

総合製品情報概要

抗トキソプラズマ原虫剤

処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

スピラマイシン製剤

●薬価基準収載

スピラマイシン 錠150万単位「サノフィ」

2. 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

CONTENTS

■開発の経緯	4
■特徴(特性)	5
■製品情報(ドラッグインフォメーション)	
禁忌	6
組成・性状	6
効能又は効果	6
効能又は効果に関連する注意	6
用法及び用量	6
用法及び用量に関連する注意	6
特定の背景を有する患者に関する注意	7
相互作用	7
副作用	7
適用上の注意	8
■臨床成績	
臨床試験	9
安全性	
■副作用	9
■薬物動態	
血中濃度	
■単回投与(外国人データを含む)	10
■反復投与(外国人データ)	11
吸収(外国人データを含む)	11
分布	
■組織内分布(外国人データ)	12
■胎盤及び胎児への移行(外国人データ)	12
■ヒト乳汁への移行(外国人データ)	12
代謝(外国人データを含む)	13
排泄(外国人データを含む)	13
■薬効薬理	
効力を裏付ける試験—in vitro	
■トキソプラズマ感染ヒトHeLa細胞株における効果	14

■ トキソプラズマ感染ヒト線維芽細胞株における効果	14	6. イヌの4週間静脈内投与試験	23
■ 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	15	7. サルの5日間静脈内投与試験	23
■ ヒト胎盤栄養芽細胞由来細胞株を用いた <i>in vitro</i> トキソプラズマ感染モデルにおける効果	16	■ 遺伝毒性試験	23
効力を裏付ける試験		■ がん原性試験	24
■ 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(マウス)	17	■ 生殖発生毒性試験	24
■ 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(マウス)	18	1. 妊娠マウスにスピラマイシンを妊娠5～15日に 経口投与	24
■ 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(サル)	19	2. アルビノラットに0.7%スピラマイシンを含む飼料を 混餌投与	24
作用機序	19	3. 妊娠ラットにスピラマイシンを妊娠5～15日に 経口投与	24
耐性	20	4. 妊娠ラットにスピラマイシンを妊娠6～15日に 静脈内投与	24
副次的薬理試験		5. 妊娠ウサギにスピラマイシンを妊娠6～16日に 経口投与	25
■ 免疫細胞系に及ぼす影響	20	6. 妊娠ウサギにスピラマイシンを妊娠6～19日に 静脈内投与	25
■ 安全性薬理試験及び毒性試験		■ 光毒性	25
安全性薬理試験		■ 有効成分に関する理化学的知見	26
■ 中枢神経系(サル)	21	■ 製剤学的事項	
■ 心血管系及び呼吸系(イヌ)	21	製剤の各種条件下における安定性	28
■ 心血管系及び呼吸系(サル)	21	■ 取り扱い上の注意	28
■ 自律神経系(イヌ)	21	■ 包装	28
毒性試験		■ 関連情報	28
■ 単回投与毒性試験	22	■ 参考	
■ 反復投与毒性試験	22	診療ガイドライン及び成書	29
1. ラットの1年間混餌投与試験	22	海外における臨床試験	33
2. ラットの28日間静脈内投与試験 (投与期間を32日間に延長)	22	■ 主要文献	34
3. イヌの8週間経口投与試験	22	■ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所	
4. イヌの28週間経口投与試験	22	製造販売業者の氏名又は名称及び住所	35
5. イヌの2年間混餌投与試験	23	文献請求先及び問い合わせ先	35

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、海外の診療ガイドライン及び成書において本剤がトキソプラズマ初感染妊婦に対する標準的治療薬として記載されている。

しかし、本邦ではトキソプラズマ症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。

特徴(特性)

1. スピラマイシンは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。
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。
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記載されている。(P29～32)
4. 次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するなど適切な処置を行うこと。
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。
詳細につきましては電子化された添付文書の副作用の項および臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

「禁忌を含む使用上の注意」の改訂には十分にご留意ください。

禁 忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

組成・性状

3.1 組成

販売名	スピラマイシン錠150万単位「サノフィ」
有効成分(1錠中)	スピラマイシン150万国際単位
添加剤	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

3.2 製剤の性状

販売名	スピラマイシン錠150万単位「サノフィ」
色・剤形	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠
外形	
直径(mm)	10
厚さ(mm)	5.5
重量(mg)	408.47
識別コード	RPR 107

効能又は効果

先天性トキソプラズマ症の発症抑制

効能又は効果に関連する注意

- 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。
- 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。
- 本剤は母体から胎児への感染の抑制を目的として使用する薬剤であるため、投与開始前に、胎児へのトキソプラズマ感染が疑われる場合には、本剤の投与の適否について慎重に検討すること。

用法及び用量

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

用法及び用量に関連する注意

- 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。
- 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。

特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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延長を起こすおそれがある。[11.1.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中に移行することが報告されている¹⁾。

1) Briggs GG et al: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. 9th Ed.: Wolters Kluwer Health; 1347-1348, 2011

相互作用

10.2 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 スルトプリド [11.1.4 参照]	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 [16.7 参照]	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。

副作用

次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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

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。

11.1.2 偽膜性大腸炎(頻度不明)

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。

11.1.3 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)

11.1.4 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) [9.1.1、10.2 参照]

11.1.5 肝機能障害(頻度不明)

胆汁うっ滞性肝炎、混合型肝炎等の肝機能障害があらわれることがある。

副作用

11.2 その他の副作用

	頻度不明
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

14.1 薬剤交付時の注意

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。

適用上の注意

「禁忌を含む使用上の注意」等についてはP6～8をご参照ください。

臨床試験

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ことから、国内臨床試験は実施していないため、海外の診療ガイドライン及び公表論文を参考とした。(P29、30)

安全性

■ 副作用²⁾

次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するなど適切な処置を行うこと。

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。

2) 社内資料(副作用)

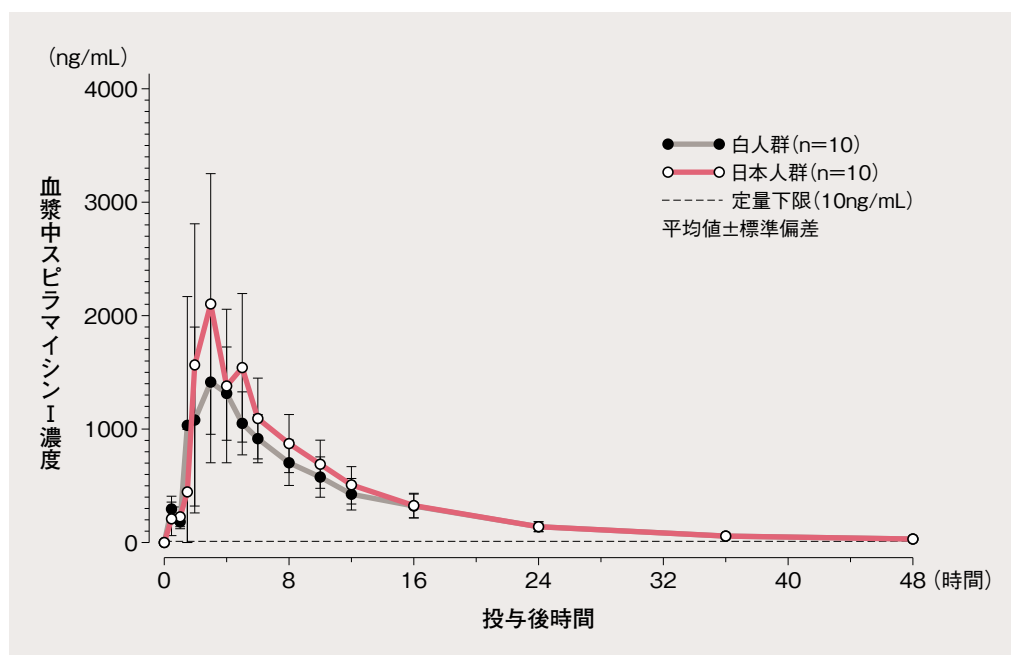
血中濃度

■ 単回投与^{3), 4)} (外国人データを含む)

● 日本人及び白人健康女性被験者における血漿中濃度

日本人及び白人健康女性被験者各10名にスピラマイシン300万国際単位を単回経口投与した。日本人群の血漿中濃度は投与3時間後にピーク値 $2640 \pm 946 \text{ ng/mL}$ を示し、消失半減期は 9.23 ± 1.80 時間であった。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薬物動態プロファイルには臨床的に意味のある差はないことが確認された。

