

審議結果報告書

平成 29 年 1 月 30 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] テンワード

[有効成分名] モンフルオロトリン、フェノトリン

[申 請 者] 住友化学株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 7 月 25 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 1 月 20 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。

審査報告書

平成 29 年 1 月 6 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

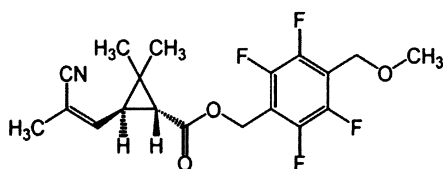
承認申請のあった下記の医薬部外品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

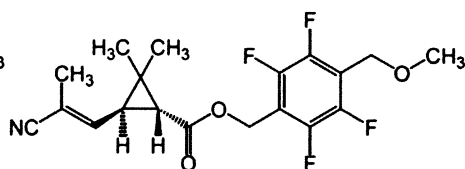
[販 売 名] テンワード
[有効成分] モンフルオロトリン、フェノトリン

注) 下線部は、新規有効成分である。

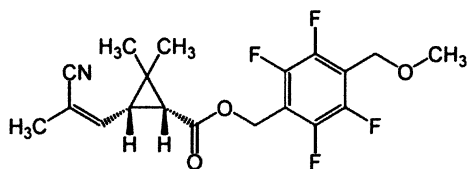
[申請者名] 住友化学株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 7 月 25 日
[剤形・含量] 原液 100g 中にモンフルオロトリン 0.125g 及びフェノトリン 0.25g を含有するエアゾール剤
[申請区分] 医薬部外品区分 1
[化学構造] モンフルオロトリン



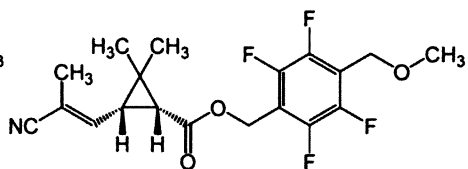
及び鏡像異性体



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体

分子式：C₁₉H₁₉F₄NO₃

分子量：385.35

化学名：(日本名)

主成分

(1R,3R)-3-[(1Z)-2-シアノプロパ-1-エン-1-イル]-2,2-ジメチ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-(メトキシメチル)ベンジル

副成分

(1S,3S)-3-[(1Z)-2-シアノプロパ-1-エン-1-イル]-2,2-ジメチ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-(メトキシメチル)ベンジル

ル

(1*RS*,3*RS*)-3-[(1*E*)-2-シアノプロパ-1-エン-1-イル]-2,2-ジメチルシクロ
プロパンカルボン酸 2,3,5,6-テトラフルオロ-4-(メトキシメチル)ベン
ジル

(1*RS*,3*SR*)-3-[(1*EZ*)-2-シアノプロパ-1-エン-1-イル]-2,2-ジメチルシクロ
プロパンカルボン酸 2,3,5,6-テトラフルオロ-4-(メトキシメチル)ベン
ジル

(英 名) A mixture of

2,3,5,6-Tetrafluoro-4-(methoxymethyl)benzyl

(1*R*,3*R*)-3-[(1*Z*)-2-cyanoprop-1-en-1-yl]- 2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate
as a main ingredient, and

2,3,5,6-Tetrafluoro-4-(methoxymethyl)benzyl

(1*S*,3*S*)-3-[(1*Z*)-2-cyanoprop-1-en-1-yl]- 2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate,
2,3,5,6-Tetrafluoro-4-(methoxymethyl)benzyl

(1*RS*,3*RS*)-3-[(1*E*)-2-cyanoprop-1-en-1-yl]- 2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate
and

2,3,5,6-Tetrafluoro-4-(methoxymethyl)benzyl

(1*RS*,3*SR*)-3-[(1*EZ*)-2-cyanoprop-1-en-1-yl]- 2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate
as minor ingredients

[特 記 事 項]

なし

[審査担当部]

一般薬等審査部

審査結果

平成 29 年 1 月 6 日

[販 売 名]	テンワード
[有 効 成 分]	モンフルオロトリン、フェノトリン
[申 請 者 名]	住友化学株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 7 月 25 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]	ハエ成虫及び蚊成虫の駆除
[用法・用量]	上部にある押しボタンを押して、屋内のハエ成虫及び蚊成虫に対 して閉め切った 6 畳（28 m ³ ）につき約 5 秒の割合で上方に向け 噴霧する。

審査報告

平成 29 年 1 月 6 日

1. 申請品目

〔販 売 名〕 テンワード
〔有 効 成 分〕 モンフルオロトリン、フェノトリン
〔申 請 者 名〕 住友化学株式会社
〔申 請 年 月 日〕 平成 26 年 7 月 25 日
〔剤 形 ・ 含 量〕 原液 100g 中にモンフルオロトリン 0.125g 及びフェノトリン 0.25g を含有するエアゾール剤
〔申請時効能・効果〕 ハエ成虫及び蚊成虫の駆除
〔申請時用法・用量〕 上部にある押しボタンを押して、ハエ成虫及び蚊成虫に対して 6 畳（28 m³）につき約 5 秒の割合で上方に向け噴霧する。

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」という。）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

テンワード（以下「本剤」という。）は、新規のピレスロイド系薬剤であり高いノックダウン活性を有するとされるモンフルオロトリン（以下「本成分」という。）、及び既承認のピレスロイド系薬剤で致死活性に優れるとされるフェノトリンを配合する空間噴霧型の殺虫剤である。本成分は、住友化学株式会社により開発され、その作用機序は、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、■■■ 年 ■ 月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■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ を行い、同年 ■ 月法第 ■ 条第 ■ 項第 ■ 号（■■■■■■■■■■、■■■■■■■■■■、■■■■■■■■■■）に該当するものと判定したとの通知を受け、製造を開始しており、2014 年より不快害虫（ハチ等）用途の製品に配合し販売されている。

なお、2016 年 12 月現在、本成分を含有する殺虫剤は、海外では米国、カナダ及びオーストラリアで登録されており、■■■、■■■■■■■■■■、■■■■■■■■■■、■■■■■■■■■■ 及び ■■■■■■■■■■ では審査中である。

＜提出された資料の概略＞

1) 特性

本成分の構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル（以下「UV」という。）、赤外吸収スペクトル（以下「IR」という。）、核磁気共鳴スペクトル（ $^1\text{H-NMR}$ 及び $^{13}\text{C-NMR}$ ）及び質量スペクトルにより支持されている。なお、本成分には 8 種類の立体異性体（RTZ¹、RTE²、RCZ³、RCE⁴、STZ⁵、STE⁶、SCZ⁷、SCE⁸）の存在が考えられる。

規格及び試験方法として、含量〔本成分及び〇〇〇〇（以下「〇〇」
いう。）、性状（外観、溶解性）、確認試験〔〇〇、〇〇、〇〇〇〇（以下「〇〇」
という。）、純度試験〔重金属、類縁物質（〇〇、〇〇〇〇）（以下「〇〇」と
いう。）、強熱残分、異性体比〔〇〇〇〇、〇〇〇〇、〇〇〇〇：〇〇〕及び定量法（〇〇）
が設定されている。

1) 製劑設計

本剤は噴射剤を除いた原液に本成分 0.125w/w%及びフェノトリン 0.25w/w%を含有したエアゾール剤であり、原液と[]と共に耐圧容器に充填している。原液には添加物として[]、[]、[]、[]、[]及び[]が含まれる。

本剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験、質量偏差、噴射量及び定量法()が設定されている。

気中濃度測定試験

本剤を試験室（容積 28m³、換気率 0.5 回/h）の中央に向かって 5 秒間噴霧し、29 時間後までの気中濃度を部屋中央の床上高さ 20 cm 及び 120 cm 地点の 2 か所で測定した。本成分及びフェノトリンの気中濃度は、いずれも噴霧直後に床上高さ 20 cm の地点で最大値（本成分：

SOE: 2,2,2,2-tetrafluoro-1-(methoxymethyl)benzyl(1R,3R)-5-[(1R)-2-cycloprop-1-en-1-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxopropanecarboxylate

51.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、フェノトリン：86.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)を示し、噴霧5時間までには気中濃度は十分に減衰（本成分：<0.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、フェノトリン：<0.844 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）した。また、本成分の24時間の時間加重平均気中濃度は0.91 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （床上高さ120cm）及び1.55 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （床上高さ20cm）、並びにフェノトリンの24時間の時間加重平均気中濃度は2.05 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （床上高さ120cm）及び2.97 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （床上高さ20cm）であった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び照会事項の回答を検討した結果、本剤の規格項目として噴射量が設定されていなかったが、エアゾール剤である本剤の品質を担保する上で必要な項目と判断し、新たに規格及び試験方法の規格項目として設定した。以上より、本成分及び本剤の規格項目は適切に設定されていると判断した。

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。

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	■ kg、■ kg 又は	25 $\pm$ 2 $^{\circ}\text{C}$ 、60 $\pm$ 5%RH	■	36 カ月
加速試験	■ kg スケール 3 ロット	40 $\pm$ 2 $^{\circ}\text{C}$ 、75 $\pm$ 5%RH	(■)	6 カ月
苛酷試験	■ kg スケール 1 ロット	50 $\pm$ 2 $^{\circ}\text{C}$	褐色ガラス製 スクリー管（密栓）	■ カ月
		25 $\pm$ 2 $^{\circ}\text{C}$ 、97 $\pm$ 5%RH	褐色ガラス製 スクリー管（開栓）	■ カ月
		25 $\pm$ 2 $^{\circ}\text{C}$ 、1205 klx $\cdot$ h、 417.75 W $\cdot$ h/m ^{2}	■ (■)	■ 日

長期保存試験及び加速試験において、いずれの項目についても経時的な変化は認められなかった。なお、苛酷試験（湿度）では水分の増加、苛酷試験（光）では■の減少が認められた。

以上の結果から、本成分は■に入れ、気密、遮光した状態で室温保存するとき36カ月間安定であると判断された。

本剤の安定性試験が表2のとおり実施された。

[illegible]

以上の結果から、本剤の有効期間は遮光条件下、気密容器にて室温保存するとき 12 カ月と設定された。

本成分の安定性試験について、苛酷試験（湿度）では水分の増加、苛酷試験（光）では■の減少が認められたが、本剤の長期保存試験及び加速試験において、いずれの試験項目においても経時的変化は認められていないことから、本剤の安定性について問題ないと判断した。

二、薬理作用に関する資料

(1) 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験と

効力を裏付ける試験として、本成分を用いた基礎効力試験（微量滴下試験、油剤直撃噴霧試験、油剤噴霧降下試験）、及び本剤を用いた処方及び用量設定試験（空間噴霧試験）、基礎効力試験（空間噴霧試験、円筒直撃試験）、準実地効力試験（空間噴霧試験）が実施された。なお、対照として既承認のピレスロイド系薬剤である d-T80-フタルスリン、ペルメトリン、又は既承認の空間噴霧型のエアゾール剤である水性キンチョール SRA（有効成分として d-T80-フタルスリン及び d-T80-レスメトリンを配合）を使用している。

i) 基礎効力試験

①微量滴下試験：添付資料二-1~4

本成分及び d-T80-フタルスリン及びペルメトリンのアセトン希釈液を供試虫（アカイエカ雌成虫、イエバエ雌成虫及びピレスロイド抵抗性イエバエ雌成虫）各 10 又は 15 頭の胸部背面に 0.3、0.5 又は 1.0 μ L 滴下処理し、処理 1 日後の 50% 致死濃度（以下「LD₅₀」という。）

