

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|-------------|--|---|
| 会社名 | サノフィ・アベンティス株式会社 | |
| 要望された医薬品 | 要望番号 | II-110 |
| | 成分名 (一般名) | スピラマイシン Spiramycin |
| | 販売名 | Rovamycine 1500000 IE 錠 Rovamycine 1500000 UI 錠 Rovamycine3000000 UI 錠 |
| | 未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。) | <input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬 |
| 要望内容 | 効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。) | 妊婦のトキソプラズマ感染症 |
| | 用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。) | 妊娠中のトキソプラズマ初感染が否定できない場合、胎児への感染を防ぐ目的で、スピラマイシンとして1日量6,000,000~9,000,000国際単位を1日2~4回に分けて経口投与する。 |
| | 備考 (該当する場合はチェックする。) | <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) |
| 現在の国内の開発状況 | <input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等) | |
| 企業としての開発の意思 | <input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) スピラマイシンは、海外において同適応症で長期に臨床使用がされているが、日本国内では未承認薬であり、いかなる適応症においても日本人における有効性および安全性が検討されていない。一方、要望書に記載されている、スピラマイシンの酢酸エステルであるアセチルスピラマイシンについては、適応外ではあるが、同適応症で実際に国内で使用されている実績がある他、要望書に引用された文献でも、詳細な使用方法が記載されている。また、同様に要望書に記載の通りに、その薬物動態学的な特性から、アセチルスピラマイシンの方が効果的であることが示唆されている。このような状況下で、本剤の国内開発を行うことは意義が乏しく、また困難であると考えられる。 | |

| | |
|---|--|
| <p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性</p> <p>(該当するものにチェックし、分類した根拠についてきさいする。)</p> | <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 母体がトキソプラズマに感染した場合、胎児感染の危険がある。胎児感染が起こった場合、流早産・死産や新生児に神経学的異常や眼の異常を引き起こすことが知られている。顕性感染児の予後は不良で、死亡率は 12%といわれ、生存してもその多くに脳性麻痺や精神発達遅延などの重症後遺症がみられるとされている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 海外では妊婦のトキソプラズマ感染症に対し、胎児への感染を防ぐ目的で標準的療法としてスピラマイシンが治療に用いられている。国内においては、適応外ではあるがアセチルスピラマイシンが標準的に治療に用いられている医療実態がある。アセチルスピラマイシンは、スピラマイシンの 70%の投与量で同等の血中濃度が得られることが知られている（血漿中濃度の AUC はアセチルスピラマイシンが 1,189 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$、スピラマイシンが 833 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$）。なお、現在、国内では、トキソプラズマを適応症として承認されている薬剤はない。</p> |
| 備考 | |

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

| <p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p> | <p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> </tbody> </table> | 欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線) | | 米国 | 販売名 (企業名) | 効能・効果 | 用法・用量 | 備考 | 英国 | 販売名 (企業名) | 効能・効果 | 用法・用量 | 備考 | 独国 | 販売名 (企業名) | 効能・効果 | 用法・用量 | 備考 | 仏国 | 販売名 (企業名) | 効能・効果 | 用法・用量 | 備考 | 加国 | 販売名 (企業名) | 効能・効果 | 用法・用量 | 備考 | 豪国 | 販売名 (企業名) | 効能・効果 | 用法・用量 | 備考 |
|--|--|--------------------------------|--|----|-----------|-------------------------------|---------------------------|----|----|-----------|-------|-------|----|----|-----------|-------|-------|----|----|-----------|-------|-------|----|----|-----------|-------|-------|----|----|-----------|-------|-------|----|
| 欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 米国 | 販売名 (企業名) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 英国 | 販売名 (企業名) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 独国 | 販売名 (企業名) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 仏国 | 販売名 (企業名) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 加国 | 販売名 (企業名) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 豪国 | 販売名 (企業名) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてののみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p> | <p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">米国</td> <td>ガイドライン名</td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</td> </tr> <tr> <td>用法・用量 (または用法・用量に関連のある)</td> </tr> </tbody> </table> | 欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線) | | 米国 | ガイドライン名 | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | 用法・用量 (または用法・用量に関連のある) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 米国 | ガイドライン名 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 (または用法・用量に関連のある) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|--|----|---------------------------------------|--|
| | | 記載箇所) | |
| | | ガイドラインの 根拠論文 | |
| | | 備考 | |
| | 英国 | ガイドライン 名 | |
| | | 効能・効果 (または効能・効果 に関連のある 記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (または用法・用 量に関連のある 記載箇所) | |
| | | ガイドラインの 根拠論文 | |
| | | 備考 | |
| | 独国 | ガイドライン 名 | |
| | | 効能・効果 (または効能・効果 に関連のある 記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (または用法・用 量に関連のある 記載箇所) | |
| | | ガイドラインの 根拠論文 | |
| | | 備考 | |
| | 仏国 | ガイドライン 名 | |
| | | 効能・効果 (または効能・効果 に関連のある 記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (または用法・用 量に関連のある 記載箇所) | |
| | | ガイドラインの 根拠論文 | |
| | | 備考 | |
| | 加国 | ガイドライン 名 | |
| | | 効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所) | |