● 単回投与時の血漿中スピラマイシンI濃度推移



● 単回投与時の血漿中スピラマイシンIの薬物動態パラメータ

	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^*$ (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	$t_{1/2z}$ (hr)
日本人群 (n=10)	2640 ± 946	3.00	17000 ± 5170	9.23 ± 1.80
白人群 (n=10)	2100 ± 570	2.00	14600 ± 3840	9.25 ± 1.11

*: 中央値

(平均値±標準偏差)

対 象: 日本人及び白人健康成人女性被験者各10名

方 法: スピラマイシン300万国際単位を絶食下で単回経口投与した。

3) 承認時評価資料(日本人及び白人健康女性被験者における第I相臨床試験: TDU14412試験)

4) 渋谷 弓枝 他: Ther Res. 38(3): 301-309, 2017

血中濃度

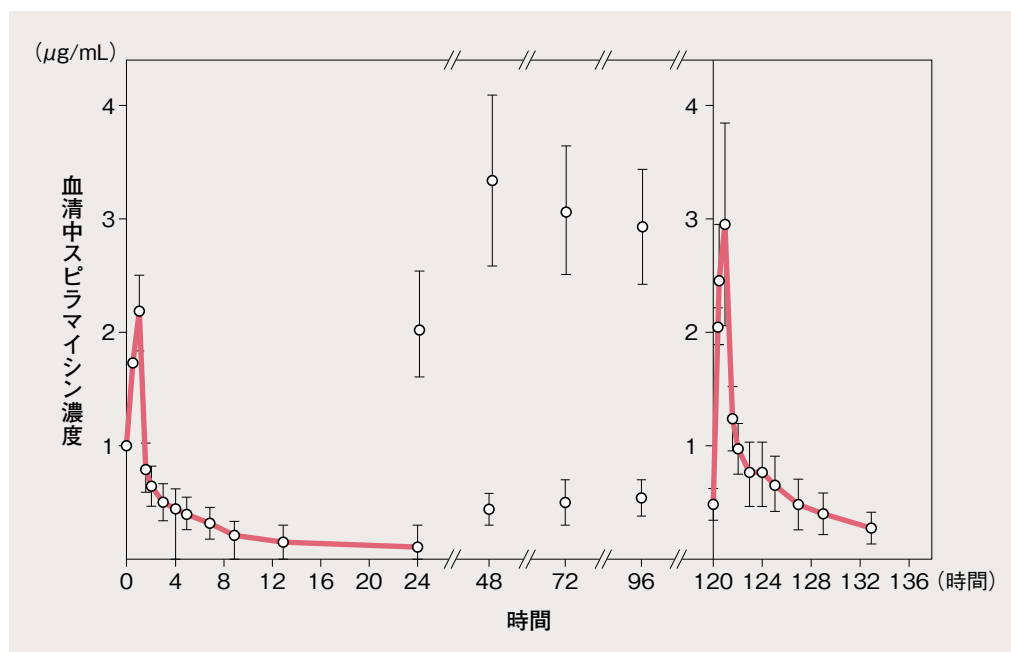
■ 反復投与(外国人データ)⁵⁾

● 外国人健康若年男性被験者における血清中濃度

外国人健康若年男性被験者10名を対象に、スピラマイシン150万国際単位を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1)}したとき、血清中スピラマイシン濃度は反復投与開始約2日目に定常状態に達し、投与初日及び6日目の C_{max} は、それぞれ 2.14 ± 0.32 及び $3.10 \pm 0.70 \mu\text{g/mL}$ 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。

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

● 反復投与時の平均血清中スピラマイシン濃度



5) 社内資料(海外第I相臨床試験: No.694)

吸収

(外国人データ
を含む)

日本人及び白人健康女性被験者にスピラマイシン300万国際単位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。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、スピラマイシン300万国際単位を経口投与したとき、絶対バイオアベイラビリティは33%であった⁶⁾。

食事と同時に摂取しても、スピラマイシンの吸収には有意差はなかった(対応のあるt検定)⁷⁾。

6) 社内資料(海外第I相臨床試験: No.756)

7) Kamme C et al: Scand J Infect Dis. 10(2): 135-142, 1978

分布

■ 組織内分布(外国人データ)

スピラマイシンは、次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^{8~11)} および唾液、気管支分泌物、尿、胆汁及び乳汁にも検出された¹²⁾。

スピラマイシンの肺胞マクロファージへの移行性(細胞外液の21~24倍)が示された¹³⁾。

なお、スピラマイシンの血漿タンパク結合率は約30%であった^{14)、15)}。

8) Macfarlane JA et al: Lancet 1 (7532): 1-4, 1968

9) Lamy P et al: Ann Méd Nancy. 16: 109-112, 1977

10) Gaillard L et al: Lyon Méd. 225 (5): 419-424, 1971

11) Kernbaum S: Sem Hôp. 58 (5): 289-297, 1982

12) Allen HH et al: J Antimicrob Chemother. 22 (Suppl B): 111-116, 1988

13) Harf R et al: J Antimicrob Chemother. 22 (Suppl B): 135-140, 1988

14) Periti P et al: Clin Pharmacokinet. 16 (4): 193-214, 1989

15) Seyffart G: Drug Dosage in Renal Insufficiency Springer-Science+Buisness media, BV, p.537, 1992

■ 胎盤及び胎児への移行(外国人データ)

妊娠中の外国人女性被験者にスピラマイシンを経口投与したとき、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は、胎盤に移行することが確認されている^{16~18)}。また、スピラマイシンは胎児に移行することが確認されている¹⁷⁾。

16) Garin JP et al: Presse Med. 76 (48): 2266, 1968

17) Forestier F et al: Arch Fr Pediatr. 44 (7): 539-544, 1987

18) Gratzl R et al: Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 21 (1): 12-16, 2002

■ ヒト乳汁への移行(外国人データ)

スピラマイシンを投与した母親が授乳している乳児の血清中濃度は治療用量を投与した成人の血清中 C_{max} である約 $3\mu\text{g/mL}$ の6倍以上であった¹⁾。

1) Briggs GG et al: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. 9th Ed.: Wolters Kluwer Health; 1347-1348, 2011

代謝

(外国人データ
を含む)

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¹⁸⁾、¹⁹⁾、及びラット、ウサギの肝ミクロソームを用いた試験から^{20~22)}、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。

18) Gratzl R et al: Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 21 (1): 12-16, 2002

19) Shimizu K et al: J Antibiotics B. 19 (6): 423-427, 1966

20) Delaforge M et al: Biochem Pharmacol. 32 (15): 2309-2318, 1983 (ラット)

21) Carletti M et al: Vet Res. 34 (4): 405-411, 2003 (ウサギ)

22) Fabre I et al: Drug Metab Dispos. 16 (2): 296-301, 1988 (ウサギ)

排泄

(外国人データ
を含む)

スピラマイシンは主として胆汁を介して排泄される²³⁾、²⁴⁾。健康男性被験者3名にスピラマイシン500mg^{注1)}を単回経口投与^{注2)}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¹⁹⁾。

注1)：スピラマイシンの1gは約300万国単位に相当する(参考値)。

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

19) Shimizu K et al: J Antibiotics B. 19 (6): 423-427, 1966

23) 社内資料(薬物動態レポート 1988)

24) Levrat M et al: Rev Int Hepatol. 14: 137-169, 1964

効力を 裏付ける試験 —*in vitro*

■ トキソプラズマ感染ヒトHeLa細胞株における効果²⁵⁾

ヒト由来HeLa細胞を用いた試験では、スピラマイシンは、1日処理では非常に弱い作用しか示さなかったが、4日あるいは7日以上処理では5 μ g/mL以下でも増殖抑制作用を示し、トキソプラズマ増殖抑制作用には時間依存性がみられた。

