

審議結果報告書

平成 26 年 9 月 9 日
医薬食品局審査管理課

- [販 売 名] ①ザオール
②アース殺虫ネットP
③ベーパープロM
- [一 般 名] プロフルトリン
- [申 請 者] ①住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社
②アース製薬株式会社
③アース・バイオケミカル株式会社
- [申請年月日] ①平成 21 年 6 月 23 日
②平成 21 年 6 月 30 日
③平成 21 年 6 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 7 月 29 日に開催された化粧品・医薬部外品部会において、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。

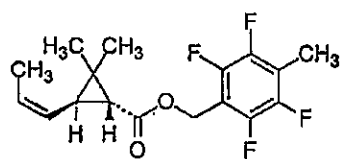
なお、審査報告書について、下記のとおり改正を行う。この改正による審査結果の変更はない。

記

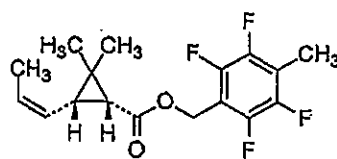
修正箇所	訂正後	訂正前
1 頁 [化学構造]	別添参照	別添参照

訂正後

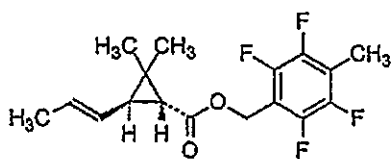
[化学構造]



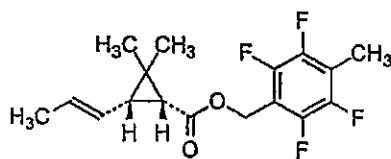
及び鏡像異性体



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体

分子式: $C_{17}H_{18}F_4O_2$

分子量: 330.32

化学名: (日本名)

(1*R*,3*R*)-2,2-ジメチル-3-[(1*Z*)-プロパ-1-エン-1-イル]シクロプロパンカルボン酸 2,3,5,6-テトラフルオロ-4-メチルベンジルを主成分とし、(1*S*,3*S*)-2,2-ジメチル-3-[(1*Z*)-プロパ-1-エン-1-イル]シクロプロパンカルボン酸 2,3,5,6-テトラフルオロ-4-メチルベンジル、(1*RS*,3*RS*)-2,2-ジメチル-3-[(1*E*)-プロパ-1-エン-1-イル]シクロプロパンカルボン酸 2,3,5,6-テトラフルオロ-4-メチルベンジル及び(1*RS*,3*SR*)-2,2-ジメチル-3-[(1*EZ*)-プロパ-1-エン-1-イル]シクロプロパンカルボン酸 2,3,5,6-テトラフルオロ-4-メチルベンジルを少量成分とする混合物

(英名)

A mixture of

2,3,5,6-Tetrafluoro-4-methylbenzyl (1*R*,3*R*)-2,2-dimethyl-3-[(1*Z*)-prop-1-en-1-yl]cyclopropanecarboxylate

as a main ingredient, and

2,3,5,6-Tetrafluoro-4-methylbenzyl (1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[(1*Z*)-prop-1-en-1-yl]cyclopropanecarboxylate,2,3,5,6-Tetrafluoro-4-methylbenzyl (1*RS*,3*RS*)-2,2-dimethyl-3-[(1*E*)-prop-1-en-1-yl]cyclopropanecarboxylate

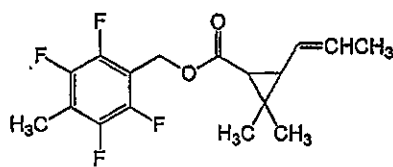
and

2,3,5,6-Tetrafluoro-4-methylbenzyl (1*RS*,3*SR*)-2,2-dimethyl-3-[(1*EZ*)-prop-1-en-1-yl]cyclopropanecarboxylate,

as minor ingredients

訂正前

[化学構造]

分子式: $C_{17}H_{18}F_4O_2$

分子量: 330.32

化学名:

(日本名) 2,3,5,6-テトラフルオロ-4-メチルベンジル(*EZ*)-(1*RS*,3*RS*;1*RS*,3*SR*)-2,2-ジメチル-3-(プロパ-1-エニル)シクロプロパンカルボキシレート(英名) 2,3,5,6-Tetrafluoro-4-methylbenzyl(*EZ*)-(1*RS*,3*RS*;1*RS*,3*SR*)-2,2-dimethyl-3-(prop-1-enyl)cyclopropanecarboxylate

審査報告書

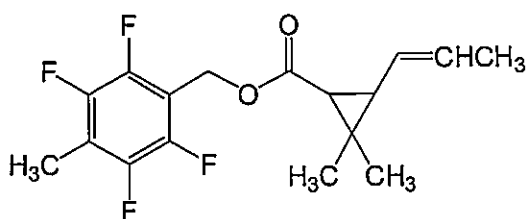
平成 26 年 7 月 9 日

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ザオール ②アース殺虫ネット P ③ペーパプロ M
〔一 般 名〕	プロフルトリン
〔申 請 者 名〕	①住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社 ②アース製薬株式会社 ③アース・バイオケミカル株式会社
〔申請年月日〕	①平成 21 年 6 月 23 日 ②及び③平成 21 年 6 月 30 日
〔剤 形 ・ 含 量〕	1g 中にプロフルトリン 0.12g を含有する樹脂蒸散剤
〔申 請 区 分〕	医薬部外品区分 1
〔化 学 構 造〕	



分子式：C₁₇H₁₈F₄O₂

分子量：330.32

化学名：

(日本名) 2,3,5,6-テトラフルオロ-4-メチルベンジル(EZ)-(1RS,3RS;1RS,3SR)-2,2-ジメチル-3-(プロプ-1-エニル)シクロプロパンカルボキシレート

(英 名) 2,3,5,6-Tetrafluoro-4-methylbenzyl(EZ)-(1RS,3RS;1RS,3SR)-2,2-dimethyl-3-(prop-1-enyl)cyclopropanecarboxylate

〔審査担当部〕 一般薬等審査部

審査結果

平成 26 年 7 月 9 日

- [販 売 名] ①ザオール
 ②アース殺虫ネットP
 ③ペーパープロM
- [一 般 名] プロフルトリン
- [申 請 者 名] ①住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社
 ②アース製薬株式会社
 ③アース・バイオケミカル株式会社
- [申請年月日] ①平成 21 年 6 月 23 日
 ②及び③平成 21 年 6 月 30 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。

- [効 能 ・ 効 果] 蚊成虫の駆除
- [用 法 ・ 用 量] 1. 開封して、以下の要領に従い使用する。

使用場所：浄化槽、下水槽

使用量 ：容積 1m³あたり樹脂蒸散剤 1 枚

使用方法：浄化槽等の蓋、蓋枠の溝等から水面につかないように吊り下げる。

2. 開封した本品は、3 ヶ月間有効である。

審査報告

平成 26 年 7 月 9 日

1. 申請品目

〔販 売 名〕	①ザオール ②アース殺虫ネットP ③ペーパープロM
〔一 般 名〕	プロフルトリン
〔申 請 者 名〕	①住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社 ②アース製薬株式会社 ③アース・バイオケミカル株式会社
〔申請年月日〕	①平成 21 年 6 月 23 日 ②及び③平成 21 年 6 月 30 日
〔剤 形 ・ 含 量〕	1g 中にプロフルトリン 0.12g を含有する樹脂蒸散剤
〔申請時効能・効果〕	蚊成虫の駆除
〔申請時用法・用量〕	1. 開封して、以下の要領に従い使用する。 使用場所：浄化槽、下水槽 対象害虫：蚊成虫 使用量：容積 1m ³ あたり 3.4～4.0g 使用方法：蓋、マンホールから水面につかないように吊り下げる。 2. 開封した本品は、3 ヶ月間有効である。

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、ピレスロイド系のプロフルトリン（以下、「本成分」）を有効成分とする殺虫剤（有効成分量 12%）である。本成分は、住友化学株式会社により 〇〇年〇〇月に不快害虫や衛生害虫に優れた効果を示す新規ピレスロイド系殺虫剤として見出された。本成分の作用機序は、昆虫の神経細胞膜の Na⁺チャンネルへの作用による神経興奮伝導阻害である。

本成分は、〇〇年に化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律に基づく届出を行い指定化学物質として指定された後、現在は一般化学物質として指定されている。また、衣料用防虫剤として 2004 年から市販されている。その後、〇〇年から蚊成虫を対象として本剤が開発された。なお、2014 年 6 月現在において、農薬を含めて本成分の海外における使用実績はない。

