

## 審議結果報告書

平成 26 年 3 月 4 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] スミスリンローション5%  
[一 般 名] フェノトリン  
[申 請 者 名] クラシエ製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 25 年 7 月 10 日

### [審 議 結 果]

平成 26 年 2 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。この訂正による審査結果の変更はない。

### 記

修正箇所	訂正後	訂正前
28頁 脚注62)	有害事象による中止2例、除外基準に抵触、同意撤回かつ有害事象による中止のそれぞれ1例の計4例を除外した集団をFAS、治験薬除去時間の不遵守、有害事象の処置のため併用禁止薬使用がそれぞれ1例の計2例を除外した集団をPPS。	有害事象による中止2例、除外基準に抵触、同意撤回かつ有害事象による中止のそれぞれ1例の計4例がFASから除外され、治験薬除去時間の不遵守、有害事象の処置のため併用禁止薬使用がそれぞれ1例の計2例がPPSから除外。

(下線部変更)

## 審査報告書

平成 26 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]	スミスリンローション 5%
[一 般 名]	フェノトリン
[申 請 者]	クラシエ製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 7 月 10 日
[剤形・含量]	1g 中にフェノトリン 50mg を含有するローション剤
[申請区分]	(4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項]	優先審査（平成 25 年 9 月 10 日付薬食審査発 0910 第 1 号 厚生労働省医薬食品局 審査管理課長通知）
[審査担当部]	新薬審査第四部

## 審査結果

平成 26 年 2 月 18 日

[販 売 名] スミスリンローション 5%

[一 般 名] フェノトリン

[申 請 者] クラシエ製薬株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 7 月 10 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤の疥癬に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、製造販売後には、小児に対する安全性について、角化型疥癬及び爪疥癬に対する有効性及び安全性について、本剤を 3 回以上塗布した場合の有効性及び安全性について情報収集する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 疥癬

[用法・用量] 通常、1 週間隔で、1 回 1 本（30g）を頸部以下（頸部から足底まで）の皮膚に塗布し、塗布後 12 時間以上経過した後に入浴、シャワー等で洗浄、除去する。

## 審査報告 (1)

平成 26 年 1 月 9 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	スミスリンローション 5%
[一 般 名]	フェノトリン
[申 請 者 名]	クラシエ製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 7 月 10 日
[剤形・含量]	1g 中にフェノトリン 50mg を含有するローション剤
[申請時効能・効果]	疥癬
[申請時用法・用量]	通常、成人の場合、1 週間隔で 2 回、1 回 1 本 (30g) を頸部以下 (頸部から足裏まで) の皮膚に塗り残しなく塗布し、塗布翌日に入浴、シャワー等で洗浄、除去する (本剤塗布後少なくとも 12 時間は洗浄、除去は控えること)。

### II. 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。

#### 1. 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

フェノトリン (以下、「本薬」) は、住友化学工業株式会社 (現、住友化学株式会社) により合成されたピレスロイド系化合物である。本薬は、1976 年 11 月に家庭用殺虫剤 (蠅・蚊駆除用) の原薬として製造承認を取得後、1981 年 1 月にヒトシラミ駆除用一般用医薬品の外用剤として 0.4% 製剤である「スミスリンパウダー」、1998 年 7 月に同濃度の「スミスリン L シャンプータイプ」が承認されている。

疥癬はヒゼンダニ (疥癬虫、*Sarcoptes scabiei* var. *hominis*) が皮膚角質層に寄生することにより発症する皮膚感染症で、主な感染経路は接触感染である。ヒゼンダニに感染してから臨床症状等が発現するまでの潜伏期間は 1 カ月から数カ月に及び、この間は無症状であっても、ヒゼンダニを駆除しない限り治癒することはなく感染源となる。特に免疫能の低下した人に感染しやすいため、乳幼児施設や高齢者施設等で集団感染が発生している。

疥癬診療ガイドライン (第2版)<sup>1)</sup> では、疥癬の治療法として、イベルメクチンの内服療法及びイオウ等の外用療法、重症型である角化型疥癬<sup>2)</sup> の治療法としては内服と外用の併用療法が挙げられている。しかしながら、外用療法として、イオウは本邦で市販されている外用製剤がないことから、イオウ原末から院内製剤として調製する必要があり、皮脂欠乏性湿疹 (イオウかぶれ) が生じやすく、治療効果は低いとされている。その他の外用療法として、疥癬診療ガイドライン (第2版)<sup>1)</sup> には、クロタミトン、安息香酸ベンジル、 $\gamma$ -BHC (リンデン) 及びペルメトリンが挙げられているが、いずれも本邦では未承認又は適応外である。

クラシエ製薬株式会社は、本邦で疥癬に対し使用できる市販の外用剤が存在しないことから、疥癬に対して有効かつ安全性の高い外用剤として、本薬 5% を含有するローション剤 (以下、「本剤」) を住友化学株式会社とともに開発した。

<sup>1)</sup> 疥癬診療ガイドライン策定委員会、*日皮会誌* 117 (1) :1-13, 2007

<sup>2)</sup> 疥癬は、臨床症状及びヒゼンダニの寄生数から、一般的にみられる疥癬 (通常疥癬) と角化型疥癬に大別される。

今般、疥癬患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施し、本剤の有効性が示され、安全性にも大きな問題が認められなかったことから、本剤の製造販売承認申請がなされた。

なお、海外において本剤は、平成 25 年 12 月現在、承認されている国はない。

## 2. 品質に関する資料

### (1) 原薬

#### 1) 特性

原薬は微黄色～黄褐色の澄明な油状の液体であり、性状、溶解性、吸湿性、熱分解、pH、分配係数及び比旋光度について検討されている。原薬には、4 種類の異性体 [(1*R*)-*trans* 体、(1*R*)-*cis* 体、(1*S*)-*trans* 体及び(1*S*)-*cis* 体] が存在している。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外吸収スペクトル（以下、「UV」）、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）及び核磁気共鳴スペクトル（<sup>1</sup>H-及び<sup>13</sup>C-NMR）により確認されている。

#### 2) 製造方法

別添のとおりである。

#### 3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV、IR 及び呈色反応）、純度試験〔重金属、ヒ素、XXXXXXXXXX（ガスクロマトグラフィー：以下、「GC」）、酸及び類縁物質（GC）〕、異性体比〔幾何異性体比（GC）及び光学異性体比（液体クロマトグラフィー：以下、「HPLC」）〕及び定量法（GC）が設定されている。

#### 4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	ドラム缶（内面：エポキシ樹脂コート）	36 カ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、長期保存試験成績に基づき、ドラム缶（内面：エポキシ樹脂コート）に入れ、遮光下にて室温保存するとき、36 カ月と設定された。

### (2) 製剤

#### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 瓶（30g）中に原薬 1.5g を含有するローション剤である。製剤には、ミリスチン酸イソプロピル、流動パラフィン、グリセリン、ポリオキシエチレンセチルエーテル、モノステアリン酸グリセリン、ジブチルヒドロキシトルエン、パラオキシ安息香酸メチル、カルボキシビニルポリマー、水

酸化ナトリウム及び精製水が添加剤として含まれている<sup>3)</sup>。

## 2) 製造方法

製剤は水相の混合・分散、油相の混合・溶解、水相・油相の混合/冷却/脱泡、<sup>4)</sup>、充てん及び包装からなる工程により製造される。なお、<sup>5)</sup>が重要工程とされ、<sup>6)</sup>工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

## 3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（UV 及び薄層クロマトグラフィー）、pH 及び定量法（HPLC）が設定されている。なお、審査の過程において、純度試験（類縁物質）が設定された。

## 4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。治験製剤では、長期保存試験及び加速試験において pH 及び粘度の低下及び類縁物質のわずかな増加が認められた。申請製剤<sup>3)</sup>では、粘度のわずかな低下及び類縁物質のわずかな増加が認められた。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 治験製剤 3 ロット 申請製剤 3 ロット	25℃	40%RH	ポリエチレンボトル（内層： <sup>7)</sup> ）、ポリエチレン中栓、ポリプロピレンキャップ	治験製剤 36 カ月 申請製剤 12 カ月
加速試験	実生産 治験製剤 3 ロット 申請製剤 3 ロット	40℃	25%RH 以下		治験製剤 6 カ月 申請製剤 6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ポリエチレンボトル（内層：<sup>8)</sup>）に包装し、室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 カ月まで継続予定である。

## <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### (1) 製剤の規格及び試験方法について

機構は、製剤の安定性試験の開始時点で数種の類縁物質が検出されていること、及び安定性試験期間中に構造決定の必要な閾値及び報告の必要な閾値<sup>5)</sup>を超えた類縁物質が認められていることから、製剤の規格として純度試験（類縁物質）を設定するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

安定性試験において、安全性確認の必要な閾値を超えていないものの、製剤中で認められている類縁物質は製剤の規格として管理する必要があると考えることから、ガイドライン<sup>5)</sup>に基づき、治験薬

<sup>3)</sup> 申請された製剤（申請製剤）は、治験に使用した製剤（治験製剤）と同じ添加剤を用いているが、治験製剤を用いた安定性試験において認められた粘度低下を改善するため、<sup>9)</sup>及び<sup>10)</sup>の<sup>11)</sup>が変更されている。

<sup>4)</sup> 水相・油相の混合/冷却/脱泡工程の終了時における<sup>12)</sup>場合に実施。

<sup>5)</sup> 新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改訂について（平成 15 年 6 月 24 日付 医薬審発第 0624001 号）

処方で安定性試験期間中に構造決定の必要な閾値を超えた類縁物質（類縁物質A\*）について、「 $\blacksquare$ %以下」の規格値を設定することとした。

また、安定性試験期間中に報告の必要な閾値を超えて検出された不純物（類縁物質B\*、類縁物質C\*、類縁物質D\*、類縁物質E\* 及び 類縁物質F\*）についても個々に規格として設定し、規格値を「 $\blacksquare$ %以下」とする。また、類縁物質測定法<sup>6)</sup>の総量については、「 $\blacksquare$ %以下」（ただし類縁物質G\*、類縁物質H\*、類縁物質A\* は除く）と設定することとした。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## (2) 製剤の有効期間の設定について

機構は、申請製剤と治験製剤の安定性プロファイルを比較し、申請製剤の有効期間として、治験製剤の試験成績をもとに36カ月を設定することが可能か、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

申請製剤を用いた長期保存試験の12カ月後の成績より、粘度のわずかな低下（試験開始時と比較して $\blacksquare$ Pa·s低下<sup>7)</sup>）が認められているものの、治験製剤の12カ月後の成績における粘度の低下（試験開始時と比較して約 $\blacksquare$ Pa·s低下<sup>7)</sup>）と比較して低下の程度は小さかった。

また、他の試験項目については、試験期間中に類縁物質（類縁物質E\* 及び 類縁物質A\*）がわずかに増加（実測値： $\blacksquare$ %～ $\blacksquare$ %）したのみであり、他の試験項目に変化は認められず、治験製剤の長期保存試験成績と大きな差異は認められなかった。また、加速試験の6カ月後の成績における申請製剤と治験製剤の安定性プロファイルを比較したところ、上記の長期保存試験と同様の傾向が認められた。

以上より、粘度の低下傾向を除き安定性プロファイルに差異はなく、申請製剤の有効期間は治験製剤の試験成績をもとに36カ月と設定することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

申請製剤は、治験製剤から処方に変更されているものの、同一の添加剤を用いていること、当該変更は治験製剤を用いた安定性試験で認められた粘度低下を改善することのみを目的とした変更であり、粘度以外で両製剤の安定性プロファイルに特段の差異は認められていないことから、申請製剤の有効期間を治験製剤の試験成績をもとに36カ月と設定することは受け入れ可能と考える。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本申請に際し、効力を裏付ける試験として、殺ダニ作用及びダニ増殖抑制作用が検討された。その他、ダニ以外の昆虫に対する作用に関する公表文献が参考資料として提出された。

安全性薬理試験として、中枢神経系及び心血管系に対する作用が検討された。その他、原薬の製造承認申請時に提出された一般薬理試験の成績が参考資料として提出された。

<sup>6)</sup>類縁物質G\*、類縁物質H\*、類縁物質I\*、類縁物質B\*、類縁物質C\*、類縁物質D\*、類縁物質J\*、類縁物質E\* 及び類縁物質A\*を測定対象とする試験方法。

<sup>7)</sup>各ロットにおける試験開始時と12カ月時点の粘度の差の平均値を算出。

## (1) 効力を裏付ける試験

### 1) 作用機序

本薬を含むピレスロイド系化合物は、神経細胞の Na<sup>+</sup>チャンネルに作用し、その閉塞を遅らせることにより Na<sup>+</sup>の透過性を一過性に亢進させ、脱分極を引き起こし、活動電位を上昇させる。その後、反復的な脱分極又は神経伝導を遮断することで殺虫作用を示すとされている<sup>8)</sup>

ピレスロイド感受性の種差は、体温、酵素による解毒能及び感受性の差異により説明されている<sup>9)</sup>。ピレスロイドは、タイプ I（本薬、ペルメトリン及びテトラメトリン等）と、タイプ II（デルタメトリン及びフェンバレーレート等）に分類され、本薬と同タイプのテトラメトリンでは、ほ乳類と昆虫の毒性差が 2250 倍と報告されている<sup>9)</sup>。また、ピレスロイド系に特徴的な副作用として錯感覚が挙げられ、Na<sup>+</sup>チャンネルが異所性興奮を引き起こすことが関与していると考えられている<sup>10)</sup>。

### 2) *in vitro* 試験 (4.2.1.1-1)

#### ① 殺ダニ作用

各被験薬(本薬、ペルメトリン及びイベルメクチン)のアセトン溶液を 0.01、0.1、1 及び 10 (µg/cm<sup>2</sup>)<sup>11)</sup> の濃度で処理し風乾させたスクリー管で、コナヒョウヒダニ又はケナガコナダニ<sup>12)</sup> (各 20 匹) を 25°C で培養し<sup>13)</sup>、24 時間後の致死率<sup>14)</sup> から 50% 致死量 (LD<sub>50</sub>) が算出された。結果は、表 3 のとおりであった。

表3 各被験薬の殺ダニ作用

	LD <sub>50</sub> (µg/cm <sup>2</sup> )	
	コナヒョウヒダニ	ケナガコナダニ
本薬	<0.01	0.46
ペルメトリン	0.045	1.9
イベルメクチン	<0.01	>100

#### ② ダニ増殖抑制作用

各被験薬 (本薬、ペルメトリン及びイベルメクチン) のアセトン溶液をダニ用培地に加え、攪拌・風乾させた後、コナヒョウヒダニ又はケナガコナダニが繁殖している培地を加え、飼育容器に分注し、1、2、3 及び 4 週間後に一定量のサンプルを採取し、生存ダニ数を観察することにより、増殖抑制率<sup>15)</sup> が算出された。結果は、表 4 及び表 5 のとおりであった。

<sup>8)</sup> Hutson DH et al, *Insecticides*. John Wiley & Sons Ltd; 1985. 28

<sup>9)</sup> Song JH et al, *J Pharmacol Exp Ther*.1996 Apr;277(1): 444-453.

<sup>10)</sup> Rizzo MA et al, *Eur Neurol*.1996,36(1):3-12.

<sup>11)</sup> イベルメクチンのみ 100 µg/cm<sup>2</sup> の濃度まで検討された。

<sup>12)</sup> 疥癬の原因となるヒゼンダニの飼育方法は確立されていないことから、ヒゼンダニ (ヒゼンダニ科) と同亜目のコナヒョウヒダニ (チリダニ科) 及びケナガコナダニ (コナダニ科) を用いて試験が実施された。

<sup>13)</sup> ドライフィルムコンタクト法

<sup>14)</sup> (苦悶数+死亡数) / (苦悶数+死亡数+生存数) × 100 とし算出。

<sup>15)</sup> (対照区の生ダニ数-処理区の生ダニ数) / (対照区の生ダニ数) × 100



表4 コナヒョウヒダニに対する増殖抑制作用

被験薬	培地に対する 処理濃度 (%)	増殖抑制率 (%)			
		1週間後	2週間後	3週間後	4週間後
本薬	1	99.7	100	100	100
	0.1	90.2	96.8	99.6	100
	0.01	72.4	87.1	93.7	97.2
	0.001	30.7	48.6	59.9	73.4
ペルメトリン	1	98.9	99.9	100	100
	0.1	83.4	96.7	99.6	99.7
	0.01	57.7	77.1	94.4	98.3
	0.001	39.9	47.2	66.6	79.4
イベルメクチン	1	96.6	99.4	100	100
	0.1	95.9	99.5	99.9	100
	0.01	94.6	97.9	99.6	99.9
	0.001	85.1	94.8	97.3	99.3

表5 ケナガコナダニに対する増殖抑制作用

被験薬	培地に対する 処理濃度 (%)	増殖抑制率 (%)			
		1週間後	2週間後	3週間後	4週間後
本薬	1	100	100	100	100
	0.1	100	100	100	100
	0.01	100	100	100	100
	0.001	98.8	99.7	99.9	99.8
ペルメトリン	1	97.9	100	100	100
	0.1	96.3	100	100	100
	0.01	93.3	100	99.9	99.9
	0.001	66.3	68.5	84.6	65.3
イベルメクチン	1	100	100	100	100
	0.1	100	100	100	100
	0.01	99.2	100	100	100
	0.001	94.2	99.8	100	100

③ ダニ以外の昆虫に対する作用 (参考 4.2.1.1-2R)

本薬は、表6のとおり、ダニ以外にもイエバエ、アカイエカ及びチャバネゴキブリに対して殺虫作用を示すとされている<sup>16)</sup>。

表6 各被験薬の殺虫効果

		殺虫効果		
		本薬	レスメトリン	ピレトリン
		微量滴下法 50%致死量 (LD <sub>50</sub> ) μg/fly		
イエバエ	SK系	0.022 (10.1)	0.020 (11.2)	0.223 (1.0)
	CSMA系	0.022 (16.8)	0.015 (24.6)	0.370 (1.0)
	Lab-em-7-em系	0.050 (20.0)	0.028 (35.7)	1.0 (1.0)
	NAIDM系	0.056 (15.9)	0.034 (26.2)	0.89 (1.0)
		ターンテーブル法 50%致死濃度 (LC <sub>50</sub> ) mg/100 mL		
イエバエ	Lab-em-7-em系	34.5 (8.7)	22.0 (13.6)	300 (1.0)
	NAIDM系	20.2 (8.5)	16.5 (10.4)	172 (1.0)
		微量滴下法 LD <sub>50</sub> μg/insect		
アカイエカ		0.0075 (2.9)	0.0125 (1.8)	0.022 (1.0)
チャバネゴキブリ		0.89 (1.3)	0.80 (1.4)	1.15 (1.0)
		直接噴霧法 LC <sub>50</sub> mg/100 mL		
チャバネゴキブリ		66 (1.3)	80 (1.1)	88 (1.0)

( ): ピレトリンを1.0としたときの相対殺虫効果  
 レスメトリン: 合成ピレスロイド、ピレトリン: 天然ピレスロイド

(2) 副次的薬理試験

本申請に際し、試験成績は提出されていない。

<sup>16)</sup> Okuno Y et al, *Botyu-Kagaku*. 1976 Feb; 41: 41-55.