を比較した（表3）。なお、本試験は、住友化学株式会社 健康・農業関連事業研究所（以下「住友化学」という。）及び[REDACTED]（以下「[REDACTED]」という。）で実施された。

表3 蚊及びハエ成虫に対する各成分のLD₅₀

供試薬	滴下処理1日後のLD ₅₀ (μg/頭)					
	アカイエカ雌成虫		イエバエ雌成虫		ピレスロイド抵抗性 イエバエ雌成虫	
	住友化学	[REDACTED]	住友化学	[REDACTED]	住友化学	[REDACTED]
本成分	0.0061	0.00196	0.36	0.16	—	1.54
d-T80-フタルスリン	0.0083	0.01	0.63	0.26	—	4.71
ペルメトリン	0.0028	0.00475	0.033	0.015	—	1.07

各供試薬について3反復で実施

アカイエカ成虫について、本成分はペルメトリンと同程度であるものの、d-T80-フタルスリンより優れた致死活性を示した。イエバエ成虫について、本成分はペルメトリンに劣るものの、d-T80-フタルスリンとほぼ同程度の致死活性を示した。

②油剤直撃噴霧試験：添付資料ニー1

本成分（0.003125、0.00625、0.0125、0.25、0.5及び1.0w/v%）又はd-T80-フタルスリン（0.0125、0.025、0.05、0.25、0.5及び1.0w/v%）の油剤¹³各0.7mLを、ガラスチャンバー（0.34m³）内の供試虫（アカイエカ雌成虫、イエバエ雌雄成虫及びピレスロイド抵抗性イエバエ雌雄成虫（各性比＝1：1））各10頭に噴霧し、50%ノックダウン時間（以下「KT₅₀」という。）及び1日後の致死率を算出した（表4及び5）。

表4 蚊及びハエ成虫に対する各成分のKT₅₀並びに1日後致死率

供試薬	濃度 (w/v%)	アカイエカ雌成虫		イエバエ雌雄成虫	
		KT ₅₀ (分)	致死率 (%)	KT ₅₀ (分)	致死率 (%)
本成分	0.003125	2.9	0	2.7	0
	0.00625	≤0.7	30	1.8	0
	0.0125	<0.7	43	0.87	6.7
d-T80-フタルスリン	0.0125	5.7	13	>10	0
	0.025	2.9	43	5.1	3.3
	0.05	1.5	83	1.6	10

各供試薬について3反復で実施

表5 ピレスロイド抵抗性ハエ成虫に対する各成分のKT₅₀並びに1日後致死率

供試薬	濃度 (w/v%)	ピレスロイド抵抗性イエバエ雌雄成虫	
		KT ₅₀ (分)	致死率 (%)
本成分	0.25	14	0
	0.5	9.0	0
	1.0	1.2	3.3
d-T80-フタルスリン	0.25	>15	0
	0.5	>15	0
	1.0	7.6	0

各供試薬について3反復で実施

¹³ [REDACTED] と [REDACTED] ([REDACTED]) からなる [REDACTED] : [REDACTED] 重量比混合溶液

アカイエカ成虫について、本成分は、ノックダウン活性及び致死活性ともに d-T80-フタルスリンと比べて優れていた。また、イエバエ成虫及びピレスロイド抵抗性イエバエ成虫について、本成分は、d-T80-フタルスリンと比べてノックダウン活性は優れていたが、致死活性は同程度であった。

③油剤噴霧降下試験：添付資料ニー5 及び 6

ガラス製円筒（直径 20cm、高さ 43cm）とその下部に金網蓋をして固定した供試虫（アカイエカ雌成虫又はイエバエ雌成虫 各 15 頭）を放したガラスポット（内径 13.5cm、高さ 17cm）の間にガラス板を挿入し、ガラス製円筒の上部の円孔から本成分（0.003125、0.00625、0.0125w/v%）又は d-T80-フタルスリン（0.0125、0.025 及び 0.05w/v%）のクロシン溶液各 1.5mL を噴霧した。その 10 秒後にガラス板を引き抜き、供試虫に噴霧粒子に曝露させ、KT₅₀、1 日後及び 2 日後の致死率を算出した（表 6）。

表 6 蚊及びハエ成虫に対する各成分 KT₅₀ 並びに 1 及び 2 日後致死率

供試薬	濃度(w/v%)	アカイエカ雌成虫			イエバエ雌成虫		
		KT ₅₀ (分)	1 日後致死率 (%)	2 日後致死率 (%)	KT ₅₀ (分)	1 日後致死率 (%)	2 日後致死率 (%)
本成分	0.003125	3.0	13.3	13.3	1.8	2.2	8.9
	0.00625	1.7	40.0	53.3	1.2	2.2	11.1
	0.0125	1.6	53.3	77.8	1.1	4.4	17.8
d-T80-フタルスリン	0.0125	6.4	24.4	37.8	3.6	8.9	13.3
	0.025	4.0	31.1	42.2	2.4	8.9	15.6
	0.05	2.9	48.9	66.7	1.7	4.4	6.7

各供試薬について 3 反復で実施

アカイエカ成虫について、本成分は、ノックダウン活性及び致死活性ともに d-T80-フタルスリンに比べて優れていた。また、イエバエ成虫について、本成分は、d-T80-フタルスリンと比べてノックダウン活性は優れていたが、致死活性は同程度であった。

2) 本剤

i) 処方及び用量設定試験（空間噴霧試験）：添付資料ニー11 及び 12

ピート・グラディー・チャンバー（5.8m³）内にアカイエカ雌成虫約 50 頭及びイエバエ雌雄成虫約 100 頭（性比＝1：1）を放ち、本成分（0.025、0.05、0.1 及び 0.2 w/w%）、又は本成分及びフェノトリン（本成分/フェノトリン 0.1/0.05、0.1/0.1、0.1/0.2 及び 0.1/0.4 w/w%）含有エアゾール剤¹⁴をチャンバー四方の噴霧窓より 650 ± 100 mg を噴霧し、KT₅₀、90%ノックダウン時間（以下「KT₉₀」という。）及び 1 日後の致死率を算出した（表 7 及び 8）。

¹⁴ 本剤と同一の添加物及び噴射剤からなり、有効成分の量に応じて溶剤の量を調整した製剤

表 7 蚊及びハエ成虫に対する各製剤の KT_{50} 、 KT_{90} 並びに 1 日後致死率

供試製剤	アカイエカ雌成虫			イエバエ雌雄成虫		
	KT_{50} (分)	KT_{90} (分)	1 日後 致死率 (%)	KT_{50} (分)	KT_{90} (分)	1 日後 致死率 (%)
被験製剤① (本成分 0.025w/w%)	>15	>15	68	6.1	≥15	0
被験製剤② (本成分 0.05w/w%)	11	>15	63	4.4	12	2.2
被験製剤③ (本成分 0.1w/w%)	8.2	>15	83	3.6	9.1	6.3
被験製剤④ (本成分 0.2w/w%)	6.6	>15	95	3.7	11	21
対照製剤 (水性キンチョール SRA)	8.3	>15	100	3.8	11	71

各供試製剤について、3 反復で実施

表7より、アカイエカ成虫及びイエバエ成虫いずれの場合も本成分の添加量増加に伴いノックダウン活性が向上し、本成分0.1 w/w%以上の場合に対照製剤と同等以上のノックダウン活性を示した。一方、イエバエ成虫について、致死活性においては、いずれの処方においても対照製剤に劣っていた。

表 8 蚊及びハエ成虫に対する各製剤の KT_{50} 、 KT_{90} 並びに 1 日後致死率

供試製剤	アカイエカ雌成虫			イエバエ雌雄成虫		
	KT_{50} (分)	KT_{90} (分)	1 日後 致死率 (%)	KT_{50} (分)	KT_{90} (分)	1 日後 致死率 (%)
被験製剤⑤ (本成分 0.1 及びフェノトリン 0.05 w/w%)	9.7	>15	95	2.6	6.4	27
被験製剤⑥ (本成分 0.1 及びフェノトリン 0.1 w/w%)	8.6	>15	100	2.7	6.5	52
被験製剤⑦ (本成分 0.1 及びフェノトリン 0.2 w/w%)	10	>15	100	2.5	6.2	83
被験製剤⑧ (本成分 0.1 及びフェノトリン 0.4 w/w%)	9.8	>15	100	2.7	6.3	98
対照製剤 (水性キンチョール SRA)	8.3	>15	98	3.2	7.5	80

各供試製剤について、3 反復で実施

表8より、アカイエカ成虫及びイエバエ成虫いずれの場合もフェノトリンの配合量増加によるノックダウン活性への影響は認められなかった。アカイエカ成虫について、ノックダウン活性及び致死活性ともにいずれの処方においても対照製剤と同程度であった。イエバエ成虫について、ノックダウン活性ではいずれの処方も対照製剤に優れていたが、致死活性では、フェノトリン0.2 w/w%以上の場合に対照製剤と同等以上の致死活性を示した。

以上より、本剤は、本成分0.1 w/w%及びフェノトリン0.2 w/w%を配合する処方に決定した。

ii) 基礎効力試験

①空間噴霧試験：添付資料ニ-12

ピート・グラディー・チャンバー (5.8 m³) 内にアカイエカ雌成虫約 50 頭及びイエバエ雌雄成虫約 100 頭 (性比=1:1) を放ち、本剤又は対照製剤をチャンバー四方の噴霧窓より、650 ± 100 mg を噴霧し、 KT_{50} 、 KT_{90} 及び 1 日後の致死率を算出した (表 9)。

表 9 蚊及びハエ成虫に対する各製剤の KT_{50} 、 KT_{90} 並びに 1 日後致死率

供試製剤	アカイエカ雌成虫			イエバエ雌雄成虫		
	KT_{50} (分)	KT_{90} (分)	1 日後 致死率 (%)	KT_{50} (分)	KT_{90} (分)	1 日後 致死率 (%)
本剤	14	>15	98	2.9	6.8	90
対照製剤 (水性キンチョール SRA)	13	>15	87	3.7	9.3	83

各供試製剤について、3 反復で実施

アカイエカ成虫について、本剤と対照製剤のノックダウン活性は同程度であったが、致死活性は本剤の方が対照製剤よりも優れていた。イエバエ成虫について、本剤はノックダウン活性及び致死活性ともに対照製剤よりも優れていた。

②円筒直撃試験：添付資料ニ-13 及び 14

ガラス製円筒 (直径 20 cm、高さ 43 cm) を架台上に配置し、ろ紙を敷いたガラスポット (内径 14 cm、深さ 17 cm) 内にアカイエカ雌成虫又はイエバエ雌成虫各 15 頭を放ち、金網蓋をしてガラス製円筒の下部に固定した。本剤又は対照製剤を円筒上部の円孔から定量噴射装置にて 0.25、0.5 又は 1.0g を噴射し、 KT_{50} 、 KT_{90} 及び 1 日後の致死率を算出した (表 10 及び 11)。

