

審議結果報告書

令和 7 年 11 月 18 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ネオラッテ DF1

[有効成分名] ディフェナクム

[申 請 者] イカリ消毒株式会社

[申請年月日] 令和 2 年 12 月 1 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 11 月 10 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、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は、原体ディフェナクムは、毒薬に該当し、製剤は、毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

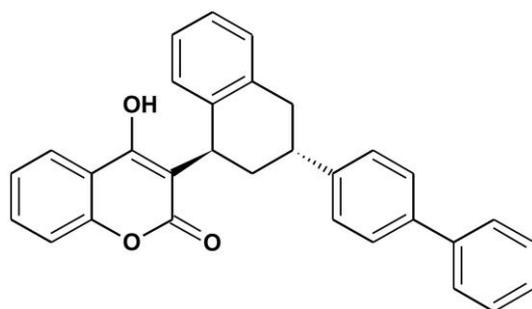
審査報告書

令和7年10月24日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

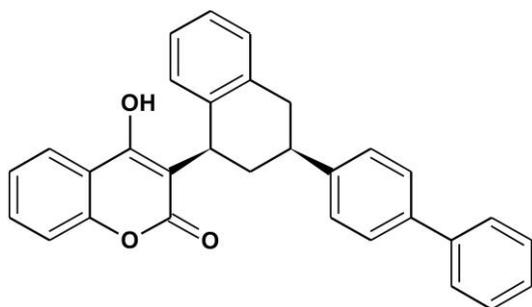
承認申請のあった下記の医薬部外品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ネオラッテ DF1
[有効成分] ディフェナクム
[申請者名] イカリ消毒株式会社
[申請年月日] 令和2年12月1日
[剤形・含量] 100gあたりディフェナクムを0.005g含有する板状製剤
[申請区分] 殺虫剤（医薬部外品）（1）
[化学構造]



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体

分子式：C₃₁H₂₄O₃

分子量：444.52

化学名：

（日本名）3-(3-ビフェニル-4-イル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチル)-4-ヒドロキシ

クマリン

(英名) 3-(3-biphenyl-4-yl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)-
4-hydroxycoumarin

[特記事項] なし

[審査担当部] 一般薬等審査部

審査結果

令和7年10月24日

[販売名]	ネオラッテ DF1
[有効成分]	ディフェナクム
[申請者名]	イカリ消毒株式会社
[申請年月日]	令和2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、本剤は、以下の効能・効果、用法・用量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]	ねずみの駆除
[用法・用量]	本品1個を6個に割り、ねずみが出る場所に、本品を1か所あたり約20～40 g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。

審査報告

令和7年10月24日

1. 申請品目

[販売名]	ネオラッテ DF1
[有効成分]	ディフェナクム
[申請者名]	イカリ消毒株式会社
[申請年月日]	令和2年12月1日
[剤形・含量]	100gあたりディフェナクムを0.005g含有する板状製剤
[申請時効能・効果]	ねずみの駆除
[申請時用法・用量]	ねずみが出る場所に、本品を1か所あたり約20～40g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。

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、ディフェナクム（以下、「本成分」）を有効成分とする第二世代抗凝血性殺そ剤である。本成分は、1975年にSorex社（英国）により開発された殺そ成分である。その作用機序は、ビタミンKエポキシド還元酵素（以下、「VKOR」）を阻害することであり、血液凝固に必要な血液凝固因子（II、VII、IX、X因子）の産生を妨げることにより¹、喫食したネズミの血液凝固能を失活させ、出血死に至らせる。

本邦において広く使用されてきた第一世代抗凝血性殺そ剤（ワルファリン、クマテトラリル等）に対して抵抗性を有するネズミの生息が確認されている¹。欧米等では、これらのネズミに対しても高い殺そ力を有する第二世代抗凝血性殺そ剤が1970年代から1980年代に開発され、現在、主たる殺そ剤として用いられており、本邦では、第二世代抗凝血性殺そ剤のうちジフェチアロールが2005年に承認されている。

本成分を含有する殺そ剤は1975年からカナダで販売されており、2025年10月現在、カナダの他、米国、中国、ドイツ、フランスなど、世界各国で販売されている。

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) 特性

¹ Jpn. J. Environ. Toxicol. 2009; 12: 61-70

本成分は白色の粉末である。

本成分の構造は、紫外／可視吸収スペクトル (UV/VIS)、赤外吸収スペクトル (IR)、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 (APCI 法) により支持されている。

