

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

駆虫剤
イベルメクチン錠

ストロメクトール[®]錠 3mg
STROMEKTOL[®] Tablets 3mg

剤形	裸錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中 イベルメクチン 3 mg
一般名	和名：イベルメクチン（JAN） 洋名：Ivermectin（JAN、r-INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2002年10月8日 薬価基準収載年月日：2002年12月6日 販売開始年月日：2002年12月6日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD株式会社 販 売：マルホ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	マルホ株式会社 製品情報センター TEL：0120-12-2834 受付時間：9時30分～17時30分 （土、日、休日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.maruho.co.jp/medical/index.html

本IFは2023年7月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ[®]」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987213104110

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	22
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移	22
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	23
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析	23
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 吸収	23
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 分布	24
6. RMP の概要	2	6. 代謝	26
II. 名称に関する項目	3	7. 排泄	27
1. 販売名	3	8. トランスポーターに関する情報	27
2. 一般名	3	9. 透析等による除去率	27
3. 構造式又は示性式	3	10. 特定の背景を有する患者	27
4. 分子式及び分子量	3	11. その他	27
5. 化学名（命名法）又は本質	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1. 警告内容とその理由	28
III. 有効成分に関する項目	5	2. 禁忌内容とその理由	28
1. 物理化学的性質	5	3. 効能又は効果に関連する注意と その理由	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	4. 用法及び用量に関連する注意と その理由	28
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	5. 重要な基本的注意とその理由	28
IV. 製剤に関する項目	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	29
1. 剤形	6	7. 相互作用	30
2. 製剤の組成	6	8. 副作用	30
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
4. 力価	7	10. 過量投与	33
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	11. 適用上の注意	33
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	12. その他の注意	33
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	IX. 非臨床試験に関する項目	34
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	1. 薬理試験	34
9. 溶出性	7	2. 毒性試験	36
10. 容器・包装	7	X. 管理的事項に関する項目	42
11. 別途提供される資材類	8	1. 規制区分	42
12. その他	8	2. 有効期間	42
V. 治療に関する項目	9	3. 包装状態での貯法	42
1. 効能又は効果	9	4. 取扱い上の注意	42
2. 効能又は効果に関連する注意	9	5. 患者向け資材	42
3. 用法及び用量	9	6. 同一成分・同効薬	42
4. 用法及び用量に関連する注意	10	7. 国際誕生年月日	42
5. 臨床成績	11	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	42
VI. 薬効薬理に関する項目	19	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	42
1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	19	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	42
2. 薬理作用	19		

11.再審査期間	42
12.投薬期間制限に関する情報	43
13.各種コード	43
14.保険給付上の注意	43
XI. 文献	44
1. 引用文献	44
2. その他の参考文献	44
XII. 参考資料	45
1. 主な外国での発売状況	45
2. 海外における臨床支援情報	45
XIII. 備考	47
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	47
2. その他の関連資料	47

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

熱帯や亜熱帯地方に広く分布する寄生虫疾患の一つとして、糞線虫症〔*Strongyloides stercoralis* (*S. stercoralis*) による感染症〕がある。国内では、沖縄県や鹿児島県に多くみられ、従来より、治療薬としてチアベンダゾールが用いられてきた。この薬剤は糞線虫症患者に対して高い駆虫率を示すものの、嘔気、倦怠感等の副作用発現率が高く、重篤な肝障害を起こすことが知られている。このため、国内においても糞線虫症に対してより安全で高い駆虫効果を示す薬剤が求められていた。このような背景の下、本症に対して高い有効性と安全性を示す薬剤としてイベルメクチンが開発された。

イベルメクチンは、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。まず外国で Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc. (MSD) により糞線虫症に対する開発が開始された。臨床での比較試験などの結果、本症に対する治療薬としての高い有効性と安全性が確認され、1993年にフランスで糞線虫症治療薬として初めて承認された。

国内では1990年6月から1993年2月にかけて、厚生省（現厚生労働省）新薬開発研究事業・熱帯病治療薬の開発研究班による糞線虫症の治療研究の一つとして本剤の治療研究が実施された。また、関連学会（日本感染症学会、日本寄生虫学会、日本熱帯医学会）からも本剤の糞線虫症治療薬としての開発の要望があったため、1998年から第Ⅲ相臨床試験（オープン試験）を実施した。

その結果、本剤の有効性と安全性が認められ、2002年10月に輸入承認を取得し、2002年12月より、萬有製薬株式会社（現MSD株式会社）から販売が開始されたが、2006年4月よりマルホ株式会社に販売が移管された。なお、本剤は1998年11月に希少疾病用医薬品としての指定を受けている。

一方、線虫に対するイベルメクチンの駆虫作用に加え、本剤がウシの *Sarcoptes scabiei* (疥癬虫) に対して有効であることが見出された。疥癬は、ダニの一種であるヒゼンダニ (疥癬虫) が皮膚の角質内に寄生して突発的に起こる皮膚感染症である。イベルメクチンのヒトの疥癬に対する有効性が1993年に初めて示されてから、外国において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た。このような報告を基に、2001年9月、フランスで疥癬の治療薬として初めて承認された。

国内での疥癬の適応追加に際して、2004年10月、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（1999年2月1日、研第4号、医薬審第104号）による効能又は効果等の承認事項一部変更承認申請の本剤の可能性について、厚生労働省医薬安全食品局審査管理課と相談した。その結果、外国においても本剤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、高齢者介護施設等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等の理由から、新たに臨床試験を実施することなく本剤の疥癬への適応追加申請を行い、2006年8月に適応追加が承認された。

腸管糞線虫症に対する使用成績調査を実施した結果、2014年9月26日薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

- (1)線虫の神経・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選択的かつ高い親和性を持って結合することが示唆されている。（「VI.2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (2)線虫の神経又は筋の細胞膜のクロライドに対する透過性を上昇させ、細胞の過分極を引き起こすことが示唆されている。その結果、寄生虫が麻痺を起こし、死に至る。（「VI.2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (3)経口投与した時の脳内/血中濃度比は低く、血液脳関門の通過性は低い。（ラット、マウス）（「VII.5. (1) 血液－脳関門通過性」の項参照）
- (4)腸管糞線虫症を対象とした国内臨床試験において、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例/50例)であった。また、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上昇、ALT上昇、総ビリルビン値上昇、白血球数減少、リンパ球数増加、単球数減少及び血尿が各1件、計7件認められた。（「V.5. (7) その他」の項参照）
腸管糞線虫症を対象とした使用成績調査において、安全性評価対象309例中、副作用は19例 (6.1%) に認められ、主なものは、AST上昇、及び好酸球数増加の各4件、ALT上昇の3件であった。〔再審査終了時〕（「VIII.8.副作用」の項参照）
- (5)外国で実施されたアルベンダゾール、チアベンダゾールとの比較臨床試験において、イベルメクチンの有効性（駆虫率）はアルベンダゾールより有意に高く、チアベンダゾールと同程度であった。（「V.5.

- (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- (6)国内において、イベルメクチンの疥癬に対する有効性を支持する報告が多数あり、多くの例では、既承認の腸管糞線虫症と同様にイベルメクチン 200 µg/kg の経口投与が行われている。「V.5. (7) その他」の項参照)
- 疥癬を対象とした使用成績調査において、安全性評価対象 750 例中、副作用は 12 例 (1.6%) に認められ、主なものは肝機能異常 3 件であった。〔調査終了時〕(「VIII.8.副作用」の項の項参照)
- (7)重大な副作用として、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、肝機能障害、黄疸、血小板減少、意識障害が報告されている。「VIII.8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

本剤は「糞線虫症」を予定効能・効果として 1998 年 11 月に希少疾病医薬品の指定 (指定番号 : (10 薬 A) 第 115 号) を受けている。

疥癬の適応拡大について、2004 年 10 月、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(1999 年 2 月 1 日、研第 4 号、医薬審第 104 号) による適応追加申請を行い (公知申請)、2006 年 8 月に疥癬に対する適応が承認された。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ストロメクトール®錠 3 mg

(2) 洋名

STROMEKTOL® Tablets

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

イベルメクチン (JAN)

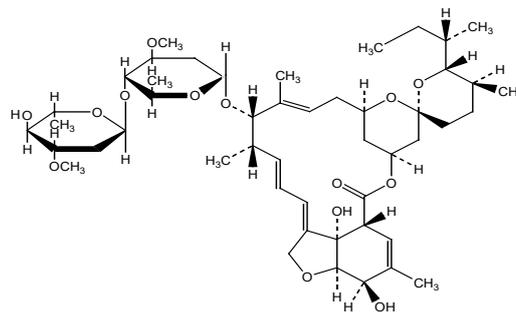
(2) 洋名 (命名法)

Ivermectin (JAN,r-INN)

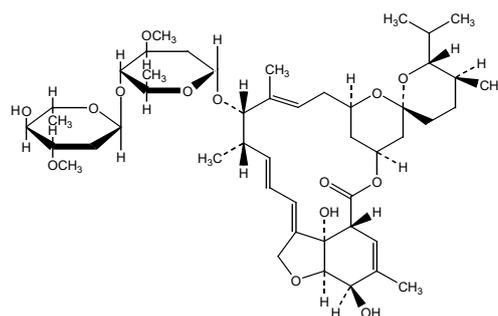
(3) ステム(stem)

抗寄生虫薬、イベルメクチン誘導体：-ectine

3. 構造式又は示性式



イベルメクチン B_{1a}



イベルメクチン B_{1b}

イベルメクチン B_{1a} ; 90%以上含有成分

イベルメクチン B_{1b} ; 10%未満含有成分

4. 分子式及び分子量

分子式：(1)イベルメクチン B_{1a} : C₄₈H₇₄O₁₄

(2)イベルメクチン B_{1b} : C₄₇H₇₂O₁₄

分子量：(1)イベルメクチン B_{1a} : 875.10

(2)イベルメクチン B_{1b} : 861.07

5. 化学名（命名法）又は本質

(1)イベルメクチン B_{1a} : 5-*O*-Demethyl-22,23-dihydroavermectin A_{1a}

(2)イベルメクチン B_{1b} : 5-*O*-Demethyl-25-de(1-methylpropyl)- 22,23-dihydro-25-(1-methylethyl) avermectin A_{1a}

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：特になし

略語：H₂B_{1a}（イベルメクチン B_{1a}；90%以上含有成分）

H₂B_{1b}（イベルメクチン B_{1b}；10%未満含有成分）

治験番号：MK-933

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

メタノール、エタノール (95) 又はジエチルエーテルに溶けやすく、アセトニトリル又は *m*-キシレンにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：155℃付近

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

1-オクタノール／水系での分配係数 K_D は 1651 で、有機層により多く分配した。

(7) その他の主な示性値

旋光性：イベルメクチン B_{1a} 及び B_{1b} は不斉中心をそれぞれ 20 及び 19 持つ光学活性体である。

その比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ は $-17^\circ \sim -20^\circ$ ($c=2.5$ 、メタノール) である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃ 60%RH	二重ポリエチレン袋/ 高密度ポリエチレン容 器/ポリエチレン袋/ 金属製容器	18 ヶ月	規格内
苛酷 試験	加温 条件 下	40℃	プラスチック製内蓋付 ガラス瓶/ファイバー ドラム	8 ヶ月	規格内
	加温 条件 下	50℃	プラスチック製内蓋付 ガラス瓶/ファイバー ドラム	4 ヶ月	規格内

試験項目

長期保存試験：性状、水分、エタノール、定量、 H_2B_{1a} 相対含量、類縁物質、分解物

苛酷試験：性状、水分、エタノール、定量、類縁物質、分解物

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) 紫外吸収スペクトル

(2) 赤外吸収スペクトル

定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

裸錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ストロメクトール錠 3 mg	
剤形	円形・裸錠	
色調	白色	
外形	表面	 直径：5.6 mm
	裏面	
	側面	 厚さ：2.0 mm
質量	約 0.06 g	

(3) 識別コード

MSD32

(4) 製剤の物性

硬度：20～65 N

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ストロメクトール錠 3 mg
有効成分	イベルメクチン
分量：イベルメクチンとして	3 mg
添加剤	結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ブチルヒドロキシアニソール、無水クエン酸

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

アベルメクチン類

6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤を下記の条件下で保存した結果、規格を逸脱するような結果は認められず、室温で3年間安定であると推定された。

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	[両面アルミ SP包装]	161週	規格内	
	30℃	60%RH	暗所	[両面アルミ SP包装]	157週	規格内	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	[両面アルミ SP包装]	24-33週	規格内	
苛酷 試験	温度	60℃	制御せず	暗所	[無包装]	3ヵ月	規格内
	湿度	25℃	85%RH	暗所	[無包装]	4週	規格内
					[両面アルミ SP包装]	4週	規格内
	光	室温	制御せず	D65 蛍光 ランプ	[無包装]	120万 lux・hr (200 w・hr/m ² 以上)	規格内
					[両面アルミ SP包装]	120万 lux・hr (200 w・hr/m ² 以上)	規格内

