

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（1998 年 9 月）に準拠して作成

<p>劇薬 処方箋医薬品*</p> <p>駆虫剤</p> <p>ストロメクトール[®]錠 3mg</p> <p>STROMEKTOL[®] Tab.3mg : イベルメクチン 錠</p> <p><small>※注意—医師等の処方箋により使用すること</small></p>	<p>薬価基準収載</p>
---	---------------

剤 形	裸 錠
規 格 ・ 含 量	1 錠中にイベルメクチンとして 3mg を含有する。
一 般 名	和名：イベルメクチン (JAN) 洋名：Ivermectin (JAN,r-INN)
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	輸 入 承 認 年 月 日：2002 年 10 月 8 日 薬 価 基 準 収 載 年 月 日：2002 年 12 月 6 日 発 売 年 月 日：2002 年 12 月 6 日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売元：MSD 株式会社 販 売：マルホ株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX 番号	

本 IF は 2015 年 1 月改訂の添付文書に基づき作成した。

I F 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MRと略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会(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、I Fと略す)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。

I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	18
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 製品の特徴及び有用性	2	2. 薬理作用	18
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	22
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移・測定法	22
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	23
3. 構造式又は示性式	3	3. 吸収	24
4. 分子式及び分子量	3	4. 分布	24
5. 化学名（命名法）	3	5. 代謝	26
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	6. 排泄	27
7. CAS登録番号	4	7. 透析等による除去率	28
III. 有効成分に関する項目	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	29
1. 有効成分の規制区分	5	1. 警告内容とその理由	29
2. 物理化学的性質	5	2. 禁忌内容とその理由	29
3. 有効成分の各種条件下における安定性	6	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	29
4. 有効成分の確認試験法	6	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	29
5. 有効成分の定量法	6	5. 慎重投与内容とその理由	30
IV. 製剤に関する項目	7	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	30
1. 剤形	7	7. 相互作用	31
2. 製剤の組成	7	8. 副作用	32
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	9. 高齢者への投与	35
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	35
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	11. 小児等への投与	36
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
7. 混入する可能性のある夾雑物	9	13. 過量投与	36
8. 溶出試験	9	14. 適用上及び薬剤交付時の注意	36
9. 生物学的試験法	9	15. その他の注意	36
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	16. その他	36
11. 製剤中の有効成分の定量法	9	IX. 非臨床試験に関する項目	37
12. 力価	9	1. 一般薬理	37
13. 容器の材質	9	2. 毒性	39
14. その他	9	X. 取扱い上の注意等に関する項目	45
V. 治療に関する項目	10	1. 有効期間又は使用期限	45
1. 効能又は効果	10	2. 貯法・保存条件	45
2. 用法及び用量	10	3. 薬剤取扱い上の注意点	45
3. 臨床成績	11	4. 承認条件	45

5.包装.....	45
6.同一成分・同効薬.....	45
7.国際誕生年月日.....	45
8.製造・輸入承認年月日及び承認番号.....	45
9.薬価基準収載年月日.....	45
10.効能・効果追加、用法・用量変更追加等の 年月日及びその内容.....	45
11.再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	45
12.再審査期間.....	45
13.長期投与の可否.....	46
14.厚生労働省薬価基準収載医薬品コード.....	46
15.保険給付上の注意.....	46
X I . 文献.....	47
1.引用文献.....	47
2.その他の参考文献.....	47
X II . 参考資料.....	48
1.主な外国での発売状況.....	48
X III . 備考.....	50

I . 概要に関する項目

1. 開発の経緯

熱帯や亜熱帯地方に広く分布する寄生虫疾患の一つとして、糞線虫症 (*Strongyloides stercoralis* による感染症)がある。国内では、沖縄県や鹿児島県に多くみられ、従来より、治療薬としてチアベンダゾールが用いられてきた。この薬剤は糞線虫症患者に対して高い駆虫率を示すものの、嘔気、倦怠感等の副作用発現率が高く、重篤な肝障害を起こすことが知られている。このため、本邦においても糞線虫症に対してより安全で高い駆虫効果を示す薬剤が求められていた。このような背景の下、本症に対して高い有効性と安全性を示す薬剤としてイベルメクチンが開発された。

イベルメクチンは、静岡県伊東市川奈の土壌から分離された放線菌 *Streptomyces avermitilis* の発酵産物から単離されたアベルメクチン類から誘導された半合成経口駆虫薬である。まず海外で Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.により糞線虫症に対する開発が開始された。臨床での比較試験などの結果、本症に対する治療薬としての高い有効性と安全性が確認され、1993年にフランスで糞線虫症治療薬として初めて承認された。

国内では1990年6月から1993年2月にかけて、厚生省(現厚生労働省)新薬開発研究事業・熱帯病治療薬の開発研究班による糞線虫症の治療研究の一つとして本剤の治療研究が実施された。また、関連学会(日本感染症学会、日本寄生虫学会、日本熱帯医学会)からも本剤の糞線虫症治療薬としての開発の要望があったため、1998年から第Ⅲ相臨床試験(オープン試験)を実施した。

その結果、本剤の有効性と安全性が認められ、2002年10月に輸入承認を取得し、2002年12月より、万有製薬株式会社(現MSD株式会社)から販売が開始されたが、2006年4月よりマルホ株式会社に販売が移管された。なお、本剤は1998年11月に希少疾病用医薬品としての指定を受けている。

一方、線虫に対するイベルメクチンの駆虫作用に加え、本剤がウシの *Sarcoptes scabiei* (疥癬虫)に対して有効であることが見出された。疥癬は、ダニの一種であるヒゼンダニ(疥癬虫)が皮膚の角質内に寄生して突発的に起こる皮膚感染症である。イベルメクチンのヒトの疥癬に対する有効性が1993年に初めて示されてから、海外においてイベルメクチンの疥癬に対する有効性を示す報告が相次いでなされた。このような報告を基に、2001年9月、フランスで疥癬の治療薬として初めて承認された。

国内での疥癬の適応追加に際して、平成16年10月、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日、研第4号、医薬審第104号)による効能又は効果等の承認事項一部変更承認申請の本剤の可能性について、厚生労働省医薬安全食品局審査管理課と相談した。その結果、海外においても本薬の疥癬への適応追加を目的とした臨床開発試験が実施されていないこと、疥癬は皮膚感染症であり、高齢者介護施設等で突発的に流行するため、臨床試験を実施することが極めて困難であること、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的な根拠となり得る論文、又は国際的に評価された総説等がある等の理由から、新たに臨床試験を実施することなく本剤の疥癬への適応追加申請を行い、2006年8月に適応追加が承認された。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 線虫の神経・筋細胞に存在するグルタミン酸作動性クロライドチャンネルに選択的かつ高い親和性を持って結合することが示唆されている。
2. 線虫の神経又は筋の細胞膜のクロライドに対する透過性を上昇させ、細胞の過分極を引き起こすことが示唆されている。その結果、寄生虫を麻痺させ駆虫活性を発現する。
3. 経口投与した時の脳内／血中濃度比は低く、血液脳関門の通過性は低い。(ラット、マウス)
4. 腸管糞線虫症を対象とした国内臨床試験において、糞線虫陽性患者 50 例を対象に、イベルメクチン約 200 μ g/kg を 2 週間間隔で 2 回投与した場合の投与 4 週間後の駆虫率は 98.0%(49 例/50 例)であった。また、50 例中 1 例(2.0%)に、悪心、嘔吐が各 1 件、計 2 件の副作用が認められた。臨床検査値の異常変動は 50 例中 4 例(8.0%)に、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、総ビリルビン値上昇、白血球数減少、リンパ球数増加、単球数減少及び血尿が各 1 件、計 7 件認められた。
腸管糞線虫症を対象とした使用成績調査において、安全性評価対象 309 例中、副作用は 19 例(6.1%)に認められ、主なものは、AST(GOT)上昇、及び好酸球数増加の各 4 件、ALT(GPT)上昇の 3 件であった。〔再審査終了時〕
5. 海外で実施されたアルベンダゾール、チアベンダゾールとの比較臨床試験において、イベルメクチンの有効性（駆虫率）はアルベンダゾールより有意に高く、チアベンダゾールと同程度であった。
6. 国内において、イベルメクチンの疥癬に対する有効性を支持する報告が多数あり、多くの例では、既承認の腸管糞線虫症と同様にイベルメクチン 200 μ g/kg の経口投与が行われている。疥癬を対象とした使用成績調査において、安全性評価対象 750 例中、副作用は 12 例(1.6%)に認められ、主なものは肝機能異常 3 件であった。〔調査終了時〕
7. 重大な副作用として、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)、肝機能障害、黄疸、血小板減少があらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

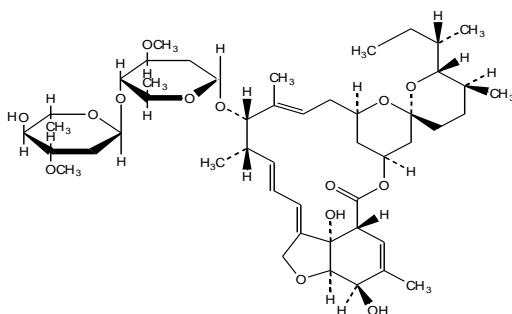
1. 販売名

- (1) 和名：ストロメクトール®錠 3mg
- (2) 洋名：STROMEKTOL® Tablets 3mg
- (3) 名称の由来：特になし

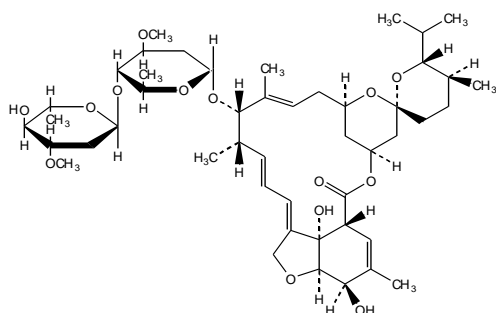
2. 一般名

- (1) 和名（命名法）：イベルメクチン（JAN）
- (2) 洋名（命名法）：Ivermectin（JAN,r-INN）

3. 構造式又は示性式



イベルメクチン B_{1a}



イベルメクチン B_{1b}

なお、本剤はイベルメクチン B_{1a} を含有成分の 90%以上、イベルメクチン B_{1b} を含有成分の 10%未満含有する。

4. 分子式及び分子量

分子式：(1) イベルメクチン B_{1a}:C₄₈H₇₄O₁₄

(2) イベルメクチン B_{1b}:C₄₇H₇₂O₁₄

分子量：(1) イベルメクチン B_{1a}:875.10

(2) イベルメクチン B_{1b}:861.07

5. 化学名（命名法）

(1)イベルメクチン B_{1a}:5-*O*-Demethyl-22,23-dihydroavermectin A_{1a}

(2)イベルメクチン B_{1b}:5-*O*-Demethyl-25-de(1-methylpropyl)- 22,23-dihydro-25-(1-methylethyl) avermectin A_{1a}

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：特になし

略号：特になし

治験番号：MK-933

7. CAS 登録番号

CAS No. : イベルメクチン:70288-86-7

イベルメクチン B_{1a}:70161-11-4

イベルメクチン B_{1b}:70209-81-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

毒薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性：メタノール、エタノール(95)又はジエチルエーテルに溶けやすく、アセトニトリル又は *m*-キシレンにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

本品は吸湿性を示さない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：155℃付近に融点を示す。

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

本品の 1-オクタノール／水系での分配係数 K_D は 1651 で、有機層により多く分配した。

(7) その他の主な示性値

旋光性：イベルメクチン B_{1a} 及び B_{1b} は不斉中心をそれぞれ 20 及び 19 持つ光学活性体である。

その比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ は $-17^\circ \sim -20^\circ$ (c=2.5、メタノール)である。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

		保存条件	保存期間	結果
長期保存試験		25℃ 60%RH	18 カ月	変化なし
苛酷試験	加温条件下	40℃	8 カ月	エタノール含量の低下
	加温条件下	50℃	4 カ月	エタノール含量の低下及び酸化体含量のわずかな増加

4. 有効成分の確認試験法

- (1)紫外吸収スペクトル
- (2)赤外吸収スペクトル

5. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

販売名	剤形	外形	大きさ
ストロメクトール®錠 3mg	白色 裸錠	 	直径：5.6mm 厚さ：2.0mm 重量：約 0.06g

(2) 製剤の物性

硬度：20～65 N

(3) 識別コード

MSD32

(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

(5) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中イベルメクチン 3mg 含有

(2) 添加物

結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ブチルヒドロキシアニソール、無水クエン酸

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

本剤を下記の条件下で保存した結果、規格を逸脱するような結果は認められず、室温で3年間安定であると推定された。

試験		温度	湿度	光	保存期間
苛酷試験	温度	60℃	制御せず	暗所	3カ月 [無包装]
	湿度	25℃	85%RH	暗所	4週 [無包装]
					4週 [両面アルミ SP 包装]
	光	室温	制御せず	D65 蛍光 ランプ	120万 lux・hr (200w・hr/m ² 以上) [無包装]
					120万 lux・hr (200w・hr/m ² 以上) [両面アルミ SP 包装]
長期保存試験		25℃	60%RH	暗所	161週 [両面アルミ SP 包装]
		30℃	60%RH	暗所	157週 [両面アルミ SP 包装]
加速試験		40℃	75%RH	暗所	24-33週 [両面アルミ SP 包装]