### (3) 安全性薬理試験 (4.2.1.3-1~4.2.1.3-3、参考 4.2.1.3-4R)

安全性薬理試験として、中枢神経系及び心血管系に対する作用が検討された。また、原薬の製造承認申請時に提出された一般薬理試験の成績が参考資料として提出された。結果は表7のとおりであり、本薬静脈内投与時にネコ脳波に興奮パターンが認められたものの、その他の影響は認められなかった。なお申請者は、本薬静脈内投与時にネコ脳波に興奮パターンが認められたことについて、ピレスロイド系薬剤に共通して認められる作用であり<sup>17)</sup>、<sup>18)</sup>、<sup>19)</sup>、第I相反復塗布試験(KC1001/02試験)における24時間塗布時の皮膚吸収量が約2%であったことから、すべてが未変化体として吸収されると仮定した場合、ヒトでは約0.5mg/kg塗布時に相当し、ネコ脳波に興奮パターンを示したときの投与量である4mg/kg静脈内投与時より低いと説明している。

表7 安全性薬理試験の概要

	試験系・方法等	動物種／ 系統	性別 例数/群	投与量 (mg/kg)	投与経路	試験成績
中枢神経系	機能観察総合評価法 (FOB)	ラット HanRcc:Wist	雄 10/ 雌 10	200、600、 2000	経口単回	影響なし
		ラット HanRcc:Wist	雄 10/ 雌 10	1000、3000、 10000、20000 (ppm×92日)	混餌 13週間 (92日)	影響なし <sup>b)</sup>
中枢神経系 <sup>a)</sup>	自発運動	マウス dd	雄 10	100	腹腔内	影響なし
	麻酔 ヘキソバルビタール		雄 10	30、100		影響なし
	抗痙攣 電撃		雄 10	100		影響なし
	ベンチレンテトラゾール		雄 10	100		影響なし
	協調運動 (ロータロッドテスト)		雄 10	100		影響なし
	筋弛緩 (Courvoisierの牽引力試験)		雄 10	100		影響なし
	鎮痛 熱疼痛 (Hot plate)		雄 8	100		影響なし
	圧疼痛 (tail-pinching)		雄 8	100		影響なし
	酢酸 writhing		雄 8	100		影響なし
	正常体温	ラット Wistar	雄 4	100、300	腹腔内	影響なし
	自発脳波に及ぼす影響	ネコ	雄	4、20、100	静脈内	全用量で 興奮パターン
心血管系	血圧、心拍数、心電図 (テレメトリーシステム)	イス ビーグル	雄 4	500、2000 (漸増法)	経口単回	影響なし
呼吸器、 循環器系 <sup>a)</sup>	摘出心房の収縮力、心拍数	モルモット Hartley	雄	10 <sup>-6</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> (g/mL)	<i>in vitro</i>	影響なし
	麻酔ネコの呼吸、瞬膜、血圧	ネコ	雄	0.1 ~ 30	静脈内	影響なし
	迷走神経電気刺激による 呼吸、血圧、心拍数	ネコ	雄	0.1 ~ 100	静脈内	影響なし
	麻酔開胸イスの 心収縮力、血圧、心拍数	イス	雌雄	0.3 ~ 100	静脈内	影響なし
自律神経系 <sup>a)</sup>	摘出回腸の収縮	モルモット Hartley	雄	10 <sup>-6</sup> ~ 3×10 <sup>-4</sup> (g/mL)	<i>in vitro</i>	影響なし
	摘出子宮の自動運動	ラット Wistar	雌	10 <sup>-6</sup> ~ 3×10 <sup>-4</sup> (g/mL)	<i>in vitro</i>	影響なし
	神経筋伝達系	ラット Wistar	雄	10 <sup>-6</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> (g/mL)	<i>in vitro</i>	影響なし

a) 原薬の製造承認申請時に提出済み。

b) 中枢神経系への影響は認められなかったが、雄：20000ppm及び雌：10000、20000ppmで体重増加抑制が認められた。

#### <審査の概略>

##### (1) 本薬のダニに対する効果について

機構は、ヒト疥癬の原因となるヒゼンダニの *in vitro* における飼育方法が確立されていないことから、同亜目のコナヒョウヒダニ及びケナガコナダニに対する本薬の効果が検討されているが、ヒゼン

<sup>17)</sup> Segawa T et al, *Oyoyakuri*.1981;22(6):839-845.

<sup>18)</sup> 岩田平太郎 他, *応用薬理*.1969;3(4):325-333.

<sup>19)</sup> 山本博之 他, *応用薬理*.1970;4(5):767-777.

ダニに対する効果を検討する代替方法の適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ダニ類は、主に気管系の状態により7亜目に分類され、ヒゼンダニ、コナヒョウヒダニ及びケナガコナダニは無気門亜目に属している。これらのダニの成育環境は異なるものの、形態上の特徴は同様であり、気管系を欠く等の共通の特徴を有している。本薬は、神経細胞膜のNa<sup>+</sup>チャネルに作用し、その閉塞を遅らせることによりNa<sup>+</sup>イオンの細胞内流入を持続させ、正常な刺激の伝導を妨害することにより殺虫作用を示すことを踏まえると、これらのダニでの反応性が大きく異なるとは考えにくく、類似の作用を示すことが想定されることから、ヒゼンダニに対する効果を検討する代替試験方法として、実験室での継代飼育が可能なコナヒョウヒダニ及びケナガコナダニを用いて検討可能と考えた。なお、海外で疥癬治療薬として承認されているペルメトリンについても、コナヒョウヒダニ及びケナガコナダニに対する増殖抑制効果が認められている<sup>20)</sup>。

機構は、申請者の説明は了承可能と考える。ただし、非臨床試験では、ヒゼンダニに対する効果は検討されていないことから、本剤の疥癬に対する有効性については、臨床試験成績を踏まえた上で判断する必要があると考える。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本申請に際し、ラット又はウサギに対し、<sup>14</sup>C 標識した *cis*-フェノトリン、*trans*-フェノトリン又は非標識体の本薬を経皮投与又は経口投与した際の薬物動態が検討された。<sup>14</sup>C 標識した *cis*-フェノトリン又は *trans*-フェノトリンの放射能は、液体シンチレーションカウンターを用いて測定され、代謝物の放射能は薄層クロマトグラフィーで分離後、液体シンチレーションカウンターを用いて測定された。放射能の組織分布の評価には全身オートラジオグラフィーが用いられた。非標識体の本薬又は代謝物 (3-phenoxybenzoic acid 及び 3-(4'-hydroxy) phenoxybenzoic acid) の血漿中濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (以下、「LC/MS/MS」) 法により測定された。皮膚残留薬物濃度 (回収量) の測定は、経皮投与に使用した滅菌ガーゼ、非刺激性テープ、清拭後の脱脂綿を塗布終了時に回収し、LC/MS/MS 法により測定した。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値で記載した。

## (1) 吸収

### 1) ラット単回経皮投与試験 (参考 4.2.2.2-2R、4.2.3.1-1、4.2.3.1-2)

雄性ラット (各群 1 例) に <sup>14</sup>C 標識した *cis*-フェノトリン又は *trans*-フェノトリンのローション剤 (0.18mg eq./30cm<sup>2</sup>/例) を経皮投与<sup>21)</sup> した際の血液中放射能濃度は、*cis*-フェノトリン及び *trans*-フェノトリンでそれぞれ投与 24 及び 16~24 時間後に最高血液中濃度 (C<sub>max</sub>: それぞれ 0.025 及び 0.066µg eq./mL) に達し、吸収速度定数 (K)<sup>22)</sup> はそれぞれ 0.28 及び 0.69hr<sup>-1</sup> であった。また、投与 6 日後までの尿及び糞中放射能排泄量から算出した推定吸収率は、*cis*-フェノトリン及び *trans*-フェノトリンでそれぞれ 11.3% 及び 13.0% であった。

雌雄ラット (各群 15 例) に 2.5% 製剤、本剤及び 10% 製剤 (本薬 50、100 及び 200mg/kg) を 24 時

<sup>20)</sup> 千坂京子 他, 衛生動物 1985;36(1):7-13.

<sup>21)</sup> 背部に塗布し、投与 1、12 及び 24 時間後にローション剤を拭き取った。

<sup>22)</sup>  $K=0.693/T_2$  ( $T_2$ : 血液中濃度が 2 倍になるのに要する時間)

間閉塞塗布した際の *cis*-フェノトリン、*trans*-フェノトリン及び代謝物 (3-phenoxybenzoic acid 及び 3-(4'-hydroxy) phenoxybenzoic acid) の血漿中濃度が測定された。また、角質を損傷させた雌雄ラット (各群 15 例) に本剤 (本薬 100mg/kg) を 24 時間閉塞塗布した際の *cis*-フェノトリン、*trans*-フェノトリン及び代謝物 (3-phenoxybenzoic acid 及び 3-(4'-hydroxy) phenoxybenzoic acid) の血漿中濃度が測定された。薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、いずれの値も、正常皮膚ラットより角質損傷皮膚ラットで高く、雄より雌で高い傾向が認められた。

表 8 正常皮膚ラット及び角質損傷皮膚ラットの薬物動態パラメータの比較

		正常皮膚ラット 本剤 (本薬 100 mg/kg)			角質損傷皮膚ラット <sup>○</sup> 本剤 (本薬 100 mg/kg)		
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-72hr</sub> (ng·h/mL)	回収率 <sup>a)</sup> (%)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-72hr</sub> (ng·hr/mL)	回収率 <sup>a)</sup> (%)
本薬 <sup>b)</sup>	雄	1.49 [0.726, 0.759]	45.7 [18.2, 27.5]	80.9	2.56 (182)	69.5 (152)	82.4 (102)
	雌	4.99 [2.73, 2.26]	143 [74.4, 68.9]	76.7	8.14 (163)	246 (172)	78.6 (102)
3-phenoxy benzoic acid	雄	143	3790	-	211 (148)	5280 (139)	-
	雌	266	7960	-	309 (116)	11000 (138)	-
3-(4'-hydroxy) phenoxybenzoic acid	雄	1.97	92.5	-	4.37 (222)	134 (145)	-
	雌	7.31	279	-	32.8 (449)	944 (338)	-

a) 回収率 (%) [回収量 (mg/head) /用量 (mg/head)] ×100

b) 本薬: *cis*-フェノトリン及び *trans*-フェノトリンの合算値 ([ ] 内は、*cis*-フェノトリン及び *trans*-フェノトリンを示す)

c) ( ) 内は正常皮膚ラットの値に対する比率 (%) を示す

また、皮膚残留薬物濃度から算出した本薬 (*cis*-フェノトリン及び *trans*-フェノトリンの合算値) の回収率は、正常皮膚ラット及び角質損傷皮膚ラットのいずれにおいても約 80% であり、雌雄差も認められなかった。なお、皮膚残留薬物から代謝物はほとんど認められなかった。

## 2) ラット 28 日間反復経皮投与試験 (4.2.3.2-1)

雌雄ラット (各群雌雄各 10 例) の背部に 2.5% 製剤、本剤及び 10% 製剤を 1.01mL/kg (本薬 25、50 及び 100mg/kg/日) にて 1 日 1 回 (投与 24 時間後に清拭除去) 28 日間閉塞塗布された。28 日間反復経皮投与後の薬物動態パラメータ (表 9) は、本薬及び代謝物 (3-phenoxybenzoic acid 及び 3-(4'-hydroxy) phenoxybenzoic acid) のいずれにおいても、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-72h</sub> は単回投与時の薬物動態パラメータ (表 8) と比較して増加傾向が認められ、雄よりも雌で高い傾向が認められたが、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-72h</sub> の増加 (単回投与に対する比率) は、単回投与時の結果から算出した累積係数<sup>23)</sup> とほぼ同程度<sup>24)</sup> であり、反復投与による蓄積性に大きな問題はないと考えた。

<sup>23)</sup> 累積係数 = 1 / (1 - e<sup>-(Ke×T)</sup>)、(Ke: 消失速度定数、T: 投与間隔)

<sup>24)</sup> *cis*-フェノトリン: 1.3~2.9、*trans*-フェノトリン: 1.1~7.0、3-phenoxybenzoic acid: 1.3~1.7、及び 3-(4'-hydroxy) phenoxybenzoic acid: 1.1

表9 28日間反復経皮投与時(100mg/kg)の薬物動態パラメータ

	性別	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-72hr</sub> (ng·h/mL)
本薬 <sup>a)</sup>	雄	8.31(558) [3.84, 4.47]	198(433) [110, 88.0]
	雌	17.4(349) [8.64, 8.79]	230(161) [127, 103]
3-phenoxy benzoic acid	雄	261(183)	5440(144)
	雌	612(230)	10200(128)
3-(4'-hydroxy) phenoxybenzoic acid	雄	5.01(254)	91.1(98.5)
	雌	21(287)	436(156)

( )内は単回経皮投与時の値(表8)に対する比率%を示す

a) 本薬: *cis*-フェノトリン及び*trans*-フェノトリンの合算値( [ ]内は、*cis*-フェノトリン及び*trans*-フェノトリンを示す)

### 3) ラットにおける経口投与試験(参考 4.2.2.2-3R、4.2.2.2-4~7)

雄性ラット(各時点5例)に<sup>14</sup>C標識した*trans*-フェノトリン200mg/kgを単回経口投与し、24時間後までの血液中及び消化管内の*trans*-フェノトリン及び代謝物(3-phenoxybenzyl alcohol及び3-phenoxybenzoic acid)の放射能濃度が測定された。投与3時間後に*trans*-フェノトリン、3-phenoxybenzyl alcohol及び3-phenoxybenzoic acidの血液中濃度がピーク値(それぞれ11.9、6.4及び93.4µg eq./g)を示し、その後速やかに減少し、投与24時間後はそれぞれ0.1、0.2及び3.0µg eq./gであった。消化管内の総放射能及び*trans*-フェノトリン濃度は、投与0.5時間後が最も高く、時間経過とともに減少した。投与0.5時間後に3-phenoxybenzoic acidの血液中濃度が本薬の6倍に達していることから、*trans*-フェノトリンは経口投与後速やかに代謝を受けると考えられた。

その他、ラットに対する単回強制経口投与試験<sup>25)</sup>、2週間混餌投与試験<sup>26)</sup>及び妊娠及び非妊娠ラットに対する10日間反復経口投与試験<sup>27)</sup>が実施され<sup>28)</sup>、これらの試験における薬物動態パラメータ(表10及び表11)は、経皮投与時の暴露量(表8及び表9)と比較し高値であった。

<sup>25)</sup> 雌雄ラットに本薬50~1000mg/kgを単回強制経口投与したときの本薬、3-phenoxybenzoic acid及び3-(4'-hydroxy) phenoxybenzoic acidの血漿中濃度が検討された。

<sup>26)</sup> 雌雄ラットに本薬1000、3000及び10000ppm(本薬摂取量として、1000ppm:雄73.1mg/kg/日、雌79.6mg/kg/日、3000ppm:雄219.1mg/kg/日、雌232.4mg/kg/日、10000ppm:雄741.9mg/kg/日、雌747.4mg/kg/日)を2週間混餌投与した際の本薬、3-phenoxybenzoic acid及び3-(4'-hydroxy) phenoxybenzoic acidの血漿中濃度が検討された。

<sup>27)</sup> 雌性の妊娠ラットに本薬25、300及び1000mg/kgを10日間強制経口投与した際の本薬、3-phenoxybenzoic acid及び3-(4'-hydroxy) phenoxybenzoic acidの血漿中濃度が検討された。

<sup>28)</sup> 強制経口投与又は混餌投与で実施された単回及び反復投与毒性試験、がん原性試験並びに生殖発生毒性試験においてはトキシコキネティクスが実施されていなかったことから、これらの試験結果を、経皮投与製剤である本剤の毒性評価に使用するために、ラットにおける強制経口投与又は混餌投与と経皮投与時の暴露量比較及び強制経口投与による妊娠動物と非妊娠動物の暴露量を比較するブリッジング試験として実施された。

