2	9			9
泣き				2	2			2
死亡		2			2			2
不快感				1	1			1
薬効欠如		2	1	18	20			20
薬物相互作用	3	15		5	20			20
薬物不耐性				1	1			1

器官別大分類	自発報告（文献及び当局）					非介入市販後調査及びその他報告書からの情報**		合計
	重篤		非重篤		自発報告の合計	重篤		
基本語	期間内	累積	期間内	累積	累積	期間内	累積	累積
粘膜疹		2			2			2
溢出				1	1			1
顔面浮腫	1	11	1	14	25			25
顔面痛				1	1			1
疲労		1		4	5			5
異常感		1		4	5			5
冷感				2	2			2
酩酊感				2	2			2
熱感		3		6	9			9
体温変動感				1	1			1
全身性浮腫		1		2	3			3
異常高熱		1			1			1
高熱		1		3	4			4
炎症		1		1	2			2
インフルエンザ様疾患				2	2			2
注入部位疼痛				1	1			1
注射部位浮腫		1		1	2			2
注射部位そう痒感				2	2			2
注射部位反応		2			2			2
注射部位熱感				2	2			2
倦怠感		8	1	10	18			18
粘膜びらん	1	1			1			1
多臓器不全		1			1			1
有害事象なし				3	3			3
浮腫		1		4	5			5
末梢性浮腫		6		1	7			7
疼痛		1		4	5			5
穿孔性潰瘍		1			1			1

器官別大分類	自発報告（文献及び当局）					非介入市販後調査及びその他報告書からの情報**		合計
	重篤		非重篤		自発報告の合計	重篤		
基本語	期間内	累積	期間内	累積	累積	期間内	累積	累積
末梢腫脹			1	2	2			2
製品の偽造				3	3			3
製品品質の問題				4	4			4
製品の異味				3	3			3
発熱	2	17		12	29			29
異物感		1		1	2			2
偽造製品の疑い				1	1			1
腫脹	1	1		3	4			4
治療効果変化			1	1	1			1
評価不能の事象	1	1	2	2	3			3
一般・全身障害および投与部位の状態 事象（小計）	**10**	**101**	**7**	**152**	**253**			**253**
一般・全身障害および投与部位の状態 症例（小計）	**9**	**80**	**6**	**109**	**187**			**187**
肝胆道系障害								
胆管結石		2			2			2
胆石症		3			3			3
胆汁うっ滞	1	7			7			7
薬物性肝障害		3			3			3
肝機能異常		1		14	15			15
肝壊死				2	2			2
肝臓痛				1	1			1
肝炎	2	9		8	17			17
急性肝炎		1			1			1
胆汁うっ滞性肝炎		4			4			4
肝細胞損傷	1	14			14			14
肝腫大	1	2		2	4			4
肝毒性		1			1			1

器官別大分類	自発報告（文献及び当局）					非介入市販後調査及びその他報告書からの情報**		合計
	重篤		非重篤		自発報告の合計	重篤		
基本語	期間内	累積	期間内	累積	累積	期間内	累積	累積
高トランスアミナーゼ血症		1			1			1
黄疸		10		2	12			12
肝損傷		3			3			3
混合型肝損傷		3			3			3
肝胆道系障害 事象（小計）	**5**	**64**		**29**	**93**			**93**
肝胆道系障害 症例（小計）	**5**	**44**		**16**	**60**			**60**
免疫系障害								
アナフィラキシー反応		3			3			3
アナフィラキシーショック		27			27			27
アナフィラキシー様反応		3		2	5			5
薬物過敏症		1		1	2			2
過敏症		16		34	50			50
血清病		4			4			4
4型過敏症		1			1			1
免疫系障害 事象（小計）		**55**		**37**	**92**			**92**
免疫系障害 症例（小計）		**39**		**24**	**63**			**63**
感染症および寄生虫症								
アメーバ症				1	1			1
虫垂炎		1			1			1
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎		4			4			4
結膜炎				2	2			2
クリプトスポリジウム感染		1			1			1
脳炎		2			2			2
トキソプラズマ性眼感染		1			1			1
感染				1	1			1
インフルエンザ				2	2			2
リンパ管炎				2	2			2

器官別大分類	自発報告（文献及び当局）					非介入市販後調査及びその他報告書からの情報**		合計
	重篤		非重篤		自発報告の合計	重篤		
基本語	期間内	累積	期間内	累積	累積	期間内	累積	累積
無菌性髄膜炎		1			1			1
院内感染		1			1			1
耳下腺炎				2	2			2
偽膜性大腸炎	1	8		2	10			10
膿疱性皮疹	2	13		3	16			16
唾液腺炎				2	2			2
レンサ球菌感染				1	1			1
重複感染		1			1			1
扁桃炎				2	2			2
トキソプラズマ症	1	8		2	10			10
上気道感染				1	1			1
尿路感染		2		1	3			3
感染症および寄生虫症 事象（小計）	**4**	**43**		**24**	**67**			**67**
感染症および寄生虫症 症例（小計）	**4**	**36**		**17**	**52**			**52**
傷害、中毒および処置合併症								
偶発的過量投与		3		4	7			7
薬剤誤投与				3	3			3
処方過誤				2	2			2
麦角中毒		1			1			1
期限切れの製品使用				4	4			4
母乳保育時の曝露		1	1	5	6			6
妊娠時曝露	1	19	63	327	346			346
妊娠時の胎児の曝露	1	11	2	8	19			19
時期不明な胎児の曝露		24		61	85			85
不適切な投与計画での薬剤の投与		1		1	2			2
誤用量投与				4	4			4
回避された薬剤処方過誤			2	2	2			2

器官別大分類	自発報告（文献及び当局）					非介入市販後調査及びその他報告書からの情報**		合計
	重篤		非重篤		自発報告の合計	重篤		
基本語	期間内	累積	期間内	累積	累積	期間内	累積	累積
時期不明な母体の曝露		1		8	9			9
投薬過誤				5	5			5
過量投与	1	4		4	8			8
処方に基づく過量投与				1	1			1
引っかき傷				1	1			1
創傷				1	1			1
創部分泌		1			1			1
誤薬投与				1	1			1
薬剤使用過程における誤った技法			3	4	4			4
傷害、中毒および処置合併症 事象（小計）	**3**	**66**	**71**	**446**	**512**			**512**
傷害、中毒および処置合併症 症例（小計）	**3**	**62**	**70**	**410**	**472**			**472**
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	9			9			9
α2グロブリン増加		1			1			1
羊水穿刺異常		1			1			1
アミラーゼ増加				1	1			1
抗第V因子抗体陽性		1			1			1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	5			5			5
出血時間延長		1			1			1
血中アルカリホスファターゼ増加	1	7			7			7
血中ビリルビン増加		4			4			4
血中クレアチニン増加		2			2			2
血中ブドウ糖増加				3	3			3
血中免疫グロブリンA増加		1			1			1
血中免疫グロブリンG減少				2	2			2
血中免疫グロブリンG増加				2	2			2

器官別大分類	自発報告（文献及び当局）					非介入市販後調査及びその他報告書からの情報**		合計
	重篤		非重篤		自発報告の合計	重篤		
基本語	期間内	累積	期間内	累積	累積	期間内	累積	累積
血中免疫グロブリンM				1	1			1
血中免疫グロブリンM増加				1	1			1
血圧上昇				2	2			2
血液検査異常				1	1			1
体温上昇				1	1			1
心雑音		2			2			2
心電図QT延長	2	12			12			12
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	10			10			10
顆粒球数減少		1			1			1
心拍数増加				1	1			1
肝酵素異常		1			1			1
肝酵素上昇	1	2			2			2
国際標準比増加	2	8			8			8
リパーゼ増加	1	2			2			2
酸素飽和度低下				1	1			1
プロトロンビン量減少		2			2			2
プロトロンビン時間異常		1			1			1
皮膚テスト陽性		1			1			1
レンサ球菌検査陽性				1	1			1
トランスアミナーゼ上昇		3	1	2	5			5
胎児超音波検査		2			2			2
超音波スキャン異常				1	1			1
尿検査異常				2	2			2
体重減少				3	3			3
臨床検査 事象（小計）	**10**	**79**	**1**	**25**	**104**			**104**
臨床検査 症例（小計）	**7**	**46**	**1**	**21**	**67**			**67**
代謝および栄養障害								
細胞死		1			1			1

器官別大分類	自発報告(文献及び当局)					非介入市販後調査及びその他報告書からの情報**		合計
	重篤		非重篤		自発報告の合計	重篤		
基本語	期間内	累積	期間内	累積	累積	期間内	累積	累積
食欲減退		1			1			1
脱水		2			2			2
糖尿病		2			2			2
痛風				2	2			2
高クレアチニン血症		1			1			1
高血糖				2	2			2
低血糖症		2		1	3			3
新生児低血糖症		1			1			1
食欲亢進				1	1			1
過少体重		1			1			1
代謝および栄養障害 事象(小計)		**11**		**6**	**17**			**17**
代謝および栄養障害 症例 (小計)		**10**		**4**	**14**			**14**
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛		1			1			1
関節炎				4	4			4
背部痛	1	4	1	5	9			9
僂孔		1			1			1
関節腫脹				2	2			2
筋痙縮		1			1			1
筋力低下		3			3			3
筋肉痛		1		2	3			3
頸部痛				1	1			1
四肢痛				7	7			7
横紋筋融解症		2			2			2
脊椎障害		1			1			1
腱炎				2	2			2

器官別大分類	自発報告（文献及び当局）					非介入市販後調査及びその他報告書からの情報**		合計
	重篤		非重篤		自発報告の合計	重篤		
基本語	期間内	累積	期間内	累積	累積	期間内	累積	累積
筋骨格系および結合組織障害 事象（小計）	1	14	1	23	37			37
筋骨格系および結合組織障害 症例（小計）	1	12	1	14	26			26
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）								
乳房新生物				2	2			2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） 事象（小計）				2	2			2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） 症例（小計）				1	1			1
神経系障害								
味覚消失				6	6			6
無嗅覚				2	2			2
失語症		1			1			1
灼熱感		1	1	10	11			11
大脳石灰化		1			1			1
間代		2			2			2
痙攣	1	3		2	5			5
注意力障害		2		2	4			4
浮動性めまい				16	16			16
異常感覚		5			5			5
味覚異常		3	1	34	37			37
ジストニア		2			2			2
脳症		1			1			1
蠕走感			1	7	7			7
前頭側頭型認知症		1			1			1
全身性強直性間代性発作		2			2			2
頭痛		3		28	31			31

器官別大分類	自発報告（文献及び当局）					非介入市販後調査及びその他報告書からの情報**		合計
	重篤		非重篤		自発報告の合計	重篤		
基本語	期間内	累積	期間内	累積	累積	期間内	累積	累積
水頭症		4			4			4
知覚過敏				1	1			1
運動過多		2			2			2
感覚鈍麻		1	1	11	12			12
意識消失		1			1			1
記憶障害				1	1			1
運動障害		2		1	3			3
筋痙直				1	1			1
錯感覚	2	22	4	78	100			100
嗅覚錯誤				2	2			2
小発作てんかん		2			2			2
失神寸前の状態				5	5			5
感覚障害				1	1			1
傾眠		1		7	8			8
てんかん重積状態	1	1			1			1
失神		5			5			5
振戦				7	7			7
視野欠損				2	2			2
神経系障害 事象（小計）	**4**	**68**	**8**	**224**	**292**			**292**
神経系障害 症例（小計）	**3**	**46**	**7**	**142**	**184**			**184**
妊娠、産褥および周産期の状態								
流産		1			1			1
自然流産		2			2			2
切迫流産		1			1			1
子宮頸部性難産		1			1			1
胎児死亡		7			7			7
胎児発育遅延		1			1			1

器官別大分類	自発報告（文献及び当局）					非介入市販後調査及びその他報告書からの情報**		合計
	重篤		非重篤		自発報告の合計	重篤		
基本語	期間内	累積	期間内	累積	累積	期間内	累積	累積
胎向異常			1	1	1			1
妊娠糖尿病		2			2			2
新生児黄疸		1			1			1
分娩過程合併症	1	1			1			1
低出生体重児				1	1			1
羊水中胎便		1			1			1
胎盤障害		1			1			1
子癇前症		1			1			1
妊娠				1	1			1
早産児		1		1	2			2
未熟分娩		3			3			3
早産				2	2			2
胎盤早期剥離		1			1			1
死産		2			2			2
臍帯頸部巻絡				1	1			1
子宮筋過緊張		1			1			1
妊娠、産褥および周産期の状態 事象（小計）	**1**	**28**	**1**	**7**	**35**			**35**
妊娠、産褥および周産期の状態 症例（小計）	**1**	**25**	**1**	**7**	**32**			**32**
精神障害								
激越				2	2			2
不安		1	1	1	2			2
精神緩慢		1			1			1
錯乱状態		5		3	8			8
譫妄		1			1			1
失見当識		1			1			1
恐怖				2	2			2

器官別大分類	自発報告(文献及び当局)					非介入市販後調査及びその他報告書からの情報**		合計
	重篤		非重篤		自発報告の合計	重篤		
基本語	期間内	累積	期間内	累積	累積	期間内	累積	累積
幻覚				2	2			2
不眠症				1	1			1
怠惰				1	1			1
神経過敏				1	1			1
落ち着きのなさ				1	1			1
睡眠障害				2	2			2
精神障害 事象(小計)		**9**	**1**	**16**	**25**			**25**
精神障害 症例(小計)		**6**	**1**	**10**	**16**			**16**
腎および尿路障害								
着色尿				3	3			3
結晶尿		1			1			1
排尿困難				2	2			2
血尿		2			2			2
白血球尿		1			1			1
腎結石症		1			1			1
ネフローゼ症候群		2			2			2
頻尿				1	1			1
蛋白尿		3			3			3
腎不全		8			8			8
急性腎不全	1	14			14			14
腎臓痛				1	1			1
腎尿細管壊死		1			1			1
尿細管間質性腎炎	1	3			3			3
尿臭異常				1	1			1
腎および尿路障害 事象(小計)	**2**	**36**		**8**	**44**			**44**
腎および尿路障害 症例(小計)	**2**	**24**		**6**	**30**			**30**
生殖系および乳房障害								

器官別大分類	自発報告（文献及び当局）					非介入市販後調査及びその他報告書からの情報**		合計
	重篤		非重篤		自発報告の合計	重篤		
基本語	期間内	累積	期間内	累積	累積	期間内	累積	累積
無月経				1	1			1
乳房分泌				2	2			2
乳房不快感				1	1			1
乳房腫大				3	3			3
乳房痛				1	1			1
月経過多				1	1			1
不正子宮出血		1			1			1
乳頭痛				1	1			1
乳汁分泌抑制				2	2			2
腟出血				1	1			1
骨盤静脈瘤				1	1			1
外陰腟そう痒症			1	1	1			1
生殖系および乳房障害 事象（小計）		1	1	15	16			16
生殖系および乳房障害 症例（小計）		1	1	10	11			11
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
急性呼吸窮迫症候群		1			1			1
無呼吸		1			1			1
窒息				1	1			1
喘息		1			1			1
気管支痙攣		6		1	7			7
息詰まり感				2	2			2
咳嗽				3	3			3
新生児チアノーゼ		1			1			1
横隔膜痛	1	1			1			1
呼吸困難	1	15	2	10	25			25
鼻出血		1		1	2			2

器官別大分類	自発報告(文献及び当局)					非介入市販後調査及びその他報告書からの情報**		合計
	重篤		非重篤		自発報告の合計	重篤		
基本語	期間内	累積	期間内	累積	累積	期間内	累積	累積
喀血		1			1			1
間質性肺疾患		1			1			1
喉頭浮腫		2			2			2
肺障害		1			1			1
肺浸潤		1			1			1
鼻閉				1	1			1
新生児低酸素症		1			1			1
新生児呼吸不全		1			1			1
口腔咽頭痛				3	3			3
口腔咽頭腫脹				1	1			1
咽頭障害				1	1			1
咽頭浮腫				1	1			1
肺好酸球増多症		1			1			1
呼吸障害		4			4			4
呼吸窮迫		3			3			3
頻呼吸			1	1	1			1
咽喉刺激感				3	3			3
咽喉絞扼感		2	1	1	3			3
気管浮腫		1			1			1
血管運動性鼻炎				1	1			1
呼吸器、胸郭および縦隔障害　事象(小計)	**2**	**46**	**4**	**31**	**77**			**77**
呼吸器、胸郭および縦隔障害　症例(小計)	**1**	**37**	**3**	**21**	**58**			**58**
皮膚および皮下組織障害								
急性汎発性発疹性膿疱症	6	8	1	1	9			9
血管浮腫	1	30		11	41			41
水疱		1		6	7			7

器官別大分類	自発報告（文献及び当局）					非介入市販後調査及びその他報告書からの情報**		合計
	重篤		非重篤		自発報告の合計	重篤		
基本語	期間内	累積	期間内	累積	累積	期間内	累積	累積
皮膚血管炎		3			3			3
皮膚炎		1		3	4			4
アレルギー性皮膚炎		8		15	23			23
水疱性皮膚炎	1	10		4	14			14
剥脱性皮膚炎	1	6		5	11			11
薬疹		3			3			3
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1	3			3			3
皮膚乾燥				1	1			1
異汗性湿疹				1	1			1
斑状出血		1			1			1
湿疹	1	2		5	7			7
湿潤性湿疹		1			1			1
紅斑	4	27	2	21	48			48
多形紅斑	1	5			5			5
全身紅斑	1	4			4			4
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病		5		2	7			7
多汗症				4	4			4
過敏性血管炎		2		4	6			6
リニアIgA病		1			1			1
斑				1	1			1
爪変色				3	3			3
手掌紅斑		1			1			1
丘疹				2	2			2
点状出血		1			1			1
光線過敏性反応		2			2			2
色素沈着障害				2	2			2
そう痒症	5	31	5	65	96			96
全身性そう痒症			1	8	8			8

器官別大分類	自発報告(文献及び当局)					非介入市販後調査及びその他報告書からの情報**		合計
	重篤		非重篤		自発報告の合計	重篤		
基本語	期間内	累積	期間内	累積	累積	期間内	累積	累積
紫斑		14		6	20			20
発疹	3	30	4	78	108			108
紅斑性皮疹	1	28		22	50			50
全身性皮疹	2	4		3	7			7
斑状皮疹		4		2	6			6
斑状丘疹状皮疹	2	21	2	7	28			28
麻疹様発疹		2			2			2
丘疹性皮疹		3		7	10			10
そう痒性皮疹	1	3		4	7			7
小水疱性皮疹		2			2			2
皮膚灼熱感		1		2	3			3
皮膚変色		3		2	5			5
皮膚障害		1		1	2			2
皮膚剥脱	1	4		4	8			8
皮膚出血				1	1			1
皮膚肥厚		1			1			1
皮膚浮腫				1	1			1
皮膚局面		1			1			1
皮膚反応		2		2	4			4
皮膚熱感				1	1			1
スティーブンス・ジョンソン症候群		4			4			4
顔面腫脹				2	2			2
中毒性表皮壊死融解症		5			5			5
中毒性皮疹	1	17		2	19			19
蕁麻疹	2	67	7	91	158			158
丘疹状蕁麻疹		1			1			1
血管性紫斑病	1	5			5			5
黄色皮膚		1			1			1

器官別大分類	自発報告(文献及び当局)					非介入市販後調査及びその他報告書からの情報**		合計
	重篤		非重篤		自発報告の合計	重篤		
基本語	期間内	累積	期間内	累積	累積	期間内	累積	累積
皮膚および皮下組織障害 事象(小計)	**36**	**380**	**22**	**402**	**782**			**782**
皮膚および皮下組織障害 症例(小計)	**23**	**226**	**17**	**240**	**464**			**464**
外科および内科処置								
帝王切開		1			1			1
企図的製品誤用				1	1			1
適応外使用		1	2	7	8			8
外科および内科処置 事象(小計)		**2**	**2**	**8**	**10**			**10**
外科および内科処置 症例(小計)		**2**	**2**	**8**	**10**			**10**
血管障害								
血管障害				2	2			2
動脈障害				2	2			2
毛細血管障害				1	1			1
循環虚脱				2	2			2
潮紅				5	5			5
血腫		4		1	5			5
出血		2		1	3			3
ほてり				19	19			19
充血		1	1	4	5			5
高血圧		1		1	2			2
低血圧		7		1	8			8
血液量減少性ショック		1			1			1
起立性低血圧		1			1			1
蒼白		1		1	2			2
末梢冷感				2	2			2
末梢性虚血				2	2			2

器官別大分類	自発報告（文献及び当局）					非介入市販後調査及びその他報告書からの情報**		合計
	重篤		非重篤		自発報告の合計	重篤		
基本語	期間内	累積	期間内	累積	累積	期間内	累積	累積
ショック		2			2			2
出血性ショック		1			1			1
血栓症		1			1			1
血管炎		4			4			4
血管拡張				2	2			2
静脈障害		1			1			1
血管障害 事象（小計）		27	1	46	73			73
血管障害 症例（小計）		21	1	32	53			53
有害事象（合計）	103	1295	138	1930	3225			3225
症例（合計）*	49	519	100	905	1390			1390

*1症例が複数の器官別大分類にカウントされており、器官別大分類の合計と小計の総数は一致しない。
**介入試験は含まれていない。

Source: 治験薬概要書第 4 版 日本語版表 23

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－臨床概要

2.7.5 参考文献

Total number of pages: 2

(electronic 1.0)

参考文献は、Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。

サノフィ株式会社

スピラマイシン錠 150 万単位「サノフィ」

CTD 第二部－臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

Total number of pages: 119

(electronic 1.0)

目　　次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1

表　目　次 4

図　目　次 5

略号と用語の定義 6

1　　臨床試験報告書一覧表 9

2　　個々の試験の概要 12

2.1　　日本人及び白人健康成人女性における単回投与試験（TDU14412 試験、評価資料） 12

2.2　　Singh 2016（参考資料） 18

2.3　　Kamal 2015（参考資料） 21

2.4　　Valentini 2015（参考資料） 25

2.5　　Rodrigues 2014（参考資料） 32

2.6　　Avelino 2014（参考資料） 38

2.7　　Fricker-Hidalgo 2013（参考資料） 46

2.8　　Uysal 2013（参考資料） 51

2.9　　Hotop 2012（参考資料） 54

2.10　　Serranti 2011（参考資料） 58

2.11　　Berrébi 2010（参考資料） 62

2.12　　Cortina-Borja 2010（参考資料） 68

2.13　　Valentini 2009（参考資料） 75

2.14　　Habib 2008（参考資料） 78

2.15　　Giannoulis 2008（参考資料） 81

2.16 Galanakis 2007（参考資料） 84

2.17 SYROCOT 2007（参考資料） 87

2.18 Gras 2005（参考資料） 93

2.19 Gilbert 2003（参考資料） 100

2.20 Gilbert 2001（参考資料） 106

2.21 Wallon 1999（参考資料） 111

2.22 Foulon 1999（参考資料） 114

表　目　次

表 1 - 臨床薬物動態（PK）試験報告書 9
表 2 - 参考文献（Module 5.4） 10

図　目　次

図 1 - 日本人及び白人における血漿中ネオスピラマイシン濃度の平均値（SD）- 線形目盛（TDU14412 試験） 16

図 2 - 日本人及び白人における血漿中ネオスピラマイシン濃度の平均値 - 片対数目盛（TDU14412 試験）17

略号と用語の定義

Abbreviations	English	日本語
A	Asian	アジア人
AE	adverse event	有害事象
AFI	amniotic fluid index	羊水指数
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
APAE	Association of Parents and Friends of Exceptional Children	-
AUC	area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinity	無限時間まで外挿した血漿中薬物濃度ー時間曲線下面積
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ー時間曲線下面積
B	Black	黒人
BCI	Bayesian credible interval	ベイズ確信区間
BOH	bad obstetric history	産科での予後不良
C	Caucasian	白人
CEROF	Reference Center of Ophthalmology	-
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total body clearance of a drug from the plasma	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
CTCP	Congenital Toxoplasmosis Control Program	-
CV	coefficient of variation	変動係数
DIG	digoxigenin	ジゴキシゲニン
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECG	electrocardiogram	心電図
EDTA	ethylenediamine tetra acetic acid	エチレンジアミン 4 酢酸
EIA	enzyme immunoassay	酵素免疫測定法

Abbreviations	English	日本語
ELFA	enzyme-linked fluorescent assay	酵素結合蛍光測定法
ELIFA	enzyme-linked immunofiltration assay	酵素結合免疫ろ過測定法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EMSCOT	European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis	-
F	female	女
GASC	gestational age at maternal seroconversion	母体のセロコンバージョン時の妊娠期間
HC	Clinical Hospital	-
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HMI	Mother and Child Hospital	-
HSDA	high-sensitivity direct agglutination	高感度直接凝集
HTLV	human T cell lymphotropic virus	ヒトＴ細胞リンパ親和性ウイルス
ICT	immunocapture test	免疫捕捉検査
IDP	Institute of Diagnostic and Prevention	-
IFAT	indirect fluorescent antibody test immunofluorescence antibody test	間接蛍光抗体検査 免疫蛍光抗体検査
IgA	immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IPTSP	Institute for Tropical Pathology and Public Health	-
IQR	interquartile range	四分位範囲
ISAGA	immunosorbent agglutination assay	免疫吸着凝集測定法
ITT	intention-to-treat	意図する治療
IU	international unit	国際単位
LAERPH	Laboratory studies of the host-parasite relationship	-
LOQ	limit of quantitation	定量限界
M	male	男
MCMC	Markov Chain Monte Carlo	マルコフ連鎖モンテカルロ
MEIA	microparticle enzyme immunoassay	微粒子酵素免疫測定法
MIU	million international unit	百万国際単位
NA	not applicable	該当なし
NNT	number of women needed to treat	治療が必要であった女性の数

Abbreviations	English	日本語
O	other	その他
OR	odds ratio	オッズ比
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PCSA	potentially clinically significant abnormalities	-
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPGGO	Pregnancy Protection Program in the state of Goiás	-
PSF	pyrimethamine plus sulfadiazine plus folinic acid	ピリメタミン+スルファジアジン+folinic acid
Pyr/Sul	pyrimethamine/sulfonamide	ピリメタミン／スルホンアミド
QTc	QT interval corrected	補正した QT
SD	standard deviation	標準偏差
SNSD	serious neurological sequelae or death	重篤な神経学的後遺症又は死亡
Sp/C	spiramycin/cotrimoxazole	スピラマイシン／cotrimoxazole
Spy	spiramycin alone	スピラマイシン単剤
SYROCOT	Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis	-
$t_{1/2z}$	terminal half-life with the terminal slope λz	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
THFR	tetrahydrofolate reductase	テトラヒドロ葉酸還元酵素
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 concentration	最高血漿中濃度到達時間
UFG	Federal University of Goiás	-
Vss/F	apparent volume of distribution at steady state after a single dose	見かけの定常状態分布容積

1 臨床試験報告書一覧表

表 1 - 臨床薬物動態（PK）試験報告書

試験の種類	**治験実施計画書の識別コード** **添付資料番号** **治験責任医師又は治験調整医師（及び施設）** **施設数（国）**	**試験の目的** **試験デザイン及び対照の種類**	**被験薬：** **-剤型** **-投与方法** **-投与経路**	**対照：** **-剤型** **-投与方法** **-投与経路**	**被験者数** **-合計**[a, b, c] **-性別**[b] **(M/F)** **-人種**[b] **(C/B/A/O)** **-年齢**[b]**平均±SD（範囲）** **-投与群**[b]	**健康被験者又は患者の診断名**	**投与期間**	**試験の進行状況** **報告書の種類**
健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書								
忍容性及び安全性	TDU14412 5.3.3.1-1 村上 晴美（医療法人相生会 墨田病院） 1 施設（日本）	忍容性及び安全性、PK 非盲検、非ランダム化、 並行群、対照なし	-スピラマイシン 1.5 百万国際単位（MIU）フィルムコート錠 -3 MIU（1.5 MIU 錠 2 錠）を絶食下で投与 -経口	なし	-NA、20、20 -0/20 -10/0/10/0 -26.8±5.4（20～37） -日本人 10、白人 10、	健康成人女性	単回	完了 完全な報告書

a ランダム化

b 投与

c 医師による治験薬投与完了

M=男、F=女、C=白人、B=黒人、A=アジア人、O=その他、SD=標準偏差、NA=該当なし

表 2 - 参考文献（Module 5.4）

文献略名	第五部参考文献
Singh 2016	Singh S. Congenital toxoplasmosis: Clinical features, outcomes, treatment, and prevention. Trop Parasitol. 2016 Jul-Dec;6(2):113-122.
Kamal 2015	Kamal AM, Ahmed AK, Abdellatif MZ, Tawfik M, Hassan EE. Seropositivity of Toxoplasmosis in Pregnant Women by ELISA at Minia University Hospital, Egypt. Korean J Parasitol. 2015 Oct;53(5):605-10.
Valentini 2015	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.
Rodrigues 2014	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.
Avelino 2014	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.
Fricker-Hidalgo 2013	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. J Clin Microbiol. 2013 Jul;51(7):2103-11.
Uysal 2013	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.
Hotop 2012	Hotop A, Hlobil H, Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2012 Jun;54(11):1545-52.
Serranti 2011	Serranti D, Buonsenso D, Valentini P. Congenital toxoplasmosis treatment. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011 Feb;15(2):193-8.
Berrébi 2010	Berrébi A, Assouline C, Bessières MH, Lathière M, Cassaing S, Minville V, et al. Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis. Am J Obstet Gynecol. 2010 Dec;203(6):552.e1-6.
Cortina-Borja 2010	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. PLoS Med. 2010 Oct 12;7(10).
Valentini 2009	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.
Habib 2008	Habib FA. Post-treatment assessment of acute Toxoplasma infection during pregnancy. J Obstet Gynaecol. 2008 Aug;28(6):593-5.
Giannoulis 2008	Giannoulis C, Zournatzi B, Giomisi A, Diza E, Tzafettas I. Toxoplasmosis during pregnancy: a case report and review of the literature. Hippokratia. 2008 Jul;12(3):139-43.
Galanakis 2007	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. Fetal Diagn Ther. 2007;22(6):444-8.

文献略名	第五部参考文献
SYROCOT 2007	SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaut 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.
Gras 2005	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. Acta Paediatr. 2005 Dec;94(12):1721-31.
Gilbert 2003	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 Toxoplasma gondii. BJOG. 2003 Feb;110(2):112-20.
Gilbert 2001	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.
Wallon 1999	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.
Foulon 1999	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.

2　個々の試験の概要

2.1　日本人及び白人健康成人女性における単回投与試験（TDU14412 試験、評価資料）

[Module 5.3.3.1-1]

治験実施計画書の識別コード：TDU14412

治験の標題：

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）

治験責任医師：村上 晴美 ／医療法人相生会 墨田病院（〒130-0004 東京都墨田区本所一丁目 29 番 1 号）

治験実施医療機関：1 施設（日本）

公表文献：

渋谷弓枝, 橋本泰広, 村上晴美. 日本人健康成人女性および白人健康成人女性を対象にしたスピラマイシン単回経口投与時の忍容性と薬物動態を検討したオープンラベル試験（TDU14412 試験）. Therapeutic Research. 2017:38(3):301-10.

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最後の被験者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

日本人及び白人健康成人女性を対象に

- スピラマイシン を単回経口投与したときの忍容性及び安全性を検討する。
- スピラマイシンを単回経口投与したときの薬物動態（PK）を検討する。

治験方法：単施設、非盲検、非ランダム化、単回投与試験を並行群で実施した。

被験者数：

予定： 20 名（各人種群女性被験者 10 名）

ランダム化：該当しない

投与：20 名

評価：

薬力学：該当しない

安全性：20 名

薬物動態：20 名

診断及び選択基準： 20～45 歳の日本人及び白人健康女性

治験実施計画書の識別コード：TDU14412

治験治療

治験薬：スピラマイシン

剤型： 1.5 百万国際単位（MIU）フィルムコート錠

投与経路：非炭酸水 200 mL とともに経口投与する

用量：3 MIU（各投与 1.5 MIU 2 錠）を絶食下で投与する

バッチ番号： C1051648

投与期間：第 1 日に単回投与

観察期間：スクリーニング期（投与前 21 日間以内）、投与期（投与日 1 日間を含む 3 日間）、及び最終観察来院（投与後 7 日）を含めて最長約 5 週間

評価基準：

薬力学：該当しない

安全性：被験者が自発的に報告又は治験責任医師が観察した有害事象（AE）、診察、体重、体温、標準的な臨床検査評価（血液学的検査、血液生化学的検査、凝固系検査、及び尿検査）、バイタルサイン（血圧及び心拍数、仰臥位及び立位）、及び 12 誘導心電図（ECG）

薬物動態：スピラマイシン及びネオスピラマイシンの血漿中濃度を用い、ノンコンパートメント法により、単回投与後の以下の PK パラメータを算出した。

スピラマイシン：最高血漿中薬物濃度（C_{max}）、C_{max} 到達時間（t_{max}）、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（AUC_{last}）、無限時間まで外挿した血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC）、定量下限を上回る薬物濃度が得られた最終時点（t_{last}）、及び終末相の消失半減期（$t_{1/2z}$）。単回投与後の見かけの定常状態分布容積（Vss/F）及び血漿からの薬物の見かけの全身クリアランス（CL/F）も算出した。

ネオスピラマイシン：C_{max}、t_{max}、及び AUC_{last}

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

スピラマイシン（スピラマイシン I）及びネオスピラマイシン（ネオスピラマイシン I）の血漿検体は投与前及び投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、16、24、36、及び 48 時間に採取した。

スピラマイシン I 及びネオスピラマイシン I の血漿中濃度は、両分析対象について定量下限 10.0 ng/mL のバリデートされた液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法を用いて分析した。

治験実施計画書の識別コード：TDU14412

統計手法：

薬力学：該当しない

安全性：

全ての安全性解析は安全性解析対象集団において実施した。安全性解析は個々の値及び記述統計量の検討に基づき、人種群ごとに示した。全ての AE は国際医薬用語集（version 18.1）を用いてコード化し、治療下で発現した有害事象（TEAE）の頻度をプライマリー器官別大分類、基本語及び人種群ごとに分類して表に示した（例数及び割合）。

臨床検査、バイタルサイン、及び ECG データは、potentially clinically significant abnormalities（PCSA）を有する被験者の頻度を PCSA リストの最新版を用いて解析し、人種群ごとに各パラメータを要約した。

また、バイタルサイン及び ECG パラメータは、実測データ及びベースラインからの変化量を人種群ごとに記述統計量を用いて各パラメータ及び時点について要約した。

薬物動態：

全ての PK 解析は PK 解析対象集団において実施した。PK パラメータは人種群ごとに記述統計量を用いて要約した。その結果を個々の値とともに表に示した。また、スピラマイシンの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の 90%信頼区間（CI）を算出した。

治験実施計画書の識別コード：TDU14412

要約：

集団の特性：

日本人健康女性成人被験者 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、白人健康女性成人被験者 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。

薬力学の結果：該当しない

安全性の結果：

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 TEAE は報告されなかった。

バイタルサイン、ECG パラメータ及び臨床検査パラメータで特定された 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 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。

薬物動態の結果：

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 AUC_{last} の推定値及びその 90%CI 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）を図 1 及び図 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 $t_{1/2z}$ 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 AUCs の変動（変動係数［CV］%）は中程度で、C_{max} 及び AUC_{last} の CV%はそれぞれ日本人で 35.8%及び 30.4%、白人で 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る。

