

## 審査報告書

平成 16 年 11 月 24 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

医薬部外品製造承認申請のあった下記品目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]

デスモア D1

デスモア D2

デスモア D3

[申 請 者]

アース製薬株式会社

[申請年月日]

平成 13 年 12 月 27 日

[剤型・含量]

殺そ剤・粒状物

デスモア D1

1 製剤(100g)中

ジフェチアロン MUP (有効成分)

2.083g

(ジフェチアロールとして

0.0025 g)

デスモア D2

1 製剤(100g)中

ジフェチアロン MUP (有効成分)

2.083g

(ジフェチアロールとして

0.0025 g)

※ 賦形剤 (誘引効果目的) として

g を配合

デスモア D3

1 製剤(100g)中

ジフェチアロン MUP (有効成分)

2.083g

(ジフェチアロールとして

0.0025 g)

※ 賦形剤 (誘引効果目的) として

g を配合

さらに、誘引効果を目的とした

(製剤 100g に対し

10g の割合) を別包として添付

[申請区分]

医薬部外品区分 1

[審査担当部]

一般薬等審査部

## 審査結果

平成 16 年 11 月 24 日

[販 売 名]      デスモア D1  
                    デスモア D2  
                    デスモア D3  
[申 請 者]      アース製薬株式会社  
[申請年月日]    平成 13 年 12 月 27 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、本品目は下記の効能・効果及び用法・用量のもとで医薬部外品の殺そ剤として承認して差し支えないと判断し、一般用医薬品部会において審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果]    ネズミの駆除

### [用法・用量]

（デスモア D1 及び デスモア D2）

- ・ ネズミのよく出る場所数箇所に、適量（約 10g～30g）を配置する。
- ・ 本品のなくなったところは補充し、食べなくなるまで続ける。

（デスモア D3）

- ・ 設置前にトッピング剤を殺そ顆粒 100 に対して 10 の割合でふりかける。  
ネズミのよく出る場所数箇所に、適量（約 10g～30g）の殺そ顆粒にトッピング剤をふりかけ配置する。
- ・ 本品のなくなったところは、上記と同じ割合でトッピング剤をふりかけた殺そ顆粒を補充し、食べなくなるまで続ける。

## 審査報告

平成 16 年 11 月 24 日

### 1. 申請品目

[販 売 名] デスモア D1

デスモア D2

デスモア D3

[申請者名] アース製薬株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 12 月 27 日

[剤型・含量] 殺そ剤・粒状物

デスモア D1

|             |                    |           |
|-------------|--------------------|-----------|
| 1 製剤(100g)中 | ジフェチアロン MUP (有効成分) | 2.083g    |
|             | (ジフェチアロールとして       | 0.0025 g) |

デスモア D2

|             |                    |           |
|-------------|--------------------|-----------|
| 1 製剤(100g)中 | ジフェチアロン MUP (有効成分) | 2.083g    |
|             | (ジフェチアロールとして       | 0.0025 g) |

※ 賦形剤 (誘引効果目的) として [ ] g を配合

デスモア D3

|             |                    |           |
|-------------|--------------------|-----------|
| 1 製剤(100g)中 | ジフェチアロン MUP (有効成分) | 2.083g    |
|             | (ジフェチアロールとして       | 0.0025 g) |

※ 賦形剤 (誘引効果目的) として [ ] g を配合

さらに、誘引効果を目的とした [ ] (製剤 100g に対し  
10g の割合) を別包として添付

[申請時効能・効果] ネズミの駆除

[申請時用法・用量]

(デスモア D1 及び デスモア D2)

- ・ ネズミのよく出る場所数カ所に、適量 (約 10g~30g) を配置する。
- ・ 本品のなくなったところは補充し、食べなくなるまで続ける。

(デスモア D3)

- ・ 設置前にトッピング剤を殺そ顆粒 100 に対して 10 の割合でふりかける。  
ネズミのよく出る場所数箇所に、適量 (約 10g~30g) の殺そ顆粒にトッピング剤をふりかけ配置する。
- ・ 本品のなくなったところは、上記と同じ割合でトッピング剤をふりかけた殺そ顆粒を補充し、食べなくなるまで続ける。

