

審議結果報告書

令和 3 年 1 月 25 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] アースシラミとりローション

[有効成分名] ジメチルポリシロキサン

[申 請 者] アース製薬株式会社

[申請年月日] 平成 29 年 12 月 1 日

[審 議 結 果]

令和 3 年 1 月 22 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

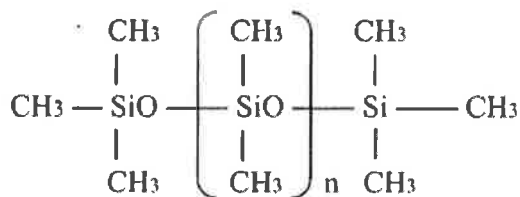
令和3年1月5日

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] アースシラミとりローション
[有 効 成 分] ジメチルポリシロキサン
[申 請 者] アース製薬株式会社
[申請年月日] 平成29年12月1日
[剤形・含量] 100 g 中にジメチルポリシロキサン 4.0 g を含有するローション
[申 請 区 分] 医薬部外品 (1) (新有効成分)
[化 学 構 造] ジメチルポリシロキサン



分子式: $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}[(\text{CH}_3)_2\text{SiO}]_n\text{Si}(\text{CH}_3)_3$

分子量:

化学名:

(日 本 名) ジメチルポリシロキサン

(英 名) Dimethylpolysiloxane

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 一般薬等審査部

審査結果

令和3年1月5日

- [販 売 名] アースシラミとりローション
- [有 効 成 分] ジメチルポリシロキサン
- [申 請 者] アース製薬株式会社
- [申請年月日] 平成29年12月1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、本品目については、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。
- [効能又は効果] アタマジラミの駆除
- [用法及び用量] アタマジラミが寄生している頭髮を水で濡らさず乾いた状態で、1回量(25 mL～50 mL程度)を毛の生え際に十分にいきわたるように又全体に均等になるように塗布する。塗布して5分間以上放置した後、洗髪用シャンプーで洗い流す。この操作を1日1回、2～3日おきに3回繰り返す。

審査報告

令和3年1月5日

1. 申請品目

〔販売名〕	アースシラミとりローション
〔有効成分〕	ジメチルポリシロキサン
〔申請者名〕	アース製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成29年12月1日
〔剤形・含量〕	100g中にジメチルポリシロキサン4.0gを含有するローション
〔申請時効能・効果〕	シラミの駆除
〔申請時用法・用量〕	シラミが寄生している頭髮等を水で濡らさず乾いた状態で、1回 量 XXXXXXXXXXXX 毛の生 え際に十分にいきわたるように又全体に均等になるように塗布す る。塗布して5分間以上放置した後、洗髪用シャンプーで洗い流 す。この操作を週3回（2～3日おきに）繰り返す。

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等は、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日付け 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に関する資料等

アースシラミとりローション（以下「本剤」という。）は、長鎖シリコーンのジメチルポリシロキサン（以下「本成分」という。）を有効成分として配合するローションタイプのアタマジラミ駆除剤である。本邦では既承認のシラミ駆除剤としてピレスロイド系薬剤であるフェノトリンが使用されているが、ピレスロイド系薬剤に対する薬剤抵抗性の発達が報告されている。本成分は虫体の気門や気管を閉塞して水分排泄を阻害することにより、腸の崩壊や不可逆的な運動抑制を起こして致死効果を発揮すると考えられており、ピレスロイド系薬剤の昆虫の神経細胞のナトリウムチャンネルへの作用による神経伝導阻害とは異なる作用機序を有する。

本成分を含有するアタマジラミ駆除剤は、2006年にイギリスで販売が開始され、2020年11月現在、欧州やカナダ等において市販されている。

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 本成分

1) 特性

本成分は、無色澄明の液である。

本成分は既承認一般用医薬品「ビオナットアルファ」（承認番号：21900APX00628000）の有効成分である。[] 「ジメチルポリシロキサン（内服用）」と同一とされ、本成分の構造決定及び物理的・化学的性質等に関する新たな試験成績は提出されていない。

