

## 審査報告書

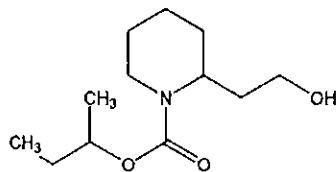
平成 27 年 2 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬部外品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] ①虫よけキンチョールB  
②スキンベープD1  
③L 虫よけスプレーIC
- [有効成分] イカリジン
- [申請者名] ①大日本除虫菊株式会社  
②フマキラー株式会社  
③ライオン株式会社
- [申請年月日] ①平成 24 年 2 月 29 日  
②平成 24 年 3 月 9 日  
③平成 24 年 3 月 29 日
- [剤形・含量] 原液 100mL 中にイカリジン 5.0g を含有する忌避剤（エアゾール剤）
- [申請区分] 医薬部外品区分 1
- [化学構造]



分子式：C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>

分子量：229.32

化学名：

（日本名）1-メチルプロピル 2-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

（英名）1-Methylpropyl 2-(2-hydroxyethyl)-1-piperidinecarboxylate

- [特記事項] なし
- [審査担当部] 一般薬等審査部

## 審査結果

平成 27 年 2 月 18 日

- [販 売 名] ①虫よけキンチョール B  
②スキンベープ D1  
③L 虫よけスプレー IC
- [有 効 成 分] イカリジン
- [申 請 者 名] ①大日本除蟲菊株式会社  
②フマキラー株式会社  
③ライオン株式会社
- [申請年月日] ①平成 24 年 2 月 29 日  
②平成 24 年 3 月 9 日  
③平成 24 年 3 月 29 日
- [審 査 結 果] 医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで医薬部外品として承認して差し支えないと判断した。なお、承認後、少なくとも 2 年間は安全性に関する製造販売後調査を実施することが適当と判断する。
- [効能・効果] 蚊成虫、ブユ（ブヨ）、アブ、マダニの忌避
- [用法・用量] 缶をよく振って、肌から約 10cm 離して、適量を肌の露出面にまんべんなくスプレーする。顔、首筋には、手のひらに一度スプレーしてから肌に塗布する。

## 審査報告

平成 27 年 2 月 18 日

### 1. 申請品目

〔販売名〕	①虫よけキンチョール B ②スキンベープ D1 ③L 虫よけスプレー IC
〔有効成分〕	イカリジン
〔申請者名〕	①大日本除蟲菊株式会社 ②フマキラー株式会社 ③ライオン株式会社
〔申請年月日〕	①平成 24 年 2 月 29 日 ②平成 24 年 3 月 9 日 ③平成 24 年 3 月 29 日
〔剤形・含量〕	原液 100mL 中にイカリジン 5.0g を含有する忌避剤（エアゾール剤）
〔申請時効能・効果〕	蚊成虫、ブユ（ブヨ）、アブ、サシバエ、イエダニの忌避
〔申請時用法・用量〕	使用前に缶をよく振って、人体皮膚の露出面（腕や足など）に約10cm の距離からまんべんなく噴射する。首筋などには、手のひらに一度噴射してから、肌にもる。

### 2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は以下のとおりである。なお、本申請品目については専門協議を実施し、当該専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付、20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は、イカリジン（以下、「本成分」）を有効成分とする忌避剤である。本成分は、昆虫の触覚の感覚子上に存在する受容体に作用し、二次伝達物質の産生を促し一定の反応を脳に伝える。その結果、ヒトなどの吸血源からの誘引物質により発生する反応の認識を妨げ、吸血源の認知を阻害することで、忌避効果を発揮すると考えられている<sup>1</sup>。

吸血性節足動物の媒介による各種感染症に対する予防策として忌避剤が使用されているが、本邦において承認されている忌避剤の有効成分はディート（*N,N*-diethyl-3-methyl benzamide）のみである。ディートは、広範囲の吸血性節足動物の忌避に有効であるが、不

<sup>1</sup>Jürgen B *et al*, *Pestic Sci*, 48: 359-373, 1996

快臭を有する、まれに皮膚や粘膜の炎症を引き起こす、また一部の合成樹脂に影響があるとされているが、本成分は、ディートとは異なり、ほとんど臭いがなく、合成樹脂に対する影響もディートより少ないとされている。

本成分は、[REDACTED]により分子モデリング技法を用いて創製され、[REDACTED]年にディートに替わる新規合成忌避剤として見出された。1998年にベルギーで初めて市販された他、2015年1月現在、本成分を含有する忌避剤は米国、欧州、オーストラリアなど、54カ国以上で登録・販売されており、本成分を5～30%の範囲で含有するポンプスプレー剤、10～20%の範囲でエアゾール剤、2～25%の範囲でロールオン等の他の剤形で実用化されている。なお、本邦において、本成分は医薬品又は医薬部外品以外を含めてその使用実績はない。

#### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

##### <提出された資料の概略>

##### (1) 本成分

###### 1) 特性

本成分は [REDACTED] である。

本成分の構造は、紫外吸収スペクトル(以下、「UV」)、赤外吸収スペクトル(以下、「IR」)、核磁気共鳴スペクトル(<sup>1</sup>H-NMR及び<sup>13</sup>C-NMR)及び質量スペクトル(EI-MS法)により支持されている。

###### 2) 管理

規格及び試験方法として、含量、性状 [REDACTED]、確認試験 [REDACTED]、純度試験 [REDACTED] 及び [REDACTED] ) 及び [REDACTED] )、 [REDACTED] 及び定量法 [REDACTED] が設定されている。

##### (2) 本剤

###### 1) 製剤設計

本剤は噴射剤を除いた原液100mL中に本成分を5.0g含有したエアゾール剤であり、原液と [REDACTED] の液化石油ガスと共に耐圧容器に充填している。原液には添加物として [REDACTED] [REDACTED] が含まれている。

###### 2) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 [REDACTED] 及び定量法 [REDACTED] が設定されている。

##### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び照会事項の回答を検討した結果、本成分及び本剤の規格項目は適切に設定されていると判断した。



## 1) 本成分

### i) 基礎効力試験

#### ①蚊成虫に対する忌避効力<sup>2</sup>：添付資料ニ-1

供試薬剤を被験者（ $\blacksquare$ 名）の腕に  $\blacksquare \mu\text{L}/\blacksquare \text{cm}^2$  の割合で塗布し、風乾後、ネッタイシマカ雌成虫（羽化後 2~5 日目）50 匹を放ったケージ（ $\blacksquare \text{m}^3$ ）に、供試薬剤塗布 2、3、4、5、6、7 及び 8 時間後に塗布部位（ $\blacksquare \text{cm}^2$ ）を露出した腕を挿入し、5 分間の蚊の降着及び刺咬行動を計数した。6 回試験を実施し、 $\blacksquare$ 、その前の曝露時間を忌避効力持続時間とした（表 3 及び表 4）。

表 3 本成分及びディートに対する  $\blacksquare$  の忌避効力増強効果

供試薬剤 <sup>a)</sup>	忌避効力持続時間	供試薬剤 <sup>a)</sup>	忌避効力持続時間
本成分 10%	6.4 時間	本成分 10%+ $\blacksquare$ 20%	6.5 時間
ディート 10%	4 時間	ディート 10%+ $\blacksquare$ 20%	5.1 時間

<sup>a)</sup>イソプロパノール溶液

表 4 本成分及びディートの忌避効力持続時間

供試薬剤 <sup>a)</sup>	忌避効力持続時間	供試薬剤 <sup>a)</sup>	忌避効力持続時間
本成分 10%	6.1 時間	ディート 10%	4.2 時間
本成分 10%+ $\blacksquare$ 20%	7.5 時間	ディート 10%	5 時間
本成分 10%+ $\blacksquare$ 10%	6.1 時間	ディート 10%	4.8 時間

<sup>a)</sup>イソプロパノール溶液

ディートで  $\blacksquare$ （合成樹脂）が忌避効力持続時間を増強するとされていることから、本試験でイカリジンへの  $\blacksquare$  の影響を確認した。表 3 より  $\blacksquare$  によりディートの忌避効力持続時間への影響が認められたが、本成分の忌避効力持続時間には影響を与えなかった。表 3 及び表 4 から、本成分とディートの忌避効力持続時間の平均はそれぞれ 6.5 時間、4.7 時間であり、本成分の忌避効力持続時間はディートの 1.4 倍であった。

#### ②蚊成虫に対する忌避効力<sup>3</sup>：添付資料ニ-2

本成分 15%エタノール溶液又はディート 15%エタノール溶液を被験者（ $\blacksquare$ 名）の前腕  $\blacksquare \text{cm}^2$  に  $\blacksquare \mu\text{L}/\text{cm}^2$  の割合で塗布後、塗布した領域の半分（ $\blacksquare \text{cm}^2$ ）を、ネッタイシマカ雌成虫（羽化後 3~4 日目）200 匹を放ったカゴに挿入し、30 分間隔で 3 分間曝露した。各試験製剤について 4 回試験を実施し  $\blacksquare$  場合に、その前の曝露時間を忌避効力持続時間とした。ディートが平均 5.2 時間、本成分が平均 7.3 時間であった。

#### ③蚊成虫に対する忌避効力<sup>4</sup>：添付資料ニ-3

覆いをしたケージ（ $\blacksquare \text{m}^3$ ）に 50 匹のネッタイシマカ雌成虫（羽化後 2~5 日目）又は 300 匹のハマダラカ雌成虫（羽化後 2~5 日目）を放出し、供試薬剤を被験者の腕にローション  $\blacksquare \mu\text{L}/\blacksquare \text{cm}^2$ 、クリーム  $\blacksquare \text{g}/\blacksquare \text{cm}^2$  の割合で塗布した。風乾後、塗布部位  $\blacksquare \text{cm}^2$  を露出した腕

<sup>2</sup>本試験は  $\blacksquare$  で実施された。

<sup>3</sup>本試験は  $\blacksquare$  で実施された。

<sup>4</sup>本試験は  $\blacksquare$  で実施された。

を規定時間後に5分間蚊に曝露し、1分毎に降着数と刺咬数の観察を行い、忌避率<sup>5)</sup>を算出した(表5)。

表5 本成分含有製剤及びディート製剤に対する蚊成虫の平均忌避率

供試虫	供試薬剤	薬剤塗布後経過時間ごとの平均忌避率 (%) (合計降着及び刺咬数) <sup>a)</sup>					
		1時間後	2時間後	3時間後	4時間後	6時間後	8時間後
ネッタイシマカ雌成虫	本成分 10%クリーム製剤	100 (0)	98.24 (6)	— <sup>b)</sup>	91.21 (24)	60.51 (92)	— <sup>b)</sup>
	ディート 10%製剤	100 (0)	97.95 (7)	— <sup>b)</sup>	86.08 (38)	54.93 (105)	— <sup>b)</sup>
	本成分 10%ローション製剤	100 (0)	96.48 (12)	— <sup>b)</sup>	92.31 (21)	59.23 (95)	— <sup>b)</sup>
	ディート 10%製剤	100 (0)	97.07 (10)	— <sup>b)</sup>	82.05 (49)	55.36 (104)	— <sup>b)</sup>
	本成分 20%ローション製剤	100 (0)	99.71 (1)	— <sup>b)</sup>	90.08 (25)	73.39 (62)	— <sup>b)</sup>
	ディート 20%製剤	100 (0)	100 (0)	— <sup>b)</sup>	87.18 (35)	49.79 (117)	— <sup>b)</sup>
	無処理区	(153)	(341)	— <sup>b)</sup>	(273)	(233)	— <sup>b)</sup>
ハマダラカ雌成虫	本成分 10%クリーム製剤	100 (0)	100 (0)	85.71 (1)	100 (0)	100 (0)	100 (0)
	ディート 10%製剤	100 (0)	100 (0)	100 (0)	87.50 (1)	100 (0)	73.91 (3)
	本成分 10%ローション製剤	100 (0)	100 (0)	100 (0)	100 (0)	75.00 (4)	95.00 (1)
	ディート 10%製剤	100 (0)	100 (0)	100 (0)	100 (0)	87.50 (2)	80.00 (4)
	本成分 20%ローション製剤	100 (0)	100 (0)	100 (0)	100 (0)	87.50 (2)	90.00 (2)
	ディート 20%製剤	100 (0)	66.67 (3)	100 (0)	50.00 (4)	93.75 (1)	85.00 (3)
	無処理区	(17)	(9)	(7)	(8)	(16)	(20)

