

# 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

## 目 次

1 . 効能・効果 .....	231
1) 内容 .....	231
2) 設定根拠 .....	231
2 . 用法・用量 .....	232
1) 内容 .....	232
2) 設定根拠 .....	232
3 . 使用上の注意（案）及びその設定根拠 .....	233

## 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

### 1. 効能・効果

#### 1) 内容

腸管糞線虫症

#### 2) 設定根拠

糞線虫症の患者では、その糞便内に糞線虫の幼虫が検出される。したがって、そ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ってなされる。

イベルメクチンの臨床での有効性を評価する指標として糞便検査における糞線虫の有無を確認する方法が採用された。糞便検査において糞線虫が確認された患者を対象に実施した国内での臨床試験及び外国での臨床試験のいずれにおいても、イベルメクチンは著明な糞線虫に対する駆虫効果を示した。このことより、効能・効果を「腸管糞線虫症」と設定した。

#### 【臨床成績】

##### 国内臨床試験成績

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

##### 海外臨床試験成績（参考）

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

糞線虫症治療における比較対照薬に対するイベルメクチンの駆虫率

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

\* 評価可能な患者数及び (%)

\*\* 170 ~ 200 µg/kg 単回投与

\*\*\* 200 mg、1日2回3日間投与

† 25 mg/kg、1日2回3日間投与

## 2. 用法・用量

### 1) 内容

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

### 2) 設定根拠

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。しかし、外国人にイベルメクチンを経口投与した場合に、その血漿中薬物濃度は、投与量 (6、12、15 mg) にほぼ比例することが認められている。日本人にイベルメクチン (6、12 mg) を投与した場合の AUC は外国人での値の半分程度であったが、 $C_{max}$ 、 $T_{max}$  は同程度であることが確認されている。

外国試験では、イベルメクチン低～高用量 (50、100、150、200 µg/kg 単回及び 100 又は 200 µg/kg/日 2 日間連続) 投与時の糞線虫駆虫率が評価され、150 µg/kg 以上の用量で駆虫率が高く、100 µg/kg/日 2 日間連続投与は 150、200 µg/kg 単回投与より駆虫率が若干低いことが確認されている。150 µg/kg 以上の用量間には有意差はなかったが、用量反応曲線性が認められていると考えられ、効果が上限に達したと考えられた 200 µg/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、その後の試験にてイベルメクチン 200 µg/kg 単回又は 2 回投与の有効性、安全性が確認された。

これらのことから、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

を日本人の腸管糞線虫症患者においても適用できるものと考えた。また、用法に関しては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)を考慮に入れて、2週間間隔の2回経口投与による国内での臨床試験を実施した。

その結果、日本人の腸管糞線虫症患者に対するイベルメクチン約200 µg/kgの2週間間隔での2回の経口投与において、糞線虫に対する顕著な駆虫効果[投与4週間後の糞便検査により判定:投与4週間後の駆虫率は98.0%(49/50例)]及び高い安全性が確認されたことより、上記のとおり設定した。