| | | | |
|----|----|-------------------------------|--|
| | | ガイドラインの根拠論文 | |
| | | 備考 | |
| | 豪州 | ガイドライン名 | |
| | | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | |
| | | ガイドラインの根拠論文 | |
| 備考 | | | |

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) The SYROCOT Study Group, Thiebaut R, Leproust S, Chene G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet 2007, 369:115-122

2) Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, Malm G, Salt A, Freeman K, Petersen E, Gilbert RE; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Prenatal Treatment for Serious Neurological Sequelae of Congenital Toxoplasmosis: An Observational Prospective Cohort Study. PLoS Med. 2010 Oct 12;7(10). pii: e1000351.

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 海外でのスピラマイシンの承認状況、エビデンスから、妥当と考える。

<要望用法・用量について>

1) 海外では、独・仏でスピラマイシンがトキソプラズマ感染症治療薬として承認されている。両国のトキソプラズマ感染症に対しての投与量は1日量6,000,000~9,000,000国際単位であり、それを2~4回に分けて投与することになっている。その他の国の状況、エビデンスからも、要望用法・用量は妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) スピラマイシンは国内未承認薬であり、どのような適応症においても有効性および安全性は日本人で検討されていない。一方、適応外ではあるが標準療法としてアセチルスピラマイシンが処方されている医療実態があり、また要望書に日本におけるガイドラインとして挙げられている「産婦人科診療ガイドライン—産科編 2008」にはアセチルスピラマイシンの投与が用法・用量とともに推奨されている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 要望書で海外における臨床試験として記載されている論文（Am J Obstet Gynecol 180: 410-415, 1999）は、スピラマイシンを含む抗生物質投与による母体から胎児への感染防止については効果がなかったと報告している。また、同報告は抗生物質投与が顕性感染児、特に重症な症例を低下させる効果があったと報告している。これに対し、最近のコホート研究（SYROCOT）では、早期の治療開始が母子感染を防止する傾向を認めたものの、胎児への効果は認められなかったと報告されている。また、他のコホート研究（EMSCOT）は、重症神経障害のリスクを低下するが、発現例数が少ないので、その解釈は慎重にするべきであるとしている。また、いずれのコホート研究も、出生前治療の有効性を評価するためには、前向きな比較試験が必要であると結論付けている。

海外でこれらの研究報告が承認に影響を与えうるような状況ではないが、日本で今後臨床試

験を実施して承認取得を目指す場合は、これらの報告と無関係に行うことは科学的・倫理的に問題があると考えられる。したがって、要望適応症の承認取得のためには、研究報告が示唆するような比較試験が考えられるが、そのような試験の実施は、以下の理由から非常に困難である。

1. 日本においては、医療実態としてアセチルスピラマイシンが使用されており、プラセボを対照とした試験は受け入れられない。
2. 母子感染のリスクは妊娠後に母体が初感染した場合であるが、日本においてはその発現率は1%以下であると報告され、さらに胎児への感染率、感染児での先天性トキソプラズマ症の発現率を考慮すると、非常に多数の未感染妊婦を対象とする試験となると考えられる。
3. 母子感染のリスクは感染妊娠週に伴い増加し、先天性トキソプラズマ症の発現リスクは感染妊娠週に伴い低下する。したがって、臨床試験の群間の比較可能性を確保するためには感染時期の特定が必要であるが、感染は不顕性であることが多く、実際の感染時期を特定するのは困難である。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) The SYROCOT Study Group, Thiebaut R, Leproust S, Chene G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007, 369:115-122

2) Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, Malm G, Salt A, Freeman K, Petersen E, Gilbert RE; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Prenatal Treatment for Serious Neurological Sequelae of Congenital Toxoplasmosis: An Observational Prospective Cohort Study. *PLoS Med.* 2010 Oct 12;7(10). pii: e1000351.