

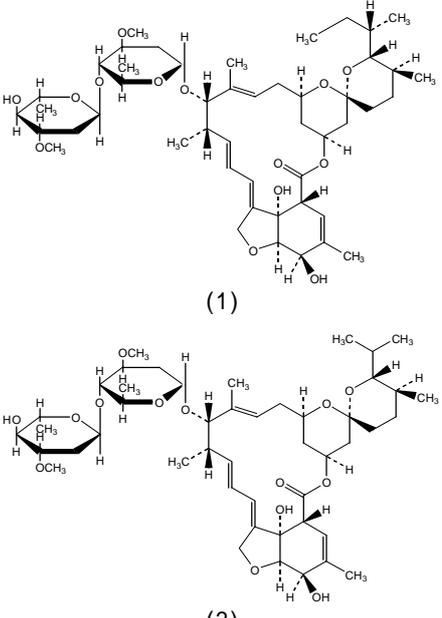
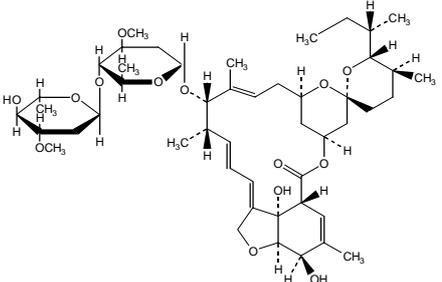
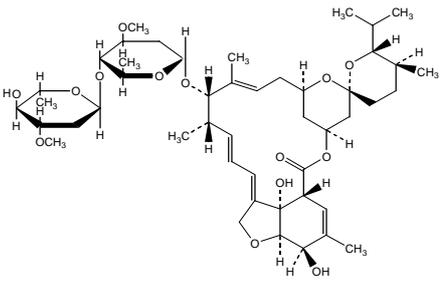
## へ．吸収、分布、代謝、排泄

### 目次

総括 .....	173
1．被験物質及びその定量法 .....	177
(1) 非標識体 .....	177
1) 被験物質 .....	177
2) 薬物濃度測定方法 .....	177
(2) 放射能標識体 .....	177
1) 被験物質 .....	177
2) 薬物濃度測定方法 .....	178
2．動物における成績 .....	179
(1) 吸収 .....	179
1) 単回投与時の血液中濃度 .....	179
2) ラット .....	179
3) イヌ .....	180
4) ウシ .....	181
5) 生物学的利用率 .....	181
(2) 分布 .....	183
1) 臓器・組織内濃度 .....	183
ラット .....	183
ラット .....	183
ウシ .....	184
2) タンパクとの結合 .....	185
(3) 代謝 .....	186
1) イベルメクチンの代謝物 .....	186
2) <i>in vivo</i> における代謝 .....	187
ウシ及びラット .....	187
ヒト .....	187
3) <i>in vitro</i> における代謝 .....	188
ラット及びウシ .....	188
ヒト .....	188
(4) 排泄 .....	189
1) 尿、糞中排泄 .....	189



へ．吸収、分布、代謝、排泄の項の略号一覧表

略号（略称）	化学名（一般名）	構造式
イベルメクチン	化学名： (1) H <sub>2</sub> B <sub>1a</sub> ；5- <i>O</i> -demethyl-22,23-dihydroavermectin A <sub>1a</sub> (2) H <sub>2</sub> B <sub>1b</sub> ；5- <i>O</i> -demethyl-25-de(1-methylpropyl)-22,23-dihydro-25-(1-methylethyl)avermectin A <sub>1a</sub> 一般名： JAN：イベルメクチン ivermectin r-INN：ivermectin	 <p>(1)</p> <p>(2)</p>
H <sub>2</sub> B <sub>1a</sub> イベルメクチン B <sub>1a</sub>	化学名： 5- <i>O</i> -demethyl-22,23-dihydroavermectin A <sub>1a</sub>	
H <sub>2</sub> B <sub>1b</sub> イベルメクチン B <sub>1b</sub>	化学名： 5- <i>O</i> -demethyl-25-de(1-methylpropyl)-22,23-dihydro-25-(1-methylethyl)avermectin A <sub>1a</sub>	

へ . 吸収、分布、代謝、排泄..... 添付資料へ - 参1 ~ 参11

総 括

表へ - 1 吸収、分布、代謝、排泄に関する試験一覧表

	試験項目	動物種又はヒト	被験物質	投与経路	投与量	資料番号
血 中 濃 度	単回投与	ラット雄	[ <sup>3</sup> H] イベルメクチン B <sub>1a</sub>	皮下	300 µg/kg	へ - 参 1
			[ <sup>3</sup> H] イベルメクチン B <sub>1b</sub>	皮下	300 µg/kg	
		ラット雌雄	非標識体	経口	200 µg/kg	へ - 参 2
		イヌ雌雄	非標識体	経口	200 µg/kg	へ - 参 3
		ウシ雄	非標識体	静脈内	200 µg/kg	へ - 参 4
		ラット雄	[ <sup>3</sup> H] 標識体	皮下、 静脈内、 筋肉内、 腹腔内	300 µg/kg 300 µg/kg 300 µg/kg 300 µg/kg	へ - 参 1
		ヒト男性	非標識体	経口	300 µg/kg	
		ヒト男性	[ <sup>3</sup> H] 標識体	経口	6, 12 mg	へ - 参 7
		ヒト男性	非標識体	経口	14 mg	へ - 参 8
		ヒト男性	非標識体	経口	6, 12, 15 mg	へ - 参 9
	ヒト男性	非標識体	経口	12 mg	へ - 参 10	
	ヒト男女	非標識体	経口	30, 60, 90, 120 mg	へ - 参 12	
分 布	臓器・組織中 濃度	ラット雄	[ <sup>3</sup> H] 標識体	経口	300 µg/kg	へ - 参 1
		ラット雌雄	非標識体	経口	200 µg/kg	へ - 参 2
		ウシ雄	[ <sup>3</sup> H] 標識体	反芻胃	300 µg/kg	へ - 参 1
		ヒト	[ <sup>3</sup> H] 標識体 非標識体	皮下 <i>in vitro</i>	300 µg/kg 40 ng/mL	へ - 参 5
代 謝		ウシ雄	[ <sup>3</sup> H] 標識体	皮下	300 µg/kg	へ - 参 1
		ラット雄	[ <sup>3</sup> H] 標識体	経口	300 µg/kg	へ - 参 1
		ヒト	[ <sup>3</sup> H] 標識体	経口	14 mg	へ - 参 8
		ウシ	[ <sup>3</sup> H] 標識体	<i>in vitro</i>		へ - 参 1
		ラット ヒト	[ <sup>3</sup> H] 標識体 非標識体	<i>in vitro</i> <i>in vitro</i>		へ - 参 6
排 泄	尿糞中排泄	ラット雄	[ <sup>3</sup> H] 標識体	経口	300 µg/kg	へ - 参 1
		イヌ雌雄	非標識体	経口	200 µg/kg	へ - 参 3
	乳汁中排泄	ヒト男性	[ <sup>3</sup> H] 標識体	経口	14 mg	へ - 参 8
		ヒト女性	非標識体	経口	12 mg	へ - 参 11

## 動物における成績

### 吸収：

ラットにイベルメクチンの2成分、すなわち<sup>3</sup>H イベルメクチン B<sub>1a</sub> 又は<sup>3</sup>H イベルメクチン B<sub>1b</sub> の等用量をそれぞれ 300 µg/kg 皮下投与した結果、イベルメクチン B<sub>1a</sub> 及びイベルメクチン B<sub>1b</sub> は吸収においてほとんど差がみられなかったが、消失はイベルメクチン B<sub>1b</sub> の方がやや速かった。

ラット及びイヌにイベルメクチン 200 µg/kg を経口投与した時の血漿中イベルメクチン B<sub>1a</sub> 濃度はラットでは投与後 6~9 時間で最高値に達し、又、イヌでは投与後 3 時間後で最高値に達し、以後緩やかに減少した。

ウシにイベルメクチン 200 µg/kg を静脈内投与し、投与後 21 日間の平均血漿中イベルメクチン B<sub>1a</sub> 濃度を測定した。血漿中イベルメクチン B<sub>1a</sub> は投与後速やかに消失した。血漿中イベルメクチン B<sub>1a</sub> の t<sub>1/2</sub> は 2.7 日であった。

ラットにイベルメクチン B<sub>1a</sub> 300 µg/kg 静脈内及び経口投与後の全血中総放射能濃度推移から総放射能濃度の概略のバイオアベイラビリティはおおむね 80% 以下であることが推測された。

### 分布：

ラットに<sup>3</sup>H イベルメクチン 300 µg/kg を経口投与後の各組織内放射能濃度は脂肪が最も高く、次いで肝臓、腎臓、筋肉及び血漿の順であった。投与 3 日後の組織内濃度は、脂肪で 137 ppb であり、肝臓、腎臓、筋肉及び血漿ではそれぞれ 47、46、18 及び 5 ppb であり、血漿中放射能濃度は投与後 1 日目及び 3 日目でともに他の臓器に比べると最も低い値を示した。又、ラットに非標識イベルメクチン 200 µg/kg を経口投与後の各組織内イベルメクチン B<sub>1a</sub> 濃度も同様に肝臓が最も高く、次いで腎臓、肺、心臓、脾臓およ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 倍の濃度であったことから本薬物の組織移行性は良好であると考えられた。