2) 本成分の管理

規格及び試験方法として、[] 「ジメチルポリシロキサン（内服用）」に設定されている本質 [] []、性状 []、確認試験 []、屈折率、[]、比重、純度試験 []、乾燥減量、貯法に加えて、[] [] が設定されている。

なお、審査の過程において、[] が設定され、本質 [] [] 範囲内で規格が変更された。

(2) 本剤

1) 製剤設計

本剤は 100g 中にジメチルポリシロキサン 4.0 g を含有するローションである。本剤には、[] []、[]、香料及び法定色素が添加剤として含まれる。

2) 本剤の管理

規格及び試験方法として、[]、性状 []、確認試験 [] [] が設定されている。

<審査の概略>

機構は、本成分の [] がシラミ駆除の有効性に影響すると報告されていること（BMC Dermatology 20 []）を踏まえて、[] の規格を設定するよう申請者に指示した。

申請者はこれに従い、[] を、実測値に基づき設定する旨を回答した。

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

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

本成分は既承認一般用医薬品「ビオナットアルファ」（承認番号：21900APX00628000）の有効成分である。[] 「ジメチルポリシロキサン（内服用）」と同一とされ、[] の測定項目について新たな試験成績は提出されていない。また、[] 試験についても [] から新たな試験成績は提出されていない。

なお、審査の過程において、[] について本成分で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。

表1 本成分の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験① ^a	■スケール	■℃	■%RH	高密度ポリエチレン容器（密栓）	■カ月
長期保存試験② ^b	3ロット	■	■		36 カ月以上

a : ■ を測定
b : ■ を測定

以上より、本成分は高密度ポリエチレン容器（密栓）に包装し室温保存するとき、36 カ月間安定であると判断された。

(2) 本剤の安定性

本剤で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。なお、■試験については、本剤の有効成分は既承認一般用医薬品「ビオナットアルファ」（承認番号：21900APX00628000）の有効成分である■「ジメチルポリシロキサン（内服用）」と同一であることから新たな試験成績は提出されていない。

表2 本剤の安定性試験

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	■	25℃	60%RH	高密度ポリエチレン容器（密栓）	36 カ月
加速試験	スケール 3ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、本剤の有効期間は、高密度ポリエチレン容器（密栓）に包装し室温保存するとき 36 カ月と設定された。

<審査の概略>

機構は本成分の規格のうち、■について安定性試験を実施するよう申請者に指示した。申請者はこれに従う旨を回答した。

以上より、機構は、提出された資料及び照会事項の回答を検討した結果、本成分及び本剤の品質は適切に管理されていると判断した。

二. 安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

本成分は既承認の一般用医薬品「ビオナットアルファ」（承認番号：21900APX00628000）の有効成分の■「ジメチルポリシロキサン（内服用）」と同一とされ、■として使用されていることから、本成分の安全性に関する新たな試験成績は提出されていない。

本剤の安全性試験として、単回投与毒性試験、局所刺激性試験、皮膚感作性試験、ヒトにおける安全性試験の成績が提出された。

(1) 単回投与毒性試験

ラットを用いた単回投与毒性試験が実施され、特段の所見は認められなかった（表3）。

表3 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料番号
雌ラット (SD)	経口	2000	死亡例なし。 一般状態の異常なし。 剖検における肉眼的異常なし。	>2000	(二) -1 ①
雌雄ラット (SD)	経皮	0 ^a 、2000	死亡例なし。 一般状態の異常なし。 剖検における肉眼的異常なし。	>2000	(二) -1 ②

a：本剤の塗布を除き、リント布、サージカルテープ等により本剤投与群と同様の処置を行った。

(2) 局所刺激性試験

1) 皮膚刺激性試験

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験が実施された（表4）。本剤の4時間単回閉塞貼付では軽度刺激物に分類されたが、2時間以下の単回閉塞貼付では皮膚反応は認められなかったこと、本剤は頭髮に塗布して5分間程度放置した後に洗い流す用法であることから、申請者は、実使用時の安全性への影響はないと判断した。