試験項目

苛酷試験：性状、確認試験、溶出試験、類縁物質、定量、その他の類縁物質、水分、硬度

長期保存試験：性状、溶出試験、類縁物質、定量、その他の類縁物質

加速試験：性状、溶出試験、類縁物質、定量、その他の類縁物質

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

10錠（PTP）

(3) 予備容量
該当しない

(4) 容器の材質
両面アルミ PTP 包装

11. 別途提供される資材類
該当しない

12. その他
該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 腸管糞線虫症
- 疥癬

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈疥癬〉

- 5.1 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。
- 5.2 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。

(解説)

- 5.1 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。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考えられる。したがって、効能又は効果に関連する注意として「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、注意喚起する。
- 5.2 爪にまで本剤が移行するというデータはなく、適応外と考えられるため設定した。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

〈腸管糞線虫症〉

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。

〈疥癬〉

通常、イベルメクチンとして体重 1 kg 当たり約 200 µg 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 µg/kg

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

外国における用量検討試験では、イベルメクチンを 50～200 µg/kg 単回投与、100 又は 200 µg/kg 2 日間連続投与した結果、150 µg/kg 以上の投与量で駆虫率が高いことが報告されたが、150 µg/kg 以上の用量間で有意な変動は認められなかった（「V.5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）。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 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、その後の比較試験でイベルメクチンの 200 µg/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（「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）。

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。これらより、安全性及び有効性を加味した外国で設定されている体重当たりの投与量（200 µg/kg）を日本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、糞線虫は感染後およそ 2 週間で消化管に至り、3～4 週間でひとつのサイクルを完了するものと考えられるため、2 週間間隔で 2 回投与をすることとした。

注）本剤の承認用法・用量と異なる（「V.3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。[16.2 参照]

（解説）

飲食物の摂取による本剤の有効性への影響については十分確認されていないことから、国内において実施された臨床試験等において有効性・安全性が確認されている用法での投与が望ましいと考え上記の通り設定した。

また、外国での健康成人における薬物動態等の試験においては、高脂肪食（脂肪 48.6 g、784 kcal）を本剤 30 mg 投与の 20 分前から投与前 5 分以内に摂取した時の投与後の未変化体 $AUC_{0-\infty}$ は、空腹時*投与の 2.57 倍に上昇したことが観察されている²⁾。（「VII.1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

一方、厚生省研究班による糞線虫症患者 125 例では朝食 1 時間前に本剤の投与が行われたことが報告¹⁾され、また、国内での第Ⅲ相臨床試験では外来受診時の服薬を規定していたが、朝食摂取前に外来での投与が実施されていた³⁾。そしていずれの糞線虫感染患者においても、本剤の糞線虫に対する高い駆虫効果が確認され、副作用及び臨床検査値異常変動に重大な問題は認められなかった。

*：本剤投与の前日深夜から投与開始までは、水以外の飲食物を摂取していない状態。

〈腸管糞線虫症〉

7.2 糞便内幼虫が陰転しない場合は再投与を考慮すること。

（解説）

糞線虫は、完全駆除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。

〈疥癬〉

7.3 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。

（解説）

角化型疥癬は、疥癬の重症型で、寄生するヒゼンダニの個体数が極めて多く、また肥厚角化した皮膚から多量の落屑が生じるため、その感染力が非常に高い。イベルメクチンの複数回の投与と外用剤の塗布を併用することが望ましいと考えられる。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床試験一覧（国内：評価資料）

試験区分	試験の種類	対象	総症例数	用法及び用量
第Ⅲ相	オープン	糞便検査で糞線虫 (<i>S.stercoralis</i>) が陽性の患者	50 例	約 200 µg/kg を 2 週間間隔 2 回経口投与

臨床試験一覧（外国：参考資料）

試験区分	試験の種類	対象	総症例数	用法及び用量
—	無作為化、二重盲検用量検討試験	糞便検査で <i>S.stercoralis</i> 陽性の患者	110 例	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
—	無作為化、オープン試験	腸管糞線虫症の外来患者	49 例	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
—	無作為化、オープン試験	腸管糞線虫症の外来患者	68 例	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
—	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 例	170 µg/kg 単回投与 vs ABZ 200 mg、1 日 2 回 3 日間投与
—	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 例	200 µg/kg 単回投与 vs ABZ 200 mg、1 日 2 回 3 日間投与

ABZ：アルベンダゾール（腸管糞線虫症は承認外） TBZ：チアベンダゾール（未承認薬）

注）本剤の承認された用法及び用量と異なる（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

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：参考資料）

試験区分	試験の種類	対象	総症例数	用法及び用量
—	オープン	糞便検査で糞線虫 (<i>S.stercoralis</i>) が陽性の患者	125 例	6 mg 錠、2 週間間隔 2 回投与

注）本剤の承認された規格とは異なる（「IV.2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照）。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

<外国人データ>

腸管糞線虫症患者対象の二重盲検用量検討試験⁴⁾

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を含む)。
試験デザイン	二重盲検用量検討試験
対象	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 (11~74 歳の男女) (110 例)
試験方法	<用法及び用量> イベルメクチン①50、②100、③150 又は④200 µg/kg のいずれかを単回経口投与、あるいは⑤100 µg/kg/日又は⑥200 µg/kg/日を 2 日間投与 <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
評価項目	駆虫率 (投与終了 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て判定した)
結果	<有効性> 各用量別の駆虫率はそれぞれ①67% (10/15 例)、②73% (11/15 例)、③94% (16/17 例)、④94% (16/17 例)、⑤88% (15/17 例)、⑥100% (20/20 例) であり、150 µg/kg 以上の投与患者で高かった。

注) 本剤の承認された用法及び用量と異なる (「V.3.用法及び用量」の項参照)。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

a) 国内

該当資料なし

b) 外国

イ) チアベンダゾールとの比較試験

ブラジルでの試験

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。
試験デザイン	オープン無作為化試験
対象	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) (49 例)
試験方法	<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 <用法及び用量> ①イベルメクチン 200 µg/kg を単回投与、②イベルメクチン 200 µg/kg を 2 回 (2 日間) 投与、③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
評価項目	<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して判定した) <安全性> 有害事象 (臨床症状、身体検査及び追跡臨床検査)
結果	<有効性> 有効性評価対象症例は 49 例中 47 例であった。 各投与群の駆虫率はそれぞれ本剤単回投与群で 67% (10/15 例)、2 回投与群で 82% (14/17 例)、チアベンダゾール投与群で 87% (13/15 例) であった。 <安全性> 副作用の発現率は、本剤単回投与群では 0% (0/17 例)、2 回投与群で 0% (0/17 例)、チアベンダゾール投与群では 60% (9/15 例) であり、本剤単回投与群及び 2 回投与群はチアベンダゾール投与群と比べ有意に副作用発現率が低かった (各々 $P < 0.001$ 、Fisher 直接確率法)。

注) 本剤の承認された用法及び用量と異なる (「V.3.用法及び用量」の項参照)。本剤の承認された規格とは異なる (「IV.2. (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤」の項参照)。

米国での試験

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。
試験デザイン	オープン無作為化試験
対象	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) (68例)
試験方法	<p><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</p> <p><用法及び用量> ①イベルメクチン 200 µg/kg 単回投与、②イベルメクチン 200 µg/kg を 2 回 (2 日間) 投与、③チアベンダゾール 25 mg/kg 1 日 2 回 3 日間投与</p> <p><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</p>
評価項目	<p><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して判定した)</p> <p><安全性> 有害事象 (臨床症状、身体検査及び追跡臨床検査)</p>
結果	<p><有効性> 有効性評価対象症例は 68 例中 50 例であった。各投与群の駆虫率はそれぞれ本剤単回投与群で 100% (14/14 例)、2 回投与群で 95% (18/19 例)、チアベンダゾール投与群で 94% (16/17 例) であり、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)。</p> <p><安全性> 副作用発現率は、本剤単回投与群で 14% (3/22 例)、2 回投与群では 21% (5/24 例)、チアベンダゾール投与群では 82% (18/22 例) であり、本剤単回投与群及び 2 回投与群はチアベンダゾール投与群と比べ有意に副作用発現率が低かった (各々 $P < 0.001$、Fisher 直接確率法)。</p>

注) 本剤の承認された用法及び用量と異なる (「V.3.用法及び用量」の項参照)。本剤の承認された規格とは異なる (「IV.2. (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤」の項参照)。

ロ) アルベンダゾールとの比較試験

試験 1

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。
試験デザイン	オープン無作為化試験
対象	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) (56例)
試験方法	<p><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</p> <p><用法及び用量> 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</p> <p><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 ヶ月間の追跡調査</p>
評価項目	<p><有効性> 駆虫率 (投与終了後 3 ヶ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て判定した)</p> <p><安全性> 有害事象 (臨床症状、身体検査及び追跡臨床検査)</p>
結果	<p><有効性> 有効性評価対象症例は 56 例中 51 例であった。本剤投与群の駆虫率は 79% (22/28 例)、アルベンダゾール投与群の駆虫率は 43% (10/23 例) であり、両群間の駆虫率に有意差 ($P=0.02$、Fisher 直接確率法) が認められた。</p>

	<p><安全性> 副作用発現率は、本剤投与群では 3.4% (1/29 例)、アルベンダゾール投与群では 7.4% (2/27 例) であり、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)。</p>
--	---

注) 本剤の承認された用法及び用量と異なる (「V.3.用法及び用量」の項参照)。本剤の承認された規格とは異なる (「IV.2. (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤」の項参照)。

試験 2 (WHO スポンサー試験) ⁵⁾

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 (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)。
試験デザイン	オープン無作為化比較対照試験
対象	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 (9~22 歳の若年者) (417 例)
試験方法	<p><用法及び用量> 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</p> <p><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</p>
評価項目	<p><有効性> 駆虫率 (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して判定した)</p>
結果	<p><有効性> 有効性評価対象症例は 301 例であった (本剤投与群 152 例、アルベンダゾール投与群 149 例)。本剤投与群の駆虫率は 82.9% (126/152 例)、アルベンダゾール投与群の駆虫率は 45.0% (67/149 例) であり、両群間の駆虫率に有意差 ($P < 0.0001$、χ^2 検定) が認められた。</p> <p><安全性> 安全性評価対象症例は 333 例 (本剤投与群 163 例、アルベンダゾール投与群 170 例) であった。有害事象発現率は、本剤投与群では 29.4%、アルベンダゾール投与群では 35.9% であり、有害事象発現率に関して両群間に有意差は認められなかった。有害事象のうち、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、アルベンダゾール群 1/170、胸部絞扼感または胸痛: 本薬群 7/163、アルベンダゾール群 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</p>

注) 本剤の承認された用法及び用量と異なる (「V.3.用法及び用量」の項参照)。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(参考)

易感染性患者における本剤の駆虫効果について以下の報告がある。

HTLV-1 感染症

a. 糞線虫症患者 70 例に本剤 6 mg を 2 週間間隔で 2 回経口投与した試験において、本剤による治療に対する抵抗群*¹⁾と駆虫群*²⁾の HTLV-1 抗体陽性率はそれぞれ 66.7% (8/12 例)、20.7% (12/58 例) で、有意差が認められた ($p < 0.01$ 、 χ^2 検定)⁶⁾。

*1)：治療中あるいは治療後の糞便検査で 1 回でも糞線虫が陽性であった患者

*2)：治療中あるいは治療後の糞便検査で 1 回も糞線虫が陽性でなかった患者

b. 糞線虫症患者 125 例に本剤 6 mg を 2 週間間隔で 2 回経口投与した試験において、本剤による治療に対する抵抗群*¹⁾と駆虫群*²⁾の HTLV-1 抗体陽性率はそれぞれ 80.0% (12/15 例)、29.2% (31/106 例) で、有意差が認められた ($p < 0.05$ 、 χ^2 検定)¹⁾。

*1)：初回投与 13 日後の糞便検査で糞線虫陽性となった患者群

*2)：初回投与 13 日後の糞便検査で糞線虫陰性となった患者群

HIV 感染症

a. 過剰感染糞線虫症に罹患した 9 例の男性ホモセクシュアル AIDS 患者に、本剤 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を第 1 日、2 日、15 日及び 16 日目に経口投与したところ、臨床的及び寄生虫学的治癒が認められた⁷⁾。

b. 過剰感染糞線虫症に罹患した男性ホモセクシュアル AIDS 患者 1 例に本剤 16 mg (~200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を第 1 日、2 日、15 日及び 16 日目に経口投与したところ、臨床的及び寄生虫学的治癒が認められた⁸⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量と異なる (「V.3.用法及び用量」の項参照)。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査 (腸管糞線虫症)