ウシに<sup>3</sup>H イベルメクチン 300 µg/kg を反芻胃及び皮下投与後の各組織内放射能濃度は反芻胃投与の場合、肝臓が最も高く、次に脂肪が高かった。肝及び脂肪中放射能濃度は 21 日から 28 日まであまり変化しなかった。腎臓及び筋肉の放射能濃度はそれぞれ肝臓の約 1/5 及び 1/10 であった。28 日目の組織内濃度は、肝臓で 4 ppb であり脂肪では 8 ppb であった。腎臓及び筋肉では検出限界以下であった。

皮下投与の場合も、反芻胃投与の時と同様に肝臓が最も放射能が高く、腎臓及び筋肉の放射能濃度は肝臓に比べはるかに低いことが確認された。投与 28 日後の組織内濃度は、肝臓で 32 ppb、脂肪では 34 ppb、腎臓で 4 ppb 及び筋肉では 1 ppb であった。

肝臓中放射能に占めるイベルメクチン B<sub>1a</sub> の割合は投与 7 日目で約 52% で、投与 28 日目で約 47% であった。脂肪中のイベルメクチン B<sub>1a</sub> 量は投与 7 日目で約 69% で、投与 28 日目で約 14% であった。

イベルメクチン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。ヒト血清アルブミンおよび<sub>1</sub>-酸性糖タンパクを用いた試験の結果、イベルメクチンと<sub>1</sub>-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が推定される。

代謝：

#### in vivoにおける代謝

[<sup>3</sup>H] イベルメクチン 300 µg/kg をウシに皮下及びラットに経口投与し、肝抽出物（ウシ及びラット）及び脂肪抽出物（ウシ）中の代謝物を検索した。ウシ及びラットの肝抽出物中には 24-hydroxymethyl 体が認められた。又、ウシ脂肪中代謝物を p-トルエンスルホン酸及びウシ膵臓由来のコレステロールエステラーゼで加水分解すると 24-hydroxymethyl 体が得られたことから、脂肪中ではこれら代謝物の脂肪酸エステルが形成されていることが示唆された。

ヒトに [<sup>3</sup>H] イベルメクチン 14 mg カプセルを単回経口投与し、尿、糞及び血漿中の代謝物を検索した結果、尿中には極性代謝物（24-hydroxymethyl 体）及び 3''-O-desmethyl-イベルメクチン B<sub>1a</sub> が認められた。糞中の代謝物は尿とは異なり、イベルメクチン B<sub>1a</sub>-monosaccharide 及び 3''-O-desmethyl-イベルメクチン B<sub>1a</sub> が確認された。血漿中の代謝物は、非極性代謝物としてイベルメクチン B<sub>1a</sub>-monosaccharide 及びイベルメクチン B<sub>1a</sub>-aglycone の脂肪酸エステル体が、又、極性代謝物としては 24-hydroxymethyl 体が認められた。

#### in vitroにおける代謝

ラット及びウシ肝臓ミクロソームを用いて [<sup>3</sup>H] イベルメクチンを基質として *in vitro* 代謝について検討した結果、ともに 24-hydroxymethyl 体の生成が認められた。ラット及びウシの肝ミクロソームから同じ生成物が生じることから代謝経路が同じであることが示唆された。

ヒト肝ミクロソームを用いてチトクローム P-450 アイソザイムの特異的阻害剤の存在下でイベルメクチンを反応させた結果、troleanomycin で濃度依存的に阻害された。又、イベルメクチンの代謝反応は抗ヒト CYP3A4 抗体により阻害された。これらのことから P-450 3A4 がイベルメクチンの代謝反応に関与していることが推定された。

排泄：

ラットに [<sup>3</sup>H] イベルメクチン 300 µg/kg を経口投与した後、3日間までの尿中、糞中及び上部消化器系内（内容物を含む）放射能排泄率は、投与後3日間で糞中排泄率及び上部消化器系内残存率は 91.3% であり、尿中排泄率は 0.8% であった。

イヌにイベルメクチン 200 µg/kg を経口投与した後、投与後 168 時間までの尿中にイベ

ルメクチンはほとんど検出されなかった。糞中への排泄は投与後 24 時間が最も多く、投与後 168 時間までの未変化体の回収率は 15.8%であった。

## ヒトにおける成績

### 健常成人における検討：

健常成人男子に<sup>[3H]</sup> イベルメクチン 14 mg カプセルを経口投与した結果、血漿中のイベルメクチン  $B_{1a}$  及び総代謝物濃度はそれぞれ投与後約 6 時間及び約 7 時間で最高値に達し、 $C_{max}$  はそれぞれ 22 ng/mL 及び 54 ng eq./mL であった。投与後 6 時間以降に血漿中イベルメクチン  $B_{1a}$  濃度の再上昇がみられ、腸肝循環が示唆された。総代謝物の  $t_{1/2}$  は 2.9 日であり、イベルメクチン  $B_{1a}$  の  $t_{1/2}$  11.8 時間よりも長いことが示された。これらの結果から総代謝物の消失はイベルメクチン  $B_{1a}$  よりも遅いことが確認された。

投与後 4 日間及び 5 日間の尿中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。血漿中総代謝物及び糞中放射能はいずれも  $t_{1/2}$  が約 3 日であり、糞中に 95% 排泄されるには 12 日間要することが示された。

健常人成人男子に 6、12 及び 15 mg イベルメクチン錠を経口投与した結果、各投与量における  $T_{max}$  は約 4 時間と変化はなく、 $C_{max}$  及び AUC は用量に比例した増加を示した。

健常成人男子にイベルメクチン（錠剤、カプセル剤および 40%エタノール溶液）12 mg をそれぞれ経口投与した結果、各投与における  $T_{max}$  は約 4 時間と差は認められなかった。エタノール溶液に対するカプセル剤及び錠剤投与での  $C_{max}$  及び AUC 値は約 2 倍低い値が認められた。カプセル剤及び錠剤では  $C_{max}$  及び AUC に差は認められなかった。

授乳期の健常な女性にイベルメクチンカプセル 12 mg を単回経口投与した結果、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。その後消失し投与後 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。

輸入熱帯病治療薬に関する厚生省研究班により海外から輸入したイベルメクチンを用いた体内動態試験成績が報告されている。健常成人男子にイベルメクチン 1 錠（6 mg）又は 2 錠（12 mg）を経口投与した結果、血清中のイベルメクチン濃度はそれぞれ投与後 5 時間及び 4 時間で最高値に達し、 $C_{max}$  はそれぞれ 19.9 ng/mL 及び 32.0 ng/mL であった。12 mg 投与群は、6 mg 投与群と比較し AUC 及び  $C_{max}$  が平均値でそれぞれ 1.3 倍及び 1.6 倍と増加したが有意な差はみられなかった。健常成人男女にイベルメクチン錠 30、60、90、120 mg を経口投与した後の薬物動態パラメータには性差を示す一貫した傾向はみられなかった。健常成人男女において高脂肪食摂取後にイベルメクチン錠 30 mg を経口投与した後の AUC は空腹時の 2.57 倍になり、食事による影響がみられた。日本人および外国人の血中濃度を比較すると、両者の血中濃度は同様な推移をし、日本人の AUC は外国人の 50%~80% であった。

尿中排泄について投与後 48 時間まで、全ての尿試料でイベルメクチンは検出限界以下であった。

1. 被験物質及びその定量法……………添付資料へ - 参2、参3、参7～参11

(1) 非標識体

1) 被験物質

ヒト及び動物実験で被験物質として用いたイベルメクチンは米国メルク社研究所で合成され、80%以上がイベルメクチン B<sub>1a</sub>、20%以下がイベルメクチン B<sub>1b</sub> を含有する製剤である。

2) 薬物濃度測定方法

生体試料中のイベルメクチンは高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法により

定量した。定量法の概略を表へ - 2 に示す。

表へ - 2 生体試料中イベルメクチン濃度測定法

試料	種	前 処 理 法	定量下限	資料番号
血漿	イヌ、ラット	血漿試料 を HPLCで分析	ng/mL	へ - 参2、参3
	ヒト	血漿試料 を HPLCに注入	ng/mL	へ - 参8～参10
血清	ヒト	血清 を HPLCで分析	ng/mL	へ - 参7
尿	イヌ	尿 を HPLCで分析	ng/mL	へ - 参3
	ヒト	尿 を HPLCで分析	ng/mL	へ - 参7
糞	イヌ	糞 を HPLCで分析	ng/g	へ - 参3
乳汁	ヒト	乳汁 を HPLCに注入	ng/mL	へ - 参11