表 10 単回経口投与試験及び2週間混餌投与試験の薬物動態パラメータ

		単回強制経口投与				2週間混餌投与	
		100mg/kg		1000mg/kg <sup>b)</sup>		1000ppm <sup>c)</sup>	
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-72hr</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-72hr</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> <sup>e)</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-24hr</sub> <sup>e)</sup> (ng·h/mL)
本薬 <sup>a)</sup>	雄	821	8590	4820	71200	206	3120
	雌	776	8080	1908	28500	185	3140
3-phenoxy benzoic acid	雄	14000	189000	142000	3510000	7350	131000
	雌	18800	305000	156000	4730000	11400	202000
3-(4'-hydroxy) phenoxybenzoic acid	雄	582 <sup>d)</sup>	8290 <sup>d)</sup>	5590 <sup>d)</sup>	107000 <sup>d)</sup>	222	3530
	雌	987 <sup>d)</sup>	16900 <sup>d)</sup>	19100 <sup>d)</sup>	565000 <sup>d)</sup>	995	18300

- a) 本薬：cis-フェノトリン及びtrans-フェノトリンの合算値  
b) 単回強制経口投与試験において、本薬投与に起因すると考えられる一般状態の変化が認められなかった投与量  
c) ラット13週間反復混餌投与毒性試験(CTD4.2.3.2-3R)における無毒性量  
d) 定量への影響を及ぼす可能性のあるレベルの妨害ピークが認められたため、参考データとされた。  
e) 最終投与時(投与13日目)のデータを示す。

表 11 妊娠ラット及び非妊娠ラットに対する10日間反復経口投与時(300mg/kg)<sup>a)</sup>の薬物動態パラメータ

		初回投与時(0日目)		最終投与時(9日目)	
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·h/mL)
本薬 <sup>b)</sup>	非妊娠	1429	17000	2511	19660
	妊娠	1216	11470	3550	55500
3-phenoxybenzoic acid	非妊娠	78400	1230000	114000	1540000
	妊娠	42600	668000	99400	1360000
3-(4'-hydroxy) phenoxybenzoic acid	非妊娠	9770	118000	15300	174000
	妊娠	2330	32700	5230	79100

- a) 生殖発生毒性試験(CTD4.2.3.5.2.2-R)における無毒性量  
b) 本薬：cis-フェノトリン及びtrans-フェノトリンの合算値

#### 4) ウサギにおける経口投与試験(参考4.2.2.2-8)

雌性ウサギ(各群3例)に本薬500mg/kgを単回強制経口投与したところ、本薬<sup>29)</sup>の血漿中濃度は主要代謝物の3-phenoxybenzoic acidの血漿中濃度と比較して低く、ラットと同様にウサギにおいても、本薬は経口投与後、速やかに3-phenoxybenzoic acidに代謝されることが考えられた。

### (2) 分布

#### 1) 組織分布(参考4.2.2.3-2R、参考4.2.2.3-3R)

雄性ラット(各群1例)に<sup>14</sup>C標識したcis-フェノトリン又はtrans-フェノトリンのローション剤(0.18mg eq./30cm<sup>2</sup>/例)を経皮投与<sup>21)</sup>した際の投与6日後の組織中<sup>30)</sup>放射能濃度が測定された。組織中放射能濃度は、処置皮膚中の放射能濃度が最も高く、cis-フェノトリン及びtrans-フェノトリンでそれぞれ2.786及び2.541µg eq./g(24時間処置ラット)であった。処置皮膚以外の組織中放射能濃度はいずれも低かったが、cis-フェノトリンはtrans-フェノトリンと比較して脂肪及び非処置皮膚の放射能濃度がわずかに高かった。また、投与24時間及び6日後の放射能の組織分布を全身オートラジオグラムにより検討された。投与24時間後において、1時間処置ラットでは処置皮膚のみに放射能が認められ、24時間処置ラットでは処置皮膚以外に腸内容物にわずかな放射能が検出されたが、投与6日後には処置皮膚でわずかに放射能が残存するのみであった。

雄性ラット(各時点5例)に<sup>14</sup>C標識したtrans-フェノトリン200mg/kgを単回経口投与したときの、投与24時間後までのtrans-フェノトリン及び代謝物(3-phenoxybenzyl alcohol及び3-phenoxybenzoic acid)の組織中<sup>31)</sup>放射能濃度が測定された。trans-フェノトリン及び代謝物(3-phenoxybenzyl alcohol

<sup>29)</sup> trans-フェノトリン及びcis-フェノトリンは合算して測定された。  
<sup>30)</sup> 副腎、血液、骨、脳、屍体残渣、脂肪、腎臓、肝臓、肺、処置皮膚、非処置皮膚及び嚢丸  
<sup>31)</sup> 脳、肝臓、腎臓、血液及び消化管

及び 3-phenoxybenzoic acid) の放射能は、各組織に速やかに分布し、投与 3 時間後に最高濃度を示し、肝臓で最も高く (4.8、5.4 及び 95.6 $\mu\text{g eq./g}$ )、血液中濃度 (11.9、6.4 及び 93.4 $\mu\text{g eq./g}$ ) と同様であった。3-phenoxybenzoic acid の組織中濃度は、投与 0.5 時間後で *trans*-フェノトリンよりも高い濃度を示したことから、組織中でも速やかに代謝を受けることが示された。また全身オートラジオグラムにおいても、各組織へ速やかに分布したが、脳、脊髄及び眼球への分布は他の組織に比べ低く、投与 24 時間後にはほとんどの組織で放射能が消失した。

## 2) タンパク結合 (5.3.2.1-1)

$^{14}\text{C}$  標識した *cis*-フェノトリン及び *trans*-フェノトリン (0.1、1、10 及び 100ng/mL) のヒト血漿タンパク結合率は、血漿中濃度が 0.1ng/mL では、それぞれ 30.6% 超及び 27.5% 超であり、1~100ng/mL では、それぞれ 93.2~97.6 及び 93.2~98.6% であった。また、 $^{14}\text{C}$  標識した代謝物 (3-phenoxybenzoic acid) のヒト血漿タンパク結合率は、5~5000ng/mL の濃度範囲において 98.3~100.0% であった。

## (3) 代謝

### 1) 推定代謝経路

*in vivo* 及び *in vitro* 代謝試験結果より、ラットにおける本薬の推定代謝経路は図 1 のとおりである。主要代謝経路は、エステル結合がカルボキシエステラーゼ (CES) により加水分解され、3-phenoxybenzyl alcohol となり、3-phenoxybenzoic acid へと酸化され、3-(4'-hydroxy) phenoxybenzoic acid 及び 3-(2'-hydroxy) phenoxybenzoic acid へと水酸化される経路であると推定された。

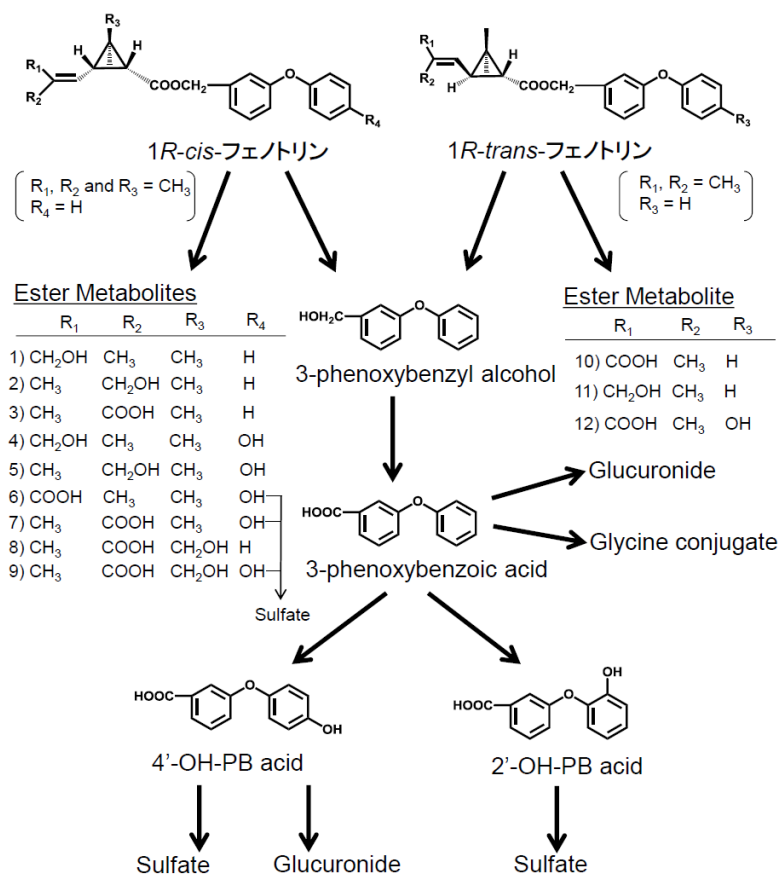


図 1 *cis*-フェノトリン及び *trans*-フェノトリンのラットにおける推定代謝経路

## 2) *in vivo* 代謝試験 (参考 4.2.2.4-2R、参考 4.2.2.4-3R)

雌雄ラットに対し、*cis*-フェノトリン及び *trans*-フェノトリンを単回経皮投与 (各群 1 例)<sup>21)</sup> 及び単回経口投与 (各群 5 例)<sup>32)</sup> したときの代謝物が検討された。いずれの投与経路においても、主要尿中代謝物は両異性体ともに 3-(4'-hydroxy) phenoxybenzoic acid の硫酸抱合体であった。一方、糞中代謝物については、*cis*-フェノトリンではエステル代謝物が主に認められたが、*trans*-フェノトリンではエステル代謝物は微量であった。

## 3) *in vitro* 代謝

### ① 肝の上清画分及びマイクロソーム画分での *in vitro* 代謝 (参考 4.2.2.4-5R)

マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌ (いずれも雄性) の肝上清画分を用い、*trans*-フェノトリンの NADPH<sub>2</sub> 存在下/非存在下での代謝試験が実施された。ラットのみ *cis*-フェノトリンでも検討された。*trans*-フェノトリンは、いずれの動物種においても、NADPH<sub>2</sub> 非存在下では、主要代謝物は 3-phenoxybenzyl alcohol であったが、NADPH<sub>2</sub> 存在下では、3-phenoxybenzyl alcohol の生成比が減少し、3-phenoxybenzoic acid 及びエーテル可溶性未確認代謝物の生成比が増加した。*cis*-フェノトリンは、ラットにおいて、NADPH<sub>2</sub> 非存在下ではほとんど代謝を受けず、NADPH<sub>2</sub> 存在下ではエーテル可溶性未確認代謝物が主に認められた。

ラットの肝マイクロソーム画分を用い、1*R*-*cis*-フェノトリン、1*S*-*cis*-フェノトリン、1*R*-*trans*-フェノトリン及び 1*S*-*trans*-フェノトリンの加水分解反応速度定数が算出された<sup>33)</sup>。1*R*-*cis*-フェノトリン、1*S*-*cis*-フェノトリン、1*R*-*trans*-フェノトリン及び 1*S*-*trans*-フェノトリンでミカエリス定数に差はなかった (0.11、0.16、0.17 及び 0.17mM)。最大反応速度は 2.0、2.8、60、50nmol/hr/mg であり、光学異性体間で違いはなかったが、*trans*-フェノトリンが *cis*-フェノトリンに比べて 20~30 倍大きかった。

### ② 血漿、肝 S9、皮膚 S9 での *in vitro* 代謝 (4.2.2.4-6、5.3.2.2-1)

ラット及びヒトの血漿、肝 S9 及び皮膚 S9 を用いて、<sup>14</sup>C 標識の *cis*-フェノトリン及び *trans*-フェノトリンの代謝について検討された。ラットの血漿中では、いずれもほとんどが 3-phenoxybenzyl alcohol に代謝されたが、ヒト血漿中ではほとんど代謝されなかった。またラット及びヒトの肝 S9 では、いずれも代謝され、代謝物の種類<sup>34)</sup> に大きな差異は認められなかった。さらに、ラット及びヒトの皮膚 S9 では、3-phenoxybenzyl alcohol に代謝されるのみであった。

### ③ ヒト CES 分子種の同定 (5.3.2.3-1)

ヒト CES (CES1 又は CES2) 発現系マイクロソームを用いて、*cis*-フェノトリン及び *trans*-フェノトリンの加水分解速度を比較したところ<sup>35)</sup>、CES2 よりも CES1 で速く、*cis*-フェノトリン及び *trans*-フェノトリンのエステル加水分解に関わる主な CES 分子種は CES1 である可能性が示唆された。

<sup>32)</sup> *cis*-フェノトリン及び *trans*-フェノトリンが 4 及び 200mg/kg で単回経口投与された。

<sup>33)</sup> 3-phenoxybenzyl alcohol の生成を指標とし、Lineweaver-Burk プロットにより算出した。

<sup>34)</sup> 3-phenoxybenzyl alcohol、3-phenoxybenzoic acid、3-(4'-hydroxy)phenoxy benzoic acid、未同定代謝物 (UK-2: フェノトリンの一水酸化体)

<sup>35)</sup> CES1 及び CES2 による *cis*-フェノトリン及び *trans*-フェノトリンのエステル加水分解によって生じる 3-phenoxybenzyl alcohol の生成速度を比較した。CES1 及び CES2 による 3-phenoxybenzyl alcohol の生成速度は、*cis*-フェノトリンでは、2.67 及び 0.167pmol/min/mg protein、*trans*-フェノトリンでは、17.0 及び 3.63 pmol/min/mg protein であった。



#### ④ チトクローム P450 阻害及び誘導試験 (5.3.2.2-2、5.3.2.2-3)

チトクローム P450 (CYP) 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の代謝活性に対する阻害作用についてヒト肝ミクロソームを用いて検討した結果、*cis*-フェノトリン、*trans*-フェノトリン及び 3-phenoxybenzoic acid はこれらの活性を阻害しなかった。

また、CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4) の代謝活性に対する誘導作用について、ヒト凍結肝細胞を用いて検討した結果、*cis*-フェノトリン、*trans*-フェノトリン及び 3-phenoxybenzoic acid はこれらの活性を誘導しなかった。

#### (4) 排泄 (参考 4.2.2.5-2R、参考 4.2.2.5-3R)

雄性ラット (各群 1 例) に <sup>14</sup>C 標識した *cis*-フェノトリン及び *trans*-フェノトリンのローション剤 (0.18 mg eq./30cm<sup>2</sup>/例) を経皮投与<sup>21)</sup> したときの投与 6 日後までの総放射能排泄率は、*cis*-フェノトリンで 9.5~12.9% (尿中 5.5~5.7%、糞中 4.0~7.4%) 及び *trans*-フェノトリンで 12.2~14.4% (尿中 10.1~11.7%、糞中 1.6~2.7%) であった。なお、投与 6 日後においても、皮膚に放射能が認められた (*cis*-フェノトリン 10.4%~13.5%、*trans*-フェノトリン 9.3%~14.2%)。

雌雄ラット (各群 5 例) に <sup>14</sup>C 標識した *cis*-フェノトリン及び *trans*-フェノトリン (4 及び 200mg/kg) を単回経口投与したときの投与 7 日までの放射能排泄率は、いずれの異性体においてもほぼ 100% であり (*cis*-フェノトリン: 尿中 10.8~18.1%、糞中 80.5~86.6%、及び *trans*-フェノトリン: 尿中 25.3~40.1%、糞中 55.9~69.0%)、性差は認められなかった。

### <審査の概略>

#### (1) 経皮投与時の血漿中濃度の性差について

機構は、経皮投与試験において、*cis*-フェノトリン、*trans*-フェノトリン、3-phenoxybenzoic acid 及び 3-(4'-hydroxy) phenoxybenzoic acid の C<sub>max</sub> 及び AUC が雄よりも雌で高かった要因について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

経口投与試験では顕著な性差は認められておらず、経口投与時の薬物動態に性差はないと考える。一般的に、化合物の皮膚透過量は塗布薬剤の濃度に比例することが知られている<sup>36)</sup>。一方で、Osborne-Mendel 系ラットでは、背部皮膚の厚みが雄よりも雌で薄く、経皮吸収性が高まることが報告されており<sup>37)</sup>、SD ラットにおける皮膚の厚みに関する報告は確認されていないが、背部皮膚の厚みが雌雄で異なる可能性も考えられ、雌雄で背部皮膚の厚みが異なることにより、経皮吸収に性差が生じた可能性が考えられた。その他、雌性ラットの方が雄性ラットよりも体重が軽いことにより、血漿中濃度は雌で高くなった可能性も考えられた。

機構は、雌雄の体重差や、背部皮膚の厚みが異なる可能性があることが血漿中濃度の性差の一因となる可能性については、否定しないものの、検討した個体数が少なく、性差が生じた明らかな要因は明確になっていないと考える。しかしながら、日本人疥癬患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (KC1001/03 試験) において、検討された症例数は少ないものの、男性と女性の血漿中濃度は同程度であったこと、

<sup>36)</sup> European Food Safety Authority. Guidance on Dermal Absorption. *EFSA Journal*. 2012 ;10(4) :2665.

<sup>37)</sup> Robert et al, *J Soc Cosmet Chem*. 1983; 34:127-135.

