

衛研発第 3239 号
平成 14 年 8 月 8 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

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〕 萬有製薬株式会社

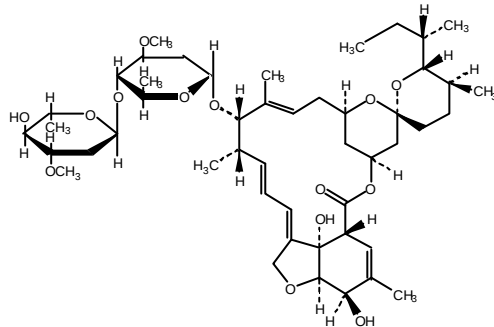
〔申請年月日〕 平成 13 年 5 月 31 日（輸入承認申請）

〔申請区分〕 1-(1) 新有効成分含有医薬品

〔化学構造式〕

イベルメクチン B_{1a}

（含有成分の 90% 以上）

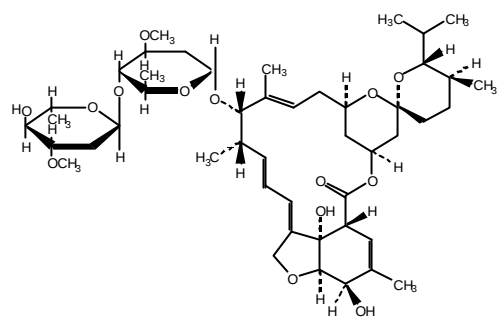


分子式： C₄₈H₇₄O₁₄

分子量： 875.10

イベルメクチン B_{1b}

（含有成分の 10% 未満）



C₄₇H₇₂O₁₄

861.07

〔化 学 名〕 イベルメクチン B_{1a}

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}

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〕 希少疾病用医薬品指定（平成 10 年 11 月 27 日）

〔審査担当部〕 審査第一部

審査結果

平成 14 年 8 月 8 日

〔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 13 年 5 月 31 日（輸入承認申請）

- 〔審査結果〕
- (1) 有効性について、国内及び海外の臨床試験成績から、本薬の腸管糞線虫症に対する有効性は認められる。
 - (2) 安全性について、提出された資料からは大きな問題はないと考えられる。
 - (3) 希少疾病用医薬品として指定されており、新規の作用機序及び化学構造を有する駆虫薬である。

以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。

〔効能・効果〕 腸管糞線虫症

〔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

審査報告（１）

平成 14 年 6 月 10 日

１．申請品目

- [販 売 名] ストロメクトール錠 3
[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 13 年 5 月 31 日（輸入承認申請）
[剤型・含量] 1 錠中にイベルメクチン 3mg を含有する
[申請時効能・効果] 腸管糞線虫症
[申請時用法・用量] 通常、イベルメクチンとして表の用量を 2 週間間隔で 2 回投与する。表に用量指針を示した。錠剤は水と共に服用する。

表 1 回あたりの用量指針

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

- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品指定（平成 10 年 11 月 27 日）

２．提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

糞線虫（*Strongyloides stercoralis*）は熱帯・亜熱帯に広く分布し（本邦では沖縄県や鹿児島県が主な浸淫地）、それ以外の地域での糞線虫保有者は稀である。通常では限られた腸管感染しか示さず無症状か消化器症状が一般的であるが、患者が免疫低下状態になったときに重篤な日和見感染を引き起こすことが知られている。

イベルメクチン（以下、本薬）は、放線菌 *Streptomyces avermitilis* の発酵産物由来の広域スペクトル抗寄生虫薬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。当初、農・獣医学分野で使用が開始され、本邦でもイヌ・ネコ・ウマ・ウシ・ブタの動物用医薬品として承認されている。

本薬は米国メルク社による開発が行われ、糞線虫症治療薬としては 1993 年 11 月にフランスで初めて承認され、現時点で米国及びオーストラリアの計 3 カ国で承認されており、さらに、コロンビア、シンガポール、ベネズエラにおいて申請中である（2000 年 11 月現在）。また、海外では、糞線虫症の他にも、オンコセルカ症（回旋糸状虫症：河川盲目症）、リンパ性糸状虫症及び疥癬の治療薬としても承認されている。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）の特別プログラムや非政府組織（NGO）等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。なお、承認されている剤形は、いずれの適応症においても本薬の 3mg 錠及び 6mg 錠の 2 剤形である。

現在、本邦において糞線虫の駆虫薬として承認されている薬剤は、チアベンダゾール〔販売名：ミンテゾール；萬有製薬（株）〕のみである。チアベンダゾールは高い有効性を示すものの、重篤な肝機能障害などの副作用の発現が見られることがあることから、より安全性の高い薬剤が求められており、また、チアベンダゾールの製造過程で排出される物質が近年の環境基準に適合していないことから、チアベンダゾールの製造・供給の中止が検討されており、申請者は、その代替薬として本薬を位置付けている。

ロ．物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

イベルメクチンはイベルメクチン B_{1a}（H₂B_{1a}：末端の側鎖が R=C₂H₅ のもの）を含有成分の 90% 以上、イベルメクチン B_{1b}（H₂B_{1b}：末端の側鎖が R=CH₃ のもの）を 10% 未満含んだもので、
から発酵生産されるアベルメクチン B_{1a} 及び B_{1b} を抽出、精製後、
触媒下で水素添加し、H₂B_{1a} 及び H₂B_{1b} に変換し、精製したものである。化学構造は、紫外可視吸収スペクトル（UV）、赤外吸収スペクトル（IR）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR、¹³C-NMR）、質量スペクトル及び X 線結晶構造解析（
について実施）により支持されている

なお、H₂B_{1a} 及び H₂B_{1b} だけでなく、（面積% 未満含まれている）その他のアベルメクチン類すべてが光学活性体である。

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観、溶解性）、確認試験（UV、IR）、旋光度、純度試験（重金属、類縁物質、残留溶媒、没食子酸プロピル）、水分、強熱残分、粒子径分布及び定量（
）が設定されている。

製剤には、原薬（イベルメクチン）、賦形剤（結晶セルロース）、崩壊剤（部分アルファー化デンプン）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム）に加え、酸化によりイベルメクチンが分解されることから、酸化防止剤としてブチルヒドロキシアニソールと無水クエン酸が用いられている。なお、製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（薄層クロマトグラフ法）、純度試験（
）、含量均一性試験、溶出試験及び定量法（液体クロマトグラフ法）が設定されている。

医薬品医療機器審査センター（以下 審査センター）は、本薬は H₂B_{1a} 及び H₂B_{1b} の混合物であり、原薬の含量は両者の含量を合算しているが、これが成立するためには、両者の生物活性がほぼ等しいことが前提となるべきであるため、それぞれの生物活性を示すよう求めた。申請者は、実験的線虫感染ウシにおいて両者はほぼ同様の生物活性（駆虫効果）を示したと回答したが、このウシ感染モデルでは糞線虫が用いられていないことから、審査センターは、糞線虫に対する H₂B_{1a} 及び H₂B_{1b} の有効性について説明を求めた。これに対し申請者は、ウシ感染モデルにおいて使用された寄生虫はいずれも糞線虫と同じ消化管内寄生線虫であり、イベルメクチンの作用部位がリガンド依存性のクロライドチャネルであることから、これらの線虫に対する作用機序は糞線虫に対する作用機序と同じと考えられるため、これらの線虫に対する H₂B_{1a} 及び H₂B_{1b} の比較

結果を糞線虫にあてはめることに大きな問題はないと説明した。しかしながら、審査センターは、*Trichostrongylus colubriformis* 及び *Cooperia onchophora* において H₂B_{1a} 及び H₂B_{1b} で駆虫効果に差がみられることから、生物活性がほぼ同様であると判断した理由を説明するよう求めているところである。

原薬について、審査センターは、触媒である の残留量を示した上で、規格設定の必要性について考察するよう求めた。これに対し、申請者は の残留量は ppm 以下になることが確認されていることから、規格として設定する必要はないと回答し、審査センターはこれを了承した。また、類縁物質及び残留溶媒に関しては、それぞれ ICH の原薬の不純物ガイドライン及び残留溶媒のガイドラインを参照して、規格値レベルにおける各不純物及び残留溶媒の安全性に関して考察するよう求めたところ、申請者から適切な説明がなされ、安全性についても特に問題はないと考えたとの回答がなされたことから、これを了承した。分析法バリデーション（類縁物質）に関しては、併行精度及び室内再現精度の評価を平均値からの最大偏差で示すのではなく相対標準偏差（RSD）で示すよう求めたところ、これが適切に改められた。また、室内再現精度（類縁物質、定量法）の変動要因の割り付けに偏りがみられるので、今後ランダムイズした割り付けにより評価するよう指導した。

製剤について、審査センターは、製剤の含量に H₂B_{1a} の相対含量を規定する必要があるか尋ねた。申請者は、製剤化工程で H₂B_{1a} の相対含量の変動を引き起こすような影響は少なく、原薬と製造後の製剤の相対含量に変化は認められていないことから、製剤の含量に H₂B_{1a} の相対含量を加える必要はないと考えたと回答し、審査センターはこれを了承した。また、純度試験において、規格値レベルでの酸化体 A の安全性について考察するよう求めたところ、申請者は、ラット単回経口投与においては規格値の少なくとも約 倍量の安全域が確認されていると説明し、審査センターはこれを了承した。さらに、溶出試験において本試験条件で劣化した製品を排除し得るか説明を求めたところ、申請者は、長期保存試験（30 /60%RH/157 週）において保存期間が長くなるに従い溶出が遅くなる傾向が観察され、保存開始時及び 30 /60%RH/157 週における 分後の平均溶出率を比較したところ、 %の溶出率の低下が確認されたことから、本試験条件により製剤の劣化を確認できると回答した。なお、製剤の含量については実測値をふまえ規格値を改めるよう求めているところである。

