

再審査報告書

平成 26 年 7 月 29 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ストロメクトール錠 3mg																
有効成分名	イベルメクチン																
申請者名	MSD 株式会社																
承認の 効能・効果	1.腸管糞線虫症 2.疥癬																
承認の 用法・用量	<p>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 200μg を 2 週間間隔で 2 回経口投与する。下記の表に患者体重毎の 1 回当たりの投与量を示した。本剤は水とともに服用する。</p> <p>2. 疥癬 通常、イベルメクチンとして体重 1kg 当たり約 200μg 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。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2">患者体重毎の 1 回当たりの投与量</th> </tr> <tr> <th>体重 (kg)</th> <th>3mg 錠数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15-24</td> <td>1 錠</td> </tr> <tr> <td>25-35</td> <td>2 錠</td> </tr> <tr> <td>36-50</td> <td>3 錠</td> </tr> <tr> <td>51-65</td> <td>4 錠</td> </tr> <tr> <td>66-79</td> <td>5 錠</td> </tr> <tr> <td>≥ 80</td> <td>約 200μg/kg</td> </tr> </tbody> </table>	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
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																
承認年月日	平成 14 年 10 月 8 日																
再審査期間	10 年																
備 考	平成 18 年 8 月 21 日、「疥癬」の効能・効果が追加承認された（再審査期間付与なし）																

下線部：今回の審査対象

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査¹（以下、「本調査」）が、ストロメクトール（以下、「本剤」）の腸管糞線虫症での使用実態下における安全性有効性の把握及びそれらに影響を与えると考えられる要因等について検討する目的で、目標症例数を 300 例とし、平成 14 年 12 月から平成 23 年 6 月までの期間に全例調査方式にて実施され、国内 8 施設より 318 例の症例が収集された。なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は行われていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 318 例から計 9 例（重複症例 8 例及び契約外症例 1 例）を除いた 309 例が安全性解析対象とされた。副作用は 19 例 28 件に認められ、副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 6.2%（19/309 例）であった。患者背景等が異なることから直接比較は困難ではあるが、承認時までの国内第Ⅲ相臨床試

¹ 公知申請で承認された「疥癬」についても本再審査期間中に使用成績調査が実施されており、安全性解析対象 750 例、有効性解析対象 562 例について検討された結果、本剤の「疥癬」に対する安全性及び有効性について特段問題となる報告は認められていない。

験の副作用発現率 10.0% (5/50 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は臨床検査 4.9% (15 例)、代謝および栄養障害 0.7% (2 例)、皮膚および皮下組織障害 0.7% (2 例) で、発現した主な副作用は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び好酸球数増加各 4 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 件、血中尿素増加 2 件、発疹 2 件であり、承認時までの副作用プロファイルと同様な傾向であった。なお、安全性解析対象除外症例に副作用は認められなかった。また、安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、下表のとおり、部分集団解析が行われた。その結果、総投与量別での副作用発現率に異なる傾向が認められた。これについて申請者は以下のように説明した。

患者背景因子別副作用発現状況

患者背景因子		症例数	副作用 発現例数	副作用 発現率 (%)
全体		309	19	6.2
性別	男	186	9	4.8
	女	123	10	8.1
年齢別 (投与開始時)	65 歳未満	50	5	10.0
	65 歳以上	259	14	5.4
入院・外来	入院	102	6	5.9
	外来	187	11	5.9
	入院⇔外来	17	2	11.8
	不明・未記載	3	0	0
使用理由別	腸管糞線虫症	306	19	6.2
	腸管糞線虫症以外 ^{a)}	3	0	0
重症度	軽度	291	18	6.2
	中等度	16	1	6.3
	重度	2	0	0
罹病期間	1 カ月未満	185	14	7.6
	1 カ月以上	120	4	3.3
	不明・未記載	4	1	25.0
アレルギー歴有無別	なし	266	18	6.8
	あり	7	0	0
	不明・未記載	36	1	2.8
1 回投与量	6mg	22	1	4.6
	7.5mg	2	0	0
	9mg	145	8	5.5
	10.5mg	2	0	0
	12mg	103	10	9.7
	15mg	29	0	0
	18mg	5	0	0
	24mg	1	0	0
	総投与量別	6mg	1	0
	9mg	17	5	29.4
	12mg	27	1	3.7
	15mg	3	0	0
	18mg	121	3	2.5
	21mg	1	0	0
	24mg	92	8	8.7
	27mg	1	0	0
	30mg	28	0	0
	36mg	10	1	10.0
	48mg	3	1	33.3
	72mg	1	0	0