試験項目

苛酷試験：性状、確認試験、溶出試験、類縁物質、定量、その他の類縁物質、水分、硬度

長期保存試験：性状、溶出試験、類縁物質、定量、その他の類縁物質

加速試験：性状、溶出試験、類縁物質、定量、その他の類縁物質

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（物理化学的变化）

該当しない

7. 混入する可能性のある夾雑物

アベルメクチン類

8. 溶出試験

日局溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

本品の試料溶液及び標準溶液を薄層クロマトグラフィーで試験する。

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

12. カ価

該当しない

13. 容器の材質

両面アルミ PTP 包装

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1)腸管糞線虫症

(2)疥癬

【効能・効果に関連する使用上の注意とその理由】

疥癬については、確定診断された患者又はその患者と接触の機会があり、かつ疥癬の症状を呈する者に使用すること。

(解説)

疥癬の確定診断には専門的な知識及び技術を持つ皮膚科等の医師による診断が必要であるが、皮膚科専門医においても、問診又は皮膚症状から疥癬を疑った症例のうち約 60%前後の割合でしか確定診断できないとの報告がある。日常診療下においては、皮膚科専門医でさえも確定診断を待たずして使用せざるを得ないケースが多く存在するものと考えられ、例えば疥癬の特徴として介護施設や精神病院において突発的に集団発生した場合などは、緊急性を要することから、確定診断ではなく臨床症状による判断での治療が優先される。また、感染性疾患であるため、施設内で集団感染が認められた場合には、確定診断例への投与だけでは連鎖的な感染を阻止することが極めて困難であると考えられる。したがって、効能・効果に関連する使用上の注意として「疥癬については、確定診断された患者又はその患者と接触の機会があり、かつ疥癬の症状を呈する者に使用すること。」と記載し、注意喚起する。

2. 用法及び用量

(1)腸管糞線虫症

通常、イベルメクチンとして体重 1kg 当たり約 200 μ g を 2 週間間隔で 2 回経口投与する。下記の表に患者体重毎の 1 回当たりの投与量を示した。本剤は水とともに服用する。

(2)疥癬

通常、イベルメクチンとして体重 1kg 当たり約 200 μ g を 1 回経口投与する。下記の表に患者体重毎の 1 回当たりの投与量を示した。本剤は水とともに服用する。

患者体重毎の 1 回当たりの投与量	
体重 (kg)	3mg 錠数
15-24	1 錠
25-35	2 錠
36-50	3 錠
51-65	4 錠
66-79	5 錠
≥ 80	約 200 μ g/kg

【用法・用量に関連する使用上の注意とその理由】

(1)本剤は水のみで服用すること。本剤は脂溶性物質であり、高脂肪食により血中薬物濃度が上昇するおそれがある。したがって、本剤は空腹時に投与することが望ましい。
(添付文書の「薬物動態」の項参照)

(解説)

飲食物の摂取による本剤の有効性への影響については十分確認されていないことから、国内において実施された臨床試験等において有効性・安全性が確認されている用法での投与が望ましいと考え上記の通り設定した。

また、海外での健常成人における薬物動態等の試験においては、高脂肪食(脂肪 48.6g、784kcal)を本剤 30mg 投与の 20 分前から投与前 5 分以内に摂取した時の投与後の未変化体 $AUC_{0-\infty}$ は、空腹時*投与の 2.57 倍に上昇したことが観察されている¹⁾。

一方、厚生省研究班による糞線虫症患者 125 例では朝食 1 時間前に本剤の投与が行われたことが報告²⁾され、また、国内での第Ⅲ相臨床試験では外来受診時の服薬を規定していたが、朝食摂取前に外来での投与が実施されていた³⁾。そしていずれの糞線虫感染患者においても、本剤の糞線虫に対する高い駆虫効果が確認され、副作用及び臨床検査値異常変動に重大な問題は認められなかった。

*：本剤投与の前日深夜から投与開始までは、水以外の飲食物を摂取していない状態。

(2)本剤による治療初期にそう痒が一過性に増悪することがある(「副作用」の項参照)。
また、ヒゼンダニの死滅後もアレルギー反応として全身のそう痒が遷延することがある。特徴的な皮疹の発生や感染が認められない場合、又はそう痒が持続しても、特徴的な皮疹の発生や感染が認められない場合には、漫然と再投与しないこと。

(解説)

疥癬の症状の特徴として、外陰部、肘、腋などに赤褐色の小さい結節をつくる。この結節は、ヒゼンダニが治療により死滅し他の疥癬の症状が軽快してもそう痒を伴い、数ヵ月続くことがある。本剤投与後のそう痒は、本剤による副作用、ヒゼンダニ死滅後のアレルギー反応、本剤が効果不十分のために生じた疥癬の症状が考えられる。これらを見極めて本剤の再投与を行う必要がある。

(3)重症型(角化型疥癬等)の場合、本剤の初回投与後、1~2 週間以内に検鏡を含めて効果を確認し、2 回目の投与を考慮すること。

(解説)

角化型疥癬は、疥癬の重症型で、寄生するヒゼンダニの個体数が極めて多く、また肥厚角化した皮膚から多量の落屑が生じるため、その感染力が非常に高い。イベルメクチンの複数回の投与と外用剤の塗布を併用することが望ましいと考えられる。

3. 臨床成績

(1)臨床効果

<国内臨床試験成績>

糞線虫陽性患者 50 例を対象に、本剤約 200 μ g/kg を 2 週間間隔で 2 回経口投与した場合の投与 4 週間後の駆虫率は 98.0%(49/50 例)であった。有効性は、投与 4 週間後に実施する 2 回の追跡糞便検査で幼虫が認められないことと定義づけられた駆虫率によって判定された³⁾。

< 海外臨床試験成績（参考） >

腸管糞線虫症の治療薬としてアルベンダゾールが承認されている国において、アルベンダゾールを対照薬とした 2 つの無作為化、オープン比較臨床試験が実施された。また、チアベンダゾールを対照薬とした 3 つの無作為化、オープン比較試験が、米国及び国際的に実施された。投与後 3～4 週に実施した 2 回以上の追跡糞便検査で幼虫が認められないことと定義づけられた駆虫率によって、有効性が判定された。この基準でのイベルメクチン(170～200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与)の有効性は、アルベンダゾール(200mg、1 日 2 回、3 日間投与)より有意に高く、イベルメクチン 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回 1 日間投与の有効性はチアベンダゾール(25mg/kg、1 日 2 回、3 日間投与)と同様であった。

糞線虫症治療における比較対照薬に対するイベルメクチンの駆虫率

	駆虫率* (%)	
	イベルメクチン**	比較対照薬
アルベンダゾール***比較		
国際試験	22/28 (79)	10/23 (43)
WHO 試験	126/152 (83)	67/149 (45)
チアベンダゾール†比較		
国際試験	10/15 (67)	13/15 (87)
米国試験	14/14 (100)	16/17 (94)

* 評価可能な患者数及び(%)

** 170～200 $\mu\text{g}/\text{kg}$

*** 200mg、1 日 2 回、3 日間

† 25mg/kg、1 日 2 回、3 日間

注) 本剤の腸管糞線虫症に対して承認されている用法・用量は前記 2.用法及び用量の通りである。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

(海外)

糞線虫症感染患者を対象に、本剤①50、②100、③150 又は④200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のいずれかを単回経口投与する 4 用量群及び⑤100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 又は⑥200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を 2 日間投与する 2 用量群のいずれかに割付け、糞線虫症に対する本剤の各用量の投与 30 日後の駆虫率*を二重盲検法にて検討した。

その結果、各用量別の駆虫率はそれぞれ①67%(10/15 例)、②73%(11/15 例)、③94%(16/17 例)、④94%(16/17 例)、⑤88%(15/17 例)、⑥100%(20/20 例)であり、150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与患者で高かった⁴⁾。

*：駆虫率については、投与終了 30 日後の糞便検査で糞線虫が認められない場合を有効として判定した。

注) 本剤の腸管糞線虫症に対して承認されている用法・用量：

通常、イベルメクチンとして体重 1kg 当たり約 200 μg を 2 週間間隔で 2 回経口投与す

る。下記の表に患者体重毎の 1 回当たりの投与量を示した。本剤は水とともに服用する。

患者体重毎の 1 回当たりの投与量	
体重 (kg)	3mg 錠数
15-24	1 錠
25-35	2 錠
36-50	3 錠
51-65	4 錠
66-79	5 錠
≥ 80	約 200 µg/kg

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

(参考) : 用法・用量設定の根拠

外国における用量検討試験では、イベルメクチンを 50~200µg/kg 単回投与、100 又は 200µg/kg 2 日間連続投与した結果、150µg/kg 以上の投与量で駆虫率が高いことが報告されたが、150µg/kg 以上の用量間で有意な変動は認められなかった。用量反応曲線から、効果が上限に達していると考えられた 200µg/kg 単回投与が糞線虫における治療の用量として推奨され、その後の比較試験でイベルメクチンの 200µg/kg 単回投与又は 2 回投与時の有効性及び安全性が確認されている。

また、国内においても厚生省研究班による糞線虫症患者 125 例でのイベルメクチンの使用経験が報告されている。これらより、安全性及び有効性を加味した海外で設定されている体重当たりの投与量(200µg/kg)を日本においても適用できるものと考えた。また、用法に関しては、糞線虫は感染後およそ 2 週間で消化管に至り、3~4 週間でひとつのサイクルを完了するものと考えられるため、2 週間間隔で 2 回投与をすることとした。

2) 比較試験

a. 国内

該当資料なし

b. 海外

イ) チアベンダゾールとの比較試験

ブラジルでの試験

糞線虫症患者 49 例を対象に、①本剤 200µg/kg 単回、②本剤 200µg/kg 2 日間又は③チアベンダゾール 25mg/kg 1 日 2 回 3 日間投与し、有効性、安全性及び忍容性をオープン無作為化試験により比較検討した。

その結果、各投与群の駆虫率*はそれぞれ①67%(10/15 例)、②82%(14/17 例)、③87%(13/15 例)であり、副作用の発現率に関しては本剤単回投与群では 0%(0/17 例)、2 回投与群で 11.8% (2/17 例)、チアベンダゾール投与群では 60%(9/15 例)であり、本剤単回投与群及び 2 回投与群はチアベンダゾール投与群と比べ有意に副作用発現率が低かった(各々 $p < 0.001$, $p = 0.008$)。

* : 駆虫率については、投与終了後 1 カ月間にわたり糞便検査を実施し、糞線虫が検出されない場合を有効として判定した。

米国での試験

糞線虫症患者 68 例を対象に、①本剤 200 μ g/kg 単回、②本剤 200 μ g/kg 2 日間又は③チアベンダゾール 25mg/kg 1 日 2 回 3 日間投与し、有効性、安全性及び忍容性をオープン無作為化試験により比較検討した。その結果、各投与群の駆虫率*はそれぞれ①100%(14/14 例)、②95%(18/19 例)、③94%(16/17 例)であり、3 群間の駆虫率に有意差は認められなかった。また、安全性評価に関しては本剤単回投与群での副作用発現率は 14%(3/22 例)、2 回投与群で 25%(6/24 例)、チアベンダゾール投与群では 86%(19/22 例)であり、本剤単回投与群及び 2 回投与群はチアベンダゾール投与群と比べ有意に副作用発現率が低かった(各々 $p < 0.001$)。

*：駆虫率については、試験第 6 日目以後に実施する糞便検査で糞線虫が検出された場合を無効として判定した。

ロ)アルベンダゾールとの比較試験

試験 1

糞線虫症患者 56 例を対象に、本剤 170 μ g/kg 単回又はアルベンダゾール 200mg 1 日 2 回 3 日間投与し、有効性、安全性及び忍容性をオープン無作為化試験により比較検討した。その結果、本剤投与群の駆虫率*は 79%(22/28 例)、アルベンダゾール投与群の駆虫率*は 43%(10/23 例)であり、両群間の駆虫率に有意差($p = 0.02$)が認められた。また、安全性評価に関しては本剤投与群の副作用発現率は 3.4%(1/29 例)、アルベンダゾール投与群では 7.4%(2/27 例)であり、副作用発現率に関して両群間に有意差は認められなかった。

*：駆虫率については、投与終了後 3 カ月間にわたり実施する糞便検査で糞線虫が検出されない場合を有効として判定した。

試験 2

糞線虫症感染患者 417 例を対象に、本剤 200 μ g/kg 単回又はアルベンダゾール 200mg 1 日 2 回 3 日間投与し、有効性、安全性をオープン無作為化試験により比較検討した(WHO スポンサー試験)。その結果、本剤投与群の駆虫率*は 82.9%(126/152 例)、アルベンダゾール投与群の駆虫率*は 45.0%(67/149 例)であり、両群間の駆虫率に有意差($p < 0.0001$)が認められた。また、安全性評価に関しては本剤投与群の副作用発現率は 29.4%、アルベンダゾール投与群では 35.9%であり、副作用発現率に関して両群間に有意差は認められなかった⁵⁾。

*：駆虫率については、投与終了後 3 週間にわたり実施する糞便検査で糞線虫が検出されない場合を有効として判定した。

注) 本剤の腸管糞線虫症に対して承認されている用法・用量：

通常、イベルメクチンとして体重 1kg 当たり約 200 μ g を 2 週間間隔で 2 回経口投与する。下記の表に患者体重毎の 1 回当たりの投与量を示した。本剤は水とともに服用する。

患者体重毎の 1 回当たりの投与量	
体重 (kg)	3mg 錠数
15-24	1 錠
25-35	2 錠
36-50	3 錠
51-65	4 錠
66-79	5 錠
≥ 80	約 200 µg/kg

3) 安全性試験：長期投与試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(参考)

易感染性患者における本剤の駆虫効果について以下の報告がある。

HTLV-1 感染症

a. 糞線虫症患者 70 例に本剤 6mg を 2 週間間隔で 2 回経口投与した試験において、本剤による治療に対する抵抗群^{*1)}と駆虫群^{*2)}の HTLV-1 抗体陽性率はそれぞれ 66.7%(8/12 例)、20.7%(12/58 例)で、有意差(p<0.01)が認められた⁶⁾。