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) 本成分の特性

本成分は微黄色～淡黄色澄明の液である。本成分には、製造工程において添加された [] ([]) が []～[]%含有される。

本成分の構造は、元素分析、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（¹H-NMR 及び ¹³C-NMR）及び質量スペクトルにより支持されている。

2) 本成分の管理

規格及び試験方法として、含量、性状（外観及び溶解性）、確認試験（UV、IR 及びガスクロマトグラフィー（以下、「GC」））、純度試験（重金属及び類縁物質（GC 及び高速液体クロマトグラフィー（以下 HPLC））、異性体比及び定量法（GC）が設定されている。

(2) 本剤

1) 製剤設計

本剤は 1g 中にプロフルトリンを 0.12g 含有した樹脂蒸散製剤である。本剤には添加物として []、[]、[] 及び法定色素が含まれ、これら成分を混和し、ネット状に成形した蒸散型の樹脂製剤（1 枚あたり 3.4～4.0g）を [] 製の枠にはめることで製する。

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（GC）及び定量法（GC）が設定されている。

3) 製剤の特性

①製剤表面分析試験

本剤を平均温度 []℃及び湿度 []%の条件下で []週間放置した。樹脂表面に滲出した成分は本成分のみ（GC 分析）であった。

②有効成分揮散量測定試験

本剤を恒温室（温度約 []℃及び湿度約 []%RH、約 []m³）に設置した。[]日間の累積揮散量及び []日当たりの平均揮散量は []mg 及び []mg であった。また、設置 []～[]日後においても []日当たりの平均揮散量は []mg であった。

③気中濃度測定試験

本剤を試験室（[]畳間、温度約 []℃及び換気率 []回/hr）に、[]個（用量の約 []倍量）設置した。[]ヵ月間の気中濃度は []週間程度で最大（最大気中濃度：[]μg/m³）になり、[]日程度、安定化した後、徐々に低下した（最小気中濃度：[]日後 []μg/m³）。なお、[]ヵ月後に製剤を回収した後は、気中濃度は速やかに低下した。

ハ. 安定性に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 本成分の安定性

本成分の安定性試験が表 1 のとおり実施された。長期保存試験、加速試験及び苛酷試験のいずれの試験項目についても経時変化は認められず、本成分は温度、湿度及び光に対して安定であった。

表 1 本成分の安定性試験

試験名	基準ロット	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット スケール 3 ロット	25℃、60%RH、暗所	■	36 ヶ月
加速試験		40℃、75%RH、暗所	■	6 ヶ月
苛酷試験	パイロット スケール 1 ロット	50℃、暗所	ガラス瓶（密栓）	■ ヶ月
		25℃、97%RH ^{a)} 、暗所	ガラス瓶（開栓）	■ ヶ月
		25℃、近紫外蛍光ランプで 200W・hr/m ² 以上照射後、2000lx（白色蛍光ランプ）で照射（総照射 120 万 lx・hr）	■	■ 日間

a) ■、b) ■

(2) 本剤の安定性

本剤の安定性試験は表 2 のとおり実施された。長期保存試験、加速試験及び苛酷試験のいずれの試験項目についても経時変化は認められなかった。

表 2 本剤の安定性試験

試験名	基準ロット	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃、60%RH、暗所	薬剤非吸着性 ラミネートフ ィルム袋	36 ヶ月
加速試験		40℃、75%RH、暗所		6 ヶ月
苛酷試験	実生産 1 ロット	50℃、暗所		■ ヶ月
		25℃、97%RH、暗所		■ ヶ月
		25℃、近紫外蛍光ランプで 200W・hr/m ² 以上照射後、2000lx（白色蛍光ランプ）で照射（総照射 120 万 lx・hr）		■ 日間

以上より、申請者は、本剤は薬剤非吸着性ラミネートフィルム袋に入れ室温保存するとき、36 ヶ月安定して保存できると説明している。

<審査の概略>

機構は、本成分及び本剤の安定性に問題はなく、また、提出された資料及び照会事項の回答を検討した結果、本剤の品質は適切に管理されていると判断した。

ニ. 薬理作用に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

当該試験は、本成分及び本剤を用いて実施された。実地効力試験以外で使用した供試虫（アカイエカ雌成虫（■系統）、チカイエカ雌成虫（■系統）及びヒトスジシマカ雌成虫（■系統又は■系統））は全てピレスロイド感受性である。対照として、既承認成分 EZ-エンペントリン及び当該成分を含有した既承認製剤ベーパーグリーン®a を使用した。

1) 本成分

i) 基礎効力試験

本成分の蚊成虫に対する基礎効力を裏付ける試験として、微量滴下試験、油剤直撃噴霧試験、常温揮散試験、油剤噴霧降下試験及び円筒内揮散試験が実施された。

① 微量滴下試験

本成分及び EZ-エンペントリンを供試虫 10、15 又は 25 頭の胸部背面に滴下処理し、処理後 1 日後の 50%致死濃度 (LD₅₀) を比較した (表 3)。本試験は、住友化学株式会社 農業化学品研究所 (以下、「住友化学」) 及び (以下、「」) で実施された。

表 3 微量滴下試験における本成分及び EZ-エンペントリンに対する各蚊成虫の LD₅₀

供試虫 ^{a)}	処理後 日数	LD ₅₀ (μg)			
		本成分		EZ-エンペントリン	
		住友化学		住友化学	
アカイエカ雌成虫 (系統)	1 日	0.014	0.0291	0.16	0.247
チカイエカ雌成虫 (系統)	1 日	0.0036	0.00737	0.065	0.0531
ヒトスジシマカ雌成虫 ^{b)}	1 日	0.0063	0.00453	0.078	0.0136

a) 住友化学ではアカイエカ、チカイエカ及びヒトスジシマカ各 10 頭、ではアカイエカ及びヒトスジシマカ 3 反復 (各 15 頭) 並びにチカイエカ 2 反復 (25 頭) で実施、b) 住友化学では 系統、では 系統を使用

本成分群の LD₅₀ は、EZ-エンペントリン群の LD₅₀ より値が小さかった。

② 油剤直撃噴霧試験

本成分及び EZ-エンペントリンの有効成分濃度 0.05、0.1 及び 0.2w/v%アイソパーTMM (イソパラフィン系) 溶液各 0.7mL を、ガラスチャンバー (約 0.34m³) 内の供試虫約 20 頭に噴霧し、50%ノックダウン時間 (KT₅₀) 及び 1 日後の致死率を算出した (表 4)。本試験は住友化学で実施された。

表 4 油剤直撃噴霧試験における本成分及び EZ-エンペントリンに対する各蚊成虫の KT₅₀ 及び 1 日後致死率

供試虫 ^{a)}	有効成分濃度(w/v%)		KT ₅₀ (分)		1 日後致死率 (%)	
	本成分	EZ-エンペントリン	本成分	EZ-エンペントリン	本成分	EZ-エンペントリン
アカイエカ雌成虫 (系統)	0.05	0.1	8.3	>10 ^{b)}	98.3	15.5
	0.1	0.2	5.3	>10 ^{b)}	100	33.3
	0.2	0.4	3.9	7.0	100	68.3
チカイエカ雌成虫 (系統)	0.05	0.1	9.4	>10 ^{b)}	100	52.5
	0.1	0.2	6.4	>10 ^{b)}	100	93.4
	0.2	0.4	4.3	8.2	100	100
ヒトスジシマカ雌成虫 (系統)	0.05	0.1	5.7	>10 ^{b)}	98.2	41.4
	0.1	0.2	3.5	7.4	100	69.5
	0.2	0.4	2.3	4.9	100	100

a) 各供試虫について 3 反復 (各 18~21 頭) で実施、b) 噴霧後 10 分以内にノックダウン虫の割合が 50%に達しなかった

本成分群の KT₅₀ は EZ-エンペントリン群の KT₅₀ よりも短く、1 日後致死率 (%) も高かった。

③ 常温揮散試験

本成分及び EZ-エンペントリンの 1%アセトン溶液を滴下したろ紙 (有効成分含量 25mg、50mg 及び 100mg) を、風乾後ガラスチャンバー (約 0.34m³) の天井中央から吊した。供試虫約 20 頭を放出後、KT₅₀ 及び 1 日後の致死率を算出した (表 5)。本試験は住友化学で実施された。