<sup>a)</sup>各供試薬剤における3回の試験結果による平均忌避率 (%) 及び合計降着及び刺咬数 なお、ネッタイシマカ雌成虫については被験者■名、ハマダラカ雌成虫については被験者■名で実施している、<sup>b)</sup>未測定

本成分を含有する3製剤のネッタイシマカ雌成虫に対する6時間後及びハマダラカ雌成虫に対する8時間後の忌避効力は、ディート製剤より高かった。

#### ④蚊成虫及びサシバエに対する忌避効力<sup>6)</sup>: 添付資料ニ-4

被験者(■名)の前腕(■cm<sup>2</sup>)に供試薬剤(■μL)を塗布した。10分後に、塗布部位■cm<sup>2</sup>を露出した腕(腕の露出開口部の縁を供試薬剤(■μL)■cm幅で処理)を、供試虫混合群(羽化後3日目)を放出したケージ(■cm)に挿入し、3分間の刺咬数を記録し、1時間毎に試験を繰り返した。本試験は5回行ない、刺咬数の平均を算出した(表6)。

表6 本成分含有製剤及びディート製剤に対する蚊成虫及びサシバエの平均刺咬数

供試虫 <sup>a)</sup>	供試薬剤	薬剤塗布後経過時間 (hr) ごとの平均刺咬数									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	
ネッタイイエカ雌成虫	本成分 12%製剤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	ディート 17%製剤	0	0	0	0	0	0	0.2	1.8	1.8	
ハマダラカ雌成虫	本成分 12%製剤	0	0	0	0	0	0	0	0	0.2	
	ディート 17%製剤	0	0	0	0	0.2	0	0.6	2.6	3.0	
サシバエ雌成虫	本成分 12%製剤	0.2	0	0.4	0.2	1.8	2.6	2.6	3.0	— <sup>b)</sup>	
	ディート 17%製剤	0.4	1.4	1.6	2.6	3.0	— <sup>b)</sup>	— <sup>b)</sup>	— <sup>b)</sup>	— <sup>b)</sup>	

<sup>a)</sup>薬剤感受性は不明、<sup>b)</sup>前の曝露時間において3分間に3回以上咬まれたため、試験を終了

本成分 12%製剤は、ディート製剤よりネッタイイエカ、ハマダラカ及びサシバエの雌成虫に対する忌避効力持続時間が長かった。

#### ii) 実地効力試験 (アブ)<sup>7)</sup>: 添付資料ニ-5

密閉服を着用した被験者(20名)の前腕の上側(■cm<sup>2</sup>)に■μLの供試薬剤を塗布し

<sup>5)</sup>忌避率 = [(無処理区の降着及び刺咬数) - (薬剤処理区の降着及び刺咬数)] / (無処理区の降着及び刺咬数) × 100

<sup>6)</sup>本試験は、■で実施された。

<sup>7)</sup>本試験は、■で実施された。

た。露出時間 30 分の刺咬数を記録し、1 時間毎に試験を繰り返した。試験は 10 回実施し、  
 時点で試験終了とし、最後に咬まれた被験者の時間を忌避効力持  
 続時間とした (表 7)。試験はアブ類成虫の生息密度が、通常密度、高密度及び極度に高密  
 度である地域で実施した。

表 7 本成分含有製剤及びディート製剤の忌避効力持続時間

アブの生息密度 <sup>a)</sup>	供試薬剤	忌避効力持続時間
通常密度	本成分 7.5%ローション製剤	6 時間
	ディート 10%製剤	7 時間
高密度	本成分 7.5%ローション製剤	4 時間
	ディート 10%製剤	6 時間
極度に高密度	本成分 7.5%ローション製剤	4 時間
	ディート 10%製剤	5 時間

<sup>a)</sup>試験地におけるアブの種の分布割合は *Tabanus Bovinus* (35%)、*Haematopota pluvialis* (30%)、*Stomoxys calcitrans* (20%)、*Chrysops relictus* (15%) であった

忌避効力持続時間は、全ての地域の平均で、本成分 7.5%ローション製剤で 5 時間、ディ  
 ート 10%製剤で 6 時間であった。

## 2) 本剤

本剤の蚊成虫、ブユ (ブヨ)、アブ及びマダニ<sup>8)</sup>に対する基礎効力試験及び実地効力試験が  
 行なわれた。

### 2) -1 蚊成虫に対する忌避効力

#### i) 処方選定試験<sup>9)</sup>：添付資料ニ-6

供試薬剤を被験者 (■名) の片腕に十分濡れる程度 (約 ■g) 塗布して薬剤処理区とし、  
 供試薬剤を処理していない腕を無処理区とした。アカイエカ雌成虫 (羽化後 8~10 日目) 25  
 匹を放ったアクリルチャンパー (■m<sup>3</sup>) 内に、供試薬剤塗布 2、4、6 及び 8 時間後に、  
 両腕を挿入し、3 分間の吸血虫数を計数した。本試験は 2 回行ない、忌避率<sup>10)</sup>の平均を算出  
 した (表 8)。

表 8 本成分及び虫よけキンチョール A に対する蚊成虫の平均忌避率

供試薬剤 <sup>a)</sup> (原液中配合量)	薬剤塗布後経過時間ごとの平均忌避率 (%) (合計吸血虫数：無処理区-薬剤処理区)			
	2 時間後	4 時間後	6 時間後	8 時間後
被験薬剤① <sup>b)</sup> (本成分 ■w/v%)	100 (28-0)	95.0 (38-2)	87.1 (35-5)	63.8 (33-12)
被験薬剤② <sup>b)</sup> (本成分 5.0w/v%)	100 (30-0)	100 (29-0)	100 (29-0)	97.6 (35-1)
被験薬剤③ <sup>b)</sup> (本成分 ■w/v%)	100 (27-0)	100 (31-0)	100 (20-0)	100 (23-0)
虫よけキンチョール A	100 (22-0)	100 (25-0)	100 (24-0)	93.9 (33-2)

<sup>a)</sup>原液 100mL を噴射剤 (液化石油ガス) 100mL と共に耐圧容器に充填し、エアゾールとしたもの、

<sup>b)</sup>被験薬剤①~③の原液は本成分を■に溶解し、100mL としたもの

虫よけキンチョール A の平均忌避率は薬剤塗布 6 時間後まで 100% であった。被験薬剤②は  
 6 時間後まで、被験薬剤③は 8 時間後まで平均忌避率は 100% であり、本成分の原液中配合量

<sup>8)</sup>申請時には適用害虫にマダニは標榜されていなかったため、試験成績は提出されていなかったが、「マダニの防除を標  
 榜する殺虫剤の取扱いについて」(薬食審査発 0626 第 1 号 平成 25 年 6 月 26 日) が通知されたことを踏まえて、追加  
 提出された。

<sup>9)</sup>本試験は大日本除蟲菊株式会社 中央研究所 (以下、「大日本除蟲菊」) で実施された。

<sup>10)</sup>忌避率 (%) = (C-T) / C × 100 C: 無処理区の吸血虫数 T: 薬剤処理区の吸血虫数



を5.0w/v%以上とした場合、虫よけキンチョールAと同等以上の忌避効力を示すことが確認できたことから、本剤の原液100mL中の本成分配合量を5.0g (5.0w/v%) とした。

ii) 基礎効力試験：添付資料ニ-7、8

① 単ケージ法<sup>11</sup>

アカイエカ雌成虫（羽化後18～23日目）を金網ケージに52～64匹放ち、一昼夜以上放置した。マウス（1匹）を20メッシュの金網で固定し、供試薬剤を微量噴霧器を用いて  $\blacksquare$  mL/ $\blacksquare$  cm<sup>2</sup> 噴霧処理し直ちに、金網ケージの天井面から吊るした。観察時以外は暗所に保存し、2、4、6及び8時間後に吸血虫数を計数した。本試験は2回行ない、忌避指数<sup>12</sup>を算出した（表9）。

表9 本成分及び虫よけキンチョールローションSRBに対する蚊成虫の忌避指数

供試薬剤	各経過時間における忌避指数 (無処理区吸血率 (%) - 薬剤処理区吸血率 (%) ) <sup>b)</sup>				
	2時間後	4時間後	6時間後	8時間後	24時間後
本剤の原液	100 (52.6-0)	100 (55.3-0)	100 (60.5-0)	100 (64.9-0)	99.0 (83.3-0.8)
虫よけキンチョールローションSRB <sup>a)</sup>	100 (52.6-0)	100 (55.3-0)	100 (60.5-0)	100 (64.9-0)	100 (83.3-0)

<sup>a)</sup>ローション剤、<sup>b)</sup>吸血率 (%) : 試験2回の吸血虫数合計 / 試験2回の供試虫数合計 × 100

無処理区では試験開始2時間後から盛んな吸血行動が見られたのに対し、本剤は24時間後に1匹の吸血がみられ、忌避指数は99.0であった。虫よけキンチョールローションSRBは24時間後の時点では吸血は認められず、本剤は8時間後までは虫よけキンチョールローションSRBと同程度の効果を示し、24時間後まで高い効力を示した。

② チャンバー法<sup>13</sup>

供試薬剤を被験者 ( $\blacksquare$ 名) の片腕が十分濡れる程度 (約  $\blacksquare$  g) 塗布して薬剤処理区とし、供試薬剤を処理していない腕を無処理区とした。アカイエカ雌成虫（羽化後8～10日目）25匹を放ったアクリルチャンバー ( $\blacksquare$  m<sup>3</sup>) 内に、2、4及び6時間後に両腕を挿入し、3分間の吸血虫数を計数した。本試験は2回行ない、忌避率<sup>14</sup>の平均を求めた（表10）。

表10 本成分及び虫よけキンチョールAに対する蚊成虫の平均忌避率

供試薬剤	各経過時間における平均忌避率 (%) (合計吸血虫数 : 無処理区 - 薬剤処理区)			
	塗布直後	2時間後	4時間後	6時間後
本剤	100 (30-0)	100 (28-0)	100 (22-0)	100 (18-0)
虫よけキンチョールA	100 (23-0)	100 (28-0)	100 (31-0)	100 (31-0)

本剤の忌避率は薬剤塗布6時間後まで100%で、虫よけキンチョールAと同等の忌避効果を示した。

<sup>11</sup>本試験は ( $\blacksquare$ ) で実施された。

<sup>12</sup>忌避指数 = (1 - 薬剤処理区の吸血率 (%) / 無処理区の吸血率 (%)) × 100

<sup>13</sup>本試験は大日本除虫菊で実施された。

<sup>14</sup>忌避率 (%) = (C - T) / C × 100 C : 無処理区の吸血虫数 T : 薬剤処理区の吸血虫数

iii) 実地効力試験：添付資料ニ-9、10

本剤のヒトスジシマカ成虫に対する実地効力試験が[ ]及び大日本除蟲菊で実施された。被験者（4名）が片腕に供試薬剤を十分濡れる程度（約[ ]塗布して薬剤処理区とし、供試薬剤を処理していない腕を無処理区とした。供試薬剤塗布直後、2、4及び6時間後に被験者が試験場所に立ち、5分間両腕を露出して吸血虫数を計数した。本試験の回数から、忌避率<sup>15</sup>の平均を算出した（表 11）。