(2) 放射能標識体

1) 被験物質

[<sup>3</sup>H] イベルメクチンの構造式を図へ - 1 に示す。

イベルメクチン B<sub>1a</sub>

イベルメクチン B<sub>1b</sub>

図へ - 1 <sup>3</sup>Hイベルメクチンの構造式

## 2) 薬物濃度測定方法

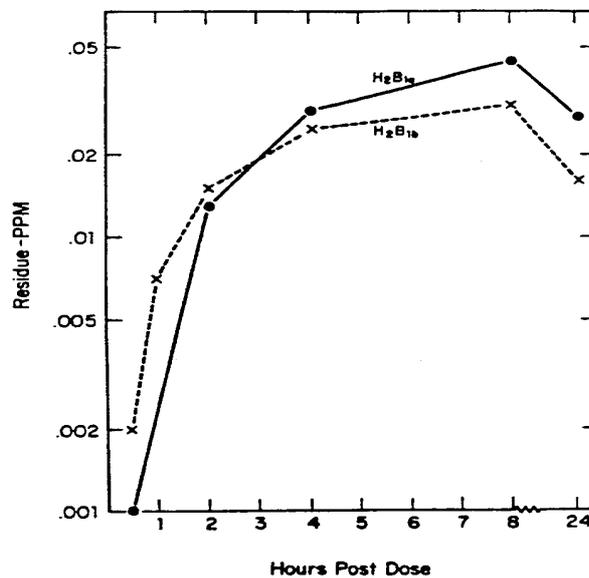
血漿、尿及び糞中に含まれる放射性の未変化体及び代謝物は、放射能検出による HPLC 法で分析した。生体試料（組織、消化器官、尿又は糞）の放射能の定量は  
で計測した。

2. 動物における成績……………添付資料へ - 参1 ~ 参6

(1) 吸収……………添付資料へ - 参1 ~ 参4

1) 単回投与時の血液中濃度……………添付資料へ - 参1

雄ラットに $^3\text{H}$  イベルメクチン  $B_{1a}$  又は $^3\text{H}$  イベルメクチン  $B_{1b}$  の等用量をそれぞれ 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を皮下投与し、血液中濃度をそれぞれ測定した(図へ - 2)。イベルメクチン  $B_{1a}$  及びイベルメクチン  $B_{1b}$  は吸収においてほとんど差がみられなかった。(添付資料へ - 参1 REFERENCES 69 頁)



図へ - 2 雄ラットにおける皮下投与後の $^3\text{H}$  イベルメクチン  $B_{1a}$  又は $^3\text{H}$  イベルメクチン  $B_{1b}$  の血液中濃度の平均推移  
 :  $^3\text{H}$  イベルメクチン  $B_{1a}$       X :  $^3\text{H}$  イベルメクチン  $B_{1b}$

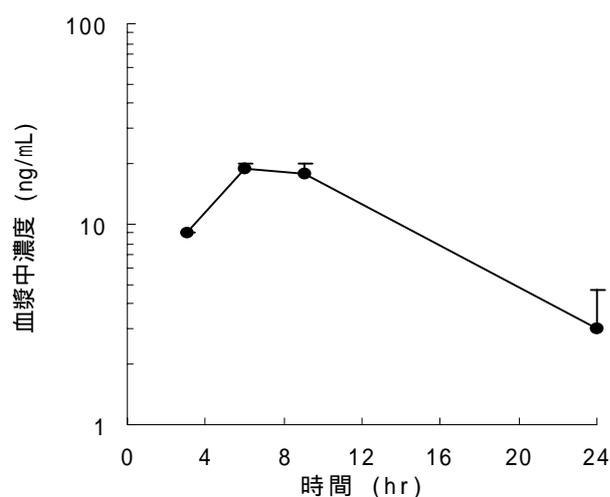
2) ラット……………添付資料へ - 参2

ラットにイベルメクチン 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を経口投与した時の血漿中イベルメクチン  $B_{1a}$  濃度を測定した。血漿中薬物動態パラメータを表へ - 3 に、血漿中濃度推移を図へ - 3 に示した。血漿中未変化体濃度は薬物投与後 6 ~ 9 時間で最高値に達し、以後緩やかに減少した。

表へ - 3 ラットにおける経口投与後の薬物動態パラメータ

	AUC (ng·hr/mL)	$C_{\text{max}}$ (ng/mL)	$T_{\text{max}}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
イベルメクチン $B_{1a}$	266.4	19.3	6.9	4.5

(n = 6)



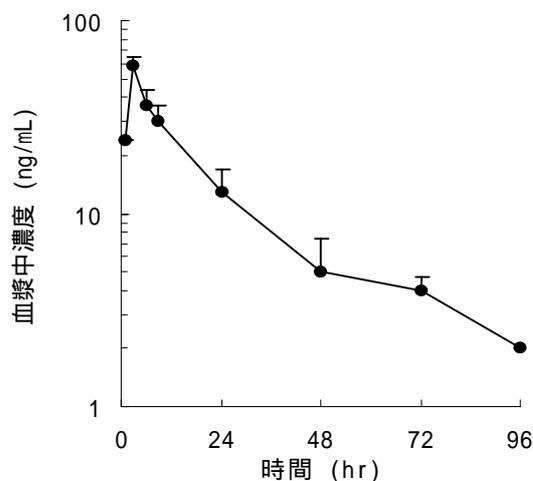
図へ - 3 ラットの経口投与試験におけるイベルメクチン B<sub>1a</sub>の血漿中濃度推移  
(平均値 ± 標準誤差、n = 6)

- 3) イヌ ..... 添付資料へ - 参 3  
 イヌにイベルメクチン 200 μg/kg を経口投与した時の未変化体の血漿中イベルメクチン B<sub>1a</sub>濃度を測定した。血漿中薬物動態パラメータを表へ - 4 に、血漿中濃度推移を図へ - 4 に示した。投与後 3 時間後で最高値に達し、以後緩やかに減少した。

表へ - 4 イヌにおける経口投与後の薬物動態パラメータ

	AUC (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
イベルメクチンB <sub>1a</sub>	712.8	60.2	3.0	7.6

(n = 5)



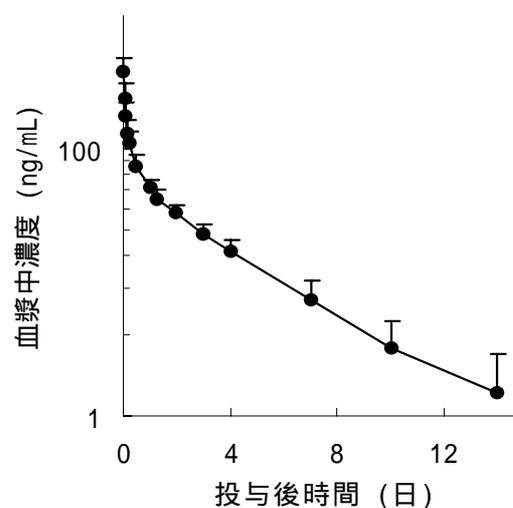
図へ - 4 イヌの経口投与試験におけるイベルメクチン B<sub>1a</sub>の血漿中濃度推移  
(平均値 ± 標準誤差、n = 5)

- 4) ウシ ..... 添付資料へ - 参 4  
 ウシ 6 頭にイベルメクチン 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を静脈内投与し、投与後 21 日間の平均血漿中イベルメクチン  $B_{1a}$  濃度を測定した (表へ - 5、図へ - 5)。血漿中イベルメクチン  $B_{1a}$  は投与後速やかに減少し、血漿中イベルメクチン  $B_{1a}$  の  $t_{1/2}$  は 2.7 日であった。

表へ - 5 雄ウシにおける静脈内投与後の薬物動態パラメータ

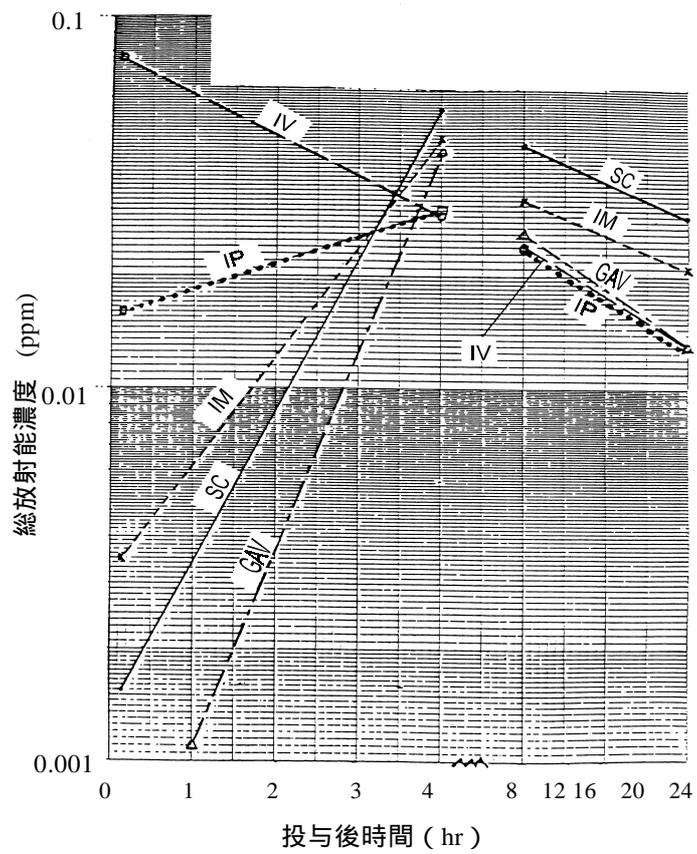
	AUC <sub>(0-∞)</sub> (ng·day/MI)	CL (L/kg·day)	Vd <sub>ss</sub> (L/kg)	t <sub>1/2</sub> (日)
イベルメクチン $B_{1a}$	254	0.79	2.2	2.7