*1)：治療中あるいは治療後の糞便検査で 1 回でも糞線虫が陽性であった患者

*2)：治療中あるいは治療後の糞便検査で 1 回も糞線虫が陽性でなかった患者

b. 糞線虫症患者 125 例に本剤 6mg を 2 週間間隔で 2 回経口投与した試験において、本剤による治療に対する抵抗群^{*1)}と駆虫群^{*2)}の HTLV-1 抗体陽性率はそれぞれ 80.0%(12/15 例)、29.2%(31/106 例)で、有意差(p<0.05)が認められた²⁾。

*1)：初回投与 13 日後の糞便検査で糞線虫陽性となった患者群

*2)：初回投与 13 日後の糞便検査で糞線虫陰性となった患者群

HIV 感染症

a. 過剰感染糞線虫症に罹患した 9 名の男性ホモセクシュアル AIDS 患者に、本剤 200µg/kg を第 1 日、2 日、15 日及び 16 日目に経口投与したところ、臨床的及び寄生虫学的治癒が認められた⁷⁾。

b. 過剰感染糞線虫症に罹患した男性ホモセクシャル AIDS 患者 1 名に本剤 16mg(～200µg/kg)を第 1 日、2 日、15 日及び 16 日目に経口投与したところ、臨床的及び寄生虫学的治癒が認められた⁸⁾。

注) 本剤の腸管糞線虫症に対して承認されている用法・用量：

通常、イベルメクチンとして体重 1kg 当たり約 200µg を 2 週間間隔で 2 回経口投与する。下記の表に患者体重毎の 1 回当たりの投与量を示した。本剤は水とともに服用する。

患者体重毎の1回当たりの投与量

体重 (kg)	3mg錠数
15-24	1錠
25-35	2錠
36-50	3錠
51-65	4錠
66-79	5錠
≥80	約 200 µg/kg

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

使用成績調査（腸管糞線虫症）

使用成績調査の評価対象症例 309 例における副作用発現症例率（臨床検査値異常を除く）は 6.15%（19/309 例）であり、承認時までの副作用発現症例率 10.00%（5/50 例）より低かった。副作用発現に影響を及ぼす要因の検討を行った結果、発現した副作用の傾向及び内容等に特段の問題点は認められなかった。有効性については、糞便検査が実施された有効性対象症例 201 例についての有効率は 100%であり、本剤の承認された適応症である「腸管糞線虫症」に対して特段の問題点は認められなかった。

使用成績調査（疥癬）

（疥癬の適応追加に際して再審査期間は付与されなかったもので、本剤の再審査対象ではない）本調査における症例の集計では、安全性対象症例 750 例における副作用発現症例率は 1.60%（12/750 例）であった。副作用発現症例率、発現した副作用の傾向及び内容等に特段の問題点は認められなかった。有効性対象症例 562 例中、有効率は 99.47%（559/562 例）であった。確定診断症例中の有効症例率は 99.67%（319/320 例）、非確定診断症例中の有効症例率は 99.17%（240/242 例）であった。

使用成績調査の結果、安全性及び有効性ともに特段の問題は見出されなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容または実施した試験の概要

該当資料なし

(6) その他

（参考）

本邦において、疥癬患者を対象とした臨床開発試験は実施されていないことから、学術論文等に記載された症例報告を以下にまとめた。

症例報告 1

ヒューマンサイエンス総合研究事業「熱帯病に対するオーファンドラッグ開発研究班」によりイベルメクチンの疥癬に対する有効性と安全性が日本人疥癬患者において確認された。試験は、国内 35 施設の 209 人の疥癬患者に対して、6mg あるいは 12mg 錠のイベルメクチンが単回（146 例）あるいは複数回（63 例）経口投与された。209 例中、162 例がクロタミトン、γ-BHC、安息香酸ベンジル及び硫黄等の外用剤を併用していた。疥癬に対する有効率は 97%（202 例/209 例）であった。複数の薬剤を併用している症例が多数含まれているにも

かかわらず、副作用の発生頻度は、6.7%(14例/209例)であり、症状も重篤なものはなく、そのうち臨床検査値異常の発生頻度は3.7%(5例/135例)であった。その内訳は眠気4例、発疹後色素沈着2例、下痢1例、体熱感1例、咳1例であった。臨床検査値異常は一過性肝障害3例、高カリウム血症1例、白血球減少症と血小板減少症1例であった⁹⁾。

症例報告 2

25例の疥癬患者に対するイベルメクチンの使用経験の報告において、イベルメクチン200 μ g/kg投与(1~2回)が、経過を追えなかった1例を除き、全例で有効であった。副作用に関しては、1例で上肢のむくみ感、1例に内服後のそう痒感が認められたが、いずれも経過観察で軽快している¹⁰⁾。

症例報告 3

2つの介護施設の22名の疥癬患者(うち1名はノルウェー疥癬)に対するイベルメクチンの使用経験が報告されている。イベルメクチン(100~200 μ g/kg)単回投与が20例(91%)に有効であり、再投与で残りの2例も軽快している。外用剤を併用しているが、イベルメクチンの疥癬に対する高い有効性を支持している。副作用に関しては、1例においてのみ一過性の肝機能障害(ALT(GPT)、AST(GOT)上昇)が認められた¹¹⁾。

症例報告一覽

対象(例数)・投与方法・評価基準・副作用・臨床検査値異常

対象(例数)	投与方法	評価基準	有効性	副作用・臨床検査値異常
疥癬 ⁹⁾ (199例)	173例は6mg、 13例は12mg投与。 単回:146例、複数回: 63例(投与間隔:3日以 内10例、7~14日間48 例、15日以上5例)。 162例に外用薬併用。	記載なし。	202/209	14例:眠気4例、発疹後色 素沈着2例、下痢1例、体熱 感1例、咳1例。 臨床検査値異常(135例に施 行):一過性肝障害3例、高 カリウム血症1例、白血球減 少症と血小板減少症1例。
角化型 疥癬 ⁹⁾ (10例)				
疥癬 ¹⁰⁾ (24例)	原則200 μ g/kg投与。 単回:21例、2回:2例、 3回:1例。 11例に外用薬併用。	投与開始2~3週後以降 に皮疹、自覚症状(そう 痒感)の有無を確認。	単回:21/24 2回:2/3 3回:1/1	2例:むくみ感、そう痒感が 各1例。
疥癬 ¹¹⁾ (21例)	6mg(100~200 μ g/kg)投 与。 単回:20例、2回:1例。 全例外用薬併用。	投与開始10~14日後に 病変部位の検鏡による 虫体・虫卵の確認。	単回:20/21 2回:1/1	1例:一過性のAST(GOT)、 ALT(GPT)上昇。
角化型 疥癬 ¹¹⁾ (1例)	6mg(100~200 μ g/kg)2 回投与。 外用薬併用。		1/1	
疥癬 ¹²⁾ (1例)	12mg単回投与。	記載なし。	1/1	記載なし。
疥癬 ¹³⁾ (17例)	200 μ g/kgを1週間間隔 で2回空腹時投与。	1週毎の皮膚観察、皮疹 の検鏡による虫体・虫卵 の確認。4週連続陰性で 治癒と判定。	17/17	記載なし。

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

チアベンダゾール

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

イベルメクチンの作用機序については、完全には解明されていないが、線虫の筋肉・神経に存在するリガンド作動性クロライドチャンネルとの関連が強く示唆されている。イベルメクチンは、無脊椎動物の神経・筋細胞に存在するグルタミン酸作動性クロライドチャンネルに選択的かつ高い親和性を持って結合する。これにより、クロライドに対する細胞膜の透過性が上昇して神経又は筋細胞の過分極が生じ、その結果、寄生虫を麻痺させ駆虫活性を発現するものと考えられている。

1) 抗線虫活性 (*in vitro*)

自由生活種の線虫 *Caenorhabditis elegans* (*C.elegans*) の懸濁液 (成虫 200~400 匹/mL) にイベルメクチン 0.01~10 μ g/mL を添加し、室温下で 10 分間処置した時の運動性のある線虫数を計数したところ、イベルメクチンは濃度依存的な運動阻害性を示し、その運動性の 50% 阻害濃度は約 0.1 μ g/mL であった。また、コリン作動薬である levamisole 非感受性の耐性変異株にも同様の濃度依存的な運動阻害活性を示したことから、イベルメクチンの本作用はコリン作動性機序を介したものではないことが示唆された¹⁴⁾。

2) 線虫膜標本に対する結合特性と抗線虫活性との関連 (*in vitro*)

C.elegans の膜標本を作成し、³Hイベルメクチンの結合特性及びイベルメクチンを含む数種のイベルメクチン類縁体 (Avermectin 類) の膜標本結合親和性と抗線虫作用との関係を検討した。その結果、イベルメクチンに高親和性の特異的結合部位が存在した。また、数種のイベルメクチン類縁体のこの結合部位に対する親和性と運動性抑制作用の間には、強い正の相関が認められた。このことから、この結合部位に対する親和性が抗線虫作用において重要であることが示された¹⁵⁾。

3) イベルメクチン感受性クロライドチャンネルの発現 (*in vitro*)

C.elegans の poly(A)⁺RNA をアフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) 卵母細胞に注入し、*C.elegans* の蛋白を発現させたうえで、ボルテージクランプ法によりその膜電流に対するイベルメクチンの作用を調べた。その結果、イベルメクチン及びその水溶性の誘導体であるリン酸イベルメクチンは、本細胞において、内向きの膜電流を徐々にまた不可逆的に活性化した。この活性化された電流は、クロライド電流の性質を示した。これらの結果は、イベルメクチンが本細胞に発現したクロライドチャンネルを活性化することを示しており、イベルメクチンの作用機序としてクロライドチャンネルの活性化が示唆された¹⁶⁾。

4) イベルメクチン感受性のグルタミン酸作動性クロライドチャンネル (*in vitro*)

C.elegans の poly(A)+RNA を注入したアフリカツメガエル卵母細胞に認められたイベルメクチン感受性のクロライドチャンネルについて、その内因性のリガンドを調べることを目的として試験を実施した。その方法として、本細胞を用いてボルテージクランプ法により膜電流の変化を調べた。その結果、卵母細胞においてグルタミン酸は濃度依存的に内向き電流を活性化した。その薬理学的特性から、この内向き電流はクロライドチャンネルの活性化により引き起こされ、イベルメクチンにより活性化されるクロライド電流と同様の特性を持つことが示唆された。すなわち、イベルメクチンは、グルタミン酸作動性クロライドチャンネルを活性化させると考えられた¹⁷⁾。

5) グルタミン酸作動性クロライドチャンネルの活性化と膜結合活性及び抗線虫活性との関係 (*in vitro*)

C.elegans の mRNA を注入したアフリカツメガエル卵母細胞を用い、イベルメクチンを含む数種のイベルメクチン類縁体の内向き電流活性化能、*C.elegans* の運動抑制機能、*C.elegans* の膜標本に対する [³H]イベルメクチンの結合阻害活性を調べ、それらを比較した。その結果、イベルメクチン類縁体の内向き膜電流活性化作用と *C.elegans* の運動性抑制能及び膜標本結合能は強い相関関係が認められた。これらの結果から、イベルメクチンを含むイベルメクチン類の抗線虫作用は、グルタミン酸作動性クロライドチャンネルの活性化を介して起こることが強く示唆された¹⁸⁾。

6) イベルメクチン感受性グルタミン酸作動性クロライドチャンネルのクローニング (*in vitro*)

アフリカツメガエル卵母細胞に *C.elegans* poly(A)+RNA が注入されたとき発現が認められた標記クロライドチャンネルのクローニングを目的として試験した。cDNA ライブラリーをサイズで分別した *C.elegans* の RNA から構築し、アフリカツメガエル卵母細胞での発現に基づいてスクリーニングした。その結果、このグルタミン酸作動性クロライドチャンネルについては、2つのサブタイプ(GluCl- α : イベルメクチン感受性、GluCl- β : グルタミン酸感受性)がクローニングされた。GluCl- α と GluCl- β を同時に発現させた卵母細胞で見られた薬理学的特性は、poly(A)+RNA を注入した卵母細胞の薬理学的特性と同様であった。このことから、GluCl- α と β から構成されるチャンネルが線虫でのイベルメクチンの標的部位であることが示唆された¹⁹⁾。

7) クローニングされたイベルメクチン感受性グルタミン酸作動性クロライドチャンネルの特性 (*in vitro*)

C.elegans からクローニングされた GluCl- α と GluCl- β をアフリカツメガエルの卵母細胞に同時に発現させ、その薬理学的特性を検討した。GluCl- α と β を同時に発現させた卵母細胞で見られる透過性と電流-電位関係は、poly(A)+RNA を注入した卵母細胞の透過性と電流-電位関係と同様であり、グルタミン酸作動性クロライドチャンネルを活性化するイボテン酸のみが、電流を活性化し、ピクロトキシンやフルフェナム酸によって抑制された¹⁹⁾。

8) 回虫における神経伝達阻害作用 (*in vitro*)

回虫 (*Ascalis suum*) の興奮性運動ニューロン及びその介在ニューロンの電気刺激によって惹起された腹側筋の膜電位変化を神経刺激伝達の指標として細胞内微量電極法で測定し、刺激伝達に対するイベルメクチンの効果を評価した。その結果、イベルメクチンは興奮性運動ニューロン (DE1) の直接刺激に比較して間接刺激による筋組織の脱分極反応を強く抑制し、GABA アンタゴニスト (ピクロトキシン) により回復が認められた。

このことから、イベルメクチンは興奮性介在ニューロンと興奮性運動ニューロン間の神経伝達阻害作用を持ち、GABA 様作動薬として作用しているか、あるいは抑制性ニューロン終末からの GABA 放出を亢進することにより、興奮性シナプスを抑制している可能性が考えられた¹⁴⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 内部寄生虫に対する駆虫作用