表 10 蚊及びハエ成虫に対する各製剤の KT_{50} 、 KT_{90} 並びに 1 日後致死率

供試製剤	噴射量 (g)	アカイエカ雌成虫			イエバエ雌成虫		
		KT_{50} (分)	KT_{90} (分)	1 日後 致死率 (%)	KT_{50} (分)	KT_{90} (分)	1 日後 致死率 (%)
本剤	0.25	0.095	0.4	100	0.43	0.63	100
	0.5	0.053	0.27	100	0.33	0.52	100
	1.0	NA ^{a)}	NA ^{a)}	100	0.32	0.47	100
対照製剤 (水性キンチョール SRA)	0.5	0.15	0.23	100	0.35	0.58	100

各供試製剤について 3 反復で実施

a) ノックダウンが非常に早く、 KT_{50} 及び KT_{90} は算出不可

表 11 蚊及びハエ成虫に対する各製剤の KT_{50} 、 KT_{90} 並びに 1 日後致死率

供試製剤	噴射量 (g)	ピレスロイド抵抗性イエバエ雌成虫		
		KT_{50} (分)	KT_{90} (分)	1 日後 致死率 (%)
本剤	0.25	2.3	10	17.8
	0.5	1.5	7.1	28.9
	1.0	0.73	2.7	46.7
対照製剤 (水性キンチョール SRA)	0.5	1.9	13	31.1

各供試製剤について 3 反復で実施

アカイエカ成虫について、いずれの噴射量においても本剤は対照製剤よりノックダウン活性は優れていたが、致死活性は同程度であった。イエバエ成虫及びピレスロイド抵抗性イエバエ成虫について、噴射量 0.5g 以上の場合、本剤は対照製剤とノックダウン活性及び致死活性は同等以上であった。

iii) 準実地効力試験：添付資料ニ-15~17

密閉した 6 畳間相当のラージチャンバー内（換気率 0.1 回/h 未満）にアカイエカ雌成虫（約 50 又は約 100 頭）、イエバエ成虫約 100 頭（雌雄成虫（性比＝1：1）、又は雌成虫のみ）を放ち、本剤又は対照製剤をチャンバー中央から上方に向けて、定量噴射装置にて所定時間（1.25、2.5 及び 5 秒）噴霧し、KT₅₀、KT₉₀ 及び 1 日後の致死率を算出した（表 12 及び 13）。なお、本試験は、住友化学及び [REDACTED] で実施された。

表 12 蚊及びハエ成虫に対する各製剤の KT₅₀、KT₉₀ 並びに 1 日後致死率（住友化学）

供試製剤	噴射時間 (秒)	アカイエカ雌成虫			イエバエ雌雄成虫		
		KT ₅₀ (分)	KT ₉₀ (分)	1 日後 致死率 (%)	KT ₅₀ (分)	KT ₉₀ (分)	1 日後 致死率 (%)
本剤	1.25	18	>30	100	3.9	11	46
	2.5	13	≥30	99	2.6	7.3	88
	5	6.6	15	100	2.0	6.0	99
対照製剤（水性キンチョール SRA）	5	8.5	24	100	2.6	6.6	97

各供試製剤について 3 反復で実施

表 13 蚊及びハエ成虫に対する各製剤の KT₅₀、KT₉₀ 並びに 1 日後致死率（[REDACTED]）

供試製剤	噴射時間 (秒)	アカイエカ雌成虫			イエバエ雌成虫		
		KT ₅₀ (分)	KT ₉₀ (分)	1 日後 致死率 (%)	KT ₅₀ (分)	KT ₉₀ (分)	1 日後 致死率 (%)
本剤	2.5	4.9	13	100	4.3	12	97.5
	5	4.1	12	100	3.3	9.4	98.4
対照製剤（水性キンチョール SRA）	5	5.3	17	98.0	4.8	16	73.6

各供試製剤について 2 反復で実施

アカイエカ成虫及びイエバエ成虫いずれの場合にも、本剤又は対照製剤を用法及び用量どおり 5 秒間噴霧した場合、本剤は対照製剤とノックダウン活性及び致死活性は同等以上であった。

(2) 一般薬理試験：添付資料ニ-18

本成分の一般薬理試験として、中枢神経系、自律神経系、呼吸器系、循環器系、消化器系及び腎・泌尿器系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 (mg/kg)
中枢神経系	一般症状及び行動 ^{a)}	ラット (雄 3 例/群)	経口	0、20、60、200	60
	自発運動量	ラット (雄 5 例/群)		0、20、60、200	睡眠延長：20 その他の項目：200
	睡眠延長 ^{b)}	ラット (雄 10 例/群)			
	痙攣拮抗 ^{c)}				
	痙攣協力 ^{c)}				
	疼痛閾値 ^{d)}				
	体温 ^{e)}				

自律神経系	摘出回腸収縮 ^{f)}	モルモット (雄 5 例/群)	<i>in vitro</i>	0、0.24、1.2、6 μg/mL	<0.24μg/mL
呼吸器系	呼吸数・1 回換気量・分 時換気量 ^{g)}	ラット (雄 8 例/群)	経口	0、20、60、200	200
循環器系	血圧・心拍数・心電図 ^{h)}	イヌ (雄 4 例/群)		0、80、250、750	750
消化器系	腸管輸送能 ⁱ⁾	ラット (雄 10 例/群)	経口	0、20、60、200	200
腎・泌尿器系	尿量・尿中電解質濃度	ラット (雄 10 例/群)	経口	0、20、60、200	60

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

中枢神経系に対しては、ラットで振戦、攣縮及び驚き反応の亢進が認められ、ペントバルビタール誘発睡眠時間の有意な短縮が認められたが、自発運動量、ペンテトラゾール誘発痙攣(拮抗及び協力作用)、疼痛閾値及び体温に影響は認められなかった。自律神経系に対しては、モルモットの摘出回腸においてアゴニストによる平滑筋の収縮作用を有意に抑制し、本成分単独では収縮作用を示した。腎・泌尿器系に対しては、ラットで K^+ 排泄量の有意な増加並びに尿量、 Na^+ 及び Cl^- 排泄量の増加傾向認められた。ラットの呼吸器系、消化器系、イヌの循環器系に対する影響は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、本剤の有効性について、以下の観点を含めて専門協議を行った。専門委員により機構の判断は支持され、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。また、本成分の一般薬理試験の結果のうち中枢神経系に対する影響(振戦、攣縮及び驚きの亢進)については、本成分の経口投与及び吸入投与毒性試験(へ.安全性に関する資料、<提出された資料の概略>、添付資料へー1、3、4 および 5、参照)においても同様に認められているが、本成分に特異的なものではなく一般的なピレスロイド系化合物に認められる作用に起因するものであり、また、その他の所見も含め本剤の実使用時における安全性(へ.安全性に関する資料、<審査の概略>、(1) 本成分及び本剤の安全性についての項、参照)の観点からも特段の問題はないと判断した。

本剤の有効性及び用法・用量について

機構は本剤の有効性について、以下のよう考える。

本剤の有効性は、2 施設の準実地効力試験結果(添付資料ニ-15~17)により、対照製剤と同程度以上の致死率が確認された。しかし、これらの試験については、隙間を目張りするなど完全な密閉空間(換気率 0.1 回/h 未満)で実施されている。機構は、本剤を使用することが想定される通常の居室空間であれば、仮に閉め切って使用したとしても換気率は 0.5 回/h 以上とされていることから、当該試験条件では、その薬剤の気中濃度が実使用時よりも高くなる可能性があり、適切ではないと指摘した。

申請者は、上記の指摘を踏まえて、本剤の実使用時を想定した気中濃度測定試験(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、(2)、3) 製剤の特性の項、参照)と同様に換気率 0.5 回/h の空間での準実地効力試験(他の試験条件は上記の準実地効力試験(添付資料ニ-15)と同一)を追加で実施したところ、以下のように本剤のノックダウン活性及び致死活性は対照製剤と同等以上である結果が得られた。

表 15 蚊及びハエ成虫に対する各製剤の KT₅₀、KT₉₀ 並びに 1 日後致死率

供試製剤	噴射時間 (秒)	アカイエカ雌成虫			イエバエ雌雄成虫		
		KT ₅₀ (分)	KT ₉₀ (分)	1 日後 致死率 (%)	KT ₅₀ (分)	KT ₉₀ (分)	1 日後 致死率 (%)
本剤	1.25	30	>30	99	3.5	9.5	65
	2.5	11	>30	100	2.8	9.3	95
	5	5.8	19	99	2.4	6.3	100
対照製剤 (水性キンチョール SRA)	5	7.9	≥30	100	2.9	6.6	99

各供試製剤について 3 反復で実施

機構は、追加で実施された準実地効力試験結果を踏まえて、本剤の用法・用量に従った実使用時（噴射時間 5 秒）の有効性は対照製剤と同等以上であることが確認されたと判断した。なお、本剤の有効性は実使用条件として想定される閉め切った空間で実施した準実地効力試験により確認されていることから、用法・用量としては、申請時の用法・用量に加えて屋内の閉め切った空間で使用する旨を明示することが適切であると判断した。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

<提出された資料の概要>

本成分の吸収・分布・代謝・排泄に関する資料として、単回投与（経口）及び反復投与（経口）による体内動態試験が提出された。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。なお、アルコール側代謝物の体内動態は、アルコール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の既存の体内動態試験結果により検討された。

(1) 単回投与による体内動態試験¹⁵：添付資料ホー1

1) 吸収

ラット（Wister 系、雌雄各 3 例/群）に ¹⁴C 標識した本成分の RTZ 異性体（¹⁴C 以下「¹⁴C-RTZ」という。）を 1 及び 250mg/kg の用量で単回経口投与した。1mg/kg 投与群においては、最高血漿中放射能濃度（以下「C_{max}」という。）は雄：0.14μg eq./g 及び雌：0.21μg eq./g（以下、この項において同じ）、最高血漿中濃度到達時間（以下「T_{max}」という。）は 3 及び 7 時間であった。半減期は、10.8 及び 17.2 時間であり、投与後 72 時間以降は定量限界未満（<0.002μg eq./g）であった。投与開始時から無限大時間までの放射能濃度・時間曲線下面積（以下「AUC_{0-∞}」という。）は、1.86 及び 2.97 μg eq・hr/g であった。250 mg/kg 投与群においては、C_{max} は 20.0 及び 29.5μg eq./g、T_{max} は 9 及び 11 時間であった。半減期は、21.0 及び 14.9 時間であり、投与後 72 及び 120 時間以降は定量限界未満（<0.5μg eq./g）であった。AUC_{0-∞} は 372.7 及び 566.4μg eq・hr/g であった。