審査センターは、定量用イベルメクチン 溶液について、新規に溶液を調製した時にその時点で使用している溶液を用いて含量を測定しているが、最初に調製した溶液の由来が不明であったことから、その精製方法及び含量の測定方法等について示すとともに規格値の妥当性についても説明するよう求めた。申請者は、最初に調製した標準品は液体クロマトグラフ法()により H₂B_{1a} 及び H₂B_{1b} のみを含むように精製したものであると説明し、含量及び規格値についても適切な説明がなされたことから、審査センターはこれを了承した。

八．安定性に関する資料

原薬については、長期保存試験（25 /60%RH/24 ヶ月/保存形態は、

）

及び苛酷試験（40 /8 ヶ月あるいは 50 /4 ヶ月

）が実施された。苛酷試験で類縁物質 の増加が認められたものの規格

の範囲内であり、その他の試験項目では変化は認められていない。また、長期保存試験において、いずれの項目においても経時的変化の傾向は認められなかったものの、24 ヶ月までの検討が行われたのは ロットのみで、残りの ロットについては 18 ヶ月までの検討しか実施されていないことから、原薬は室温で 18 ヶ月間は安定であるとされた。

製剤については、長期保存試験（25 /161 週（ ロット）あるいは 30 /157 週/いずれも 60%RH/暗所/両面アルミ SP 包装）加速試験（40 /75%RH/暗所/両面アルミ SP 包装/ ロット 33 週、ロット 24 週）及び苛酷試験（温度：60 /環境湿度/暗所/包装を除いた状態/3 ヶ月、湿度：25 /85%RH/暗所/包装を除いた状態、両面アルミ SP 包装/4 週、光：室温/環境湿度/D65 蛍光ランプ/包装を除いた状態、両面アルミ SP 包装/120 万 lux・hr（200W・hr/m²以上））が実施された。長期保存試験の結果、溶出率の低下傾向、分解物である酸化体 A の増加傾向及び含量の低下傾向が認められたが、いずれも規格の範囲内であり、他の試験項目についてはほとんど変化を示さなかった。加速試験においても、酸化体 A の増加傾向及び含量の低下傾向が認められたが、いずれも規格の範囲内であり、他の試験項目についてはほとんど変化を示さなかった。光に対しては、包装を除いた状態では、酸化体 A の増加及び含量の低下が認められたが、直接包装（両面アルミ SP 包装）形態では、全ての試験項目について変化を示さなかった。以上より、製剤は包装を除いた状態では、光の影響を受けるものの、直接包装（両面アルミ SP 包装）形態では、室温で 157 週間は安定であったことから、貯蔵方法及び有効期間を「室温保存、36 ヶ月」と設定し、審査センターはこれを了承した。

二．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、生殖毒性、その他の毒性に関する資料

毒性試験は一部のサルの試験及び追加実施された分解物の試験を除いて全て 年代 ま でに当時の FDA ガイドラインに準拠して実施されており、それらの資料を参考資料として扱った。

本薬はイベルメクチン B_{1a} 及びイベルメクチン B_{1b} からなり、毒性試験は主に、それぞれを約 80% 及び 20% 含有する製剤を用いて行われた。審査センターでは、イベルメクチン B_{1a} と B_{1b} の含有比率が最終的な製剤（B_{1a}：90% 以上、B_{1b}：10% 未満）と毒性試験で用いられた製剤（B_{1a}：80%、B_{1b}：20%）が異なることについて、これらの結果により本薬の安全性を保証できるのか申請者に説明を求めた。申請者はイベルメクチン B_{1a} 及び B_{1b} それぞれ単剤の毒性が、毒性試験で用いた製剤（B_{1a}：80%、B_{1b}：20%）の毒性と大きな差がないこと、イベルメクチン B_{1a} が 90% から 80% に減少したことによる危険性の過小評価の程度は B_{1a} の毒性が B_{1b} より極端に強い場合でも 10% に過ぎないこと等から、毒性試験で用いた製剤（B_{1a}：80%、B_{1b}：20%）での試験成績により、最終的な製剤（B_{1a}：90% 以上、B_{1b}：10% 未満）の安全性についても保証できる旨の回答を得、了承した。

単回経口投与毒性試験はマウス、ラット及びイヌを用いて実施された。マウスの LD₅₀ 値は雄で 11.6mg/kg、雌で 40.0mg/kg で、5.0mg/kg 投与群以上で活動性減少、呼吸緩徐、振戦、正向反射の消失がみられた。ラットの LD₅₀ 値は Camm Sprague-Dawley 系では雌雄とも 52.8mg/kg、Sprague-Dawley(CRCD)系では雄が 42.8mg/kg、雌が 44.3mg/kg で、40mg/kg または 35mg/kg 投与群以上でマウスとほぼ同様な症状がみられた。新生児ラットでの LD₅₀ 値は 2.3mg/kg と成熟動物と比べて低値であったが、新生児ラットにおける血液 - 脳関門の未熟性に関連するものと判断された。イヌでは 40mg/kg 及び 80mg/kg 投与群でそれぞれ 4 匹中 1 匹及

び2匹の死亡が認められ、2.5mg/kg 投与群以上で散瞳、瞳孔反射の消失、流涎、嘔吐、振戦及び鎮静がみられた。単回腹腔内投与はマウス及びラットを用いて実施され、マウスの LD₅₀ 値は、雄で 29.9mg/kg、雌で 33.3mg/kg、ラットでは雄で 59.2mg/kg、雌で 47.4mg/kg と判断され、一般状態は経口投与時と同様であった。

反復投与毒性試験はラット、イヌ及び幼若サルを用いて実施された。ラットでは 14 週間経口投与毒性試験が実施された。雄の 0.8mg/kg/日投与群以上、雌の 1.6mg/kg/日投与群に、血管内溶血を示唆するものと考えられる脾臓の重量増加、赤脾髄のうっ血と髄外造血、骨髓の代償性過形成、腎尿細管上皮の鉄反応陽性色素の沈着、及び肝臓クッパー細胞の色素沈着が認められ、無毒性量は雄で 0.4mg/kg/日、雌で 0.8mg/kg/日と判断された。イヌでは 14 週間経口投与毒性試験が実施され、1.0mg/kg/日投与群以上で散瞳及び体重増加抑制、2.0mg/kg/日投与群で流涎、振戦、運動失調、横臥、摂餌量減少から無摂取、脱水症が認められ、無毒性量は雌雄とも 0.5mg/kg/日と判断された。幼若サルでは 16 日間経口投与毒性試験が実施され、無毒性量は雌雄とも 1.2mg/kg/日投与群以上と判断された。

審査センターでは、単回経口投与毒性試験におけるマウスの LD₅₀ 値が雄 11.6mg/kg、雌 40.0mg/kg であったこと、イヌにおける 14 週間経口投与毒性試験において死亡数が雄 3/4 匹、雌 1/4 匹であったことから、このような性差の原因は何か、また臨床試験において副作用発現に性差が認められていないかを示すよう申請者に求めた。申請者より、マウスの単回投与毒性試験において LD₅₀ で性差が認められたが、認められた症状については性差がないこと、マウスの単回腹腔内投与毒性試験、及びラットの経口及び腹腔内投与毒性試験において、毒性に明確な性差が認められないこと、イヌ 14 週間経口投与毒性試験においても症状発現の経過に性差が認められておらず、イヌで認められた死亡数の差は試験上のばらつきと考えられること、また、臨床試験においても副作用に明確な性差は認められていない旨の回答を得、審査センターはこれを了承した。

生殖発生毒性試験は、マウス、ラット及びウサギを用いた催奇形性試験、ラットを用いた多世代繁殖試験が実施された。マウスを用いた催奇形性試験では、0.2mg/kg/日投与群以上で母動物の死亡が認められ、死亡動物のほとんどに振戦、昏睡状態あるいは間代性痙攣が観察された。0.4mg/kg/日投与群以上で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。そのため母動物に対する無毒性量は 0.1mg/kg/日、次世代の発生に対する無毒性量は 0.2mg/kg/日と判断された。ラットを用いた催奇形性試験では、10mg/kg/日投与群で母動物の一般状態不良、鎮静、限局性脱毛、胎児に口蓋裂が確認され、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/日と判断された。ウサギを用いた催奇形性試験では、6.0mg/kg/日投与群で、母動物に鎮静、流産、平均体重の有意な減少が確認された。妊娠末期剖検時、6.0mg/kg/日投与群で死亡胎児数の有意な増加、3.0mg/kg/日投与群以上で生存胎児の平均体重の有意な低下、胎児の口蓋裂及び前肢屈曲の出現頻度増加が認められた。そのため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/日と判断された。ラットにおける多世代繁殖試験では、F0 親動物の 1.2mg/kg/日投与群以上で授乳期間中の母動物体重増加の有意な抑制、3.6mg/kg/日投与群で平均妊娠期間の有意な延長が確認された。F1 世代第 1 産児 (F1a 産児) において、3.6mg/kg/日投与群で哺育期間中の産児死亡率上昇、産児平均体重の有意な低下、及び切歯萌出の早期化が確認された。0.4

及び 1.2mg/kg/日投与群の F0 親動物から得られた F1 第 2 産児 (F1b 産児) において、0.4 及び 1.2mg/kg/日両群で死亡率の上昇、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、1.2mg/kg/日投与群では切歯の萌出早期化が認められた。低用量 (0.4mg/kg/日) で産児毒性が発現したため、次世代に対する無毒性量を求めるため追加試験が実施された。0.4mg/kg/日投与群の F1b 産児で、離乳後の体重増加抑制が観察され、親世代の無毒性量は 0.4mg/kg/日、次世代の無毒性量は 0.2mg/kg/日と判断された。