## 2. 提出された資料の概要及び審査の概要

(本品目については、専門協議における専門委員の意見を踏まえ、医薬品医療機器審査センターにおいて審査中であったものを医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）が引継ぎ、審査がなされたものである。)

### 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

本製剤は、バイエルクロップサイエンス株式会社が開発した新規原体ジフェチアロールを有効成分とした殺そ剤（ベイト剤）である。

現在上市されている殺そ剤の有効成分の多くは、クマリン系薬剤のワルファリン、クマリン、クマテトラリル並びにインダンジオン系のダイファシノン、クロルファシノンなどである。これらは抗凝血性作用を有するもので、累積的に生体に作用し効果を発現するものであり、抗血液凝固性殺そ剤と呼ばれ、また、これらの殺そ剤は長年にわたる使用によりネズミの薬剤抵抗性が懸念されている。

本製剤の有効成分であるジフェチアロールは、少量でしかも 1 回（One-Shot）の摂取によりネズミに致命的な傷害を与えるもので、クマリン系薬剤としては第 2 世代とされているものである。

「デスモア D1」の開発にあたって、本製剤の処方従来はワルファリン製剤を基本処方としている。すなわち、有効成分としては、本申請製剤の製造用製剤「ジフェチアロン MUP」（ジフェチアロールとして 0.120% 含有）、

を誘引基剤とし、

を配合し、

を加えて製剤処方組みが行われた。

その後、「デスモア D1」の処方にを賦形剤として追加し、「デスモア D2」が開発された。は、

であり、としての誘引効果も兼ねている。

さらに、より誘引効果を高めるために使用時に添加(トッピング)するを添付した「デスモア D3」が開発された。

以上のように、デスモア D1、デスモア D2、さらにデスモア D3 の 3 製剤が開発され、これらは、One-Shot での喫食による殺そ効力を有しており、安定性に特段の問題はなく、安全性が高く、第一世代の薬剤抵抗性ネズミに対しても高い効力が期待され、さらに抗凝血性の作用機序により治療までの猶予期間が確保でき、解毒剤も従来同様のビタミンKによる治療が可能であることも確認されたことから、殺そ剤として実用面での有用性があると判断され、医薬部外品として申請された。

外国での使用状況については以下のとおりである。

ジフェチアロールを有効成分とする殺そ剤は、ポーランド（1991 年登録）をはじめ、ベルギー、イタリア、スペイン、アメリカ等 15 カ国で登録され、マレーシアではジフェチアロール 1.3W/W% 製剤（濃厚液）、それ以外の国では 25ppm 製剤が使用されている。これらは、小麦粉や穀類に含浸したもの、穀類等で粒剤化したもの、パラフィ

ン等で固型化したものとして販売されている。

#### ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本製剤（デスモア D1、デスモア D2 及びデスモア D3）の有効成分として使用される「ジフェチアロン MUP」は、バイエルクロップサイエンス株式会社が承認申請中の「ジフェチアロン MUP」と同一の製剤であることから、「ジフェチアロン MUP」の規格はこれと同一のものが規定されている。

デスモア D3はデスモア D2に [ ] を使用時に添加するものであるため、今般申請された製剤の規格としては、デスモア D1 及びデスモア D2 についての性状、確認試験（ [ ] ）、 [ ] 、 [ ] 及び定量法（ [ ] ）が設定された。

#### ハ. 安定性に関する資料

デスモア D1 において、安定性に関しては、苛酷試験（ [ ] ℃、 [ ] カ月）、加速試験（40℃、75%、6 カ月）及び長期保存試験（42 カ月）が実施された。

苛酷試験では、性状、確認試験及び [ ] の各項目に変化は認められず、 [ ] も開始時と終了時の 2 時点において変化は認められなかった。一方、有効成分ジフェチアロール含量は初期値に対し [ ] %（ [ ] ～ [ ] %）の低下が認められた。

加速試験では、性状、確認試験及び [ ] の各項目に変化は認められず、 [ ] も開始時と終了時の 2 時点において変化は認められなかった。一方、有効成分ジフェチアロール含量は初期値に対し [ ] %（ [ ] ～ [ ] %）の低下が認められた。