2) 管理

本成分の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 ([REDACTED])、乾燥減量、強熱残分、純度試験 [[REDACTED]]、重金属、ヒ素、類縁物質 ([REDACTED])、異性体比 ([REDACTED]) 及び定量法 ([REDACTED]) が設定されている。

(2) [REDACTED] (以下、「 [REDACTED] 」)

1) 特性

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

2) 管理

[REDACTED] の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 ([REDACTED])、 [REDACTED] [REDACTED]、純度試験 [類縁物質 ([REDACTED])]、定量法 ([REDACTED]) が設定されている。

(3) 本剤

1) 製剤設計

本剤は 1 包装につき 120 g 充填されており、100 g あたり本成分を 0.005 g 含有するよう、 [REDACTED] g [REDACTED] [REDACTED] g [REDACTED] 板状の固形剤である。本剤には添加剤として [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] が含まれている。

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 ([REDACTED])、 [REDACTED] [REDACTED]、異性体比 ([REDACTED]) 及び定量法 ([REDACTED]) が設定されている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料に基づき、審査した結果、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) [REDACTED] の安定性

[REDACTED]
[REDACTED] したがって、本成分の安定性試験は実施されておらず、

を用いた安定性試験が表 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	実生産スケール 3 ロット	25°C、遮光	ポリエチレン容器	36 カ月
加速試験		40°C、75%RH、遮光	ポリエチレン容器	6 カ月
温湿度苛酷試験①		°C、%RH、		カ月
温湿度苛酷試験②		条件 1: °C、%RH 条件 2: °C、%RH		カ月
光苛酷試験		条件 1: °C、%RH、 Lux・h 条件 2: °C、%RH、 Lux・h	条件 1: 条件 2:	—

長期保存試験、加速試験及び温湿度苛酷試験①の結果は安定と判断された。

温湿度苛酷試験②の結果、

が認められた。以上より、が示唆された。

光苛酷試験の条件 1 の結果、と判断された。

以上より、は室温、遮光、気密条件下において 3 年間安定であると判断された。

(2) 本剤の安定性

本剤の安定性試験が表 2 のとおり実施された。

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	実生産スケール 3 ロット	25°C、遮光	及び 個	36 カ月
加速試験		40°C、75%RH、遮光	及び 個	6 カ月
温湿度苛酷試験		°C、%RH、	及び 個	カ月
光苛酷試験		°C、%RH、 Lux・h	及び 個	—

長期保存試験、加速試験、温湿度苛酷試験（）の結果は安定と判断された。温湿度苛酷試験（）の結果、日及び日においての低下が認められた。

また、光苛酷試験の結果、光に安定であった。

以上より、本剤は包装あり、室温条件下において 3 年間安定と判断された。

<審査の概略>

機構は、製剤の 1 包装単位が 120 g であり、1 回の最小使用量が 20 g であることから、開封後に保管されることが想定されること、本剤の温湿度苛酷試験（）ではの低下が認められたことを踏まえ、1 包装単位をより少量とする必要がないかについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本品の包装を開封・使用後に未使用の余りが出たとしても、温湿度苛酷試験（）において、本剤のの平均値は保存日で%、日で%、保存日で%であったが規格の範囲内であり、その他の項目は変化が認められなかったため、通常の保管条件下では少なくとも開封後 2 カ月は安定である。以上を踏まえ、保管及び取扱い上の注意として「開封後 2 カ月以内に使用して

ください。」と設定する。

機構は、上記の申請者の回答を了承した。

その他、機構は、提出された資料に基づく審査の結果、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。

ニ. 薬理作用に関する資料²

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

本成分の効力を裏付ける試験として、基礎試験（至適濃度試験、単独配置試験、市販品比較試験）及び実地試験が提出された。

1) 至適濃度試験：添付資料ニ-1

ラット、マウス及びクマネズミに対し、十分な殺そ効力となる製剤中の本成分の至適濃度を確認するため、ラット（Wistar、10週齢、雌雄各7匹/群）、マウス（ICR、10週齢、雌雄各7匹/群）、クマネズミ（ 系統、雌雄各3匹/群）に無毒餌（ブランク製剤）で2日間の馴化後、本成分濃度を25、50、75ppmに調製した粉剤を使用し、単回喫食（24時間喫食）させ、死亡率から殺そ効力を評価した。

