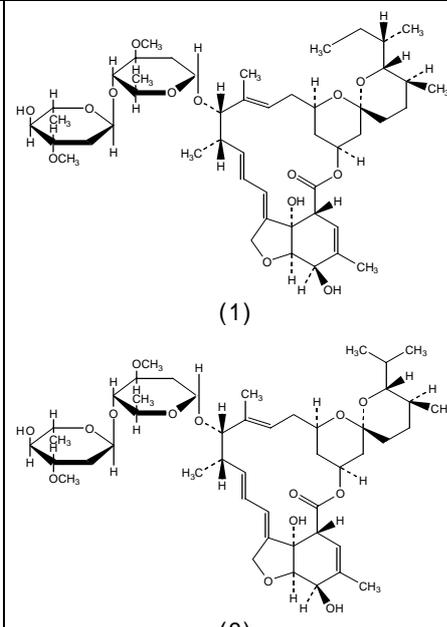
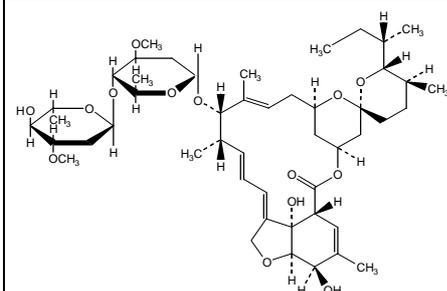
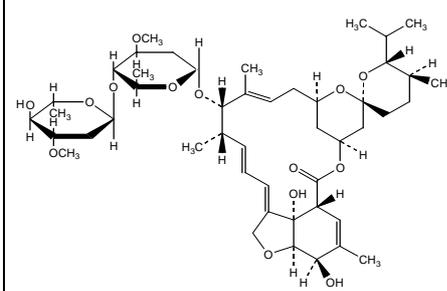
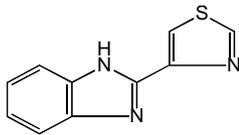
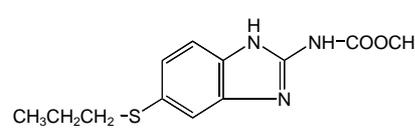


ト．臨床試験の項の略号一覧表

略号（略称）	化学名（一般名）	構造式	由来 原薬
イベルメクチン	化学名： (1) H ₂ B _{1a} ；5- <i>O</i> -demethyl-22,23-dihydroavermectin A _{1a} (2) H ₂ B _{1b} ；5- <i>O</i> -demethyl-25-de (1-methylpropyl) -22,23-dihydro-25- (1-methylethyl) avermectin A _{1a} 一般名： JAN：イベルメクチン ivermectin r-INN：ivermectin	 <p>(1)</p> <p>(2)</p>	原薬
H ₂ B _{1a}	化学名： 5- <i>O</i> -demethyl-22,23-dihydroavermectin A _{1a}		原薬の 90% 成分
H ₂ B _{1b}	化学名： 5- <i>O</i> -demethyl-25-de (1-methylpropyl) -22,23-dihydro-25- (1-methylethyl) avermectin A _{1a}		原薬の < 10% 成分
チアベンダゾール	化学名： 2-(4-thiazolyl) benzimidazole 一般名： JAN：チアベンダゾール tiabendazole r-INN：thiabendazole		
アルベンダゾール	化学名：methyl 5-(propylthio)-2-benzimidazolecarbamate 一般名： JAN：アルベンダゾール albendazole r-INN：albendazole		

イベルメクチン分解物

酸化体 A

ト．臨床試験の試験成績に関する資料……………添付資料ト - 1、参2～参8

総 括

イベルメクチンの臨床試験は、非臨床試験並びに日本人及び外国人に対するイベルメクチン投与時の薬物動態並びに糞線虫症に対する治療成績をもとに、第 Ⅰ相臨床試験から開始した。

糞線虫症患者では糞便内に糞線虫の幼虫が検出されることから、その確定診断には基本的に糞便内に幼虫を確認することによってなされる。このため、イベルメクチンの有効性評価は、糞便検査により糞線虫の有無を確認し、糞線虫に対する駆虫率を算出することによって行った。

第 Ⅰ相臨床試験は、 年 月から 年 月までに

において、糞線虫 (*Strongyloides stercoralis*: 以下、*S. stercoralis*) 感染患者 (腸管糞線虫症患者) 50 例を対象に、イベルメクチンを 2 週間間隔で 2 回投与した際の糞線虫の駆虫率を指標とした有効性及び安全性について検討する目的で実施した。用法・用量は、イベルメクチン 3 mg 錠を用いて、患者の体重 1 kg あたり約 200 μg のイベルメクチンを 2 週間間隔の 2 回経口投与とした。

なお、治験期間終了後の治験薬品質確認試験において有効成分含量は規格値内であるが、分解物 (酸化体 A) の規格値逸脱が認められたため、治験薬投与症例の安全性が再確認された。その後の検討で、分解物が酸化体 A 及び他の酸化分解物の混合物であることが明らかにされ、これら分解物を含む治験用包装後約 ヶ月の治験薬を用いたラットでの単回経口投与毒性試験が実施されたが毒性所見は認められなかった。これらのことから、治験薬投与症例の安全性には問題がなかったと考えられた。

本治験におけるイベルメクチンの有効性は普通寒天平板培養法を用いた糞便検査 (2 回目投与後 2 週間に 2 回実施) により判定され、イベルメクチン投与 4 週間後の糞線虫の駆虫率が 98.0% (49/50 例) であり、イベルメクチンの腸管糞線虫症患者に対する高い有効性が示された。

安全性評価はイベルメクチン投与患者 50 例全例を対象とした。イベルメクチン投与後の有害事象は 12/50 例 (24.0%) に 16 件認められ、治験責任医師により本剤との関連性があり (本剤との因果関係が否定できない、たぶんあり、又はあり) とされた有害事象 (副作用) は 1/50 例 (2.0%) に 2 件報告された。副作用の内容は悪心、嘔吐が各 1 件で、いずれも軽度で一過性のものであった。また、臨床的に有意な臨床検査値の異常変動が認められた症例は 29/50 例 (58.0%) で、治験責任医師により本剤との関連性があり (本剤との因果関係が否定できない、たぶんあり、又はあり) とされた副作用は 4/50 例 (8.0%) に 7 件であった。その内容は、GOT (AST) 上昇・GPT (ALT) 上昇 (否定できない)、総ビリルビン上昇 (否定できない)、白血球減少・リンパ球増加・単球減少 (否定できない)、尿潜血陽性 (否定できない) が各 1 例であった。自覚症状・他覚所見、及び臨床検査値の異常変動に関する有害事象を総合的に判断した概括安全度に関して治験責任医師により「安全性に問題なし (副作用なし)」と判定された症例は 45/50 例 (90%) で、各投与時

に悪心・嘔吐を発現した1例のみが「安全性に問題あり」とされた。

本治験で確認されたイベルメクチンの有効性は、これまでに知られている国内外における糞線虫症患者に対するイベルメクチンの治療成績と同程度で、有害事象の種類及びその発現頻度は類似していた。

これらのことより、イベルメクチン 約 200 µg/kg の2週間間隔2回経口投与は、日本人の糞線虫感染患者において高い有効性と安全性を示すことが確認された。

今回の第 相臨床試験と国内外で実施された臨床試験の内訳を表ト - 1 に示した。

表ト - 1 臨床試験一覧（国内）

試験区分	試験の種類	対 象	総症例数	用法・用量	代表施設名及び施設数（合計）	治験期間	資料番号
第相	オープン	糞便検査で糞線虫（ <i>S. stercoralis</i> ）が陽性の患者	50	約 200 µg/kg を 2 週間間隔 2 回経口投与		年 月 ～ 年 月	ト - 1