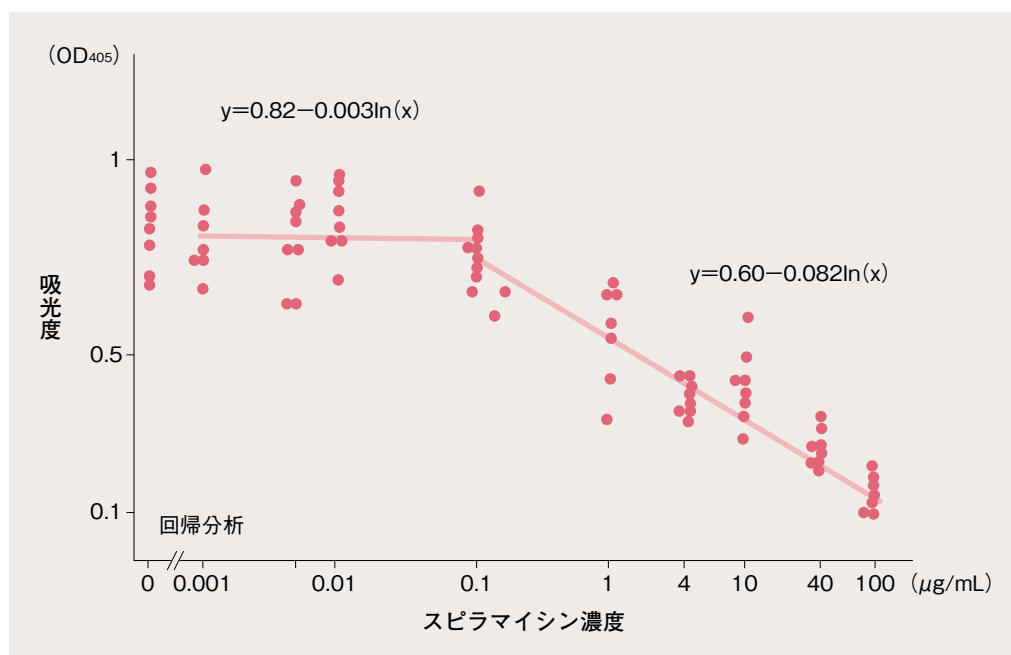
方 法：ヒトHeLa細胞株にトキソプラズマを加えて培養後、培養液をスピラマイシン非含有、もしくは、含んだ培地に置換して培養を続けた。その後、培地の上澄み液中の細胞外（遊離）トキソプラズマ数、及びHeLa細胞のトキソプラズマ感染率を測定する試験を3試験実施した。

25) 社内資料(効力を裏付ける試験—*in vitro*)

■ トキソプラズマ感染ヒト線維芽細胞株における効果²⁶⁾

ヒト線維芽細胞株MRC5を用いた試験では、スピラマイシンは1～100 μ 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(1 μ g/mL vs. 0.1 μ g/mL $p < 0.001$ 、回帰分析)。

● スピラマイシンによるトキソプラズマ増殖抑制作用



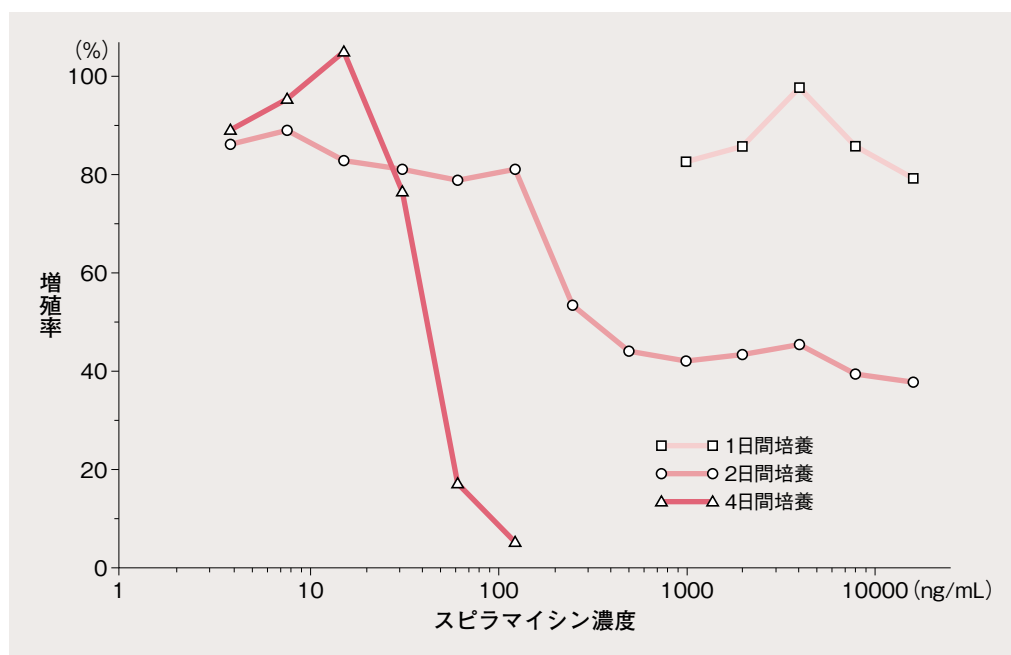
方 法：ヒト線維芽細胞株MRC5 (2 $\times 10^4$ 細胞)を96ウェルプレートに入れてコンフルエントになるまで単層培養し、トキソプラズマRH株の栄養型(トロフォゾイト; 10³個)を加え4時間感染させた後、スピラマイシンを加えて3日間インキュベートした。インキュベート後、ウェル内の細胞層をメタノール固定し、過免疫ウサギ抗トキソプラズマ抗体を用いたELISA法でトキソプラズマを定量した。

26) Derouin F, Chastang C: Antimicrob Agents Chemother. 32(3): 303-307, 1988

効力を
裏付ける試験
—*in vitro*■ 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²⁷⁾

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。4日間処理では低濃度で増殖抑制作用が認められ、そのIC₅₀は40ng/mLであった。

● 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



方 法：マイクロプレートで単層培養しコンフルエントになったヒト線維芽細胞株にトキソプラズマRH株を加え、種々の濃度の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の取り込みを指標にトキソプラズマの増殖を測定した。

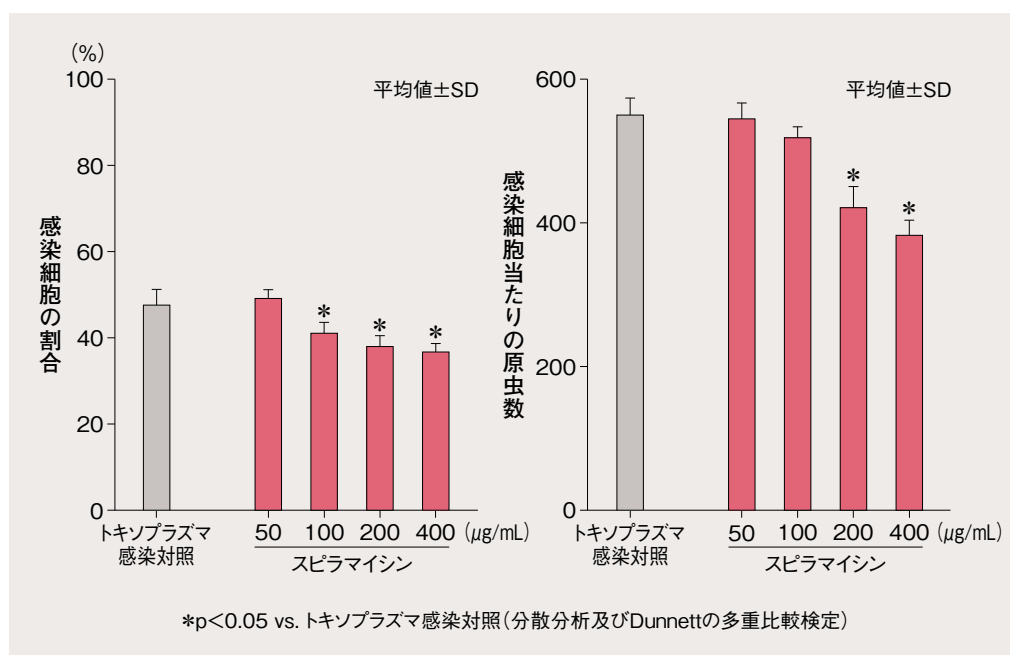
27) Pfefferkorn ER, Borotz SE: Antimicrob Agents Chemother. 38(1): 31-37, 1994

効力を 裏付ける試験 —*in vitro*

■ ヒト胎盤栄養芽細胞由来細胞株を用いた *in vitro*トキソプラズマ感染モデルにおける効果²⁸⁾

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、濃度依存的にトキソプラズマ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。

●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



方 法 : BeWo絨毛がん細胞株を培養後トキソプラズマに感染させた。スピラマイシン (50、100、200及び400 $\mu\text{g/mL}$) を加えて1日培養した後、トリジンブルー染色し、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。

28) Franco PS et al: Placenta 32 (11): 838-844, 2011

効力を
裏付ける試験

■ 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(マウス)^{29)、30)}

トキソプラズマ感染妊娠マウスにおいては、スピラマイシンの妊娠マウスへの投与により、出産したマウス数や産児数、新生児体重や出生5ヵ月後の生存率が被験薬非投与群より増加し、出生5ヵ月後の抗トキソプラズマ抗体陽性子マウス数は減少した。