(n = 6)



図へ - 5 ウシの静脈内投与試験におけるイベルメクチン  $B_{1a}$  の血漿中濃度推移  
 (平均値  $\pm$  標準偏差、n = 6)

- 5) 生物学的利用率 ..... 添付資料へ - 参 1  
 雄ラットにおける [ $^3\text{H}$ ] イベルメクチン  $B_{1a}$  300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内及び経口投与後の全血中総放射能濃度推移を図へ - 6 に示した。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測された。(添付資料へ - 参 1 REFERENCES 62 頁)



図へ - 6 ラットにおける 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  [ $^3\text{H}$ ] イベルメクチン  $\text{B}_{1a}$  の静脈内 (IV)、皮下 (SC)、筋肉内 (IM)、腹腔内 (IP) 及び経口 (GAV) 投与後の血液中総放射能濃度推移

(2) 分布 …… 添付資料へ - 参1、参2、参5

1) 臓器・組織内濃度 …… 添付資料へ - 参1、参2

ラット …… 添付資料へ - 参1

雄ラットに<sup>3</sup>H イベルメクチン 300 µg/kg を経口投与後の各組織内放射能濃度を表へ - 6 に示す。組織内放射能濃度は脂肪が最も高く、次いで肝臓、腎臓、筋肉及び血漿の順であった。投与3日後の組織内濃度は脂肪で137 ppbであり、肝臓、腎臓、筋肉及び血漿ではそれぞれ47、46、18及び5 ppbであった。血漿中放射能濃度は1日目及び3日目の両方で他の臓器に比べて最も低い値を示した。

表へ - 6 ラットにおける<sup>3</sup>H イベルメクチン 300 µg/kg 投与後の放射能の組織内分布

組織	総放射能濃度 (ppb)	
	投与後 1 日	投与後 3 日
脂肪	232	137
肝臓	152	47
腎臓	140	46
筋肉	44	18
血漿	12	5

ラット …… 添付資料へ - 参2

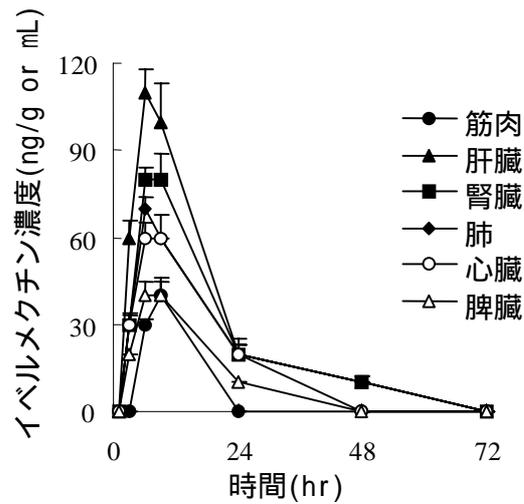
ラットにおけるイベルメクチン 200 µg/kg を経口投与後の各組織内イベルメクチン B<sub>1a</sub> 濃度を表へ - 7 及び図へ - 7 に示す。組織内イベルメクチン B<sub>1a</sub> 濃度は肝臓が最も高く、次いで腎臓、肺、心臓、脾臓及び筋肉の順であった。組織中濃度はいずれも血漿中濃度より高値であり、最高濃度を比較すると最も高い肝臓では血漿の約 5.8 倍、最も低い筋肉及び脾臓でも血漿の約 2 倍の濃度であったことから本薬物の組織移行性は極めて良好であったと考えられた。また、これら各組織からのイベルメクチン B<sub>1a</sub> の消失は血漿と類似しており特定の組織へ長時間残留する傾向は認められなかった。

表へ - 7 ラットにおける経口投与後の臓器・組織中イベルメクチン B<sub>1a</sub> 濃度

臓器・組織	イベルメクチン B <sub>1a</sub> 濃度 (ng/g or mL)						
	投薬後採取時間 (hr)						
	1	3	6	9	24	48	72
筋肉	N.D.	N.D.	30 ± 2	40 ± 6	N.D.	N.D.	N.D.
肝臓	N.D.	60 ± 6	110 ± 8	100 ± 13	20 ± 3	10 ±	N.D.
腎臓	N.D.	30 ± 4	80 ± 4	80 ± 9	20 ± 3	10 ± 2	N.D.
肺	N.D.	30 ± 3	70 ± 4	60 ± 8	20 ± 3	10 ± 2	N.D.
心臓	N.D.	30 ± 0	60 ± 5	60 ± 0	20 ± 5	N.D.	N.D.
脾臓	N.D.	20 ± 0	40 ± 5	40 ± 5	10 ±	N.D.	N.D.
血漿	N.D.	9 ± 0.9	19 ± 1.9	18 ± 1.7	3 ± 0.4	N.D.	N.D.

N.D. : 検出限界以下

(平均値 ± 標準誤差、n = 6)



図へ - 7 ラットにおける経口投与後の臓器・組織中イベルメクチン B<sub>1a</sub>濃度推移  
(平均値 ± 標準誤差、n = 6)

また、雄ラットに<sup>3</sup>H イベルメクチン B<sub>1a</sub> 又は<sup>3</sup>H イベルメクチン B<sub>1b</sub> をそれぞれ 300 µg/kg 単独で皮下投与した時の組織および血漿中における半減期を表へ - 8 に示す。各組織からの消失半減期はイベルメクチン B<sub>1a</sub> で 1.06 ~ 1.40 日、イベルメクチン B<sub>1b</sub> で 0.63 ~ 0.75 日であった。血漿中消失半減期はイベルメクチン B<sub>1a</sub> が 1.20 日、イベルメクチン B<sub>1b</sub> は 0.75 日であり、組織の場合と同様にイベルメクチン B<sub>1b</sub> の消失がやや速かった。

表へ - 8 雄ラットに<sup>3</sup>H イベルメクチン B<sub>1a</sub> 又は<sup>3</sup>H イベルメクチン B<sub>1b</sub> をそれぞれ 300 µg/kg 単独で皮下投与した時の組織及び血漿中における消失半減期

投与化合物	消失半減期 (day)						
	肝臓	腎臓	脂肪	筋肉	肺	心臓	血漿
[ <sup>3</sup> H]イベルメクチン B <sub>1a</sub>	1.06	1.25	1.40	1.16	1.19	1.36	1.20
[ <sup>3</sup> H]イベルメクチン B <sub>1b</sub>	0.66	0.69	0.72	0.75	0.63	0.68	0.75

(n = 3)  
引用文献

Shuet-Hing Lee Chiu and Anthony Y.H. Lu (1989) Metabolism and Tissue Residues. In Campbell, W. C. (ed), *Ivermectin and Abamectin.*, Springer-Verlag New York Inc., pp 131-143

ウシ ..... 添付資料へ - 参 1

ウシに<sup>3</sup>H イベルメクチン 300 µg/kg を反芻胃及び皮下投与後の各組織内の放射能濃度を表へ - 9 及び表へ - 10 に示す。反芻胃投与の場合、組織内放射能濃度は肝臓が最も高く、次に脂肪が高かった。肝及び脂肪中放射能濃度は 21 日から 28 日まではあまり変わらないことを示した。腎臓及び筋肉の放射能量は肝臓に比べはるかに低く、それぞれ肝臓の約 1/5 及び 1/10 であることが確認された。28 日目の組織内濃度は、肝臓で 4 ppb であり脂肪では 8 ppb であった。腎臓及び筋肉では検出限界以下であった。

表へ - 9 ウシにおける<sup>3</sup>H] イベルメクチン 300 µg/kg 反芻胃投与後の放射能の組織内分布

組織	総放射能濃度 (ppb)			
	7日	14日	21日	28日
肝臓	119	49	14	4
脂肪	84	26	10	8
腎臓	19	5	0	0
筋肉	8	3	0	0

皮下投与の場合も、反芻胃投与の時と同様に肝臓が最も放射能が高く、腎臓及び筋肉の放射能濃度は肝臓に比べはるかに低いことが確認された。投与 28 日後の組織内濃度は、肝臓で 32 ppb、脂肪では 34 ppb、腎臓で 4 ppb 及び筋肉では 1 ppb であった。

肝臓中放射能に占めるイベルメクチン B<sub>1a</sub> の割合は投与 7 日目で約 52% で、投与 28 日目で約 47% であった。脂肪中のイベルメクチン B<sub>1a</sub> 量は投与 7 日目で約 69% で、投与 28 日目で約 14% であった。