使用成績調査の評価対象症例 309 例における副作用発現症例率 (臨床検査値異常を除く) は 6.15% (19/309 例) であり、承認時までの副作用発現症例率 10.00% (5/50 例) より低かった。副作用発現に影響を及ぼす要因の検討を行った結果、発現した副作用の傾向及び内容等に特段の問題点は認められなかった。有効性については、糞便検査が実施された有効性対象症例 201 例についての有効率は 100% であり、本剤の承認された適応症である「腸管糞線虫症」に対して特段の問題点は認められなかった。

使用成績調査 (疥癬)

(疥癬の適応追加に際して再審査期間は付与されなかったため、本剤の再審査対象ではない) 本調査における症例の集計では、安全性対象症例 750 例における副作用発現症例率は 1.60% (12/750 例) であった。副作用発現症例率、発現した副作用の傾向及び内容等に特段の問題点は認められなかった。有効性対象症例 562 例中、有効率は 99.47% (559/562 例) であった。確定診断症例中の有効症例率は 99.67% (319/320 例)、非確定診断症例中の有効症例率は 99.17% (240/242 例) であった。使用成績調査の結果、安全性及び有効性ともに特段の問題は見出されなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

＜国内第Ⅲ相試験＞³⁾

目的	糞線虫 (<i>S.stercoralis</i>) 感染患者を対象に、イベルメクチン 2 週間間隔 2 回投与時の糞線虫の駆虫を指標とした有効性及び安全性について検討する。
試験デザイン	オープン試験
対象	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 (35～77 歳) (50 例)
試験方法	<p>＜使用薬剤＞ イベルメクチン 3 mg 錠</p> <p>＜用法及び用量＞ イベルメクチン 3 mg 錠を用い、約 200 µg/kg を 2 週間間隔で 2 回経口投与する。なお、服薬は外来受診時とする。</p> <p>＜投与期間＞ 2 週間隔で計 2 回</p>
評価項目	<p>＜有効性＞</p> <p>(1)主要評価項目：駆虫率 イベルメクチン投与 4 週後 (2 回目投与 2 週後) の普通寒天平板培地法による糞便検査において糞線虫 (<i>S.stercoralis</i>) の有無を確認して判定</p> <p>(2)副次評価項目：臨床症状の改善、追跡調査 ・イベルメクチンの各投与 2 週後の糞線虫症における臨床症状 (自覚症状及び他覚所見) の程度を投与前と比較し、総合的に判定 ・イベルメクチン投与 4 ヶ月後に糞便検査を実施し糞線虫の有無を確認</p> <p>＜安全性＞</p> <p>(1)主要評価項目：概括安全度 イベルメクチン投与開始から 4 週間に新たに発現したか又は悪化したイベルメクチンとの因果関係が否定できない自覚症状、他覚所見及び臨床検査値異常変動等をもとに判定</p> <p>(2)副次評価項目：有害事象 イベルメクチン投与開始から 4 週間に新たに発現したか又は悪化した自覚症状、他覚所見及び臨床検査値異常変動等を集計</p>
結果	<p>＜有効性＞</p> <p>(1)主要評価項目：駆虫率 投与 4 週後の駆虫率は 98.0% [95%信頼区間 (89.4%～99.9%)] (49/50 例) であった。</p> <p>(2)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 イベルメクチン投与 2 週間後の糞線虫の陽性率は 4.0% (2/50 例) 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% (1/50 例) 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。</p> <p>・イベルメクチン投与 4 週間後の臨床症状の改善・追跡調査 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)。</p> <p>・臨床症状の投与前値と各観察時点との比較 イベルメクチン投与前に発現していた臨床症状のうち、腹鳴 13 例について、投与 2 週間後、投与 4 週間後及び投与 4 ヶ月後の観察時期で投与前に比ベスコア (臨床症状の程度) が改善した患者はそれぞれ 6 例、11 例及び 11 例であった。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。</p>

	<p><安全性> 死亡例を含む重篤な有害事象や投与中止例はなかった。副作用は 50 例中 1 例 (2.0%) に、悪心、嘔吐が各 1 件、計 2 件が認められた。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 50 例中 4 例 (8.0%) に、AST 上昇、ALT 上昇、総ビリルビン値上昇、白血球数減少、リンパ球数増加、単球数減少及び尿中血陽性が各 1 件、計 7 件認められた。</p>
--	---

(参考)

国内において、疥癬患者を対象とした臨床開発試験は実施されていないことから、学術論文等に記載された症例報告を以下にまとめた。

症例報告 1

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」によりイベルメクチンの疥癬に対する有効性と安全性が日本人疥癬患者において確認された。試験は、国内 35 施設の 209 例の疥癬患者に対して、6 mg あるいは 12 mg 錠のイベルメクチンが単回 (146 例) あるいは複数回 (63 例) 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。複数の薬剤を併用している症例が多数含まれているにもかかわらず、副作用の発生頻度は、6.7% (14/209 例) であり、症状も重篤なものはなく、そのうち臨床検査値異常の発生頻度は 3.7% (5/135 例) であった。その内訳は眠気 4 例、発疹後色素沈着 2 例、下痢 1 例、体熱感 1 例、咳 1 例であった。臨床検査値異常は一過性肝障害 3 例、高カリウム血症 1 例、白血球減少症と血小板減少症 1 例であった⁹⁾。

症例報告 2

25 例の疥癬患者に対するイベルメクチンの使用経験の報告において、イベルメクチン 200 μ g/kg 投与 (1~2 回) が、経過を追えなかった 1 例を除き、全例で有効であった。副作用に関しては、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が、いずれも経過観察で軽快した¹⁰⁾。

症例報告 3

2 つの介護施設の 22 例の疥癬患者 (うち 1 名はノルウェー疥癬) に対するイベルメクチンの使用経験が報告されている。イベルメクチン (100~200 μ g/kg) 単回投与が 20 例 (91%) に有効であり、再投与で残りの 2 例も軽快している。外用剤を併用しているが、イベルメクチンの疥癬に対する高い有効性を支持している。副作用に関しては、1 例においてのみ一過性の肝機能障害 (ALT、AST 上昇) が認められた¹¹⁾。

症例報告一覧

対象（例数）・投与方法・評価基準・副作用・臨床検査値異常

対象 (例数)	投与方法	評価基準	有効性	副作用・臨床検査値異常
疥癬 ⁹⁾ (199例)	173例は6mg、 13例は12mg投与。 単回：146例、複数回： 63例（投与間隔：3日 以内10例、7～14日間 48例、15日以上5 例）。 162例に外用薬併用。	記載なし。	202/209	14例：眠気4例、発疹後色素沈着2例、下痢1例、体熱感1例、咳1例。 臨床検査値異常（135例に施行）：一過性肝障害3例、高カリウム血症1例、白血球減少症と血小板減少症1例。
角化型 疥癬 ⁹⁾ (10例)				
疥癬 ¹⁰⁾ (24例)	原則200μg/kg投与。 単回：21例、2回：2 例、3回：1例。 11例に外用薬併用。	投与開始2～3週後以降に皮疹、自覚症状（そう痒感）の有無を確認。	単回：21/24 2回：2/3 3回：1/1	2例：むくみ感、そう痒感が各1例。
疥癬 ¹¹⁾ (21例)	6mg（100～200μg/kg） 投与。 単回：20例、2回：1 例。 全例外用薬併用。	投与開始10～14日後に病変部位の検鏡による虫体・虫卵の確認。	単回：20/21 2回：1/1	1例： 一過性のAST、ALT上昇。
角化型 疥癬 ¹¹⁾ (1例)	6mg（100～200μg/kg） 2回投与。 外用薬併用。		1/1	
疥癬 ¹²⁾ (1例)	12mg単回投与。	記載なし。	1/1	記載なし。
疥癬 ¹³⁾ (17例)	200μg/kgを1週間間隔 で2回空腹時投与。	1週毎の皮膚観察、皮疹の検鏡による虫体・虫卵の確認。4週連続陰性で治癒と判定。	17/17	記載なし。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

チアベンダゾール^{注)}

注) 未承認薬である。

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

イベルメクチンは、広域スペクトル抗寄生虫薬であるアベルメクチン群に含まれ、独特な作用機序を持っている。イベルメクチンは、無脊椎動物の神経・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選択的かつ高い親和性を持って結合する¹⁴⁾¹⁵⁾。これにより、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が生じ、その結果、寄生虫が麻痺を起し、死に至る。イベルメクチンは、特に、神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸 (GABA) によって活性化される他のリガンド作動性クロライドチャンネルとも弱いながらも相互作用するものと思われる¹⁶⁾。このクラスの化合物が持つヒトでの安全域は、哺乳類ではグルタミン酸作動性クロライドチャンネルの存在が報告されていないこと¹⁷⁾、哺乳類の脳の特異的な結合部位に対するイベルメクチンの親和性が線虫に比べ約 100 倍低いこと¹⁸⁾、またラット等の哺乳類ではアベルメクチン類が血液-脳関門を容易には通過することができない¹⁹⁾²⁰⁾という事実から確保されているものと考えられる。

1) 抗線虫活性 (*in vitro*)

自由生活種の線虫 *Caenorhabditis elegans* (*C.elegans*) の懸濁液 (成虫 200~400 匹/mL) にイベルメクチン 0.01~10 µg/mL を添加し、室温下で 10 分間処置した時の運動性のある線虫数を計数したところ、イベルメクチンは濃度依存的な運動阻害性を示し、その運動性の 50%阻害濃度は約 0.1 µg/mL であった。また、コリン作動薬である levamisole 非感受性の耐性変異株にも同様の濃度依存的な運動阻害活性を示したことから、イベルメクチンの本作用はコリン作動性機序を介したものではないことが示唆された¹⁶⁾。

2) 線虫膜標本に対する結合特性と抗線虫活性との関連 (*in vitro*)

C.elegans の膜標本を作成し、³Hイベルメクチンの結合特性及びイベルメクチンを含む数種のイベルメクチンの類縁体 (Avermectin 類) の膜標本結合親和性と抗線虫作用との関係を検討した。その結果、イベルメクチンに高親和性の特異的結合部位が存在した。また、数種のイベルメクチン類縁体のこの結合部位に対する親和性と運動性抑制作用の間には、強い正の相関が認められた。このことから、この結合部位に対する親和性が抗線虫作用において重要であることが示された¹⁸⁾。

3) イベルメクチン感受性クロライドチャンネルの発現 (*in vitro*)

C.elegans の poly (A)⁺RNA をアフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) 卵母細胞に注入し、*C.elegans* の蛋白を発現させたうえで、ボルテージクランプ法によりその膜電流に対するイベルメクチンの作用を調べた。その結果、イベルメクチン及びその水溶性の誘導体であるリン酸イベルメクチンは、本細胞において、内向きの膜電流を徐々にまた不可逆的に活性化した。この活性化された電流は、クロライド電流の性質を示した。これらの結果は、イベルメクチンが本細胞に発現したクロライドチャンネルを活性化することを示しており、イベルメクチンの作用機序としてクロライドチャンネルの活性化が示唆された²¹⁾。

4) イベルメクチン感受性のグルタミン酸作動性クロライドチャンネル (*in vitro*)

C.elegans の poly (A)⁺RNA を注入したアフリカツメガエル卵母細胞に認められたイベルメクチン感受性のクロライドチャンネルについて、その内因性のリガンドを調べることを目的として試験を実施した。その方法として、本細胞を用いてボルテージクランプ法により膜電流の変化を調べた。その結果、卵母細胞においてグルタミン酸は濃度依存的に内向き電流を活性化した。その薬理学的特性から、この内向き電流はクロライドチャンネルの活性化により引き起こされ、イベルメクチンにより活性化されるクロライド電流と同様の特性を持つことが示唆された。すなわち、イベルメクチンは、グルタミン酸作動性クロライドチャンネルを活性化させると考えられた¹⁴⁾。

5) グルタミン酸作動性クロライドチャンネルの活性化と膜結合活性及び抗線虫活性との関係 (*in vitro*)

C.elegans の mRNA を注入したアフリカツメガエル卵母細胞を用い、イベルメクチンを含む数種のイベルメクチン類縁体の内向き電流活性化能、*C.elegans* の運動抑制機能、*C.elegans* の膜標本に対する³Hイベルメクチンの結合阻害活性を調べ、それらを比較した。その結果、イベルメクチン類縁体の内向き膜電流活性化作用と *C.elegans* の運動性抑制能及び膜標本結合能は強い相関関係が認められた。これらの結果から、イベルメクチンを含むイベルメクチン類の抗線虫作用は、グルタミン酸作動性クロライドチャンネルの活性化を介して起こることが強く示唆された²²⁾。

