

処方箋医薬品^{注)}

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

●薬価基準収載

市販直後調査

2018年9月～2019年3月

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読み下さい。

新医薬品の「使用上の注意」の解説

【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

製造販売：

サノフィ株式会社

目次

	頁
はじめに	1
効能又は効果	2
用法及び用量	2
禁忌	3
効能又は効果に関連する使用上の注意	5
用法及び用量に関連する使用上の注意	7
使用上の注意	9
1. 慎重投与	9
2. 相互作用	11
3. 副作用	13
4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	15
5. 過量投与	15
6. 適用上の注意	15
DI	17

はじめに

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も有する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）の混合物です。

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ます（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ります。

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推奨されています。

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ありません。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ました。

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ました。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示唆されたことから、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ました。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ます。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を各項ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

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。

【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

//////

〈禁忌〉

⇒医薬品全般における一般的な注意事項です。

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ります。本剤には以下の成分が含まれていますので、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、本剤を投与しないでください。

〈参考〉

本剤に含まれる成分は以下のとおりです。

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

〈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。

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

⇒(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します。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して、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してください。

⇒(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ません。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してください。

〈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。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- ⇒(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ます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ります^{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してください。
- ⇒(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ません。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ご検討ください。

〈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」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ます。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ません。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す。

- 1) Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug 15; 47(4):554-66.
- 2) Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, editors. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p.947-1091.
- 3) 矢野 明彦, 青才 文江, 野呂瀬 一美. 第2章臨床編: 先天性トキソプラズマ症. In: 矢野 明彦編. *日本におけるトキソプラズマ症*. 福岡: 九州大学出版会; 2007. p. 25-67.

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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。「3. 副作用」の項参照]

〈慎重投与〉

⇒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ます。次のようなQT延長を起こすおそれのある患者には、慎重に投与してください。

- 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

2. 相互作用

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。

〈相互作用〉

⇒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ます。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してください。

⇒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ました⁴⁾。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ます。

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してください。

4) Brion N, Kollenbach K, Marion MH, Grégoire A, Advenier C, Pays M. Effect of a macrolide (spiramycin) on the pharmacokinetics of L-dopa and carbidopa in healthy volunteers. Clin Neuropharmacol. 1992; 15 (3):229-35.

3. 副作用

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。

(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

(2) 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

〈副作用〉

⇒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ました。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ません。

⇒(1)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ます。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ました。

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ます。

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ます。

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ます。

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ます。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ります。

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ます。

⇒(2)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ます。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ました。

4. 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。]

5. 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。

6. 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。]

〈妊婦、産婦、授乳婦等への投与〉

⇒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ませんが、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ます⁵⁾。したがって、授乳中の婦人への投与は避けてください。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ご指示ください。

5) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Spiramycin. In : Drugs in Pregnancy and Lactation : A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. 9th Ed.: Wolters Kluwer Health; 2011. p.1347-8.

〈過量投与〉

⇒本剤の特異的な解毒剤は知られていません。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ってください。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してください。

〈適用上の注意〉

⇒PTP包装の薬剤に共通の注意事項です。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）に基づき記載しています。

スピラマイシン錠150万単位「サノフィ」

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示

販売名	和名 スピラマイシン錠150万単位「サノフィ」	日本標準商品分類番号	876419	薬価基準記載年月	2018年8月
	洋名 Spiramycin 1.5M IU Tablets「Sanofi」	承認番号	23000AMX00481	販売開始年月	2018年9月
一般名	和名 スピラマイシン	承認年月	2018年7月	再審査期間	10年(2028年7月満了)
	洋名 Spiramycin				

【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

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		
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	重量(mg)	408.47
厚さ(mm)	5.5	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使用上の注意】

- 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使用上の注意】

- 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。

使用上の注意

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
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。]3. 副作用の項参照
- 相互作用
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 シニブリミド アミオダロン ソタロール スルトプリド	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

3. 副作用

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。

(1) 重大な副作用

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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

(2) 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

4. 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¹⁾。]

1) Briggs, GG., et al.: Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk, 9th Ed., Wolters Kluwer Health, p.1347, 2011

5. 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。

6. 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。]

包装

96錠[8錠(PTP)×12]

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。

★詳細は添付文書をご参照ください。 ★添付文書の改訂にご留意ください。 ★資料は当社医薬情報担当者にご請求ください。

製造販売：サノフィ株式会社

〒163-1488

東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

詳しくは製品情報
サイトをご覧ください。

e-MR

e-MR

検索

