

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	サノフィ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-④-11
	成分名 (一般名)	イベルメクチン (Ivermectin) 0.5%外用剤 (ローション)
	販売名	Sklice® (米)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	アタマジラミ症
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	乾いた頭髮と頭皮に塗布し、10分後にシャワー等で洗浄し除去する。単回塗布とする。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	■小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	約約 83 万世帯/年間(希少疾病用医薬品には該当しない) <推定方法> インターネットリサーチを利用したアタマジラミ症の実態調査より、2006年12月時点でモニターとして登録されていた550,000名から無作為抽出された120,000名のうち、「シラミ症に関するインタ	

	<p>「ネットアンケート」に57,100名がエントリーした。このうち過去2年以内に世帯内でシラミ(アタマジラミ、ココモジラミ、ケジラミ含む)の発生があったのは2.34% (1,334世帯)であった。</p> <p>この中から無作為抽出した 205 世帯において、1年以内にアタマジラミの発生は72%(148世帯)であった。この結果から、日本での年間アタマジラミ症世帯発生率は1.68%であり、さらに2006年の世帯数を49,296,000世帯として(国立社会保障・人口問題研究所、2003)算出すると、アタマジラミ症発生世帯数は約83万世帯/年と推定された。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/>現在開発中 <input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない <input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし)</p> <p>(特記事項等)</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>2015年11月にSanofi Pasteur 米国法人が他社に本剤に関する全ての権利を売却したため、Sanofi 日本法人はもはや開発権利を所有していない。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p><u>アタマジラミ症はアタマジラミが頭髮に寄生し、場合によっては瘙痒を伴う感染症である。アタマジラミは世界中に蔓延しており、開発途上国に限らず先進諸国の幼児にも高率に寄生していることが報告されている。東京都が行った686人のアタマジラミの患者を対象とした調査によると、発生の9割近くを0才~11才が占めている。また、保育園においてアタマジラミ症の集団発生事例も報告されている。</u></p> <p>2015年に改正された学校保健安全法施行規則18条において、<u>学校において予防すべき感染症の第三種の「その他の感染症」に該当し、学校医の意見を聞き症状や流行の態様等を考慮の上、伝染のおそれがないと学校医その他の医師の認めるまで、校長が出席停止の措置をとることもできるとされている。</u></p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p>

ついで記載する。)

○イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

■ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

○エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

イベルメクチンローション 0.5%は、アメリカのガイドラインでは中程度のエビデンスがあり推奨される(推奨度 B)とあり、アタマジラミ症の患者への治療薬の整備が可能になることは予想される。日本ではアタマジラミの駆除に利用できる治療薬は、現在、ピレスロイド系のフェノトリンを有効成分とする外用剤 0.4% (シャンプーとパウダー)に限られている。

インターネットリサーチを利用したアタマジラミ症の実態調査によると、スミスリン[®]シャンプー0.4%を使用した 110 世帯を対象として、使用量及び頻度を調べたところ、添付文書通りの使用量で処置を行わなかった世帯は約 30%、添付文書通りの頻度で処理を行わなかった世帯は約 20%であったとの結果が出ている。

本邦での医療用医薬品イベルメクチンローション 0.5% (Sklice[®]ローション 0.5%) がアタマジラミ症に使用できるようになれば、単回使用という利便性の向上が期待される。

(1)国内で現在承認されているアタマジラミ症治療薬について以下の3種類が一般用医薬品として使用されている。

一般名	フェノトリン
販売名	アースシラミとりシャンプー
販売会社	アース製薬株式会社
区分	第2類医薬品

一般名	フェノトリン
販売名	スミスリンLシャンプータイプ
販売会社	ダンヘルスケア株式会社
区分	第2類医薬品

一般名	フェノトリン
販売名	スミスリンパウダー
販売会社	ダンヘルスケア株式会社
区分	第2類医薬品

(2)要望医薬品 Sklice[®]ローション 0.5%の成分・イベルメクチンについて

広域スペクトル抗寄生虫薬であるイベルメクチン群に含まれ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Cl⁻チャンネルに選択

的かつ高い親和性を持って結合する。これにより、Cl⁻に拮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、寄生虫が麻痺を起こし、死に至る。

(3)安全性について

6か月から3歳の小児20人を対象とした薬物動態試験の中では、イベルメクチンローション0.5%(Sklice[®] ローション0.5%)を単回塗布(10分間)したところ、C_{max}は0.24±0.23ng/mL、AUC_{0-tlast}は6.7±11.2ng/hr/mLであった。このC_{max}は、イベルメクチン165µg/kgを経口投与した際のC_{max}(46.6±21.9ng/mL、30.6±15.6ng/mL)と比べてはるかに低かった。

