

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

抗トキソプラズマ原虫剤

スピラマイシン錠150万単位「サノフィ」

Spiramycin

スピラマイシン製剤

剤 形	フィルムコーティング錠
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規 格 ・ 含 量	1錠中にスピラマイシン150万国際単位を含有
一 般 名	和名：スピラマイシン（JAN） 洋名：Spiramycin（JAN）
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日：2018年（平成30年）7月 2日 薬価基準収載年月日：2018年（平成30年）8月29日 発 売 年 月 日：2018年（平成30年）9月25日
開発・製造販売（輸入）・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	サノフィ株式会社 医療関係者向け製品Q&A、Webフォームによる問い合わせ SANOFI MEDICAL INFORMATION 医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00） TEL：0120－109－905 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/



本 I F は 2018 年 9 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」が公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯…………… 1
- 2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 2

II. 名称に関する項目

- 1. 販売名…………… 3
 - (1) 和名…………… 3
 - (2) 洋名…………… 3
 - (3) 名称の由来…………… 3
- 2. 一般名…………… 3
 - (1) 和名(命名法)…………… 3
 - (2) 洋名(命名法)…………… 3
 - (3) ステム…………… 3
- 3. 構造式又は示性式…………… 3
- 4. 分子式及び分子量…………… 4
- 5. 化学名(命名法)…………… 4
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 5
- 7. CAS登録番号…………… 5

III. 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質…………… 6
 - (1) 外観・性状…………… 6
 - (2) 溶解性…………… 6
 - (3) 吸湿性…………… 6
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 6
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 6
 - (6) 分配係数…………… 6
 - (7) その他の主な示性値…………… 6
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 6
- 3. 有効成分の確認試験法…………… 7
- 4. 有効成分の定量法…………… 7

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形…………… 8
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状…………… 8
 - (2) 製剤の物性…………… 8
 - (3) 識別コード…………… 8
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等…………… 8
- 2. 製剤の組成…………… 8
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量…………… 8
 - (2) 添加物…………… 8
 - (3) その他…………… 8
- 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 8
- 4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 9
- 5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 9
- 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 9
- 7. 溶出性…………… 9
- 8. 生物学的試験法…………… 9

- 9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 9
- 10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 9
- 11. 力価…………… 9
- 12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 10
- 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 10
- 14. その他…………… 10

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果…………… 11
- 2. 用法及び用量…………… 11
- 3. 臨床成績…………… 12
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 12
 - (2) 臨床効果…………… 14
 - (3) 臨床薬理試験…………… 14
 - (4) 探索的試験…………… 15
 - (5) 検証的試験…………… 16
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 16
 - 2) 比較試験…………… 17
 - 3) 安全性試験…………… 17
 - 4) 患者・病態別試験…………… 26
 - (6) 治療的使用…………… 26
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)…………… 26
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要…………… 26

VI. 薬効薬理に関する項目

- 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 27
- 2. 薬理作用…………… 27
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 27
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 27
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 36

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法…………… 37
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 37
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 37
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 37
 - (4) 中毒域…………… 41
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 41
 - (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因…………… 43
- 2. 薬物速度論のパラメータ…………… 43
 - (1) 解析方法…………… 43
 - (2) 吸収速度定数…………… 43
 - (3) バイオアベイラビリティ…………… 43
 - (4) 消失速度定数…………… 44

(5) クリアランス	44	14. 適用上の注意	53
(6) 分布容積	44	15. その他の注意	53
(7) 血漿蛋白結合率	44	16. その他	53
3. 吸収	44		
4. 分布	44	IX. 非臨床試験に関する項目	
(1) 血液－脳関門通過性	44	1. 薬理試験	54
(2) 血液－胎盤関門通過性	44	(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に 関する項目」参照）	54
(3) 乳汁への移行性	44	(2) 副次的薬理試験	54
(4) 髄液への移行性	45	(3) 安全性薬理試験	54
(5) その他の組織への移行性	45	(4) その他の薬理試験	55
5. 代謝	45	2. 毒性試験	55
(1) 代謝部位及び代謝経路	45	(1) 単回投与毒性試験	55
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の 分子種	45	(2) 反復投与毒性試験	56
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	45	(3) 生殖発生毒性試験	56
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	45	(4) その他の特殊毒性	59
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	45		
6. 排泄	46	X. 管理的事項に関する項目	
(1) 排泄部位及び経路	46	1. 規制区分	61
(2) 排泄率	46	2. 有効期間又は使用期限	61
(3) 排泄速度	46	3. 貯法・保存条件	61
7. トランスポーターに関する情報	47	4. 薬剤取扱い上の注意点	61
8. 透析等による除去率	47	(1) 薬局での取り扱い上の留意点に ついて	61
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		(2) 薬剤交付時の取扱いについて （患者等に留意すべき必須事項等）	61
1. 警告内容とその理由	48	(3) 調剤時の留意点について	61
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	48	5. 承認条件等	61
3. 効能又は効果に関連する使用上の 注意とその理由	48	6. 包装	62
4. 用法及び用量に関連する使用上の 注意とその理由	48	7. 容器の材質	62
5. 慎重投与内容とその理由	48	8. 同一成分・同効薬	62
6. 重要な基本的注意とその理由及び処 置方法	49	9. 国際誕生年月日	62
7. 相互作用	49	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	62
(1) 併用禁忌とその理由	49	11. 薬価基準収載年月日	62
(2) 併用注意とその理由	49	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	62
8. 副作用	50	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	62
(1) 副作用の概要	50	14. 再審査期間	62
(2) 重大な副作用と初期症状	50	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	63
(3) その他の副作用	51	16. 各種コード	63
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検 査値異常一覧	51	17. 保険給付上の注意	63
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手 術の有無等背景別の副作用発現頻 度	51		
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	52	XI. 文 献	
9. 高齢者への投与	52	1. 引用文献	64
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	52	2. その他の参考文献	66
11. 小児等への投与	52	XII. 参考資料	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	52	1. 主な外国での発売状況	67
13. 過量投与	53	2. 海外における臨床支援情報	68
		XIII. 備 考	
		その他の関連資料	70

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

本剤はフランスで1955年に「細菌感染症」に対する効能又は効果で承認され、1983年に「妊婦のトキソプラズマ症」の効能又は効果が取得されて以降、70ヵ国以上で承認されている。

（2018年5月現在）

妊婦がトキソプラズマに初感染した場合、トキソプラズマが胎盤を介して胎児に感染し、児が先天性トキソプラズマ症を発症する可能性がある。胎児への感染割合は妊娠後期ほど高いが、先天性トキソプラズマ症の重症度は妊娠初期の感染ほど高いとされ、胎児にトキソプラズマが感染した場合、流死産や児に重大な臨床症状（水頭症、網脈絡膜炎による視力障害、脳内石灰化、精神運動機能障害等）が認められることがある。

海外では、妊娠中にトキソプラズマに初感染した妊婦に本剤を投与すると、経胎盤的な胎児感染の頻度が低下することが示されており、トキソプラズマに初感染した妊婦に対し、海外の診療ガイドライン及び成書において本剤が標準的治療薬として推奨されている。

しかし、本邦ではトキソプラズマを適応症として承認されている薬剤はない。

このため、公益社団法人日本産科婦人科学会より本剤の開発の要望がなされ、2014年11月に医療上の必要性の高い未承認薬として厚生労働省より本剤の開発要請を受けた。

本剤の開発では、妊婦のトキソプラズマ症患者を対象とした臨床試験の実施は、極めて困難であると考え、海外で既に蓄積されたエビデンスを利用するために、日本人及び白人健康成人女性における本剤の忍容性及び安全性、薬物動態学的特徴を検討するために国内第Ⅰ相臨床試験を実施した。その結果、日本人と白人の間で本剤の薬物動態プロファイルなどには臨床的に意味のある差はないことが確認されたことから、妊婦のトキソプラズマ症患者を対象とした臨床試験を行わずに、海外の診療ガイドライン、成書、海外の公表文献などを踏まえ承認申請を行い、2018年7月に「先天性トキソプラズマ症の発症抑制」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

なお、本剤は、2016年12月に希少疾病用医薬品として指定されている。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. スピラマイシンは抗菌活性に加え、抗トキソプラズマ活性を有する16員環のマクロライド系抗生物質である。（「VI－2.薬理作用」参照、27～36ページ）
2. 本剤は公益社団法人日本産科婦人科学会より開発の要望がなされ、2014年11月に医療上の必要性の高い未承認薬として厚生労働省よりサノフィが開発要請を受けた。その後、2017年10月承認申請を行い、2018年7月に「先天性トキソプラズマ症の発症抑制」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。（「I－1.開発の経緯」参照、1ページ）
3. トキソプラズマに初感染した妊婦に対し、海外の診療ガイドライン及び成書において本剤が標準的治療薬として推奨されている。（「V－3.臨床成績」参照、14ページ）
4. 国内において副作用発現頻度が明確となる臨床試験は実施していない。

本剤の重大な副作用は、ショック、アナフィラキシー、偽膜性大腸炎、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症、QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes を含む）、心室細動、肝機能障害である。（「VIII－8.副作用」参照、50～51ページ）

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

スピラマイシン錠150万単位「サノフィ」

(2) 洋名

Spiramycin 1.5M IU Tablets 「Sanofi」

(3) 名称の由来

「有効成分」＋「剤型」＋「含量」＋「会社名」より命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

スピラマイシン（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Spiramycin（JAN）

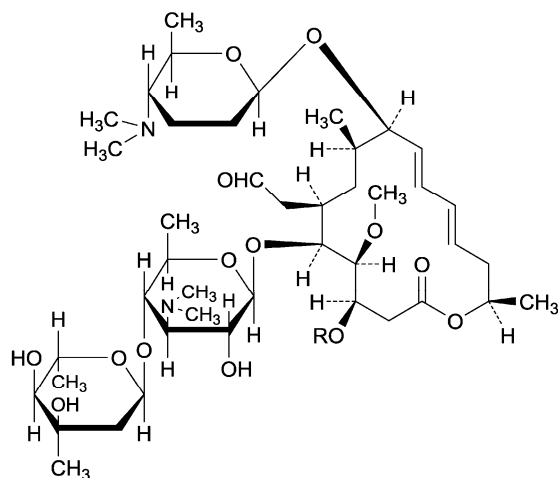
spiramycin（INN）

(3) ステム

-mycin : antibiotics, produced by *Streptomyces* strains

（*Streptomyces* 属の産生する抗生物質）

3. 構造式又は示性式



スピラマイシンⅠ : R = H

スピラマイシンⅡ : R =

スピラマイシンⅢ : R =

<参考>

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、その成分含量比はそれぞれ80.0%以上、5.0%以下、10.0%以下と規定されている。

Ⅱ．名称に関する項目

4．分子式及び分子量

一般名	分子式	分子量
スピラマイシンⅠ	C ₄₃ H ₇₄ N ₂ O ₁₄	843.05
スピラマイシンⅡ	C ₄₅ H ₇₆ N ₂ O ₁₅	885.09
スピラマイシンⅢ	C ₄₆ H ₇₈ N ₂ O ₁₅	899.12

5．化学名(命名法)

(日本名)

スピラマイシンⅠ：

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

スピラマイシンⅡ：

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

スピラマイシンⅢ：

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

(英 名)

SpiramycinⅠ：

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

SpiramycinⅡ：

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

Ⅱ． 名称に関する項目

SpiramycinⅢ：

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

6． 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：XRP5337、RP5337

7． CAS 登録番号

スピラマイシンⅠ：8025-81-8

スピラマイシンⅡ：24916-51-6

スピラマイシンⅢ：24916-52-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の粉末である。

(2) 溶解性

エタノール（95）、メタノール、クロロホルム及びアセトンに溶けやすく、エーテルにやや溶けにくく、水に溶けにくい。

(3) 吸湿性

わずかに吸湿性である。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

約223℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

比旋光度：－80～－85°（0.2 mol/L 酢酸、乾燥物換算）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－1. スピラマイシンの各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25±2℃/ 60±5%RH	24ヵ月	ポリエチレン製袋＋ アルミニウム／ ポリエチレン製袋	24ヵ月後まで規格に 適合した。
加速試験	40±2℃/ 75±5%RH	6ヵ月		6ヵ月後まで規格に適 合した。
光安定性試験	約120万 lx・hr 及び 200 W・h/m ² 以上		石英皿	類縁物質総量のわずか な増加を除き、対照試 料との差はなく規格に 適合した。

測定項目；性状、乾燥減量、成分含量比、純度試験、定量

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法

硫酸による呈色反応及び液体クロマトグラフィーにより確認する。

4. 有効成分の定量法

微生物学的方法により定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

表Ⅳ－１．スピラマイシン錠 150 万単位「サノフィ」

外形	色・剤型	直径	厚さ	重量
  	白色～微黄白色の フィルムコーティング錠	10 mm	5.5 mm	408.47 mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

RPR 107

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中にスピラマイシン150万国際単位を含有する。

(2) 添加物

結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール6000EP

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

Ⅳ．製剤に関する項目

4．製剤の各種条件下における安定性

表Ⅳ－2．スピラマイシン錠 150 万単位「サノフィ」の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25±2℃ / 60±5%RH	36ヵ月	ブリスター包装（ポリ塩化ビニルフィルム／アルミニウム箔）	36ヵ月後まで規格に適合した。
加速試験	40±2℃ / 75±5%RH	6ヵ月		6ヵ月後まで規格に適合した。
光安定性試験	約120万 lx・hr 及び200 W・h/m ² 以上		未包装 ブリスター包装 ブリスター包装＋紙箱	対照試料との明確な差を認めず規格に適合した。

測定項目；性状、純度試験、溶出性、定量

5．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

7．溶出性

日本薬局方一般試験法により試験を行うとき、これに適合する。

8．生物学的試験法

本品の力価を微生物学的方法により測定する。

9．製剤中の有効成分の確認試験法

呈色反応及び液体クロマトグラフィーにより確認する。

10．製剤中の有効成分の定量法

微生物学的方法により定量する。

11．力価

本剤1錠中にスピラマイシンを150万国単位含有する。

IV. 製剤に関する項目

12. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、分解生成物等の類縁物質が混入する可能性がある。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

特になし

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

先天性トキソプラズマ症の発症抑制

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 最新の国内診療ガイドライン等を参考に、本剤の投与の適否を検討すること。
- (2) トキソプラズマ抗体検査、問診等により妊娠成立後のトキソプラズマ初感染が疑われる妊婦に対して使用すること。
- (3) 本剤は母体から胎児への感染の抑制を目的として使用する薬剤であるため、投与開始前に、胎児へのトキソプラズマ感染が疑われる場合には、本剤の投与の適否について慎重に検討すること。

＜解説＞

- (1) 及び (2)

先天性トキソプラズマ症は通常、妊娠中に母体が初感染し胎児に感染することによって発症する。本剤の投与に際しては、最新の国内診療ガイドライン等を参考に、トキソプラズマに特異的な抗体検査や問診等により、投与対象となる妊娠成立後のトキソプラズマ初感染症が疑われる妊婦であるか検討すること。

- (3) 本剤の抗原虫作用はトキソプラズマの増殖抑制であり殺原虫効果はないことから、胎児の感染治療効果は確立されていない。そのため、胎児へのトキソプラズマ感染が疑われる場合には、本剤の投与の適否について慎重に検討すること。

2. 用法及び用量

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

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 妊娠成立後のトキソプラズマ初感染が疑われる場合、速やかに投与を開始し、胎児感染が確認されない場合には、分娩まで投与を継続すること。
- (2) 本剤投与中に、胎児へのトキソプラズマ感染が疑われる場合には、本剤の投与継続の適否について検討する等、適切に対応すること。

＜解説＞

- (1) スピラマイシンはセロコンバージョン後早期に投与する方が有効とされている¹⁾。

また、一度感染すると、妊娠期間を通して胎盤の感染が継続することを示唆する実験データがある^{2), 3)}。そのため、胎児感染が確認されない場合には、妊娠期間を通じて分娩までスピラマイシンを投与すること。

- (2) 本剤の抗原虫作用はトキソプラズマの増殖抑制であり殺原虫効果はないことから、胎児の感染治療効果は確立されていない。そのため、胎児へのトキソプラズマ感染が疑われる場合には、本剤の投与継続の適否について慎重に検討すること。

V. 治療に関する項目

<参考>

胎児への感染が確認された場合、国内の「産婦人科診療ガイドライン 産科編 2017」（日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会 編）ではピリメタミンとスルファジアジンの投与が勧められている。しかし、これらの治療薬は本邦では未承認のため、国内では通常入手できない。これらの治療薬が必要な場合には、国立国際医療研究センター病院国際感染症センター国際感染症対策室熱帯病治療薬研究班で相談が可能である。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ／診療ガイドライン及び成書