6) イベルメクチン感受性グルタミン酸作動性クロライドチャンネルのクローニング (*in vitro*)

アフリカツメガエル卵母細胞に *C.elegans* poly (A)⁺RNA が注入されたとき発現が認められた標記クロライドチャンネルのクローニングを目的として試験した。cDNA ライブラリーをサイズで分別した *C.elegans* の RNA から構築し、アフリカツメガエル卵母細胞での発現に基づいてスクリーニングした。その結果、このグルタミン酸作動性クロライドチャンネルについては、2つのサブタイプ (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た。GluCl- α と GluCl- β を同時に発現させた卵母細胞でみられた薬理学的特性は、poly (A)⁺RNA を注入した卵母細胞の薬理学的特性と同様であった。このことから、GluCl- α と β から構成されるチャンネルが線虫でのイベルメクチンの標的部位であることが示唆された¹⁵⁾。

7) クローニングされたイベルメクチン感受性グルタミン酸作動性クロライドチャンネルの特性 (*in vitro*)

C.elegans からクローニングされた GluCl- α と GluCl- β をアフリカツメガエルの卵母細胞に同時に発現させ、その薬理学的特性を検討した。GluCl- α と β を同時に発現させた卵母細胞でみられる透過性と電流-電位関係は、poly (A)⁺RNA を注入した卵母細胞の透過性と電流-電位関係と同様であり、グルタミン酸作動性クロライドチャンネルを活性化するイボテン酸のみが、電流を活性化し、ピクロトキシンやフルフェナム酸によって抑制された¹⁵⁾。

8) 回虫における神経伝達阻害作用 (*in vitro*)

回虫 (*Ascalis suum*) の興奮性運動ニューロン及びその介在ニューロンの電気刺激によって惹起された腹側筋の膜電位変化を神経刺激伝達の指標として細胞内微小電極法で測定し、刺激伝達に対するイベルメクチンの効果を評価した。その結果、イベルメクチンは興奮性運動ニューロン (DE1) の直接刺激に比較して間接刺激による筋組織の脱分極反応を強く抑制し、GABA アンタゴニスト (ピクロトキシン) により回復が認められた。

このことから、イベルメクチンは興奮性介在ニューロンと興奮性運動ニューロン間の神経伝達阻害作用を持ち、GABA 様作動薬として作用しているか、あるいは抑制性ニューロン終末からの GABA 放出を亢進することにより、興奮性シナプスを抑制している可能性が考えられた¹⁶⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 内部寄生虫に対する駆虫作用

a) イヌにおける駆虫活性

糞線虫 *Strongyloides stercoralis* (*S.stercoralis*) に感染 (自然感染: 2匹、実験的感染: 3匹) したイヌに、イベルメクチンをそれぞれ 200 μ g/kg、800 μ g/kg を単回経口投与した。

自然感染のイヌでは治療 1 週間後に糞便中の第 I 期幼虫は消失したが、その内の 1 匹では再感染し、2 回目の投与を行った。イベルメクチンは実験的に感染させたイヌの消化管内における *S.stercoralis* の成虫に対しては 100%の駆虫率を示したが、腸管外の第 III 期幼虫には駆虫効果を示さなかった²³⁾。

b) ヒツジにおける駆虫活性

ヒツジに消化管線虫 *Haemonchus contortus*、*Ostertagia circumcincta*、*Trichostrongylus axei*、*T.Colubriformis*、*Cooperia oncophora*、*C.curticei* 及び *Oesophagostomum columbianum* を感染させ、感染 40 日後に、イベルメクチン 0.05、0.1 及び 0.2 mg/kg を単回経口投与した。投与 7 日後にヒツジを屠殺し、残存した寄生虫数を調べたところ、イベルメクチンは、0.2 mg/kg の用量ですべての寄生虫に対して、無処置群と比べ 95%以上、残存寄生虫数を減少させた²⁴⁾。

c) ウシにおける駆虫活性

ウシに消化管線虫 *Haemonchus placei*、*Ostertagia ostertagi*、*Trichostrongylus axei*、*T.colubriformis*、*Cooperia oncophora*、*C.punctata*、*Oesophagostomum radiatum* 及び肺虫 *Dictyocaulus viviparus* を感染させ、感染 34–37 日後にイベルメクチン 0.025、0.05 及び 0.1 mg/kg を単回経口投与した。投与 7 日後にウシを屠殺し、残存した線虫数を調べたところ、イベルメクチンは、0.1 mg/kg の用量で 90%以上、*Ostertagia ostertagi* の early L4 株と *Trichostrongylus colubriformis* を除くと無処置群と比べ 98%以上、残存線虫数を減少させた。最も感受性の低かった *T.colubriformis* に対する予想される 95%駆虫用量は約 0.2 mg/kg であった²⁵⁾。

2) 外部寄生虫に対する駆虫作用

疥癬ダニの寄生が確認されたウシに 0.5 mg/kg のイベルメクチンを単回投与し、イベルメクチンを投与しない投与群と比較した。投与時、7 日目、14 日目及び 28 日目に、ウシに寄生した疥癬ダニの頭数を調べた。

無投与対象群では試験開始時に疥癬ダニの寄生していた 43 頭中 32 頭で 28 日後においても疥癬ダニの寄生していることが確認された。一方、イベルメクチン投与群では、投与時に疥癬ダニの寄生が確認された 43 頭中 42 頭が投与後 28 日目までに陰転率 97.7%を示した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし（必ずしも血中濃度が治療上の有効性の指標とならない。）

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与時の血清中濃度^{注)}

健康成人男性（各群 5 例）にイベルメクチン（錠剤）6 又は 12 mg を単回経口投与し、投与後 48 時間までの血清中イベルメクチン B_{1a} 濃度を測定したところ、血清中濃度は 6 mg 群では 5.0 時間、12 mg 投与群では 4.0 時間で C_{max} に達し、その後消失した。12 mg 投与では 6 mg 投与に比べ、AUC 及び C_{max} の平均値が、それぞれ 1.3 倍及び 1.6 倍に増加した²⁶⁾。

次に経口投与後の血清中イベルメクチン B_{1a} 濃度の薬物動態学的パラメータを示す。

日本人健康成人男性におけるイベルメクチン B_{1a} 単回投与後の薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg)	AUC (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)
6	266 ± 102	19.9 ± 4.8	5.00 ± 1.10
12	348 ± 128	32.0 ± 7.3	4.00 ± 0.63

(n=5、平均値±標準誤差)

<外国人データ>

健康成人男性 12 例にイベルメクチン（錠剤）6、12 及び 15 mg をクロスオーバー法にて単回経口投与し、投与後 72 時間までの血漿中イベルメクチン B_{1a} 濃度を測定したところ、血漿中濃度は 6 mg 投与群では 3.9 時間、12 mg 投与群では 3.7 時間、15 mg 投与群では 3.8 時間で C_{max} に達し、その後消失した。血漿中濃度は、投与量（6、12、15 mg）にほぼ比例して増加した。イベルメクチンの血漿中消失半減期は約 18 時間であった。

次に経口投与後の血漿中イベルメクチン B_{1a} 濃度の薬物動態学的パラメータを示す。

外国人健康成人男性におけるイベルメクチン B_{1a} 単回投与後の薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg)	AUC (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)
6	347 ± 195	18.3 ± 9.7	3.9 ± 0.8
12	513 ± 209	30.6 ± 15.6	3.7 ± 1.0
15	820 ± 555	48.5 ± 35.2	3.8 ± 1.1

(n=12、平均値±標準偏差)

注) 本剤の腸管糞線虫症に対して承認されている用法及び用量：

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。

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) 反復経口投与時の血清中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

<外国人データ>

外国において健康成人男女 11 例にイベルメクチンを錠剤で 30 mg (347~541 µg/kg) 単回経口投与した場合、高脂肪食 (脂肪 48.6 g、784 kcal) 食後投与の未変化体 AUC_{0-∞}は、空腹時の 2.57 倍であった²⁾。

注) 本剤の承認された 1 回用量は、約 200 µg/kg である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

(参考)

雄ラットにおける³H]イベルメクチン B_{1a} 300 µg/kg の経口及び静脈内投与後の総放射能濃度の比より生物学的利用率はおおむね 80%以下であることが推察された。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

ラット及びマウスでは、イベルメクチンを経口投与した時の脳内/血中濃度比は小さく、イベルメクチンの血液脳関門の通過性は低い。

(参考)

1) 単回経口投与

雌マウス (n=30) に 51 mg/kg の用量でイベルメクチンを経口投与し、0.5、2、4、8、24 及び 48 時間後の血漿中及び脳内濃度を測定した。脳内濃度は 36 から 400 ppb であり、血漿中濃度 (200～5000 ng/mL) に比較して 1/21～1/5 の濃度 (ppb=ng/mL として換算) であった。

以上の結果から、マウスにおいてイベルメクチンは脳内移行性が低いことが示唆された。

2) 反復経口投与

a) 雌マウスに、0.1 (n=30) 又は 0.5 mg/kg/day (n=20) の用量で 35 日間経口投与し、血漿中濃度 (2、8、15、22 及び 36 日目) と脳内濃度 (36 日目) を測定した。0.1 mg/kg/day 投与群では脳内濃度は検出限界 (1 ppb) 以下であった。0.5 mg/kg/day 投与群においても、脳内濃度は 3 ppb であり、血漿中濃度 (20 ng/mL) の約 1/7 であった。

b) 雌ラットにイベルメクチンの有効成分の 1 つであるイベルメクチン B_{1a} のトリチウム標識体 (2.5 mg/kg/day : 7.4 MBq/mg) を交配前の 61 日間、次いで交配期間中から妊娠期間中及び分娩後 9 日目まで (慢性投与群、n=6)、あるいは分娩後 1～9 日目にのみ経口投与した (急性投与群、n=6)。母動物の血漿中濃度は任意の時点で測定するとともに、分娩後 10 日目に脳、肝臓及び腎臓中の濃度を測定した。

その結果、慢性投与群における血漿中及び脳内濃度はそれぞれ 0.290±0.130 及び 0.033±0.015 µg/g で、急性投与群においてはそれぞれ 0.428±0.290 µg/g、0.036±0.013 µg/g であり、脳内濃度は血漿中濃度の約 1/10 であった。

このことから、イベルメクチンはラットにおいても脳内移行性が低いことが示された。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

<外国人データ>

外国において授乳期の健康な女性 12 例に、絶食下で 12 mg のイベルメクチンカプセルを単回経口投与し、投与後 14 日までの乳汁中濃度を測定した。乳汁中イベルメクチン B_{1a} 濃度は投与後 4 時間で最高値に達し C_{max} は 7.6 ng/mL であったが、その後ゆるやかに消失し、投与後 14 日目の乳汁中イベルメクチン B_{1a} 濃度は約 0.6 ng/mL であった。

(4) 髄液への移行性

(参考)

雌イヌに 0.5 mg/kg/day (n=4) 又は 2.0 mg/kg/day (n=3) の用量で、イベルメクチンを経口投与した。血液は、2、8、15、22、29 及び 36 日目に、脳脊髄液は 36 日目に採取し、イベルメクチン B_{1a} の血漿中濃度及び脳脊髄液への移行性を調べた。

その結果、血漿中濃度は、0.5 mg/kg/day 投与群で 110 ng/mL、2.0 mg/kg/day 投与群で 803 ng/mL であった。脳脊髄液中ではイベルメクチンを検出 (検出限界: 1 ng/mL) することができなかったことより、イベルメクチン B_{1a} の脳脊髄液移行性は非常に低いことが示された。

(5) その他の組織への移行性

1) 単回経口投与

(参考)

a) 雄ラットに [³H]イベルメクチン B_{1a} 300 µg/kg を経口投与した時、投与後 1 日の組織内放射能濃度は脂肪で最も高く、次いで肝臓、腎臓、筋肉、血漿の順であった。

b) 雌雄ラット (n=6) にイベルメクチン B_{1a} 200 µg/kg を経口投与し、投与後 1、3、6、9、24、48 及び 72 時間の筋肉、肝臓、腎臓、肺、心臓、脾臓及び血漿中におけるイベルメクチン B_{1a} 濃度を測定した。

その結果、組織内イベルメクチン B_{1a} 濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓、肺、心臓、脾臓及び筋肉の順であった。組織中濃度はいずれも血漿中濃度より高値であり、最高濃度を比較すると最

