

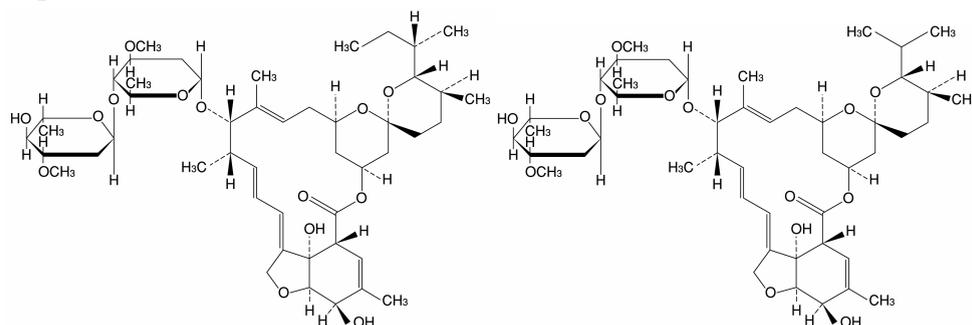
審査報告書

平成 18 年 7 月 11 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ストロメクトール錠 3mg
[一般名] イベルメクチン
[申請者名] 萬有製薬株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 3 月 14 日
[剤型・含量] 1 錠中にイベルメクチン 3mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[化学構造]



イベルメクチン B_{1a}

分子式： C₄₈H₇₄O₁₄
分子量： 875.10

イベルメクチン B_{1b}

分子式： C₄₇H₇₂O₁₄
分子量： 861.07

化学名：

< イベルメクチン B_{1a} > (含有成分の 90% 以上)

(日本名) 5-O-デメチル-22,23-ジヒドロアベルメクチン A_{1a}

(英 名) 5-O-Demethyl-22,23-dihydroavermectin A_{1a}

< イベルメクチン B_{1b} > (含有成分の 10% 未満)

(日本名) 5-O-デメチル-25-デ(1-メチルプロピル)-22,23-ジヒドロ-25-(1-メチルエチル)アベルメクチン A_{1a}

(英 名) 5-O-Demethyl-25-de(1-methylpropyl)-22,23-dihydro-25-(1-methylethyl) avermectin A_{1a}

- [特記事項] 平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号 医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いに

ついて」に基づく効能・効果の追加申請

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 18 年 7 月 11 日作成

- [販 売 名] ストロメクトール錠 3mg
[一 般 名] イベルメクチン
[申 請 者] 萬有製薬株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 3 月 14 日
[審査結果] ・疥癬に対する本剤の使用は、国内外の成書及びガイドライン等に掲載されており、医学薬学上、公知であると判断した。
・国内における臨床試験成績は提出されていないものの、公表論文等における日本人への使用経験の報告から確認できる限りでは、有効性・安全性上、特段の問題点は検出されていないと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤の効能・効果に疥癬を追加承認し、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

1. 腸管糞線虫症
2. 疥癬

[用法・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)	3 mg 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

審査報告(1)

平成 18 年 6 月 14 日

・申請品目

[販売名] ストロメクトール錠 3mg
[一般名] イベルメクチン
[申請者] 萬有製薬株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 3 月 14 日
[剤型・含量] 1 錠中にイベルメクチン 3mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果] 1. 腸管糞線虫症
2. 疥癬

[申請時用法・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。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は、再投与を考慮すること。

患者体重毎の 1 回当たりの投与量

体重 (kg)	3 mg 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

(下線部が今回の追加箇所)

・提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構(以下、機構)における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

イベルメクチン(以下、本薬)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広域スペクトル抗寄生虫薬である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。

本邦においては、本薬は腸管糞線虫症の治療薬として、2002 年 10 月に承認され、同年 12 月より市販されている。

本薬については、線虫に対する駆虫作用に加え、1989 年に Benz らにより *Sarcoptes scabiei*

(ヒゼンダニ)に対して有効であることが報告された(Use of ivermectin in cattle, sheep, goats and swine. In: W.C. Cambell (Ed.): Ivermectin and Abamectin. Springer-Verlag NY, Berlin, Heidelberg, London, Paris, Tokyo 1989; 215-229.)。これを機に、海外で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るようになり、これらの報告を基に、2001年9月フランスにおいて疥癬の治療薬として初めて承認されるに至っている。

上記のとおり、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、高齢者介護施設など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こと等の理由から、臨床試験を新たに実施することなく、「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)に基づき、今般、申請されるに至った。

2005年8月現在、腸管糞線虫症を効能・効果として承認されている国は、日本、米国、フランスを含め世界7カ国であり、疥癬を効能・効果として承認されている国は、フランス、メキシコ、オランダの3カ国である。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

() 薬理試験成績の概要

今回の承認申請において新たな薬理試験成績は提出されていない。なお、初回承認時資料以外には、参考資料として本薬を有効成分とする動物用製剤のウシにおけるヒゼンダニの寄生に対する効果に関する資料 (http://jp.merial.com/producers/dairy/topical/dairy_topical_result.asp#ii-1) が提出された。

<機構における審査の概要>

機構は、本薬の駆虫機序に関しては主に線虫、回虫を用いた検討結果が初回承認時に提出されているが、ヒゼンダニに対する作用機序について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬のヒゼンダニに対する駆虫機序に関しては、論文等による報告はない。ヒゼンダニは、通常ヒトから離れると2~3時間以内に死亡することから(寝たきり高齢者の皮膚疾患 メジカルセンス, 東京, 68-89, 2000)【機構注: 21、40~80%RHの条件下で24~36時間生存するとの報告もある(J Am Acad Dermatol 1984; 11: 210-215)】、生きたヒゼンダニを用いて駆虫効果の機序を検討することは困難である。本薬は、線虫の神経又は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高い親和性を有することが示唆されており、線虫 *Caenorhabditis elegans* からは、グルタミン酸作動性クロライドチャンネル (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ている (Nature 371: 707-711, 1994)。GluCl- α をコードする遺伝子 pGluCl α (GenBank accession number U14524) と局所的に高い類似性を有する遺伝子が他の種で存在するか検索 (BLAST 検索) した結果、*Onchocerca ochengi* に推定のイベルメクチン受容体 α (GenBank accession number AF054632) 及び、マダニの一種

であるクリロイコタマダニ（茶色犬マダニあるいは犬舎マダニ）*Rhipicephalus sanguineus* の L-gultamate-gated chloride チャンネル（GenBank accession number BD437104、BD437105 及び BD437106）の遺伝子と相溶性が高いことが明らかとなった。ヒゼンダニもクリロイコタマダニと同じダニ科に属し、ヒゼンダニにおいてもグルタミン酸作動性クロライドチャンネルが存在する可能性が推測される。したがって、本薬は、線虫や回虫に対するものと同様な作用機序でヒゼンダニに対し駆虫効果を示すと推察される。