1) 臨床データパッケージ

スピラマイシンの有効性評価及び安全性評価に用いた臨床データパッケージを構成する臨床試験（表V－1）並びに臨床試験論文（表V－2）を以下に示す。

表V－1. 臨床データパッケージ（臨床試験）

<評価資料>						
実施地域	試験番号	試験のPhase	対象	試験デザイン	登録例数	概要（試験目的）
日本	TDU14412	I	日本人健康成人女性及び白人健康成人女性	単施設、非盲検、非ランダム化、単回投与、並行群間試験	日本人女性10例及び白人女性10例	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、安全性及びPKの検討
<参考資料>						
フランス	IBP/BIODYN-AN.BIOL No. 662	I	外国人健康男性	単施設、非盲検、単回投与試験	健康男性12例	スピラマイシン 1.5 MIU を静脈内投与したときの忍容性の評価、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
フランス	IBP/BIODYN-AN.BIOL No. 694	I	外国人健康男性	単施設、非盲検、反復投与試験	健康男性10例	スピラマイシン 1.5 MIU を8時間ごとに反復静脈内投与したときの忍容性の評価、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

V. 治療に関する項目

表 V－2. 臨床試験論文

<参考資料>	
報告者名 (年)	論文タイトル
Singh (2016) ⁴⁾	Congenital toxoplasmosis: Clinical features, outcomes, treatment, and prevention. Trop Parasitol. 2016 Jul-Dec; 6(2): 113-122.
Kamal ら (2015) ⁵⁾	Seropositivity of Toxoplasmosis in Pregnant Women by ELISA at Minia University Hospital, Egypt. Korean J Parasitol. 2015 Oct; 53(5): 605-10.
Valentini ら (2015) ⁶⁾	Spiramycin/cotrimoxazole versus pyrimethamine/sulfonamide and spiramycin alone for the treatment of toxoplasmosis in pregnancy. J Perinatol. 2015 Feb; 35(2): 90-4.
Rodrigues ら (2014) ⁷⁾	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 ら (2014) ⁸⁾	Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. BMC Infect Dis. 2014 Jan 18; 14: 33.
Fricker-Hidalgo ら (2013) ⁹⁾	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 ら (2013) ¹⁰⁾	Prevalence of congenital toxoplasmosis among a series of Turkish women. Rev Med Chil. 2013 Apr; 141(4): 471-6.
Hotop ら (2012) ¹¹⁾	Efficacy of rapid treatment initiation following primary Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2012 Jun; 54(11): 1545-52.
Serranti ら (2011) ¹²⁾	Congenital toxoplasmosis treatment. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011 Feb; 15(2): 193-8.
Berrébi ら (2010) ¹³⁾	Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis. Am J Obstet Gynecol. 2010 Dec; 203(6): 552. e1-6.
Cortina-Borja ら (2010) ¹⁴⁾	Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. PLoS Med. 2010 Oct 12; 7(10).
Valentini ら (2009) ¹⁵⁾	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) ¹⁶⁾	Post-treatment assessment of acute Toxoplasma infection during pregnancy. J Obstet Gynaecol. 2008 Aug; 28(6): 593-5.
Giannoulis ら (2008) ¹⁷⁾	Toxoplasmosis during pregnancy: a case report and review of the literature. Hippokratia. 2008 Jul; 12(3): 139-43.
Galanakis ら (2007) ¹⁸⁾	Outcome of toxoplasmosis acquired during pregnancy following treatment in both pregnancy and early infancy. Fetal Diagn Ther. 2007; 22(6): 444-8.
SYROCOT* (2007) ¹⁹⁾	Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet. 2007 Jan 13; 369(9556): 115-22.
Gras ら (2005) ²⁰⁾	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 ら (2003) ²¹⁾	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 ら (2001) ²²⁾	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 ら (1999) ²³⁾	Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. BMJ. 1999 Jun 5; 318(7197): 1511-4.
Foulon ら (1999) ²⁴⁾	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.

* : SYROCOT(Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis study) group, Thiébaud R ら

V. 治療に関する項目

2) 診療ガイドライン及び成書

スピラマイシンによる胎児の先天性トキソプラズマの発症抑制に関連する国内外の診療ガイドライン及び成書での記載内容を以下に示す（表V-3）。

表V-3. 国内外の診療ガイドライン及び成書での記載

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

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

(2) 臨床効果

胎児の先天性トキソプラズマの発症抑制に関するスピラマイシンの臨床試験は、実施されていないため、該当資料なし。

なお、スピラマイシンの母体から胎児へのトキソプラズマの感染抑制に関する主に臨床研究論文を「V-3-(4) 探索的試験」の項に参考として示した。

(3) 臨床薬理試験（TDU14412試験）²⁵⁾

① 日本人及び白人健康成人女性を対象とした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

本試験は、日本人健康女性被験者及び白人健康女性被験者、それぞれ10例を対象とした非盲検、非ランダム化、並行群間試験であり、臨床推奨1回用量であるスピラマイシン3 MIU（百万国際単位）を単回経口投与し、その忍容性、安全性及び薬物動態を検討した。

その結果、本剤の忍容性は良好であり、有害事象は報告されなかった。

また、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。

[渋谷弓枝 他：Ther. Res. 38(3):301-310, 2017]

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験

＜参考＞

1) スピラマイシンによる胎児感染の減少

- ① Desmonts G²⁶⁾らは、トキソプラズマ抗体価が高い又はセロコンバージョンの妊娠女性患者378例のうち、感染した180例を対象として、患児への感染をスピラマイシン投与群98例及び未投与群82例と比較した。スピラマイシン2-3 g/日は3週間、2週間隔で分娩まで、基本的に投与された。

先天性トキソプラズマ症の発症は、スピラマイシン投与群で26%、未投与群で63%であり、後者で有意に多く ($p<0.001$ 、 χ^2 検定)、スピラマイシンは胎児への感染を減少させた。

[Desmonts G., et al.: N Engl J Med. 290(20):1110-1116, 1974]

- ② 先天性トキソプラズマ症の例数は、スピラマイシン投与群388例の女性患者（23%）よりも未投与群154例の女性患者（58%）で有意に多かった。しかしながら、新生児の臨床的に明らかな疾患の例数は、両群で同様であった（スピラマイシン投与群27%、未投与群28%）。これらの所見から、妊娠した女性患者のスピラマイシンによる治療は、トキソプラズマの胎児感染を60%減少したが、胎児感染のパターンを明らかに修正しないことが示唆された²⁾。

[Remington J.S, et al.: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 6th ed.; p. 947-1091, 2006]

- ③ 血清学的な検査結果が最近の感染を一致して示し、妊娠18週以内の感染又は妊娠直前の感染が排除できないことが示されると、欧米の多くの研究者らは、垂直感染を防止するために、スピラマイシンによる治療を推奨している。

スピラマイシンは、垂直感染を減少させ、ヒストリカル・コントロールを用いた臨床試験では、先天性の感染症の発症率を60%減少したと報告されている。

また、EMSCOT の研究者からの最近のデータは、スピラマイシンがセロコンバージョン後の早期の投与により、より有効である可能性を示唆している¹⁾。

[Montoya J.G., et al.: Clin Infect Dis. 47(4):554-566, 2008]

- ④ ブラジルで実施された8年間の前向きコホート試験⁸⁾では、妊婦へのスピラマイシン投与の有無による出生児の予後に及ぼす影響を評価した。妊婦のトキソプラズマ症患者にスピラマイシン1日3 g を分娩まで単独投与し、スピラマイシン投与群120例と未治療群115例を比較した。その結果、先天性トキソプラズマ症と診断された患児は、それぞれ70例（58.3%）と84例（73.0%）であり、本剤の投与により有意に減少した ($p=0.018$)。また、重度の先天性トキソプラズマ症患児は、それぞれ70例中13例（18.6%）と84例中51例（60.7%）であり、スピラマイシン投与により重度の先天性トキソプラズマ症患児が有意に減少した ($p<0.001$)。

[Avelino M.M., et al.: BMC Infect Dis. 14:33, 2014]

V. 治療に関する項目

2) スピラマイシンによる胎児感染の減少並びに後遺症（重症度）の軽減²⁴⁾

- ① トキソプラズマ感染症の女性妊娠患者149例のうち144例が評価に用いられた。治療は、セロコンバージョンが確認された妊娠中に開始された。抗生物質は、感染患者119例（83%）に投与され、97例（82%）にスピラマイシン、20例（17%）にピリメタミン、スルファジアジン及びフォリン酸、2例にアジスロマイシンが投与された。

トキソプラズマ感染症の女性妊娠患者144例のうち、64例（44%）の患者が先天性感染児を出産した。出生前に治療がされなかった母子25例の患児18例（72%）が、出生前に治療がされた母子119例の患児46例（39%）が感染した。初期治療として、患児46例のうち7例（15%）にはピリメタミン及びスルファジアジンが投与され、患児39例（85%）にはスピラマイシンが投与された。多変量解析は、抗生物質の投与又は感染と抗生物質の投与開始までの期間は、垂直感染に影響を与えないことを示し（ $p=0.7$ 、 $p=0.3$ ）、垂直感染の予測因子は、母体が感染した時の妊娠週であった。感染時の妊娠週が早いほど、垂直感染の頻度は少なかった（ $p<0.0001$ ）。

後遺症は、人工流産の4例を除く女性患者140例のうち、抗生物質未投与の女性患者からの出産患児25例のうち7例（28%）及び抗生物質投与の女性患者からの出産患児115例のうち12例（10%）にみられた。多変量解析から、抗生物質の投与は、患児の後遺症進行の有無を予測しえることを示した（ $p=0.026$ 、OR 0.30、95%CI 0.104～0.86）。さらに、抗生物質投与例では、後遺症進行と感染から抗生物質投与開始までの期間との間には正の相関がみられ、感染後早期に抗生物質が投与されると新生児での後遺症の頻度は低かった（ $p=0.021$ ）。子宮内胎児死亡あるいは神経学的異常・重度の視覚障害などの重度後遺症は、患児140例中9例であり、抗生物質未投与例の5例（20%）及び抗生物質投与例の4例（3.5%）であった。多変量解析から、妊娠中の抗生物質投与は、新生児の重度後遺症の発現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）。

[Foulon W., et al.: Am J Obstet Gynecol. 180(2 Pt 1):410-415, 1999]

3) セロコンバージョン後早期のスピラマイシンの投与¹⁹⁾

- ① 妊娠中に治療された1438例の感染した母体（出生前スクリーニングを行った18の患者集団から）に基づき主要解析が行われた。胎児398例が感染していた。セロコンバージョン後に、出生前治療を早期に開始するほど、母子感染の調整オッズ（OR）は低かった（OR 0.94/週、95%信頼区間[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、より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週間以内に行った場合、母子感染のオッズが低い傾向にあった。

[SYROCOT study group.: Lancet. 369(9556):115-122, 2007]

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

① 妊娠に関連する安全性情報

i. 臨床試験及び医師から報告された有害事象²⁷⁾

海外での発売～2015年2月8日までの期間に、臨床試験及び医師から73例から219件の有害事象が報告された。

発現頻度が5%を超える器官別大分類による有害事象は、「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%）」、「感染症及び寄生虫症（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%）」並びに「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）（219件中12件、5.5%）」であった。

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（注射部位炎症および倦怠感）」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害（喘息）」並びに「胃腸障害（嘔吐）」であった。

これらのうち、妊娠に関連する有害事象（表V-4）が17例（47件）報告され、重篤な有害事象は11例、重篤でない有害事象は6例でみられた。

表V-4. 臨床試験及び医師から報告された妊娠に関連する有害事象
（海外での発売～2015年2月8日）

プライマリー器官別大分類 基本語	重篤でない有害事象 件数（例数）	重篤な有害事象 件数（例数）	合計
心臓障害	0 (0)	2 (1)	2 (1)
心筋症	0 (0)	2 (1)	2 (1)
先天性、家族性及び遺伝性障害	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)
彎足	0 (0)	1 (1)	1 (1)
21 トリソミー	0 (0)	1 (1)	1 (1)
耳及び迷路障害	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、中毒及び処置合併症	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)

V. 治療に関する項目

表 V-4. 臨床試験及び医師から報告された妊娠に関連する有害事象

(海外での発売～2015年2月8日)(続き)

プライマリー器官別大分類 基本語	重篤でない有害事象 件数 (例数)	重篤な有害事象 件数 (例数)	合計
筋骨格系及び結合組織障害	0 (0)	2 (1)	2 (1)
全身性エリテマトーデス	0 (0)	2 (1)	2 (1)
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、産褥及び周産期の状態	0 (0)	4 (2)	4 (2)
自然流産	0 (0)	2 (1)	2 (1)
子癰前症	0 (0)	2 (1)	2 (1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0 (0)	1 (1)	1 (1)
誤嚥	0 (0)	1 (1)	1 (1)
皮膚及び皮下組織障害	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)
外科及び内科処置	0 (0)	1 (1)	1 (1)
人工流産	0 (0)	1 (1)	1 (1)
合計	14 (6)	33 (11)	47 (17)

治験薬概要書第 4 版 日本語版表 30

[社内資料：妊娠および QT 延長に関する有害事象（市販後非自発報告）]

ii. 自発報告²⁸⁾

海外での発売～2015年2月8日現在、自発報告による有害事象が1390例（重篤な有害事象1295件、重篤でない有害事象1930件）から報告された。

発現頻度が5%を超える器官別大分類による有害事象は、「皮膚及び皮下組織障害（24.2%）」、「傷害、中毒及び処置合併症（15.9%）」、「胃腸障害（14.4%）」、「神経系障害（9.1%）」並びに「一般・全身障害及び投与部位の状態（7.8%）」であった。

主な有害事象は、皮膚及び皮下組織障害782件（蕁麻疹158件、発疹108件、そう痒症96件等）、傷害、中毒及び処置合併症512件（妊娠時曝露346件、時期不明な胎児の曝露85件等）、胃腸障害466件（嘔吐98件、悪心69件、下痢68件等）、神経系障害292件（錯感覚100件、味覚異常37件、頭痛31件等）、一般・全身障害及び投与部位の状態253件（発熱29件、顔面浮腫25件、薬効欠如及び薬物相互作用各20件等）であった。

また、QT 延長に関連する事象について、本薬との関連が否定できない心室性頻脈等の重篤例が複数報告されている。

これらのうち、妊娠に関連する自発報告による有害事象が、464例から982件報告された（表 V-5）。そのうち、重篤な有害事象は83例（224件）、重篤でない有害事象は403例（758件）であった。発現頻度が5%を超える器官別大分類の有害事象は、「胃腸障害」（12.9%）、「神経系障害」（7.1%）並びに「皮膚及び皮下組織障害」（5.1%）であった。

V. 治療に関する項目

表V-5. 自発報告による妊娠に関連する有害事象（海外での発売～2015年2月8日までの期間）

プライマリー器官別大分類 基本語	重篤でない有害事象 件数（例数）	重篤な有害事象 件数（例数）	合計
血液及びリンパ系障害	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)
先天性、家族性及び遺伝性障害	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)
耳及び迷路障害	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)
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)

V. 治療に関する項目

表 V-5. 自発報告による妊娠に関連する有害事象（海外での発売～2015年2月8日までの期間）
（続き）

プライマリー器官別大分類 基本語	重篤でない有害事象 件数（例数）	重篤な有害事象 件数（例数）	合計
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)
一般・全身障害及び投与部位の状態	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)
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)
感染症及び寄生虫症	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)
傷害、中毒及び処置合併症	428(389)	57 (54)	485 (443)
偶発的過量投与	2 (2)	0 (0)	2 (2)

V. 治療に関する項目

表V-5. 自発報告による妊娠に関連する有害事象（海外での発売～2015年2月8日までの期間）
（続き）

プライマリー器官別大分類 基本語	重篤でない有害事象 件数（例数）	重篤な有害事象 件数（例数）	合計
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)
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)
代謝及び栄養障害	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)
筋骨格系及び結合組織障害	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)
頸部痛	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)

V. 治療に関する項目

表V-5. 自発報告による妊娠に関連する有害事象（海外での発売～2015年2月8日までの期間）
（続き）

プライマリー器官別大分類 基本語	重篤でない有害事象 件数（例数）	重篤な有害事象 件数（例数）	合計
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)
妊娠、産褥及び周産期の状態	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)
子宮頸部性難産	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)
子癰前症	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)
臍帯頸部巻絡	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)
腎及び尿路障害	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)
生殖系及び乳房障害	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)

V. 治療に関する項目

表 V-5. 自発報告による妊娠に関連する有害事象（海外での発売～2015年2月8日までの期間）
（続き）

プライマリー器官別大分類 基本語	重篤でない有害事象 件数（例数）	重篤な有害事象 件数（例数）	合計
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	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)
皮膚及び皮下組織障害	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)
外科及び内科処置	0 (0)	1 (1)	1 (1)
帝王切開	0 (0)	1 (1)	1 (1)
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)