表ト - 1 臨床試験一覧（外国：参考）

試験区分	試験の種類	対 象	総症例数	用法・用量	代表施設名及び施設数（合計）	治験期間	資料番号
-	無作為化、二重盲検用量検討試験 (Naquirara)	糞便検査で <i>S. stercoralis</i> 陽性の患者	110	50、100、150 又は 200 µg/kg 単回投与 又は 100 又は 200 µg/kg、2 日間投与		未記載	ト - 参 2
-	無作為化、オープン試験 ()	腸管糞線虫症の外来患者	49	200 µg/kg 単回投与 又は 2 回隔日投与 vs TBZ 25 mg/kg、1 日 2 回 3 日間投与		年 月 ～ 年 月	ト - 参 3
-	無作為化、オープン試験 ()	腸管糞線虫症の外来患者	68	200 µg/kg 単回投与 又は 2 回隔日投与 vs TBZ 25 mg/kg、1 日 2 回 3 日間投与		年 月 ～ 年 月	ト - 参 4
-	無作為化、オープン試験 ()	腸管糞線虫症以外は健康な外来患者	56	170 µg/kg 単回投与 vs ABZ 200 mg、1 日 2 回 3 日間投与		年 月 ～ 年 月	ト - 参 5
-	無作為化、オープン試験 (WHO Sponsor)	腸管糞線虫症以外は健康な外来患者 (小児)	417	200 µg/kg 単回投与 vs ABZ 200 mg、1 日 2 回 3 日間投与		年 月 ～ 年 月	ト - 参 6

ABZ：アルペンダゾール TBZ：チアペンダゾール

表ト - 1 試験一覧（厚生省 新薬開発事業・熱帯病治療薬の開発研究班：参考）

試験区分	試験の種類	対 象	総症例数	用法・用量	代表施設名及び施設数（合計）	治験期間	資料番号
-	オープン	糞便検査で糞線虫（ <i>S. stercoralis</i> ）が陽性の患者	125	6 mg、2 週間間隔 2 回投与		年 月 ～ 年 月	ト - 参 7、参 8

1. 臨床試験成績

(1) 第 相臨床試験 …………… 添付資料ト - 1

1) 第 相臨床試験から実施した経緯

萬有製薬(株)がイベルメクチンの糞線虫症に対する開発を着手する時点で、イベルメクチン投与について以下の知見が得られていた。

イベルメクチン投与時の薬物動態

外国人におけるイベルメクチン6～15 mg単回経口投与時の血漿中薬物濃度は投与量にほぼ比例して増加することが認められ、薬物動態学的パラメータが明らかにされていた(本概要書 192 頁)。また、日本人におけるイベルメクチン投与時の薬物動態についても検討され、血清中イベルメクチン濃度の薬物動態学的パラメータが明らかにされていた(本概要書 190 頁)。

外国におけるイベルメクチン投与時の臨床成績

イベルメクチンは、外国の複数の国々では腸管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及び安全性の情報が得られていた。また、イベルメクチンは外国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ており、World Health Organization (WHO: 世界保健機構)等が関与したオンコセルカ症防圧プログラム等において数百万人以上の使用経験があり、安全性情報も広く得られていた。

国内における糞線虫に対するイベルメクチン投与の臨床成績

本邦においても糞線虫に対するイベルメクチン投与の研究が行われ、これらの成績から日本人に対するイベルメクチン投与の有効性及び安全性について推測が可能であった(本概要書 224 頁)。

以上のことから、第 相臨床試験から開始することは可能と判断した。

2) 第 相臨床試験 …………… 添付資料ト - 1

普通寒天平板培地法による糞便検査で糞線虫 (*S. stercoralis*) が陽性の患者におけるイベルメクチンの有効性及び安全性を検討した。試験方法を表ト - 2 に示す。

用法・用量設定

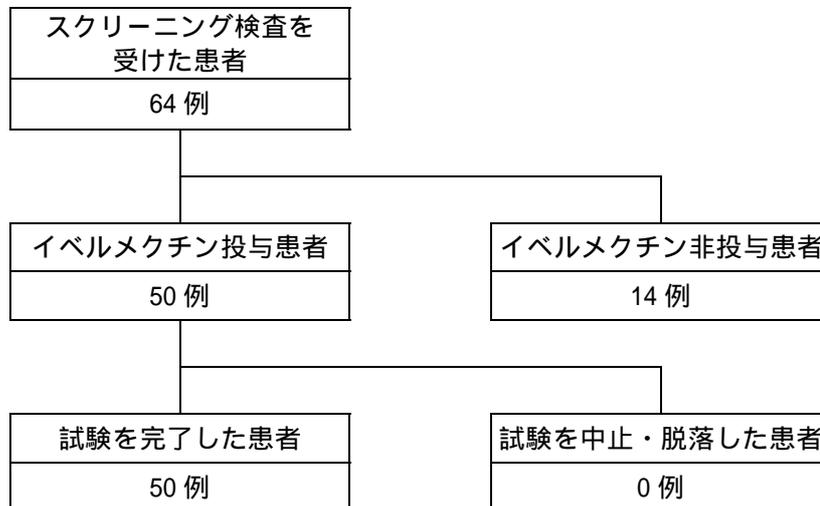
イベルメクチンは腸管内に寄生している糞線虫の駆虫を目的としており、また、体内吸収により効果を発現するものではない。ただし、外国人にイベルメクチンを経口投与した場合に血漿中薬物濃度が投与量に比例することが認められている(本概要書 192 頁)。また、日

本人での本剤の薬物動態は、AUC については外国人の半分程度であるが、 C_{max} 、 T_{max} はほぼ同様であった（本概要書 190 頁）。外国における用量検討試験では、イベルメクチンを 50～200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与、100 又は 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 2 日間連続投与した結果、150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与量で駆虫率が高いことが報告されたが（本概要書 214 頁）、150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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（本概要書 215～223 頁）。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（本概要書 224 頁）。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あたりの投与量（200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）を本邦においても適用できるものと考えた。

用法に関しては、ヒト体内における糞線虫の自家感染という特異なライフ・サイクル（糞線虫は 3～4 週で 1 サイクルを完了すること）を考慮に入れ、2 週間間隔で 2 回投与をすることとした。

症例の内訳・取扱い

本治験では合計 64 例の患者がスクリーニング検査を受け、50 例が治験に組入れられた。試験を中止・脱落した患者はいなかった（図ト - 1）。



図ト - 1 症例の内訳

治験実施計画書からの逸脱は合計 23 例で合計 27 件あったがいずれも重大ではなく、安全性評価に影響を及ぼすものはなかった。イベルメクチンの投与を受けた 50 例全例を採用し、有効性及び安全性の解析を実施した。

有効性評価に影響を及ぼすと考えられた併用薬違反の 1 例については、併用薬（皮疹に対して使用）投与後の臨床症状（皮疹・そう痒感）データを不採用とした。また、治験実施計画書の規定の時期を外れて実施された検査データについては不採用とした。

なお、症例一覧表は、資料概要別冊に示す。

患者背景

本試験における患者背景を表ト - 3 に示す。性別は、男性 29 例、女性 21 例で平均 63.0 歳（範囲：35～77 歳）であった。患者の体重は平均 56.5 kg（範囲：35.0～79.5 kg）で、治験実施計画書に規定した用量をイベルメクチン 3 mg 錠を用いて患者体重により 2～5 錠（ $204.4 \pm 19.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ）服薬した。

表ト - 3 患者背景

項 目		例数 (%)	
全患者数		50	
性別	男	29 (58.0)	
	女	21 (42.0)	
年齢 (歳)		63.0 ± 9.4 (範囲 : 35 ~ 77)	
体重 (kg)		56.5 ± 9.9 (範囲 : 35.0 ~ 79.5)	
身長 (cm)		152.9 ± 8.4 (範囲 : 134 ~ 172)	
イベルメクチン 3 mg錠	1 回目服薬錠数 (錠) 204.4 ± 19.1 µg/kg (範囲 : 171.4 ~ 233.8)	2	1 (2.0)
		3	13 (26.0)
		4	29 (58.0)
		5	7 (14.0)
	2 回目服薬錠数 (錠) 204.4 ± 19.1 µg/kg (範囲 : 171.4 ~ 233.8)	2	1 (2.0)
		3	13 (26.0)
		4	29 (58.0)
		5	7 (14.0)
HTLV-1 抗体	陰性	38 (76.0)	
	陽性	12 (24.0)	
合併症	あり	29 (58.0)	
	なし	21 (42.0)	
既往歴	あり	28 (56.0)	
	なし	22 (44.0)	
前治療薬	あり	1 (2.0)	
	なし	49 (98.0)	
併用薬剤	あり	31 (62.0)	
	なし	19 (38.0)	
食物アレルギー	あり	9 (18.0)	
	なし	41 (82.0)	
薬物アレルギー	あり	5 (10.0)	
	なし	45 (90.0)	