表 11 本成分及び虫よけキンチョール A に対する蚊成虫の平均忌避率

試験実施施設	供試薬剤	薬剤塗布後経過時間ごとの平均忌避率 (%) (合計吸血虫数：無処理区－薬剤処理区) <sup>a)</sup>			
		塗布直後	2 時間後	4 時間後	6 時間後
[ ]	本剤	100 (25-0)	100 (29-0)	100 (30-0)	100 (43-0)
	虫よけキンチョール A	100 (23-0)	100 (29-0)	100 (21-0)	100 (25-0)
大日本除蟲菊 <sup>b)</sup>	本剤	100 (52-0)	100 (59-0)	100 (55-0)	100 (62-0)
	虫よけキンチョール A	100 (62-0)	100 (64-0)	100 (52-0)	100 (68-0)

<sup>a)</sup>試験実施場所：[ ]、<sup>b)</sup>試験実施場所：[ ]  
<sup>c)</sup>[ ]：各供試薬剤 2 名ずつ、試験 2 回の平均忌避率及び合計吸血虫数、大日本除蟲菊：各供試薬剤同 4 名、試験 4 回の平均忌避率及び合計吸血虫数

本剤の忌避率は 6 時間後まで 100%で、虫よけキンチョール A と同等の忌避効果を示した。

2) -2 ブユ (ブヨ) に対する忌避効力

i) 実地効力試験：添付資料ニ-11、12

本剤のブユ (ブヨ) 成虫に対する実地効力試験が[ ]及び大日本除蟲菊で実施された。被験者（4名）が片腕及び片脚に供試薬剤を十分濡れる程度（腕：[ ]g、脚：[ ]g）塗布して薬剤処理区とし、供試薬剤を処理していない腕及び脚を無処理区とした。供試薬剤塗布 5 及び 6 時間後に、被験者が試験実施場所に所定時間立ち、その間に露出した両腕、両脚に飛来して降着したブユ (ブヨ) 成虫の数 (降着数) 又は飛来して吸血行動をとったブユ (ブヨ) 成虫の数 (吸血虫数) を観察し、降着虫数又は吸血虫数を計数した。本試験の回数から、忌避率<sup>16</sup>の平均を算出した（表 12）。

表 12 本成分及び虫よけキンチョール A に対するブユ (ブヨ) 成虫の平均忌避率

試験実施施設	供試薬剤	曝露時間	薬剤塗布後経過時間ごとの平均忌避率 (%) (合計降着虫数又は吸血虫数：無処理区－薬剤処理区) <sup>a)</sup>	
			5 時間後	6 時間後
[ ]	本剤	1時間	100 (36-0)	100 (32-0)
	虫よけキンチョール A	1時間	100 (47-0)	100 (42-0)
大日本除蟲菊 <sup>b)</sup>	本剤	30 分	100 (42-0)	100 (76-0)
	虫よけキンチョール A	30 分	100 (49-0)	100 (92-0)

<sup>a)</sup>試験実施場所：[ ]、<sup>b)</sup>試験実施場所：[ ]  
<sup>c)</sup>[ ]：各供試薬剤 2 名ずつ、試験 2 回の平均忌避率及び合計降着虫数、大日本除蟲菊：各供試薬剤同 4 名、試験 4 回の平均忌避率及び合計吸血虫数

本剤の忌避率は6時間後まで100%で、虫よけキンチョールAと同等の忌避効果を示した。

<sup>15</sup>忌避率 (%) = (C-T) / C × 100 C：無処理区の吸血虫数 T：薬剤処理区の吸血虫数

<sup>16</sup>忌避率 (%) = (C-T) / C × 100 C：無処理区の吸血虫数 T：薬剤処理区の吸血虫数

2) -3 アブに対する忌避効力

i) 実地効力試験：添付資料ニ-13

本剤のアブ類成虫に対する実地効力試験が[ ]で実施された<sup>17</sup>。本種は下半身を襲撃する傾向が強いため、脚への供試薬剤塗布は実用性を考えズボンの上からとした。被験者(2名)がズボンの上から左右の足に供試薬剤塗布( [ ]g)又は腕に直接供試薬剤を塗布( [ ]g)し、供試薬剤塗布直後、規定時間後に被験者が試験場所に立ち、5分間の降着虫数及び吸血虫数を計数し、忌避指数<sup>18</sup>を算出した(表13)。

表13 本成分及び虫よけキンチョールAに対するアブ類成虫の忌避指数

薬剤処理部位	供試薬剤	対象害虫	薬剤塗布後経過時間ごとの忌避指数 (合計降着虫数-吸血虫数) <sup>a)</sup>			
			無処理区	塗布直後	3時間後	6時間後
脚 <sup>b)</sup>	本剤	ヤマトアブ	- (1-1)	100 (0-0)	100 (3-0)	100 (2-0)
		イヨシロオビアブ	- (97-94)	100 (19-0)	97.9 (21-2)	98.9 (21-1)
		合計	- (98-95)	100 (19-0)	97.9 (24-2)	98.9 (23-1)
	虫よけキンチョールA	ヤマトアブ	- (5-3)	100 (2-0)	100 (3-0)	100 (3-0)
		イヨシロオビアブ	- (49-36)	100 (6-0)	100 (9-0)	100 (9-0)
		合計	- (54-39)	100 (8-0)	100 (12-0)	100 (12-0)
腕 <sup>c)</sup>	本剤	ヤマトアブ	- (0-0)	- (0-0)	- <sup>d)</sup>	- (0-0)
		イヨシロオビアブ	- (16-16)	100 (0-0)	- <sup>d)</sup>	93.8 (1-1)
		合計	- (16-16)	100 (0-0)	- <sup>d)</sup>	93.8 (1-1)
	虫よけキンチョールA	ヤマトアブ	- (2-1)	100 (0-0)	- <sup>d)</sup>	100 (0-0)
		イヨシロオビアブ	- (11-9)	100 (0-0)	- <sup>d)</sup>	100 (1-0)
		合計	- (13-10)	100 (0-0)	- <sup>d)</sup>	100 (1-0)

<sup>a)</sup>脚：各供試薬剤1名ずつ2反復の合計降着数-2反復の合計吸血虫数 腕：各供試薬剤1名ずつ反復なしの合計降着数-反復なしの合計吸血虫数、<sup>b)</sup>供試薬剤塗布、3及び6時間後の試験終了後、直ちにズボンに薬剤無処理品に履き替えて無処理区の試験を行い、引き続き薬剤塗布を行って塗布直後の試験を行った、<sup>c)</sup>供試薬剤塗布、6時間後の試験終了後、直ちにエタノールで薬剤を拭き取り、再度薬剤を塗布して塗布直後の試験を実施した、<sup>d)</sup>未測定

本剤の忌避指数は、脚においてはヤマトアブで塗布直後から6時間後まで100であったが、イヨシロオビアブでは3時間後に97.9、6時間後に98.9であった。腕においては、イヨシロオビアブで投与直後が100、6時間後は93.8であった。一方、虫よけキンチョールAは脚、腕とも6時間後においても忌避指数は100であった。本剤は虫よけキンチョールAと同等の忌避効果があることが示唆された。

2) -4 マダニに対する忌避効力

i) 処理ろ紙に対する這い上がり阻止効力評価試験<sup>19</sup>：添付資料ニ-14、15

腰高シャーレ(φ [ ]cm× [ ]cm)内面にろ紙(幅 [ ]cm×長さ [ ]cm)を貼り付け、供試薬剤をエタノールで容量比3.125倍に希釈し、ろ紙に [ ]mLを均一に処理した。1時間風乾させた後、腰高シャーレ底面にフタトゲチマダニ若虫( [ ]) (5匹)を放して人の呼気を

<sup>17</sup> [ ]で吸血活動が活発な日没前後に試験を行なった。

<sup>18</sup>忌避指数 = {1 - (薬剤処理区吸血虫数 / 無処理区吸血虫数)} × 100

<sup>19</sup> [ ]及びフマキラー株式会社 開発本部 開発研究部 (以下「フマキラー」) で実施された。

吹きかけながら、30分間のシャーレ上部への到達数（這い出し数）を観察し、忌避指数<sup>20</sup>を算出した（表14）。

表14 本成分及び虫よけキンチョールAに対するマダニ成虫の忌避指数

試験実施施設	供試薬剤	合計供試虫数 <sup>b)</sup>	合計這い出し数 <sup>b)</sup>	這い出し率(%)	忌避指数 <sup>c)</sup>
[黒塗り]	無処理区 <sup>a)</sup>	15	10	66.7	—
	本剤	15	0	0	100
	虫よけキンチョールA	15	0	0	100
フマキラー	無処理区 <sup>a)</sup>	15	15	100	—
	本剤	15	0	0	100
	虫よけキンチョールA	15	0	0	100

<sup>a)</sup>エタノール処理 無処理区の這い出し率が50%以上で試験成立とした、<sup>b)</sup>3反復30分経過後の合計、<sup>c)</sup>3反復実施した

本剤の忌避指数は100であり、虫よけキンチョールAと同等の忌避効果を示した。

ii) 人腕を用いた忌避効力評価試験：添付資料ニ-16、17

被験者（2名）が片腕に供試薬剤を均一に塗布（[黒塗り]g）し、絆創膏（[黒塗り]cm）又はろ紙（[黒塗り]cm）を前腕部中央に貼り付け、フタトゲチマダニ若虫（[黒塗り]）1匹を腕上の絆創膏に移し、塗布後規定時間後に3分間観察し、判定基準<sup>21</sup>に従って評価を行った。得られた結果から、忌避指数<sup>22</sup>を算出した（表15）。

表15 本成分及び虫よけキンチョールAに対するマダニ成虫の忌避指数<sup>c)</sup>

試験実施施設	供試薬剤		経過時間 (hr)					
			1	2	3	4	5	6
[黒塗り]	本剤	効果ありの個体数	10	10	— <sup>d)</sup>	10	— <sup>d)</sup>	10
		供試ダニ数	10	10	— <sup>d)</sup>	10	— <sup>d)</sup>	10
		忌避指数	100	100	— <sup>d)</sup>	100	— <sup>d)</sup>	100
	虫よけキンチョールA	効果ありの個体数	10	10	— <sup>d)</sup>	10	— <sup>d)</sup>	10
		供試ダニ数	10	10	— <sup>d)</sup>	10	— <sup>d)</sup>	10
		忌避指数	100	100	— <sup>d)</sup>	100	— <sup>d)</sup>	100
フマキラー <sup>b)</sup>	本剤	効果ありの個体数	10	10	10	10	10	10
		供試ダニ数	10	10	10	10	10	10
		忌避指数	100	100	100	100	100	100
	虫よけキンチョールA	効果ありの個体数	10	10	10	10	10	10
		供試ダニ数	10	10	10	10	10	10
		忌避指数	100	100	100	100	100	100

<sup>a)</sup>ろ紙（[黒塗り]cm×[黒塗り]cm）を用い、無処理区のろ紙上に供試ダニ1匹を放した後、30秒以内にろ紙から皮膚上に移行した活発な個体を用いる、<sup>b)</sup>絆創膏（[黒塗り]cm×[黒塗り]cm）を用い、無処理区の絆創膏上に供試ダニ1匹を放した後、1分以内に絆創膏から皮膚上に移行した活発な個体を用いる、<sup>c)</sup>各供試薬剤同2名5反復実施した、<sup>d)</sup>未測定

本剤の忌避指数は6時間後まで100で、虫よけキンチョールAと同等の忌避効果を示した。

[黒塗り] 忌避指数 = (1-薬剤処理区の這い出し率(%) / 無処理区の這い出し率(%) ) × 100

フマキラー：忌避指数 = (1-薬剤処理区の這い出し数 / 無処理区の這い出し数) × 100

<sup>21)</sup>効果あり：①絆創膏又はろ紙上から3分間離れなかった場合。②絆創膏又はろ紙上から離れた時点より3分以内に落下した場合。③最初の3分間絆創膏又はろ紙と皮膚間の往復を繰り返す個体の場合、さらに3分間観察を継続し、追加の3分間も往復を繰り返した場合、並びに、追加の3分間に上記①又は②の状態になった場合。