表3 各動物種に対する本成分の各有効成分濃度における喫食量及び致死日数、死亡率

動物種	本成分濃度 (ppm)	雌雄	体重100g当たり喫食量 (g/100g体重) ^{a)}	致死日数 (日) ^{b)}	死亡率 (%)
ラット (Wistar)	25	雄	6.2±0.8	5.6±1.1 [4, 7]	100
		雌	5.1±1.5	7.5±3.5 [5, 10] ^{c)}	29
	50	雄	5.5±1.4	5.1±0.7 [4, 6]	100
		雌	4.3±1.2	7.6±2.1 [5, 10]	100
	75	雄	5.2±2.0	6.1±1.3 [4, 8]	100
		雌	4.8±0.8	7.9±2.6 [5, 13]	100
マウス (ICR)	25	雄	15.3±5.8	6.0±1.7 [4, 8]	100
		雌	14.0±4.8	6.1±1.6 [4, 9]	100
	50	雄	15.6±4.3	5.9±2.2 [4, 10]	100
		雌	14.1±3.8	5.0±1.4 [3, 7]	100
	75	雄	15.0±4.0	5.3±1.0 [4, 7]	100
		雌	15.7±3.4	5.1±1.2 [4, 7]	100
クマネズミ (系統)	25	雄	9.2±2.7	—	0
		雌	10.0±2.5	7.7±0.6 [7, 8]	100
	50	雄	11.2±1.4	6.7±0.6 [6, 7]	100
		雌	10.0±1.4	7.3±0.6 [7, 8]	100
	75	雄	10.0±0.6	6.3±1.5 [5, 8]	100
		雌	11.4±2.2	7.0±1.0 [6, 8]	100

a) 平均値±標準偏差

b) 平均値±標準偏差 [最小値、最大値]

c) n=2

表3に示すとおり、25ppm群について、ラットでは一部の雌個体が生存、マウスでは全個体が致死、

² 申請後、審査の過程で追加提出された試験があるため、添付資料番号が順不同になっている。

クマネズミでは全雄個体が生存した。50ppm 群及び 75ppm 群では、全ての種の全個体が致死し、致死日数は同程度であった。以上を踏まえて、本成分濃度は 50ppm とすることが製剤濃度として最適と判断された。

2) 単独配置試験：添付資料ニ-2、3

i) ラットに対する単独配置試験：添付資料ニ-2

ラットに対する本剤の殺そ効力及び忌避性を確認するため、ラット（Wistar、10 週齢、雌雄各 7 匹）に無毒餌（ブランク製剤）で 2 日間の馴化後、本剤を配置し、24 時間ごとに新しいものに取り換えて 2 日間喫食させ、殺そ効力を死亡率から、忌避性を無毒餌（ブランク製剤）の喫食量と本剤喫食量の比較から評価した。

表 4 ラットの喫食量及び致死日数、死亡率

	体重 (g) ^{a)}	体重 100g 当たり 無毒餌喫食量 (g/100 g 体重) ^{a)}	体重 100g 当たり 本剤喫食量 (g/100 g 体重) ^{a)}	致死日数 (日) ^{b)}	死亡率 (%)
雄ラット (Wistar)	309.9±15.5	6.5±1.2	7.7±1.0	5.4±1.3 [3, 7]	100
雌ラット (Wistar)	192.0±6.5	7.7±1.0	9.7±1.1	6.7±1.0 [5, 8]	100

a) 平均値±標準偏差

b) 平均値±標準偏差 [最小値、最大値]

表 4 に示すとおり、本剤投与開始から 8 日以内に全個体が致死した。また、無毒餌（ブランク製剤）と本剤の喫食量は同程度であったことから、本剤は忌避性を示さないと判断された。

ii) マウスに対する単独配置試験：添付資料ニ-3

マウスに対する本剤の殺そ効力及び忌避性を確認するため、マウス（ICR、10 週齢、雌雄各 7 匹）に無毒餌（ブランク製剤）で 2 日間の馴化後、本剤を配置し、24 時間ごとに新しいものに取り換えて 2 日間喫食させ、殺そ効力を死亡率から、忌避性を無毒餌（ブランク製剤）の喫食量及び本剤喫食量の比較から評価した。