表へ - 10 ウシにおける<sup>3</sup>H] イベルメクチン 300 µg/kg 皮下投与後の放射能の組織内分布

組織	総放射能濃度 (ppb)			
	7日	14日	21日	28日
肝臓	622	104	48	32
脂肪	220	88	45	34
腎臓	55	12	5	4
筋肉	18	4	2	1

2) タンパクとの結合 ..... 添付資料へ - 参 5

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 (表へ - 11)。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  $\gamma_1$ -酸性糖タンパクを用いた試験の結果、イベルメクチンと  $\gamma_1$ -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が推定される。

表へ - 11 各種ヒトタンパクとのイベルメクチンの非結合分率 (%)

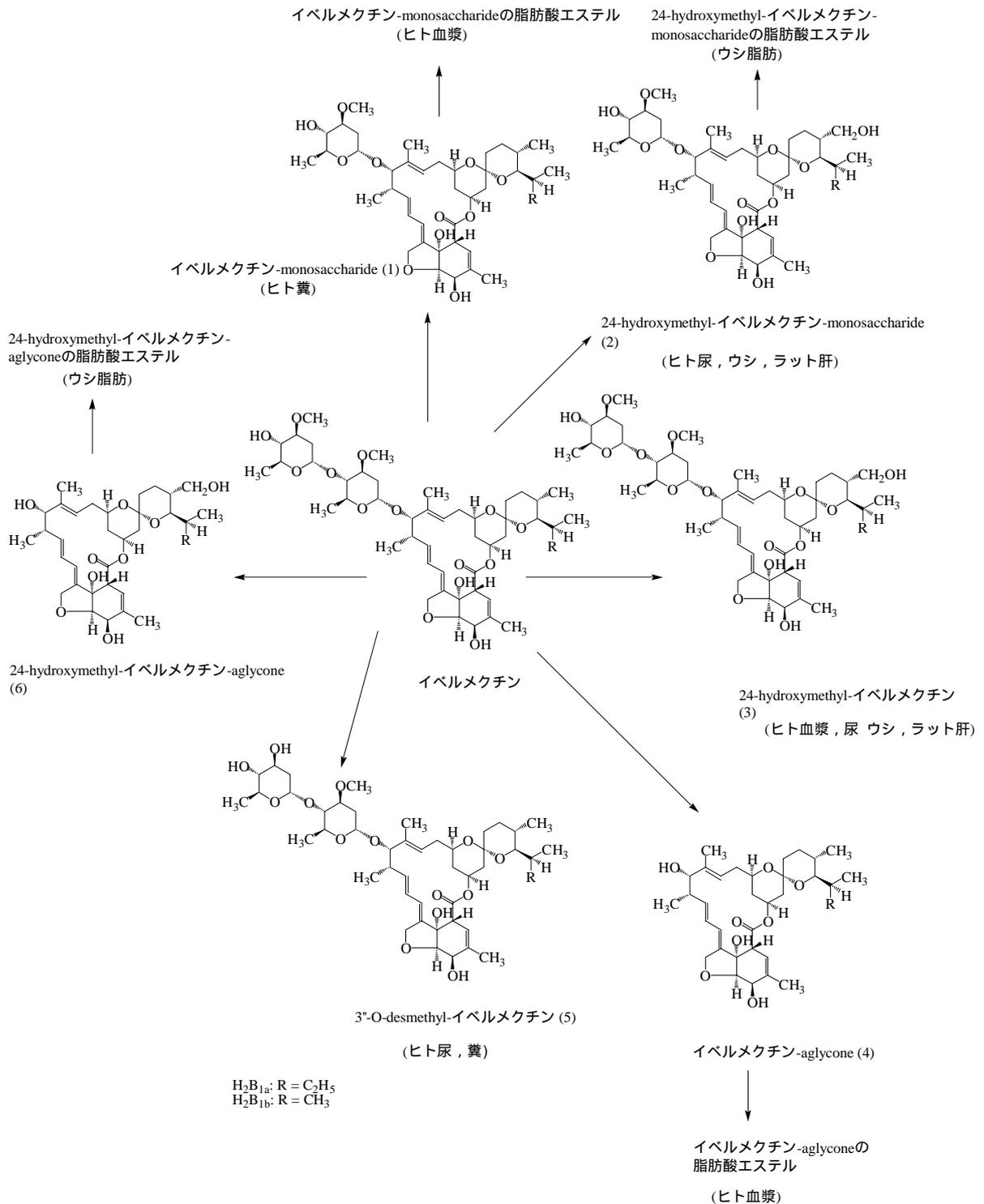
		非結合分率 (%)
血漿		6.9 ± 0.2
アルブミン	(40 mg/mL)	3.3 ± 0.1
	(30 mg/mL)	9.2 ± 0.5
血漿 (10 µg/mL アセチルサリチル酸)		6.6 ± 0.1
$\gamma_1$ -酸性糖タンパク	(1 mg/mL)	41.5 ± 3.4
	(2 mg/mL)	19.2 ± 1.8

(n = 3)

(3) 代謝 ..... 添付資料へ - 参1、参6、参8

1) イベルメクチンの代謝物

*in vitro* 及び *in vivo* で認められたイベルメクチンの代謝物を図へ - 8 に示した。



図へ - 8 イベルメクチンの代謝経路

2) *in vivo*における代謝……………添付資料へ - 参 1、参 8  
ウシ及びラット …………… 添付資料へ - 参 1

[<sup>3</sup>H] イベルメクチン 300 µg/kg をウシに皮下及びラットに経口投与し、肝抽出物（ウシ及びラット）及び脂肪抽出物（ウシ）中の代謝物を HPLC を用いて検索した（図へ - 8）。ウシ及びラットの肝抽出物中には 24-hydroxymethyl-イベルメクチン（イベルメクチン B<sub>1a</sub>及びイベルメクチン B<sub>1b</sub>）(3)及び 24-hydroxymethyl-イベルメクチン（イベルメクチン B<sub>1a</sub>及びイベルメクチン B<sub>1b</sub>）-monosaccharide(2)が認められた。又、ウシ脂肪中代謝物を p-トルエンスルホン酸及びウシ膵臓由来のコレステロールエステラーゼで加水分解すると 24-hydroxymethyl-イベルメクチン（イベルメクチン B<sub>1a</sub>及びイベルメクチン B<sub>1b</sub>）-monosaccharide(2)及び 24-hydroxymethyl-イベルメクチン（イベルメクチン B<sub>1a</sub>及びイベルメクチン B<sub>1b</sub>）-aglycone(6)が得られたことから、脂肪中ではこれら代謝物の脂肪酸エステルが形成されていることが示唆された。

ヒト …………… 添付資料へ - 参 8

ヒトに 14 mg [<sup>3</sup>H] イベルメクチンカプセル[200 µCi(7.4MBq)/14 mg]を単回経口投与し、尿、糞及び血漿中の代謝物を検索した（図へ - 8）。尿中には極性代謝物（24-hydroxymethyl-イベルメクチン B<sub>1a</sub>(3)及び 24-hydroxymethyl-イベルメクチン B<sub>1a</sub>-monosaccharide(2)等）及び 3''-O-desmethyl-イベルメクチン B<sub>1a</sub>(5)が認められた。糞中の排泄物は尿とは異なり、主要な代謝物であるイベルメクチン B<sub>1a</sub>-monosaccharide(1)及び 3''-O-desmethyl-イベルメクチン B<sub>1a</sub>(5)が確認された。血漿中の代謝物は、非極性代謝物イベルメクチン B<sub>1a</sub>-monosaccharide(1)及びイベルメクチン B<sub>1a</sub>-aglycone(4)の脂肪酸エステル体が、又、極性代謝物は 24-hydroxymethyl-イベルメクチン B<sub>1a</sub>(3)、24-hydroxymethyl-イベルメクチン B<sub>1a</sub>-monosaccharide(2)及び 24-hydroxymethyl-イベルメクチン B<sub>1a</sub>-aglycone(6)が認められた。

3) *in vitro*における代謝……………添付資料へ - 参 1、参 6  
ラット及びウシ …………… 添付資料へ - 参 1  
ラット及びウシ肝臓ミクロソームを用いて *in vitro*代謝について検討した。[<sup>3</sup>H]イベルメクチンをラット及びウシ肝ミクロソーム中で反応させたところ、ともに 24-hydroxymethyl-イベルメクチン(イベルメクチン B<sub>1a</sub>及びイベルメクチン B<sub>1b</sub>)(3)及び 24-hydroxymethyl-イベルメクチン(イベルメクチン B<sub>1a</sub>及びイベルメクチン B<sub>1b</sub>)-monosaccharide(2)の生成が認められた。ラット及びウシの肝ミクロソームから同じ代謝物が生じることから代謝経路が同じであることが示唆された。

ヒト …………… 添付資料へ - 参 6  
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。チトクローム P-450 アイソザイムの特異的阻害剤(troleandomycin/CYP3A4、diethylidithiocarbamate/CYP2E1、sulphaphenazole/CYP2C9/10、quinidine/CYP2D6、furfurylline/CYP1A2)の存在下でイベルメクチンを基質として反応させた場合、troleandomycinで濃度依存的に阻害された。又、阻害剤として抗ヒト CYP3A4 抗体を用い、インキュベートした場合、イベルメクチンの代謝はこの抗体により阻害された。