も高い肝臓では血漿の約 5.8 倍、最も低い筋肉及び脾臓でも血漿の約 2 倍の濃度であることから本薬物の組織移行性は極めて良好であると考えられる。

また、これら各組織からのイベルメクチン B_{1a} の消失は血漿と類似しており特定の組織へ長時間残留する傾向は認められなかった。

2) 連続経口投与

該当資料なし

3) 皮膚への移行性

<外国人データ>

a) イベルメクチン 12 mg を単回経口投与した疥癬患者 5 名において、投与後 4 時間、8 時間及び 24 時間の 3 ポイントで、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）に分け、それぞれの部位での皮膚の鱗屑、皮脂、及び汗中のイベルメクチン濃度を測定した。すべての部位から採取した試料で、イベルメクチンは投与 8 時間後に最高値を示し、24 時間後には減少する傾向があった。脂質に富む部位（前頭部）と脂質の少ない部位（手背）を比較すると、脂質に富む部位（前頭部）の方が高い値を示していた²⁷⁾。

b) オンコセルカ症の患者と健康志願者で、イベルメクチン 150 µg/kg 経口投与後の薬物動態や、いくつかの組織のイベルメクチン濃度を調べている。薬物動態については、オンコセルカ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。組織の中では、皮膚組織中のイベルメクチン濃度も測定されており、オンコセルカ症の患者の皮膚・脂肪層を中心に 15.6 ~ 117.6 ng/g が検出された²⁸⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

ヒトにおけるイベルメクチン（40 ng/mL）の血漿タンパクへの非結合分率はヒト血漿で 6.9%であった。アセチルサリチル酸を添加した血漿の非結合分率は 6.6%であり、ほとんど影響を及ぼさなかった。ヒト血清アルブミン及びα₁-酸性糖タンパクを用いた試験の結果、イベルメクチンとα₁-酸性糖タンパクの結合力はヒト血清アルブミンとの結合より低かった。このことから、イベルメクチンの結合を担っている血漿タンパクの主要成分は血清アルブミンであること推定された²⁹⁾。(in vitro)

各種ヒトタンパクとのイベルメクチンの非結合分率 (%)

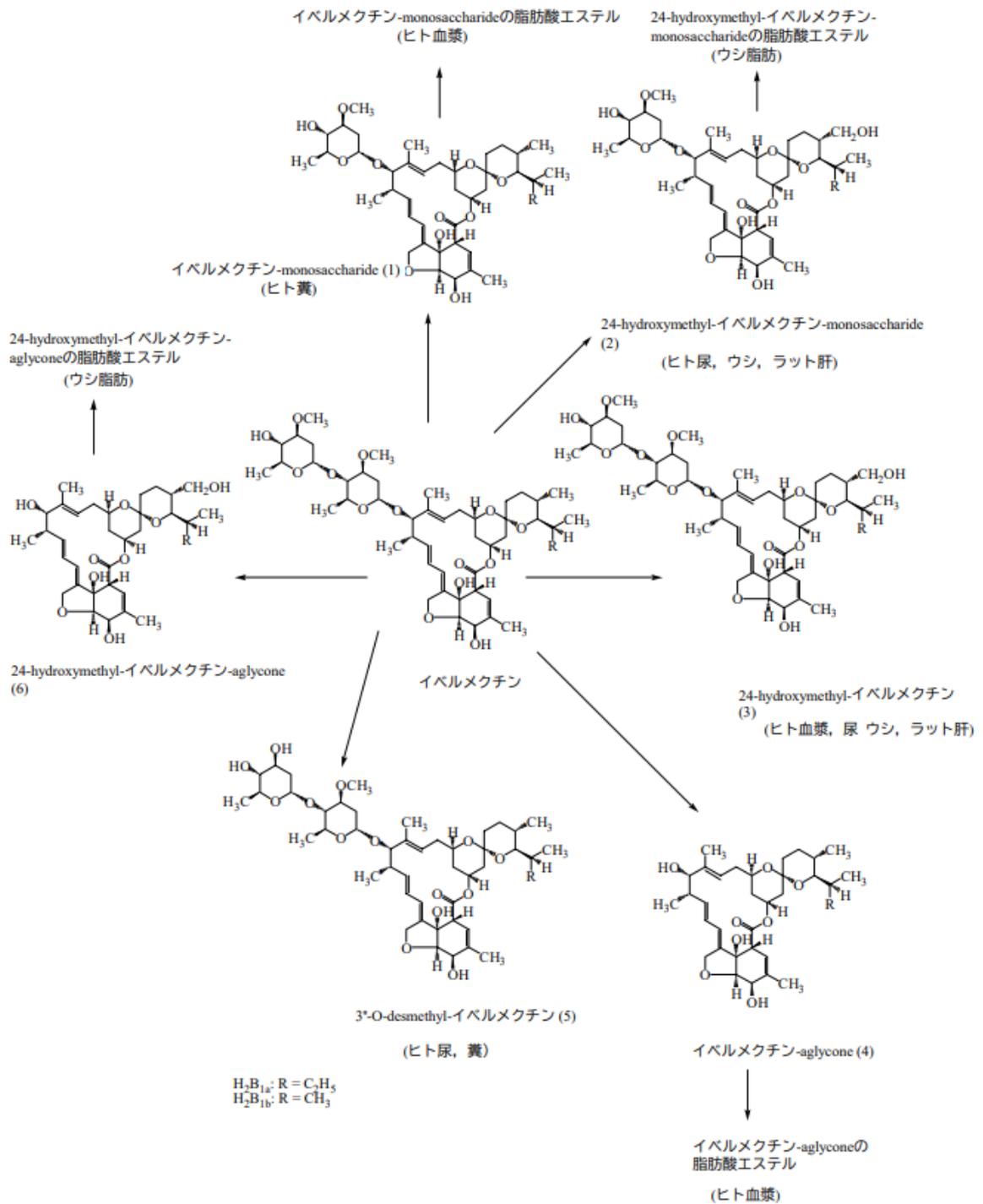
		非結合分率 (%)
血漿		6.9±0.2
アルブミン	(40 mg/mL)	3.3±0.1
	(30 mg/mL)	9.2±0.5
血漿 (10 µg/mL アセチルサリチル酸)		6.6±0.1
α ₁ -酸性糖タンパク	(1 mg/mL)	41.5±3.4
	(2 mg/mL)	19.2±1.8

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

イベルメクチンは肝で代謝される。

なお、イベルメクチンの代謝は、ヒト、ウシ、ラットで検討されており、*in vitro* 及び *in vivo* 代謝試験で認められた代謝物を以下に示す。



< *In vivo* における代謝 >

外国人男性 4 例に $[^3H]$ イベルメクチン 14 mg カプセル[7.4 MBq]を単回経口投与し、尿、糞及び血漿中の代謝物を検索した。尿中には極性物質 (24-hydroxymethyl-イベルメクチン B_{1a} 、24-hydroxymethyl-イベルメクチン B_{1a} -monosaccharide 等) 及び 3'-O-desmethyl-イベルメクチン B_{1a} が認められた。糞中の排泄物はイベルメクチン B_{1a} -monosaccharide 及び 3'-O-desmethyl-イベルメクチン B_{1a} が確認された。血漿中の代謝物は、イベルメクチン B_{1a} -monosaccharide、イベルメクチン B_{1a} -aglycone の脂肪酸エステル体、24-hydroxymethyl-イベルメクチン B_{1a} 、24-hydroxymethyl-イベルメクチン B_{1a} -monosaccharide 及び 24-hydroxymethyl-イベルメクチン B_{1a} -aglycone が認められた。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

ヒトにおけるイベルメクチンの代謝にはチトクローム P450CYP3A4 が関与していることが報告されている。

<In vitro における代謝>

イベルメクチン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、イベルメクチンの代謝について検討したところ、チトクローム P450 アイソザイムの特異的阻害剤及び CYP3A4 抗体を用いた試験の結果より、ヒトにおいては CYP3A4 がイベルメクチンの代謝反応に関与していることが報告されている³⁰⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位

<外国人データ>

イベルメクチンやその代謝物は、約 12 日間かけてほぼすべてが糞中に排泄され、尿中への排泄は投与量の 1%未満であった。

(2) 排泄率

<外国人データ>

健康成人男性 4 例に絶食下で³H]イベルメクチン 14 mg カプセル[7.4 MBq]を単回経口投与した時、投与後 4 及び 5 日間の尿及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 0.3~1.0%及び 26~68%であった。

(3) 排泄速度

<外国人データ>

健康成人男性 4 例に絶食下で³H]イベルメクチン 14 mg カプセル[7.4 MBq]を単回経口投与した時、投与後 4 及び 5 日間の尿及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 0.3~1.0%及び 26~68%であった。

8. トランスポーターに関する情報

P 糖蛋白質による輸送

本薬はヒト及びマウス P 糖蛋白質の基質であることが報告されている³¹⁾ (*in vitro*)。

ブタ腎臓由来培養細胞 LLC-PK1 にヒト P 糖蛋白質遺伝子を導入した L-MDR1 を用いて³H]イベルメクチン B_{1a} の単層膜輸送実験を行った。

その結果、イベルメクチン B_{1a} はヒト P 糖蛋白質によって輸送されることが示された³¹⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤投与により過敏症状を呈した患者では、再投与により症状が再発するおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。

(解説)

本剤に対して過敏症反応を示した患者に再投与すると、過敏症反応が再発するおそれがあるため設定した。

8.2 意識障害があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。

(解説)

重大な副作用に意識障害を追加記載したことに伴い、「医薬品等の普及・安全に関する行政評価・監視結果に基づく勧告(2013年3月)」に基づいて自動車運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意することを患者に説明するように注意喚起した。なお、自動車運転等、危険を伴う機械の操作を禁止するものではなく、患者に対し注意するよう十分に説明すること。

〈疥癬〉

8.3 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。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。[11.2 参照]

(解説)

疥癬の症状の特徴として、外陰部、肘、腋などに赤褐色の小さい結節をつくる。この結節は、ヒゼンダニが治療により死滅し他の疥癬の症状が軽快してもそう痒を伴い、数ヵ月続くことがある。本剤投与後のそう痒は、本剤による副作用、ヒゼンダニ死滅後のアレルギー反応、本剤が効果不十分のために生じた疥癬の症状が考えられる。これらを見極めて本剤の再投与を行う必要がある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 ロア糸状虫による重度感染を併発している患者

抗マイ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。

(解説)

ロア糸状虫症重症患者において本剤を使用した場合に、このような特異な疾患が発現する可能性があることが外国の添付文書の使用上の注意に記載されている。糞線虫に加えてロア糸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ため設定した。

(注) ロア糸状虫とは

ヒトに寄生するフィラリアの一種である。アフリカに分布し、アブにより媒介され、成虫は皮下に寄生する。

臨床症状は、虫体の皮下組織移動による一過性の腫脹並びに腫瘤形成であり、本糸状虫は眼結膜、眼瞼にも寄生する。

9.1.2 オンコセルカ症又はロア糸状虫症を併発している患者

中枢精神神経系（脳症、頭痛、昏睡、精神状態変化、起立困難、歩行困難、錯乱、嗜眠、痙攣、昏迷等）、筋骨格系（関節痛等）、その他（発熱、結膜出血、眼充血、尿失禁、便失禁、浮腫、呼吸困難、背部痛、頸部痛等の疼痛等）の重大な副作用及びマゾッティ反応が報告されている。これらの反応は、死んだマイ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。

(解説)

外国の添付文書に記載されており、国内でも腸管糞線虫症や疥癬に加えてオンコセルカ症やロア糸状虫症に罹患している患者に対して本剤を投与する可能性が否定できないことから設定した。

注1) オンコセルカ症とは

回旋糸状虫 (*Onchocerca volvulus*) によって起こる。本症はアフリカ及び中南米に広大な流行地を持ち患者数は合計 2500 万人以上と言われている。本症は川で発生するブユによって媒介され失明を起こすので、アフリカでは *river blindness* (河川盲目症) と呼ばれている。その他、皮膚症状として皮下腫瘤形成もみられる。

注2) マゾッティ反応とは

皮内でのマイクロフィラリアの死滅による皮膚又は全身に起こる急性の発赤などのアレルギー性・炎症性反応。

9.1.3 易感染性患者 (HIV 感染者や HTLV-1 感染者等も含む)

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¹⁾⁷⁾³²⁾。

(解説)

・ HIV 感染者

外国の添付文書の使用上の注意に記載されており、日本でも HIV 感染者に本剤を使用する可能性があることから設定した。

・ HTLV-1 感染者

日本は諸外国に比べ HTLV-1 感染者が多く、特に九州、沖縄など南西地方に多いことが報告されている。また、これらの地域は糞線虫の浸淫地域でもある。よって、HTLV-1 感染者に本剤を使用する可能性が考えられるため設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。動物実験で催奇形性が認められている。[15.2 参照]

(解説)

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。(「IX.2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中に移行することが報告されている。

(解説)

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。(「VII.5 (3) 乳汁への移行」の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