ラット（Wister 系、雌雄各 3 例/群）に ¹⁴C 標識した本成分の RTE 異性体（¹⁴C 以下「¹⁴C-RTE」という。）を 1 及び 25mg/kg の用量で単回経口投与した。1mg/kg 投与群においては、C_{max} は 0.17 及び 0.34μg eq./g、T_{max} は 5 及び 8 時間であった。半減期は、34.4 及び 7.6 時間であり、投与後 120 及び 72 時間以降は定量限界未満（<0.002μg eq./g）であった。AUC_{0-∞} は、3.74 及び 4.03 μg eq・hr/g であった。25 mg/kg 投与群においては、C_{max} は 3.7 及

¹⁵本成分 8 種類の立体異性体のうち、5%以上含有する異性体（RTZ 及び RTE）で検討した。

び $6.1\mu\text{g eq./g}$ 、 T_{max} は 8 及び 5 時間であった。半減期は 18.3 及び 14.1 時間であり、投与後 120 及び 72 時間以降は定量限界未満（雄： $<0.08\mu\text{g eq./g}$ 、雌： $<0.05\mu\text{g eq./g}$ ）であった。 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 84.3 及び $75.2\mu\text{g eq.} \cdot \text{hr/g}$ であった。

2) 分布

ラット（Wister 系、雌雄各 3 例/群）に ^{14}C -RTZ を 1 及び 250mg/kg の用量で単回経口投与した。 1mg/kg 投与群では、組織中放射能濃度は雄及び雌で投与後 4 及び 8 時間にほとんどの器官及び組織で最高濃度を示し、血漿中濃度（ 0.18 及び $0.16\mu\text{g eq./g}$ ）に対して、消化管内容物で高値を示した。消化管及び消化管内容物を除く器官及び組織では、腎臓及び肝臓で高い値を示した。組織中放射能濃度は T_{max} 以降、多くの組織及び器官で速やかに消失し、投与後 168 時間における投与放射能に対する体内残存率は雌雄とも 0.2% であった。 250mg/kg 投与群では、器官及び組織中放射能濃度推移及び分布傾向は、 1mg/kg 投与群とほぼ同様の傾向を示した。組織中放射能濃度は雄及び雌で投与後 12 時間にほとんどの器官及び組織において、最高濃度を示し、血漿中濃度（ 21.8 及び $27.7\mu\text{g eq./g}$ ）に対して、消化管内容物で高値を示した。消化管及び消化管内容物を除く器官及び組織では、腎臓及び肝臓で高い値を示した。投与後 168 時間における投与放射能に対する体内残存率は雄及び雌で 0.1 及び 0.2% であった。

ラット（Wister 系、雌雄各 3 例/群）に ^{14}C -RTE を 1 及び 25mg/kg の用量で単回経口投与した。 1mg/kg 投与群では、組織中放射能濃度は雄及び雌で投与後 4 及び 8 時間にほとんどの器官及び組織で最高濃度を示し、血漿中濃度（ 0.17 及び $0.36\mu\text{g eq./g}$ ）に対して、消化管内容物で高値を示した。消化管及び消化管内容物を除く器官及び組織では、腎臓及び肝臓で高い値を示した。組織中放射能濃度は T_{max} 以降、多くの組織及び器官で速やかに消失し、投与後 168 時間における投与放射能に対する体内残存率は雌雄とも 0.2% であった。 25mg/kg 投与群では、器官及び組織中放射能濃度推移及び分布傾向は、 1mg/kg 投与群とほぼ同様の傾向を示した。組織中放射能濃度は雄及び雌で投与後 8 及び 4 時間にほとんどの器官及び組織で最高濃度を示し、血漿中濃度（雄： $5.5\mu\text{g eq./g}$ 、雌： $7.1\mu\text{g eq./g}$ ）に対して、消化管内容物で高値を示した。消化管及び消化管内容物を除く器官及び組織では、腎臓及び肝臓で高値を示した。投与後 168 時間における投与放射能に対する体内残存率は雌雄とも 0.2% であった。

3) 代謝

ラット（Wister 系、雌雄各 4 例/群）に ^{14}C -RTZ を 1 及び 250mg/kg の用量で単回経口投与した。 1mg/kg 投与群では、尿及び糞には、代謝物がそれぞれ 10 及び 8 種認められた。尿中に未変化体は検出されず、主要代謝物は Z-CMCA¹⁶（雄：投与量の 6.4% 及び雌： 14.8% 、以下この項において同じ。）、 $\omega\text{HM-CMCAZ}$ ¹⁷（ 12.0 及び 17.7% ）、 2CHM-CMCAZ ¹⁸（ 8.7 及び 5.2% ）、Z-CMCA-Glu¹⁹（ 5.0 及び 12.1% ）及び $\omega\text{HM-CMCAZ-Glu}$ ²⁰（ 4.1 及び 8.9% ）であった。糞中には、未変化（ 8.6 及び 3.8% ）に加えて、主要代謝物として $\omega\text{HM-CMCAZ}$ （ 13.0 及び 9.5% ）及び $\omega\text{HM-}\gamma\text{sulfo-sat-CMCA}$ ²¹（ 4.9 及び 4.2% ）が認められた。 250mg/kg 投与群では、尿及び糞中には 1mg/kg 群と同様の代謝物が認められた。尿中に未変化体は検出されず、主要代謝物は Z-CMCA（ 4.6

¹⁶ (Z)-(1R,3R)-2,2-dimethyl-3-(2-cyanoprop-1-enyl)-cyclopropanecarboxylic acid

¹⁷ (Z)-(1R,3R)-2,2-dimethyl-3-(2-cyano-3-hydroxyprop-1-enyl)-cyclopropanecarboxylic acid

¹⁸ (Z)-(1R,2S,3R)-2-hydroxymethyl-2-methyl-3-(2-cyanoprop-1-enyl)-cyclopropanecarboxylic acid

¹⁹ β -D-glucuronide of (Z)-(1R,3R)-2,2-dimethyl-3-(2-cyanoprop-1-enyl)-cyclopropanecarboxylic acid

²⁰ β -D-glucuronide of (Z)-(1R,3R)-2,2-dimethyl-3-(2-cyano-3-hydroxyprop-1-enyl)-cyclopropanecarboxylic acid

²¹ (Z)-(1R,3R)-2,2-dimethyl-3-(2-cyano-3-hydroxy-1-sulfoethyl)-cyclopropanecarboxylic acid

及び 11.3%)、 ω HM-CMCAZ (9.5 及び 10.4%)、2CHM-CMCAZ (5.7 及び 2.8%)、Z-CMCA-Glu (4.6 及び 10.8%) 及び ω HM-CMCAZ-Glu (4.3 及び 7.2%) であった。糞中では、未変化体 (32.2 及び 29.7%) が低用量群と比較して多く認められ、主要代謝物として ω HM-CMCAZ (10.5 及び 5.1%) 及び ω HM- γ sulfo-sat-CMCA (4.0 及び 2.8%) が認められた。

胆管カニューレ処置により胆汁を導出したラット (Wister 系、雌雄各 4 例) に ^{14}C -RTZ を 1 mg/kg の用量で単回経口投与した。胆汁中には、7 種の代謝物が認められ、主要代謝物は Z-CMCA-Glu isomer²² (11.6 及び 15.3%)、Z-CMCA-Glu (12.1 及び 15.9%) 及び ω HM-CMCAZ-Glu (15.9 及び 10.7%) であり、未変化体は検出されなかった。

ラット (Wister 系、雌雄各 9 例/群) に ^{14}C -RTZ を 1 及び 250mg/kg の用量で単回経口投与し、血漿、肝臓及び腎臓中の代謝物を分析した。1mg/kg 投与群では、排泄物中の代謝物と同様の代謝物が認められた。血漿中、肝臓及び腎臓で最も高濃度であったのはいずれも Z-CMCA であり、雄 (投与後 4 時間) 及び雌 (投与後 8 時間) でそれぞれ 0.11 及び 0.11 $\mu\text{g eq./g}$ 、0.17 及び 0.15 $\mu\text{g eq./g}$ 、並びに 0.29 及び 0.58 $\mu\text{g eq./g}$ であった。250mg/kg 投与群について、血漿中及び肝臓中で最も高濃度であったのはいずれも Z-CMCA であり、投与後 12 時間の濃度は雄及び雌でそれぞれ 13.7 及び 15.1 $\mu\text{g eq./g}$ 、並びに 14.1 及び 16.6 $\mu\text{g eq./g}$ であった。腎臓中で最も高濃度であったのは、雄では ω HM-CMCAZ (投与後 12 時間 : 23.5 $\mu\text{g eq./g}$)、雌では Z-CMCA (投与後 12 時間 : 27.7 $\mu\text{g eq./g}$) であった。

代謝物の同定結果から、 ^{14}C -RTZ の主要な代謝反応は、(1) エステル結合の開裂による Z-CMCA の生成、(2) プロペニル基のメチル基の酸化、(3) メトキシメチル基の脱メチル化、(4) (1)、(2) 又は (3) で生成した代謝物へのグルクロン酸抱合化、(5) シクロプロピル基のメチル基の酸化、(6) プロペニル基へのスルホン酸の付加、(7) プロペニル基の二重結合の還元、(8) プロペニル基の二重結合の酸化、(9) (4) で生成したグルクロン酸抱合体の異性化と推定された。

ラット (Wister 系、雌雄各 4 例/群) に ^{14}C -RTE を 1 mg/kg 及び 25mg/kg の用量で単回経口投与した。1mg/kg 投与群では、尿中には 6 種の代謝物が認められた。尿中に未変化体は検出されず、尿中の主要代謝物は E-CMCA²³ (23.6 及び 28.9%)、2CHM-CMCAE²⁴ (13.4 及び 16.2%) 及び E-CMCA-Glu²⁵ (18.4 及び 27.0%) であった。糞中には、未変化体 (8.8 及び 7.5%) に加え、主要代謝物として E-CMCA (10.1 及び 2.3%) 及び ω HM-CMCAE²⁶ (2.8 及び 1.2%) が認められた。25 mg/kg 投与群では、尿及び糞中には 1mg/kg 群と同様の代謝物が認められた。尿中に未変化体は検出されず、主要代謝物は E-CMCA (12.0 及び 35.3%)、2CHM-CMCAE (11.5 及び 15.3%) 及び E-CMCA-Glu (18.5 及び 21.2%) であった。糞中では、未変化体 (11.1 及び 7.5%) に加え、主要代謝物として E-CMCA (8.1 及び 2.8%) が認められた。

胆管カニューレ処置により胆汁を導出したラット (Wister 系、雌雄各 4 例) に ^{14}C -RTE を 1 mg/kg の用量で単回経口投与した。胆汁中には 4 種の代謝物が認められ、主要代謝物は DM-1563E-Glu²⁷ (7.4 及び 7.0%)、E-CMCA-Glu isomer²⁸ (21.0 及び 19.6%) 及び E-CMCA-Glu (20.2

²² isomer of β -D-glucuronide of (Z)-(1R,3R)-2,2-dimethyl-3-(2-cyanoprop-1-enyl)-cyclopropanecarboxylic acid