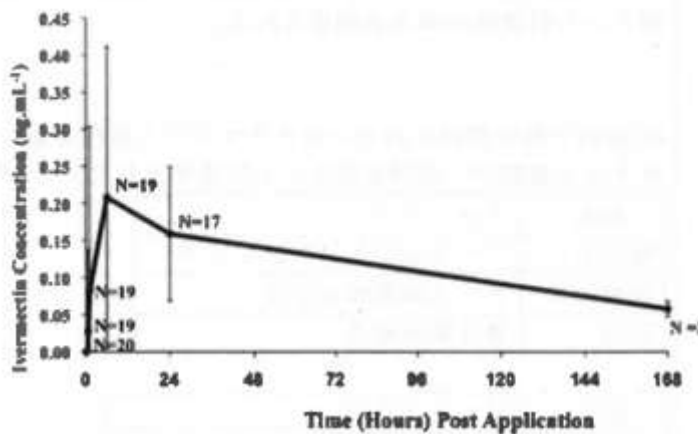


図1. イベルメクチンローション0.5%(Sklice[®] ローション0.5%)を単回塗布(10分間)し洗浄してからの時間とイベルメクチンの血中濃度

また、18歳から65歳の健康成人を対象としたパッチテストでは、イベルメクチンローション0.5%(IVM)、Vehicle、0.1%SDS (ドデシル硫酸ナトリウム)、生理食塩水 (Normal Saline) を傍脊柱に24時間塗布×3週間行い累積皮膚炎症のスコア (表1) を比較した。0.5%IVM、Vehicle、0.1%SDS、Normal Salineを塗布した際の累積皮膚炎症の平均スコアは各々0.85、0.72、2.55、1.13となり、0.5%IVMの平均スコアは0.1%SDS、Normal Salineの平均スコアと比較して有意に低かった (p<0.001、p=0.003)

表1. 皮膚反応のスコア

スコア	判定
0	炎症症状なし
1	軽微な紅斑
2	中程度の紅斑又は軽微な浮腫、丘疹性症状
3	高度の紅斑又は紅斑と丘疹
4	明確な浮腫
5	紅斑、浮腫、丘疹
6	小水疱性皮疹
7	塗布部位以外にも広がった高度の皮膚症状

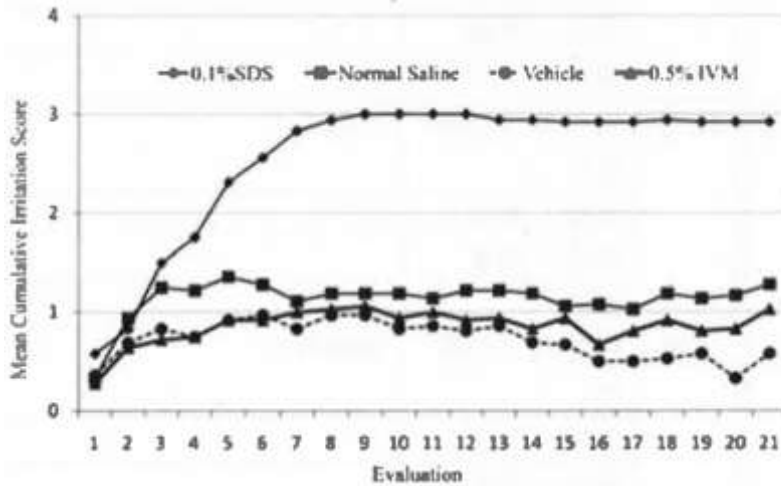


図2. 0.5%IVM、Vehicle、0.1%SDS、Normal Salineを塗布した際の累積皮膚炎症の平均スコア

これらの結果から、イベルメクチンローション 0.5% (Sklice[®] ローション 0.5%) の血中移行性は極めて低く、イベルメクチンの血中への移行によるリスクは低いと考えられる。また、パッチテストの結果からも皮膚刺激性は極めて低いことがいえる。

備考 2015年5月「アタマジラミ症に対するフェノトリンローションとイベルメクチンローションの有効性と安全性に関する探索的研究（研究責任者小茂田昌代）」を実施予定である。

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
独国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
仏国	販売名 (企業名)		

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての</u> <u>み、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
〔欧米等6か国での標準的使用内容〕			
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
英国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
	備考		
独国	ガイドライ ン名		