日本人健康成人男性を対象とした第 I 相反復塗布試験 (KC1001/02 試験) における本薬及び代謝物の暴露量は、ラット単回強制経口投与試験において、本薬に起因すると考えられる一般状態の変化が認められなかった投与量 (1000mg/kg) を投与した際の本薬及び代謝物の暴露量より著しく低いこと (「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要、< 審査の概略 > (1) 血漿中濃度の個体差について」の項参照) を踏まえると、非臨床試験で認められた性差が、ヒトで問題となる可能性は低いと考える。

## (2) *cis*-フェノトリンと *trans*-フェノトリンの薬物動態プロファイルの違いについて

機構は、*cis*-フェノトリンと *trans*-フェノトリンの薬物動態プロファイルの違いについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ラットの単回経皮投与試験より、血漿中の *cis*-フェノトリン及び *trans*-フェノトリン濃度の  $C_{max}$  及び AUC に差は認められなかった。

体内分布については、*trans*-フェノトリンの加水分解速度定数は *cis*-フェノトリンよりも 20~30 倍大きく、*cis*-フェノトリンは *trans*-フェノトリンよりも半減期が長いことから、*cis*-フェノトリンが脂肪及び未処置皮膚 (皮下脂肪を含む) により多く分布し、その大部分は未変化体であると考えられる。一方、他の組織への分布に顕著な差は認められていない。

代謝及び排泄については、ラットの単回経口投与試験において、*cis*-フェノトリン及び *trans*-フェノトリン投与時の尿中及び糞中代謝物に違いが認められ、また、尿中及び糞中排泄率にも違いが認められた。*trans*-フェノトリンでは *cis*-フェノトリンよりも速やかに加水分解を受け、エステル開裂代謝物 (3-phenoxybenzoic acid 及び 3-(4'-hydroxy) phenoxybenzoic acid) が多く生成しており、エステル開裂代謝物は尿中に多く排泄されることから、*trans*-フェノトリンでは *cis*-フェノトリンよりも尿中排泄率が高かったと考えられる。一方、*cis*-フェノトリンは、糞中にエステル代謝物が多く排泄されており、*cis*-フェノトリンの加水分解が遅いため酸化反応が優性となったことから、エステル代謝物が胆汁排泄により糞中に排泄されたものと推察された。以上より、*cis*-フェノトリンと *trans*-フェノトリンの分布、代謝及び排泄で認められた薬物動態プロファイルの違いは、それぞれの加水分解速度の違いによるものと考えられた。

機構は、申請者の説明を了承した。

## (iii) 毒性試験成績の概要

### < 提出された資料の概略 >

本申請に際し、製剤の毒性試験として、単回経皮投与毒性試験、反復経皮投与毒性試験、局所刺激性試験及び皮膚感作性試験成績が提出された。また、参考資料として本薬の単回経皮投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験並びに不純物の遺伝毒性試験成績が提出された。

なお、強制経口投与又は混餌投与で実施された単回及び反復投与毒性試験、がん原性試験並びに生殖発生毒性試験においてはトキシコキネティクスが実施されていなかったことから、ラットにおける強制経口投与又は混餌投与と経皮投与時の暴露量比較及び強制経口投与による妊娠動物と非妊娠動物の暴露量を比較するブリッジング試験 (「(ii) 薬物動態試験成績の概要、< 提出された資料の概略 > (1) 吸

収、3) ラットにおける経口投与試験」の項参照) が実施された。ブリッジング試験成績に基づき、これらの毒性試験成績を、経皮投与製剤である本剤の毒性評価に使用することは可能と判断されている。

### (1) 単回経皮投与毒性試験 (4.2.3.1-1、4.2.3.1-2、参考 4.2.3.1-3R~5R)

製剤の単回経皮投与毒性試験として、SD ラットに基剤、2.5%製剤、本剤及び 10%製剤 (本薬 0、50、100 及び 200mg/kg) を 24 時間閉塞塗布した後、清拭除去し、その後 13 日間観察したところ、死亡は認められず、一般状態、投与部位の皮膚、血液学的検査、血液生化学的検査及び剖検において異常は認められなかった。皮膚の角質を損傷させた SD ラットに基剤及び本剤 (本薬 0 及び 100mg/kg) を 24 時間閉塞塗布した後、清拭除去し、その後 13 日間観察したところ、一般状態、投与部位の皮膚、血液学的検査、血液生化学的検査及び剖検において異常は認められなかった。本薬のマウス及びラットにおける単回経皮投与毒性試験では、いずれの動物種においても最高用量で毒性所見及び死亡は認められず、概略の致死量は、マウスで 2000mg/kg 超、ラットで 5000mg/kg 超と判断されている。

### (2) 反復投与毒性試験

主要な反復投与毒性試験として、製剤のラット 28 日間反復経皮投与毒性試験及び本薬のラット 21 日間経皮投与毒性試験の成績が提出され、その他の毒性試験として本薬のラット 13 週間及びイヌ 1 年間混餌投与毒性試験の成績が提出された。本薬投与に関連する所見として、経皮投与毒性試験では投与部位の皮膚の変化が認められたが、回復性が認められており、混餌投与毒性試験では肝重量増加及び肝細胞肥大等が認められている。

製剤のラット反復経皮投与毒性試験及び本薬のラット混餌投与毒性試験における無毒性量 (本薬 100mg/kg 及び 1000ppm<sup>38)</sup>) の本薬及び主要代謝物である 3-phenoxybenzoic acid の AUC とヒトの暴露量 (AUC)<sup>39)</sup> の比較では、ラット反復経皮投与毒性試験<sup>40)</sup> で本薬は約 2.1~2.5 倍、主要代謝物は約 0.8~1.5 倍、ラット混餌投与毒性試験<sup>41)</sup> で本薬は約 34 倍、主要代謝物は約 19 倍とされている。

#### 1) 製剤のラット 28 日間反復経皮投与毒性試験及び回復性試験 (4.2.3.2-1)

雌雄 SD ラット (各群雌雄各 10 例) の背部に基剤、2.5%製剤、本剤及び 10%製剤 1.01mL/kg (本薬 0、25、50 及び 100mg/kg/日) を 24 時間閉塞塗布した後、清拭除去する処置が 28 日間繰り返された。なお、塗布部位は毎日左右交互とされた。偽処置群、基剤群及び 10%製剤 (100mg/kg/日) 群では、28 日間の休薬期間が設定され、回復性が検討された。投与期間終了後に、基剤群を含むすべての投与群において、投与部位皮膚の表皮肥厚の発現頻度が偽処置群と比較して増加する傾向が認められたが、本所見は基剤の影響と判断されており、回復性が認められた。以上より、無毒性量は 100mg/kg/日と判断されている。

#### 2) 本薬のラット 21 日間経皮投与毒性試験 (参考 4.2.3.2-2R)

雌雄 SD ラット (各群雌雄各 5 例) の背部に本薬 0 (溶媒: コーンオイル)、100、300 及び 1000mg/kg/日 (2mL/kg/日) を 6 時間閉塞塗布した後、清拭除去する処置が 21 日間繰り返された。投与 1 週から

<sup>38)</sup> 雄 77.0mg/kg/日、雌 90.9mg/kg/日。

<sup>39)</sup> 国内第 I 相試験 (KC1001/02 試験) の初回塗布時における本薬及び主要代謝物 3-phenoxybenzoic acid の暴露量 (AUC<sub>0-168h</sub>)

<sup>40)</sup> 経皮投与毒性試験の AUC は投与 27 日目の AUC<sub>0-72h</sub> の値を用いた。

<sup>41)</sup> ラット混餌投与毒性試験における 1000ppm 投与群の AUC については、当該試験ではトキシコキネティクスが実施されていなかったため、ブリッジング試験における投与最終日の AUC<sub>0-24h</sub> の値を外挿した。

2週にかけて、投与部位の皮膚の落屑が溶媒群を含めたすべての投与群で認められ、1000mg/kg/日群では溶媒群に比較して発現頻度が高かったが、投与3週では回復傾向が認められ、剖検時には消失した。その他の変化は認められなかった。以上より、無毒性量は1000mg/kg/日と判断されている。

### 3) ラット13週間反復混餌投与毒性試験 (参考 4.2.3.2-3R)

雌雄F-344ラット(各群雌雄各10例)に本薬0、300、1000、10000及び20000ppmが13週間混餌投与され、10000ppm以上の群で体重増加抑制、摂餌量抑制及び肝重量の増加が、20000ppm群で肝細胞肥大が認められたことから、無毒性量は1000ppm(雄77.0mg/kg/日、雌90.9mg/kg/日)と判断されている。

### 4) イヌ1年間反復混餌投与毒性試験 (参考 4.2.3.2-4R)

雌雄ビーグル犬(各群雌雄4例)に本薬0、100、300、1000及び3000ppmが1年間混餌投与され、1000ppm以上の群の雄で肝細胞肥大及び副腎皮質の単核球浸潤を伴う変性が、3000ppm群で赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低下、血清アルブミンの低下及び肝重量の増加が認められ、無毒性量は雄300ppm(8.24mg/kg/日)及び雌1000ppm(26.77mg/kg/日)と判断されている。

### (3) 遺伝毒性試験 (参考 4.2.3.3.1-1R、4.2.3.3.1-2R、4.2.3.3.2-1R)

遺伝毒性試験について、本薬の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由来培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス腹腔内投与による骨髄細胞を用いた染色体異常試験が実施され、いずれの試験においても本薬は遺伝毒性を示さなかった。

### (4) がん原性試験

がん原性試験について、臨床における本剤の用法・用量は1週間隔で2回塗布であること及び遺伝毒性試験では遺伝毒性は認められていないことから、経皮投与によるがん原性試験は実施されていない。ラット2年間混餌投与試験が実施され、最高用量の20000ppm群(雄1116.3mg/kg/日、雌1351.3mg/kg/日)で肝細胞癌及び肝細胞腺腫の発現頻度の増加が認められている。本試験における20000ppmは最大耐量を上回る投与量であると判断されていること、ラット2週間混餌投与試験(CTD4.2.2.2-5)において、10000ppm混餌投与時の本薬及び主要代謝物である3-phenoxybenzoic acidの最終投与時のAUC<sub>0-24h</sub>が、ヒトでの暴露量(AUC)<sup>39)</sup>と比較して、本薬は約204倍及び3-phenoxybenzoic acidは約235倍であったこと及び本薬の臨床用法・用量が間歇投与であり、長期間投与されないことを考慮すると、臨床使用において発がん性を示す可能性は極めて低いと判断されている。

### 1) ラット2年間混餌投与試験 (参考 4.2.3.4.1-1R)

F-344ラット(各群雌雄各80例)に本薬を0ppm、1000ppm(雄約51mg/kg/日、雌約63mg/kg/日)、10000ppm(雄530.6mg/kg/日、雌653.2mg/kg/日)及び20000ppm(雄1116.3mg/kg/日、雌1351.3mg/kg/日)の用量で2年間混餌投与したところ、10000ppm以上の群で一般状態の変化(削瘦、円背位)、体重増加抑制、眼の混濁、副腎及び肝臓重量の増加、肝臓の汎小葉性肥大及びうっ血、20000ppm群では慢性肝細胞肥大が認められた。腫瘍性変化としては、20000ppm群で肝細胞癌(雌雄)及び肝細胞腺腫(雄)の発現頻度の増加が認められた。

## (5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性について、本薬のラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験及びラットにおける2世代繁殖試験が実施された。これらの試験結果に基づき、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びに出生前及び出生後の発生及び母動物の機能に関する試験で評価すべき事項は説明可能と判断されている。

本薬投与に関連する主な所見として、ラットの胚胎児試験では母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少に伴う胎児の後頭骨及び頭頂間骨の不完全骨化、ウサギ胚胎児試験では母動物の一般状態悪化、ラット出生児に対しては体重減少及びF2の死亡率増加等の影響が認められたが、催奇形性はないと判断されている。ラットにおける2世代繁殖試験の親動物及び出生児に関する無毒性量(1000ppm、約100mg/kg/日)の本薬及び代謝物である3-phenoxybenzoic acidの暴露量(AUC)<sup>42)</sup>とヒトの暴露量(AUC)<sup>39)</sup>の比較では、本薬で約34倍及び3-phenoxybenzoic acidで約30倍とされている。

### 1) 胚・胎児発生に関する試験

#### ① ラットにおける経口投与による試験(参考4.2.3.5.2.2-R)

妊娠SDラット(各群20例)に本薬0(溶媒:コーンオイル)、300、1000及び3000mg/kg/日が妊娠6日から15日まで強制経口投与された。母動物では、1000mg/kg/日以上群で摂水量の増加、3000mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。胎児では、1000mg/kg/日以上群で第14肋骨の発現頻度の増加、3000mg/kg/日群で胎児体重の低値、小型児の増加、上部後頭骨及び頭頂間骨の不完全骨化が認められた。以上より、無毒性量は母動物及び胎児に対して300mg/kg/日と判断されている。

#### ② ウサギにおける経口投与による試験(参考4.2.3.5.2-4R及び4.2.3.5.2-6R)

妊娠NZWウサギ(各群20例)に本薬0(溶媒:0.5%メチルセルロース水溶液)、30、100、300及び500mg/kg/日が妊娠7日から19日まで強制経口投与された。母動物では300mg/kg/日群で1例死亡が認められたが、死因は特定されていない。また、100mg/kg/日以上群で流産が散見され、300mg/kg/日以上群で体重増加量の減少傾向、500mg/kg/日群で体重増加抑制、摂餌量の減少傾向、排便の減少等が認められた。胚・胎児では、500mg/kg/日群で水頭が4/77例(5.2%)認められ、試験実施施設の背景データ(水頭が認められた████試験における水頭発現率████%)をわずかに上回ったため、追試験が実施されている。以上より、無毒性量は、母動物に対して100mg/kg/日及び胚・胎児の発生に対して300mg/kg/日と判断されている。

水頭の発生が本薬投与に起因するか否かを検討するために、追試験が実施された。妊娠NZWウサギ(対照群23例、本薬群56例)に溶媒(0.5%メチルセルロース水溶液)又は本薬750mg/kg/日が妊娠6日から28日まで強制経口投与された。本薬群で2例が死亡し、6例(瀕死(2例)及び流産(4例))が安楽死された。母動物では、本薬群で体重増加量の減少(試験期間中の平均体重は変化なし)、妊娠初期の摂餌量の減少、糞便の減少、粗毛、削瘦、軟便又は水様性便、軽微な脱水症状等が認められた。早期吸収並びに関連するパラメータは本薬群でわずかな増加が認められたが、試験実施施設の背景データの範囲内であること、溶媒群での早期吸収胚の発現率が試験実施施設

<sup>42)</sup> ラットにおける2世代繁殖試験における1000ppm投与群のAUCについて、当該試験ではトキシコキネティクスが実施されていなかったことから、ラット2週間混餌投与試験(CTD4.2.2.2-5)の雌動物における最終投与時のAUC<sub>0-24h</sub>の値を外挿した。なお、妊娠ラットと非妊娠ラットの薬物動態パラメータに明確な違いはないことが示されている(CTD4.2.2.2-6及び4.2.2.2-7)。

設の背景データより低かったこと、体重増加抑制等の母動物毒性が妊娠初期に認められたことから、胎児の発生に特異的な毒性ではないと判断されている。以上より、前の試験で認められた水頭は本薬投与に関連しない変化であると判断されている。

## 2) ラットにおける混餌投与による 2 世代繁殖試験 (参考 4.2.3.5.3-2R)

SD ラット (各群 30 例) に本薬 0 (溶媒: コーンオイル)、1000、3000 及び 10000ppm が、第 1 世代 (F0) の雌には交配開始 83 日前から授乳第 28 日 (F1 離乳) まで、雄には交配開始 83 日前から分娩後計画剖検日まで混餌投与された。第 2 世代 (F1) の雌には離乳後交配までの 85 日間及び授乳第 21 日 (F2 離乳) まで、雄には離乳後交配までの 85 日間及び分娩後計画剖検日まで混餌投与された。母動物では 3000ppm 以上の群で体重増加抑制、摂餌量減少及び限局性胆管増生が認められ、10000ppm 群では肝細胞肥大が認められた。F1 については、3000ppm 以上の投与群で体重減少が認められ、F2 については 3000ppm 以上の群で体重減少、10000ppm 群では死亡率の増加が認められた。以上より、無毒性量は、雌雄の繁殖能力に対して 10000ppm、雌雄親動物及び出生児に対して 1000ppm と判断されている。

## (6) 局所刺激性試験

本剤及び基剤の皮膚及び眼刺激性が検討され、皮膚刺激性試験においては本剤及び基剤はともに弱い刺激物と判断されたが、眼刺激性は認められなかった。

### 1) 製剤のウサギ皮膚一次刺激性試験 (4.2.3.6-1)

Kbt:JW ウサギ (雄 3 例) の背部皮膚 (正常皮膚及び損傷皮膚) に本剤及び基剤 0.5mL/site を 24 時間閉塞塗布し、1、24 及び 48 時間後に塗布部位を観察し、Draize の皮膚障害判定基準にて皮膚反応を採点し、皮膚一次刺激指数を求めたところ、本剤及び基剤はともに弱い刺激物に分類された。本剤群及び基剤群で認められた皮膚反応は、投与 14 日後までにほぼ回復した。

### 2) 製剤のウサギ眼一次刺激性試験 (4.2.3.6-2)

Kbt:JW ウサギ (各群雄 3 例) の左眼に本剤及び基剤 0.1mL/眼を 1 回点眼投与し、前眼部障害度検査として、投与 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、結膜及び虹彩の観察を実施し、Draize 法による眼障害判定基準に基づき評価された。その結果、本剤群は刺激性なしに分類された。一方、基剤群では投与 1 時間後に 2/3 例で結膜の発赤 (充血の亢進) が認められたが、24、48 及び 72 時間後の検査では全例で異常は認められず、基剤群は刺激性なしに分類された。さらに投与 24、48 及び 72 時間後の前眼部障害度検査終了後に両眼の角膜上皮をフルオレセイン染色して角膜上皮障害度を判定したが、本剤群及び基剤群の左眼は、いずれの検査時点においても全例で異常は認められなかった。

## (7) その他の毒性試験

製剤の皮膚感作性試験及び不純物である 3-phenoxybenzyl alcohol の安全性評価が実施されている。本剤の皮膚感作性は陰性と判断されており、3-phenoxybenzyl alcohol の安全性については、本剤の臨床使用で問題はないと判断されている。