表 5 マウスの喫食量及び致死日数、死亡率

	体重 (g) ^{a)}	体重 100g 当たり 無毒餌喫食量 (g/100 g 体重) ^{a)}	体重 100g 当たり 本剤喫食量 (g/100 g 体重) ^{a)}	致死日数 (日) ^{b)}	死亡率 (%)
雄マウス (ICR)	33.4±1.3	13.0±1.8	17.8±1.4	5.6±0.8 [5, 7]	100
雌マウス (ICR)	25.9±1.4	14.9±1.2	15.9±1.3	6.1±1.1 [4, 7]	100

a) 平均値±標準偏差

b) 平均値±標準偏差 [最小値、最大値]

表 5 に示すとおり、本剤投与開始から 7 日以内に全個体が致死した。また、無毒餌（ブランク製剤）と本剤の喫食量は同等であったことから、本剤は忌避性を示さないと判断された。

3) ワルファリン抵抗性クマネズミ単独配置試験：添付資料ニ-4、15

ワルファリン抵抗性クマネズミに対する本剤毎日喫食による殺そ効力を確認するため、ワルファリン

抵抗性系統クマネズミ³（雄 1 匹、雌 2 匹）に本剤を単独配置し、24 時間ごとに新たなものに取り換えて毎日喫食させ、死亡率から殺そ効力を評価した。

ワルファリン抵抗性系統クマネズミ³（雄 4 匹、雌 3 匹）を用いて、供試動物数を増やすとともに、ワルファリン抵抗性に寄与する遺伝子変異の有無を確認する目的で追加試験が実施された。本剤配置前に無毒餌（ブランク製剤）で 2 日間の馴化を行い、本剤を単独配置し、24 時間ごとに新たなものに取り換えて毎日喫食させ、死亡率から殺そ効力を評価した後、死亡個体について、ゲノム DNA を抽出し、VKORC1 遺伝子のシーケンス解析を行った。

両試験をまとめた結果を表 6 に示す。

表 6 ワルファリン抵抗性クマネズミの致死日数

	供試動物数 (匹)	体重 100g 当たり 無毒餌喫食量 (g/100 g 体重) ^{a)b)}	体重 100g 当たり 本剤喫食量 (g/100 g 体重) ^{a)}	致死日数 (日) ^{c)}	死亡率 (%)
雄クマネズミ (ワルファリン 抵抗性)	5	6.9±0.9	4.6±1.0	9.8±3.6 [4, 13]	100
雌クマネズミ (ワルファリン 抵抗性)	5	8.0±1.0	5.4±2.4	8.4±3.4 [5, 13]	100

a) 平均値±標準偏差

b) 追加試験（雄 4 匹、雌 3 匹）に基づく本剤配置前日の値

c) 平均値±標準偏差 [最小値、最大値]

表 6 に示すとおり、本剤投与開始から 13 日以内に全個体が致死した。また、追加試験の死亡個体に対する VKORC1 遺伝子のシーケンス解析の結果、ワルファリンに抵抗性を示す遺伝子変異(Arg61Trp、Arg61Trp/Arg、Leu76Pro/Leu) が 7 匹全個体に確認された。

4) 市販品比較試験：添付資料ニ-5~8、16

i) ラットに対するワルファリン製剤との比較試験：添付資料ニ-5

ラットに対する本剤の単回喫食による殺そ効力を既承認の殺そ剤と比較することを目的に、ラット（Wistar、10 週齢、雌雄各 7 匹/群）を用いて、本剤単回喫食（24 時間喫食）群と市販ワルファリン 0.1% 含有製剤（XXXXXXXXXX）の 7 日間喫食群の死亡率及び致死日数を比較した。各群において、無毒餌（ブランク製剤）で 2 日間の馴化後、毒餌を所定の期間喫食させ、その後、無毒餌（粉末飼料）を与えた。