1. イヌにおける駆虫活性

糞線虫 *Strongyloides stercoralis* (*S.stercoralis*) に感染 (自然感染: 2 匹、実験的感染: 3 匹) したイヌに、イベルメクチンをそれぞれ 200 μ g/kg、800 μ g/kg を単回経口投与した。

自然感染のイヌでは治療 1 週間後に糞便中の第 I 期幼虫は消失したが、その内の 1 匹では再感染し、2 回目の投与を行った。イベルメクチンは実験的に感染させたイヌの消化管内における *S.stercoralis* の成虫に対しては 100% の駆虫率を示したが、腸管外の第 III 期幼虫には駆虫効果を示さなかった²⁰⁾。

2. ヒツジにおける駆虫活性

ヒツジに消化管線虫 *Haemonchus contortus*、*Ostertagia circumcincta*、*Trichostrongylus axei*、*T.Colubriformis*、*Cooperia oncophora*、*C.curticei* 及び *Oesophagostomum columbianum* を感染させ、感染 40 日後に、イベルメクチン 0.05、0.1 及び 0.2mg/kg を単回経口投与した。投与 7 日後にヒツジを屠殺し、残存した寄生虫数を調べたところ、イベルメクチンは、0.2mg/kg の用量で全ての寄生虫に対して、無処置群と比べ 95% 以上、残存寄生虫数を減少させた²¹⁾。

3. ウシにおける駆虫活性

ウシに消化管線虫 *Haemonchus placei*、*Ostertagia ostertagi*、*Trichostrongylus axei*、*T.colubriformis*、*Cooperia oncophora*、*C.punctata*、*Oesophagostomum radiatum* 及び肺虫 *Dictyocaulus viviparus* を感染させ、感染 34-37 日後にイベルメクチン 0.025、0.05 及び 0.1mg/kg を単回経口投与した。投与 7 日後にウシを屠殺し、残存した線虫数を調べたところ、イベルメクチンは、0.1mg/kg の用量で 90% 以上、*Ostertagia ostertagi* の early L4 株と *Trichostrongylus colubriformis* を除くと無処置群と比べ 98% 以上、残存線虫数を減少させた。最も感受性の低かった *T.colubriformis* に対する予想される 95% 駆虫用量は約 0.2mg/kg であった²²⁾。

2) 外部寄生虫に対する駆虫作用

疥癬ダニの寄生が確認されたウシに 0.5 mg/kg のイベルメクチンを単回投与し、イベルメクチンを投与しない投与群と比較した。投与時、7 日目、14 日目及び 28 日目に、ウシに寄生した疥癬ダニの頭数を調べた。

無投与対象群では試験開始時に疥癬ダニの寄生していた 43 頭中 32 頭で 28 日後においても疥癬ダニの寄生していることが確認された。一方、イベルメクチン投与群では、投与時に疥癬ダニの寄生が確認された 43 頭中 42 頭が投与後 28 日目までに陰転率 97.7% を示した。

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（必ずしも血中濃度が治療上の有効性の指標とならない。）

(2) 最高血中濃度到達時間

健常成人男子にイベルメクチン 6 又は 12mg を単回経口投与（各群 5 名）し、投与後 48 時間までの血清中イベルメクチン B_{1a} 濃度を測定したところ、血清中濃度は 6mg 群では 5.0 時間、12mg 投与群では 4.0 時間で C_{max} に達し、その後消失した²³⁾。

＜外国人における成績＞

健常成人男子にイベルメクチン 6、12 及び 15mg をクロスオーバー法にて単回経口投与し、投与後 72 時間までの血漿中イベルメクチン B_{1a} 濃度を測定したところ、血漿中濃度は 6mg 投与群では 3.9 時間、12mg 投与群では 3.7 時間、15mg 投与群では 3.8 時間で C_{max} に達し、その後消失した。

(3) 通常用量での血中濃度^{注)}

a) 単回経口投与時の血清中濃度

健常成人男子にイベルメクチン 6 又は 12mg を単回経口投与（各群 5 名）し、投与後 48 時間までの血清中イベルメクチン B_{1a} 濃度を測定したところ、血清中濃度は 6mg 群では 5.0 時間、12mg 投与群では 4.0 時間で C_{max} に達し、その後消失した²³⁾。

次に経口投与後の血清中イベルメクチン B_{1a} 濃度の薬物動態学的パラメータを示す。

日本人健常成人男性におけるイベルメクチン B_{1a} 単回投与後の薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg)	AUC (ng hr/mL)	C _{max} (ng/ mL)	T _{max} (hr)
6	266±102	19.9±4.8	5.00±1.10
12	348±128	32.0±7.3	4.00±0.63

(n=5、平均 ± 標準誤差)

＜外国人における成績＞

健常成人男子にイベルメクチン 6、12 及び 15mg をクロスオーバー法にて単回経口投与し、投与後 72 時間までの血漿中イベルメクチン B_{1a} 濃度を測定したところ、血漿中濃度は 6mg 投与群では 3.9 時間、12mg 投与群では 3.7 時間、15mg 投与群では 3.8 時間で C_{max} に達し、その後消失した。

次に経口投与後の血漿中イベルメクチン B_{1a} 濃度推移及び薬物動態学的パラメータを示す。

外国人健常成人男性におけるイベルメクチン B_{1a} 単回投与後の薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg)	AUC (ng hr/mL)	C _{max} (ng/ mL)	T _{max} (hr)
6	347±195	18.3±9.7	3.9±0.8
12	513±209	30.6±15.6	3.7±1.0
15	820±555	48.5±35.2	3.8±1.1

(n=12、平均 ± 標準偏差)

<食事の影響>

また、海外において健常成人男女にイベルメクチン 30mg を単回経口投与した場合、高脂肪食(脂肪 48.6g、784 kcal)食後投与の AUC は空腹時の 2.57 倍であった¹⁾。

b)連続経口投与時の血清中濃度

該当資料なし

注) 本剤の腸管糞線虫症に対して承認されている用法・用量：

通常、イベルメクチンとして体重 1kg 当たり約 200 μ g を 2 週間間隔で 2 回経口投与する。
下記の表に患者体重毎の 1 回当たりの投与量を示した。本剤は水とともに服用する。

患者体重毎の 1 回当たりの投与量	
体重(kg)	3mg 錠数
15-24	1 錠
25-35	2 錠
36-50	3 錠
51-65	4 錠
66-79	5 錠
≥ 80	約 200 μ g/kg

(4)中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)吸収速度定数

該当資料なし

(2)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(6)血漿蛋白結合率

イベルメクチンのヒト血漿蛋白結合率は 93.1 \pm 0.2%(平均値 \pm 標準偏差)であった²⁴⁾。

3. 吸収

(1) 単回経口投与時

ヒトでの該当資料なし

(2) 連続経口投与時

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

ラット及びマウスでは、イベルメクチンを経口投与した時の脳内／血中濃度比は小さく、イベルメクチンの血液脳関門の通過性は低い。

(参考)

a) 単回経口投与

雌マウス(n=30)に 51mg/kg の用量でイベルメクチンを経口投与し、0.5、2、4、8、24 及び 48 時間後の血漿中及び脳内濃度を測定した。脳内濃度は 36 から 400ppb であり、血漿中濃度(200～5000ng/mL)に比較して 1/21～1/5 の濃度(ppb=ng/mLとして換算)であった。

以上の結果から、マウスにおいてイベルメクチンは脳内移行性が低いことが示唆された。

b) 連続経口投与

1) 雌マウスに、0.1(n=30)又は 0.5mg/kg/day(n=20)の用量で 35 日間経口投与し、血漿中濃度(2、8、15、22 及び 36 日目)と脳内濃度(36 日目)を測定した。0.1mg/kg/day 投与群では脳内濃度は検出限界(1ppb)以下であった。0.5mg/kg/day 投与群においても、脳内濃度は 3ppb であり、血漿中濃度(20ng/mL)の約 1/7 であった。

2) 雌ラットにイベルメクチンの有効成分の 1つであるイベルメクチン B_{1a}のトリチウム標識体 (2.5mg/kg/day : 7.4MBq/mg)を交配前の 61 日間、次いで交配期間中から妊娠期間中及び分娩後 9 日目まで (慢性投与群、n=6)、あるいは分娩後 1～9 日目にのみ経口投与した (急性投与群、n=6)。母動物の血漿中濃度は任意の時点で測定するとともに、分娩後 10 日目に脳、肝臓及び腎臓中の濃度を測定した。

その結果、慢性投与群における血漿中及び脳内濃度はそれぞれ 0.290 ± 0.130 及び $0.033 \pm 0.015 \mu\text{g/g}$ で、急性投与群においてはそれぞれ $0.428 \pm 0.290 \mu\text{g/g}$ 、 $0.036 \pm 0.013 \mu\text{g/g}$ であり、脳内濃度は血漿中濃度の約 1/10 であった。

このことから、イベルメクチンはラットにおいても脳内移行性が低いことが示された。

c) P 糖蛋白質による輸送

ブタ腎臓由来培養細胞 LLC-PK1 にヒト P 糖蛋白質遺伝子を導入した L-MDR1 を用いて [³H]イベルメクチン B_{1a} の単層膜輸送実験を行った。

その結果、イベルメクチン B_{1a} はヒト P 糖蛋白質によって輸送されることが示された²⁵⁾。

(2) 胎児への移行性

該当資料無し

(3) 乳汁中への移行性

海外において授乳期の健常な女性 12 名に、絶食下で 12mg のイベルメクチンカプセルを単回経口投与し、投与後 14 日までの乳汁中濃度を測定した。乳汁中イベルメクチン B_{1a} 濃度は投与後 4 時間で最高値に達し C_{max} は 7.6ng/mL であったが、その後ゆるやかに消失し、投与後 14 日目の乳汁中イベルメクチン B_{1a} 濃度は約 0.6ng/mL であった。

(4) 髄液への移行性

(参考)

雌イヌに 0.5mg/kg/day(n=4)又は 2.0mg/kg/day(n=3)の用量で、イベルメクチンを 35 日間経口投与した。血液は、2、8、15、22、29 及び 36 日目に、脳脊髄液は 36 日目に採取し、イベルメクチン B_{1a} の血漿中濃度及び脳脊髄液への移行性を調べた。

その結果、血漿中濃度は、0.5mg/kg/day 投与群で 110ng/mL、2.0mg/kg/day 投与群で 803ng/mL であった。脳脊髄液中ではイベルメクチンを検出 (検出限界：1ng/mL) することができなかったことより、イベルメクチン B_{1a} の脳脊髄液移行性は非常に低いことが示された。

(5) 皮膚への移行性

(参考：海外データ)

a)イベルメクチン 12mg を単回経口投与した疥癬患者 5 名において、投与後 4 時間、8 時間及び 24 時間の 3 ポイントで、脂質に富む部位 (前頭部、耳介後部) と脂質の少ない部位 (手指、手背、腋窩、腹部) に分け、それぞれの部位での皮膚の鱗屑、皮脂、及び汗中のイベルメクチン濃度を測定した。すべての部位から採取した試料で、イベルメクチンは投与 8 時間後に最高値を示し、24 時間後には減少する傾向があった。脂質に富む部位 (前頭部) と脂質の少ない部位 (手背) を比較すると、脂質に富む部位 (前頭部) の方が高い値を示していた²⁶⁾。

b)オンコセルカ症の患者と健康志願者で、イベルメクチン 150µg/kg 経口投与後の薬物動態や、いくつかの組織のイベルメクチン濃度を調べている。薬物動態については、オンコセルカ症の患者と健康志願者の間で差は認められず、その血中半減期は約 36 時間であった。組織の中では、皮膚組織中のイベルメクチン濃度も測定されており、オンコセルカ症の患者の皮膚・脂肪層を中心に 15.6~117.6ng/g が検出された²⁷⁾。

(6) その他の組織への移行性

a) 単回経口投与

(参考)

1)雄ラットに³Hイベルメクチン B_{1a} 300µg/kg を経口投与した時、投与後 1 日の組織内放射能濃度は脂肪で最も高く、次いで肝臓、腎臓、筋肉、血漿の順であった。

2)雌雄ラット(n=6)にイベルメクチン B_{1a} 200µg/kg を経口投与し、投与後 1、3、6、9、24、48 及び 72 時間の筋肉、肝臓、腎臓、肺、心臓、脾臓及び血漿中におけるイベルメクチン B_{1a} 濃度を測定した。

その結果、組織内イベルメクチン B_{1a} 濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓、肺、心臓、

脾臓及び筋肉の順であった。組織中濃度はいずれも血漿中濃度より高値であり、最高濃度を比較すると最も高い肝臓では血漿の約 5.8 倍、最も低い筋肉及び脾臓でも血漿の約 2 倍の濃度であることから本薬物の組織移行性は極めて良好であると考えられる。