### 1) 製剤のモルモット皮膚感作性試験 (4.2.3.7.1-1)

Hartley系モルモット(本剤群は雄10例、基剤及び陽性対照群は各群雄5例)背部に本剤、基剤及び2,4-dinitrochloro benzene(以下、「DNCB」)(陽性対照群)をFCAとともに0.1mL/siteで皮内投与し、7日後に同部位に起炎剤として10w/w%ラウリル硫酸ナトリウム-白色ワセリン軟膏を24時間開放塗布し、除去後に本剤、基剤又はDNCBを0.2mL/siteで同部位に48時間閉塞塗布して感作を行った。塗布感作終了後12日目に左腹部に本剤、基剤又はDNCBを0.1mL/siteを24時間閉塞塗布して惹起し、惹起終了後24及び48時間の皮膚反応を観察し、Draizeの皮膚障害判定基準にて評価したところ、本剤及び基剤はいずれも皮膚反応は認められず、皮膚感作性は陰性と判断されている。

### 2) 不純物の毒性試験 (4.2.3.7.6-1~3)

不純物である3-phenoxybenzyl alcoholの遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞(CHL/IU)を用いた染色体異常試験及びチャイニーズハムスター肺由来細胞(V79)を用いた遺伝子突然変異試験が実施され、いずれの試験においても遺伝毒性を示さなかった。

3-phenoxybenzyl alcoholの一般毒性については、ラット単回経口投与時のLD<sub>50</sub>は雄1819mg/kg及び雌1496mg/kg、ウサギ単回経皮投与時のLD<sub>50</sub>は雌雄ともに10000mg/kgであり、ウサギ眼刺激性試験では軽度な刺激物、ウサギ皮膚刺激試験ではごく軽度な刺激物に分類されたとの報告がある(CTD4.3-2)。また、製剤のラットにおける28日間経皮投与毒性試験及び本薬のラットにおける21日間経皮投与毒性試験の被験物質に3-phenoxybenzyl alcoholが含有されており、それぞれの毒性試験において、本薬の無毒性量(100mg/kg/日及び1000mg/kg/日)における3-phenoxybenzyl alcoholの投与量は、それぞれ約■mg/kg/日及び約■mg/kg/日と推察された。一方、本剤に含まれる3-phenoxybenzyl alcohol量は原薬の約■%であることから、体重50kgの成人に本剤30gを塗布した場合には3-phenoxybenzyl alcoholの暴露量は■mg/kgである。

以上を踏まえると、臨床において3-phenoxybenzyl alcoholによる安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断されている。

## <審査の概略>

### (1) 損傷皮膚を有する疥癬患者における本剤の安全性について

機構は、臨床現場では皮膚状態が正常ではない疥癬患者に使用されることが想定されるが、ウサギ皮膚一次刺激性試験において、本剤は弱い刺激物と判定されていること、ラット単回経皮投与試験において角質損傷皮膚ラットの暴露量の増加が認められていることから、本剤の安全性が臨床上問題となる可能性はないか、説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

製剤のウサギ皮膚一次刺激性試験において、本剤群では角質損傷皮膚が正常皮膚と比較して評点が高い傾向が認められており、損傷皮膚及び正常皮膚のいずれにおいても「弱い刺激物」と判断されている。しかし、本試験は臨床使用条件よりも厳しい24時間閉塞塗布した条件下で実施されていること、及び正常皮膚ラット及び角質損傷皮膚ラットを用いた本剤の単回経皮投与毒性試験のいずれにおいても、臨床用量を上回る投与量で塗布部位の皮膚に影響は認められず、皮膚の損傷の有無による影響に大きな差異はないと考えられたことから、疥癬患者のそう破による角質損傷皮膚に対しても局所の安全性に問題が生じる可能性は低いと考える。また、ラット28日間反復経皮投与毒性試験におい

て、臨床における用法・用量（1週間間隔で2回投与）及び単位面積あたりの用量（成人の頭部を除く体表面積を1.365m<sup>2</sup>とした場合、本剤2.2mg/cm<sup>2</sup>及び本薬0.11mg/cm<sup>2</sup>）を大きく超える条件下（単位面積あたり本剤9.52mg/cm<sup>2</sup>及び本薬0.95mg/cm<sup>2</sup>を同一部位に1日間隔で14回投与）でも基剤成分の刺激性に起因すると考えられる軽微な表皮肥厚が認められたのみであった。さらに、疥癬患者を対象とした第II/III相試験（KC1001/03試験）では、本剤との因果関係が否定できない皮膚及び皮下組織障害は5/102例（4.9%）に認められたものの、いずれも軽度から中等度の事象であり、安全性上大きな問題はないと考える。

また、角質損傷皮膚ラットにおいて暴露量の増加が認められていることから、疥癬患者のそう破による角質損傷皮膚では、本薬及び代謝物の暴露量が増加する可能性はあると考える。しかしながら、角質損傷皮膚ラットと正常皮膚ラットの単回経皮投与試験において認められた暴露量の差は2倍程度であり、一般的にヒトではラットと比較して経皮吸収性が低いことが知られている<sup>43)</sup>ことから、広範な角質損傷により皮膚バリア機能が低下した患者における暴露量の上昇は2倍程度と考えられる。ラット2週間混餌投与試験の結果、1000ppm<sup>44)</sup>投与時の未変化体及び3-phenoxybenzoic acidの暴露量は、ヒトにおける暴露量の34倍及び19倍であったことから、暴露量が2倍程度増加しても安全性に大きな問題が生じる可能性は低いと考える。

以上より、臨床使用において損傷皮膚を有する患者に対し本剤を投与した場合でも、安全性上の大きな問題が生じる可能性は低いと考える。しかしながら、潰瘍、びらん面のような角質欠損部位にはヒゼンダニは寄生しないと考えられることから、褥瘡面に塗布することは想定していないことを踏まえ、「潰瘍、びらん面への適用は避けること」を注意喚起する予定である。

機構は、本剤の安全性について、申請者の説明を了承し、毒性学的に特段の問題はないものと判断した。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

###### <提出された資料の概略>

本申請に際し、生物薬剤学試験成績は提出されていない。なお、ヒト血漿、尿及び角質中の *cis*-フェノトリン、*trans*-フェノトリン及び代謝物(3-phenoxybenzoic acid 及び 3-(4'-hydroxy)phenoxybenzoic acid)の濃度測定には、LC/MS/MS法（定量下限：血漿及び角質中の本薬濃度0.5ng/mL、血漿中の代謝物の濃度5.0ng/mL及び尿中の代謝物の濃度0.5ng/mL）による定量法が用いられた。

##### (ii) 臨床薬理試験成績の概要

###### <提出された資料の概略>

本申請に際し、*cis*-フェノトリン、*trans*-フェノトリン及び代謝物の薬物動態を評価した試験として、日本人健康成人男性を対象とした第I相試験（K1001/02試験）1試験、日本人疥癬患者を対象とした第II/III相試験（K1001/03試験）1試験が提出された。

<sup>43)</sup> 経済協力開発機構(OECD)の化学物質の試験に関するガイドライン。(in vivo 皮膚吸収試験法)。

<sup>44)</sup> ラットの13週間混餌投与試験における無毒性量(CTD4.2,3,2-3R)（同試験においてはトキシコキネティクスが実施されていないことから、ブリッジング試験における投与最終日のAUC<sub>0-24h</sub>の値を外挿した。）



## (1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿タンパク結合率の検討、ヒト血漿、肝臓 S9 及び皮膚 S9 における *cis*-フェノトリン及び *trans*-フェノトリンの代謝に関する検討、ヒト肝マイクロソーム及びヒト凍結肝細胞を用いた CYP の代謝活性に及ぼす影響の検討及びヒト CES 発現系マイクロソームを用いた本薬の代謝に関わる CES 分子種の同定のための試験が実施された（「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (2) 分布、2) タンパク結合及び (3) 代謝」の項参照）。

## (2) 健康成人における検討

### 1) 日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1-2 : KC1001/02 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数：6 例）を対象に、本剤 1 回 30g、1 週間隔で 2 回、頸部以下全身の皮膚に塗布<sup>45)</sup>した際の *cis*-フェノトリン、*trans*-フェノトリン及び代謝物 (3-phenoxybenzoic acid 及び 3-(4'-hydroxy)phenoxybenzoic acid) の薬物動態が検討された<sup>46)</sup>。

初回塗布時及び 2 回目塗布時の *cis*-フェノトリン、*trans*-フェノトリン及び 3-phenoxybenzoic acid の薬物動態パラメータを表 12 に示す<sup>47)</sup>。

表 12 日本人健康成人における本剤塗布時の薬物動態パラメータ

	初回塗布				2 回目塗布			
	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-168h</sub> (ng·hr/mL)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-168h</sub> (ng·hr/mL)
<i>cis</i> -フェノトリン <sup>a)</sup>	2	0.60, 2.56	24, 24	10.73, 74.07	5	0.93 ± 0.49 [0.58, 1.70]	25.6 ± 14.3 [8, 48]	48.35 ± 55.96 [8.62, 140.1]
<i>trans</i> -フェノトリン	6	1.99 ± 2.47 [0.56, 6.98]	14.3 ± 19.0 [0.5, 48]	50.25 ± 71.02 [6.68, 192.9]	6	1.74 ± 1.43 [0.67, 4.54]	17.5 ± 10.3 [1, 24]	113.5 ± 133.0 [16.65, 376.3]
3-phenoxybenzoic acid	6	160.7 ± 51.3 [104, 251]	24.0 ± 0 [24, 24]	6807 ± 2181 [3963, 10658]	6	150.7 ± 24.4 [120, 186]	21.3 ± 6.5 [8, 24]	9583 ± 1964 [6485, 12294]

平均値±標準偏差、[ ] 内は範囲を示す。

a) 初回塗布から 168 時間までの測定時点において血漿中に *cis*-フェノトリンが認められた 2 例の測定値を示す。

初回塗布時、*cis*-フェノトリン、*trans*-フェノトリン及び 3-phenoxybenzoic acid は塗布 168 時間後までに全例で定量下限未満となった。2 回目塗布時においても、*cis*-フェノトリン、*trans*-フェノトリン及び 3-phenoxybenzoic acid は治験薬除去後速やかに消失した。

角質中の *cis*-フェノトリン及び *trans*-フェノトリン濃度は初回塗布 24 時間後に最高濃度 (0.19~1.05µg/cm<sup>2</sup> 及び 0.93~5.20µg/cm<sup>2</sup>) に達し、治験薬除去後は速やかに低下した。2 回目塗布時の角質中濃度は、72 時間後の *cis*-フェノトリン及び *trans*-フェノトリンでそれぞれ 0.12~0.45µg/cm<sup>2</sup> 及び 0.58~2.30µg/cm<sup>2</sup> であり、治験薬除去後は速やかに低下した。

尿中の 3-phenoxybenzoic acid 及び 3-(4'-hydroxy)phenoxybenzoic acid は、初回塗布時 4 時間後に全例で認められ、7 日後には、ほぼ定量限界未満となった。2 回目塗布時も同様の傾向であった。

<sup>45)</sup> 初回塗布時は治験薬塗布 24 時間後、2 回目塗布時には治験薬塗布 72 時間後にシャワー洗浄して治験薬を除去した。

<sup>46)</sup> 初回塗布後、0.5、1、4、8、12、24、48、72、96、120、168 時間の時点において血漿中濃度を測定。

2 回目塗布後、1、8、24、36、48、72、96、120、168 時間の時点において血漿中濃度を測定。

<sup>47)</sup> 初回塗布及び 2 回目塗布後の血漿中濃度の測定時点において、試験期間を通じて *trans*-フェノトリン及び 3-phenoxybenzoic acid は 6 例全例で検出されたが、*cis*-フェノトリンは 4/6 例及び 1/6 例ですべての測定時点において定量下限未満であったため、*cis*-フェノトリンは 2 例及び 5 例での結果が検討された。なお、3-(4'-hydroxy)phenoxybenzoic acid については、初回塗布及び 2 回目塗布後のいずれの測定時点でも全例で定量下限未満であった。

### (3) 患者における検討

#### 1) 日本人疥癬患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1 : KC1001/03 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人疥癬患者 (薬物動態評価例数 : 6 例 (男性 5 例及び女性 1 例)) を対象に、本剤 1 回 30g、1 週間隔で 2 回、頸部以下の全身の皮膚に塗布<sup>48)</sup> した際の *cis*-フェノトリン、*trans*-フェノトリン及び代謝物 (3-phenoxybenzoic acid) の薬物動態が検討された。*cis*-フェノトリンは、1/6 例ですべての測定時点で定量下限未満であった。その他の 5 例では、初回塗布時、*cis*-フェノトリンは塗布 24 時間後から血漿中に認められ (0.87~1.28ng/mL)、1 週間後には定量限界未満となった。*trans*-フェノトリンは 5/6 例において塗布 1 時間後から血漿中に認められ (0.51~1.48ng/mL)、塗布 24 時間後にはすべての被験者で血漿中に認められ (0.52~3.26ng/mL)、塗布 1 週間後には定量下限未満となった。3-phenoxybenzoic acid はすべての被験者で塗布 1 時間後から血漿中に認められ (10.4~121ng/mL)、塗布 24 時間後に 73.2~286ng/mL となり、徐々に減少した。2 回目塗布による蓄積性は認められなかった。なお、本薬及び代謝物の血漿中濃度の個体差は大きかった。また、検討した例数が少ないものの、男性と女性の血漿中濃度に差は認められなかった。

### <審査の概略>

#### (1) 血漿中濃度の個体差について

機構は、第Ⅰ相反復塗布試験 (KC1001/02 試験) 及び第Ⅱ/Ⅲ相試験 (KC1001/03 試験) において、本薬及び代謝物の血漿中濃度に個体差が認められたことから、個体差が生じた要因及び血漿中濃度が高値を示した被験者での安全性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第Ⅱ/Ⅲ相試験 (KC1001/03 試験) において、血漿中濃度が比較的高い被験者とそれ以外の被験者の背景因子 (年齢、性別、身長及び体重) を比較したが大きな差異は認められず、また、病変部の皮膚状態と血漿中濃度との関連も認められなかった。一般的に皮膚状態が悪化していると考えられる疥癬患者と健康成人被験者の血漿中濃度を比較したところ、通常疥癬患者の皮膚状態では、本剤の吸収性に影響を与える可能性は少ないと考えられた。血漿中濃度の個体差の要因は明確ではないものの、経皮吸収性の違い、主要代謝酵素である CES1 の発現量及び活性の違いによる可能性が考えられた。

また、血漿中濃度が高い被験者で認められた有害事象は接触性皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、貨幣状湿疹、脂漏性皮膚炎、毛包炎及び鼻咽頭炎であり、いずれも本剤との因果関係は否定されており、本剤投与により血漿中濃度が高値を示した場合でも安全性に問題はないと考えられた。

さらに、第Ⅰ相反復塗布試験 (KC1001/02 試験) における本薬及び代謝物 (3-phenoxybenzoic acid) の暴露量 ( $AUC_{0-168hr}$ ) は、ラット単回強制経口投与試験において、本薬に起因すると考えられる一般状態の変化が認められなかった投与量 (1000mg/kg) を投与した際の本薬及び代謝物 (3-phenoxybenzoic acid) の暴露量 ( $AUC_{0-72hr}$ ) (「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略>、(1) 吸収、3) ラットにおける経口投与試験」の項参照) の 1/500 以下であったこと、ラット 2 週間混餌投与試験の結果、1000ppm<sup>44)</sup> 投与時の本薬及び 3-phenoxybenzoic acid の暴露量は、ヒトにおける暴露量の 34 倍及び 19 倍であったことから、ヒトにおいて認められた暴露量の範囲では安全性に問題はないと考えられた。

<sup>48)</sup> 塗布 1 日後に入浴等により治験薬を洗浄除去することとされた。

機構は、以下のように考える。

本薬及び代謝物の血漿中濃度の個体差の要因は明確にはなっていないものの、ヒトにおける暴露量は、ラットの単回強制経口投与試験において、本薬に起因すると考えられる一般状態の変化が認められなかった投与量での暴露量より著しく低いこと、血漿中濃度が比較的高い被験者において本剤と関連する安全性上問題となるような事象は認められていないことから、臨床試験で認められた血漿中濃度の範囲であれば安全性に及ぼす影響は低いとの申請者の見解は受け入れ可能と考える。

## (2) イベルメクチンとの薬物相互作用について

機構は、本申請に際し、薬物相互作用の検討は実施されていないが、臨床において併用される可能性があるイベルメクチンが、本薬及び代謝物の薬物動態プロファイルに及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

イベルメクチンの代謝には、CYP3A4 が関与することが明らかになっている<sup>49)</sup> が、本薬は主に CES1 により加水分解され、主要代謝物として 3-phenoxybenzoic acid が生成し、3-phenoxybenzoic acid は主に CYP2E1 により代謝される<sup>50)</sup> ことから、代謝酵素における競合的阻害が生じる可能性は低いと考えられる。一方、イベルメクチンが CES を阻害するかは不明であるものの、第 I 相反復塗布試験 (KC1001/02 試験) において (「<提出された資料の概略>、(2) 健康成人における検討、1) 日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験」の項参照)、本薬及び 3-phenoxybenzoic acid の初回塗布時の AUC<sub>0-168hr</sub> (それぞれ 92.6 及び 6807ng・h/mL)<sup>51)</sup> から、CES が完全に阻害された場合の本薬の AUC<sub>0-168hr</sub> は 11229 ng・h/mL となると推察され<sup>52)</sup>、ラットの単回強制経口投与試験 (CTD4.2.2.2-4) において、本薬に起因すると考えられる一般状態の変化が認められなかった投与量 (1000mg/kg) における本薬の AUC<sub>0-72hr</sub> (71200ng・h/mL) の 1/6 未満であり、全身毒性が認められる量ではないと考えられた。

また、イベルメクチン、本薬及び 3-phenoxybenzoic acid の血漿タンパク結合率は 90% 以上である。本薬及び 3-phenoxybenzoic acid の血漿タンパク結合率に与えるイベルメクチンの影響は不明であるが、本薬及び 3-phenoxybenzoic acid の血漿タンパク結合が完全に置換されたと仮定<sup>53)</sup> すると、本薬及び 3-phenoxybenzoic acid の非結合形血漿中濃度はそれぞれ 38~72 倍及び 1700~2500 倍に上昇すると考えられる。第 I 相反復塗布試験 (KC1001/02 試験) における本薬及び 3-phenoxybenzoic acid の AUC<sub>0-168hr</sub> (92.6 及び 6807ng・h/mL)<sup>51)</sup> は、ラットに本薬 1000mg/kg を単回強制経口投与した際の本薬及び 3-phenoxybenzoic acid の AUC<sub>0-72hr</sub> (それぞれ 71200 及び 3510000ng・h/mL) の 1/769 及び 1/516 であり、本薬投与に起因すると考えられる一般状態の変化は認められていないことから、イベルメクチンにより本薬の血漿タンパク結合率が大きく影響を受けたとしても、临床上の大きな問題が生じる可能性は低いと考えられる。一方、3-phenoxybenzoic acid は血漿タンパク結合に大きく影響を受けた場合、非臨床試験の暴露マージンから臨床における安全性を担保できないが、海外で疥癬治療薬として承認され

<sup>49)</sup> ストロメクトール錠 3mg 医薬品インタビューフォーム、2012 年 6 月改訂 (第 15 版)

<sup>50)</sup> Takaku T et al, *J Agric Food Chem*. 2011 May 11;59(9):5001-5005.