● トキソプラズマ感染妊娠マウスへの影響

トキソプラズマ接種	被験薬	出産母体数/ 交配数	1母体当たりの 産児数 ^{a)}	出生5ヵ月後の 児の 生存数/ 出生数	出生5ヵ月後の 児の体重(g) ^{a)}	出産5ヵ月後の 母マウスの生 存数
無	非投与	25/28	10.68±0.31	267/267	28.81±0.26	28/28
	スピラマイシン	25/28	10.04±0.31	251/251	29.23±0.22	28/28
	スルファメキサゾール/トリメトプリム	26/28	11.04±0.26	287/287	28.20±0.34	28/28
有	非投与	8/28	6.2±1.25	20/50	21.43±1.37	20/28
	スピラマイシン	15/28	8.73±0.77	120/131	28.62±0.43	26/28
	スルファメキサゾール/トリメトプリム	24/28	11.13±0.41	261/267	29.35±0.20	28/28

a) 平均値±標準誤差

対 象：雄と交配させて5～8日後の雌NMRIマウス(28例/群)

方 法：トキソプラズマBeverley株のシスト(慢性感染マウスの脳エマルジョン)を皮下に接種し、5日後から出産までスピラマイシン(10mg/mL)またはスルファメキサゾール/トリメトプリム^{*}(9.6mg/mL、陽性対照薬)を飲水投与した。母マウスの生存数、産児数、新生児の生存数、体重等を出産5ヵ月後まで観察した。

● トキソプラズマBev株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	陽性数/検討数(%)
非投与	15/20(75)
スピラマイシン	44/120 [*] (36.7)
スルファメキサゾール/トリメトプリム	64/261 ^{**} (24.5)

^{*}p<0.01、^{**}p<0.001(vs.非感染対照群、連続性のYates補正を伴うχ²検定、two-tailed)

対 象：雄と交配させて5～8日後の雌NMRIマウス(28例/群)

方 法：トキソプラズマBeverley株のシスト(慢性感染マウスの脳エマルジョン)を皮下に接種し、5日後から出産までスピラマイシン(10mg/mL)またはスルファメキサゾール/トリメトプリム(9.6mg/mL、陽性対照薬)を飲水投与した。母マウスの生存数、産児数、新生児の生存数、体重等を出産5ヵ月後まで観察した。

29) 承認時評価資料(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)

30) Nguyen BT, Stadtsbaeder S: Br J Pharmacol. 85(3): 713-716, 1985

スルファメキサゾール・トリメトプリム製剤の【効能又は効果】

- 一般感染症

<適応菌種>スルファメキサゾール/トリメトプリムに感性的腸球菌属、大腸菌、赤痢菌、チフス菌、パラチフス菌、シロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア・レットゲリ、インフルエンザ菌

<適応症>肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染 複雑性膀胱炎、腎盂腎炎 感染性腸炎、腸チフス、パラチフス
- ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制

<適応菌種>ニューモシスチス・イロベチー

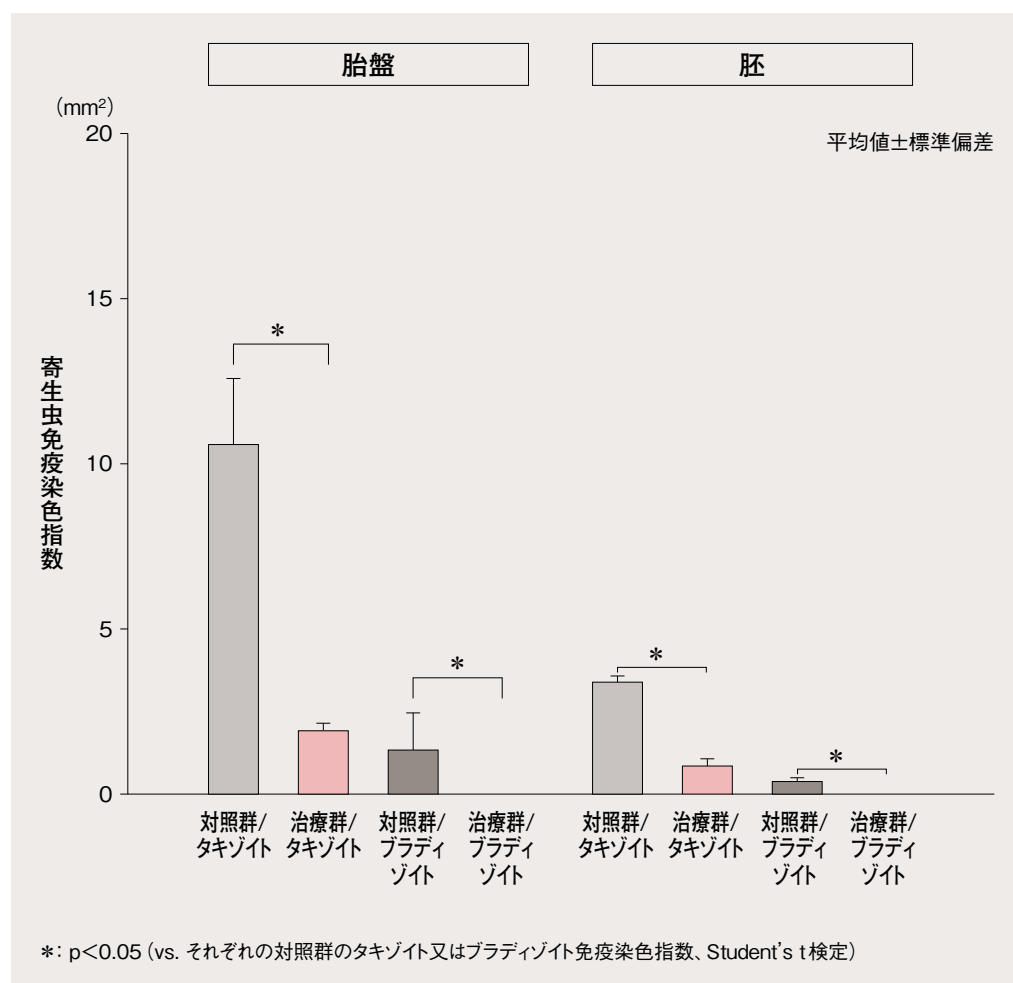
<適応症>ニューモシスチス肺炎、ニューモシスチス肺炎の発症抑制

効力を 裏付ける試験

■ 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(マウス)³¹⁾

トキソプラズマ感染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有意に低下させた。

● 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



対 象：3ヵ月齢の雌ブラジルヨルマウス (*Calomys callosus*) (6例/群)

方 法：雄と交配させ、産腔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(20個)を経口的に接種した。妊娠4日に、スピラマイシンの0.15mgを8時間ごとに妊娠15～20日まで経口投与した。動物は、妊娠15～20日に安楽死させ、胎盤及び胚組織を摘出し、組織内のトキソプラズマを定量した。

31) Costa IN et al: Placenta. 30(10): 884-890, 2009

効力を裏付ける試験

■ 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(サル)³²⁾

トキソプラズマ感染妊娠サルにおいては、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5例中0例であった。

● 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	3*
なし	5	1*
総数	5	4

* : $p=0.048$ (vs. スピラマイシン投与群、Fisherの直接確率検定)

対 象：妊娠90日のアカゲザル(スピラマイシン投与群8例、感染対照群9例)

方 法：トキソプラズマRH株(5×10^6 個)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により胎児感染が確認された時点から、スピラマイシンの20mg/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。

32) Schoondermark-Van de Ven E et al: Antimicrob Agents Chemother. 38(9): 1930-1936, 1994

作用機序

スピラマイシンを含めたマクロライドの作用機序は明らかになっていない。考えられる機序としては、抗菌活性と同様のリボソームのタンパク合成阻害又はミトコンドリアでのタンパク合成阻害であるが、前者に関しては耐性株を用いた検討等において、抗トキソプラズマ活性と必ずしも一致しなかったこと、後者に関しては抗トキソプラズマ活性を示す濃度でミトコンドリア機能に影響を及ぼさないことから、これらがマクロライドの作用機序である可能性は低いと考えられる。最近考えられている機序は、トキソプラズマに特異的に存在する細胞小器官であるアピコプラストにおけるタンパク合成阻害作用である。エリスロマイシンAの誘導体を用いた試験において、アピコプラスト50Sリボソームサブユニットへの結合性と抗トキソプラズマ活性間に構造活性相関があることが示唆されており³³⁾、アピコプラストがマクロライドの抗トキソプラズマ活性の標的であることが推察される。また、スピラマイシンは、白血球の殺菌活性の増強作用など、リボソームを介さない二次的な機序を介して抗トキソプラズマ活性を発揮する可能性も考えられる。