体重 15 kg 未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

体重 15 kg 未満の小児に対する臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に、肝、腎又は心機能が低下し、合併症を有している又は他の薬剤を併用している場合が多い。

(解説)

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が多いことから設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認めら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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明）

(解説)

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）の報告があることから記載した。
国内で皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）が報告されたため記載した（2007年4月27日付事務連絡に基づく改訂）。

11.1.2 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

著しいAST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

(解説)

国内及び外国での報告があることから記載した。（2009年9月28日付医薬食品局安全対策課長通知に基づく改訂）。

11.1.3 血小板減少（頻度不明）

(解説)

国内及び外国での報告があることから記載した。（2012年6月5日付医薬食品局安全対策課長通知に基づく改訂）。

11.1.4 意識障害（頻度不明）

昏睡、意識レベルの低下、意識変容状態等の意識障害が認められる場合がある。

(解説)

市販後の安全性情報の検討により、本剤と意識障害等の神経系副作用との関連が疑われる症例が集積されたことから、重大な副作用に意識障害に関する注意を追記した。（2021年10月12日付医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づく改訂）。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	そう痒、発疹		そう痒の一過性の増悪 ^{注)} 、蕁麻疹
肝臓	肝機能異常（AST上昇、ALT上昇、総ビリルビン値上昇、γ-GTP上昇）		AI-P上昇
腎臓	BUN上昇		
消化器系		悪心、嘔吐	下痢、食欲不振、便秘、腹痛
精神神経系			めまい、傾眠、振戦
血液	貧血、好酸球数増加	白血球数減少、リンパ球数増加、単球数減少	
その他	LDH上昇	血尿	無力症・疲労、低血圧、気管支喘息の増悪

注) [8.3 参照]

◆副作用発現頻度一覧

時期	承認時迄の状況 (黄線虫症)		使用成績調査の 累計 (黄線虫症)		使用成績調査の 累計 (疥癬)		使用成績調査の累計 (黄線虫症+疥癬)		全合計 (治験+使用 成績調査)	
調査施設数	2		8		113					
調査症例数	50		309		750		1059		1109	
副作用等の発現症例数	5		19		12		31		36	
副作用等の発現件数	9		28		15		43		52	
副作用等の発現症例率	10.00%		6.15%		1.60%		2.93%		3.25%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)									
代謝および栄養障害			2	0.65%			2	0.19%	2	0.18%
低カリウム血症			1	0.32%			1	0.09%	1	0.09%
高アルカリホスファターゼ血症			1	0.32%			1	0.09%	1	0.09%
神経系障害					1	0.13%	1	0.09%	1	0.09%
傾眠					1	0.13%	1	0.09%	1	0.09%
心臓障害					1	0.13%	1	0.09%	1	0.09%
心肺停止					1	0.13%	1	0.09%	1	0.09%
胃腸障害	1	2.00%	1	0.32%	1	0.13%	2	0.19%	3	0.27%
下痢					1	0.13%	1	0.09%	1	0.09%
悪心	1	2.00%					0	0.00%	1	0.09%
嘔吐	1	2.00%					0	0.00%	1	0.09%
胃腸音異常			1	0.32%			1	0.09%	1	0.09%
肝胆道系障害			1	0.32%	4	0.53%	5	0.47%	5	0.45%
肝機能異常			1	0.32%	3	0.40%	4	0.38%	4	0.36%
肝障害					1	0.13%	1	0.09%	1	0.09%
皮膚および皮下組織障害			2	0.65%	4	0.53%	6	0.57%	6	0.54%
そう痒症			1	0.32%	1	0.13%	2	0.19%	2	0.18%
発疹			2	0.65%	1	0.13%	3	0.28%	3	0.27%
薬疹					1	0.13%	1	0.09%	1	0.09%
紅斑性皮疹					1	0.13%	1	0.09%	1	0.09%
腎および尿路障害			1	0.32%			1	0.09%	1	0.09%
高尿酸血症			1	0.32%			1	0.09%	1	0.09%
全身障害および投与局所様態					1	0.13%	1	0.09%	1	0.09%
倦怠感					1	0.13%	1	0.09%	1	0.09%
臨床検査	4	8.00%	15	4.85%	2	0.27%	17	1.61%	21	1.89%
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	2.00%	3	0.97%			3	0.28%	4	0.36%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	2.00%	4	1.29%			4	0.38%	5	0.45%
血中ビリルビン増加	1	2.00%	1	0.32%			1	0.09%	2	0.18%
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			1	0.32%			1	0.09%	1	0.09%
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常					1	0.13%	1	0.09%	1	0.09%
血中乳酸脱水素酵素増加			1	0.32%	1	0.13%	2	0.19%	2	0.18%
血中コレステロール異常					1	0.13%	1	0.09%	1	0.09%
血中クレアチニン増加			1	0.32%			1	0.09%	1	0.09%
血中尿酸増加			2	0.65%			2	0.19%	2	0.18%
尿中血陽性	1	2.00%					0	0.00%	1	0.09%
ヘマトクリット減少			1	0.32%			1	0.09%	1	0.09%
ヘモグロビン減少			1	0.32%			1	0.09%	1	0.09%
好酸球数増加			4	1.29%			4	0.38%	4	0.36%
リンパ球数増加	1	2.00%					0	0.00%	1	0.09%
単球数減少	1	2.00%					0	0.00%	1	0.09%
血小板数減少			1	0.32%			1	0.09%	1	0.09%
白血球数減少	1	2.00%					0	0.00%	1	0.09%

MedDRA/J version (14.0)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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、接触性皮膚炎、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

(解説)

外国の添付文書の使用上の注意に記載されており、国内においても該当することから設定した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

日薬連発第 240 号（1996 年 3 月 27 日付）に基づき記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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/m²/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あらわれる用量かそれに近い用量でのみ発現した。[9.5 参照]

(解説)

「IX.2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

イベルメクチンの一般薬理作用として、イベルメクチン B_{1a} と B_{1b} の混合物を用いて、中枢神経系、心循環器系、自律神経系、平滑筋、消化器系に対する影響を検討し、それぞれ下表のような結果を得た。また、イベルメクチンの主成分であるイベルメクチン B_{1a} については、1 μM の濃度でのラット脳標本 (P₂ 画分) に対する ³H-ジアゼパムの結合への影響を調べた。これらの結果から、イベルメクチンは、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た。

1) 中枢神経系に対する作用

試験項目	動物種 (例数)	投与量 (mg/kg) 及び投与経路	試験成績
一般症状 観察	雌マウス (各群 n=5)	150,30,6 腹腔内	高用量で運動失調 (ED ₅₀ =67.1 mg/kg) 高用量で振戦 (ED ₅₀ =128 mg/kg) 高用量で懸垂能低下 (ED ₅₀ =128 mg/kg)
TRH 拮抗能	雌マウス (各群 n=5)	同上	作用なし
サブスタンス P 拮抗能	雌マウス (各群 n=5)	同上	高用量で拮抗作用 (ED ₅₀ =92.6 mg/kg)
ニューロテンシン拮抗能	雌マウス (各群 n=5)	30 腹腔内	作用なし
対側又は同側姿勢異常誘発能	雌マウス (各群 n=5)	150,30,6 腹腔内	作用なし
アンフェタミン拮抗能	雌マウス (各群 n=5)	同上	作用なし
Head-Twitch 誘発能	雌マウス (各群 n=5)	同上	作用なし
テトラベンナジン拮抗能	雌マウス (各群 n=5)	同上	作用なし
散瞳誘発能	雌マウス (各群 n=5)	同上	作用なし
ペンチレンテトラゾール痙攣拮抗能	雌マウス (各群 n=5)	同上	高用量で拮抗作用 (ED ₅₀ =92.6 mg/kg)
電撃痙攣拮抗能	雌マウス (各群 n=5)	同上	高用量で拮抗作用 (ED ₅₀ =67.1 mg/kg)
電撃痙攣拮抗能	雌マウス (各群 n=10 ~20)	80,20,5 腹腔内	投与 1 時間後では作用なし。 5 mg/kg 以上の投与 4 時間後 で拮抗作用
ビククリン痙攣拮抗能	雌マウス (各群 n=10 ~20)	80,20,5 腹腔内	5 mg/kg 以上の投与 1 時間後 及び投与 4 時間後で拮抗作用
³ H-ジアゼパム結合	ラット脳 P ₂ 膜標本	1 μM(H ₂ B _{1a})	³ H-ジアゼパム結合を 32%増加

2) 心循環器系に対する作用

試験項目	動物種 (例数)	投与量 (mg/kg) 及び投与経路	試験成績
血圧 心拍数 自律神経作用薬及び迷走神経刺激 誘発反応に対する影響	雌雄イヌ (麻醉) (n=2)	0.5 静脈内	影響なし

3) 自律神経系及び平滑筋に対する作用 (*in vitro*)

試験項目	動物種 (例数)	試験濃度 (g/mL)	試験成績
モルモット摘出回腸の緊張に及ぼす影響	モルモット 摘出回腸 (各群 n=4)	10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5}	影響なし
アセチルコリン、ヒスタミン、ブラジキニン及びセロトニンの回腸収縮作用に及ぼす影響	同上	同上	影響なし
モルモット摘出心房の収縮力及び律動数に及ぼす影響	モルモット 摘出心房 (各群 n=8)	同上	影響なし
ノルアドレナリン、アセチルコリンのモルモット摘出心房に対する作用に及ぼす影響	同上 (各群 n=4)	同上	試験濃度でノルアドレナリンの心房収縮力・律動数増加作用を軽度増強。 10^{-6} 及び 10^{-5} g/mL でアセチルコリンの心房収縮力低下作用を軽度増強。 なお、いずれもこれらの影響に有意性は認められなかった。

4) 消化器系に対する作用

試験項目	動物種 (例数)	投与量 (mg/kg) 及び投与経路	試験成績
胃液基礎分泌 ガストリン刺激分泌	雌イヌ (無麻醉) (n=4)	0.5 胃内投与	基礎及びガストリン誘発分泌に影響なし
胃腸管内炭末輸送	雄マウス (無麻醉) (各群 n=10 ~16)	0.1, 0.3, 1 経口	1 mg/kg で 70.8%の胃排出能抑制

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

1) マウスにおける単回経口投与毒性試験

動物種	LD ₅₀ : mg/kg (95%信頼限界)	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
マウス	雄:11.6 (4.7~29.0) 雌: 40.0 (22.7~70.5)	5.0、10.0、 20.0、40.0、 80.0、160.0	<u>一般症状</u> : 雌雄ともにすべての用量で投与後 30~90 分から活動性減少、呼吸緩徐、振戦、正向反射の消失、2 日目に 10 mg/kg 以上の群で前述所見に加え運動失調、眼瞼下垂、4 日目までにほとんどの生存動物が回復 <u>死亡</u> : 雌雄で投与後各 49 分及び 52 分から 4 日目まで
	雌: 24.6 (15.0~40.4)	5.0、10.0、 20.0、40.0、 80.0、160.0	<u>一般症状</u> : すべての用量で投与後 30~90 分から活動性減少、呼吸緩徐、振戦、正向反射の消失、2 日目に 10 mg/kg 以上の群で前述所見に加え運動失調、眼瞼下垂、4 日目までにほとんどの生存動物が回復 <u>死亡</u> : 投与後 50 分から 2 日目まで
	雌: 27.1 (18.6~39.4)	5.0、10.0、 20.0、40.0、 80.0、160.0	<u>一般症状</u> : すべての用量で投与後 30~90 分から活動性減少、呼吸緩徐、振戦、正向反射の消失、2 日目に 10 mg/kg 以上の群で前述所見に加え運動失調、眼瞼下垂、4 日目までにほとんどの生存動物が回復 <u>死亡</u> : 投与後 33 分から 4 日目まで

イベルメクチン投与群の溶媒はいずれもゴマ油で、薬物濃度は 0.8%として投与。

2) イベルメクチン B_{1a}の雌マウスにおける単回経口投与毒性試験

動物種	LD ₅₀ : mg/kg (95%信頼限界)	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
マウス	87.2 (38.4~198.0)	2.5、5.0、 10.0、20.0、 40.0、80.0、 160.0	<u>一般症状</u> : 5.0 mg/kg 以上で投与後 30~90 分から運動失調、振戦、呼吸緩徐、活動性減少及び正向反射の喪失、4 日目までにほとんどの生存動物が回復 <u>死亡</u> : 投与後 76 分から 5 日目まで
	31.7 (21.5~46.8)	5.0、10.0、 20.0、40.0、 80.0、160.0	<u>一般症状</u> : 5.0 mg/kg 以上で投与後 30~90 分から運動失調、振戦、呼吸緩徐、活動性減少及び正向反射の喪失、4 日目までにほとんどの生存動物が回復 <u>死亡</u> : 投与後 45 分から 7 日目まで