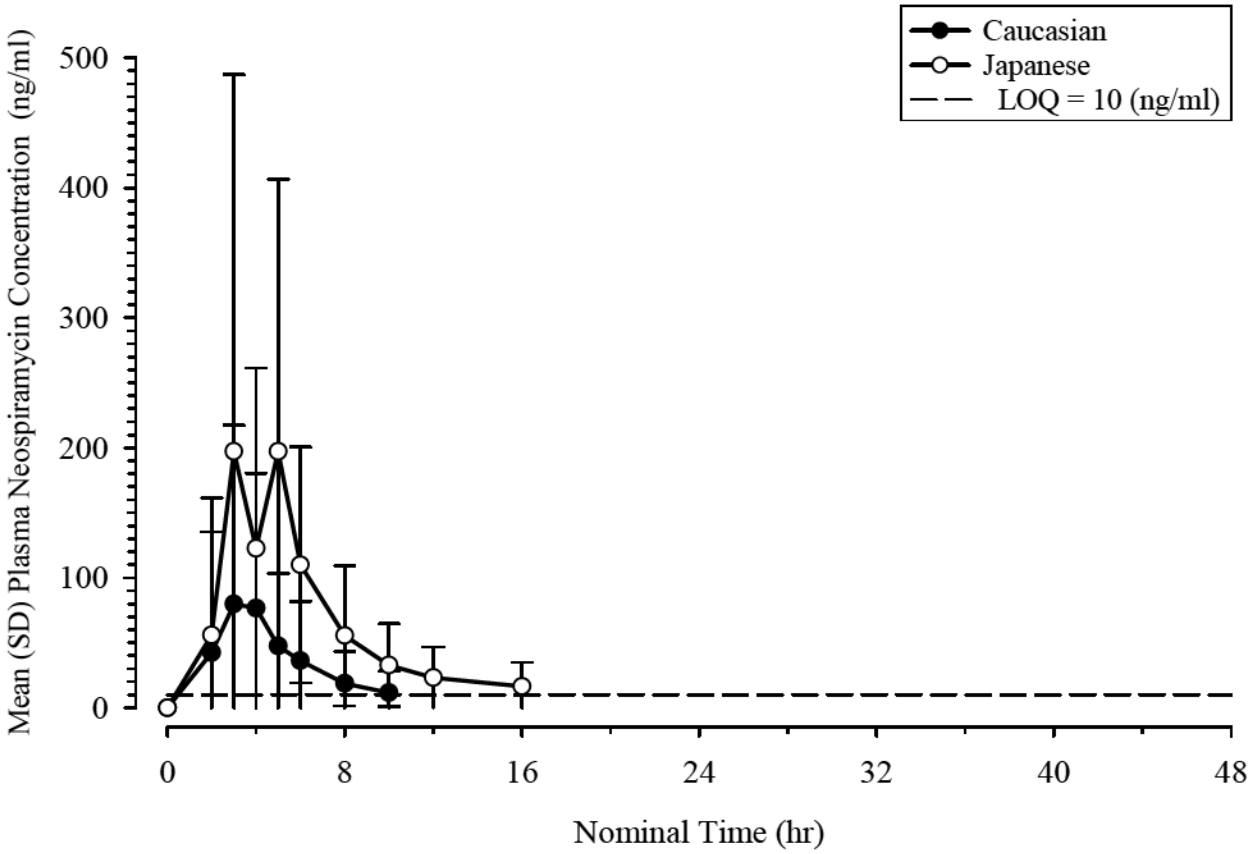
結論：

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 TEAE は報告されなかった。

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。

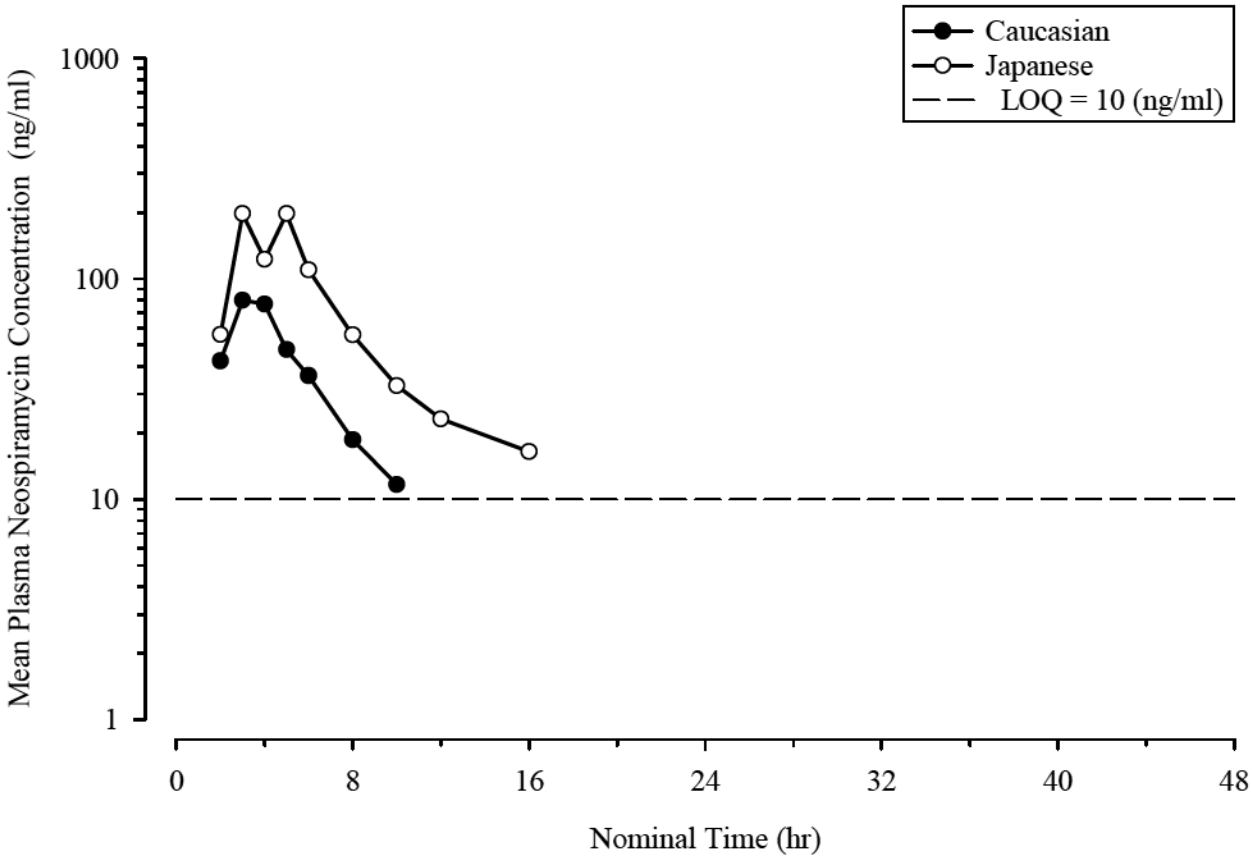
報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

図 1 - 日本人及び白人における血漿中ネオスピラマイシン濃度の平均値（SD）- 線形目盛（TDU14412 試験）



LOQ = 定量限界; SD = 標準偏差
Source: CLINICAL STUDY REPORT TDU14412 (tdu14412-1-15-body Figure 4)

図 2 - 日本人及び白人における血漿中ネオスピラマイシン濃度の平均値 - 片対数目盛（TDU14412 試験）



LOQ = 定量限界
Source: CLINICAL STUDY REPORT TDU14412 (tdu14412-1-15-body Figure 5)

2.2 Singh 2016（参考資料）

[Module 5.4: singh2016p113-122]

添付資料番号：Singh 2016

試験の標題：先天性トキソプラズマ症：臨床像、転帰、治療、及び予防

試験責任医師又は試験調整医師：

Sarman Singh, Division of Clinical Microbiology and Molecular Medicine, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

試験実施医療機関：該当しない

公表文献：

Singh S. Congenital toxoplasmosis: Clinical features, outcomes, treatment, and prevention. Trop Parasitol. 2016 Jul-Dec;6(2):113-122.

試験期間：

最初の患者の組入れ日：該当しない

最後の患者の完了日：該当しない

開発のフェーズ：該当しない（公表文献）

目的：不明

試験方法：

トキソプラズマ症はコクシジウム寄生虫であるトキソプラズマ原虫により発症する。本寄生虫はヒト及び温血動物の両方で高頻度にみられる。ネコ科動物が固有宿主であり、これらの動物は便中に感染性オーシストを排出する。ヒトは固有宿主ではないが、ネコの便で汚染された水又は食物を消費することにより感染する。まれに、感染した血液の輸血、感染した臓器の移植、又は感染した母体から胎児へ胎盤を介しても感染は起こる。経胎盤感染は、感染した時の胎児の在胎期間により、様々な程度の臨床症状を伴う先天性感染の原因となりうる。先天性トキソプラズマ症が疑われ、臨床検査が実施されるまで診断を確立することは困難である。75%を超える症例で、臨床症状及び所見が非常に軽度又は確認できないため、急性感染は見逃されている。インドでは、有病率 22.4%（8.8～37.3%）、全体的な免疫グロブリン M（IgM）陽性は 1.43%と報告されている。インドでは約 56,737～176,882 名／年の先天性トキソプラズマ症のリスクの可能性がある児が生まれていると推定される。先天性トキソプラズマ症の診断は最も一般的に用いられている血清学的手法により行うことができる。他の方法としては培養及び分子法による寄生虫単離がある。

患者／被験者数：

予定：該当しない

ランダム化：該当しない

投与：該当しない

評価：

有効性：該当しない

安全性：該当しない

診断及び選択基準：該当しない

添付資料番号：Singh 2016

スピラマイシンによる出生前治療：

トキソプラズマ症は治療が可能であり、経胎盤伝播は胎盤に高濃度に分布するスピラマイシンで予防することができる。しかし、感染により胎児が損傷した場合又は寄生虫が胎盤を通過した場合、スピラマイシンは損傷を回復させることはできない。予防が最良の対策である。

トキソプラズマ症は 1 錠にスピラマイシン塩 3 百万国際単位（MIU）（1 g）を含む錠剤として海外で市販されている rovamycin（スピラマイシン）で治療することができる。スピラマイシンはマクロライド系抗生物質であり、微生物のタンパク質合成を阻害する 50s リボソームサブユニットに非可逆的に結合する。これはマクロファージを含む細胞内浸透の抗菌薬の作用の 1 つであり、疾患の活動期及びキャリア期において細胞内病原体を消失させる。本薬は経口投与される。胃酸は僅かに影響するが、食物との併用時のバイオアベイラビリティを有意に減少し、最高濃度までの時間を遅らせる。高濃度ではほとんどの組織及び体液でみられるのに対して、脳脊髄液にはみられない。胎盤はあまり通過せず、羊水では母体の血中濃度の 9～16%のみがみられる。本薬は体内から緩徐に排泄され、多くは組織内で不活化される。マクロライド系のため、この群の薬剤に対する過敏症があることがわかっている患者には禁忌である。その点を除けば、本薬は忍容性が良好で重篤な副作用は極めてまれである。授乳時の使用に特異的な禁忌はない。

妊婦では、1 日 6 MIU から 9 MIU（2～3 錠）を 2 又は 3 回に分けて 3 週間投与する。この 3 週間投与コースを 2 週間の間隔の後に出産まで繰り返す。トキソプラズマ感染が確認された妊婦では、経口スピラマイシン 1 g 1 日 3 回が胎児への伝播を予防するために投与されてきた。これらの女性では、本薬は母体の確定診断又は診断の疑いの後に可能な限り速やかに開始し、妊娠を通して継続する。胎児感染の存在のモニタリングを行う。先天性トキソプラズマ症が確認された新生児及び乳児並びにトキソプラズマ症を有する成人男性はピリメタミン+スルファジアジンで治療する。様々な治療率を示す他の薬剤はアジスロマイシン、アトバコン、及び dapsone である。スピラマイシンは出生後のトキソプラズマ症には無効である。後天性免疫不全症候群（AIDS）患者では、クラリスロマイシンが最良の結果をもたらす。しかし、現在可能な薬剤は全て有効性が低く、スルホンアミド系薬剤+ピリメタミンの併用で副作用がみられるため、新薬の探索が促進されてきた。

剤型：錠剤

投与経路：経口

用量：1 日 6 MIU から 9 MIU を 2 又は 3 回に分けて投与

バッチ番号：不明

投与期間：3 週間投与コースを 2 週間の間隔の後に出産まで繰り返す。

観察期間：該当しない

評価基準：

有効性：該当しない

安全性：該当しない

統計手法：該当しない

添付資料番号：Singh 2016

要約：

集団の特性：該当しない

有効性の結果：該当しない

安全性の結果：該当しない

結論：

トキソプラズマ原虫はコクシジウム寄生虫であり、ヒトを含む温血動物で最も広くみられる。妊娠中に感染した場合、先天性トキソプラズマ症の原因となる可能性があり、先天性トキソプラズマ症は軽度から重度の先天性異常及び胎児死亡の原因ともなりうる。しかし、一度感染すると、その後の妊娠における損失はみられない。スピラマイシン（rovamycin）は寄生虫の経胎盤伝播を予防する薬剤の選択肢である。しかし、寄生虫が既に胎盤を通過している場合、スピラマイシンは胎児に起こる損傷を回復させることはできない。出生後のトキソプラズマ症を治療するためには（例：妊娠していないが妊娠する可能性がある女性又は男性）、スルファジアジン+ピリメタミン併用が最良の選択肢である。他の感染症と同様に、治療より予防が推奨される。感染を予防する最良の方法は、適切な個人衛生、適切に調理された食肉及び適切に洗浄された野菜と果物の消費、並びに安全な飲料水である。

報告書の日付：2016 年

2.3 Kamal 2015（参考資料）

[Module 5.4: kamal2015p605-10]

添付資料番号：Kamal 2015

試験の標題：

エジプト Minia University Hospital における妊婦のトキソプラズマ症の ELISA による血清反応陽性

試験責任医師又は試験調整医師：

Amany M. Kamal, Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Minia University, Minia 61519, Egypt

試験実施医療機関： 1 施設（エジプト）

公表文献：

Kamal AM, Ahmed AK, Abdellatif MZ, Tawfik M, Hassan EE. Seropositivity of Toxoplasmosis in Pregnant Women by ELISA at Minia University Hospital, Egypt. Korean J Parasitol. 2015 Oct;53(5):605-10.

試験期間：

最初の患者の組入れ日： 2013 年 4 月

最後の患者の完了日： 2014 年 4 月

開発のフェーズ：該当しない（公表文献）

目的：

トキソプラズマ症は産科での予後不良（BOH）の重要な危険因子であり、先天性感染の重要な原因の 1 つであると考えられている。本試験はエジプト Minia の Minia Maternity and Pediatric University Hospital の高リスク妊娠及び低リスク出生前管理クリニックの来院者を対象としてトキソプラズマ原虫感染の血清反応陽性及び関連する危険因子を評価することを目的とした。

添付資料番号：Kamal 2015

試験方法：

試験は 2013 年 4 月から 2014 年 4 月までに 2 期で実施し、第 1 期は症例対照研究、第 2 期は介入を行う追跡調査であった。高リスク妊婦 120 名及び正常妊婦 120 名が臨床検査、抗トキソプラズマ免疫グロブリン M（IgM）及び免疫グロブリン G（IgG）抗体の酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）による血清スクリーニング、及び質問票の対象となった。血清反応陽性例はスピラマイシン治療の対象とした。

試験デザイン

本試験は 2013 年 4 月から 2014 年 4 月までの期間に、エジプト Minia の Minia Maternity and Pediatric University Hospital の高リスク妊娠管理クリニック及び低リスク出生前管理クリニックで実施した。

データの収集

トキソプラズマ症の既知の危険因子を調査するために構成された質問票を使用した（氏名、年齢、居住地域、教育水準、月収、ネコとの接触、ネコの便を取り扱うときの注意、生肉を取り扱った後の手洗、生又は加熱不十分な食肉の消費、生野菜の消費、土壌への曝露）。質問票は、研究者による対面での問診時に適用した。質問には参加者が口頭で回答し、研究者が記録した。質問票に参加者名を記入し、同じ患者が問診を受けるリスクを排除した。

血清学的検査

各試験参加者から、無菌使い捨てシリンジを使用して無菌操作で静脈血 2 mL を採取するための文書同意を得た。血液検体をその後エジプト Minia University、Faculty of Medicine の Laboratory of Parasitology Department へ輸送した。血清は 3000 rpm で 5 分間遠心分離して全血から分離し、ラベル表示し、血清学的検査のために無菌微細管に-20°C で保存した。各血清検体は、抗トキソプラズマ抗体 IgM 及び IgG の存在を市販の ELISA キット（Cal Biotech 社、米国カリフォルニア州 Spring Valley）を用いて製造者の指示書に従って検査した。全ての抗トキソプラズマ抗体の陽性例には 3 週間間隔で再検査を実施した。結果は ELISA 読取機（SLT Lab Instruments 社、オーストリア Grödig/Salzburg A-5082、製造番号 216692）の 450 nm での光学濃度により測定した。カットオフ値及び抗体価指数の算出は製造者の推奨に従って血清反応陽性（抗体価指数 > 1.1）、境界域陽性（抗体価指数 0.9～1.1）、及び血清反応陰性（抗体価指数< 0.9）に分類するために実施した。

倫理的承認

試験実施計画書は Minia University、Faculty of Medicine の Department of Parasitology and the Department of Obstetrics and Gynecology の科学倫理委員会により 2013 年 1 月の月例会議で承認された。各参加者から文書同意を得た。

患者／被験者数：

予定：高リスク妊婦（第 1 群）120 名、正常妊婦（第 2 群）120 名

ランダム化：該当しない

投与：高リスク妊婦（第 1 群）61 名、正常妊婦（第 2 群）10 名

評価：

有効性：高リスク妊婦（第 1 群）61 名、正常妊婦（第 2 群）10 名

安全性：該当しない

添付資料番号：Kamal 2015

診断及び選択基準：

BOH の既往のある妊娠可能年齢の出生前女性（第 1 群）の選択基準は、自然流産、稽留流産、子宮内胎児死亡、死産、早期産、先天奇形、周産期死亡、原因不明の早期新生児死亡、以前の妊娠で精神的発育遅延児を持つ女性、及び原因不明の発作とした。臨床的診察及び臨床検査による除外基準は、高血圧、糖尿病、Rh 血液型不適合、流産の身体的原因、及び血族などの胎児喪失の他の原因とした。胎児喪失の原因が明らかな被験者は試験から除外した。正常妊娠（第 2 群）には、同じクリニックに来院し年齢が適合している BOH のない出生前の経産婦を含めた。

スピラマイシンによる出生前治療：

全ての血清反応陽性例は（Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Minia University の標準的な実施計画に従い）スピラマイシン 3 百万国際単位（3 MIU）1 日 2 回で 2 週間治療した。

剤型：不明

投与経路：不明

用量： 3 MIU 1 日 2 回

バッチ番号：不明

投与期間：2 週間

観察期間：妊娠中～分娩

評価基準：

有効性：治療後、妊娠の転帰を評価するために被験者を追跡調査した。

安全性：該当しない

統計手法：

BOH を有する出生前女性を対象として血清反応陽性の検討に必要な症例数を算出するため、Schiesselman により示された式を使用した。BOH を有する女性でのトキソプラズマ症の血清反応陽性率 46.2%及び BOH のない女性での 12.3%を考慮すると、望ましい症例数は 100 名（50 名及び対照 50 名）であった。関連の強さ及び一貫性を増すために症例を増加し、試験は 120 名及び対照 120 名で実施した。

データの統計解析

統計解析はソフトウエア Statistical Package for the Social Sciences（SPSS version 17）で実施した。有意差の検定には、カイ二乗検定及び 2 比率間の統計学的有意差の検定に使われる Z 検定（比率検定）を使用した。トキソプラズマ原虫感染と関連危険因子間の関連の強さを推定するため、オッズ比（OR）及びその 95%信頼区間（CI）を使用した。統計学的有意性は P 値< 0.05 として定義した。

添付資料番号：Kamal 2015

要約：

トキソプラズマ症の血清学的有病率は高リスク妊娠群で 50.8%であり、正常妊娠群の有病率と有意な差が示された（P<0.05）。BOH を有する出生前女性を対象とした解析では、流早産のうち血清反応陽性が最もよくみられたのは流産であることが示された（56.5%）。トキソプラズマ原虫の血清反応陽性例は 21～30 歳群で高率にみられた。分娩後の有害な転帰は正常妊娠群の 20%、高リスク妊娠群の 80.3%にみられた。血清反応陽性と農村地域での生活、低い社会経済レベル、及び加熱が不十分な食肉の消費の間に統計学的に有意な関連がみられた（P<0.05）。

集団の特性：

トキソプラズマ原虫の血清学的有病率は、正常妊娠群（第 2 群）で女性 10/120 名（8.3%）であったのに対して、高リスク妊娠群（第 1 群）では 61/120 名（50.8%）であった（P<0.05）。BOH を有する出生前女性では、流早産のうち血清反応陽性が最もよくみられたのは流産であった（39 名、56.5%）。21～30 歳群でトキソプラズマ原虫の血清反応陽性例の割合が高かった。

有効性の結果：

本試験では全ての妊婦を分娩まで追跡調査した。分娩後の有害な転帰は、BOH 及び正常妊娠でそれぞれ 49 名（80.3%）及び 2 名（20%）にみられた。血清反応陽性例を対象として関連する人口統計学的危険因子の評価を実施した。トキソプラズマ原虫の血清反応陽性は農村地域に居住する妊婦、社会経済的地位が低い妊婦、初等教育水準の妊婦、土壌との日常的接触のある妊婦及び加熱が不十分な食肉を消費する妊婦で有意に多かった。

安全性の結果：該当しない

結論：

抗トキソプラズマ抗体の血清スクリーニングは特に高リスク妊婦ではルーチン検査とすべきである。

報告書の日付：2015 年

2.4 Valentini 2015（参考資料）

[Module 5.4: valentini2015p90-4]

添付資料番号：Valentini 2015

試験の標題：

妊娠中のトキソプラズマ症の治療のためのスピラマイシン／cotrimoxazole、ピリメタミン／スルホンアミド及びスピラマイシン単剤の比較

試験責任医師又は試験調整医師：

P Valentini, Department of Pediatrics, Catholic University of the Sacred Heart, A. Gemelli Hospital, Rome, Italy

試験実施医療機関：1 施設（イタリア）

公表文献：

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.

試験期間：

最初の患者の組入れ日：1992 年

最後の患者の完了日：2011 年

開発のフェーズ：該当しない（公表文献）

目的：

妊娠中のトキソプラズマ症感染の母児伝播に対するスピラマイシン／cotrimoxazole（Sp/C）とピリメタミン／スルホンアミド（Pyr/Sul）及びスピラマイシン単剤（Spy）の有効性を比較する。

添付資料番号：Valentini 2015

試験方法：

1992～2011 年に実施したトキソプラズマ症が疑われる妊婦を対象とした後ろ向き試験である。

母体の評価

妊娠期間中の全ての母体から毎月血清検体を繰り返し採取し、抗トキソプラズマ原虫抗体の存在を検査した。

母体の初感染は Lebech らの分類を用いて妊娠中のトキソプラズマ症の確率に従って 5 群に分類した。

存在が確実である

- 妊娠中に実施された 2 回の血清学的検査で特異的トキソプラズマ原虫抗体の同定による受胎後のセロコンバージョンが記録されている（1 回目の結果が陰性、2 回目の結果が陽性の場合は 3 回目の検査で確認する方が望ましい）；
- 母体血液の培養が陽性である、かつ
- 胎児又は新生児でトキソプラズマ原虫による先天性感染が記録されている

存在の可能性が高い

- セロコンバージョン（受胎前 2 ヵ月での 1 回目の検体が陰性、受胎後での 2 回目が陽性）が記録されていない；
- 免疫グロブリン G（IgG）濃度の著しい増加並びに特異的免疫グロブリン M（IgM）及び／又は免疫グロブリン A（IgA）陽性がみられる；
- 妊娠中に IgG 濃度が約 300 UI/mL で IgM 及び／又は IgA 陽性並びにリンパ節症の発症がみられる、かつ
- 妊娠後半期に IgG 濃度が約 300 UI/mL 並びに IgM 及び／又は IgA の存在がみられる

存在の可能性がある

- 妊娠後半期に 3 週間間隔で採取した 2 検体以上で IgG 濃度が約 300 UI/mL で安定し、特異的 IgM 陰性である、かつ
- 妊娠前半期に IgG 濃度が約 300 UI/mL で、IgM 及び／又は IgA がみられる

存在の可能性が低い

- IgM 陽性の有無にかかわらず IgG 濃度が低く安定している、かつ
- 妊娠前半期に 3 週間間隔で採取した 2 検体以上で IgG 濃度が約 300 UI/mL で高く安定し、IgM 陽性がみられない

存在が否定される

- IgG 陰性である；
- 受胎前の IgG 陽性が確認されている、かつ
- 妊娠中 3 週間間隔で採取した 2 検体以上で IgM 及び／又は IgA 陽性で、IgG 濃度が高くならない（50 UI/mL 未満）

添付資料番号：Valentini 2015

患者／被験者数：

予定：不明

ランダム化：該当しない

投与：母体 120 名（新生児 123 名）

- Spy：新生児 43 名
- Sp/C：新生児 70 名
- Pyr/Sul：新生児 10 名

評価：

有効性：新生児 123 名

安全性：該当しない

診断及び選択基準：

患者

1992～2011 年に妊娠中の感染症のための三次学術紹介施設である A. Gemelli' Hospital of Rome で実施した血清学的検査結果に基づき妊娠中のトキソプラズマ症の疑いのある母体 229 名を検討した。子宮内感染の垂直伝播を確認又は否定するために、その 232 名の児（双生児 3 組）をスクリーニングした。

試験治療

出生前治療

トキソプラズマ症が疑われる母体に婦人科担当医の個々の選択により異なる治療を行った。全ての母体は妊娠中のトキソプラズマ症の疑いの診断から 4 週以内に治療の対象とした。

- Spy：スピラマイシン単剤 3×10^6 IU（3 百万国際単位［MIU］=870 mg）1 日 4 回分娩まで
- Pyr/Sul：ピリメタミン 25 mg/日（初回用量 50 mg）、スルファジアジン 0.75 g/日（初回用量 1.5 g）、妊娠 16 週から処方し、分娩まで継続した。スピラマイシンは妊娠中のトキソプラズマ症が妊娠 16 週までに診断された場合に投与した。
- Sp/C：スピラマイシン（3 MIU、1 日 4 回）を診断から分娩まで投与し、cotrimoxazole 960 mg（スルファメトキサゾール 800 mg + トリメトプリム 160 mg）1 日 2 回、+ folinic acid 4 mg/日を妊娠 14 週から投与し、出生前 1 週間に中止した。

スピラマイシンによる出生前治療：

剤型：不明

投与経路：不明

用量：
Spy ： スピラマイシン 3 MIU 1 日 4 回
Sp/C：スピラマイシン 3 MIU 1 日 4 回、cotrimoxazole 960 mg 1 日 2 回、folinic acid 4 mg/日

バッチ番号：不明

投与期間：
Spy：妊娠中のトキソプラズマ症の疑いの診断から 4 週以内～分娩

Sp/C：妊娠中のトキソプラズマ症の疑いの診断から 4 週以内～分娩

添付資料番号：Valentini 2015

観察期間：妊娠中～生後 1 年

評価基準：

有効性：

新生児の評価及び追跡調査

妊娠中にトキソプラズマ症が疑われた母体から出生した全ての新生児は、出生時に以下の調査の対象とした：

- 臨床小児科検査
- 眼底の眼科検査
- 一般血液検査
- 酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）によるトキソプラズマ症特異的血清学的検査（IgG、IgM、IgA）
- 脳超音波検査並びに、脳石灰化が疑われる場合は頭蓋 X 線又はコンピューター断層撮影（CT）スキャン
- 脳幹聴性電位の評価

血清学的評価は無症候性先天性トキソプラズマ症を否定又は確認するために生後 1、2、3、4、5、6、9 及び 12 ヵ月時に繰り返した。

先天性トキソプラズマ症の診断は以下の存在で行った：

- 生後 6 ヵ月までに IgM 及び／又は特異的 IgA が陽性
- 臨床徴候の有無にかかわらず、生後 12 ヵ月までに特異的 IgG 濃度の増加、かつ
- 臨床徴候の有無にかかわらず、生後 12 ヵ月まで IgG が持続

先天性感染の臨床徴候を有する児には神経放射線学的及び電気生理学的検査を実施した；臨床的に不顕性の児は、その代わりに、網膜及び／又は蝸牛病変の可能性を明らかにするために、生後 1 年時に眼科医及び耳鼻咽喉科医による評価のみを受けた。未治療で抗トキソプラズマ原虫特異的 IgG が生後 12 ヵ月以内に消失した児は未感染と判断した。

先天性感染が確認された場合、出生後治療が行われた。治療はピリメタミン（1 mg/kg/日）及びスルファジアジン（100 mg/kg/日）+ folinic acid（3 mg/週）を 1 年間とした；ピリメタミンは治療の最初の 6 ヵ月の後に隔日投与とした。

血清学的検査

血清中の抗トキソプラズマ原虫 IgG の濃度を評価するために、以下の市販キットを使用した：

- IgA： Anti-Toxoplasma gondii ELISA（IgA）（EUROIMMUN 社、ドイツ、Lubeck）
- IgG：IMMULITE 2000 Systems, TXP Toxoplasma Quantitative IgG（Siemens Healthcare Diagnostic 社）
- IgM：IMMULITE 2000 Systems, TXU Toxoplasma IgM（μ-Capture）（Siemens Healthcare Diagnostic 社）
- IgG 親和性：LIAISON, XL Toxo IgG Avidity（DiaSorin 社、イタリア、Saluggia）

安全性：該当しない

添付資料番号：Valentini 2015

統計手法：

カテゴリー変数はカイ二乗検定又は傾向性のための Cochran-Armitage 検定で比較した。一般にカテゴリーデータ解析で 2 つのカテゴリーを有する変数と k カテゴリーを有する変数との間の関連の有無を評価する目的で使用される方法である。

ロジスティック回帰モデルは感染リスクに対する出生前治療の効果を評価するために使用した。カテゴリーの予測因子には 2 つ以上のレベルがあったため、ダミー変数を使用した。データはオッズ比（OR）及び 95%信頼区間（CI）として示す。

統計解析は Microsoft Excel 2003、SPSS for Windows rel. 17.0（SPSS 社、 米国、イリノイ州、Chicago）及び Medcalc software rel. 9.3.7.0（Medcalc 社、ベルギー、Mariakerke）で実施した。 P<0.05 の場合は統計学的に有意と判断した。

添付資料番号：Valentini 2015

要約：

合計で母体 120 名及びその新生児 123 名を含めた。母体の出生前治療は Spy 43 名（35%）、Sp/C 70 名（56.9%）、Pyr/Sul 10 名（8.1%）であった。トキソプラズマ症伝播の減少傾向は、Sp/C を Pyr/Sul と、特に Spy 単剤と比較した場合（P=0.014）にみられた。特に Spy は Sp/C と比較した場合に先天性感染のリスクを増加させた（OR：4.368；95%CI：1.253～15.219）が、Sp/C を Pyr/Sul と比較した場合には有意な減少はみられなかった（OR：1.83；95%CI：0.184～18.274）。

集団の特性：

試験集団

1992～2011 年に、母児 229 組が特定された。合計 106 組は解析から除外された：妊婦 86 名は妊娠中のトキソプラズマ症が否定された又は IgM 慢性キャリアであったため不適切と判断された；児 6 名は 1 年の追跡調査を完了しなかった；妊婦 14 名は出生前治療のデータが不完全であった。合計で母体 120 名及びその児 123 名（双生児 3 組）が解析された。

解析された新生児 123 名のうち、49 名（39.8%）はセロコンバージョンが確実な母体から、63 名（51.2%）はセロコンバージョンの可能性が高い母体から、11 名（9%）はセロコンバージョンの可能性がある母体から出生した。

セロコンバージョンは以下の時期にみられた：妊娠初期 74 名（60.2%）、妊娠中期 41 名（33.3%）及び妊娠後期 8 名（6.5%）。

母体の出生前治療は Spy（43/123 名、35%）；Sp/C（70/123 名、56.9%）及び Pyr/Sul（10/123 名、8.1%）であった。

先天性トキソプラズマ症は児 14 名（11.4%）で特異的 IgG の生後 12 ヵ月を超える持続により確認された。

伝播リスクに対する感染時期の影響

母体の感染時期とトキソプラズマ原虫の胎児への伝播との間の関連の解析では、先天性トキソプラズマ症のリスクは、母体が妊娠初期に感染した場合で 2.7%（児 2/74 名）、妊娠中期で 19.5%（児 8/41 名）、妊娠後期では 50%（児 4/8 名）まで増加した（P<0.0001）。

有効性の結果：

伝播リスクに対する治療の種類の影響

傾向性のためのカイ二乗では、Sp/C を Pyr/Sul 及び特に Spy 単剤（P=0.014）と比較した場合にトキソプラズマ症の垂直伝播の減少傾向が示された。

ロジスティック回帰分析では、Sp/C と比較した場合に Spy 単剤は先天性感染のリスクを増加させることが示された（OR：4.368；95%CI：1.253～15.219）が、Pyr/Sul と比較した場合に Sp/C では有意な減少はみられなかった（OR：1.83；95%CI：0.184～18.274）。

出生前治療の効果に関する同様の結果は、データを感染時の妊娠期及び感染の確率（感染が確実、可能性が高い及び可能性あり）で補正した場合にもみられた。

安全性の結果：該当しない

添付資料番号：Valentini 2015

結論：

Sp/C による治療は Pyr/Sul 及び Spy と比較し、トキソプラズマ原虫の母児伝播の減少に効果を示し、特に Spy と比較して有意であった。ランダム化比較試験が必要と考えられる。

結論として、評価した治療では Sp/C を Spy と比較した場合にトキソプラズマ症の母児伝播の減少に対して有意な有効性がみられ、Pyr/Sul に対しては劣性ではなく、入手容易、低価格かつ妊婦においても良好な薬物プロファイルを示す Sp/C は古典的な治療方針の代替治療となる可能性が示唆された。出生前治療の効果の妥当な科学的根拠が過去 20 年間に得られなかったことを考慮すると、今回示した結果は有用である。したがって、この結果から、先天性トキソプラズマ症の出生前治療における最良の選択についての有力な科学的根拠を得るために、妊娠中のトキソプラズマ症の女性を対象とした Spy、Pyr/Sul 及び Sp/C を比較する大規模、多施設共同、ランダム化、比較対照試験の妥当性が示唆される。

報告書の日付：2015 年

2.5 Rodrigues 2014（参考資料）

[Module 5.4: rodrigues2014p1-9]

添付資料番号：Rodrigues 2014

試験の標題：

妊娠中のスピラマイシンによる母体治療後の先天性トキソプラズマ症の診断に使用される臨床検査方法の評価

試験責任医師又は試験調整医師：

Isolina MX Rodrigues, Laboratory studies of the host-parasite relationship (LAERPH) of Institute for Tropical Pathology and Public Health (IPTSP) of the Federal University of Goiás (UFG), Goiânia, Brazil

試験実施医療機関：1 施設（ブラジル）

公表文献：

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.