表4 皮膚刺激性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料番号
雄ウサギ (NZW)	本剤投与部位 (0.5 mL) 及び無処置対照部位 ^a に分け、剪毛した背部健常皮膚に4時間単回閉塞貼付。	本剤投与部位でパッチ除去後24時間から投与5日まで全例に評点1の紅斑が認められ、軽度刺激物に分類。	(二) -6 ①
雄ウサギ (NZW)	本剤投与部位 (0.5 mL) 及び無処置対照部位 ^a に分け、剪毛した背部健常皮膚に0.5、1、2時間単回閉塞貼付 ^b 。	皮膚反応は認められず、無刺激物に分類。	(二) -6 ②
雄ウサギ (NZW)	本剤投与部位 (0.5 mL、損傷皮膚及び健常皮膚) 及び無処置対照部位 (損傷皮膚) ^a に分け、剪毛した背部皮膚に0.5、2時間単回閉塞貼付 ^c 。	皮膚反応は認められず、無刺激物に分類。	(二) -6 ③

a：本剤の塗布を除き、リント布、紙テープ等により本剤投与部位と同様の処置を行った。

b：無処置対照部位は2時間単回閉塞貼付。

c：本剤投与部位（健常皮膚）及び無処置対照部位は2時間単回閉塞貼付。

2) 眼粘膜刺激性試験

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験が実施され（表5）、申請者は、本剤は実使用時において問題となる眼粘膜刺激性を有しないと判断した。

表5 眼粘膜刺激性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料番号
雄ウサギ (NZW)	非洗眼群：本剤0.1 mLを右眼に1回点眼し、左眼は無処置対照眼とした。 洗眼群：本剤0.1 mLを右眼に1回点眼、30秒後に注射用水で洗眼し、左眼は洗眼対照眼とした。	非洗眼群及び洗眼群ともに、投与1時間後に評点1の結膜発赤が認められたが、投与24時間後に全て消失し、實際上刺激なしに分類。	(二) -6 ④

3) 皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、皮膚感作性を示唆する所見は認められなかった（表6）。

表 6 皮膚感作性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 番号
雄モルモット (Hartley)	Maximization 法 初回感作 (0 日目) : 本剤 100%、皮内投与 再感作 (7 日目) : 本剤 100%、48 時間閉塞貼布 惹起 (20 日目) : 本剤 3.13% ^a 又は流動パラフィン、 24 時間閉塞貼付	皮膚反応は認められず、陰性に 分類。	(二) - 7①

a : 溶媒は流動パラフィン。

4) ヒトにおける安全性試験：添付資料 (二) -11

健康な日本人成人男女 11 例を対象に、本剤使用時の安全性の確認を目的とする試験が実施された。本剤 1 回量 [] を頭髪が乾いた状態で頭部全体に塗布し 5 分放置後洗髪する操作を週 3 回 [] 繰り返し、本剤使用前後の皮膚所見が評価された。

本剤を使用した 11 例のうち試験中に連絡が取れなくなった 1 例を除く 10 例が安全性解析対象集団とされた。

試験期間中及び試験後に有害事象は認められなかった。また、皮膚科医による本剤の使用前後における被験者の頭皮の観察及び問診の結果、全ての被験者の頭皮に本剤の使用による異常は認められず、刺激感等を訴える被験者も認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、本剤の実使用時の安全性に特段の問題はないと判断した。

ホ. 効能又は効果に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 基礎効力試験

1) [] 成虫に対する用量設定試験 (添付資料 (ホ) -1②)

[] に [] を置き、[] 成虫 [] を放ち、[] 馴化させた。その後、本成分 [] 及び 4.0 w/w%) を含む試験検体を [] mL 滴下し、製剤が [] に行き渡るように [] 分静置した。[] を []、[] mL [] に []、[] にて [] 洗い流した。[] 成虫を [] に移し、[] 時間後及び [] 時間後の致死率及びノックダウン率を算出した (表 7)。試験検体の処理を行わず、[] による洗浄以降の処理を行ったものを未処理群とした。