表5 常温揮散試験における本成分及びEZ-エンペントリンに対する各蚊成虫のKT₅₀及び1日後致死率

供試虫 ^{a)}	有効成分量/濾紙サイズ	KT ₅₀ (分)		1日後致死率 (%)	
		本成分	EZ-エンペントリン	本成分	EZ-エンペントリン
アカイエカ雌成虫 (■系統)	25mg/10×15cm	11.7	20.1	100	100
	50mg/15×20cm	10.6	18.6	100	100
	100mg/20×30cm	7.1	14.4	100	100
チカイエカ雌成虫 (■系統)	25mg/10×15cm	8.1	14.7	100	100
	50mg/15×20cm	6.6	11.4	100	100
	100mg/20×30cm	5.4	10.6	100	100
ヒトスジシマカ雌成虫 (■系統)	25mg/10×15cm	4.4	9.2	100	100
	50mg/15×20cm	4.2	6.4	100	100
	100mg/20×30cm	3.0	7.4	100	100

a)各供試虫について3反復 (各18~20頭) で実施

両成分とも1日後致死率は100%であったが、本成分群のKT₅₀はEZ-エンペントリン群のKT₅₀よりも短かった。

④ 油剤噴霧降下試験

ガラス製円筒 (直径20cm、高さ43cm) の上部の円孔から本成分の有効成分濃度0.05、0.1及び0.2w/v%アイソパーTMM溶液及びEZ-エンペントリンの有効成分濃度0.1、0.2及び0.4w/v%アイソパーTMM溶液の各0.5mLを噴霧した。その10秒後にチカイエカ雌成虫 (■系統) 約15頭を放出し、噴霧粒子に暴露させ、KT₅₀及び2日後の致死率を算出した (表6)。本試験は■で実施された。

表6 油剤噴霧降下試験における本成分及びEZ-エンペントリンに対するチカイエカのKT₅₀及び2日後致死率

供試薬剤 ^{a)}	有効成分濃度(w/v%)	KT ₅₀ (分)	2日後致死率 (%)
本成分	0.05	14.2	100
	0.1	7.06	100
	0.2	4.95	100
EZ-エンペントリン	0.1	— ^{b)}	6.7
	0.2	— ^{b)}	31.1
	0.4	9.77	77.3

a) 各供試薬剤について3反復 (各14~15頭) で実施、b)暴露後10分以内にKT₅₀に未達

本成分群のKT₅₀はEZ-エンペントリン群のKT₅₀よりも短く、2日後致死率も高かった。

⑤ 円筒内揮散試験

本成分及びEZ-エンペントリンの1.67w/v%アセトン溶液を滴下したろ紙 (有効成分濃度1.67g/m²) を風乾後、ガラス製円筒 (0.0135m³) の天井から吊下げ、この中に放出したチカイエカ雌成虫 (■系統) 約15頭のKT₅₀及び2日後の致死率を算出した (表7)。本試験は■で実施された。

表7 円筒内揮散試験における本成分及びEZ-エンペントリンに対するチカイエカのKT₅₀及び2日後致死率

供試薬剤 ^{a)}	濾紙サイズ (cm)	KT ₅₀ (分)	2日後致死率 (%)
本成分	2×3	12.1	88.6
	4×3	7.86	95.3
	4×6	7.69	100
EZ-エンペントリン	2×3	33.7	63.6
	4×3	24.5	73.3
	4×6	17.9	84.1

a)各供試薬剤について3反復 (各14~15頭) で実施

本成分群の KT_{50} は EZ-エンペントリン群の KT_{50} よりも短く、2 日後致死率も高かった。

2) 本剤

i) 基礎効力試験

本剤の蚊成虫に対する基礎効力を裏付ける試験として、常温揮散試験が実施された。

① 常温揮散試験（用量設定試験）

チカイエカ雌成虫（ 系統）約 20 頭を放出したチャンバー（約 $0.5m^3$ ）の天井中央部に、本成分 12% を含有した樹脂蒸散剤（0.564g、1.865g 及び 5.639g）を設置し、 KT_{50} 並びに 24 時間後及び 48 時間後の致死率を算出した（表 8）。本試験はアース・バイオケミカル株式会社 徳島本部 研究開発部（以下、「アース・バイオ」）で実施された。

表 8 常温揮散試験における本成分 12% 含有樹脂蒸散剤の KT_{50} 並びに 24 時間及び 48 時間致死率

供試検体 ^{a)}	処理量 (g)	供試虫数	KT_{50} (時間)	致死率 (%)	
				24 時間後	48 時間後
無	無処理	20	—	0	0
本成分 12% 含有樹脂蒸散剤	0.564	19	4.8	73.7	84.2
	1.865	20	0.5	100	100
	5.639	21	0.1	100	100

a) 約 25℃ の室内に 24 時間吊し、有効成分の揮散状態を安定化させたもの

本成分 12% 含有樹脂蒸散剤の 1.865g 処理区は 5.639g 処理区に比べ、効力発現はやや遅いものの、処理 24 時間後の致死率は 100% であり、5.639g と同等であった。申請者は、本剤の用量は容積 $0.5m^3$ あたり 1.7～2.0g（処理量約 1.85g の 90～110%）が適当であると考え、「容積 $1m^3$ あたり 3.4～4.0g」と設定している。

② 常温揮散試験

チカイエカ雌成虫（ 系統）約 20 頭を放出したチャンバー（約 $0.5m^3$ ）の天井中央部に、1/2 切断本剤（開封直後、1 ヶ月、2 ヶ月及び 3 ヶ月経過後）及び 1/2 切断ベーパーグリーン^{®a}（開封直後及び 1 ヶ月経過後）を設置し、 KT_{50} 並びに 24 時間後及び 48 時間後の致死率を算出した（表 9）。本試験はアース・バイオで実施された。

表 9 常温揮散試験における本剤及びベーパーグリーン^{®a} の KT_{50} 並びに 24 時間及び 48 時間致死率

供試検体	処理量 (g) / 状態	供試虫数	KT_{50} (時間)	致死率 (%)	
				24 時間後	48 時間後
無	無処理	20	—	0	0
本剤	開封直後 ^{a)}	20	0.5	100	100
	1 ヶ月経過品 ^{b)}	20	6.2	85.0	100
	2 ヶ月経過品 ^{b)}	20	5.4	100	100
	3 ヶ月経過品 ^{b)}	20	26.1	40.0	90.0
ベーパーグリーン ^{®a}	開封直後 ^{a)}	21	28.9	33.3	95.2
	1 ヶ月経過品 ^{b)}	20	15.0	55.0	100

a) 約 ℃ の室内に 時間吊し、有効成分の揮散状態を安定化させたもの、b) 開封後に試験室（温度約 ℃、約 %RH、 ）に設置し、所定期間を経過したもの

開封直後及び1ヵ月経過品について、48時間後致死率はほぼ同等であったが、KT₅₀は本剤の方がベーパーグリーン®aよりも短かった。

③ 常温揮散試験

チカイエカ雌成虫（ 系統）約15頭を放出したガラス製円筒（約0.0135m³）の天井中央部に、本剤を約0.040gに切断した供試検体（開封直後、1ヵ月、2ヵ月及び3ヵ月経過後）、ベーパーグリーン®aを約0.068gに切断した供試検体（開封直後及び1ヵ月経過後）を設置し、KT₅₀並びに24時間後及び48時間後の致死率を算出した（表10）。本試験は で実施された。

表10 常温揮散試験における本剤及びベーパーグリーン®aのKT₅₀並びに24時間及び48時間致死率

供試検体 ^{a)}	状態	KT ₅₀ (分)	致死率 (%)	
			24時間後	48時間後
本剤	開封直後 ^{b)}	7.38	100	100
	1ヵ月経過品 ^{c)}	78.5	88.4	100
	2ヵ月経過品 ^{c)}	64.1	97.7	100
	3ヵ月経過品 ^{c)}	135	88.1	95.2
ベーパーグリーン®a	開封直後 ^{b)}	57.3	93.0	100
	1ヵ月経過品 ^{c)}	71.7	95.5	100

a)各供試検体について3反復（各14～15頭）で実施、b)約 °Cの室内に 時間吊し、有効成分の揮散状態を安定化させたもの、c)開封後に試験室（温度約 °C、約 %RH、 ）に設置し、所定期間を経過したもの