さらに、F1 産児毒性発現の投与臨界期を検討するため、ラットを用いた交叉乳母交換試験が実施され、2.4mg/kg/日を交配前及び妊娠期間を通して雌ラットに経口投与し、得られた新生児を対照群と薬物投与群間あるいは同群間で乳母交換した。薬物投与群の新生児を対照群母動物に哺育させた場合、産児毒性は発現せず、薬物投与を授乳期間中も継続した母動物に哺育させた産児においてのみ、死亡率の上昇、体重増加抑制及び眼瞼開裂時期の遅延が観察され、ラット産児毒性は胎生期曝露に起因する変化ではなく、乳汁を介した新生児期での薬物曝露の影響であると判断された。また、新生児アカゲザルを用いた 15 日間経口投与毒性試験では 0.1mg/kg/日投与群まで毒性は認められなかった。

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、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 (マウスリンフォーマ TK 試験) 及びヒト胎児由来線維芽細胞株 IMR-90 を用いた不定期 DNA 合成試験が実施され、いずれも陰性であった。審査センターでは、染色体異常の検出系が *in vivo*、*in vitro* 共に実施されていないことについて、申請者に説明を求めた。申請者より、マウスリンフォーマ TK 試験を実施しており、*in vitro* での染色体異常系の検出を行っている旨の回答を得た。審査センターではさらに、マウスリンフォーマ TK 試験において、コロニーの大きさを考慮していないことの妥当性について申請者に説明を求めた。申請者より、試験実施当時 (~ 年) はコロニーサイズによる解析の意義が知られておらずコロニーサイズの記載はないが、現在では主に小コロニーを誘発することが知られている陽性対照物質 3-メチルコラントレンでコロニー数の増加が認められていることから検出系が有効であったと考えられ、本薬ではコロニー数の増加が確認されなかったことより、遺伝毒性の評価に問題はなかったと考える旨の回答を得、了承した。

さらに、審査センターでは小核試験を実施していないことの妥当性について申請者に説明を求めた。申請者は、本薬で小核試験が実施されていないものの、*in vitro* マウスリンフォーマ TK 試験及びヒト IMR-90 繊維芽細胞を用いた不定期 DNA 合成試験の陰性結果、化学構造がほぼ同一のアベルメクチンの小核試験及びがん原性試験の陰性結果から、本薬に *in vivo* 染色体損傷誘発作用の懸念はない旨を回答した。審査センターでは、染色体損傷誘発作用を確認するためには、小核試験の実施が必要であると判断し、小核試験の実施を申請者に指示した。

分解物の毒性については、長期保存製剤を用いた毒性、酸化体 A の毒性、及び劣化製剤の毒性について検討が行われ、毒性は確認されなかった。

以上、審査センターでは、毒性試験に関する申請資料に、小核試験を実施していないこと以外、特段の問題はないものと判断した。

ホ．薬理作用に関する資料

本薬は、1986 年にイヌに対するイヌ糸状虫の寄生予防薬としてわが国で承認されており、そ

の後、ネコ、ウマ、ウシ、ブタの動物用医薬品としても承認されている。爾来、獣医学領域においては幅広く使用され、その強い駆虫効力は周知の事実である。

したがって、薬理作用に関する資料としては、マウス及びラットにおける脳内移行性の試験（3 試験）が評価資料として提出されているのみで、その他の試験（9 試験）については参考資料が提出されている。

駆虫作用

ヒツジにおける消化管内寄生線虫の感染実験において、本薬を単回経口投与して7日後に寄生虫数を調べたところ、消化管線虫 *Haemonchus contortus*、*Ostertagia circumcincta*、*Trichostrongylus axei*、*T. colubriformis*、*Cooperia oncophora*、*C. curticei*、*Oesophagostomum columbianum* のいずれに対しても、0.2mg/kg の投与量で95%以上の駆虫活性を示した（資料ホ-参1）。また、ウシにおける感染実験において、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* のいずれに対しても、本薬0.1mg/kg 単回経口投与で90%以上の駆虫率を示した（資料ホ-参2）。さらに、糞線虫属 *Strongyloides* に感染したウマ及びヒトに対しても駆虫効果が報告されている（Vet. Quart. 4:89-91,1982、Am. J. Trop. Med. Hyg. 40:304-309, 1989、J. Infect. Dis. 169:1076-1079,1994、Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg. 88:344-345, 1994、Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health 31:147-151,2000）。

作用機序

本薬の作用機序については、完全に解明されていないが、線虫の筋肉及び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示唆されている。本剤は、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特異的かつ高い親和性を持って結合し、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を引き起こす。その結果、寄生虫が麻痺を起こし死に至るものと考えられる（資料ホ-参3～8）。

また、本薬は神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸（GABA）作動性ニューロンに作用する可能性もある（資料ホ-参3）。

その他の特性

ラット脳 P₂ 膜標本に対する本薬の結合親和性は、線虫 *C. elegans* 膜標本に対する結合親和性と比較して100分の1であった（資料ホ-参4）。また、ラット、マウス等の哺乳類では、経口投与したときの本薬の脳内/血中濃度比は低く、血液-脳関門を容易に通過することができないと考えられる（資料ホ-9～11、二-16）。

一般薬理作用

本薬は、マウスにおいて5mg/kg以上の投与量で抗痙攣作用を示し、LD₅₀値を超える高用量で、運動失調、振戦、懸垂能の低下を引き起こす。また、本薬は、ラット脳 P₂ 膜に対する[³H]-ジアゼパムの結合を1μMで増加させた。マウスの胃排出能は、本薬1mg/kg 経口投与で抑制さ

れた。これらの結果から、本薬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る（資料ホ-参 12、13）。

審査センターは、糞線虫の本薬に対する耐性についての情報提供を求めた。それに対し、申請者より、現在までに本薬に対し耐性をもった糞線虫についての報告はなく、家畜における糞線虫以外の消化管寄生虫 *Haemonchus contortus*、*Ostertagia circumcincta* では、動物臨床において耐性が認められており、実験的な耐性獲得も *Haemonchus contortus* 及び *Trichostrongylus colubriformis* において報告されている（*Parasitology Today* 9:154-159,1993、*Parasitology Today* 15:141-146,1999）との報告があった。

また、審査センターは、本薬の脳内移行性について、濃度の血漿/脳比のみではなく、脳内濃度と神経に対する作用濃度を考慮して考察するよう求めた。それに対し、申請者より、本薬 51mg/kg を経口投与したときの投与 24 時間後までの脳内濃度は 103~400ng/g、皮下投与したときは 10~28ng/g であり、経口投与では一般状態の変化が認められたが、皮下投与では認められておらず、10~28ng/g の範囲の脳内濃度では中枢神経系への作用は起こさなかったものと考えられ、また、同様のことはラットでも検討されており、他の臓器と比較して本薬の脳内移行性は低い、との回答を得た。審査センターはこれを了承した。

以上より、審査センターは、本薬については過量投与に注意し、また、今後も引き続き糞線虫の本薬の薬剤耐性について注意を払う必要はあるものの、薬理作用については、特段の問題はないものと判断した。

ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

動物における本薬の体内動態については、ラット、イヌ及びウシを用いた試験結果が提出されている。なお、これらの試験結果は、試験実施時期が古いなどの理由により生データの確認が困難なことから、すべて参考資料として提出されている。

薬物動態パラメータ

雄ラットに [^3H] イベルメクチン B_{1a} または [^3H] イベルメクチン B_{1b} の等用量をそれぞれ 300 $\mu\text{g/kg}$ 皮下投与し、血液中濃度を測定した結果、吸収においては両者にほとんど差がみられなかった。

ラット（ $n=6$ ）に本薬 200 $\mu\text{g/kg}$ を経口投与したときの血漿中イベルメクチン B_{1a} 濃度から算出した薬物動態パラメータは、AUC 266.4ng $\cdot$ hr/mL、Cmax 19.3ng/mL であった。Tmax は 6.9hr（6~9hr）であり、 $t_{1/2}$ は 4.5hr であった。

イヌ（ $n=5$ ）に本薬 200 $\mu\text{g/kg}$ を経口投与したときの血漿中イベルメクチン B_{1a} 濃度から算出した薬物動態パラメータは、AUC 712.8ng $\cdot$ hr/mL、Cmax 60.2ng/mL であった。Tmax は 3.0hr であり、 $t_{1/2}$ は 7.6hr であった。

ウシ（ $n=6$ ）に本薬 200 $\mu\text{g/kg}$ を静脈内投与し、投与後 21 日間の血漿中イベルメクチン B_{1a} 濃度から算出した薬物動態パラメータは、AUC 254ng $\cdot$ day/mL、 $t_{1/2\beta}$ 2.7 日であった。

雄ラットに [^3H] 本薬 300 $\mu\text{g/kg}$ を静脈内及び経口投与した後の全血中総放射線濃度推移と総

放射線濃度の比よりバイオアベイラビリティはおおむね 80% 以下であることが推測された。

体内分布

雄ラットに [^3H] 本薬 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を経口投与した結果、投与後 1 日及び 3 日後の組織内放射能濃度は、脂肪で 232 及び 137ppb、肝臓で 152 及び 47ppb、腎臓で 140 及び 46ppb、血漿で 12 及び 5ppb であった。

また、別の試験においてラットに本薬 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を経口投与後の組織内イベルメクチン B_{1a} 濃度は、肝臓が最も高く、次いで腎臓、肺、心臓、脾臓、筋肉の順であり、いずれも血漿中濃度より高値であった。また、各組織からのイベルメクチン B_{1a} の消失は血漿からのそれと類似しており、特定の組織へ残留する傾向は認められなかった。