治験薬概要書第4版 日本語版表31

[社内資料：妊娠およびQT延長に関する有害事象（市販後自発報告）]

V. 治療に関する項目

また、海外の市販後の安全性データベース（2016年12月時点）から、妊婦の安全性を検討する目的で、トキソプラズマ症に対してスピラマイシンを投与された12歳以上の女性で報告された主な有害事象は、下痢、悪心、嘔吐、腹痛、知覚異常、味覚異常、頭痛、無力症、倦怠感、発熱等であり、その安全性プロファイルは、全体集団の安全性プロファイルと同様であった。

トキソプラズマ症に対してスピラマイシンを投与された母親からの出生児で報告された主な有害事象は、先天性欠損、トキソプラズマ症、胎児発育不全及び低出生体重児等であり、重篤例も報告されているが、その多くが先天性トキソプラズマ症に関連するものと考えられた。

② スピラマイシンのQT延長に及ぼす影響

i. 日本人及び白人健康女性を対象とした検討（TDU14412試験）²⁵⁾

本試験では、日本人被験者3/10例及び白人被験者1/10例に、徐脈（心拍数50拍/分未満）がみられたが、QT延長に関する所見はみられなかった。

[渋谷弓枝 他：Ther. Res. 38(3):301-310, 2017]

ii. 臨床試験及び医師から報告された有害事象²⁷⁾

海外での発売～2015年2月8日までの期間に、臨床試験及び医師から73例から219件の有害事象が報告された。これらのうち、心臓に関連する有害事象を下記に示した（表V－6）。QT延長に関する有害事象は報告されなかった。

表V－6. 臨床試験及び医師から報告された心臓に関連する有害事象

プライマリー器官別大分類 基本語	重篤でない有害事象 件数（例数）	重篤な有害事象 件数（例数）	合計
心臓障害	2 (1)	6 (3)	8 (4)
心拡大	0 (0)	2 (1)	2 (1)
心筋症	0 (0)	2 (1)	2 (1)
心筋梗塞	0 (0)	2 (1)	2 (1)
頻脈	2 (1)	0 (0)	2 (1)
臨床検査 ^{*)}	2 (1)	6 (4)	8 (5)
心拍数増加	0 (0)	1 (1)	1 (1)

治験薬概要書第4版 日本語版表22から「心臓に関連する有害事象」を抜粋

*)：心臓に関する有害事象のみを記載

[社内資料：妊娠およびQT延長に関する有害事象（市販後非自発報告）]

iii. 自発報告²⁸⁾

海外での発売～2015年2月8日までに自発報告による有害事象が、1390例（重篤な有害事象が1295件、重篤でない有害事象が1930件）で報告された（表V－7）。これらのうち、心臓に関する有害事象を下記の表に示した。QT延長は12件報告された。

V. 治療に関する項目

表 V-7. 自発報告による心臓に関する有害事象

プライマリー器官別大分類 基本語	重篤でない有害事象 件数 (例数)	重篤な有害事象 件数 (例数)	合計
心臓障害			
不整脈		1	1
心房細動		1	1
徐脈	2		2
胎児徐脈		3	3
心停止		4	4
心障害	1		1
心肺停止		2	2
チアノーゼ		4	4
期外収縮	2	1	3
心筋梗塞		1	1
心筋炎		1	1
動悸	5	1	6
洞性徐脈		2	2
上室性頻脈		1	1
頻脈	1	4	5
Torsades de pointes		3	3
心室性期外収縮	1	1	2
心室細動		2	2
心室性頻脈		3	3
計	12 (8)	35 (22)	47 (30)
臨床検査*)			
心電図 QT 延長		12	12
心拍数増加	1		1
計	25 (21)	79 (46)	104 (67)

治験薬概要書第 4 版 日本語版表 23 から心臓に関する有害事象を抜粋

*)：心臓に関する有害事象のみを記載

[社内資料：妊娠および QT 延長に関する有害事象（市販後自発報告）]

③ 臨床試験論文からの安全性（参考資料）

臨床試験論文（表 V-2）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。

i. Hotop らの報告¹¹⁾

妊娠中に感染したトキソプラズマ症の治療は、多くの国で異なる。ドイツでの治療法の有効性評価のために、妊娠中の初感染と一貫した血清学的結果を示した女性患者685例及びその出生児を対象として、後ろ向きに検討された。スピラマイシンが妊娠16週まで投与され、その後、胎児感染の段階に関係なく、PSF（ピリメタミン、スルファジアジン及び folinic acid）が4週間以上投与された。

スピラマイシン及び PSF の忍容性が女性患者685例のうち140例（20%）で検討され、64例（45.7%）はスピラマイシン投与後に PSF が投与され、他の54.3%の症例には PSF のみが投与された。副作用は、スピラマイシンではみられなかったが、PSF が投与された女性患者の25/119例（21%）では、主に悪心がみられた。女性患者1 例がスルファジアジンに対する過敏症を示したため、スピラマイシンに変更された。

[Hotop A., et al.: Clin Infect Dis. 54(11):1545-1552, 2012]

V. 治療に関する項目

ii. Valentini らの報告¹⁵⁾

トキソプラズマ原虫感染の母子感染におけるスピラマイシン／cotrimoxazole の有効性及び安全性を評価した。妊娠中にトキソプラズマ症がみられた母体76例にスピラマイシン、cotrimoxazole 及び folinic acid が投与された。

副作用による投与の中止はなかった。母体のトキソプラズマ治療の忍容性は良好であった。女性患者3例のみに紅斑性及び斑状丘疹状皮疹がみられた。皮疹の2例はスピラマイシンと1例は cotrimoxazole と関連性があった。これらの女性患者は、妊娠中、皮疹に耐性を示し、妊娠終了時まで副作用なく治療を継続し、健康な新生児3例を分娩した。

[Valentini P., et al.: Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 28(3):297-300, 2009]

iii. Gras らの報告²⁰⁾

母体のセロコンバージョン時の妊娠期間を考慮して、先天性トキソプラズマ症の女性患者255例を対象として、出生児の頭蓋内又は眼病変のリスクに及ぼす出生前治療の影響を検討した。

女性患者255例のうち78例は未投与例であった。女性患者138例には、スピラマイシンが最初に投与され、そのうち58例は、その後、ピリメタミン-スルホンアミドに変更され、また、女性患者39例には、ピリメタミン-スルホンアミドが最初から投与された（女性患者2例には、ピリメタミン-スルファドキシシン、残りの患者にはピリメタミン-スルファジアジンが投与された）。

薬剤が投与された女性患者177例のうち6例（3%）は、有害事象のために投与中止された（スピラマイシン投与が1例、ピリメタミン-スルホンアミド投与が5例であった）。

[Gras L., et al.: Acta Paediatr. 94(12):1721-1731, 2005]

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

<参考>

スピラマイシン酢酸エステル（承認適応菌種：スピラマイシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、梅毒トレポネーマ）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用機序

作用機序については十分な解明がなされていないが、トキソプラズマのタンパク合成阻害、特に、細胞小器官であるアピコプラストでのタンパク合成阻害によるものと推察されている^{29)~31)}。

2) 耐性 (*in vitro*)

突然変異誘発性のエチルニトロソ尿素で4時間処理し、生存したトキソプラズマをアジスロマイシン又はスピラマイシンの100 ng/mL 存在下で3日間培養した結果、アジスロマイシン耐性株 (Azi^R-1) 又はスピラマイシン耐性株 (Spr^R-1) が出現した。Spr^R-1に対するスピラマイシンの阻害作用 (IC₅₀) は野生株の約60倍であった。Azi^R-1に対するアジスロマイシンの IC₅₀ は、野生株の40倍で (表VI-1)、Spr^R-1はアジスロマイシンに対して交差耐性を示し、クリンダマイシンに対しては野生株と同様の感受性を示した³²⁾。

表VI-1. マクロライド耐性トキソプラズマの他のマクロライドに対する交差耐性

トキソプラズマ	IC ₅₀ (ng/mL, n=2~3の平均値) ^a		
	スピラマイシン	アジスロマイシン	クリンダマイシン
野生株	12	10	0.9
Spr ^R -1	700	500	1.6
Azi ^R -1	700	400	1.3
Clin ^R -2	110	1200	120

a : 感染及びマクロライド処理3日後に測定した。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

ヒト、サル及びマウスの細胞にトキソプラズマを感染させ、スピラマイシンの *in vitro* の作用を検討した。また、マウス及びサルのトキソプラズマ感染モデルを用いて *in vivo* の作用を検討した。

1) トキソプラズマ感染ヒト HeLa 細胞における増殖抑制効果³³⁾ (*in vitro*)

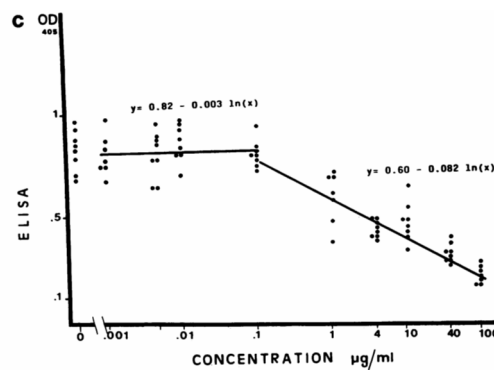
0.2×10⁶ 個の HeLa 細胞を5% CO₂ 存在下37℃で培養し、4日目 (HeLa 細胞数は平均で0.5~1×10⁶ 個) にトキソプラズマを加えて2時間培養した。培養液をスピラマイシン非含有若しくは、5~200 µg/mL を含んだ仔ウシ血清10%加 MEM 培地で培養を続け、2、3、4、7及び9日目に細胞外 (遊離) トキソプラズマ数、及び HeLa 細胞のトキソプラズマ感染率を測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

スピラマイシンは、5～200 $\mu\text{g/mL}$ の濃度で細胞外トキソプラズマの累積数及び HeLa 細胞のトキソプラズマ感染率を抑制し、この作用は4日目から認められた。実施した3試験中2試験において、7及び9日目に、検討した全てのスピラマイシン濃度で顕著なトキソプラズマ増殖抑制作用が認められた。

2) トキソプラズマ感染ヒト線維芽細胞株における効果³⁴⁾ (*in vitro*)

ヒト線維芽細胞株 MRC5 (2×10^4 細胞) を単層培養し、トキソプラズマ RH 株の栄養型 (トロフォゾイト; 10^3 個) を加えて4時間感染させた後、スピラマイシンを加えて72時間インキュベートした。培養後に過免疫ウサギ抗トキソプラズマ抗体を用いた ELISA 法でトキソプラズマを定量した結果、スピラマイシンは1～100 $\mu\text{g/mL}$ の範囲で、感染 MRC5細胞中のトキソプラズマ量を濃度依存的に有意に抑制した (図VI-1)。



縦軸：OD405；波長405 nm での吸光度、横軸：スピラマイシン濃度

図VI-1. スピラマイシンによるトキソプラズマ増殖抑制作用

3) ヒト胎盤栄養芽細胞由来細胞株を用いたトキソプラズマ感染モデルにおける効果³⁵⁾ (*in vitro*)

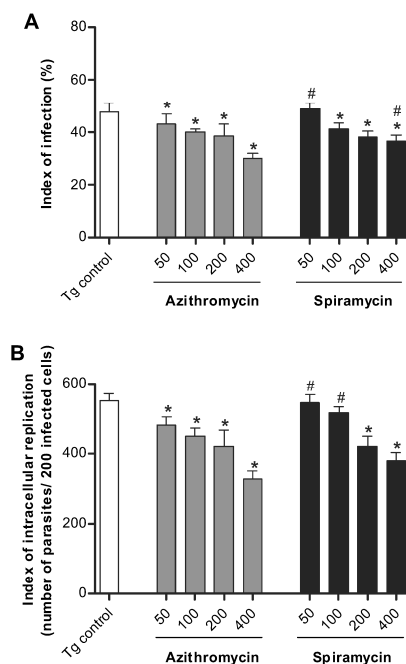
先天性トキソプラズマ感染症の発症に直接関与していることが知られている胎盤細胞由来で、培養細胞株として十分確立している BeWo 絨毛がん細胞株を用いてトキソプラズマ感染におけるスピラマイシンの抗トキソプラズマ活性について検討した。

BeWo 絨毛がん細胞株 (5×10^4 細胞/ウェル) を37℃で24時間培養した後、細胞数の3倍のトキソプラズマ RH 株を加え24時間培養して感染させた。スピラマイシン又はアジスロマイシン (いずれも50、100、200及び400 $\mu\text{g/mL}$) を加えてさらに24時間インキュベートし、培養後に細胞をホルマリン固定、トルイジンブルー染色し、顕微鏡下で200細胞当たりの感染細胞の割合 (感染の指標) 及び感染細胞当たりの原虫数 (細胞内原虫増殖の指標) をカウントした。また、培養上清中のサイトカイン (MIF^{注)}、IL-2、IL-4、IL-5、IL-10、IFN- γ 及び TNF- α) を ELISA [MIF]又はサイトメトリックビーズアレイ (CBA) [MIF 以外]で測定した。

スピラマイシンは、100～400 $\mu\text{g/mL}$ (細胞に毒性を示さない濃度) で濃度依存的に感染細胞の割合及び感染細胞当たりの原虫数を有意に低下させた (図VI-2)。

注) Macrophage migration inhibitory factor (マクロファージ遊走阻止因子)

VI. 薬効薬理に関する項目



A：感染細胞の割合（%）、B：感染細胞当たりの原虫数（いずれも mean±SD、n=3）

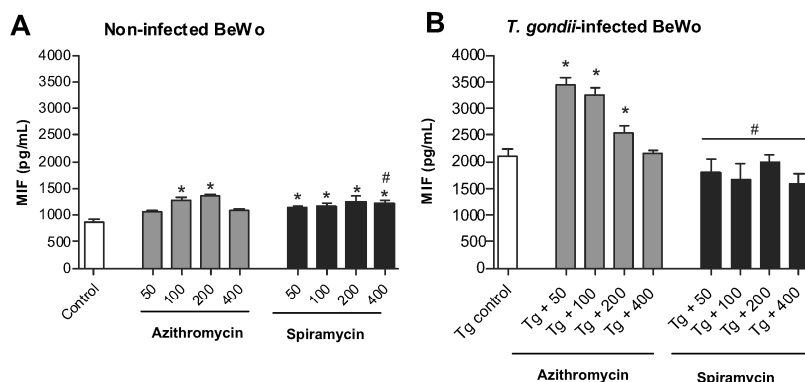
Azithromycin：アジスロマイシン、Spiramycin：スピラマイシン

*：トキソプラズマ感染対照(Tg control)と比べて p<0.05

#：同濃度のアジスロマイシンと比べて p<0.05

図VI-2. トキソプラズマ感染ヒト胎盤栄養芽細胞由来細胞株における効果

非感染細胞ではスピラマイシン（50～400 µg/mL）及びアジスロマイシン（100及び200 µg/mL）は対照に比べて MIF 産生を有意に増加させた。一方、トキソプラズマ感染細胞では、アジスロマイシン（50～200 µg/mL）は MIF 産生をより大きく増加させたのに対して、スピラマイシンは有意な増加を示さなかった（図VI-3）。



A：非感染細胞、B：感染細胞（いずれも mean±SD、n=3）

Azithromycin：アジスロマイシン、Spiramycin：スピラマイシン

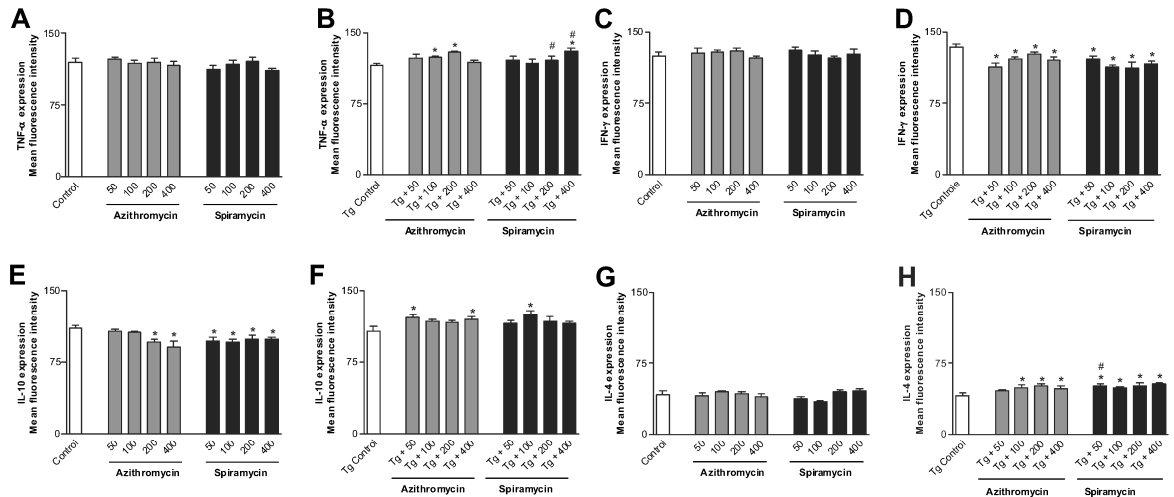
*：非感染又はトキソプラズマ感染対照と比べて p<0.05（ANOVA 及び Dunnett ポストホック多重比較検定）