機構は、ヒゼンダニにおけるグルタミン酸作動性クロライドチャンネルの存在を判断するための情報は不足していると考えるが、参考資料として提出された資料では、試験の信頼性は不明であるものの、ウシにおいてヒゼンダニの寄生に対する本薬の有効性が報告されており（http://jp.merial.com/producers/dairy/topical/dairy_topical_result.asp#ii-1）、ヒゼンダニに対する本薬の有効性が期待できるとする申請者の説明を概ね了承した。

次に機構は、ウシにおけるヒゼンダニに関する検討は、外用剤又は注射剤として本薬が用いられていたことから、経口投与においても本薬の有効性が期待できるか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

Trichostrongylus colubriformis 感染ヤギに 200 μ g/kg の本薬を単回経口投与又は皮下投与した際の各組織の薬剤分布が検討された（*Vet Parasitol* 2005; 128: 251-260）。その結果、経口投与及び皮下投与後の皮膚における本薬の濃度（平均値 \pm 標準誤差）は、投与後 2 日目では各々 3.86 \pm 0.89 及び 10.63 \pm 2.64ng/g であった。しかしながら、投与後 7 日目では、各々 3.88 \pm 0.98 及び 5.17 \pm 0.53ng/g となり、その分布はほぼ等しくなっていた。ブタでは、本薬の混餌投与によるヒゼンダニを含む外部寄生虫への有効性が確認され、動物用医薬品として承認されている。また、オンコセルカ症感染患者に本薬 150 μ g/kg を単回経口投与し、皮膚における薬物濃度が検討された（*Eur J Clin Pharmacol* 50: 407-410, 1996）。その結果、本薬経口投与 4 時間後の皮膚及び血漿中薬物濃度は各々 90.9ng/g 及び 46ng/mL、48 時間後では各々 66.6ng/g 及び 24ng/mL、また 72 時間後の 2 例の皮膚中濃度は 41.4 及び 64.9ng/g であった。以上、投与経路の違いにより、投与初期では皮膚への分布は異なる可能性はあるが、本薬は投与後短時間で皮膚へ移行し、駆虫効果を発揮すると思われ、疥癬患者において、本薬の経口投与で十分にヒゼンダニの駆虫効果を発揮できると考えられる。

機構は、上記の回答を了承した。

（ ）薬物動態試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

（ ）毒性試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4．臨床に関する資料

< 提出された資料の概略 >

本申請に際し、新たな臨床試験は実施されず、国内外における公表論文、教科書等が参考資料として提出された。

(1) 教科書及びガイドラインにおける記載

海外 6 種類、国内 8 種類の教科書及びガイドラインが提示された。
海外については以下のとおりである。

1) MMWR (下表 No.1)

ガイドラインとして米国 CDC (Centers for Disease Control and Prevention) が公表しているものである。本薬 (200 μ g/kg) の経口 2 回投与が疥癬に有効であることが記載されている。疥癬の重症型である角化型疥癬 (以下、ノルウェー疥癬) については、外用の殺ダニ剤と本薬併用の有効性があること、介護施設での集団発生に際しては、外用剤の無効患者に対して本薬の経口投与を考慮する必要性があることが記載されている。妊婦及び体重 15kg 以下の幼少児については投与を控えるべきだと記載されている。

2) CDC Personal Health Guideline (下表 No.2)

「CDC Personal Health Guideline」は、各種健康管理部門に所属する関係者が感染症に罹患することを予防し、また罹患した際の治療法に関するガイドラインである。本薬の単回経口投与が疥癬に有効であることが記載されている。

3) The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (下表 No.3)

本薬 (200 μ g/kg) の単回経口投与が疥癬に有効であることが記載されている。更に、エイズ患者に見られるノルウェー疥癬についても有効性があると記載されている。

4) RED BOOK 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases (下表 No.4)

「RED BOOK」は 3 年に 1 度改訂される、米国の小児科医を中心に広く利用されている感染症のガイドブックである。本薬 (200 μ g/kg) の単回経口投与が重症型疥癬やノルウェー疥癬に有効であることが記載されている。

5) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (下表 No.5)

成人・小児ともに本薬 (200 μ g/kg) の単回経口投与が疥癬に有効であることが記載されている。

6) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (下表 No.6)

世界的に最も権威のある薬理学の教科書である。本薬 (150 ~ 200 μ g/kg) の単回経口投与が、頭部の疥癬に対して、安全で極めて高い有効性を示すと記載されている。HIV に感染した疥癬患者においても有効であること及び経口投与の利便性や経済性が記載されている。

海外の教科書及びガイドラインによる報告

No.	著者	書名	標題	巻	号	ページ	年
1	Workowski, K.A., et al.	MMWR	Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2002 Scabies -Ectoparasitic Infections-	51	RR-6	68-69	2002

2	Bolyard, E.A., et al.	CDC Personnel Health Guideline	Guideline for infection control in health care personnel, 1998 I-E-16. Scabies and pediculosis (Epidemiology and Control of Selected Infections Transmitted among Health Care Personnel and Patients)			300, 315, 348	1998
3	Gilbert, D.N., et al.	The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2003 (Thirty-third Edition)	Scabies			96-97	2003
4		RED BOOK 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases	Scabies			547-549, 764	2003
5	Pearson, R.D. Mathieu, M.E., et al.	Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Fifth Edition)	Chapter 39 Agents Active against Parasites and Pneumocystis carinii Chapter 284 Scabies			507, 512-513 2974-2976	2000
6	Hardman JG & Limbard LE	Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (10 th Edition)	Chapter 42 DRUGS USED IN THE CHEMOTHERAPY OF HELMINTHIASIS -Ivermectin- Chapter 65 DERMATOLOGICAL PHARMACOLOGY			1131-1133 1812-1813	2001

国内においては、いずれも疥癬に対する本薬の経口投与が推奨されていた。本薬の用法・用量に関して記載されているのは4種類の教科書で(以下表のNo. 4、5、6、8)、1回あたり、本薬 150~200 μ g/kgの用量が推奨されており、用法については1回投与とする記載(No. 5、7)と、1週間ないし2週間後に2回目の投与を推奨する記載(No. 2、6、8)があった。