³ ワルファリン 0.025%含有毒餌を 28 日間連続喫食して致死しなかった個体群を起源として作成したクローズドコロニーの個体群

表7 ラットの無毒餌、本剤及びワルファリン製剤の喫食量と致死日数、死亡率

	毒餌	体重 100g 当たりブランク製剤喫食量 (g/100 g 体重) ^{a)}	体重 100g 当たり毒餌喫食量 (g/100 g 体重) ^{a)b)}	致死日数 (日) ^{c)}	死亡率 (%)
雄ラット (Wistar)	本剤	7.9±1.5	8.1±2.5	5.3±0.8 [4, 6]	100
	ワルファリン製剤	7.9±1.2	20.9±3.9	5.0±0.8 [4, 6]	100
雌ラット (Wistar)	本剤	6.9±0.8	9.8±0.9	6.0±1.2 [4, 8]	100
	ワルファリン製剤	6.9±2.0	35.1±5.9	6.4±1.9 [4, 9]	100

a) 平均値±標準偏差

b) ワルファリン製剤は投与期間 (最大7日間) の合計喫食量

c) 平均値±標準偏差 [最小値、最大値]

表7に示すとおり、全個体が致死し、致死日数は、本剤群とワルファリン製剤群で同程度であった。ラットに対し、本剤 (単回喫食 (24時間喫食)) はワルファリン製剤 (7日間配置) と同程度の殺そ効力を有すると判断された。

ii) マウスに対するワルファリン製剤との比較試験：添付資料ニ-6

マウスに対する本剤の単回喫食による殺そ効力を既承認の殺そ剤と比較することを目的に、マウス (ICR、10週齢、雌雄各7匹/群) を用いて、本剤単回喫食 (24時間喫食) 群と市販ワルファリン0.1%含有製剤 () の7日間喫食群の死亡率及び致死日数を比較した。各群において、無毒餌 (ブランク製剤) で2日間の馴化後、毒餌を所定の期間喫食させ、その後、無毒餌 (粉末飼料) を与えた。

表8 マウスの無毒餌、本剤及びワルファリン製剤の喫食量と致死日数、死亡率

	毒餌	体重 100g 当たりブランク製剤喫食量 (g/100 g 体重) ^{a)}	体重 100g 当たり毒餌喫食量 (g/100 g 体重) ^{a)b)}	致死日数 (日) ^{c)}	死亡率 (%)
雄マウス (ICR)	本剤	14.4±1.4	15.2±1.5	5.1±0.7 [4, 6]	100
	ワルファリン製剤	14.9±0.9	40.3±9.0	5.0±1.2 [3, 6]	100
雌マウス (ICR)	本剤	14.5±2.6	15.3±2.1	5.0±1.5 [3, 7]	100
	ワルファリン製剤	15.3±2.6	55.3±4.6	6.7±1.3 [5, 8]	100

a) 平均値±標準偏差

b) ワルファリン製剤は投与期間 (最大7日間) の合計喫食量

c) 平均値±標準偏差 [最小値、最大値]

表8に示すとおり、全個体が致死し、致死日数は、本剤群とワルファリン製剤群で同程度であった。マウスに対し、本剤 (単回喫食 (24時間喫食)) はワルファリン製剤 (7日間配置) と同程度の殺そ効力を有すると判断された。

iii) ドブネズミに対するワルファリン製剤との比較試験：添付資料ニ-7

ドブネズミに対する本剤の単回喫食による殺そ効力を既承認の殺そ剤と比較することを目的に、ドブネズミ (捕獲、雌雄各5匹/群) を用いて、本剤単回喫食 (24時間喫食) 群と市販ワルファ

リン0.1%含有製剤（XXXXXXXXXX）の7日間喫食群の死亡率及び致死日数を比較した。各群において、無毒餌（ブランク製剤）で2日間の馴化後、毒餌を所定の期間喫食させ、その後、無毒餌（粉末飼料）を与えた。

表9 ドブネズミの無毒餌、本剤及びワルファリン製剤の喫食量と致死日数、死亡率

	毒餌	体重100g当たりブランク製剤喫食量 (g/100g 体重) ^{a)}	体重100g当たり毒餌喫食量 (g/100g 体重) ^{a)b)}	致死日数 (日) ^{c)}	死亡率 (%)
雄ドブネズミ (XXXXXXXXXX 捕獲)	本剤	7.6±1.1	6.8±1.6	5.6±1.1 [4, 7]	100
	ワルファリン製剤	8.0±2.0	11.8±4.8	4.4±1.1 [3, 6]	100
雌ドブネズミ (XXXXXXXXXX 捕獲)	本剤	7.9±1.3	7.2±0.7	5.4±1.1 [4, 7]	100
	ワルファリン製剤	9.1±1.7	23.1±8.6	4.8±0.8 [4, 6]	100

a) 平均値±標準偏差

b) ワルファリン製剤は投与期間（最大7日間）の合計喫食量

c) 平均値±標準偏差 [最小値、最大値]