これらのことから P-450 3A4 がイベルメクチンの代謝反応に関与していることが推定された。

(4) 排泄 …………… 添付資料へ - 参1、参3

1) 尿、糞中排泄

ラット …………… 添付資料へ - 参1

雄ラットに<sup>3</sup>H イベルメクチン 300 µg/kg を経口投与した後、3日間までの尿中、糞中及び上部消化器系内（内容物を含む）放射能排泄率を表へ - 12 に示した。投与後3日間で糞中排泄率及び上部消化器系内残存率は91.3%であり、尿中排泄率は0.8%であった。

表へ - 12 ラットにおける<sup>3</sup>H イベルメクチン 300 µg/kg 経口投与後の放射能の尿、糞中排泄率及び上部消化器系内残存率

	グループ A(%)	グループ B(%)			
	1日	1日	2日	3日	総量
上部消化器系	52.2	-	-	6.4	6.4
尿	0.5	0.4	0.3	0.1	0.8
糞	18.9	25.0	39.6	20.3	84.9
総量	71.6				92.1

グループ A：投与後1日で処分、グループ B：投与後3日で処分

イヌ …………… 添付資料へ - 参3

イヌにイベルメクチン 200 µg/kg を経口投与した後、7日間（168時間）までの尿中及び糞中イベルメクチン B<sub>1a</sub>濃度を表へ - 13 に示した。尿中にはほとんど検出されず、ほとんどの検体で定量限界以下であった。糞中排泄率は投与後24時間が最も高く、又イベルメクチン B<sub>1a</sub>の回収率は15.8%であった。

表へ - 13 イヌにおけるイベルメクチン 200 µg/kg 経口投与後のイベルメクチン B<sub>1a</sub>の尿及び糞中排泄率

投与後時間 (hr)	イベルメクチン B <sub>1a</sub> 累積排泄率 (投与量に対する分率%)	
	尿	糞
24	*	7.5 ± 2.9
48	*	11.1 ± 2.6
72	*	13.1 ± 2.0
96	*	14.7 ± 2.0
120	*	15.2 ± 1.7
144	*	15.6 ± 1.7
168	*	15.8 ± 1.6

\* 検出限界以下  
(平均値 ± 標準誤差、n = 5)

3 . ヒトにおける成績……………添付資料へ - 参7 ~ 参12

(1) 本邦における試験成績……………添付資料へ - 参7

輸入熱帯病治療薬に関する厚生省研究班により海外から輸入した製剤（イベルメクチン）を用いた健常成人における単回経口投与試験成績が報告されている。本報告の要約を以下に示す。

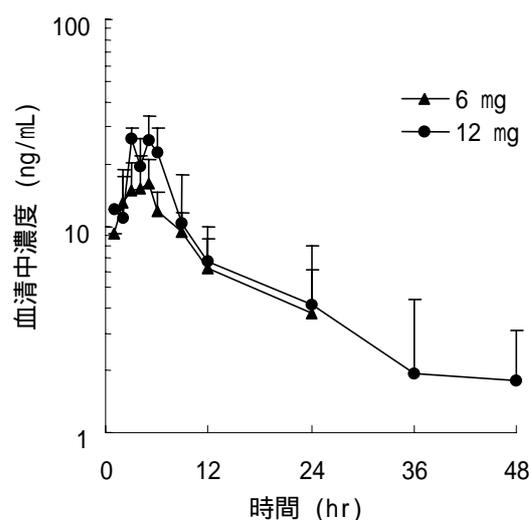
健常成人男子 10 名を対象に本薬の薬物動態を検討した。イベルメクチン 1 錠（6 mg）又は 2 錠（12 mg）を経口投与し、投与後 48 時間までの血清中及び尿中濃度を測定した（表へ - 14、図へ - 9）。血清中のイベルメクチン濃度はそれぞれ投与後 5 時間及び 4 時間で最高値に達し、 $C_{max}$  はそれぞれ 19.9 ng/mL 及び 32.0 ng/mL であった。12 mg 投与群は、6 mg 投与群と比較し AUC 及び  $C_{max}$  が平均値でそれぞれ 1.3 倍及び 1.6 倍と増加したが有意な差はみられなかった。各投与群のイベルメクチンの  $C_{max}$  を比較すると 6 mg 投与群では 8.8~31.5 ng/mL、12 mg 投与群では 6.7~46.1 ng/mL と広範囲を示した。このため全身クリアランスが大きい各投与群の各 1 例ずつを除いて検討したが、AUC 及び  $C_{max}$  に有意な差はみられなかった。

尿中排泄について投与後 48 時間まで 9 点採尿したところ、すべての尿試料でイベルメクチンは検出限界以下のため測定することが不可能であった。

表へ - 14 健常成人における経口投与後の薬物動態パラメータ

投与量		CL/F (L/hr/kg)	AUC (ng · hr/mL)	MRT (hr)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$V_0/F$ (L/kg)
6 mg	Mean	0.746	266	16.64	19.9	5.00	5.07
	SEM	0.331	102	3.39	4.8	1.10	1.27
12 mg	Mean	3.183	348	12.62	32.0	4.00	4.33
	SEM	2.676	128	4.03	7.3	0.63	0.83

(平均値 ± 標準誤差、n = 5)



図へ - 9 健常成人における経口投与後の血清中イベルメクチン  $B_{1a}$  濃度推移

(平均値 ± 標準誤差、n = 5)

(2) 海外における試験成績

1) 単回投与薬物動態試験

単回投与試験における血漿中濃度及び尿中排泄 ( )

..... 添付資料へ - 参 8

本薬の薬物動態を 4 名の健常成人男子志願者を対象に検討した。絶食下で被験者に<sup>3</sup>H イベルメクチン 14 mg カプセル[200 μCi (7.4 MBq)]を経口投与し、投与後 72 時間までの血漿中イベルメクチン B<sub>1a</sub>濃度を測定した (表へ - 15、図へ - 10)。血漿中のイベルメクチン B<sub>1a</sub>及び総代謝物濃度はそれぞれ投与後約 6 時間及び約 7 時間で最高値に達し、C<sub>max</sub> はそれぞれ 22 ng/mL 及び 54 ng eq./mL であった。投与後 6 時間以降に血漿中イベルメクチン B<sub>1a</sub>濃度の再上昇がみられ、腸肝循環が示唆された。総代謝物の t<sub>1/2</sub> は 2.9 日であり、イベルメクチン B<sub>1a</sub>の t<sub>1/2</sub> 11.8 時間よりも長いことが示された。これらの結果から総代謝物の消失はイベルメクチン B<sub>1a</sub>よりも遅いことが確認された。

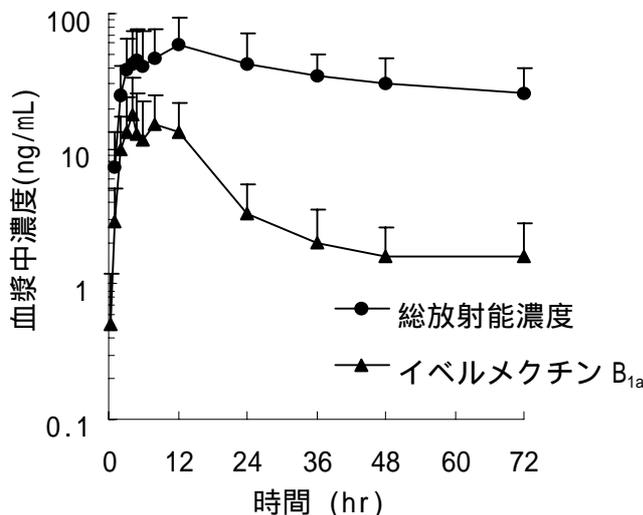
表へ - 15 健常成人男子における<sup>3</sup>H イベルメクチン 14 mg 経口投与後の薬物動態パラメータ

	AUC <sub>(0-72)</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/ mL) <sup>1)</sup>	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub>
イベルメクチン B <sub>1a</sub>	329 ± 196	21.7 ± 11.2	6.0 ± 4.0	11.8 時間 <sup>3)</sup>
総代謝物 <sup>2)</sup>	-	54.2 ± 26.6	7.0 ± 3.9	2.9 日 <sup>3)</sup>

1) : 総代謝物は (ng eq./mL)

2) : 総放射能濃度からイベルメクチン B<sub>1a</sub>濃度を減じた値

3) : 調和平均



図へ - 10 健常成人男子における<sup>3</sup>H イベルメクチン 14 mg 経口投与後の血漿中の総放射能及びイベルメクチン B<sub>1a</sub>濃度推移 (平均値 ± 標準偏差、n = 4)

投与後 4 日間及び 5 日間の尿中及び糞中放射能排泄率を表へ - 16 に示した。経口投与後の尿中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。血漿中総代謝物及び糞中放射能はいずれも  $t_{1/2}$  が約 3 日であり、糞中に 95% 排泄されるには 12 日間要することが示された。