イベルメクチン B_{1a}投与群の溶媒はいずれもゴマ油で、薬物濃度は 0.8%として投与。

3) イベルメクチン B_{1b}の雌マウスにおける単回経口投与毒性試験

動物種	LD ₅₀ : mg/kg (95%信頼限界)	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
マウス	56.6 (36.7~87.2)	5.0、10.0、 20.0、40.0、 80.0、160.0	<u>一般症状</u> : すべての用量で投与後 90 分以内から運動失調、振戦、呼吸緩徐及び正向反射の喪失、3 日目までにほとんどの生存動物が回復 <u>死亡</u> : 投与後 90 分から 6 日目まで
	27.6 (17.8~42.8)	5.0、10.0、 20.0、40.0、 80.0、160.0	<u>一般症状</u> : すべての用量で投与後 90 分以内から運動失調、振戦、呼吸緩徐及び正向反射の喪失、3 日目までにほとんどの生存動物が回復 <u>死亡</u> : 投与後 26 分から 4 日目まで

イベルメクチン B_{1b}投与群の溶媒はいずれもゴマ油で、薬物濃度は 0.8%として投与。

4) イベルメクチン（イベルメクチン B_{1a} が 84%及びイベルメクチン B_{1b} が 16%の割合）の雌マウスにおける単回投与毒性試験

動物種	LD ₅₀ : mg/kg (95%信頼限界)	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
マウス	41.6 (28.1~61.5)	5.0、10.0、 20.0、40.0、 80.0、160.0	<u>一般症状</u> ：すべての用量で投与後 90 分以内から振戦、呼吸緩徐、正向反射の消失、2 日目に 20 mg/kg 以上の群で運動失調及び 40 mg/kg 以上で振戦、呼吸緩徐、80 mg/kg で正向反射の消失、3~4 日目までにほとんどの生存動物が回復 <u>死亡</u> ：雄で投与後 35 分から 6 日目まで

イベルメクチン投与群の溶媒はいずれもゴマ油で、薬物濃度は 0.8%として投与。

5) ラットにおける単回経口投与毒性試験

動物種	LD ₅₀ : mg/kg (95%信頼限界)	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
ラット	雄：52.8 (39.2~71.0) 雌：52.8 (39.2~71.0)	2.5、5.0、 10.0、20.0、 40.0、80.0	<u>一般症状</u> ：雌雄ともに 80 mg/kg で投与後 2~4 時間から運動失調、40 mg/kg 以上で投与後 24 時間以内から活動性減少、運動失調、呼吸緩徐、流涎 <u>死亡</u> ：投与日夜間から 2 日目まで
	雄：42.8 (37.2~49.2) 雌：44.3 (36.5~53.7)	25.0、35.0、 49.0、68.6、 96.0	<u>一般症状</u> ：雌雄ともに 49 mg/kg 以上の用量で投与後 2~4 時間から運動失調、35 mg/kg 以上で投与後 24 時間以内から活動性減少、運動失調、呼吸緩徐、流涎 <u>死亡</u> ：投与日夜間から 2 日目まで
	雌雄：2.3 (1.6~3.4)	0、1.0、2.0、 4.0、8.0、 16.0、32.0	<u>一般症状</u> ：両対照群を含め特記すべき所見なし <u>死亡</u> ：投与後約 2 時間から 6 日目まで

イベルメクチン投与群の溶媒はいずれもゴマ油で、薬物濃度は 0.8%として投与。

6) イヌにおける単回経口投与毒性試験

動物種	致死量 (mg/kg)	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
イヌ	雌雄：10.0 以上	0、2.5、5.0、 10.0	<u>一般症状</u> ：雌雄ともにすべての用量で投与後 4.5 時間から散瞳、瞳孔反射の消失、5.0 mg/kg 以上で投与後 75 分から流涎、嘔吐、6 時間から振戦、10.0 mg/kg で鎮静、投与第 2 週目には回復 <u>死亡</u> ：なし
	雌雄：40 以上	0、10、20、 40、80	<u>一般症状</u> ：雌雄ともにすべての用量で投与後 55 分~4 時間 45 分から散瞳、流涎、運動失調、振戦又は嘔吐、投与第 2 週目には回復 <u>死亡</u> ：80 及び 40 mg/kg の 2 匹及び 1 匹が死亡

7) マウス及びラットにおける単回腹腔内投与毒性試験

動物種	LD ₅₀ : mg/kg (95%信頼限界)	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
マウス	雄: 29.9 (20.5~38.4) 雌: 33.3 (25.3~41.7)	0, 20, 30, 45, 67.5, 101.2	一般症状: 雌雄ともにすべての用量で投与後1時間以内から運動失調、呼吸緩徐、振戦、2日目に正向反射の消失 死亡: 雄で投与後88分から4日目まで 雌で投与後75分から6日目まで
ラット	雄: 59.2 (42.0~104.3) 雌: 47.4 (38.6~57.9)	0, 20, 30, 45, 67.5, 101.2	一般症状: 雌雄ともに高用量で投与後4時間から運動失調、2日目にすべての用量で眼瞼下垂、活動性減少、45 mg/kg以上で数例の正向反射の消失を伴った瀕死状態、3日目に30 mg/kg以上で運動失調、活動性減少 死亡: 雌雄とも投与日夜間から2日目まで

イベルメクチン投与群の溶媒はいずれもゴマ油で、薬物濃度は0.8%として投与。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラットにおける14週間経口投与毒性試験

経口投与繁殖能試験でのF1産児(雄20匹、雌20匹)を用い、イベルメクチンの用量を0.4、0.8及び1.6 mg/kg/dayとして14週間経口投与毒性試験を実施した。

1.6 mg/kg/dayの雄2例と雌1例及び0.8 mg/kg/day群の雄1例に血管内容血を示唆すると考えられる脾臓の重量増加を伴う赤脾髄うっ血と髄外造血、骨髄の代償性過形成、腎尿細管上皮内の鉄反応陽性色素の沈着や肝臓クッパー細胞の色素沈着が認められた。なお、雌雄ともに各用量群で、一般状態、体重増加量、血液学的検査、血液生化学的検査、眼科学的検査*及び剖検において投与に関連する変化は認められなかった。以上の結果より、無毒性量は脾臓重量増加及び組織学的所見を指標として、雄では0.4 mg/kg/day、雌では0.8 mg/kg/dayであると考えられた。

*: 高用量で変化がなかったことから中間、低用量群の観察はしなかった。

2) イヌにおける14週間経口投与毒性試験

約8カ月齢のイヌ(雄4匹、雌4匹)を用い、イベルメクチンの用量を0.5、1.0及び2.0 mg/kg/dayとして14週間経口投与毒性試験を実施した。

1.0 mg/kg/day群全例に散瞳、体重増加量抑制が認められた。2.0 mg/kg/day群では全例に流涎、散瞳、餌の摂取量減少から無摂取、体重増加抑制が認められ、雄3例、雌1例に振戦、運動失調、横臥、脱水症、体重低下が認められた。

なお、下記の検査項目において投与に関連する変化は認められなかった。以上の結果から、無毒性量は散瞳及び体重増加量の抑制を指標として0.5 mg/kg/dayと考えられた。

検査項目: 心電図検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検/臓器重量、病理組織学的検査

3) サルにおける16日間経口投与毒性試験

約13~21カ月齢のアカゲザル(雄4匹、雌4匹)を用い、イベルメクチンの用量を0.3、0.6及び1.2 mg/kg/dayとして16日間経口投与毒性試験を実施した。

雌雄ともに死亡例は無く、各用量群で下記の検査項目において投与に関連する変化は認められなかった。以上の結果から、無毒性量は雌雄ともに1.2 mg/kg/day以上であると考えられた。

検査項目: 一般状態、摂餌量、体重/体重増加量、血液学的検査、血液生化学的検査、眼科学的検査、剖検、臓器重量、病理組織学的検査

(3) 遺伝毒性試験

試験項目	結果
細菌を用いた復帰突然変異試験	陰性
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	陰性
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	陰性

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

マウス、ラット及びウサギにおける催奇形性試験並びにラットを用いた多世代繁殖試験を実施した。

1) マウスにおける催奇形性試験

イベルメクチンの 0.1、0.2、0.4 及び 0.8 mg/kg/day をマウス (25 匹) の妊娠 6 日から 15 日まで経口投与し、催奇形性の有無について検討した。0.2、0.4 及び 0.8 mg/kg/day 群において、それぞれ 1 匹、3 匹及び 3 匹の母動物が初回投与から 8 回投与後までに死亡し、これらのほとんどに振戦、昏睡状態あるいは間代性痙攣が観察された。0.1 mg/kg/day 群の母動物あるいは高用量群の生存動物においては毒性症状は認められなかった。母動物の体重増加、生存及び死亡胎児数あるいは生存胎児体重に関し、薬物投与の影響は認められなかった。0.4 及び 0.8 mg/kg/day 群において、それぞれ 4 匹及び 3 匹の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。これらの結果より、母動物に対する無毒性量は 0.1 mg/kg/day、次世代の発生に対する無毒性量は 0.2 mg/kg/day であると判断した。

2) ラットにおける催奇形性試験

イベルメクチンの 2.5、5.0 及び 10.0 mg/kg/day をラット (25 匹) の妊娠 6 日から 17 日まで経口投与し、催奇形性の有無について検討した。10.0 mg/kg/day 群において、一般状態不良を呈した 3 匹の母動物を妊娠 13 日あるいは 14 日に中途屠殺した。同群の生存動物においても、鎮静と限局性の脱毛が散見された。2.5 及び 5.0 mg/kg/day 群では毒性症状はみられなかった。母動物の体重増加、生存及び死亡胎児数あるいは生存胎児体重に関し、薬物投与の影響は認められなかった。胎児外形観察の結果、10.0 mg/kg/day 群の 4 匹の胎児に口蓋裂が観察された。薬物投与に関連した内臓異常あるいは骨格異常は認められなかった。これらの結果より、母動物及び次世代の発生に対する無毒性量は、ともに 5.0 mg/kg/day であると判断した。

3) ウサギにおける催奇形性試験

イベルメクチンの 1.5、3.0 及び 6.0 mg/kg/day をウサギ (16 羽) の妊娠 6 日から 18 日まで経口投与し、催奇形性の有無について検討した。6.0 mg/kg/day 群において、7 回投与後から鎮静が観察され、母動物 6 匹が流産し、母動物平均体重が投与期間中に有意に減少した。1.5 及び 3.0 mg/kg/day 群においては、毒性症状あるいは体重増加に及ぼす薬物投与の影響は認められなかった。妊娠末期剖検時、6.0 mg/kg/day 群における死亡胎児数が有意に増加し、3.0 及び 6.0 mg/kg/day での生存胎児の平均体重も軽度ではあるが有意に低下した。胎児外形観察の結果、3.0 及び 6.0 mg/kg/day 群において口蓋裂と前肢屈曲の出現頻度が増加した。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観察されず、1.5 mg/kg/day 群ではいずれの胎児毒性も認められなかった。これらの結果より、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 1.5 mg/kg/day であると判断した。

4) ラットにおける多世代繁殖試験

イベルメクチンの 0.4、1.2 及び 3.6 mg/kg/day を F0 及び F1 世代の雌雄ラット (F0 雄 10 匹、F0 雌 20 匹) に経口投与し、多世代繁殖試験を行った。F0 親動物において薬物投与に起因する死亡あるいは毒性症状は観察されなかった。

1.2 及び 3.6 mg/kg/day 群において、授乳期間中の母動物体重増加が有意に抑制された。各薬物投与群における交尾率あるいは受胎率に薬物投与の影響は認められなかった。

3.6 mg/kg/day 群における平均妊娠期間が有意に延長したが、生下時の F1a 産児生存率に薬物投与の影響はなかった。

哺育期間中、特に生後 5 日から 10 日にかけて、3.6 mg/kg/day 群における産児死亡率が上昇した。また、同群での生下時及びその後の産児平均体重が有意に低下し、反対に、生後分化指標のひとつである切歯の萌出時期が早まった。

0.4 及び 1.2 mg/kg/day 群の F0 親動物を用いて F1 世代第 2 産児 (F1b 産児) を得た結果、両薬物投与群における F1b 産児死亡率の上昇、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た。また、1.2 mg/kg/day 群では、切歯の萌出時期が早まった。離乳後の産児において、死亡あるいは一般状態の変化はみられなかったが、両薬物投与群での平均体重がやや低値を示し、1.2 mg/kg/day 群での膈開口及び精巣下降の時期が遅延した。