長期保存試験では、性状、確認試験及び [ ] の各項目に変化は認められず、 [ ] も開始時と終了時の 2 時点において変化は認められなかった。一方、有効成分ジフェチアロール含量は初期値に対し [ ] 箇月後には [ ] %（ [ ] ～ [ ] %）の低下が認められた。

これらの安定性試験の結果、デスモア D1 は経時的に有効成分含量が若干低下するものの、3 年経過時で約 [ ] %程度と考えられ、規定量の±10%の範囲内に収まる製剤であると判断された。

デスモア D2 において、加速試験（40℃、75% RH、6 カ月）が行われた結果、性状、確認試験及び [ ] の各項目に変化は認められず、 [ ] も開始時と終了時の 2 時点において変化は認められなかった。一方、有効成分ジフェチアロール含量は初期値に対し [ ] %（ [ ] ～ [ ] %）の低下が認められた。

したがって、本品は 40℃、75% RH の 6 カ月の加速条件の保存下では有効成分含量が規定量の±10%の範囲内に収まる製剤であり、室温における 3 年間の安定性が推定された。

## 二. 毒性に関する資料

本製剤（デスモア D1、デスモア D2 及びデスモア D3）の毒性試験は、デスモア D1 を用いて単回投与、抗原性及び局所刺激性試験が実施された。

### (1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は、マウス及びラット（経口：2500、5000 mg/kg、経皮：5000 mg/kg）で実施され、概略の致死量はいずれにおいても 5000mg/kg 以上であった。

### (2) 抗原性試験

抗原性試験はモルモットを用いた Maximization 法により行われ、皮膚感作性は認められなかった。

### (3) 局所刺激性試験

局所刺激性試験はウサギを用いた皮膚一次刺激性試験（Draze 法で評価）が行われ、無刺激物と判定された。眼粘膜一次刺激性試験は非洗眼群及び洗眼群を設定し、刺激性の評価は Kay and Calandra の方法により実施された。非洗眼群において、投与 1 時間後に全例（6/6）に結膜発赤、結膜浮腫及び眼脂分泌がみられた。また、洗眼群では、投与 1 時間後に全例（3/3）に結膜発赤、結膜浮腫及び眼脂分泌がみられたが、いずれにおいても、これらの反応は投与 24 時間後には全例で消失した。なお、洗眼効果は確認できなかった。

このことから、ウサギの眼に対して極く軽度の刺激性ありと判断されたものの、実際の使用にあたっては特に安全性上問題ないと考えられた。

以上のように、毒性試験成績から、本製剤のヒトでの安全性に特に問題はなく、また、喫食数日後に出血を伴う症状が発現することから、従来品同様に誤食から治療までの時間的余裕が確保されている。さらに、既承認の抗凝血性原体同様にビタミン K<sub>1</sub> による解毒により治療できることが確認されていることから、本品は既承認製剤と同等の安全性を有している製剤と考えられる。

## ホ. 効力を裏付ける試験に関する資料

デスモア D1 の効力については、基礎効力及び実地効力試験が実施された。また、デスモア D2 は、デスモア D1 と賦形剤が異なるだけであることから、基礎効力試験が行われ喫食性を含めて評価された。さらに、デスモア D3 については添加剤による喫食性の評価を主目的として基礎効力試験が行われた。

### (1) 基礎効力試験

#### デスモア D1

基礎効力試験では、単独配置試験、One-Shot 喫食試験、二皿選択試験及び市販品（ワルファリン製剤）比較試験を行った。

単独配置試験（マウス、ラット）において、試験検体のみの任意摂食後の致死状況を観察したところ、いずれにおいても 5 日以内に殺そ効果が認められ、有効成分

によると思われる出血がみられた。

One-Shot 喫食試験（マウス・ラット）において、はじめの 2 日間は無効成分を除いた無毒餌を毎晩、マウスには約 10g、ラットには 10～17g 与え、3 日目に 1 晩だけ本製剤をマウスには給餌皿に約 10g、ラットには約 18g を与えたところ、平均死亡日数は 4.8～6.6 日であり、マウス及びラットともに本製剤を 1 晩喫食するだけで死亡することが確認された。