<sup>51)</sup> 平均値 (本薬は、*cis*-フェノトリン及び *trans*-フェノトリンの平均値の合算値)

<sup>52)</sup> 本薬及び 3-phenoxybenzoic acid の分子量は、それぞれ 350.45 及び 214.22 であり、3-phenoxybenzoic acid の AUC<sub>0-168hr</sub> 6807 ng・h/mL を本薬の分子量で換算すると、11136 ng・h/mL になる。これに本薬の AUC<sub>0-168hr</sub> 92.6 ng・h/mL を加えると、11229 ng・h/mL になる。

<sup>53)</sup> 本薬及び 3-phenoxybenzoic acid の血漿タンパク結合率はそれぞれ 97.35~98.61% 及び 99.94~99.96% (非結合型分率: 1.39~2.65% 及び 0.04~0.06%)。

ているペルメトリン（主要代謝物は本剤と同様 3-phenoxybenzoic acid）は欧米のガイドライン<sup>54)</sup>、<sup>55)</sup> においてイベルメクチン（内服）との併用が推奨されており、併用による重篤な有害事象の報告は確認されておらず、国内の臨床研究報告（4例）<sup>56)</sup> においても、ペルメトリン（外用）とイベルメクチン（内服）の併用による重篤な有害事象の報告はない。以上より、血漿タンパク結合を介した相互作用により臨床上の大きな問題が起こる可能性は低いと考えられる。

以上より、本剤とイベルメクチンの併用において、安全性に及ぼす影響は大きくないと考えられる。

機構は、イベルメクチンが本薬及び代謝物（3-phenoxybenzoic acid）の薬物動態プロファイルに影響を及ぼす可能性は否定できないが、イベルメクチンと本薬及び代謝物（3-phenoxybenzoic acid）の消失に関わる代謝酵素が異なること、類薬であるペルメトリンでの併用に関する国内外の情報を踏まえると、本剤とイベルメクチンとの併用が、臨床において安全性に影響を及ぼす可能性は高くはないとする申請者の説明は受け入れ可能と考える。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本申請に際して、有効性及び安全性に関する評価資料として第Ⅱ/Ⅲ相試験 1 試験（KC1001/03 試験）の成績が提出された。また、安全性に関する評価資料として第Ⅰ相試験 2 試験（KC1001/01 試験、KC1001/02 試験）の成績が提出された。臨床試験の概略は表 13 のとおりである。

表 13 臨床試験一覧

試験名 (試験番号)	対象被験者	用法・用量	例数 <sup>a)</sup>
第Ⅰ相単回貼付試験 (KC1001/01)	日本人健康成人	本薬 2.5%、5%、10%、基剤、白色ワセリンの各パッチ及び空パッチを Finn Chamber を用いて背部に閉塞貼付する。	30 例
第Ⅰ相反復塗布試験 (KC1001/02)	日本人健康成人	本剤又はプラセボ（基剤）を 1 回 30g、1 週間隔で 2 回、頸部以下の全身の皮膚に塗布する <sup>b)</sup> 。	本剤群：6 例 プラセボ群：2 例
第Ⅱ/Ⅲ相試験 (KC1001/03)	日本人疥癬患者	本剤を 1 回 30g、1 週間隔で 2 回、頸部以下の全身の皮膚に塗布する <sup>c)</sup> 。	102 例

a) 安全性解析対象集団の例数

b) 初回塗布時は治験薬塗布 24 時間後、2 回目塗布時には治験薬塗布 72 時間後にシャワー洗浄して治験薬を除去。

c) 塗布 1 日後に入浴等により治験薬を洗浄除去。

### (1) 第Ⅰ相試験

#### 1) 単回貼付試験（5.3.3.1-1: KC1001/01 試験 <20■■年■■月～20■■年■■月>）

日本人健康成人男性（目標被験者数 30 例）を対象に、本薬単回貼付時の安全性を検討することを目的とした無作為化単盲検比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 2.5%、5%及び 10%、基剤、白色ワセリンの各パッチ及び空パッチを Finn Chamber を用いて背部に、貼付試験用（左側）及び光貼付試験用（右側）にそれぞれ 6 カ所閉塞貼付することと設定された。貼付時間は、貼付試験で 48 時間、光貼付試験<sup>57)</sup> で 24 時間と設定された。パッチ貼付部位の皮膚反応は、パッチテスト研究班の判定基準<sup>58)</sup> にしたがって、観察・判定された。

総貼付被験者 30 例が安全性解析対象集団とされた。

皮膚刺激性について、貼布試験及び光貼布試験から、本薬の皮膚刺激性が低く、光刺激性も認めら

<sup>54)</sup> Workowski KA et al, Sexually Transmitted Diseases Treatment Guideline, 2010. CDC MMWR. 2010;59(PR-12):89-90.

<sup>55)</sup> Scott GR et al, European guideline for the management of scabies, 2010. International Journal of STD & AIDS. 2011 ;22:301-303.

<sup>56)</sup> 森下綾子 他, 日皮会誌. 2010;120:1027-1032.

<sup>57)</sup> 光貼付試験では、治験薬 24 時間貼付後にパッチを剥がし、紫外線を約 5 分照射する (UV-A : 3J/cm<sup>2</sup>) ことと設定された。

<sup>58)</sup> 接触皮膚炎診療ガイドライン. 日皮会誌.2009;199 (9) ;1757-1793.

れなかった。

有害事象は、26.7% (8/30 例) で認められた。認められた事象は、紅斑 5 例、血中ビリルビン増加 3 例、毛孔性皮疹及び適用部位そう痒感各 1 例であり (重複あり)、いずれも軽度で、治験薬との因果関係は否定されている。死亡、有害事象による中止、重篤な有害事象は認められなかった。

## 2) 反復塗布試験 (5.3.3.1-2: KC1001/02 試験 <20 年 月～20 年 月>)

日本人健康成人男性 [目標被験者数 8 例 (本剤群 6 例及びプラセボ群 2 例)] を対象に、本剤反復塗布時の安全性及び薬物動態を検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された (薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤又はプラセボ (基剤) を 1 回 30g、1 週間隔で 2 回、頸部以下の全身に塗布することと設定された<sup>59)</sup>。

総塗布被験者 8 例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、認められなかった。

## (2) 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: KC1001/03 試験 <20 年 月～20 年 月>)

日本人疥癬患者<sup>60)</sup> (目標被験者数 100 例) を対象に、本剤塗布時の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 10 施設で実施された (薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤を 1 回 30g、1 週間隔で 2 回、頸部以下の全身に塗布することと設定された<sup>61)</sup>。

総塗布被験者 102 例全例が安全性解析対象集団とされ、4 例を除く 98 例が FAS (Full Analysis Set) とされ、FAS から、2 例を除く 96 例が PPS (Per Protocol Set) とされ<sup>62)</sup>、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である 1 週間隔で 2 回連続して<sup>63)</sup> 治癒と判定された被験者の割合 (有効率) [95%信頼区間]<sup>64)</sup> は、92.6% (88/95 例<sup>65)</sup>) [85.4, 97.0] %であり、95%信頼区間の下限値は、事前に設定された閾値 (80%) を上回った。

有害事象は、45.1% (46/102 例) に認められ、因果関係が否定されなかった有害事象 (以下、「副作用」<sup>66)</sup>) は、7.8% (8/102 例) に認められた。2 例以上発現が認められた有害事象及び副作用は、表 14 のとおりであった。

<sup>59)</sup> 初回塗布時は治験薬塗布 24 時間後、2 回目塗布時には治験薬塗布 72 時間後にシャワー洗浄して治験薬を除去した。

<sup>60)</sup> ヒゼンダニ (虫体、虫卵、卵の殻、糞のいずれか) が検出され、疥癬 (通常疥癬) と診断された患者。

<sup>61)</sup> 塗布 1 日後に入浴等により治験薬を洗浄除去することとされた。

<sup>62)</sup> 有害事象による中止 2 例、除外基準に抵触、同意撤回かつ有害事象による中止のそれぞれ 1 例の計 4 例が FAS から除外され、治験薬除去時間の不遵守、有害事象の処置のため併用禁止薬使用がそれぞれ 1 例の計 2 例が PPS から除外。

<sup>63)</sup> 有効性の評価は、2 回目の治験薬塗布から 1 週間後に治癒状態であった場合は、2 週間後に行われ、2 回目の治験薬塗布から 1 週間後に治癒状態ではなく、2 週間後に治癒状態となった場合には、3 週間後に行われた。

<sup>64)</sup> 有効 (治癒と判定された症例)、無効 (治癒と判定されなかった症例)、判定不能 (治験開始後、疥癬患者との直接接触などにより、再感染が強く疑われる症例) のうち、有効とされた被験者の割合として算出 (判定不能は分母には含めない)。

<sup>65)</sup> 判定不能が 1 例認められた。

<sup>66)</sup> 治験薬との因果関係が「なし」、「あり」、「不明」のうち、「あり」又は「不明」が副作用と定義された。

表 14 2 例以上発現の認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象	副作用
全体	46 (45.1)	8 (7.8)
末梢性浮腫	2 (2.0)	1 (1.0)
発熱	4 (3.9)	0
毛包炎	2 (2.0)	0
鼻咽頭炎	5 (4.9)	0
損傷	2 (2.0)	0
挫傷	2 (2.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加	4 (3.9)	2 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加	3 (2.9)	2 (2.0)
血中尿素増加	2 (2.0)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.0)	0
褥瘡性潰瘍	3 (2.9)	0
皮膚炎	2 (2.0)	2 (2.0)
接触性皮膚炎	2 (2.0)	1 (1.0)
湿疹	2 (2.0)	0
皮脂欠乏性湿疹	6 (5.9)	0
貨幣状湿疹	2 (2.0)	0

例数 (%)

死亡は1例（肺炎）<sup>67)</sup>に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、誤嚥性肺炎1例が認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は軽快であった。有害事象による投与中止は3例（皮膚炎、肺炎及び錯感覚各1例）に認められ、うち皮膚炎及び錯感覚各1例は治験薬との因果関係は否定されず、これらの被験者の転帰は、肺炎による死亡を除き回復であった。

## < 審査の概略 >

### (1) 有効性について

機構は、本剤の有効性について以下の検討を行った結果、本剤の通常疥癬に対する一定の有効性は示されたと判断した。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断することとしたい。

### 1) 試験デザインについて

申請者は、第Ⅱ/Ⅲ相試験（KC1001/03 試験）を非盲検非対照試験として実施した理由について、以下のとおり説明している。

疥癬は、いつどこで発生するか予測不能であり、問診・皮膚症状で疥癬が疑われる患者からのヒゼンダニ検出率は、皮膚科医が行った場合でも約60%と診断が難しいため、疾患に精通した専門医と感染対策について訓練されたスタッフが存在する施設で実施することが必要と考えた。

また、実薬を対照とした比較試験として実施する場合、対照薬としてイベルメクチンを設定することが適切と考えられるが、イベルメクチンの有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験は実施されていないことから、イベルメクチンを対照とした臨床試験を計画することは困難と考えられた。以上を踏まえて、第Ⅱ/Ⅲ相試験を非盲検非対照試験として実施した。

機構は、第Ⅱ/Ⅲ相試験（KC1001/03 試験）における本剤の期待有効率を90%以上とし、閾値有効率を80%と設定した根拠について、申請者に説明を求めた。

<sup>67)</sup> 治験薬除去5日後に感染症が原因と考えられる肺炎により死亡。

申請者は、以下のように説明した。

本邦で承認されている疥癬治療薬であるイベルメクチン及びイオウについて、国内で実施した比較試験成績は報告されていなかったことから、本剤の期待有効率の推定に際しては、以下の理由から疥癬治療薬として海外で承認されているペルメトリンを参考にした。

- ペルメトリンは、本剤と同様のピレスロイド系化合物であり、作用機序が同じであること
- 非臨床試験の結果から、ペルメトリンは本薬と同程度の殺ダニ作用を有していること
- ペルメトリン及び本剤は、皮膚表皮又は皮膚角質中に存在するダニに直接作用することを目的とした外用剤であること
- 外用剤は、有効性に関して人種差による影響は少ないと考えられること

また、海外6カ国（アメリカ、オーストラリア、イギリス、フランス、ドイツ及びカナダ）において使用されている疥癬治療薬に関する調査結果<sup>68)</sup>にて、ペルメトリンは、アメリカ、オーストラリア、イギリス、ドイツ及びカナダの5カ国で推奨薬又は第一選択薬とされ、イベルメクチンはフランスで代替薬、アメリカ及びオーストラリアで適応外使用として認められ、イオウはオーストラリア及びカナダで代替薬とされていることから、ペルメトリンと同等以上の有効性が本剤で確認できれば、本剤が疥癬治療薬として有用であると考えた。ペルメトリンの有効率は89～100%との報告<sup>69)</sup>があることから、本剤の期待有効率を90%以上と設定し、閾値有効率は、ペルメトリン以外の疥癬治療薬の報告<sup>69)</sup>を踏まえて80%と設定した。

機構は、以下のように考える。

本剤の有効性及び安全性を適切に評価するためには、他の疥癬治療薬を対照とした比較試験を実施すべきであったと考えるものの、本邦における疥癬治療薬が限られており、疥癬を対象とした比較試験の実施可能性等を考慮すると、第Ⅱ/Ⅲ相試験を非盲検非対照試験として実施したことは受け入れ可能と考える。また、第Ⅱ/Ⅲ相試験において設定された期待有効率及び閾値有効率については、作用機序が同様のペルメトリンにおける試験に基づき設定されており、臨床的な観点から妥当な設定と考える。

## 2) 本剤の有効性について

第Ⅱ/Ⅲ相試験（KC1001/03 試験）における有効性の主要評価項目は、ヒゼンダニ（虫体、虫卵、卵の殻、糞のいずれも）を検出できず、疥癬トンネルの新生がない場合を治癒状態と定義した上で、1週間隔で2回連続しての治癒状態と判定された場合に「有効」と判断すると設定されている。すなわち、治験薬塗布開始2週後に1回目（判定①）、3週後に2回目（判定②）に治癒状態の判定がなされるが、判定①で治癒状態ではなく、判定②で治癒状態であった場合には、4週後に3回目（判定③）の治癒状態の判定が追加され、判定①及び②又は判定②及び③で連続して2回治癒状態と判定されれば、治癒と評価することと設定された。

以上の有効性評価で実施した第Ⅱ/Ⅲ相試験（KC1001/03 試験）において、主要評価項目である本剤の有効率は92.6%（88/95例）であり、副次評価項目である、主要評価項目において有効と判定された被験者を対象とした、治癒判定4週後（治験薬塗布開始7又は8週後）の治癒状態の被験者の割

<sup>68)</sup> 南光弘子, 疥癬対策パーフェクトガイド (第1版), 東京:秀潤社;2008:155-156p.