#：同濃度のアジスロマイシンと比べて p<0.05（Student's t検定）

図VI-3. 非感染及びトキソプラズマ感染ヒト胎盤栄養芽細胞由来細胞株の MIF 発現に対する作用

VI. 薬効薬理に関する項目

その他のサイトカイン産生に関しては、全体的にみて、スピラマイシン及びアジスロマイシンは非感染細胞では IL-10産生を有意に低下させ、TNF- α 、IFN- γ 及び IL-4には有意な作用を示さなかったのに対して、感染細胞では TNF- α 、IL-10及び IL-4発現を有意に上昇させ、IFN- γ 発現を有意に低下させた（図VI-4）。



A、C、E 及び G：非感染細胞、B、D、F 及び H：感染細胞

A 及び B：TNF- α 、C 及び D：IFN- γ 、E 及び F：IL-10、G 及び H：IL-4

*：非感染又はトキソプラズマ感染対照と比べて $p < 0.05$ （ANOVA 及び Dunnett ポストホック多重比較検定）

#：同濃度のアジスロマイシンと比べて $p < 0.05$ （Student's t 検定）

図VI-4. 非感染及びトキソプラズマ感染ヒト胎盤栄養芽細胞由来細胞株のサイトカイン発現に対する作用

4) トキソプラズマ感染サル VERO 細胞における効果³⁶⁾ (*in vitro*)

スピラマイシンはサル由来細胞を用いた試験においても、時間依存性のトキソプラズマ増殖抑制作用を示した。

0.05×10^6 個の VERO 細胞を5% CO₂存在下37℃で培養し、4日目（VERO 細胞数 N は平均で $0.1 \sim 0.7 \times 10^6$ 個）に、トキソプラズマを加えて2時間培養した。培養液をスピラマイシン非含有若しくは、1~100 μ g/mL を含んだ仔ウシ血清10%加 MEM 培地で培養を続け、2、3、4、7及び9日目に、VERO 細胞のトキソプラズマ感染率を測定し、トキソプラズマ感染 VERO 細胞数減少係数（対照群の感染細胞率/スピラマイシン群の感染細胞率）を算出した。4~9日目までの間に細胞内トキソプラズマが除去された。5試験中3試験における最小発育阻止濃度（MIC 100%）は、5 μ g/mL であった。1試験においては、1 μ g/mL の濃度でも9日目に強い抑制作用が認められた。

5) トキソプラズマ感染マウスマクロファージにおける効果³⁷⁾ (*in vitro*)

マウスから単離した不活化腹腔内マクロファージ（ 2×10^6 細胞）を37℃で1~4時間培養後、病原性のトキソプラズマ RH 株のタキゾイト（ 2×10^6 個）を加えて37℃で1時間インキュベートして感染させた。感染細胞を種々のマクロライド存在下で20時間、[5,6-³H]uracil（注）を加えてさらに20時間インキュベートした。細胞溶液処理後、トキソプラズマ増殖の指標として沈渣の[³H]放射線量を測定した。また、非感染マクロファージを被験物質存在下、37℃で40時間インキュベートした後トリパンブルー染色によりマクロライドの細胞毒性を測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

スピラマイシンは $[^3\text{H}]$ uracil 取り込みを指標としたトキソプラズマの増殖を抑制し、増殖抑制作用の IC_{50} は平均で246.32 $\mu\text{mol/L}$ (207.66 $\mu\text{g/mL}$: $\text{MW}=843.05$ で算出)、 IC_{90} は338.98 $\mu\text{mol/L}$ (285.78 $\mu\text{g/mL}$) であり、その効力は比較対照としたアジスロマイシン及び A-56268と同程度であり、ロキシスロマイシンよりも弱かった (表VI-2)。また、スピラマイシンはマクロファージに対して、 IC_{90} の2倍濃度まで明らかな細胞毒性を示さず、 IC_{90} の2倍濃度での細胞毒性はロキシスロマイシンと同程度、アジスロマイシン及び A-56268より低かった。

注) $[^3\text{H}]$ uracil はトキソプラズマに存在するウラシルフォスホリボシルトランスフェラーゼにより代謝され DNA に取り込まれるが、宿主細胞では代謝されないため取り込まれず、トキソプラズマの増殖を選択的に測定できる。

表VI-2. スピラマイシンのトキソプラズマ増殖抑制作用

マクロライド	$[^3\text{H}]$ uracil 取り込み抑制	
	IC_{50} ^a (95%信頼区間)	IC_{90} ^b
スピラマイシン	246.32 (186.61-325.15)	338.98
ロキシスロマイシン	53.76 (38.48-72.84)	69.29
アジスロマイシン	140.18 (97.61-201.30)	333.77
A-56268	147.25 (101.40-213.81)	368.13

a : $\mu\text{mol/L}$, 平均値, $n \geq 3$, b : $\mu\text{mol/L}$

6) トキソプラズマ感染マウスにおける効果³⁸⁾ (*in vivo*)

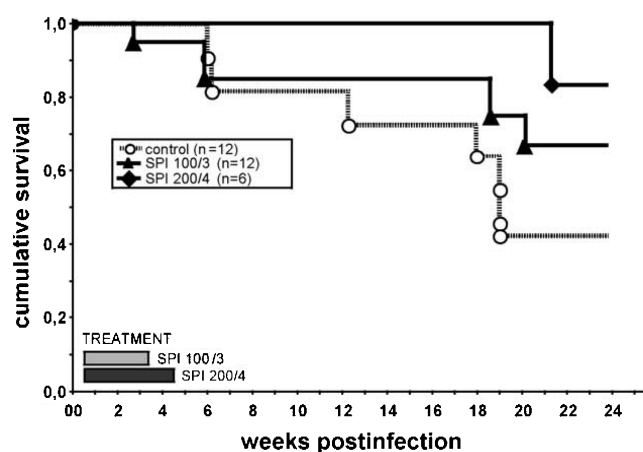
マウスの急性及び慢性トキソプラズマ感染モデルにおいて、スピラマイシンはマウスの生存率を高め、脳内シスト数を顕著に低下させた。

① 急性トキソプラズマ感染モデル

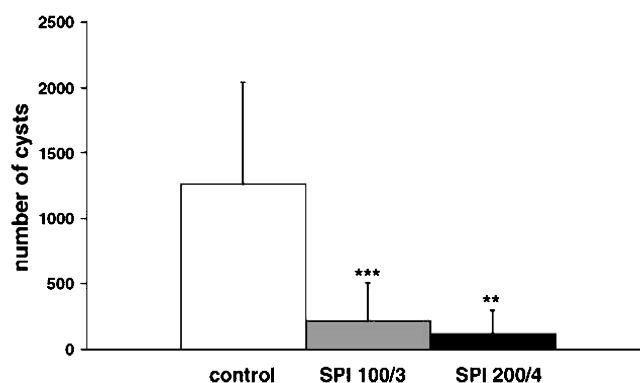
6週齢の雌マウスにトキソプラズマ Me49株 (type 2) のシストを食道内に接種し、感染4日からスピラマイシンの100 mg/kg/日を21日間又は200 mg/kg/日を28日間経餌投与して感染後24週間の生死を観察した。さらに6ヵ月後にマウス脳内のシスト数をカウントした。

24週間後の生存率は感染対照群 (control) の42%に対し、スピラマイシンの100 mg/kg/日を3週間投与したマウス (SPI 100/3) では67%、200 mg/kg/日を4週間投与したマウス (SPI 200/4) では83%といずれもスピラマイシン投与により生存率が有意に上昇した (それぞれ $P=0.025$ 及び 0.007 , Student's t 検定)。一方、推定生存確率は200 mg/kg/日の4週間投与で感染対照に比べて有意に高く、100 mg/kg/日の3週間投与では有意な差はみられなかった (それぞれ $P=0.011$ 及び 0.424 , Peto-Peto 検定) (図VI-5)。両投与条件とも、感染6ヵ月後において、マウスの脳内シスト数は有意に低下した (図VI-6)。

VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-5. トキソプラズマ株急性感染モデルにおけるマウスの推定生存確率



及び* : control と比べてそれぞれ $p < 0.01$ 及び $p < 0.001$ 、mean ± SD (Student's t-検定)

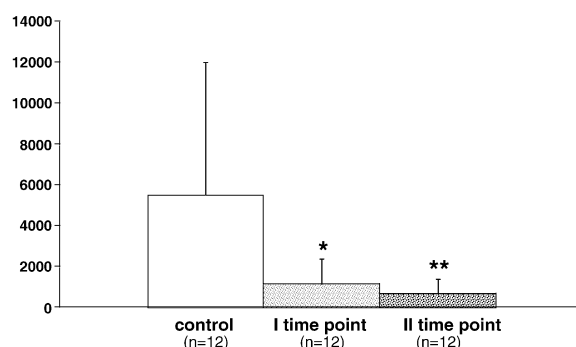
図VI-6. トキソプラズマ急性感染モデルにおける感染6ヵ月後のマウス脳内シスト数

別の急性感染モデルとして、マウスで感染力の高いトキソプラズマ RH 株 (type 1) のタキゾイト (10^2 個) をマウスに接種し24時間後からスピラマイシンの100又は200 mg/kg/日を1週間投与したときには、感染対照群及びスピラマイシン投与群ともに全ての感染7及び8日目に死亡し、推定生存確率に有意な差は認められなかった。

② 慢性トキソプラズマ感染モデル

急性感染モデルと同様にマウスにトキソプラズマ Me49株 (type 2) のシストを接種し、12週間後からスピラマイシンの200 mg/kg/日を3週間投与した。その後9週間マウスを観察して脳内シストをカウントした結果、スピラマイシンは接種17週間 (投与終了2週間 : I time point) 後及び6ヵ月後 (II time point) の脳内シスト数をいずれも有意に低下させた (図VI-7)。

VI. 薬効薬理に関する項目



* 及び ** : control と比べてそれぞれ $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$, mean $\pm$ SD

図VI－7. トキソプラズマ慢性感染モデルのマウス脳内シスト数

7) トキソプラズマ感染妊娠マウス及び新生児における効果³⁹⁾ (*in vivo*)

交配5～8日後の雌マウスにトキソプラズマ Beverley 株のシストを皮下に接種し、5日後から出産までスピラマイシン（10 mg/mL）又はコトリモキサゾール（CTX）（9.6 mg/mL、陽性対照薬）を飲水投与した。出産5ヵ月後まで、母マウスの生存数、産児数、新生児の生存数、体重等を観察した。

感染対照群では、出産した雌マウス数、産児数、出生後5ヵ月間生存した子マウス数及び体重、並びに出産時まで生存した雌マウス数がいずれも非感染対照群より有意に低下した。

一方、スピラマイシン投与感染群では、いずれのパラメータも感染対照群より高値であり、特に、産児数、出生後5ヵ月間生存した子マウスの体重、及び出産時まで生存した雌マウス数は非感染対照群と同程度であった（有意差なし）。CTX と比べて産児数及び出生5ヵ月後に生存した子マウス数は少なかったが、他のパラメータでは同程度の作用を示した（表VI－3）。

スピラマイシン投与群において出生後5ヵ月間生存した子マウス中の抗トキソプラズマ抗体陽性マウス数は、CTX 投与群と同様に、対照感染群より有意に少なかった（表VI－4）。

表VI－3. トキソプラズマ感染妊娠マウスモデルの母体及び出生児における効果

トキソプラズマ接種	被験物質	接種後投与開始時期	出産母体数/交配数 ^b	産児数 ^a (平均 $\pm$ SE)	生後5ヵ月後生存数/出生数 ^b	生後5ヵ月の体重 ^a (平均 $\pm$ SE)	母体生存率
非接種	なし	—	25/28	10.68 $\pm$ 0.31	267/267	28.81 $\pm$ 0.26	28/28
	スピラマイシン	—	25/28	10.04 $\pm$ 0.31	251/251	29.23 $\pm$ 0.22	28/28
	CTX	—	26/28	11.04 $\pm$ 0.26	287/287	28.20 $\pm$ 0.34	28/28
交配5～8日	なし	—	8/28*	6.25 $\pm$ 1.25 ⁺	20/50*	21.43 $\pm$ 1.37 ⁺	20/28 ⁺
	スピラマイシン	5	15/28 ⁺	8.73 $\pm$ 0.77	120/131*	28.62 $\pm$ 0.43	26/28
	CTX	5	24/28	11.13 $\pm$ 0.41	261/267 ^s	29.35 $\pm$ 0.20	28/28

\$、+ 及び * : 非感染対照群と比べてそれぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$ 及び $p < 0.001$

a Student's *t* 検定 (two-tailed)

b 連続性の Yates 補正を伴うカイ二乗検定 (two-tailed)

VI. 薬効薬理に関する項目

表VI－4. トキソプラズマ感染妊娠マウスモデルの出生児（5ヵ月齢）の抗トキソプラズマ抗体応答

母体群	新生児の相互抗トキソプラズマ抗体力価（例数/検討数） （%）					陽性数/検討数 （%）
	陰性	64-128	256-512	1024-2048	>4096	
非投与	5/20 (25)	0/20 (0)	1/20 (5)	3/20 (15)	11/20 (55)	15/20 (75)
スピラマイシン	76/120 (63.3)	1/120 (0.8)	1/120 (0.8)	15/120 (12.5)	27/120 (22.5)	44/120 ⁺ (36.7)
CTX	197/261 (75.5)	27/261 (10.3)	5/261 (1.9)	4/261 (1.5)	28/261 (10.7)	64/261 [*] (24.5)

+及び*：非感染対照群と比べてそれぞれ $p<0.01$ 及び $p<0.001$ （連続性の Yates 補正を伴うカイ二乗検定、two-tailed）

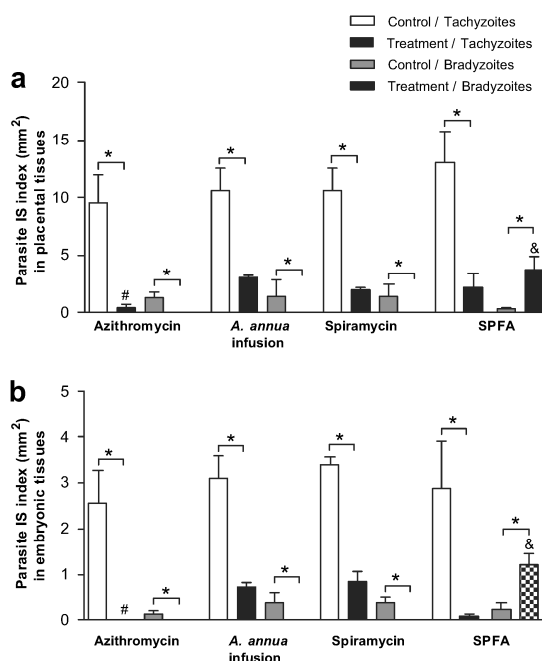
8) トキソプラズマ感染妊娠ブラジルヨルマウスにおける効果⁴⁰⁾ (*in vivo*)

妊娠ブラジルヨルマウスにおいては、スピラマイシンは胎盤及び胚組織中のトキソプラズマのタキゾイト及びブラディゾイトをアジスロマイシンと同様に顕著に低下させた。

3ヵ月齢の雌ブラジルヨルマウス（*Calomys callosus*）を交配後、膣栓が確認された日を妊娠1日として、その日にトキソプラズマ ME49株のシストを経口的に接種した。妊娠4日に、スピラマイシン0.15 mg を8時間ごとに妊娠15～20日まで経口投与し、比較対照薬として、スルファジアジン／ピリメタミン／フォリン酸配合薬（SPFA）、クソニンジン（*Artemisia annua* L、抗マラリア薬のアルテミシニン含有）熱水抽出液又はアジスロマイシンを経口投与した。

妊娠1日にトキソプラズマ ME49株を感染させたマウスにおいて、スピラマイシンは、妊娠4日から妊娠15～20日まで0.15 mg を1日3回投与したときに、投与最終日に摘出した胎盤及び胚組織中のトキソプラズマのタキゾイト及びブラディゾイトをアジスロマイシンと同様に顕著に低下させた（図VI－8）。一方で、アジスロマイシンは最終投与日（妊娠15～20日）に摘出した胎盤及び胚組織において、いずれの評価方法（免疫組織学的検出、バイオアッセイ及びPCR法）でもトキソプラズマが検出されなかったのに対して、スピラマイシンではいずれの方法でもトキソプラズマが検出された。