表へ - 16 健常成人男子における  $[^3\text{H}]$  イベルメクチン 14 mg 経口投与後の尿及び糞中放射能累積排泄率 (%)

時間 (日)	被験者 1		被験者 2		被験者 3		被験者 4	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
1	0.153	29.03	0.329	0.01	0.196	0.06*	0.331	0.05*
2	0.206	61.04	0.442	7.57	0.270	0.18	0.632	1.18
3	0.269	-	0.532	31.31	0.372	N.S.	0.828	8.76
4	0.294	67.89	0.656	N.S.	0.458	7.84	1.017	36.63
5	-	68.45	-	56.64	-	25.77	-	43.60

N.S. : 検体なし

\* : 投与前 (Day 0) 採取

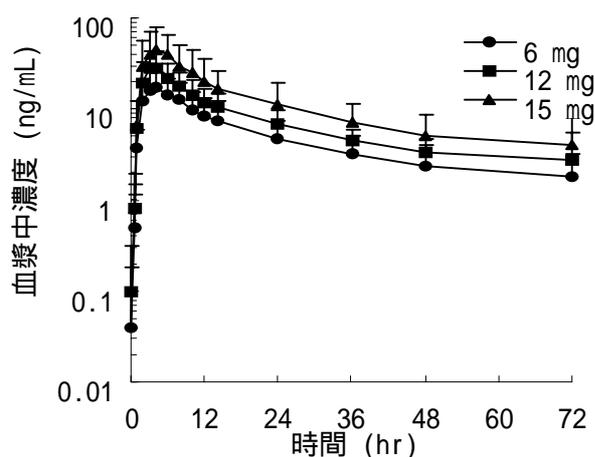
- : 尿の検体採取は 4 日目まで

投与量依存性 ( ) ..... 添付資料へ - 参 9  
 健常人成人男子志願者 12 名を対象とする 3 期クロスオーバー法によるオープン試験を行い、被験者に 6、12 及び 15 mg イベルメクチン錠を経口投与し、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 (図へ - 11)。表へ - 17 に示すように、各投与量における  $T_{max}$  は約 4 時間と変化はなく、 $C_{max}$  及び AUC は用量に比例した増加を示した。

表へ - 17 健常成人男子における経口投与後の血漿中イベルメクチン  $B_{1a}$  の薬物動態パラメータ

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

(n = 12)



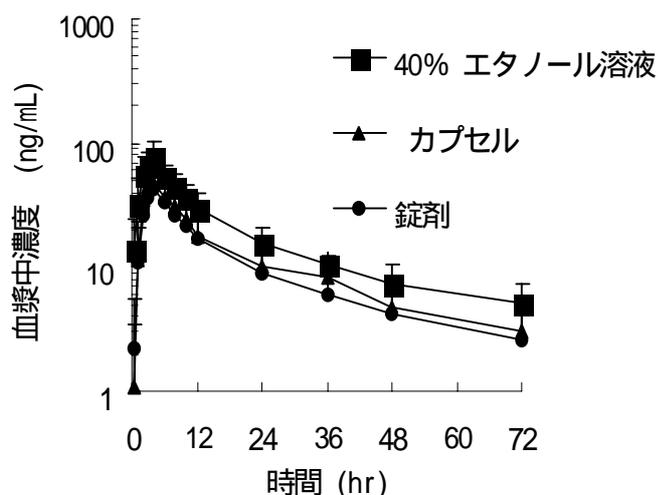
図へ - 11 健康成人男子における経口投与後の血漿中イベルメクチン B<sub>1a</sub>濃度推移  
(平均値 ± 標準偏差、n = 12)

相対的生物学的利用率 ( ) …… 添付資料へ - 参 10  
健康成人男子志願者 12 名を対象とする 3 期クロスオーバー法によるオープン試験を行い、被験者に 12 mg イベルメクチン (錠剤、カプセル剤及び 40% エタノール溶液) をそれぞれ経口投与し、投与後 72 時間までの血漿中イベルメクチン B<sub>1a</sub> 濃度を測定した (図へ - 12)。表へ - 18 に示すように、各投与における T<sub>max</sub> は約 4 時間と差は認められなかった。エタノール溶液に対するカプセル剤及び錠剤投与での C<sub>max</sub> 及び AUC は約 2 倍低い値が認められた。カプセル剤及び錠剤では C<sub>max</sub> 及び AUC に差は認められなかった。

表へ - 18 健康成人男子における経口投与後の血漿中イベルメクチン B<sub>1a</sub> の薬物動態パラメータ

	T <sub>max</sub> (hr)			C <sub>max</sub> (ng/mL)			AUC (ng · hr/mL)		
	エタノール溶液	カプセル剤	錠剤	エタノール溶液	カプセル剤	錠剤	エタノール溶液	カプセル剤	錠剤
Mean	4.0	3.7	3.6	82.9	50.6	46.6	1291	782	726
S.D.	0.9	1.0	0.7	25.4	15.2	21.9	330	302	411

(n = 12)



図へ - 12 健康成人男子における経口投与後の血漿中イベルメクチン B<sub>1a</sub> 濃度推移  
(平均値 ± 標準偏差、n = 12)

性差 ( ) ..... 添付資料へ - 参 12  
健康成人男子及び女子志願者を対象として無作為に 4 群に分け、イベルメクチン錠 30、60、90 及び 120 mg のいずれか 1 つの用量を各群 (男性 6 名、女性 6 名) に空腹時単回経口投与した。本試験におけるイベルメクチンの薬物動態パラメータを表へ - 19 に示す。イベルメクチンの薬物動態パラメータには性差を示す一貫した傾向は認められなかった。

表へ - 19 健康成人男女にイベルメクチン 30 ~ 120 mg 空腹時単回経口投与後の薬物動態パラメータ

	性別	30 mg	60 mg	90 mg	120 mg
AUC <sub>0-</sub> <sup>a)</sup> (ng·hr/mL)	女性	1927.8 ± 653.6	3161.3 ± 1490.8	2437.3 ± 2090.6	5401.0 ± 2766.4
	男性	1520.7 ± 830.3	2806.7 ± 1689.1	3383.0 ± 1495.3	3694.3 ± 1817.3
C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (ng/mL)	女性	104.4 ± 43.1	190.9 ± 100.5	121.7 ± 79.1	308.9 ± 179.7
	男性	65.2 ± 35.1	139.4 ± 98.4	194.5 ± 86.4	186.6 ± 119.5
t <sub>1/2</sub> <sup>b)</sup> (hr)	女性	18.9	17.9	19.1	18.4
	男性	21.4	21.7	18.6	19.8
T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	女性	4.2 ± 1.0	3.2 ± 0.8	4.8 ± 1.7	4.0 ± 1.1
	男性	4.3 ± 1.0	4.0 ± 0.9	5.0 ± 2.0	4.3 ± 0.8

(n = 12)、a) 算術平均 ± 標準偏差、b) 調和平均

食事の影響 ( ) ..... 添付資料へ - 参 12  
健康成人男女各 6 名を対象に、空腹時並びに標準的な高脂肪食を用いて食事の影響を検討した。イベルメクチン錠 30 mg を食後投与した場合、未変化体の AUC<sub>0-</sub> は空腹時投与の 2.57 倍 (95%信頼区間: 2.16 - 3.05) であった (表へ - 20)。T<sub>max</sub> は空腹時投与で 4.3 時間、食

後投与で 4.6 時間であり、食事摂取によりほとんど影響を受けなかった。また、 $t_{1/2}$  は空腹時及び食後投与でそれぞれ 20.1 及び 15.0 時間と大きく異ならなかった。

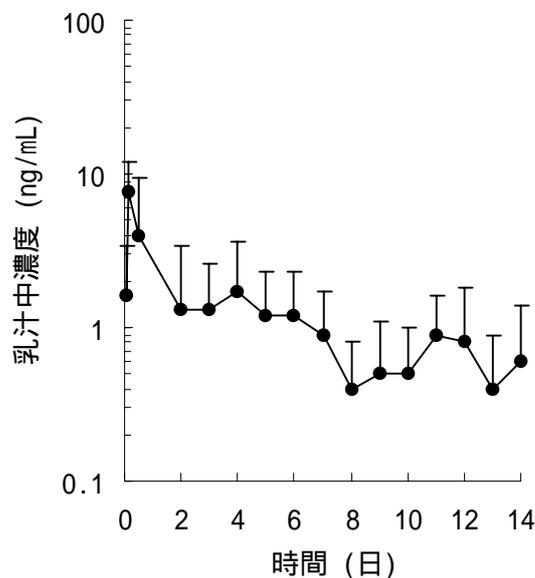
表へ - 20 健常成人男女にイベルメクチン 30 mg を空腹時あるいは食後単回経口投与後の薬物動態パラメータ