開封直後について、KT₅₀は本剤の方がベーパーグリーン®aよりも短かったが、48時間後致死率は同等であった。また、1ヵ月経過品について、本剤とベーパーグリーン®aのKT₅₀及び48時間後致死率は同等であった。

ii) 実地効力試験

本剤のアカイエカ群成虫（大部分がチカイエカと判断される集団）に対する実地効力試験を、アース・バイオ（2カ所の浄化槽）及び （15カ所の浄化槽）で実施した。本剤を槽内の空間容積1m³につき1製剤（約3.9g）の割合（空間容積が1m³未満の場合は1製剤（約3.9g））で粘着トラップと共に設置し、3ヵ月間の捕獲虫数及び防除率¹（表11）、並びに捕獲指数²及び駆除指数³を算出した（表12及び13）。

表11 実地効力試験における本剤のアカイエカ*群成虫に対する捕獲虫数及び駆除率（アースバイオ）

空間容積 (m ³)	検体設置数	処理状況 経過日数	処理前 ^{b)}	処理後													
				7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84	91	98
0.38	1	捕獲虫数 ^{a)}	27.5	7	0	0	— ^{c)}	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
		防除率	—	74.5	100	100	— ^{c)}	100	100	100	100	100	100	100	100	100	92.7
3.28	4	捕獲虫数 ^{a)}	36	20	3	0	1	2	3	0	0	0	— ^{c)}	0	0	0	0
		防除率	—	44.4	91.7	100	97.2	93.9	91.7	100	100	100	— ^{c)}	100	100	100	100

a)トラップ設置数1、b)処理前の捕獲虫数は平均捕獲虫数（1週間あたり）を示す、c)トラップの落下やトラップの粘着面の汚染などでデータ未取得

表11における捕獲虫数は、本剤設置後、急激に減少し、防除率は空間容積0.38m³処理区では14日、3.28m³処理区では21日で100%の防除率に達し、その後98日まで90%以上で推移した。

¹ 防除率 (%) = (1 - 検体設置後の1週間あたりの捕獲虫数 / 検体設置前の1週間あたりの平均捕獲虫数) × 100

² 捕獲指数 = トラップ粘着面 (300cm²) 上の総捕獲数 / トラップ枚数 × トラップ設置日数

³ 駆除指数 = {1 - (処理後捕獲指数 / 処理前平均捕獲指数)} × 100

* 医薬部外品承認情報提供時に訂正（訂正前：アカエカ）

表 12 実地効力試験における本剤のアカイエカ*群成虫に対する捕獲指数及び駆除指数():試験期間 ~)

空間部 容積 (m ³)	検体 設置 数	処理状況	処理前 ^{a)}	処理後												
		経過日数	—	7	14	21	28	32	35	42	57	63	70	78	84	94
3.10	3	捕獲指数	56.4	4.9	2.8	3.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		駆除指数	—	91.3	95.1	94.3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
4.99	5	捕獲指数	71.5	3.0	27.3	— ^{b)}	22.8	10.4	1.5	0.8	1.4	1.0	2.3	— ^{b)}	3.3	0.3
		駆除指数	—	95.8	61.8	— ^{b)}	68.1	85.5	97.9	99.0	98.1	98.6	96.8	— ^{b)}	95.5	99.6
0.8 ^{c)}	0	捕獲指数	23.8	3.3	39.3	21.7	53.7	7.5	28.0	18.5	44.0	1.3	3.0	0.5	2.0	2.4
		駆除指数	—	86.0	0	8.9	0	68.5	0	22.2	0	94.4	87.4	97.9	91.6	89.8
0.9 ^{c)}	0	捕獲指数	3.1	26.0	79.0	16.3	10.0	17.0	53.3	11.0	118.5	211.3	41.7	193.5	103.8	52.7
		駆除指数	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.2 ^{c)}	0	捕獲指数	40.1	174.7	106.7	113.3	86.0	20.0	18.2	19.5	13.1	35.7	22.0	27.4	3.8	0.6
		駆除指数	—	0	0	0	0	50.2	54.7	51.4	67.3	11.1	45.2	31.8	90.7	98.6
5.0 ^{c)}	0	捕獲指数	19.7	302.0	48.7	83.3	420.7	101.5	38.0	36.0	67.3	22.8	41.4	13.8	12.8	9.1
		駆除指数	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30.1	35.2	53.5

a) 処理前の捕獲指数は平均捕獲指数 (18 日間) を示す、b) トラップの落下やトラップの粘着面の汚染などでデータ未取得、c) 未処置の浄化槽 (対照区)

表 13 実地効力試験における本剤のアカイエカ*群成虫に対する捕獲指数及び駆除指数():試験期間 ~)

空間部 容積 (m ³)	検体 設置 数	処理状況	処理前 ^{a)}	処理後												
		経過日数	—	8	14	24	31	38	45	52	59	66	71	80	87	94
0.15	1	捕獲指数	18.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		駆除指数	—	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
0.18	1	捕獲指数	38.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		駆除指数	—	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
0.20	1	捕獲指数	54.9	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		駆除指数	—	99.5	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
0.23	1	捕獲指数	29.4	0	0	0	0	0	0	— ^{b)}	0.1	0	0	0	0	0
		駆除指数	—	100	100	100	100	100	100	— ^{b)}	100	100	100	100	100	100
0.29	1	捕獲指数	1.1	0	0	0	0	0	0	0.3	0	0	0	0	0	0
		駆除指数	—	100	100	100	100	100	100	73.0	100	100	100	100	100	100
0.32	1	捕獲指数	15.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		駆除指数	—	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
0.44	1	捕獲指数	21.3	0	0	0.1	0	0	0	0	0	0.1	0	0.1	0	0
		駆除指数	—	100	100	99.3	100	100	100	100	100	99.3	100	99.5	100	100
0.56	1	捕獲指数	31.5	0	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		駆除指数	—	100	99.2	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
0.62	1	捕獲指数	96.2	5.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.1
		駆除指数	—	94.3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99.9
0.8 ^{c)}	0	捕獲指数	1.7	0.5	2.0	2.4	18.6	11.9	7.0	23.4	17.0	22.0	63.1	21.3	22.0	4.0
		駆除指数	—	70.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.9 ^{c)}	0	捕獲指数	99.4	193.5	103.8	52.7	88.3	96.9	13.9	37.6	83.4	105.1	125.6	127.3	68.1	38.4
		駆除指数	—	0	0	47.0	11.2	2.6	86.0	62.2	16.1	0	0	0	31.5	61.3
1.2 ^{c)}	0	捕獲指数	26.3	27.4	3.8	0.6	0.2	0.6	0.6	0.5	0	2.1	0.9	2.8	1.1	1.5
		駆除指数	—	0	85.7	97.8	99.2	97.8	97.6	98.1	100	91.9	96.6	89.4	95.9	94.3
5.0 ^{c)}	0	捕獲指数	56.9	13.8	12.8	9.1	13.4	3.1	7.0	6.9	14.6	8.6	25.3	22.6	2.5	13.8
		駆除指数	—	75.8	77.6	83.9	76.4	94.6	87.7	87.8	74.4	84.8	55.5	60.3	95.6	75.8

a) 処理前の捕獲指数は平均捕獲指数 (17 日間) を示す、b) トラップの落下やトラップの粘着面の汚染などでデータ未取得、c) 未処置の浄化槽 (対照区)

* 医薬部外品承認情報提供時に訂正 (訂正前: アカイエカ)

表 12 における捕獲指数は、本剤設置後、急激に減少し、駆除指数は空間部容積 4.99m³ 処理区の 14～28 日で低下が認められたが、その後安定して 94 日まで 95 以上の駆除指数を示した。また、表 13 における 1m³ 以下の処理区では、各処理区は遅くとも 31 日には駆除指数 100 となり、その後安定して 94 日まで 100 を維持した (0.29 m³ 処理区の 52 日の駆除指数は 73.0)。なお、対照区の空間部容積 (0.8、0.9、1.2 及び 5.0 m³) では、捕獲数の変動により 1.20 m³ の 59 日目に駆除指数 100 を示したものの、4 対照区における 94 日の駆除指数は 0～75.8 であった。

(2) 一般薬理試験

一般薬理試験として、一般状態及び行動、中枢神経系、自律神経系・平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系及び水・電解質代謝に及ぼす影響が検討された (表 14)。