表 7 [] 成虫に対する各試験検体の致死率及びノックダウン率

試験検体 ^a	[] 時間後		[] 時間後	
	致死率 (%)	ノックダウン率 (%)	致死率 (%)	ノックダウン率 (%)
未処理群	0	0	0	0
本成分 [] w/w%	80	0	87	0
本成分 [] w/w%	93	0	93	0
本成分 4.0 w/w%	100	0	100	0

各試験検体について [] で実施した。

a : 本成分の他、添加物として []

[] を含む

表 7 より、本成分 4.0 w/w% では 1 時間後には致死率が 100% であったが、本成分 1.0 w/w% 以下では 1 時間後でも致死率は 100% に至らなかった。本剤は家庭での使用が想定されており、使用者による処理ムラ等が生じた場合でもアタマジラミに対して高い駆除効果を有する必要があるため、本成分の配合量は 4.0 w/w% が妥当であると判断された。

2) 成虫に対する薬液浸漬試験（添付資料（ホ）－1③）

本剤の原液を 1 mL 容量のプラスチックカップに 1 mL 入れ、1 杯に入れた 1 匹の成虫を 1 分間沈めた。1 杯を引き上げ、洗浄剤として 1 杯を適量処理し、1 分経過後に 1 杯で 1 分間洗い流した。1 杯の成虫を 1 杯のシャーレに移し、1 日後及び 1 日後の致死率を算出した（表 8）。本剤の原液による処理のみを実施しない区を対照区とし、処理を全く行わない区を無処理区とした。

表 8 コロモジラミ成虫に対する各処理区の致死率

処理区	致死率 (%)	
	1 日後	2 日後
本剤処理区	100	100
対照区	6.4	8.5
無処理区	0	0

各処理区について 1 杯で実施した。

表 8 より、本剤処理区では 1 日後には致死率が 100% であったが、対照区及び無処理区では致死した個体がほとんど認められなかった。

3) 卵に対する薬液浸漬試験（添付資料（ホ）－1④）

本剤の原液を 1 mL 容量のガラス瓶に約 1 mL 入れ、1 杯の卵約 1 杯を浸漬させ 1 分間静置した。卵を取り出して 1 mL で処理し、十分に 1 杯にて 1 杯分間洗い流した。卵を 1 杯保管し、1 週間後の孵化阻害率を算出した（表 9）。本剤の原液による処理のみを実施しない区を対照区とした。

表 9 成虫卵に対する各処理区の孵化阻害率

処理区	未孵化数	供試卵数	孵化阻害率 (%)
本剤処理区	46	46	100
対照区	8	46	17

各処理区について 1 杯で実施した。

表 9 より、1 週間後の孵化阻害率について、本剤処理区では 100% であったが、対照区では約 20% であった。

(2) 準実地効力試験

1) 成虫及び卵に対する準実地効力試験（添付資料（ホ）－1⑤）

1 杯の 1 杯を装着した 1 杯に対し、1 杯の成虫約 1 杯又は 1 杯の状態の 1 杯の卵約 1 杯を入れた 1 杯を設置した。設置部位は 1 杯

の力所とした。本剤が全体に均等になるように適量を塗布し、製剤処理量を確認するとともに（表 10）、分間静置した。を処理し、で洗い流した。の成虫又は卵を回収してシャーレに移し、成虫については時間後及び時間後の致死率を算出し、卵については日後の孵化阻害率を算出した（表 11）。

表 10 製剤処理量

平均製剤処理量 (g) (最小値～最大値)	
長髪	短髪

表 11 本剤の成虫に対する致死率及び卵に対する孵化阻害率

成虫の致死率 (%)				孵化阻害率 (%)	
長髪		短髪		長髪	短髪
時間後	時間後	時間後	時間後		
100	100	100	100	94.7	97.5