²³ (E)-(1R,3R)-2,2-dimethyl-3-(2-cyanoprop-1-enyl)-cyclopropanecarboxylic acid

²⁴ (E)-(1R,2S,3R)-2-hydroxymethyl-2-methyl-3-(2-cyanoprop-1-enyl)-cyclopropanecarboxylic acid

²⁵ β -D-glucuronide of (E)-(1R,3R)-2,2-dimethyl-3-(2-cyanoprop-1-enyl)-cyclopropanecarboxylic acid

²⁶ (E)-(1R,3R)-2,2-dimethyl-3-(2-cyano-3-hydroxyprop-1-enyl)-cyclopropanecarboxylic acid

²⁷ β -D-glucuronide of 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(hydroxymethyl)-benzyl (Z)-(1R,3R)-2,2-dimethyl-3-(2-cyanoprop-1-enyl)-cyclopropanecarboxylate

²⁸ isomer of β -D-glucuronide of (E)-(1R,3R)-2,2-dimethyl-3-(2-cyanoprop-1-enyl)-cyclopropanecarboxylic acid

及び 10.9%) であった。

ラット (Wister 系、雌雄各 9 例/群) に ^{14}C -RTE を 1 及び 25mg/kg の用量で単回経口投与し、血漿、肝臓及び腎臓中の代謝物を分析した。1mg/kg 投与群では、排泄物中の代謝物と同様の代謝物が認められた。血漿、肝臓及び腎臓中で最も高濃度であったのは、いずれも E-CMCA であり、雄 (投与後 4 時間) 及び雌 (投与後 8 時間) でそれぞれ 0.12 及び 0.33 $\mu\text{g eq./g}$ 、0.16 及び 0.13 $\mu\text{g eq./g}$ 、並びに 0.18 及び 0.27 $\mu\text{g eq./g}$ であった。25 mg/kg 投与群においても、血漿、肝臓及び腎臓中で最も高濃度であったのは、いずれも E-CMCA であり、雄 (投与後 8 時間) 及び雌 (投与後 4 時間) でそれぞれ 3.6 及び 4.5 $\mu\text{g eq./g}$ 、3.3 及び 4.0 $\mu\text{g eq./g}$ 、並びに 4.9 及び 9.4 $\mu\text{g eq./g}$ であった。

代謝物の同定結果から、 ^{14}C -RTE の主要な代謝反応は、(1) エステル結合の開裂による E-CMCA の生成、(2) メトキシメチル基の脱メチル化、(3) (1) 又は (2) で生成した代謝物へのグルクロン酸抱合化、(4) シクロプロピル基のメチル基の酸化、(5) プロペニル基のメチルの酸化、(6) (3) で生成したグルクロン酸抱合体の異性化と推定された。

4) 排泄

ラット (Wister 系、雌雄各 4 例/群) に ^{14}C -RTZ を 1 及び 250 mg/kg の用量で単回経口投与した。1mg/kg 投与群では、尿及び糞中への排泄は、投与後 48 時間までに雄で投与放射エネルギーの 99.5% (尿 : 47.0%、糞 : 52.5%)、雌で投与放射エネルギーの 100.3% (尿 : 66.2%、糞 : 34.1%) であり、主要排泄経路は、雄では糞、雌では尿であった。250mg/kg 投与群では、投与後 48 時間までに雄で投与放射エネルギーの 98.3% (尿 : 34.9%、糞 : 63.4%)、雌で投与放射エネルギーの 96.8% (尿 : 47.1%、糞 : 49.7%) であり、主要排泄経路は、雌雄ともに糞であった。

胆管カニューレ処置により胆汁を導出した雌雄ラットに (Wister 系、雌雄各 4 例) に ^{14}C -RTZ を 1 mg/kg の用量で単回経口投与した。胆汁、尿及び糞中への排泄は、投与後 72 時間までに雄で投与放射エネルギーの 103.9% (胆汁 : 51.7%、尿 : 41.5%、糞 : 10.7%)、雌で投与放射エネルギーの 94.2% (胆汁 : 52.0%、尿 : 35.6%、糞 : 6.6%) であり、主要排泄経路は雌雄ともに胆汁であった。残屍体 (消化管内容物を除く) には、雌及び雄で投与放射エネルギーの 0.5 及び 1.9% が検出され、吸収率 (胆汁 + 尿 + 残屍体) は 93.8 及び 89.6% であった。

ラット (Wister 系、雌雄各 4 例/群) に ^{14}C -RTE を 1 及び 25mg/kg の用量で単回経口投与した。1mg/kg 投与群では、尿及び糞中への排泄は、投与後 48 時間までに雄で投与放射エネルギーの 95.8% (尿 : 62.8%、糞 : 33.0%)、雌で投与放射エネルギーの 101.7% (尿 : 80.4%、糞 : 21.3%) であり、主要排泄経路は、雌雄ともに尿であった。25mg/kg 投与群では、投与後 48 時間までに雄で投与放射エネルギーの 92.7% (尿 : 58.4%、糞 : 34.3%)、雌で投与放射エネルギーの 102.3% (尿 : 78.7%、糞 : 23.6%) であり、主要排泄経路は、雌雄ともに尿であった。

胆管カニューレ処置により胆汁を導出した雌雄ラットに (Wister 系、雌雄各 4 例) に ^{14}C -RTE を 1 mg/kg の用量で単回経口投与した。胆汁、尿及び糞中への排泄は、投与後 72 時間までに雄で投与放射エネルギーの 98.3% (胆汁 : 60.1%、尿 : 22.8%、糞 : 15.4%)、雌で投与放射エネルギーの 88.1% (胆汁 : 46.5%、尿 : 30.9%、糞 : 10.7%) であり、主要排泄経路は雌雄ともに胆汁であった。残屍体 (消化管内容物を除く) には、雌及び雄で投与放射エネルギーの 2.9 及び 4.2% が検出され、吸収率 (胆汁 + 尿 + 残屍体) は 85.8 及び 81.6% であった。

5) 本成分のアルコール側代謝物の体内動態

ラット (SD) に ^{14}C 標識したメトフルトリンの RTZ 異性体²⁹ (^{14}C) を 1 及び 20 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血液中放射能濃度は、投与後 4.7～8.0 時間に最高濃度を示し、投与後 168 時間では最高濃度の 6.2～12.7%であった。組織中放射能濃度については、肝臓で最も高い放射能濃度を示し、投与後 2～6 時間で最高濃度を示したのち経時的に消失し、投与後 168 時間では 9%以下になった。血球からの放射能の消失は他の組織に比較し緩徐で、投与後 168 時間で最高濃度の 16～23%を示したが、残留量は投与量の 0.1%未満であった。代謝については、エステル結合が容易に開裂し 9 種類のアルコール側代謝物³⁰が認められた。排泄については、投与した放射能は速やかに排泄され、投与後 2 日目までに投与量の 90%以上が、投与後 7 日目までに投与量の 95.5～96.2%が尿、糞及び呼気中に排泄された。投与後 168 時間にラット体内に残存している放射能濃度は、投与放射能量の 0.1%以下であった。

(2) 反復投与による体内動態試験³¹：添付資料ホー2

1) 分布

ラット (Wister 系、雄 3 例) に ^{14}C -RTZ を 1mg/kg の用量で 21 日間反復経口投与した。10、16 及び 21 回投与後 6 時間における組織中放射能濃度は、肝臓、腎臓及び小腸で比較的高く、血漿中放射能濃度 (221～242 $\mu\text{g eq./g}$) に対して、それぞれ 5.1～7.9、5.0～6.8 及び 3.9～8.1 倍であった。各組織における放射能濃度は、10、16 及び 21 回投与後 6 時間でほぼ同程度の濃度を示し、反復投与による組織への分布パターンに大きな変化は認められなかった。21 回投与後 168 時間以降には、血漿中放射能濃度は検出限界未満となった。被毛、血球及び血液では 21 回投与後 336 時間における組織中放射能濃度は、21 回投与後 6 時間における濃度のそれぞれ 33.8%、37.3%及び 17.4%であったが、分布率はいずれの組織においても 0.1%未満であり、組織における分布率の合計も 0.1%未満であった。したがって、一部の組織において放射能の消失が他の組織と比較して緩徐であるが、分布量は微量であり、組織中に放射能が蓄積される可能性は低いと考えられた。

2) 代謝

ラット (Wister 系、雄 3 例) に ^{14}C -RTZ を 1 mg/kg の用量で 21 日間反復経口投与し、尿及び糞中の代謝物を分析した。尿中には 11 種の代謝物が認められ、初回投与後 0～24 時間における主要代謝物は、 $\omega\text{HM-CMCAZ}$ (8.4%：累積投与放射能に対する割合、以下同様)、2CHM-CMCAZ (8.1%) 及び Z-CMCA (6.6%) であった。21 回投与後 0～24 時間における主要代謝物は、2CHM-CMCAZ (9.4%)、並びに 2THM-CMCAZ³²、 $\omega\text{HM-sat-CMCA}$ ³³ (M12) 及び $\omega\text{HM-sat-}$

²⁹ 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(methoxymethyl)benzyl (Z)-(1R)-trans-2,2-dimethyl-3-(1-propenyl)-cyclopropanecarboxylate

³⁰ 代謝反応として、(1) エステル結合の開裂、(2) アルコール側メチル基の脱メチル化、(3) (1) または (2) で生成したベンジルアルコールの酸化、(4) (1) または (2) で生成したベンジルアルコールのグルタチオン抱合を経てのメルカプツール酸抱合体の生成、(5) (3) で生成した抱合体の分解によるチオール体を経てのメチルスルフィニルあるいはメチルスルホニル化合物の生成、(6) (1) または (2) で生成したベンジルアルコールへのグルクロン酸抱合反応が推定された。

³¹ 単回投与による体内動態試験において RTZ 及び RTE で検討した結果、RTE の代謝経路は RTZ で全て網羅されており、また、RTZ と同様に速やかに排泄されることから、反復投与による体内動態試験は RTZ のみで検討した。

³² (Z)-(1R,2R,3R)-2-hydroxymethyl-2-methyl-3-(2-cyanoprop-1-enyl)-cyclopropanecarboxylic acid

³³ (Z)-(1R,3R)-2,2-dimethyl-3-(2-cyano-3-hydroxypropyl)-cyclopropanecarboxylic acid

CMCA (M13)³⁴の混合物 (7.5%) であった。糞中には、未変化体と 7 種の代謝物が認められ、初回投与後 0～24 時間には未変化体 (9.3%)、主要代謝物は ω HM-CMAZ (12.6%) であった。21 回投与後 0～24 時間では、未変化体 (0.5%)、主要代謝物は、 ω HM- γ sulfo-sat-CMCA (15.3%) 及び ω HM-CMAZ (14.8%) であった。

ラット (Wister 系、雄 3 例) に ¹⁴C-RTZ を 1 mg/kg の用量で 21 日間反復経口投与し、血漿、肝臓、腎臓、血球及び被毛中の代謝物を分析した。10 回及び 21 回投与後 6 時間の代謝物組成に大きな差は認められず、主要代謝物は血漿では Z-CMCA (血漿中放射能の 25.7～32.0%)、肝臓では ω HM-CMAZ (肝臓中放射能の 14.0～17.6%) 及び Z-CMCA (同 13.6～15.3%)、腎臓では Z-CMCA (腎臓中放射能の 64.6～65.8%)、血球では Z-CMCA (血球中放射能の 26.5～28.2%)、被毛では Z-CMCA (被毛中放射能の 8.1～10.9%)、 ω HM-CMAZ (同 9.1～9.8%) 及び 2CHM-CMAZ (同 9.4～10.3%) であった。また、10 日目には未変化体 (同 7.1%) も認められた。