ウシに [^3H] 本薬 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を反芻胃投与した結果、組織内放射能濃度は、高い方から肝臓、脂肪、腎臓、筋肉の順であった。また、[^3H] 本薬 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を皮下投与した結果も同様であった。

蛋白結合

ヒトにおける本薬 (40ng/mL) の血漿蛋白への非結合分率は、ヒト血漿で 6.9% であった。また、ヒト血清アルブミンを用いた試験での非結合分率は血清アルブミン濃度 40mg/mL で 3.3%、30mg/mL で 9.2%、 α_1 -酸性糖蛋白を用いた試験での非結合分率は 1mg/mL で 41.5%、2mg/mL で 19.2% であることから、イベルメクチンの結合を担っている血漿蛋白の主成分は血清アルブミンであることが推定された。

代謝

In vivo 及び *in vitro* で認められた本薬の代謝物は、

- ・ イベルメクチン-monosaccharide (ヒト糞) 及びその脂肪酸エステル (ヒト血漿)
- ・ イベルメクチン-aglycone の脂肪酸エステル (ヒト血漿)
- ・ 24-hydroxymethyl-イベルメクチン (ヒト血漿及び尿、ウシ及びラット肝)
- ・ 24-hydroxymethyl-イベルメクチン-monosaccharide (ヒト尿、ウシ及びラット肝) 及びその脂肪酸エステル (ウシ脂肪)
- ・ 24-hydroxymethyl-イベルメクチン-aglycone の脂肪酸エステル (ウシ脂肪)
- ・ 3"-O-desmethyl-イベルメクチン (ヒト尿、糞)

であった。

本薬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本薬の代謝について検討した結果、CYP アイソザイムの特異的阻害剤 (troleandomycin/CYP3A4、diethyldithiocarbamate/CYP2E1、sulphaphenazole/CYP2C9/10、quinidine/CYP2D6、furafylline/CYP1A2) の存在下で反応させた場合、troleandomycin で濃度依存的に阻害されたこと、また、抗ヒト CYP3A4 抗体を用いた場合にも代謝が阻害されたことから、CYP3A4 が本薬の代謝反応に関与していることが推定された。

排泄

雄ラットに [^3H] 本薬 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を経口投与したときの 3 日後までの尿中、糞中及び上部消化器系内放射能排泄率の総量は、それぞれ 0.8%、84.9% 及び 6.4% であった。

イヌに本薬 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を経口投与したときの 7 日後までの尿中及び糞中イベルメクチン B_{1a} 濃度は、尿中にはほとんど検出されず、ほとんどの検体で定量限界以下であり、また、糞中排泄率は投与後 24 時間で投与量の 7.5% であり、7 日 (168 時間) 後の累積排泄率は 15.8% であった。

ヒトにおける体内動態

厚生省の研究班により、輸入製剤を用いて国内で健康成人男性 10 人に本薬を経口投与し、投与後 48 時間までの血清中及び尿中濃度が測定された結果、6mg 及び 12mg 投与時において T_{max} は 5.00hr 及び 4.00hr、 C_{max} は 19.9 (8.8 ~ 31.5) ng/mL 及び 32.0 (6.7 ~ 46.1) ng/mL であった。 AUC は 266 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 及び 348 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であり、両群間に有意な差はみられなかった。また、投与後 48 時間までの尿試料 (9 点) では、すべて検出限界以下であった。

海外において、健康成人男性 4 例に [^3H] 本薬 14mg を経口投与し、投与後 72 時間までの血漿中イベルメクチン B_{1a} 及び総代謝物濃度が測定された結果、 T_{max} は 6hr 及び 7hr、 C_{max} は 22 ng/mL 及び 54 $\text{ng eq.}/\text{mL}$ であった。投与後 6 時間以降に血漿中イベルメクチン B_{1a} 濃度の再上昇がみられたことから、腸肝循環が示唆された。また、総代謝物の $t_{1/2}$ は 2.9 日であり、イベルメクチン B_{1a} の $t_{1/2}$ 11.8hr より長く、総代謝物の消失は遅いことが示された。尿中 (投与 4 日後) 及び糞中 (投与 5 日後) の放射能排泄率は、それぞれ 0.3 ~ 1.0% 及び 26 ~ 68% であった。

海外において、健康成人男性 12 例を対象として、本薬 6、12 及び 15mg 経口投与による体内動態の投与量依存性がクロスオーバー法により検討された結果、 C_{max} はそれぞれ 18.3、30.6 及び 48.5 ng/mL 、 AUC は 347、513 及び 820 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であり、投与量依存的に増加した。

授乳期の健康女性 12 例を対象に、絶食下で本薬 12mg を単回経口投与し、投与後 14 日までの乳汁中濃度が測定された結果、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 (7.6 ng/mL) に達し、投与 14 日目には約 0.6 ng/mL であった。

審査センターは、本薬の代謝物の活性の有無について説明を求めた。これに対し申請者より、代謝物のうち、イベルメクチン-monosaccharide 及びイベルメクチン-aglycone は、ヒツジ消化管寄生虫感染モデルにおいて駆虫活性があるものの親化合物の本薬より駆虫活性は弱いと報告されており、また、その他の代謝物の生物学的活性については不明である、との回答がなされた。

また、審査センターは、本薬の代謝に CYP3A4 が関与することから、他剤との相互作用について説明を求めた。これに対し申請者より、CYP3A4 の誘導剤との併用により本薬の代謝が亢進すると考えられるものの、本薬は消化管内の糞線虫の駆除が適応であることから、駆虫作用に影響を受けないと考えられる、と回答された。また、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、本薬の K_m 値は 32 ~ 48 μM であり、本薬 12mg 経口投与時の C_{max} は 46.6 ng/mL (0.05 μM) であることから、CYP3A4 で代謝される併用薬の代謝を阻害する可能性は低い、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、国内と海外との血中濃度推移の比較を求めたところ、申請者より、6mg 経口投与時では C_{max} はほぼ同じであったものの、 AUC は日本人の方が約 20% 低かったと回答された。また、12mg 経口投与時では、海外 2 試験のうち 1 試験との比較では C_{max} は同程度、 AUC

は約 30% 低い値であり、他の試験との比較では C_{max} は約 30% 低く、AUC は約 50% 低い値であることから、日本人での血中濃度は欧米人に比べやや低いと考えられるものの、12mg 投与時の AUC は日本人で 11 ~ 792 ng・hr/mL、欧米人で 287 ~ 1826 ng・hr/mL と個体差が大きいことから、詳細な比較は難しい、との回答がなされた。審査センターは、この回答より、欧米人と比較して日本人では血中濃度がやや低くなることがあると考えられるが、本剤の適応である糞線虫症では消化管内濃度が有効性に最も関連すると考えられることから、大きな問題はないと考える。

ト. 臨床試験成績に関する資料

< 提出された資料の構成 >

申請者は、本薬の糞線虫症 (*S.stercoralis*) に対する開発を着手する時点で、既に本薬投与について以下の知見が得られていたことから、第 Ⅰ 相試験から臨床試験を実施することが可能であると考え、国内での臨床試験は第 Ⅰ 相試験のみ実施された。

日本人と外国人における本薬投与時の薬物動態が検討されていたこと

海外において本薬は糞線虫症治療薬として市販されており、外国人に対する有効性、安全性が認められていたこと

海外では、オンコセルカ症やリンパ性糸状虫症に対する治療薬としても承認され、数百万人以上の使用経験があり、安全性情報が広く得られていること。

国内において糞線虫に対する本薬投与の研究が行われ、日本人に対する本薬の有効性や安全性について推測が可能であったこと

今回の申請に際し、提出された臨床試験成績は以下の通りであり、国内で実施された第 Ⅰ 相臨床試験が評価資料として、海外で実施された臨床試験が参考資料として提出されている。

第 Ⅰ 相臨床試験 (国内オープン (非盲検非対照) 試験、資料ト-1)

二重盲検用量検討試験 (海外無作為化試験、資料ト-参 2)

本薬とチアベンダゾールの比較試験 (海外無作為化オープン (非盲検) 試験、資料ト-参 3)

本薬とチアベンダゾールの比較試験 (海外無作為化オープン (非盲検) 試験、資料ト-参 4)

本薬とアルベンダゾールの比較試験 (海外無作為化オープン (非盲検) 試験、資料ト-参 5)

本薬とアルベンダゾールの比較試験 (海外無作為化オープン (非盲検) 試験、資料ト-参 6)

本薬の治療効果に関する臨床的検討 (国内オープン (非盲検非対照) 試験、資料ト-参 7、参 8)

1) 国内臨床試験成績

(1) 第 Ⅰ 相臨床試験 (資料ト-1)

本薬の有効性及び安全性について検討することを目的として、第 Ⅰ 相非盲検非対照試験が糞線虫症患者を対象に 年 月 ~ 年 月に実施された。本薬の投与は 3mg 錠により行われ、約 200µg/kg/日となるよう錠数が調整され、2 週間間隔で 2 回の投与が行われた。

普通寒天平板培地法によるスクリーニングが実施された患者 64 例のうち、50 例が本治療に登録され、中止・脱落症例は認められなかった。なお、服薬は外来受診時とされた。

本薬が投与された患者は、男性 29 例、女性 21 例、平均年齢は 63.0 歳（35～77 歳）であり、平均体重は 56.5kg（35.0～79.5kg）、本薬投与量は 2～5 錠（ $204.4 \pm 19.1 \mu\text{g/kg/日}$ ）であった。