表9に示すとおり、全個体が致死し、致死日数は、本剤群とワルファリン製剤群で同程度であった。ドブネズミに対し、本剤（単回喫食（24時間喫食））はワルファリン製剤（7日間配置）と同程度の殺そ効力を有すると判断された。

iv) クマネズミに対するワルファリン製剤との比較試験：添付資料ニ-8

クマネズミに対する本剤の単回喫食による殺そ効力を既承認の殺そ剤と比較することを目的に、クマネズミ（XXXXXXXXXX系統、雌雄各5匹/群）を用いて、本剤単回喫食（24時間喫食）群と市販ワルファリン0.1%含有製剤（XXXXXXXXXX）の7日間喫食群の死亡率及び致死日数を比較した。各群において、無毒餌（ブランク製剤）で2日間の馴化後、毒餌を所定の期間喫食させ、その後、無毒餌（粉末飼料）を与えた。

表10 クマネズミの無毒餌、本剤及びワルファリン製剤の喫食量と致死日数、死亡率

	毒餌	体重100g当たりブランク製剤喫食量 (g/100g 体重) ^{a)}	体重100g当たり毒餌喫食量 (g/100g 体重) ^{a)b)}	致死日数 (日) ^{c)}	死亡率 (%)
雄クマネズミ (XXXXXXXXXX 系 統)	本剤	7.5±1.3	8.4±1.5	4.8±1.6 [3, 7]	100
	ワルファリン製剤	9.7±2.6	24.8±10.8	4.2±0.8 [3, 5]	100
雌クマネズミ (XXXXXXXXXX 系 統)	本剤	7.9±2.4	8.9±2.8	6.0±3.4 [4, 12]	100
	ワルファリン製剤	9.1±3.0	31.8±12.1	6.6±1.9 [5, 10]	100

a) 平均値±標準偏差

b) ワルファリン製剤は投与期間（最大7日間）の合計喫食量

c) 平均値±標準偏差 [最小値、最大値]

表10に示すとおり、全個体が致死し、致死日数は、本剤群とワルファリン製剤群で同程度であった。クマネズミに対し、本剤（単回喫食（24時間喫食））はワルファリン製剤（7日間配置）と同程度の殺そ効力と判断された。

v) ラット、マウス、ドブネズミ、クマネズミに対するジフェチアロール製剤との比較試験：添付資料
 ニー16

ラット、マウス、ドブネズミ及びクマネズミに対する殺そ効力を既承認ジフェチアロール製剤と比較することを目的に、ラット (Wistar、10 週齢、雌雄各 5 匹/群)、マウス (ICR、10 週齢、雌雄各 5 匹/群)、ドブネズミ (国内捕獲、雌雄各 3 匹/群)、クマネズミ (国内捕獲、雌雄各 3 匹/群) を用いて、本剤単回喫食 (24 時間喫食) 群と市販ジフェチアロール 0.0025%含有製剤 () の単回喫食 (24 時間喫食) 群の死亡率及び致死日数を比較した。各群において、無毒餌 (粉末飼料) でラット、ドブネズミ及びマウスは 2 日間、クマネズミは 3 日間の馴化後、毒餌 (本剤又はジフェチアロール製剤) を喫食させ、その後、無毒餌 (粉末飼料) を与えた。