また、これら各組織からのイベルメクチン B_{1a} の消失は血漿と類似しており特定の組織へ長時間残留する傾向は認められなかった。

b) 連続経口投与

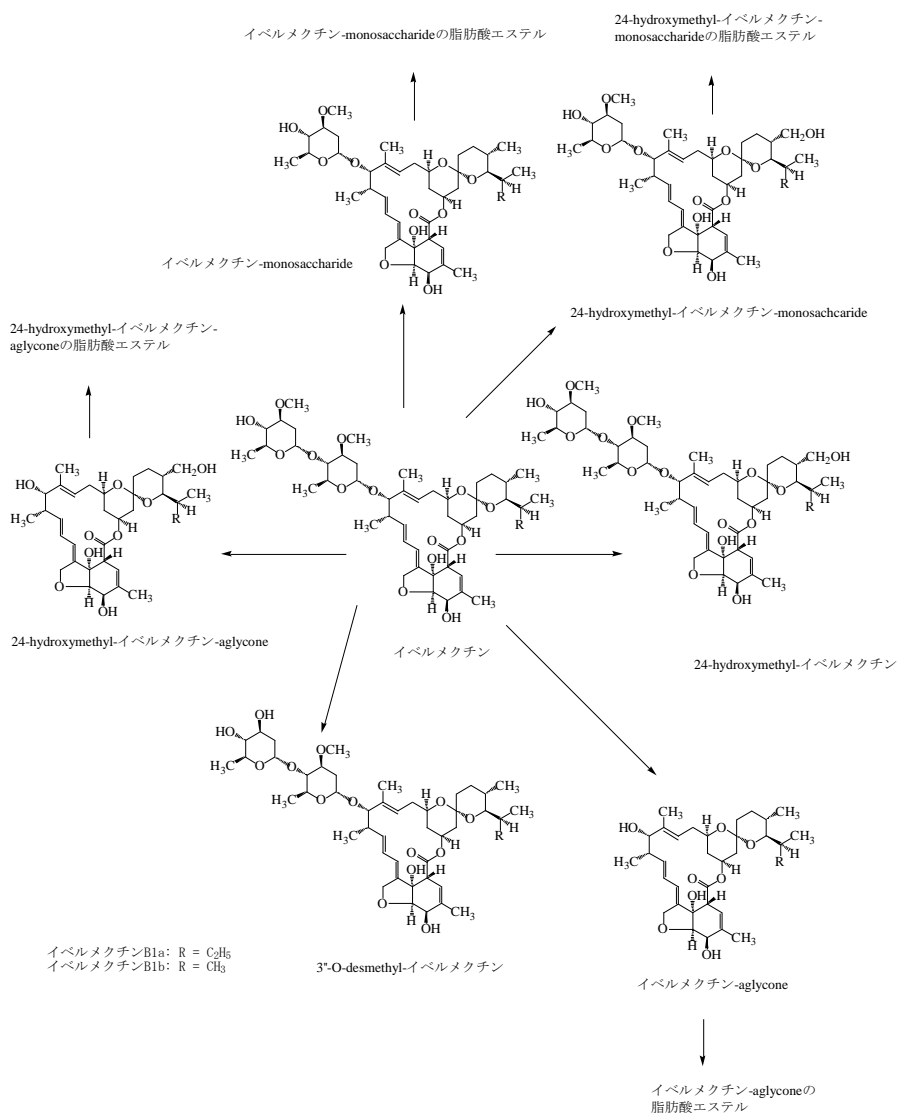
該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

イベルメクチンは肝で代謝される。

なお、イベルメクチンの代謝は、ヒト、ウシ、ラットで検討されており、*in vitro* 及び *in vivo* 代謝試験で認められた代謝物を以下に示す。



< *In vivo* における代謝 >

外国人男子 4 名に^[3H]イベルメクチン 14mg カプセル [7.4MBq]を単回経口投与し、尿、糞及び血漿中の代謝物を検索した。尿中には極性物質(24-hydroxymethyl-イベルメクチン B_{1a}、24-hydroxymethyl-イベルメクチン B_{1a}-monosaccharide 等)及び 3” -O-desmethyl-イベルメクチン B_{1a}が認められた。糞中の排泄物はイベルメクチン B_{1a}-monosaccharide 及び 3” -O-desmethyl-イベルメクチン B_{1a}が確認された。血漿中の代謝物は、イベルメクチン B_{1a}-monosaccharide、イベルメクチン B_{1a}-aglycone の脂肪酸エステル体、24-hydroxymethyl-イベルメクチン B_{1a}、24-hydroxymethyl-イベルメクチン B_{1a}-monosaccharide 及び 24-hydroxymethyl-イベルメクチン B_{1a}-aglycone が認められた。

(2) 代謝に関与する酵素の分子種

ヒトにおけるイベルメクチンの代謝にはチトクローム P450CYP3A4 が関与していることが推定される。

< *In vitro* における代謝 >

イベルメクチンを基質としてヒト肝臓ミクロソームとインキュベートし、イベルメクチンの代謝について検討したところ、チトクローム P450 アイソザイムの特異的阻害剤及び CYP3A4 抗体を用いた試験の結果より、ヒトにおいては CYP3A4 がイベルメクチンの代謝反応に関与していることが推定される²⁸⁾。

(3) 初回通過効果の有無及び割合

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

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位

主として糞中に排泄される。

(2) 排泄率

< 外国人における成績 >

健常成人男子 4 名に絶食下で^[3H]イベルメクチン 14mg カプセル [7.4MBq]を単回経口投与した時、投与後 4 及び 5 日間の尿及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 0.3~1.0%及び 26~68%であった。

(3) 排泄速度

< 外国人における成績 >

健常成人男子 4 名に絶食下で^[3H]イベルメクチン 14mg カプセル [7.4MBq]を単回経口投与した時、投与後 4 及び 5 日間の尿及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 0.3~1.0%及び 26~68%であった。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤投与により過敏症状を呈した患者では、再投与により症状が再発するおそれがある。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

疥癬については、確定診断された患者又はその患者と接触の機会があり、かつ疥癬の症状を呈する者に使用すること。

（解説）

疥癬の確定診断には専門的な知識及び技術を持つ皮膚科等の医師による診断が必要であるが、皮膚科専門医においても、問診又は皮膚症状から疥癬を疑った症例のうち約 60%前後の割合でしか確定診断できないとの報告がある。日常診療下においては、皮膚科専門医でさえも確定診断を待たずして使用せざるを得ないケースが多く存在するものと考えられ、例えば疥癬の特徴として介護施設や精神病院において突発的に集団発生した場合などは、緊急性を要することから、確定診断ではなく臨床症状による判断での治療が優先される。また、感染性疾患であるため、施設内で集団感染が認められた場合には、確定診断例への投与だけでは連鎖的な感染を阻止することが極めて困難であると考えられる。したがって、効能・効果に関連する使用上の注意として「疥癬については、確定診断された患者又はその患者と接触の機会があり、かつ疥癬の症状を呈する者に使用すること。」と記載し、注意喚起する。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

(1)本剤は水のみで服用すること。本剤は脂溶性物質であり、高脂肪食により血中薬物濃度が上昇するおそれがある。したがって、本剤は空腹時に投与することが望ましい。（添付文書の「薬物動態」の項参照）

（解説）

飲食物の摂取による本剤の有効性への影響については十分確認されていないことから、国内において実施された臨床試験等において有効性・安全性が確認されている用法での投与が望ましいと考え上記の通り設定した。

また、海外での健常成人における薬物動態等の試験においては、高脂肪食(脂肪 48.6g、784kcal)を本剤 30mg 投与の 20 分前から投与前 5 分以内に摂取した時の投与後の未変化体 $AUC_{0-\infty}$ は、空腹時*投与の 2.57 倍に上昇したことが観察されている¹⁾。

一方、厚生省研究班による糞線虫症患者 125 例では朝食 1 時間前に本剤の投与が行われたことが報告²⁾され、また、国内での第Ⅲ相臨床試験では外来受診時の服薬を規定していたが、朝食摂取前に外来での投与が実施されていた³⁾。そしていずれの糞線虫感染患者においても、本剤の糞線虫に対する高い駆虫効果が確認され、副作用及び臨床検査値異常変動に重大な問題は認められなかった。

*：本剤投与の前日深夜から投与開始までは、水以外の飲食物を摂取していない状態。

(2)本剤による治療初期にそう痒が一過性に増悪することがある（「副作用」の項参照）。また、ヒゼンダニの死滅後もアレルギー反応として全身のそう痒が遷延することがある。特徴的な皮疹の発生や感染が認められない場合、又はそう痒が持続しても、特徴的な皮疹の発生や感染が認められない場合には、漫然と再投与しないこと。

（解説）

疥癬の症状の特徴として、外陰部、肘、腋などに赤褐色の小さい結節をつくる。この結節は、ヒゼンダニが治療により死滅し他の疥癬の症状が軽快してもそう痒を伴い、数ヵ月続くことがある。本剤投与後のそう痒は、本剤による副作用、ヒゼンダニ死滅後のアレルギー反応、本剤が効果不十分のために生じた疥癬の症状が考えられる。これらを見極めて本剤の再投与を行う必要がある。

(3)重症型（角化型疥癬等）の場合、本剤の初回投与後、1～2週間以内に検鏡を含めて効果を確認し、2回目の投与を考慮すること。

（解説）

角化型疥癬は、疥癬の重症型で、寄生するヒゼンダニの個体数が極めて多く、また肥厚角化した皮膚から多量の落屑が生じるため、その感染力が非常に高い。イベルメクチンの複数回の投与と外用剤の塗布を併用することが望ましいと考えられる。

5. 慎重投与内容とその理由

ロア糸状虫による重度感染患者[抗マイクロフィラリア薬投与後に、又は投薬とは無関係に、まれに重篤又は致命的な脳症が発症することがあり、本剤においても因果関係は確立していないが、発症することがある。（「重要な基本的注意」の項参照）]

（解説）

ロア糸状虫症重症患者において本剤を使用した場合に、このような特異な疾患が発現する可能性があることが外国の添付文書の使用上の注意に記載されている。糞線虫に加えてロア糸状虫に感染している患者に対して本剤を投与する可能性があるため設定した。

（注）ロア糸状虫とは

ヒトに寄生するフィラリアの一種である。アフリカに分布し、アブにより媒介され、成虫は皮下に寄生する。

臨床症状は、虫体の皮下組織移動による一過性の腫脹並びに腫瘤形成であり、本糸状虫は眼結膜、眼瞼にも寄生する。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1)本剤に対し過敏症反応があらわれた場合には、その後の投与を中止すること。

（解説）

本剤に対して過敏症反応を示した患者に再投与すると、過敏症反応が再発するおそれがあるため設定した。

(2)糞便内幼虫が陰転しない場合は再投与を考慮すること。

（解説）

糞線虫は、完全駆除されない限り自家感染を繰り返し、感染が永続することから設定した。

(3)易感染性患者（HIV感染者やHTLV-1感染者等も含む）に用いる場合には、通常の投与回数以上の投与が必要になることがあり、また、その場合でも治癒に至らないことがあるので注意すること^{2),7),29)}。

(解説)

HIV感染者

外国の添付文書の使用上の注意に記載されており、日本でもHIV感染者に本剤を使用する可能性があることから設定した。

HTLV-1感染者

日本は諸外国に比べHTLV-1感染者が多く、特に九州、沖縄など南西地方に多いことが報告されている。また、これらの地域は糞線虫の浸淫地域でもある。よって、HTLV-1感染者に本剤を使用する可能性が考えられるため設定した。

(4)オンコセルカ症又はロア糸状虫症患者では、中枢精神神経系（脳症、頭痛、昏睡、精神状態変化、起立困難、歩行困難、錯乱、嗜眠、痙攣、昏迷等）、筋骨格系（関節痛等）、その他（発熱、結膜出血、眼充血、尿失禁、便失禁、浮腫、呼吸困難、背部痛、頸部痛等の疼痛等）の重大な副作用及びマゾッティ反応が報告されているので、これらの疾患を併発している患者に本剤を投与する場合には十分注意すること。これらの反応は、死んだミクロフィラリアに対するアレルギー性・炎症性反応によると考えられる。

(解説)

外国の添付文書に記載されており、国内でも腸管糞線虫症や疥癬に加えてオンコセルカ症やロア糸状虫症に罹患している患者に対して本剤を投与する可能性が否定できないことから設定した。

注1) オンコセルカ症とは

回旋糸状虫(*Onchocerca volvulus*)によって起こる。本症はアフリカ及び中南米に広大な流行地を持ち患者数は合計2500万人以上と言われている。本症は川で発生するブユによって媒介され失明を起こすので、アフリカではriver blindness（河川盲目症）と呼ばれている。その他、皮膚症状として皮下腫瘍形成もみられる。

注2) マゾッティ反応とは

皮内でのミクロフィラリアの死滅による皮膚又は全身に起こる急性の発赤などのアレルギー性・炎症性反応。

(5)本剤は爪疥癬には無効であるため、爪疥癬の治療には使用しないこと。

(解説)

爪にまで本剤が移行するというデータはなく、適応外と考えられるため設定した。

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

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

臨床試験（治験）

国内で実施された腸管糞線虫症を対象とした臨床試験において、50例中1例(2.0%)に、悪心、嘔吐が各1件、計2件の副作用が認められた。臨床検査値の異常変動は50例中4例(8.0%)に、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、総ビリルビン値上昇、白血球数減少、リンパ球数増加、単球数減少及び血尿が各1件、計7件認められた³⁾。

（参考）

外国で実施された腸管糞線虫症を対象とした臨床試験において、109例中12例(11.0%)、20件の副作用が認められた。主な副作用は、めまい、そう痒が各3件、下痢、悪心が各2件等であった。

使用成績調査（腸管糞線虫症）

安全性評価対象309例中、副作用は19例(6.1%)に認められ、主なものは、AST(GOT)上昇、及び好酸球数増加の各4件、ALT(GPT)上昇の3件であった。〔再審査終了時〕

使用成績調査（疥癬）

安全性評価対象750例中、副作用は12例(1.6%)に認められ、主なものは肝機能異常3件であった。〔調査終了時〕

1) 重大な副作用と初期症状

1) 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) (頻度不明)^{注)}: 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)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) 自発報告あるいは海外において報告されている。

(解説)

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)は国内での症例報告はないが、海外での報告があることから記載した。国内で皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)が報告されたため本項に記載した(平成19年4月27日付事務連絡に基づく改訂)。

2) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)^{注)}: 著しいAST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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) 自発報告あるいは海外において報告されている。

(解説)