有効性評価対象症例は、本薬の投与を受けた 50 例とされた。主要評価項目は糞線虫の駆虫率とされ、本薬約 $200 \mu\text{g/kg/日}$ を 2 週間隔で 2 回経口投与した後、投与 4 週間後（投与開始から 27 日後と 28 日後に各 1 回、計 2 回実施）の糞便検査で幼虫の有無が確認された。追跡調査として投与 4 ヶ月後の糞線虫の有無が確認された。また、副次的評価項目としては、糞線虫有無に関する投与前と各観察時点との比較、臨床症状の改善、臨床症状に関する投与前値と各観察時点との比較の 3 項目が設定された。

主要評価項目である投与 4 週間後の糞線虫駆虫率は 98.0%（49/50 例、95%信頼区間 89.4～99.9%）であった。

副次的評価項目である 3 項目については以下のとおりであった。

糞線虫有無に関する投与前と各観察時点との比較

投与 2 週間後、投与 4 週間後、投与 4 ヶ月後の糞線虫陽性率として検討され、各段階での陽性率は、投与 2 週間後では 4.0%（2/50 例）、投与 4 週間後で 2.0%（1/50 例）、投与 4 ヶ月後で 2.0%（1/50 例）であった。追跡調査時の糞便検査において糞線虫陽性であった症例は、投与 4 週間後の糞便検査で糞線虫が確認された 1 例であった。

臨床症状の改善、追跡調査

本薬投与 4 週間後の臨床症状の改善について検討された。主な症状は腹鳴であった。本薬投与を受けた 52.0%（26/50 例）で臨床症状が改善したとされた。なお、本薬投与前から臨床症状がなかった 11 例については判定不能とされている。なお、臨床症状の改善の評価にあたり、指の開放創、交通事故による胸痛などの外因性の事象については除外されている。

臨床症状の投与前および各観察時点での比較

外因性の理由による症状を除く臨床症状の投与前と各観察時点の集計及び臨床症状の各時間のスコア（臨床症状の程度）の変化量について検討がなされた。本薬投与前に腹鳴を呈していた患者 13 例について検討した結果、投与 2 週間後、投与 4 週間後及び投与 4 ヶ月後の観察時期において投与前に比べスコアが改善した患者はそれぞれ 6 例、11 例及び 11 例であり、統計学的に有意な症状スコアの改善が認められている（Wilcoxon 符号付き順位和検定；それぞれ $p=0.031$ 、 $p=0.001$ 及び $p=0.001$ ；多項目についての多重性の調整は行っていないが、多時点についての多重性は Holm の方法により考慮している）。その他の臨床症状については発現例数が少なかったものが多く、臨床的な評価は困難であったとされている。

安全性評価対象症例は 50 例とされた。24.0%（12/50 例）に有害事象が認められたが、その重症度は発熱の 1 例（中等度）を除き、すべて軽度とされ、投与中止例はなかった。副作用（本薬との因果関係が否定できない有害事象）は 2.0%（1/50 例）であった。副作用を発現した 1 例は、本薬を服薬後 2 回とも悪心・嘔吐が発現したが、程度は軽度であり、無処置にて回復している。

臨床検査値については、日本化学療法学会の「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準案」をもとに判定された。58.0%（29/50 例）に臨床検査値の臨床的に有意な

異常変動が認められた。本薬との因果関係が否定できないとされた臨床検査値の異常変動は 8.0% (4/50 例) であり、内訳は AST 上昇・ALT 上昇、総ビリルビン上昇、白血球減少・リンパ球増加・単球減少、尿潜血上昇 (各 1 例) であった。

本薬投与 4 週間以内に認められた副作用及び事象の重症度をもとに概括安全度が「安全性に問題なし」、「ほぼ安全」、「安全性に問題あり」、「安全ではない」、「判定不能」の 4 段階 5 区分で評価されている。「安全性に問題なし」とされた症例は 90.0% (45/50 例) であり、「ほぼ安全」以上とされた症例は 98.0% (49/50 例)。「安全性に問題あり」とされた症例は悪心・嘔吐を発現した 1 例であった。

2) 外国での臨床試験成績の要約

米国メルク社が実施した海外臨床試験結果が参考資料として提出されている。

(1) 腸管糞線虫患者対象の二重盲検用量検討試験 (資料ト-参 2、公表論文:Ivermectin for human strongyloidiasis and other intestinal helminthes. Am J Trop Med Hyg, 40:304-309, 1989)

糞線虫感染患者を対象に、本薬各用量の有効性を比較検討する目的で、ペルーにおいて二重盲検用量検討試験が行われた。糞便検査により糞便中に糞線虫が確認された 11~74 歳の患者 110 例に対して、本薬が 50、100、150 または 200 μ g/kg/日のいずれかの単回投与あるいは 100 または 200 μ g/kg/日の 2 日間連続投与が行われた。

有効性評価は投与 30 日後の糞便検査で糞線虫が検出されない場合を有効とした駆虫率で検討された。各群における駆虫率は、50 μ g/kg/日単回投与群 66.7% (10/15 例)、100 μ g/kg/日単回投与群は 73.3% (11/15 例)、150 μ g/kg/日単回投与群は 94.1% (16/17 例)、200 μ g/kg/日単回投与群は 94.1% (16/17 例)、100 μ g/kg/日 2 日間投与群は 88.2% (15/17 例)、200 μ g/kg/日 2 日間投与群は 100% (20/20 例) であった。

(2) 糞線虫症患者対象の本薬とチアベンダゾールの比較試験 (年 月 ~ 年 月、資料ト-参 3)

糞線虫感染患者の治療における本薬の有効性、安全性をチアベンダゾールと比較検討することを目的にブラジルにおいて無作為化非盲検試験が行われた。糞便検査により糞線虫症が確認された 5~70 歳の患者 49 例は、本薬単回 (200 μ g/kg/日単回) 投与群 17 例、本薬 2 回 (200 μ g/kg/日 2 日間) 投与群 17 例、チアベンダゾール (25mg/kg $\times$ 2/日 3 日間) 投与群 15 例に割付けられた。

有効性評価対象症例は 47 例とされ、駆虫率は本薬単回投与群で 66.7% (10/15 例)、本薬 2 回投与群で 82.4% (14/17 例)、チアベンダゾール投与群で 86.7% (13/15 例) であった。

有害事象の発現率は本薬単回投与群で 0% (0/17 例)、本薬 2 回投与群で 11.8% (2/17 例)、チアベンダゾール投与群で 60.0% (9/15 例) であった。有害事象発現率は、チアベンダゾール群と比べ、本薬単回投与群及び 2 回投与群の両群とも統計学的に有意に低かった ($p<0.001$ 、 $p=0.008$ 、Fisher 直接確率法)。一方、本薬単回投与群と本薬 2 回投与群の間には統計学的な有意差は認められなかった ($p=0.48$ 、Fisher 直接確率法)。また、因果関係の否定されない副作用についても同様に各本薬群とチアベンダゾール群で統計学的に有意差が認められた (いずれも

p<0.001、Fisher 直接確率法)。臨床検査値異常に関する有害事象は、いずれの投与群でも報告されなかったとされている。

(3) 糞線虫症患者対象の本薬とチアベンダゾールの比較試験(年 月～ 年 月、 、資料ト-参 4)

糞線虫感染患者の治療における本薬の単回及び 2 日間投与の有効性、安全性をチアベンダゾール 3 日間投与と比較検討する目的で、無作為化非盲検試験が米国で行われた。糞便検査により、糞線虫症が確認された 5～80 歳の患者 68 例は、本薬単回(200 μ g/kg $\times$ 1/日)投与群 22 例、本薬 2 回(200 μ g/kg $\times$ 1/日 2 日間)投与群 24 例、チアベンダゾール(25mg/kg $\times$ 2/日 3 日間)投与群 22 例に割り付けられ、各群とも投与終了後約 12 ヶ月間の追跡調査がなされた。

有効性評価対象症例は 50 例とされ、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なかった場合を有効とした駆虫率は本薬単回投与群で 100%(14/14 例)、本薬 2 回投与群で 94.7%(18/19 例)、チアベンダゾール投与群で 94.1%(16/17 例)であった。3 群間に統計学的有意差は認められていない。

安全性評価対象症例は 68 例とされた。有害事象の発現率は本薬単回投与群 13.6%(3/22 例)、本薬 2 回投与群 25.0%(6/24 例)、チアベンダゾール投与群 86.4%(19/22 例)であり、各本薬群とチアベンダゾール群で統計学的に有意な差が認められた(いずれも p<0.001、Fisher 直接確率法)。一方、本薬の各用量群間では統計学的有意差は認められなかった(p=0.46、Fisher 直接確率法)。また、副作用発現率は本薬単回投与群 13.6%(3/22 例)、本薬 2 回投与群 20.8%(5/24 例)、チアベンダゾール投与群 81.8%(18/22 例)であり、副作用においても有害事象同様、各本薬群とチアベンダゾール群で統計学的に有意な差が認められた(いずれも p<0.001、Fisher 直接確率法)。本薬群における主な有害事象は食欲不振、悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状、めまい、掻痒などの皮膚症状であった。

臨床検査値異常(有害事象)は各本薬投与群では認められなかったが、チアベンダゾール投与群の 22 例中 1 例で AST、ALT 及び ALP 上昇が認められている。

(4) 糞線虫症患者対象の本薬とアルベンダゾールの比較試験(年 月～ 年 月、 、資料ト-参 5)