### 3. 使用上の注意(案)及びその設定根拠

原則として、既に承認された米国の添付文書並びに が作成した の記述を考慮して、日本人での糞線虫症患者に対する臨床試験成績に基づき設定した。

使用上の注意(案)	設定根拠
<p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt; 本剤は水のみで服用すること。本剤は脂溶性物質であり、高脂肪食により血中薬物濃度が上昇するおそれがある。したがって、本剤は空腹時に投与することが望ましい。(「薬物動態」の項参照)</p>	<p>本剤の生物学的利用率に及ぼす飲食物の影響は十分検討されていないものの、高脂肪食摂取により血中薬物濃度の上昇が示唆されていることから設定した。</p>
<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) ロア系状虫による重度感染患者〔抗ミクロフィラリア薬投与後に、又は投薬とは無関係に、まれに重篤又は致命的な脳症が発症することがあり、本剤においても因果関係は確立していないが、発症することがある。(「重要な基本的注意」の項参照)。〕</p>	<p>1. 外国の添付文書に記載済み又は記載予定であり、糞線虫症に当該疾患を合併した患者においてイベルメクチンを使用した場合に左記の特有な事象が発現する可能性があるため設定した。</p>
<p>2. 重要な基本的注意 (1) 本剤に対し過敏症反応があらわれた場合には、その後の投与を中止すること。 (2) 糞便内幼虫が陰転しない場合は再投与を考慮すること。 (3) 易感染性患者(HIV感染者やHTLV-1感染者等も含む)に用いる場合には、通常の投与回数以上の投与が必要になることがあり、また、その場合でも治癒に至らないことがあるので注意すること。</p>	<p>2. (1) 一般的注意として設定した。 (2) 糞線虫は完全駆虫されない限り自家感染を繰り返し、感染が永続することから設定した。 (3) 易感染性患者に対するイベルメクチン使用上の注意が外国の添付文書に記載されており、これを参考に、本邦でも当該患者でのイベルメクチンの使用の可能性があるので設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠																					
<p>(4) オンコセルカ症又はロア系状虫症患者では、中枢精神神経系（脳症、頭痛、昏睡、精神状態変化、起立困難、錯乱、嗜眠、昏迷等）、筋骨格系（関節痛等）、その他（発熱、結膜出血、尿失禁、便失禁、浮腫、呼吸困難、背部痛等の疼痛等）の重大な副作用及びマゾッティ反応が報告されているので、これらの疾患を併発している糞線虫症患者に本剤を投与する場合には十分注意すること。これらの反応は、死んだミクロフィラリアに対するアレルギー性・炎症性反応によると考えられる。</p>	<p>(4) 外国の添付文書に記載されており、糞線虫症に加えてオンコセルカやロア系状虫に感染している患者に対して本剤を投与する可能性があることから設定した。</p>																					
<p>3. 副作用</p> <p>臨床試験（治験）</p> <p>国内で実施された臨床試験において、50 例中 1 例（2.0%）に、悪心、嘔吐が各 1 件、計 2 件の副作用が認められた。臨床検査値の異常変動は 50 例中 4 例（8.0%）に、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、総ビリルビン値上昇、白血球減少、リンパ球増加、単球減少及び血尿が各 1 件、計 7 件認められた。</p> <p>（参考）</p> <p>外国で実施された臨床試験において、109 例中 12 例（11.0%）、20 件の副作用が認められた。主な副作用は、めまい、そう痒が各 3 件、下痢、悪心が各 2 件等であった。</p> <p>(1) その他の副作用</p> <p>次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="288 1263 807 1805"> <thead> <tr> <th>種類 / 頻度</th> <th>頻度不明注)</th> <th>0.1～5%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td>そう痒、発疹、蕁麻疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AI-P 上昇</td> <td>AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、総ビリルビン値上昇</td> </tr> <tr> <td>消化器系</td> <td>下痢、食欲不振、便秘、腹痛</td> <td>悪心、嘔吐</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>めまい、傾眠、振戦</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>貧血</td> <td>白血球減少、リンパ球増加、単球減少</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>無力症・疲労、低血圧、気管支喘息の増悪</td> <td>血尿</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 国内の臨床試験では認められず、自発報告あるいは海外において認められている。</p>	種類 / 頻度	頻度不明注)	0.1～5%	過敏症	そう痒、発疹、蕁麻疹		肝臓	AI-P 上昇	AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、総ビリルビン値上昇	消化器系	下痢、食欲不振、便秘、腹痛	悪心、嘔吐	精神神経系	めまい、傾眠、振戦		血液	貧血	白血球減少、リンパ球増加、単球減少	その他	無力症・疲労、低血圧、気管支喘息の増悪	血尿	<p>3.</p> <p>国内臨床試験（安全性評価対象例数 50 例）で確認された副作用及び臨床検査値の異常変動に基づき設定した。</p> <p>外国での臨床試験において確認された副作用に基づき記載した。</p> <p>(1) 国内臨床試験（安全性評価対象例数 50 例）における副作用及び臨床検査値の異常変動の発現頻度に基づき記載した。また、外国での臨床試験及び市販後の使用経験における副作用及び臨床検査値の異常変動に基づき記載した。</p>
種類 / 頻度	頻度不明注)	0.1～5%																				
過敏症	そう痒、発疹、蕁麻疹																					
肝臓	AI-P 上昇	AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、総ビリルビン値上昇																				
消化器系	下痢、食欲不振、便秘、腹痛	悪心、嘔吐																				
精神神経系	めまい、傾眠、振戦																					
血液	貧血	白血球減少、リンパ球増加、単球減少																				
その他	無力症・疲労、低血圧、気管支喘息の増悪	血尿																				