国内及び海外での報告があることから記載した。(平成21年9月28日付医薬食品局安全対策課長通知に基づく改訂)。

3) 血小板減少(頻度不明)^{注)}: 血小板減少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) 自発報告あるいは海外において報告されている。

(解説)

国内及び海外での報告があることから記載した。(平成24年6月5日付医薬食品局安全対策課長通知に基づく改訂)。

2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類／頻度	頻度不明 ^{注1)}	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症	そう痒の一過性の増悪 ^{注2)} 、蕁麻疹	そう痒、発疹	
肝臓	Al-P 上昇	肝機能異常 (AST(GOT)上昇、 ALT(GPT)上昇、総 ビリルビン値上 昇、γ-GTP 上昇)	
腎臓		BUN 上昇	
消化器系	下痢、食欲不振、便秘、 腹痛		悪心、嘔吐
精神神経系	めまい、傾眠、振戦		
血液		貧血、好酸球数増 加	白血球数減少、リ ンパ球数増加、単 球数減少
その他	無力症・疲労、低血圧、 気管支喘息の増悪	LDH 上昇	血尿

注1) 自発報告あるいは海外において報告されている。

注2) 疥癬患者に本剤を投与した場合、治療初期にそう痒が一過性に増悪することがある。

(2)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時期	承認時迄の状況 (糞線虫症)		使用成績調査の 累計(糞線虫症)		使用成績調査の 累計(疥癬)		使用成績調査の累計 (糞線虫症+疥癬)		全合計 (台験+使用成績 調査)	
調査施設数	2		8		113					
調査症例数	50		309		750		1059		1109	
副作用等の発現症例数	5		19		12		31		36	
副作用等の発現件数	9		28		15		43		52	
副作用等の発現症例率	10.00%		6.15%		1.60%		2.93%		3.25%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)									
代謝および栄養障害			2	0.65%			2	0.19%	2	0.18%
低カリウム血症			1	0.32%			1	0.09%	1	0.09%
高アルカリホスファターゼ血症			1	0.32%			1	0.09%	1	0.09%
神経系障害					1	0.13%	1	0.09%	1	0.09%
傾眠					1	0.13%	1	0.09%	1	0.09%
心臓障害					1	0.13%	1	0.09%	1	0.09%
心臓停止					1	0.13%	1	0.09%	1	0.09%
胃腸障害	1	2.00%	1	0.32%	1	0.13%	2	0.19%	3	0.27%
下痢					1	0.13%	1	0.09%	1	0.09%
悪心	1	2.00%					0	0.00%	1	0.09%
嘔吐	1	2.00%					0	0.00%	1	0.09%
胃腸音異常			1	0.32%			1	0.09%	1	0.09%
肝胆道系障害			1	0.32%	4	0.53%	5	0.47%	5	0.45%
肝機能異常			1	0.32%	3	0.40%	4	0.38%	4	0.36%
肝障害					1	0.13%	1	0.09%	1	0.09%
皮膚および皮下組織障害			2	0.65%	4	0.53%	6	0.57%	6	0.54%
そう痒症			1	0.32%	1	0.13%	2	0.19%	2	0.18%
発疹			2	0.65%	1	0.13%	3	0.28%	3	0.27%
薬疹					1	0.13%	1	0.09%	1	0.09%
紅斑性皮疹					1	0.13%	1	0.09%	1	0.09%
腎および泌尿器障害			1	0.32%			1	0.09%	1	0.09%
高窒素血症			1	0.32%			1	0.09%	1	0.09%
全身障害および投与局所状態					1	0.13%	1	0.09%	1	0.09%
倦怠感					1	0.13%	1	0.09%	1	0.09%
臨床検査	4	8.00%	15	4.85%	2	0.27%	17	1.61%	21	1.89%
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	2.00%	3	0.97%			3	0.28%	4	0.36%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	2.00%	4	1.29%			4	0.38%	5	0.45%
血中ビリルビン増加	1	2.00%	1	0.32%			1	0.09%	2	0.18%
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			1	0.32%			1	0.09%	1	0.09%
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常					1	0.13%	1	0.09%	1	0.09%
血中乳酸脱氢酵素増加			1	0.32%	1	0.13%	2	0.19%	2	0.18%
血中コレステロール異常					1	0.13%	1	0.09%	1	0.09%
血中クレアチニン増加			1	0.32%			1	0.09%	1	0.09%
血中尿酸増加			2	0.65%			2	0.19%	2	0.18%
尿中血陽性	1	2.00%					0	0.00%	1	0.09%
ヘマトクリット減少			1	0.32%			1	0.09%	1	0.09%
ヘモグロビン減少			1	0.32%			1	0.09%	1	0.09%
好酸球数増加			4	1.29%			4	0.38%	4	0.36%
リン球数増加	1	2.00%					0	0.00%	1	0.09%
単球数減少	1	2.00%					0	0.00%	1	0.09%
血小板数減少			1	0.32%			1	0.09%	1	0.09%
白血球数減少	1	2.00%					0	0.00%	1	0.09%

MedDRA/J version (14.0)

(3) 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

(4) 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

重要な基本的注意

本剤に対し過敏症反応があらわれた場合には、その後の投与を中止すること。

その他の副作用（次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと）

そう痒の一過性の増悪^{注2)}、蕁麻疹 [頻度不明^{注1)}]

そう痒、発疹 [0.1～5%未満]

注1) 自発報告あるいは海外において報告されている。

注2) 疥癬患者に本剤を投与した場合、治療初期にそう痒が一過性に増悪することがある。

9. 高齢者への投与

高齢者に対する安全性は確立していない。一般に高齢者では肝、腎、心機能が低下しており、また、合併症を有し、もしくは他の薬剤を併用している場合が多いので、注意して投与すること。

(解説)

外国の添付文書の使用上の注意にも記載されており、高齢者では一般に生理機能が低下していることが多いことから設定した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験で催奇形性が認められている。]

(参考) マウス、ラット及びウサギにヒトの最高推奨用量のそれぞれ0.2、8.1及び4.5倍(mg/m²/日で換算)のイベルメクチンを反復投与したところ、口蓋裂が認められている。ウサギでは前肢屈曲も認められた。

このような発生への作用は妊娠動物に対する母体毒性があらわれる用量かそれに近い用量でのみ発現した。

(解説)

妊婦での対照をおいた比較試験は実施されておらず、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないこと、及び動物試験の結果より設定した。

(2) 本剤投与中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。]

(解説)

ヒト母乳中に低濃度移行することが報告されていることより設定した。

11. 小児等への投与

体重 15kg 未満の小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が限られている。〕

(解説)

体重 15kg 未満の小児に対する使用経験が限られていること（国内では糞線虫症に対して小児等での使用経験がないこと、また、海外においても小児等に対する使用経験情報が限られていること）から設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

徴候・症状：

ヒトで動物用イベルメクチン製剤（曝露量不明）の経口摂取、吸入、注射又は体表への曝露による偶発的な中毒において、以下の副作用が報告されている。

発疹、接触性皮膚炎、浮腫、頭痛、めまい、無力症、悪心、嘔吐、下痢、発作、運動失調、呼吸困難、腹痛、異常感覚、蕁麻疹

処置：

過量投与の場合、水分及び電解質輸液、呼吸維持（酸素吸入や人工呼吸等を含む）、昇圧薬（臨床的に重大な低血圧が生じている場合）等による支持療法の実施を考慮すること。摂取物の吸収を阻止する必要がある場合は、できるだけ迅速な催吐及び胃洗浄後、下剤及びその他通常 of 解毒処置を実施することが望ましい。

(解説)

外国の添付文書の使用上の注意に記載されており、本邦においても該当することから設定した。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意

(患者等に留意すべき必須事項等)

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、更には穿孔を起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)

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

該当しない

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

イベルメクチンの一般薬理作用として、イベルメクチン B_{1a} と B_{1b} の混合物を用いて、中枢神経系、心循環器系、自律神経系、平滑筋、消化器系に対する影響を検討し、それぞれ下表のような結果を得た。また、イベルメクチンの主成分であるイベルメクチン B_{1a} については、1 μ M の濃度でのラット脳標本(P₂画分)に対する ³H-ジアゼパムの結合への影響を調べた。これらの結果から、イベルメクチンは、中枢神経系及び消化器運動に対して抑制的に作用するものと考えられた。

(1) 中枢神経系に対する作用

試験項目	動物種 (例数)	投与量(mg/kg) 及び投与経路	試験成績
一般症状 観察	雌マウス (各群 n=5)	150,30,6 腹腔内	高用量で運動失調 (ED ₅₀ =67.1mg/kg) 高用量で振戦 (ED ₅₀ =128mg/kg) 高用量で懸垂能低下 (ED ₅₀ =128mg/kg)
TRH 拮抗能	雌マウス (各群 n=5)	同上	作用なし
サブスタンス P 拮抗能	雌マウス (各群 n=5)	同上	高用量で拮抗作用 (ED ₅₀ =92.6mg/kg)
ニューロテンシン拮抗能	雌マウス (各群 n=5)	30 腹腔内	作用なし
対側又は同側姿勢異常誘発能	雌マウス (各群 n=5)	150,30,6 腹腔内	作用なし
アンフェタミン拮抗能	雌マウス (各群 n=5)	同上	作用なし
Head-Twitch 誘発能	雌マウス (各群 n=5)	同上	作用なし
テトラベンナジン拮抗能	雌マウス (各群 n=5)	同上	作用なし
散瞳誘発能	雌マウス (各群 n=5)	同上	作用なし
ペンチレンテトラゾール痙攣拮抗能	雌マウス (各群 n=5)	同上	高用量で拮抗作用 (ED ₅₀ =92.6mg/kg)
電撃痙攣拮抗能	雌マウス (各群 n=5)	同上	高用量で拮抗作用 (ED ₅₀ =67.1mg/kg)
電撃痙攣拮抗能	雌マウス (各群 n=10 ~20)	80,20,5 腹腔内	投与 1 時間後では作用なし。 5mg/kg 以上の投与 4 時間後 で拮抗作用
ピククリン痙攣拮抗能	雌マウス (各群 n=10 ~20)	80,20,5 腹腔内	5mg/kg 以上の投与 1 時間後 及び投与 4 時間後で拮抗作用
³ H-ジアゼパム結合	ラット脳 P ₂ 膜標本	1 μ M(H ₂ B _{1a})	³ H-ジアゼパム結合を 32%増 加

(2) 心循環器系に対する作用

試験項目	動物種 (例数)	投与量(mg/kg) 及び投与経路	試験成績
血圧 心拍数 自律神経作用薬及び迷走神経刺激 誘発反応に対する影響	雌雄イヌ (麻醉) (n=2)	0.5 静脈内	影響なし

(3) 自律神経系及び平滑筋に対する作用 (*in vitro*)

試験項目	動物種 (例数)	試験濃度 (g/mL)	試験成績
モルモット摘出回腸の緊張に及ぼす影響	モルモット 摘出回腸 (各群 n=4)	$10^{-8}, 10^{-7},$ $10^{-6}, 10^{-5}$	影響なし
アセチルコリン、ヒスタミン、ブラジキニン及びセロトニンの回腸収縮作用に及ぼす影響	同上	同上	影響なし
モルモット摘出心房の収縮力及び律動数に及ぼす影響	モルモット 摘出心房 (各群 n=8)	同上	影響なし
ノルアドレナリン、アセチルコリンのモルモット摘出心房に対する作用に及ぼす影響	同上 (各群 n=4)	同上	試験濃度でノルアドレナリンの心房収縮力・律動数増加作用を軽度増強。 10^{-6} 及び 10^{-5} g/mL でアセチルコリンの心房収縮力低下作用を軽度増強。 なお、いずれもこれらの影響に有意性は認められなかった。

(4) 消化器系に対する作用

試験項目	動物種 (例数)	投与量(mg/kg) 及び投与経路	試験成績
胃液基礎分泌 ガストリン刺激分泌	雌イヌ (無麻醉) (n=4)	0.5 胃内投与	基礎及びガストリン誘発分泌に影響なし
胃腸管内炭末輸送	雄マウス (無麻醉) (各群 n=10 ~16)	0.1, 0.3, 1 経口	1mg/kg で 70.8%の胃排出能抑制

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

1) マウスにおける単回経口投与毒性試験

動物種	LD ₅₀ : mg/kg (95%信頼限界)	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
マウス	雄: 11.6 (4.7~29.0) 雌: 40.0 (22.7~70.5)	5.0、10.0、 20.0、40.0、 80.0、160.0	<u>一般症状</u> : 雌雄ともにすべての用量で投与後 30~90 分から活動性減少、呼吸緩徐、振戦、正向反射の消失、2 日目に 10mg/kg 以上の群で前述所見に加え運動失調、眼瞼下垂、4 日目までにほとんどの生存動物が回復 <u>死亡</u> : 雌雄で投与後各 49 分及び 52 分から 4 日目まで
	雌: 24.6 (15.0~40.4)	5.0、10.0、 20.0、40.0、 80.0、160.0	<u>一般症状</u> : すべての用量で投与後 30~90 分から活動性減少、呼吸緩徐、振戦、正向反射の消失、2 日目に 10 mg/kg 以上の群で前述所見に加え運動失調、眼瞼下垂、4 日目までにほとんどの生存動物が回復 <u>死亡</u> : 投与後 50 分から 2 日目まで
	雌: 27.1 (18.6~39.4)	5.0、10.0、 20.0、40.0、 80.0、160.0	<u>一般症状</u> : すべての用量で投与後 30~90 分から活動性減少、呼吸緩徐、振戦、正向反射の消失、2 日目に 10 mg/kg 以上の群で前述所見に加え運動失調、眼瞼下垂、4 日目までにほとんどの生存動物が回復 <u>死亡</u> : 投与後 33 分から 4 日目まで