<sup>69)</sup> Taplin D et al, *J Am Acad Dermatol* 1986 Nov;15(5 Pt 1):995-1001、Haustein UF et al, *Acta Derm Venereol* 1989;69(4):348-351、Schultz et al, *Arch Dermatol* 1990;126(2):167-170、Taplin et al, *Pediatr Dermatol* 1990;7:67-73、Amer M et al, *Int J Dermatol* 1992;31(5):357-358、Usha V et al, *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(2 Pt 1):236-240

合（治癒維持率）は、100%（88/88例）であった。

機構は、判定①において、ヒゼンダニが検出され又は疥癬トンネルの新生が確認されているにもかかわらず、判定②以降に治癒状態に達した場合でも、本剤の有効性が期待できると考えた理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ヒゼンダニが検出された場合、その生死を判定することは困難であるため、判定①の時点でヒゼンダニが検出され、治癒状態でないと判定された場合においても、検出されたヒゼンダニは本剤により既に死亡している可能性が考えられる。また、疥癬トンネルの新生についても同様であり、判定①で疥癬トンネルの新生が認められた場合でも、本剤塗布後、ヒゼンダニが死亡するまでの間に疥癬トンネルが新生された可能性が考えられる。したがって、判定①でヒゼンダニ又は疥癬トンネルの新生が認められた時点で、無効と判定すると、本剤の有効性を正確に評価できない可能性があることから、判定①で治癒状態と判断されない場合でも、判定②及び判定③で治癒状態を評価することが、本剤の有効性を評価する上で適切であると考えられる。また、第Ⅱ/Ⅲ相試験では、有効性の副次評価項目として治癒判定から4週間（治験薬塗布開始7及び8週間）の治癒状態を判定することと設定しており、主要評価で有効と判定された被験者については、すべての被験者で再発は認められなかったことから、本剤の有効性評価は適切になされていると考える。

なお、判定③を無効とした場合の有効率（PPS、FAS）については表15のとおりであった。

表15 判定③を実施した被験者を無効として取り扱った場合の有効性解析結果

解析対象集団	PPS	FAS
例数	96	98
有効	82	84
無効	13	13
判定不能	1	1
有効率 [95%信頼区間] (%)	86.3 [77.7, 92.5]	86.6 [78.2, 92.7]
判定不能を含めた場合の有効率 [95%信頼区間] (%)	85.4 [76.7, 91.8]	85.7 [77.2, 92.0]

機構は、以下のように考える。

薬効評価の観点からは、有効性の判定時期を規定することが適切であり、判定①の結果に応じて判定③を追加実施することにより、本剤の有効性を過大評価した可能性は否定できないものの、ヒゼンダニの生死の判定が難しく判定①における疑陽性の可能性が無視できないと考えられることから、本試験で設定した判定方法で有効性を評価することは可能と考える。その上で、第Ⅱ/Ⅲ相試験（KC1001/03試験）において、主要評価項目である有効率の95%信頼区間の下限値が、事前に設定された閾値有効率（80%）を上回ったこと、判定③を実施した被験者を無効と取り扱い、判定不能例を解析対象に含めた場合でも、判定③を含む有効率の95%信頼区間の下限値は事前に設定された閾値有効率を下回ったものの、（表15）、投与7又は8週後に再発した被験者は認められなかったことから、本剤の有効性が示されたと判断することに大きな問題はないと考える。

### 3) 有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、有効性に影響を及ぼす因子がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ベースラインにおける患者背景別の有効率及び判定①における治癒割合は表16のとおりであり、



結節あり及びステロイド外用薬の使用経験ありの集団において、有効性が劣る傾向が認められた。この要因として、ステロイドを使用することにより、皮膚症状は一時的に軽快するものの、実際にはヒゼンダニを増加させ、疥癬を悪化させることが知られている<sup>70)</sup>ことから、第Ⅱ/Ⅲ相試験においては、すべてのヒゼンダニを駆除しきれなかった可能性が考えられる。また、結節を有する患者に対する有効性が低下した要因については、不明であった。

表 16 患者背景別の有効率及び判定①における治癒割合

患者背景		有効率	判定①における治癒割合
疥癬トンネル	あり 62 例	93.4% (57/61)	87.1% (54/62)
	なし 34 例	91.2% (31/34)	88.2% (30/34)
紅斑性小丘疹	あり 95 例	92.6% (87/94)	87.4% (83/95)
	なし 1 例	100% (1/1)	100% (1/1)
結節	あり 30 例	79.3% (23/29)	73.3% (22/30)
	なし 66 例	98.5% (65/66)	93.9% (62/66)
そう痒の程度	+++ 45 例	90.9% (40/44)	88.9% (40/45)
	++ 29 例	93.1% (27/29)	82.8% (24/29)
	+ 21 例	95.2% (20/21)	90.5% (19/21)
	- 1 例	100% (1/1)	100% (1/1)
ステロイド外用薬の使用経験	あり 43 例	88.4% (38/43)	79.1% (34/43)
	なし 53 例	96.2% (50/52)	94.3% (50/53)
疥癬の既往歴	あり 4 例	100% (3/3)	100% (4/4)
	なし 92 例	92.4% (85/92)	87.0% (80/92)

% (例数)

機構は、以下のように考える。

被験者背景因子別の部分集団解析結果より、結節あり及びステロイド外用薬使用経験ありの集団において、有効性が劣る傾向が認められていることについては、情報提供する必要があると考える。なお、第Ⅱ/Ⅲ相試験 (KC1001/03 試験) では、通常疥癬患者を対象としており、通常疥癬以外の病型 (角化型疥癬、爪疥癬<sup>71)</sup>) に対する本剤の有効性及び安全性については、「(4) 効能・効果について」の項で議論することとしたい。

## (2) 安全性について

機構は、本剤の安全性について以下のとおり考える。

第Ⅱ/Ⅲ相試験 (KC1001/03 試験) では、著しく発現が多い有害事象は認められず、認められた有害事象の重症度はほとんどが軽度であったこと、臨床検査値異常変動についても、いずれも軽度であり臨床症状の発現を伴わずに転帰はほとんどが軽快・回復であったこと、また、疥癬患者のそう破による角質損傷によって本薬の暴露量が増加する可能性はあるものの、「毒性試験成績の概要」の項における議論を踏まえると (「3. 非臨床に関する資料、(iii) 毒性試験成績の概要、<審査の概略> (1) 損傷皮膚を有する疥癬患者における本剤の安全性について」の項参照)、本剤の安全性に特段の問題はないと考えるが、国内臨床試験における検討例数は限られていることから、製造販売後には、本剤の安全性について引き続き情報収集する必要があると考える。

なお、錯感覚 (パラセシア)、皮膚症状に関する有害事象及び高齢者における安全性について、以下の項で確認した。

<sup>70)</sup> 大滝倫子ら, 疥癬はこわくない, 東京:医学書院, 55, 2002

<sup>71)</sup> 爪疥癬は、ヒゼンダニが爪甲下、爪甲上又は爪甲の上下に寄生している状態である。

## 1) 錯感覚（パラセシア）について

機構は、第Ⅱ/Ⅲ相試験（KC1001/03 試験）において認められた錯感覚（事象名：ヒリヒリ感）について、ピレスロイド系で多く認められる有害事象であることから、本剤投与により錯感覚が発現するリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

錯感覚（パラセシア）はピレスロイドを皮膚に適用した場合の特徴的な症状の一つであり、熱感、ヒリヒリ感、しびれ及びかゆみ等が観察される<sup>72), 73)</sup>。

コクランレビュー<sup>74)</sup>において、ペルメトリン使用時に有害事象として錯感覚（パラセシア）の特徴的な症状（熱感、ヒリヒリ感及びかゆみ）が1.7～10.2%に認められたと報告されている。また、米国5%ペルメトリンクリーム<sup>75)</sup>の添付文書には、臨床試験において軽度かつ一過性の熱感及びヒリヒリ感が10%の発現頻度で報告されたと記載されており、職業上及び偶発的なピレスロイド中毒が報告された論文では、デルタメトリン、フェンバレート及びシペルメトリン等を暴露した場合の錯感覚（パラセシア）の発現頻度は11.9%と報告されている<sup>76)</sup>。以上より、本剤使用時にも錯感覚（パラセシア）が発現する可能性は否定できないものの、ウサギを用いた錯感覚（パラセシア）の検討結果から、本薬は他のピレスロイド化合物（ペルメトリン、デルタメトリン、フェンバレート及びシペルメトリン）よりも錯感覚（パラセシア）発生が少ないと報告されている<sup>77)</sup>ことから、ヒトにおいても他のピレスロイド化合物より錯感覚（パラセシア）の発生頻度は少ないことが推測される。

機構は、以下のとおり考える。

第Ⅱ/Ⅲ相試験（KC1001/03 試験）において、錯感覚（パラセシア）が1例で認められており、当該被験者の重症度は中等度で中止に至っているものの、転帰は回復であったことから、現時点では、本剤の忍容性に特段の懸念はないと考える。一方で、錯感覚（パラセシア）は、ピレスロイド系薬剤で一定の頻度で認められることが知られていることから、本剤の製造販売後には、錯感覚（パラセシア）の発現状況について情報収集し、得られた情報を医療現場に提供すべきと考える。

## 2) 皮膚症状について

申請者は、本剤投与時の皮膚症状の発現について以下のとおり説明している。

第Ⅱ/Ⅲ相試験（KC1001/03 試験）において、皮膚及び皮下組織障害に分類される有害事象は、皮脂欠乏性湿疹6例、褥瘡性潰瘍3例、皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹及び貨幣状湿疹各2例、水疱、紅色汗疹、紫斑、脂漏性皮膚炎及び皮膚亀裂各1例に認められた。このうち、水疱、褥瘡性潰瘍、皮膚炎及び接触性皮膚炎各1例について、重症度が中等度と判断されたが、その他は軽度と判断されている。転帰は、皮脂欠乏性皮膚炎3例、貨幣状湿疹2例、褥瘡性潰瘍、湿疹、紅色汗疹及び脂漏性皮膚炎各1例を除き、軽快・回復している。また、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は皮膚炎2例、水疱、接触性皮膚炎及び皮膚亀裂各1例であった。有害事象による中止例は1例（皮膚炎・中等度）に認められた。以上より、本剤は皮膚に投与するものの、認められた皮膚関連の有害事象は、安全性

<sup>72)</sup> Tsuji R et al, *Top Curr Chem*. 2012, 314:83-111.

<sup>73)</sup> U.S. Department of health and human services, Public health service, Agency for toxic substances and disease registry. Toxicological profile for pyrethrins and pyrethroids. 2003 Sep.

<sup>74)</sup> Strong M et al, *Cochrane Database Sys Rev*. 2007 Jul 18;(3): CD000320.

<sup>75)</sup> ELIMITE CREAM 添付文書. Prestium Pharma. 2012年7月

<sup>76)</sup> He F et al, *Arch Toxicol*. 1989; 63(1):54-58.

<sup>77)</sup> Miyamoto J et al, *Toxicol Lett*. 1995 Dec; 82-83:933-940.

上特段の懸念はないと考えられた。

機構は以下のとおり考える。

本剤使用時における皮膚に発現した有害事象について、第Ⅱ/Ⅲ相試験（KC1001/03 試験）からは皮膚に対して特段懸念する事象は認められていないと考えるが、第Ⅱ/Ⅲ試験（KC1001/03 試験）で検討された例数は限られていることから、製造販売後においても、引き続き安全性情報を適宜収集する必要があると考える。

### 3) 高齢者における安全性について

機構は、疥癬は免疫能の低下したヒトで感染しやすく、高齢者施設での集団感染が問題視されていることから、高齢者に投与した際の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第Ⅱ/Ⅲ相試験において、65歳未満と65歳以上で、いずれかの部分集団で2例以上に認められた有害事象及び副作用は表17のとおりであり、65歳以上で著しく発現率が高い有害事象及び副作用は認められなかったことから、本剤は高齢者に対して安全性上特段の懸念はないと考える。

表17 第Ⅱ/Ⅲ相試験における年齢別の有害事象及び副作用の発現頻度

	65歳未満 (51例)		65歳以上 (51例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	25 (49.0)	5 (9.8)	21 (41.2)	3 (5.9)
末梢性浮腫	0	0	2 (3.9)	1 (2.0)
発熱	2 (3.9)	0	2 (3.9)	0
毛包炎	2 (3.9)	0	0	0
鼻咽頭炎	4 (7.8)	0	1 (2.0)	0
ALT 増加	2 (3.9)	1 (2.0)	2 (3.9)	1 (2.0)
AST 増加	2 (3.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
血中尿素増加	0	0	2 (3.9)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	3 (5.9)	0
皮膚炎	2 (3.9)	2 (3.9)	0	0
接触性皮膚炎	2 (3.9)	1 (2.0)	0	0
湿疹	2 (3.9)	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	3 (5.9)	0	3 (5.9)	0
貨幣状湿疹	2 (3.9)	0	0	0

例数 (%)

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、高齢者における安全性については、引き続き製造販売後にも情報収集する必要があると考える。

### (3) 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床上的位置付けについて以下のとおり説明している。

疥癬診療ガイドライン（第2版）<sup>78)</sup>では、疥癬の治療法として、イベルメクチンの内服療法及びイオウ、クロタミトン、安息香酸ベンジル、 $\gamma$ -BHC及びペルメトリンの外用療法が、重症型である角化型疥癬の治療法としてはイベルメクチンの内服と外用の併用療法が挙げられているが、本邦では、疥癬治療薬として、内服剤としてイベルメクチン、外用としてイオウのみが承認されている。イベルメクチンは、本邦における使用成績調査において、有効率が99.5% (559/562例)と報告されているが<sup>78)</sup>、併用薬剤の影響は否定できない。また、海外公表文献ではイベルメクチンの臨床学的治療失敗率が6.9

<sup>78)</sup> 小泉一馬ら、新薬と臨床, 59(6): 924-938, 2010

～70.4%<sup>79)</sup> であると報告されている。イオウの有効性については、海外公表文献において、臨床学的治療失敗率が2.9～8.3%と報告されているものの<sup>80)</sup>、疥癬診療ガイドライン（第2版）<sup>1)</sup>では、保険適用の外用剤のみでは十分な治療効果は期待できないとされている。なお、臨床現場ではクロタミトン、安息香酸ベンジル、 $\gamma$ -BHC及びペルメトリンが未承認又は適応外ではあるものの使用されている。

第Ⅱ/Ⅲ相試験（KC1001/03試験）における本剤の有効率は92.6%（88/95例）であり、厳密な比較は困難であるものの、本邦で承認されている薬剤と同程度の有効性が得られると考えている。

また、安全性については、イベルメクチンは重大な副作用として、中毒性表皮壊死症、皮膚粘膜眼症候群及び肝機能障害等が認められており<sup>81)</sup>、疥癬診療ガイドライン（第2版）<sup>1)</sup>では、肝機能障害を有する患者では、有用性が安全性を上回ると判断された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こと、母乳中への移行が報告されているため授乳を中止させること、体重15kg未満の小児に対する安全性は確立していないこと及び高齢者に対する安全性は確立していない等の記載があり、これらの患者にイベルメクチンを使用することは困難と考えられる。また、イオウについては、発現頻度は不明であるものの過敏症状（発疹、そう痒）や皮膚炎等があげられており<sup>82)</sup>、疥癬診療ガイドライン（第2版）<sup>1)</sup>では、皮膚刺激性があり皮脂欠乏性湿疹（イオウかぶれ）を起こしやすいとされている。

第Ⅱ/Ⅲ相試験（KC1001/03試験）における本剤の有害事象発現率は45.1%（46/102例）であったが、多くの事象で因果関係は否定されており、副作用は7.8%（8/102例）で認められた。死亡1例及び重篤な有害事象は2例に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。また、高齢者と非高齢者で、安全性上特段の懸念は認められていない。

以上より、本剤は疥癬治療の選択薬の一つとして位置付けられ、また、イベルメクチンが使用困難な患者等において使用可能な薬剤であると考ええる。

機構は、以下のとおり考える。

本邦では、疥癬治療薬として使用可能な薬剤は限られており、臨床現場では安息香酸ベンジル、 $\gamma$ -BHC等の試薬を用いた治療法が行われており、有用な薬剤が望まれている状況であること、本剤は外用剤であるものの単独投与により治療が可能であり、イベルメクチンが使用困難な患者や高齢者等にも使用可能であること等を踏まえると、本剤は疥癬治療薬の選択肢のひとつになり得ると考える。

#### (4) 効能・効果について

機構は、以下の議論を踏まえ、本剤の効能・効果を「疥癬」とすることは可能と考える。ただし、本剤を角化型疥癬及び爪疥癬に使用したときの有効性及び安全性に関する情報は得られていないことから、その旨を情報提供するとともに、製造販売後には、角化型疥癬及び爪疥癬に対する本剤の有効性及び安全性の情報収集し、得られた情報を速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断することとしたい。

<sup>79)</sup> Bachewar N et al, *Indian J Pharmacol*, 41(1): 9-14, 2009、Usha V et al, *J Am Acad Dermatol*, 42(2 Pt 1): 236-240, 2000、Chouela EN et al, *Arch Dermatol*, 135(6): 651-655, 1999、Madan V et al, *J Dermatol*, 28(9): 481-484, 2001、Ly F et al, *Bull World Health Organ*, 87(6): 424-430, 2009、Brooks PA et al, *J Paediatr Child Health*, 38(4): 401-404, 2002、Glaziou P et al, *Trop Med Parasitol*, 44(4): 331-332, 1993、Nnoruka EN et al, *Trop Doct*, 31(1): 15-18, 2001

<sup>80)</sup> Shingalavanija S et al, *J Med Assoc Thai*, 86 Suppl 3: S531-536, 2003、Gulati et al, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 44(5): 269-273, 1978

<sup>81)</sup> ストロメクトール®錠3mg添付文書。マルホ株式会社。2012年6月改訂（第13版）

<sup>82)</sup> イオウ添付文書。純生薬品工業株式会社。2005年10月改定（第2版）、イオウ添付文書。小堺製薬株式会社。2012年4月（第6版）

## 1) 角化型疥癬及び爪疥癬に対する本剤の適応について

機構は、第Ⅱ/Ⅲ相試験 (KC1001/03 試験) では、通常疥癬を対象として試験が実施されていることから、角化型疥癬患者及び爪疥癬患者に本剤を使用した際の有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

### ① 角化型疥癬について

疥癬診療ガイドライン (第2版)<sup>1)</sup> では、角化型疥癬の治療は内服と外用の併用療法にて行うこと及び外用剤の塗布は頭を含めた全身に塗布することが推奨されている。

本剤は、通常疥癬患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (KC1001/03 試験) において、ヒゼンダニを駆除することが確認されていることから、同じヒゼンダニが原因となる角化型疥癬においても治療薬として使用することは可能と考える。しかしながら、角化型疥癬は通常疥癬と比較して、ヒゼンダニの寄生数が 100~200 万匹と多く、厚く蛻殻様に重積した角質増殖が起こることから、薬剤が十分に到達せず、ヒゼンダニを駆除しきれず残存してしまうことが想定される。そのため、過剰角質層を外科処置により除去し、患者の治癒状況を確認しながら、状態に応じて本剤の塗布回数を増やす必要があると考える。

また、角化型疥癬を治療するためには、通常疥癬と異なり、全身で皮疹が認められることから、頭部及び顔面を含めた全身に薬剤を塗布する必要があるが、本剤を頭部及び顔面に塗布した経験はないことから、安全性は不明である。しかしながら、① 頭部及び顔面の表面積は成人の体表面積の 9%とされており<sup>83)</sup>、頭部及び顔面を含めた全身塗布時の暴露量は、頸部を除く全身塗布時の暴露量より著しく増加する可能性は低いと考えること、② 頭部を除く全身に本剤を塗布した第Ⅰ相反復塗布試験 (KC1001/02 試験) において、未変化体及び 3-phenoxybenzoic acid の AUC は、雄ラットで本薬に起因する一般状態の変化が認められなかった投与量である 1000mg/kg を投与 (CTD4.2.2.2-4) したときの AUC の 1/500 以下であることから、本剤を頭部及び顔面を含めた全身に塗布した場合でも、安全性上特段の懸念は生じないと考える。ただし、顔面への塗布時に、本剤が眼等に入る可能性があり、ウサギ眼一次刺激性試験 (CTD4.2.3.6-2) では前眼部に対する刺激性を有さないとの結果は得られているものの、本剤塗布時には眼に入らないよう注意喚起する必要があると考える。また、本剤と同じ作用機序を有するペルメトリンは、米国 CDC ガイドライン<sup>54)</sup> において、角化型疥癬の治療方法として、イベルメクチン内服との併用療法が提案されている。また、欧州では、角化型疥癬の治療方法として、頭部を含む全身に 5%ペルメトリンクリームを複数回適用する外用処置が挙げられており、皮膚軟化剤や入浴による角層溶解療法と交互に行うことがあるとされている<sup>55)</sup>。

以上より、本剤を角化型疥癬の治療に用いることは可能と考える。

### ② 爪疥癬について

一般的に、爪は薬剤の浸透性が低いことから、爪甲下にいるヒゼンダニを駆除することは難しく、本剤は爪疥癬に対する有効性は低くなると推測される。しかしながら、疥癬診療ガイドライン (第2版)<sup>1)</sup> では、爪疥癬の治療として外用剤による密封療法 (殺ヒゼンダニ外用薬とサリチル酸含有

<sup>83)</sup> Wallace AB et al, *Lancet*, 1951 Mar 3;1(6653):501-504.