反復で実施し、それぞれ力所の合計で致死率及び孵化阻害率を算出した。

表 11 より、髪の長短によらず、本剤は時間後で 100%の致死率を示し、卵に対する日後の孵化阻害率は 90%以上を示した。

2) 成虫に対する準実地効力試験（添付資料（ホ）－1⑥）

のを装着したに対し、成虫約を入れたを設置した。設置部位はの力所とした。本剤 mL をに分間処理した後、を処理し、で洗い流した。の成虫を回収して、日後及び日後の致死率を算出した（表 12）。本剤による処理のみを実施しない区を対照区とし、処理を全く行わない区を無処理区とした。

表 12 成虫に対する各処理区の致死率

処理区	致死率 (%)	
	日後	日後
本剤処理区	92.0	98.5
対照区	3.0	6.0
無処理区	1.5	5.5

各処理区についてで実施した。

表 12 より、本剤処理区では日後には 90%以上の致死率を示した。対照区及び無処理区では致死した個体がほとんど認められなかった。

(3) ヒトにおける使用成績に関する資料

1) アタマジラミ症患者に対する臨床試験（添付資料（ホ）－2）

アタマジラミ症患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、本剤 1 回量 を頭髪が乾いた状態で頭髪全体に塗布し 5 分放置後洗髪する操作を 3 回

繰り返す（試験開始 []）非盲検試験が国内 1 施設で実施された（目標症例数：30 例）。

主な選択基準は、皮膚科医による []、アタマジラミの []、又は、アタマジラミの []とされた。

試験に登録された 35 例の全例が安全性解析対象集団とされた。このうち、皮膚科医による [] 被験者であって、試験開始 [] 10 例及び試験期間中に [] アタマジラミを [] 2 例を除く 23 例が有効性評価対象集団とされた。試験の中止例は認められなかった。

試験開始日 [] 及び効果判定日 [] の被験者の皮膚反応及び有害事象の発生状況から安全度を、掻破痕の症状、虫体数及び推定生卵数¹⁾ の評価の推移から改善度を求め、安全度及び改善度を組み合わせた有用度により総合的に評価することとされた。各観察基準及び評価基準の詳細並びに各基準に該当する被験者数は表 13～19 のとおりであった。

表 13 皮膚反応の各観察基準に該当する被験者数の推移

観察基準	試験開始日 []	効果判定日 []
0：反応なし	35	35
1：僅かな紅斑	0	0
2：明らかな紅斑	0	0
3：紅斑＋浮腫若しくは丘疹	0	0
4：紅斑＋浮腫、丘疹＋小水疱	0	0
5：大水疱	0	0

表 14 安全度の各評価基準に該当する被験者数

安全度	評価基準	被験者数
安全	処理前後で皮膚反応が悪化せず、副作用が認められないもの	35
ほぼ安全	処理前後で皮膚反応が 1 段階悪化したものの、担当医から副作用と認められないと判断したもの	0
安全に疑問	処理前後で皮膚反応が 2 段階以上悪化し、担当医も副作用を認めたが、因果関係が不明なもの	0
安全でない	処理前後で皮膚反応が 2 段階以上悪化し、担当医も副作用を認め、因果関係も明確なもの	0

表 15 掻破痕の各観察基準に該当する被験者数の推移

観察基準	試験開始日 []	効果判定日 []
0：なし	22	23
1：軽度（面積に関わらず、軽度の皮疹のみみられる）	1	0
2：中等度（強い炎症を伴う皮疹が体表面積 ^a の 10%未満にみられる）	0	0
3：重度（強い炎症を伴う皮疹が体表面積 ^a の 10%以上、30%未満にみられる）	0	0

a：頭皮全体の面積

¹⁾ []

表 16 虫体数の各観察基準に該当する被験者数の推移

観察基準	試験開始日	効果判定日
0：なし	12	23
1：軽度	10	0
2：中等度	1	0
3：重度	0	0

表 17 推定生卵数の各観察基準に該当する被験者数の推移

観察基準	試験開始日	効果判定日
0：なし	2	22
1：軽度	21	1
2：中等度	0	0
3：重度	0	0

表 18 改善度の各評価基準に該当する被験者数

改善度	評価基準	被験者数
著明改善		1
中等度改善		0
軽度改善		21
不変		1
悪化		0

表 19 有用度の各評価基準に該当する被験者数

有用度	評価基準	被験者数
極めて有用	改善度が著明改善で、安全と判断されたもの	1
有用	改善度が中等度改善以上で、ほぼ安全以上と判断されたもの	0
やや有用	改善度が軽度改善以上で、ほぼ安全以上と判断されたもの	21
無用	改善度が不変で、安全に疑問以上と判断されたもの	1
好ましくない	改善度が悪化、又は、安全に疑問以下と判断されたもの	0