有効性

) 主要評価項目

- ・糞線虫 (*S. stercoralis*) に対する駆虫効果 (イベルメクチン投与 4 週間後)

糞線虫症患者では糞便内に糞線虫の幼虫が検出されることから、糞線虫症の確定診断は基本的に糞便内に幼虫を確認することにより行われる。イベルメクチンの有効性評価は、普通寒天平板培地法による糞便検査で糞線虫 (*S. stercoralis*) の有無を確認し、駆虫率を算出することによって行った。

主要評価項目は、腸管糞線虫症患者 50 例に対して、イベルメクチン 約 200 µg/kg を 2 週間間隔で 2 回経口投与した際の投与 4 週間後 (投与 27 日後及び 28 日後に各 1 回、計 2 回実施) の糞便検査で幼虫が認められないことと定義づけられた糞線虫の駆虫率とした。

イベルメクチン投与 4 週間後の糞便検査において糞線虫が認められなかった患者は 50 例中 49 例 (98.0%) であった (表ト - 4)。

表ト - 4 イベルメクチン投与 4 週間後の糞線虫 (*S. stercoralis*) に対する駆虫効果

駆 虫 効 果	N (%)
合 計	50
未 駆 虫	1 (2.0)
完 全 駆 虫	49 (98.0)
駆虫率の 95% 信頼区間	(89.4, 99.9)

) 副次評価項目

- ・糞線虫の有無の投与前と各観察時点との比較

表ト - 5 に糞線虫の有無の投与前と各観察時点との比較を示した。イベルメクチン投与 2 週間後の糞線虫の陽性率は 4.0% であったが、投与 4 週間後及び追跡調査 (投与 4 ヶ月後) ではともに 2.0% であった。イベルメクチン投与 4 週間後の糞便検査で糞線虫が確認された (未駆虫) 1 例のみが、追跡調査時の糞便検査においても糞線虫が陽性であった。

表ト - 5 糞線虫 (*S. stercoralis*) の有無の投与前と各観察時点との比較

例数		投与 2 週間後	
		陰性	陽性
投与前	陰性	0	0
	陽性	48	2
陽性率 (%)		4.0	
95% 信頼区間 (0.5, 13.7)			

例数		投与 4 週間後	
		陰性	陽性
投与前	陰性	0	0
	陽性	49	1
陽性率 (%)		2.0	
95% 信頼区間 (0.1, 10.6)			

例数		投与 4 ヶ月後	
		陰性	陽性
投与前	陰性	0	0
	陽性	49	1
陽性率 (%)		2.0	
95% 信頼区間 (0.1, 10.6)			

例数		投与 4 ヶ月後	
		陰性	陽性
4 投与週間後	陰性	49	0
	陽性	0	1

- ・臨床症状の改善、追跡調査

イベルメクチン投与 4 週間後の臨床症状の改善を表ト - 6 に示した。イベルメクチン投与を受けた 50 例中 26 例 (52.0%) で臨床症状が改善した (イベルメクチン投与前から臨床症状がなかった 11 例は判定不能とされた)。なお、外因性の事象 (指の開放創、交通事故による胸痛) を除く臨床症状が判定の対象とされた。

表ト - 6 イベルメクチン投与 4 週間後の臨床症状の改善

臨床症状の改善	N (%)
合計	50
悪化	5 (10.0)
不変	8 (16.0)
改善	26 (52.0)
判定不能*	11 (22.0)
改善率の 95% 信頼区間	(37.4, 66.3)

* : 判定不能の理由：イベルメクチン投与前から臨床症状がなかったため

・臨床症状の投与前値と各観察時点との比較

臨床症状（外因性の理由による症状を除く）の投与前値と各観察時点の集計（表ト - 7）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（表ト - 8）をまとめた。「腹鳴（イベルメクチン投与前に臨床症状を発現していた患者：13 例）」について投与 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、症状を発現していた患者が元々少なかったためスコアの変化量は小さかったが統計学的に有意な症状の改善が認められた（Wilcoxon 符号付き順位和検定；それぞれ $P=0.031$ 、 $P=0.001$ 及び $P=0.001$ ；多時点における多重性を調整しても統計学的に有意）。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ると考えられた。

表ト - 7 臨床症状の各観察時点における集計

			投与2週後				投与4週後				投与4ヵ月後			
			-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
悪	心	投与開始	-	49	1		48	2			50			
		+												
		++												
		+++												
嘔	吐	投与開始	-	49	1		49	1			50			
		+												
		++												
		+++												
腹	痛	投与開始	-	46			46				46			
		+	4			4				4				
		++												
		+++												
腹	鳴	投与開始	-	37			37				37			
		+	6	7		11	2			11	2			
		++												
		+++												
下	痢	投与開始	-	45			44	1			45			
		+	2	3		3	2			3	2			
		++												
		+++												
便	秘	投与開始	-	43	1		44				44			
		+	2	4		3	3			3	3			
		++												
		+++												
食	欲不振	投与開始	-	47			47				47			
		+	2	1		2	1			3				
		++												
		+++												
頭	痛	投与開始	-	42			42				42			
		+	2	5		3	4			2	5			
		++		1			1			1				
		+++												
め	まい	投与開始	-	46	1		45	2			47			
		+		3		1	2			3				
		++												
		+++												
手	足のしびれ	投与開始	-	40			40				40			
		+	1	8		1	8			2	7			
		++			1			1				1		
		+++												
発	熱	投与開始	-	48	1		48		1		49			
		+	1				1			1				
		++												
		+++												
全	身倦怠感	投与開始	-	42			41	1			42			
		+	5	3		6	2			7	1			
		++												
		+++												
そ	う痒感	投与開始	-	45			45				45			
		+	1	2		1	2			3				
		++			1			1				1		
		+++												
発	疹	投与開始	-	45			44	1			45			
		+	1	2		1	2			1	2			
		++			1			1				1		
		+++												

表ト - 8 臨床症状の各観察時点における投与前値からの平均変化量

臨床症状	観察時期	投与前値からの平均変化量 (95%信頼区間)					
		投与2週後		投与4週後		投与4ヵ月後	
悪心		0.02	(-0.02, 0.06)	0.04	(-0.02, 0.10)	0.00	(0.00, 0.00)
嘔吐		0.02	(-0.02, 0.06)	0.02	(-0.02, 0.06)	0.00	(0.00, 0.00)
腹痛		-0.08	(-0.16, -0.00)	-0.08	(-0.16, -0.00)	-0.08	(-0.16, -0.00)
腹鳴		-0.12 ^{*1}	(-0.21, -0.03)	-0.22 ^{*2}	(-0.34, -0.10)	-0.22 ^{*2}	(-0.34, -0.10)
下痢		-0.04	(-0.10, 0.02)	-0.04	(-0.12, 0.04)	-0.06	(-0.13, 0.01)
便秘		-0.02	(-0.09, 0.05)	-0.06	(-0.13, 0.01)	-0.06	(-0.13, 0.01)
食欲不振		-0.04	(-0.10, 0.02)	-0.04	(-0.10, 0.02)	-0.06	(-0.13, 0.01)
頭痛		-0.06	(-0.13, 0.01)	-0.08	(-0.16, 0.00)	-0.08	(-0.18, 0.02)
めまい		0.02	(-0.02, 0.06)	0.02	(-0.05, 0.09)	-0.06	(-0.13, 0.01)
手足のしびれ		-0.02	(-0.06, 0.02)	-0.02	(-0.06, 0.02)	-0.04	(-0.10, 0.02)
発熱		0.00	(-0.06, 0.06)	0.04	(-0.04, 0.12)	-0.02	(-0.06, 0.02)
全身倦怠感		-0.10	(-0.19, -0.01)	-0.10	(-0.20, 0.00)	-0.14	(-0.24, -0.04)
そう痒感		-0.02	(-0.06, 0.02)	-0.02	(-0.06, 0.02)	-0.06	(-0.13, 0.01)
発疹		-0.02	(-0.06, 0.02)	0.00	(-0.06, 0.06)	-0.02	(-0.06, 0.02)