糞線虫感染患者の治療における本薬単回投与の有効性、安全性におけるアルベンダゾール 3 日間投与との比較を目的に無作為化非盲検試験がフランスにおいて行われた。糞便検査、十二指腸液吸引又は空腸生検により糞線虫症が確認された 5～70 歳の患者 56 例を対象に本薬 170 μ g/kg $\times$ 1/日が単回投与又はアルベンダゾール 200mg $\times$ 2/日 3 日間投与が行われ、各群とも投与終了後約 3 ヶ月間の追跡調査が行われた。

本試験には、56 例が組入れられ、有効性評価対象症例は 51 例とされた。有効性は投与後 3 ヶ月間の糞便検査により糞線虫が検出されない場合を有効とする駆虫率で評価された。本薬群の 78.6%(22/28 例)、アルベンダゾール群の 43.5%(10/23 例)が駆虫と判定され、両群の駆虫率の差は統計学的に有意であったとされている(p=0.02、Fisher 直接確率法)。

安全性評価対象症例は 56 例とされた。有害事象は本薬群に 1 例、アルベンダゾール群に 2 例認められ、いずれも副作用とされた。発現した副作用は悪心、めまいなどであった。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。臨床検査値異常（有害事象）は本薬群に 2 例、アルベンダゾール群に 1 例に認められ、ALT の上昇などであった。

(5) 糞線虫症患者対象の本薬とアルベンダゾールの比較試験(年 月～ 年 月、WHO スポンサー試験、資料ト-参 6)

糞線虫感染患者の治療における本薬の有効性、安全性をアルベンダゾールと比較検討することを目的に無作為化非盲検比較試験が行われた。なお、腸管糞線虫症の治療が本試験の主目的であったが、その他の土壌伝播蠕虫感染症の治療も目的とされた。

糞便検査により糞便中に糞線虫が確認された 9～22 歳の患者 417 例が対象とされ、本薬 200μg/kg/日単回投与群 208 例、アルベンダゾール 200mg×2/日 3 日間投与群 209 例に割り付けられ、各群とも投与終了後約 3 週間の追跡調査が行われた。有効性評価は投与終了後 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する駆虫率で評価された。

本試験はタンザニアの Zanzibar 島で実施され、対象患者は若年者（9～22 歳）に限定された。1204 例の子供の糞便がスクリーニングされ、腸管寄生虫が認められなかったのはわずか 1.2%（14/1204 例）であった。うち 34.8%（419/1204 例）に糞線虫の腸管感染がみられ、腸管糞線虫症の試験対象集団として適格とされたが、対象集団 419 例のうち 118 例が有効性評価対象から除外された（医学的理由 2 例、治療不完全 13 例、追跡検査不完全 32 例、追跡検査未実施 71 例）。これら計 118 例の除外例が人口統計学的背景に影響を与えたかどうかについては報告書に述べられていない。

有効性評価対象は、本薬群 152 例、アルベンダゾール群 149 例とされ、有効率は本薬群で 82.9%（126/152 例）、アルベンダゾール群で 45.0%（67/149 例）であった。両群の駆虫率の差は統計学的に有意であった（ $p<0.0001$ 、 χ^2 検定）。

安全性評価対象症例は本薬群 163 例、アルベンダゾール群 170 例とされた。有害事象発現率は本薬群 29.4%、アルベンダゾール群 35.9%であり、両群間に有意差はなかった。重篤な有害事象はなかったとされている。腹部膨満及び胸部絞扼感又は胸痛は、アルベンダゾール治療群より本薬治療群でより多く観察された（腹部膨満：本薬群 7/163、対照群 1/170、腹部絞扼感または胸痛：本薬群 7/163、対照群 0/170、それぞれ $p<0.05$ 、 χ^2 検定）が、胸部不快感は、喘鳴音によるものではなく乾性咳嗽によるとされた。これらの事象と本薬との関連性は明確ではないが、肺機能異常はしばしば Zanzibar（試験実施地域）で広く流行している感染症であるバンクロフト糸状虫症に対して本薬による治療を受けた患者に認められていると報告されている。登録された症例の多くは、糞線虫のみならず *A. lumbricoides*、*T. trichiura* 及び鉤虫など複数の寄生虫による混合感染を呈しており、報告された有害事象はこれらの糞線虫以外による疾患の症状に一致したと報告されている。

3) 国内における臨床的検討

(1) 国内における糞線虫症患者に対する本薬の治療効果に関する臨床的検討（ 年 月～ 年 月、資料ト-参 7、参 8、公表論文：厚生省熱帯病治療薬の開発研究 平成 4 年度報告書 64-71、感染症学雑誌 vol.68(1): 13-20, 1994）

糞線虫症患者に対する本薬の治療効果に関する非盲検非対照試験が斎藤らによって実施されて

いる。普通寒天平板培地法による糞便検査で糞線虫が陽性であった患者 125 例に、本薬 6mg 錠 1 錠を朝食 1 時間前に経口投与、その 2 週間後に更に 1 錠が投与された。計 2 回の投与終了 2 週間後に普通寒天平板培地法による糞便検査を行い、糞線虫の駆虫率で有効性が評価された。

有効性評価対象症例は 119 例とされ、糞線虫の駆虫率は 91.6% (109/119 例) であった。投与終了約 2 年後までの追跡調査が実施されており、投与終了 2 年後においても陰性率は 97.3% (36/37 例) と再燃例はほとんど認められなかった。

安全性評価対象症例 125 例において、副作用は本薬 1 回目投与後で 7.2% (9/125 例) に、2 回目投与後で 3.2% (5/125 例) にみられ、主な副作用は浮動性めまい等であった。いずれの事象も軽度で一過性であり、特に臨床上問題となる副作用は認められなかった。

また、臨床検査値異常として肝機能障害が 1 回目投与後で 10.4% (13/125 例)、2 回目投与後で 3.2% (4/125 例) に認められたが、いずれの症例も自覚症状を伴わず、軽度で一過性のものであったとされている。

< 審査センターにおける審査の概略 >

1) 本薬の適応症について

申請された効能・効果が「腸管糞線虫症」であったことから、本薬の適応症を腸管感染に局限している糞線虫症のみとするのか、多臓器に播種した糞線虫症まで含め適応とするのか審査センターは申請者に尋ね、以下の回答を得た。

国内外の臨床試験では腸管糞線虫症を対象とした臨床試験しか実施しておらず、播種性糞線虫症などの腸管外糞線虫症に対する検討は十分になされていないため、腸管外糞線虫症に対する本薬の効果は現時点では明らかでない。

ただし、これまでに以下のような報告がなされている。東山らは、細菌性髄膜炎を併発した播種性糞線虫症の 1 例において本薬投与による糞便中の糞線虫の陰性化を報告しているが、本薬の追加投与が必要であったことを記載している (感染症学雑誌. 71:680-683, 1997)。また、Jaime らは糞線虫の過剰感染をおこしている AIDS 患者 9 例で本薬投与の有効性を検討し、7 症例において本薬の複数回投与によって糞線虫が陰性化したと報告している (Clin Infect Dis. 17:900-902, 1993)。Heath らも糞線虫の過剰感染を起こしている AIDS 患者の 1 例で本薬複数回投与による糞線虫の陰性化を報告している (Int J STD AIDS. 7:294-296, 1996)。

これらの報告では、過剰感染または播種性糞線虫症患者に対する本薬の繰り返し投与による効果が示唆されているが、少数例かつ個別症例報告であるため、必ずしも十分に検討されたものではない。したがって、申請者は適応症を「腸管糞線虫症」とし、免疫能が低下した患者などで発現する過剰感染、播種性糞線虫症に対する有用性については、添付文書の重要な基本的注意の項に記載する、としている。

審査センターはまず、糞線虫症の病態を検討した。糞線虫は経皮的に感染し、血行およびリンパ行性に肺へ侵入、気道、上部消化管を経て腸管に到達し産卵する。孵化した幼虫は大腸粘膜からの血行を介し肺へ侵入し、再び、同循環を繰り返す自家感染が起こる。腸管糞線虫症では腸管内で孵化した幼虫による限局した消化器症状のみであるが、大腸粘膜へ侵入する自家感染は起こっており、幼虫量が少ないため、全身症状が現れないだけである。免疫低下状態に陥った場合などは侵入する幼虫量が多くなり全身に播種し、全身症状が顕在化する。したがって腸管糞線虫症

と腸管外糞線虫症は連続的な病態であり、厳密に区別することは困難であるため、審査センターは適応症を「糞線虫症」とするのが適当と考える。ただし、臨床試験で確認された有効性は糞便検査の駆虫率と腹部症状の改善のみであるので、播種性糞線虫症については、本薬の複数回投与による有効性を示唆する報告を考慮し、添付文書に腸管外糞線虫症に対する使用について情報提供をする必要があると考える。

2) 本薬の用法・用量について

用法・用量（200 μ g/kg/日の2週間間隔、2回投与）の設定根拠について、審査センターは申請者に説明を求め、以下の回答を得た。

用法・用量については、海外での承認用量をもとに設定したとされている。

海外、すなわち、米国メルク社での本薬の腸管糞線虫症に対する投与量の設定根拠は、海外における二重盲検用量検討試験の結果（資料ト-参2）に基づいている。糞線虫症患者110例（うち有効性解析対象例101例）に本薬50、100、150または200 μ g/kg/日の単回経口投与あるいは100または200 μ g/kg/日の2日間連続投与が行われ、駆虫率は50 μ g/kg/日単回で66.7%（10/15例）100 μ g/kg/日単回で73.3%（11/15例）150 μ g/kg/日単回で94.1%（16/17例）200 μ g/kg/日単回で94.1%（16/17例）100 μ g/kg/日2日間で88.2%（15/17例）200 μ g/kg/日2日間で100%（20/20例）であった。総投与量150 μ g/kg以上の用量間では有意な変動は認められなかった。上記の結果を用量反応曲線とみなすと総投与量200 μ g/kgで効果が上限に達していると考えられ、さらに服薬スケジュールに対する患者の希望に関する問題から200 μ g/kg/日単回投与が選択され、海外臨床試験（