表 14 本成分の一般薬理試験の概要

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 ^{a)}	ラット (雌雄各 3)	経口	8、40、200	無作用量：40、作用量：200
中枢神経系	自発運動量	ラット (雌各 5)	経口	8、35、150	無作用量：150、作用量：-
	睡眠延長 ^{b)}	ラット (雌各 10)	経口		
	痙攣拮抗 ^{c)}		経口		
	痙攣協力 ^{c)}		経口		
	疼痛閾値 ^{d)}		経口		
	体温 ^{e)}		経口		
自律神経系・平滑筋	摘出回腸収縮 ^{f)}	モルモット (雌各 5)	<i>in vitro</i>	0.4、2、10µmol/L	無作用量：10µmol/L、作用量：-
呼吸・循環器系	呼吸数・1 回換気量・分 時換気量 ^{g)}	ラット (雌各 6)	経口	8、35、150	無作用量：150、作用量：-
	血圧・心拍数・心電図 ^{h)}	イヌ (雌各 4)	経口	80、400、2000	無作用量：2000、作用量：-
消化器系	腸管輸送能 ⁱ⁾	ラット (雌各 10)	経口	8、35、150	無作用量：150、作用量：-
水・電解質代謝	尿量・尿中電解質濃度	ラット (雌各 10)	経口	8、35、150	無作用量：150、作用量：-

a) Irwin の変法、b) ヘキソバルビタール誘発、c) ペンテトラゾール誘発、d) Randall-Selitto 法、e) 直腸温、f) マグナス法、g) whole body plethysmograph 法、h) 無麻酔 (テレメトリー法)、i) 小腸炭末輸送能

ラットの一般状態及び行動において、200mg/kg 経口投与群で、雌雄とも異常歩行、振戦、攣縮及び驚き反応の亢進、雄ではその他に腹筋緊張度の増加が認められた。また、中枢神経系、自律神経系・平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系及び水・電解質代謝に対する影響は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、以下のとおり判断した。

実地効力試験において、駆除指数 98.6 (94 日目) を示した対照区もあったが、対照区の駆除指数は設置期間をとおしてばらついており、安定した駆除指数を維持していない。一方、本剤を用法・用量に準じて使用した場合、3.10 及び 4.99 m³ の処理区では 94 日まで安定して 95 以上の駆除指数、また 1m³ 以下の処理区では試験期間をとおして駆除指数 100 を安定に維持していることから、浄化槽に発生するアカイエカ群成虫に対して、本剤は高い駆除効果を持続している。

一般薬理試験で認められた異常歩行、振戦、攣縮及び驚きの亢進並びに腹筋緊張度の増加については、24 時間までに消失したことから、特に問題ない。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

<提出された資料の概略>

本成分はエステル結合を有し、体内で容易にエステル開裂し、開裂後に生成するアルコール側及び酸側の代謝物は異なる体内動態を示す。アルコール側代謝物の動態は、 ^{14}C 標識した本成分 ($[\text{S-1264RTZ-}^{14}\text{C}]$ プロフルトリン) の雌雄ラット (SD) への単回経口投与 (1mg/kg (以下、低用量) 又は 60mg/kg (以下、高用量) により、酸側代謝物の動態は、酸側の構造が本成分と同一である既承認成分メトフルトリン (S-1264 ($[\text{S-1264RTE-}^{14}\text{C}]$ S-1264RTE) 又は $[\text{S-1264RTZ-}^{14}\text{C}]$ S-1264RTZ) の雌雄ラット (SD) への単回経口投与 (1mg/kg 又は 20mg/kg) の既存結果により検討された。

(1) 吸収

アルコール側代謝物の全血及び血漿中放射能の薬物動態パラメータ (168 時間目まで採取) は表 15 のとおりであった (定量下限は全血中で 0.001~0.08 $\mu\text{g/g}$ 及び血漿中で 0.001~0.08 $\mu\text{g/g}$)。

表 15 $[\text{S-1264RTZ-}^{14}\text{C}]$ プロフルトリンの単回経口投与 (1mg/kg 及び 60mg/kg) 時の薬物動態パラメータ

動物	測定検体	例数	t_{max} (hr)		C_{max} ($\mu\text{g/g}$)		$t_{1/2}$ (hr)		AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/g}$)	
			1mg/kg	60mg/kg	1mg/kg	60mg/kg	1mg/kg	60mg/kg	1mg/kg	60mg/kg
雄性ラット	全血	3	4.7 $\pm$ 1.15	6.0 $\pm$ 0.00	0.096 $\pm$ 0.0461	2.37 $\pm$ 0.476	69.2 $\pm$ 25.98	80.4 $\pm$ 12.14	2.342 $\pm$ 0.8110	87.71 $\pm$ 20.013
	血漿		4.7 $\pm$ 1.15	6.0 $\pm$ 0.00	0.154 $\pm$ 0.0777	3.54 $\pm$ 0.723	52.4 $\pm$ 2.19	52.4 $\pm$ 12.36	2.833 $\pm$ 1.0867	90.80 $\pm$ 15.521
雌性ラット	全血	3	5.3 $\pm$ 3.06	6.7 $\pm$ 1.15	0.067 $\pm$ 0.0365	2.58 $\pm$ 0.950	64.9 $\pm$ 2.90	73.6 $\pm$ 26.59	1.660 $\pm$ 0.6622	97.52 $\pm$ 32.30
	血漿		5.3 $\pm$ 3.06	7.3 $\pm$ 1.15	0.102 $\pm$ 0.0505	3.92 $\pm$ 1.826	37.9 $\pm$ 12.06	50.9 $\pm$ 16.99	2.003 $\pm$ 0.7545	105.99 $\pm$ 34.460

低用量群と高用量群の C_{max} の比は雌雄で 23~39 倍、AUC 比は 32~59 倍となり、投与量比の 60 倍と比較して低かったことから、高用量群では本成分の消化管からの吸収が飽和した可能性が示唆された。また、全血及び血漿中 ^{14}C 濃度には顕著な性差は認められなかった。なお、経口吸収率⁴は、低用量群において雄性ラットで 66.4%以上及び雌性ラットで 72.5%以上、高用量群において雄性ラット 60.5%以上及び雌性ラットで 59.5%以上と算出されている。

(2) 分布

雌雄ラットにおいて、低用量群の組織中の ^{14}C はほとんどの器官及び組織で投与後 6~8 時間目に最高濃度を示し、半減期 17.8~63.5 時間で経時的に減少した。消化管及び消化管内容物を除く器官及び組織では、肝臓で最高値を、腎臓及び甲状腺で比較的高値を示した (表 16)。高用量群の分布傾向は低用量群とほぼ同様の傾向を示した。雌雄ラットの投与 168 時間目における ^{14}C 量の体内残存率は低用量群で 0.3%以下、高用量群で 0.2%以下であり、投与した ^{14}C はほぼ完全に排泄された。また、特定の組織への残留・蓄積傾向は認められず、組織中 ^{14}C 濃度に顕著な性差は認められなかった (定量下限は肝臓及び腎臓で 0.0004~0.03 $\mu\text{g/g}$ 、並びに甲状腺で 0.0053~0.51 $\mu\text{g/g}$)。

表 16 $[\text{S-1264RTZ-}^{14}\text{C}]$ プロフルトリンの単回経口投与後 6~8 時間目の組織内放射能濃度

動物	例数	肝臓 ($\mu\text{g/g}$) ^{a)}		腎臓 ($\mu\text{g/g}$) ^{a)}		甲状腺 ($\mu\text{g/g}$) ^{a)}	
		1mg/kg	60mg/kg	1mg/kg	60mg/kg	1mg/kg	60mg/kg
雄性ラット	3	0.6859 $\pm$ 0.15424	15.13 $\pm$ 4.407	0.3805 $\pm$ 0.13532	14.97 $\pm$ 4.822	0.1291 $\pm$ 0.07106	11.58 $\pm$ 6.381
雌性ラット	3	0.5017 $\pm$ 0.08121	10.13 $\pm$ 4.594	0.3219 $\pm$ 0.01899	11.72 $\pm$ 2.673	0.0786 $\pm$ 0.01422	7.64 $\pm$ 5.637

a) 単位: μg プロフルトリン相当量/g 組織

⁴ 経口吸収率については尿中排泄率、呼気中排泄率及び組織残留の総和として算出

(3) 代謝

1) 糞及び尿中代謝物

糞中においては、投与放射能に対して主に本成分が低用量群 22.49～23.13%及び高用量群 34.53～35.98%、尿中においては、投与放射能に対して主に FOAL⁵-glu⁶が低用量群 29.49～32.11%及び高用量群 33.80～40.44%、XLDA⁷-glu が低用量群 14.90～16.77%及び高用量群 10.83～11.50%で認められた。また、尿中に本成分は認められなかった。なお、雌雄各 4 例を用いた。