試験期間：

最初の患者の組入れ日：2004 年 10 月

最後の患者の完了日：2011 年 12 月

開発のフェーズ：該当しない（公表文献）

目的：

先天性トキソプラズマ症の診断に使用される種々の臨床検査方法は感度及び特異度が異なっている。母体治療が胎児感染のリスクを減少させることを示す科学的根拠はない。本試験の目的は妊娠中のスピラマイシンによる母体治療後の先天性トキソプラズマ症の確認方法を評価すること、及び新生児の本疾患の臨床症状に対する本治療の効果を評価することとした。

試験方法：

本試験は、先天性感染が起こるリスクのある新生児の急性トキソプラズマ症を対象とした地域社会に基礎を置いた、横断的試験である。参加した新生児は UFG の Clinical Hospital（HC）Maternity Ward で出生した。適格な参加者を以下の 2 群に分けた：第 1 群は妊娠中にスピラマイシンで治療した母体から出生した新生児 44 名からなり、第 2 群はトキソプラズマ症の診断が実施されなかったため妊娠中にスピラマイシンで治療しなかった母体から出生した新生児 24 名からなる。末梢血中トキソプラズマ原虫デオキシリボ核酸（DNA）のためのポリメラーゼ連鎖反応（PCR）並びに特異的抗トキソプラズマ原虫の免疫グロブリン M（IgM）及び免疫グロブリン A（IgA）のための血清学的検査の感度及び特異度、並びにこれらのパラメータに対する母体スピラマイシン治療の効果を、検査結果と本疾患の臨床症状との関連により検討した。

添付資料番号：Rodrigues 2014

患者／被験者数：

予定：不明

ランダム化：該当しない

投与：母体 44 名

評価：

有効性：新生児 68 名（スピラマイシン 44 名、未治療 24 名）

安全性：該当しない

診断及び選択基準：

本試験は、先天性感染が起こるリスクがあると考えられる新生児の急性トキソプラズマ症を対象とした地域社会に基礎を置いた、横断的試験である；参加した全ての新生児は 2004 年 10 月から 2011 年 12 月にブラジルの HC/UFG の Maternity Ward で出生した。Goiás 州の Maternity Protection Service 及び HC/UFG の Maternity Ward の Congenital Infection Control Program で、出生前又は分娩後の期間中に抗トキソプラズマ原虫特異的 IgM 及び免疫グロブリン G（IgG）検査が陽性であった母体から全ての新生児を選択した。

トキソプラズマ症の検査は妊娠初期の最初の妊娠管理来院時に実施した。妊娠した患者は Jenum らが報告したとおり、トキソプラズマ原虫特異的 IgM 抗体の存在が確認された場合及び IgG の親和性が低い（<30%）場合に急性感染があると判断された。全ての検査は妊娠 16 週までに実施した。急性感染した妊婦の治療は医師に診断が報告された後直ちに開始された（検査後 15 日）。州のプログラムでは血清反応陰性の妊婦の血清学的追跡調査を実施しなかったが、HC の Maternity Ward は全ての新生児及びその母体の詳細なトキソプラズマ症の検査を実施した。この分娩後の検査により先天性感染の可能性が高い児が検出されるが、妊娠中に発現した急性感染の時期は特定できない。疑いがある全ての新生児は 1 年間の詳細な追跡調査を実施し、毎月の臨床評価及び検査評価を含む長期的な試験を実施した。これらの検査にはルーチンのトキソプラズマ特異的 IgG 及び IgM 抗体のための臨床検査、先天性トキソプラズマ症の寄生虫学的診断のためのマウス接種、倒像鏡による眼底検査、並びに先天性感染のリスクのある全ての児の経泉門超音波検査を含めた。IgG 及び IgM の検出に加え、トキソプラズマ特異的 IgA 抗体及びトキソプラズマ原虫 DNA の同定のための末梢血検体の PCR の検査を試験実施計画の一部としてこれらの検査に追加した。

試験期間中に先天性トキソプラズマ症の疑いのある出生児は 247 名であった。患者は妊娠中に急性感染の疑いのある母体の児又はセロコンバージョンがみられた母体（以前に血清反応陰性が確認され、妊娠中にセロコンバージョンの調査を実施しなかった女性）の児のいずれかであった。試験実施計画で規定された診断検査（PCR 及びトキソプラズマ特異的 IgA、IgM、IgG の検査）を実施した患者 99 名のうち、新生児 31 名は臨床及び検査モニタリング未実施でトキソプラズマ症の診断が完了しなかったため除外した。検査は新生児期中に実施し、患者は臨床及び検査の追跡調査を 1 年以上実施した。

母体の問診から、妊娠中のスピラマイシンによる特異的治療の有無を確認した。母体 44 名はスピラマイシン 3 g/日の治療を受け、急性トキソプラズマ症診断の時点から分娩まで 1 日 3 回（すなわち 3 回 × 1 g）投与された。母体 24 名はトキソプラズマ症検査を妊娠中に実施しなかったため治療を受けなかった（これらの母体は治療した群の対照群とした）。新生児を以下の 2 群に分けた：第 1 群-妊娠中にスピラマイシンで治療した母体から出生した新生児 44 名；及び第 2 群-妊娠中にスピラマイシンで治療しなかった母体から出生した新生児 24 名。

本試験は HC/UFG の Human and Animal Experimentation Ethics Committee により承認され（試験実施計画書番号 092/2001 及び試験実施計画書番号 024/2010）、試験への参加に同意した新生児の母親は、研究の重要性に関する情報提供を受けた後に同意文書を提出した。

添付資料番号：Rodrigues 2014

スピラマイシンによる出生前治療：

剤型：不明

投与経路：不明

用量：3 g/日（1 回 1 g、1 日 3 回）

バッチ番号：不明

投与期間：急性トキソプラズマ症診断～分娩

観察期間：妊娠中～生後 12 ヵ月以上

添付資料番号：Rodrigues 2014

評価基準：

有効性：

先天性トキソプラズマ症の診断基準

UFG の HC Maternity Ward における Program for Congenital Infection Control では全ての感染した新生児及び先天性トキソプラズマ症が疑われる新生児で分娩から生後 12 ヵ月以上の臨床追跡調査を実施する。患者は以下の場合に感染したと判断された：

- トキソプラズマ原虫が末梢血又は脳脊髄液（CSF）でマウス接種により検出される、あるいはトキソプラズマ原虫 DNA が PCR により検出される；
- 特異的抗トキソプラズマ原虫 IgA 及び／又は IgM が胎児又は新生児血液で同定される；
- 特異的抗体（IgG 及び／又は IgM）が新生児の CSF でみられる；
- 胎児又は新生児のトキソプラズマ原虫特異的 IgG が母体 IgG の 4 倍を超える；
- 新生児の特異的抗トキソプラズマ原虫 IgG 濃度が増加する、又は生後 12 ヵ月まで陽性を維持する；
- 患者が先天性トキソプラズマ症と適合し、他の診断（シャーガス病、梅毒、風疹、サイトメガロウイルス、ヒト免疫不全ウイルス［HIV］、ヒト T 細胞リンパ親和性ウイルス［HTLV］、B 型及び C 型肝炎など）により説明できない臨床症状を有し、生後 12 ヵ月まで抗トキソプラズマ原虫 IgG が存在する。

抗トキソプラズマ原虫特異的 IgM 及び IgA の存在は生後 5～10 日に採取した新しい血液検体を用いて確認した。

新生児の先天性トキソプラズマ症の診断のために用いられる生物学的手法

血清学的検査による抗トキソプラズマ原虫特異的 IgM 及び IgA 抗体の検出、又は PCR による末梢血中のトキソプラズマ原虫 DNA の検出は先天性トキソプラズマ原虫感染を示すと判断した。

免疫測定法

抗トキソプラズマ原虫特異的抗体は複数の分析システムを用いて製造者の指示書に従って検出した。トキソプラズマ特異的 IgG 及び IgM は AXsYM 免疫測定システム（Abbott Laboratories 社）及び Architect i4000（Abbott Laboratories 社）と Chemi-Flex 分析法を用いて実施した微粒子酵素免疫測定法（MEIA）により検出した。IgM は VIDAS 免疫分析器（Biomérieux 社）を用いて実施した酵素結合蛍光測定法（ELFA）でも検出した。IgA は抗体捕捉酵素免疫測定法を用いて検出した。

PCR

末梢血は新生児からスルファジアジン、ピリメタミン、及び folinic acid での治療を開始する前に採取した。Pure Link Genomic Purification キット（Invitrogen 社）は DNA を抽出するために製造者の仕様書に従って使用した。PCR 反応は MasterCycler パーソナルサーマルサイクラーで実施した。増幅プロセスは 94°C（5 分）で最初の変性、94°C（1 分）で 35 サイクルの変性、62°C（1 分）でアニーリング及び 72°C（1 分）で合成、その後の 72°C（10 分）で最終の合成からなる。PCR 反応は標的配列としてトキソプラズマ原虫の B1 遺伝子の配列を用いて 2 回実施した。以下のプライマーを使用した：Toxo-B5（5'-TGA AGA GAG GAA ACA GGT GGT CG-3'）及び Toxo-B6（5'-CCG CCT CCT TCG TCC GTC GTA-3'）。PCR 生成物は 6%ポリアクリルアミドゲルで電気泳動により分離し、硝酸銀で染色した後に可視化した。トキソプラズマ原虫の RH 株で感染したマウスの腹水を陽性対照として使用した。

安全性：該当しない

添付資料番号：Rodrigues 2014

統計手法：

データは Microsoft Excel 2007 に入力し、単変量解析は Epi Info version 3.3.2 を用いて実施した。

収集された各変数間の関連を検定し、P 値<0.05 は、95%信頼区間を用いて、統計学的に有意と判断した。Fisher の直接確率検定は頻度が 5 未満の場合に実施した。

標準化した調査票をデータ収集に用いた。収集した情報には以下を含めた：母体のデータ（診断検査が実施された場合の治療の種類及び血清反応陰性患者に対する予防的措置に関する医師の指示）；新生児の臨床データ（先天性感染の可能性を示す徴候）；及び新生児の臨床検査データ（PCR 解析によるトキソプラズマ原虫 DNA の検出又は抗トキソプラズマ原虫特異的 IgM 及び IgA 抗体）。

臨床検査の感度及び特異度は両群の児で同定した。統計解析は母体治療した先天性感染の臨床検査マーカーと新生児での本疾患の臨床症状の有無との関連の存在を確認するために実施した。

添付資料番号：Rodrigues 2014

要約：

先天性トキソプラズマ症のためのマーカー（PCR により検出されたトキソプラズマ原虫 DNA、並びに抗トキソプラズマ原虫特異的 IgM 及び IgA の存在）の感度は第 2 群（31.6、68.4、36.8%）の方が第 1 群（3.7、25.9、11.1%）より高かった。PCR は低感度であったが、第 2 群の結果から新生児の先天性トキソプラズマ症の診断のための新しい方法を開発する重要性が示された。第 1 群では感染した新生児の 70.4%が無症候性であり、第 2 群では 68.4%が先天性トキソプラズマ症の臨床症状を示した。

集団の特性：

先天性トキソプラズマ症は第 1 群の新生児の 61.4%（27/44 名）、第 2 群の新生児の 79.2%（19/24 名）で確認された。第 1 群の女性はトキソプラズマ症の出生前治療を受け、これらの女性のほぼ全てが急性トキソプラズマ症の疑いのため妊娠初期に血清学的検査を実施した。妊娠初期のスクリーニング中にトキソプラズマ症の血清反応陰性であった第 2 群の女性は妊娠中期又は後期にセロコンバージョンした可能性があった。感染した新生児を出生した第 2 群の母体のうち、89.5%（17/19 名）は妊娠の最初の 3 ヵ月間はトキソプラズマ原虫の血清反応陰性であり、10.5%（2/19 名）は出生前にトキソプラズマ症の検査を実施しなかった。これらの血清反応陰性の妊婦は妊娠中にセロコンバージョンのスクリーニングを実施しなかった；患者はトキソプラズマ原虫による感染を防ぐための予防的措置の情報提供を受けなかったと報告された。

有効性の結果：

先天性感染の臨床検査マーカー（トキソプラズマ原虫 DNA 又はトキソプラズマ原虫特異的 IgM 及び IgA 抗体）は第 2 群の感染した新生児で検出される頻度が高かった。しかし、スピラマイシンによる治療は先天性トキソプラズマ原虫感染の臨床検査での検出を有意に阻害しなかった。臨床検査の感度は第 2 群の児でより高く、特異度は両群で同程度であった（100%）。

感染した新生児の検査から、先天性トキソプラズマ症の臨床症状は第 1 群の児の 29.6%、第 2 群の児の 68.4%に発現したことが示された。スピラマイシンによる妊婦の治療は、水頭症、神経学的障害、及び網膜病変の発現を有意に減少させた。

トキソプラズマ症の血清学的マーカーの存在は先天性感染の重症度の高さと関連しなかった。

安全性の結果：該当しない

結論：

第 1 群で臨床症状がない児の割合が高いことから（70.4%）スピラマイシンによる母体治療が胎児感染を遅らせ、新生児の本疾患の臨床後遺症を減少させることが示唆される。使用した検査の感度が低いため、先天性伝播の疑いがある場合は、新生児の先天性トキソプラズマ症を確認又は否定するために複数の血清学的及び寄生虫学的検査が必要である。

急性トキソプラズマ症の女性のスピラマイシン治療は先天性トキソプラズマ症の臨床検査マーカーの検出を有意に阻害しなかった。治療は新生児の臨床症状の頻度を減少させ、先天性感染の重症度を最小化した。

先天性感染の臨床検査マーカーの検出は両群の新生児のトキソプラズマ症の臨床診断と正の相関を示した。しかし、臨床検査マーカーの感度が低いため、陰性の結果では先天性感染の可能性を否定できない。これらの結果から、先天性トキソプラズマ症の疑いがある新生児には生後 12 ヵ月以上の臨床的追跡調査を実施することが重要であることが示された。

報告書の日付：2014 年

2.6 Avelino 2014（参考資料）

[Module 5.4: avelino2014p1-13]

添付資料番号：Avelino 2014

試験の標題：先天性トキソプラズマ症及び州の妊婦管理プログラム

試験責任医師又は試験調整医師：

Mariza M Avelino, Pediatrics and Childcare Department of the Medical School of Federal University of Goiás (UFG), Goiânia, Brazil

試験実施医療機関：1 施設（ブラジル）

公表文献：

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.

試験期間：

最初の患者の組入れ日：2003 年 10 月

最後の患者の完了日：2011 年 10 月

開発のフェーズ：該当しない（公表文献）

目的：

管理プログラムは妊婦のトキソプラズマ症の発生率が高い地域での垂直伝播及び先天性感染の重症度を減少させることを目的として実施されてきた。トキソプラズマ症のセロコンバージョンをモニタリングしないことによるスピラマイシンでの妊婦の治療が患者の予後に影響するかどうかを評価することを目的とした。

添付資料番号：Avelino 2014

試験方法：

2003 年 10 月～2011 年 10 月にブラジルの Goiânia で先天性トキソプラズマ症のリスクを有する新生児 246 名を対象として前向きコホート試験を実施した。スピラマイシンによる母体治療の有効性を解析した。

集団

先天性トキソプラズマ症のリスクを有する新生児 246 名を対象とした前向きコホート試験を、2003 年 10 月～2011 年 10 月に UFG の Clinical Hospital（HC）で実施した。本施設は、Goiânia の Mother and Child Hospital（HMI）及び Association of Parents and Friends of Exceptional Children（APAE）の外来とともに、Goiás 州における先天性トキソプラズマ症管理のための紹介施設である。本試験は紹介施設である HC/UFG に紹介された児のみを対象として実施した。HC は Goiânia に所在している。最初の血清学的検査で出生前にトキソプラズマ原虫に対する特異的免疫グロブリン M（IgM）及び低親和性免疫グロブリン G（IgG）が特定された女性の新生児、並びに妊娠中にセロコンバージョンのためのモニタリングを実施しなかった血清反応陰性の妊婦の新生児は、トキソプラズマ症のリスクを有すると判断した。

母体は Pregnancy Protection Program in the state of Goiás（PPGGO）により選択された。胎児感染の確認とは独立して、妊婦の末梢血に IgM の存在が確認された後に、これらの妊婦は妊娠中を通してスピラマイシンで開始した治療を継続するため HC/UFG の出生前施設に紹介された。しかし、HC/UFG は自然妊娠の要求も満たし、出生前施設で血清反応陰性であった妊婦にセロコンバージョンの確認の機会を提供した（低及び高リスク）。HC では血清反応陰性の妊婦に対してトキソプラズマ症のセロコンバージョンの確認を行い、第 2 及び第 3 四半期に血清学的検査を繰り返した。他の施設ではトキソプラズマ症のリスクがあっても出生前には妊婦のトキソプラズマ症のセロコンバージョンの確認を実施しなかった。これらの患者は HC/UFG の産科病棟で出生するまで追跡調査を実施した。HC/UFG の Ethics Committee for Human and Animal Research により承認された試験実施計画書 039/2002 に従って、出生後、新生児に先天性トキソプラズマ症の存在を確認するための追加検査を実施した。

新生児は（1）臍帯血におけるトキソプラズマ原虫に対する特異的 IgG 及び IgM 抗体の検出のための一般出生後スクリーニング；（2）生後 5～7 日の新生児の指からろ紙上に採取した血液の出生後スクリーニング（Guthrie 検査により検出された特異的 IgM）-検体は約 100.0%の感度の紙による酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）によって分析し、Goiânia 及び Anápolis の APAE で実施した；並びに（3）他の公共の産科病院で出生して PPGGO に参加し、先天性感染が疑われる児の末梢血の血清学的スクリーニング；により選択した。一般出生後スクリーニングは HC/UFG の産科病棟で出生した新生児に実施し、その母体は（スクリーニング検査又は血清学的モニタリングにより）抗トキソプラズマ原虫特異的 IgM が出生前に特定された。血清学的スクリーニングでは、先天性トキソプラズマ症の血清学的及び／又は臨床徴候を示しても、母体は急性感染と診断された。

先天性トキソプラズマ症が疑われる新生児（特異的 IgM を有する又は出生前にセロコンバージョンの確認を実施しなかった血清反応陰性の母体）の臍帯血における抗トキソプラズマ原虫 IgG 及び IgM の検出は、HC/UFG の産科病棟で一般に実施される。特異的抗体は新生児及びその母体の末梢血で確認し、その後比較した。妊娠中に急性トキソプラズマ症を発現したが出生前にはセロコンバージョンによって診断されなかった女性をこの手順で特定した。

医学及び動物研究倫理委員会の承認

本試験は HC/UFG の Human and Animal Experimentation Ethics Committee により承認された（試験実施計画書番号 092/2001）。参加に同意する新生児の母親は、研究の重要性について説明を受けた後、自由意思で同意文書に署名した。先天性感染の診断及び治療の試験実施計画書は HC/UFG の医学及び動物研究倫理委員会により承認された（039/2002）。

添付資料番号：Avelino 2014

Pregnancy Protection Program in the state of Goiás（PPGGO）

本プログラムは公共医療施設に来院する妊婦の妊婦管理の責任を負う。出生前に低リスクの場合の医学管理は Health Posts and Health Centers Assistance で行う。妊娠中に合併症がある場合（リスクのある妊娠）、医学管理は HC/UFG 及び Goiânia HMI で行う。妊娠中に急性トキソプラズマ症を有する妊婦は以下の 3 つの紹介施設で管理される：HC/UFG、Goiânia HMI 及び APAE の外来。さらに、以下に挙げる胎児に伝播する可能性のある他の感染の血清学的検査は妊娠の最初に出生前相談を実施するために来院した時点で PPGGO に含まれた：梅毒、風疹、サイトメガロウイルス、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型及び C 型肝炎、ヒト T 細胞リンパ親和性ウイルス（HTLV）、及びシャーガス病。急性感染を有する女性は、出生前モニタリングの最初の時点で指からの血液をろ紙上に採取して、トキソプラズマ症の血清学的検査を実施した。特異的 IgM が確認され、IgG 親和性が低い（30%未満）場合、妊娠患者は急性感染を有すると判断した。検査は妊娠 16 週までに実施した。これらの基準は Lapplainnen ら、Jenum ら、及び Werblin らも使用した。急性感染した患者は胎児感染の有無にかかわらずスピラマイシン 3 g/日で（診断から分娩まで）治療した。患者が妊娠 16 週以後に出生前モニタリングを開始し、抗トキソプラズマ原虫特異的 IgM 抗体の存在が確認された場合、原虫感染の急性期を特定することはできないため、治療を行った。胎児感染の診断は以下のトキソプラズマ原虫の同定により実施した：（1）ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）又はマウスからのトキソプラズマ原虫の分離；並びに（2）妊娠 20 週以降に羊水穿刺及び臍帯穿刺により採取された生体物質からのそれぞれ羊水及び／又は胎児血中の特異的 IgM 抗体の存在。本手順は胎児医学の専門家が実施した。

Congenital Toxoplasmosis Control Program (CTCP)

基準に合致した新生児は CTCP に含まれ、CTCP は HC/UFG で実施した。HC/UFG では先天性感染が疑われる新生児は、HC/UFG の倫理委員会によって承認された方法（039/2002）に従って、先天性感染の診断のために臨床検査及び一般手順の対象とした。

CTCP では以下の場合を感染した患者とした：（1）末梢血又は脳脊髄液（CSF）からマウスへの実験接種又は PCR でのデオキシリボ核酸（DNA）解析によりトキソプラズマ原虫が分離される；（2）胎児又は新生児血で特異的抗トキソプラズマ原虫 IgM 及び／又は免疫グロブリン A（IgA）が同定される；（3）新生児の CSF で特異的抗体（IgG 及び／又は IgM）がみられる；（4）特異的 IgG（新生児）が母体 IgG より高い（4 倍）；（5）新生児の特異的 IgG 抗体値が増加する又は生後 12 ヵ月まで陽性を維持している；並びに（6）臨床的変化が先天性感染と適合し、他の診断がない（シャーガス病、梅毒、風疹、サイトメガロウイルス、HIV、HTLV、並びに B 型及び C 型肝炎）。特異的 IgM 及び IgA は生後 5〜10 日に採取した新しい血液検体で確認した。眼底検査は UFG の Department of Ophthalmology、Faculty of Medicine の Reference Center of Ophthalmology（CEROF）で実施した。

感染した又は感染が疑われる新生児は HC/UFG の倫理委員会により承認された試験実施計画書（039/2002）に従って治療を受けた。治療はスルファジアジン（100〜150 mg/kg/日）1 日 4 回（6 時間ごと）、ピリメタミン（1〜2 mg/kg/日）1 日 2 回（12 時間ごと）、及び folinic acid 3.5 mg/日経口投与とした。CSF 中のタンパク質濃度が 150 mg/dL を超えた場合又は急性の眼科学的障害があった場合、prednisone（2〜3 mg/kg/日）1 日 1 回を治療に追加した。薬剤投与は新生児期には以下のとおりとした：スルファジアジン（100〜150 mg/kg/日）1 日 2 回を生後 1 週間；ピリメタミン（1〜2 mg/kg/日）1 週間に 3 回を 28 日間。これらの治療を垂直伝播がないことが確認されるまで維持した。しかし、感染した患者の治療期間は、出生時に臨床的な異常がある場合は 2 年、臨床徴候がない場合は 1 年とした。

添付資料番号：Avelino 2014

臨床検査手法

Goiânia の APAE の Institute of Diagnostic and Prevention（IDP）で実施した妊婦のスクリーニング

妊婦の血中特異的抗トキソプラズマ原虫の同定のために、Goiânia の APAE での IDP の標準手順に従って、指の皮刺によりろ紙 S&S 903 上に血液検体を採取した。ろ紙の溶出液でのトキソプラズマ症の血清学的スクリーニングは、National Agency for Sanitary Surveillance によって Ministry of Health に登録されている ELISA キットで実施した。ろ紙法の抗トキソプラズマ原虫 IgM 同定の感度は 99.8%であり、血清の感度は 97.9%であった（製造元による同定）。同様の試験はブラジル中西部マトグロッソドスル州の妊婦で実施され、ろ紙での IgM 感度は 99.4%であった。本検査は妊婦の末梢血で繰り返し、National Agency for Sanitary Surveillance に登録された ELISA キットで確認された。IgG 親和性検査（妊娠 16 週まで）は急性感染が妊娠前（高親和性を示す）に起こったかどうかを確認するために実施した。検査で低親和性の場合は他の試験と同様に急性感染を示すと判断した。

ろ紙法を用いた血液分析は Minuzzi により報告された。要約すると、抗トキソプラズマ原虫 IgM 抗体の抽出のために血清 3 µL を使用し、これを 200 µL に溶出した。プレートは室温で 1 時間 1000 × g で均質化し、検査は自動 ELISA 分析器を用いて実施した。抗体捕捉法は ELISA に基づいた。特異的抗トキソプラズマ原虫 IgM が存在する場合、トキソプラズマ抗原が存在する固定相に共役結合する。酵素活性は検体又は対照に存在する特異的 IgM 濃度に比例する。酵素活性は色原体／基質の無色溶液を追加することにより分析し、光度計で測定した。酵素活性の測定のために、キャリブレータ又は対照 100 µL をプレートの対応するウェルに添加した。ろ紙（増感）上の血液スポットは溶出液 200 µL で溶出した。プレートは 37°C で 60 分間培養し、洗浄緩衝液で 5 回洗浄した。混合物の合計 100 µL を各ウェルに分け、プレートを 37°C で 60 分間培養した。プレートを再度、洗浄緩衝液で 5 回洗浄した。混合物の 100 µL を各ウェルに入れ、プレートを 30 分間室温で遮光して培養した。その後ブロッキング溶液 100 µL を各ウェルに追加し、30 秒間ゆっくり混合した。その後プレートを直ちにマイクロプレートリーダー上で 450 nm で判読した。

患者／被験者数：

予定：不明

ランダム化：該当しない

投与：女性 120 名

評価：

有効性：235 名（スピラマイシン 120 名、未治療 115 名）

安全性：該当しない

診断及び選択基準：

選択基準

垂直伝播の診断は、母親が試験の参加に同意し、先天性トキソプラズマ症のリスクのある新生児で確認した。除外基準は以下のとおりである：（1）試験への参加に同意しなかった女性；及び（2）先天性感染の診断ができない、及び母体が妊娠中にセロコンバージョンを示さず新生児スクリーニングを実施しなかった新生児（新生児 46 名）。

添付資料番号：Avelino 2014

スピラマイシンによる出生前治療：

剤型：不明

投与経路：不明

用量：3 g/日

バッチ番号：不明

投与期間：母体感染の診断～分娩

観察期間：妊娠中～生後 12 ヵ月

評価基準：

有効性：先天性トキソプラズマ症の新生児診断のために用いられた方法

以下の検査を HC/UFG の Laboratory of Immunology（血清学的検査）及び UFG の Institute of Tropical Pathology and Public Health（IPTSP）の Laboratory Studies of the Host-Parasite Relationship（LAERPH）で実施した。これらの検査はトキソプラズマ原虫の先天性感染のマーカーとして用いた。特異的抗トキソプラズマ原虫 IgM 及び IgA 抗体を同定するための血清学的検査を実施した。汚染が疑われる生体試料（胎児血、羊水、血液、及び新生児の CSF）を分析するためにマウスでの実験接種及び／又は PCR などの寄生虫学的同定検査も実施した。

寄生虫学的検査

血液検体は特異的治療薬を新生児に投与する前に採取した。これらの検体は PCR 又はマウスへの実験接種（Silva らの方法を用いる）により寄生虫の存在を同定するために採取した。PCR は以下の試験実施計画に従って実施した。DNA ゲノム精製のために Pure Link Genomic Purification キット（Invitrogen 社）の仕様書に従って DNA を抽出した。PCR 反応は MasterCycler パーソナルサーマルサイクラーで実施した。増幅プロセスは 94°C（5 分）で最初の変性、94°C（1 分）で 35 サイクルの変性、62°C（1 分）でアニーリング、及び 72°C（1 分）で合成、その後 72°C（10 分）で最後の合成を行った。PCR 反応はトキソプラズマ原虫の B1 遺伝子配列を用いて 2 回実施した。以下のプライマーを使用した：Toxo-B5（5’-TGA AGA GAG GAA ACA GGT GGT CG-3’）及び Toxo-B6（5’-CCG CCT CCT TCG TCC GTC GTA-3’）。PCR 生成物は 6%ポリアクリルアミドゲル電気泳動により可視化し、ゲルは硝酸銀を用いて染色した。トキソプラズマ原虫の RH 株で感染したマウスの腹水を陽性対照として使用した。

添付資料番号：Avelino 2014

血清学的検査

血清学的検査は新生児の血液検体の抗トキソプラズマ原虫 IgG 及び IgM を検出するために用いた。新生児血清学的スクリーニングは Camargo らの方法による間接蛍光抗体検査（IFAT）及び微粒子酵素免疫測定法（MEIA）を用いて実施した。先天性トキソプラズマ症が疑われる患者のための IgM 検出検査は IFAT、MEIA、及び酵素結合蛍光測定法（ELFA）の 3 つの手法を用いた。抗トキソプラズマ原虫特異的抗体の検出に用いた方法は製造元の指示書に従った。IgM 検査の特異度は、91.7%であった IFAT-IgM を除き、100%であった。検査の感度は MEIA-IgM 60.9%、ELFA –IgM 60.9%、IFAT-IgM 59.6%、及び ELISA-IgA 57.1%であった（Rodrigues らの報告による）。

IFAT 法は Biolab 結合物（Fluoline G 及び M）を用いて Camargo らの方法に従って行った。IgM の存在は、Biomérieux 社が製造した試薬を用いて、リウマチ因子を除いて示した。IFAT の参照値は以下のとおりとした：非反応性 1/10 未満；及び反応性 1/10 以上。

MEIA は CSF 中（新生児）又は妊婦、新生児及び産褥期の患者の血漿中抗トキソプラズマ原虫 IgG 及び IgM 抗体の定量のために使用した。MEIA は以下のとおり AXsYM ABBOTT 免疫化学自動分析器の指示書により実施した。IgG の参照値は、反応性 3 UI/mL 超；不確定 2〜3 UI/mL；及び非反応性 2 UI/mL 未満とした。IgM の参照値は、反応性 0.600 UI/mL 超；不確定 0.500〜0.600 UI/mL；及び非反応性 0.500 UI/mL 未満とした。

ELFA は新生児の血漿中抗トキソプラズマ原虫 IgM 抗体の定量のために指示書に従って使用した。ELFA を用いた IgM の参照値は、非反応性 0.55 UI/mL 未満；不確定 0.55 UI/mL 超かつ 0.65 UI/mL 未満；及び反応性 0.65 UI/mL 超とした（Biomérieux Instruction Manual Toxo-M）。ELFA は IgM 抗体の免疫捕捉が関与するため使用した。本プロセスはリウマチ因子の存在による偽陽性結果を避け、過度の IgG 反応による偽陰性結果を避ける。本手順の免疫吸着凝集測定法（ISAGA）と比較した感度及び特異度はそれぞれ 93.5%及び 99.3%であった。ELISA は IgA の同定のために指示書に従って使用した。特異的抗トキソプラズマ原虫 IgA は二重サンドイッチ ELISA（捕捉）を用いて測定した。特異的 IgA の参照値は、非反応性 4.5 UA/mL 未満；不確定 4.5〜5 UA/mL；及び反応性 5 UA/mL 超とした。血液検体は ELFA（VIDAS、Biomérieux 社）及び IFAT を用いて抗トキソプラズマ原虫 IgM 抗体を検出するために民間研究機関に送付した。

安全性：該当しない

統計手法：

Excel 2007（SPSS 15.0 for Windows）で電子化したデータを統計解析に用いた。各変数間に関連があるかどうかを検討した。結果をスピラマイシンによる母体治療の有無で比較した。P 値 0.05 未満を統計学的に有意とし、95%信頼区間とともに示した。数が 5 未満の場合は Fisher の直接確率検定を使用した。トキソプラズマ症診断の時点及び母体治療の情報がない症例は統計学的算出から除外した。

添付資料番号：Avelino 2014

要約：

新生児の合計 40.7%（66/162 名）で重篤な感染がみられた。妊娠中の再燃と関連した垂直伝播は新生児の 5.6%（9/162 名）でみられ、1 名は重度の感染（全身性）を示した。特異的免疫グロブリン（胎児 IgM 及び新生児 IgA）の存在により予後が最も悪くなることが示唆された。妊婦のスピラマイシンによる治療は垂直伝播を減少させた。感染した妊婦に適切な治療を実施しなかった場合、新生児の重度の感染（神経及び視覚）のリスクは有意に増加した。胎児 IgM は胎児の 48.0%（12/25 名）で眼障害と関連しており、新生児の特異的 IgA は疾患の神経眼科学的及び全身症状と関連していた。血清反応陰性の妊婦をモニタリングせず、急性トキソプラズマ症が分娩後に特定された場合、重度の先天性感染のリスクは高くなった。

集団の特性：

Goiás 州の Protection Program for Pregnant women によりトキソプラズマ原虫に感染した児 162 名が診断された。これらの児は HC/UFG の Reference Center に送られた。

Reference Center for Congenital Infections で児の追跡調査を実施した女性 246 名のうち 30.1%（74/246 名）は最初の出生前来院時に血清反応陰性であった。感染のリスクがある妊娠患者又は血清反応陰性の女性のセロコンバージョンのモニタリングを実施する HC/UFG で妊婦管理を実施した女性の 16.2%（12/74 名）でセロコンバージョンが妊娠中に確認された。他の女性は新生児の臍帯血中特異的抗トキソプラズマ原虫 IgG 及び／又は IgM の同定により診断した。これは新生児及び母体の末梢血の解析により確認した。

胎児 IgM 検査は症例の 29.0%（47/162 名）で実施され、53.2%（25/47 名）が陽性であった。特異的 IgM が検出された症例の合計 48.0%（12/25 名）で眼科学的障害がみられた。新生児 IgM は 38.5%（62/161 名）で陽性であり、新生児 IgA は 20.5%（18/88 名）で陽性であった。特異的抗トキソプラズマ原虫 IgA を有する患者の 61.1%（11/18 名）では重度の感染がみられた。広汎性疾患を有する児の合計 85.7%（6/7 名）は IgA が特異的であった。

寄生虫（トキソプラズマ原虫）は 31.7%（38/120 名）の児で確認され、34.2%（13/38 名）は重度の障害がみられた。さらに、CSF は 70.9%（78/110 名）で非特異的状態と関連するトキソプラズマ原虫特異的 IgG が異常であった。異常 CSF がみられた無症候性の先天性トキソプラズマ症の 22 名（28.2%）では、先天性感染の他の検査マーカーはみられず、CSF の変化が診断に役立った。これらのうち 12 名は後で臨床徴候がみられた（6 名の児では脈絡網膜炎がみられ、6 名は痙攣発作を発症した）。新生児 13 名では IgG が母体 IgG より高くなった。CSF の変化がみられた他の 56 名（71.8%）では、先天性感染の他のマーカー（特異的 IgM 及び／又は IgA、並びに PCR 及び／又はマウス接種によるトキソプラズマ原虫の同定）が併存していた。

感染した患者 162 名のうち、40.7%（66/162 名）は出生時に重篤な障害がみられた。広汎性疾患を示した患者 7 名のうち、2 名は神経学的及び視覚障害もみられた。さらに、新生児の 30.9%（50/162 名）は眼科学的障害がみられ、そのうち 76.0%（38/50 名）では神経学的障害も有していた。これらのうち、20.0%（10/50 名）は視覚症状のみがみられ、4.0%（2/50 名）は全身症状がみられた。さらに、これらの児では、52.0%（26/50 名）が視力不良であり、これらのうち 50.0%（13/26 名）は失明、50.0%（13/26 名）は両側性黄斑部障害のため周辺視を有していた。全身症状は 4.3%（7/162 名）、頭蓋内石灰化は 31.5%（51/162 名）でみられ、頭蓋内石灰化を有する児のうち 37.3%（19/51 名）では水頭症がみられた。

妊娠後期の出生前診断では、全身、聴覚又はリンパ節の症状はみられなかった。血清反応陰性で妊娠中にモニタリングされず、トキソプラズマ原虫の急性感染がみられた妊婦 62 名のうち、87.1%（54/62 名）は感染した児を出生し、64.8%（35/54 名）は先天性感染の重度の症状がみられた（頭蓋内石灰化、神経及び視覚、眼又は全身）。

さらに、患者の 4.9%（8/162 名）はトキソプラズマ症及びサイトメガロウイルスに感染しており、両感染の脳障害の特徴を示した。

添付資料番号：Avelino 2014

先天性感染と関連する死亡率は 4.3%（7/162 名）であった。

妊娠前（妊娠前数ヵ月又は以前の妊娠）にトキソプラズマ原虫感染を有する女性の合計 45%（9/20 名）は感染した児を出生した。これらの児のうち 4 名（44.4%）では疾患は無症候性であり、3 名（33.3%）は無症候性髄膜炎、1 名（11.1%）はトキソプラズマ症の全身症状、及び 1 名（11.1%）はトキソプラズマ症の眼症状を有していた。トキソプラズマ原虫感染のうち 6 名は以前の妊娠（新生児死亡 1 名）、他の 3 名は妊娠前 3 ヵ月に感染した。HIV 又は他の感染症（シャーガス病、梅毒、風疹、サイトメガロウイルス、HTLV、並びに B 型及び C 型肝炎）のいずれも感染した患者はいなかった。

有効性の結果：

妊娠中のスピラマイシンの使用は低親和性 IgG と関連する妊娠中の血流の IgM 抗体の存在から急性感染の診断が確立した場合（血清学的スクリーニングは最初の出生前来院で実施した）；並びに妊娠前の血流中の特異的抗トキソプラズマ原虫 IgM が持続する場合、又は胎児が易感染性の場合に行った。さらに、スピラマイシンはセロコンバージョン（特異的抗トキソプラズマ原虫 IgG 及び IgM が以前に血清反応陰性だった女性で確認された）の場合にも使用した。合計 120 名の女性が治療を受けた。これらの女性のうち、新生児 70 名は先天性トキソプラズマ症を有し、そのうち 18.6%（13/70 名）は重度の感染がみられた。合計 115 名の妊婦は治療を受けなかった。これらの女性のうち、73%（84/115 名）の新生児は先天性感染を有しており、このうち 60.7%（51/84 名）は重度に感染していた。先天性感染の神経及び視覚症状は妊娠のいずれの期間中に母体感染が確認された場合にも発現した。しかし、感染のこの症状（神経及び視覚）はスピラマイシンによる抗寄生虫治療の対象とならなかった母体の新生児の 36.9%（31/84 名）でみられ、治療された場合は 7.1%（5/70 名）のみであった。

先天性トキソプラズマ症の伝播は母体感染の診断時期と有意に関連していた（P=0.021）。母体診断は、母体感染の診断がない場合と比較して、先天性感染の重度症状（神経及び視覚並びに全身）に関して有意な差がみられた。母体感染の診断がない場合、トキソプラズマ症の先天性伝播が有意に多かった。

妊娠中にトキソプラズマ症の診断を有する妊婦 41 名は規定の治療を行った。これらのうち、26 名は感染した児を有し、15 名の児はトキソプラズマ原虫に感染していなかった。妊婦のスピラマイシン未治療と、垂直伝播の顕性化及び先天性感染の重度症状（神経及び視覚）との間に有意な関連がみられた。妊婦の治療は重度の胎児感染を減少させた。

安全性の結果：該当しない

結論：

妊婦のスピラマイシンによる治療は胎児への感染の伝播の可能性を減少させる。しかし、適切な治療をしない場合、先天性感染の神経及び視覚の症状発現がみられる。まず予防対策を出生前の全ての妊婦を対象に拡大し、次に血清反応陰性の妊婦にはセロコンバージョンの確認を通して地域環境における先天性感染の重症度軽減のための予防策を導入すべきである。

慢性感染が再発する妊婦から出生した児の重度症状の発現は、トキソプラズマ原虫に対する免疫の状態にかかわらず、一次予防対策を全ての妊婦に拡大する必要性を示している。ブラジルでは、政府の対策にもかかわらず、先天性感染の重度の症状発現は依然として大きな問題である。ブラジルでの先天性感染の重症度は急性感染を有する胎児及び妊婦を治療する薬剤を用いた二次予防対策の必要性を示唆している。

報告書の日付：2014 年

2.7 Fricker-Hidalgo 2013（参考資料）

[Module 5.4: fricker2013p2103-11]

添付資料番号：Fricker-Hidalgo 2013

試験の標題：

妊婦の免疫グロブリン M 陰性又は一時的陽性を伴うトキソプラズマのセロコンバージョン：フランスの多施設共同後ろ向き試験

試験責任医師又は試験調整医師：

H. Fricker-Hidalgo, Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Université Joseph Fourier, Grenoble 1 et Centre Hospitalier Universitaire A. Michallon, Grenoble, France

試験実施医療機関：12 施設（フランス）

公表文献：

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. J Clin Microbiol. 2013 Jul;51(7):2103-11.