各臨床症状の程度を 1: -, 2: ±, 3: +, 4: ++ とスコア化して集計・解析

*1: p=0.031 (Wilcoxon の符号付順位和検定)

*2: p=0.001 (Wilcoxon の符号付順位和検定)

安全性

本治験では、治験期間終了後（最終被験者での投与完了約 12 ヶ月後）の治験薬品質確認試験において有効成分含量は規格値内であるが、分解物（酸化体 A）の規格値逸脱が確認されたことから、治験薬投与症例の安全性について再確認を行った。その後の検討で、この分解物が酸化体 A 単体ではなく、HPLC 分析で酸化体 A 及び別の酸化分解物に分離することが明らかとなったが、これら分解物を含む治験用包装後約 1 ヶ月の治験薬を用いたラットでの単回経口投与毒性試験（臨床用量の 5 倍に相当する量を投与）において毒性所見は認められなかった。これらのことより、治験薬投与症例の安全性には問題がなかったと考えられた。

以下は、治験薬投与症例の安全性再確認後の評価結果である。

）自覚症状・他覚所見に関する有害事象

安全性評価は、治験薬が投与された患者 50 例全例を対象とした。

理学的所見（体温、血圧、脈拍、呼吸数）について、特記すべき変化は認められなかった。

安全性評価対象例 50 例中 12 例（24.0%）で有害事象が認められたが、イベルメクチンとの因果関係が否定できない有害事象（副作用）は 1 例（2.0%）のみであった。副作用を発現した 1 例は、イベルメクチンを服薬後 2 回とも悪心・嘔吐（いずれも軽度、イベルメクチンとの因果関係は、1 回目発現時は否定できない、2 回目発現時はあり）が発現した。いずれも無処置にて回復した。有害事象の重症度は、発熱の 1 例（中等度）を除いて、すべて軽度であった（表ト - 9）。

死亡例を含む重篤な有害事象や投与中止例はなかった。
 なお、有害事象発現症例一覧表を資料概要別冊に示す。

表ト - 9 器官分類別有害事象

臨床症状の有害事象	N (%)
全症例数	50
有害事象発現例数	12 (24.0) [1]
皮膚付属器官障害	2 (4.0)
蕁麻疹	1 (2.0)
指の開放創	1 (2.0)
筋骨格系障害	1 (2.0)
左肘部痛	1 (2.0)
中枢神経系障害	1 (2.0)
浮動性めまい	1 (2.0)
胃腸系障害	5 (10.0) [1]
悪心	2 (4.0) [1]
嘔吐	1 (2.0) [1]
下痢	1 (2.0)
便秘	1 (2.0)
胸やけ	1 (2.0)
呼吸器系障害	1 (2.0)
鼻汁	1 (2.0)
一般全身障害	3 (6.0)
発熱	2 (4.0)
全身倦怠 (感)	1 (2.0)
胸痛	1 (2.0)
抵抗機能障害	1 (2.0)
感冒	1 (2.0)

[] : 薬剤関連性の有害事象数

) 臨床検査値の臨床的に有意な異常変動

臨床検査値の臨床的に有意な異常変動は、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」を基に判定した。臨床検査値の臨床的に有意な異常変動を経験したのは50例中29例(58.0%)で、イベルメクチンとの因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動は4例(8.0%)のGOT (AST) 上昇・GPT (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件)であった(表ト - 10)。

なお、臨床検査値異常変動一覧表及び臨床検査成績(変動図)を資料概要別冊に示す。

表ト - 10 臨床検査値の臨床的に有意な異常変動

臨床検査値の異常変動		N (%)
全症例数		50
有害事象発現例数		29 (58.0) [4]
白血球数	増加	1 (2.0)
白血球数	減少	1 (2.0) [1]
好塩基球	増加	4 (8.0)
好中球	増加	1 (2.0)
好中球	減少	4 (8.0)
リンパ球	増加	6 (12.0) [1]
リンパ球	減少	4 (8.0)
単球	増加	1 (2.0)
単球	減少	7 (14.0) [1]
GOT (AST)	上昇	3 (6.0) [1]
GPT (ALT)	上昇	4 (8.0) [1]
LDH	上昇	2 (4.0)
-GTP	上昇	1 (2.0)
総ビリルビン	上昇	3 (6.0) [1]
BUN	上昇	4 (8.0)
血清クレアチニン	減少	1 (2.0)
尿蛋白	上昇	1 (2.0)
尿糖	上昇	1 (2.0)
尿潜血	上昇	2 (4.0) [1]

[] : 薬剤関連性の有害事象数

） 概括安全度

イベルメクチン投与 4 週間以内に認められたイベルメクチン関連性の有害事象（臨床検査値異常変動を含む）の有無、及び事象の重症度を基に概括安全度が 4 段階で判定された。「安全性に問題なし（副作用なし）」と判定された症例は安全性評価対象例 50 例中 45 例（90.0%）で、「ほぼ安全」以上の症例は 49 例（98.0%）であった。「安全性に問題あり」と判定された症例は、イベルメクチンとの因果関係が否定できない悪心・嘔吐を発現した 1 例のみであった（表ト - 11）。

表ト - 11 概括安全度

概 括 安 全 度	N (%)
合 計	50
安 全 で は な い	0 (0.0)
安 全 性 に 問 題 あ り	1 (2.0)
ほ ぼ 安 全	4 (8.0)
安 全 性 に 問 題 な し	45 (90.0)
判 定 不 能	0 (0.0)
安全率の 95% 信頼区間	(78.2, 96.7)

結論

日本人の腸管糞線虫症患者を対象にイベルメクチン約 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の 2 週間間隔 2 回経口投与時の有効性及び安全性を検討した。

なお、本治験に用いた治験薬包装品では治験終了後の品質確認試験で複数の酸化分解物の生成が認められたが、非臨床及び臨床的側面からの確認により、当該治験薬投与患者における安全性には問題がなかったと考えられた。

イベルメクチン投与 4 週間後の糞便検査で糞線虫の幼虫が認められないことと定義づけられた駆虫率により判定された有効性は、日本人の腸管糞線虫症患者において顕著に高かった。

安全性評価については、有害事象及び臨床検査値の異常変動等に重篤なものや重大なもの、投与中止例はなかった。また、イベルメクチンとの因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は低く、その程度も軽度であり、安全性に問題はなかった。

以上より、イベルメクチン約 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の 2 週間間隔 2 回経口投与は、日本人の腸管糞線虫症患者において高い有効性と安全性を示すことが確認された。

2. 外国での臨床試験成績の要約（参考）

米国メルク社（MRL）が実施した臨床試験成績の要約を示した。

- (1) 腸管糞線虫症患者対象の二重盲検用量検討試験（Naquiraら）……………添付資料ト - 参2
 Naquira らの実施した試験（表ト - 12）では腸管糞線虫症の治療が主目的であったが、その他の腸管蠕虫感染症の治療に対する評価も報告書に含まれていた。

糞線虫（*S. stercoralis*）感染患者 110 例（11～74 歳の男女）が参加した二重盲検用量検討試験で、患者は 50、100、150 又は 200 µg/kg のいずれかを単回投与する 4 用量群及び 2 日間にわたって 1 日 100 又は 200 µg/kg を投与する 2 用量群の計 6 用量群のいずれかに割付けられた。

表ト - 12 腸管糞線虫症患者対象の二重盲検用量検討試験（Naquiraら）

項目	内容
試験の目的	糞線虫（ <i>S. stercoralis</i> ）感染患者を対象に、イベルメクチン各用量の有効性を比較検討する（他の腸管蠕虫感染症治療に対する評価も目的に含む）
試験の種類	二重盲検用量検討試験
対象疾患	糞便検査により腸管内（糞便中）に糞線虫（ <i>S. stercoralis</i> ）が確認された患者
目標症例数	記載なし
総投与症例数	110 例（糞線虫感染患者）
使用薬剤	イベルメクチン
用法・用量	イベルメクチン 50, 100, 150 又は 200 µg/kg 単回投与又は 2×100 又は 200 µg/kg 連続投与
投与期間	各投与群に応じて 1～2 日間投与。各群とも投与 30 日後に追跡調査
評価基準	駆虫率（投与後 30 日の糞便検査で糞線虫が検出されない場合を有効とする）