33) Lee Y et al: J Med Chem. 54(8): 2792-2804, 2011

耐性

ヒト線維芽細胞内で増殖中のトキソプラズマを突然変異誘発剤であるエチルニトロソ尿素で処理し、生存した原虫をスピラマイシン、アジスロマイシン又はクリンダマイシン存在下で培養した。その結果、*in vitro*において出現したスピラマイシン耐性株 (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²⁷⁾。

● 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) ※		
	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

※：感染およびマクロライド処理3日後に測定した。

方 法：ヒト線維芽細胞内で増殖中のトキソプラズマRH株を、突然変異誘発性のエチルニトロソ尿素で4時間処理し、生存した約30%の原虫をアジスロマイシン又はスピラマイシンの100ng/mL存在下で3日間培養し、³H]uracil取り込みを指標にトキソプラズマの増殖を測定した。

27) Pfefferkorn ER, Borotz SE: Antimicrob Agents Chemother. 38 (1): 31-37, 1994

副次的
薬理試験■ 免疫細胞系に及ぼす影響^{34~40)} 参考情報

スピラマイシンは *in vitro* 及び *ex vivo* でヒト白血球の機能に作用を示した。

また、スピラマイシンは *in vitro* でヒト単球のサイトカイン産生にも作用を示した。これらの作用は、一部作用濃度に違いがあるものの、全体的にみてスピラマイシンのヒト白血球へ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同様であった。

34) Prieto-Prieto J et al: Brit J Clin Pract. 42 (Suppl. 55): 38-39, 1988

35) Labro MT et al: J Antimicrob Chemother. 24 (4): 561-572, 1989

36) Moutard I et al: Pharmacol Res. 37 (3): 197-201, 1998

37) Roche Y et al: J Antimicrob Chemother. 17 (2): 195-203, 1986

38) Eyraud A et al: Chemother. 32 (4): 379-382, 1986

39) Roche Y et al: J Antimicrob Chemother. 21 (5): 597-607, 1988

40) Bailly S et al: Antimicrob Agents Chemother. 35 (10): 2016-2019, 1991

安全性 薬理試験

■ 中枢神経系(サル)³²⁾

カニクイザルの5日間静脈内投与毒性試験において、一般状態の変化として24万国単位(=68.8mg)/kg/日(12万国単位/kg、1日2回)以上で流涎、嘔吐発作が、54万国単位(=154.8mg)/kg/日(27万国単位/kg、1日2回)で筋緊張低下、呼吸困難がみられた。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、これらの変化は、中枢神経系への直接作用ではないと考えられた。

32) Schoondermark-Van de Ven E et al: Antimicrob Agents Chemother. 38(9): 1930-1936, 1994

■ 心血管系及び呼吸系(イヌ)⁴¹⁾

麻酔イヌへの25万国単位(=71.6mg)/kg(4例)の静脈内持続投与により、血圧の低下(4例)、左心室圧(LVP)の最大増加速度(dLVP/dt)の変化(1例で上昇、2例で低下)並びに呼吸数及び呼吸流量が増加(4例)した。12.5万国単位(=35.8mg)/kg(3例)では2例で収縮期圧が上昇した。

41) 社内資料(安全性薬理試験：心血管系及び呼吸器系(イヌ))

■ 心血管系及び呼吸系(サル)⁴²⁾

麻酔サルへの25万国単位(=71.6mg)/kg(雌雄各2例)の静脈内持続投与により、雄の1例に軽度の血圧低下、雌の2例に血圧、心拍数及びdLVP/dtの上昇、投与中の呼吸困難期が観察された。12.5万国単位(=35.8mg)/kg(雌2例)では全例に軽度の血圧上昇、1例で心拍数、dLVP/dtの上昇、別の1例で呼吸数、呼吸流量の一過性の低下がみられた。

42) 社内資料(安全性薬理試験：心血管系及び呼吸器系(サル))

■ 自律神経系(イヌ)⁴³⁾

麻酔下のイヌ(雄2例、雌1例)に以下の自律神経系刺激を与えた後、スピラマイシン(アジピン酸塩)の12.5万国単位(=35.8mg)/kgを静脈内持続投与したときに、アセチルコリン静脈内投与又は迷走神経電気刺激後の低血圧(副交感神経系経路)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静脈内投与後の高血圧(交感神経系経路)のいずれに対しても影響を及ぼさなかった。

43) 社内資料(安全性薬理試験：自律神経系(イヌ))

毒性試験

■ 単回投与毒性試験⁴⁴⁾

経口投与でのラットの概略の致死量は8000mg/kg (LD₅₀: 9400mg/kg)、イヌでは6000mg/kg (LD₅₀: 5200mg/kg)であった。ラットでは下痢及び体液減少を伴う急性胃腸炎等、またイヌでも胃に急性のうっ血等の消化管障害が認められた。静脈内投与ではマウス及びラットとも投与終了後30分間以内に死亡が発生し、マウスの概略の致死量は185mg/kg、ラットでは255mg/kgであった。イヌではヒスタミン様症状がみられ、概略の致死量は200万国単位/kg/日であった。

44) 社内資料(毒性試験：単回投与毒性試験)

■ 反復投与毒性試験⁴⁵⁾

1. ラットの1年間混餌投与試験

720mg/kg/日群の雌で体重増加量の減少、雌雄で諸器官の相対重量の増加が認められたが、重篤な慢性毒性の発現は認められなかった。無毒性量は240mg/kg/日と考えられた。

2. ラットの28日間静脈内投与試験(投与期間を32日間に延長)

36万国単位/kg/日以上で流涎及び振戦がみられたが試験の進行と共に回復傾向が認められた。54万国単位/kg/日群の雄では、軽度の摂餌量及び体重増加量の減少がみられたが、休薬により回復した。薬物投与群で好中球減少を伴う総白血球減少、尿素の減少は本薬の抗菌作用による健康状態の改善を反映したもの、電解質濃度のごく軽度の減少は腸内細菌叢に対する本薬の抗菌作用により生じたものと考えられた。脾臓にみられた泡沫状マクロファージは、本薬の蓄積を示唆するものと考えられた。54万国単位/kg/日群でみられた所見は軽度であり、多くの場合は休薬により回復した。無毒性量は36万国単位/kg/日と判断された。

3. イヌの8週間経口投与試験

500mg/kg/日群の全例で中毒症状がみられ10例中8例が死亡した。中毒症状として、食欲不振、嘔吐あるいは下痢等がみられ、死亡前に体重及び摂餌量減少、貧血及び脂肪減少、並びに尿中にアルブミン、胆汁色素の出現が認められた。肝細胞、肝類洞及び腎尿細管の壊死性変化を伴う肝臓、腎臓、脾臓、副腎の腫大及び浮腫、脾臓では髓外造血がみられ、精巣では精子形成が抑制された。骨格筋、心筋、胸腺、甲状腺、膵臓及び眼の脈絡膜層にも毒性所見がみられ、体脂肪減少を伴っていた。

4. イヌの28週間経口投与試験

240mg/kg/日で胃腸刺激及び体重減少、ヘモグロビン及びヘマトクリットの軽度の減少がみられた。120mg/kg/日以上でAST、ALT及びBUNの増加が認められ、胃に刺激性、肝臓及び腎臓に退行性変化が観察された。無毒性量は60mg/kg/日と考えられた。

毒性試験

5. イヌの2年間混餌投与試験

投与期間を通して全例が生存し、一般状態は概ね良好であった。4000ppm以上で網膜の脈絡膜タペタム(輝板)に種々の程度の欠損による着色斑が認められた。また、5000ppm以上では舌に青味がかかった斑点が観察された。5000ppm以上では遠近調節の不全及び光感受性の不全が観察されたが、全例とも視力が確認された。また、諸器官の相対重量が増加し、心臓の僧帽弁又は三尖弁組織の肥厚が観察された。本薬の全投与群で諸組織の実質細胞及び組織球に空胞化がみられたが、3000ppm群では軽微であった。また、5000ppm以上では網膜の空胞化及び萎縮がみられたが休薬により回復した。無毒性量は3000ppmと判断された。