VI. 薬効薬理に関する項目



a : 胎盤、b : 胚 (いずれも mean±SD、n=6)

* : それぞれの対照群のタキゾイト又はブラディゾイト免疫染色指数と比べて $p < 0.05$ (ANOVA 及び Bonferroni 多重比較検定又は Student's t 検定)

: 他の薬物投与群のタキゾイト免疫染色指数と比べて $p < 0.05$

& : 他の薬物投与群のブラディゾイト免疫染色指数と比べて $p < 0.05$

図VI-8. トキソプラズマ感染妊娠ブラジルヨルマウスの胎盤及び胚における効果

9) トキソプラズマ感染妊娠アカゲザル及び新生児における効果⁴¹⁾ (*in vivo*)

感染妊娠サルにおいて、胎児への感染の確認時点から出産までの母サルへのスピラマイシンの投与により、出産時に感染が確認された新生児はみられなかった。

妊娠90日のアカゲザルにトキソプラズマ RH 株を静脈内接種し、接種10、25及び40日に羊水を採取して羊水中のトキソプラズマの有無を、羊水をマウスに接種して感染性をみるバイオアッセイ及びネステッド PCR 法に基づいてトキソプラズマリボソーム DNA 遺伝子が検出されるか否かにより確認した。トキソプラズマが羊水中に検出され胎児感染が確認された時点から、スピラマイシンの20 mg/kg/日を出産（妊娠160日で帝王切開それ以前は自然分娩）まで母サルに1日2回静脈内投与し、出産時点での新生児のトキソプラズマ感染の有無を確認した。

対照感染群9例及びスピラマイシン投与群8例のうち、胎児への感染が確認されたのはそれぞれ4例及び5例であった。そのうち出産時点で感染が確認された新生児は、感染対照群4例中3例であったのに対して、スピラマイシン投与群5例では0で、出生時まで感染が持続する確率は有意 ($P=0.048$, Fisher's 直接確率検定) に低かった (表VI-5)。

表VI-5. スピラマイシン投与群と感染対照群間での出生時まで感染が持続する確率の比較

新生児のトキソプラズマ感染	動物数 (%)	
	スピラマイシン投与群	感染対照群
あり	0 (0%)	3 (75%)*
なし	5	1 *
総数	5	4

* : スピラマイシン投与群と比べて $P=0.048$, Fisher's 直接確率検定

VI. 薬効薬理に関する項目

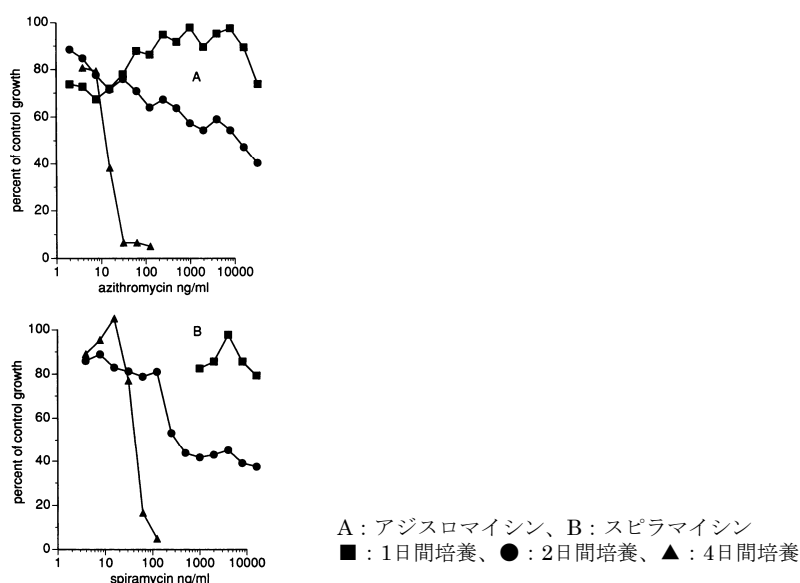
(3) 作用発現時間・持続時間

1) トキソプラズマ感染ヒト線維芽細胞株における効果の時間依存性³²⁾ (*in vitro*)

スピラマイシンはトキソプラズマの増殖に対して、処理時間が長くなるに従い増殖抑制作用の効力が強くなる時間依存的な抗トキソプラズマ活性を示した。

ヒト線維芽細胞株を単層培養し、トキソプラズマ RH 株を加えて、種々の濃度のアジスロマイシン又はスピラマイシン存在下で1、2及び4日間培養した。各々の培養終了の4時間前に培養液に加えた³H]uracil の取り込みを指標としてトキソプラズマの増殖を測定した。

スピラマイシンは1日間処理では10000 ng/mL 以上の高濃度でもほとんど増殖を抑制しなかったが、2日間処理では1000 ng/mL 付近で部分的な増殖抑制作用を示し、4日間処理では10～100 ng/mL の低濃度で濃度依存的な増殖抑制作用 (IC₅₀=40 ng/mL) を示した (図VI-9)。アジスロマイシンも同様の結果 (4日間処理の IC₅₀=12 ng/mL) であった。



図VI-9. スピラマイシンによるトキソプラズマ増殖抑制作用の時間依存性

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人及び白人健康成人を対象とした単回経口投与後の薬物動態の検討 (TDU14412試験)²⁵⁾

日本人及び白人健康女性被験者各10例を対象にスピラマイシン3 MIU（百万国際単位）を単回経口投与したときのスピラマイシン I の血漿中薬物動態（PK）パラメータ（表VII-1）及び平均血漿中濃度推移（図VII-1）を以下に示す。

なお、代謝物であるネオスピラマイシン I の血漿中 PK パラメータは、「VII-5-(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ」の項に示した。

表VII-1. 単回投与時の血漿中スピラマイシン I の PK パラメータ

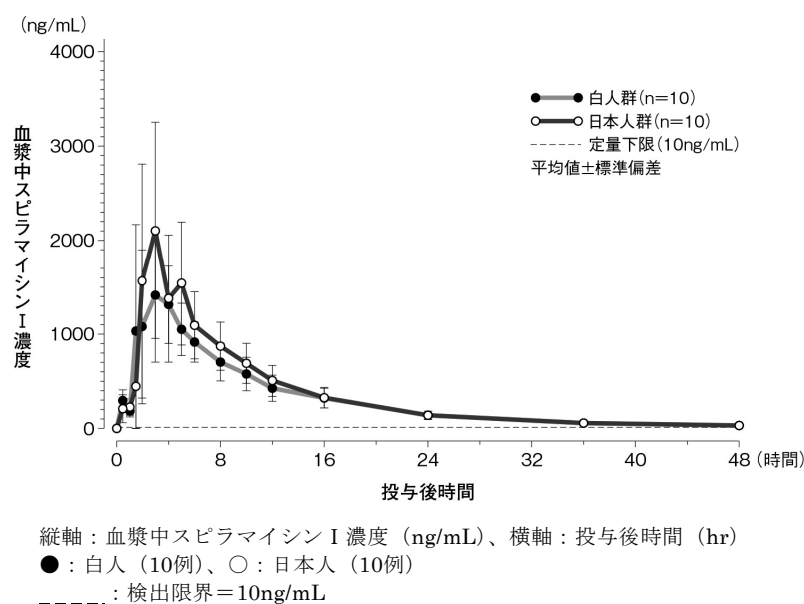
パラメータ	日本人（10例）	白人（10例）
$C_{\max}$ (ng/mL)	2640±946 (2420) [35.8]	2100±570 (2010) [27.1]
$t_{\max}^a$ (hr)	3.00 (2.00 - 5.00)	2.00 (1.50 - 4.00)
AUC_{last} (ng・hr/mL)	17000±5170 (16000) [30.4]	14600±3840 (14100) [26.3]
$t_{1/2z}$ (hr)	9.23±1.80 (9.08) [19.5]	9.25±1.11 (9.19) [12.0]
CL/F (L/hr)	43.1±24.4 (39.3) [56.7]	46.1±13.0 (44.5) [28.2]
V_{ss}/F (L)	494±278 (447) [56.2]	547±151 (530) [27.6]

平均値±標準偏差（幾何平均）[CV%]、^a 中央値（最小値 - 最大値）

CL/F：見かけの全身クリアランス、 V_{ss}/F ：見かけの定常状態での分布容積

日本人健康女性被験者のスピラマイシン I 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。日本人と白人の間でスピラマイシン I の PK プロファイルには臨床的に意味のある差がないことが示唆された。

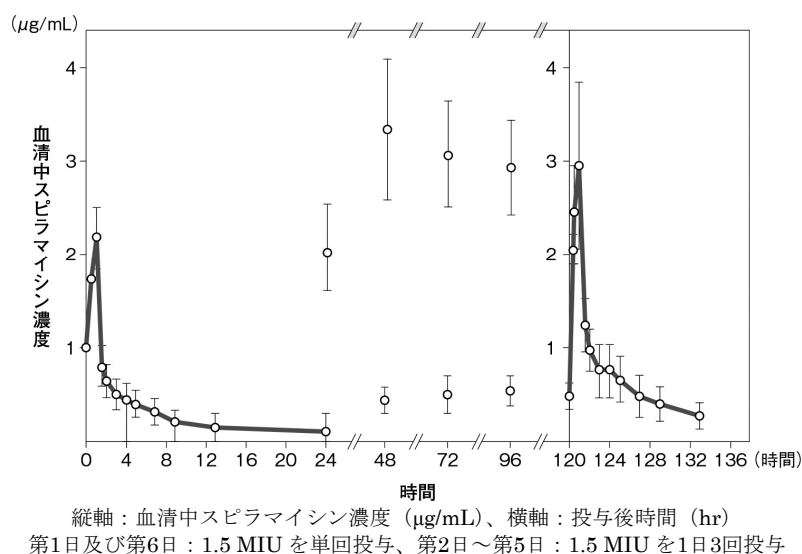
VII. 薬物動態に関する項目



図VII-1. 単回経口投与時の血漿中スピラマイシン I 濃度推移

2) 健康被験者を対象とした反復静脈内投与後の薬物動態の検討 (694試験、外国人データ)⁴²⁾

外国人健康若年男性被験者10例を対象にスピラマイシン1.5 MIU (百万国際単位) を8時間ごとに、1時間かけて6日間静脈内投与 (初日及び6日目は1日1回、2～5日目は1日3回投与) 注) したとき、血清中スピラマイシン濃度は反復投与開始約2日目に定常状態に達し、投与初日及び6日目の C_{max} は、それぞれ 2.14 ± 0.32 及び $3.10 \pm 0.70 \mu\text{g/mL}$ であり、投与初日の AUC_{inf} 及び投与6日目の AUC_{0-8} は、それぞれ 6.19 ± 1.19 及び $7.33 \pm 1.51 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった (図VII-2)。



図VII-2. 反復静脈内投与時の平均血清中スピラマイシン濃度推移 (平均値±SD)

注) 本剤の承認された用法及び用量：通常、妊婦には1回2錠 (スピラマイシンとして300万国際単位) を1日3回経口投与する。
 スピラマイシンの1g は約300万国際単位に相当する (参考値)

VII. 薬物動態に関する項目

3) 妊娠中のトキソプラズマ症患者を対象とした薬物動態の検討（外国人データ）

① 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⁴³⁾

妊娠中のトキソプラズマ症患者12例に1日量としてスピラマイシン2 g^{注)}を14例に1日量として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。

1日3 gを投与したときの胎盤中スピラマイシン濃度は、2 gを投与したときの約2倍であった。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VII-2）。

表VII-2. 妊娠中患者に経口投与したときの母体血清、臍帯血清及び胎盤中スピラマイシン濃度

1日投与量	母体血清中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	臍帯血清中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	胎盤中濃度 ($\mu\text{g/g}$)
2g (12例)	平均値	1.19	0.63
	範囲	0.50 - 2	0.20 - 1.8
	中央値	1.10	0.50
3g (14例)	平均値	1.69	0.78
	範囲	1 - 4	0.75 - 2
	中央値	1.30	0.70

② 妊娠中の母体血清、胎児血清、分娩時の新生児血清及び胎盤中スピラマイシン濃度（外国人データ）⁴⁴⁾

無月経5～18週の間、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^{注)}を1日3回に分けて投与し、投与開始後分娩時まで各時点の母体血清、胎児血清、新生児血清（臍帯血）及び胎盤中のスピラマイシン濃度を測定した（表VII-3）。妊娠初期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。

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（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VII-3. 妊娠中の外国人患者にスピラマイシン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

検体 \ 測定時点	投与開始1ヵ月後	無月経20～24週	投与開始6ヵ月後	分娩時
母体血清 ($\mu\text{g/mL}$)	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 ($\mu\text{g/mL}$)	—	0.290 (0.018, n=17)	—	—
新生児血清 ($\mu\text{g/mL}$)	—	—	—	0.344 (0.066, n=18)
胎盤 ($\mu\text{g/g}$)	—	—	—	2.296 (0.177, n=18)

平均値（標準偏差、例数） —：測定なし

VII. 薬物動態に関する項目

③ 妊娠中の母体血清及び羊水中スピラマイシン濃度⁴⁵⁾ (外国人データ)

トキソプラズマ初感染が確認又は疑われた妊娠中の患者18例にスピラマイシン3g^{注)}を1日3回に分けて経口投与した。投与開始5～109日後に胎児感染の確認のために羊水を採取して、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 (HPLC 法)。

スピラマイシン及びネオスピラマイシンは、いずれも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 までと大きくばらついていた (表VII-4)。

表VII-4. 妊娠中の外国人患者に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

検体 No.	母体年齢 (年)	妊娠期間 (週)	投与期間 (日)	被験物質濃度 (ng/mL)			
				血清中		羊水中	
				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 : スピラマイシン、Neo-SPR : ネオスピラマイシン

n.d. : 測定なし

注) 本剤の承認された用法及び用量 : 通常、妊婦には1回2錠 (スピラマイシンとして300万国際単位) を1日3回経口投与する。

スピラマイシンの1g は約300万国際単位に相当する (参考値)

VII. 薬物動態に関する項目

4) 腎機能障害及び肝機能障害を対象とした薬物動態の検討

該当資料なし

＜参考＞

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。

「VII-6-(1)排泄部位及び経路、(2)排泄率」の項参照

(4) 中毒域

該当資料なし

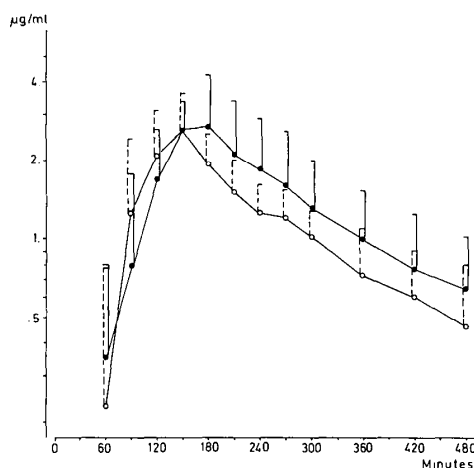
(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）

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⁴⁶⁾。

健康被験者7例（男性6例、女性1例）を対象とし、年齢は32～39歳、体重は56～75 kgであった。絶食下（12時間）又は標準的朝食と共にそれぞれスピラマイシン1.5g^{注)}を単回経口投与し、投与前及び投与後8時間まで血液を採取し、血清中スピラマイシン濃度を測定した（図VII-3）。

絶食下及び標準食摂取時の平均消失半減期（ $t_{1/2}$ ）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。血清中濃度は摂食時よりも絶食下で大きなばらつきがみられたが、最高血清中濃度（ C_{max} ）、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 又は0から8時間までの AUC（AUC_{0-8hr}）に、有意差は認められなかった（対応のある t 検定）。



縦軸：血清中スピラマイシン濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）、横軸：投与後時間（分）
●—● 絶食下、○—○ 摂食時

図VII-3. 絶食下又は食事摂取時に単回経口投与したときの平均血清中濃度推移

注) 本剤の承認された用法及び用量：通常、妊婦には1回2錠（スピラマイシンとして300万国際単位）を1日3回経口投与する。

スピラマイシンの1 g は約300万国際単位に相当する（参考値）

VII. 薬物動態に関する項目

2) 併用薬の影響（外国人データ）

スピラマイシンは、喘息患者でのテオフィリン、健康被験者でのフェナゾン（アンチピリン）、臓器移植患者でのシクロスポリンの PK に影響を及ぼさないことが示されている。また、健康被験者及び患者で、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。