No.	著者名	書名	標題	版	出版社	頁	年
1	寺田 護 杉本 恒明、 小俣 政男、 水野 美 邦 総編	内科学	感染症および寄生虫疾患 ダニ症	第八版	朝倉書店	464-5.	2003
2	大滝倫子 玉置 邦彦 総編	最新皮膚科学大系 (16)	動物性皮膚症・環境因子による 皮膚障害 節足動物と皮膚 疾患 疥癬		中山書店	56-63.	2003
3	飯塚一、大塚藤男、 宮地良樹 編	NEW 皮膚科学	動物性皮膚疾患 虫による皮膚疾患 疥癬	改訂 第二版	南江堂	403-4.	2004
4	谷田憲俊 下山 孝 監修	感染症学	疥癬	改訂 第二版	診断と治療社	344-5.	2001
5	上野賢一	皮膚科学	疥癬	第7版	金芳堂	756-9.	2002
6	谷口芳記/ 宮地良樹、 古川福実 編著	皮膚疾患診療実践ガイド	動物性皮膚疾患 疥癬		文光堂	555-6.	2002
7	畑 三恵子	プライマリーケアのた	疥癬		南山堂	60-1.	2004

	本田光芳、 矢島純 編 著	めの皮膚疾患の診か た					
8	五十嵐敦之 小林 寛 伊 編	最新病院感染対策	疥癬患者への具体的なケア方 法は？	第2版	照林社	103-5.	2004

(2) 公表論文における記載

海外の公表論文 29 報、国内の公表論文 7 報が提出された。

海外の公表論文で、最も多く使用された本薬の用量は 200 μ g/kg で、0 歳から 92 歳の患者に投与されていた。この内、対照群を設定した比較試験は 8 試験で、非疥癬患者にも本薬を投与した試験である 1 試験を除く 7 試験の概略は以下のとおりであった。

1) メキシコ (Gac Med Mex 129(3); 201-205,1993)

55 例の疥癬患者を本薬 200 μ g/kg 単回投与群 (29 例) とプラセボ群 (26 例) にわけ比較検討された。本薬群では第 1 回検査来院時に 23 例で治癒が確認されたのに対して、プラセボ群で治癒が確認されたのは 4 例であった。プラセボにより治癒しなかった 22 例中 21 例が本薬投与に移行した。最終評価では本薬投与により治療された合計 50 例中 37 例が治癒したのに対し、プラセボでは 26 例中 4 例が治癒した。

2) ナイジェリア (Trop Doct 31(1):15-18, 2001)

58 例の疥癬患者を本薬 200 μ g/kg 単回投与群 (29 例) と安息香酸ベンジル投与群 (29 例) とにわけ比較検討された。有効性は、病変皮膚切片の鏡検による虫体/卵確認・皮膚病変・そう痒を指標として、30 日目に評価された。ダニ陰性及びそう痒消失した例は本薬群 93.1%、安息香酸ベンジル投与群 48.3%であった。

3) インド (J Dermatol 28:481-484, 2001)

200 例の疥癬患者を、本薬 200 μ g/kg 単回投与群と γ -BHC (本邦では未承認の外用剤) 群に、100 名ずつ無作為に割り付けし、有効性 (そう痒と自覚症状で評価) 及び安全性が比較検討された。4 週間後に有効と評価されたものは本薬 200 μ g/kg 投与群で 83%、1% γ -BHC 塗布群では 44%であった ($p < 0.05$)。副作用は、本薬投与群で頭痛 (1 例) が認められた。

4) イタリア (Br J Dermatol 142(5): 969-972, 2000)

HIV 陽性患者の疥癬患者 (うち 5 例はノルウェー疥癬患者) を本薬 200 μ g/kg 単回投与群 16 例、本薬 200 μ g/kg 投与と安息香酸ベンジル併用例 4 例、安息香酸ベンジル群 19 例にわけて比較検討された。

有効性は、痒み・皮膚病変の消失・感染再発・ダニ消失をもとに評価され、4 週間後の有効率は上記の順に 62.5% (10/16 例)、100% (4/4 例)、47.4% (9/19 例) であった。

5) ポリネシア (Trop Med Parasitol 44: 331-332, 1993)

44 例の疥癬患者を、本薬 100 μ g/kg 単回投与群 (23 例) と安息香酸ベンジル群 (21 例) に無作為にわけて比較検討された。有効性は全身 12 カ所の皮膚病変をスコア化して評価さ

れた。30日後の効果の比較では、本薬投与群 70% (16/23 例) 安息香酸ベンジル群 48% (10/21 例) で有効であった。副作用に関しては、安息香酸ベンジル群 5 例に一時的なそう痒の増強を認めたのみであった。

6) インド (J Am Acad Dermatol 42(2): 236-240, 2000)

85 例の疥癬患者を、本薬 200 μ g/kg 投与群 40 例と、ペルメトリン群 45 例とに無作為にわけて比較検討された。有効性は検鏡による虫体/卵/糞の確認とそう痒・皮膚病変によって評価された。2 週間後に有効であった例 (薬剤の単回投与後) は本薬群 70% (28 例) ペルメトリン群 97.8% (44 例) であった。2 週目観察で効果不十分であった 13 例は、再投与を受け、4 週間後に有効であった例は本薬群 95% (38 例) ペルメトリン群 100% (45 例) であった。

7) アルゼンチン (Arch Dermatol 135(6):651-655, 1999)

疥癬患者を、本薬 150 ~ 200 μ g/kg の単回投与群 19 例と、 γ -BHC 群 24 例とにわけて比較検討された。有効性はそう痒、皮膚病変の消失又は減少によって評価された。15 日目に有効であった例は、本薬群 74% (14 例) γ -BHC 群 54% (13 例) であった。効果不十分の 5 例には本薬が再度投与された。初回投与後 29 日の判定では、本薬群 95% (18 例) γ -BHC 群 96% (23 例) であった。

その他に以下のような報告があった。

8) 米国 (N Engl J Med 333(1):26-30, 1995)

HIV 感染により免疫能が低下している疥癬患者と HIV 非感染疥癬患者を対象に本薬が投与された際のそう痒、皮膚病変、皮膚切片中のダニ検査等により有効性が評価された。HIV 非感染疥癬患者 11 例、及び HIV に感染した疥癬患者 11 例に対して本薬 200 μ g/kg を経口投与した結果、HIV 非感染疥癬患者 11 例は本薬の単回投与で 4 週以内にすべて完治した。一方、HIV に感染した疥癬患者 11 例 (この内 7 例はエイズ患者) では、8 例が単回投与、2 例が 2 回投与で軽快し、1 例は 3 回投与とペルメトリンの併用で改善が得られたとされている。全 22 例においては、本薬と因果関係のある有害事象の発生は認められなかった。

9) フランス (Eur J Dermatol 9(6):443-445, 1999)

フランスの老人ホームにおいて集団発生した 128 人の疥癬患者に対して、本薬 12mg が 2 回投与された (1 回目の投与後 2 週間あけて 2 回目を投与)。本薬の有効性はそう痒等の皮膚症状の発現、疥癬流行の沈静で評価され、127 人の患者で有効であった。また、老人ホーム内の疥癬の流行が沈静化し、疥癬の蔓延に対する予防効果があった。