1) 有効性

指示された用量を投与された患者の投与 30 日後の駆虫率を表ト - 13 に示した。糞線虫症に対する有効性に関してイベルメクチンの用量反応性が示唆された。また、腸管糞線虫症に対する駆虫率は 150 µg/kg 以上の投与患者で高かったが、この用量以上を投与しても有意な変動はみられず、100 µg/kg を 2 日間投与した場合は、150 又は 200 µg/kg を単回投与した場合と比べ有効性がやや劣るようであった。

表ト - 13 イベルメクチンの糞線虫に対する駆虫効果（駆虫率）

投与群	総投与量（µg/kg）	投与 30 日後 ¹ の駆虫率（%）
A	50	10/15 (67)
B	100	11/15 (73)
C	150	16/17 (94)
D	200	16/17 (94)
E	100 × 2 日	15/17 (88)
F	200 × 2 日	20/20 (100)

¹：P 値（Fisher 直接確率法）

A 群 vs. C 群 p=0.06

A 群 vs. D、E、F 群（3 群込みにした平均値）p 0.01

B 群 vs. D、E、F 群（3 群込みにした平均値）p 0.03

B 群 vs. C 群 p 0.01（注、MRL 統計解析担当者によれば Naquira の報告値は誤りで、正しい値は p=0.13 である）

(2) 糞線虫症患者対象のイベルメクチンとチアベンダゾールの比較試験 …… 添付資料ト - 参3、参4
 腸管糞線虫症患者を対象にチアベンダゾールを対照薬として用いた無作為化比較対照試験が
 3 試験実施された。いずれも寄生虫学的治癒を有効性の主要評価尺度とし、イベルメクチン(200
 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回 \times 1 日又は 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回 \times 2 日)、チアベンダゾール (25 mg/kg 1 日 2 回 3 日間)
 と同用量が用いられた。3 試験中 2 試験 () は米
 国で実施され、その結果は一つの治験総括報告書にまとめられた。もう一つの 1 試験 ()
) はブラジルで実施された。

1) 糞線虫症患者対象のイベルメクチンとチアベンダゾールの比較試験 ()
 …… 添付資料ト - 参 3

ブラジルで実施された試験 (表ト - 14 :) には 49 例 (男性 42 例、女性 7
 例) が組入れられ、イベルメクチン単回投与 (200 $\mu\text{g}/\text{kg} \times$ 1 日) 群 17 例、2 日投与 (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$
 \times 2 日) 群 17 例、チアベンダゾール投与 (25 mg/kg 1 日 2 回 3 日間) 群 15 例に割付けられた。

表ト - 14 糞線虫症患者対象のイベルメクチンとチアベンダゾールの比較試験の方法
 ()

項目	内容
治験の目的	糞線虫 (<i>S. stercoralis</i>) 感染患者の治療におけるイベルメクチンの有効性、安全性及び忍容性をチアベンダゾールと比較検討する
治験の種類	オープン無作為化試験
対象疾患	糞便検査により糞線虫症が確認された患者 (5 ~ 70 歳の男女、体重 15 kg 以上)
目標症例数	24 例/群、計 72 例 チアベンダゾール群及びイベルメクチン群の反応率をそれぞれ 80%、100% とし、有意水準両側 5%、50% の検出力を満たす症例数は一群 24 例
総投与症例数	49 例
使用薬剤	イベルメクチン 6 mg 錠、チアベンダゾール 500 mg 錠
用法・用量	イベルメクチン 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回又は 2 回 (2 日間) 投与、チアベンダゾール 25 mg/kg 1 日 2 回 3 日間投与
投与期間	投与群に応じて 1 ~ 3 日間投与
評価基準	有効性：駆虫率 (投与終了後 1 ヶ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する) 安全性：有害事象 (臨床症状、身体検査及び追跡臨床検査)
試験期間	年 月 ~ 年 月

有効性

49 例中 47 例が有効性評価対象として適格と考えられ、駆虫と判定された症例はイベルメ
 クチン単回 (200 $\mu\text{g}/\text{kg} \times$ 1) 投与群で 15 例中 10 例 (67%)、イベルメクチン 2 回 (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$
 \times 2 日) 投与群で 17 例中 14 例 (82%)、チアベンダゾール (25 mg/kg 1 日 2 回 3 日間) 投
 与群で 15 例中 13 例 (87%) であった (表ト - 15) 。

表ト - 15 糞線虫症患者対象のイベルメクチンとチアベンダゾールの比較試験における駆虫効果（駆虫率）（ ）

	イベルメクチン 単回投与	イベルメクチン 2回投与	チアベンダゾール 1日2回3日間投与
組入れ例数	17	17	15
有効性評価例数	15	17	15
駆虫効果（％）	10/15（67）	14/17（82）	13/15（87）

安全性

治験期間中にみられた有害事象を表ト - 16、17 に示した。チアベンダゾール群と比ベイベルメクチン単回投与群及び 2 回投与群の両群とも有害事象発現率について有意に低かった（ $p < 0.001$ 、 $p = 0.008$ 、Fisher 直接確率法）。一方、イベルメクチン単回投与群とイベルメクチン 2 回投与群の間には有意差は認められなかった（ $p = 0.48$ ）。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）についても同様にイベルメクチン群とチアベンダゾール群で有意差が認められた（各比較とも $p < 0.001$ ）。臨床検査値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。

表ト - 16 糞線虫症患者対象のイベルメクチンとチアベンダゾールの比較試験における安全性評価（ ）

	イベルメクチン 単回投与	イベルメクチン 2回投与	チアベンダゾール 1日2回3日間
安全性評価例数	17	17	15
有害事象発現例（％）	0	2（11.8）	9（60.0）
有害事象による投与中止例（％）	0	0	0
薬剤関連性の有害事象発現例（％）	0	0	9（60.0）

表ト - 17 糞線虫症患者対象のイベルメクチンとチアベンダゾールの比較試験における有害事象 ()

	イベルメクチン 単回投与 (N=17)	イベルメクチン 2回投与 (N=17)	チアベンダゾール 1日2回3日間投与 (N=15)
有害事象発現例	0	2 (11.8)	9 (60.0)
全身的	0	1 (5.9)	5 (33.3)
無力症 / 疲労	0	0	5 (33.3) [5]
腹痛	0	1 (5.9) [0]	0
消化器系	0	2 (11.8)	2 (13.3)
悪心	0	0	2 (13.3) [2]
食欲不振	0	1 (5.9) [0]	0
下痢	0	1 (5.9) [0]	0
精神神経系	0	0	8 (53.3)
浮動性めまい	0	0	6 (40.0) [6]
頭痛	0	0	2 (13.3) [2]
易刺激性	0	0	1 (6.7) [1]
精神明瞭度低下	0	0	2 (13.3) [2]
錯感覚	0	0	1 (6.7) [1]
回転性眩暈	0	0	2 (13.3) [2]
感覚器	0	0	1 (6.7) [1]
耳鳴	0	0	1 (6.7) [1]

() : 有害事象発現率、 [] : 薬剤関連性の有害事象数

2) 糞線虫症患者対象のイベルメクチンとチアベンダゾールの比較試験 ()

..... 添付資料ト - 参 4

及び が米国で実施した試験 (表ト - 18) には 68 例 (男性 38 例、女性 30 例) が組入れられ、イベルメクチン単回 (200 µg/kg × 1) 投与群 22 例、イベルメクチン 2 回 (200 µg/kg × 2 日) 投与群 24 例、チアベンダゾール (25 mg/kg 1 日 2 回 3 日間) 投与群 22 例に割付けられた。

表ト - 18 糞線虫症患者対象のイベルメクチンとチアベンダゾールの比較試験 ()

項目	内容
治験の目的	糞線虫 (<i>S. stercoralis</i>) 感染患者の治療におけるイベルメクチンの単回及び反復投与の有効性、安全性及び忍容性をチアベンダゾールと比較検討する
治験の種類	オープン無作為化試験
対象疾患	糞便検査により糞線虫症が確認された患者 (5 ~ 80 歳の男女)
目標症例数	: チアベンダゾール群及びイベルメクチン群の反応率をそれぞれ 70%、100% とし、有意水準両側 5%、70% の検出力を満たす症例数は 72 例 : 72 例 (設定根拠の記載なし)
総投与症例数	68 例
使用薬剤	イベルメクチン 6 mg 錠、チアベンダゾール 500 mg 錠
用法・用量	イベルメクチン 200 µg/kg 単回又は 2 回 (2 日間) 投与、チアベンダゾール 25 mg/kg 1 日 2 回 3 日間投与
投与期間	各投与群に応じて 1 ~ 3 日間投与、各群とも投与終了後約 12 ヶ月間の追跡調査
評価基準	有効性: 駆虫率 (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する) 安全性: 有害事象 (臨床症状、身体検査及び追跡臨床検査)
試験期間	年 月 ~ 年 月