試験期間：

最初の患者の組入れ日：2001 年

最後の患者の完了日：2011 年

開発のフェーズ：該当しない（公表文献）

目的：

古典的に、トキソプラズマ感染は高濃度の特異的免疫グロブリン M（IgM）抗体及び 1～3 週間後の特異的免疫グロブリン G（IgG）濃度の上昇と関連している。IgM 検出がないか一時的に IgM 濃度がみられる非定型的 IgG セロコンバージョンは、血清反応陰性の妊婦の血清学的追跡調査中にみられ、結果の解釈は困難である。これらのセロコンバージョンの非定型例の頻度及び特性を評価するため、French National Reference Center for Toxoplasmosis 内で調査を実施し、特定されたネットワークに所属している 12 検査施設から 26 名のデータを収集した。本試験の目的はこれらの女性の血清学的検査の結果、投与された薬剤、並びに出生前及び出生後追跡調査の結果を後ろ向きに解析することとした。

試験方法：

各例で、スクリーニング及び確認検査の両方を用いて IgG 抗体を検出した。

患者／被験者数：

予定：不明

ランダム化：該当しない

投与：妊婦 22 名

評価：

有効性：26 名（スピラマイシン 22 名、未治療 1 名、不明 3 名）

安全性：該当しない

添付資料番号：Fricker-Hidalgo 2013

診断及び選択基準：

トキソプラズマ症診断の日常診療で非定型的セロコンバージョンの解釈の困難さを評価するため French National Reference Center for Toxoplasmosis の 48 検査施設で血清学的検査の結果を解析した。10 都市（12 医療機関）が要請に対応し、2001～2011 年に検出されたセロコンバージョン約 4500 件から IgM 陰性又は低い陽性 IgM 抗体価でセロコンバージョンがみられた 26 名を収集した（0.58%）。例外的な血清学的傾向（IgG セロコンバージョンで IgM 反応なし）の数は、検査した約 80 万名（血清学的検査 120 万件）のうち 26 名と少なかった。26 名から収集された血清 120 検体の血清学的結果が解析された。この 26 名は IgG 検査が 1 検体以上で陰性で、その後 2～6 検体で陽性であり、明らかなセロコンバージョンを示したため、選択された。IgM 検査はスクリーニング又は確認検査で陰性又は境界域であった。

スピラマイシンによる出生前治療：

剤型：不明

投与経路：不明

用量：9×10^6 単位（百万国際単位［MIU］）／日

バッチ番号：不明

投与期間：IgG 発現～分娩

観察期間：妊娠中～生後 1 年

添付資料番号：Fricker-Hidalgo 2013

評価基準：

有効性：

血清学的手法

一連の血清学的検査は、スクリーニング及び確認検査、並びに参照方法を含み、特異的 IgG、IgM 及び免疫グロブリン A（IgA）抗体並びに IgG 親和性検出のために異なる検査機関によって実施された。IgG 及び IgM 抗体は Vidas Toxo IgG 及び IgM 測定法（bioMérieux 社、フランス Marcy l'Etoile）、 Vidia Toxo IgG 及び IgM 測定法（bioMérieux 社）、AxSYM IgG 及び IgM 測定法（Abbott Diagnostic 社、ドイツ Wiesbaden）、Architect Toxo IgG 及び IgM 測定法（Abbott Diagnostic 社）、Cobas Toxo IgG 及び IgM 測定法（Roche Diagnostics 社、スイス Basel）、Enzygnost Toxo IgG 及び IgM 測定法（Siemens Healthcare Diagnostics 社、イリノイ州 Deerfield）、Advia Centaur Toxo IgG 及び IgM 測定法（Siemens 社）、Platelia Toxo IgG 及び IgM 測定法（Bio-Rad 社、フランス Marnes-la-Coquette）、及び Liaison Toxo IgG 及び IgM 測定法（DiaSorin 社、イタリア Saluggia）で検出した。IgG 検出の確認検査は、免疫蛍光抗体検査（IFAT）（内製又は bioMérieux 社製）、Toxo-Screen 検査（bioMérieux 社）、Toxo II IgG ウエスタンブロット検査（LDBio 社、フランス Lyon）、高感度直接凝集（HSDA）検査（内製）、及び Toxo 間接血球凝集検査（Fumouze Diagnostics 社、フランス Levallois Perret、 le Malesherbes）であった。60 年前に Sabin 及び Feldman により初めて報告された色素試験は今なお特異的抗体（IgG）検出の対照方法である。しかし、生きたトキソプラズマ原虫に基づく本法は、現在数施設でのみ用いられている（本試験では 2 施設）。IgM 検出の確認検査は免疫吸着凝集測定法（ISAGA-M、 bioMérieux 社製又は内製の IgM 用の免疫捕捉検査［ICT-M］）及び IFAT（bioMérieux 社製又は内製）であった。IgA 抗体は ISAGA-A（bioMérieux 社）、ICT-A（内製）、又は Platelia Toxo IgA（Bio-Rad 社）で検出した。さらに IgG 親和性の程度は、4/10 検査機関で Vidas Toxo IgG 親和性測定法（bioMérieux 社）、2/10 検査機関で Platelia Toxo IgG 親和性測定法（Bio-Rad 社）、及び 1/10 検査機関で Architect Toxo IgG 親和性測定法（Abbott Diagnostic 社）を用いて同定した。市販されている検査は製造者の推奨に従って実施し、結果は IU/mL で、又は指標として示した。

母体治療及び出生前診断

妊娠中に母体感染が強く疑われる場合、母体はスピラマイシンの標準用量 9 MIU/日で分娩まで治療を受けた。いくつかの例では、妊娠 16 週以降かつ母体感染後 4 週間以上に羊水穿刺が行われた。出生前診断はポリメラーゼ連鎖反応（PCR）によるトキソプラズマ原虫デオキシリボ核酸（DNA）の検出及び、ほとんどの紹介施設では、マウス接種後の寄生虫の検出に基づいた。さらに、French National Reference Center for Toxoplasmosis が推奨するとおり超音波検査を毎月実施し、注意深く胎児の発達をモニタリングした。

新生児の追跡調査

出生時、各新生児には詳細な臨床及び神経学的検査（経泉門超音波検査）及び眼底検査を実施した。先天性トキソプラズマ症の可能性を診断するために、生後 1 年の間に寄生虫学的及び免疫学的検査を実施した。特異的トキソプラズマ抗体（IgG、IgM、及び IgA）の検出のための標準法である酵素免疫測定法（EIA）及び免疫吸着凝集測定法（ISAGA 又は ICT）は、母体の抗体が受動的に伝播（IgG）又は漏出して伝播（IgM）、並びに新生児が新たに産生した抗体を区別するために、ウエスタンブロット又は酵素結合免疫ろ過測定法（ELIFA）と併せて使用した。胎盤組織の寄生虫学的検査は出生時の先天性トキソプラズマ感染を診断するために使用する場合があった。しかし、児の血清学的追跡調査は数名で先天性トキソプラズマ症の有無を確定診断するために必要であった。児が 1 歳になるまでに特異的 IgG（検出）検査の結果が陰性になった場合、先天性トキソプラズマ症は確実に否定された。

安全性：該当しない

統計手法： 該当しない

添付資料番号：Fricker-Hidalgo 2013

要約：

IgM 抗体は 15 名で検出されず、濃度は 11 名で判定不能又は低い陽性であった。IgG 親和性の結果は 16 名で低く、1 名で高かった。妊婦のほとんど（22/26 名）で IgG 抗体が発現した時点から分娩までスピラマイシンによる治療を受けた。11/26 名で PCR により羊水のトキソプラズマ原虫 DNA を分析し、結果は全例で陰性であった。先天性トキソプラズマ症は新生児 12/26 名で否定された。新生児 10 名の出生時に異常はみられず、4 名では情報が得られなかった。

集団の特性：

抗トキソプラズマ IgG の結果

本試験の 26 名の抗トキソプラズマ IgG 検査の結果について、全ての検査法の全ての例で、最初の血清検体の結果は陰性であった。その後 IgG 抗体は 2 又は 3 回目の血清検体で検出された。3 名では、抗トキソプラズマ IgG 抗体が 1 つの検査法のみで分析されたが、一連の血清の 2 又は 4 検体は陽性であった。他の 23 名では、抗トキソプラズマ IgG の分析では 2〜6 つの異なる検査法用いて一連の血清 2〜6 検体で陽性の結果が示された。IgG 検出の確認検査は全て陽性であった（IFAT［7 名］、Toxo-Screen［3 名］、Toxo II IgG ウエスタンブロット［1 名］、HSDA［7 名］、血球凝集［1 名］、及び色素試験［2 名］）。平均 IgG 濃度は使用した検査法にかかわらず低かった。IgG 抗体は、3 名（11.5%）では妊娠初期、15 名（57.7%）では妊娠中期、及び 8 名（30.8%）では妊娠後期に検出された。全ての例で、患者から 2 週間から 6 ヵ月までの範囲の期間にわたって採取した一連の検体で IgG 検査結果は陽性を維持していた。さらに、1 名で抗トキソプラズマ IgG と同時期に水痘の症状が発現しただけではなく、トキソプラズマ原虫特異的 IgG 抗体と同様に水痘帯状疱疹ウイルスに対する IgG 抗体も 2 回目の血清検体で発現した。本症例では Vidas IgG の結果は極めて低かった；結果として、製造者により推奨されたとおり IgG 親和性は検査しなかった。

抗トキソプラズマ IgM の結果

トキソプラズマ原虫に対する IgM 抗体の 2〜6 検査が各血清検体で実施された。免疫捕捉検査（ISAGA-M 又は ICT-M）は 26 名全てで確認検査であった。患者は IgM の結果によって 3 つのカテゴリーに分類された。最初のカテゴリー15 名では、IgM の結果はスクリーニング検査並びに ISAGA-M 又は ICT-M 法で陰性であった。2 つ目のカテゴリーには 2 名が含まれ、IgM の結果は 2 つの検査法（Platelia 及び Liaison）で僅かに陽性であり、他の 3 つの検査法（ISAGA-M、免疫蛍光、及び Cobas）で陰性であった。そのうち 1 名では、IgG 抗体が発現した後の Liaison IgM 及び Platelia IgM 検査で陽性であった。もう 1 名では、Platelia IgM 検査は最初の血清検体で陽性で、Liaison 検査を用いた IgG 抗体価は判定不能であった。Platelia IgM 検査結果は、その後の一連の血清検体で判定不能及び陰性であった。Liaison IgM 検査結果は次の 5 検体で判定不能であった。3 つ目のカテゴリーには 9 名が含まれ、IgM スクリーニング検査の結果は 1 つの検査法で陰性又は判定不能であったが、ISAGA-M 又は ICT-M 結果は一連の血清 1〜4 検体で判定不能又は陽性であった。9 名のうち 2 名では、ISAGA-M 検査は最初の血清検体で陽性又は判定不能であり、残りの症例では、IgM 及び IgG 抗体が 2 回目の血清検体で同時にみられた。8/11 名では、IgM 値の低下がみられた。

抗トキソプラズマ IgA の結果

IgA 測定法（ISAGA-A、ICT-A、又は Platelia）が患者 16 名から採取した血清 54 検体で実施された。結果は陰性 10 名、判定不能 1 名、及び陽性 5 名であった。IgA の結果が判定不能の患者は、IgM が陰性であった。IgA 陽性の患者 5 名のうち、2 名は IgM 陰性、2 名は ISAGA-M 検査のみで IgM 陽性、別の 1 名は IgM 抗体価が IGASA-M 検査で判定不能であった。

IgG 親和性の結果

IgG 親和性検査は患者 17 名から採取した 26 検体で実施した。1 名の血清 2 検体は高親和性を示し、16 名の 24 検体は低親和性を示した。高親和性により 4 ヵ月未満の早期のトキソプラズマ感染は除外された。

添付資料番号：Fricker-Hidalgo 2013

有効性の結果：

母体治療及び出生前診断

患者 26 名のうち、22 名（84.6%）は IgG 発現時から分娩までスピラマイシンで治療され、1 名は未治療であった。患者 3 名の治療に関する情報は不明であった。羊水の PCR 解析が 11 名の検体で実施され、結果は全て陰性であった。羊水は 13 名で採取せず、2 名では情報が得られなかった。

新生児の追跡調査

12 名では出生後の血清学的追跡調査期間は十分に長く、先天性トキソプラズマ症は確実に除外された。10 名では、出生時の新生児の生物学的、臨床的、放射線学的、及び眼科検査で異常はみられなかったが、その追跡調査に関する情報は得られなかった。4 名では、新生児に関する情報が得られなかった。

安全性の結果：該当しない

結論：

結論として、血清学的結果の解釈が非常に困難である場合、慎重にスピラマイシンによる治療を開始し、妊婦及びその新生児を追跡調査すべきと思われる。

報告書の日付：2013 年

2.8 Uysal 2013（参考資料）

[Module 5.4: uysal2013p471-6]

添付資料番号：Uysal 2013

試験の標題：トルコ人女性における先天性トキソプラズマ症の有病率

試験責任医師又は試験調整医師：

Ahmet Uysal, MH, Obstetric & Gynecology, Seferihisar Necat Hepkon State Hospital, Izmir, Turkey.

試験実施医療機関：1 施設（トルコ）

公表文献：

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.

試験期間：

最初の患者の組入れ日：2003 年

最後の患者の完了日：2008 年

開発のフェーズ：該当しない（公表文献）

目的：

妊娠中のトキソプラズマ原虫感染は先天性奇形の原因となる。本疾患は予防及び治療が可能であるため、妊婦は本感染のスクリーニングを受けるべきである。

トルコの Izmir 在住の妊婦におけるトキソプラズマ原虫感染の血清陽性率を検討することを目的とした。

試験方法：

15～45 歳の妊娠初期の女性 4651 名から血液検体を得た。トキソプラズマ原虫に対する免疫グロブリン M（IgM）及び免疫グロブリン G（IgG）抗体は酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて測定した。IgG 及び IgM 抗体の両方が陽性である女性には、VIDAS キットを用いて IgG 親和性検査を実施した。

患者／被験者数：

予定：不明

ランダム化：該当しない

投与：妊婦 1 名

評価：

有効性：該当しない

安全性：該当しない

診断及び選択基準：

本試験では、2003～2008 年に MH Tepecik Hospital of Gynaecology and Obstetrics の外来で無症候性の妊婦を対象として、トキソプラズマ症の血清陽性率を検討した。トキソプラズマに関連する抗体は ELISA 法で IgM 及び IgG を測定することによって血清学的に検討した。IgM 及び IgG 抗体の両方が陽性であることが確認された場合には、IgG 親和性検査を実施した（VIDAS、bioMérieux 社、フランス）。外来診療記録を調査することにより、後ろ向きに患者に関する情報を得た。

添付資料番号：Uysal 2013

スピラマイシンによる出生前治療：

剤型：不明

投与経路：不明

用量：3 g/日

バッチ番号：不明

投与期間：トキソプラズマ症の診断～妊娠終了時

観察期間：不明

評価基準：

有効性：該当しない

安全性：該当しない

統計手法：

統計解析は SPSS 10.0 for Windows（SPSS 社、イリノイ州、Chicago）Computer プログラムを用いて実施した。

添付資料番号：Uysal 2013

要約：

IgG 抗体は参加者 1871 名（39.9%）で陽性であった。このうち、48 名（2.6%）は IgM 抗体も陽性であった。この女性 48 名のうち 41 名に IgG 親和性検査を実施し、1 名のみが親和性が低かった。本症例をスピラマイシンで治療した。児は子宮内胎児発育遅延及び羊水過少を示した。両抗体が陽性であった別の女性の児は脈絡網膜炎と診断された。

集団の特性：

15～45 歳で妊娠初期の妊婦 4691 名を本試験に含めた。IgG 及び IgM 抗体は 2820 名（60%）で陰性（血清反応陰性）であった。IgG 抗体は抗トキソプラズマ抗体結果が評価された妊婦のうち 1871 名（39.9%）が陽性（血清反応陽性）であった。IgM 抗体は IgG が陽性であった妊婦 1871 名のうち 1823 名で陰性で、そのうち 48 名（2.6%）で IgM 及び IgG 抗体が両方とも陽性であった。妊婦 48 名のうち 41 名は IgG 親和性検査を実施し、そのうち 1 名のみが妊娠 14 週に親和性が低かった。低親和性を示した妊婦の追跡調査では、治療としてスピラマイシン 3 g/日（Rovamycine、Eczacıbaşı-Istanbul）が投与された。子宮内胎児発育遅延及び羊水過少が超音波追跡調査で胎児にみられた。生体測定で評価した胎児の在胎期間は 35 週ではなく 31 週であり、4 分割測定での羊水指数（AFI）は 40 であった。分娩後の異常はみられなかった。他の妊婦 40 名では高親和性がみられた。

IgM 及び IgG 抗体が陽性であった妊婦 7 名では妊娠中の定期的追跡調査が実施できなかった。分娩後の児 7 名のうち 1 名が脈絡網膜炎と診断された。他の児 6 名では異常はみられなかった。妊婦を年齢群に従って評価した場合、トキソプラズマ IgM 抗体の発現頻度は年齢に伴って増加したが、IgG 抗体の発現頻度と年齢との間に有意な差はないことが示された。

有効性の結果：該当しない

安全性の結果：該当しない

結論：

本対象集団では先天性トキソプラズマ症の有病率は低かった。しかし、トキソプラズマ原虫に対する抗体が陽性の女性は更に検討され、妊娠期間中に追跡されるべきである。

トキソプラズマ症は妊娠中の先天性感染の原因となる寄生虫感染症である。可能性のある後遺症は早期診断及び治療で避けることが可能である。したがってトキソプラズマ診断のための検査は妊娠初期に実施し妊娠中の追跡調査を実施すべきである。診断のための IgM 及び IgG 抗体の分析は最も一般的なルーチン検査である。親和性検査は両抗体が陽性であった患者に適用すべきである。Izmir の妊婦におけるトキソプラズマの頻度はトルコの他の地域での結果と同様であり、親和性の程度は他の試験と比較して全体的に高かった。先天性トキソプラズマ症の頻度は低い。患者数の多い本試験により、本地域でのトキソプラズマ症の血清陽性率が明らかになった。トキソプラズマ症は予防及び治療が可能な疾患であるため、全ての妊婦は本疾患のスクリーニングを受けるべきである。

報告書の日付：2013 年

2.9 Hotop 2012（参考資料）

[Module 5.4: hotop2012p1545-52]

添付資料番号：Hotop 2012

試験の標題：妊娠中のトキソプラズマ原虫初感染後の早期治療開始の効果

試験責任医師又は試験調整医師：

Andrea Hotop, Institute for Medical Microbiology, German National Consulting Laboratory for Toxoplasmosis, University Medical Center Goettingen, Germany

試験実施医療機関：1 施設（ドイツ）

公表文献：

Hotop A, Hlobil H, Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2012 Jun;54(11):1545-52.

試験期間：

最初の患者の組入れ日：1995 年 7 月

最後の患者の完了日：2008 年 2 月

開発のフェーズ：該当しない（公表文献）

目的：

ドイツでの治療計画の有効性を評価するため、妊娠中の初感染と一貫した血清学的結果を示した女性 685 名及びその児の後ろ向き解析を行った。

試験方法：

妊娠中のトキソプラズマ原虫感染の治療は多くの国で異なっている。ドイツでは、スピラマイシンを妊娠 16 週まで投与し、胎児の感染の段階とは関係なく、その後ピリメタミン、スルファジアジン、及び folinic acid の併用を 4 週間以上行う。胎児の感染がポリメラーゼ連鎖反応（PCR）によって確認された場合又は胎児超音波検査が重度の症状（水頭症、脳室拡張）を示した場合、母体の血中ピリメタミン及びスルファジアジン濃度の定期的なモニタリング及び副作用の可能性を観察しながら治療を分娩まで継続する。フランスなどの他の欧州の国では、胎児の感染が確認されない場合、スピラマイシンのみを投与する。

患者／被験者数：

予定：不明

ランダム化：該当しない

投与：母体 685 名

評価：

有効性：685 名

安全性：母体 140 名

添付資料番号：Hotop 2012

診断及び選択基準：

妊娠中のトキソプラズマ症の標準化された追跡調査計画は、ドイツ Sindelfingen の Advisory Laboratory for Toxoplasmosis で確立され、本試験の根拠とした。1995 年 7 月から 2008 年 2 月までにトキソプラズマ症スクリーニングを任意に実施し、妊娠中の初感染の血清学的根拠から事前に選択された女性合計 808 名が最初に組み入れられた。院内の免疫ブロット分析をトキソプラズマ p18 特異的免疫グロブリン G（IgG）抗体の検出に使用した。本抗原はブラディゾイト（緩増虫体）中に最もよくみられるため、慢性感染期のマーカーである（p18 陽性率：感染後 0〜3 ヵ月 0%；感染後 3〜6 ヵ月 51%；感染後 6〜18 ヵ月 82%）。院内の免疫ブロットで他の結果と適合しない不明確な結果の場合、recomLine ブロットを使用した；本検査での SAG1 に対する高 IgG 親和性は 6 ヵ月間を超える感染であることを示す。出生前の羊水穿刺及び PCR はドイツでは出生前トキソプラズマ症の診断に必須ではないため、婦人科医及び感染した可能性のある女性の判断に基づいて、83/685 名（12.1%）の女性のみで実施された。妊娠中の IgG のセロコンバージョンは 94/685 名（13.7%）の女性でみられた。事前に選択された女性のうち合計 123 名は試験から除外された：女性 2 名は（1）化学療法が必要な癌及び（2）自殺企図を伴ううつ病のため妊娠中絶を決定した。両症例では、胎児トキソプラズマ原虫感染の可能性は確認されなかった。他の女性 7 名は自然流産した。これらのうち 2 名では、胎児組織で実施されたトキソプラズマ特異的 PCR の結果は陰性であった。もう 1 名の女性は最終転帰が不明確なため除外した；妊娠 20 週時に得られた羊水の PCR 結果はトキソプラズマ原虫に対して陽性であり、胎児超音波検査は脳室伸展を示したが、妊娠中の更なる観察はできなかった。同様に、児の転帰に関するデータも得られなかった。さらに、女性 113 名は、血清学的所見から感染が妊娠の直前に起こった可能性が高いことが示唆され、これらの感染が妊娠中かどうか明らかではなかったため、除外された。

新生児の先天性感染の決定は Lebech らの基準に従った。

試験治療：

出生前療法は妊娠 16 週の始めまでスピラマイシン（3 × 3 百万 IU［百万国際単位、MIU］/日）、その後ピリメタミン（1 日目 50 mg；その後 25 mg/日）+スルファジアジン（体重 80 kg 未満 3 g/日；体重 80 kg 以上 4 g/日）+ folinic acid（10〜15 mg/週）4 週間で実施した。この治療は（1）妊娠 16 週以後に母体感染がみられた場合、6 週まで；（2）羊水の PCR の結果が陽性の場合、妊娠 36 週の始めまで；又は（3）臨床症状が子宮内でみられた場合、分娩まで（例：水頭症／脳室伸展）延長した。先天的に感染し無症候性の新生児の治療では、ピリメタミン（1 mg/kg 体重/日）+スルファジアジン（50 mg/kg 体重/日）+ folinic acid（2 × 3 mg/週）を 3 ヵ月間投与した。分離型症状（軽度の脳室拡張又は神経学的状態が正常の分離型頭蓋内石灰化、炎症性病巣を伴わない網膜瘢痕）を有する新生児はピリメタミン+スルファジアジン+ folinic acid（PSF）併用をスルファジアジンは高用量（100 mg/kg 体重/日）で 6 ヵ月間投与した。重度の症状（痙攣発作、病理神経学的状態、網脈絡膜炎）を有する児では、通常この投与が 12 ヵ月まで延長される。しかし、試験集団では重度の影響を受けた児はいなかった。全ての症例で、ピリメタミン及びスルファジアジンの血中濃度を定期的に定量し、副作用の可能性を制御した。

スピラマイシンによる出生前治療：

剤型：不明

投与経路：不明

用量：9 MIU（3 MIU 1 日 3 回）

バッチ番号：不明

投与期間：急性感染の診断時〜妊娠 16 週まで

観察期間：妊娠中〜生後 2 年以上

添付資料番号：Hotop 2012

評価基準：

有効性：

感染した児の追跡調査

感染した児からの臨床症状及び血清学的検査結果に関する情報は出生時の産科病院及び 2 歳以上まで実施された小児科検査から収集した。感染した児の臨床症状は子宮内及び出生時の超音波検査により、特に超音波検査で明確な場合は出生時のコンピューター断層撮影（CT）スキャンにより記録した。追加の CT スキャン及び眼科検査は生後 1 年以内に小児科の担当医の判断で実施した。これらの症例の約半数で、眼科医による眼科検査を 6 又は 12 ヵ月ごとに繰り返した。

安全性：不明

統計手法：

一連の血清学的方法を用いて経時的に得られた血液検体からの血清学的情報に基づいて、感染の時期を特定し、母体及びその児を感染が起こった時期により以下の群に分類した：（1）妊娠 1〜12 週、（2）妊娠 13〜24 週、及び（3）妊娠 25 週〜出生。

要約：

妊娠期間が長くなるとともに胎児への伝播率の増加及び臨床症状のリスク減少がみられた。他の国で実施した試験と比較して、全般的な伝播率（4.8%）及び新生児での臨床症状の発現率（1.6%）はより低かった。

集団の特性：

試験に最終的に含まれた女性 685 名から、33 名（4.8%）の先天性トキソプラズマ原虫感染の血清学的根拠を有する児が出生した。全ての母体 685 名は少なくとも妊娠中 PSF 治療を受けた。

母体感染の時期と胎児へのトキソプラズマ原虫の伝播との間の関連の解析では、先天性感染のリスクは母体が妊娠初期に感染した場合に 1.3%（6/479 名の児）であり、妊娠中期には 10.6%（17/160 名の児）に、妊娠後期には 21.7%（10/46 名の児）に増加した。セロコンバージョンがみられた女性の群（94 名）でのみ伝播率を検討した場合でも、同様の結果が得られた：妊娠初期 8.3%（2/24 名の児）、妊娠中期 9.6%（5/52 名の児）、妊娠後期 22.2%（4/18 名の児）。女性 83/685 名（12.1%）からの羊水検体のトキソプラズマのデオキシリボ核酸（DNA）の検出による伝播率の解析では、同様に妊娠初期に 1.6%（1/61 名）の先天性感染リスクを示した。しかし、羊水穿刺及び PCR を算出のために使用した場合、伝播のリスクは妊娠中期に 20%（4/20 名の児）、妊娠後期に 50%（1/2 名の児）であった。χ^2 検定に基づき、3 つの妊娠期間の間に統計学的に有意な差はみられなかった（P>0.2）。先天性感染は女児 15 名及び男児 17 名にみられ、感染した児 1 名の性別は記録されていなかった。

全ての先天的に感染した児 33 名は子宮内及び出生時に検査を受けた。生後 1 年までに、そのうち 6 名（18%）が追跡不能となった。さらに 11 名の児は生後 1〜2 年の間に追跡不能となった。定期的な追跡調査の期間の中央値は 2 年（95%信頼区間 [CI] 0.0〜9.0 年）であった。追跡期間中に追跡不能となった 9/25 名（36%）では、2010 年中に家族に連絡し、児に関する情報を得ることができた。

添付資料番号：Hotop 2012

有効性の結果：

臨床症状

上述のとおり、全ての先天的に感染した児 33 名は、特に水頭症又は脳室拡張、頭蓋内石灰化、並びに網脈絡膜炎又は瘢痕を示す眼病変などの先天性トキソプラズマ症の典型的な徴候のために、子宮内及び生後 1 年までに検査を受けた。妊娠中にトキソプラズマ原虫初感染を有する女性 685 名から出生した児の合計 11 名（1.6%）がこのような典型的な臨床症状を示した。先天性感染を有する児 33 名では、これらの症候性の児 11 名の割合は 33.3%であった。児の臨床症候性感染の確率は、母体が妊娠 13～24 週に感染した場合に最も高かった（7/17 名［41.2%］）。母体が妊娠後期に感染した場合にリスクが最も低かった（2/10 名［20%］）。

感染した児を出生した女性 33 名は 2 つの異なる治療群に分類することができた。最初の群はスピラマイシンの後に PSF 併用を投与した女性（4 名）の児で、全て無症候性であった。2 番目の群の女性（29 名）は感染が妊娠 16 週以降に診断されたため PSF のみを投与した。全ての症候性の児（11 名）はこの群であった。治療の開始が遅い場合（母体感染後 8 週を超える）には各児の臨床症状の発現率を増加させる影響をもたらした；臨床症状を発現するリスクは感染後 4 週未満に治療を受けた母体から出生した児と比較して 4 倍高かった。

妊娠中に超音波検査で記録された脳の分離型異常（水頭症／脳室拡張）は 3/11 名（27.3%）の児で確認された。全ての児は治療の開始が遅れた女性（8 週を超える）から出生した。しかし、出生前治療が遅れた場合でも、その後の超音波検査で症状の軽減がみられ、生後 6 ヵ月以内の脳の CT スキャンは 3 名全ての児で臨床症状の退行を示した。

症候性の児の多く（4/11 名［36.4%］）は軽度の頭蓋内石灰化のみを有していた；3/11 名（27.3%）の児では、網脈絡膜炎／瘢痕が生後 1 年以内の唯一の臨床症状であった。11 名の症候性の児のうち 1 名は出生時及び定期的な追跡調査中には無症候性であったが、7 歳時に 1 ヵ所の小瘢痕を伴う網脈絡膜炎を発現した。したがって、先天的に感染した児の一部は眼病変を後で発現する可能性を否定することはできなかった。症候性の児 11 名のうち 2 名（18.2%）のみが複数の神経学的徴候を発現した；しかし、先天性トキソプラズマ症の典型的な 3 症状全てを発現した児はいなかった。2/11 名（18.2%）は他の原因が特定できない心嚢液貯留も発現した；実際、トキソプラズマ原虫は急性心膜炎も引き起こすことが報告されている。小児科の担当医による評価では、症候性の児 11 名で生活に障害のある重度の疾患を発現した児はいなかった。これらの児の定期的な追跡調査の中央値は 2.6 年（95%CI：0～7.6 年）であった。後の各家族のコンサルティングは、先天的に感染した児の 15/33 名（45.5%）及び症候性の児の 6/11 名（54.5%）で成功した。その結果、追跡調査期間の中央値は 4.1 年（95%CI：0～10 年）に延長した。

安全性の結果：

スピラマイシン及び PSF 併用療法に対する忍容性は女性 140/685 名（20%）で解析した：64 名（45.7%）はスピラマイシンの後に PSF を投与した；他の 54.3%は PSF のみを投与した。副作用はスピラマイシンではみられなかったが、PSF を投与した女性の 25/119 名（21%）で主に悪心がみられた。女性 1 名のみがスルファジアジンに対する過敏症を示し、そのためスピラマイシンに変更した。

結論：

妊婦に急性感染の診断時から妊娠 16 週までスピラマイシンを使用し、その後ピリメタミン、スルファジアジン、及び folinic acid を 4 週間以上併用する標準化された追跡調査計画は、寄生虫の経胎盤伝播及び新生児の疾患負荷の軽減に対して有用である。

報告書の日付：2012 年

2.10　Serranti 2011（参考資料）

[Module 5.4: serranti2011p193-8]

添付資料番号：Serranti 2011

試験の標題：先天性トキソプラズマ症の治療

試験責任医師又は試験調整医師：

D. Serranti, Department of Pediatrics, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy

試験実施医療機関：該当しない

公表文献：

Serranti D, Buonsenso D, Valentini P. Congenital toxoplasmosis treatment. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011 Feb;15(2):193-8.

試験期間：

最初の患者の組入れ日：該当しない

最後の患者の完了日：該当しない

開発のフェーズ：該当しない（公表文献）

目的：

先天性トキソプラズマ症はトキソプラズマ原虫感染に特有な症状であり、軽度又は重度の新生児疾患として発現する可能性がある。本疾患の病理は小児科医及び婦人科医の治療において困難な問題である。本報では本疾患の主な特徴の概要を、特に治療に注意して、文献情報に基づき提供することを目的とした。

試験方法：該当しない

患者／被験者数：

予定：該当しない

ランダム化：該当しない

投与：該当しない

評価：

有効性：該当しない

安全性：該当しない

診断及び選択基準：該当しない

スピラマイシンによる出生前治療：

感染の疑い又は記録がある妊婦（妊娠 18 週未満）

剤型：該当しない

投与経路：該当しない

用量：1 g（3 百万単位［百万国際単位、MIU］）8 時間ごと（合計 3 g 又は 9 MIU/日）

バッチ番号：該当しない

添付資料番号：Serranti 2011

投与期間：

スピラマイシン治療は、胎児感染の可能性が低い母体又は羊水のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）の陰性結果の記録があり、追跡調査時の超音波で陰性所見の母体では分娩まで継続すべきである。

観察期間：該当しない

評価基準：

有効性：該当しない

安全性：該当しない

統計手法： 該当しない

要約：

2 種類の治療（出生前及び出生後）が現在利用可能である。妊婦にセロコンバージョンがみられた場合、母児伝播を防ぐためにスピラマイシンを投与する。胎児感染が確認された場合、ピリメタミン及びスルファジアジンの併用を処方する。出生後の特異的な治療はピリメタミン及びスルファジアジンの投与により行う。しかし、今日まで、出生前又は出生後のいずれも治療の有効性に関する強い科学的根拠はない。

集団の特性： 該当しない

添付資料番号：Serranti 2011

有効性の結果：

出生前治療

出生前診断が行われるようになるとともに、妊娠中の感染治療が試みられている。この取組みの目的は感染の母児伝播のリスクを減らし、出生前の治療の可能性を予測することである。

投与される主な薬剤は：スピラマイシン-エリスロマイシンの抗菌スペクトルと同様の抗菌スペクトルを有するマクロライド系抗生物質；ピリメタミン-抗マラリア薬 phenylpyrimidine の代用；及びスルファジアジン-スルホンアミド系抗生物質である。

母体の血清学的検査結果が最近の感染と一貫しており、妊娠 18 週まで又は受胎直前の感染が否定できない場合、直ちに寄生虫の垂直伝播を予防するためにスピラマイシンを投与すべきである。

妊娠 18 週以降に羊水の PCR の陽性結果により胎児感染が確認された場合、ピリメタミン、スルファジアジン、及び folinic acid での治療が推奨される。妊娠 18 週以降にはスピラマイシンの使用が有用ではなくなり母児伝播率が非常に高くなるため､速やかにピリメタミン-スルファジアジン併用を投与する必要がある。

本治療は長期間使用され、多くの試験が長年実施されてきたが、有効性に関する情報は全体的に明らかではない。スピラマイシンに関しては、観察研究の結果から本抗生物質が寄生虫の垂直伝播を予防する可能性が示された。さらに本薬は、感染症状の重症度が低くなることと関連する妊娠後半期に伝播を遅らせることから、胎児の感染の重症度を低減させる可能性がある。

一方、ピリメタミン及びスルファジアジンの併用はトキソプラズマ原虫に対して高い活性を示し、感染した児の臨床症状のリスクを減らすための治療として広く用いられている。

近年、本治療の有効性に関する議論が行われている。多くの試験はこの困難な問題を解決するための強い科学的根拠を得ることを目的としてきた。恐らく、この複雑な状況に対する最も包括的な概要は 2007 年の Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis（SYROCOT）試験グループによる報告である。本報告は、妊娠中のトキソプラズマ症のスクリーニングが実施された 20 件の欧州のコホート試験の系統的レビュー及び個々のデータのメタアナリシスである。出生前スクリーニングにより特定され治療された母体 1438 名では、セロコンバージョンから 3 週間未満に開始した治療は 8 週間以降に開始した治療と比較して母児伝播を減少させるという弱い科学的根拠が示された。出生前又は新生児スクリーニングにより特定された感染した生産児 550 名では、出生前治療が臨床症状のリスクを有意に減少させるという科学的根拠はみられなかった。さらに、早期治療と先天性トキソプラズマ症のリスク低減との間の関連について弱い科学的根拠がみられた。本試験のデータ解析では、治療の有効性を評価するための方法を変更する必要があることは明らかである。観察研究から得られた科学的根拠はこのような評価をするためには適切ではない。

さらに、適切な知識及び明らかなデータがないことが、出生前治療のための候補となる可能性のある他の薬剤を考慮することにつながっている。実際に、スピラマイシンは存在している胎児感染を治療することはできず、ピリメタミン-スルファジアジンの併用投与はリスク（毒性及び催奇形性の可能性）がある。理想的な薬剤は効果的な透過性及び胎盤での濃度を示し、寄生虫の異なる段階に対しても有効で、いずれの胎児毒性もない薬剤である。

例としては *in vivo* 及び *in vitro* でトキソプラズマ原虫に対して活性を示すアトバコン又はフルオロキノロン類があるが、胚及び胎児に対する有害作用の可能性が十分に評価されていないため妊娠中には使用できない。

他には先天性トキソプラズマ症マウスモデルでトキソプラズマ原虫の垂直伝播を抑制することが示されたアジスロマイシン、又は抗トキソプラズマ原虫 *in vitro* 活性を示した thiolactomycin 類がある。

スピラマイシン- cotrimoxazole の併用は主に安全性の面から、並びに母児伝播率の低減及び臨床後遺症のリスクの予防に対して効果を示すことからも、好ましい結果が得られた。

添付資料番号：Serranti 2011

安全性の結果：

ピリメタミンの副作用の可能性を考慮することは明らかに重要である。ピリメタミンは葉酸の合成に重要なジヒドロ葉酸還元酵素を抑制するため、可逆的かつ通常は徐々に骨髄抑制をもたらす。

実際に、ピリメタミン投与期間には、血液毒性の発現について母体を注意深く観察する。folinic acid の投与にもかかわらず重大な毒性が発現した場合は、血液学的異常がみられなくなるまでピリメタミン併用を中止し、その後ピリメタミン投与を再開する。

結論：

これまでに実施された試験からは治療効果に対する十分な回答は得られていない。二重盲検ランダム化比較試験が必要と考えられるが、明白な倫理的理由のため実施することはできない。

他の著者と合意して先天性トキソプラズマ症の治療に対する本概要を完成させた後でもなお、患者（母児の両方）の管理及び特異的な治療の選択に関して多くの疑問がまだ解決されるべきである。

利用可能な試験は紹介された患者集団の観察研究、又は長年、多くは数十年にわたって蓄積され過去に使用された対照を用いた観察研究のいずれかである。過去の疾患の診断及び患者の治療は異なっている；例えば、出生前診断又は超音波は利用可能ではなかった。近年のように患者の生存を延長するための治療手順（集中治療室への入院又はシャント処置）を実施することも不可能であった。新しい治療方法又は方針を評価するために適切に実施されたランダム化試験のみがより重要なデータを収集できる。僅かな治療効果が予測されるのに加えて、コホート試験のバイアス及び不測の交絡因子の可能性があるため、観察研究からの情報の価値は限定的である。交絡因子はランダム化によってのみ避けることができ、バイアスは高品質の標準化された手順によってのみ避けることができる。理想的な方法は二重盲検ランダム化比較試験である。

しかし、このような試験を実施することは明白な倫理的理由のため現実的には不可能である。効果が疑われるものであっても既存の治療を知っている母体がプラセボ投与又は未治療のリスクを受け入れる可能性は低い。

したがって、方法論的には正しくないが、治療がなかった時期の先天性トキソプラズマ症の試験の過去のデータとの比較が実施できる唯一の選択肢である。

報告書の日付：2011 年

2.11　Berrébi 2010（参考資料）

[Module 5.4: berrebi2010e1-6]

添付資料番号：Berrébi 2010

試験の標題：先天性トキソプラズマ症を有する児の長期転帰

試験責任医師又は試験調整医師：

Alain Berrébi, MD, Fédération de Gynécologie Obstétrique, Hôpital Paule de Viguier, Toulouse, France

試験実施医療機関：1 施設（フランス）

公表文献：

Berrébi A, Assouline C, Bessières MH, Lathière M, Cassaing S, Minville V, et al. Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis. Am J Obstet Gynecol. 2010 Dec;203(6):552.e1-6.

