

駆虫剤

承認番号	21400AMY00237000
薬価収載	2002年12月
販売開始	2002年12月
国際誕生	1987年10月

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品:注意-医師等の処方せん
により使用すること




ストロメクトール[®]錠 3mg

STROMEKTOL[®] Tablets 3mg
イベルメクチン錠

貯法:室温保存
使用期間:3年
使用期限:外箱に表示

【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

【組成・性状】

販売名	ストロメクトール [®] 錠3mg	
剤形・色調	円形・裸錠・白色	
有効成分の名称	イベルメクチン	
含量:イベルメクチンとして	3mg	
添加物	セルロース,部分アルファー化デンプン,ステアリン酸Mg, BHA, クエン酸	
外形	表面	 直径:5.6mm
	裏面	
	側面	 厚さ:2.0mm
識別コード	MSD32	

【効能・効果】

腸管糞線虫症

【用法・用量】

通常、イベルメクチンとして体重1kg当たり約200 μ g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)	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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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)

【使用上の注意】

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。(「重要な基本的注意」の項参照)

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。¹⁾⁻³⁾
- (4)オンコセルカ症又はロア系状虫症患者では、中枢神経系(脳症、頭痛、昏睡、精神状態変化、起立困難、歩行困難、錯乱、嗜眠、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。

3. 副作用

臨床試験(治験)⁴⁾

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。

(参考)⁵⁾⁻⁸⁾

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、掻痒が各3件、下痢、悪心が各2件等であった。

(1)重大な副作用

- 1)中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(頻度不明^注):中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)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し、適切な処置を行うこと。

注)自発報告あるいは海外において報告されている。

(2)その他の副作用

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。

種類/頻度	頻度不明 ^注)	0.1~5%未満
過敏症	掻痒,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

注)自発報告あるいは海外において報告されている。



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。

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/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。〕

6. 小児等への投与

体重 15kg 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。〕

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の解毒処置を実施することが望ましい。

【薬物動態】

日本人における成績：厚生省輸入熱帯病治療薬の開発研究班による成績⁹⁾ 血中濃度

健康成人男子にイベルメクチンを錠剤で単回経口投与した場合、主要成分 (H₂B_{1a}) の平均血清中濃度は、12mg 投与では投与後 4 時間で 32.0 (±7.3) ng/mL、6mg 投与では投与後 5 時間で 19.9 (±4.8) ng/mL の最高値を示した。12mg 投与では 6mg 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。

外国人における成績

1. 血中濃度

イベルメクチンを錠剤で 12mg (平均用量は 165 μg/kg) 単回経口投与した場合、主要成分 (H₂B_{1a}) の平均最高血漿中濃度は、投与後約 4 時間で 46.6 (±21.9) ng/mL であった。血漿中濃度は、投与量 (6, 12, 15mg) 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 12 時間であり、総代謝物の血漿半減期は約 3 日である。

イベルメクチンを錠剤で 30mg (347 ~ 541 μg/kg) 単回経口投与した場合、高脂肪食 (脂肪 48.6g, 784kcal) の食後投与の未変化体 AUC_{0-∞} は、空腹時投与の約 2.6 倍に上昇した。¹⁰⁾

2. 代謝・排泄

イベルメクチンは肝で代謝される。外国人のデータでは、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。

in vitro 試験

1. ヒト肝ミクロソームにおける代謝

本薬の代謝には CYP3A4 が主に関与している事が報告されている。¹¹⁾

2. 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。¹²⁾

(注) 本剤の承認された 1 回用量は、約 200 μg/kg である。

【臨床成績】

国内臨床試験成績⁴⁾

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) 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)^{5)~8)}

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 週に実施した 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 (200mg, 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 (25mg/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 ^{a)} (%)	
	イベルメクチン ^{b)}	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 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 ^{b)} (%)	
##	170 ~ 200 μg/kg	
###	200mg, 1日2回, 3日間	
†	25mg/kg, 1日2回, 3日間	

【薬効薬理】

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 Cl⁻ イオンチャンネルに選択的かつ高い親和性を持って結合する。^{13), 14)} これにより、Cl⁻ イオン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 Cl⁻ 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。¹⁵⁾

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 Cl⁻ チャンネルの存在が報告されていないこと、¹⁶⁾ 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、¹⁷⁾ またラットなど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^{18), 19)} という事実から確保されているものと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