国内の公表論文では本薬の用量は 200 μ g/kg が 2 報、150 μ g/kg が 1 報、12mg が 1 報、6mg が 2 報、12 又は 6mg が 1 報であった。この内、多くの症例数が報告されたものは以下のとおりであった。

10) 厚生科学研究費補助金・創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業 「熱帯病に対するオ

「ファンドラッグ開発研究班」分担研究報告書 2004

国内 35 施設の 209 人の疥癬患者に対して、本薬 6mg あるいは 12mg の単回 (146 例) 又は複数回 (63 例) が経口投与された。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% (202/209 例) であった。副作用の発生頻度は、6.7% (14/209 例)、臨床検査値異常の発生頻度は 3.7% (5/135 例) であった。

11) 首藤ら *Clinical Parasitology* 14(1):104-106, 2003

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) に対する本薬と外用剤の併用 (安息香酸ベンジル、クロタミトン又は γ -BHC) の使用経験を報告している。本薬 (100 ~ 200 μ g/kg) 単回投与が 20 例 (91%) に有効であり、他 2 名は再投与により軽快した。副作用に関しては、1 例において肝機能障害 (ALT、AST 上昇) が認められた。本薬は有効性・安全性が高いことから、疥癬の集団発生時には、短期間に接触のあった人を含む全例に投与することが望ましいとしている。

12) 樹神ら *臨床皮膚科* 55(3):273-376, 2001

25 例の疥癬患者に対する本薬単独又は本薬と外用剤 (クロタミトン) の併用の使用経験が報告されている。本薬 200 μ g/kg 投与が、転帰不明の 1 例を除き、24 例で有効であったとしている。24 例中、本薬 1 回投与例は 21 例 (内、クロタミトン併用は 9 例)、本薬 2 回投与例は 2 例、本薬 3 回投与例は 1 例であった。副作用は、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。

その他、以下の文献が提出された。

- *Acta Trop* 75(1):127-130, 2000
- *J Pediatr* 135(1): 122-124, 1999
- *Ir Med J* 92(3): 308-309, 1999
- *Australas J Dermatol* 40: 37-40, 1999
- *N Engl J Med* 332(9): 612, 1995
- *Natl Med J India* 7(1):15-16, 1994
- *Eur J Dermatol* 9(2):100-101, 1999
- *Int J Dermatol* 38:926-928, 1999
- *Clin Exp Dermatol* 27(4):264-267, 2002
- *Arch Dermatol* 135(6):651-655, 1999
- *Br J Dermatol* 135:494-495, 1996
- *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 41(4): 259-261, 1999
- *Int J Dermatol* 37:231-234, 1998
- *J Eur Acad Dermatol Venereol* 11(3):247-251, 1998
- *Sex Transm Infect* 80:72-73, 2004
- *Acad Emerg Med* 10(7):776-779, 2003
- *Australas J Dermatol* 38:137-140, 1997

- ・ Ann Trop Med Parasitol 88(4):453, 1994
- ・ Arch Dermatol 134(2): 143-145, 1998
- ・ Pediatr Dermatol 16(1):69-70, 1999
- ・ Pediatr Dermatol 17(5): 410-414, 2000
- ・ 皮膚病診療 25 (増 1) :124-129, 2003
- ・ 日本感染症学雑誌 76 (臨増) :166, 2002
- ・ 日本化学療法学会雑誌 50 (supplement-A) :184, 2002
- ・ 島根医学 24(2):52-57, 2004

<機構における審査の概略>

機構は主として以下の検討を行った。

(1) 公知申請の妥当性について

機構は、申請者により提出された資料以外に、以下の国際的に評価された教科書を確認した。

ハリソン内科学 (原著第 16 版) (Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition, McGraw-Hill Published, 2005) では、本薬 200 μ g/kg 投与が有効であること、米国食品医薬品局 (FDA) で本薬の疥癬に関する承認がないこと、局所療法が無効な例・高齢者・全身に及ぶ皮疹がある例・局所療法に耐容性がない例に本薬が使用されるべきであること等が記載されている。

また、セシル内科学 (原著第 22 版) (Cecil Textbook of Medicine 22nd edition, Saunders Published, 2005) においては、本薬単独或いは本薬と外用剤の併用が有効であること、米国食品医薬品局 (FDA) で本薬の疥癬に関する承認がないこと、妊婦・15kg 以下の小児においては本薬の安全性は確立していないこと、本薬はノルウェー疥癬に有効であること、施設内で発生した場合に、当該施設の患者の疥癬の治療または予防に用いられてきたこと、結節型疥癬の場合は外用のステロイドの局所投与が有効であり本薬の投与対象ではないこと、等が記載されている。

更に申請後に公表された疥癬についての総説 (N Engl J Med 354:1718-27,2006) の内容を確認した結果、感染ルートは直接的な皮膚接触による家族間及び施設内での感染が一般的であり、性行為でも感染すること、感染者及び感染者と身体的接触のあった者は同時に治療が実施されるべきであること、局所療法としては、ペルメトリン、 γ -BHC の 2 剤が最もよく報告されていること、本薬は疥癬の一次治療として使用可能であるが、高コストが問題になる場合は一次治療を局所療法としてもよいこと、局所治療が無効或いは局所治療に忍容性がない例、高齢者、全身に皮疹がある例では本薬は一次治療として使うべきであること、本薬の用法・用量は定まっていないが、本総説では、本薬 200 μ g/kg の 2 回投与 (2 回目は 1 回目の投与から 2 週間後) を推奨すること、等が記載されている。

機構は、提出された参考資料及び上記の教科書において国内外での本薬の使用実績が確認されたこと、教科書・診療ガイドラインへの記載状況及び外国における承認状況から、疥癬に対する本薬の有効性は医学薬学上公知であると判断した。今般の申請内容は、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課

長通知の記、2(2)の条件(「外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合」)に該当すると考える。