二皿選択試験Ⅰ（ドブネズミ、クマネズミ、マウス及びラット）、同試験Ⅱ（マウス、ドブネズミ及びクマネズミ）及び同試験Ⅲ（マウス及びクマネズミ）において、本製剤と対照を同一条件下で併置し、両者の喫食量により本製剤の忌避性の有無を調べた結果、二皿選択試験Ⅰ及び同Ⅱでは試験品と対照の喫食量に有意差は認められなかったが、同試験Ⅲにおいては、マウス及びクマネズミとも 10 例中 4 例に忌避性がみられ、殺そ効果も認められなかった。

総合機構は、二皿選択試験Ⅲの試験成績が他の 2 試験と異なることについて申請者に考察を求めたところ、本試験ではマウス 10 例中 4 例に忌避性がみられたが、他の個体では本製剤の方をより多く摂食する個体もあり、忌避傾向は明確ではない。一方、クマネズミでは、忌避性がみられた 4 例以外にも本製剤より対照をより多く摂食していることから、他種よりも警戒心が高いといわれているクマネズミが何らかの影響により本有効成分を認知した可能性は否定できない。しかしながら、本試験と他の 2 試験は基本的に同一方法による試験であり、本試験において、マウス及びクマネズミの各 4 個体が忌避性を示した理由は不明であるが、他の 2 試験では、マウス、ラット、クマネズミ及びドブネズミに対して忌避性がないことが認められており、クマネズミ生息地での実地試験でも殺そ効果が得られていることから、効力については実使用上の問題はないとする回答が提出され、総合機構はこれを了承した。

市販品比較試験Ⅰ（ドブネズミ、クマネズミ、ラット及びマウス）及び同試験Ⅱ（ドブネズミ及びクマネズミ）において、市販ワルファリン製剤（デスモア A）を対照とし、喫食量及び死亡状況を観察した結果、市販品比較試験Ⅰにおいては、対照に使用したワルファリン製剤は 7 日間の連続摂食したものの、一部の個体では死亡に至らないものもあった。一方、本製剤では 1 日間の投与で試験に供した 4 種類のいずれのネズミに対しても 100% の効果が認められた。

また、同試験Ⅱにおいて、ドブネズミに対して、本製剤 1mg/kg 以上であれば、One-Shot の摂食でも 5 日間程度の継続摂食が必要とされている対照のワルファリン製剤と同等の致死効果が期待できるものと判断された。

一方、クマネズミに対する本製剤の 1 日間配置では、100% の死亡率を得ることが難しいと判断されたが、これは、有効成分が抗凝血性殺そ剤であることから、このグループの薬剤に共通する感受性の個体差によるものと考えられた。しかし、本製剤を 2 日間以上配置して致死に必要な量を摂食させることができれば、満足すべ

き死亡率が期待されると考えられた。

### デスモア D2

基礎効力試験は二皿選択試験（ドブネズミ・クマネズミ）が実施された。

本製剤と対照を同一条件下で併置し、両者の喫食量により本製剤の忌避性の有無を観察したところ、いずれにおいても忌避性は確認されなかった。一方、本製剤の効力については、いずれの供試動物においても致死率は 100% であり、1 日のみの摂食により致死効果が確認された。

### デスモア D3

基礎効力試験は二皿選択試験（ドブネズミ）が実施された。

試験実施時、デスモア D2 の 100 に対して [ ] を 10 の割合でトッピングした本製剤及び無処理の対照（デスモア D2）の 2 群を設定し、同一条件下でそれぞれ無毒餌と併置し、両者の喫食量を調べた結果、本製剤でのドブネズミに対する 4 日間の合計喫食量は雄雌ともに対照と比較して多く、本製剤の喫食性が優れていることが認められた。

## (2) 実地効力試験

デスモア D1 について、農業を営む民家及び納屋でのクマネズミに対する試験、都市部住宅地でのドブネズミに対する野外での試験並びに都市部住宅地でのクマネズミに対する試験が実施された。

農業を営む民家及び納屋でクマネズミに対する効力試験について、民家において、本製剤の設置前に設置した無毒餌（前餌）の最終日（2 日目）喫食量は 15.44 g、本製剤の 2 日間の喫食量は 1 日目 17.23 g、2 日目 5.56 g であり、これ以後に設置した無毒餌（後餌）の 3 日間の喫食量は 0.00 g であることから、民家における駆除率は 100% ( $[15.44 - 0.00] \div 15.44 \times 100$ ) であり、回収できた死そ（死亡したクマネズミ）は 5 匹であった。