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)

一般名：イベルメクチン (ivermectin)

化学名：(1) H₂B_{1a}; 5-*O*-demethyl-22,23-dihydroavermectin A_{1a}

(2) H₂B_{1b}; 5-*O*-demethyl-25-de-(1-methylpropyl)-22,23-dihydro-25-(1-methylethyl) avermectin A_{1a}

分子式：(1) H₂B_{1a}; C₄₈H₇₄O₁₄

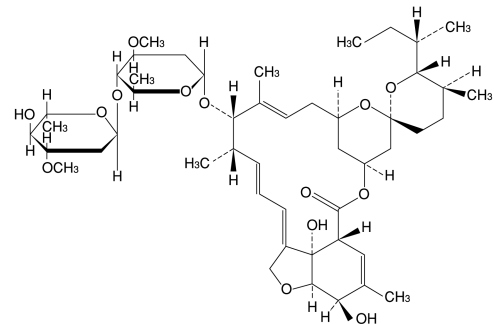
(2) H₂B_{1b}; C₄₇H₇₂O₁₄

分子量：(1) H₂B_{1a}; 875.10

(2) H₂B_{1b}; 861.07

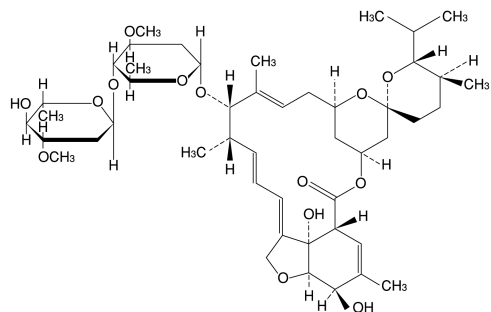
性状：白色～黄白色の粉末で、メタノール、エタノール (95) 又はジエチルエーテルに溶けやすく、アセトニトリル又は m-キシレンにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

構造式：



イベルメクチン B_{1a}





イバルメクチン B_{1b}

【包装】

1錠 3mg : SP 10錠

【主要文献】

- 1) 志賀屋孝伸他：感染症学雑誌，68(1):13，1994
- 2) 東山康仁 他：感染症学雑誌，71(7):680，1997
- 3) Torres, J. R. et al. : Clinical Infectious Diseases , 17 : 900 , 1993
- 4) Zaha , O. et al. : J. Infect. Chemother. , 8(1) : 94 , 2002
- 5) Marti , H. P. et al. : Am. J. Trop. Med. Hyg. , 55(5) : 477 , 1996
- 6) Datry , A. et al. : Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. , 88 : 344 , 1994
- 7) Gann P. H. et al. : J. Infec. Dis. , 169(5) : 1076 , 1994
- 8) Salazar . S. A . et al. : Infect. Med. , 11(1) : 50 , 1994
- 9) 北澤武文 他：厚生省熱帯病治療薬の開発研究班 平成6年度報告
- 10) Guzzo , C. A . et al. : J. Clin. Pharmacol. , 42 : 1122 , 2002
- 11) Zeng Z . et al. : Xenobiotica , 28(3) : 313 , 1998
- 12) Schinkel A. H. et al. : J. Clin. Invest. , 96 : 1698 , 1995
- 13) Arena J. P. et al. : Mol. Brain Res. , 15 : 339 , 1992
- 14) Cully D. F. et al. : Nature , 371 : 707 , 1994
- 15) Kass I. S. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA , 77 : 6211 , 1980
- 16) Arena J. P. : Parasitol. Today , 10 : 35 , 1994
- 17) Schaeffer J. M. et al. : Biochem. Pharmacol. , 38(14) : 2329 , 1989
- 18) Lankas G. R. et al. : Fd. Chem. Toxic. , 27 : 523 , 1989
- 19) Fisher M. H. et al. : Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. , 32 : 537 , 1992

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

万有製薬株式会社 情報サービスセンター
 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2-2-3
 医師，病院薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-961
 保険薬局薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-962
 <受付時間> 9:00～18:00（土日祝日・当社休日を除く）



製造販売元 萬有製薬株式会社

〒103-8416 東京都中央区日本橋本町 2-2-3 電話 03(5203)8111

® Trademark of Merck & Co., Inc.
 Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

AD0370-4