2) 胆管カニューレ処置ラットの尿、胆汁及び糞中の代謝物

胆管を導出したラットに低用量（雌雄各 4 例）で単回経口投与したところ、胆汁中及び尿中において本成分は認められず、それぞれ主要代謝物として FOAL-glu が投与放射能に対して 13.82～14.32%及び 10.72～10.94%認められ、糞中においては、未変化の本成分が投与放射能に対して 39.92～51.65%が認められた。

3) 血漿、肝臓及び腎臓中代謝物

低用量群の各組織には排泄物中の代謝物と同様の代謝物が検出された。雌雄において血漿抽出液中に XLDA-glu、XLDA、FOAL-glu、HY-2CA-1846-B⁸及びω CA-1846⁹が認められ、肝臓抽出液中に HY-2CA-1846-B が 0.093～0.189μg/g プロフルトリン相当量 組織、腎臓抽出液に FOAL-glu が 0.046～0.166μg/g プロフルトリン相当量 組織で認められた。高用量群の代謝物について、雌雄において血漿抽出液中及び腎臓抽出液中に FOAL-glu が 0.4～2.0μg/g プロフルトリン相当量 組織及び 2.6～9.8μg/g プロフルトリン相当量 組織が認められ、肝臓抽出液中に XLDA、FOAL-glu、HY-2CA-1846-B、HY-2CA-1846-B-glu 及びω CA-1846 が認められた。なお、雌雄各 3 例を用いた。

(4) 排泄

1) 糞、尿及び呼気への放射能排泄

投与 168 時間目までの投与放射能に対する総 ¹⁴C 排泄率は、以下のとおりであった（表 17）。

表 17 []-¹⁴C]プロフルトリン単回投与 168 時間目の糞、尿及び呼気への総 ¹⁴C 排泄率

動物	例数	総排泄 (%)		尿 (%)		糞 (%)		呼気 (%)		残屍体	
		1mg/kg	60mg/kg	1mg/kg	60mg/kg	1mg/kg	60mg/kg	1mg/kg	60mg/kg	1mg/kg	60mg/kg
雄性ラット	4	99.0±0.71	98.1±2.18	65.6±10.44	60.2±11.47	32.8±9.84	37.8±9.76	0.5±0.10	→a)	0.3±0.10	0.2±0.04
雌性ラット	4	99.7±0.42	97.6±2.27	71.8±5.33	59.4±8.72	27.3±4.99	38.2±10.24	0.6±0.07	→a)	0.2±0.03	0.1±0.04

a) 呼気は低用量群のみ分析

2) 胆管カニューレ処置ラットの尿、胆汁及び糞中への放射能排泄

投与 72 時間目までの単回投与放射能に対する総 ¹⁴C 排泄率は、低用量群（雌雄各 4 例）において雄 93.6%（胆汁 37.3%、尿 15.3%及び糞 41.0%）、雌 92.5%（胆汁 24.4%、尿 15.7%及び糞 52.4%）であった。また、残屍体については、低用量群で雄 0.6%、雌 0.2%であった。

⁵ 2,3,5,6-tetrafluoro-4-methylbenzyl alcohol

⁶ グルクロシド

⁷ 1,4-bis(hydroxymethyl)-2,3,5,6-tetrafluorobenzene

⁸ 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(hydroxymethyl)benzyl (Z)-(1*R*,3*R*)-2-carboxy-2-methyl-3-(prop-1-enyl)cyclopropanecarboxylate

⁹ 2,3,5,6-tetrafluoro-4-methylbenzyl (Z)-(1*R*,3*R*)-2-(2-carboxyvinyl)-3,3-dimethylcyclopropanecarboxylate

(5) 酸側の代謝物の体内動態

投与後、S-1264 由来の放射能の多くは肝臓に分布し、投与後 2～12 時間で最高濃度を示した後、経時的に消失した。血球、骨、毛及び脂肪組織からの消失は他の組織と比較して緩徐であったが、投与後 168 時間目の残留量は投与放射能の 0.1%未満であった。代謝については、S-1264 のエステル結合が容易に開裂し、酸側代謝物がさらに変換した代謝物¹⁰が多数認められた。排泄については、投与した S-1264 由来の放射能は速やかに排泄され、投与 2 日目までに投与の 92.7～95.2%、7 日目までに 95.6～96.7%が尿、糞及び呼気中に排泄された。投与後 168 時間目にラット体内に残存している S-1264 由来の放射能は、投与量の 0.1%以下であった。本成分の酸側代謝物も同様に代謝し、組織残留性は低く、ほぼ完全に排泄され则认为とされた。

<審査の概略>

機構は、提出された動物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ことを確認した。なお、本成分の酸側代謝物の薬物動態については、①本成分と S-1264 の酸側の化学構造が同一であること、②S-1264 の酸側標識体を用いた体内動態試験においてエステル結合の開裂後に生成する酸側代謝物がほぼ完全に同定されていること、及び③ラット体内において本成分と S-1264 のエステル結合が容易に開裂することから、S-1264 の結果で評価可能とする申請者の説明は妥当と判断した。

へ、毒性に関する資料

<提出された資料の概要>

(1) 本成分

毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験、染色体異常試験及び骨髄小核試験）、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験（眼刺激性試験及び皮膚刺激性）、並びに、その他の毒性試験（皮膚感作性試験及び魚類急性毒性試験）が実施された。

1) 単回投与毒性試験

① ラット単回経口投与毒性試験

ラット（SD、雌雄各 5 例/群）に本成分を単回経口投与（0、1000、1500 及び 2000mg/kg）し、14 日間観察を行った。一般状態では、振戦（雌雄ともに 2000mg/kg 群）、爪先歩行（雄 2000mg/kg 群、雌 1000mg/kg 超群）、流涎（雄 2000mg/kg 群）及び便性状の変化（雌雄ともに 1000mg/kg 超群）が認められた。いずれの投与群でも死亡は認められず、概略の致死量は雌雄共に 2000mg/kg 超と判断された。

② ラット単回経皮投与毒性試験

ラット（SD、雌雄各 5 例/群）に本成分 0 及び 2000mg/kg を 24 時間閉塞貼付し、14 日間観察を行った。いずれの投与群でも死亡は認められず、2000mg/kg 群の雄で投与後 1 日目に体重増加量の低値が認められた他は、一般状態の異常及び剖検所見への影響も認められなかった。概略の致死量は雌雄共に 2000mg/kg 超と判断された。

¹⁰ 代謝反応として、末端又は 2 位メチル基の酸化及びその後のラクトン化、二重結合の還元・水和・開裂、エポキシ化後の加水分解・グルタチオン抱合、抱合後のメルカプツール酸抱合・メチルスルフィニル化、並びにシクロプロパン環の開裂及びグルクロン酸抱合化が認められた

③ ラット急性吸入毒性試験

ラット (SD、雌雄各 5 例/群) に本成分のミストエアロゾルを 4 時間吸入曝露 (空気、509、1020 及び 1990mg/m³ (空気力学的中位径は各気中濃度について 3.43、3.52 及び 3.09µm)) し、14 日間観察した。1990mg/m³ 投与群で雄 1 例及び雌 2 例が死亡した。曝露中に、1990mg/m³ 投与群で尾のふるえ及び振戦が雌雄各 1~3 例に認められた。曝露後に 1990mg/m³ 投与群で間代性痙攣が雌 1 例、1020 及び 1990mg/m³ 投与群で振戦が雄 1~3 例及び雌 3~5 例、並びに爪先歩行が雌 1~2 例に認められた。体重及び剖検所見への影響は認められなかった。概略の致死量は雌雄共に 1990mg/m³ と判断された。

④ イヌ単回経口投与毒性試験

イヌ (ビーグル、雌雄各 1 例/群) に本成分を単回経口投与 (0、250、500 及び 1000mg/kg) し、14 日間観察を行った。一般状態では、嘔吐が 250 及び 1000mg/kg 投与群の雌で投与翌日に認められた。体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査への影響は認められなかった。いずれの投与群でも死亡は認められず、概略の致死量は雌雄共に 1000mg/kg 超と判断された。