一方、納屋においては、本製剤の設置前に設置した無毒餌（前餌）の最終日（2 日目）喫食量は 6.60 g、本製剤の 2 日間の喫食量は 1 日目 6.29 g、2 日目 1.33 g であり、これ以後に設置した無毒餌（後餌）の 2 日間の喫食量は 0.00 g であることから、納屋における駆除率は 100% ( $[6.60 - 0.00] \div 6.60 \times 100$ ) であり、納屋から回収した死そは 3 匹であった。

都市部住宅地でのドブネズミに対する野外での効力試験において、[ ] に試験餌を設置した結果、無毒餌（前餌）の最終日（4 日目）喫食量は 76.5 g、本製剤の 2 日間の喫食量は 1 日目 10.7 g、2 日目 4.3 g であり、これ以後に設置した無毒餌（後餌）の最終日（4 日目）の喫食量は 0.00 g であり、駆除率は 100% ( $[76.5 - 0.00] \div 76.5 \times 100$ ) であったが、死そは回収されなかった。なお、ネズミの証跡及び貯食性の



確認から駆除ネズミはドブネズミと判断された。

都市部住宅地でのクマネズミに対する効力試験において、住宅の天井裏に試験餌を設置した結果、無毒餌（前餌）の最終日（4 日目）喫食量は 13.6 g、本製剤の 3 日間の喫食量は 1 日目が 12.4 g、2 日目が 14.6 g、3 日目が 2.7 g であり、これ以後に設置した無毒餌（後餌）の 3 日間の喫食量は 0.00 g であることから、駆除率は 100% ( $(13.6 - 0.00) \div 13.6 \times 100$ ) であったが、死そは回収されなかった。なお、糞の大きさ及び形態から駆除ネズミは大型のクマネズミと判断された

以上のとおり、野生状態におけるドブネズミ及びクマネズミに対して、本製剤が 2 日程度の短期間の喫食で駆除されることが確認された。

### 3. 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

効能・効果、用法・用量に関しては、効力試験の結果及び同種同効品の記載を参考に設定され、総合機構はいずれも妥当であると判断した。

使用上の注意（案）について、総合機構は、米国における同等製剤と本製剤の記載を比較し、本製剤の注意事項で十分である理由について求めたところ、申請者から以下のとおり回答を得、了承した。

米国におけるラベル表示と申請品目の使用上の注意事項を比較すると、米国ラベルには「医師又は獣医師に対する注意：本品は血液凝固能を低下させ、出血を起こす可能性がある。中毒が起きた場合は、ビスヒドロキシクマリンの過剰量が示唆される際に、解毒剤としてビタミン K1 の筋肉内注射及び経口投与を行う。プロトロビン時間のモニタリングに基づき 2 週間未満の反復投与が必要である。重篤な場合は輸血が必要である。」、「環境に対する有害性：本品の魚類及び野生動物に毒性がある。湖沼、河川及び池に流さないこと。」、「農薬の廃棄：本品は使用残りの廃棄物は現場又は承認された廃棄物処理場で廃棄する。」及び「空容器の廃棄：3 回洗浄する(又は同量で)。リサイクルさせるか、再処理するか、穴をあけゴミ処理地に廃棄するか、焼却するか、又は州及び地方当局の許可を得て焼却する。焼却の際は煙に近づかないこと。」の 4 項目が記載されており、これらの内容は申請品目より充実した記載となっている。

よって、「医師又は獣医師に対する注意」は、解毒に関するものであることから、解毒剤を追加記載し、「環境に対する有害性」は、湖沼、河川及び池に流さないことを追加し、これらについては、「使用に際しての注意」と「使用中又は使用後の注意」に反映させることとした。

### 4. 総合評価

以上のような審査の結果、総合機構は提出された申請内容について、本品目を医薬部外品の殺そ剤として承認して差し支えないと判断し、一般用医薬品部会において審議されることが妥当であると判断した。

なお、本製剤の有効成分であるジフェチアロンMUPは劇薬に該当するが、本製剤については、いずれもラット単回経口投与における概略の致死量が 5000mg/kg 以上であることから、劇薬には該当しないと判断される。