F1b 産児の交配試験において、交尾率、受胎率あるいは妊娠期間に薬物投与の影響は認められなかった。両薬物投与群の F2 産児においても死亡率の上昇及び体重増加抑制が観察された。また、1.2 mg/kg/day 群では、正向反射及び聴覚性驚愕反射出現時期の遅延と切歯の萌出時期の早まりが認められた。以上のように、低用量である 0.4 mg/kg/day においても産児毒性が発現したことから、次世代に対する無毒性量を求めることができなかった。

5) ラットにおける多世代繁殖追加試験

低用量である 0.4 mg/kg/day で産児毒性が発現し、次世代に対する無毒性量を求めることができなかったことから、より低用量 (0.05、0.1、0.2 及び 0.4 mg/kg/day) を用いた多世代繁殖追加試験 (F0 雄 10 匹、F0 雌 20 匹) を実施した。

その結果、0.4 mg/kg/day 群において F1 世代第 2 産児での離乳後の体重増加抑制が観察されたが、産児死亡あるいは離乳前の体重低下はみられなかった。

従って、0.4 mg/kg/day の用量は産児毒性発現の閾値であると判断した。なお、次世代における明らかな無毒性量は 0.2 mg/kg/day であった。

6) ラットにおける交叉乳母交換試験

F1 産児での毒性発現の投与臨界期について検討するため、本試験を実施した。雌 40 匹から成る 1 群のラットにイベルメクチンを 2.4 mg/kg/day の用量で 61 日間経口投与した後、同系統の無処置ラットと交配した。投与は交配期間、妊娠期間及び哺育期間を通じて分娩後第 20 日まで継続した。同一構成の別の 1 群ラットには対照として溶媒のゴマ油を同じ方法で投与した。交叉哺育の組み合わせは次に示す各投与期別に母動物に投与する薬剤の種類 [被験薬か対照 (ゴマ油)] が異なる 4 種類とした。

母動物への投与期別投与薬剤の用量 (単位: mg/kg/day 又は対照)

投与期	第 1 群	第 2 群	第 3 群	第 4 群
交配前・妊娠期間中	2.4	2.4	対照	対照
授乳期間中	2.4	対照	対照	2.4

その結果、授乳期間中に薬物投与した母動物に哺育させた産児 (第 1 群と第 4 群) においてのみ、死亡率の上昇や体重増加抑制等が観察された。第 2 群では産児毒性は発現しなかった。

従って、ラット産児毒性は本薬の胎生期曝露に起因するものではなく、新生児期に乳汁を介して曝露された本薬の影響であると考えられた。また、母動物にイベルメクチンを経口投与してラット産児の血液及び脳内薬物濃度を測定した結果、生後 1 週までに母動物の血中濃度の 2~3 倍の濃度の薬物が産児血液中に検出され、同時期に産児脳内の薬物濃度も増加した。ラット新生児の血液-脳関門は形態学的に未完成であり、離乳期になって初めて完成する。

従って、イベルメクチンのラット繁殖試験で観察された産児毒性は、ラット新生児の血液-脳関門の未熟性に関連するものと考えられた。

7) 新生児アカゲザルにおける 15 日間経口投与毒性試験

授乳中の婦人への投薬成績から推察した、乳汁を介したヒト新生児推定曝露最大量 (4 µg/kg) の約 10 倍及び 25 倍に相当する 0.04 及び 0.1 mg/kg/day を新生児期のアカゲザル (雄 5 匹、雌 3 匹) に 15 日間経口投与した結果、本薬投与に起因する毒性は認められていない。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 分解物の毒性試験

a) 長期保存製剤を用いた反復経口投与毒性試験

イベルメクチンの 6 mg 錠を 3 年間室温に保存した場合に酸化分解物を中心として 5%~10% の分解物の生成が認められる。このため、約 10% の分解物を含む 3 年間保存劣化製剤を用いてラット及びアカゲザルを用いた 15 日間経口投与毒性試験を実施した。いずれの試験もイベルメクチンとして 0.5 mg/kg/day に相当する量を強制経口投与した。

その結果、ラット及びアカゲザルの試験においても雌雄ともに次の検査項目について投与に関連する変化は認められず、無毒性量は 0.5 mg/kg/day 以上と考えられた。

検査項目: 死亡数、一般状態、体重増加量、摂餌量、血液学的検査*、血液生化学的検査*、尿検査*、眼科学的検査*、剖検、臓器重量、病理組織学的検査

*: 投与 2 週目に測定

b) 合成した酸化体の単回経口投与毒性試験

酸化体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、ラットに単回経口投与した。酸化体の投与量は 50 µg/kg に調製したが、投与液の分析結果から 46 µg/kg 相当量であった。

ラットの雌雄ともに 2 週間の観察期間及びその後の病理解剖を含めて投与に関連する所見は認められず、無毒性量は 46 µg/kg 以上であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：イベルメクチン 毒薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

(使用法) ストロメクトール 服用時の注意点 (30枚綴り)

<https://www.maruho.co.jp/medical/products/stromectol/index.html#tool>

(「XⅢ.2.その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：チアベンダゾール (日本では販売されていない)

7. 国際誕生年月日

1987年10月15日 (フランス)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2002年10月8日	21400AMY00237000	2002年12月6日	2002年12月6日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2006年8月21日 疥癬の効能追加 (公知申請)

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

2014年9月26日、薬事法第14条の4第3項の規定による腸管糞線虫症の再審査が終了。
疥癬については再審査対象ではないため、該当しない。

11. 再審査期間

腸管糞線虫症：2002年10月8日～2012年10月7日 (終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

厚生労働省告示第 99 号（2002 年 3 月 18 日付）に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
6429008F1020	6429008F1020	115104602	610462042

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 志喜屋孝伸、他. 感染症学雑誌. 1994; 68: 13-20. [11111111-6572]
- 2) Guzzo CA, et al. J Clin Pharmacol. 2002; 42: 1122-33. [11111111-6578] (PMID : 12362927)
- 3) Zaha O, et al. J Infect Chemother. 2002; 8: 94-8. [11111111-6575] (PMID : 11957127)
- 4) Naquira C, et al. Am J Trop Med Hyg. 1989; 40: 304-9. [11111111-6586] (PMID : 2929853)
- 5) Marti H, et al. Am J Trop Med Hyg. 1996; 55: 477-81. [11111111-6576] (PMID : 8940976)
- 6) 志喜屋孝伸、他. 感染症学雑誌. 1992; 66: 935-43. [11111111-6587]
- 7) Torres JR, et al. Clin Infect Dis. 1993; 17: 900-2. [11111111-6574] (PMID : 8286637)
- 8) Heath T, et al. Int J STD AIDS. 1996; 7: 294-6. [11111111-6588] (PMID : 8876364)
- 9) 大友弘士、他. 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 研究班分担研究報告書. 2004. [11111111-6613]
- 10) 樹神元博、他. 臨床皮膚科. 2001; 55: 273-6. [11111111-6595]
- 11) 首藤義幸、他. Clinical Parasitology. 2003; 14: 104-6. [11111111-6596]
- 12) 大滝倫子 皮膚病診療. 2003; 25 (増1) : 124-9. [11111111-6615]
- 13) 檜垣雄治、他. 島根医学. 2004; 24: 52-7. [11111111-6614]
- 14) Arena JP, et al. Mol Brain Res. 1992; 15: 339-48. [11111111-6581] (PMID : 1279355)
- 15) Cully DF, et al. Nature. 1994; 371: 707-11. [11111111-6582] (PMID : 7935817)
- 16) Kass IS, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1980; 77: 6211-5. [11111111-6583] (PMID : 6255481)
- 17) Arena JP. Parasitol Today. 1994; 10: 35-7. [11111111-6709] (PMID : 15275567)
- 18) Schaeffer JM, et al. Biochem Pharmacol. 1989; 38: 2329-38. [11111111-6584] (PMID : 2751697)
- 19) Lankas GR, et al. Fd Chem Toxic. 1989; 27: 523-9. [11111111-6710] (PMID : 2792976)
- 20) Fisher MH, et al. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1992; 32: 537-53. [11111111-6585] (PMID : 1605577)
- 21) Arena JP, et al. Mol Pharmacol. 1991; 40: 368-74. [11111111-6589] (PMID : 1716730)
- 22) Arena JP, et al. J Parasitol. 1995; 81: 286-94. [11111111-6590] (PMID : 7707209)
- 23) Mansfield LS, et al. J Am Vet Med Assoc. 1992; 201: 726-30. [11111111-6591] (PMID : 1399774)
- 24) Egerton JR, et al. Br Vet J. 1980; 136: 88-97. [11111111-6592] (PMID : 7363054)
- 25) Egerton JR, et al. Vet Parasitol. 1981; 8: 59-70. [11111111-6593]
- 26) 北澤式文、他. 厚生省熱帯病治療薬の開発研究 平成6年度報告書. 72-9. [11111111-6577]
- 27) Haas N, et al. Arch Dermatol. 2002; 138: 1618-9. [11111111-6597] (PMID : 12472363)
- 28) Baraka OZ, et al. Eur J Clin Pharmacol. 1996; 50: 407-10. [11111111-6612] (PMID : 8839664)
- 29) Okonkwo PO, et al. Clin Pharmacol Ther. 1993; 53: 426-30. [11111111-6594] (PMID : 8477558)
- 30) Zeng Z, et al. Xenobiotica. 1998; 28: 313-21. [11111111-6579] (PMID : 9574819)
- 31) Schinkel AH, et al. J Clin Invest. 1995; 96: 1698-705. [11111111-6580] (PMID : 7560060)
- 32) 東山康仁、他. 感染症学雑誌. 1997; 71: 680-3. [11111111-6573]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

外国では STROMEKTOL[®]又は MECTIZAN[®]の名称で販売されている。

ヒトに対するオンコセルカ症治療等のための無償提供用薬剤としては MECTIZAN[®]、ヒトに対する腸管糞線虫症等を適応とする市販用製剤は STROMEKTOL[®]の商品名となっている。

なお、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（Onchocerciasis Control Program:OCP）や非政府組織（NGO）等と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。

フランス及び米国での承認状況（2023 年 7 月時点）

国名	販売名	承認年月日	剤形	含量	効能・効果	用法・用量 (腸管糞線虫症及び疥癬より一部抜粋)
フランス	STROMEKTOL [®]	1993/11/2 (腸管糞線虫症) 1999/7/5 (リンパ性糸状虫症) 2001/9/28 (疥癬)	錠剤	3mg	腸管糞線虫症 リンパ性糸状虫症 疥癬	糞線虫症 糞線虫症治療における STROMEKTOL [®] の推奨用量は、体重 1 kg 当たりイベルメクチン約 200 µg の単回経口投与である。本剤は空腹時に水とともに服用する。一般的に追加服用は必要ないが、感染の根絶を確認するためにフォローアップの検便を実施すべきである。 疥癬 疥癬における STROMEKTOL [®] の推奨用量は、体重 1 kg あたりイベルメクチン約 200 µg の単回経口投与である。本剤は空腹時に水と共に服用する。なお、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には、再投与を考慮すること。
	MECTIZAN [®]	1987/10/15 (オンコセルカ症) 1998/7/21 (リンパ性糸状虫症)			オンコセルカ症 リンパ性糸状虫症	
米国	STROMEKTOL [®]	1996/11/22			腸管糞線虫症 オンコセルカ症	

日本における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果

- 腸管糞線虫症
- 疥癬

用法及び用量

〈腸管糞線虫症〉

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。

〈疥癬〉

通常、イベルメクチンとして体重 1 kg 当たり約 200 µg 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 µg/kg

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

FDA（米国添付文書の記載）

Pregnancy, Teratogenic Effects

Ivermectin has been shown to be teratogenic in mice, rats, and rabbits when given in repeated doses of 0.2, 8.1, and 4.5 times the maximum recommended human dose, respectively (on a mg/m²/day basis). Teratogenicity was characterized in the three species tested by cleft palate; clubbed forepaws were additionally observed in rabbits. These developmental effects were found only at or near doses that were maternotoxic to the pregnant female. Therefore, ivermectin does not appear to be selectively fetotoxic to the developing fetus. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Ivermectin should not be used during pregnancy since safety in pregnancy has not been established.

Nursing Mothers

STROMEKTOL is excreted in human milk in low concentrations. Treatment of mothers who intend to breast-feed should only be undertaken when the risk of delayed treatment to the mother outweighs the possible risk to the newborn.

(2023年7月時点)

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

B3：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2023年7月時点)

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。動物実験で催奇形性が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中に移行することが報告されている。

(2) 小児等に関する記載

米国添付文書の記載

Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients weighing less than 15 kg have not been established.

(2023年7月時点)

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

体重15 kg未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

患者向け資材

(使用法) ストロメクトール 服用時の注意点 (30 枚綴り)

<https://www.maruho.co.jp/medical/products/stromectol/index.html#tool>

(「X.5.患者向け資材」の項参照)