2) 反復投与毒性試験

① ラット 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験

ラット (SD、雌雄各 12 例/群、0 及び 5000ppm 投与群には雌雄各 6 例/群の回復群を設定) に本成分を 1 ヶ月間混餌投与 (0、200、1000 及び 5000ppm) した。投与期間を通じて死亡は認められなかった。一般状態では、雌雄の 5000ppm 投与群で、振戦が投与 3 日までに最大雌雄各 9 例に認められ、その発現頻度は対照群と比較し統計学的に有意であったが、その後は最大 3 例の低頻度の発現で推移し、雄では投与 17 日以降、雌では投与 20 日以降には認められなかった。5000ppm 投与群の雌雄で、総コレステロールの高値、投与期間終了時に肝臓重量の絶対及び相対重量の高値、肝臓の大型化、肝臓のび慢性肝細胞肥大、滑面小胞体の増生 (電子顕微鏡的検査)、甲状腺のび慢性濾胞細胞肥大の発現頻度の増加あるいは増加傾向が認められた。5000ppm 投与群の雄では活性化部分トロンボプラスチン時間、リン脂質、総蛋白、アルブミン、α₁-グロブリン、α₂-グロブリン、β-グロブリン、γ-グロブリン及びカルシウムの高値、投与期間終了時に肝細胞好酸性化、腎臓の近位尿細管における好酸性物質沈着の発現頻度が増加し、同物質は α_{2u}-グロブリンの免疫組織化学染色において軽度な陽性反応を示した。また、電子顕微鏡的検査で腎臓の近位尿細管上皮細胞において結晶様構造物を含有するライソゾームの増加が認められた。無毒性量は雌雄共に 1000ppm (雄 78.0mg/kg/day、雌 83.9mg/kg/day) と判断された。なお、投与期間終了時に認められた変化はいずれも 2 週間の休薬により回復した。

② ラット 28 日間反復吸入投与毒性試験

ラット (Wistar、雌雄各 10 例/群) に本成分のエアロゾルを 1 日 4 時間、28 日間吸入曝露 (空気、40、80、150 及び 300mg/m³) した。300mg/m³ 投与群の雌 1 例に曝露後 (曝露 1 日) に重篤な間代性痙攣が認められたことから、安楽殺が行われた。300mg/m³ 投与群の雌雄で曝露開始日並びに曝露 11、12 及び 13 日の曝露中に振戦が認められ、4 週間の曝露期間を通して体重増加量及び摂餌量が空気対照群と比べて低値であった。150mg/m³ 投与群の雄でも曝露 1 週の体重増加量及び曝露 1 週の摂餌量が空気対照群に比べて低値であった。無毒性量は、雄は 80mg/m³ (実測平均気中濃度 ; 94.0mg/m³)、雌は 150 mg/m³ (同 ; 150mg/m³) と判断された。

③ イヌ 13 週間反復経口投与毒性および 6 週間回復性試験

イヌ (ビーグル、雌雄各 3 例/群、0 及び 500mg/kg/day 投与群には雌雄各 2 例/群の回復群を設定) に本成分を 13 週間強制経口投与 (0、10、50、250 及び 500mg/kg/day) し回復群では 6 週間休薬後の回復性が検討された。250 及び 500mg/kg/日投与群の雌各 1 例が投与 12 又は 16 日目に死亡した。死亡例の一

般状態は、死亡日に間代性痙攣、振戦、攣縮及び流涎並びに痙攣発現及びその後の状態悪化に伴う変化が認められた。500mg/kg/day 投与群の生存例において、雌雄各 1 例に間代性又は強直性痙攣等、死亡例と同様な変化が認められ、その他に振戦（雄 3 例及び雌 4 例）、攣縮（雌 4 例）が認められた。250 及び 500mg/kg/day 投与群の雌雄（死亡例含）において、粘液便、軟便及び便色の異常（赤褐色便又は黄緑色便、便潜血反応陽性）が主として投与後 3～10 時間に認められた。250 及び 500mg/kg/day 投与群の雌各 1 例に総コレステロール及びリン脂質の高値、また、500mg/kg/day 投与群の雌雄の生存例で肝細胞のすり硝子様変化が認められた。いずれの所見についても 6 週間の休薬期間により回復する可逆性の変化であった。無毒性量は雌雄共に 50mg/kg/day と判断された。

④ ラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験

ラット（SD、雌雄各 12 例/群）に本成分を 6 ヶ月間混餌投与（0、200、1000 及び 5000ppm）した。5000ppm 投与群については、雌雄に投与 1 日から振戦が発現し、その発現頻度は投与 2 日に最大値を示した（雄 5 例、雌 4 例）。このうち雄 1 例が投与 5 日後に死亡した。死亡例には、振戦が投与後 4 日まで発現した。1000 及び 5000ppm 投与群については、雌雄に総コレステロール及びリン脂質の高値、5000ppm 投与群の雄では総蛋白、アルブミン、 α_1 -グロブリン、トリグリセライド、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ及びカルシウムの高値が認められた。また、1000ppm 以上の投与群では、肝臓重量の高値が認められ、病理組織学的にはび慢性肝細胞肥大が認められた。5000ppm 投与群の雄では肝細胞の好酸性化や脂肪滴と考えられる微細空胞を含有する肝細胞も認められた。腎臓では 1000ppm 以上の投与群の雄で近位尿細管にリポフスチンと考えられる黄褐色色素沈着が認められた。5000ppm 投与群で実施された電子顕微鏡による検索では、肝細胞における滑面小胞体の増生と、小葉周辺性に異形（膨化）ミトコンドリアを含む肝細胞が観察された。無毒性量は雌雄共に 200ppm（雄 10.5mg/kg/day、雌 12.8mg/kg/day）と判断された。

3) 遺伝毒性試験

本成分による、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細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた経口投与小核試験が実施され、いずれの試験も陰性であった。

4) 生殖発生毒性試験

① 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラット（SD、雌雄各 20 例/群）に本成分 0、10、25 及び 75mg/kg/day を経口投与（雄：交配開始 2 週間前～剖検前日、雌：交配開始 2 週間前～妊娠 6 日）し、雄は雌全例の帝王切開時検査終了後、雌は妊娠 13 日目に剖検された。75mg/kg/day 群において雌 1 例が投与 15 日に死亡した。75mg/kg/day 群の一般状態では、雄全例及び雌 17 例に振戦並びに雄に体重抑制が認められたが、本成分の親動物の生殖能及び初期胚発生への影響は認められなかった。一般毒性学的な無毒性量は雌雄とも 25mg/kg/day、親動物の生殖能及び初期胚発生に対する無毒性量は 75mg/kg/day と判断された。

② 胚・胎児発生への影響に関する試験

妊娠ラット（SD、20 例又は 19 例/群）に本成分 0、10、20 及び 50mg/kg/day を経口投与（妊娠 6～17 日）し、妊娠 20 日目に剖検された。いずれの用量においても母動物の死亡は認められず、妊娠は維持された。50mg/kg/day 群の 4 例に振戦が認められた他は母動物及び胚・胎児発生共に影響は認められなかった。母動物に対する一般毒性学的な無毒性量は 20mg/kg/day、生殖機能に関する無毒性量及び胚・胎児発生に関する無毒性量は 50mg/kg/day と判断された。また、催奇形作用は認められなかった。

妊娠ウサギ（NZW、19 例又は 17 例/群）に本成分 0、30、100 及び 300mg/kg/day を経口投与（妊娠 6

～18 日) し、妊娠 29 日目に剖検された。いずれの用量においても母動物の死亡は認められず、妊娠は維持された。300mg/kg/day 群で体重増加抑制、摂餌量の低値及び胎盤重量の高値が認められたが、胎児体重に有意な変動は認められなかったことから、胎盤重量の高値については毒性学的意義のない変動と判断された。母動物に対する一般毒性学的な無毒性量は 100mg/kg/day、生殖機能に関する無毒性量及び胚・胎児発生に関する無毒性量は 300mg/kg/day と判断された。また、催奇形作用は認められなかった。