	食後 (n = 11) <sup>c)</sup>	空腹時 (n = 12)
AUC <sub>0-</sub> <sup>a)</sup> (ng·hr/mL)	4564.6 ± 1892.5	1724.3 ± 830.5
C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (ng/mL)	260.5 ± 172.1	84.8 ± 42.7
$t_{1/2}$ <sup>b)</sup> (hr)	15.0	20.1
T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	4.6 ± 0.9	4.3 ± 1.0
AUC <sub>0-</sub> 幾何平均比 (食後 / 空腹時) (95%信頼区間)	2.57 (2.16 - 3.05)	

a) 算術平均 ± 標準偏差、b) 調和平均、c) 女性 1 人が脱落

2) 授乳期の女性における投与試験 ( ) … 添付資料へ - 参 11

授乳期の健常な女性 12 名を対象にオープン試験を行い、絶食下で被験者に 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 (図へ - 13、表へ - 21)。乳汁中イベルメクチン B<sub>1a</sub> 濃度は投与後 4 時間で最高値に達し、C<sub>max</sub> は 7.6 ng/mL であった。その後消失し投与後 14 日目の乳汁中イベルメクチン B<sub>1a</sub> 濃度は約 0.6 ng/mL であった。



図へ - 13 健常授乳期の女性における経口投与後の乳汁中イベルメクチン B<sub>1a</sub> 濃度推移 (平均値 ± 標準偏差、n = 12)

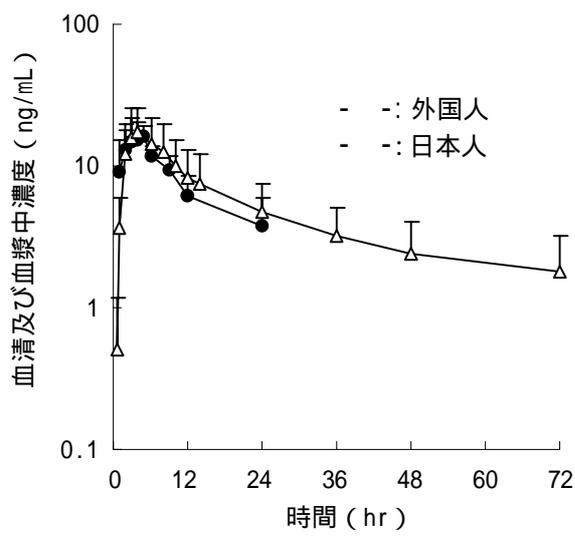
表へ - 21 各授乳期の女性における経口投与後の乳汁中イベルメクチン B<sub>1a</sub>濃度 (ng/mL)

No	時間 (日)																
	Pre	1			2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
		1hr	4hr	12hr													
1	N.S.	0.3	7.7	2.9	1.5	3.4	3.1	2.5	2.3	0.9	0.5	0.2	0.6	0.5	0.2	<0.1	0.2
2	N.D.	0.7	13.0	2.0	0.2	3.2	0.2	0.2	1.3	0.8	0.2	0.3	0.6	0.5	0.3	0.2	0.3
3	N.D.	0.1	1.0	0.3	<0.1	0.2	0.3	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
4	N.D.	0.2	12.9	1.8	0.3	0.1	<0.1	N.D.	<0.1	0.2	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
5	N.D.	0.3	3	18.5	7.9	3.4	4.2	2.9	2.9	2.6	N.S.	2.1	1.2	1.5	2.2	N.D.	2.5
6	N.S.	N.S.	13.0	10.7	0.9	0.1	6.4	0.4	3.3	1.4	0.2	0.4	0.5	1.9	0.6	0.2	0.4
7	N.D.	2.0	6.7	3.4	0.8	1.8	2.0	3.1	1.7	0.9	0.3	0.3	0.4	1.5	0.3	0.4	0.6
8	0.6	1.7	12.4	2.9	0.9	1.5	1.1	0.9	0.8	1.2	0.8	0.5	0.9	0.9	2.9	0.6	0.8
9	N.D.	0.9	2.5	0.8	0.4	0.5	0.2	N.S.	0.4	0.2	0.1	0.2	N.S.	N.S.	0.2	N.S.	0.2
10	N.D.	5.6	7.8	3.0	1.0	0.6	1.3	1.2	1.1	2.2	1.4	1.3	1.4	1.7	2.0	1.8	2.0
11	N.D.	1.4	3.1	0.6	0.3	0.2	0.1	0.2	0.1	0.1	N.S.	0.1	<0.1	0.2	0.1	<0.1	<0.1
12	N.D.	4.3	7.9	1.1	1.4	0.7	0.9	0.3	0.6	0.5	0.5	<0.1	0.1	N.S.	<0.1	0.2	0.2
Mean	N.D.	1.6	7.6	4.0	1.3	1.3	1.7	1.2	1.2	0.9	0.4	0.5	0.5	0.9	0.8	0.4	0.6
S.D.	N.D.	1.8	4.5	5.3	2.1	1.3	1.9	1.1	1.1	0.8	0.4	0.6	0.5	0.7	1.0	0.5	0.8

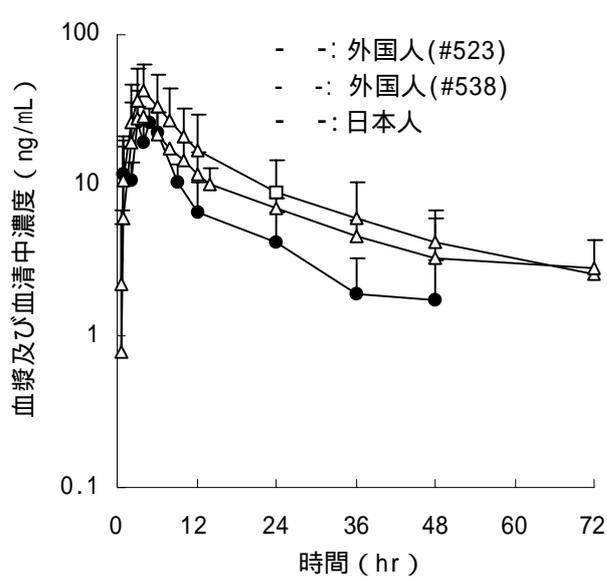
N.S.: No sample  
N.D.: None detected

(3) 本邦及び海外における試験成績の比較 ……………添付資料へ - 参7、参9、参10

イベルメクチン錠 6 及び 12 mg を絶食下で日本人 (添付資料へ - 参 7 : 本概要書 190 頁) 及び外国人 (添付資料へ - 参 9 : 本概要書 192 頁、添付資料へ - 参 10 : 本概要書 193 頁) に経口投与した後の血清又は血漿中濃度推移を図へ - 14 及び図へ - 15 に比較して示す。血中濃度は 6 及び 12 mg いずれの投与群でも日本人でやや低値を示したが、両者の濃度推移はほぼ同様であった。日本人と外国人の薬物動態パラメータを表へ - 22 及び表へ - 23 に示す。イベルメクチン 6 mg 投与時の日本人の C<sub>max</sub> は 19.9 ng/mL であり、外国人とほぼ同様であったが、AUC は日本人で約 20% 低かった。また、イベルメクチン 12 mg 投与時における日本人の C<sub>max</sub> は、外国人とほぼ同様 ( ) との比較) 又は約 30% 低い値 ( ) との比較) であった。日本人の AUC は、外国人の約 70% ( ) との比較) 及び約 50% ( ) との比較) であった。



図へ - 14 日本人および外国人 ( ) の健常成人男子におけるイベルメクチン 6 mg 経口投与後の血清または血漿中イベルメクチン B<sub>1a</sub> 濃度推移 (日本人: 平均値 ± 標準誤差、n = 5; 外国人: 平均値 ± 標準偏差、n = 12)



図へ - 15 日本人および外国人 ( ) の健常成人男子におけるイベルメクチン 12 mg 経口投与後の血清または血漿中イベルメクチン B<sub>1a</sub> 濃度推移 (日本人: 平均値 ± 標準誤差、n = 5; 外国人: 平均値 ± 標準偏差、n = 12)

表へ - 22 健常成人男子におけるイベルメクチン 6 mg 経口投与後の血清  
または血漿中イベルメクチン B<sub>1a</sub> の薬物動態パラメータ

	日本人	外国人 <sup>1)</sup>
Tmax (hr)	5.0 ± 1.1	3.9 ± 0.8
Cmax (ng/mL)	19.9 ± 4.8	18.3 ± 9.7
AUC (ng·hr/mL)	266 ± 102	347 ± 195

1)

日本人：平均値 ± 標準誤差、 n = 5

外国人：平均値 ± 標準偏差、 n = 12

表へ - 23 健常成人男子におけるイベルメクチン 12 mg 経口投与後の血清  
または血漿中イベルメクチン B<sub>1a</sub> の薬物動態パラメータ

	日本人	外国人
Tmax (hr)	4.0 ± 0.6	3.7 ± 1.0 <sup>1)</sup> 3.6 ± 0.7 <sup>2)</sup>
Cmax (ng/mL)	32.0 ± 7.3	30.6 ± 15.6 <sup>1)</sup> 46.6 ± 21.9 <sup>2)</sup>
AUC (ng·hr/mL)	348 ± 128	513 ± 209 <sup>1)</sup> 726 ± 411 <sup>2)</sup>

1)

2)

日本人：平均値 ± 標準誤差、 n = 5

外国人：平均値 ± 標準偏差、 n = 12