ワセリン等)が推奨されており、本剤も密封療法により使用すれば、爪疥癬に対しても効果が期待できると考える。また、安全性については、本剤を爪に塗布した場合の爪中の本薬及び 3-phenoxybenzoic acid の暴露量は不明であるものの、塗布面積がわずかであり、爪は薬剤の浸透性が低いことを考慮すると、全身投与時と比較して暴露量は高くなることはないと考え。なお、第Ⅱ/Ⅲ相試験(KC1001/03 試験)では、本剤を爪にも塗布しており、爪において問題となる有害事象は認められなかった。

機構は、上記の①及び②の申請者の回答を踏まえ、本剤の効能・効果について以下のとおり考える。

通常疥癬については、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項における議論を踏まえると、本剤の効能・効果とすることには問題ないと考え。

また、角化型疥癬及び爪疥癬については、通常疥癬とは病態が大きく異なり、本剤の使用方法も異なることから、本来であれば至適用法・用量を検討する必要があると考える。一方で、角化型疥癬及び爪疥癬は極めて限られていること<sup>84)</sup>、一般に通常疥癬と比較して、重篤で感染力も高く、施設内・院内感染を引き起こす可能性が高いこと、本剤は第Ⅱ/Ⅲ相試験(KC1001/03 試験)でヒゼンダニを駆除することが確認されていること、これらの病型に対して確立した治療法がないこと、暴露量の観点からは忍容可能と考えられること、本剤と同じ作用機序を有するペルメトリンでは、海外ガイドライン等において角化型疥癬に対する治療薬として推奨されており、角化型疥癬患者の中には爪疥癬患者も含まれることを踏まえると、これらの病型に対して本剤の有効性及び安全性は検討されていないものの、本剤の使用を否定するものではないと考える。

したがって、本剤の効能・効果を「疥癬」とすることは可能と判断するが、これらの病型に対する有効性及び安全性は確認されていない(使用経験がない)旨を情報提供するとともに、製造販売後には、これらの病型に対する本剤の有効性及び安全性を情報収集し、臨床現場に適宜情報提供する必要があると考える。

## (5) 用法・用量について

申請者は、申請用法・用量及びその設定根拠について以下のとおり説明している。

本薬と同じタイプのピレスロイド系薬であるペルメトリンは、欧米では疥癬治療薬として既に承認されている。非臨床試験成績から、ヒゼンダニと同亜目であるコナヒョウヒダニ、ケナガコナダニに対して、本薬はペルメトリンと同程度の殺ダニ作用を有する(「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験の概要、<提出された資料の概略> (1) 作用機序、2) *in vitro* 試験」の項参照)ことから、ペルメトリンの臨床使用濃度である5%を基に、本薬2.5%、5%及び10%の濃度において第Ⅰ相単回貼付試験(KC1001/01 試験)を実施した。その結果、いずれの濃度においても本薬の皮膚刺激性が低く、光刺激性が認められないことが確認されたことから、ペルメトリンと同濃度の5%を本剤の濃度として選択し、以降の開発を行った。

また、塗布部位について、通常疥癬ではヒゼンダニは頭部に存在しないとされていることから、本剤の用法として、頸部以下の全身に塗布することとした。さらに、塗布回数について、ヒゼンダニの卵に対する本薬の効果は不明であるが、本剤の初回塗布時に存在している卵が孵化した後に、本剤を

<sup>84)</sup> 申請者より、本邦における角化型疥癬患者数は、疥癬患者の1.8%程度と推定されており(社団法人全国老人保健施設協会、平成13年度高齢者の介護施設における疥癬防止対策に関する研究事業報告書、平成14年)、疥癬患者数(推定8~20万人/年)をもとに、1440~3600人/年の角化型疥癬患者が存在すると推定されている。また、爪疥癬患者に関する疫学データは得られていないが、角化型疥癬患者は爪疥癬を合併していることも少なくないとされている(疥癬診断ガイドライン策定委員会、*日皮会誌* 117(1):1-13, 2007)。

再塗布する必要があると考えたことから、初回塗布時に存在した卵がすべて確実に孵化していると考えられる塗布 1 週後に再塗布することとした。また、ペルメトリンの添付文書では、用法として 8～12 時間後に洗浄、除去することとされていることから、本剤も少なくとも 12 時間は洗浄・除去を控える必要があると考えた。

以上を踏まえ、用法・用量を、「1 週間隔で 2 回、1 回 1 本 (30g) を頸部以下の皮膚に塗布し、少なくとも 12 時間除去しないこと」を設定した第Ⅱ/Ⅲ相試験 (KC1001/03 試験) において、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の申請用法・用量を「通常、成人の場合、1 週間隔で 2 回、1 回 1 本 (30g) を頸部以下 (頸部から足裏まで) の皮膚に塗り残しなく塗布し、塗布翌日に入浴、シャワー等で洗浄、除去する (本剤塗布後、少なくとも 12 時間は洗浄、除去は控えること)」と設定した。

機構は、申請用法・用量では塗布回数が 2 回とされているが、本剤が 3 回以上塗布される可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤のヒゼンダニの卵に対する効果は不明であるため、虫体駆除のためには、初回塗布時に存在している卵の孵化後に再塗布する必要があるとあり、ヒゼンダニの卵が 3～5 日で孵化することを踏まえ、第Ⅱ/Ⅲ相試験 (KC1001/03 試験) における用法を 1 週間隔で 2 回塗布と設定したが、2 回目塗布時に卵が検出された被験者が 8/96 例認められたことから、本剤塗布とヒゼンダニ産卵のタイミングによっては、2 回塗布では駆除しきれず、3 回目の塗布が必要な場合もあると考える。また、角化型疥癬では、ヒゼンダニの寄生数が 100～200 万匹と通常疥癬よりも著しく多いことから、3 回以上の塗布が必要になる場合もあると考える。

以上より、本剤 2 回塗布によって治癒が認められない場合には 3 回目の塗布を行い、ヒゼンダニを確実に駆除する必要があると考える。ただし、本剤の投与により治癒傾向が認められない場合は、他の治療法を選択する必要があると考える。

なお、臨床試験では本剤を 3 回以上の塗布した経験はないものの、第Ⅱ/Ⅲ相試験 (KC1001/03 試験) の 2 回目塗布 (24 時間適用) 1 週間における未変化体は定量限界未満、代謝物はわずかに (12.587ng/mL) 認められる程度であったことから、1 週間隔で複数回塗布した場合でも安全性に大きな影響を及ぼさないと考える。したがって、本剤の用法・用量に塗布回数を記載しないこととし、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、ヒゼンダニを確実に駆除するため、少なくとも 2 回の塗布を行うこと、及び 3 回以上塗布する場合には、1 週ごとに検鏡を含めて効果を確認し、再塗布を考慮することの内容を情報提供することと変更したいと考える。

機構は、以下のとおり考える。

通常疥癬を対象にした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (KC1001/03 試験) において、本剤を 2 回塗布することにより有効性が示されていることから、その旨を適切に情報提供する必要があると考える。一方で、患者の病態によっては、本剤の 3 回以上の塗布が必要な場合があると考えられることから、本剤の塗布回数を用法・用量として規定する必要はないと考えるが、3 回目以降の塗布に際しては、本剤の効果を確認の上、再塗布の必要性を判断する必要があると考える。また、製造販売後において本剤を 3 回以上塗布した際の安全性及び有効性について情報収集する必要があると考える。

また、「塗布翌日に入浴、シャワー等で洗浄、除去する」とされているが、塗布翌日との表現では、

前日の塗布時間により 12 時間以内に洗浄、除去される可能性があるため、本剤を 12 時間以上にわたり塗布した状態に保つ必要がある旨を注意喚起する必要があると考える。

さらに、小児において、本剤投与時に安全性上の新たな懸念が生じる可能性は低く、本剤は殺ダニ作用を有することから成人と同様に小児においても有効性が期待できることを踏まえると、用法・用量における「成人には」との記載は不要と考える。（詳細は、(6) 小児における開発についての項、参照。）

以上を踏まえ、用法・用量を下記のとおりとすることが適切であると考え。

**【用法・用量案】**

通常、1 週間隔で、1 回 1 本 (30g) を頸部以下 (頸部から足底まで) の皮膚に塗布し、塗布後 12 時間以上経過した後に入浴、シャワー等で洗浄、除去する。

以上の機構の判断については、専門協議での検討を踏まえて、最終的に判断することとしたい。

## (6) 小児における開発について

機構は、小児における本剤投与の必要性について治療実態を踏まえた上で、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

疥癬は、免疫能の低い人に感染しやすく、高齢者のみならず、新生児及び幼児での報告例も増加しており、あらゆる世代で感染する疾患である<sup>7)</sup>。しかしながら、疥癬患者数は年間 8~20 万人と推定されるが、平成 25 年 3 月 1 日現在の国内総人口 (1 億 2733 万 7 千人) に対する 15 歳未満 (1649 万 2 千人) の割合は 13% であり、ヒゼンダニの宿主に年齢特異性がないと考えると、小児疥癬患者数は年間 1.0~2.6 万人と推定され、非常に限られていること、疥癬の発症は予測ができず、治験実施医療機関の特定が困難である等の理由から、小児を対象とした臨床試験の実施は困難と考える。

また、現在、国内で小児への保険適用が認められている薬剤は、イオウ (外用) のみであるが、臭気と皮膚刺激性があり、塗布 24 時間後に洗い流し、これを 5 日間繰り返すという煩雑さがある。また、イベルメクチンは体重 15kg 未満の小児には推奨されていないため、小児に対して使いやすい外用剤に対する臨床現場のニーズは高いと考える。

一方、米国では同様の作用機序を有するペルメトリンが、生後 2 カ月以上の幼小児に使用可能<sup>75)</sup> であること、国内において生後 1 カ月~4 歳の乳幼児 12 例の疥癬患者を対象としたペルメトリン使用例<sup>56)</sup> が報告されていることを踏まえると、本剤は、製造販売後に小児患者に対しても使用される可能性が高いと考える。

したがって、製造販売後に小児における安全性及び有効性について情報収集する予定である。

機構は、本剤の小児疥癬患者を対象とした臨床試験の実施が困難であることは理解するものの、小児に対し本剤の使用が想定されるのであれば、小児に対する至適用量を検討すべきと考える。しかしながら、本剤は外用剤であり血中への移行性が高くないこと、毒性試験で認められた一般状態の変化が認められなかった投与量での暴露量に比べヒトでの暴露量は著しく低いこと、成人を対象とした第 II/III 相試験で認められた有害事象はほとんどが軽度でありその多くは回復していること等を踏まえると、小児において、本剤投与時に安全性上の新たな懸念が生じる可能性は低いと考える。また、本剤の作用は、ヒゼンダニに対する殺虫であり、同様の作用機序を有するペルメトリンが海外で幼小児に使用可能であることを踏まえると、小児においても成人と同様の有効性が得られる可能性はありと



考えられる。以上より、本剤の小児に対する使用経験はない旨を情報提供した上で、製造販売後には、小児患者における本剤の有効性及び安全性について情報収集し、適宜臨床現場に情報提供する必要があると考える。

#### (7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に以下の使用成績調査を計画している。

- 調査目的：疥癬患者を対象に本剤の使用実態下での安全性及び有効性の確認
- 調査予定被験者数：■■■■例
- 調査項目：患者背景、皮膚の検査・観察、本剤の使用状況、併用薬剤、併用療法（非薬物）、臨床経過、有効性評価、安全性評価（有害事象に関連した臨床検査・診断検査含む）

また、本剤の耐性に関する情報は、公表文献及び学会等からの情報収集を予定している。

機構は、申請者の提案した調査内容に加えて、以下の点についても情報収集する必要があると考える。

- 角化型疥癬患者及び爪疥癬患者における有効性及び安全性について
- 本剤を3回以上塗布した場合の安全性及び有効性について
- 本剤と他の疥癬治療薬併用時の安全性及び有効性について
- 小児患者における有効性及び安全性について
- 妊婦又は授乳婦における使用時の安全性について

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

### III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の疥癬に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、本剤は外用剤であるものの単独投与により治療が可能であり、イベルメクチンが使用困難な患者や高齢者にも使用可能であること等を踏まえると、本剤は疥癬治療における選択肢のひとつとして、臨床的意義があると考えられる。また機構は、以下の点については、さらに検討が必要と考える。

- 本剤の効能・効果（通常疥癬以外の病型を含むこと）について
- 本剤の用法・用量（塗布回数）について
- 製造販売後の検討事項について

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 26 年 2 月 13 日

### I. 申請品目

[販 売 名] スミスリンローション 5%  
[一 般 名] フェノトリン  
[申 請 者] クラシエ製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 25 年 7 月 10 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の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。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

#### (1) 用法・用量について

本剤の用法・用量に関する機構の判断（審査報告 (1) 「II.4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (5) 用法・用量について」の項参照）は、専門委員から支持され、追加で以下のような意見が述べられた。

- ・ 小児に使用する場合には、1 回 1 本 (30g) をすべて塗りきる必要がない場合があることから、「体表面積にあわせて適宜減量する」旨を注意喚起する等検討すべきである。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、添付文書及び患者用の情報提供資材において、小児に対する本剤の投与量について注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

#### (2) 医薬品リスク管理計画案について

機構は、審査報告 (1) 「II.4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞ (7) 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点について検討すべきと考える。

- ・ 角化型疥癬患者及び爪疥癬患者における有効性及び安全性について
- ・ 本剤を 3 回以上塗布した場合の安全性及び有効性について
- ・ 本剤と他の疥癬治療薬併用時の安全性及び有効性について
- ・ 小児患者における有効性及び安全性について
- ・ 妊婦又は授乳婦における使用時の安全性について

機構は、以上の点も含めて製造販売後調査で検討するよう申請者に指示した。申請者は、以上について了解し、医薬品リスク管理計画書（案）を提出した。

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画について、表 18 に示す安全性及び有効性検討事項を設定すること、表 19 に示す追加の医薬品安全監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、使用成績調査の計画の骨子は表 20 のとおりである。

表 18 医薬品リスク管理計画における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
なし	なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・妊婦又は授乳婦への使用</li> <li>・小児への使用</li> <li>・角化型疥癬及び爪疥癬への使用</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下における有効性</li> </ul>		

表19 医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>・患者向け資材の作成と提供</li> <li>・市販直後調査</li> </ul>

表20 使用成績調査計画の骨子

目的	疥癬に対する本剤の使用実態下での安全性及び有効性を検討する。
調査方法	本剤が納入されたすべての医療機関を対象とする。ただし、特に疥癬治療に対する意識の高い施設を選定し契約をした施設にはプロスペクティブに情報を収集するが、契約施設以外で本剤が塗布されたとの情報が得られた場合には、レトロスペクティブに情報を収集する。
対象患者	疥癬患者
実施期間	販売開始より4年間（登録期間：販売開始より3年間）
予定症例数	3000 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景、使用理由、本剤の使用状況（塗布日、塗布状況）、併用薬剤の有無、臨床経過</li> <li>・有効性（患者背景別の有効性を含む）</li> <li>・安全性（安全性検討事項を含む）</li> </ul>

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.1-1、5.3.3.1-2、5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・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、本剤の再審査期間は 4 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 疥癬

[用法・用量] 通常、1週間隔で、1回1本（30g）を頸部以下（頸部から足底まで）の皮膚に塗布し、塗布後12時間以上経過した後に入浴、シャワー等で洗浄、除去する。