		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
豪州	ガイドライン名		
	効能・効果		

	(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等[※]>

1)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

以下の理由から、要望効能・効果は「アタマジラミ症」と記載した。

・アメリカでは、イベルメクチンローション 0.5% (Sklice[®]Lotion, 0.5%) が FDA で承認されており、有効性と安全性が示されているため。

<要望用法・用量について>

以下の理由から、要望用法・用量は「乾いた頭髪と頭皮に塗布し、10分後にシャワー等で洗浄し除去する。単回塗布とする。」と記載した。

・FDA で承認されているイベルメクチンローション 0.5% (Sklice[®]Lotion, 0.5%) の用法は、「乾いた頭髪と頭皮に塗布し、10分後にシャワー等で洗浄し除去する。単回塗布とする。」であるため。

<臨床的位置づけについて>

要望医薬品であるイベルメクチンローション 0.5% (Sklice[®]ローション 0.5%) は、近年世界中で増加しているプレスロイド抵抗性アタマジラミの虫体だけでなく、卵にも効果があることが示されている。

プレスロイド抵抗性アタマジラミは日本においても特に沖縄県で蔓延しており、治療薬の整備が急務である。

また、イベルメクチンローション 0.5% は血中への移行性も低く、皮膚刺激性も軽微である¹²⁾ことから安全に使用できる薬剤であるといえる。

本邦では、薬剤抵抗性アタマジラミの医療用治療薬における第一選択薬とすると同時に薬剤抵抗性アタマジラミの増加を防ぐ適正使用の推進が重要と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

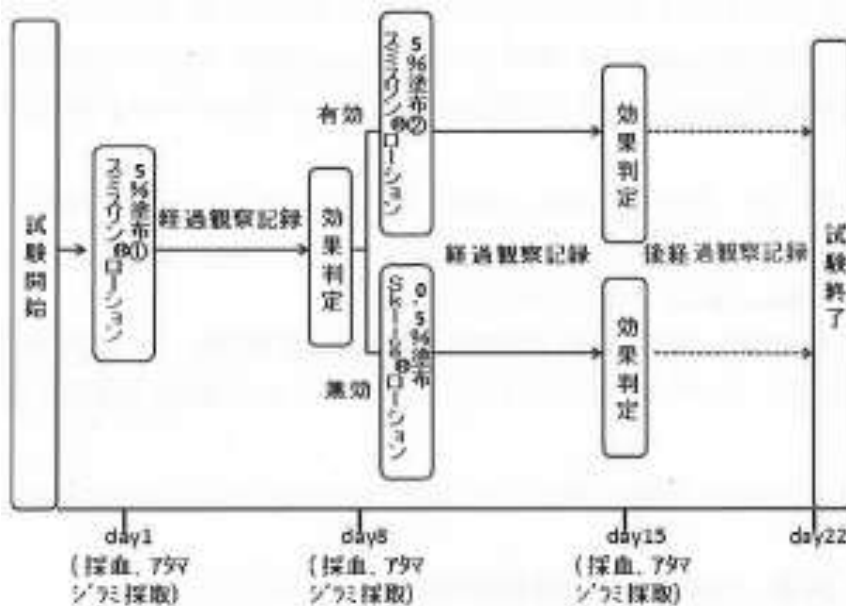
1) 現在、疥癬治療薬フェノトリンローション 5% をアタマジラミ症に使用し、有効性と安全性を検討することと、フェノトリンローション 5% が効かないアタマジラミ症には米国で承認されている未承認薬イベルメクチンローション 0.5% の有効性と安全性を検討することを目的とした「アタマジラミ症に対する

フェノトリンローションとイベルメクチンローションの有効性と安全性に関する探索的研究」を2015年5月に開始予定である。

● 研究の種類・デザインについて

アタマジラミ症の患者にフェノトリンローション 5%（スミスリン[®]ローション 5%：クラシエ薬品）の塗布を行い、有効例では2回目のフェノトリンローション 5%の塗布を、無効例ではイベルメクチンローション 0.5%（Sklice[®]Lotion, 0.5%）の塗布を行い有効性の検討を行う探索的臨床研究とする。

● 研究のアウトラインについて



フェノトリンローション 5%を1回塗布し、7日後に効果判定を行う。効果判定時に有効と判断された場合は2回目のフェノトリンローション 5%の塗布を、無効と判断された場合はイベルメクチンローション 0.5%の塗布を行い、どちらも7日後に再度効果判定を行う。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