効果なし：①絆創膏又はろ紙上から離れた時点より薬剤処理エリアを3分間継続的に徘徊した場合。②処理エリアを通過し、処理エリア外に到達した場合。

<sup>22)</sup>忌避指数 = (忌避効果ありの個体数 / 供試個体数) × 100

(2) 安全性薬理試験：添付資料ニ-18~21

安全性薬理試験として、一般状態及び行動、中枢神経系、心血管系及び呼吸系、並びに hERG 電流に及ぼす影響について検討された (表16)。

表 16 本成分の安全性薬理試験の概要

対象	項目	動物種 (n)	投与経路	投与量 (mg/kg)	無作用量、作用量 (mg/kg)
一般状態及び行動	一般状態及び行動 <sup>a)</sup>	イヌ (雄 1 例/群)	経口	10、100、1000	無作用量：100、作用量：1000
中枢神経系	一般状態及び行動 <sup>b)</sup>	ラット (雄 6 例/群)	経口	0、100、300、1000	無作用量：100、作用量：300
心血管系及び呼吸系	一般状態及び行動 心電図、血圧、心拍数、呼吸数及びヘモグロビン酸素飽和度 <sup>c)</sup>	イヌ (雄 4 例/群)	経口	0、30、100、300	・心血管系・呼吸系 無作用量：300、作用量：— ・一般状態 無作用量：30、作用量：100
心血管系	hERG 電流	hERG 導入 CHO-K1 細胞 (細胞数 5)	<i>in vitro</i>	5、50、500 µg/mL	無作用量：5 µg/mL 作用量：50 µg/mL IC <sub>50</sub> ：886 µg/mL (プロビット法)

<sup>a)</sup>用量設定試験、<sup>b)</sup>機能観察総合評価法 (FOB)、<sup>c)</sup>テレメトリー法 (無麻酔)

イヌを用いた一般状態及び行動において 1000mg/kg 経口投与群では、流涎、ふらつき、振戦及び嘔吐が認められたが、投与 1 時間後の観察で消失した。本試験結果から、テレメトリー法 (無麻酔) における投与用量を 300mg/kg を最高用量として、公比 3 で 100mg/kg 及び 30mg/kg とされた。

ラットの中枢神経系において 300mg/kg 投与群で投与 15 分後の 1 例に流涎、1000mg/kg 投与群で投与 15 分後の 4 例に流涎及び頻繁に口をモグモグ動かす行動、1 例に臭いかぎ行動が認められたが、投与 45 分後に消失した。また、投与 15 及び 45 分後の観察で 1 例に赤色性鼻汁が認められたが、投与 90 分後に消失した。

イヌの心血管系及び呼吸系において 300mg/kg まで心電図、血圧、心拍数、呼吸数及びヘモグロビン酸素飽和度に変化は認められなかった。一般状態観察において、100mg/kg 投与群の 1 例に嘔吐が認められた。300mg/kg 投与群では、全例に流涎及び嘔吐、1 例にピクツキ及び振戦、2 例に間代性痙攣及びふらつき歩行が観察されたが、1 例の流涎が投与後 2 時間程度持続した他は、投与 30 分後に消失した。

hERG 遺伝子導入 CHO-K1 細胞に本成分 5、50 及び 500µg/mL を灌流投与した結果、50µg/mL 以上の濃度において hERG 電流抑制作用がみられた。IC<sub>50</sub> は 886µg/mL であった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、本剤の有効性について、以下の観点を含めて専門協議で議論をおこなった。専門委員により機構の判断は支持され、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。また、本成分の安全性薬理試験の結果について、hERG 電流抑制作用が認められているもののイヌを用いた *in vivo* 試験において心血管系への影響が認められていないこと及びその他の試験結果から、本成分は中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対して特段の問題はないと判断した。

### (1) 本邦の忌避剤における本成分の位置づけについて

本邦における本成分の位置づけについて申請者は以下のとおり説明している。

本成分は、ディートの欠点を改善し、ディートと同等以上の有効性を有している。また、米国疾病対策センター（Centers for Disease Control and Prevention）は、本成分が長期間にわたって蚊を寄せ付けない効果があるものとして認めており、本邦においては承認されている忌避剤の有効成分はディートのみであることから、忌避剤の選択肢を増やす意味においても本成分を含有する製剤は必要である。

また、ネッタイシマカとワモンゴキブリを用いた検討から、本剤の作用機序は次のように考えられている。本成分が触覚の感覚子上に存在する、ヒトなどの吸血源から発せられる誘引物質の認知に関与していない感覚細胞を活発化させ、二次伝達系物質の産生を促し、一定の反応を脳へ伝える。さらに、この二次伝達系物質は誘引物質により産生される物質と同一であることが示唆されており、脳に伝わった一定の反応が、誘引物質により発生した反応の認識を妨げ、誘引物質の認知を阻害、移動運動活性の増加を抑制することで、忌避効果を発揮する。同様の感覚細胞の活発化はディートにおいても認められるが、より広い範囲の感覚細胞等に作用を及ぼしており、本成分と一部において異なっている<sup>1)</sup>。なお、ディートについては、これまでの研究により、その他にも様々な作用機序が提唱されている<sup>2)</sup>。

以上から、機構は、本成分の作用機序については未だ不明な点があるものの、ディートと一部異なる作用機序の可能性が示唆されていることも含めて、本成分は新たな忌避剤の選択肢となり得るものと判断した。

### (2) 本剤の有効性について

機構は、本剤の適用害虫のうち、蚊成虫、ブユ（ブヨ）に対しては、いずれも本剤を用いた2施設の実地効力試験、マダニに対しては本剤を用いた2施設の人腕を用いた忌避効力試験において、塗布後6時間まで10w/v%ディート製剤と同程度に100%の忌避率が得られていることから、本成分5w/v%である本剤（エアゾール剤）のこれら害虫に対する有効性が確認できたと判断した。一方で、イエダニ及びサシバエについては、当該害虫に対する本剤を用いた効力試験が実施されていないことから、本剤のこれら害虫に対する有効性が明らかではないと判断した。

実地効力試験は試験を実施する環境やそのほかの要因によっても影響を受けるため2施設での評価が適切であるが、アブ類成虫（ヤマトアブ及びイヨシロオビアブ）に対する忌避効力の評価は、実地効力試験として1施設のみで実施されている。申請者は、アブに対する評価は、アブの中でも特に人を好んで吸血するイヨシロオビアブに対する忌避効果の評価が重要と考えるが、当該害虫は発生場所、時期が限られており、刺咬の際には激痛を伴い吸血量も多く、大群で人を襲うこともあること、そのため試験の実施には、専門的知識に加え

<sup>1)</sup>Syed Z. et al, *Proc Natl Acad Sci*, 105: 13598-13603, 2008  
Séverine L. et al, *Med Vet Entomol*, 20(3): 288-293, 2006

経験を要することから、複数の施設で試験を実施することは困難であったと説明している。

機構は、本試験の実施可能性を踏まえ、当該害虫については1施設のみの試験成績による評価で受入れ可能と考えた。本剤は、塗布後6時間まで10w/v%ディート製剤と同程度の忌避効力が認められていることから、本剤のアブに対する有効性が確認できたと判断した。

以上から、機構は、適用害虫は蚊成虫、ブユ（ブヨ）、アブ、マダニが適切であると判断した。

### (3) 本剤の使用上の注意について

機構は、アブを対象にした実地効力試験では、脚への塗布は実用性を考えズボンの上からの薬剤塗布としており、実使用時の実態を考慮すると、肌の露出部の他、必要に応じてはきものやズボンの上からスプレーして使用する旨を明示することが、適切であると考えた。ただし、一般の消費者が適用害虫を区別して本剤を衣類に用いることは考えにくいことから、アブ以外の適用害虫においても衣類への塗布において皮膚塗布と同様の忌避効果が得られるのか申請者に確認したところ、申請者は、経皮投与時の揮散性試験において、人工皮膚を用いて揮散量を測定（8時間、36°Cに維持）した結果、本成分の揮散率は投与量の2%未満であり、体表面温度に比べ衣類表面温度は、やや低温になるため、衣類表面から本成分が皮膚塗布以上に揮散することはないと、十分な薬剤が衣類に残存すると説明した。

機構は、以上の説明から本剤の忌避効果は塗布部位の影響を受けにくいとも考えられるが、アブ以外の適用害虫について衣類への塗布が有効であるとする根拠が十分でないことから、用法・用量において衣類へ塗布する用法を規定することは適切ではないと判断し、使用上の注意において記載することが適切であると判断した。なお、海外においても本成分含有製剤に衣類への塗布が認められている。

また、本剤の忌避効果の持続時間については、本剤を用いた実地効力試験において蚊成虫、ブユ（ブヨ）、アブ及びマダニに対して薬剤塗布6時間まで確認されていること、使用者へのより明確な情報提供の意味も踏まえて、最低忌避効力持続時間を記載することが適切であると考えた。

以上の指摘に対して、申請者は使用上の注意に追記を行なった。

### ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

#### <提出された資料の概要>

本成分の薬物動態は、 $[^{14}\text{C}]$  標識体を用いた雌雄ラットへの単回経皮投与（0.133、0.67及び3.33mg/cm<sup>2</sup>、8時間塗布又は20及び200mg/kg、7日間塗布）、反復経皮投与<sup>24</sup>（20mg/kg）及び単回静脈注射投与（20mg/kg）、並びにヒトへの単回経皮投与（15mg/kg、8時間塗布）により検討された。生体試料中の未変化体及び代謝物濃度は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、質量分析装置（MS）、核磁気共鳴分光装置（NMR）を用いて、放射能は液体シ

<sup>24</sup>本成分の非標識体を14日間反復投与後に本成分の $[^{14}\text{C}]$  標識体を7日間単回投与した。

ンチレーションカウンター (LSC) を用いて測定が行われ、本成分相当量又は投与放射能に対する割合に換算した。

## (1) 動物における成績

### 1) 吸収：添付資料ホ-1、2

雌雄ラット各4例に本成分を単回経皮投与(低用量(0.133mg/cm<sup>2</sup>)、中用量(0.67mg/cm<sup>2</sup>)又は高用量(3.33mg/cm<sup>2</sup>)した際の吸収率<sup>25</sup>(平均値)は、それぞれ23.3%、18.9%又は17.0%であった。

雌雄ラット各5例に本成分を単回経皮投与(低用量(20mg/kg)又は高用量(200mg/kg))した際の、投与6~8時間後の本成分のC<sub>max</sub>はそれぞれ0.57~1.60μg本成分相当量/mL又は4.48~11.70μg本成分相当量/mLに達した。また、反復経皮投与(20mg/kg)した際のC<sub>max</sub>は、0.45~0.8μg本成分相当量/mLに達した。低用量群及び反復経皮投与群では1相性の消失を示し、半減期はそれぞれ23.9~35.7時間及び28.9~41.8時間、一方、高用量群では2相性の消失を示し、半減期は9.1~10.9時間と105~144時間であった。低用量、反復経皮投与及び高用量群の吸収率<sup>26</sup>は60.02~64.12%、63.95~65.72%及び33.21~40.10%、AUC<sup>27</sup>は32.3~58.1μg本成分相当量/mL・h、29.2~37.1μg本成分相当量/mL・h及び198~360μg本成分相当量/mL・hであり、血漿中放射能の吸収と消失は速やかであることが確認された。

雌雄ラットに本成分を20mg/kgで単回静脈注射投与した際の、48時間目までの本成分の血漿中濃度は3相性の消失を示し、終末相の半減期は45.5~73.0時間であった。AUC<sup>25</sup>は60.2~101.0μg本成分相当量/mL・hであった。CLは3.2~5.2mL/minと雄雌ラット共に高く、90%尿中排泄時間(T<sub>90%</sub>)は17.7~18.8時間であった。