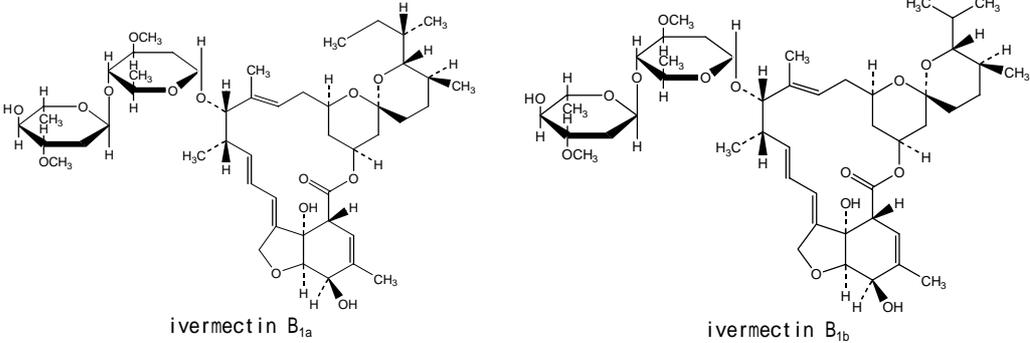
使用上の注意（案）	設定根拠
<p>4．高齢者への投与            高齢者に対する安全性は確立していない。一般に高齢者では肝、腎、心機能が低下しており、また、合併症を有し、もしくは他の薬剤を併用している場合が多いので、注意して投与すること。</p>	<p>4．            外国の添付文書の使用上の注意にも記載されており、高齢者では一般に生理機能が低下していることから設定した。</p>
<p>5．妊婦、産婦、授乳婦等への投与            (1) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験で催奇形性が認められている。〕            (参考) マウス、ラット、及びウサギにヒトの最高推奨用量のそれぞれ0.2、8.1、及び4.5倍（mg/m<sup>2</sup>/日で換算）のイベルメクチンを反復投与したところ、口蓋裂が認められている。ウサギでは前肢屈曲も認められた。このような発生への作用は妊娠動物に対する母体毒性が現れる用量かそれに近い用量でのみ発現した。            (2) 本剤投与中は授乳を中止させること〔ヒト母乳中に移行することが報告されている。〕</p>	<p>5．            (1) 妊婦での対照をおいた比較試験は実施されておらず、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないこと、及び動物試験の結果より設定した。            (2) ヒト母乳中に低濃度移行することが報告されていることより設定した。</p>
<p>6．小児等への投与            体重 15 kg 未満の小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が限られている。〕</p>	<p>6．            体重 15 kg 未満の小児に対する使用経験がないこと（国内では糞線虫症に対して小児等での使用経験がないこと、また、海外においても小児等に対する使用経験情報が限られていること）から設定した。</p>
<p>7．過量投与            徴候・症状：ヒトで動物用イベルメクチン製剤（曝露量不明）の経口摂取、吸入、注射又は体表への曝露による偶発的な中毒において、以下の副作用が報告されている。            発疹、浮腫、頭痛、めまい、無力症、悪心、嘔吐、下痢、発作、運動失調、呼吸困難、腹痛、異常感覚、蕁麻疹。            処 置：過量投与の場合、水分及び電解質輸液、呼吸維持（酸素吸入や人工呼吸等を含む）、昇圧薬（臨床的に重大な低血圧が生じている場合）等による支持療法の実施を考慮すること。摂取物の吸収を阻止する必要がある場合は、できるだけ迅速な催吐及び胃洗浄後、下剤及びその他通常解毒処置を実施することが望ましい。</p>	<p>7．            外国の添付文書の使用上の注意に記載されており、本邦においても該当することから設定した。</p>