有効性評価対象集団のうち、が「やや有用」以上に該当する場合、本剤をアタマジラミ症の治療に有用と判定することとされた。

試験期間中に有害事象は認められなかった。また、皮膚科医による本剤の使用前後における被験者の頭皮の観察の結果、全ての被験者の頭皮に本剤の使用による異常は認められなかったことから、本剤の安全度は「安全」と評価された。

掻破痕について、試験開始日において軽度の掻破痕が 4.3% (1/23 例) 認められたが、効果判定日において掻破痕は認められなかった。虫体数について、試験開始日において中等度の虫体数が 4.3% (1/23 例)、軽度の虫体数が 43.5% (10/23 例) 認められたが、効果判定日において虫体は認められなかった。推定生卵数について、軽度の推定生卵数が 91.3% (21/23 例) 認められたが、効果判定日において 4.3% (1/23 例) に減少した。以上より、本剤による改善度は、「著明改善」が 4.3% (1/23 例)、「軽度改善」が 91.3% (21/23 例)、「不変」が 4.3% (1/23 例) と評価された。

本剤の有用度について、安全度及び改善度の評価結果より、「極めて有用」が 4.3% (1/23 例)、「や

や有用」が 91.3% (21/23 例)、「無用」が 4.3% (1/23 例) と評価された。

なお、本臨床試験において採取されたアタマジラミ（虫体、未孵化卵または卵殻）のピレスロイド抵抗性遺伝子（*kdr* 遺伝子）の保有の有無が調査された結果、抵抗性遺伝子を持ったアタマジラミ個体を有する被験者の割合は■%（■■■■例）であった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、本剤の有効性について、以下の観点を含めて専門協議を行った。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。

(1) 作用機序について

申請者は、本成分の作用機序について以下のように説明した。アタマジラミは吸血した血液を消化する過程で腸壁を通じて余計な水分を体腔から気門へと排出する機構を有している。本成分は、虫体表面で被膜を形成し、長時間運動抑制することのほか、虫体の気門や気管を閉塞し水分排泄を阻害することによって、吸血後の虫体に腸管破裂が生じ致死すると考えられる。

また、アタマジラミの卵には卵殻に孵化幼虫の出口となる卵蓋があり、卵蓋は通気口として突起状の気孔が約 8 個存在する。本成分により卵蓋の気孔突起の閉塞が起こるほか、気孔を通して卵内部に本成分が流入することで、卵中の孵化前の虫体にも気門や気管の閉塞が生じ、運動が抑制され、卵蓋を押しつけて卵から出ることができずに致死すると考えられる。

機構は、以上の説明について、特段の問題はないと判断した。

(2) 供試虫について

本剤の対象者はアタマジラミ症患者であるが、基礎効力試験及び準実地効力試験における供試虫として■■■■が用いられていることから、機構は、供試虫として■■■■を用いた理由について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。アタマジラミ及び■■■■ヒトに寄生して吸血するが、■■■■である。アタマジラミについては世界的にも■■■■されておらず、既承認のアタマジラミ駆除剤が市販されているため多くのアタマジラミ症患者を集めることも困難である。また、アタマジラミと■■■■であり、成虫の■■■■で、■■■■には■■■■している。したがって、基礎効力試験及び準実地効力試験における本剤のアタマジラミに対する駆除効果は、■■■■に対する駆除効果により推測するのが妥当と考えた。

機構は、以上の説明から、アタマジラミ及び■■■■の駆除剤に対する感受性は同程度であることが推定されるため、基礎効力試験及び準実地効力試験における供試虫として■■■■を用いたことは妥当と判断した。