有効性

68 例中 50 例が有効性評価対象として適格と考えられ、駆虫と判定された症例はイベルメクチン単回(200 µg/kg × 1)投与群で 14 例中 14 例(100%)、イベルメクチン 2 回(200 µg/kg × 2 日)投与群で 19 例中 18 例(95%)、チアベンダゾール(25 mg/kg 1 日 2 回 3 日間)投与群で 17 例中 16 例(94%)であった(表ト - 19)。3 群間の駆虫率に有意差は認められなかった(Fisher 直接確率法)。

表ト - 19 糞線虫症患者対象のイベルメクチンとチアベンダゾールの比較試験における駆虫効果(駆虫率)()

	イベルメクチン 単回投与	イベルメクチン 2 回投与	チアベンダゾール 1 日 2 回 3 日間投与
組入れ例数	22	24	22
有効性評価例数	14	19	17
駆虫効果(%)	14/14 (100)	18/19 (95)	16/17 (94)

安全性

治験期間中にみられた有害事象を表ト - 20、21 に示した。有害事象の発現率(表ト - 20)に関して各イベルメクチン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(各比較とも $p < 0.001$ 、Fisher 直接確率法)。一方、イベルメクチンの各用量群間では有意差は認められなかった($p=0.46$)。また、因果関係が否定できない有害事象(副作用)の発現率においても同様にイベルメクチン群とチアベンダゾール群で有意な差が認められた(各比較とも $p < 0.001$)。

表ト - 20 糞線虫症患者対象のイベルメクチンとチアベンダゾールの比較試験における安全性評価()

	イベルメクチン 単回投与	イベルメクチン 2 回投与	チアベンダゾール 1 日 2 回 3 日間投与
安全性評価例数	22	24	22
有害事象発現例(%)	3 (14)	6 (25)	19 (86)
有害事象による投与中止例(%)	0	0	1
薬剤関連性の有害事象発現例(%)	3 (14)	5 (21)	18 (82)

表ト - 21 糞線虫症患者対象のイベルメクチンとチアベンダゾールの比較試験における有害事象 ()

事 象	イベルメクチン 単回投与 (N=22)	イベルメクチン 2 回投与 (N=24)	チアベンダゾール 1日2回3日間投与 (N=22)
有害事象発現例	3 [3]	6 [5]	19 [18]
全身的	0	2 (8.3) [1]	12 (54.5) [11]
無力症 / 疲労	0	0	11 (50.0) [11]
死亡	0	1 (4.2) [0]	1 (4.5) [0]
倦怠感	0	0	2 (9.1) [2]
腹痛	0	1 (4.2) [1]	0
消化器系	2 (9.1) [2]	1 (4.2) [1]	15 (68.2) [15]
食欲不振	1 (4.5) [1]	0	7 (31.8) [7]
便秘	1 (4.5) [1]	0	0
下痢	1 (4.5) [1]	1 (4.2) [1]	1 (4.5) [1]
消化不良	0	0	2 (9.1) [2]
鼓腸放屁	0	0	1 (4.5) [1]
悪心	0	1 (4.2) [1]	9 (40.9) [9]
流涎	0	0	1 (4.5) [1]
嘔吐	0	1 (4.2) [1]	3 (13.6) [3]
精神神経系	0	2 (8.3) [2]	15 (68.2) [15]
失見当識	0	0	4 (18.2) [4]
浮動性めまい	0	2 (8.3) [2]	9 (40.9) [9]
傾眠	0	0	7 (31.8) [7]
回転性眩暈	0	0	1 (4.5) [1]
皮膚	3 (13.6) [3]	2 (8.3) [2]	1 (4.5) [1]
掻痒症	1 (4.5) [1]	2 (8.3) [2]	1 (4.5) [1]
発疹	1 (4.5) [1]	0	0
蕁麻疹	1 (4.5) [1]	0	0
その他	0	0	1 (4.5) [1]
耳鳴	0	0	1 (4.5) [1]

() : 有害事象発現率、 [] : 薬剤関連性の有害事象数

臨床検査値に関する有害事象 (表ト - 22) : イベルメクチン投与群 (単回、2 回投与) では認められなかったが、チアベンダゾール投与群の 1 例で GOT (AST)、GPT (ALT) 及び AI-P 上昇が認められ、薬剤との因果関係が否定できないとされた。

表ト - 22 糞線虫症患者対象のイベルメクチンとチアベンダゾールの比較試験における臨床検査値異常変動 ()

事 象	イベルメクチン 単回投与 (N=22)	イベルメクチン 2 回投与 (N=24)	チアベンダゾール 1日2回3日間投与 (N=22)
有害事象発現例	0	0	1 [1]
GOT (AST) 上昇	0	0	1 (4.5) [1]
GPT (ALT) 上昇	0	0	1 (4.5) [1]
AI-P 上昇	0	0	1 (4.5) [1]

() : 有害事象発現率、 [] : 薬剤関連性の有害事象数

(3) 糞線虫症患者対象のイベルメクチンとアルベンダゾールの比較試験 …… 添付資料ト - 参5、参6
 本邦においてアルベンダゾールは包虫症の治療薬であるが、糞線虫症の治療薬として承認されている国において2つの比較対照試験が実施された（ 、WHO スポンサー試験）。

これらの試験では、同一用量のアルベンダゾール（200 mg 1日2回3日間）が用いられたが、イベルメクチンの用量は の試験（ ）では約170 µg/kg 単回投与が用いられ、Marti らが小児対象に実施したWHOによる試験（WHO スポンサー試験）では200 µg/kg 単回投与が用いられた。両試験とも、寄生虫学的治癒を有効性の主要評価指標とした無作為化オープン試験として実施された。

1) 糞線虫症患者対象のイベルメクチンとアルベンダゾールの比較試験（ ）
 …… 添付資料ト - 参5

この試験では5～70歳の男女を対象に、腸管糞線虫症に対する効果を評価するようデザインされた（表ト - 23）。

表ト - 23 糞線虫症患者対象のイベルメクチンとアルベンダゾールの比較試験の方法
 （ ）

項目	内容
試験の目的	糞線虫 (<i>S. stercoralis</i>) 感染患者の治療におけるイベルメクチン単回投与の有効性、安全性及び忍容性をアルベンダゾール (3日クール) と比較検討する
試験の種類	オープン無作為化試験
対象疾患	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患者 (5～70歳の男女)
目標症例数	50例 (症例数設定根拠の記述なし)
総投与症例数	56例
使用薬剤	イベルメクチン 6 mg 錠、アルベンダゾール 200 mg 錠
用法・用量	イベルメクチン 170 µg/kg を単回又はアルベンダゾール 200 mg 1日2回3日間投与
投与期間	各投与群に応じて1又は3日間。各群とも投与終了後約3ヵ月間の追跡調査
評価基準	有効性：駆虫率 (投与終了後3ヵ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た) 安全性：有害事象 (臨床症状、身体検査及び追跡臨床検査)
試験期間	年 月 ~ 年 月

有効性

有効性評価に必要な糞便検査が実施できなかった例を除いた成績を表ト - 24 に示した。

患者56例 (男性31例、女性25例) が試験に組入れられ、そのうち51例が有効性評価対象として適格とされた。評価対象例中、投与後3ヵ月間の糞便検査により評価した糞線虫に対する駆虫効果 (駆虫率) ではイベルメクチン群の28例中22例 (79%)、アルベンダゾール群の23例中10例 (43%) が駆虫と判定され、両群の駆虫率の差は統計学的に有意 (p=0.02、Fisher 直接確率法) であった。

表ト - 24 糞線虫症患者対象のイベルメクチンとアルベンダゾールの比較試験における駆虫効果 ()