患者背景因子		症例数	副作用 発現例数	副作用 発現率 (%)
全体		309	19	6.2
	84mg	1	0	0
	99mg	1	0	0
	144mg	1	0	0
	702mg	1	0	0
投与回数別	1回	26	5	19.2
	2回	269	12	4.5
	3回	3	1	33.3
	4回	6	1	16.7
	6回	1	0	0
	8回	1	0	0
	11回	1	0	0
	16回	1	0	0
	78回	1	0	0
前治療薬剤有無別	なし	263	15	5.7
	あり	10	1	10.0
	不明・未記載	36	3	8.3
併用薬剤有無別	なし	60	4	6.7
	あり	249	15	6.0
併用療法有無別	なし	271	14	5.2
	あり	37	5	13.5
	不明・未記載	1	0	0
合併症有無別（全体）	なし	43	2	4.7
	あり	265	17	6.4
	不明・未記載	1	0	0
肝機能障害有無別	なし	276	16	5.8
	あり	32	3	9.4
	不明・未記載	1	0	0
腎機能障害有無別	なし	265	17	6.4
	あり	43	2	4.7
	不明・未記載	1	0	0
成人 T 細胞白血病 有無別	なし	291	17	5.8
	あり	17	2	11.8
	不明・未記載	1	0	0

a) 播種性糞線虫症等

総投与量別での副作用発現率に異なる傾向が認められたことについて、副作用発現症例の投与状況を確認したところ、連日投与されている症例もあり個別の投与状況が影響した可能性も考えられたが明確な要因は不明であった。なお、総投与量の増加に伴い副作用発現率や重篤性が増す傾向ではなかったことから特段の問題はないと考えた。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、申請者の説明を了承し、本調査の結果に基づき、本剤の安全性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 309 例から計 108 例（糞便検査が本剤投

与前のみの症例 80 例、投与後糞便検査未実施の症例 25 例、適応外²使用 2 例及び予防投与 1 例)を除いた 201 例が有効性解析対象とされた。糞便検査³結果の「陰転」、「陰転化せず」、「不明」の中から「陰転」の判定の場合、有効とされ、「陰転化せず」の判定の場合、無効とされた。有効率(有効性解析対象症例に対する有効症例の割合)は、100.0%(201/201 例)であった。

機構は、本調査の結果に基づき、本剤の有効性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者<高齢者(65歳以上)、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者及び成人 T 細胞白血病を有する患者⁴>については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性、有効性について検討された。なお、小児、妊産婦に該当する症例は収集されなかった。有効性解析対象の全ての患者において有効であった。

高齢者(65歳以上)：安全性解析対象症例として 259 例収集された。副作用発現は 14 例 22 件に認められ、副作用発現率は 5.4%(14/259 例)であった。非高齢者の副作用発現率は 10.0%(5/50 例)であった。高齢者の副作用の内訳はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 3 件、好酸球数増加、血中尿素増加、発疹が各 2 件等であり、すべて非重篤であった。高齢者に特徴的と考えられる副作用発現は認められなかったことから特段の問題はないと考えると申請者は説明している。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 32 例収集された。副作用発現は 3 例 5 件に認められ、副作用発現率は 9.4%(3/32 例)であり、肝機能障害を有さない患者の副作用発現率 5.8%(16/276 例)に比べて高い傾向が認められた。申請者は、肝機能障害を有する患者に発現した副作用は低カリウム血症、好酸球数増多、血中クレアチニン増加、血中尿素増加及び血小板数減少が各 1 件であったがいずれも非重篤であり、肝機能障害を有する患者に特徴的と考えられる副作用発現は認められなかったことから特段の問題はないと考えると申請者は説明している。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 43 例収集された。副作用発現は 2 例 4 件に認められ、副作用発現率は 4.7%(2/43 例)であった。腎機能障害を有さない患者の副作用発現率は 6.4%(17/265 例)であった。腎機能障害を有する患者に発現した副作用は好酸球数減少、血中クレアチニン増加、血中尿素増加及び血小板数減少各 1 件であったがいずれも非重篤であった。腎機能障害を有する患者に特徴的と考えられる副作用発現は認められなかったことから特段の問題はないと考えると申請者は説明している。

成人 T 細胞白血病を有する患者：安全性解析対象症例として 17 例収集された。副作用発現は 2 例 2 件に認められ、副作用発現率は 11.8%(2/17 例)であり、成人

² 腹水、播種性糞線虫症各 1 例

³ 検査方法は各施設の検査方法(普通寒天平板培養法、糞便直接塗抹法など)に従った。駆虫効果の判定は原則として本剤投与後の糞便検査による糞線虫の有無により行われた。