3) 排泄

ラット (Wister 系、雄 3 例) に ¹⁴C-RTZ を 1 mg/kg の用量で 21 日間反復経口投与し、各日投与後 24 時間及び最終投与後 336 時間目までの尿及び糞中累積放射能排泄率を測定した。3 回投与後 24 時間までの放射能の尿及び糞中累積排泄率はそれぞれ 37.9%及び 50.8%であり、以降はほぼ一定の割合で推移し、最終投与後 336 時間は 36.9%及び 56.3%であった。ケージ洗浄液を含めた投与放射能の回収率は 98.1%であった。また、投与後 336 時間における残屍体中に残存した放射能は 0.1%未満であった。したがって、反復投与により尿及び糞中排泄パターンは変化しないと考えられ、蓄積性もないものと推定された。

<審査の概略>

機構は、提出された本成分の吸収・分布・代謝・排泄に関する資料より、本成分の薬物動態に特段の問題はなく、反復投与によっても単回投与の薬物動態と同様の挙動を示し、また蓄積性もないものと考えられると判断した。

なお、本成分のアルコール側代謝物の薬物動態については、本成分のアルコール側の構造が同一である既承認のメトフルトリンの薬物動態試験結果から評価されている。メトフルトリンを用いた体内動態試験における全てのアルコール側代謝物は、エステル結合の開裂、又は、アルコール側メチル基の脱メチル化を経て生成し、本成分の酸側標識体を用いた体内動態試験における全ての代謝物も同一の代謝経路を経て生成する。したがって、本成分のアルコール側の代謝物はメトフルトリンのアルコール側代謝物と同一の代謝物であると考えられ、メトフルトリンのアルコール側代謝物の体内動態試験結果から評価可能とする申請者の説明は妥当と判断した。

へ. 安全性に関する資料

<提出された資料の概要>

本成分の安全性に関する資料として、単回投与毒性試験 (経口、経皮、吸入)、反復投与毒性試験 (経口、吸入)、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験 (復帰突然変異試験、染色体異常試

³⁴ (Z)-(1R,3R)-2,2-dimethyl-3-(2-cyano-3-hydroxypropyl)-cyclopropanecarboxylic acid なお、当該代謝物 M13 と M12 の構造について、立体配置が異なるが、その立体配置が不明なため M12 及び M13 は同一の化学名として記載。

験、骨髄小核試験、不定期 DNA 合成試験)、局所刺激性試験(眼刺激性試験、皮膚刺激性試験)、その他の毒性試験として皮膚感作性試験、魚類急性毒性試験及び類縁物質の安全性試験が、また、本剤の安全性に関する資料として、単回毒性試験(経口、経皮)、反復投与毒性試験(吸入)、局所刺激性試験(眼刺激性試験、皮膚刺激性試験)及び、その他の毒性試験として皮膚感作性試験が提出された。

(1) 単回投与毒性

1) ラット単回経口投与毒性試験(本成分)：添付資料へー1

ラット(CD(SD)系、雌雄各5例/群)に本成分(0、50、300、2000 mg/kg、媒体：コーンオイル)を単回経口投与し、14日間観察を行った。

死亡例は2000 mg/kg群でのみ認められ、投与後6時間に雌1例、投与後1日に雄2例及び雌4例の死亡が確認された。一般状態の変化としては、2000 mg/kg群で流涎、間代性痙攣等が、300 mg/kg以上の群の雄及び2000 mg/kg群の雌で振戦、尿失禁等が認められた。剖検において異常所見は認められなかった。

以上より、経口投与による概略の致死量は、雌雄とも2000 mg/kgと判断された。

2) ラット単回経皮投与毒性試験(本成分)：添付資料へー2

ラット(CD(SD)系、雌雄各5例/群)の背部皮膚に注射用水で湿らせたガーゼに展延させた本成分(0、2000 mg/kg)を24時間閉塞貼付し、14日間観察を行った。

死亡例は認められず、一般状態、体重推移及び剖検においても異常所見は認められなかった。

以上より、経皮投与による概略の致死量は、雌雄とも2000 mg/kg超と判断された。

3) ラット単回吸入投与毒性試験(本成分)：添付資料へー3

ラット(CD(SD)系、雌雄各5例/群)に本成分(気中濃度：500、1000、2000 mg/m³)のダストエアロゾル³⁵(各用量群の空気力学的中位径は、それぞれ5.00、3.73、4.86 µm)を4時間単回吸入曝露し、14日間観察を行った。

曝露開始後4時間に2000 mg/m³群の雌1例で死亡が確認された。一般状態の変化については、2000 mg/m³群の雄で過敏、筋緊張及び失調性歩行が、雌で尾のふるえ、振戦、過敏、尿失禁、爪先歩行及び失調性歩行が認められた。1000 mg/m³曝露群では、雌において失調性歩行が認められ、500 mg/m³群では、雄において失調性歩行が、雌において振戦、筋緊張及び尿失禁が認められた。また、全群で被毛の湿潤並びに眼及び鼻周囲の汚れが散見された。体重推移及び剖検においては、異常所見は認められなかった。

以上より、吸入投与による概略の致死量は、雄で2000 mg/m³(実測平均気中濃度2030 mg/m³)を上回り、雌では2000 mg/m³(実測平均気中濃度2030 mg/m³)と判断された。

4) ラット経口投与毒性試験(本剤)：添付資料へー69

ラット(CD(SD)系、1投与段階につき雌3例)に本剤2000 mg/kgを2段階で単回経口投与し、14日間観察を行った。

死亡例及び異常症状の発現例は認められなかった。その他、体重及び剖検においても特記す

³⁵ 粒子径が0.5~100 µmの固体粉末粒子が空気中に浮遊して分散したコロイド系であり、コロイド系としてその状態が持続するもの。

べき所見は認められなかった。

以上より、概略の致死量は、2000 mg/kg を上回ると判断された。

5) ラット経皮投与毒性試験（本剤）：添付資料へー70

ラット（CD（SD）系、雌雄各 5 例）の背部皮膚にリント布に塗布した本剤 2000mg/kg を 24 時間閉塞貼付し、14 日間観察を行った。

死亡例及び異常症状の発現例は認められず、投与部位に刺激性変化も認められなかった。その他、体重及び剖検においても特記すべき所見は認められなかった。

以上より、概略の致死量は、雌雄とも 2000 mg/kg を上回ると判断された。

(2) 反復投与毒性

1) イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験（本成分）：添付資料へー4

イヌ（ビーグル、雌雄各 1 例/群）に本成分（0、50、500、1000mg/kg/日）を 1 日 1 回、週 7 日投与で 2 週間反復強制経口投与した。

1000 mg/kg/日群の雄 1 例で重度の振戦及び呼吸促拍などが発生したため、投与 1 日目に切迫殺された。この他、一般症状として、1000 mg/kg/日群では、嘔吐、振戦、流涎、傾眠及び水様便が、500 mg/kg/日群で、嘔吐、流涎、傾眠及び水様便が認められた。また、500 及び 1000 mg/kg/日群で、3 日間投与後に摂餌量の低下及び体重減少が認められた。50 mg/kg/日群では、いずれの検査項目においても本成分に起因したと考えられる変化は認められなかった。

以上より、本成分の無毒性量は、雌雄とも 50 mg/kg/日と判断された。

2) ラット 4 週間反復吸入毒性試験（本成分）：添付資料へー5

ラット（CD（SD）系、雌雄各 10 例/群）に本成分（気中濃度：0、50、150、300 mg/m³）のダストエアロゾル（各用量群の空気力学的中位径は、それぞれ 4.49、5.00、5.07 µm）を 1 日 4 時間、4 週間反復鼻部曝露した。

死亡例は、投与期間を通じて認められなかった。一般症状として、300 mg/m³ 群の雄で振戦、失調性歩行、筋緊張及び過敏が、150 mg/m³ 群以上の雌で爪先歩行が認められた。また、150 mg/m³ 群以上の雌雄で、被毛の湿潤が認められた。血液生化学的検査項目の変化としては、300 mg/m³ 群では、雄で総コレステロール及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の高値並びに血糖の低値、雌で総コレステロール及びリン脂質の高値が認められた。150 mg/m³ 群の雌においても総コレステロール及びリン脂質の高値が認められた。肝臓重量については、300 mg/m³ 群の雌雄及び 150 mg/m³ 群の雌で高値が認められた。体重、摂餌量、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査については、いずれの群でも毒性学的意義のある変化は認められなかった。また、50 mg/m³ 群では雌雄ともに毒性学的意義のある変化は認められなかった。

以上より、本成分の無毒性量は、雌雄ともに 50 mg/m³（実測平均気中濃度 62.2 mg/m³）であると判断された。

3) ラット 3 カ月間反復経口投与毒性試験（本成分）：添付資料へー6

ラット（Wistar、雌雄各 12 又は 18 例/群）に本成分（0、300、1000、3000、6000ppm）を 13 週間混餌経口投与した。その後、0 ppm 群及び 6000ppm 群の雌雄各 6 例について 6 週間の回

復期間を設けた。

死亡例は、投与期間及び回復期間を通じて認められなかった。

300 ppm 群では、雌雄とも被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

1000 ppm 群では、雌で体重増加量の低値、雄で肝臓重量の増加傾向が認められ、雌雄で肝臓に褐色色素沈着が認められた。肝臓の機能的変化を示唆する血液生化学的検査項目については、雌雄でリン脂質と総コレステロールの高値、雄で総蛋白の増加及び α_2 -グロブリン増加が認められたが、肝細胞肥大は認められず、雌では肝臓重量の増加も認められなかった。

3000 ppm 群では、雌雄で体重及び体重増加量の低値、並びに、肝臓重量の増加が認められ、雄では肝臓の大型が認められた。血液生化学的検査では、雌雄でリン脂質、総コレステロール、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ及びアルブミンの高値、雄で総蛋白及び α_2 -グロブリンの高値が認められた。肝臓の光学顕微鏡検査では、雌雄で褐色色素沈着と肝細胞肥大が、雄 1 例で胆管増生が認められた。腎臓において褐色色素沈着が雌雄ともに認められたが、障害性を示唆するその他の変化は認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。また、顎下腺ではび慢性腺房肥大が雌雄ともに認められた。この病変は、生理学的な適応変化と考えられ、障害性を示唆するその他の変化も認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