イベルメクチン投与群の溶媒はいずれもゴマ油で、薬物濃度は 0.8%として投与。

2) イベルメクチン B_{1a} の雌マウスにおける単回経口投与毒性試験

動物種	LD ₅₀ : mg/kg (95%信頼限界)	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
マウス	87.2 (38.4~198.0)	2.5、5.0、 10.0、20.0、 40.0、80.0、 160.0	<u>一般症状</u> : 5.0 mg/kg 以上で投与後 30~90 分から運動失調、振戦、呼吸緩徐、活動性減少及び正向反射の喪失、4 日目までにほとんどの生存動物が回復 <u>死亡</u> : 投与後 76 分から 5 日目まで
	31.7 (21.5~46.8)	5.0、10.0、 20.0、40.0、 80.0、160.0	<u>一般症状</u> : 5.0 mg/kg 以上で投与後 30~90 分から運動失調、振戦、呼吸緩徐、活動性減少及び正向反射の喪失、4 日目までにほとんどの生存動物が回復 <u>死亡</u> : 投与後 45 分から 7 日目まで

イベルメクチン B_{1a}投与群の溶媒はいずれもゴマ油で、薬物濃度は 0.8%として投与。

3) イベルメクチン B_{1b} の雌マウスにおける単回経口投与毒性試験

動物種	LD ₅₀ : mg/kg (95%信頼限界)	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
マウス	56.6 (36.7~87.2)	5.0、10.0、 20.0、40.0、 80.0、160.0	<u>一般症状</u> : すべての用量で投与後 90 分以内から運動失調、振戦、呼吸緩徐及び正向反射の喪失、3 日目までにほとんどの生存動物が回復 <u>死亡</u> : 投与後 90 分から 6 日目まで
	27.6 (17.8~42.8)	5.0、10.0、 20.0、40.0、 80.0、160.0	<u>一般症状</u> : すべての用量で投与後 90 分以内から運動失調、振戦、呼吸緩徐及び正向反射の喪失、3 日目までにほとんどの生存動物が回復 <u>死亡</u> : 投与後 26 分から 4 日目まで

イベルメクチン B_{1b}投与群の溶媒はいずれもゴマ油で、薬物濃度は 0.8%として投与。

4) イベルメクチン（イベルメクチン B_{1a} が 84%及びイベルメクチン B_{1b} が 16%の割合）の雌マウスにおける単回投与毒性試験

動物種	LD ₅₀ : mg/kg (95%信頼限界)	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
マウス	41.6 (28.1～61.5)	5.0、10.0、 20.0、40.0、 80.0、160.0	<u>一般症状</u> : すべての用量で投与後 90 分以内から振戦、呼吸緩徐、正向反射の消失、2 日目に 20mg/kg 以上の群で運動失調及び 40 mg/kg 以上で振戦、呼吸緩徐、80 mg/kg で正向反射の消失、3～4 日目までにほとんどの生存動物が回復 <u>死亡</u> : 雄で投与後 35 分から 6 日目まで

イベルメクチン投与群の溶媒はいずれもゴマ油で、薬物濃度は 0.8%として投与。

5) ラットにおける単回経口投与毒性試験

動物種	LD ₅₀ : mg/kg (95%信頼限界)	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
ラット	雄 : 52.8 (39.2～71.0) 雌 : 52.8 (39.2～71.0)	2.5、5.0、 10.0、20.0、 40.0、80.0	<u>一般症状</u> : 雌雄ともに 80 mg/kg で投与後 2～4 時間から運動失調、40 mg/kg 以上で投与後 24 時間以内から活動性減少、運動失調、呼吸緩徐、流涎 <u>死亡</u> : 投与日夜間から 2 日目まで
	雄 : 42.8 (37.2～49.2) 雌 : 44.3 (36.5～53.7)	25.0、35.0、 49.0、68.6、 96.0	<u>一般症状</u> : 雌雄ともに 49 mg/kg 以上の用量で投与後 2～4 時間から運動失調、35 mg/kg 以上で投与後 24 時間以内から活動性減少、運動失調、呼吸緩徐、流涎 <u>死亡</u> : 投与日夜間から 2 日目まで
	雌雄 : 2.3 (1.6～3.4)	0、1.0、2.0、 4.0、8.0、 16.0、32.0	<u>一般症状</u> : 両対照群を含め特記すべき所見なし <u>死亡</u> : 投与後約 2 時間から 6 日目まで

イベルメクチン投与群の溶媒はいずれもゴマ油で、薬物濃度は 0.8%として投与。

6) イヌにおける単回経口投与毒性試験

動物種	致死量 (mg/kg)	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
イヌ	雌雄 : 10.0 以上	0、2.5、5.0、 10.0	<u>一般症状</u> : 雌雄ともにすべての用量で投与後 4.5 時間から散瞳、瞳孔反射の消失、5.0 mg/kg 以上で投与後 75 分から流涎、嘔吐、6 時間から振戦、10.0 mg/kg で鎮静、投与第 2 週目には回復 <u>死亡</u> : なし
	雌雄 : 40 以上	0、10、20、 40、80	<u>一般症状</u> : 雌雄ともにすべての用量で投与後 55 分～4 時間 45 分から散瞳、流涎、運動失調、振戦又は嘔吐、投与第 2 週目には回復 <u>死亡</u> : 80 及び 40 mg/kg の 2 匹及び 1 匹が死亡

7) マウス及びラットにおける単回腹腔内投与毒性試験

動物種	LD ₅₀ : mg/kg (95%信頼限界)	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
マウス	雄 : 29.9 (20.5~38.4) 雌 : 33.3 (25.3~41.7)	0、20、30、 45、67.5、 101.2	一般症状 : 雌雄ともにすべての用量で投与後 1 時間以内から運動失調、呼吸緩徐、振戦、2 日目に正向反射の消失 死亡 : 雄で投与後 88 分から 4 日目まで 雌で投与後 75 分から 6 日目まで
ラット	雄 : 59.2 (42.0~104.3) 雌 : 47.4 (38.6~57.9)	0、20、30、 45、67.5、 101.2	一般症状 : 雌雄ともに高用量で投与後 4 時間から運動失調、2 日目にすべての用量で眼瞼下垂、活動性減少、45 mg/kg 以上で数例の正向反射の消失を伴った瀕死状態、3 日目に 30mg/kg 以上で運動失調、活動性減少 死亡 : 雌雄とも投与日夜間から 2 日目まで

イベルメクチン投与群の溶媒はいずれもゴマ油で、薬物濃度は 0.8% として投与。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラットにおける 14 週間経口投与毒性試験

経口投与繁殖能試験での F1 産児 (雄 20 匹、雌 20 匹) を用い、イベルメクチンの用量を 0.4、0.8 及び 1.6mg/kg/day として 14 週間経口投与毒性試験を実施した。

1.6mg/kg/day の雄 2 例と雌 1 例及び 0.8mg/kg/day 群の雄 1 例に血管内容血を示唆すると考えられる脾臓の重量増加を伴う赤脾髄うっ血と髄外造血、骨髄の代償性過形成、腎尿管上皮内の鉄反応陽性色素の沈着や肝臓クッパー細胞の色素沈着が認められた。なお、雌雄ともに各用量群で、一般状態、体重増加量、血液学的検査、血液生化学的検査、眼科学的検査*及び剖検において投与に関連する変化は認められなかった。以上の結果より、無毒性量は脾臓重量増加及び組織学的所見を指標として、雄では 0.4mg/kg/day、雌では 0.8mg/kg/day であると考えられた。

* : 高用量で変化がなかったことから中間、低用量群の観察はしなかった。

2) イヌにおける 14 週間経口投与毒性試験

約 8 カ月齢のイヌ (雄 4 匹、雌 4 匹) を用い、イベルメクチンの用量を 0.5、1.0 及び 2.0mg/kg/day として 14 週間経口投与毒性試験を実施した。

1.0mg/kg/day 群全例に散瞳、体重増加量抑制が認められた。2.0mg/kg/day 群では全例に流涎、散瞳、餌の摂取量減少から無摂取、体重増加抑制が認められ、雄 3 例、雌 1 例に振戦、運動失調、横臥、脱水症、体重低下が認められた。

なお、下記の検査項目において投与に関連する変化は認められなかった。以上の結果から、無毒性量は散瞳及び体重増加量の抑制を指標として 0.5mg/kg/day と考えられた。

検査項目 : 心電図検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検
／臓器重量、病理組織学的検査

3) サルにおける 16 日間経口投与毒性試験

約 13~21 カ月齢のアカゲザル (雄 4 匹、雌 4 匹) を用い、イベルメクチンの用量を 0.3、0.6 及び 1.2mg/kg/day として 16 日間経口投与毒性試験を実施した。

雌雄ともに死亡例は無く、各用量群で下記の検査項目において投与に関連する変化は認められなかった。以上の結果から、無毒性量は雌雄ともに 1.2mg/kg/day 以上であると考えられた。

検査項目 : 一般状態、摂餌量、体重／体重増加量、血液学的検査、血液生化学的検査、眼科学的検査、剖検、臓器重量、病理組織学的検査

(3) 生殖発生毒性試験

マウス、ラット及びウサギにおける催奇形性試験並びにラットを用いた多世代繁殖試験を実施した。

1) マウスにおける催奇形性試験

イベルメクチンの 0.1、0.2、0.4 及び 0.8mg/kg/day をマウス (25 匹) の妊娠 6 日から 15 日まで経口投与し、催奇形性の有無について検討した。0.2、0.4 及び 0.8mg/kg/day 群において、それぞれ 1 匹、3 匹及び 3 匹の母動物が初回投与から 8 回投与後までに死亡し、これらのほとんどに振戦、昏睡状態あるいは間代性痙攣が観察された。0.1mg/kg/day 群の母動物あるいは高用量群の生存動物においては毒性症状は認められなかった。母動物の体重増加、生存及び死亡胎児数あるいは生存胎児体重に関し、薬物投与の影響は認められなかった。0.4 及び 0.8mg/kg/day 群において、それぞれ 4 匹及び 3 匹の生存胎児に口蓋裂が観察された。他の薬物投与に関連した外形異常、内臓異常あるいは骨格異常は認められなかった。これらの結果より、母動物に対する無毒性量は 0.1mg/kg/day、次世代の発生に対する無毒性量は 0.2mg/kg/day であると判断した。

2) ラットにおける催奇形性試験

イベルメクチンの 2.5、5.0 及び 10.0mg/kg/day をラット (25 匹) の妊娠 6 日から 17 日まで経口投与し、催奇形性の有無について検討した。10.0mg/kg/day 群において、一般状態不良を呈した 3 匹の母動物を妊娠 13 日あるいは 14 日に中途屠殺した。同群の生存動物においても、鎮静と限局性の脱毛が散見された。2.5 及び 5.0mg/kg/day 群では毒性症状はみられなかった。

母動物の体重増加、生存及び死亡胎児数あるいは生存胎児体重に関し、薬物投与の影響は認められなかった。胎児外形観察の結果、10.0mg/kg/day 群の 4 匹の胎児に口蓋裂が観察された。薬物投与に関連した内臓異常あるいは骨格異常は認められなかった。これらの結果より、母動物及び次世代の発生に対する無毒性量は、ともに 5.0mg/kg/day であると判断した。

3) ウサギにおける催奇形性試験

イベルメクチンの 1.5、3.0 及び 6.0mg/kg/day をウサギ (16 羽) の妊娠 6 日から 18 日まで経口投与し、催奇形性の有無について検討した。6.0mg/kg/day 群において、7 回投与後から鎮静が観察され、母動物 6 匹が流産し、母動物平均体重が投与期間中に有意に減少した。1.5 及び 3.0mg/kg/day 群においては、毒性症状あるいは体重増加に及ぼす薬物投与の影響は認められなかった。妊娠末期剖検時、6.0mg/kg/day 群における死亡胎児数が有意に増加し、3.0 及び 6.0mg/kg/day での生存胎児の平均体重も軽度ではあるが有意に低下した。胎児外形観察の結果、3.0 及び 6.0mg/kg/day 群において口蓋裂と前肢屈曲の出現頻度が増加した。他の薬物投与に関連した外形異常、内臓異常あるいは骨格異常は観察されず、1.5mg/kg/day 群ではいずれの胎児毒性も認められなかった。これらの結果より、母動物及び次世代の発生に対する無毒性量は、それぞれ 3.0 及び 1.5mg/kg/day であると判断した。

4) ラットにおける多世代繁殖試験

イベルメクチンの 0.4、1.2 及び 3.6mg/kg/day を F0 及び F1 世代の雌雄ラット (F0 雄 10 匹、F0 雌 20 匹) に経口投与し、多世代繁殖試験を行った。F0 親動物において薬物投与に起因する死亡あるいは毒性症状は観察されなかった。

1.2 及び 3.6mg/kg/day 群において、授乳期間中の母動物体重増加が有意に抑制された。各薬物投与群における交尾率あるいは受胎率に薬物投与の影響は認められなかった。

3.6mg/kg/day 群における平均妊娠期間が有意に延長したが、生下時の F1a 産児生存率に薬物投与の影響はなかった。

哺育期間中、特に生後 5 日から 10 日にかけて、3.6mg/kg/day 群における産児死亡率が上昇した。また、同群での生下時及びその後の産児平均体重が有意に低下し、反対に、生後分化指標のひとつである切歯の萌出時期が早まった。

0.4 及び 1.2mg/kg/day 群の F0 親動物を用いて F1 世代第 2 産児 (F1b 産児) を得た結果、両薬物投与群における F1b 産児死亡率の上昇、体重増加抑制及び聴覚性驚愕反射の発現時期の遅延が観察された。また、1.2mg/kg/day 群では、切歯の萌出時期が早まった。離乳後の産児において、死亡あるいは一般状態の変化はみられなかったが、両薬物投与群での平均体重がやや低値を示し、1.2mg/kg/day 群での膈開口及び精巣下降の時期が遅延した。