	イベルメクチン 単回投与	アルベンダゾール 1日2回3日間投与
組入れ例数	29	27
有効性評価例数	28	23
駆虫効果 (%)	22/28 (79)	10/23 (43)

安全性

治験に組入れられた全例 (イベルメクチン群 : 29 例、アルベンダゾール群 : 27 例) を対象とした。副作用はイベルメクチン群に 1 例、アルベンダゾール群に 2 例認められた (表ト - 25、26)。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 (Fisher 直接確率法)。臨床検査値異常変動はイベルメクチン群で 2 例、アルベンダゾール群で 1 例にみられた (表ト - 27)。

表ト - 25 糞線虫症患者対象のイベルメクチンとアルベンダゾールの比較試験における安全性評価 ()

	イベルメクチン 単回投与	アルベンダゾール 1日2回3日間投与
安全性評価例数	29	27
有害事象発現例 (%)	1 (3.4)	2 (7.4)
有害事象による投与中止例 (%)	0	0
薬剤関連性の有害事象発現例 (%)	1 (3.4)	2 (7.4)

表ト - 26 糞線虫症患者対象のイベルメクチンとアルベンダゾールの比較試験における有害事象 ()

	イベルメクチン 単回投与 (N=29)	アルベンダゾール 1日2回3日間投与 (N=27)
有害事象発現例	1 [1]	2 [2]
全身的	1 (3.4) [1]	2 (7.4) [2]
無力症 / 疲労	1 (3.4) [1]	0
心窩部痛	0	1 (3.7) [1]
消化器系	1 (3.4) [1]	1 (3.7) [1]
悪心	1 (3.4) [1]	1 (3.7) [1]
腹部不快感	0	1 (3.7) [1]
精神神経系	1 (3.4) [1]	1 (3.7) [1]
浮動性めまい	1 (3.4) [1]	0
傾眠	1 (3.4) [1]	0
回転性眩暈	1 (3.4) [1]	1 (3.7) [1]
振戦	1 (3.4) [1]	0

() : 有害事象発現率、[] : 薬剤関連性の有害事象数

表ト - 27 糞線虫症患者対象のイベルメクチンとアルベンダゾールの比較試験における臨床検査値異常変動 ()

	イベルメクチン 単回投与 (N=29)	アルベンダゾール 1日2回3日間投与 (N=27)
有害事象発現例	2 [1]	1 [1]
白血球数減少	1 (3.4) [1]	0
ヘモグビン減少	1 (3.4) [1]	0
ヘマトクリット減少	1 (3.4) [1]	0
GPT (ALT) 上昇	1 (4.5)	1 (3.7) [1]*
Al-P 上昇	1 (4.5)	0

() : 有害事象発現率、[] : 薬剤関連性の有害事象数

* : 因果関係不明

2) 糞線虫症患者対象のイベルメクチンとアルベンダゾールの比較試験 (WHO スポンサー試験)

..... 添付資料ト - 参 6

Marti らの試験 (表ト - 28) では腸管糞線虫症の治療が主目的であったが、その他の土壤伝播蠕虫感染症も含まれていた。この試験はタンザニアの Zanzibar 島で 1994 年に実施され、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 14 例 (1.2%) であった。検査した 1204 例中 419 例 (34.8%) 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であった。しかし、419 例中 118 例 (28.1%) は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 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。このように、本試験では 419 例の若年者中 301 例 (71.8%) が有効性の評価対象とされた (イベルメクチン群 152 例、アルベンダゾール群 149 例)。これらの評価対象例のうち、駆虫と判定された症例はイベルメクチン群で 152 例中 126 例 (82.9%)、アルベンダゾール群で 149 例中 67 例 (45.0%) であった。両群の駆虫率の差は統計学的に有意 ($p < 0.0001$ 、²検定) であった (表ト - 29)。

表ト - 28 糞線虫症患者対象のイベルメクチンとアルベンダゾールの比較試験の方法
(WHO スポンサー試験)

項目	内容
治験の目的	糞線虫 (<i>S. stercoralis</i>) 感染患者の治療におけるイベルメクチンの有効性、安全性をアルベンダゾールと比較検討すること(その他の土壌伝播蠕虫感染症の治療に対する評価も目的に含まれていた)
治験の種類	オープン無作為化比較対照試験
対象疾患	糞便検査により腸管内(糞便中)に糞線虫 (<i>S. stercoralis</i>) が確認された患者
目標症例数	記載なし
総投与症例数	417 例
使用薬剤	イベルメクチン、アルベンダゾール
用法・用量	イベルメクチン 200 µg/kg を単回又はアルベンダゾール 200 mg 1 日 2 回 3 日間投与
投与期間	各投与群に応じて 1 又は 3 日間。各群とも投与終了後約 3 週間の追跡調査
評価基準	投与終了に 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た。
試験期間	年 月 ~ 年 月

表ト - 29 糞線虫症患者対象のイベルメクチンとアルベンダゾールの比較試験における駆虫効果 (WHO スポンサー試験)

投与群	イベルメクチン 単回投与	アルベンダゾール 1 日 2 回 3 日間投与
組入れ例数	208	209
有効性評価例数	152	149
駆虫効果 (%)	126/152 (82.9)	67/149 (45.0)

333 例 (イベルメクチン群 163 例、アルベンダゾール群 170 例) が安全性評価対象とされた。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イベルメクチン治療群でより多く観察された ($p < 0.05$ 、² 検定)。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。これらの事象とイベルメクチンとの関連性は明確ではないが、肺機能異常はしばしば Zanzibar (治験実施地域) で広く流行している感染症であるバンクロフト系状虫症に対してイベルメクチン治療を受けた患者に認められていると報告されている。これらの事象は重篤とは考えられず、この試験では重篤な有害作用もなかった。なお、報告された多くの有害事象は糞線虫症以外の疾患に一致したと報告されている (この試験での多くの患者は、糞線虫の他に混合感染を呈していた [*A. lumbricoides*、*T. trichiura* 及び鉤虫等])。

3. 国内における糞線虫症患者に対するイベルメクチンの治療効果に関する臨床的検討（参考）……………添付資料ト - 参7、参8

斎藤らは糞線虫症患者に対するイベルメクチンの治療効果に関する臨床的検討を実施した。

(1) 試験方法

試験方法を表ト - 30 に示す。

表ト - 30 試験方法

項目	内容
治験の目的	糞線虫症患者に対するイベルメクチンの治療効果に関する臨床的検討
治験の種類	オープン試験
対象疾患	普通寒天平板培地法による糞便検査で糞線虫 (<i>S. stercoralis</i>) が陽性であった患者
目標症例数	記載なし
総投与症例数	125 例
使用薬剤	イベルメクチン 6 mg 錠
用法・用量	イベルメクチン 6 mg 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 錠投与
投与期間	2 週間間隔で計 2 回
評価基準	投与終了 2 週間後の普通寒天平板培地法による糞便検査による糞線虫 (<i>S. stercoralis</i>) の駆虫率
研究分担者	
研究協力者	
試験期間	年月～年月

(2) 有効性

投与終了 (2 回目投与) 2 週間後の糞便検査において、糞線虫の駆虫率は 91.6% (109/119 例) であった。また、投与終了約 2 年後においても再燃例はほとんど認められなかった (表ト - 31)。

表ト - 31 イベルメクチン投与終了後の駆虫効果

投与終了後 ^{*1}	駆虫率 ^{*2} (%)
2 週	109/119 (91.6)
1～3 ヶ月	63/ 70 (90.0)
～6 ヶ月	55/ 57 (96.5)
～9 ヶ月	9/ 9 (100.0)
～12 ヶ月	53/ 54 (98.1)
～15 ヶ月	6/ 6 (100.0)
～18 ヶ月	46/ 46 (100.0)
～21 ヶ月	2/ 2 (100.0)
～24 ヶ月	36/ 37 (97.3)

*1 : 2 回目投与後

*2 : (駆虫例 / 検査例)

(3) 安全性

副作用はイベルメクチン 1 回目投与後に 7.2%、2 回目投与後に 3.2%にみられ、主な副作用は浮動性めまい等であった（表ト - 32）。いずれの事象も軽度で一過性なものであり、特に臨床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 回目投与後に 13 例（10.4%）、2 回目投与後に 4 例（3.2%）で認められた。いずれの異常変動も全身倦怠感等の症状を伴わず、ほとんどが軽度で一過性のものであった（表ト - 33）。