）で、本薬200 μ g/kg/日単回投与の有効性・安全性が確認された（資料ト-参3、参4）。

このため、日本での臨床試験（資料ト-1）は海外での承認用量と同じく200 μ g/kg/日を1回投与量とすることとした。ただし、糞線虫は感染後3~14日で成虫になり、3~4週で1サイクルを完了する特異な生活環をもつことを考慮して、2週間間隔での2回投与で実施した。本試験の結果、本薬の1回目投与後に96.0%（48/50例）2回目投与後に98.0%（49/50例）の便中糞線虫の陰性化が確認され、安全性においても問題はなかったため、本薬200 μ g/kg/日の2週間間隔での2回投与を設定用法・用量とした。

審査センターは、海外二重盲検用量検討試験の結果より、200 μ g/kg/日を1回投与量とすることは妥当であると判断する。2週間間隔で2回投与することについては、既に腸管粘膜内や腸管外に侵入した成虫を本薬が完全に駆虫している根拠はないため、これらの成虫が腸管に戻ってくるとされる約2週間後に追加投与することは意義があると考ええる。国内で実施された臨床試験においても1回投与で糞線虫陰性化が認められなかった症例において、2回目の投与により陰性化されていること、2回投与により副作用発現率の上昇が認められていないことから、用法・用量として200 μ g/kg/日を2週間間隔2回投与とすることは妥当と審査センターは考えている。

しかしながら、本薬は3mg錠剤であることから、申請された用法・用量では「用量指針」として体重群ごとの錠数が設定されている。この設定では、患者の体重によって投与量が125~250 μ g/kgに分布することから、有効性及び安全性の観点から200 μ g/kgの投与量との整合性に

について説明を求めた。

これに対し申請者より、本薬投与による治癒率は、100 μ g/kg 単回投与で 73% (11/15 例)、150 μ g/kg 単回投与で 94% (16/17 例) であること、国内における第 Ⅲ 相試験において 1 回あたり最大 233.77 μ g/kg を服用した患者 6 名において本薬との因果関係が否定できない有害事象は認められていないこと、また、海外の報告から 800 μ g/kg までの用量で忍容性が示されていると報告されていること (Trp Med Parasitol 46:131-137,1995、Parasitology 121:S133-S146,2000) などから、中心投与量の目安として 200 μ g/kg を設定した、との回答がなされた。

審査センターでは、この回答をふまえ、また、国内第 Ⅲ 相臨床試験においても申請用法・用量と同じ体重群ごとの設定で投与がなされていることもふまえ、体重群ごとの投与量設定には問題ないとするものの、用法・用量として投与量の目安が「200 μ g/kg」であることを明記する必要があると考える。

3) 小児に対する投与について

本薬の臨床試験結果および文献データから、本薬の小児への投与について審査センターは申請者に見解を求め、申請者は以下の通り回答した。

小児に対する本薬の使用経験データの多くは海外臨床試験 (WHO スポンサー試験) から得られている (資料ト-参 6)。本試験ではスクリーニング検査を受けた年齢 9~22 歳の患者 1204 例中 419 例に糞線虫の感染が認められているが、年齢など詳細は報告されていない。また、海外二重盲検用量検討試験では 11~74 歳の男女 110 名で本薬投与の経験を報告しているが、当該報告書中には年齢など個別症例毎の詳細なデータは示されていない (資料ト-参 2)。その他、糞線虫症対象の海外臨床試験 () において小児での本薬投与が 1 例のみ報告された (資料ト-参 3)。症例は 4 歳男児で本薬 3mg/日 (約 200 μ g/kg/日) の 2 日間投与を受けたが、観察を継続した投与 8 日目~183 日目のいずれの糞便検査においても糞線虫は検出されなかった。また、副作用、臨床検査値異常変動も認められなかったと報告されている。その他、10 歳男児における本薬 200 μ g/kg/日の 2 日間投与による糞線虫の駆虫例が Doubenton らによって報告されている (J Pediatr Hematol Oncol. 20:260-263, 1998)。

また、本薬は体重 15kg 未満の糞線虫症患者に対して投与された経験は報告されておらず、米国では 15kg 以上の小児に対して適応が認められている。体重 15kg 以上から米国と同用量とすることの妥当性については、海外と国内の小児の体重を同一年齢で比較した場合、男女とも米国人より日本人の体重が若干低い。このため、日本では米国より年次が高い小児から本薬が使用されることになり、用法・用量を米国と同用量としても問題ないものと考え、体重 15kg 未満の小児に対する安全性は確立されていない旨を添付文書に記載している。

以上の回答より、本薬は小児に対し、有効性・安全性において特段の問題は認められていないことから、米国同様、体重 15kg 以上の小児に対して、ベネフィットがリスクを上回る場合に限り使用して差し支えないと考える。

3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、問題となる点は認められず、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと審査センターは判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により GCP 実地調査を行った結果、治験実施計画書の変更手続きの不備や治験実施施設への副作用情報の伝達の遅延等がみられたものの、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと審査センターは判断した。

4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、以下のとおり判断した。

効能・効果については、申請時には「腸管糞線虫症」とされているものの、腸管糞線虫症と腸管外糞線虫症とは厳密に区別することは困難であることから、「糞線虫症」とすることが妥当であると考ええる。

また、用法・用量については、体重群ごとに錠数が設定されていることについては問題ないと考えられるものの、本薬の投与量の目安が「200 μ g/kg」であることを明記する必要があると考える。

審査報告（２）

平成 14 年 8 月 8 日

１．申請品目

〔販 売 名〕	ストロメクトール錠 3
〔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 13 年 5 月 31 日（輸入承認申請）
〔特 記 事 項〕	希少疾病用医薬品指定（平成 10 年 11 月 27 日）

２．審査の概要

審査センターは審査報告（１）をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。委員との協議をふまえた審査結果を報告する。

１）効能・効果について

「腸管糞線虫症」とされている効能・効果について、腸管糞線虫症と腸管外糞線虫症とは厳密に区別することが困難であることから、効能・効果としては「糞線虫症」とすることが適切ではないか、との審査センターの意見について、専門委員からも同様の意見が出されたことを踏まえ、申請者に検討を求めた。これに対し申請者より、国内及び海外の臨床試験では腸管糞線虫症患者を対象としたこと、また、過剰感染性糞線虫症や播種性糞線虫症等の腸管外糞線虫症はコントロールが困難な病態であることから、本薬の投与対象としては「腸管糞線虫症」とすることが適切であると考え、との回答がなされた。また、腸管外糞線虫症に対する臨床試験は実施されておらず、本薬の有効性及び安全性は確立していないものの、他に適切な療法がない場合、本薬の投与を繰り返すことが有用との報告（Clin Infect Dis. 17: 900-902, 1993、Int J STD AIDS. 7: 294-296, 1996）もあり、その旨を添付文書に「重要な基本的注意」として記載する、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

なお、専門委員より、*in vitro* における糞線虫の成虫の運動阻止に関する試験結果及び第 3 期幼虫（感染幼虫）に対する殺滅効果について問われたことを踏まえ、審査センターは、それらについて申請者に説明を求めた。これに対し申請者より、文献調査の結果、糞線虫成虫に対する作用を調べた報告はみつからなかったこと、また、第 3 期幼虫に対する殺線虫活性についてはネズミ糞線虫（*Strongylodes ratti* 及び *Strongylodes venezuelensis*）に対する結果が報告されており（Vet Parasitol. 99: 311-322, 2001）、イベルメクチンの 50% 麻痺濃度は *S. ratti* で 2.4 μmol/L、*S. venezuelensis* で 2.3 μmol/L であったことが回答され、審査センターはこれを了承した。

また、専門委員からは、他の薬剤耐性に連動してハエに本薬耐性がみられたとの報告（Proc Natl Acad Sci USA. 97: 13949-13954, 2000）があることから、再投与を行う際には注意が必要である、との意見が出された。これを踏まえ審査センターは、駆虫に失敗した場合には本薬に対する耐性の可能性もあることを考慮するとともに、耐性発現については調査が必要であると判断した。

2) 用法・用量の記載について

申請された用法・用量の記載では、体重群ごとの投与量設定のみとされていることから、審査センターは、用法・用量として投与量の目安が 200µg/kg であることを明記する必要があると考えた。一方、専門委員より、臨床試験の結果からは 150µg/kg で有効であるとも考えられる、との意見が出された。これらの意見を踏まえ、審査センターは、用法・用量への投与量の目安に関する記載について申請者に検討を求めた。これに対し申請者より、投与量の目安の記載は必要と考えること、また、投与量の目安としては米国における用法・用量の記載と同じ 200µg/kg と記載することが適切である、との回答がなされた。審査センターは、投与する錠数については用法・用量に体重群ごとに記載されていること、また、国内第Ⅲ相臨床試験においても体重群ごとの設定で投与がなされていることもふまえ、150µg/kg または 200µg/kg のどちらとしても実質的には大きな問題はみられないと考えられること、また、海外でも 200µg/kg とされている投与量の目安を国内で 150µg/kg と減量すべき根拠が明確でないことも踏まえ、この回答を了承した。