F1b 産児の交配試験において、交尾率、受胎率あるいは妊娠期間に薬物投与の影響は認められなかった。両薬物投与群の F2 産児においても死亡率の上昇及び体重増加抑制が観察された。また、1.2mg/kg/day 群では、正向反射及び聴覚性驚愕反射出現時期の遅延と切歯の萌出時期の早まりが認められた。以上のように、低用量である 0.4mg/kg/day においても産児毒性が発現したことから、次世代に対する無毒性量を求めることができなかった。

5) ラットにおける多世代繁殖追加試験

低用量である 0.4mg/kg/day で産児毒性が発現し、次世代に対する無毒性量を求めることができなかったことから、より低用量 (0.05、0.1、0.2 及び 0.4mg/kg/day) を用いた多世代繁殖追加試験 (F0 雄 10 匹、F0 雌 20 匹) を実施した。

その結果、0.4mg/kg/day 群において F1 世代第 2 産児での離乳後の体重増加抑制が観察されたが、産児死亡あるいは離乳前の体重低下はみられなかった。

従って、0.4mg/kg/day の用量は産児毒性発現の閾値であると判断した。なお、次世代における明らかな無毒性量は 0.2mg/kg/day であった。

6) ラットにおける交叉乳母交換試験

F1 産児での毒性発現の投与臨界期について検討するため、本試験を実施した。雌 40 匹から成る 1 群のラットにイベルメクチンを 2.4mg/kg/day の用量で 61 日間経口投与した後、同系統の無処置ラットと交配した。投与は交配期間、妊娠期間及び哺育期間を通じて分娩後第 20 日まで継続した。同一構成の別の 1 群ラットには対照として溶媒のゴマ油を同じ方法で投与した。交叉哺育の組み合わせは次に示す各投与期別に母動物に投与する薬剤の種類 [被験薬か対照 (ゴマ油)] が異なる 4 種類とした。

母動物への投与期別投与薬剤の用量 (単位:mg/kg/day 又は対照)

投与期	第 1 群	第 2 群	第 3 群	第 4 群
交配前・妊娠期間中	2.4	2.4	対照	対照
授乳期間中	2.4	対照	対照	2.4

その結果、授乳期間中に薬物投与した母動物に哺育させた産児(第1群と第4群)においてのみ、死亡率の上昇や体重増加抑制等が観察された。第2群では産児毒性は発現しなかった。

従って、ラット産児毒性は本薬の胎生期曝露に起因するものではなく、新生児期に乳汁を介して曝露された本薬の影響であると考えられた。また、母動物にイベルメクチンを経口投与してラット産児の血液及び脳内薬物濃度を測定した結果、生後1週までに母動物の血中濃度の2~3倍の濃度の薬物が産児血液中に検出され、同時期に産児脳内の薬物濃度も増加した。ラット新生児の血液-脳関門は形態学的に未完成であり、離乳期になって初めて完成する。

従って、イベルメクチンのラット繁殖試験で観察された産児毒性は、ラット新生児の血液-脳関門の未熟性に関連するものと考えられた。

7) 新生児アカゲザルにおける15日間経口投与毒性試験

授乳中の婦人への投薬成績から推察した、乳汁を介したヒト新生児推定曝露最大量(4µg/kg)の約10倍及び25倍に相当する0.04及び0.1mg/kg/dayを新生児期のアカゲザル(雄5匹、雌3匹)に15日間経口投与した結果、本薬投与に起因する毒性は認められていない。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

試験項目	結果
細菌を用いた復帰突然変異試験	陰性
マウスリンパ腫由来細胞株 L5178Y を用いた遺伝子突然変異試験	陰性
ヒト胎児由来線維芽細胞株 IMR-90 を用いた不定期 DNA 合成試験	陰性

2) 分解物の毒性試験

a) 長期保存製剤を用いた反復経口投与毒性試験

イベルメクチンの6mg錠を3年間室温に保存した場合に酸化分解物を中心として5%~10%の分解物の生成が認められる。このため、約10%の分解物を含む3年間保存劣化製剤を用いてラット及びアカゲザルを用いた15日間経口投与毒性試験を実施した。いずれの試験もイベルメクチンとして0.5mg/kg/dayに相当する量を強制経口投与した。

その結果、ラット及びアカゲザルの試験においても雌雄ともに次の検査項目について投与に関連する変化は認められず、無毒性量は0.5mg/kg/day以上と考えられた。

検査項目：死亡数、一般状態、体重増加量、摂餌量、血液学的検査*、血液生化学的検査*、尿検査*、眼科学的検査*、剖検、臓器重量、病理組織学的検査

*：投与2週目に測定

b) 合成した酸化体の単回経口投与毒性試験

酸化体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、ラットに単回経口投与した。酸化体の投与量は50µg/kgに調製したが、投与液の分析結果から46µg/kg相当量であった。

ラットの雌雄ともに2週間の観察期間及びその後の病理解剖を含めて投与に関連する所見は認められず、無毒性量は46µg/kg以上であった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期間：3年

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

劇薬、処方箋医薬品*

*注意－医師等の処方箋により使用すること

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14.適用上及び薬剤交付時の注意」参照

4. 承認条件

特になし

5. 包装

PTP包装：10錠

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：無し

同効薬：チアベンダゾール（日本では販売されていない）

7. 国際誕生年月日

1987年10月15日（フランス）

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

輸入承認年月日：2002年10月8日

承認番号：ストロメクトール®錠 3mg 21400AMY00237000

9. 薬価基準収載年月日

2002年12月6日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

2006年8月21日 疥癬の効能追加（公知申請）

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

2014年9月26日、薬事法第14条の4第3項の規定による腸管糞線虫症の再審査が終了。
疥癬については再審査対象ではないため、該当しない。

12. 再審査期間

腸管糞線虫症：2002年10月8日～2012年10月7日（終了）

13. 長期投与の可否

厚生労働省告示第99号(平成14年3月18日付)に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

ストロメクトール[®]錠 3mg : 6429008F1020

15. 保険給付上の注意

特になし

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Guzzo CA et al. *J Clin Pharmacol* 2002;42:1122-1133.
- 2) 志喜屋孝伸 他 感染症学雑誌 1994;68:13-20.
- 3) Zaha O et al. *J Infect Chemother* 2002;8:94-98.
- 4) Naquira C et al. *Am J Trop Med Hyg* 1989;40:304-309.
- 5) Marti H et al. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55:477-481.
- 6) 志喜屋孝伸 他 感染症学雑誌 1992;66:935-943.
- 7) Torres JR et al. *Clin Infect Dis* 1993;17:900-902.
- 8) Heath T et al. *Int J STD AIDS* 1996;7:294-296.
- 9) 大友弘士 他 ヒューマンサイエンス総合研究事業 熱帯病に対するオーファンドラッグ
研究班分担研究報告書 2004
- 10) 樹神元博 他 臨床皮膚科 2001;55:273-276.
- 11) 首藤義幸 他 *Clinical Parasitology* 2003;14:104-106.
- 12) 大滝倫子 皮膚病診療 2003;25(増 1):124-129.
- 13) 檜垣雄治 他 島根医学 2004;24:52-57.
- 14) Kass IS et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:6211-6215.
- 15) Schaeffer JM et al. *Biochem Pharmacol* 1989;38:2329-2338.
- 16) Arena JP et al. *Mol Pharmacol* 1991;40:368-374.
- 17) Arena JP et al. *Mol Brain Res* 1992;15:339-348.
- 18) Arena JP et al. *J Parasitol* 1995;81:286-294.
- 19) Cully DF et al. *Nature* 1994;371:707-711.
- 20) Mansfield LS et al. *J Am Vet Med Assoc* 1992;201:726-730.
- 21) Egerton JR et al. *Br Vet J* 1980;136:88-97.
- 22) Egerton JR et al. *Vet Parasitol* 1981;8:59-70.
- 23) 北澤式文 他 厚生省熱帯病治療薬の開発研究 平成 6 年度報告書 1994;72-79.
- 24) Okonkwo PO et al. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:426-430.
- 25) Schinkel AH et al. *J Clin Invest* 1995;96:1698-1705.
- 26) Haas N et al. *Arch Dermatol* 2002;138:1618-1619.
- 27) Baraka OZ et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50:407-410.
- 28) Zeng Z et al. *Xenobiotica* 1998;28:313-321.
- 29) 東山康仁 他 感染症学雑誌 1997;71:680-683.

2. その他の参考文献

なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ストロメクトール[®]の主要国における許認可取得状況を下表に示す。

日本における適応は腸管糞線虫症及び疥癬のみであり、国内では 3mg 錠のみ発売している。本剤の腸管糞線虫症に対して承認されている用法・用量：

通常、イベルメクチンとして体重 1kg 当たり約 200 μ g を 2 週間間隔で 2 回経口投与する。下記の表に患者体重毎の 1 回当たりの投与量を示した。本剤は水とともに服用する。

本剤の疥癬に対して承認されている用法・用量：

通常、イベルメクチンとして体重 1kg 当たり約 200 μ g を 1 回経口投与する。下記の表に患者体重毎の 1 回当たりの投与量を示した。本剤は水とともに服用する。

患者体重毎の 1 回当たりの投与量

体重(kg)	3mg 錠数
15-24	1 錠
25-35	2 錠
36-50	3 錠
51-65	4 錠
66-79	5 錠
≥ 80	約 200 μ g/kg

国名	販売名	承認年月日	剤形	含量	効能・効果	用法・用量 (腸管糞線虫症及び疥癬)																							
フランス	STROMEKTOL® (注)	1993/11/2 (腸管糞線虫症) 1999/7/5 (リンパ性糸状虫症) 2001/9/28 (疥癬)	錠剤	3mg 6mg	腸管糞線虫症 リンパ性糸状虫症 疥癬	糞線虫症 糞線虫症治療における STROMEKTOL® の推奨用量は、体重 1kg 当たりイベルメクチン約 200 µg の単回経口投与である。下表に用量指針を示した。錠剤は水とともに服用する。一般的に追加服用は必要ないが、感染の根絶を確認するためにフォローアップの検便を実施すべきである。 疥癬 疥癬における STROMEKTOL® の推奨用量は、体重 1kg あたりイベルメクチン約 200 µg の単回経口投与である。下表に用量指針を示した。本剤は水と共に服用する。なお、新たな皮膚症状が認められる場合又は検鏡により感染が認められる場合には、再投与を考慮すること。 STOROMEKTOL® 用量指針 <table border="1" data-bbox="962 808 1422 1084"> <thead> <tr> <th rowspan="2">体重 (kg)</th> <th colspan="2">単回経口投与</th> </tr> <tr> <th>3mg 錠の服用数</th> <th>6mg 錠の服用数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15～24</td> <td>1 錠</td> <td>1/2 錠</td> </tr> <tr> <td>25～35</td> <td>2 錠</td> <td>1 錠</td> </tr> <tr> <td>36～50</td> <td>3 錠</td> <td>1 1/2 錠</td> </tr> <tr> <td>51～65</td> <td>4 錠</td> <td>2 錠</td> </tr> <tr> <td>66～79</td> <td>5 錠</td> <td>2 1/2 錠</td> </tr> <tr> <td>≥ 80</td> <td>200 µg/kg</td> <td>200 µg/kg</td> </tr> </tbody> </table>	体重 (kg)	単回経口投与		3mg 錠の服用数	6mg 錠の服用数	15～24	1 錠	1/2 錠	25～35	2 錠	1 錠	36～50	3 錠	1 1/2 錠	51～65	4 錠	2 錠	66～79	5 錠	2 1/2 錠	≥ 80	200 µg/kg	200 µg/kg
	体重 (kg)	単回経口投与																											
3mg 錠の服用数		6mg 錠の服用数																											
15～24	1 錠	1/2 錠																											
25～35	2 錠	1 錠																											
36～50	3 錠	1 1/2 錠																											
51～65	4 錠	2 錠																											
66～79	5 錠	2 1/2 錠																											
≥ 80	200 µg/kg	200 µg/kg																											
MECTIZAN® (注)	1987/10/15 (オンコセルカ症) 1998/7/21 (リンパ性糸状虫症)	オンコセルカ症 リンパ性糸状虫症																											
オーストラリア	STROMEKTOL®	1996/11/27			腸管糞線虫症 オンコセルカ症																								
米国	STROMEKTOL®	1996/11/22			腸管糞線虫症 オンコセルカ症																								
シンガポール	STROMEKTOL®	2002/04/24	3mg		腸管糞線虫症																								
メキシコ	STROMEKTOL®	2001/3/14 (オンコセルカ症) 2002/6/05 (疥癬)		オンコセルカ症 疥癬																									
オランダ	STROMEKTOL®	2003/3/24 (オンコセルカ症) (リンパ性糸状虫症) (疥癬)		オンコセルカ症 リンパ性糸状虫症 疥癬																									
ニュージーランド	STROMEKTOL®	2005/8/18 (オンコセルカ症) (リンパ性糸状虫症) 2006/1/12 (疥癬)		オンコセルカ症 リンパ性糸状虫症 疥癬																									

(注) : ヒトに対するオンコセルカ症治療等のための無償提供用薬剤としては MECTIZAN®、ヒトに対する腸管糞線虫症等を適応とする市販用製剤は STROMEKTOL® の商品名となっている。
 なお、オンコセルカ症、リンパ性糸状虫症患者に対しては、世界保健機構(WHO)の特別プログラム(Onchocerciasis Control Program:OCP) や非政府組織(NGO)等との協力のもとに実施されている世界的な大規模配給を通じて、1988 年以降広く使用されている。

XⅢ. 備考

その他の関連資料

なし