(3) 準実地効力試験法について

準実地効力試験法として■■■■を装着した■■■■を用いる試験法が採用されたことについて、機構は、実使用条件との相違点が本剤の有効性評価に影響しないか説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。[]しないが、[]は、アタマジラミで[]ことが知られている。本剤の準実地効力試験において用いた[]であるため、[]に影響はなく、有効性評価に影響はないと判断している。

準実地効力試験において、シラミが存在する場所は[]されているが、本剤の塗布において作為的な部分処理は行っておらず、用法・用量のとおり毛の生え際に十分にいきわたるように又全体に均等になるように処理しているため、有効性評価に影響はないと判断している。また、実際のアタマジラミ症患者では[]に卵や虫体が認められることが多いため、実使用に即した試験法と判断している。

機構は、以上の説明から、実使用条件との相違点が本剤の有効性評価に影響する可能性は低いと考えられるため、準実地効力試験法として[]を装着した[]を用いる試験法を採用したことは妥当と判断した。

(4) アタマジラミ症患者に対する臨床試験の施設数について

アタマジラミ症患者を対象とした本剤の臨床試験が国内 1 施設において実施されたが、殺虫剤効力試験法解説（平成 30 年 3 月 29 日付薬生薬審発 0329 第 10 号別添）において、製剤については客観的評価になるように 2 つ以上の試験機関で評価することが必要とされている。また、申請者が本剤の臨床試験計画時に参考とした「スミスリン L シャンプータイプ」（承認番号：21000APZ00243000）のシラミ症患者対象の臨床試験は、日本全国の皮膚科医院 19 施設で実施された試験とされている。この点について申請者は、ピレスロイド抵抗性アタマジラミへの有効性を評価するために[]で臨床試験を実施する必要がある、[]でアタマジラミ症患者を対象とした臨床試験を実施できる試験施設は実質的に当該国内 1 施設のみであることから、1 施設の臨床試験の成績をもって申請したと説明した。

機構は、本剤の使用者はピレスロイド抵抗性アタマジラミ症患者に限定されるものではなく、本剤の承認後には沖縄以外の地域においても使用されること、及び沖縄県内のアタマジラミと沖縄以外の地域のアタマジラミに対する本剤の有効性が異なる可能性は否定できないことから、臨床試験を追加で実施するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。[]の地域での臨床試験について 2010 年から様々な検証、調査を行ったが、[]の地域では、ドラッグストアで既承認のシラミ駆除剤を購入して使用すれば駆除できる環境にあり、シラミ症で皮膚科を受診する患者は少ないことから、人口が多い東京都や神奈川県の一部都市部であっても被験者を確保することは困難であった。本成分は物理的作用（気門の閉塞や行動抑制）によって殺虫効果を示すこと、並びに基礎効力試験及び準実地効力試験において、ピレスロイドに感受性のある[]成虫に対する高い駆除効果、卵に対する高い孵化抑制効果が確認されていることから、本剤のアタマジラミに対する駆除効果に地域差はないと考えられる。

機構は、以下のように考える。「スミスリン L シャンプータイプ」の臨床試験は 1994 年から 1995 年にかけて実施された試験であり、当時とはアタマジラミ症患者の組み入れに係る状況が異なると考えられることから、2 施設以上での臨床試験を実施することは困難であるという申請者の説明は理解できる。したがって、本申請において 1 施設のみで臨床試験が実施されたことは許容可能と判断する。

(5) アタマジラミ症患者に対する臨床試験の対照群について

アタマジラミ症患者を対象とした本剤の臨床試験では対照群が設定されなかったことから、機構は、対照群を設定しなくても適切な評価が可能であるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。アタマジラミ症患者を対象とした臨床試験を行う場合、対照検体としては既承認のフェノトリン製剤が考えられるが、[REDACTED]においては、フェノトリン製剤によるシラミの駆除は困難である。対照群の設定は、試験期間中の治療の停止、症状の増悪、他者への感染拡大を意味し、倫理的にも問題があると考え、対照群を設定しない試験デザインとした。