### 2) 分布：添付資料ホ-2

雌雄ラット各5例に本成分を低用量(20mg/kg)及び高用量(200mg/kg)で単回経皮投与、又は反復経皮投与(20mg/kg)した際の放射能は、多くの組織に広く分布した。低用量又は高用量の単回経皮投与又は反復経皮投与後解剖時の投与7日後の投与部位の皮膚及び内容物を含む消化管を除く組織・臓器中濃度は、低用量で0.002~0.122μg本成分相当量/g組織、高用量で0.034~0.717μg本成分相当量/g組織、反復経皮投与で0.006~0.109μg本成分相当量/g組織と血漿中C<sub>max</sub>より明らかに低く、全ての組織・臓器で血漿中濃度と同様に速やかに減衰した。また、反復投与は放射能分布に顕著な影響を与えなかった。

静脈注射投与した際も放射能は多くの組織に広く分布して、経皮投与と同様の傾向を示し、肝臓、腎臓、腎周囲脂肪組織で比較的高い濃度が検出された。

<sup>25</sup>吸収率は皮膚組織、血液、尿、糞便、カーカス、ケージ洗浄液から検出された放射能の投与放射能に対する割合の総和として算出。

<sup>26</sup>吸収率は尿、糞便、投与部位の皮膚、体内残留率、内容物を含む消化管から検出された放射能の投与放射能に対する割合の総和として算出。

<sup>27</sup> [ ] の2元又は3元配置モデルを使用し実測期間で求めた結果。



### 3) 代謝：添付資料ホ-2

雌雄ラット各5例に本成分を単回静脈注射投与（20mg/kg）又は単回経皮投与（20及び200mg/kg）及び反復経皮投与（20mg/kg）した際の尿及び糞中における代謝物を検討したところ、主として尿中に代謝物が認められ、ジヒドロキシ化合物異性体M1～4<sup>28</sup>、酸性遊離又は抱合体のヒドロキシ化合物M5～10<sup>29</sup>、非水酸化型グルクロン酸抱合体M11～15<sup>30</sup>、親化合物の側鎖酸化誘導体M16及び17<sup>31</sup>、それ以外の極めて極性の低い親化合物の脂肪酸エステルM18及び19<sup>32</sup>が検出された。

本成分のラットにおける主たる代謝経路は、第1相反応でピペリジン環と2-メチルプロピルエステル側鎖が水酸化され、酸化されるとカルボキシル基に変化するアルコール基を有する代謝物であると考えられた。主要代謝物は2-ヒドロキシエチル基又は2-アセチル基とモノ-若しくはジ-ヒドロキシル構造の組み合わせからなる化合物であった。生成が顕著な代謝物は1-メチル-2-ヒドロキシプロピルアルコール、1-ヒドロキシメチルプロピルアルコール又は1-メチルプロピルアルコールでエステル化された2-(2-アセチル)-1-ピペリジンカルボン酸の異性体であった。これら異性体は、静脈内投与群で排泄された全放射能の51.9～77.0%を占めた。親化合物と他のヒドロキシル化又は酸化物との結合物、第1相反応生成物のグルクロン酸又は第2相反応生成物を生じる経路は、ラットにおける本成分の主たる代謝経路でないと考えられた。

### 4) 排泄：添付資料ホ-1、2

雌雄ラット各4例に本成分を低用量（0.133mg/cm<sup>2</sup>）、中用量（0.67mg/cm<sup>2</sup>）又は高用量（3.33mg/cm<sup>2</sup>）で単回経皮投与した際の、主要排泄経路は尿であった。

雌雄ラット各5例に本成分を低用量（20mg/kg）又は高用量（200mg/kg）で単回経皮投与及び反復経皮投与（20mg/kg）したとき、又は本成分20mg/kgを単回静脈投与した際の、放射能の排泄は速やかで、静脈内投与では投与放射能の90%以上が48時間以内、経皮投与では投与放射能の85%以上が168時間以内に排泄された。静脈投与時の放射能回収率は投与放射能の91.44～97.01%（尿：74.39～90.36%、糞便：4.80～16.51%、呼気：0.02%）であり、経皮投与時では、同66.89～81.22%（尿：25.69～55.65%、糞便：3.59～14.85%、ケージ洗浄

液他：9.92～45.75%) であり、放射能の主要排泄経路は尿であった。

## (2) ヒトにおける成績

男性健康被験者各 6 名に、本成分の 15w/v%エタノール溶液を本成分 15mg (0.62mg/cm<sup>2</sup>) 又は非希釈液を 14.7mg (0.61mg/cm<sup>2</sup>) で単回経皮投与 (8 時間塗布) した際の吸収・排泄及び 15w/v%エタノール溶液を本成分 15mg (0.62mg/cm<sup>2</sup>) で単回経皮投与 (8 時間塗布) した際の代謝が検討された。

### 1) 吸収：添付資料ホ-3

投与量の 4%未満が経皮吸収され、吸収された本成分は速やかに尿中に排泄された。また、経皮投与時の本成分の皮膚への蓄積は認められなかった。

### 2) 代謝：添付資料ホ-4

主要な排泄は尿であり、尿中で最高レベルの放射能を示した、15w/v%エタノール溶液を投与した被験者 3 名の尿を合わせた試料が分析された。尿中の代謝物は、M1～4<sup>28</sup>、M5～10<sup>29</sup>、M11～15<sup>30</sup>、並びに M16 及び 17<sup>31</sup> であった。

### 3) 排泄：添付資料ホ-3

放射能回収率は投与放射能の 97.00～98.13% (尿：1.66～3.76%、糞便：0.00～0.01%、綿棒や保持具洗浄液：94.35～95.33%) であり、放射能の吸収はわずかで、吸収された放射能の 90%以上が 24 時間以内に速やかに排泄された。

## <審査の概略>

機構は、提出されたラット及びヒトを対象とした経皮又は静脈内投与での薬物動態に関する資料より、本成分の薬物動態に大きな問題はないと判断した。

なお、本成分は、皮膚から吸収されにくく、ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。また、ラットとヒトの主要代謝物はそれぞれヒドロキシル化合物及びグルクロン酸抱合体で異なるが、グルクロン酸抱合体は代謝活性化により新たな毒性を生じ得る構造とならなかったことから、主要代謝物の差は安全性評価の観点から問題はないと考えられた。また、吸収された本成分は、代謝され主に尿を介して速やかに体外に排泄され、特定の臓器及び組織への残留傾向は認められなかった。

## へ. 安全性に関する資料

### <提出された資料の概要>

本成分の毒性試験として、単回投与毒性試験 (経皮・経口・吸入)、反復投与毒性試験 (経皮・経口)、遺伝毒性試験 (復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、不

定期 DNA 合成 (UDS) 試験及び骨髄小核試験)、がん原性試験、生殖発生毒性試験 (二世世代繁殖毒性試験及び催奇形性試験)、局所刺激性試験 (皮膚一次刺激性試験、腐食性試験、及び眼刺激性試験)、その他の毒性試験 (皮膚感作性試験、単回神経毒性試験及び反復神経毒性試験)、類縁物質の毒性試験 (復帰突然変異試験) 及び生態毒性試験成績が提出された<sup>33</sup>。

本剤の原液における毒性試験として、単回投与毒性試験 (経皮・経口)、局所刺激性試験 (眼刺激性試験、皮膚一次刺激性試験及びヒトパッチテスト) 及びその他の毒性試験 (皮膚感作性試験) が実施された。

本剤の毒性試験として、単回吸入投与毒性試験、反復吸入投与毒性試験及び局所刺激性試験 (眼刺激性試験) が実施された。

### (1) 単回投与毒性試験

#### 1) ラット単回経皮毒性試験 (本成分) : 参考資料へー1、2

ラット (Wistar、雄 5 例) 又はラット (SD、雌雄各 5 例) に本成分 5000mg/kg 又は 2000mg/kg を 24 時間閉塞貼付し、14 日間観察を行った。死亡例はなく、一般状態、体重推移、剖検時肉眼観察のいずれにも検体に起因すると思われる所見は認められなかった。以上より、半数致死量 (以下、LD<sub>50</sub>) は 5000mg/kg 超又は 2000mg/kg 超と判断された。

#### 2) ラット単回経口毒性試験 (本成分) : 参考資料へー3、4

ラット (Wistar、雄各 5 例/群) に絶食条件下の強制経口投与により本成分 (100、500、1000、1600、2000 及び 2500mg/kg) を単回経口投与し、14 日間観察を行った。投与 1 日目に 2500mg/kg 群で 4 例、2000mg/kg 群で 1 例の死亡が確認された。死亡動物の剖検において、分葉化を伴う肝臓の斑状変化、腎臓及び脾臓の退色等が確認された。一般状態観察においては、500mg/kg 群で痙攣、沈うつ、自発運動の低下等が認められたほか、より高用量の群では立毛、流涎、軟便、振戦等が発現したが、いずれも 5 日目には回復した。以上より、絶食条件下でのラットへの経口投与における LD<sub>50</sub> は 2236mg/kg と判断された。

ラット (Wistar、雄各 5 例/群) に非絶食条件下の強制経口投与により本成分 (100、500、2000、2500、3150、4500 及び 5000mg/kg) を単回経口投与し、14 日間観察を行った。5000mg/kg 群で 3 例、4500mg/kg 群で 2 例の死亡が確認された。死亡動物の剖検の結果、肺で散発的な拡張及び液体貯留、褐色斑、肝臓及び腎臓の斑状変化、脾臓の退色、胃の拡張等が認められた。一般状態観察では、500mg/kg 群に沈うつ、自発運動の低下、よろめき歩行、努力呼吸等が認められた。より高用量の投与群では、投与直後から一時的な掘削行動、一時的な振戦、ひきつけ、立毛等の症状が現れたが、投与後 2 日までには全て回復した。以上より、非絶食条件下でのラットの経口投与における LD<sub>50</sub> は 4743mg/kg と判断された。

<sup>33</sup>本成分の毒性試験成績は、本成分の開発者である [ ] によって GLP に準拠して実施され諸外国における登録において申請資料として受け入れられている。本申請において、申請者はこれら試験成績の原資料の入手や保存等が不可能であったことから参考資料として試験報告書のみ提出している。なお、本成分の安全性については、WHO による評価結果が公表されており、有害性分類クラス III (軽度の有害性) と結論されている。

3) ラット単回吸入毒性試験 (本成分) : 参考資料へー5

ラット (Wistar、雌雄各 5 例/群、10 例/対照群) に本成分のエアロゾルを 4 時間吸入曝露 (0 (溶媒対照)、2153 及び 4364mg/m<sup>3</sup>、空気力学的中位径はそれぞれ 1.80 及び 1.62µm) し、14 日間観察した。死亡例はなく、一般状態観察、肉眼剖検所見においても著変は認められなかった。4364mg/m<sup>3</sup> 群でわずかな体重の減少が認められた。以上より、ラットへの吸入投与における 50%致死濃度 (以下、LC<sub>50</sub>) は 4364mg/m<sup>3</sup> 超と判断された。

4) ラット及びマウスにおける単回経口投与毒性試験 (本剤の原液) : 添付資料へー40、41

ラット (SD、雌雄各 5 例) 又はマウス (ICR、雌雄各 5 例) に本剤を単回経口投与 (2000mg/kg) し、14 日間観察を行った。死亡例はなく、一般状態の変化、体重、剖検においても異常は認められなかった。以上より、ラット及びマウスに単回経口投与したときの最小致死量は、雌雄とも 2000mg/kg 超と判断された。

5) ラット及びマウスにおける単回経皮投与毒性試験 (本剤の原液) : 添付資料へー42、43

ラット (SD、雌雄各 5 例) 又はマウス (ICR、雌雄各 5 例) に本剤を単回経皮投与 (2000mg/kg) し、14 日間観察を行った。死亡例はなく、一般状態の変化、体重、剖検においても異常は認められなかった。以上より、ラット及びマウスに単回経皮投与したときの最小致死量は雌雄とも 2000mg/kg 超と判断された。