6. イヌの4週間静脈内投与試験

24万国際単位/kg/日での忍容性は良好でありヒスタミン様症状(紅斑、耳の浮腫、顔面浮腫)が若干生じるのみであった。36万国際単位/kg/日での忍容性も比較的良好であったが、脾臓及び腎臓に細胞レベルで形態的变化がみられ、本薬の薬理作用とヒスタミン様症状に関連したものであると考えられた。54万国際単位/kg/日では、脾臓の絶対及び相対重量増加、並びに傍糸球体装置細胞の肥大を伴う脾臓マクロファージの明らかな肥大に加えトランスアミナーゼの軽度な増加がみられた。この投与群では静脈の局所的忍容性は良好であったが、ヒスタミン様症状の頻度は明らかに増加した。無毒性量は24万国際単位/kg/日と考えられた。

7. サルの5日間静脈内投与試験

スピラマイシン投与中に流涎が規則的にみられ、筋緊張低下、嘔気発作及び呼吸困難が観察されたが、ヒスタミン様反応は認められなかった。投与4日に54万国際単位/kg/日群の雄1例が死亡したが、同用量を用いた2回目の試験で死亡は認められなかった。薬物投与と死亡の関連性は不明で、事故(闘争)の可能性が示唆された。また、54万国際単位/kg/日群では、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの軽度な減少がみられたが、病理組織学的検査では、スピラマイシン投与に関連する異常は認められなかった。無毒性量は24万国際単位/kg/日未満と考えられた。

45) 社内資料(毒性試験：反復投与毒性試験)

■ 遺伝毒性試験⁴⁶⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験、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染色体異常試験、並びにマウス小核試験が実施されたが、スピラマイシンに遺伝毒性は認められなかった。

46) 社内資料(毒性試験：遺伝毒性試験)

毒性試験

■ がん原性試験⁴⁷⁾

ラットの2年間混餌投与がん原性試験では、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、対照群及び投与群との各腫瘍発生と比較では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官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。

以上、スピラマイシンを最高400mg/kg/日まで投与しても投薬に関連したがん原性はみられなかった。

47) 社内資料(毒性試験：がん原性試験)

■ 生殖発生毒性試験⁴⁸⁾

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。スピラマイシンのラット、イヌ、サルにおける反復投与毒性試験において、雌性生殖器官への影響はみられなかった。スピラマイシンアジピン酸を約77日投与した雌雄ラットを交配、分娩させ、出生時及び離乳時の観察並びに剖検を行ったラット胚・胎児発生に関する混餌投与試験において、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。

1. 妊娠マウスにスピラマイシンを妊娠5～15日に経口投与

400mg/kg/日では軽度な体重減少がみられたが、胚毒性はなく、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。100mg/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。母動物の一般毒性学的影響に関する無毒性量は200mg/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400mg/kg/日と考えられた。

2. アルビノラットに0.7%スピラマイシンを含む飼料を混餌投与

約77日間混餌投与した後、雌雄ラットを交配及び分娩させ、出生時及び離乳時の観察並びに剖検を行ったがいずれも異常は認められず、催奇形性も認められなかった。

3. 妊娠ラットにスピラマイシンを妊娠5～15日に経口投与

200mg/kg/日以上の子群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。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。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400mg/kg/日と考えられた。

4. 妊娠ラットにスピラマイシンを妊娠6～15日に静脈内投与

54万国際単位/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。母動物の一般毒性学的影響に関する無毒性量36万国際単位/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54万国際単位/kg/日と考えられた。

毒性試験

5. 妊娠ウサギにスピラマイシンを妊娠6～16日に経口投与

200mg/kg/日以上に群に摂餌量、摂水量、さらに400mg/kg/日群では体重増加量の減少がみられ、剖検では盲腸の拡張及び重量増加がみられた。また、これらの投与群では流産又は全吸収胚が発生し胎児毒性がみられた。400mg/kg/日群では発育不全の胎児の割合は高く、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。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100mg/kg/日、次世代動物の発生に関する無毒性量は200mg/kg/日と考えられた。

6. 妊娠ウサギにスピラマイシンを妊娠6～19日に静脈内投与

54万国単位/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。本薬投与の全群で流産、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。母動物の一般毒性学的影響に関する無毒性量は18万国単位/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54万国単位/kg/日と考えられた。

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されていないが、マウス胚・胎児発生に関する経口投与試験では、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ヵ月間観察では生後の発達(生存率、体重)に異常はみられていない。

48) 社内資料(毒性試験：生殖発生毒性試験)

■ 光毒性⁴⁹⁾

本薬は290～700nmで光吸収を示さないことから、光毒性の懸念はないと考えられた。

49) 社内資料(毒性試験：光毒性)

有効成分に
関する
理化学的知見

一般名：スピラマイシン (Spiramycin)

化学名：(スピラマイシンI)

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

(スピラマイシンII)

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

(スピラマイシンIII)

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

有効成分に
関する
理化学的知見

分子式： $C_{43}H_{74}N_2O_{14}$ (スピラマイシンI)

$C_{45}H_{76}N_2O_{15}$ (スピラマイシンII)

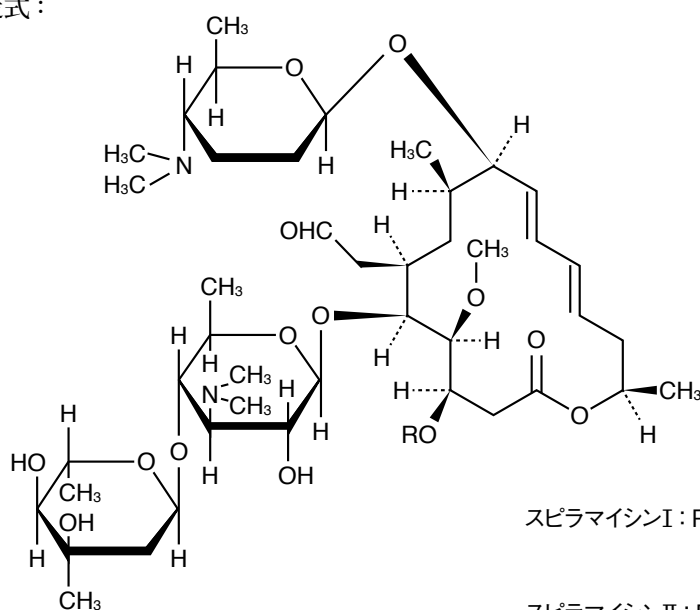
$C_{46}H_{78}N_2O_{15}$ (スピラマイシンIII)

分子量：843.05 (スピラマイシンI)

885.09 (スピラマイシンII)

899.12 (スピラマイシンIII)

化学構造式：



スピラマイシンI：R= H

スピラマイシンII：R= —C(=O)—CH_3

スピラマイシンIII：R= $\text{—C(=O)—CH}_2\text{—CH}_3$

性 状：白色～微黄色の粉末である。エタノール (95)、メタノール、クロロホルム及びアセトンに
溶けやすく、エーテルにやや溶けにくく、水に溶けにくい。

融 点：約223℃ (分解)

〈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。

製剤学的事項

■ 製剤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

取扱い上の注意

貯 法：室温保存

有効期間：3年

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

包装

96錠[8錠(PTP)×12]