試験期間：

最初の患者の組入れ日：1985 年

最後の患者の完了日：2005 年

開発のフェーズ：該当しない（公表文献）

目的：

妊娠中の母体へのトキソプラズマ症感染は胎児損傷の重大なリスクをもたらす。子宮内で先天性トキソプラズマ症と診断され治療された児及び若年成人の長期転帰を評価することを目的とした。

試験方法：

本試験は 20 年間の前向き試験（1985～2005 年）であった。全ての母体にスピラマイシンを、単剤又はピリメタミン-スルファドキシン併用と併せて投与し、羊水穿刺及び毎月の超音波スクリーニングを実施した。感染した児は 3～6 ヵ月ごとに追跡調査を実施した。

患者／被験者数：

予定：不明

ランダム化：該当しない

投与：女性 676 名（胎児 681 名）

評価：

有効性：女性 661 名（生産児 666 名）

安全性：該当しない

添付資料番号：Berrébi 2010

診断及び選択基準：

本前向き試験は 1985～2005 年の 20 年間にわたって Federation of Obstetric Gynecology（フランス、Toulouse）で実施された。妊娠中にトキソプラズマ原虫のセロコンバージョンが確認された全ての女性が本試験に含まれた。フランスでは、血清反応陰性の患者は妊娠中を通して毎月血清学的検査を実施する。感染は、以前に血清反応陰性であった患者では特異的免疫グロブリン G（IgG）の発現により又は特異的免疫グロブリン M（IgM）の存在下で特異的 IgG の著明な上昇により検出される。

全ての女性は同じ医師が追跡調査を実施し、セロコンバージョンが検出されてから速やかにスピラマイシン 9×10^6 SI 単位（百万国際単位［MIU］）／日で治療された。全ての患者はトキソプラズマ症のセロコンバージョンが診断された直後に試験実施医療機関に紹介され、セロコンバージョンが確認された直後に治療を受けた。

超音波スクリーニングは毎月実施された。超音波で重大な異常（水頭症及び重度の子宮内胎児発育遅延など）がみられた場合、これらの患者を追跡調査している実施医療機関で妊娠中絶の適応を考慮した。他の症例では、専門的な管理のために患者を三次紹介施設に紹介した。羊水穿刺は母体感染の推定時点から 1 ヵ月後に実施した。ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）及びマウス接種によるトキソプラズマ原虫の検査のために羊水 60 mL を超音波誘導下で採取した。羊水 7 mL の 2 検体を分子診断のために、検体 20 mL をマウス接種のために使用した。診断後、残りの液を遠心分離し、沈殿物を-80°C で保存した。

試験治療：

出生前治療

セロコンバージョンが確認され次第、全ての母体にスピラマイシン 9 MIU/日を投与した。これらの母体で出生前診断が陽性であった場合、この治療を直ちにピリメタミン 50 mg/週及びスルファドキシン 1000 mg/週に folinic acid 50 mg/週を追加した治療に変更した。

出生後治療

出生前診断が陰性であった新生児は出生後すぐには治療しなかった。一方、出生前診断が陽性であった新生児は出生後直ちにピリメタミン 6.25 mg 及びスルファドキシン 125 mg を 15 日ごとに体重が 10 kg になるまで投与した。その後は同じ併用治療をそれぞれ 12.5 及び 250 mg の用量で 15 日ごとに 2 歳まで投与した。本治療は folinic acid 50 mg を 15 日ごとと併用した。この治療は最初の数ヵ月間に貧血及び白血球減少症を引き起こす可能性があるため、全血球数は最初の 6 ヵ月間は月 1 回測定し、ヘモグロビン値及び多形核白血球数が正常であれば血球数を 2 歳まで 2 ヵ月に 1 回測定した。

全ての児は脈絡網膜炎の有無にかかわらず定期的に追跡調査を実施し、精神運動の発達、特に言語習得、学習遅延、成長遅延（身長及び体重）、聴覚転帰、及び眼病変を確認した。

これらの児を定期的に診察し、各来院時に年齢に応じてトキソプラズマ症に関連する異常の発現を記録した。管理方法は追跡調査期間中に変更しなかった。

スピラマイシンによる出生前治療：

剤型：不明

投与経路：不明

用量： 9 MIU/日

バッチ番号：不明

投与期間：セロコンバージョン確認～出生前診断陽性又は分娩

観察期間：妊娠中～生後 12 から 18 ヵ月

添付資料番号：Berrébi 2010

評価基準：

有効性：

臨床検査手順

羊水 7 mL を遠心分離した後、デオキシリボ核酸（DNA）を 2 検体で抽出した。トキソプラズマ原虫のゲノム増幅のための最初の標的は約 30 回反復した B1 遺伝子とした（Genbank 登録番号 AF179871）。200～300 回反復のより新しい配列を 2003 年 6 月から使用した（Genbank 登録番号 AF146527）。初期には従来の PCR 法を使用し、1994 年にサザンブロット法を開始し、その後に PCR 酵素結合免疫吸着測定法（ELISA；1995 年 12 月～2002 年 2 月）をジゴキシゲニン（DIG）標識とともに使用した（PCR ELISA DIG 標識及び DIG 検出；Boehringer Mannheim 社、ドイツ、Mannheim）。

2002 年 2 月に Light-cycler リアルタイム PCR に切り替えた（Roche Diagnostics 社、Roche Molecular Biochemicals、フランス、Meylan）。前の反応からの混入を避けるために PCR が完了した後に速やかにウラシル DNA グリコシラーゼを使用した。雌 Swiss Webster マウスに接種した。

1994 年まで、PCR 法はまだ通常に利用可能ではなかったため、胎児血及び羊水を採取した。これらの検体は特異的 IgM、ヒト線維芽細胞での培養、及びマウス接種のための検査に使用した。結果が陽性で寄生虫による胎児感染が確認された場合、患者は可能な限り速やかにかつ出生までピリメタミン-スルファドキシン及び folinic acid で治療した。

いくつかの理由で一部の患者はピリメタミン-スルファドキシンによる治療を受けなかった：1989 年まで、フランスではこの併用は妊娠中に認可されていなかったため、一部の患者はこの併用による治療を受け入れず、出生前検査により胎児感染が確認されていなかった患者はスピラマイシン単剤投与を継続した。

出生時、新生児はルーチンの全身の臨床的診察、経泉門超音波検査、眼底検査、並びに血清学的及び寄生虫学的検査を受けた。胎盤及び臍帯血でも血清学的及び寄生虫学的検査を行った。児の臨床的及び血清学的追跡調査は 12～18 ヵ月間継続した。特異的抗体が生後 18 ヵ月以降も存在している場合には先天性トキソプラズマ症とした。しかし、出生前診断が陽性であった母体の児は感染が明らかなため、18 ヵ月時の抗体消失の可能性が確認できなくても、12 ヵ月間まで追跡調査された新生児を含めた。

出生前診断が陰性で、感染していない可能性が非常に高い児は、抗体が消失するまで 3 ヵ月ごとに臨床的及び眼科学的な追跡調査を実施した。出生前診断で感染がみられた児は最初の 1 年間は毎月、2 年目は 2 ヵ月ごと、3 年目は 3 ヵ月ごとに臨床的及び眼科学的な追跡調査を実施した。この時点の後、追跡調査は医師の裁量で行い、抗体の発現及び脈絡網膜炎の進行の有無によって通常は3～6 ヵ月ごとに児を診察した。

安全性：該当しない

統計手法：

統計解析は Statview version 5.0 ソフトウエアで実施した（SAS Institute 社、米国ノースカロライナ州 Cary）。データは割合、比、又は平均値±標準偏差（SD）として示す。比較には χ^2 検定を用いた。P<0.05 を統計学的に有意とした。

添付資料番号：Berrébi 2010

要約：

生産児 666 名（母体 676 名）のうち、112 名（17%）に先天性トキソプラズマ症がみられた。これらのうち、107 名は 12～250 ヵ月間追跡調査された：79 名（74%）は無症候性であり、28 名（26%）に脈絡網膜炎がみられた。1 名の児のみが重篤な神経学的合併症を発現した。

集団の特性：

本試験には妊娠中にトキソプラズマ症のセロコンバージョンがみられた女性 676 名を含め、そのうち双生児を妊娠した女性は 5 名（胎児 681 名）であった。セロコンバージョン時の妊娠期間は 23±6 週で、中央値は 22 週（8～35 週）であった。これは脈絡網膜炎を有する児（20±5 週）では脈絡網膜炎のみられなかった児（24±6 週、P=0.0064）より有意に早かった。

添付資料番号：Berrébi 2010

有効性の結果：

女性の 1.5%（10/676 名）では、重度の胎児奇形（水頭症、1 名は早期の重度子宮内胎児発育遅延と関連する）のため、両親及び出生前診断施設が妊娠中絶を決定した。子宮内胎児死亡は 5 名（0.7%）にみられたが、何らかの明確な原因又はトキソプラズマ症に起因するかどうかは不明であった。

母体 661 名の生産児 666 名のうち、母体 110 名（双生児の妊娠 2 件）から出生した 112 名（17%）でトキソプラズマ原虫の感染がみられた。セロコンバージョンは平均妊娠期間 23±6 週（範囲 8〜35 週）でみられた（最後の月経期間の初日から起算）。羊水（及び 1994 年までは胎児血）は平均妊娠期間 29±7 週（範囲 18〜38 週）に採取した。

感染した胎児 112 名のうち、90 名（80%）は母体にピリメタミン-スルファドキシンを投与して治療した。妊娠中に胎児感染した場合はピリメタミン-スルファドキシンが使用されるようになるまでは通常スピラマイシンが使用されていたため又は出生前診断が陰性であったため、他の胎児 22 名（20%）はスピラマイシンを投与した。

妊娠後期の超音波スクリーニングで胎児 6 名（5%）に軽度の異常がみられた：4 名は中等度の脳室拡張（側脳室三角部幅 10〜12 mm）で、そのうち 1 名は軽度の腹水と関連し、2 名は中等度の子宮内胎児発育遅延（バイオメトリクスが 10 パーセンタイルを僅かに下回る）であった。これらの胎児 6 名は出生前にスピラマイシン及びピリメタミン-スルファドキシンで治療した。出生前超音波検査で軽度の異常がみられたこれらの児は 23〜238 ヵ月の範囲で長期追跡調査を実施した。2 名を除く全ての児で精神運動の発達は正常であった：1 名は僅かに言語遅延がみられ、もう 1 名はてんかんを発現してバルプロ酸で治療した。

これらの児 6 名のうち 3 名では脈絡網膜炎がみられた；2 名は周辺部、もう 1 名は黄斑部及び周辺部の両方。1 名では 40 ヵ月時に僅かな言語遅延がみられたが、全例で精神運動の発達は正常であった。超音波で軽度の異常がみられた胎児数は限られており、いずれの相関関係も確立することはできなかった。

感染した生産児 112 名のうち 5 名（4%）は追跡調査ができなかった。残りの児 107 名で追跡調査を実施した。追跡調査の平均期間は 107±65 ヵ月で中央値は 94 ヵ月（12〜250 ヵ月；1〜20 年）であった。追跡調査期間の分布は児の年齢により、0〜5 年間 35 名、5〜10 年間 39 名、10〜15 年間 12 名、及び 20 年以上 21 名であった。

107 名の児の神経学的及び知能の発達は年齢に応じており、正常に登校していた。79 名（74%）の児は眼底が正常で全体的に無症候性であったが、28 名（26%）は脈絡網膜炎を発現した。これらの児 28 名の脈絡網膜炎のうち、周辺部及び片眼は 20 名（71%）、周辺部及び両眼は 2 名（7%）、並びに黄斑部及び片眼は 6 名（21%）であった。さらに、2 名の児は対側周辺部脈絡網膜炎も発現した。感染した児 28 名のうち 11 名（39%）は出生時、24 名（86%）は 5 歳時まで、27 名（96%）は 10 歳時までに診断された。

治療した児の脈絡網膜炎は主に 5 歳時までに、ほとんどが 10 歳時までに発現した。107 名の児のうち 72 名（67%）は 5 年を超えて追跡調査を実施した。1 歳時に脈絡網膜炎を発現した児 1 名はてんかんも発現し、バルプロ酸（550 mg/日）で十分にコントロールされた。もう 1 名の児では左周辺部及び右黄斑部の脈絡網膜炎、痙攣、及び精神運動の発達遅延を伴う重度の臨床的合併症がみられた。児はバルプロ酸（550 mg/日）でてんかんを治療し、運動リハビリテーション及び言語療法を受けた。3 歳時以降はてんかん発作を発現せず、右眼視力は十分で、言語は同年齢の児と同程度となり、リハビリテーションで運動障害は回復した。7 歳時以降は正常に登校し、報告時まで 147 ヵ月（12 年）間の追跡調査を実施した。

添付資料番号：Berrébi 2010

安全性の結果：該当しない

結論：

治療された児における脈絡網膜炎の割合は追跡調査の期間によるが、この合併症は主に 5 歳時までに、ほとんどが 10 歳時までに発現した。重度の視力障害は少なく、転帰は一貫して良好であった。実地医療上は困難であっても、眼及び神経学的予後を観察するために長期追跡調査が推奨される。

先天性トキソプラズマ症は今なお出生前及び出生後の管理が必要な寄生虫症である。毎月の出生前の血清学的検査、スクリーニング、及び治療は感染した児の転帰を改善する可能性がある。先天性トキソプラズマ症を有する児の長期追跡調査は良好な眼部及び神経学的予後のために重要であるが、管理は早期に開始し、生後 10 年間以上追跡すべきである。

脈絡網膜炎を有する児の割合は明らかに追跡調査の期間に伴って増加している。したがって両親にも、小児科医及び眼科医にも、10 年を超える期間の追跡調査を継続する必要性を強調することが重要である。

先天性トキソプラズマ症を有する児の両親は、学習及び認知の発達が非感染児と同様であるようにみえても、かなりの不安を経験する。このような長期追跡調査により、先天性トキソプラズマ症を有する児の正確な転帰に関する知識を向上し、臨床医及び両親に明確かつ十分な情報を提供することが可能となる。

報告書の日付：2010 年

2.12　Cortina-Borja 2010（参考資料）

[Module 5.4: cortina2010p1-11]

添付資料番号：Cortina-Borja 2010

試験の標題：

先天性トキソプラズマ症の重篤な神経学的後遺症に対する出生前治療：観察前向きコホート試験

European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT)

試験責任医師又は試験調整医師：

Mario Cortina-Borja, Centre for Pediatric Epidemiology and Biostatistics, UCL Institute of Child Health, London, United Kingdom

試験実施医療機関：

14 施設（フランス、オーストリア、イタリア、デンマーク、スウェーデン、ポーランド）

公表文献：

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. PLoS Med. 2010 Oct 12;7(10).

試験期間：

最初の患者の組入れ日：1992 年

最後の患者の完了日：2000 年

開発のフェーズ：該当しない（公表文献）

目的：不明

試験方法：

先天性トキソプラズマ症の重篤な神経学的後遺症又は死亡（SNSD）を予防するための出生前治療の有効性は不明である。

欧州の 14 施設で出生前又は新生児スクリーニングにより先天性トキソプラズマ症を前向きに特定し、児を中央値で 4 年間追跡調査した。機能性神経学的異常、重度の両側性視力障害、又は先天性トキソプラズマ症が確認されたことによる妊娠中絶のうち 1 項目以上と定義した神経学的後遺症あるいは出生後死亡の決定因子を評価した。

患者／被験者数：

予定：不明

ランダム化：該当しない

投与：母体 189 名（スピラマイシン単剤 87 名、ピリメタミン-スルホンアミドも使用 102 名）

評価：

有効性：胎児 293 名（未治療 104 名）

安全性：該当しない

添付資料番号：Cortina-Borja 2010

診断及び選択基準：

先天性トキソプラズマ症のために行われた出生前スクリーニング及び新生児スクリーニングにより前向きに特定した感染した胎児を対象とした。先天性トキソプラズマ症の基準は別途報告されている。紹介バイアスを避けるため、陽性スクリーニング検査結果により出生前治療又は診断的観察を行った母児のみを含めた。

スピラマイシンによる出生前治療：

剤型：不明

投与経路：不明

用量：不明

バッチ番号：不明

投与期間：不明

観察期間：妊娠中～少なくとも 4 歳時

評価基準：

有効性：

追跡調査

感染した児は、フランス、オーストリア、及びイタリアでは出生前スクリーニング検査で、デンマーク、スウェーデン、又はポーランドでは新生児スクリーニング検査で陽性を確認した後に本試験に組み入れた。出生前スクリーニングについては、フランスでは毎月、オーストリアでは妊娠 12、20 及び 32 週時、イタリアでは毎月（Milan）又は 3 ヵ月ごと（Naples）に再検査を行った。新生児スクリーニングについては Guthrie カード血液スポットにおける特異的抗体とし、スウェーデン及び 1992～1996 年のデンマークでは免疫グロブリン G（IgG）（新生児検体を母体の出生前予約検体と比較しセロコンバージョンを検出）及び免疫グロブリン M（IgM）、ポーランド及び 1997 年以降のデンマークでは IgM 及び免疫グロブリン A（IgA）を検出した。臨床及び検査所見並びに治療に関する情報は妊娠終了時、出生後 1 ヵ月時、並びに約 6 及び 12 ヵ月時のトキソプラズマ症に対する各小児科及び眼科検査時、その後は少なくとも 4 歳時まで毎年収集した。

妊娠中に記録する項目は胎児超音波スキャンで最初に異常がみられた日又は最後に正常だった日、トキソプラズマのデオキシリボ核酸（DNA）に対する羊水ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査の結果、中絶した胎児の剖検所見、並びにいずれかの出生前治療の開始及び終了日とした。新生児スクリーニング施設で検出された児の母体は未治療であった。治療については、フランス及びイタリアではスピラマイシン、オーストリアでは妊娠 15 週後からピリメタミン及びスルホンアミドであった。全ての施設で出生後に感染した児を治療したが、ピリメタミン-スルホンアミド単独使用又はスピラマイシンとの交互の使用における施設間の差は小さかった。

添付資料番号：Cortina-Borja 2010

重篤な神経学的後遺症

主要な転帰は、複合転帰である SNSD とし、いずれかの年齢時の小頭症の小児科学的報告、脳室シャントの挿入、専門医への紹介が必要な神経発達検査の異常又は疑い、乳児期又は抗痙攣剤治療が必要なその後の痙攣発作、重度の両側性視力障害（3 年後に両眼で評価した Snellen の視力 6/60 以下）、脳性麻痺、又は妊娠中絶を含む 2 歳までのいずれかの原因による死亡からなる。SNSD 所見の一貫性は複数の評価を通して確認した。SNSD が先天性トキソプラズマ症に起因するかどうかの難しい臨床判断が症例の選択のバイアスとなる可能性があるため、この科学的根拠は不要とした。頭蓋内病変又は他の有害後遺症が胎児に影響しているという科学的根拠がある場合を除き中絶を推奨しないという従来の方針により、先天性トキソプラズマ症のため中絶した胎児は SNSD ありとして取り扱った。本条件は、女性が常に中絶前に治療を受けていたため、出生前治療の効果の保守的解析である。中絶した胎児には SNSD がないと仮定した感度分析で治療効果の増加を探索的に解析した。

母体のセロコンバージョン時の妊娠期間

母体のセロコンバージョン時の妊娠期間（GASC）の間隔値を未調整の中間点として共変量を補完することにより起こるよく知られたバイアスを避けるため、全ての利用可能な血清学的情報を用いて GASC の値を補完した。出生前にスクリーニングされた女性では、女性が最初の IgM 陽性検査時に IgG 陰性でセロコンバージョンを 14 日前と仮定した場合を除き、最後の陰性及び最初の陽性 IgM 検査の間の中間点でセロコンバージョンを補完した。本法はフランスの Lyon からのコホートを用いた解析により規定し、その後のコホートでも確認された。

新生児スクリーニングにより特定された児の母体のセロコンバージョンは、受胎（又はスウェーデン及び 1992～1996 年のデンマークでは最初の出生前予約検体）と出生の間の中間点を、以前に報告された対数線形回帰モデルを用いて調整した。モデルは出生前にスクリーニングされた女性のコホートを用いて構築され、GASC の予測因子として順位化した IgG 抗体価及び最初の新生児検査時の IgM の結果を使用した。これらの変更により補完された GASC は中間点の右に移動した。この移動は、感染した児での IgM の結果が陽性である確率は GASC に伴い増加し、増加した IgG 抗体価は最近の感染と関連しているという科学的根拠と一貫している。

安全性：該当しない

添付資料番号：Cortina-Borja 2010

統計手法：

全ての生産は乳児期（生後 12 ヵ月時まで）に 1 回以上の小児科学的評価を実施した。乳児期に小児科検査が正常で、その後の追跡調査ができなかった児は SNSD なしとした。

SNSD に対する出生前曝露の影響についてオッズ比（OR）を推定するために WinBUGS version 1.4.3 を用いた。全てのモデルは GASC で調整した。事象発現率が低く相対的に症例数が少ないことに起因して最尤推定値を求めるために必要な最適化アルゴリズムに数値の問題があり、これは信頼区間を構築するために必要な漸近的正規近似は信頼性が低いということを意味しているためベイズの枠組みを選択した。ベイズの枠組みは症例数が多い正規近似に依存せず、更に並べ替え法や再サンプリング法を用いずに導出された非線形の量の不確実性を評価する利点がある。SNSD の確率の確信区間では、この種の誤差の広がりの例がみられる。推論はモデルパラメータ及び導出量の事後分布を参照した 95%ベイズ確信区間（BCI）に基づいた。既に報告されたとおり、全てのモデルは GASC で調整した。

曝露の程度ごとの SNSD の事後確率分布はマルコフ連鎖モンテカルロ（MCMC）反復を用いて算出した。異なる初期値の 2 つの混合マルコフ連鎖で無情報事前分布を用い、MCMC の 1,000 回の反復を稼働検査（burn-in）とした ; 全ての事後分布の推定は各連鎖の 10,000 の実現値に基づいた。線形変換はその平均値を中心にすることによりGASCの補完した値に適用した; これはMCMCの収束を改善し、Brooks及びGelmanにより提唱された方法により評価し、0 に近い自己相関関数を作成した。GASC に二次項を含めても偏差情報量規準による適合度は改善しなかった。本法では以前の最尤推定法を用いた出生前治療の効果と同様の結果が得られた。

感度分析は異なる条件に対する結果の頑健性を確認するために使用した。まずオーストリア及びイタリアの施設では中絶が報告されていなかったため、これらの施設からのデータを除外することにより中絶が実際より少なく報告されていたかを探索的に検討した。未報告の中絶した胎児 18 名の解析への追加により治療効果が変わるかどうかも確認した。試験に組み入れられ中絶した胎児 9 名と、未報告の胎児 18 名は同様の特性（GASC 及び出生前治療の遅れ）であった。次に、全ての中絶した胎児が生産であり、正常に発達したという極端な仮定で治療の効果を推定した。胎児 2 名は妊娠 21 週前のスキャンが最終であったが、正常胎児超音波スキャンで伝播性感染の科学的根拠がない胎児 3 名は正常に発達すると仮定して本解析を変更した。3 番目に、頭蓋内石灰化がみられないが SNSD ありとした未治療の生産児 3 名を、SNSD なしとして再分類した。本再分類は SNSD の転帰が先天性トキソプラズマ症に起因することがほぼ明確である症例に限定した。4 番目に、新生児スクリーニングにより特定された児についてセロコンバージョンが 1 ヵ月早いと仮定して補完した GASC における誤差の可能性を探索的に検討した。

治療ありとなしとで SNSD がみられた児の確率の絶対差について、女性のカウンセリングのための臨床的に意味のある指標として、SNSD1 件を予防するために治療が必要であった女性の数（NNT）を算出した。陽性出生前診断後の女性の NNT を推定するために回帰モデルから算出した事後確率分布及び 95%確信区間を用いた（すなわち、治療が必要な感染した胎児を出生した女性の数）。出生前診断を実施していない女性の NNT を推定するため、全ての利用可能なコホート試験のメタアナリシスから導出したトキソプラズマ症の母児伝播の推定リスクを確率の差に乗じた。この簡単な推定は出生前治療が母児伝播に効果がないという仮説に基づいた。GASC による母児伝播の推定にランダム誤差は考慮しなかった。

生産児の両親に予後相談の情報提供をするため、小児科検査、検眼鏡検査、及び出生後脳超音波が生後 6 ヵ月までに完了した後に明らかになる出生後臨床症状（脳室拡張及び／又は頭蓋内石灰化、リンパ節症又は肝脾腫大、及び／又は網脈絡膜炎）の排他的な段階に従って SNSD の確率を検討した。これらの早期症状のデータ欠測のため 1992～1996 年のデンマークのコホート（26 名）をこれらの解析から除外した。

臨床研究倫理の承認は、スクリーニングが臨床研究の一部として提供された国では認められたが、スクリーニングがルーチンの診療であった国では必要なかった。

添付資料番号：Cortina-Borja 2010

要約：

コホートの 3 分の 2 は出生前治療を受け（189/293 名；65%）、23/293 名（8%）の胎児は SNSD を発現し、そのうち 9 名は妊娠中絶であった。出生前治療により SNSD のリスクは低下した。GASC で調整した出生前治療の OR は、0.24（95%BCI 0.07～0.71）であった。ほとんどの感度分析でこの効果の頑健性が示された。SNSD1 件を予防するために治療が必要であった感染した胎児の数は妊娠 10 週時の母体セロコンバージョン後で 3 名（95%BCI 2～15 名）、妊娠 30 週で 18 名（9～75 名）であった。ピリメタミン-スルホンアミド治療はスピラマイシン単剤と比較して SNSD を減少しなかった（調整 OR 0.78、0.21～2.95）。出生後に頭蓋内病変が検出され SNSD を発現した生産児の割合は 31.0%（17.0～38.1%）であった。

集団の特性：

試験集団及び神経学的後遺症

併合したコホートは感染した胎児 293 名からなり、それらのうち 284 名は生産であった。妊娠中絶 9 名及び死亡した又は重篤な神経学的後遺症ありに分類された生産児 14 名の胎児 23 名は SNSD ありに分類された。補完した GASC の中央値は 27.3 週であった。全ての生産児は小児科検査を 1 回以上実施した。最後の検査は生後 6 ヵ月まで 6/284 名（2%）及び 9～12 ヵ月の間で 6 名であった。238/284 名（84%）の児は 2 年を超えて追跡調査を行った。全体として、追跡調査期間の中央値は 4.05 年（四分位範囲［IQR］3.21～4.88 年）であった。追跡調査は 1992～1996 年のデンマークのコホートに組み入れられた 26 名の児ではより長かった（6.3 年、IQR 4.9～6.4 年）が、母体が治療を受けた生産児（4.05 年、IQR 3.25～4.76 年）と母体が治療を受けなかった生産児（4.13 年、IQR 3.17～5.19 年）の間に有意な差はなかった（Wilcoxon-Mann-Whitney 検定 p=0.39）。

出生前スクリーニングにより特定された 221 名の女性のうち、86%（189/221 名）は出生前治療を受け、ほとんど（71%、134/189 名）が母体のセロコンバージョンの補完した日から 5 週間以内であった。出生前スクリーニングにより特定された未治療の女性（32 名）では、妊娠期間の中央値が 38.6 週（IQR 37.4～40.0 週）で初めて血清学的検査が陽性となった。新生児スクリーニングにより特定された感染した生産児をもつ 72 名の女性は、いずれも出生前治療を受けていなかった。

SNSD のみられた胎児は 23 名であった。14 名の生産のうち、ほとんど（11/14 名）の児では生後 6 ヵ月までに最初の SNSD が検出された。3 名の未治療の生産児では出生後に頭蓋内病変は検出されなかった。3 名のうち 2 名は新生児スクリーニングにより特定された。1 名では眼症状はないが、ブドウ球菌性敗血症で生後 3 ヵ月時に死亡したため SNSD ありと分類された。他の 2 名では眼の徴候がみられた：1 名は網脈絡膜炎及び斜視、もう 1 名は白内障であった。中絶した胎児 9 名の利用可能な情報は少なかった：6 名に胎児超音波で頭蓋内異常及び／又は剖検で肉眼的異常がみられた。

添付資料番号：Cortina-Borja 2010

有効性の結果：

重篤な神経学的後遺症と関連する特性

出生前の以下の 3 項目が重篤な神経学的後遺症の強い予測因子であった：GASC、出生前治療、及び胎児超音波での脳の異常。GASC が 1 週間増加するごとに、出生前治療で調整した SNSD のオッズは 13%（95%BCI 7～19%）減少した（OR 0.866、95%BCI 0.806～0.925）。

出生前治療は重篤な神経学的後遺症のリスクを大幅に減少した。いずれかの出生前治療の未治療に対する調整 OR は 0.236（95%BCI 0.071～0.708）であり、母体の治療と未治療の間の平均リスク差は 8.7%（2.0～18.1%）であった。感染した胎児では、妊娠中の治療と未治療の間の SNSD の絶対リスク差は GASC に伴い大きく減少した。妊娠 10 週時に母体のセロコンバージョン後、治療した母体の胎児における SNSD の推定リスクは 25.7%（12.9～43.0%）、未治療の母体では 60.0%（27.6～85.9%）であった。リスク差は 33.3%（6.9～56.1%）であり、感染した胎児を出生した母体では SNSD1 件を予防するための NNT は 3 名（2～15 名）であった。20 週時のセロコンバージョン後のリスク差は 18.5%（3.6～38.3%、NNT 6 名［3～28 名］）、30 週時のセロコンバージョン後のリスク差は 5.7%（1.3～11.5%、NNT 18 名［9～75 名］）であった。胎児感染の有無が不明の女性では SNSD1 件を予防するための NNT は、妊娠 10 週時にセロコンバージョン後 28 名（17～132 名）；20 週で 20 名（10～99 名）、最下点；30 週で 32 名（16～137 名）；妊娠 35 週時にセロコンバージョン後 51 名（23～201 名）と推定された。これらの推定値はセロコンバージョンが確認された女性にのみ適用される。

頭蓋内病変がないが SNSD ありに分類された未治療生産児 3 名を SNSD なしに再分類した場合を除き、感度分析は水準 5%で有意な治療効果の結果を変えるものではなかった。いずれかの出生前治療を未治療と比較した調整 OR はオーストリア及びイタリアを除いた解析及び中絶した胎児を SNSD なしに再分類した場合で減少した。SNSD ありで妊娠中絶が未報告だった 18 名の胎児を更に追加すると、治療効果は僅かに減少した。新生児スクリーニングにより特定された症例で母体のセロコンバージョンが 1 ヵ月早いと仮定した場合も OR は増加したが、95%確信区間の上限は 1.0 を下回った。

妊娠初期にセロコンバージョンがみられた SNSD 例は主にフランスの 9 名の妊娠中絶であった。結果として、全ての中絶が SNSD なしに再分類された場合、SNSD に対する GASC の影響は減少し、水準 5%で有意ではなくなった。

治療を受けた女性では、治療時期の遅れにより SNSD ありの胎児の割合が増加したという科学的根拠はなかった。しかしながら、その効果の検出力は十分ではなかった。さらに、早期に治療し SNSD がある胎児のほとんどが妊娠中絶であった。5%水準で効果の検出力は十分ではなかったが、ピリメタミン-スルホンアミド治療はスピラマイシン単剤より臨床的又は統計学的に有用であるという科学的根拠はなかった。

胎児超音波異常は妊娠中絶の実施基準で、妊娠中絶は SNSD ありの分類基準であったため、胎児超音波異常は SNSD と関連していた（調整 OR 120、7.04～6400）。胎児超音波で頭蓋内異常の検出時の最も短い妊娠期間は、中絶した胎児 5 名では 21 週、生産した胎児 5 名では 26 週（SNSD あり 3 名）であった。胎児超音波で頭蓋内異常があり生産した胎児 5 名では全例で出生後の脳超音波で頭蓋内石灰化及び／又は脳室拡張がみられたが（特異度 178/178 名、100%）、出生後のスキャンで異常がみられた児では胎児超音波で頭蓋内異常がほとんど報告されていなかった（5/18 名、感度 28%）。

出生後の臨床症状による重篤な神経学的後遺症は先天性トキソプラズマ症の生産児では早期乳児期に検出された。重篤な神経学的後遺症のある児の割合は出生後の脳超音波スキャンにより検出された頭蓋内病変がある児（30.2%、95%BCI 13.7～46.6%）で頭蓋内病変のない児（1.0%、0.0～2.3%）より高かった。

安全性の結果：該当しない

添付資料番号：Cortina-Borja 2010

結論：

出生前治療が感染した胎児の SNSD のリスクを減少するという所見は、SNSD 例数が少なく母体のセロコンバージョンの時期が不明確なため注意して解釈すべきである。これらは観察研究データのため、スクリーニング方針の決定には出生前スクリーニングのランダム化試験並びに母体感染の発生率及び有病率を考慮した費用対効果分析から更なる科学的根拠が必要である。

報告書の日付：2010 年

2.13　Valentini 2009（参考資料）

[Module 5.4: valentini2009p297-300]

添付資料番号：Valentini 2009

試験の標題：

妊娠中のトキソプラズマ症感染の母児伝播におけるスピラマイシン／cotrimoxazole 併用の役割

試験責任医師又は試験調整医師：

P. Valentini, Department of Pediatrics, Pediatric Infectious Diseases Unit, Catholic University of the Sacred Heart, L.go A. Gemelli, 8, 00168 Rome, Italy

試験実施医療機関：1 施設（イタリア）

公表文献：

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.