③ 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ラット (SD、雌各 22 例又は 21 例/群) に本成分 0、10、20 及び 50 mg/kg/day を経口投与 (妊娠 6 日～分娩後 20 日) し、F₀ 母動物については分娩後 21 日目に、F₁ 出生児については生殖能力検査後に剖検された。本成分投与群における母動物 (F₀) の死亡は認められなかった。最高用量群で母動物 (F₀) の振戦が認められたが、次世代児 (F₁) の出生前後の生存、体重、発育分化、反射機能、感覚機能、オープンフィールドテスト、条件回避学習能、交尾能、受胎能、部検及び初期胚 (F₂) の発生において、本成分の影響は認められなかった。母動物 (F₀) に対する一般毒性学的な無毒性量は 20mg/kg/day、母動物 (F₀) の妊娠維持、分娩及び哺育などの生殖機能に関する無毒性量並びに次世代児 (F₁) の発生に関する無毒性量は、いずれも 50mg/kg/day と判断された。

5) 局所刺激性

① 眼刺激性試験

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 及び 72 時間後に Draize 法により評価を行った結果、いずれの観察時間においても刺激反応は認められなかったことから、眼刺激性はないと判断された。

② 皮膚刺激性試験

ウサギ (NZW、雄 3 例) の背部皮膚に本成分 0.5mL を 4 時間、閉塞貼付し、1、24、48 及び 72 時間後に Draize 法により評価を行った結果、いずれの観察時間においても刺激反応は認められなかったことから、皮膚刺激性はないと判断された。

6) その他の毒性試験

① 皮膚感作性試験

モルモット (Hartley、本成分群雌 30 例、陽性対照¹⁾群雌 10 例) を用いて Maximization 法に準じて (本成分濃度：一次感作 (皮内) 5%、二次感作 (経皮) 100% 及び誘発 (経皮) 25%) 実施した結果、誘発貼付除去後の観察時間 (24 及び 48 時間) において、局所反応は認められなかったことから、皮膚感作性はないと判断された。

② 魚類急性毒性試験

コイ (10 尾/群) を用いた本成分による流水式の 96 時間曝露急性毒性試験における半数致死濃度 (以下、LC₅₀) は 2.9µg/L で、1.6µg/L 以上の濃度で遊泳異常 (緩慢遊泳及び痙攣)、平衡失調並びに横転が認められた。

¹⁾ α-Hexylcinnamaldehyde

<審査の概略>

(1) 本剤の使用上におけるヒトへの影響について

機構は、本成分が常温で揮散（10.30mPa（25℃））することから、設置場所である浄化槽等から外に漏れた場合のヒトに対する影響、また、本成分（概略の致死量：雌雄 1990mg/m³）と EZ-エンペントリン（概略の致死量：雌雄 4610mg/m³ 超）との毒性の比較において、本成分の毒性が高いと認められたことから、ヒトへの安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ヒトが浄化槽等近くで曝露される危険性についてリスク評価を行った。評価条件として、本剤の約 ■■■ 倍用量における最高気中濃度 ■■■ μg/m³ を用いて 1 時間の曝露を想定し、成人及び小児の吸入曝露量を算出（成人 5.76 μg/kg 及び小児 10.9 μg/kg）した。また、ラットの吸入曝露量は、単回吸入投与毒性試験における無毒性量（509mg/m³）及びラット 28 日間反復吸入投与毒性試験における無毒性量（94.0mg/m³）より算出し、それぞれ 91.6mg/kg（曝露 4 時間）及び 16.9mg/kg（曝露 4 時間）であった。ヒト及びラットの吸入曝露について、MOE（Margin of Exposure：曝露の余裕度）を用いた安全性評価を実施した結果、成人及び小児の単回吸入投与における MOE はそれぞれ 15900 及び 8400、反復吸入投与における MOE はそれぞれ 2934 及び 1550 であり、いずれも十分な安全係数¹²（100 以上）が確保されている。また、浄化槽等は一定の密閉性が保たれており、曝露量は最小限に抑えられていることから、ヒトが浄化槽等近くで曝露されたとしても安全上問題ないと考えられる。

単回吸入投与毒性試験において、EZ-エンペントリンは雌雄共に 4610mg/m³ の全身曝露でも死亡が認められなかったのに対し、本成分の概略の致死量は雌雄共に 1990mg/m³（鼻部曝露）であったが、反復投与毒性試験（ラット経口 6 ヶ月）の無毒性量（本成分：雌雄 10.5～12.8 mg/kg/day、EZ-エンペントリン：雌雄 10 mg/kg/day）及び単回投与毒性試験（ラット経皮）の概略の致死量（本成分：雌雄 2000mg/kg/day 超、EZ-エンペントリン：雌雄 2000 mg/kg/day 超）は、ほぼ同程度であることから、両成分の毒性に大きな差はないと考える。また、上記の成人及び小児の MOE も踏まえると、本成分の毒性の安全係数は十分確保されている。

機構は、以上の説明から、ヒトへの安全性は十分に確保されていると判断した。

(2) 本成分の水中光分解と環境への影響について

機構は、本剤の魚毒性 LC₅₀ は 2.9 μg/L（96h）であり、EZ-エンペントリンの LC₅₀ 70.5 μg/L（96h）より高いことから、本剤の環境への影響について、水中に落下した場合の安全性も含めて説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本成分の水中光分解から生成した代謝物及びその魚毒性を本成分と類似構造であるメトフルトリン（ベンジルアルコール側テトラフルオロフェニル基の 4 位置換基がメトキシメチル基）の水中光分解試験から評価した。メトフルトリンの半減期は水中光分解試験から 2.4～2.6 日と概算され、構造が類似している本成分の半減期も同程度と考える。メトフルトリンの水中光分解により生成した主要 8 分解物¹³の魚毒性 LC₅₀（96h）は、ジオール誘導体（>48mg/L）、アルデヒド誘導体（0.44 mg/L）、カルボン酸誘導

¹² 安全係数 100：種差 10 及び個体差 10 を乗じる

¹³ ジオール誘導体：2,3,5,6-tetrafluoro-4-(methoxymethyl)benzyl=3-(1,2-dihydroxypropyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate、アルデヒド誘導体：2,3,5,6-tetrafluoro-4-(methoxymethyl)benzyl=3-formyl-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate、カルボン酸誘導体：3-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(methoxymethyl)benzyloxycarbonyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid、MMCA：(1*R*,3*R*)-2,2-dimethyl-3-(prop-1-enyl)cyclopropanecarboxylic acid、MMCA 分解物：(1*R*,3*S*)-2,2-dimethylcyclopropane-1,3-dicarboxylic acid、MFOA：2,3,5,6-tetrafluoro-4-(methoxymethyl)benzylalcohol、MFOA 分解物 1：2,3,5,6-tetrafluoro-4-(methoxymethyl)benzoic acid、MFOA 分解物 2：2,3,5,6-tetrafluoroterephthalic acid

体 (>77 mg/L)、MMCA (>92mg/L)、MMCA 分解物 (>94 mg/L)、MFOA (>95 mg/L)、MFOA 分解物 1 (>120 mg/L) 及び MFOA 分解物 2 (>99 mg/L) であった。メトフルトリンの LC₅₀ (96h) は 1.2~3.06 µg/L であった。メトフルトリンの主要 8 分解物の魚に対する急性毒性結果は、いずれもメトフルトリンよりも顕著に弱い毒性であった。本成分の水中光分解物の LC₅₀ も、類似構造であるメトフルトリンの水中光分解物と同程度と判断した。また、本成分のアルコール側分解物 (2,3,5,6-tetrafluoro-4-methylbenzoic acid) の魚毒性 (EC₅₀) は >100mg/L (欧州食品安全庁) と報告されている。さらに、浄化槽に落下した場合の本成分の水中への放出量 (4 週間設置、2.0g/水 200L 浸漬) は 0.2~0.8% できわめて微量であること、ごく微量放出した場合でも、浄化槽中における本成分の水中濃度は低濃度であり、自然環境に放出され処理水に残存していたとしても、河川などへの放出により希釈することから、本成分及び水中光分解物の環境中での長期残留性の懸念、環境に対する毒性は低いと考える。

機構は、以上の説明から、環境に対し特段の問題は認められないと判断した。

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殺虫剤として、以下の効能・効果、用法・用量において承認して差し支えないと判断する。

【効 能 ・ 効 果】 蚊成虫の駆除

【用 法 ・ 用 量】 1. 開封して、以下の要領に従い使用する。

使用場所：浄化槽、下水槽

使用量：容積 1m³ あたり樹脂蒸散剤 1 枚

使用方法：浄化槽等の蓋、蓋枠の溝等から水面につかないように吊り下げる。

2. 開封した本品は、3 ヶ月間有効である。