(2) 疥癬治療における本薬の臨床的位置付けについて

機構は、国内の医療現場での疥癬治療において、本薬が臨床的にどのように位置付けられているのか、申請者に尋ねた。

申請者は以下の旨を回答した。

国内外における疥癬に対する治療薬として、外用剤としてイオウ、イオウ剤、有機イオウ、クロタミトン、安息香酸ベンジル、フェノトリン、 γ -BHC、ペルメトリンが、経口剤として本薬が存在する。効果は、疥癬診療ガイドライン作成委員会「疥癬診療ガイドライン」(日皮会誌115(8):1125-1129, 2005。機構注：本ガイドラインは日本皮膚科学会が作成した。)によると、イオウ剤・クロタミトンは「やや有効」、安息香酸ベンジル・フェノトリンは「有効」、 γ -BHC・ペルメトリン・本薬は「著効」であった。このうち、国内で疥癬についての適応が承認されているのはイオウ、有機イオウのみである。その他の外用剤は適応外使用もしくは個人輸入により使用しているが、 γ -BHC に関しては中枢神経系や造血系に対する強い毒性から、1971年より国内での販売は禁止されており、使用に際しては、PL(Product Liability)法に抵触する懸念、環境汚染の懸念もある。また、ペルメトリンは強い刺激性を有している。更に、外用剤は全身への塗布が必要であること、医療者・介護者への二次感染のリスクがあることから、本薬が医療現場において適応外使用されているのが現状である。

機構は、上記回答の内容は、提出された参考資料の記載内容と合致していることを確認し、回答を了承した。

機構は、国内外での患者が置かれる医療環境の違いにより、疥癬の感染経路等が国内外で異なることがないか、申請者に尋ねた。申請者は、医療環境の差が疥癬の発症に影響を及ぼしているかは不明であるが、老人ホームや病院といった施設で疥癬に苦慮していることは国内外で共通である旨を回答した。

機構は、疥癬患者の患者背景(疥癬の重症度、患者の有する基礎疾患等)の違いにより、本薬の臨床的位置付け並びに疥癬に対する治療薬の使い方が異なることがないか、申請者に尋ねた。

申請者は以下の旨を回答した。

患者背景別に疥癬の治療を検討した報告はなく詳細は不明であるが、高齢者や免疫不全患者(HIV感染者、ステロイドや免疫抑制剤の服用患者等)に見られる重症疥癬であるノルウェー疥癬(角化型疥癬)と、通常の疥癬は区別して考えるべきである。ノルウェー疥癬では、虫体数は患者ひとりあたり100万~200万匹とされ、感染力は通常の疥癬と比して非常に強く、症状は角化(紅皮症様のこともある)を来し、病変部位は全身である。一方、通常の疥癬では虫体数は患者ひとりあたり数十匹~1000匹とされ、症状は、疥癬では丘疹が多く結節は7%程度の患者に形成され、病変部位は首より下に限定される。本薬は通常の疥癬患者における有効性・安全性については周知であると考えながら、ノルウェー疥癬患者における有効性・安全性は確立していない。しかしながら、ノルウェー疥癬患者で本薬投与により症状の改善が認められない場合には、本薬追加投与を考慮するべきであると考え。

機構は、申請者の回答を概ね了承した。

機構は、「4. 臨床に関する資料<提出された資料の概略>」に記載した資料や、ハリソン内科学・セシル内科学といった国際的な教科書に、ノルウェー疥癬における本薬の有効性を示す記載が認められており、重症型であるノルウェー疥癬に対して、本薬は一次治療として位置付けられるものと判断した(用法・用量については下記「(4) 用法・用量について」の項で記載)。通常の疥癬患者においても、本薬の有効性を示した複数の教科書や公表論文等が存在し、本薬の有効性は認められるものと機構は判断しているが、ハリソン内科学では疥癬患者における本薬の臨床的位置付けとして、局所療法の無効例・高齢者・全身に及ぶ皮疹がある例・局所療法に耐受性がない例に本薬が使用されるべきであるとの記載が認められている。機構は、疥癬患者の治療において、本薬の臨床的位置付けを明確にするための臨床試験を実施し、頑健性のある検討を行うことは、実施可能性の面から困難と予想されること、疥癬患者に対する比較試験において、本薬は単独で高い有効性を示した報告があること(J Dermatol 28:481-484, 2001 等) 外用剤は広範な塗布等の手間を要する一方で、本薬は単回もしくは2回程度の内服であり医療上の有用性は高いと考えられること、以上を考慮すると、本薬は通常の疥癬においても一次治療と位置付けられうると判断した。この機構の判断については専門協議で議論を行いたい。

次に、機構は爪疥癬の治療について、本薬がどのように位置付けられるのか、申請者に尋ねた。

申請者は以下の内容を回答した。

爪疥癬に対する治療は、感染爪が少ない場合には抜爪を行い、感染爪が多数の場合は1% γ -BHC 軟膏により密封包帯法を行うと教科書(最新皮膚科学大系(16):56-63, 2003)に記載されている。爪組織には血管・汗腺・皮脂腺等がないため経口投与された本薬が感染爪に移行できないことから、本薬の投与対象とはならないと考える。また、本薬が爪疥癬に対して有効であるという報告はなく、無効であったという報告が2報ある(J Dermatol 30:411-416, 2003, J Dermatol 33:196-201, 2006)。したがって、添付文書に「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。」を注意喚起する。

機構は、上記の回答を了承した。

(3) 疥癬患者接触者の予防投与における本薬の臨床的位置付けについて

機構は、疥癬患者接触者に対する本薬の予防投与に関する報告(文献)を調査するよう申請者に求めるとともに、予防投与に関する申請者の見解を尋ねた。

申請者は、疥癬患者接触者に対する本薬の予防投与に関する報告は少ないとして5報の海外公表論文、1報の国内公表論文、1つのガイドラインを提示した。この内、公表論文2報及びガイドラインでは以下のとおりに記載されていた。

・2002年5月MMWR(Morbidity and Mortality Weekly Report)

介護施設等で疥癬の流行が見られた場合、感染の危険が高い人々すべての治療を行うことが重要だとし、本薬は外用剤が有効でない時には考慮されるべきだとしている。

・Ann Trop Med Parasitol 88(4): 453, 1994 (フランス)

ノルウェー疥癬と診断された患者が2例いる施設で入院患者及び職員でそう痒を伴う皮疹があり、内1人で疥癬と診断されたため、当該施設の居住者及び職員53例に本薬12mg

が 2 回投与された。53 例中 28 例でそう痒を伴う皮疹が投与後 3 時間以内に増加したが、投与 2 から 3 日後に治癒した。

・臨床皮膚科 59(7): 692-698, 2005

高齢者施設で集団発生した疥癬患者 74 例に本薬 200 μ g/kg を投与した結果、9 例で未治癒、4 カ月後までに更に 9 例で再発した施設において、予防的投与として無症状の潜伏期間が疑われる 150 例に本薬単回投与を行ったものである。この報告では職員などの非高齢者では発症者はいなかったが、高齢者では 1 カ月後に 3 例、4 カ月後までに 4 例で計 7 例 (4.7%) の発症者が出たとし、無症状者での予防的投与 (本薬の 2 回投与) 特に高齢者の場合の予防的投与が必要としている。