表 11 各動物種における無毒餌、本剤及びジフェチアロール製剤の喫食量と致死日数、死亡率

動物種	供試品・対照品	毒餌前の体重 100 g 当たり無毒餌喫食量 (g/100 g 体重) ^{a)}	体重 100 g 当たり毒餌喫食量 (g/100 g 体重) ^{a)}	致死日数 (日) ^{b)}	死亡率 (%)
雄ラット (Wistar)	本剤	7.3±0.9	11.7±1.8	5.0±1.1 [3, 6]	100
	ジフェチアロール製剤	8.0±1.0	6.8±1.5	3.6±1.7 [2, 7]	100
雌ラット (Wistar)	本剤	8.1±0.5	10.0±0.5	5.2±1.5 [3, 7]	100
	ジフェチアロール製剤	7.7±1.0	5.6±0.8	5.2±1.2 [4, 7]	100
雄クマネズミ (国内捕獲)	本剤	8.9±2.4	9.8±4.4	7.0±2.2 [5, 10]	100
	ジフェチアロール製剤	5.9±0.9	6.6±1.0	7.7±0.5 [7, 8]	100
雌クマネズミ (国内捕獲)	本剤	8.4±0.2	7.3±2.8	8.0±2.2 [5, 10]	100
	ジフェチアロール製剤	7.7±1.4	5.0±1.2	6.3±0.5 [6, 7]	100
雄ドブネズミ (国内捕獲)	本剤	7.4±1.2	5.9±0.7	6.0±0.8 [5, 7]	100
	ジフェチアロール製剤	5.7±1.0	4.7±0.6	6.0±0.8 [5, 7]	100
雌ドブネズミ (国内捕獲)	本剤	8.5±0.7	7.0±3.3	6.3±0.5 [6, 7]	100
	ジフェチアロール製剤	9.3±2.9	5.7±1.0	5.0±0.8 [4, 6]	100
雄マウス (ICR)	本剤	32.7±3.9	9.1±2.5	4.8±0.4 [4, 5]	100
	ジフェチアロール製剤	28.5±5.5	2.8±2.1	5.0±0.0 [5, 5]	100
雌マウス (ICR)	本剤	44.9±7.8	12.8±3.6	4.4±1.4 [2, 6]	100
	ジフェチアロール製剤	36.7±11.5	10.4±2.0	5.8±1.2 [5, 8]	100

a) 平均値±標準偏差

b) 平均値±標準偏差 [最小値、最大値]

表 11 に示すとおり、マウスでは無毒餌と比較して本剤及びジフェチアロール製剤の喫食量の減少が認められたが、全個体が致死し、致死日数は、本剤群とジフェチアロール製剤群で同程度であった。本剤とジフェチアロール製剤の殺そ効力は同程度と判断された。

5) 実地試験：添付資料ニ-9～11、14、17、25

i) クマネズミに対する実地効力試験①：添付資料ニ-9

クマネズミに対する駆除効果を確認するため、クマネズミが問題となっている国内の一般宅に隣接した納戸周辺において、本剤と無毒餌を用いて、本剤配置前後の喫食量の変化に基づく駆除率を評価する試験を行った。なお、駆除率は、毒餌投与前後の無毒餌喫食量の差を毒餌喫食前の無毒餌喫食量にて除することにより算出した。前餌として無毒餌（ブランク製剤）を約1カ月間配置した後、本剤を約2週間毎に新しいものに取り換えて約2カ月間配置し、その後、後餌として再び無毒餌を約1カ月間配置した。

表 12 設置餌喫食量の推移

配置餌	無毒餌（前餌）	本剤				無毒餌（後餌）
		開始 28 日後 ～45 日後	開始 45 日後 ～62 日後	開始 62 日後 ～76 日後	開始 76 日後 ～92 日後	
試験期間	開始時 ～28 日後	開始 28 日後 ～45 日後	開始 45 日後 ～62 日後	開始 62 日後 ～76 日後	開始 76 日後 ～92 日後	開始 92 日後 ～121 日後
1 日当たりの喫食量 (g/日)	2.06 (A)	5.31	0.32	0.26	0.08	0.00 (B)

表 12 より、駆除率⁴は 100%とされた。なお、本試験中に試験場所周辺で死鼠は回収されなかった。

ii) クマネズミに対する実地効力試験②：添付資料ニ-17

クマネズミに対する駆除効果を確認するため、ワルファリン抵抗性クマネズミが問題となっている国内の飲食店⁵において、本剤と無毒餌を用いて、本剤配置前後の喫食量の変化に基づく駆除率を評価する試験を行った。なお、駆除率は、毒餌投与前後の無毒餌喫食量の差を毒餌喫食前の無毒餌喫食量にて除することにより算出した。前餌として無毒餌（ブランク製剤）を2週間配置した後、本剤を2週間毎に新しいものに取り換えて6週間配置し、その後、後餌として再び無毒餌を配置した。

表 13 設置餌喫食量の推移

配置餌	無毒餌（前餌）	本剤			無毒餌（後餌）
		開始 14 日後 ～28 日後	開始 28 日後 ～42 日後	開始 42 日後 ～56 日後	
試験期間	開始時 ～14 日後	開始 14 日後 ～28 日後	開始 28 日後 ～42 日後	開始 42 日後 ～56 日後	開始 56 日後 ～70 日後
1 日当たりの喫食量 (g/日)	6.81 (A)	3.07	0.00	0.00	0.00 (B)