試験期間：

最初の患者の組入れ日：不明

最後の患者の完了日：不明

開発のフェーズ：該当しない（公表文献）

目的：

本報告の目的はトキソプラズマ原虫感染の母児伝播に対するスピラマイシン／cotrimoxazole の有効性及び安全性を評価することである。

試験方法：

A. Gemelli 病院の Pediatric Infectious Diseases Unit で、妊娠中にトキソプラズマ原虫に感染した母体から出生した 212 名の新生児の群を対象に、院内で承認された試験実施計画書に従って同意を取得し、後ろ向き試験を行った。妊娠中にスピラマイシン／cotrimoxazole で治療された母体から出生した全ての児は本試験に適格と判断された。除外基準は：（a）母体感染の妊娠期間の特定ができない児；（b）未治療又はスピラマイシン／cotrimoxazole 併用と異なる計画で治療された母体から出生した児、とした。

トキソプラズマ血清反応陰性の女性は全て実施医療機関の Department of Obstetrics and Gynecology に来院し、血清学的検査を 3 週間ごとに実施し、セロコンバージョンから 4 週間以内にスピラマイシン 3×10^6 IU（3 百万国際単位［MIU］= 870 mg）1 日 4 回、及び cotrimoxazole 960 mg（スルファメトキサゾール 800 mg + トリメトプリム 160 mg）1 日 2 回、+ folinic acid 4 mg/日で治療した。妊娠初期にセロコンバージョンがみられた女性はまずスピラマイシンで治療した ; cotrimoxazole は 14 週目に追加投与を開始した。全ての女性で、cotrimoxazole を分娩予定日 2 週間前に中止した。スピラマイシンは分娩まで継続した。

出生時に感染がみられた新生児にはピリメタミン（1 mg/kg/日）及びスルファジアジン（100 mg/kg/日）を 1 年間処方し、毎年、網膜検査を実施する追跡調査を行った。

添付資料番号：Valentini 2009

患者／被験者数：

予定：不明

ランダム化：該当しない

投与：母体 76 名

評価：

有効性：新生児 76 名

安全性：母体 76 名

診断及び選択基準：

試験方法を参照。

スピラマイシンによる出生前治療：

剤型：不明

投与経路：不明

用量：1 回 3 MIU、1 日 4 回

バッチ番号：不明

投与期間：セロコンバージョンから 4 週間以内～分娩

観察期間：妊娠中～生後 7 年

評価基準：

有効性：

感染した新生児は Italian Congenital Toxoplasmosis Study Group Criteria に従って定義された；特に、先天性感染の診断をするためには、以下のいずれか 1 項目が必要とした：（1）生後 6 ヵ月以内に特異的免疫グロブリン M（IgM）及び／又は免疫グロブリン A （IgA）の血清反応陽性；（2）臨床徴候の有無にかかわらず生後 12 ヵ月以内に特異的免疫グロブリン G（IgG）が増加；（3）生後 7 ヵ月を超えて 12 ヵ月まで特異的 IgG 抗体が持続；（4）感染の臨床徴候（大脳石灰化、脈絡網膜炎、閉塞性水頭症、肝脾腫大、点状出血、黄疸）。非感染の児は、未治療で生後 12 ヵ月以降に特異的 IgG が検出できない場合とした。

安全性：不明

統計手法： 不明

添付資料番号：Valentini 2009

要約：

集団の特性：

212 名の新生児のうち、76 名（35.8%）はスピラマイシン／cotrimoxazole／folinic acid で治療された母体から出生したため、本試験に適格と判断され、86 名（40.6%）は他の計画に従って治療された女性から、28 名（13.2%）は未治療の女性から、22 名（10.4%）は感染の時期を評価することができなかった母体からであった。

有効性の結果：

適格例 76 名のうち、2/76 名（2.6%）の児は子宮内で感染した。感染した児（男児及び女児）は正期産（それぞれ妊娠 40 及び 38 週）で、成長に関するパラメータは正常であった：体重 3,580 g（75 パーセンタイル）及び 2,920 g（25 パーセンタイル）；頭囲 37 cm（90 パーセンタイル）及び 34 cm（50 パーセンタイル）。児は出生時に無症候性であり、ピリメタミン + スルファジアジンを投与され、出生時又は追跡調査の 7 年間のいずれにおいてもトキソプラズマ症又はスルファミドによるテトラヒドロ葉酸還元酵素（THFR）の阻害に関連する徴候又は症状を示さなかった。

非感染の児 74 名のうち、67 名（90.5%）は正期産であり、7 名（9.5%）は早期産であった。これらのうち治療を受けた児はいなかった。

先天性感染率は妊娠 14 週まで 0%、14～26 週 4.8%、及び 26 週より後 100%であった。

安全性の結果：

母体トキソプラズマ治療の忍容性は良好であった。3 名の女性のみが紅斑性及び斑状丘疹状皮疹を発現した；皮疹は、2 名がスピラマイシン投与と、1 名が cotrimoxazole と関連していた。これらの女性は妊娠中に薬剤に対する皮疹の耐性を誘導することができた。妊娠の終了時まで副作用なく治療を継続し、3 名の健康な新生児を分娩した。

結論：

妊娠中にトキソプラズマ症がみられた母体から出生した児 76 名を後ろ向きに解析し、感染時の妊娠期間を考慮して母児伝播のリスクを推定した。76 名の母体にスピラマイシン、cotrimoxazole 及び folinic acid が投与された；2 名の児（2.6%）のみがトキソプラズマに感染し、出生時又は追跡調査中のいずれの期間においても先天性感染の徴候又は症状若しくはスルファミドによる THFR の阻害はみられなかった。いずれの母体も副作用のために治療を中止する必要はなかった。これらの結果から妊娠中のトキソプラズマ症の女性に対してスピラマイシン／cotrimoxazole の使用が推奨されると考えられる。

報告書の日付：2009 年

2.14　Habib 2008（参考資料）

[Module 5.4: habib2008p593-5]

添付資料番号：Habib 2008

試験の標題：妊娠中の急性トキソプラズマ感染の治療後の評価

試験責任医師又は試験調整医師：

F. A. Habib, Department of Obstetric and Gynecology, Faculty of Medicine, Taibah University, Saudi Arabia

試験実施医療機関：2 施設（サウジアラビア）

公表文献：

Habib FA. Post-treatment assessment of acute Toxoplasma infection during pregnancy. J Obstet Gynaecol. 2008 Aug;28(6):593-5.

試験期間：

最初の患者の組入れ日：不明

最後の患者の完了日：不明

開発のフェーズ：該当しない（公表文献）

目的：不明

試験方法：

トキソプラズマ感染例の血清学的免疫プロファイルは一貫しておらず、反応が遅れたり、標準的ではない可能性がある。このため診断及び／又は治療の追跡調査に対する方法は信頼性が低い。したがって、本試験では 27 名の妊婦で急性母体トキソプラズマ症の診断を確立するため全血検体を用いて、感度が高く特異的な分子的手法（ネステッドポリメラーゼ連鎖反応［PCR］）を行った。全ての妊婦はスピラマイシンを推奨用量で投与した。19 名のみが追跡調査時に来院し、満期まで妊娠を完了した。治療の達成は治療コースの最終時点でトキソプラズマ原虫デオキシリボ核酸（DNA）の PCR 増幅の結果により評価した。陽性 PCR 結果が継続した患者は次の治療コースが実施された。

患者／被験者数：

予定：不明

ランダム化：該当しない

投与：妊婦 27 名

評価：

有効性：妊婦 19 名

安全性：該当しない

添付資料番号：Habib 2008

診断及び選択基準：

患者及び検体

本試験に含めた症例は、最初の予約来院（妊娠初期）のためにサウジアラビア Al-Madinah の Ohod Hospital の Obstetrics and Gynecology 外来部及び Taibah University の医療室を受診した妊婦から選択した；全ての症例で臨床的及び超音波検査を実施した。全ての患者は問診を受け、妊娠回数、流産回数、感染歴（もしあれば）、生肉又は加熱不十分な肉の摂食、肉の種類、土壌、ネコ、又は近隣の生きている他の家畜との接触を含む関連情報を記録した。以下の基準に合致する妊婦は本試験から除外された：Madinah 地域外の住民、妊娠初期に他の原因による流産歴（例：染色体異常）及び母体全身疾患（例：糖尿病、甲状腺機能亢進症及び全身性エリテマトーデス）がある、抗生物質を投与している患者、同意文書に署名する意志がない、定期的な外来受診スケジュールに従えない患者。トキソプラズマ感染が疑われる症例（陽性特異的抗トキソプラズマ免疫グロブリン M［IgM］及び／又は免疫グロブリン G［IgG］抗体、反復流産歴、及び陰性血清学的結果であってもネコへの密接な接触がある患者）には更に検査を行い、トキソプラズマ B1 遺伝子の検査のためにこの群からエチレンジアミン 4 酢酸（EDTA）添加で 2 mL 血液検体を採取した。検体は検査機関に送付され、PCR 法を行うまで-20°C で保存した。特異的抗トキソプラズマ薬であるスピラマイシンを 1 回 3 百万国際単位（MIU）、1 日 3 回 21 日間投与した。他の全血検体を EDTA 添加でスピラマイシン投与後 2 ヵ月に採取した。

スピラマイシンによる出生前治療：

剤型：不明

投与経路：不明

用量：1 回 3 MIU、1 日 3 回

バッチ番号：不明

投与期間：21 日間

観察期間：妊娠期間中

評価基準：

有効性：

ネステッドポリメラーゼ連鎖反応

DNA は市販の精製システム（Wizard Genomic DNA Purification Kit；Promega 社、米国、ウィスコンシン州、Madison）を用いて血液検体から分離した。最終沈殿物は TE 緩衝液 30 µL 中で再懸濁し、使用するまで-70°C で保存した。トキソプラズマ原虫（P 型）のタキゾイト（急増虫体）を感染マウスの腹膜滲流から採取し、陽性対照として使用した。DNA を含まない PCR 混合物及びデオキシリボヌクレアーゼを含まない水を添加した PCR 混合物を陰性対照として使用した。ネステッドプライマーセットは、外側が 171～190 塩基（5’-CCGTTGGTTCCGCCTCCTTC-3’）から及び 602～583 塩基（5’-GCAAAACAGCGGCAGCGTCT-3’）から、432 塩基対の増幅産物を産生する。内側のプライマーは 180～196 塩基（5’-CCGCCTCCTTCGTCCGTCGT-3’）及び 392～372 塩基（5’-GTGGGGGCGGACCTCTCTTG-3’）から 213 塩基対の増幅産物を産生する（El-Awady ら）。増幅産物は 1×トリスホウ酸塩-EDTA 緩衝液中で 3%アガロース・ゲルを用いてゲル電気泳動により検出した。DNA バンドは 0.5%臭化エチジウムを用いて紫外線下で可視化した。

安全性：該当しない

統計手法： 不明

添付資料番号：Habib 2008

要約：

集団の特性：

27 名の血液検体でトキソプラズマ B1 遺伝子が同定され、急性トキソプラズマ感染が示唆された。これらの症例では妊娠中にトキソプラズマ症の明らかな症状はみられなかった。これらの 27 名の妊婦は高リスク群（異常妊娠転帰及び／又は PCR により検出されたとおりトキソプラズマ感染源への曝露）とした。これらの全例に推奨用量のスピラマイシンを投与した。そのうち 8 名は定期的な追跡調査スケジュールに従わなかった。したがって、試験は定期的な追跡調査来院を行った妊婦 19 名で満期まで継続した。臨床及び胎児超音波検査がこれら全員で各来院時に行われ、異常はみられなかった。本試験に含まれた 19 名の患者のうち､7 名（36.8%）は反復流産歴があり､そのうち 5 名は以前の妊娠で血清反応陰性であった｡9 名（47.37%）では特異的抗トキソプラズマ原虫 IgM 及び／又は IgG 抗体が検出された。全ての症例のうち、10 名はネコへの密接な接触歴があった。

有効性の結果：

治療の達成は治療コースの終了時のトキソプラズマ原虫DNAのPCR増幅の結果により評価した｡陽性PCR結果が継続する症例には次の治療コースを行った｡スピラマイシンの1治療コースを行った後､11名（57.9%）は末梢血中にトキソプラズマ原虫 DNA が残存しており、8 名（42.1%）の患者は PCR でトキソプラズマ原虫 DNA がみられなかった。4 名（21.1%）の患者は 3 治療コースまで行い、7 名（36.8%）は 2 治療コースを行った。全ての症例で分娩まで各来院の胎児超音波は正常であった。

安全性の結果：該当しない

結論：

スピラマイシンの 1 治療コースを行った後、11 名（57.9%）は末梢血中にトキソプラズマ原虫 DNA が残留し、8 名（42.1%）の患者では PCR でトキソプラズマ原虫 DNA がみられなかった：4 名（21.1%）の患者は治療を 3 コースまで行った。

報告書の日付：2008 年

2.15　Giannoulis 2008（参考資料）

[Module 5.4: giannoulis2008p139-43]

添付資料番号：Giannoulis 2008

試験の標題：妊娠中のトキソプラズマ症：症例報告及び文献レビュー

試験責任医師又は試験調整医師：

Giannoulis C, 2nd Department of Obstetrics and Gynecology, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

試験実施医療機関：該当しない

公表文献：

Giannoulis C, Zournatzi B, Giomisi A, Diza E, Tzafettas I. Toxoplasmosis during pregnancy: a case report and review of the literature. Hippokratia. 2008 Jul;12(3):139-43.

試験期間：

最初の患者の組入れ日：該当しない

最後の患者の完了日：該当しない

開発のフェーズ：該当しない（公表文献）

目的：

トキソプラズマ症は妊婦以外には有害ではないと考えられているが、妊娠中、特に妊娠初期には有害となる可能性がある。本試験の目的は、妊娠中にトキソプラズマ症がみられた場合に注意喚起及びモニタリングを行い、診断された場合に効果的に治療されることである。

試験方法：該当しない

患者／被験者数：

予定：該当しない

ランダム化：該当しない

投与：該当しない

評価：

有効性：該当しない

安全性：該当しない

診断及び選択基準：該当しない

添付資料番号：Giannoulis 2008

スピラマイシンによる出生前治療：

治療

症状が重度又は数週間以上継続する場合を除き、免疫応答性のある非妊娠患者は一般に治療を必要としない。しかし、トキソプラズマ血清学的検査の結果に基づく急性感染は一般にマクロライド系のスピラマイシン（1 g 経口空腹時 8 時間ごと）で速やかに治療する。スピラマイシンは感染に効果を示すと考えられる胎盤中に高濃度で存在し、そのため胎児伝播を予防する；しかし、垂直伝播の発現を減らす本薬の効果には賛否がある。スピラマイシンは胎盤を十分に通過しない；そのため、感染した胎児の治療には有効ではない。このため、妊娠中期では急性母体感染後 4 週以上での羊水穿刺及び羊水のトキソプラズマ原虫のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査が推奨される。PCR 結果が陰性の場合、スピラマイシンは妊娠の残りの期間に継続される。PCR が陽性の場合、胎児感染が示唆され、他の薬剤が必要である。

ピリメタミン及びスルファジアジンの併用は、両方とも葉酸拮抗薬で相乗効果を示し、先天性感染の重症度を低減させ、出生時に無症候性の児の割合を増加させるためによく使用される。治療的流産は別の選択肢である。しかし、超音波で水頭症のような異常がなく治療した胎児では新生児の転帰が良いことが多い。ピリメタミン及びスルファジアジンの両方が貧血、白血球減少症及び血小板減少症を伴う骨髄抑制を用量依存的に引き起こす。いずれも動物では高用量で催奇形性があり、可逆性急性腎不全の原因となりうる。これらの薬剤の潜在毒性のため、妊娠中の使用は胎児感染が確認されている場合にのみ許容される。母体にはこれらの薬剤の直接的な有用性はない。さまざまな用法用量が提案されてきた。ピリメタミン（50 mg/日経口）及びスルファジアジン（3 g/日経口分 2～3）3 週間をスピラマイシン（1 g 経口 1 日 3 回）3 週間と交互に分娩まで投与することが多い。別の方法として、ピリメタミン（25 mg/日経口）及びスルファジアジン（4 g/日経口分 2～4）を出生まで継続して投与することができる。骨髄抑制を予防するためロイコボリン（folinic acid）（10～25 mg/日経口）をピリメタミン及びスルファジアジン投与中追加する。全血球数及び血小板数のモニタリングを毎週実施し、重大な異常結果が報告された場合には治療を中止すべきである。

妊娠中のトラコーマクラミジア感染の治療のために使用されるカテゴリーB の薬剤であるアジスロマイシンは、トキソプラズマ原虫の子宮内感染を予防するために効果的なスピラマイシンの代用薬となりうる。アジスロマイシンは動物モデル及び後天性免疫不全症候群（AIDS）を有するヒトの両方でトキソプラズマ原虫を治療することができた。ピリメタミン（初回 100 mg 経口後 25～50 mg/日）+アジスロマイシン（500 mg 1 日 1 回）の併用も試みられる可能性がある。ピリメタミンに不耐性の女性では、トリメトプリム-スルファメトキサゾールを使用することができる。しかし、子宮内トキソプラズマ症感染を治療するためのこれらの薬剤の安全性及び有効性は不明である。

剤型：不明

投与経路：経口

用量：1 g、1 日 3 回、空腹時 8 時間ごと

バッチ番号：不明

投与期間：急性母体感染後～分娩（胎児感染の場合、ピリメタミン及びスルファジアジン 3 週間をスピラマイシン 3 週間と交互に分娩まで）

観察期間：2 年

評価基準：

有効性：該当しない

安全性：該当しない

添付資料番号：Giannoulis 2008

統計手法：該当しない

要約：

健康な 26 歳の成人女性で妊娠 13 週にトキソプラズマ症がみられた症例を示す。妊娠中を通し頻回の母体及び胎児の免疫学的検査、羊水の PCR 検査及び胎児の超音波スクリーニングの役割は大きかった。患者は妊娠 16 週からスピラマイシン（1 g × 3）で治療された。

患者は予定日前の子宮収縮及び以前の帝王切開分娩の既往のため妊娠36週時に帝王切開分娩の対象となった。新生児は体重 2880 g の健康女児であった。2 年の追跡調査では身体疾患はみられなかった。

集団の特性：該当しない

有効性の結果：

症例報告

26 歳女性、出生前外来部に来院し、妊娠 13 週にトキソプラズマ症陽性がみられた。他の母体の身体疾患は報告されず、感染はルーチン検査で確認された。本症例は 2 回目の妊娠で、以前に帝王切開分娩の既往があった。患者は最近ネコの世話をしていたと報告されたが、既往はなかった。全ての他の出生前検査は正常であった。

患者は施設に入院した。入院中の身体的診察は正常であった。初回の血清学的検査は、免疫グロブリン G（IgG）249 IU/mL（正常範囲 0〜6 IU/mL）、IgG 親和性 0.010%（正常範囲 0〜0.2%）、免疫グロブリン M（IgM） >160 IU/mL（正常範囲 0〜10 IU/mL）であった。再検査が実施され、免疫グロブリン A （IgA）を追加して測定した。その検査結果は IgG >400 IU/mL、IgG 親和性 4.4%、IgM 63 IU/mL 及び IgA 13 IU/mL であった。陽性 IgA の結果及び IgG 親和性の段階的な増加から直近 6 週間に起こった感染の存在が確認された。これらの所見を考慮して、胎児が影響を受けているかどうかを確認するために羊水穿刺が 15 週時に実施された。羊水の PCR-デオキシリボ核酸（DNA）検査は陰性であった。感染の垂直伝播の科学的根拠はなかったが、感染が確認され、患者はスピラマイシン 1 g 1 日 3 回の治療を受けた。

血清学的検査が 20 週に再度実施された：IgG 440 IU/mL、IgG 親和性 23%、IgM 51 IU/mL 及び IgA 陰性。この時点で新たな羊水穿刺が実施され、このときの羊水の PCR-DNA 検査は当該寄生虫について陽性であった。妊娠 23 週時に臍帯穿刺が実施され、血清学的検査結果は IgG 310 IU/mL、IgG 親和性（胎児は IgG を産生できないので母体由来と考えられる）16%、IgM 及び IgA 陰性であった。胎児血 PCR は胎児感染を示さなかった。妊娠 35 週時の血清学的検査は IgG 84 IU/mL、IgM 17 IU/mL 及び IgA 陰性であった。超音波検査は毎月実施され、胎児異常はいずれの時点でも検出されなかった。

母体は妊娠 35 週以降に予定日前の子宮収縮がみられ、最終的に妊娠 36 週時に帝王切開分娩の対象となった。新生児は体重 2880 g の健康女児であった。児（臍帯から採取した血液）の血清学的検査は IgG 74 IU/mL、IgG 親和性（新生児も IgG を産生できないので母体由来と考えられる）64%、IgM 及び IgA 陰性であった。1 ヵ月後に再検査を実施し、結果は同様であった。

安全性の結果：該当しない

結論：

妊娠中の母体感染は重篤な身体疾患である。トキソプラズマ症は適時に診断され適切な治療を受けた場合には健康な児を出生することができる。

報告書の日付：2008 年

2.16　Galanakis 2007（参考資料）

[Module 5.4: galanakis2007p444-8]

添付資料番号：Galanakis 2007

試験の標題：

妊娠中のトキソプラズマ症の転帰と妊娠中及び早期乳児期の両方における治療

試験責任医師又は試験調整医師：

Emmanouil Galanakis, Departments of a Neonatology, University Hospital of Heraklion, Heraklion , Greece

試験実施医療機関：１施設（ギリシャ）

公表文献：

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. Fetal Diagn Ther. 2007;22(6):444-8.

試験期間：

最初の患者の組入れ日：1997 年 1 月

最後の患者の完了日：2003 年 12 月

開発のフェーズ：該当しない（公表文献）

目的：

先天性トキソプラズマ症は、未治療の児は予後を管理しなければならず、治療は重度の副作用を引き起こす可能性があるため、臨床的に解決が困難な問題である。本試験の目的は、妊娠中にトキソプラズマ症となった母体から出生した児の転帰、並びに妊娠中及び早期乳児期の両方における適切な薬剤の投与を検討することとした。

試験方法：

35名の児全てが､妊娠中にトキソプラズマ症を有する母体から出生し､ギリシャのクレタ島の主要なNeonatal Departmentに紹介され、1997～2003年の7年間に組み入れられた。全ての新生児を出生直後に評価し、定期的に追跡調査を実施した。

患者／被験者数：

予定：不明

ランダム化：該当しない

投与：妊婦 35 名

- スピラマイシン：31名
- スピラマイシンの後ピリメタミンとスルファジアジンの併用：2名
- スピラマイシンの後ロキシスロマイシン：2名

評価：

有効性：新生児 35 名

安全性：該当しない

添付資料番号：Galanakis 2007

診断及び選択基準：

全ての児は妊娠中にトキソプラズマ症を有する母体から出生し、Heraklion の University General Hospital の主要な Neonatal Ward of Crete に紹介され、1997 年 1 月～2003 年 12 月に、本試験に組み入れられた。妊娠中のトキソプラズマ感染は Lebech ら及び Mombro らにより用いられた基準に従って確実、可能性が高い、可能性あり、可能性が低いに分類した。先天性感染の血清学的診断は生後 6 ヵ月以内の陽性免疫グロブリン M（IgM）又は免疫グロブリン A （IgA）測定あるいは生後 12 ヵ月を超える持続的な免疫グロブリン G（IgG）抗体価に基づいた。

血清学的検査はまず酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）IgG（カットオフ、9 IU）、IgM 及び IgA（ベルギー、Alphadia 社）、Triturus 自動 ELISA 分析器（スペイン、Grifols 社）により実施した。陽性検体は免疫蛍光 IgM 及び IgG（希釈のカットオフ、それぞれ 1/50 及び 1/1,350；ドイツ、Biosma 社）でも検査した。IgM 抗体は GullSorb（フランス、Meridian 社）で混在している IgG 及びリウマチ因子を除いた後に測定した。全ての陽性検体は更に免疫吸着凝集測定法 IgM（カットオフ、7：フランス、bioMérieux 社）によって検査した。自製のウエスタンブロット IgG/IgM/IgA 測定法は先天性トキソプラズマ症の早期血清学的診断のために使用した。

スピラマイシンによる出生前治療：

剤型：不明

投与経路：不明

用量：3 g/日

バッチ番号：不明

投与期間：セロコンバージョンの確認～分娩又は羊水ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）陽性

観察期間：妊娠中～生後 12 ヵ月

評価基準：

有効性：

妊娠中にトキソプラズマ感染が血清学的に確認された合計 35 名の母体を本試験に組み入れた。胎児感染は超音波スキャン検査並びに羊水穿刺及び羊水の PCR に基づき検出した。超音波検査所見は全ての症例で正常であった。羊水穿刺及び羊水の PCR は 20 名で実施した；PCR は 2 名のみで陽性であった。セロコンバージョンが検出され確認された妊婦 31 名でスピラマイシン 3 g/日が分娩まで投与された。2 名では、羊水の PCR の結果が陽性となった後に、スピラマイシンをピリメタミンとスルファジアジンの併用に変更し、残りの 2 名はロキシスロマイシンに変更した。

全ての新生児は出生後に詳細な臨床的診察を実施し、最初に実施する血液学的及び生化学的検査、腰椎穿刺、並びに眼底検査により評価した。脳超音波検査及び頭蓋 X 線検査を実施し、異常所見がみられた場合コンピューター断層撮影(CT)スキャンを実施した。検査結果が出るまで、全ての児はピリメタミン 1 mg/kg/日を 1 回／日+スルファジアジン 100 mg/kg/日を 2 回／日+ ロイコボリン（folinic acid）10 mg/kg/回を 3 回／週で投与した。児は生後 1、3、6 及び 12 ヵ月時に追跡調査を行った。ウエスタンブロットは出生時及び生後 1 及び 3 ヵ月時に児と母体 IgG/IgM/IgA 抗体を比較するために児及び母体からの血清の両方で実施した。トキソプラズマ症に適合する臨床、検査及び画像所見がない場合は、治療を生後 1 ヵ月に中止した。

安全性：該当しない

統計手法： 不明

添付資料番号：Galanakis 2007

要約：

ほぼ全ての母体に診断から分娩までスピラマイシンが投与され、2 名にピリメタミン及びスルファジアジンが投与された。出生時、児の IgG 抗体価は 1/1,350 から 1/109,350 の範囲であった。全ての児にピリメタミン、スルファジアジン及び folinic acid が初期投与されたが、4 名のみ治療が生後 2 ヵ月以上継続された。一過性好中球減少症が主にみられた。1.2～8.2 年の追跡期間では著明な後遺症はみられなかった。

集団の特性：

35 名の児（男 16 名、女 19 名）が特定された。35 名の新生児のうち、32 名は先天性疾患の症状又は徴候がなかった。残りの 3 名は頭蓋 X 線で頭蓋内石灰化がみられたが、これらの所見は超音波又は CT で確認できなかった。急性母体感染時の正確な妊娠期間を母体全体について安全に推定することはできなかった。全ての児は分娩後に IgG 血清反応陽性であり、免疫蛍光の抗体価は 1/1,350 から 1/109,350 の範囲で（中央値 1/8,100）、徐々に抗体価の減少がみられた。IgM 及び IgA の血清学的検査は全ての児で陰性であった。抗寄生虫治療中は、最小好中球数は 427 から 5,220 個/mm^3 の範囲であった（中央値 1,436 個/mm^3）。先天性トキソプラズマ症の所見が確認されなかったため 31 名の児で 2 ヵ月目の後に治療を中止した。4 名の児では、治療は 3～12 ヵ月間施行された。

有効性の結果：

1.2～8.2 歳（中央値 3.4 歳）時に実施された最終追跡調査の期間中に、全ての児は全身及び神経学的状態が良好であり、眼底所見あるいは頭蓋内石灰化又は水頭症はみられなかった。1 名の児では生後 6 ヵ月時に強直性発作が 1 回みられた。正常脳波を含む適切な評価の後、薬剤は投与されなかった。2 年間の追跡調査期間中に、発作は再発しなかった。免疫学的反跳がみられた児はいなかった。

安全性の結果：該当しない

結論：

所見から妊娠中及び早期乳児期の両方における効果的な治療は安全であることが示唆され、妊娠中にトキソプラズマ症がみられた母体から出生した児に良好な転帰をもたらす可能性がある。

報告書の日付：2007 年

2.17　SYROCOT 2007（参考資料）

[Module 5.4: syrocot2007p115-22]

添付資料番号：SYROCOT 2007

試験の標題：

先天性トキソプラズマ症の出生前治療の有効性：個々の患者データのメタアナリシス

試験責任医師又は試験調整医師：

SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group

試験実施医療機関：該当しない

公表文献：

SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaut 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.

試験期間：

最初の患者の組入れ日：1986 年

最後の患者の完了日：2004 年

開発のフェーズ：該当しない（公表文献）

目的：

目的は、個々の患者データを系統的にレビューし、メタアナリシスを実施することにより、先天性トキソプラズマ症のリスク及びその乳児期の臨床症状に対する出生前治療の時期及び種類の影響を評価することとした。

添付資料番号：SYROCOT 2007

試験方法：

欧州の数ヵ国で先天性トキソプラズマ症の出生前スクリーニングを 30 年実施したが、出生前治療の有効性についてはまだ明確ではない。

先天性トキソプラズマ症のスクリーニングに基づきコホート試験の系統的レビューを実施した。感染の母児伝播及び 1 歳までの臨床症状に対する出生前治療の時期及び種類の影響を評価するため個々の患者データを用いてメタアナリシスを実施した。解析は母体のセロコンバージョン時の妊娠期間及び他の共変量により調整した。

試験の選択

トキソプラズマ原虫感染のスクリーニングにより妊娠中に特定された女性のコホート試験はいずれも以下のデータが記録されている場合に選定に適格とした。母児伝播の解析のため：最後の陰性及び最初の陽性特異的抗体検査の検体採取日；出生前治療を開始した日；出生日又は最後の月経期間；並びに生後 11 ヵ月以後の特異的抗体検査に基づく先天性感染の状態。検査及び治療の正確な日付は治療の時期と母体のセロコンバージョン時の妊娠期間を正確に確認するために必要であった。児の臨床症状の解析のために、上述の基準に合致する試験並びに 1 回以上の検眼鏡検査又は頭蓋内画像検査が生後 1 年以内に記録されている先天性トキソプラズマ症の新生児スクリーニングに基づく試験を含めた。1985 年以降に免疫グロブリン M（IgM）での診断が広く用いられるようになったため、1985 年以前に組み入れられた母体を対象とした試験は除外した。

MEDLINE、EMBASE、及び PASCAL で 1980～2002 年までを検索し、2005 年 11 月 Current Contents（MEDLINE に基づく）で再検索した（検索の詳細は別途報告された）。特定した文献の参考文献リストも検討し、最初の検索結果に追加する試験を確認するために本分野の研究者にも連絡した。言語は制限しなかった。2 名のレビュー担当者（RT 及び RG）が独立して適格な試験の可能性を要約で確認し、選択基準のチェックリストを用いて試験を選択した。データセットが必要であり、個々の患者データは選択が確認されるまでに 4 名のレビュー担当者（RT、SL、SDC、RG）が調査した。

患者／被験者数：

予定：不明

ランダム化：該当しない

投与：母体 1438 名

評価：

有効性：母体 1438 名、生産児 550 名

安全性：該当しない

診断及び選択基準：

試験集団

母児伝播に対する出生前治療の効果と児の臨床症状に対する出生前治療の効果のメタアナリシスは、各解析に含めることができるコホート及び妊娠が異なるため別々に実施した。紹介された症例による選択バイアスを避けるため、出生前診断を実施した又は記録されたセロコンバージョンの前に治療を開始した母体は除外した。

添付資料番号：SYROCOT 2007

スピラマイシンによる出生前治療：

剤型：不明

投与経路：不明

用量：不明

バッチ番号：不明

投与期間：不明

観察期間：妊娠中～生後 1 年

評価基準：

有効性：

母児伝播の出生前治療の影響の解析は妊娠中にセロコンバージョンし、出生前スクリーニングにより特定された母体に限定した。後ろ向き検査である新生児スクリーニングのコホートは、出生前コホートより母体感染診断の特異性が低いため除外した。未治療の母体は検出が遅く、妊娠後期に多く、選択バイアスの原因となるため、主要解析は更に治療した母体に限定した。

セロコンバージョンといずれかの種類の出生前治療の開始との間の時間間隔（四分位によりカテゴリー化）により伝播リスクを比較した。この最初の治療の種類（スピラマイシン単剤又はピリメタミン-スルホンアミド併用）の影響も評価した。胎児感染の出生前診断後スピラマイシンからピリメタミン-スルホンアミドに変更した母体はスピラマイシンでの治療とした。ピリメタミン及びスルホンアミドの用量又は種類に特異的な解析は検出力が不十分なため実施しなかった。

先天性感染の状態は生産児の免疫グロブリン G（IgG）及び IgM 抗体の血清学的検査に基づいた。生後 11 ヵ月を超えて特異的 IgG 抗体が持続する場合、先天性感染ありとした。トキソプラズマ症の治療なしで生後 2 ヵ月に IgG が検出されない場合、先天性感染なしとした。死産又は妊娠中絶の場合、先天性感染の状態は、羊水のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査又は胎児組織のいずれかで寄生虫が検出された場合は陽性とし、全ての検査が陰性の場合は陰性とした。

臨床症状の解析は、先天性トキソプラズマ症が出生前又は新生児スクリーニングで特定された生産児の欧州コホートの児に限定した。南米の試験は欧州より眼疾患の頻度が高く、より重度であるため除外した。さらに、北米と南米の試験（主に新生児スクリーニングに基づく）は頭蓋内病変のスクリーニングにコンピューター断層撮影（CT）スキャンを用いたため除外した。本法は脳超音波より感度が高い。頭蓋内病変のリスクを解析する場合、効果なしとなるバイアスを避けるため、眼病変のみを有する患者は除外した（眼病変が転帰の場合も同様）。

出生前治療方針の時期及び種類の影響を以下の分類で比較した：未治療、スピラマイシン単剤をセロコンバージョン後 5 週間未満、又は 5 週間以降に開始、ピリメタミン-スルホンアミド及びスピラマイシンの後にピリメタミン-スルホンアミド。5 週間の閾値は治療の遅れの中央値に基づき設定した。臨床症状は眼病変（網脈絡膜炎又は小眼球症）、生後 1 年以内の脳超音波スクリーニングにより検出された頭蓋内病変（頭蓋内石灰化又は脳室拡張）、又は両方として定義した。眼科検査又は脳超音波スキャンを実施しなかった児はその特異的転帰の解析から除外した。他の（頻度の低い）臨床症状は系統的に評価又は報告されず、解析では考慮しなかった。

安全性：該当しない

添付資料番号：SYROCOT 2007

統計手法：

セロコンバージョン時の妊娠期間は全ての解析で考慮した。本変数は最後に陰性及び最初に陽性となった検査日により定義され、したがってこれは区間打ち切りである。解析で考慮した他の因子は施設の緯度（トキソプラズマ原虫の疫学の地理的変動を示す）及び試験期間（出生前診断のための PCR 以前に実施された試験［1991 年より前］、European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis［EMSCOT］試験で使用されたのと同じ標準的な前向きデータ収集形式に基づく試験［1994 年より後］、及びその間の期間の試験［1991～1994 年］を区別）であった。母体の年齢又は児の性別は、これらのデータがほとんどのデータベースになかったため検討しなかった。変数間の交互作用のための尤度比検定を用いて治療効果が説明変数により変わるかどうかを検討した。

ロジスティックモデルを用いた。ベースラインの（伝播又は臨床症状の）リスクが施設により異なるため、ランダム効果の追加は、モデルの尤度を改善しなかった。したがって結果は固定効果ロジスティック回帰を用いて示す。モデルのパラメータはセロコンバージョン時の妊娠期間と治療開始時期の区間打ち切りを考慮するため統合した最尤法を用いて推定した。その結果として、これらの変数に関連している不確実性はモデルによるパラメータの全ての推定値に含まれた。最後の陰性及び最初の陽性日の間の可能性のある各日でのセロコンバージョンの確率を調整するために最初の陽性 IgM 検査時に IgG 陰性だった母体及び児の出生後血清学的検査（IgM の存在、IgG 抗体価）からの情報を使用した。感度分析では、セロコンバージョン時の妊娠期間を推定するために用いた関数のそれぞれに対して結果は頑健であった。妊娠中に IgG 陰性の検査日がない女性は母児伝播の解析から除外したが、最後の IgG 陰性検査が受胎時に起こると仮定して臨床症状の解析には含めた。

添付資料番号：SYROCOT 2007

要約：

26 コホートをレビューに含めた。出生前スクリーニングにより特定され治療を受けた母体 1438 名では、セロコンバージョンから 3 週間未満に治療を開始した場合、8 週間以降に治療を開始した場合と比較して、母児伝播を減少する弱い科学的根拠がみられた（調整オッズ比［OR］：0.48、95%信頼区間［CI］：0.28～0.80；p=0.05）。出生前又は新生児スクリーニングにより特定された感染した生産児 550 名では、出生前治療が臨床症状のリスクを有意に減少するという科学的根拠はみられなかった（治療対未治療の調整 OR：1.11、95%CI：0.61～2.02）。セロコンバージョン時の妊娠期間の増加は母児伝播のリスク増加と強い関連がみられ（OR：1.15、95%CI：1.12～1.17）、頭蓋内病変のリスクを減少した（0.91、0.87～0.95）が、眼病変では関連はみられなかった（0.97、0.93～1.00）。

集団の特性：

検索ではランダム化比較試験はなかった。合計 1745 名の感染した母体と 691 名の感染した生産児を含む、26 件の観察コホートをレビューに含めた。同じ試験からの 3 コホートは関連データを有しているが試験責任医師は参加に同意しなかった（96 名の母体及び 43 名の感染した児）。288 名の母体と 49 名の感染した児を含む、さらに 4 試験の試験責任医師からは回答が得られなかった。出生前スクリーニングの試験は感染しやすい母体のための再検査スケジュールが毎月から 3 ヵ月ごとまで異なっていた。出生前治療法の詳細は別途報告されている。母児伝播の調整前リスクは、主に母体のセロコンバージョン時の妊娠期間の違いのためにコホート間で異なっていた。1745 名の感染した母体では、胎児死亡は治療的中絶（22 名）又は死産（13 名）によるものであり、リスクは低かった（2%）。