# 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

## 目 次

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ .....	237
-------------------------	-----

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<p>化学名 ・ 別名</p>	<p>ivermectin B<sub>1a</sub>: 5-<i>O</i>-デメチル-22,23-ジヒドロアベルメクチン A<sub>1a</sub>              ivermectin B<sub>1b</sub>: 5-<i>O</i>-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<sub>1a</sub></p>																
<p>構造式</p>	 <p style="text-align: center;">ivermectin B<sub>1a</sub> <span style="margin-left: 200px;">ivermectin B<sub>1b</sub></span></p>																
<p>効能・効果</p>	<p>腸管糞線虫症</p>																
<p>用法・用量</p>	<p>通常、イベルメクチンとして体重 1 kg 当たり約 200 μg を 2 週間間隔で 2 回経口投与する。下記の表に患者体重毎の 1 回当たりの投与量を示した。本剤は水とともに服用する。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">患者体重毎の 1 回当たりの投与量</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">体重 (kg)</th> <th style="text-align: center;">3 mg 錠数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">15-24</td> <td style="text-align: center;">1 錠</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">25-35</td> <td style="text-align: center;">2 錠</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">36-50</td> <td style="text-align: center;">3 錠</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">51-65</td> <td style="text-align: center;">4 錠</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">66-79</td> <td style="text-align: center;">5 錠</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">80</td> <td style="text-align: center;">約 200 μg/kg</td> </tr> </tbody> </table>	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 μg/kg
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 μg/kg																
<p>劇薬等の 指定</p>	<p>原体：毒薬              製剤：劇薬、指定医薬品、要指示医薬品</p>																
<p>市販名及び 有効成分分量</p>	<p>原体：イベルメクチン              製剤：ストロメクトール錠 3 mg ( 1 錠中にイベルメクチン 3 mg を含有)</p>																

	単回投与 最小致死量		経口 (mg/kg)	腹腔内 (mg/kg)	主な所見	
			: 5.0	: 20	活動性減少、呼吸緩徐、振せん	
ラット			: 49.0	: 20	活動性減少、運動失調	
			: 35.0	: 30		
ラット (24~48時間齢新生)			又は : 1.0	実施せず	特記すべき所見なし	
毒 性	反復投与		投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	
	動物種	投与 期間	投与 経路			
	ラット	3ヵ月	経口	0.4, 0.8, 1.6	: 0.4 : 0.8	脾重量増加、赤脾髄のうっ 血と脾の髄外造血、骨髓代 償性過形成( )、肝 Kupffer細胞と腎尿管管上 皮内色素沈着( )
	イヌ	3ヵ月	経口	0.5, 1.0, 2.0	: 0.5	流涎、散瞳、振せん、運動 失調、横臥、体重増加量抑 制( )
	アカゲザル	14日又 は15日	経口	0.3, 0.6, 1.2	: >1.2	特記すべき所見なし
	アカゲザル (新生児)	14日	経口	0.04, 0.1	: >0.1	特記すべき所見なし
副 作 用	国内臨床試験における副作用発現率 1/50 = 2.0%			国内臨床試験における臨床検査値の異常変動の発現率 4/50 = 8.0%		
	副作用発現頻度(%) (50例中) 副作用の種類 件数 頻度(%) ・悪心 1 2.0 ・嘔吐 1 2.0			臨床検査値の異常変動の発現頻度(%) (50例中) 副作用の種類 件数 頻度(%) ・AST (GOT) 上昇 1 2.0 ・ALT (GPT) 上昇 1 2.0 ・総ビリルビン値上昇 1 2.0 ・白血球減少 1 2.0 ・リンパ球増加 1 2.0 ・単球減少 1 2.0 ・血尿 1 2.0		
会 社	萬有製薬株式会社 製剤：輸入					