「Ⅷ－7－(2)併用注意とその理由」の項参照

① 喘息患者でのスピラマイシンの血清中テオフィリンに及ぼす影響⁴⁷⁾

テオフィリン徐放性製剤が最低10日間投与されている喘息患者15例に、少なくとも5日間スピラマイシン1 gを1日2回^{注)}経口投与し、投与開始前、投与3日目、投与終了日、投与終了から4日後に、それぞれテオフィリン早朝投与前に採血し、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。

② 健康被験者での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⁴⁸⁾

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を検討するために、健康被験者6例にアンチピリン12 mg/kgを単回経口投与し、アンチピリンの PK を測定し、2週間後に、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^{注)}し、同様にアンチピリンの PK を測定した。

スピラマイシン・アジピン酸塩を経口投与後、アンチピリンの半減期、血漿クリアランス及び見かけの分布容積に変化は認められなかった。

③ 臓器移植患者での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⁴⁹⁾

心臓移植を8～12週間前に受けた男性患者6例に、少なくとも1ヵ月間シクロスポリン（5.8 [標準偏差1.4] mg/kg/日）を経口投与し、定常状態の血漿中濃度に達した。定常状態の血漿中濃度の測定後に、10日間スピラマイシン3 MIUを1日2回^{注)}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を認めなかった。

腎臓移植患者100例のうち11例でスピラマイシンがシクロスポリンと併用投与され、そのうち7例（男性3例、女性4例で、それぞれ慢性 B 型肝炎患者1例を含む）で血漿中シクロスポリン濃度を測定した。スピラマイシン（4.5～6 MIU/日）^{注)}の投与期間は、6例で6～30日、1例で135日間であった。

スピラマイシンの投与前と比較して、併用投与の最初の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を認めなかった。更に、スピラマイシンは、慢性肝炎患者に6～30日間併用投与しても、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⁵⁰⁾。

④ 健康被験者でのスピラマイシンのレボドパ及びカルビドパの薬物動態に対する影響⁵¹⁾

レボドパ及びカルビドパの配合薬（Scinemet）を投与されているパーキンソン病患者2例

VII. 薬物動態に関する項目

を対象とした予備試験で、スピラマイシンを3日間投与したときのレボドパ、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 を検討したところ、これら代謝物の0から360分までの AUC (AUC_{0-360min}) が顕著に減少したことから、健康男性被験者8例を対象に、スピラマイシン1g を1日2回^{注)}、3日間経口投与の前後で Scinemet 250 (レボドパ250 mg 及びカルビドパ25 mg) を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。

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_{0-360min} の顕著な減少がみられ、dopac ($p < 0.01$) の AUC_{0-360min} の増加がみられた。レボドパの $t_{1/2}$ は短縮し ($p < 0.012$)、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血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。

注) 本剤の承認された用法及び用量：通常、妊婦には1回2錠 (スピラマイシンとして300万国際単位) を1日3回経口投与する。

スピラマイシンの1g は約300万国際単位に相当する (参考値)

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

単回経口投与後の PK パラメータについて、スピラマイシン及び代謝物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算出した。

外国人健康被験者に反復静脈内投与後の PK パラメータについては2-コンパートメントオープンモデルにより算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ (756試験、外国人データ)

健康男性被験者12例にスピラマイシン漸増3用量 (3、4.5及び6 MIU) の経口投与及び1.5 MIU の静脈内投与^{注)} をクロスオーバー法で検討した。経口投与したときの AUC を、同一被験者の静脈内投与時の値と比較することにより算出した絶対バイオアベイラビリティの平均値は、3用量 (3、4.5及び6 MIU) でそれぞれ33%、39%、35%であった⁵²⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量：通常、妊婦には1回2錠 (スピラマイシンとして300万国際単位) を1日3回経口投与する。

スピラマイシンの1g は約300万国際単位に相当する (参考値)

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

日本人健康被験者にスピラマイシン3 MIU を単回経口投与した時の見かけの全身クリアランス (CL/F) は、 43.1 ± 24.4 L/hr (平均値±標準偏差) であった (表VII-1参照)²⁵⁾。

(6) 分布容積

日本人健康被験者にスピラマイシン3 MIU を単回経口投与した時の見かけの分布容積は、 494 ± 278 L (平均値±標準偏差) であった (表VII-1参照)²⁵⁾。

(7) 血漿蛋白結合率

スピラマイシンの血漿タンパク結合率は約30%であった^{53), 54)}。

3. 吸収

スピラマイシン3 MIU を経口投与したとき、絶対バイオアベイラビリティの平均値は33%であった。「VII-2-(3) バイオアベイラビリティ」の項参照

健康被験者に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。

「VII-1-(5)-1) 食事の影響」の項参照。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性 (外国人データ)

妊娠中のトキソプラズマ症患者に分娩時までスピラマイシンを投与したとき、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^{43)~45)}。

また、妊娠中期の胎児血清中スピラマイシン濃度は、母体の約47%であり、胎児への移行が確認されている⁴⁴⁾。

「VII-1-(3)の3) 患者における薬物動態」の項参照

(3) 乳汁への移行性 (外国人データ)

スピラマイシンは母乳中に移行することが報告されている。

スピラマイシン1.5 g/日 (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。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⁵⁵⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 髄液への移行性

脳脊髄液ではスピラマイシンは検出されなかった⁵⁶⁾。

(5) その他の組織への移行性

スピラマイシンは、全身に広く分布し、ヒト組織と細胞、特に食細胞に高濃度に移行する。

スピラマイシンは、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^{43), 56)~60)}。治療用量を投与したときの組織内濃度は、筋肉及び前立腺で10 µg/g を超え⁵⁷⁾、肺⁵⁸⁾及び扁桃⁵⁹⁾で30 µg/g を超えた。約7 日間の反復投与後に最高組織内（前立腺）濃度（約13 µg/g）に達し、さらに投与を延長しても薬物濃度は増加しなかった。また、投与中止から10日後、様々な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、女性の骨盤内臓器にもよく分布する⁶¹⁾。

注）本剤の承認された用法及び用量：通常、妊婦には1回2錠（スピラマイシンとして300万国際単位）を1日3回経口投与する。

スピラマイシンの1g は約300万国際単位に相当する（参考値）

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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。

ヒトにおけるスピラマイシンの *in vivo* 代謝は、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^{45), 62)}。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

ヒトに経口投与したときの試験^{45), 63)}及び動物の肝ミクロソームを用いた試験^{64)~66)}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。なお、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^{53), 67)~69)}。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし（トキシプラズマに対する活性は不明）

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

日本人及び白人健康女性被験者各10例にスピラマイシン3 MIU（百万国際単位）を単回経口投与したときのネオスピラマイシン I の血漿中 PK パラメータ（表Ⅶ-5）を示す²⁵⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

表VII－5. スピラマイシン単回経口投与時の血漿中ネオスピラマイシン I の PK パラメータ

パラメータ	日本人 (10例)	白人 (8例 ^b)
$C_{\max}$ (ng/mL)	289±304 (177) [105.2]	137±158 (71.8) [115.3]
$t_{\max}$ ^a (hr)	4.50 (3.00 - 6.00)	3.50 (2.00 - 4.00)
AUC_{last} (ng・hr/mL)	1250±1360 (648) [108.7]	548±639 (240) [116.4]

平均値±標準偏差 (幾何平均) [CV%]

a : 中央値 (最小値 - 最大値)

b : 2例の全検体は検出限界を下回っていた。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路 (外国人データ)

外国人健康男性被験者の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 low (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⁷⁰⁾。

患者にスピラマイシン2 g^{注)} を3日間経口投与したとき、胆汁中に高濃度 (最高60 µg/mL) のスピラマイシンを認めた⁷¹⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量：通常、妊婦には1回2錠 (スピラマイシンとして300万国際単位) を1日3回経口投与する。

スピラマイシンの1 g は約300万国際単位に相当する (参考値)

(2) 排泄率

健康男性被験者3例にスピラマイシン500 mg^{注)} を単回経口投与したとき、投与後7時間までに投与量の約4%が尿中に排泄された⁶³⁾。

健康被験者6例にスピラマイシン1g を1日2回^{注)} 5日間経口投与したとき、投与5日目の糞中スピラマイシン濃度は689.0 µg/g であった⁷²⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量：通常、妊婦には1回2錠 (スピラマイシンとして300万国際単位) を1日3回経口投与する。

スピラマイシンの1 g は約300万国際単位に相当する (参考値)

(3) 排泄速度

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

7. トランスポーターに関する情報

ヒト P 糖たん白質 (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、スピラマイシンは P-gp の基質となることが示唆された⁷³⁾。

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

医薬品全般における一般的な注意事項である。

本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者では、本剤の投与によりさらに重篤な過敏症を発現するおそれがある。本剤には以下の成分が含まれているので、本剤の投与に際しては問診等を行い、これらの成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

<参考>

本剤に含まれる成分は以下のとおりである。

有効成分	スピラマイシン
添 加 物	結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール6000EP

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 1」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 2」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

QT 延長を起こすおそれのある患者（電解質異常のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者、心疾患のある患者、QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者）[QT 延長を起こすおそれがある。「8. 副作用」の項参照]

<解説>

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において、QT 延長の症例が報告されている。次のような QT 延長を起こすおそれのある患者には、慎重に投与すること。

- 電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症など）のある患者
- 先天性 QT 延長症候群の患者
- 心疾患（心不全、心筋梗塞、徐脈など）のある患者
- QT 延長を起こすことが知られている薬剤（クラスⅠA 及びクラスⅢ抗不整脈薬、スルトプリド等）を投与中の患者

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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

<解説>

- 1) クラスⅠA 及びクラスⅢ抗不整脈薬（キニジン、ジソピラミド、アミオダロン、ソタロール等）、スルトプリド等：

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において、QT 延長の症例が報告されている。本剤の投与に際しては、他のマクロライド系薬剤と同様に、QT 延長を起こすことが知られている薬剤（クラスⅠA 及びクラスⅢ抗不整脈薬、スルトプリド等）を投与中の患者には注意して使用すること。

- 2) レボドパ／カルビドパ配合剤：

外国人健康被験者に本剤経口投与前後にレボドパ／カルビドパ配合剤を単回投与したときの PK を評価した試験において、レボドパ及びカルビドパの AUC の顕著な減少が認められた⁵⁾。これは、スピラマイシンの胃腸運動への影響によるカルビドパの吸収抑制に伴い、循環血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たためと考えられる。

本剤とこれらの成分を含む薬剤を併用する場合、患者の状態を十分観察し、必要に応じてレボドパの投与量を調整すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内において副作用発現頻度が明確となる臨床試験は実施していない。

<解説>

本剤の対象患者数が非常に限られること、また、児の発症時期に個人差があるため、胎児感染を評価するには治験期間が長期間に及ぶことから、本邦では妊婦を対象とした臨床試験を実施することは困難と判断された。そのため、国内において副作用発現頻度が明確となる臨床試験は実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注)}）…ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫、血圧低下、呼吸困難等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 偽膜性大腸炎（頻度不明^{注)}）…偽膜性大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症（いずれも頻度不明^{注)}）…中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes を含む）、心室細動（いずれも頻度不明^{注)}）…QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes を含む）、心室細動があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害…胆汁うっ滞性肝炎、混合型肝炎（いずれも頻度不明^{注)}）等の肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明

<解説>

海外においてスピラマイシンは様々な適応症と剤形を有している。海外の臨床試験、市販後データ、公表文献等から集積した安全性情報を参照し、本剤による副作用として特定されたもので、重篤な転帰に至る可能性がある事象を記載した。

- 1) 海外市販後において、アナフィラキシーショック及び致命的な転帰に至った血管浮腫の症例が報告されている。
- 2) 海外市販後において、致命的な転帰に至った偽膜性大腸炎の症例が報告されている。
- 3) 海外市販後において、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群 : SJS）、急性汎発性発疹性膿疱症等の重度の皮膚症状が報告されている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 4) 海外市販後において、torsades de pointes の症例及び致命的な転帰に至った心室細動の症例が報告されている。QT 延長、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、心室細動が発現した場合には死亡率が高い重度な不整脈となることがある。
- 5) 海外市販後において、重篤な肝機能障害（胆汁うっ滞性肝炎及び混合型肝炎）の症例が報告されている。

＜初期症状＞

重大な副作用	初期症状
ショック、アナフィラキシー	高熱、全身性紅斑、全身倦怠感、リンパ節の腫れ、喉の痛み、呼吸困難、血圧低下など
偽膜性大腸炎	高熱、白血球増多、腹痛、下痢、血便など
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）	発熱、頭痛、多発性関節痛、粘膜疹など
中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）	発熱、紅斑、水疱、びらん、結膜充血、咽頭痛など
急性汎発性発疹性膿疱症	小膿疱を伴うびまん性紅斑、浮腫性紅斑、発熱など
QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes 含む）、心室細動	めまい、動悸、胸痛、胸部不快感、意識消失、失神、痙攣など
肝機能障害	倦怠感、食欲不振、発熱、かゆみなど

(3) その他の副作用

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

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明

＜解説＞

海外においてスピラマイシンは様々な適応症と剤形を有している。海外の臨床試験、市販後データ、公表文献等から集積した安全性情報を参照し、本剤による副作用として特定されたもので、重大な副作用以外の事象を記載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- ・禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

- ・重大な副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

- ・その他の副作用

過敏症：IgA 血管炎（頻度不明）

皮膚：発疹、蕁麻疹、そう痒症（頻度不明）

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。

[ヒト母乳中に移行することが報告されている⁵⁵⁾。]

<解説>

授乳婦におけるスピラマイシンの安全性について十分な情報は得られていないが、スピラマイシンはヒト母乳中に移行することが報告されている⁵⁵⁾。したがって、授乳中の婦人への投与は避けること。やむを得ず授乳中の婦人に本剤を投与する場合には、授乳を中止するように指示すること。

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

13. 過量投与

過量投与

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

<解説>

本剤の特異的な解毒剤は知られていない。過量投与となった場合は、適切な対症療法及び支持療法を行うこと。また、過量投与により QT 延長を起こすおそれがあるため、心電図のモニタリングを考慮すること。

14. 適用上の注意

適用上の注意

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

<解説>

PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。PTP シートの誤飲防止のため日本製薬団体連合会加盟各社の自主申し合わせ事項（日薬連発第240号、平成8 年3 月27日付）に基づき記載した。

15. その他の注意

特になし

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

<参考>

スピラマイシンの作用機序として、白血球の抗トキソプラズマ活性の増強作用など、免疫系に対する作用がスピラマイシンの抗トキソプラズマ活性に寄与している可能性も考えられる。スピラマイシンは *in vitro* 及び *ex vivo* でヒト白血球機能及びサイトカイン遊離に対して作用を示し、その作用は、いずれの試験でも比較対照薬であるエリスロマイシンを主としたマクロライドとほぼ同様であった。

1) 免疫細胞機能に及ぼす作用 (*in vitro*, *ex vivo*)

スピラマイシンは *in vitro* でヒト多形核白血球 (PMN) の接着能 (5及び50 µg/mL)、走化性 (0.5及び5 µg/mL) 及び抗カンジダ (*Candida albicans*) 活性 (50 µg/mL) を有意に増加させた。一方、50 µg/mL まで貪食能には作用を及ぼさなかった⁷⁴⁾。ヒト PMN の酸化的バーストに対しても、100 µg/mL まで作用を及ぼさなかった⁷⁵⁾が、治療用量の血漿中濃度 (約3 µg/mL) 付近でホルミルメチオニルロイシルフェニルアラニン (fMLP) 又は細菌 (黄色ブドウ球菌、 9×10^7 個) 刺激によるスーパーオキシドアニオン産生を増加した⁷⁶⁾。また、スピラマイシン (1~100 µg/mL) は *in vitro* で PHA 刺激及び PWM 刺激ヒト単核白血球 (MNL) の増殖を濃度依存的に抑制した⁷⁷⁾。

ラットにスピラマイシン25 mg/kg を1日2回5日間投与後、血液から単離した PMNL は、*ex vivo* において走化性が約10%低下した⁷⁸⁾。

2) サイトカイン放出に及ぼす作用 (*in vitro*)

スピラマイシンは100 µg/mL でリポポリサッカライド (LPS) 刺激ヒト単球の *in vitro* 培養上清中の IL-1活性を有意に増加させたが、同じ濃度で単球に細胞毒性を示した⁷⁹⁾。同様の LPS 刺激ヒト単球の培養において、培養上清中の IL-6産生を10及び50 µg/mL で濃度依存的に増加させたが、IL-1 α 、IL-1 β 及び TNF- α 産生には影響を及ぼさなかった⁸⁰⁾。