3) 本薬の安全性について

(1) これまでに報告された副作用報告について

国内開発開始（ 年）以降に報告された重篤な副作用の報告は、181 例 705 件である。このうち、腸管糞線虫症に対する使用で報告されたものは大発作（強直性 - 間代性痙攣）の 1 例のみであり、その他は、オンコセルカ症、リンパ性糸状虫症等に対する報告（原疾患が不明なものも含む）であった。これらの副作用報告について申請者は、オンコセルカ症患者においては種々の皮膚及び全身性反応（Mazzotti 反応）や眼科的反応を生じることが知られており、浮腫、各部リンパ節腫大・圧痛、そう痒症、丘疹性皮疹・膿疱性皮疹または真性蕁麻疹様皮疹を含む皮膚疾患、発熱等の徴候等と併せてこの Mazzotti 反応の構成要素と考えられる、との回答がなされた。しかし、705 件中 262 件が神経系障害であることから、本薬の神経系に関する副作用については十分な注意が必要であると審査センターは判断した（(4) 参照）。

(2) 本薬の薬物動態における性差について

専門委員より、マウス単回経口投与毒性試験について多くの試験が雌を用いて実施されているものの、雌雄を用いた試験では雄に比べて雌の方が LD₅₀ が高い結果が得られたこと、また、動物における本薬の代謝について性差があるとの報告があることから、本薬の安全性について性差がないか確認する必要がある、との意見が出された。

この意見を踏まえ審査センターは、マウスを用いた単回投与試験を主に雌を用いて実施した理由について説明を求めた。これに対し申請者より、試験を実施した米国メルク社では、マウスの急性毒性プロファイルを評価・比較する場合に雌を用いて検討を行うこととしていること、本薬に関する試験についてもマウスの単回投与毒性試験は 9 試験のうち最初に実施した 7 試験は雌のみで実施しており、後の 2 試験は雌雄で実施し、最後に実施した試験で LD₅₀ 値における雌雄差が得られていること、したがって、毒性が雄より弱いことを前提に雌を用いて単回投与毒性試験を行ったのではない、との回答がなされた。

また、審査センターは、雌雄間で本薬の薬物動態に違いがあるのか、文献検索の結果も踏まえ

てマウス及びその他の動物について説明するとともに、ヒトでも同様の差がみられるか否か説明するよう求めた。これに対し申請者より、文献検索の結果、

- ・ スナネズミに本薬を腹腔内投与した後の血清中濃度に性差がみられ、雄の AUC が雌の約 2 倍となるとの報告 (Exp Parasitol. 89:205-212, 1998)
- ・ 本薬では文献がないものの、イベルメクチンの類縁体であるアベルメクチンをラットに経口投与した際、雌の代謝が雄と比べ速いことを示唆する報告 (Drug Metab Dispos. 24:572-578, 1996)
- ・ ラットへの抗寄生虫薬 clorsulon との合剤である ivomec-D の皮下投与で、どちらの成分によって誘導されたかについて言及されていないが、雌で CYP3A が誘導されたことを示唆する報告 (Exp Parasitol. 94:227-37, 2000)

があることが示された。また、ヒトにおいては、イベルメクチンの薬物動態パラメータに性差を示す傾向は認められていない旨の回答を得た。

さらに、海外の副作用報告について性差があるか検討された結果、1987 年（本薬承認以降）から 2002 年 7 月 9 日までに米国メルク社に報告された安全性情報 549 件の内訳は、男性 315 例、女性 178 例、性別不明 56 例であったものの、毒性学的性差によるものというよりも治療対象集団の患者背景における性差を反映している、と申請者は考えている。また、文献報告においても、副作用発現については性差がないとされている (Acta Tropica. 76:169-173, 2000、Tropical Medicine and International Health. 6:232-243, 2001) ことから、現時点では本薬の安全性に性差があるとは判断できない、と回答された。

審査センターは、動物試験の実施の経緯及び動物においては性差が示唆される報告があることについては了承した。一方、本薬は脂溶性が高く、服用後の吸収が食事等により大きく影響を受ける可能性があり（後述）、また、本薬のヒトにおける薬物動態や本薬及びその代謝物と有効性・安全性との関連については不明な点が多い。ヒトにおける薬物動態に性差がみられないのは、薬物動態パラメータのばらつきが大きいことも関与していると考えられ、安全性については性差よりも個人差の方が大きい可能性があることも踏まえ、市販後の安全性情報を集計・解析する際には、副作用発現に関連する因子を検討していく必要があると考える。

(3) 食事の影響について

本薬は脂溶性が高いことから、食事の内容によって投与後の吸収・体内動態が変化することが想定されることから、審査センターは、本薬の体内動態に及ぼす食事の影響について、申請者に説明を求めた。これに対し申請者より、により健康成人男女各 6 名を対象とした高
用量（1 回 30mg）の薬物動態試験が実施されており、空腹時投与に比べ高脂肪食（脂肪 48.6g、784kcal）の食後では $AUC_{0-\infty}$ は 2.57 倍（幾何平均比）となったことから、吸収率が増加することが示唆されたこと、この結果を踏まえ、高脂肪食により血中薬物濃度が上昇するおそれがあること及び空腹時に投与することが望ましいことを「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載する、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

(4) 他剤との相互作用について

本薬の代謝に CYP3A4 が関与することについては、

- ・ CYP3A4 誘導剤との併用により本薬の代謝が亢進すると考えられるものの、本薬は消化管内の糞線虫の駆除が適応であることから、駆虫作用に影響を受けないと考えられる
- ・ CYP3A4 阻害剤との併用により本薬の血漿中濃度が上昇する可能性はあるものの、海外の健康成人男女を対象とした臨床試験において、申請用量の約 10 倍用量に相当する 120mg までの忍容性が確認されている
- ・ ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、本薬の K_m 値は 32 ~ 48 μ M であり、本薬 12mg 経口投与時の C_{max} は 46.6ng/mL (0.05 μ M) であることから、CYP3A4 で代謝される併用薬の代謝を阻害する可能性は低い

との説明が申請者よりなされている。また、CYP 以外の代謝酵素の関与について説明を求めたところ、代謝物の構造から、CYP 以外の代謝酵素等の関与も考えられるものの、その酵素は同定されておらず、相互作用の可能性は不明である、との回答がなされている。

一方、本薬は P 糖蛋白の基質になることから、審査センターは、P 糖蛋白の基質または阻害剤となる薬剤との併用について注意喚起する必要がないか、申請者に説明を求めた。これに対し申請者より、P 糖蛋白遺伝子ホモ欠損マウスでは 200 μ g/kg で神経毒性が示されているものの、ヒトにおいては本薬に対して高い感受性を示すサブポピュレーションは報告されていないこと、700 万人以上のオンコセルカ症患者に 150 ~ 300 μ g/kg の本薬投与例はあるが神経毒性を示唆する証拠は報告されていないこと、健康成人に申請用量の約 10 倍となる 120mg を単回投与したとき臨床上問題となる点は認められていないことから、P 糖蛋白の基質または阻害剤となる薬剤との併用について相互作用の注意が必要であるとの証拠はない、との回答がなされた。申請者は、今後とも監視を継続して実施すると述べているが、審査センターは、回答として提示されたヒトにおける安全性結果は他剤との相互作用に関する解析ではなく、また、本薬は脂溶性が高いため、P 糖蛋白阻害剤との併用により本薬の脳内濃度が高くなるおそれがあることから、早急に相互作用に関する検討を行い、その結果に基づいて注意喚起を行うよう申請者を指導した。

4) 小核試験の実施について

審査センターは、染色体損傷誘発作用を確認するためには、小核試験の実施が必要であると判断し、小核試験の実施を申請者に指示した。これに対し申請者より、小核試験を既に実施し、試験結果が 月に出た時点で連絡する旨の回答を得ている。審査センターは、試験結果については速やかに審査センターに報告し、陽性結果が得られた際には対応を協議するよう申請者に指示した。

5) 規格について

本薬は H₂B_{1a} 及び H₂B_{1b} の混合物であり、原薬の含量は両者の含量を合算しているが、これが成立するためには、両者の生物活性（駆虫効果）がほぼ等しいことが前提となるべきであるため、審査センターは、それぞれの生物活性を示すよう求めた。申請者は、実験的線虫感染ウシにおいて両者はほぼ同様の駆虫効果を示したと回答したが、ウシ感染モデルでは糞線虫が用いられておらず、用いた消化管寄生虫のうち *Trichostrongylus colubriformis* (T.c.) 及び *Cooperia onchophora* (C.o.) においては駆虫効果に差がみられることから、生物活性がほぼ同様であると判断した理由を再度説明するよう求めた。これに対し、申請者は、T.c.、C.o. 及び *Cooperia*

punctata に対する H₂B_{1a}、H₂B_{1b} それぞれ単独の駆虫率から、(駆虫効果が相加的であると仮定し) 計算上予想される駆虫率を求めたところ、H₂B_{1a} 及び H₂B_{1b} の含有率が規格内で変動した場合においても、本薬の生物活性に最大 5% しか影響を与えないことが示唆されたと回答した。また、マウスにおける単回経口投与毒性試験において、H₂B_{1a}、H₂B_{1b} 及びイベルメクチン (H₂B_{1a} : 84%、H₂B_{1b} : 16%) の LD₅₀ 及び毒性症状に違いは認められておらず、イベルメクチンのマウスにおける LD₅₀ とラット脳 GABA_A 受容体結合性とは相関することが報告されており (J Pharmacol Exp Ther. 295:1051-1060, 2000) GABA_A 受容体は本剤の作用部位のひとつであることから、LD₅₀ に違いがなかったことも、生物活性がほぼ同等であることを示唆する結果と考えたと回答した。

さらに、製剤の含量については、実測値をふまえ規格値が改められたことから、審査センターはこれを了承した。

3 . 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、用法・用量を下記のように変更した上で、承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが妥当であると判断した。

また、本申請は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年とすることが適当であると判断する。

なお、本薬は、原体は毒薬、製剤は劇薬にそれぞれ該当すると判断する。

<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