

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 公益社団法人日本産科婦人科学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	4 位 (全 13 要望中)	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	スピラマイシン
	販売名	Rovamycine 錠 1500000 国際単位 Rovamycine 錠 3000000 国際単位
	会社名	独: Rovamycine 1500000 IE 錠 (Teofarma S.r.l.社) 仏: Rovamycine 1500000 UI 錠、3000000 UI 錠 (SANOFI-AVENTIS 社)
	国内関連学会	日本産科婦人科学会 (選定理由)
	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 (要望する効能・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 (要望する用法・用量について記載する。)	<u>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。</u>
	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)
「医療上の必要性	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)	

<p>に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 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²⁾。</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 <input type="checkbox"/> イ 欧米等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 <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 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²⁾。また国内においても、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³⁾。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 μg・min/mL、スピラマイシンが833 μg・min/mL)⁴⁾。しかしながら、現在、国内では、トキソプラズマが適応症となっている薬剤はない⁵⁾。</p>
<p>備考</p>	

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 checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" 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" data-bbox="403 1803 1385 2038"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		米国	販売名 (企業名)	承認なし	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に下線)												
米国	販売名 (企業名)	承認なし											
	効能・効果												
	用法・用量												
	備考												

	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	Selectomycin 750000 IE 錠（RIEMSER Arzneimittel AG 社）、 Rovamycine 1500000 IE 錠（Teofarma S.r.l.社） スピラマイシン
		効能・効果	エリスロマイシン、ペニシリンまたはセファロスポリンが奏功しない黄色ブドウ球菌感染症、他の抗生剤が適用されない <u>Tonsillo</u> 咽頭炎や気管支肺感染症、 <u>急性特に妊娠初期のトキソプラズマ症</u> 、ピリメタミンまたはスルホンアミドが適用できない眼の急性トキソプラズマ症
		用法・用量	通常（トキソプラズマ感染症を除く）、成人または体重 40kg 以上の小児は、1 日 600 万単位を 2 または 4 回に分けて投与する。 3 歳から 40kg 未満の小児は、体重に応じて投与量を算出する。 <u>トキソプラズマ感染症に対しては、通常、1 日 900 万単位を 4 回に分けて投与する。</u>
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	Rovamycine 1500000 UI 錠、 Rovamycine 3000000 UI 錠 （SANOFI-AVENTIS 社）スピラマイシン
		効能・効果	β 溶血性連鎖球菌、急性副鼻腔炎、急性気管支炎の二次感染、慢性気管支炎の急性増悪、市中肺炎、軽度の皮膚感染症、口腔感染症、非淋菌性性器感染症、リウマチ熱の再発予防、 <u>妊婦におけるトキソプラズマ症</u> 、細菌性髄膜炎の予防
		用法・用量	通常、1 日 600～900 万国単位を 2～3 回に分けて投与する。
		備考	
加国	販売名（企業名）	Rovamycine 250 カプセル 750000 units、 Rovamycine 500 カプセル 1500000 units (Odan 社) スピラマイシン	
	効能・効果	気道、口腔、皮膚および感染しやすい軟組織	

			における感染症、淋病
		用法・用量	通常、成人には、1日 600～900 万国際単位を 2 回に分けて投与する (Rovamycine 500 を 2～3 カプセル、1 日 2 回)。より重度の感染症には、1 日投与量を 1200～1500 万国際単位に増量できる (Rovamycine 500 を 4～5 カプセル、1 日 2 回)。 淋病に対しては、1200～1350 万国際単位を単回投与する (Rovamycine 500 を 8～9 カプセル)。 通常、小児に対しては、Rovamycine 250 が推奨される。通常の 1 日用量は、体重 1kg あたり 15 万国際単位を 2 または 3 回に分けて投与する。
		備考	トキソプラズマに関する承認はない
	豪国	販売名 (企業名)	承認なし
		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>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
		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	Infection toxoplasmique de debut de grossesse: consequences et conduit a tenir
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	妊婦におけるトキソプラズマ症
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	Rovamycine を 1 日あたり 900 万国単位投与
		ガイドライ ンの根拠論文	Wallon M, Gaucherand P, Al Kurdi M, et al: J Gynecol Obstet Biol Reprod: 31, 478-484, 2002
		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) アセチルスピラマイシン or スピラマイシン×トキソプラズマ×ガイドライン or エビデンス で、検索

<海外における臨床試験等>

1) Foulon W, et al: Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. Am J Obstet Gynecol 180: 410-415, 1999

<日本における臨床試験等>

1) なし

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

1) なし

(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) Remington JS, et al: Toxoplasmosis. (ed: Remington JS): Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant 7th ed, 918-1041, 2011

<日本における教科書等>

1) 小島俊行ら: 母子感染 Toxoplasma, 特集 周産期感染対策マニュアル 60: 371-381, 2011

(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) 仏国: Wallon M, Gaucherand P, Al Kurdi M, et al: Infection toxoplasmique de debut de grossesse: consequences et conduit a tenir. J Gynecol Obstet Biol Reprod: 31, 478-484, 2002

2) 伊国: Vimercati A, Angelici MG, De Cosmo L, et al: Prevenzione e trattamento della toxoplasmosi congenita. Modello organizzativo. Minerva Ginocologica: 56, 171-178, 2004

3) ポーランド: Zaorski P, Kozlowski J: Toksoplazmoza wezlowa jako problem diagnostyczny I leczniczy. Nodular toxoplasmosis as a diagnostic and therapeutic problem. Otolaryngologia Polska: LIII, 2, 167-171, 1999

<日本におけるガイドライン等>

1) 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2008: 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会共同編集, 151-153, 日本産科婦人科学会発行, 2008

(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) なし

(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、用法・用量は妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 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るが、海外においての使用実績はスピラマイシンのみである。そこで、海外での使用実績が豊富なスピラマイシンを利用することは妥当と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 海外で妊婦のトキソプラズマ感染症に用いられているのは全てスピラマイシンではある。海外での承認状況、エビデンスを踏まえて、公知申請が可能と考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) 丸山有子：周産期診療指針 2010 産科編，妊婦のトキソプラズマ感染．周産期医学 40：264-267, 2010

2) Remington JS, McLeod R, Thulliez P, et al: Toxoplasmosis. In Remington JS, Klein JO (eds.): Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 6th ed, 947-1092, 2006

3) 日本産婦人科医会研修委員会（編）：トキソプラズマ．研修ノート No.66 新生児のプライマリケア．日本産婦人科医会：45-46, 2002

4) 小島俊行ら：周産期感染対策マニュアル 母子感染 Toxoplasma. 産婦人科の実際 60：371-381, 2011

5) 小島俊行：産科編－各論，合併妊娠の薬物療法，原虫症トキソプラズマ①アセチルスピラマイシン．周産期医学 33：416-422, 2003