主に新生児スクリーニングに基づく欧州以外の 4 コホート（ブラジル 2、コロンビア 1、及び米国マサチューセッツ 1；141 名の感染した児）は除外した。生後 1 年以内に診断された眼病変の調整前リスクは、南米のコホート（47%、18/38 名）で欧州（14%、79/550 名）より高く、マサチューセッツのコホートではその間であった（27%、28/103 名）。北米（18%、19/103 名）及び南米（53%、20/38 名）コホートの CT スキャンで検出された頭蓋内病変の調整前リスクは、脳超音波を用いた欧州（9%、49/550 名）より高かった。

全体として、20 コホートから 1721 名の感染した母体と 506 名の感染した児が確認された。24 名の女性（及び 1 名の感染した児）は陽性血清学的検査の日より前に出生前治療を開始したため（紹介された症例の可能性）解析から除外した。セロコンバージョン時の妊娠期間別の母児伝播率の推定値は 13 週で 15%（95%CI 13～17%）、26 週で 44%（40～47%）、及び 36 週で 71%（66～76%）であった。伝播のオッズはセロコンバージョン時の妊娠期間の週ごとに 12%（10～14%）増加した。本結果は後ろ向き検査を行う新生児スクリーニングにより得られた母体のデータを除外した場合と同様であった。

添付資料番号：SYROCOT 2007

有効性の結果：

主要解析は、（出生前スクリーニングの 18 コホートからの）妊娠中に治療された 1438 名の感染した母体に基づき行った；それらの児のうち 398 名は感染していた。出生前治療をセロコンバージョン後の早期に開始した場合、母児伝播の調整オッズは低かった（OR 0.94/週、95%CI 0.90～0.98）。セロコンバージョンの 8 週間後（セロコンバージョンからの遅れの上四分位値）に治療した母体と比較して、早期に治療した母体は、特に出生前治療をセロコンバージョン後 3 週間未満に開始した場合、母児伝播のオッズが低かった。出生前治療の種類には有意な影響はみられなかった。治療の時期及び種類の影響はセロコンバージョン時の妊娠期間によって変わらなかった（交互作用の検定、それぞれ p=0.54 及び 0.61）。試験を開始した時期の影響は有意ではなかった（p=0.14）。伝播のオッズは高緯度で有意に減少した。

26 コホートから感染した児の臨床症状のデータを得た。全体として、691 名の感染した児のうち、約 4 分の 1 が頭蓋内病変、眼病変、又は両方を生後 1 年以内に発症した。解析を欧州からの 550 名の感染した児に限定した場合、105 名（19%）の児で 1 種類以上の臨床症状がみられ、79 名（14%）は眼病変、及び 49 名（9%）は頭蓋内病変を発現した。乳児期の臨床症状のオッズはセロコンバージョン時の妊娠期間が長いほど減少した。病変の種類を考慮した場合、頭蓋内病変のオッズはセロコンバージョン時の妊娠期間により著明に減少し、眼病変のオッズの減少は有意ではなかった。

いずれかの臨床症状の調整オッズは治療を受けた母体の児と未治療の母体の児の間で有意な差はなかった（OR 1.11、p=0.74）。治療の種類及び治療開始時期の効果を更に解析した。未治療の母体と比較して、妊娠期間を通してスピラマイシン又はピリメタミン-スルホンアミド単独で治療した母体から出生した児の臨床症状のオッズを減少させる科学的根拠はなかった（全ての CI は 1 を含む）。しかし、スピラマイシンの後にピリメタミン-スルホンアミドで治療した母体から出生した児は、ピリメタミン-スルホンアミド単独で治療した母体と比較して、いずれかの臨床症状がみられるオッズが高かった（OR 1.29、95%CI 1.42～9.34）。出生前治療の効果はセロコンバージョン時の妊娠期間によって変わらなかった（交互作用の検定、p=0.56）。出生前治療の意図する治療（ITT）の解析（治療を変更した場合もスピラマイシン群に含める）は有意な治療効果を示さなかった（p=0.39）。未治療群と比較して、セロコンバージョンの 5 週間未満にスピラマイシンで治療（OR : 1.18、95%CI : 0.58～2.40）、セロコンバージョン後 5 週間以降（1.22、0.63～2.38）、又はピリメタミン-スルホンアミドで治療（0.63、0.25～1.61）された母体の児の臨床症状のオッズには有意な差はなかった。臨床症状を有するオッズには試験期間（p=0.08）又は施設の緯度（p=0.13）による有意な差はなかった。

安全性の結果：該当しない

結論：

早期治療と先天性トキソプラズマ症のリスク減少との間の関連に弱い科学的根拠がみられた。更なる観察研究からの検討ではこれらの結果が変わる可能性は低く、この関連が治療又は交絡因子に起因するバイアスによるものかどうか明確にはならないと思われる。大規模ランダム化比較臨床試験のみが臨床医と患者に出生前治療のベネフィットの可能性の科学的根拠を提供すると思われる。

報告書の日付：2007 年

2.18　Gras 2005（参考資料）

[Module 5.4: gras2005p1721-31]

添付資料番号：Gras 2005

試験の標題：

出生前治療と児の先天性トキソプラズマ症の臨床症状の関連：欧州 13 施設でのコホート試験

European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis（EMSCOT）

試験責任医師又は試験調整医師：

Luuk Gras, Centre for Paediatric Epidemiology and Biostatistics, Institute of Child Health, 30 Guilford Street, London WC1N 1EH, UK

試験実施医療機関：

13 施設（フランス、オーストリア、イタリア、スウェーデン、ポーランド、デンマーク）

公表文献：

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. Acta Paediatr. 2005 Dec;94(12):1721-31.

試験期間：

最初の患者の組入れ日：1996 年

最後の患者の完了日：2000 年

開発のフェーズ：該当しない（公表文献）

目的：先天性トキソプラズマ症の臨床症状に対する出生前治療の有効性を検討する。

試験方法：

出生前又は新生児スクリーニングを用いて前向きに 255 名の先天性トキソプラズマ症の生産児を特定した。母体のセロコンバージョン時の妊娠期間を考慮して、児の頭蓋内又は眼病変のリスクに対する出生前治療の効果を検討した。

患者／被験者数：

予定：不明

ランダム化：該当しない

投与：母体 177 名

- スピラマイシン単剤 80 名
- スピラマイシンからピリメタミン-スルホンアミドに変更 58 名
- ピリメタミン-スルホンアミドを妊娠期間中投与 39 名

評価：

有効性：生産児 255 名（未治療 78 名）

安全性：母体 177 名

添付資料番号：Gras 2005

診断及び選択基準：

試験集団

1996 年から 2000 年に特定された先天性トキソプラズマ症の生産児のコホートを前向きに検討した。10 施設（Lyon、Paris、Vienna、Reims、Grenoble、Marseille、Nice、 Toulouse、Naples 及び Milan）で感染した児が母体のトキソプラズマ感染の出生前スクリーニングにより特定された。これらの患者は以前の報告にも含まれていた。3 施設（Stockholm、Poznan 及び Copenhagen）では先天性トキソプラズマ症の新生児スクリーニングにより特定された。新生児スクリーニングは、Copenhagen ではトキソプラズマ特異的免疫グロブリン M（IgM）、Poznan では特異的 IgM 又は免疫グロブリン A （IgA）（両方とも院内の酵素結合免疫吸着測定法［ELISA］検査を使用した）、並びに Stockholm ではセロコンバージョンのみられた女性を特定するための保存出生前血液検体の後ろ向き検査での特異的 IgM 及び免疫グロブリン G（IgG）の検出に基づいた。出生前スクリーニング法の詳細は別途規定した。

妊娠中のトキソプラズマ感染があることが疑われる女性及び新生児スクリーニングによって特定された感染した児が、追跡調査データ収集の前に前向きに組み入れられた。影響のみられた児はリスクが高いので、母児の紹介による選択バイアスを最小限にするために、母体感染の検出日が胎児感染又は異常の検出日の後になっている場合は除外した。新生児の施設では、スクリーニング及び確認検査の日付がこの順になっていない児は除外した。剖検による症状の検出は児の検眼鏡検査又は脳超音波と比較できないため胎児死亡は除外した。

生後 11.5 ヵ月より後に特異的 IgG 抗体がまだ検出できる場合は先天性トキソプラズマ症と診断した。この基準に合致するためのデータが不十分な児の除外によるバイアスを避けるため、羊水のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）解析、児の特異的 IgM 又は IgA、IgG の結果が最後に陽性だったときの月齢、並びに／あるいは母体のセロコンバージョン時の妊娠期間（週）に基づき、先天性トキソプラズマ症の確率が 90%以上の児を含めた。更なる詳細は別途報告した。

治療

出生前検査及び治療スケジュールの詳細は別途規定した。要約すると、感染しやすい女性はフランスでは毎月、オーストリアでは 3 ヵ月ごと、イタリアでは 1～3 ヵ月ごとに母体セロコンバージョンを検出するための再検査を行った。新生児スクリーニング施設で治療を受けた女性はいなかった。

全ての施設で感染の生物学的及び／又は臨床的根拠がある児はピリメタミン-スルホンアミドで直ちに出生後治療することを推奨し、スピラマイシンを交互に投与又は投与しなかった。出生後治療は 3 ヵ月（デンマーク）から 2 年（フランスの数施設）の間継続した。

スピラマイシンによる出生前治療：

剤型：不明

投与経路：不明

用量：不明

バッチ番号：不明

投与期間：妊娠中～分娩又は羊水 PCR 陽性

観察期間：妊娠中～生後 12 ヵ月

添付資料番号：Gras 2005

評価基準：

有効性：

臨床症状

全ての感染した児について新生児期、及び生後 6 ヵ月と 12 ヵ月時の小児科検査時、並びに生後 4 ヵ月時まで及び 12 ヵ月時の検眼鏡検査時の臨床所見を記録するために標準アンケートを用いた。脳超音波は生後 4 ヵ月時以内に実施した。各国の臨床指針に従って又は臨床所見に対応して実施されるコンピューター断層撮影（CT）スキャン又は超音波スキャンに基づく検査を含む追加検査の結果も、最初の超音波所見が認められたかどうかを検討するために記録した。CT スキャンを全ての感染した児に実施することとしている施設はなかった。

病変数が少なすぎて頭蓋内石灰化と脳室拡張の所見を別々に解析することができないため、出生後の脳超音波でこれらの所見の両方又はいずれかが 1 回以上検出された場合に頭蓋内病変ありとした。網脈絡膜病変は 1 ヵ所以上ある場合に眼病変ありとした。12 ヵ月検査のための来院にばらつきがみられたため、乳児期の臨床所見として 12 ヵ月時に検査しなかった児については 16 ヵ月時以前に記録された症状も利用した。

安全性：不明

添付資料番号：Gras 2005

統計手法：

母体のセロコンバージョン時の妊娠期間：過去の試験でセロコンバージョン時の妊娠期間と臨床症状のリスクの間に有意な負の関連が報告されたので、治療効果を検討する際にセロコンバージョン時の妊娠期間で調整した。母体の IgM セロコンバージョンが起こった日が不明という事実を考慮するために、最後に陰性及び最初に陽性となった抗体検査の間（区間打ち切り）、又は最初の出生前検査で IgM と IgG が陽性であった女性では受胎と最初に陽性となった検査の間の日を用いる以前に報告された統計手法を用いた。最初の陽性 IgM 検査時に IgG が陰性だった女性（セロコンバージョン 85/207 件、41%）が直前にセロコンバージョンしていた可能性があるという事実を考慮するために、以前の解析で別途報告した関数を用いた。

新生児スクリーニングにより特定された児は、母体のセロコンバージョン日を特定するための出生前検査を実施していなかった。しかし、妊娠早期に感染した母体から出生し感染した児では特異的 IgM 及び／又は IgA 抗体の産生頻度が低く、これら全ての児で出生直後にこれらの抗体が検出されているため、セロコンバージョンは妊娠後期に起こった可能性が高い。これらの児で母体のセロコンバージョン時の妊娠期間（週）を考慮に入れるため、母体治療の種類（スピラマイシン単剤／未治療対ピリメタミン-スルホンアミド）及び母体のセロコンバージョン時の妊娠期間（週）によって生後 2 ヵ月までのいずれかの末梢血検体で特異的 IgM が検出される確率を反映した関数を導き出した。関数は、IgM の状態を検査する出生前スクリーニングにより特定された母体から出生し、12 ヵ月時に先天性トキソプラズマ症が確認された児に基づいた。この関数は、新生児スクリーニングで特定された児での母体のセロコンバージョン時の妊娠期間の分布を推定するために、スピラマイシンで治療した女性又は未治療の女性に用いた。

出生前治療の効果：頭蓋内及び眼病変に対する出生前治療の時期及び種類の影響を検討した。発症機序が異なる可能性があることを示唆する生物学的根拠、網脈絡膜炎は視力障害と関連しているが頭蓋内症状は神経学的障害のマーカーである可能性があるという事実、母体のセロコンバージョン時の妊娠期間は頭蓋内のリスクと負の関連があるが眼病変とは関連がないという報告を考慮して、頭蓋内及び眼病変は別々に検討した。乳児期に検出された病変は先天性であると想定され、出生後治療の時期は病変の存在と関連している可能性があるので、出生後治療はいずれの解析でも考慮しなかった。

治療の時期：治療時期の影響は、セロコンバージョンと治療の間の間隔（以下「治療の遅れ」とする）として測定し、早期治療により頭蓋内又は眼症状のリスクが低くなるという仮説を検証した。主要解析において、治療の遅れは 4 週間未満又は 4 週間以上としてカテゴリー化し、未治療の女性は別のカテゴリーとした。

治療の種類：出生前治療の種類の影響を検討するため、スピラマイシン単剤で治療した女性を最初にスピラマイシンで治療された後にピリメタミン-スルホンアミドに変更した女性、ピリメタミン-スルホンアミドを初期治療として投与された女性、及び未治療の女性と比較した。本解析では母体－胎児移行及び血液脳関門の通過がよい薬剤はより有効であるという仮説を検証した。

出生前治療の時期及び種類の影響を検証するための解析は治療した女性に限定し、治療の遅れは連続変数として用い、治療の種類の追加的な影響を検討した。交互作用項を含めることにより治療の時期の影響がセロコンバージョン時の妊娠期間によって異なっているかどうかも検定した。

統計手法：臨床症状のリスクに対する治療変数の影響を推定するためにロジスティック回帰モデルを使用した。全ての解析は母体のセロコンバージョン時の妊娠期間の区間打ち切りを考慮に入れ、治療とセロコンバージョン時の妊娠期間の影響はロジスティック尺度に対して相加的であると仮定した。他の可能性のある交絡因子（母体の年齢、出産歴、妊娠中のリンパ節症）の影響を検討し、$p<0.20$ 水準で有意な因子はなかった。分数の多項式は連続変数に適合させた。最尤推定値は NAg Fortran Library（NAg Group 社、英国 Oxford、Mark 19）から最適化ルーチンを用いて算出した。さらに詳細は別途規定した。95%信頼限界の近似値はプロファイル尤度を用いて算出した。

添付資料番号：Gras 2005

要約：

セロコンバージョン後 4 週間未満の出生前治療は未治療と比較して頭蓋内病変のリスクを減少させた（オッズ比［OR］：0.28；95%信頼区間［CI］：0.08～0.75）が、4 週間以降に開始した場合には有意な効果はみられなかった（OR：0.76；95%CI：0.35～1.59；全般的 p 値 0.19）。スピラマイシン単剤と比較した場合、未治療では頭蓋内病変のリスクが倍増した（OR：2.33；95%CI：1.04～5.50）が、リスクはピリメタミン-スルホンアミド投与と差がなかった（全般的 p 値 0.52）。治療の種類及び時期と眼病変のリスクの間に一貫した関連はなかった。母体のセロコンバージョン時の妊娠期間は頭蓋内病変のリスクと負の関連がみられたが眼病変とは関連していなかった。

集団の特性：

試験集団

先天性トキソプラズマ症を有する生産児 258 名を特定した。3 名はスクリーニングで初めて特定されたことが明確ではなかったため除外した。検討された 255 名の児のうち、46 名（18%）は Poznan（29 名）、Copenhagen（14 名）及び Stockholm（3 名）で新生児スクリーニングにより、209/255 名は出生前スクリーニングにより特定された。出生前スクリーニングで特定された女性 209 名は、全て妊娠中にセロコンバージョンがみられた。209 名のうち 85 名（41%）は、最初の陽性 IgM 検査時に IgG 検査が陰性であり、その後の IgG 検査で陽性になった。したがって、IgM 陽性の日の直前にセロコンバージョンした可能性が高い。残りのセロコンバージョンがみられた女性のうち、114/209 名（55%）は受胎後の IgM 又は IgG 検査が陰性であり、10 名（5%）は妊娠中の IgG 又は IgM 検査が陰性ではなかった。したがって受胎は最後の陰性検査日として補完した（6 名は最初に検査が陽性となった日が 20 週より後であった）。

先天性トキソプラズマ症は 207 名の児で生後 11.5 ヵ月を超える特異的 IgG の持続によって確認された。IgG 持続のデータが欠測している児 48 名は、全てが陽性出生前診断並びに／あるいは陽性特異的 IgM 又は IgA に基づいて感染したとして分類され、1 名を除く全てが臨床医により確認された。255 名のうち 133 名（52%）は男児であった。

治療

未治療の女性は 78/255 名（31%）であり、出生前スクリーニングにより特定された女性では 15%（32/209 名）が未治療であった。出生前スクリーニングにより特定された女性 138/209 名（66%）は、スピラマイシンが初期治療であり、そのうち 58/138 名（42%）はその後ピリメタミン-スルホンアミドに変更した。39/209 名（19%）の女性はピリメタミン-スルホンアミドが初期治療であった（女性 2 名にはピリメタミン-スルファドキシン、残りはピリメタミン-スルファジアジンが投与された）。出生前スクリーニングにより特定された女性のうち 99/209 名（47%）は出生前診断が行われ、このうち 66 名（67%）は PCR の結果が陽性であった。ピリメタミン-スルホンアミド治療は 6/66 名を除く全ての女性に出生前に処方された：これら 6 名の女性のうち 5 名は分娩前 9 日以内に羊水穿刺が行われた。

未治療女性のセロコンバージョン時の妊娠期間は妊娠の終了時に偏っており、出生前スクリーニングで特定された未治療女性の 29/32 名は分娩前 1 ヵ月以内の検査で初めて陽性となった。

255 名のうち 2 名を除く全ての児に出生後治療が行われた。1 名は重度の先天性トキソプラズマ症のため 1 週間で死亡し、もう 1 名の両親は治療に同意しなかった。出生後治療は、臨床症状がない児では出生後 3 日（中央値、四分位範囲［IQR］0～24 日）、残りの児は生後 11 日（IQR 1～25 日）に開始した。これは一部は新生児スクリーニング施設の出生後治療の開始日齢が高いことを反映している：出生前施設での治療開始日齢の中央値は 2 日（IQR 0～14 日、範囲 0～287 日）、新生児スクリーニング施設では 26 日（IQR 22～33 日、範囲 0～123 日）であった。

添付資料番号：Gras 2005

有効性の結果：

臨床症状に対する効果

合計 51/255 名（20%）の児で 1 件以上の臨床症状がみられ、9 名で頭蓋内及び眼病変の両方がみられた。4 名の児が出生後に死亡し、3 名は新生児スクリーニングにより特定された：1 名は肺異形成症による呼吸不全で生後 13 ヵ月に死亡した（出生体重 1230 g、妊娠期間 29 週、並びに頭蓋内石灰化及び神経学的障害が検出された）；1 名は肺炎のため生後 11 ヵ月に死亡した（出生体重 1800 g、妊娠期間 32 週；頭蓋内石灰化、脳室拡張、及び神経学的障害が検出された）；並びに 1 名は社会環境不良でブドウ球菌性敗血症のため生後 3 ヵ月に死亡した（出生体重 3260 g、妊娠期間 40 週；先天性トキソプラズマ症の臨床症状は検出されなかった）。最後の 1 名の児は播種性トキソプラズマ症で生後 7 日に死亡した（出生体重 2400 g、妊娠期間 34 週；水頭症、皮質萎縮、小眼球症、網脈絡膜炎、痙攣及び肝脾腫大がみられた）。最後の症例では、セロコンバージョンは妊娠 5 週と 31 週の間にみられ、32 週から分娩までスピラマイシンが投与された。

（1）頭蓋内病変：出生後に脳超音波検査を 1 回以上実施した児 244/255 名のうち、19 名は頭蓋内石灰化、5 名は脳室拡張、及び 6 名は両方が 1 回以上検出された（頭蓋内病変は合計 30/244 名、12%）。2 名を除く全てが 40 日以内に診断された（他の 2 名は 2 及び 6 ヵ月時に診断された）。

その後 24/30 名の児で頭蓋内画像診断（超音波又は CT スキャン）が実施され、異常は 19/24 名で確認された。頭蓋内病変のリスクは男児（16/133 名、12%）と女児（14/122 名、11.5%）で同様であった。

出生前治療の効果：未治療と比較して、セロコンバージョン後 4 週間未満の出生前治療は頭蓋内病変のリスクを有意に減少させた（OR：0.28；95%CI：0.08～0.75）が、セロコンバージョン後 4 週間以降の治療では有意な効果はなかった（OR：0.76；95%CI：0.36～1.59；全般的 p 値 0.19）。ピリメタミン-スルホンアミド単独又はスピラマイシンからピリメタミン-スルホンアミドへの変更の効果はスピラマイシン単剤と同様であった。頭蓋内病変のリスクはスピラマイシン単剤で治療した場合と比較して未治療の母体の児で増加したが、信頼下限は 1.0 に近かった（OR 2.33；95%CI：1.04～5.50）。治療した母体では、1 週間ごとの治療の遅れによる頭蓋内症状のリスクの増加は有意ではなかった（OR 1.06；95%CI：0.98～1.16）。治療の種類を含めてもモデルは改善せず（p=0.94）、治療の時期（連続変数として）と母体のセロコンバージョン時の妊娠期間の間に交互作用の科学的根拠はみられなかった（p=0.99）。

母体のセロコンバージョン時の妊娠期間：セロコンバージョン時の妊娠期間が遅くなると頭蓋内病変のリスクは有意に減少した（妊娠期間［週］ごとの OR：0.89；95%CI：0.86～0.93）。しかし、妊娠 10 週までにセロコンバージョンがみられた女性はほとんどおらず、妊娠早期の結果は病変リスクを外挿したものである。

（2）眼病変：255 名の児全員が 1 回以上の検眼鏡検査を受けた。169/255 名（66%）の児では、倒像鏡による検査を 1 回以上受けた。網脈絡膜炎が 30/255 名（12%）の児で検出された。診断時の月齢の中央値は 2 ヵ月（最小値 3 日、最大値 16 ヵ月）であった。これらのうち、27/30 名は精密検査を 1 回以上実施し、病変は 26/27 名で検出された。網脈絡膜炎のリスクは男女で同様であった（16/133 名、12%対 14/122 名、11.5%）。

出生前治療の効果：眼病変のリスクがセロコンバージョン後 4 週間未満又は 4 週間以降に治療を受けた女性の児と未治療で有意に異なるという科学的根拠はなかった。治療をスピラマイシンからピリメタミン-スルホンアミドに変更した場合に眼病変のリスクの有意な増加がみられたが、ピリメタミン-スルホンアミド単独ではみられなかった。治療した女性では、1 週間ごとの治療の遅れによる眼病変のリスクの増加は有意ではなかった：OR 0.93（95%CI：0.83～1.02）。治療の種類を含めてもモデルは改善しなかった（p=0.21）。

母体のセロコンバージョン時の妊娠期間：網脈絡膜炎のリスクに対するセロコンバージョン時の妊娠期間の影響に関する科学的根拠はなかった（OR：0.97；95%CI：0.94～1.01）。

添付資料番号：Gras 2005

安全性の結果：

6/177 名（3%）の女性は有害事象のため治療を中止した（5 名はピリメタミン-スルホンアミド、1 名はスピラマイシンを投与した）。

結論：

頭蓋内病変に対する出生前治療を早期に開始した場合のみ、未治療と比較して統計学的に有意なベネフィットがみられた。これらの結果を確認するためには大規模ランダム化対照試験及び／又はコホート試験からの個々の患者データのメタアナリシスが必要である。

報告書の日付：2005 年

2.19　Gilbert 2003（参考資料）

[Module 5.4: gilbert2003p112-20]

添付資料番号：Gilbert 2003

試験の標題：

トキソプラズマ原虫の母児伝播のリスクに対する治療の時期及び種類の影響

European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis

試験責任医師又は試験調整医師：

Dr R. Gilbert, Centre for Paediatric Epidemiology and Biostatistics, Institute of Child Health, 30 Guilford Street, London WC1N 1EH, UK.

試験実施医療機関：11 施設（フランス、オーストリア、イタリア、スウェーデン）

公表文献：

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 Toxoplasma gondii. BJOG. 2003 Feb;110(2):112-20.

試験期間：

最初の患者の組入れ日：1996 年 1 月

最後の患者の完了日：2000 年 3 月

開発のフェーズ：該当しない（公表文献）

目的：

母体のセロコンバージョン時の妊娠期間を考慮して、出生前治療の時期及び種類の母児伝播に対する影響を検討する。

試験方法：

トキソプラズマ症の出生前スクリーニングを提供している欧州の施設で、前向きコホート試験を実施した。

母体のセロコンバージョン時の妊娠期間を考慮して、セロコンバージョンと治療開始の間の間隔（治療の遅れ）及び治療の種類の母児伝播に対する影響を検討した。

方法

実施医療機関は 11 施設であった ; 11 施設のうち 10 施設はルーチンの出生前スクリーニングを実施しており、妊娠中のトキソプラズマ症の紹介サービスを提供した。Stockholm では、女性は調査研究の一部として特定された。

感染した女性は 1996 年 1 月から 2000 年 3 月までに前向きに組み入れられた。臨床及び微生物学的データは妊娠終了時並びに生後 1、6 及び 12 ヵ月の児について標準的な形式を用いて収集した。

フランスとイタリアの実施医療機関では、スピラマイシンを母体感染確認後直ちに開始し、胎児感染の診断後ピリメタミン-スルホンアミドに変更した。いくつかの実施医療機関では、母体感染が妊娠後期に起こった場合には、胎児感染のリスクが高いので、ピリメタミン-スルホンアミドを直ちに処方した。Vienna では、胎児診断が陰性の場合を除き、妊娠 15 週を超えてから感染した全ての女性にピリメタミン-スルホンアミドを処方した。Stockholm では治療を受けた女性はいなかった。

本試験は関与した全ての国の臨床研究の倫理的原則に従って実施した。

添付資料番号：Gilbert 2003

患者／被験者数：

予定：不明

ランダム化：該当しない

投与：妊婦 1102 名

- スピラマイシン単剤：780 名
- ピリメタミン-スルホンアミド：233 名
- スピラマイシンからピリメタミン-スルホンアミドに変更：89 名

評価：

有効性：母児 1208 組（未治療 106 組）

安全性：妊婦 1102 名

診断及び選択基準：

トキソプラズマ感染を有する妊婦のコホートから出生した児。

協力臨床医はトキソプラズマ症の出生前治療が妥当であると判断した場合に女性を組み入れた。感染した女性は 2 つの方法を用いて特定した。1 つ目は、妊娠中のセロコンバージョンの検出（特異的免疫グロブリン G［IgG］抗体陰性から IgG 陽性に変化）によって特定した。IgG 陰性の女性はフランスでは毎月、それ以外は約 3 ヵ月ごとに再検査した。血清反応陰性の女性を分娩後に検査することとなっている実施医療機関では、分娩後の診断で感染が確認された女性も含めた。2 つ目は、最初の出生前検査で IgG 及び免疫グロブリン M（IgM）陽性結果があり、更に IgG 抗体価の上昇、低 IgG 親和性、高 IgG 抗体価又は陽性免疫グロブリン A（IgA）抗体（「最近の感染のための検査」とする）がみられた女性を含めた。Stockholm では、感染した女性は特異的 IgG 抗体の新生児スクリーニング、続いて妊娠中のセロコンバージョン又は最近の感染を検出するために保存した出生前検体による後ろ向き検査によって特定した。全ての陽性結果は次の検体で再確認した。先天性トキソプラズマ症と関連する胎児異常について診察を受けた女性による選択バイアスを最小限にするため、母体感染の診断、母体治療開始、胎児診断の羊水穿刺、並びに胎児又は児の異常の検出の日付がこの順になっていない女性は除外した。

スピラマイシンによる出生前治療：

剤型：不明

投与経路：不明

用量：3 g/日

バッチ番号：不明

投与期間：母体感染確認直後～分娩まで又は出生前診断後の薬剤変更まで

観察期間：妊娠中～出生後 12 ヵ月

添付資料番号：Gilbert 2003

評価基準：

有効性：

生後 1 年時のトキソプラズマ IgG の結果によって確認された先天性感染の状態。

先天性トキソプラズマ症の定義は生後 12 ヵ月を超える特異的 IgG の持続とした：周産期又は胎児死亡では、胎盤又は胎児組織の寄生虫培養又は組織学的検査が陽性の場合は受け入れ可能とした。治療を受けていない児で IgG の結果が 1 回以上陰性の場合は先天性トキソプラズマ症なしとした。

安全性：不明

添付資料番号：Gilbert 2003

統計手法：

早期に治療を受けると有効である可能性が高いという仮説は、感染しやすい女性の毎月の再検査の根拠となっている。セロコンバージョンと抗トキソプラズマ治療が行われた最初の日との間の間隔の影響を検討した。この間隔は以下「治療の遅れ」という。治療の遅れの各週及び 4 週間のカテゴリー（4 週間未満、4～7 週間及び 8 週間以上）のオッズ比（OR）は母体のセロコンバージョン時の妊娠期間を考慮して算出した。母体の年齢、出産歴、診断時の症状及び試験の実施国による治療効果への影響を検定し、母体の年齢のみが 5%水準で有意であったため、これをモデルに含めた。報告された P 値（両側）は、枝分かれモデルからの逸脱の差が χ^2 分布に従うという仮説に基づいている。

伝播が妊娠早期には遅れる可能性があるという仮説を考慮して、治療の遅れと妊娠期間（両方とも連続変数として評価する）の間の交互作用を検定した。セロコンバージョンと羊水穿刺及び感染した児の陽性診断の間の間隔の影響を検討した。関連があれば遅延した伝播の科学的根拠となる。

追加解析では、治療の遅れを考慮して、未治療の女性を治療した女性と比較し、ピリメタミン-スルホンアミドの初期治療をスピラマイシンと比較した。感度分析ではデータセットを（a）セロコンバージョンがみられた女性、及び（b）先天性感染の状態の完全なデータのある母児の組み合わせに限定した。

バイアスを避けるため、感染群か非感染群か不明である先天性感染の状態に関するデータのない児について 1 つの統計手法（Magder ら）を用いた。感染の有無は、各児の以下の検査結果について尤度比によって規定した：（1）羊水のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）解析、（2）児のいずれかの年齢の特異的 IgM、及び（3）いずれかの年齢での特異的 IgG。尤度比は完全なデータのある児のデータを用いて算出した。（1）及び（2）はセロコンバージョン時の妊娠期間（週）で調整した。全ての判定不能の結果は陰性と判断し、3 つの検査は独立していると仮定し、先天性感染の状態を評価した。尤度比は検査結果単独及び組み合わせ（以下の算出で Z と定義）について算出し、先天性トキソプラズマ症のリスクを推定するために母体のセロコンバージョン時の妊娠期間に基づき検査前の確率を乗じた。

別途規定するモデルの調整を用いることによりセロコンバージョンの時期について任意の仮定を避けた(例: 最後の陰性と最初の陽性検査の間の中間点）。このモデルは最後の陰性と最初の陽性検査の間（セロコンバージョンがみられた女性）及び受胎と最初の陽性検査の間（最近の感染のための検査により特定された女性）の全ての日付を考慮した。最初の IgM と IgG 陽性結果の間の間隔の分布関数（$R(t)$として定義）は最初の陽性 IgM 検査時に IgG 陰性だった女性について陽性検査日に近いとセロコンバージョンの確率は高くなるようにした。女性 i について、Ni は最後の陰性 IgM 検査時の妊娠期間、Pi は最初の陽性 IgM 検査時の妊娠期間とした。女性 i が最近の感染ための検査により特定された場合 Ni=1、最初の検査が IgM 陽性であったが IgG 陰性であった場合 Ni=－∞とした（$R(t)$は Pi 前のセロコンバージョンの時期の下限とする）。母児伝播の確率として $T(x)$を定義し、時点 x（$Ni \le x \le Pi$）を母体のセロコンバージョンとした。治療効果と $T(x)$の交絡因子はロジスティック尺度に対して相加的であると仮定した。

時点 x 時にセロコンバージョンがみられた女性 i の尤度関数への寄与は IgG 抗体が最初の陽性 IgM 検査時にみられた場合 $R(Pi-x)$ を、IgG 抗体が最初の陽性 IgM 検査時にみられない場合は $1-R(Pi-x)$ を以下の項目から適切な変数を用いて乗じることとした：セロコンバージョンを通して特定された女性について、感染した児 $T(x)$、感染していない児 $1-T(x)$、及び感染の状態が不明の児 P(Z|感染した児)(T(x))+P(Z|感染していない児)($1-T(x)$)。セロコンバージョンが妊娠中に起こった確率を θ とすると、最近の感染のための検査により特定された女性に対応する変数は、感染した児では $\theta T(x)$、感染していない児では $1-\theta T(x)$、感染の状態が不明の児では P(Z|感染した児) ($\theta T(x)$) + P(Z|感染していない児) ($1-\theta T(x)$)とした。女性 i の完全な寄与は範囲 Ni～Pi の全ての時点を合計することにより示される。

添付資料番号：Gilbert 2003

要約：

解析された女性 1208 名のうち、72%が最初にスピラマイシン、19%がピリメタミン-スルホンアミドを処方され、9%（ほとんどが妊娠後期に感染した）が未治療であった。治療の遅れが 4 週間未満と比較して 4～7 週間の女性の母児伝播の OR は 0.77（95%信頼区間［CI］：0.34～1.69）、8 週間以降は 1.33（0.56～2.89）であった。治療の遅れの週ごとの OR は 1.01（0.93～1.08）であった。最初にピリメタミン-スルホンアミドで治療された女性ではスピラマイシンに対する OR は 1.10（0.63～1.91）、又は未治療では治療された女性に対する OR は 0.57（0.27～1.17）であり、伝播リスクが異なるという科学的根拠はなかった。

集団の特性：

合計 1260 組の母児を 1996 年から 2000 年に組み入れた。これらのうち、52 組は除外された：15 組は妊娠の転帰の前に追跡不能となった、11 組は胎児感染のため紹介された、3 組は母体感染の確認が不適切であった、1 組は以前の妊娠中に血清反応陽性であった、22 組は治療開始前に胎児診断を実施した。11 組の双生児では、最初の児のみを解析に含めた。解析した合計 1208 組の母児は 16 組の自然流産又は死産及び 21 組の中絶（17 組はトキソプラズマ症）を含んでいた。3 組の出生後死亡がみられた。

母体年齢の平均値は 28.4 歳（標準偏差［SD］4.9 歳）であった。53%（601/1144 名）では、今回が 2 回目以降の分娩であった。リンパ節症の症状が女性 82 名（7%）で報告された。

62%（743/1208 名）の女性では妊娠中にセロコンバージョンがみられた。これらのうち、39%（288/743 名）は最初の陽性検査時に IgG 陰性及び IgM 陽性であり、セロコンバージョンが最初の陽性 IgM の日に近いことを示している。残りの 38%（465/1208 名）は最初の妊娠検査時に IgG 及び IgM 陽性結果を含む最近の感染のための検査により特定され、内訳は優先順位の高い順に、IgG 抗体価上昇 252 名、低 IgG 親和性 35 名、及び他の基準 178 名（例： IgA 陽性、高 IgG 抗体価）であった。

セロコンバージョンがみられた女性のみを組み入れた Paris を除き､最初の陽性検査時の妊娠期間別の母児の組み合わせの分布は妊娠早期に偏っていた。最近の感染のための検査（IgG 抗体価上昇、低 IgG 親和性及びその他）により特定された女性 465 名では感染した児は 7 名（1.5%）のみであった。

妊娠期間（週）別のセロコンバージョンがみられた女性の推定数では、最近の感染のための検査により特定された女性は主に最初の出生前検査前の妊娠早期の情報に寄与した。本法により組み入れられた女性の数は多かったが（465 名）、その受胎後のセロコンバージョンの確率は低かった。21 週前に本法により特定された女性では、受胎後のセロコンバージョンの確率は 27.8%（95%CI：7～75%）であった。

先天性トキソプラズマ症の児の割合について、分類は 1027/1208 名（85%）の児の完全なデータに基づき、そのうち 17%（179/1027 名）は先天性トキソプラズマ症であった。残りの転帰データが欠測の 181 名（生産児 154 名）について、先天性トキソプラズマ症の確率（24.4%、44.2/181 名）は母体セロコンバージョン時の妊娠期間に基づく伝播の検査前の確率を用いて推定し、159/181 名の児では PCR 結果及び／又は出生後血清学的検査のための尤度比も使用して推定した（22 名ではセロコンバージョン時の妊娠期間のみが利用可能であった）。妊娠 12 週時にセロコンバージョンがみられた女性の母児伝播のリスクは 9%（6.8～12.6%）、妊娠 40 週時では 83%（75.5～88.4%）であった。セロコンバージョン時の妊娠期間で調整した伝播リスクは、国間で有意な差はみられなかった（オーストリア対フランス P=0.08、イタリア対フランス P=0.13）。

添付資料番号：Gilbert 2003

有効性の結果：

処方された出生前治療の種類別の女性の数では、3 分の 2 はスピラマイシン単剤を処方され、4 分の 1 以上がピリメタミン-スルホンアミドを処方された。未治療の女性は僅かであった（8.8%、106/1208 名）。セロコンバージョンにより特定された女性では治療及び未治療の割合は同様であった。スピラマイシンからピリメタミン-スルホンアミドに変更した女性 89 名の多く（78%、69/89 名）は、胎児診断が陽性であった。未治療女性のほとんどは妊娠後期にセロコンバージョンがみられた。最初にスピラマイシン又はピリメタミン-スルホンアミドで治療された女性は全ての妊娠期でセロコンバージョンがみられ、妊娠の最終月では最も少なかった。最初にピリメタミン-スルホンアミドで治療した女性について治療の遅れ（セロコンバージョンと最初の治療の開始の間の間隔）の中央値は 55 日（四分位範囲 33～88 日）、スピラマイシンでは 29 日（四分位範囲 17～46 日）であった。

母児伝播のリスクに対する治療の遅れの影響の科学的根拠はなかった。4 週間未満（治療開始とセロコンバージョンの間）の遅れと比較して、4～7 週間の治療の遅れの調整 OR は 0.77（95%CI：0.34～1.69）、8 週間以上では 1.33（0.56～2.89）であった。全ての女性での治療の遅れの週ごとの母児伝播の OR は 1.01（0.93～1.08）であった。結果はセロコンバージョンがみられた女性（OR 1.01；0.93～1.09）と完全な転帰データのある全ての女性（OR 0.99；0.93～1.06）で同様であった。治療の遅れの連続効果のパラメータ化の範囲についての検定（分数の多項式）では、使用した線形モデルより有意に優れているモデルはなかった。

最初にピリメタミン-スルホンアミドを処方された女性とスピラマイシンを処方された女性の間に伝播リスクの差はみられなかった。伝播リスクが未治療と治療された女性の間で異なるという科学的根拠はなかった。この最後の解析は主に妊娠後期にセロコンバージョンがみられた女性に適用された。セロコンバージョンと出生前診断の間隔と陽性結果の間に関連は検出できなかった（P=0.54）。

安全性の結果：

女性は最初の陽性血清学的検査の後に直ちに治療された：中央値 6 日（四分位範囲 1～17 日）。副作用のため 24/1102（2%）の女性は少なくとも一時的に治療を中止し、このうち 11 名はピリメタミン-スルホンアミドを投与していた。

結論：

母児伝播のリスクに対する出生前治療の時期又は種類の有益な効果を示すことはできなかったが、臨床的に重要な効果は否定できなかった。母児伝播に対する出生前治療の効果を確認するためには、治療と未治療の女性を対象としたランダム化比較試験が妥当である。さらに試験は出生前治療が先天性トキソプラズマ症の臨床症状の重症度に対して、及び更に重要な児の機能能力に対して有益な効果があるかどうかを検討する必要がある。

報告書の日付：2003 年

2.20　Gilbert 2001（参考資料）

[Module 5.4: gilbert2001p1303-8]

添付資料番号：Gilbert 2001

試験の標題：

トキソプラズマ原虫の母児伝播に対する出生前治療の効果：フランスの Lyon の 554 組の母児を対象とした後ろ向きコホート試験

試験責任医師又は試験調整医師：

RE Gilbert, Centre for Paediatric Epidemiology and Biostatistics, Institute of Child Health, London, UK

試験実施医療機関：1 施設（フランス）

公表文献：

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.