6) ラットにおける単回吸入投与毒性試験 (本剤) : 添付資料へー44

ラット (SD、雌雄各 5 例/群) に本剤のエアロゾルを 4 時間吸入曝露 (コントロール、低用量 (11.43mg/m<sup>3</sup>)、中用量 (15.75mg/m<sup>3</sup>)、及び高用量 (23.46mg/m<sup>3</sup>)、空気力学的中位径は [redacted] µm) し、14 日間観察した。一般状態では投与日に中用量群及び高用量群の雌に尿失禁が認められたが、2 日目に消失した。本成分のラット単回吸入毒性試験 (鼻部曝露、4 時間投与) において、ラット単回吸入毒性試験における気中濃度 4364mg/m<sup>3</sup> 群に一般状態の変化が認められなかったことより、尿失禁は本成分吸入による影響ではないと考えられている。以上より、ラットに単回吸入投与したときの最小致死濃度は 23.46mg/m<sup>3</sup> 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 13 週間反復経皮投与毒性試験 (本成分) : 参考資料へー6

ラット (SD、雌雄各 10 例/群) に本成分 (0、80、200、500 及び 1000mg/kg/day、0 及び 1000mg/kg/day 群には雌雄各 10 例/群の回復群を設定) を反復経皮投与 (剃毛背部皮膚に 1 回/日、5 日/週、13 週間、非閉塞) した。500 又は 1000mg/kg/day 群では、適用した本成分が側腹部の非剃毛部位にまで広がっていた。全投与群の雌雄において適用部位の皮膚反応 (落屑、痂皮及び発赤) が観察された。雌には皮膚刺激反応 (グレード 1 の紅斑) が認められ、その

色調はオレンジ色へと変化した。尿検査において、500又は1000mg/kg/day群の雌雄においてpHの低下が、1000mg/kg/day群の雄にウロビリノーゲンの低下が認められた。1000mg/kg/day群の回復群では、4週間の回復期間の後にはいずれも回復した。500又は1000mg/kg/day群の雌と1000mg/kg/day群の雄で肝臓重量の増加、500又は1000mg/kg/day群の雄で腎臓重量の増加が認められた。病理組織学的検査においては、全群に投与部位の皮膚に限定した表皮の肥厚と、過角化症若しくは毛包周囲の皮脂腺肥大、又はその両方が認められたが、わずかな変化であり、毒性学的意義はないと考えられている。また、500及び1000mg/kg/day群にび慢性の肝細胞肥大と腎臓の尿細管の硝子滴変性が認められた。1000mg/kg/day群の回復群では、いずれも投与を休止して4週間後には完全に回復した。以上より、本成分の無毒性量は雌雄ともに200mg/kg/dayと判断された。

## 2) イヌ1年間反復経皮投与毒性試験（本成分）：参考資料へー7

イヌ（ビーグル、雌雄各4例/群）に本成分（0、50、100及び200mg/kg/day）を反復経皮投与（剃毛背部皮膚に5日/週、1年間、非閉塞）した。本成分に関連する変化及び所見は、生存期間中、また剖検時肉眼観察及び組織病理学的検査のいずれにおいても認められなかった。以上より、本成分の無作用量は200mg/kg/dayと判断された。

## 3) ラット2週間反復経口投与毒性試験（本成分）：参考資料へー8

ラット（SD、雌雄各5例/群）に本成分を2週間混餌投与（0、1000、1500、2000及び20000ppm）した。20000ppm群の雌雄で体重増加量の低値を認めたが、投与1週目の摂餌量の減少に起因し本成分による影響ではないと考えられている。なお、摂餌量の減少は2週目には正常量に回復した。血液生化学的検査において、20000ppmの雌雄で血清コレステロールの増加及びALPの減少、20000ppm群の雌でALTの減少、及び2000ppm群の雄及び20000ppm群の雌雄でASTの減少が認められた。また、20000ppm群の雌雄で肝臓重量の増加が認められた。病理組織学的所見は肝細胞肥大（び慢性かつ小葉中心性）に限られ、これは本成分の代謝・排泄を促進するための肝臓の適応反応と考えられている。以上より、本成分の無毒性量は雌1826mg/kg/day（実測用量）及び雄1731mg/kg/day（実測用量）と判断された。

## 4) ラット5週間反復経口投与毒性試験（本成分）：参考資料へー9

ラット（SD、雌雄各10例/群）に本成分を5週間混餌投与（0、100、150、300及び1000mg/kg/day）した。1000mg/kg/day群の雌1例に死亡が認められた。対照群に比べ体重増加抑制が1000mg/kg/day群の雌で11%、雄で12%認められた。血液生化学的検査においては、1000mg/kg/day群の雌にASTの低下、雄にグルコースと中性脂肪の低下、また血清コレステロールの増加が雌雄で認められた。300及び1000mg/kg/day群において、肝臓重量の増加が雌雄で、腎臓重量の増加が雄でのみ認められたが、相対臓器重量の測定結果から、本成分投

与による体重増加抑制に伴う二次的な影響が大きいものと考えられている。病理組織学的検査では、300mg/kg/day 群の雌及び1000mg/kg/day 群の雌雄に肝細胞肥大（び慢性かつ小葉中心性、軽度から中程度の変化）が認められたが、本成分の代謝・排泄を促進するための肝臓の適応反応であり、形態学的には生理学的な変動の範囲内にあると考えられている。300及び1000mg/kg/day 群の雄では腎臓の硝子滴変性が見られ、その程度に用量相関性が認められた。これは腎臓重量の増加と一致した。また、1000mg/kg/day 群の雄で副腎皮質の空胞化が認められたが、病変の意義は不明であるとされている。以上より、本成分の無毒性量は雌360mg/kg/day（実測用量）及び雄308mg/kg/day（実測用量）と判断された。

#### 5) ラット 14 週間反復経口投与毒性試験（本成分）：参考資料へー10

ラット（SD、雌雄各10例/群）に本成分を14週間混餌投与（0、100、150、300及び1000mg/kg/day）した。0及び300mg/kg/day 群において、雄各1例に死亡例が認められた。体重増加抑制が1000mg/kg/day 群の雌で11%、雄で12%認められた。血液学的検査では、1000mg/kg/day 群の雌でヘマトクリット（Hct）、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球色素量（MCH）、リンパ球数の減少、好中球数の増加が認められた。血液生化学的検査では、1000mg/kg/day 群の雌でASTの低下、雄で血清コレステロールの増加及びグルコースの低下、雌雄でALTの低下、また300及び1000mg/kg/day 群の雄でトリグリセリドの低下が認められた。臓器重量では、1000mg/kg/day 群の雌雄で肝臓重量及び雄で腎臓重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、300及び1000mg/kg/day 群の雌雄でびまん性肝細胞肥大、1000mg/kg/day 群の雄で腎臓の硝子滴変性が認められ、臓器重量の増加と一致した。これらの認められた変化は代謝・排泄促進を示す肝臓、腎臓に関連した変化であるとされている。以上より、本成分の無毒性量は雌382mg/kg/day（実測用量）及び雄301mg/kg/day（実測用量）と判断された。

#### 6) ラットにおける反復吸入投与毒性試験（本剤）：添付資料へー45

ラット（SD、雌雄各10例/群）に本剤のエアロゾルを1日4時間、連続28日間吸入曝露（0、低用量（2.696mg/m<sup>3</sup>）、及び高用量（4.359mg/m<sup>3</sup>）、空気力学的中位径は[ ]µm）し、曝露終了の翌日剖検し各種検査を実施した。死亡例はなかった。一般状態の変化としては、脱毛、痂皮、損傷が認められたが、用量相関性がなかったこと、発現部位が肩甲骨周囲及び頭部であることから、収容ケージと体表の接触による症状であると考えられている。血液生化学的検査では、雌の低用量群でALPの増加、雄の高用量群でカルシウムの減少が認められたが、いずれも軽度で正常範囲内の変動であり毒性学的に意義のない変化と判断されている。剖検及び肉眼的観察では、雄の低用量群1例の腎臓で水腎症が認められたが、用量依存性を示す変化ではないことから、偶発的変化と判断されている。病理組織学的検査では、肝臓で肝細胞小空胞化、腎臓で嚢胞形成、腎盂拡張、尿細管石灰沈着、腎盂粘膜下の細胞浸潤、腎盂粘膜肥厚、肺で異所性骨形成、膵臓で腺房細胞の空胞化、甲状腺で濾胞上皮の肥大、

濾胞の小型化、下垂体で前葉嚢胞形成、膀胱で粘膜肥厚、粘膜下細胞浸潤、精巣で精細管萎縮、精巣上体で精子肉芽腫、前立腺で間質内細胞浸潤、限局性腺上皮の扁平化及び萎縮が散見されたが、用量依存性を示す変化ではなく、いずれもラットで自然発症的变化並びに偶発的变化として観察される所見であるとされている。以上より、ラットに反復吸入投与したときの無毒性量は4.359mg/m<sup>3</sup>と判断された。

### (3) 遺伝毒性試験：参考資料へー11～17

本成分による、細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた HGPRT 遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺細胞を用いた HPRT 遺伝子突然変異試験、CHO 細胞を用いる染色体異常試験、ラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* の不定期 DNA 合成 (UDS) 試験及びマウスを用いた骨髄小核試験が実施された。CHO 細胞を用いる染色体異常試験において、細胞毒性を示す濃度において染色体異常頻度の有意な増加が認められたことから陽性と判断されたが、それ以外の試験においてはいずれも陰性であった。

### (4) がん原性試験

#### 1) ラットを用いた経皮投与による慢性毒性/発がん性併合試験 (本成分)：参考資料へー18

ラット (SD、雌雄) に本成分 (0、50、100 及び 200mg/kg/day) を 1 年間又は 2 年間反復経皮投与 (剃毛背部皮膚に 1 回/日、5 日/週、非閉塞) した。1 年間投与群では、0 及び 200mg/kg/day 群につき雌雄各 20 例、50 及び 100mg/kg/day 群につき雌雄各 10 例とし、2 年間投与群では各投与量につき雌雄各 50 例とした。1 年間及び 2 年間投与群の全ての本成分投与群において、表皮の肥厚若しくは過角化症、又はその両方が特徴的に認められた。2 年間の 200mg/kg/day 投与群では、適用部位の変化のほか、肝臓の嚢胞様変性が認められた。ラットにおける本成分の全身に対する慢性毒性の無作用量は 200mg/kg/day と判断された。また、約 2 年間の反復塗布の結果、病理組織学的検査を行ったいずれの組織においても本成分による腫瘍形成は認められなかった。

#### 2) マウスを用いた経皮投与によるがん原性試験 (本成分)：参考資料へー19

マウス (CD-1、雌雄各 50 例/群) に本成分 (0、50、100 及び 200mg/kg/day) を 18 カ月間反復経皮投与 (剃毛背部皮膚に 1 回/日、5 日/週、非閉塞) した。いずれの検査項目において本成分の経皮適用に伴う影響は認められなかった。また、検査したいずれの組織にも本成分による腫瘍形成は認められなかった。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) ラットを用いた経皮投与による 2 世代繁殖毒性試験 (本成分)：参考資料へー20

ラット (SD、雌雄各 30 例/群) に本成分 (0、50、100 及び 200mg/kg/day) を反復経皮投

与（剃毛背部皮膚に1回/日、5日/週（親動物：交配前10週間～授乳21日目、児動物：21日目～授乳21日目）、非閉塞）した。適用部位における皮膚反応（表皮肥厚及び過角化症）が親及び児で認められた。皮膚所見を除き、親及び児のいずれの世代においても剖検時に本成分と関連する肉眼所見は認められなかった。また、雌雄いずれの動物の生殖器系組織においても、本成分との関連性が示唆されるような病理組織学的変化は認められなかった。以上より、本成分は生殖毒性を示さず、本試験における無毒性量は200mg/kg/dayと判断された。