また、申請者は、本薬の予防投与の対象者や推奨できる用法・用量については検討できず不明である旨を回答した。

機構は、国内の医療現場において、本薬が予防目的で使用されていることを示すデータがあるか、申請者に尋ねた。申請者は本薬の国内出荷数を元に考察を行ったが、本薬が既承認効能・効果である腸管糞線虫症以外にも使用されていることが示唆されるものの、疥癬に対する予防投与についての具体的なデータは得られなかったと回答した。

機構は、提出された資料からは、疥癬患者接触者に対する本薬の予防的投与の有効性、予防投与すべき対象集団、予防投与時の用法・用量を判断することは困難と考える。予防投与についての更なる情報が収集された段階で、再度検討する必要があると機構は考える。

(4) 用法・用量について

申請者は、「ヒゼンダニの卵は 3~4 日で孵化し、幼虫、若虫を経て成虫となるが、本薬は虫卵には無効と言われており、ヒゼンダニの生活環が 10~14 日であることを考慮に入れる必要があるため、完治には 1 週間間隔の 2 回投与が適切であるとの報告もあるが、2 回目の投与の必要性及び投与間隔については不明な点があり、本薬の 2 回目以降の使用については、新たな症状や検鏡による再度の確定診断の後に行うことが望ましいと考えられる。」と述べている。

機構は、提出されている資料の公表論文等で、2 回目の投与を行う基準の設定を調査し、どのような患者に 2 回目の投与が行われているのかを説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の 2 回投与を行う明確な基準は示されていないが、報告では ノルウェー疥癬の場合 (重症であり、基礎疾患を有するため) 遷延・再燃する場合、施設内の集団発生の抑止の場合、に本薬の 2 回投与が行われていたと回答した。

機構は、提出された資料において、ノルウェー疥癬に対し本薬単回投与を行っている公表論文が認められるものの、ノルウェー疥癬に対しては本薬の 2 回 (もしくは 2 回以上) 投与とする公表論文が散見されること、本薬のヨーロッパ諸国の添付文書には「重症型においてはイベルメクチンの 8~15 日以内の 2 回目の投与及び/または外用剤の併用療法が必要になる場合がある」と記載されていること、から、重症型に対する用法・用量の記載の必要性について申請者に見解を尋ねた。

申請者は、重症型に対する用法・用量を追記し、申請用法・用量を以下のように変更する (下線部追加) と回答した。また、外用剤との併用については、重症型以外の疥癬でも併用されうるため、ヨーロッパ諸国の添付文書のような注意喚起は行わないと回答した。

<用法・用量>

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。

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は、再投与を考慮すること。

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 2 回目の投与を考慮すること。

機構は、疥癬に対する治療薬（本薬を含む）の併用について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、複数の外用剤の併用は推奨できないと回答した。また本薬と外用剤との併用については、データがなく併用の有効性については不明であるが、ノルウェー疥癬のような重症例や、症状が遷延又は再燃する場合に、本薬と外用剤との併用が考えられると回答した。

機構は、本薬は単独で疥癬に対する有効性を示す報告があること、本薬と他剤の併用が必要な対象患者、併用すべき薬剤、本薬並びに併用薬の用法・用量等について、提出された資料からは一定のコンセンサスが得られているとは判断できないことから、用法・用量に他剤との併用を推奨することは困難と考える。

しかし、申請者から提出された参考資料において、本薬と外用剤との併用が国内においても医療現場で行われていることが示されており（厚生科学研究費補助金・創薬等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」分担研究報告書 2004）、製造販売後に本薬と外用剤が併用されることが想定されると機構は考える。機構は、本薬と他剤との併用時の安全性を製造販売後調査において調査することに加え、公表論文等からの情報収集を引き続き行っていく必要があると考える。

また、機構は、本薬による治療後にそう痒が持続することがあるが、そう痒に対して不必要に本薬投与を継続しないよう、添付文書で注意喚起する必要はないか検討するよう申請者に求め、申請者は以下のように追記すると回答した（下線部追加）。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(2)本薬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、又はそう痒のみが持続する場合には、漫然と再投与しないこと。

用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の記載については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したいと機構は考える。

(5) 皮膚への移行性について

機構は、疥癬は皮膚感染症であり、内服された本薬は皮膚へ移行し薬効を示すものとする。本薬が皮膚に移行することを示した報告として、外国人疥癬患者に本薬 12mg を単回経口投与した場合の前頭部や手指等への移行性を検討した報告（Arch Dermatol 2002; 138:1618-9）外

国人 *Onchocerca volvulus* 症患者に本薬 150 μ g/kg 単回経口投与した際の皮膚等への移行性を検討した報告 (Eur J Clin Pharmacol 1996;50:407-10) が資料として提出されている。

・ **Archives of Dermatology 2002; 138:1618-9**

本薬 12mg を単回経口投与した疥癬患者 5 名において、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) の組織中薬物濃度が投与後 24 時間までの本薬濃度が測定された。本薬の組織中濃度は投与 8 時間後に最高値を示し、脂質の少ない 4 名の前頭部の C_{max} は $23 \pm 11 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、脂質の多い 1 名では $110 \mu\text{g}/\text{kg}$ であった。また、脂質に富む部位 (前頭部) と脂質の少ない部位 (手背) との比較では、脂質に富む部位 (前頭部) で高値であった。

・ **Eur J Clin Pharmacol 1996;50:407-10**

Onchocerca volvulus 症の患者 25 名と健康志願者 14 名に本薬 150 μ g/kg 経口投与した際の血漿中並びに組織中の本薬濃度が評価された。血漿中薬物動態については、*Onchocerca volvulus* 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。*Onchocerca volvulus* 症の患者では、皮膚組織中の本薬濃度は 15.6 ~ 90.9ng/g であった。

機構は、これらの公表文献により本薬が皮膚へ移行することは確認されていると判断した。

(6) 安全性について

機構は、国内での市販後使用成績における有害事象の発現頻度やプロファイルについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下の旨を回答した。

腸管糞線虫症の使用成績調査においては調査開始から平成 1 年 月 日 (第 回安全性定期報告の報告期限日) までに 92 症例の調査票を回収している。重複症例 2 例を除外した 90 症例の有害事象発現症例率は 12.22% (11/90 例) であった。重篤とされたのは発熱 1 例のみであった。

更に、機構は、今般申請資料として提出された公表論文における安全性プロファイルについて説明するよう申請者に求めた。申請者は、本薬の投与に伴う重篤な副作用の報告は見られず、また腸管糞線虫症患者で報告されている副作用と比べて、副作用のプロファイルは変わらないと回答した。

また、申請者は、1997 年に長期介護施設における疥癬患者の本薬経口投与と死亡率の増加に因果関係が存在する可能性について発表された公表論文 (Lancet 349:1144-1145, 1997) について以下のように述べている。