6000 ppm 群では、雌雄で体重及び体重増加量の低値が認められた。雌雄とも肝臓重量の増加が認められ、雄では肉眼的病理検査においても大型が認められた。血液生化学的検査では、雌雄でリン脂質、トリグリセライド、総コレステロール、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (GGT) 及びアルブミンの高値が、雄で総蛋白及び α_2 -グロブリンの高値が、雌でアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の高値が認められた。光学顕微鏡検査では、雌雄において肝臓における褐色色素沈着、肝細胞肥大及び胆管増生が認められた。また、3000 ppm 群と同様に、腎臓の褐色色素沈着、顎下腺のび慢性腺房肥大が雌雄において認められたが、毒性影響とは考えられなかった。腎臓に認められた褐色色素沈着を除き、6000 ppm 群で認められたこれらの変化は、回復期間終了時まで消失した。

以上より、本成分の無毒性量は、雌雄とも 300 ppm (雄 : 23.0 mg/kg/日、雌 : 24.8 mg/kg/日) と判断された。

4) イヌ 90 日間反復経口投与毒性試験 (本成分) : 添付資料へー7

イヌ (ビーグル、雌雄各 4 又は 6 例/群) に本成分 (0、50、200、600 mg/kg/日) を 1 日 1 回、週 7 日投与で 13 週間反復強制経口投与した。その後、0mg/kg/日群及び 600 mg/kg/日群の雌雄各 2 例について 6 週間の回復期間を設けた。

死亡例は、試験期間及び回復期間を通じて認められなかった。600 mg/kg/日群の雌雄で水様便、粘液便又は白色便、及び嘔吐が認められ、肝臓への影響として、総コレステロール及びトリグリセライドの高値又は高値傾向、肝臓重量の増加傾向、小葉中心性肝細胞肥大が認められた。回復性試験において、いずれの群においても本成分投与に起因したと考えられる変化は認められなかった。また、50 及び 200 mg/kg/日群では、いずれの検査項目においても本成分投与に起因したと考えられる変化は認められなかった。

以上より、本成分の無毒性量は、雌雄ともに 200 mg/kg/日と判断された。

5) ラット 52 週間慢性毒性試験（本成分）：添付資料へー8

ラット（Wistar、雌雄各 21 例/群）に本成分（0、200、500、1500、3000 ppm）を 52 週間混餌経口投与した。

死亡率の増加は雌雄いずれの群でも認められず、投与期間を通じて本成分投与に起因した症状は認められなかった。

体重及び体重増加量については、3000 ppm 群の雄、並びに、500、1500 及び 3000 ppm 群の雌で低値が認められた。

摂餌量については、3000 ppm の雌で影響が認められた。

1500 ppm 以上の群の雌雄で肝臓重量の増加、及び肝臓の機能変化を示唆する血液生化学的検査項目の変動（総コレステロール、リン脂質、トリグリセライド、アルブミン/グロブリン比、総蛋白、アルブミン、 α_1 -グロブリン、 α_2 -グロブリン、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ又は総ビリルビンの増加）が認められた。

肉眼的病変は、1500 ppm 以上の群の雄で認められた肝臓の大型化のみであった。

組織学的変化として、肝臓では 1500 ppm 以上の群でび慢性に肝細胞内褐色色素の沈着が誘発された。また、3000 ppm 群の雌で軽微な胆管増生の発現頻度増加が認められた。さらに、1500 ppm 以上の群の雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大の発現頻度増加が認められた。腎臓では、500 ppm 群の雌及び 1500 ppm 以上群の雌雄で褐色色素沈着が認められたが、腎障害を示唆する病理組織学的変化はなく、尿検査や血液生化学的検査においても関連する項目に変化は認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。顎下腺では、3000 ppm 群の雌雄で軽微なび慢性の腺房肥大が認められたが、13 週間投与試験と比較して本試験において重症化しなかったこと、及び障害性を示唆するその他の変化もみられなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

その他、詳細な行動観察、握力や自発運動測定を含む総合機能検査、眼科学的検査、血液学的検査及び尿検査では毒性学的意義のある変化は認められなかった。

以上より、本成分の無毒性量は、雄で 500 ppm、雌で 200 ppm（雄：27.4 mg/kg/日、雌：12.4 mg/kg/日）であると判断された。

6) ラット 1 週間反復吸入毒性試験（本剤）：添付資料へー71

ラット（CD (SD) 系、雌雄各 3 例/群）に本剤（気中濃度：0、100、250、500 mg/m³、のエアロゾル（各用量群の空気力学的中位径はそれぞれ 3.3、2.7、2.7 μ m）を 1 日 4 時間、1 週間全身曝露した。

本剤投与に関連した死亡例は認められず、一般状態の観察、血液学的検査、血液生化学検査、臓器重量及び肉眼的病理検査においても、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。500 mg/m³ 群の雄では、試験 6 日目以降に体重減少及び摂餌量の低値が認められたが、被験物質投与との関連性は明らかでないと判断された。

以上より、本剤の無毒性量は、雌雄ともに 500 mg/m³（実測平均気中濃度 523 mg/m³）であると判断された。

(3) 生殖発生毒性

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（本成分）：添付資料へー13

ラット（CD（SD）系、雌雄各 20 例/群）に本成分（0、10、40、150mg/kg/日、媒体：コーンオイル）を強制経口投与（1 日 1 回、雄：交配前 2 週間及び交配期間を経て剖検（投与 33 日目）前日まで、雌：交配前 2 週間及び交配期間を経て妊娠 7 日まで）した。

本成分投与に関連した死亡例が、150 mg/kg 群の雌で 1 例認められた。一般症状は、150 mg/kg 群で、雌雄ともに振戦、流涎及び腹部又は口周囲の汚れが認められ、雌では間代性痙攣が認められた。

体重増加量の低値が 150 mg/kg 群の雌で交配期間中に認められた。

摂餌量、生殖能力検査及び剖検並びに雌の性周期及び帝王切開時の子宮内観察においては、本成分投与の影響は認められなかった。

以上より、本成分の一般毒性学的な無毒性量は雌雄とも 40 mg/kg/日、親動物の生殖能及び初期胚発生に対する無毒性量は 150 mg/kg/日と判断された。

2) 出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験（本成分）：添付資料へー14

ラット（CD（SD）系、雌各 19～23 例/群）に本成分（0、10、25、75mg/kg/日、媒体：コーンオイル）を強制経口投与（1 日 1 回、妊娠 6 日から分娩後 20 日まで）した。

母動物では、各群とも被験物質投与に起因した死亡例は認められなかった。一般症状については、振戦が 75 mg/kg 群で妊娠末期及び哺育期間中に認められた。体重、摂餌量及び剖検において本成分投与の影響は認められなかった。分娩、哺育状態は各群とも良好であり、妊娠期間、着床痕数及び出産率においても本成分投与の影響は認められなかった。

出生児では、分娩時検査、哺育期検査、一般状態、体重、発育分化検査、機能検査、運動協調性検査、学習能力検査、情動性検査、生殖能力検査、帝王切開時検査及び剖検において本成分投与の影響は認められなかった。

以上より、本成分の母動物に対する一般毒性学的影響に関する無毒性量は 25 mg/kg/日、母動物の生殖機能及び出生児に対する無毒性量は 75 mg/kg/日と判断された。

3) 胚・胎児発生への影響に関する試験（本成分）

3) -1 ラットにおける試験：添付資料へー15

ラット（CD（SD）系、雌各 22～24 例/群）に本成分（0、10、25、75mg/kg/日、媒体：コーンオイル）を強制経口投与（1 日 1 回、妊娠 6 日から 19 日まで）した。

母動物では、死亡例は認められなかった。一般状態については、振戦が 75 mg/kg 群で妊娠後期に認められた。体重、摂餌量、剖検及び妊娠子宮重量において、本成分投与の影響は認められなかった。

胚・胎児については、着床後死亡率及び生存胎児数に本成分投与の影響は認められず、胎盤の肉眼的観察においても異常は認められなかった。胎児の形態学的検査（外表、内臓及び骨格検査）においても、本成分投与に起因した異常又は変異の発生は認められなかった。また、胎児体重及び骨化進行度においても、胎児の発育に及ぼす影響は認められなかった。

以上より、母動物の一般毒性学的影響に関する無毒性量は 25 mg/kg/日、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 75 mg/kg/日と判断された。

3) -2 ウサギにおける試験（本成分）：添付資料へー16

ウサギ（NZW、雌 20～22 例/群）に本成分（0、100、300、1000mg/kg/日、媒体：0.5%メチルセルロース水溶液）を強制経口投与（1 日 1 回、妊娠 6 日から 27 日まで）した。

母動物では、死亡例及び本成分投与の影響と考えられる症状の発現はなかったが、摂餌量が 300 mg/kg 以上の群で妊娠 9 日に低値を示し、同時期の体重減少が認められた。剖検及び帝王切開時の子宮内観察において本成分投与の影響は認められなかった。

生存胎児では、本成分投与に起因すると考えられる外形、骨格及び内臓の異常並びに変異の発現は認められなかった。

以上より、母動物の一般毒性学的影響に関する無毒性量は 100 mg/kg/日、母動物の生殖機能及び次世代に対する無毒性量は 1000 mg/kg/日と判断された。

(4) 遺伝毒性（本成分）：添付資料へー9～12

本成分について、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細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験、ラットを用いた骨髓小核試験及びラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験が実施された。

染色体異常試験では、代謝活性化有りの条件において構造異常を有する細胞の出現頻度の軽微な増加が認められたが、その他の試験の結果はいずれも陰性であった。

以上より、本成分は生体にとって問題となる遺伝毒性はないと判断された。

(5) 局所刺激性

1) ウサギの眼に対する刺激性試験（本成分）：添付資料へー17

ウサギ（NZW、雄 3 例/群）の片側下眼瞼結膜嚢に本成分の 0.061g（0.1mL 容量）を単回点眼（3 例は適用後非洗眼（非洗眼群）、3 例は適用後洗眼（洗眼群））し、点眼後 1、24、48、72 時間に Draize の判定基準に従って判定した。

非洗眼群では、本成分適用後、3 例全例で結膜潮紅、結膜浮腫及び眼脂分泌が、3 例中 2 例で虹彩充血が認められたが、これらの局所反応は適用 48 時間後には全て消失した。洗眼群では、本成分適用後 3 例全例で結膜潮紅及び結膜浮腫が認められたが、これらの局所反応は適用 48 時間後には全て消失した。

以上より、非洗眼群、洗眼群ともごく軽度の刺激性ありと判断された。また、洗眼による刺激性の軽減効果が認められた。

2) ウサギの皮膚に対する刺激性試験（本成分）：添付資料へー18

ウサギ（NZW、雄 3 例）の背部皮膚に本成分 0.5g をコーンオイルで湿らせ展延させたリント布に半閉塞で 4 時間貼付した後、本成分を除去し、除去後 1、24、48、72 時間に Draize の判定基準に従って判定した。

本成分除去 1 及び 24 時間後に 3 例中 1 例で適用部位近傍から適用部位の約 1/8 にかかる紅斑が認められたが、適用部位に認められた紅斑は適用部位外から連続したもので、適用部位外と比較してより強い反応は認められなかった。この紅斑は本成分除去 48 時間後には消失した。他の 2 例では観察期間を通じて局所反応は認められなかった。