#### 2) ラットを用いた経皮投与による催奇形性試験（本成分）：参考資料へー21

妊娠ラット（SD、雌30例/群）に本成分（0、50、200及び400mg/kg/day）を妊娠0日目から20日目まで反復経皮投与（剃毛背部皮膚に1回/日、7日/週、非閉塞）し、妊娠20日目に帝王切開により胎児を摘出した。本成分を適用した全ての群において、妊娠7日目から試験終了時まで、適用部位に皮膚の変化（落屑/皮膚脱落）が認められたが、本成分の累積的な曝露による適応反応と考えられている。この皮膚の変化は用量及び適用時間に伴って適用範囲外の皮膚にも拡大し、変化の生じた皮膚面積は検体を適用した面積に対して200mg/kg/day群で12.4%、400mg/kg/day群で34.6%拡大した。50mg/kg/day群では適用範囲外の皮膚への拡大は見られなかった。剖検時の肉眼所見として腹膜部に黄色塊、鼠径部の塊及びリンパ節肥大が母動物の400mg/kg/day群に認められた。また、本試験において、催奇形性作用及び胚・児致死作用はなく、胎内発育にも影響は認められず、本成分の母動物における無毒性量は200mg/kg/day、発生毒性に関する無作用量は400mg/kg/dayと判断された。

#### 3) ウサギを用いた経皮投与による催奇形性試験（本成分）：参考資料へー22

妊娠ウサギ（HM系、雌24例/群）に本成分（0、50、100及び200mg/kg/day）を妊娠0日目から28日目まで反復経皮投与（剃毛背部皮膚に1回/日、7日/週、非閉塞）し、妊娠29日目に帝王切開により胎児を摘出した。全ての本成分適用群において適用部位に局所反応が認められた。浮腫は200mg/kg/day群のみに認められたのに対し、紅斑、鱗状皮膚及びひび割れは50mg/kg/day群から発現した。200mg/kg/day群において試験実施施設における背景データを上回る軟便発生率の増加が認められた。200mg/kg/day群では適用部位の局所反応の発現率が他の群と比較して高く、反応の程度も強かったため、このことが原因となって生じたストレスにより軟便発生率が高まったものと推定されている。本試験において、催奇形性作用及び胚・児致死作用はなく、胎内発育にも影響は認められず、本成分の無毒性量について、本成分適用部位の皮膚反応は50mg/kg/day未満、母体毒性は100mg/kg/day、発生毒性は200mg/kg/dayと判断された。

#### 4) ウサギを用いた経口投与による催奇形性試験（本成分）：参考資料へー23

妊娠ウサギ（HM系、雌25例、22例又は23例/群）に本成分（0、100、300及び1000mg/kg/day）を妊娠6日目から28日目まで反復経口投与し、妊娠29日目に帝王切開により胎児を摘出



した。1000mg/kg/day 群の 2 例と 300mg/kg/day 群の 1 例が、耳の体温低下 (1000mg/kg/day 群の 1 例)、摂餌量の減少、体重減少、糞便量の減少、無便 (1000mg/kg/day 群の 1 例)、飲水量の減少とそれによる尿量減少といった母体毒性症状を示し死亡した。また、1000mg/kg/day 群の 8 例が、摂餌量の減少、体重減少、糞便量の減少 (6 例)、飲水量の減少とそれによる尿量減少と褪色 (2 例) の母体毒性症状を示した後に流産した。1000mg/kg/day 群の、生存能力のある胎児を宿している動物に平均摂餌量の減少が認められた他、300mg/kg/day 群の数例で摂餌量が一時的かつ明確に減少した。1000mg/kg/day 群では排便量減少の出現率がわずかに増大した。1000mg/kg/day 群の、生存能力のある胎児を宿している動物において、体重増加量が対照群に対して明らかに低下した。さらに、300mg/kg/day 群の、生存能力のある胎児を宿している動物において、投与期間中に体重減少が認められた。1000mg/kg/day 群の流産又は死亡した雌 2 例の腹腔内に、胃及び盲腸の拡張、硬化脂肪組織、ガスが充満した盲腸、肝臓の退色等の変化が認められた。死亡した 300mg/kg/day 群の 1 例には、肺の出血が認められた。1000mg/kg/day 群では、肝臓の絶対臓器重量と、肝臓及び腎臓の相対重量が増加した。剖検時肉眼観察において 300mg/kg/day 群の死亡例の肺に出血が認められたが、当該組織の病理組織学的検査の結果、急性のうっ血所見が認められ、死戦期に生じたものと推定されている。1000mg/kg/day 群において、胎盤の硬化と部分的な退色を認め、胎盤重量が減少した。胎児重量は、300mg/kg/day 群でもわずかに減少した。1000mg/kg/day 群における低体重の胎児 1 例に認めた口蓋裂の要因として、非特異的な本成分投与による影響を完全に排除することができなかつたと考えられている。骨格検査において、1000mg/kg/day 群で、胎児重量減少によると考えられる骨化遅延を認めた。また、300mg/kg/day 群においてわずかな胎児重量減少によると考えられる第 5 胸骨分節と舌骨体の骨化遅延を認めた。さらに、1000mg/kg/day 群では、胸骨分節の癒合頻度がわずかに増加した。胎児発生 (体重及び骨化) 段階の最終評価は、同腹胎児数が明らかに多かったことから、300mg/kg/day 群では実施できなかったとされている。以上より、本成分の母動物における無作用量は 100mg/kg/day、子宮内発育に関する無作用量は 100mg/kg/day と判断された。

## (6) 局所刺激性

### 1) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (本成分) : 参考資料へー24

ウサギ (NZW、雌雄各 3 例) を用いて、剃毛背部 (必要に応じて側腹部を使用) に本成分 0.5mL を 4 時間、半閉塞貼付し、パッチ除去後 30 分 (4 時間観察値)、24 時間、48 時間及び 72 時間後に Draize 判定基準に基づいて判定した結果、いずれの観察時間においても刺激反応は見られず、本成分は本試験条件下で皮膚刺激性を示さないと判断された。

### 2) ウサギを用いた皮膚及び眼に対する腐食性/刺激性試験 (本成分) : 参考資料へー25

ウサギ (NZW、雌 3 例) を用いて、剃毛側腹部に本成分 0.5mL を 4 時間、半閉塞貼付し、パッチ除去後 1 時間、24 時間、48 時間、72 時間後及び 7 日目に Draize 判定基準に基づいて

判定した結果、1例にパッチ除去後24及び48時間観察の際にグレード1の紅斑が認められたが、72時間までには回復した。

ウサギ（NZW、雄3例）の片眼に本成分0.1mLを単回点眼し、1、24、48、72時間及び7日目にDraize法により評価を行った結果、点眼72時間後までに全ての動物で角膜混濁や結膜の充血等の何らかの眼刺激性反応が認められたが、7日目までには全動物の眼刺激性反応が回復した。

以上の結果から、本成分に皮膚刺激性はなく、軽度の眼刺激性を示すと示唆されるが、観察された眼刺激性反応についても、数日以内に回復していることを考慮すると、ヒトに対して明確な有害性を示すものではないものと判断されている。

### 3) ウサギを用いた眼刺激性試験（本成分）：参考資料へー26

ウサギ（NZW、雌雄各3例）の片眼に本成分0.1mLを単回点眼し、1、24、48、72、96時間、7及び14日目にDraize法により評価を行った結果、全ての動物で角膜混濁を含む明らかな眼刺激反応が認められたが7日目までにはほとんどの動物が回復した。7日目時点で、4匹に弱い結膜反応のみが認められたが、これらの動物も14日目には全て回復した。なお、1例が点眼の際に啼鳴したが、直ちに正常な状態に戻った。他は、痛みを示唆するような症状を呈さなかったため、啼鳴した1例が痛みを感じたのか、ハンドリングが原因となったのかは不明であるとされている。以上より、本成分の眼への影響は弱いものと判断されている。

### 4) ウサギにおける眼刺激性試験（本剤及び本剤の原液）：添付資料へー46

ウサギ（NZW、雄各3例/群）の片眼に本剤0.1mLを点眼（点眼後非洗眼若しくは点眼後洗眼）又は本剤のエアゾール約1秒間噴射（噴射後非洗眼）し、1、24、48、72時間、7、10、14及び21日目にKay<sup>34</sup>らの基準により評価を行った結果、全ての群において、角膜の混濁、虹彩の充血、結膜の発赤、浮腫及び分泌物が認められた。角膜の混濁はいずれの群においても投与後7日までに、他の刺激反応も投与後21日までに全て消失し、可逆性の反応であることが示唆されている。本剤はウサギの眼に対して、いずれの群も刺激物と評価された。なお、本剤点眼非洗眼群と本剤点眼洗眼群の刺激反応を比較した結果、洗眼による効果は認められなかった。

### 5) ウサギにおける皮膚刺激性試験（本剤の原液）：添付資料へー47

ウサギ（NZW、雌3例）を用いて、剃毛背部の健常皮膚及び損傷皮膚に本剤0.4mLを4時間、閉塞貼付し、貼付除去後1時間（投与後5時間）、24、48及び72時間にDraize判定基準に基づいて判定した結果、全ての投与部位において刺激反応は認められなかった。以上より、本剤はウサギの皮膚に対して無刺激物であると判断された。

<sup>34</sup>Kay JH *et al*, *J Soc Cosm Chem*, 13: 281-289, 1962

#### 6) ヒトパッチテスト (本剤の原液) : 添付資料へー48

本剤を健常人 (42名) の背部皮膚に24時間閉塞貼付したところ、貼付24時間後及び貼付48時間後のいずれの観察時間においても、陽性反応を示した例は認められなかった。以上より、本剤はヒトの皮膚に対して刺激性は示さないものと判断された。

#### (7) その他の毒性試験

##### 1) モルモットを用いた皮膚感作性試験 (本成分) : 参考資料へー27

モルモット (DHPW、雄各 12 例/群) を用いて Buchler 法に準じて試験を実施した結果、対照群、本成分群の各 1 例において、惹起処置開始から 48 時間及び 72 時間後の観察で弱い紅斑が認められたが、本成分群及び対照群の皮膚反応に差は認められなかった。以上より、本成分の皮膚感作性は陰性と判断された。

##### 2) ラットを用いた経皮投与による単回神経毒性試験 (本成分) : 参考資料へー28

ラット (Fischer344、雌雄各 12 例/群) に本成分 (0、200、600 及び 2000mg/kg/day) を単回経皮投与 (剃毛背部皮膚、非閉塞) した。いずれの群においても死亡例は認められなかった。一般状態、体重、機能検査、自発運動量測定、剖検、脳重量及び病理組織学的検査のいずれにおいても本成分に起因すると思われる所見は認められなかった。以上より、本成分による神経毒性は認められず、無作用量は雌雄ともに 2000mg/kg と判断された。

##### 3) ラットを用いた経皮投与による反復神経毒性試験 (本成分) : 参考資料へー29

ラット (Fischer344、雌雄各 12 例/群) に本成分 (0、50、100 及び 200mg/kg/day) を 13 週間反復経皮投与 (剃毛背部皮膚に 1 回/日、5 日/週、非閉塞) した。対照群の雌 1 例、雄 2 例、100mg/kg/day 群の雌 1 例に死亡が認められた。いずれも剖検及び一般状態観察において投与に関連した所見は認められなかったため、本成分の投与が原因ではないと考えられている。一般状態観察において、エリザベスカラーの装着に起因する非特異的な影響と考えられる脱毛、口周りの汚れ、肛門部の汚れ、紅涙、鼻部の赤色の汚れ等が対照群を含めた各試験群で認められた。投与 6 週目まで、雄の本成分投与群の体重が、対照群と比較して統計学的に有意に増加したが、対照群の体重が減少しており、用量相関性や雌では同様の変化がみられないことから、体重増加は本成分の投与によるものではないと考えられている。ケージサイドの観察において、100mg/kg/day 群の雌の座位あるいは横位の頻度が対照群と比較して統計学的に有意に変化したが偶発的なものと考えられている。またオープンフィールド試験において、対照群を含む各試験群で行動抑制を認めたが用量相関性がなく本成分の投与によるものではないと考えられている。行動性及び自発運動量測定、眼科学観察、剖検、体重及び脳重量変化、病理組織学的検査についてはいずれも本成分の投与による影響は認められなかった。以上より、本成分による神経毒性は確認されず、無作用量は雌雄ともに 200mg/kg/day と判断された。