当該報告は 47 名の老人ホーム在住の疥癬患者に γ -BHC、ペルメトリン、及び本薬 (200 μ g/kg) を単回投与したところ半年間で 15 名の死亡例がみられ、死亡数の増加が本薬投与と因果関係がある可能性を示唆したものである。しかし、同報告には死亡原因や合併症に関する記載が全くないため、この結果に対して異論も存在する (Lancet 349:1698, 1997)。この報告では、コロンビアでも本薬の投与が、高齢疥癬患者に使用されている状況を説明した上で、本薬 (200 μ g/kg 又はそれ以上) を投与された 47 例の患者を無作為に抽出し、半年間追跡したが、死亡例は 1 名であったとしている。また Lancet 350:215, 1997 の報告においては 220 名の高齢疥癬患者における 3 年以上の追跡調査を行った結果、本薬投与前後での死亡率に差が認められなかったとしている。現在までのところ、Lancet 349:1144, 1997 の結果は再現されておら

ず、本薬投与と死亡率の増加に因果関係は確認されていない。

また、申請者は、最新版の PSUR (Periodic Safety Update Report) (期間 20 年 月 日 ~ 20 年 月 日) を提示した。機構は、当該内容を確認した結果、 第 版及び第 版 PSUR の調査単位期間に、安全性に関する試験としてロア系状虫に関する論文が 2 編発表されていること (*Filaria J.* 2(Suppl.1): 1-8, 2003、*Parasitology* 129(5) : 613-626, 2004) 第 版 PSUR の調査単位期間に、重大な転帰に至った自発報告が 2 例 (1 例は疥癬に本薬を使用し、敗血症性ショックで死亡した 1 症例で、死亡と本薬との因果関係は否定された。もう 1 例は使用目的が未記載であった。) であった。

以上より、機構は、本薬を疥癬に用いた場合に新たな安全性上の問題は認められないと判断した。

(7) 効能・効果について

機構は、以上の議論を踏まえ、効能・効果を疥癬とすることは妥当であると考えます。

また、「(2) 疥癬治療における本薬の臨床的位置付けについて」の項で記載したとおり、本薬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を注意喚起する必要があり、機構は当該内容について効能・効果に関連する使用上の注意として記載することが妥当と考える。

(8) 製造販売後の有効性・安全性に関する情報の更なる収集について

機構は、疥癬に関する疫学データ (発生状況等) について、国内外別に提示するよう申請者に求めた。申請者は、国内外共に疫学データはないが、公表論文によると、国内においては年間 8 万人以上 (*臨床と薬物治療* 23(2): 113-115, 2004)、7 万 ~ 15 万人 (*日皮会誌* 114(13): 2239-2242, 2004)、約 20 万人 (*日病薬誌* 40(8): 1024-1027, 2004)、全世界においては年間約 3 億人の患者が存在する (*Probl Dermatol* 22:105-111, 1995) と記載されていると回答した。

機構は、製造販売後に必要と考えられる調査について考察するよう申請者に指示した。

申請者は以下の旨を回答した。

製造販売承認後より使用成績調査を実施する。本薬の安全性については腸管糞線虫症の治験における副作用発現率が 2% (1/50 例) であり、承認後の使用成績調査 (腸管糞線虫症) においても重篤な副作用は報告されていない。疥癬に対する本薬の有効性については、本邦において情報が十分ではないため、確定診断された疥癬患者に対する本薬の治療効果を評価できるよう皮膚科の専門医を中心に、2% の頻度で発現する未知の副作用を 95% の信頼度で検出できる 150 症例を目標症例とした使用成績調査を実施する。

機構は、上記の回答に対し、以下の通り考える。本薬については、既に腸管糞線虫症の適応で、上市されているものの、その使用量は限られており、日本人における本薬の安全性情報が十分収集されているとは言い難いと考えます。腸管糞線虫症も疥癬もその患者の多くは高齢者であり、基礎疾患に使用されている薬剤併用時の安全性等については不明な点が多く更なる情報収集が必要であると考えます。また、本薬についてのヒゼンダニの耐性化の報告は少ないものの、近年、本薬に対する耐性を示した 2 症例の報告 (*Clin Infect Dis* 39:e8-12, 2004) が認められることから、ヒゼンダニの本薬に対する耐性化の情報については公表論文等を含め製造販売後において収集する必要があると考えます。よって、本薬の安全性・有効性を確認するために市販

後における調査は必須であると考え。疥癬の診断は、皮膚科専門医でないと困難であると考えられるが、その一方で疥癬に対する本薬使用の場としては、介護施設など皮膚科を標榜している医療機関以外が多いと想定される。よって、どのような施設を対象としてどのような体制で調査を実施することが、より効率的に情報を収集できるかという点については、専門委員の意見も踏まえた上で判断したいと考える。

・ 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1 . 適合性書面調査結果に対する機構の判断

本申請については、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

2 . GCP 実地調査結果に対する機構の判断

本申請については、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

・ 総合評価

提出された資料より、本薬の疥癬に対する有効性は確認出来たと判断するものの、本邦における情報は限られていることから、引き続き情報を収集することが必要であると考え。また、近年、耐性出現の報告もあることから、耐性化についても情報収集をしていくことが重要であると考え。

審査報告(2)

平成 18 年 7 月 11 日

・申請品目

[販売名]	ストロメクトール錠 3mg
[一般名]	イベルメクチン
[申請者]	萬有製薬株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 3 月 14 日

・審査内容

医薬品医療機器総合機構(以下、機構)は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

(1) 疥癬治療における本薬の臨床的位置付けについて

ノルウェー疥癬(重症型疥癬、角化型疥癬)及び通常型の疥癬において本薬は一次治療として位置付けられるとした機構の判断は専門委員より支持された。しかし、通常疥癬の場合、特に健康な介護者・看護師・医師などが患者と接触して感染する場合には、既存の薬剤(クロタミトン等)でも対応可能な場合があることから、安易に本薬を使用するのではなく皮膚科専門医が慎重に本薬の使用の可否を判断するべきであるとの意見が出された。

(2) 疥癬患者接触者の予防投与における本薬の臨床的位置付けについて

機構は、疥癬患者と身体的接触のある者(患者と同居している家族、介護者、患者と同じ施設に生活している者、性的交渉のある者等)に対して、本薬を予防的に投与した場合の有効性は示唆されるものの、提出された資料からは予防投与すべき対象集団や予防投与時の用法・用量は不明確であり、予防的投与に関して、効能・効果及び用法・用量を設定することは困難と判断した。