⁴ 糞線虫保有者の多くにヒト T 細胞白血病ウイルス(HTLV-1)の重複感染がみられ、HTLV-1 感染が腸管糞線虫症の病態に種々の影響を及ぼしているとの報告もあり、HTLV-1 感染の有無により本剤投与後の副作用発現状況に違いがないかが懸念されたが、調査開始時点(平成 14 年)で HTLV-1 キャリアの検査を日常診療下では実施していない施設が含まれる可能性を考慮し代わりに患者背景、合併症の項に成人 T 細胞白血病の有無の選択項目を設定して情報収集していた。

T細胞白血病を合併しない患者の副作用発現率 5.8% (17/291 例) に比べて高い傾向が認められた。申請者は、成人 T細胞白血病を有する患者に発現した副作用は血中尿素増加及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1 件であったが非重篤であり、成人 T細胞白血病を有する患者に特徴的と考えられる副作用発現は認められなかったことから特段の問題はないと考えると申請者は説明している。

機構は、申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者において、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は 85 例 147 件であり (使用成績調査⁵から 1 例 1 件、自発報告から 84 例 146 件) であった。感染症報告はなかった。使用上の注意から予測できない (以下、「未知」) 重篤副作用は 101 件であった。内訳は、意識レベルの低下、多臓器不全及び播種性血管内凝固各 5 件、心不全及び発熱各 4 件、高カルシウム血症、意識変容状態、心肺停止、多形紅斑、中毒性皮膚壊死融解症及び剥脱性皮膚炎各 3 件等であった。死亡に至った副作用は 26 例 43 件であり、内訳は、多臓器不全 5 件、心肺停止、心不全及び中毒性皮膚壊死融解症各 3 件、肺炎、播種性血管内凝固、心停止、死亡及び血小板数減少各 2 件、その他の事象は各 1 件であった。なお、2 件以上の死亡例報告のあった中毒性皮膚壊死融解症、血小板数減少は既に使用上の注意にて注意喚起されているが、致死的回帰が予測できない未知のものとして報告されている。

再審査期間終了以降 (平成 24 年 10 月 8 日～平成 26 年 5 月 1 日) に機構に報告された重篤な副作用は 12 例 28 件であり、このうち未知重篤副作用は 24 件であった。感染症報告はなかった。2 件以上報告された未知重篤副作用は、多臓器不全、血小板数減少であった。死亡に至った副作用は 5 例 16 件であり、いずれも未知重篤副作用からの報告であった。

申請者は、上記副作用の状況について以下のように説明している。死亡症例については、ほとんどが高齢者であり、重症免疫不全状態や慢性腎不全により透析治療中、多発性脳梗塞のため経管栄養状態、四肢麻痺で人工呼吸器管理下など状態の悪い患者が大半であり、原疾患・合併症等の悪化の影響も否定できず、本剤との関連が明確な症例は認められなかったと考える。また死亡症例以外のいずれの症例も原疾患や合併症の悪化、併用薬剤の影響や情報不足等の理由から本剤と副作用との関連が明確な症例は認められておらず、今後も引き続きモニタリングは継続するが現時点での対応の必要はないと考える。

機構は申請者の説明を了承し、本剤の安全性について、現時点で対応を必要とする問題は認められていないと判断した。

4. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了以降 (平成 24 年 10 月 8 日～平成 26 年 5 月 1 日) に相互作用についての報告はなかった。

⁵ 疥癬患者対象の使用成績調査。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 26 年 5 月時点において、フランス及び米国を始め世界 8 ヶ国で承認・販売されている。

再審査期間中に、国内において、緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置の報告はなく、海外における措置報告として、米国の添付文書改訂の報告 1 件が機構へ報告された。内容は副作用集積により「結膜出血」、「肝炎」が追記されたものであったが、「結膜出血」については既に使用上の注意に記載済みであり、「肝炎」については平成 21 年 9 月に「重大な副作用」に「肝機能障害、黄疸」が追記されている。

再審査期間終了以降（平成 24 年 10 月 8 日～平成 26 年 5 月 1 日）に機構へ報告された措置報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

6. 研究報告

再審査期間中に安全性に関する研究報告が 1 件機構へ報告された。内容はカナダの長期療養施設において認知症を有する高齢者の疥癬患者への本剤投与による死亡例が増加したとの報告であったが、対象群の患者因子のマッチングの問題や認知症の重症度等にも差がみられた等により本報告結果をそのまま受け入れることは困難であり今後も関連情報の収集、評価、対応に努める旨、申請者は説明している。

再審査期間終了以降（平成 24 年 10 月 8 日～平成 26 年 5 月 1 日）に機構へ報告された研究報告はなかった。

機構は、申請者の説明を了承するものの、今後も類似の報告については情報収集し適切に評価、対応することが必要と判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上