4) モルモットにおける皮膚感作性試験（本剤の原液）：添付資料へー49

本剤について、モルモット（Hartley系、本剤群雌10例、対照群雌5例）を用いてMaximization法（本成分濃度（一次感作：10w/v%水溶液、二次感作：100%、及び惹起：50w/v%水溶液））に準じて試験を実施した結果、本成分感作群の惹起時に皮膚反応は認められず、本剤の原液は皮膚感作性を示さないものと判断された。

(8) 類縁物質の毒性試験

1) 細菌を用いる復帰突然変異試験（類縁物質）：参考資料へー30

本成分の類縁物質である [REDACTED] による、細菌を用いる復帰突然変異試験が実施され、陰性であった。

(9) 生態毒性試験

1) 活性汚泥に対する呼吸阻害試験（本成分）：参考資料へー31

本成分の活性汚泥（公共下水由来、活性汚泥濃度400mg/L）に対する呼吸阻害試験（本成分320、560、1000、1800及び3200mg/L、30分間インキュベート）が実施され、50%呼吸阻害濃度は1110mg/Lと判断された。

2) 藻類に対する生長阻害試験（本成分）：参考資料へー32

本成分の藻類（緑藻）に対する生長阻害試験（本成分5.60、10.0、18.0、32.0、56.0及び100mg/L、72時間曝露）が実施され、72時間の50%生長阻害濃度（ErC<sub>50</sub>）は、89.2mg/Lと判断された。また、最小影響濃度（生長阻害）（LOErC）は、56.0と100mg/Lの間、無影響濃度（生長阻害）（NOErC）は、56.0mg/Lと判断された。

3) ミジンコに対する急性遊泳阻害試験（本成分）：参考資料へー33

本成分のミジンコ（オオミジンコ）に対する急性遊泳阻害試験（本成分10、18、32、56及び100mg/L、48時間曝露、3連/試験区、10頭/連）が実施され、48時間の50%遊泳阻害濃度は>103mg/Lと判断された。最小影響濃度（以下、「LOEC」）は>103mg/L、無影響濃度（以下、「NOEC」）は、103mg/Lと判断された。

4) ミジンコに対する繁殖試験（本成分）：参考資料へー34

本成分のミジンコ（オオミジンコ）に対する繁殖試験（本成分0.78、1.56、3.12、6.24、12.5、25.0、50.0及び100.0mg/L、21日間曝露、10頭/試験区）が実施され、NOECは50mg/Lと判断された。

5) 魚類に対する急性毒性試験（本成分）：参考資料へー35

本成分のニジマス（20尾/群）に対する急性毒性試験（本成分 50.7、84.7、141、235 及び 392mg/L、96 時間曝露）が実施され、LC<sub>50</sub> 値は 173mg/L（95%信頼区間：145～240mg/L）と判断された。また、最小処置濃度 50.1mg/L においても、異常所見として体表の暗色化、静止（無活動か活動量の低下）、腸管からの粘液排泄が認められた。

6) 魚類に対する初期生活段階毒性試験（本成分）：参考資料へー36

本成分のゼブラフィッシュに対する初期生活段階毒性試験（本成分 0.1、0.32、1.0、3.2 及び 10.0mg/L、32 日間曝露、4 連/試験区、15 匹/連）が実施され、本成分 10.0mg/L 処置群の体長が対照群と比較して有意に小さく、それに付随して体重も有意に軽く、NOEC は 3.19mg/L、LOEC は 9.54mg/L と判断された。

7) 魚類に対する流水式濃縮度試験（本成分）：参考資料へー37

本成分のゼブラフィッシュ（10匹/群）に対する流水式濃縮度試験（本成分 0.1 及び 1.6mg/L、52 時間曝露（取込段階）、その後 44 時間無処置（排泄段階））が実施され、取込段階における生物濃縮係数（Bioconcentration Factor:BCF）は、本成分 0.1 及び 1.6mg/L 投与群でほぼ同等の数値を示し、本成分は生物濃縮性ポテンシャルを有さないものと判断された。

8) ミミズに対する急性毒性試験（本成分）：参考資料へー38

本成分のシマミミズ（4 連/試験区 10 匹/連）に対する急性毒性試験（本成分 1.0、3.2、10、18、32、100、316 及び 1000mg/kg、14 日間曝露）が実施され、LC<sub>50</sub>（設定濃度）は約 1000mg/kg 乾土と判断された。また、重量変化に関連して、NOEC は 316mg/kg 乾土、LOEC は 1000mg/kg 乾土と判断された。

9) 鳥類摂餌毒性試験（本成分）：参考資料へー39

本成分のコリンウズラ（20羽/群）に対する摂餌毒性試験（0及び5000ppm、5日間）が実施され、試験期間を通じて、投与に起因する死亡や明らかな毒性兆候、体重の変化や摂餌量への影響は認められなかった。1例で処置6日目から試験終了時まで運動障害を認めたが、殺虫剤中毒に特徴的な所見がなかったことから、遺伝的異常によるものと考えられている。混餌投与によるウズラに対するLC<sub>50</sub>は>5000ppm（飼料中濃度）、NOECは≥5000ppm（飼料中濃度）と判断された。本成分は鳥類に対して毒性を示さないと判断された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、本剤の安全性について、以下の観点を含めて専門協議で議論をおこなった。専門委員により機構の判断は支持され、本剤の安全性に特段の問題はないと判断した。

### (1) 局所刺激性について

本成分については、経皮投与によるラットを用いた反復投与毒性試験において適用部位に局所反応が、ウサギを用いた皮膚及び眼に対する腐食性/刺激性試験では刺激性が認められているが、いずれもわずかな変化又は回復性のある変化とされている。また、ウサギを用いた眼刺激性試験において軽度の刺激反応が認められているが、7日又は14日後には回復したことから、本成分は回復性のある軽度の眼刺激性を有すると考えられる。なお、本剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験及びヒトパッチテストではいずれも皮膚刺激性は認められていない。

申請者は、本成分の眼刺激性について、一過性の反応であったことを踏まえ、①本剤は顔、首筋に使用する際は手に取り塗布する用法であり、直接眼に入る可能性は低いこと、②使用上の注意で「定められた用法及び用量を厳守すること」、「目や口の周囲、粘膜や傷口など肌の弱い部分にはスプレーしないこと。誤ってかかった場合は直ちに水でよく洗うこと。」等の眼の周りに使用しない旨の注意喚起を行う旨を説明している。

機構は、本剤について回復性はあるものの軽度の眼刺激性が認められていることから、申請者の説明するように用法・用量の厳守も含めて使用時には眼に入らないような適正使用のための注意喚起を行う必要があり、製造販売後には皮膚刺激性も含めた本剤の局所刺激性について実使用時の安全性情報の収集が重要であると判断した。

### (2) 遺伝毒性について

本成分による、CHO細胞を用いる染色体異常試験において陽性所見が認められたが、申請者は以下の試験成績から本成分により遺伝毒性を示す可能性はないと説明している。

CHO細胞を用いる染色体異常試験において、被験物質による染色体異常は細胞増殖が抑制される濃度において陽性反応を認めている。一方で、細菌を用いる復帰突然変異試験、CHO細胞を用いたHGPRT遺伝子突然変異試験及びチャイニーズハムスター肺細胞を用いたHPRT遺伝子突然変異試験は陰性であった。また、ラット肝初代培養細胞を用いた*in vitro*の不定期DNA合成(UDS)試験も陰性であった。さらに、マウスを用いた骨髄小核試験で小核誘発能はみられなかった。

機構は、以上の説明から、本成分に遺伝毒性を示す可能性はないと判断した。

### (3) 本剤の用法・用量について

申請時用法・用量は、「使用前に缶をよく振って、人体皮膚の露出面(腕や足など)に約10cmの距離からまんべんなく噴射する。首筋などには、手のひらに一度噴射してから、肌にあてる。」と設定されていた。

機構は、顔については眼や口に薬剤が入る恐れがあることから、直接噴射するのではなく、一度手に取り、肌に塗布すべきと考えるが、申請時用法・用量では適用部位が明確ではないことから、適正使用を促すため、具体的な記載とすることが適切と判断し、申請者に指摘し

た。申請者は、「缶をよく振って、肌から約 10cm 離して、適量を肌の露出面にまんべんなくスプレーする。顔、首筋には、手のひらに一度スプレーしてから肌に塗布する。」と整備を行なった。

#### (4) ヒト使用時における安全性について

申請者は、非臨床試験における本成分の各毒性試験成績から、ヒト使用時の安全性について以下のように説明している。

本剤を 1 日 1 回使用したときの推定曝露量は、成人では薬剤の付着量<sup>35</sup>、体表面積（成人  $\text{cm}^2$ ）、使用面積比<sup>36</sup>、経皮吸収率<sup>37</sup>から  $\text{mg/kg/day}$ 、幼児では上記成人での体表面積及び使用面積比の代わりに曝露面積（ $\text{cm}^2$ ）<sup>38</sup>を用いて  $\text{mg/kg/day}$  と推定される。一方で、本成分の経皮投与による毒性学的なエンドポイントとして、ラットを用いた 13 週間あるいはイヌを用いた 1 年間の反復経皮投与毒性試験における無毒性量である  $200\text{mg/kg/day}$  を採用した。このとき、本成分の  $200\text{mg/kg}$ 、7 日間経皮投与時のラットにおける平均体内取込率 32.9% から、無毒性量  $200\text{mg/kg/day}$  に相当する体内曝露量は  $65.8\text{mg/kg/day}$  と推定される。これをヒトにおける製剤使用における曝露量と比較すると、成人では約 113 倍（ $65.8/0.584$ ）、小児では約 192 倍（ $65.8/0.342$ ）となる。いずれも安全係数<sup>39</sup>100 以上が確保されている。

一般的に忌避剤は、1 年のうちで夏場等の限られた時期に、かつ外で活動するときに必要なに応じて使用される。今回用いた曝露シナリオは、年間を通じて毎日 1 回、腕、脚、頸及び顔に適用することを想定しており、より安全側に見積もった設定をしている。したがって、本剤は、実使用条件において十分に安全域に到達しているものと考えられた。

機構は、以上の説明から、経皮曝露の観点からはヒト使用時における安全性について十分に確保されていると判断した。ただし、本剤については軽度ながら眼刺激性が認められていることから、使用時に眼に入らないように適正使用のための注意喚起が重要である。なお、本剤は医薬部外品として新規有効成分を含有していること、本成分は海外での使用実績があるものの、本邦での使用経験はないことから、本邦においても使用者を一般消費者に拡大した際の使用実態下での有効性、安全性及び適正使用等に関する情報を収集する意義はあると考え、承認後、少なくとも 2 年間は本剤に関する製造販売後調査を実施することが適当と判断する。

<sup>35</sup>独立行政法人 国民生活センターで実施された「昆虫忌避剤の使用量に関する調査」結果より剤形が同じ製品での結果をもとに推計（ $\text{ng/cm}^2$ ）した。

<sup>36</sup>腕、脚、頸及び顔面に使用されることから、

<sup>37</sup>本成分 15%エタノール溶液をヒトに単回塗布した結果に基づき %とした。

<sup>38</sup>上記報告「昆虫忌避剤の使用量に関する調査」結果における実測データを採用した。

<sup>39</sup>安全係数 100：種差 10 及び個体差 10 を乗じる。

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本剤を医薬部外品の忌避剤として、効能・効果、用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、承認後、少なくとも2年間は安全性に関する製造販売後調査を実施することが適当と判断する。

[効能・効果]	蚊成虫、ブユ（ブヨ）、アブ、マダニの忌避
[用法・用量]	缶をよく振って、肌から約10cm離して、適量を肌の露出面にまんべんなくスプレーする。顔、首筋には、手のひらに一度スプレーしてから肌に塗布する。