上記の点について専門委員より、本薬による副作用のリスクがあること、ヒゼンダニの本薬に対する耐性獲得のリスクがあること、本薬は疥癬と診断された後に内服を開始しても有効性が十分に期待でき、予防的に使用する臨床的意義が乏しいことから、疥癬患者接触者に対して本薬を予防投与することは推奨できないとの意見が出され、上記機構の判断は支持された。

(3) 効能・効果について

「(1) 疥癬治療における本薬の臨床的位置付けについて」の項で記載したとおり、本薬は通常の疥癬に対して一次治療として使用可能であるとした機構の判断は専門委員より支持されたが、一方で、通常型の疥癬においては既存の薬剤でも対応可能な場合があるため、効能・効果を重症型の疥癬に限定するべきではないかとの意見も専門委員より出された。

機構は、提出された資料において、通常型の疥癬においても本薬の有効性が認められることから、効能・効果は「疥癬」と設定するものの、本薬は安易に使用されるべきではなく、この

点については十分注意喚起する必要があると判断した。したがって機構は、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「本剤は、確定診断された症例に使用すること。」と注意喚起すべきではないか、申請者に尋ねたところ、申請者は以下の通り回答した。

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（病原微生物検出情報 22(10):1-7,2001）。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する。したがって、効能・効果に関連する使用上の注意として「本剤は、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、注意喚起したい。

機構は、本薬の安易な使用を避けるように注意喚起するとの目的に合致している記述であると判断し、上記の回答を了承した。

(4) 用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意について

1) 本薬の再投与を行う判断基準について

申請者は、本薬の再投与（2 回目の投与）を考慮する基準を、新たな皮膚症状が認められる場合、検鏡により感染が認められる場合、重症型疥癬の場合として用法・用量に付記している。機構は、2 回目の投与を行う基準は提出された資料からは不明確であることから、用法・用量から上記内容の記載を削除した上で、用法・用量に関連する使用上の注意に「重症型（角化型疥癬等）の場合、本薬の初回投与後、1～2 週間以内に 2 回目の投与を考慮すること。」と記載することが妥当と考え、専門委員に意見を求めた。

専門委員より、機構の判断は支持され、また、本薬の再投与を考慮する場合は重症型（角化型疥癬等）に限定して記載する必要があるとの意見が出された。更に、重症型の場合においても、申請者が提示している「新たな皮膚症状が認められる場合」や「検鏡により感染が認められる場合」といった記載方法では内容が曖昧であり、「初回投与後に検鏡により本薬の効果を確認した上で 2 回目の投与を考慮する。」と具体的な注意喚起とすることが適切であるとの意見が出された。

2) 用法・用量に関連する使用上の注意について

本薬による治療後のそう痒に対して不必要に本薬投与を継続しないよう、用法・用量に関連する使用上の注意の項に注意喚起する必要があるとした機構の判断は専門委員より支持された。その他、機構が提示した記載案（「本薬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、又はそう痒のみが持続する場合には、漫然と再投与しないこと。」）に対して、専門委員より、「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のみが持続する場合には、漫然と再投与しないこと。」の部分は、「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。」の記載に変更したほうが、より内容が明確であるとの助言を受けた。

以上より、機構は疥癬に対する用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意は、以下の通りとするよう申請者に指示し、申請者はこれに従って変更した。

用法・用量

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 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。
- 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。

(5) 製造販売後調査について

製造販売後調査は必須であるとした機構の判断は専門委員より支持された。

また、機構は、疥癬の診断は皮膚科専門医でないと困難であると考えられる一方で、疥癬に対する本薬使用の場としては、介護施設などが多いと考えられることから、効率よく疥癬患者の情報を収集する方法について専門委員に意見を求めた。専門委員より、皮膚科専門医による診断が前提ではあるが、総合病院では疥癬の症例数が少ないため介護施設等を対象とするべきであるとの意見が出された。

機構は、申請者が提示していた「皮膚科の専門医を中心に、2%の頻度で発現する未知の副作用を 95%の信頼度で検出できる 150 症例を目標症例とした使用成績調査」では、皮膚科専門医の在籍する医療施設において 150 例の症例を収集するのに要する期間中に、はるかに多くの本薬使用症例が介護施設等で発生する可能性があるとして判断し、本剤の納入医療機関すべてを対象とした全例調査を実施するよう申請者に指示した。

これに対し、申請者は、国内での年間疥癬患者数は約 8 万例以上と推定されており（臨床と薬物治療 23(2):113-115,2004）本薬の昨年の出荷数量から推定した場合約 20,000～60,000 人に本薬が使用されたと推定されることから、全納入医療機関を対象とした全例調査を行うことは極めて困難ではあるものの、製造販売後には全納入医療機関を対象に全例調査を実施すると回答した。また、収集症例を 600 例（0.5%程度の頻度で発現しうる副作用を 95%の信頼度で検出できる症例数として設定）とし、それに達した時点で安全性評価を行うと共に、その中で疥癬の確定診断ができた症例については有効性の評価も併せて行うと回答した。

機構は、以下の通り考える。収集された 600 症例のうち、偶然集積された確定診断例について有効性評価を行う方法では、十分な有効性評価が実施できない可能性がある。また、申請者

は当初、2%と設定していた検出の標的とする副作用発現率を 0.5%に変更し、600 例という収集症例数を設定している。申請者が当初掲げた 2%という数値は、腸管糞線虫症の治験における副作用発現率から引用された値であるが、50 例中 1 例に副作用が発現したことに基づき算出された値であり、今般実施する製造販売後調査の収集症例数をこの値のみに基づいて設定することは脆弱な根拠と言わざるを得ない。従って、現段階において収集症例数を 600 例と設定することについては、申請者が全納入医療機関を対象に本剤が投与された事が確認できた症例として、収集可能な症例数の目安と理解し、実際にその中で報告される副作用の種類と程度によっては更なる調査を引き続き行うという前提で了承し得るものとする。なお、本剤については、昨今、本剤に対する耐性獲得も報告されていること、評価し得た国内使用実績も限られていることから、有効性についても製造販売後に調査を実施することが重要であるとする。収集症例数を 600 例に増加させた際に申請者は確定診断例についての収集症例数の規定を削除しているが、当初の計画通り、確定診断例として 150 例を設定し、150 症例が収集できなかった場合は、引き続き、確定診断が可能な医療機関を選定して調査を継続する等の対応をとるよう指示した。また、介護施設等も調査対象としている旨を製造販売後調査の骨子に明記するよう、申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

・総合評価

機構は、以上のような審査の結果、本剤の効能・効果に、疥癬を追加承認して差し支えないと判断した。また、今後実施する製造販売後調査については、その結果を定期的に報告し、医療現場に対し、必要に応じた時宜を得た情報提供を実施する必要があるとする。