試験期間：

最初の患者の組入れ日：1987 年 8 月

最後の患者の完了日：1995 年 10 月

開発のフェーズ：該当しない（公表文献）

目的：

トキソプラズマ症の出生前血清学的スクリーニングの目的は、胎児への寄生虫の伝播を予防するために母体感染後の可能な限り早期に診断及び治療することである。しかし、出生前トキソプラズマのスクリーニングは欧州では広く受け入れられ規定されているが、出生前治療の有効性は明らかではない。本試験はトキソプラズマ原虫の母児伝播に対する出生前治療の時期及び種類の影響を確認することを目的とした。

試験方法：

感染した妊婦 554 名のコホートを 1987～1995 年の間にフランスの Lyon で特定し、その児について先天性感染の状態を検討するために追跡調査した。母体のセロコンバージョンと治療開始の間の遅れの影響を調査することにより伝播に対する出生前治療の効果を検討した。母児伝播のリスクに対する未治療と治療の種類の影響も比較した。解析は母体のセロコンバージョン時の妊娠期間で調整して行われた。

添付資料番号：Gilbert 2001

患者／被験者数：

予定：不明

ランダム化：該当しない

投与：女性 523 名

- スピラマイシン単剤：416 名
- スピラマイシン投与後、ピリメタミン-スルファジアジンとスピラマイシンを交互：96 名
- ピリメタミン-スルファジアジンとスピラマイシンを交互：11 名

評価：

有効性：母児 554 組（未治療 31 組）

安全性：該当しない

診断及び選択基準：

この後ろ向き試験はフランスの Lyon の Hôpital de la Croix Rousse で 1987 年 8 月から 1995 年 10 月の間にトキソプラズマ感染に対するセロコンバージョンが確認された女性を対象とした。コホートの確認、診断、治療及び追跡調査の方法は別途規定した。要約すると、女性は特異的免疫グロブリン G（IgG）抗体が陰性から陽性にセロコンバージョンした場合に組み入れた。母児伝播が起こった場合を除き受胎前感染を否定できないので IgG 抗体が検出可能であった女性を除外した。選択バイアスを避けるため、胎児異常の疑いのために紹介された女性は除外した。血清学的検査の検体の日付、抗トキソプラズマ薬の処方、超音波による胎児異常の検出、及び胎児診断の結果は臨床記録から得た。

標準的治療方針としてスピラマイシン（9×10^6 単位［百万国際単位、MIU］／日）を母体感染の確認後直ちに処方した。本治療から除外されたのは、胎児感染の陽性診断のある女性及び妊娠 32 週後に感染した女性であった。またスピラマイシンと交互に 3 週ごとにピリメタミン（50 mg/日）及びスルファジアジン（3 g/日）を処方した（以下「ピリメタミン-スルファジアジン」とする）。治療は分娩まで継続した。

感染した女性が出生した児では、IgG が 12 ヵ月を超えて持続する場合に先天性トキソプラズマ症と診断した。生産ではない児では、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、あるいは羊水、胎児血又は胎児組織のマウス接種による陽性所見の場合とした。先天性トキソプラズマ症を否定する基準は、未治療で生後 1 年までに特異的 IgG 抗体の検出限界を下回る低下がみられた場合とした。母体の臨床管理を担当する医師は分娩後の問診に基づき母体の治療コンプライアンスを記録した。

スピラマイシンによる出生前治療：

剤型：不明

投与経路：不明

用量：9 MIU/日

バッチ番号：不明

投与期間：母体感染の確認直後～分娩

観察期間：妊娠中～生後 12 ヵ月

添付資料番号：Gilbert 2001

評価基準：

有効性：

トキソプラズマ感染は通常無症候性であるため、母体感染を特定するために妊娠中のセロコンバージョンが用いられている。しかし、セロコンバージョンが起こった正確な日付は不明であり、検査で最後に陰性だった日と最初に陽性となった日の間の間隔のみが確認されている。全ての可能性のある日付に対して免疫グロブリン M（IgM）セロコンバージョン（特異的 IgM 抗体が陰性から陽性に変化）の確率を決定することによりセロコンバージョンの日が不明確であること、伝播に対するセロコンバージョン時の妊娠期間の影響が強いことを考慮した統計モデルを用いた。最初の IgM 陽性検査時の特異的 IgG 抗体の有無（以前に導出した関数を用いる）、及び児が感染しているかどうかの情報に基づきセロコンバージョンの確率を算出するためにベイズの定理を用いた。

伝播リスクに対する治療時期の影響

伝播が一般に母体感染後すぐに起こる場合、早期治療が後期治療より有効である。治療の遅れはセロコンバージョンといずれかの抗トキソプラズマ治療が最初に処方された日（又は、未治療の女性では分娩日）の間の期間として定義した。セロコンバージョン時の妊娠期間を考慮し、4 週間未満、4～7 週間、及び 8 週間以上の治療の遅れについて母児伝播のリスクを比較した。各治療カテゴリーの女性の推定人数は各時間間隔以内のセロコンバージョンの確率を加算することにより算出した。

伝播リスクに対する未治療と比較した治療の種類の影響

母体感染と胎児への伝播の間の重大な遅れがある場合、ピリメタミン-スルファジアジンのより強力な薬剤を処方された女性での伝播のリスクはスピラマイシンを処方された女性又は未治療の女性より低いことが期待される。これらの 3 治療群を比較したが、ピリメタミン-スルファジアジンは陽性胎児診断後に女性に処方されるので、本解析は出生前診断を実施しなかった女性に限定して行われた。

胎児診断までの時間と胎児診断の結果の間の関係

本解析は胎児診断が実施された場合及び児が先天性トキソプラズマ症と確定診断された場合に限定して行われた。セロコンバージョンと胎児診断の間の時間間隔が胎児感染の検出（羊水又は胎児血のマウス接種、あるいは羊水の PCR 解析が陽性と定義した）と関係があるかどうかを検討した。遅い伝播が一般的な場合、セロコンバージョン直後に採取された検体は後で採取した検体より陽性となる可能性が低い。

安全性：該当しない

統計手法：

全ての解析では、母体のセロコンバージョン時の妊娠期間の影響を考慮して行われた。パラメータは事前に作成したモデルを用いて最尤法により推定した。治療の効果とセロコンバージョン時の妊娠期間はロジスティック尺度に対して相加的であると仮定した。有意性の検定は尤度比検定に基づいた。信頼区間（CI）はプロファイル尤度法を用いて算出した。

添付資料番号：Gilbert 2001

要約：

母児伝播の調整オッズ比（OR）は、セロコンバージョンから 4 週間未満の治療開始と比較して、治療の遅れ 4〜7 週間 1.29（95%CI：0.61、2.73）及び 8 週間以上後 1.44（95%CI：0.60、3.31）であった。ピリメタミン-スルファジアジン治療と比較してスピラマイシン単剤と関連した調整 OR は 0.91（95%CI：0.45、1.84）、ピリメタミン-スルファジアジン治療と比較して未治療の OR は 1.06（95%CI：0.37、3.03）であった。

集団の特性：

1987 年から 1995 年の間に、788 組の母児が特定された。合計 84 組は以下の理由で解析から除外された：胎児感染として紹介された母児における胎児感染の疑い（8 組）、母体感染の確認が不適切（9 組）、出生前治療のデータが不完全（7 組）、及び先天性感染の状態が不明（60 組）。最近の感染の検査を通して特定された 150 名の女性も受胎前感染が否定できなかったため解析から除外した。したがって、全体で妊娠中にトキソプラズマ原虫に感染した（IgG セロコンバージョンの確認を通して特定された）554 名の女性及びその児が解析された。これらのうち、141/554 名（25%）は最初の出生前検査時に IgM 陽性であった。

554 組の母児のコホートには生産ではなかった 9 組の妊娠が含まれていた：死産 2 組（感染 1 組）、自然流産 2 組（感染 2 組）及び計画中絶 5 組（陽性胎児診断後に実施）。9 名の女性は全てスピラマイシンを投与し、計画中絶の 3 名はピリメタミン-スルファジアジンを投与した。生産ではなかった児を含め合計で感染の伝播は 161/554 組の母児でみられた（29.1%、95%CI：25.3%、33.0%）。545 名の生産児のうち、153 名の児は感染していた。

胎児診断の実施の有無により、出生前治療が行われた。治療は以下のとおりであった：スピラマイシン単剤（416 名の女性、75%）、ピリメタミン-スルファジアジンをスピラマイシンと交互（11 名の女性、2%）、及びスピラマイシン投与後にピリメタミン-スルファジアジンをスピラマイシンと交互（96 名の女性、17%）。523 名の治療を受けた女性のうち 4 名（0.8%）では、コンプライアンスが不適切である可能性が記録されていた。治療を受けなかった 31 名の女性（6%）のうち、25 名は分娩後に感染が確認され、残りは情報が利用できなかった。

最初の陽性 IgM 検査及び治療開始の間の時間の中央値は 6 日であった（範囲 0〜146 日）。しかし、セロコンバージョンは検出される前に起きているため、セロコンバージョンの 2、4 及び 8 週間以内に治療が行われた女性の割合はそれぞれ 18%、44%及び 82%であると推定された。

添付資料番号：Gilbert 2001

有効性の結果：

伝播リスクに対する治療時期の影響

4 週間未満と比較して 4〜7 週間と 8 週間以上の治療の遅れに母児伝播リスクの有意な差はなかった：調整 OR はそれぞれ 1.29（95%CI：0.61、2.73）及び 1.44（95%CI：0.60、3.31）であった。検査を実施した女性では、絶対リスク差は OR より臨床的に関連のある統計量である。しかし、この差の大きさはセロコンバージョン時の妊娠期間に依存している。例えば、妊娠 12 週時にセロコンバージョンがみられた女性では、8 週間以降に治療したときの伝播リスクは 4 週間未満と比較して 1.5%（95%CI：-1.9%、6.9%）増加した。セロコンバージョンが妊娠 30 週時にみられた場合、このリスクは 8.8%（95%CI：-12.8%、26.6%）増加した。セロコンバージョン時の妊娠期間による伝播リスク及び 95%CI を、セロコンバージョン後 4 週間未満の治療及び 8 週間以降の治療について算出した。治療の遅れによる影響が妊娠の前半期と後半期の間で異なるという科学的根拠はなかった（P=0.52）。母児伝播に対する治療の遅れによる影響を臨床医自身の推定した母体感染日を用いて再解析した場合、実質的に同じ結果が得られた。

伝播リスクに対する未治療と比較した治療の種類の影響

本解析は胎児診断を実施しなかった 273 名の女性に限定して行われた。この集団のうち、55 名（20%）がピリメタミン-スルファジアジンを処方され、16 名（29%）が妊娠 28 週前であった。ピリメタミン-スルファジアジンが処方された女性をスピラマイシンのみを処方された 187 名（68%）及び未治療だった 31 名（11%）の女性と比較した。セロコンバージョンとピリメタミン-スルファジアジンが処方された日の間の期間の中央値は 6 週間（範囲 1〜16 週間）であった。母児伝播のリスクが 3 治療群で異なっているという科学的根拠はなかった。スピラマイシン単剤治療と関連する調整 OR はピリメタミン-スルファジアジン治療と比較して 0.91（95%CI：0.45、1.84）、未治療の OR はピリメタミン-スルファジアジンと比較して 1.06（95%CI：0.37、3.03）であった。

胎児診断までの期間と陽性胎児診断の間の関係

羊水穿刺及び／又は臍帯穿刺は女性 281 名（51%）で実施された。これらのうち 274 名（98%）では羊水のマウス接種を実施し、32 名（11%）では羊水を PCR で解析した。先天性トキソプラズマ症が出生後に確認された児 52 名のうち、39 名（75%）は胎児診断で陽性であり 13 名は陰性であった。セロコンバージョンと胎児診断の間の期間は胎児感染の陽性診断と関連していなかった：セロコンバージョンと胎児診断の間の期間が 1 週間増加したときの胎児感染検出の調整 OR は 0.86（95%CI：0.61、1.19）であった。

安全性の結果：該当しない

結論：

出生前治療の効果がないのは治療開始前に伝播したためと考えられる。

感染の母児伝播のリスクに対する出生前治療の有意な効果は検出できなかった。本試験はこれまでに報告された最大規模の試験であったが、症例数が治療の臨床的に重要な効果を否定するのに十分な規模ではなかった。感染の母児伝播は主に母体の寄生虫血症の間に起こり、これはトキソプラズマ感染に対する血清学的反応が検出できるときには終わっていると考えられる。この仮説が正しい場合、血清学的スクリーニングで特定された女性の出生前治療は感染の母児伝播のリスクを実質的に軽減しない。

報告書の日付：2001 年

2.21　Wallon 1999（参考資料）

[Module 5.4: wallon1999p1511-4]

添付資料番号：Wallon 1999

試験の標題：先天性トキソプラズマ症：妊娠中の治療の有効性に関する科学的根拠の系統的レビュー

試験責任医師又は試験調整医師：

Martine Wallon, Associate Professor, Service de Parasitologie, Hôpital de la Croix-Rousse, 69004 Lyons, France

試験実施医療機関：不明

公表文献：

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.

試験期間：

最初の患者の組入れ日：不明

最後の患者の完了日：不明

開発のフェーズ：該当しない（公表文献）

目的：

妊娠中のトキソプラズマ症の治療により先天性トキソプラズマ感染のリスクが軽減し、児の転帰が改善する科学的根拠を要約する。

試験方法：

急性トキソプラズマ感染が確認されている又は疑いのある妊婦の 2 つ以上の群の比較で、治療が未治療と比較されており、児の転帰が報告されている試験の系統的レビュー。

患者／被験者数：

予定：不明

ランダム化：該当しない

投与：

- スピラマイシン単剤：388 名、64 名、104 名、9 名、47 名
- スピラマイシン併用： 5 名、28 名、99 名、564 名
- その他の抗生物質：59 名

評価：

有効性：

- 治療：388 名、69 名、104 名、9 名、59 名、28 名、47 名、99 名、564 名
- 未治療：154 名、29 名、30 名、2 名、84 名、101 名、6 名、101 名、125 名

安全性：該当しない

添付資料番号：Wallon 1999

診断及び選択基準：

Medline（1966～1997 年）、Pascal（1990～1997 年）、Embase（1993～1997 年）及び Biological abstracts（1993～1995 年）、並びに European Research Network on Congenital Toxoplasmosis を含む本領域の専門家への調査から試験を特定した。

トキソプラズマ感染を有する妊婦を対象とした試験を含め、感染はペア血清からの特異的免疫グロブリン G（IgG）抗体価の増加によって又は初回の出生前検査での高抗体価の特異的 IgG によって評価した。特異的免疫グロブリン M（IgM）スクリーニングに基づく試験は除外した。女性は正式なスクリーニングプログラムの一部として又はトキソプラズマ症の感染を疑った一般の医師によって実施される二次検査を通して本検査を実施した。含まれる全ての試験は 2 群以上の妊婦を比較し、そのうちの 1 群は抗生物質の治療を受けていなかった。治療群の薬剤、用量、及び期間は選択時に考慮しなかった。治療を比較する試験は除外した。

先天性感染は 1 歳時の特異的 IgG の持続として定義した。臨床的感染は以下の症状によって定義した：水頭症、脳室拡張、頭蓋内石灰化、又は脈絡網膜炎。臨床徴候のない児が 1 歳時に血清反応陰性の場合は疾患なしと判断した。陰性の検査結果がなく臨床的に疾患なしの児は追跡不能と判断した。トキソプラズマ症感染の科学的根拠がない流産、死産、又は乳児死亡も追跡不能と判断した。

スピラマイシンによる出生前治療：

剤型：不明

投与経路：不明

用量：2～3 g/日

バッチ番号：不明

投与期間：不明

観察期間： 妊娠中～出生後 12 ヵ月以上（7 試験）、10 ヵ月（1 試験）、6 ヵ月（1 試験）

評価基準：

有効性：治療又は未治療の感染した妊婦から出生した児のうち 1 歳時に感染していた児の割合

安全性：該当しない

統計手法：

選択基準に合致する可能性のある文献は 2 名により 2 回精査した。情報はデータ抽出用紙を用いて抽出し、これには選択基準、対照の提供元、及び著者が感染時の妊娠期で層別化したかどうかを含めた。試験の質は 0～6 の範囲の尺度を用いて評価し、以下の 6 項目に基づき等しく重み付けした：ランダム化群割付け、両群を同じ場所で募集、両群を同時期に募集、意図する治療（ITT）に基づく解析、追跡不能の患者を含めた解析、及び追跡不能患者が含まれる場合、追跡不能患者が合計患者数の 10%未満であり、適切に考慮に入れられていること。各項目のスコアは該当する場合を 1、該当しない又は不明の場合を 0 とした。

母体感染の基準は真性セロコンバージョンの場合と、IgG 抗体価の有意な増加のため感染が疑われるが最初に利用可能な検体が既に IgG 陽性であるため感染が確認できない場合に分けた。追跡不能の場合は感染なし及び感染ありとして逐次的に含め、低い伝播率及び高い伝播率を推定した。統計解析は公表された数値に基づき再検討した。

添付資料番号：Wallon 1999

要約：

2591 報の文献から選択基準に合致した 9 報（9 試験）が特定された。ランダム化比較はなく、全体的に対照群は治療群と直接比較されていなかった。先天性感染は治療群でよくみられた。5 試験では治療が有効であり、4 試験で有効ではなかった。

集団の特性： 該当しない

有効性の結果：

治療を受けた母体から出生した児では伝播率が有意に低いことが 5 試験で報告された（P<0.01）。母体治療は 4 試験でスピラマイシン単剤であった。Douche らは胎児感染が出生前に診断された後スピラマイシンにスルホンアミド系薬剤を追加した。疑われるが確認されていない母体感染は 3 試験に含まれていた。母体感染日は 1 試験でのみ考慮されていた。妊娠期間に特異的な解析により、伝播の減少は主に妊娠後期にセロコンバージョンがみられた女性での治療の有効性に起因することが示された。児は 3 試験で 12 ヵ月以上、1 試験で 10 ヵ月、1 試験で 6 ヵ月追跡調査されていた。

4 試験では治療群で胎児感染が減少しないことが報告された。3 試験ではスルホンアミド系薬剤又はピリメタミン、又は両方がスピラマイシンに追加され、4 試験目はピリメタミン及びスルホンアミドが使用された。1 試験では未確認のセロコンバージョンが含まれていた。母体感染日が考慮されている試験はなかった。2 試験のみに対照群の詳細が記載されていた。1 試験では、対照群はトキソプラズマ症と診断され推奨される治療を受けなかった女性と「産科医の確信がなかった」女性の両方を含んでいた。2 つ目の試験では、セロコンバージョンが確認された未治療女性のデンマークのコホートを対照として用いた。セロコンバージョンは分娩まで検査せず、出生前に治療しなかった。母体感染日はデンマーク群では不明であったため、対照群と治療群で同様であることの科学的根拠はない。出生後の追跡調査期間は 4 試験で 1 年以上であった。2 試験では著者は治療が有用であると結論したが、利用可能なデータの解析では差はみられなかった。

質のスコアは 2 試験で 2、2 試験で 3、5 試験で 4 であり、スコア 6 の試験はなかった。治療の有効性が示唆された 5 試験のうち 3 試験ではスコアが 4 未満であり、効果がなかった 4 試験のうち 1 試験ではスコアが 4 未満であった。

安全性の結果：該当しない

結論：

トキソプラズマ症が推定される女性の出生前治療がトキソプラズマ原虫の先天性伝播を減少させるかどうかは明らかではない。スクリーニングは高価であるため、治療の効果及びスクリーニングプログラムの影響を評価する必要がある。スクリーニング及び治療が一般的でない国では、注意深くコントロールされた試験に基づかない限り、これらの技術を導入すべきではない。

報告書の日付：1999 年

2.22　Foulon 1999（参考資料）

[Module 5.4: foulon1999p410-5]

添付資料番号：Foulon 1999

試験の標題：

妊娠中のトキソプラズマ症の治療：胎児伝播及び 1 歳時の児の後遺症に及ぼす影響の多施設共同試験

試験責任医師又は試験調整医師：

Walter Foulon, MD, PhD, the Department of Obstetrics, Academisch Ziekenhuis, Free University of Brussels, Belgium

試験実施医療機関：５施設（ベルギー、フランス、ノルウェー、フィンランド）

公表文献：

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.

試験期間：

最初の患者の組入れ日：不明

最後の患者の完了日：不明

開発のフェーズ：該当しない（公表文献）

目的：

妊娠中のトキソプラズマ症は胎児感染及び生後の予測不能な後遺症の原因となりうる。トキソプラズマ原虫の母児伝播及び先天性感染児の１歳時の後遺症の顕性化に対する出生前抗生物質療法の効果を検討した。

試験方法：

多施設共同試験において妊娠中にトキソプラズマのセロコンバージョンがみられた女性を継続的に観察した。トキソプラズマ関連の 5 つの紹介施設で募集した 144 名の女性からデータが得られた。多変量解析を通して伝播及び後遺症の顕性化と以下のパラメータとの間の関連を評価した：感染時の推定妊娠期間、抗生物質療法の投与、抗生物質療法の期間、感染と抗生物質療法開始の間の経過時間。

添付資料番号：Foulon 1999

患者／被験者数：

予定：不明

ランダム化：該当しない

投与：妊婦 119 名

- 初期治療スピラマイシン：97 名（3 g/日：87 名、1 g/日：10 名）
  - スピラマイシン継続投与：86 名
  - 出生前診断の陽性結果後にピリメタミン 25 mg/日 + スルファジアジン 3 g/日+ folinic acid 5 mg 週 2 回に変更：4 名
  - 出生前診断の陽性結果後にピリメタミン 25 mg + スルファドキシン 500 mg + folinic acid 50 mg 月 2 回に変更：7 名
- 初期治療ピリメタミン 25 mg/日 + スルファジアジン 3 g/日+ folinic acid 5 mg 週 2 回を 3 週間、その後スピラマイシン 3 g/日を 3 週間と交互に分娩まで：20 名
- アジスロマイシン 500 mg/日を分娩まで：2 名

評価：

有効性：母児 144 組（未治療 25 組）

安全性：該当しない

添付資料番号：Foulon 1999

診断及び選択基準：

選択基準

欧州の 5 つの大学医療機関が試験に参加した。全ての施設は以下の 4 つの選択基準を満たした：（1）トキソプラズマ症の血清学的スクリーニングが出生前外来に来院した全ての患者で実施されている。スクリーニングは妊婦を対象とした最初の出生前来院時のトキソプラズマ抗体の検査からなる。全ての血清反応陰性の母体にはセロコンバージョンを検出するために妊娠の終了時まで各妊娠期に 1 回以上（Oslo 及び Helsinki）及び毎月（ベルギーの Brussels 及びフランスの Lille と Reims）再検査を行っている。（2）妊娠中のセロコンバージョンが記録されている症例のみを登録している。(3)全ての症例が継続している。(4)これらの母体の生産児が 1 年以上追跡調査されている。

参加施設で使用した血清学的方法が異なっていたため、妊娠中に確認されたセロコンバージョンのみを検討することとした。同様の選択基準として妊娠中に確認された感染のみを試験のために使用し、感染が起こった時期が不明で、妊娠前又は妊娠早期の可能性がある場合は除外した。妊娠中のセロコンバージョンは、妊娠中に採取された最初の血清検体にトキソプラズマ原虫特異的免疫グロブリン G（IgG）抗体がなく、その後の出生前追跡調査中に IgG 抗体が検出された場合と定義した。以前に血清反応陰性であった女性に IgG 抗体が発現した場合、セロコンバージョンを確認するための他の免疫グロブリン（免疫グロブリン M［IgM］、免疫グロブリン A［IgA］）の存在の確認、及び追跡調査の血清検体で IgG 抗体の上昇の確認によって調整した。

本試験の目的のため各母児の以下の情報を収集し解析した：血清学的検査結果が最後に陰性だった日、血清学的検査の結果が初めて陽性となった日、血清学的検査のプロファイル、抗生物質療法の開始及び終了日、抗生物質療法の種類、出生前診断結果、妊娠中期の流産又は子宮内胎児死亡などの重度の妊娠合併症、新生児検査、出生時の後遺症、1 歳時の後遺症、並びに 1 歳時及び抗生物質療法中断後の血清学的検査の結果。各女性について妊娠中に感染したときの妊娠期間を推定した。この評価は血清学的検査の結果が陰性だった最後の日及び最初に陽性になった日、並びにセロコンバージョン後の血清学的検査のプロファイル（抗体の消長又は種類、IgG、IgM 及び IgA）に基づいて実施した。これに基づき感染したときと抗生物質治療開始の間の経過時間を記録した。

スピラマイシンによる出生前治療：

剤型：不明

投与経路：不明

用量：3 g/日、1 g/日

バッチ番号：不明

投与期間：セロコンバージョンの検出及び確認～分娩（又は出生前診断の陽性結果）

観察期間：妊娠中～生後 1 年以上

添付資料番号：Foulon 1999

評価基準：

有効性：

新生児の評価

妊娠中にセロコンバージョンがみられた母体から出生した全ての児は、出生時に先天性トキソプラズマ症のための検査を実施した。これらの児では以下の検査を実施した：臍帯血中及び新生児血中の特異的トキソプラズマ原虫 IgG、IgM 及び IgA 抗体検査；胎盤及び臍帯血（可能な場合）の培養（マウス又は細胞培養）；並びに神経学的検査及び眼科検査を含む新生児の臨床評価。

先天性トキソプラズマ症の最終的な診断基準は 1 歳後の児の特異的 IgG の持続又は抗生物質療法中断後の IgG 抗体の再出現とした。以下の状況も先天性感染を示すと判断した：出生前診断が陽性であったため人工流産に至った場合、及びセロコンバージョン後の子宮内胎児死亡で、他の死亡原因が特定できない場合。

後遺症の存在は出生時及び 1 歳時に記録した。本試験では 1 歳までの児にみられた後遺症の全般的な頻度に対する出生前療法の効果を解析した。後遺症は以下のとおり定義した：（1）軽度：重度の視力障害を伴わない脈絡網膜瘢痕又は神経学的障害を伴わない大脳石灰化の場合、（2）重度：子宮内胎児又は新生児の死亡、重度の視力障害を伴う脈絡網膜瘢痕、あるいは他覚的な神経学的障害の場合

安全性：該当しない

統計手法：

変数増加法を用いたロジスティック回帰分析でデータの多変量解析を行った。本法は、以下のパラメータについて、伝播、全般的な後遺症の顕性化及び 1 歳までの重度の後遺症を予測するために用いた：母体感染時の妊娠期間（週）、抗生物質療法の投与、及び感染と抗生物質療法開始の間の経過時間。

添付資料番号：Foulon 1999

要約：

144 名の女性のうち 64 名（44%）が先天性感染児を出生した。多変量解析から、抗生物質投与の有無、又は感染と抗生物質療法開始の間の経過時間のいずれによっても伝播は予測できないが、母体感染したときの妊娠期間によってのみ予測できることが示された（P<0.0001）。後遺症は 19 名（13%）の児でみられ、そのうち 9 名（6%）は重度の後遺症であった。抗生物質の投与は後遺症がないこと（P=0.026、オッズ比［OR］0.30、95%信頼区間（CI）0.104-0.863）、特に重度の後遺症がないこと（P=0.007、OR 0.14、95%CI 0.036-0.584）の予測因子であった。感染後早期に抗生物質を投与すると、後遺症の頻度が低くなった（P=0.021）。

集団の特性：

試験集団

トキソプラズマ原虫抗体のセロコンバージョンがみられ、妊娠継続中の女性 149 名を本試験に含めた。検討した女性 149 名のうち、144 名が評価可能であり、他の 5 名は妊娠又は児からのデータが不完全で解析に用いることができなかった。144 名の内訳は、Brussels 27 名、Helsinki 13 名、Lille 22 名、Oslo 35 名、Reims 47 名であった。

セロコンバージョンがみられた妊婦の追跡調査

胎児感染を検出するために 96 名の女性（67%）が侵襲性出生前診断（臍帯穿刺、羊水穿刺、又は両方）を受けた。胎児感染と診断された場合、妊娠中絶又は抗生物質療法での妊娠継続の選択肢を考慮した。4 名の女性が妊娠中絶を選択した。

出生前の抗生物質治療

セロコンバージョンが検出され確認された場合、治療は妊娠中に開始した。抗生物質治療はセロコンバージョンが確認された妊婦の 119 名（83%）で行われた。最初の薬剤はこれらのうち 97 名がスピラマイシン（82%）であった。女性 87 名はスピラマイシン 3 g/日を投与し、10 名は 1 g/日のみを投与した。20 名（17%）はピリメタミン 25 mg 及びスルファジアジン 3 g を毎日、並びに folinic acid 5 mg を週 2 回投与した。この治療方法 3 週間を、スピラマイシン 3 g/日の 3 週間と交互に分娩まで投与した。2 名はアジスロマイシン 500 mg/日を分娩まで投与した。

女性 97 名のうち 11 名（11%）では、スピラマイシンによる最初の治療は出生前診断の陽性結果の後に変更した。これら 11 名の女性の新しい薬剤は、前述のピリメタミン、スルファジアジン、及び folinic acid の併用（4 名）又はピリメタミン 25 mg、スルファドキシン 500 mg、及び folinic acid 50 mg 月 2 回の併用（7 名）のいずれかであった。抗生物質治療の平均期間は 10.9±7.9 週間であった。

添付資料番号：Foulon 1999

有効性の結果：

伝播及び治療

トキソプラズマ原虫抗体のセロコンバージョンがみられた女性 144 名のうち、64 名（44%）が先天性感染児を出生した。伝播率は 0%（妊娠 5 週未満）及び 93%（妊娠 31～35 週）の間で変動がみられた。伝播は出生前療法を受けなかった母児 25 組のうち 18 組（72%）、出生前療法を受けた母児 119 組のうち 46 組（39%）でみられた。これらの 46 名のうち 7 名（15%）では、初期治療はピリメタミン及びスルファジアジンの併用投与であった。他の 39 名（85%）では、スピラマイシンが投与された。多変量解析から抗生物質の投与又は感染と抗生物質療法開始との間の経過時間は感染の伝播に影響しなかったことが示され（それぞれ P=0.7 及び 0.3）、伝播を予測できるパラメータは母体感染の時期のみであった。妊娠中の早い時期に感染が起こった場合、伝播する頻度は低くなった（P<0.0001）。

1 歳時までの全般的な後遺症

トキソプラズマ原虫抗体のセロコンバージョンがみられた女性 144 名のうち、4 名が出生前診断で陽性が確認された後に人工流産を選択した。妊娠中絶前に実施した超音波検査では、これらの 4 胎児に異常はみられなかった。後遺症は残りの 140 名の児のうち 19 名（14%）で検出された。重度の影響がみられ 1 歳までに死亡した児 1 名及び出生時の臨床データがない児 2 名を除き、出生時又は 1 歳時の後遺症に差はみられなかった。以下の重度の後遺症がみられた：子宮内胎児死亡（3 名）、神経学的異常（2 名）、水頭症及び大脳石灰化により 1 歳までに死亡（1 名）、水頭症、大脳石灰化、及び重度の視覚障害を伴わない脈絡網膜瘢痕（1 名）、重度の視覚障害を伴う脈絡網膜瘢痕（1 名）並びに水頭症（1 名）。以下の軽度後遺症がみられた：重度の視覚障害を伴わない脈絡網膜瘢痕（5 名）、大脳石灰化（4 名）、並びに重度の視覚障害を伴わない脈絡網膜瘢痕及び大脳石灰化（1 名）。

妊娠中及び 1 歳までの後遺症の進行に対する治療効果をこれらの児 140 名で解析した。抗生物質療法を受けなかった母体から出生した 25 名の児のうち 7 名（28%）、抗生物質療法を受けた母体から出生した 115 名の児のうち 12 名（10%）に後遺症がみられた。多変量解析により抗生物質の投与は児の後遺症の進行がないことを予測できることが示された（P=0.026、OR 0.30、95%CI 0.104～0.86）。さらに抗生物質を投与された群では後遺症の進行と感染から抗生物質療法開始までの経過期間の間に正の相関がみられた。抗生物質を感染後早期に投与すると、新生児にみられる後遺症の頻度は低くなった（P=0.021）。子宮内胎児死亡、あるいは神経学的異常又は重度の視覚障害などの重度の後遺症は、140 名の児のうち 9 名でみられた。これらの重度の影響がみられた児のうち 5 名は未治療群（20%）であり、重度の影響がみられた児の 4 名のみが治療群（3.5%）であった。多変量解析により妊娠中の抗生物質の投与は新生児の重度の後遺症の顕性化を有意に減少させることが示された（P=0.007、OR 0.14、95%CI 0.036～0.584）。抗生物質治療の 1 つは他よりも優れているかどうかを評価するために、各治療方法の影響を別々に解析した。他の治療より優れている治療はみられなかった（P>0.05）。

安全性の結果：該当しない

結論：

妊娠中のトキソプラズマ症後の出生前抗生物質療法は、母児伝播率に影響しなかったが、感染児の後遺症発現率を低下させた。早期治療開始により重度の影響を受けた児の数に有意な減少がみられた。

報告書の日付：1999 年