表ト - 32 副作用一覧表

	1 回目投与後 N=125	2 回目投与後 N=125
副作用発現例	9 (7.2)	5 (3.2)
浮動性めまい	3 (2.4)	-
悪心	2 (1.6)	-
下痢	2 (1.6)	-
霧視	1 (0.8)	-
腹鳴	1 (0.8)	1 (0.8)
不快	1 (0.8)	1 (0.8)
食欲不振	1 (0.8)	-
全身倦怠感	1 (0.8)	-
掻痒感	-	2 (1.6)
発疹	-	1 (0.8)
筋肉痛	1 (0.8)	-
その他	4 (3.2)	-

副作用発現率 (%)

表ト - 33 臨床検査における肝機能異常発現率

	1 回目投与後 N=125	2 回目投与後 N=125	合計
発現例数 (%)	13 例 (10.4)	4 例 (3.2)	17 例 (13.6)

4. 厚生労働省に報告した副作用

(1) 海外における副作用（臨床試験及び市販後自発報告）

年 月 日から 年 月 日までに厚生労働省に報告した、海外におけるイベルメクチン投与との関連が否定できない有害事象* 名を MedDRA の基本語にコーディングし、表ト - 34 に示した。

上記期間に厚生労働省へ報告した総症例数は 190 症例（因果関係が否定されたため、報告を取り下げた 9 症例を含む）であった。

* 薬事法第 80 条の 2 第 6 項に基づき、薬事法施行規則第 66 条の 7 に則り、イベルメクチンとの因果関係が否定できない有害事象のうち、「死亡」又は「死亡のおそれ」に該当するもの、および、予測できない^{a)}事象で「重篤」に該当するもの。

a) 予測性の判断根拠：申請した 2001 年 5 月 31 日までは、予測性の判断根拠を「治験薬概要書」とし、それ以降は、「申請資料概要」としている。

表ト - 34 厚生労働省に報告した、海外で発現した副作用名（MedDRA 基本語）一覧（1）

（イベルメクチン： 年 月 から 年 月 日まで）（MedDRA Ver.5.0）

器官別大分類 (MedDRA PSOC)	MedDRA 基本語 (Preferred Terms)	件数
胃腸障害	胃腸出血 NOS	1
	下痢 NOS	1
	心窩部不快感	2
	腹痛 NOS	2
	便失禁	12
	便秘	1
	嘔気	4
小 計		23
感染症および寄生虫症	マラリア NOS	2
	結核 NOS	1
	細菌尿	1
	糸状虫症	1
	膿瘍 NOS	1
	敗血症 NOS	1
	肺炎 NOS	2
	皮膚感染症 NOS	1
小 計		10
肝胆道系障害	肝障害 NOS	1
小 計		1

表ト - 34 厚生労働省に報告した、海外で発現した副作用名 (MedDRA 基本語) 一覧 (2)

(イベルメクチン: 年 月から 年 月 日まで) (MedDRA Ver.5.0)

器官別大分類 (MedDRA PSOC)	MedDRA 基本語 (Preferred Terms)	件数
眼障害	眼痛	1
	眼瞼下垂	1
	眼瞼出血	1
	強膜出血	4
	結膜炎	1
	結膜血管障害NOS	1
	結膜充血	3
	結膜出血	19
	視覚障害NOS	4
	霧視	1
	網膜出血	1
	流涙増加	1
	羞明	1
小 計		39
筋骨格系および結合組織障害	関節硬直	1
	関節痛	19
	筋骨格硬直	1
	筋脱力NOS	3
	筋痛	1
	筋痙攣	1
	頸部硬直	2
	頸部痛	2
	四肢痛	1
	多発性関節痛	1
背部痛	7	
小 計		39
血液およびリンパ系障害	リンパ節症	1
	好中球減少症	1
	貧血NOS	1
小 計		3
血管障害	ショック	2
	起立性低血圧	1
	高血圧NOS	1
	低血圧NOS	2
小 計		6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽頭炎	1
	咽頭浮腫	1
	咳嗽	2
	気道閉塞NOS	1
	呼吸窮迫	1
	呼吸困難NOS	9
	呼吸障害NOS	1
	呼吸不全	1
湿性咳嗽	1	
小 計		18
耳および迷路障害	回転性眩暈	1
小 計		1

表ト - 34 厚生労働省に報告した、海外で発現した副作用名 (MedDRA 基本語) 一覧 (3)

(イベルメクチン: 年 月から 年 月 日まで) (MedDRA Ver.5.0)

器官別大分類 (MedDRA PSOC)	MedDRA 基本語 (Preferred Terms)	件数
社会環境	アルコール摂取	1
	身体障害NOS	1
	身体的障害	7
	日常生活動作障害	1
	歩行能力障害	3
	小計	13
傷害、中毒および処置合併症	アルコール中毒	1
	股関節部骨折	1
	小計	2
心臓障害	心筋虚血	1
	心筋梗塞	1
	心停止	1
	動悸	1
	小計	4
神経系障害	アルツハイマー病型痴呆NOS	1
	ジストニー	1
	意識レベルの低下	25
	運動障害NOS	5
	運動低下	4
	会話障害	2
	顔面麻痺	1
	記憶障害	3
	起立障害	26
	蟻走感	1
	筋緊張低下	3
	筋緊張亢進	2
	血管性痴呆	1
	構語障害	4
	昏睡	29
	昏迷	13
	錯感覚	3
	歯車様固縮	1
	失語症	7
	失神	1
	失調	1
	失読症	1
	振戦	1
	神経疾患NOS	22
	神経症候NOS	1
	大発作痙攣	1
	痴呆NOS	1
	頭痛NOS	36
	脳炎NOS	2
	脳血管障害NOS	1
	脳血管発作	1
	脳症NOS	47
	反射減弱	1
	反射消失	1
	反射亢進	1
	不全麻痺	2
	平衡障害NOS	2
	歩行異常NOS	5
	痙攣NOS	2
		小計

表ト - 34 厚生労働省に報告した、海外で発現した副作用名 (MedDRA 基本語) 一覧 (4)

(イベルメクチン: 年 月から 年 月 日まで) (MedDRA Ver.5.0)

器官別大分類 (MedDRA PSOC)	MedDRA 基本語 (Preferred Terms)	件数
腎および尿路障害	アルブミン尿	1
	血尿	1
	糸球体腎症	1
	失禁NOS	1
	尿失禁	18
	尿閉	1
	膿尿	1
	排尿機能障害	1
	乏尿	1
小 計		26
生殖系および乳房障害	陰囊障害NOS	2
	男性性器浮腫	2
小 計		4
精神障害	異常行動NOS	1
	泣き	1
	激越	1
	錯乱	25
	失見当識	2
	精神状態変化	28
小 計		58
全身障害および投与局所様態	悪寒	5
	異常高熱	2
	胸痛	1
	原因不明の死亡	10
	死亡NOS	6
	全身症状NOS	6
	潰瘍NOS	1
	発熱	47
	浮腫NOS	11
	歩行困難	18
	末梢性浮腫	4
	無力症	5
	嗜眠	16
	疼痛NOS	10
小 計		142
代謝および栄養障害	食欲不振	3
	脱水	6
	低血糖症NOS	1
小 計		10

表ト - 34 厚生労働省に報告した、海外で発現した副作用名 (MedDRA 基本語) 一覧 (5)

(イベルメクチン: 年 月から 年 月 日まで) (MedDRA Ver.5.0)

器官別大分類 (MedDRA PSOC)	MedDRA 基本語 (Preferred Terms)	件数
皮膚および皮下組織障害	そう痒症NOS	2
	顔面浮腫	6
	血管神経性浮腫	1
	色素沈着障害NOS	1
	多汗	2
	中毒性表皮壊死融解症	1
	膿皮症	1
	剥脱性皮膚炎NOS	1
	斑状出血	1
	皮膚落屑NOS	1
	蕁麻疹NOS	1
	褥瘡性潰瘍	3
小 計		21
免疫系障害	マゾッティ反応	19
	過敏症NOS	1
小 計		20
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	慢性白血病NOS	1
	小 計	1
臨床検査	血圧上昇	1
	体重減少	1
小 計		2
合 計		705