(3) 安全性薬理試験

中枢神経系への影響については、カニクイザルの5日間静脈内投与毒性試験の一般状態の所見から考察した。スピラマイシンはカニクイザルにおいて脳内に移行しないことが示されており⁴¹⁾、上記の所見は、中枢神経系への直接の影響による可能性は低いと考えられる。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅷ－１. 安全性薬理試験 (*in vivo*)

試験項目		動物種 (数)	投与量 (MIU/kg) 投与方法	結果 (数)
中枢神経系	一般状態	サル (雌雄各2)	0, 0.24, 0.36, 0.54 BID /日 5日間静脈内投与	≥0.24 : 流涎、嘔吐発作 ≥0.54 : 筋緊張低下、呼吸困難
心呼吸器系	心電図、 大腿動脈 血圧	麻酔イヌ (雌雄無作為、 3用量群 : 3、3、4)	0.025, 0.125, 0.25 静脈内投与	0.025 : 影響なし 0.125 : 収縮期圧上昇 (2) 0.25 : 持続的圧低下 (4)、dLVP/dt の持 続的上昇 (1)、一過性の上昇 (1) 及び一過 性の上昇後顕著な低下 (2)、呼吸数、呼吸 流量の増加 (4)、腫脹及び紅斑様の症状 (4)
	呼吸数、 呼吸流量	麻酔サル (0.125 : 雌2 0.25 : 雌雄各2)	0.125, 0.25 静脈内投与	0.125 : 軽度の圧上昇 (2)、心拍数及び dLVP/dt の上昇 (1)、呼吸数及び呼吸流量 の一過性の低下 (1) 0.25 : 軽度の圧低下 (雄1)、血圧、心拍 数及び dLVP/dt の上昇、投与中の呼吸困難 期あり (雌2)
自立神経系	自律神経 刺激反応	麻酔イヌ (雄2、雌1)	0.125 静脈内投与	アセチルコリン又は迷走神経電気刺激誘発 の低血圧及び起立性反射、総頸動脈両側閉 塞又はノルアドレナリン誘発の高血圧に対 する影響はみられなかった。

MIU : 百万国際単位、BID : 1日2回分割投与、dLVP/dt : 左心室圧の最大減少速度

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

表Ⅷ－２. スピラマイシン単回投与毒性試験

動物種(n/群)	投与経路	投与量 (mg/kg) 注)	致死量 (mg/kg)
マウス (雌雄各5)	静脈内投与	0, 100, 135, 185, 255, 345	概略の致死量 : 185 LD ₅₀ : 220
ラット (雄 ^a)	経口投与	0, 1000, 2000, 4000, 6000, 8000, 9000, 10000	概略の致死量 : 8000 LD ₅₀ : 9400
ラット (雌雄各5)	静脈内投与	0, 135, 185, 255, 345, 475 投与速度① : 1 mL/min 投与速度② : 0.2 mL/min	概略の致死量 : 255 LD ₅₀ : ①330、②350
イヌ (雌 ^b)	経口投与	1000, 3000, 4000, 6000, 9000	概略の致死量 : 6000 LD ₅₀ : 5200
イヌ (雌雄各2)	静脈内投与	0, 1, 1.5, 2 MIU/kg/日 (BID : 5時間間隔)	概略の致死量 : 2 MIU/kg LD ₅₀ : > 2 MIU/kg

a : 16 (0 mg/kg), 10 (1000 mg/kg), 8 (6000, 8000, 9000, 10000 mg/kg), 2 (2000, 4000 mg/kg)

b : 4 (1000 mg/kg), 3 (3000, 6000 mg/kg), 2 (4000, 9000 mg/kg)

MIU : 百万国際単位、BID : 1日2回分割投与

注) 被験物質として経口投与には脂溶性のスピラマイシンを、静脈内投与にはスピラマイシンアジピン酸塩を用いた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

表Ⅸ－３. スピラマイシン反復投与毒性試験

動物種 (n/群)	投与 期間	投与 経路	投与量 ^{注)} (mg/kg/日)	無毒性量	主な毒性所見
ラット (雌雄各20)	52週間	経口	0, 80, <u>240</u> , 720	240	720：体重増加量抑制（雌）、肝臓、腎臓及び副腎の相対重量増加、脾臓、心臓、甲状腺及び卵巣の相対重量の増加（雌）
ラット (雌雄各10)	32日間 15日間 回復	静脈内	0.18, <u>0.36</u> , 0.54* 6時間間隔で BID	0.36	≥0.36：流涎及び振戦 0.54：摂餌量及び体重増加量減少（雄）、肝臓の相対重量の増加（雄）
イヌ (雌7, 雄3)	8週間	経口	0, 500	< 500	500：死亡（8/10）、体重及び摂餌量減少、貧血、体脂肪減少、血中リン脂質、遊離及びエステル型コレステロール、総コレステロール減少、総脂肪酸及び総脂肪低下、尿中アルブミン及び胆汁色素の出現、肝細胞、肝類洞及び腎尿細管壊死性変化を伴う肝臓、腎臓、脾臓、副腎の腫大及び浮腫、精子形成抑制など
イヌ (雌雄各3)	28週間	経口	0, <u>60</u> , 120, 240	60	≥120：胃の刺激性、肝臓及び腎臓の退行性変化、AST、ALT 及び BUN 増加 240：Hb 及び Ht 減少
イヌ (雌雄各4)	2年間 14週間 回復	経口	0, <u>3000</u> , 4000, 5000, 6000**	3000	≥4000：網膜脈絡膜タペタムの着色斑、肝臓、腎臓等の組織の変性所見 ≥5000：遠近調節の不全及び光感受性の不全、網膜の空胞化及び萎縮、僧帽弁及び三尖弁組織肥厚
イヌ (雌雄各3)	4週間	静脈内	0, <u>0.24</u> , 0.36, 0.54* 6時間間隔で BID	0.24	0.36：傍糸球体装置細胞の軽度な肥大、ALT 増加 ≥0.36：流涎、脾臓の相対重量増加、脾臓及び腎臓の細胞レベルでの形態的变化 0.54：ALT 及び AST 増加、脾臓の絶対及び相対重量増加、腎臓傍糸球体装置細胞の肥大を伴う脾臓マクロファージ肥大
サル (雌雄各2)	5日間	静脈内	0, 0.24, 0.36, 0.54* 5時間間隔で BID	< 0.24	≥0.24：流涎、嘔気発作、筋緊張低下、呼吸困難 0.54：死亡（雄：関連性不明）、赤血球数、Hb 及び Ht 減少

*MIU/kg/日, **ppm

MIU：百万国際単位、BID：1日2回分割投与

注）被験物質として経口投与には脂溶性のスピラマイシンを、静脈内投与にはスピラマイシンアジピン酸塩を用いた。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

スピラマイシンのラット、イヌ（死亡がみられた8週間経口投与試験を除く）、サルにおける反復投与毒性試験において雌性生殖器への影響はみられていない。また、後述「ラット胚・胎児発生に関する混餌投与試験」において、出生時及び離乳時の観察並びに剖検を行った結果、親動物に体重低下を生じる用量で、いずれの生殖発生関連パラメータにも本薬に関連した異常は認められなかった。

さらに、本剤の投与はトキソプラズマ感染症の妊婦に限定されていることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施しなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2) 胚・胎児発生に関する試験

① マウス胚・胎児発生に関する経口投与試験

妊娠マウスにスピラマイシン0（対照：蒸留水）、100、200、400 mg/kg/日を妊娠5～15日に経口投与し、体重及び摂餌量を定期的に測定した。分娩時に出生児の児数及び体重を記録した。出生児はその後、生後30日まで母動物と同居させ、一般状態観察及び体重測定を行い、外表、内臓及び骨格の観察を行った。

400 mg/kg/日で母動物の軽度な体重減少がみられたが、胚毒性はみられず、子宮内の胎児成長や出生後の発達にも影響は認められなかった。100 mg/kg/日以上で生存児数の減少はなく周産期の死亡率も低かった。出生児の体重増加量及び生後の平均体重に変化はなく、催奇形性も認められなかった。

400 mg/kg/日で母動物の体重増加抑制が認められたことから、母動物の一般毒性学的影響に関する無毒性量は200 mg/kg/日、母動物の生殖に及ぼす影響及び次世代動物の発生に関する無毒性量は400 mg/kg/日と考えられた。

② ラット胚・胎児発生に関する経口投与試験

妊娠ラットにスピラマイシン0（対照：蒸留水）、100、200、400 mg/kg/日を妊娠5～15日に経口投与した。妊娠20日に安楽殺後、生殖器を観察し、着床数、吸収胚数、生存及び死亡胎児数を記録した。生存胎児について体重測定及び観察を行った後剖検し、眼、脳、胸腔及び腹腔内の諸臓器、骨格を観察した。

200 mg/kg/日以上の平均体重は対照群より軽度減少したが、投与前の妊娠0日から認められるものであった。妊娠率及び平均着床数は対照群とほぼ同等で、胚毒性、催奇形性及び子宮内の胎児成長には影響は認められなかった。

400 mg/kg/日投与によっても母動物及び胎児への影響は認められなかったことから、母動物の一般毒性学的影響及び生殖に及ぼす影響に関する無毒性量並びに次世代動物の発生に関する無毒性量はいずれも400 mg/kg/日と考えられた。

③ ラット胚・胎児発生に関する混餌投与試験

アルビノラットに0.7%スピラマイシンを含む飼料を約77日間混餌投与（投与用量は約500 mg/kg/日に相当）した後、雌雄ラットを交配及び分娩させ、出生時（出生日、生存及び死亡出生児数並びに出生児の平均体重）及び離乳時（離乳日、生存児数、同腹児当たりの重量及び出生児の身体検査）の観察並びに剖検を行った。

いずれの検査においても薬物投与群と対照群の間に差はみられず、出生児にも異常は認められなかった。

④ ラット胚・胎児発生に関する静脈内投与試験

妊娠ラットにスピラマイシン0（対照）、0.09、0.18、0.27 MIU/kg を1日2回（各々0.18、0.36、0.54 MIU/kg/日に相当）、妊娠6～15日に静脈内投与した。妊娠21日に安楽殺後、子宮内観察及び黄体数、着床数、吸収胚数、生存及び死亡胎児数を記録した。生存胎児について体重測定及び観察を行い、胎児の頸部、胸腔及び腹腔の内臓、さらに骨格につ

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

いて観察した。

0.54 MIU/kg/日群で振戦及び運動失調、流涎がみられたが死亡はなく、胎児の生存、成長及び形態発達に影響は認められなかった。0.36 MIU/kg/日群では薬物投与に関連した変化はみられなかった。

0.54 MIU/kg/日投与で母動物に振戦、運動失調、流涎が認められたことから、母動物の一般毒性学的影響に関する無毒性量は0.36 MIU/kg/日、母動物の生殖に及ぼす影響及び次世代動物の発生に関する無毒性量は0.54 MIU/kg/日と考えられた。

⑤ ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験

妊娠ウサギにスピラマイシンの0（対照）、100、200、400 mg/kg/日を妊娠6～16日に経口投与した。妊娠28日に母動物を安楽殺し生殖器を観察し、生存児は重量測定及び外表、内臓、骨格の観察を行った。

200 mg/kg/日以上に摂餌量、摂水量、さらに400 mg/kg/日では体重増加量の減少がみられた。盲腸の拡張及び重量増加は200 mg/kg/日以上で忍容性は認められなかった。200 mg/kg/日以上で流産又は全吸収胚が発生し胎児毒性がみられた。100 mg/kg/日群では胎児毒性はみられなかった。400 mg/kg/日では発育不全胎児の割合は高く、生存胎児の平均体重は減少したが、骨化が軽度遅延した発育不全胎児を除けば胎児の骨化は正常で催奇形性はみられなかった。

400 mg/kg/日投与によっても催奇形性は認められなかったが、200 mg/kg/日投与により母動物で流産や吸収胚数の増加が認められたことから、母動物の一般毒性学的影響及び生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は100 mg/kg/日、次世代動物の発生に関する無毒性量は200 mg/kg/日と考えられた。

⑥ ウサギ胚・胎児発生に関する静脈内投与試験

妊娠ウサギにスピラマイシンの0（対照）、0.09、0.18、0.27 MIU/kgを妊娠6～19日に1日2回（各々0.18、0.36、0.54 MIU/kg/日に相当）静脈内投与した。妊娠29日に母動物安楽殺し生殖器、胎盤及び胎児を観察し、生存児は重量測定及び外表、内臓及び骨格の観察を行った。

0.54 MIU/kg/日群の2例が死亡又は瀕死状態のため切迫安楽殺されたが、剖検では薬物投与に関連する異常は認められなかった。本薬投与全群で流涎、瞬目回数及び呼吸数の増加及び不随意咀嚼が観察されたが、母体の妊娠の維持及びその成績、胎児の形態、発育及び生存に異常は認められなかった。

0.18 MIU/kg/日以上の投与により母動物で流涎、瞬目回数増加、呼吸促進及び不随意咀嚼が認められたことから、母動物の一般毒性学的影響に関する無毒性量は0.18 MIU/kg未満、母動物の生殖に及ぼす影響及び次世代動物の発生に関する無毒性量は0.54 MIU/kg/日と考えられた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験

スピラマイシンの出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験は実施していないが、前述「マウス胚・胎児発生に関する経口投与試験」(Ⅸ-2-(3)-2-①))において、胎児の器官形成期にスピラマイシンを投与後、自然分娩させた出生児の1ヵ月間観察で生後の発達(生存率、体重)に異常はみられていない。

また、本剤のヒトにおける投与は原則出産までであることから、乳汁中への移行によるスピラマイシンの影響が生じる懸念は低いと考えられる。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、①細菌を用いる復帰突然変異試験、②チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる前進突然変異試験及び③染色体異常試験、並びに④マウス小核試験により評価した結果、スピラマイシンに遺伝毒性は認められなかった。

① 細菌を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*)

ネズミチフス菌 (TA1535、TA1537、TA98 及び TA100) を用いて、代謝活性化系の存在下及び非存在下でスポットテスト (スピラマイシン100 µg/spot) 及びインコーポレートテスト (スピラマイシン2、10、50及び250 µg/plate) を行い、スピラマイシンの突然変異誘発性について検討した。

その結果、スポットテスト及びインコーポレートテストのいずれも、代謝活性化系の存在下及び非存在下にかかわらず、復帰変異コロニー数は対照群との間に明らかな差はなく、スピラマイシンに突然変異誘発性は認められなかった。

② チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた前進突然変異試験 (*in vitro*)

CHO-K1 細胞 (チャイニーズハムスター卵巣由来細胞) を用いて、スピラマイシンアジピン酸塩による HPRT (ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ) 遺伝子座の前進突然変異を評価した。

1回目の試験では代謝活性化系の存在下及び非存在下で、スピラマイシンの313、625、1250、2500、5000、10000、20000、40000 IU/mL の濃度で実施した結果、いずれの条件下でも、それぞれ10000 IU/mL 及び20000 IU/mL の濃度で明らかな細胞毒性作用を示したが、スピラマイシンによる突然変異細胞の出現頻度の増加はみられなかった。

2回目の試験は、非代謝活性化の条件下ではスピラマイシンの5000、7500、10000、15000、20000 IU/mL の濃度で、代謝活性化では2500、5000、7500、10000、15000 IU/mL の濃度で実施した結果、1回目と同様に細胞毒性作用を示したが、突然変異細胞の出現頻度の増加はみられなかったため、CHO-K1 細胞を用いたスピラマイシンの HPRT 遺伝子座への前進突然変異誘発作用はないと判断された。

③ チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験 (*in vitro*)

CHO-K1細胞を用いて、代謝活性化系の非存在下ではスピラマイシンの600、3200及び5800 IU/mL の濃度で、代謝活性化系の存在下では150、300、600 IU/mL の濃度でスピ

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

ラマイシンアジピン酸塩の染色体異常試験を実施した。

その結果、代謝活性化系の存在下及び非存在下にかかわらず、CHO-K1細胞株を用いたスピラマイシンの染色体異常誘発作用は認められなかった。

④ マウス小核試験 (*in vivo*)

マウスにスピラマイシンアジピン酸塩の0.21、0.42及び0.63 MIU/kg を1回、又は24時間間隔で2回静脈内投与した。1回投与では24時間後、2回投与では最初の投与から48時間後に骨髓細胞を採取して染色体異常誘発性について評価した。

1及び2回の静脈内投与とも、小核を有する多染性赤血球の有意な増加は認められず、スピラマイシンアジピン酸塩に染色体異常誘発性は認められなかった。

2) がん原性試験

ラットの2年間がん原性試験において、スピラマイシンを最高400 mg/kg/日まで投与しても投与に関連したがん原性はみられなかった。

スピラマイシンには遺伝毒性が認められていないこと、反復投与毒性試験において、不可逆性病変、前腫瘍性病変等のがん原性が懸念される所見がみられていないこと、また、ラットがん原性試験において腫瘍性病変の増加が認められていないこと、さらに本剤の臨床適用が妊婦への投与に限定されていることから、ラットに加えてマウスにおけるがん原性試験は実施しなかった。