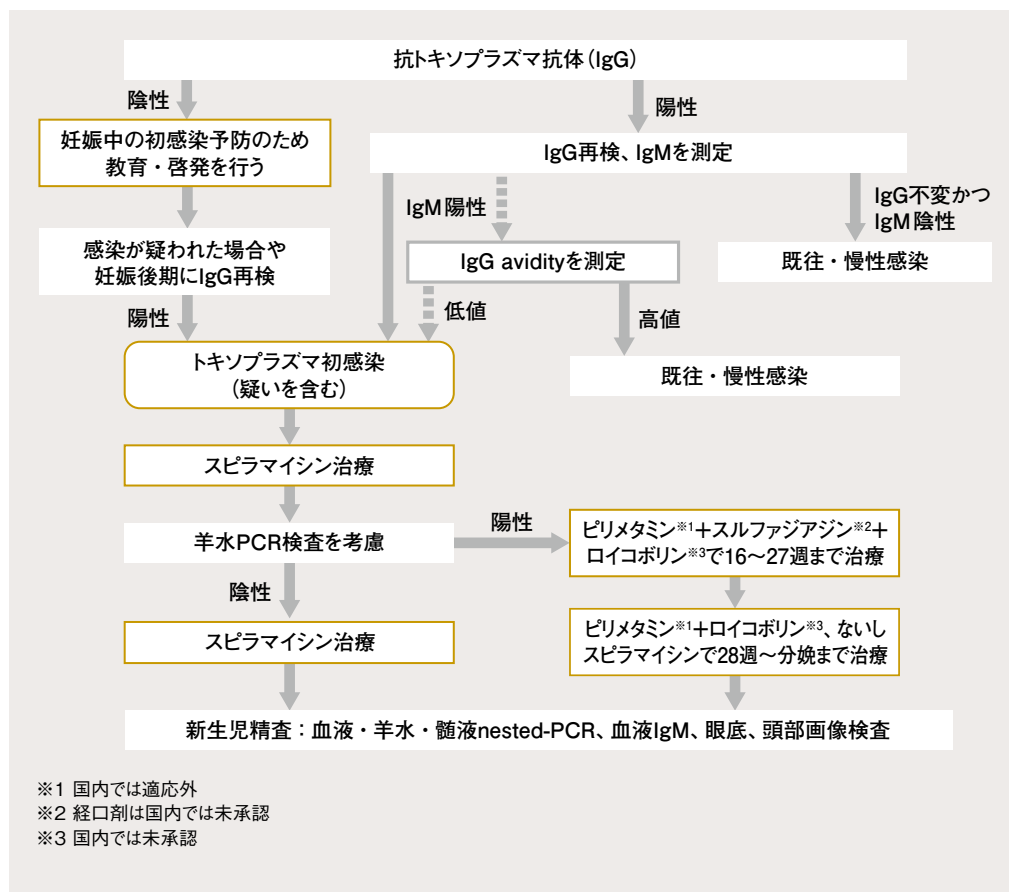
関連情報

- 承認番号：23000AMX00481
- 承認年月：2018年7月
- 薬価基準収載年月：2018年8月
- 販売開始年月：2018年9月
- 承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 再審査期間満了年月：2028年7月
- 再審査結果公表年月：該当しない

診療ガイドライン 及び成書

トキソプラズマ妊娠管理マニュアル⁵¹⁾

●トキソプラズマの妊婦スクリーニング法



51) トキソプラズマ妊娠管理マニュアル。トキソプラズマ初感染が疑われる妊婦へのカウンセリングと対応指針 p18, 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, 2020年1月10日 (第4版)

診療ガイドライン 及び成書

■ Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 8th ed. Philadelphia⁵²⁾

Table 31-7

出生前治療：先天性トキソプラズマ症研究グループのガイドライン：Croix Rousse Hospital (フランス、リオン)、Timone Hospital (フランス、マルセイユ)、Trousseau Hospital (フランス、パリ)

本ガイドラインは、母体感染時の在胎月齢を推定可能な基準検査機関 (reference laboratory) で確認された母体感染に適用する。感染時の在胎月齢により治療は異なる。

1. 妊娠33週以前での母体感染

- ・すぐにスピライミシンの投与を開始すること (もしくは、米国などスピライミシンが広く流通していない国では可能な限り早期に入手する；Table 31-8参照)：3g (9×10^6 IU) / 日になるように1日3回投与。
- ・羊水穿刺は18週目以降、かつ母体が感染したと推定される日から4週以降に実施すること。PCR検査のため羊水20mLを検査機関に送ること。
- ・毎月胎児の超音波検査を実施し経過を観察すること。

羊水穿刺および超音波検査の結果により、

- 超音波所見に異常なし、および羊水PCR陰性：スピライミシン投与に加え、毎月超音波検査によるモニタリングを出産まで継続
- 超音波所見に異常なしまたは軽度の異常あり、および羊水PCR陽性：スピライミシン投与を中止し、出産まで、以下の2つのレジメンのうちいずれかによる治療を継続

ピリメタミン※	50mg/日
スルファジアジン※	1.5gを1日2回
フォリン酸※	25mgを週2回

または

ピリメタミン50mg＋スルファドキシシン1g (ファンシダール錠)**	10日ごと
フォリン酸※	50mgを週1回

※ 国内では単剤/経口剤としては未承認

警告：上記のどちらの治療でも、稀に重篤な皮膚への副作用 (ライエル症候群、DRESS 症候群など) が発現する場合がある。

モニタリング：初回投与前および以降15日ごとに血球数を測定すること。好中球減少 (< 1500 個/mm³) が認められた場合は、ピリメタミンおよびサルファ薬 (sulfonamides) の投与は控え、フォリン酸の投与を継続すること。15日後に血球数を確認し、絶対好中球数が1500個/mm³超に回復している場合には、治療を再開すること。

ピリメタミンおよびスルファジアジン治療中の患者には、十分な量の水分を摂取するよう指導すること。

モニタリングのため2～4週ごとに超音波検査を継続すること。

- 重度の脳障害：本所見の予後については児の両親と話し合い、児の両親が十分な情報を得たうえで治療や妊娠中絶などの決断ができるようにする。妊娠を継続する場合には、前記2つのレジメンのうちいずれかに従って治療すること。

診療ガイドライン 及び成書

2. 妊娠33週後の母体感染

- ・ 出産まで、上述の治療のうちいずれかを実施すること。
- ・ 上述のとおり、経過を観察すること。
- ・ 羊水穿刺について話し合うこと(羊水PCR陽性の場合は、出産後の血清学的所見を待たずに出産直後から新生児への適切な治療を知らせる)。
- ・ モニタリングのための超音波検査の予定を決めること。

DRESS : Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応)

PCR : ポリメラーゼ連鎖反応

* 米国ではファンシダール錠は使用されていないが、米国官庁が推奨するレジメンについては本ガイドラインTable 38-8を参照すること

52) Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, p991, 2016

■ SOGC Clinical Practice Guideline⁵³⁾

Recommendations (推奨)

1. 低リスクの妊婦に対しては、対象妊婦全員に対するスクリーニングは実施しないこと。血清学的スクリーニングの実施は、トキソプラズマ原虫の初感染リスクがあると思われる妊婦に限定すること(II-3E)
2. 妊婦において最近の感染が疑われる場合は、治療を開始する前に、可能な限り正確な検査を実施し正しく解釈できるトキソプラズマ症の基準検査機関 (toxoplasmosis reference laboratory) で検査して確認すること(II-2B)
3. 急性感染が疑われる場合には、2～3週間以内に検査を繰り返し行い、再検査結果を待たずにスピラマイシンによる治療の即時開始を考慮すること(II-2B)
4. 以下の場合には、羊水穿刺を実施し、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法により羊水中のトキソプラズマ原虫を同定すること : (a)母体の初感染が診断されている場合、(b)血清検査で急性感染が確認または除外できない場合、(c)超音波所見に異常が認められる場合(脳内石灰化、小頭症、水頭症、腹水、肝脾腫大症、または重度の子宮内胎児発育遅延) (II-2B)
5. 妊娠18週未満におけるトキソプラズマ原虫感染の同定には、羊水穿刺は実施しないこと。また、偽陰性結果の発生を低減するため、羊水穿刺は、母体の急性感染が疑われてから4週以上経過後に実施すること(II-2D)
6. TORCH (トキソプラズマ、風疹、サイトメガロウイルス、ヘルペス等) 感染症の可能性が認められる超音波所見(脳内石灰化、小頭症、水頭症、腹水、肝脾腫大症、または重度の子宮内胎児発育遅延を含むがこれらに限定されない所見)のある妊婦に対しては、トキソプラズマ原虫感染を疑い、スクリーニングを実施すること(II-2B)
7. 妊娠期間中に急性トキソプラズマ原虫に感染した疑いのある妊婦等の各患者については、トキソプラズマ症の治療について専門医と話し合うこと(III-B)
8. 母体感染が確認されたが、胎児の感染は確認されていない場合、胎児の感染予防のためにスピラマイシンを投与すること(胎盤を通して母体から胎児へのトキソプラズマ原虫の伝播予防のため)(I-B)。
9. (通常羊水PCR陽性により)胎児感染が確認された、もしくは強く疑われる女性の治療には、ピリメタミン、スルファジアジン、およびフォリン酸の併用投与を行うこと(I-B)

診療ガイドライン 及び成書

10. トキソプラズマ原虫への感染歴がある免疫能が正常な妊婦においては、抗トキソプラズマ治療は必要ない (I-E)
11. 免疫抑制状態またはHIV陽性の女性については、トキソプラズマ原虫の再活性やトキソプラズマ脳炎リスクがあるため、スクリーニングを実施する (I-A)
12. トキソプラズマ原虫による急性感染と診断された非妊娠女性には、妊娠を試みるまで6ヵ月待つよう助言すること。専門医への相談は、患者ごとに個別に考慮すること (III-B)
13. 妊娠中のトキソプラズマ原虫による感染予防に関する情報は、妊娠中または妊娠を予定しているすべての女性が利用可能な状態にしておくこと (III-C)