以上より、ウサギの皮膚に対して刺激性なしと判断された。

3) ウサギの眼に対する刺激性試験（本剤）：添付資料へー72

ウサギ（日本白色種、雌3例/群）の片側下眼瞼結膜嚢に本剤0.1mLを単回点眼（3例は適用後非洗眼（非洗眼群）、3例は適用後洗眼（洗眼群））し、点眼後1、24、48、72時間にDraizeの判定基準に従って判定した。

非洗眼群では、本剤適用後3例中1例に結膜発赤及び眼脂分泌が認められ、これらの局所反応は適用24時間後には消失した。洗眼群では、本剤適用後3例中1例に結膜発赤が認められ、この局所反応は適用24時間後には消失した。

以上より、本剤はウサギの眼に対して實際上刺激性なしと判断された。また、わずかな洗眼による刺激性の軽減効果が認められた。

4) ウサギの皮膚に対する刺激性試験（本剤）：添付資料へー73

ウサギ（日本白色種、雌3例）の背部皮膚に本剤0.5mLを塗布したリント布を4時間半閉塞で貼付した後、本剤を除去し、除去後1、24、48、72時間にDraizeの判定基準に従って判定した。

本剤除去1及び24時間後に紅斑が3例中2例で認められ、この紅斑は本剤除去48時間後には消失した。

以上より、本剤は軽度の刺激性ありと判断された。

(6) その他の毒性試験

1) モルモットにおける皮膚感作性試験（本成分）：添付資料へー19

モルモット（Hartley系、本成分群雌30例、陽性対照群雌10例）を用いてMaximization Test法（本成分濃度 一次感作：5%、二次感作：50%、惹起：50%）に準じて試験が実施され、惹起貼付除去24及び48時間後において、いずれの適用部位にも皮膚反応は認められなかった。

以上より、本成分の皮膚感作性はないものと判断された。

2) コイにおける急性毒性試験（本成分）：添付資料へー20

コイに対する急性毒性試験（本成分1.7、3.6、6.5、13、26µg/L、96時間曝露）が実施され、LC₅₀値は8.9µg/L（95%信頼区間：7.5～11µg/L）と判断された。また、異常な症状及び反応として、平衡失調が3.6µg/L以上の試験区で、容器の水底にいる状態（on the bottom of the vessel）³⁶が3.6及び13µg/L試験区で認められた。

3) モルモットにおける皮膚感作性試験（本剤）：添付資料へー74

モルモット（Hartley系、本剤群雌20例、陰性対照群雌10例）を用いてBuehler Test法（本剤濃度 感作：原液、惹起：1、10%）に準じて試験が実施され、惹起貼付除去24及び48時間後において、いずれの適用部位にも皮膚反応は認められなかった。

以上より、本剤の皮膚感作性はないものと判断された。

³⁶ 「容器の水底にいる状態」とは、鰭などを動かし水中もしくは水底を泳いでいる正常状態とは異なり、「容器の水底で泳がずに静止している状態」である異常所見を示す。

(7) 類縁物質の毒性試験：添付資料 21～68

本成分の類縁物質である ※類縁物質A、※類縁物質B、※類縁物質C、※類縁物質D、※類縁物質E、※類縁物質F、※類縁物質G、※類縁物質H、※類縁物質I、※類縁物質J、※類縁物質K、※類縁物質L、※類縁物質M、※類縁物質N、※類縁物質O及び※類縁物質Pを用いて以下の毒性試験が実施された。

1) ラット単回経口投与毒性試験（類縁物質）添付資料へー22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55、58、61、64、67

ラット（CD（SD）系、雄4例/群）に各類縁物質（300mg/kg、媒体：コーンオイル）を単回経口投与し、7日間観察を行った。

一般症状としては、※類縁物質E では、300 mg/kg において、投与後4時間で振戦が認められた。※類縁物質I では300 mg/kg において投与後30分に口周囲の汚れ、投与後1日には肛門周囲の汚れが認められた。また、※類縁物質J

では300 mg/kg において、投与後4時間に下痢が認められた。いずれの症状発現も一過性のものであり、その後の観察では異常や死亡例も認められなかった。その他の類縁物質では、症状の発現及び死亡例は認められなかった。

以上より、いずれの類縁物質についても、概略の致死量は300 mg/kg 超と判断された。

2) 復帰突然変異試験（類縁物質）添付資料へー21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54、57、60、63、66

各類縁物質について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、結果はいずれも陰性であった。

3) ウサギの眼に対する刺激性試験（類縁物質）添付資料へー23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53、56、59、62、65、68

ウサギ（NZW、雄1例/群）の片側下眼瞼結膜囊に各類縁物質³⁷0.1g 又は0.1mL を単回点眼し、点眼後1、24、48、72時間に Draize の判定基準に従って判定し、Key and Calandra の方法に従って評価した。

その結果※類縁物質Cは中等度の刺激性あり、※類縁物質A、※類縁物質D、※類縁物質F 及び※類縁物質Oはいずれも軽度の刺激性あり、※類縁物質E、※類縁物質H、※類縁物質I、※類縁物質M 及び※類縁物質Pはごく軽度の刺激性あり、その他の類縁物質は刺激性なし若しくは實際上刺激性なしと判断された。

4) ウサギの皮膚に対する刺激性試験（類縁物質）添付資料へー23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53、56、59、62、65、68

ウサギ（NZW、雄1例/群）の背部皮膚にリント布に展延させた各類縁物質³⁷（0.2g、0.2mL 又は0.5g）を4時間閉塞貼付した後、本成分を除去し、除去後1、24、48、72時間に Draize の判定基準に従って判定した。

³⁷ ※類縁物質N の評価は、被験物質として ※類縁物質L、※類縁物質M及び※類縁物質Nの混合物を用いて行なった。

※類縁物質Cは中等度の刺激性あり、※類縁物質A、※類縁物質B、※類縁物質F、※類縁物質I及び※類縁物質Oはいずれも軽度の刺激性あり、その他の類縁物質は刺激性なしと判断された。

5) 体内動態（類縁物質）参考資料

モンフルオロトリンの酸側標識体を用いた体内動態試験、及び、エステル結合が開裂した場合に生成するアルコール側の構造がモンフルオロトリンと同一であるメトフルトリンのアルコール側標識体を用いた体内動態試験が実施された。

モンフルオロトリンの類縁物質は主要代謝物として検出されなかった。また※類縁物質Cについては、メトフルトリンの体内動態試験において主要代謝物として検出された。

※類縁物質A、※類縁物質B、※類縁物質L、※類縁物質M、※類縁物質N、※類縁物質I、※類縁物質H、※類縁物質G、※類縁物質F、※類縁物質K及び※類縁物質J

については、いずれも代謝物として認められなかったが、動物体内で速やかに代謝を受けてMFOA（メトフルトリン代謝物）又はXLDA（メトフルトリン代謝物）になると考えられることから、これらの類縁物質は動物体内においてMFOA又はXLDAと同様の挙動を示すと考えられた。

※類縁物質E、※類縁物質D、※類縁物質O、※類縁物質P及び※類縁物質Fについては、いずれも代謝物として認められなかったが、動物体内で速やかに代謝を受けてZ-CMCA（モンフルオロトリン代謝物）又はE-CMCA（モンフルオロトリン代謝物）になると考えられることから、動物体内においてZ-CMCA又はE-CMCAと同様の挙動を示すと考えられた。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、本成分及び本剤の安全性について、以下の観点を含めて専門協議を行った。専門委員により機構の判断は支持され、本剤の実使用時の安全性に特段の問題はないと判断した。

(1) 本成分及び本剤の安全性について

本剤を1日1回使用し、24時間曝露した際の推定曝露量（本成分：成人0.475及び小児0.899µg/kg/day、フェノトリン：成人0.911及び小児1.72µg/kg/day）をもとに、ラットにおける28日間反復吸入投与毒性試験の無毒性量（本成分：11.2mg/kg/day、フェノトリン：>39.6mg/kg/day）から算出した本成分及びフェノトリンの安全係数は、それぞれ、成人：23600倍及び>43500倍、小児：12500倍及び>23000倍とされている。また、本剤がエアゾール剤という特性から、その一部が床面・壁等に付着し小児が誤って舐める又は成人・小児によらず皮膚に接触する可能性は否定できないため、有効成分が全て床面に付着した場合を想定した推定曝露量をもとに、本成分の無毒性量12.4mg/kg/day（ラット52週間反復経口投与毒性試験）及びフェノトリンの無毒性量125mg/kg/day（ラット6ヶ月間反復経口投与毒性試験）から算出した本成分及びフェノトリンの安全係数は、いずれも10000倍を超えることが確認された。なお、経皮曝露の安全係数の算出にあたっては、経皮投与による無毒性量の情報がないため、経口毒性試験の無毒性量を用いている。さらに、最も曝露リスクの高い条件として、1日で1缶全量（121回分に相当）を使用した場合であっても、安全係数は100倍以上であることが確認

されている。

本剤のウサギを用いた眼刺激性（添付資料へー72）及び皮膚刺激性（添付資料へー73）については、軽度の結膜発赤・眼脂分泌及び軽度の紅斑が認められたが、いずれも24又は48時間後に消失しており、使用上の注意として、既承認の殺虫剤と同様に「噴射中に薬剤が皮膚や眼にかからないように注意すること。」「薬剤が皮膚に付いたときは、石けん水でよく洗い、眼に入ったときは、直ちに水でよく洗い流すこと。」の注意喚起を行うこととしていることから、いずれも特段の問題はないと判断した。

生殖発生毒性について、本成分のラットを用いた生殖発生毒性試験（添付資料へー13～15）の結果から、非妊娠動物を用いた反復投与毒性試験結果と比較し、妊娠時に毒性が増強することが懸念されたが、仮に本剤1缶全量（121回分に相当）を1日で使用した場合であっても、生殖発生毒性試験における妊娠ラットの無毒性量（25mg/kg/day）をもとに、想定される経気道及び経皮曝露量から算出した安全係数は466倍とされており、問題はないと判断した。また、本成分のウサギを用いた生殖発生毒性試験（添付資料へー16）において、胎児の内臓変異「肺中間葉小型」及び頭部骨格変異「舌骨不完全骨化」は、対照群と比較し用量増加（100、300及び1000mg/kg/day）に伴い発現率の増加傾向が認められたことについて、舌骨不完全骨化については、母動物の状態悪化に伴う二次的な変化であることが示唆され、肺中間葉小型については、試験実施施設の背景データと発現率を比較し、発現率について用量相関性の有無に統計学的な有意差は認められないことから、通常起こりうる変化の範囲内であると考えられ、問題はないと判断した。

なお、本成分に含まれる類縁物質のうち、^{*}類縁物質Cについては、眼刺激性及び皮膚刺激性が中等度と判断されている（添付資料へー29）が、当該成分は類似構造をもつ既承認成分メトフルトリンの主要代謝物として、その安全性は適切に評価されたものであり、特段の問題はないと判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は本品目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〕	ハエ成虫及び蚊成虫の駆除
〔用法・用量〕	上部にある押しボタンを押して、屋内のハエ成虫及び蚊成虫に対して閉め切った6畳（28m ³ ）につき約5秒の割合で上方に向け噴霧する。