ラット2年間混餌投与がん原性試験

ラット（1群雌雄各50例）に、飼料のみ（対照）又はスピラマイシンの1500、3000、6000 ppm*を23ヵ月間混餌摂取させ、一般状態の観察、体重測定、血液学的検査、血清生化学的検査、尿検査及び骨髓検査を実施した。試験期間中の死亡及び途中安楽殺は全例剖検を実施し、投与24ヵ月後には全生存動物を安楽殺して剖検及び器官重量の測定を行った。また剖検で腫瘍並びに腫瘍病変を示唆した器官、雌全例の生殖器官及び投与終了後の各群雌雄各10例について病理組織学的検査を実施した。

投与期間中の一般状態において各群とも異常はみられず、薬物投与に起因する死亡はなかった。血液学的検査、血清生化学的検査及び尿検査、並びに血清タンパク分画及び骨髓検査でも異常は認められなかった。病理組織学的検査で主に乳腺、下垂体、甲状腺及び副腎に良性又は悪性腫瘍が認められたが、対照群との比較において薬物投与との関連性は認められなかった。また、非腫瘍性病変及び特に雌性生殖器の病変にも薬物投与の明らかな影響は認められなかった。ラットの2年間がん原性試験において、スピラマイシンを最高400 mg/kg/日まで投与しても投与に関連したがん原性はみられなかった。

*スピラマイシンの0（対照）、平均で約92、200及び400 mg/kg/日に相当

3) 光毒性

スピラマイシンは231 nm 付近に弱い吸光係数の吸収極大を示したが、290～700 nm で光吸収を認められていないことから、光毒性の懸念はないと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：スピラマイシン錠150万単位「サノフィ」

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：スピラマイシン

該当しない

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：36ヵ月

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

患者向医薬品ガイド：なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

＜留意事項＞

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 承認条件等

＜希少疾病用医薬品について＞

本剤は希少疾病用医薬品に指定されている。

（平成 28 年 12 月 21 日付薬生薬審発 1221 第 1 号）

＜医薬品リスク管理計画について＞

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

本剤の「医薬品リスク管理計画書」は公表されている。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ

「医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

X. 管理的事項に関する項目

6. 包装

PTP 包装：96錠 [8錠 (PTP) ×12]

7. 容器の材質

一次包装：ブリスター包装（ポリ塩化ビニルフィルム／アルミニウム箔）

二次包装：紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：なし

9. 国際誕生年月日

1955年2月8日（フランス）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2018年（平成30年）7月2日

承認番号：23000AMX00481000

11. 薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日：2018年（平成30年）8月29日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

10年：2018年7月2日～2028年7月1日（希少疾病用医薬品）

X. 管理的事項に関する項目

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
スピラマイシン錠150万単位 「サノフィ」	1264654010101	6419006F1024	622646501

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- | | 資料請求番号 |
|--|-----------|
| 1) Montoya J.G., et al.: Clin Infect Dis. 47(4): 554-566, 2008 | [SPC0005] |
| 2) Remington J.S., et al.: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 6th ed. p.947-1091, 2006 | [SPC0004] |
| 3) 矢野明彦 他：日本におけるトキソプラズマ症 25-67, 2007 | [SPC0080] |
| 4) Singh S. : Trop Parasitol. Jul-Dec; 6(2): 113-122, 2016 | [SPC0008] |
| 5) Kamal A.M., et al.: Korean J Parasitol. 53(5): 605-610, 2015 | [SPC0009] |
| 6) Valentini P., et al.: J Perinatol. 35(2): 90-94, 2015 | [SPC0010] |
| 7) Rodrigues I.M., et al.: BMC Infect Dis. 14: 349, 2014 | [SPC0011] |
| 8) Avelino M.M., et al.: BMC Infect. Dis. 14: 33, 2014 | [SPC0001] |
| 9) Fricker-Hidalgo H., et al.: J Clin Microbiol. 51(7): 2103-2111, 2013 | [SPC0012] |
| 10) Uysal A., et al.: Rev Med Chil. 141(4): 471-476, 2013 | [SPC0013] |
| 11) Hotop A., et al.: Clin Infect Dis. 54(11): 1545-1552, 2012 | [SPC0014] |
| 12) Serranti D., et al.: Eur Rev Med Pharmacol Sci. 15(2): 193-198, 2011 | [SPC0015] |
| 13) Berrébi A., et al.: Am J Obstet Gynecol. 203(6): 552.e1-6, 2010 | [SPC0016] |
| 14) Cortina-Borja M., et al.: PLoS Med. 7(10), 2010 | [SPC0017] |
| 15) Valentini P., et al.: Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 28(3): 297-300, 2009. | [SPC0018] |
| 16) Habib F.A.: J Obstet Gynaecol. 28(6): 593-595, 2008 | [SPC0019] |
| 17) Giannoulis C., et al.: Hippokratia. 12(3): 139-143, 2008 | [SPC0020] |
| 18) Galanakis E., et al.: Fetal Diagn Ther. 22(6): 444-448, 2007 | [SPC0021] |
| 19) SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R., et al.: Lancet. 369(9556): 115-122, 2007 | [SPC0007] |
| 20) Gras L., et al.: Acta Paediatr. 94(12): 1721-1731, 2005 | [SPC0023] |
| 21) Gilbert R., et al.: BJOG. 110(2): 112-120, 2003 | [SPC0024] |
| 22) Gilbert R.E., et al.: Int J Epidemiol. 30(6): 1303-1308, 2001 | [SPC0025] |
| 23) Wallon M., et al.: BMJ. 318(7197): 1511-1514, 1999 | [SPC0026] |
| 24) Foulon W., et al.: Am J Obstet Gynecol. 180(2 Pt 1): 410-415, 1999 | [SPC0006] |
| 25) 渋谷弓枝 他：Ther. Res. 38(3): 301-310, 2017 | [SPC0002] |
| 26) Desmonts G., et al.: N Engl J Med. 290(20): 1110-1116, 1974 | [SPC0003] |
| 27) 社内資料：妊娠およびQT延長に関する有害事象（市販後非自発報告） | [SPC-01] |
| 28) 社内資料：妊娠およびQT延長に関する有害事象（市販後自発報告） | [SPC-02] |
| 29) Beckers C.J., et al.: J Clin Invest. 95(1): 367-376, 1995 | [SPC0086] |
| 30) Fichera M.E., et al.: Nature. 390(6658): 407-409, 1997 | [SPC0087] |
| 31) Lee Y., et al.: J Med Chem. 54(8): 2792-2804, 2011 | [SPC0088] |
| 32) Pfeifferkorn E.R., et al.: Antimicrob Agents Chemother. 38(1): 31-37, 1994 | [SPC0028] |
| 33) 社内資料：トキソプラズマ感染ヒトHeLa細胞における効果 | [SPC-03] |
| 34) Derouin F., et al.: Antimicrob Agents Chemother. 32(3): 303-307, 1988 | [SPC0029] |
| 35) Franco P.S., et al.: Placenta. 32(11): 838-844, 2011 | [SPC0030] |
| 36) 社内資料：トキソプラズマ感染サルVERO細胞における効果 | [SPC-04] |
| 37) Chang H.R., et al.: Antimicrob Agents Chemother. 32(4): 524-529, 1988 | [SPC0031] |

XI. 文 献

- 38) Grujic J., et al.: *Int J Antimicrob Agents*. 25(3): 226-230, 2005 [SPC0032]
- 39) Nguyen B.T., et al.: *Brit J Pharmacol*. 85(3): 713-716, 1985 [SPC0033]
- 40) Costa I.N., et al.: *Placenta*. 30(19): 884-890, 2009 [SPC0034]
- 41) Schoondermark-Van de Ven E., et al.: *Antimicrob Agents Chemother*. 38(9): 1930-1936, 1994 [SPC0035]
- 42) 社内資料：健康被験者を対象とした反復静脈内投与後の薬物動態試験 [SPC-05]
- 43) Garin J.P., et al.: *Presse Med*. 76(48): 2266, 1968 [SPC0037]
- 44) Forestier F., et al.: *Arch Fr Pediatr*. 44(7): 539-544, 1987 [SPC0038]
- 45) Gratzl R., et al.: *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 21(1): 12-16, 2002 [SPC0039]
- 46) Kamme C., et al.: *Scand J Infect Dis*. 10(2): 135-142, 1978 [SPC0040]
- 47) Debruyne D., et al.: *Eur J Clin Pharmacol*. 30(4): 505-507, 1986 [SPC0041]
- 48) Descotes J., et al.: *Chemioterapia*. 6(2 Suppl): 337-338, 1987 [SPC0042]
- 49) Guillemain R., et al.: *Eur J Clin Pharmacol*. 36(1): 97-98, 1989 [SPC0043]
- 50) Kessler M., et al.: *Eur J Clin Pharmacol*. 35(3): 331-332, 1988 [SPC0044]
- 51) Brion N., et al.: *Clin. Neuropharmacol*. 15(3): 229-235, 1992 [SPC0045]
- 52) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験 [SPC-06]
- 53) Periti P., et al.: *Clin Pharmacokinet*. 16(4): 193-214, 1989. [SPC0046]
- 54) Seyffart G., et al.: *Drug Dosage in Renal Insufficiency*, p.537, 1992 [SPC0047]
- 55) Briggs G.G., et al.: *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 9th Ed.: 2011. p. 1347-1348 [SPC0048]
- 56) Kernbaum S.: *Sem Hôp*. 58(5): 289-297, 1982 [SPC0049]
- 57) Macfarlane J.A., et al.: *Lancet*. 1(7532): 1-4, 1968 [SPC0050]
- 58) Lamy P., et al.: *Ann Méd Nancy*. 16: 109-112, 1977 [SPC0051]
- 59) Gaillard L., et al.: *Lyon Méd.*, 225(5), 419-424, 1971 [SPC0052]
- 60) Harf R., et al.: *J Antimicrob Chemother*. 22(Suppl B): 135 -140, 1988 [SPC0054]
- 61) Allen H.H., et al.: *J. Antimicrob. Chemother*. 22(Suppl.B), 111-116, 1988 [SPC0053]
- 62) Omura S., et al.: *J Antimicrob. Chemother*. 16(Suppl A): 1-11, 1985 [SPC0058]
- 63) 清水喜八郎 他： *J Antibiot B*. 19(6): 423-427, 1966 [SPC0063]
- 64) Delaforge M., et al.: *Biochem Pharmacol*. 32(15): 2309-2318, 1983 [SPC0100]
- 65) Carletti M., et al.: *Vet Res*. 34(4): 405-411, 2003 [SPC0101]
- 66) Fabre I., et al.: *Drug Metab Dispos*. 16(2): 296-301, 1988 [SPC0102]
- 67) Dow J., et al.: *J Chromatogr*. 344: 275-283, 1985 [SPC0059]
- 68) Periti P., et al.: *Clin Pharmacokinet*. 23(2):106-131, 1992 [SPC0060]
- 69) Babany G., et al.: *Progress in Drug Metabolism Vol. 11 ed*. 1988. p. 61-98. [SPC0062]
- 70) 社内資料：排泄（外国人健康男性被験者） [SPC-07]
- 71) Levrat M., B. et al.: *Rev Int Hepatol*. 14: 137-169, 1964 [SPC0064]
- 72) Andremont A., et al.: *J Antimicrob Chemother*. 27(3): 355-360, 1991 [SPC0065]
- 73) Nichterlein T., et al.: *Int J Antimicrob Agent*. 10(2): 119-125, 1998 [SPC0066]
- 74) Prieto-Prieto J., et al.: *Brit J Clin Pract*. 42(Suppl. 55): 38-39, 1988 [SPC0067]
- 75) Labro M.T., et al.: *J Antimicrob Chemother*. 24(4): 561-572, 1989 [SPC0068]
- 76) Moutard I., et al.: *Pharmacol Res*. 37(3): 197-201, 1998 [SPC0069]
- 77) Roche Y., et al.: *J Antimicrob Chemother*. 17(2): 195-203, 1986 [SPC0070]

XI. 文 献

- 78) Eyraud A., et al.: Chemother. 32(4): 379-382, 1986 [SPC0071]
- 79) Roche Y., et al.: J Antimicrob Chemother. 21(5): 597-607, 1988 [SPC0072]
- 80) Bailly S., et al.: Antimicrob Agents Chemother. 35(10): 2016-2019, 1991 [SPC0073]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤はフランスで1955年2月8日に「細菌感染症」に対する効能又は効果で承認され、1983年に「妊婦のトキソプラズマ症」の効能又は効果が取得されて以降、70ヵ国以上で承認されている。(2018年5月現在)

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

表XII－1. 外国における承認状況（2017年11月）

国名	フランス
販売名	ロバマイシン150万 I.U（国際単位）フィルムコーティング錠： ROVAMYCINE 1500000 U.I.
剤型・規格	フィルムコート錠・1錠中スピラマイシン150万 I.U.
効能又は効果	感受性菌と定義された以下の菌による感染症 ● 記録されている A 群 β 溶血性連鎖球菌による扁桃炎に対し、特に β-ラクタム系抗生物質が使用できない時に、その代替治療として ● 急性副鼻腔炎 この感染症の微生物学的プロファイルを考慮し、β-ラクタム系抗生物質が投与できない時にはマクロライド系抗生物質が適応となる。 ● 急性気管支炎の重複感染 ● 慢性気管支炎の増悪 ● 以下を満たす者における市中肺炎： ✓ リスク因子がない ✓ 臨床的に重篤な兆候がない ✓ 肺炎球菌に起因することを示唆する臨床所見がない場合 非定型肺炎が疑われる場合は、重症度及び素地を問わずマクロライド系抗生物質の適応となる。 ● 良性皮膚感染症：膿痂疹、皮膚疾患の膿痂疹化、膿瘡、感染性皮膚皮下組織炎（特に丹毒）、紅色陰癬。 ● 口腔感染症 ● 非淋菌性生殖器感染症 ● β-ラクタム系抗生物質に対するアレルギーがある場合における、急性リウマチ熱再発の化学的予防療法 ● 妊婦におけるトキソプラズマ症 ● リファンピシンが禁忌の場合における、髄膜炎球菌による髄膜炎の予防： ✓ 鼻咽頭における細菌（髄膜炎菌：Neisseria meningitidis）の駆除を目的とする。 ✓ スピラマイシンは髄膜炎球菌による髄膜炎の治療薬ではない。 ✓ 治療処置を受けた社会復帰前の患者、また入院前10日以内に口腔咽頭分泌物に曝露した患者に対し予防的に投与される。
用法及び用量	<用量> 腎機能が正常な患者の場合 ● 成人：通常24時間当たり600～900万 I.U.（すなわち1日4～6錠）、2～3回に分服 ● 小児：通常体重10 kg につき1日当たり150～300万 I.U.、2～3回に分服 扁桃炎の治療における投与期間は10日間とする。 髄膜炎球菌による髄膜炎の予防 ● 成人：12時間当たり300万 I.U. ● 小児：1 kg につき12時間当たり75,000 I.U. 投与期間は5日間とする。 腎不全のある患者 用量調節は不要。 <用法> 錠剤をそのままコップ1杯の水で飲み下す。

XII. 参考資料

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

表XII－2. 本邦における効能又は効果、用法及び用量

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

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

海外（フランス）における妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである（2017年11月）。

妊娠

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

授乳

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

本邦における妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】 抜粋

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒト母乳中に移行することが報告されている⁵⁵⁾。]

(2) 小児等への投与に関する情報

海外（フランス）の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

出典	記載内容
フランスの添付文書 (2017年11月)	<u>禁忌</u> 6歳未満の小児においては、錠剤の服用は誤嚥を引き起こす可能性がある。 <u>警告及び使用上の特別な注意</u> 新生児は QT 間隔延長に対する感受性が比較的強い可能性がある。 <u>過量投与</u> スピラマイシンを高用量で投与された新生児において、QT 間隔の延長が観察されたが、投与中止により消退した。

XII. 参考資料

本邦における承認された効能及び効果は以下のとおりで、小児等（小児、幼児、乳児、新生児）には適用されない。

【効能又は効果】 抜粋

先天性トキソプラズマ症の発症抑制

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 最新の国内診療ガイドライン等を参考に、本剤の投与の適否を検討すること。
- (2) トキソプラズマ抗体検査、問診等により妊娠成立後のトキソプラズマ初感染が疑われる妊婦に対して使用すること。
- (3) 本剤は母体から胎児への感染の抑制を目的として使用する薬剤であるため、投与開始前に、胎児へのトキソプラズマ感染が疑われる場合には、本剤の投与の適否について慎重に検討すること。

XII. 備 考

その他の関連資料