●エビデンスステートメントと推奨グレード (Canadian Task Force on Preventive Health Careの評価法に基づく)

エビデンスの評価*		推奨グレード†	
I:	1以上の適切な無作為化臨床試験から得られたエビデンス	A	臨床的な予防措置を推奨しうる十分なエビデンスあり
II-1:	無作為化していないが、よく設計された臨床試験から得たエビデンス	B	臨床的な予防措置を推奨しうる適正なエビデンスあり
II-2:	できれば1以上の施設または研究グループが実施した、よく設計された(前向きまたは後ろ向き)コホート研究または症例対照研究から得たエビデンス	C	既存のエビデンスに一貫性がなく、臨床的な予防措置の実施を肯定または否定する推奨はできない。ただし、その他の因子が意思決定に影響を与える可能性はある
II-3:	介入の有無にかかわらず、時間または場所の比較から得られたエビデンス。対照群を設定しない試験における劇的な結果(たとえば1940年代のペニシリン治療結果など)もこのカテゴリーに含まれる	D	臨床的な予防措置を行わないことを推奨しうる適正なエビデンスあり
		E	臨床的な予防措置を行わないことを推奨しうる十分なエビデンスあり
III:	臨床経験、記述的研究、または専門委員会の報告に基づく、権威ある専門家の見解	L	推奨するには、質的/量的にエビデンスが不十分である。ただし、その他の因子が意思決定に影響を与える可能性はある

* 本ガイドラインで報告されたエビデンスレベルは、Canadian Task Force on Preventive Health Careに記載されたEvaluation of Evidence分類を採用した。

† 本ガイドラインの推奨グレードには、Canadian Task Force on Preventive Health Careに記載されたClassification of Recommendations分類を採用した。

Canadian Task Force on Preventive Health Care: CMAJ. 169(3): 207-208, 2003

53) Paquet C et al: J Obstet Gynaecol Can. 35(1): 78-79, 2013

海外における 臨床試験

■ 海外臨床成績

ブラジルで実施された8年間の前向きコホート試験⁵⁰⁾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3g^{注1)}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($p=0.018$ 、 χ^2 検定)。

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($p<0.001$ 、 χ^2 検定)。

● 妊娠中のスピラマイシン治療による出生児の先天性トキソプラズマ症発現

	未治療群 (n=115)	スピラマイシン 投与群 (n=120)	p値 ^{注2)}
先天性トキソプラズマ症患児	84 (73.0%)	70 (58.3%)	0.018
重度の先天性 トキソプラズマ症患児 ^{注3)}	51 (60.7%)	13 (18.6%)	<0.001

注1): 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)

注2): χ^2 検定

注3): 先天性トキソプラズマ症患児を対象として集計

安全性は原著論文に記載なし

50) Avelino MM et al: BMC Infect Dis. 14: 33, 2014

主要文献

- 1) Briggs GG et al: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. 9th Ed.: Wolters Kluwer Health; 1347-1348, 2011 [SPC0048]
- 2) 社内資料(副作用)
- 3) 承認時評価資料
(日本人及び白人健康女性被験者における第I相臨床試験: TDU14412試験) [SPC0002]
- 4) 渋谷 弓枝 他: Ther Res. 38(3): 301-309, 2017 [SPC0002]
- 5) 社内資料(海外第I相臨床試験: No. 694)
- 6) 社内資料(海外第I相臨床試験: No. 756)
- 7) Kamme C et al: Scand J Infect Dis. 10(2): 135-142, 1978 [SPC0040]
- 8) Macfarlane JA et al: Lancet 1(7532): 1-4, 1968 [SPC0050]
- 9) Lamy P et al: Ann Méd Nancy. 16: 109-112, 1977 [SPC0051]
- 10) Gaillard L et al: Lyon Méd. 225(5): 419-424, 1971 [SPC0052]
- 11) Kernbaum S: Sem Hôp. 58(5): 289-297, 1982 [SPC0049]
- 12) Allen HH et al: J Antimicrob Chemother. 22(Suppl B): 111-116, 1988 [SPC0053]
- 13) Harf R et al: J Antimicrob Chemother. 22(Suppl B): 135-140, 1988 [SPC0054]
- 14) Periti P et al: Clin Pharmacokinet. 16(4): 193-214, 1989 [SPC0046]
- 15) Seyffart G: Drug Dosage in Renal Insufficiency Springer-Science+Business media, BV, p.537, 1992 [SPC0047]
- 16) Garin JP et al: Presse Med. 76(48): 2266, 1968 [SPC0037]
- 17) Forestier F et al: Arch Fr Pédiatr. 44(7): 539-544, 1987 [SPC0038]
- 18) Gratzl R et al: Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 21(1): 12-16, 2002 [SPC0039]
- 19) Shimizu K et al: J Antibiotics B. 19(6): 423-427, 1966 [SPC0063]
- 20) Delaforge M et al: Biochem Pharmacol. 32(15): 2309-2318, 1983 [SPC0100]
- 21) Carletti M et al: Vet Res. 34(4): 405-411, 2003 [SPC0101]
- 22) Fabre I et al: Drug Metab Dispos. 16(2): 296-301, 1988 [SPC0102]
- 23) 社内資料(薬物動態レポート 1988)
- 24) Levrat M et al: Rev Int Hepatol. 14: 137-169, 1964 [SPC0064]
- 25) 社内資料(効力を裏付ける試験—in vitro)
- 26) Derouin F, Chastang C: Antimicrob Agents Chemother. 32(3): 303-307, 1988 [SPC0029]
- 27) Pfefferkorn ER, Borotz SE: Antimicrob Agents Chemother. 38(1): 31-37, 1994 [SPC0028]
- 28) Franco PS et al: Placenta 32(11): 838-844, 2011 [SPC0030]
- 29) 承認時評価資料(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)
- 30) Nguyen BT, Stadtsbaeder S: Br J Pharmacol. 85(3): 713-716, 1985 [SPC0033]
- 31) Costa IN et al: Placenta. 30(10): 884-890, 2009 [SPC0034]
- 32) Schoondermark-Van de Ven E et al: Antimicrob Agents Chemother. 38(9): 1930-1936, 1994 [SPC0035]
- 33) Lee Y et al: J Med Chem. 54(8): 2792-2804, 2011 [SPC0088]
- 34) Prieto-Prieto J et al: Brit J Clin Pract. 42(Suppl. 55): 38-39, 1988 [SPC0067]
- 35) Labro MT et al: J Antimicrob Chemother. 24(4): 561-572, 1989 [SPC0068]
- 36) Moutard I et al: Pharmacol Res. 37(3): 197-201, 1998 [SPC0069]
- 37) Roche Y et al: J Antimicrob Chemother. 17(2): 195-203, 1986 [SPC0070]
- 38) Eyraud A et al: Chemother. 32(4): 379-382, 1986 [SPC0071]
- 39) Roche Y et al: J Antimicrob Chemother. 21(5): 597-607, 1988 [SPC0072]
- 40) Bailly S et al: Antimicrob Agents Chemother. 35(10): 2016-2019, 1991 [SPC0073]
- 40) Schoondermark-Van de Ven E et al: Antimicrob Agents Chemother. 38(9): 1930-1936, 1994 [SPC0035]
- 41) 社内資料(安全性薬理試験: 心血管系及び呼吸器系(イヌ))
- 42) 社内資料(安全性薬理試験: 心血管系及び呼吸器系(サル))
- 43) 社内資料(安全性薬理試験: 自律神経系(イヌ))
- 44) 社内資料(毒性試験: 単回投与毒性試験)
- 45) 社内資料(毒性試験: 反復投与毒性試験)
- 46) 社内資料(毒性試験: 遺伝毒性試験)
- 47) 社内資料(毒性試験: がん原性試験)
- 48) 社内資料(毒性試験: 生殖発生毒性試験)
- 49) 社内資料(毒性試験: 光毒性)
- 50) Avelino MM et al: BMC Infect Dis. 14: 33, 2014
- 51) トキソプラズマ妊娠管理マニュアル. トキソプラズマ初感染が疑われる妊婦へのカウンセリングと対応指針 p18, 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, 2020年1月10日 (第4版)
- 52) Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, p991, 2016
- 53) Paquet C et al: J Obstet Gynaecol Can. 35(1): 78-79, 2013

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売業者 の氏名又は 名称及び住所

製造販売：サノフィ株式会社
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

文献請求先及び 問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター くすり相談室
フリーダイヤル：0120-109-905 FAX：(03)6301-3010