機構は、以上の説明から、臨床試験において対照群が設定されなかったことについては、試験の実施可能性上やむを得ないものと判断した。

(6) 中等度以上のアタマジラミ症患者に対する本剤の有効性について

機構は、本剤の臨床試験のアタマジラミ症患者について、試験開始時の虫体数及び推定生卵数が軽度以下に著しく偏る傾向が認められることを踏まえ、虫体数又は推定生卵数が中等度以上の患者に対する本剤の有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤の臨床試験における1患者あたりのアタマジラミ虫数は[REDACTED]、推定生卵数は[REDACTED]であったが、準実地効力試験では[REDACTED]あたり[REDACTED]成虫を[REDACTED]設置しており、実際のアタマジラミ症患者においても[REDACTED]虫体数及び卵数が多い条件であった。また、成虫や幼虫、卵の数が[REDACTED]、本成分によるアタマジラミの駆除に係る作用機序は虫体数等の影響を受けないと考えられる。以上より、本剤はシラミ虫数又は推定生卵数が中等度以上の患者に対しても十分な有効性を示すと判断した。

機構は、以上の説明から、シラミ虫数又は推定生卵数が中等度以上のアタマジラミ症患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

(7) 臨床的位置付けについて

アタマジラミのピレスロイド系殺虫剤に対する薬剤抵抗性遺伝子（ナトリウムチャネル遺伝子におけるkdr変異）の保有率は、2006年から2011年までの調査で、沖縄県では95.9%、沖縄県を除く日本全国では5.0%であったと報告されている（厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）分担研究報告書 アタマジラミのピレスロイド系駆除剤抵抗性; 2011）。機構は、沖縄県以外の薬剤抵抗性の発達していない地域における、既承認のピレスロイド系殺虫剤を有効成分とするシラミ駆除剤に対する本剤の位置付けについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。基礎効力試験において本成分による100%の駆除効果が認められたことから、既承認のシラミ駆除剤と比較して本剤の有効性は同等以上と考える。フェノトリンを有効成分とする既承認のシラミ駆除剤は一般用医薬品だが、本剤は医薬部外品であるため使用者が薬局やドラッグストア等以外でも購入できる。また、訪日外国人の増加のため海外からの流入の増加が予想されるピレスロイド抵抗性アタマジラミに対しても有効性が期待でき、本成分は物理的作用により殺虫効果

を示すため、本成分に対する抵抗性の発達は起こりにくいと考えられる。既承認のシラミ駆除剤と異なり本剤は卵に対する高い孵化抑制効果を有する。以上より、現時点でピレスロイド系殺虫剤に対する薬剤抵抗性の発達していない地域においても、本剤が今後のシラミ駆除剤の主流になると考えられる。

機構は、以上の説明から、本剤は、本邦におけるアタマジラミ症に対する新たな治療選択肢として意義があると判断した。

(8) 効能・効果について

ヒトに寄生するシラミは、頭部に寄生して毛髪に産卵するアタマジラミ、首より下に寄生し着衣に産卵するコロモジラミ、陰部に寄生して陰毛に産卵するケジラミの3種が存在する。申請時の効能・効果は「シラミの駆除」とされていたが、機構は、本剤で実施された臨床試験の対象はアタマジラミ症患者のみであることから、効能・効果は「アタマジラミの駆除」とするよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(9) 用法・用量について

申請時の用法・用量では1回使用量が[]記載されていたが、機構は、[]の定義が不明であることから再検討を求め、申請者は「25mL～50m 程度」と幅記載に修正する旨を回答した。

3. 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、本品目を医薬部外品の殺虫剤として承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

アタマジラミの駆除

[用法・用量]

アタマジラミが寄生している頭髪等を水で濡らさず乾いた状態で、1回量（短髪には25 mL程度、長髪には50 mL程度を目安に）を毛の生え際に十分にいきわたるように又全体に均等になるように塗布する。塗布して5分間以上放置した後、洗髪用シャンプーで洗い流す。この操作を1日1回、週3回（2～3日おきに）3回繰り返す。

以上