表 13 より、駆除率⁶は 100%とされた。なお、本試験中に試験場所周辺で死鼠は回収されなかった。

iii) クマネズミに対する実地効力試験③：添付資料ニ-25

クマネズミに対する駆除効果を確認するため、クマネズミが問題となっている国内の一般宅に隣接した納戸内において、本剤と無毒餌を用いて、本剤配置前後の喫食量の変化に基づく駆除率を評価する試験を行った。なお、駆除率は、毒餌投与前後の無毒餌喫食量の差を毒餌喫食前の無毒餌喫食量にて除す

⁴ 駆除率 (%) = (前餌の喫食量 (A) - 後餌の喫食量 (B)) / 前餌の喫食量 (A) × 100

⁵ ワルファリン製剤を使用した駆除が試みられたが効果がなかった場所であり、この場所で本試験開始前に粘着トラップにより捕獲した 2 個体について、Arg61Trp/Arg の変異が認められた。

⁶ 駆除率 (%) = (前餌の喫食量 (A) - 後餌の喫食量 (B)) / 前餌の喫食量 (A) × 100

ることにより算出した。前餌として無毒餌（ブランク製剤）を毎日取り換えて2日間配置した後、本剤を毎日新鮮なものに取り換えて2日間配置し、その後、後餌として再び無毒餌を毎日取り換えて配置した。

表 14 設置餌喫食量の推移

配置餌	無毒餌（前餌）		本剤		無毒餌（後餌）					
	0～1日 目	1～2日 目	2～3日 目	3～4日 目	5～6日 目	6～7日 目	7～8日 目	8～9日 目	9～10 日目	10～11 日目
喫食量（g/日）	7.31	14.23 (A)	16.44	11.67	14.31	12.47	13.45	0.3	0	0 (B)

表 14 より、駆除率⁷は 100%とされた。

試験終了後、納戸内に死亡したクマネズミが 1 匹確認された。本個体を剖検したところ、腹腔内に大量出血が認められたため、本剤の喫食により死亡したと判断された。

iv) ドブネズミに対する実地効力試験①：添付資料ニ-10

ドブネズミに対する駆除効果を確認するため、ドブネズミが問題となっている国内の集合住宅 1 階に設置されたゴミ集積場周辺において、本剤と無毒餌を用いて、本剤配置前後の喫食量の変化に基づく駆除率を評価する試験を行った。なお、駆除率は、毒餌投与前後の無毒餌喫食量の差を毒餌喫食前の無毒餌喫食量にて除することにより算出した。前餌として無毒餌（ブランク製剤）を 4 日間配置した後、本剤を数日毎に新しいものに取り換えて 15 日間配置し、その後、後餌として再び無毒餌を 3 日間配置した。

表 15 設置餌喫食量の推移及び回収した死鼠数

配置餌	無毒餌（前餌）	本剤				無毒餌（後餌）
		開始 4 日後 ～8 日後	開始 8 日後 ～10 日後	開始 10 日後 ～14 日後	開始 14 日後 ～19 日後	
試験期間	開始時 ～4 日後	開始 4 日後 ～8 日後	開始 8 日後 ～10 日後	開始 10 日後 ～14 日後	開始 14 日後 ～19 日後	開始 19 日後 ～22 日後
1 日当たりの喫食量（g/日）	61.5 (A)	124.7	352.3	35.8	10.1	7.2 (B)
回収した死鼠数（匹）	0	0	2	3	0	0

表 15 より、駆除率⁸は 88.3%とされた。本試験期間中に試験場所周辺で回収した死鼠は 5 匹であり、種は全てドブネズミであった。

v) ドブネズミに対する実地効力試験②：添付資料ニ-11

ドブネズミに対する駆除効果を確認するため、ドブネズミが問題となっている国内の駅近郊の植栽部周辺において、本剤と無毒餌を用いて、本剤配置前後の喫食量の変化に基づく駆除率を評価する試験を行った。なお、駆除率は、毒餌投与前後の無毒餌喫食量の差を毒餌喫食前の無毒餌喫食量にて除することにより算出した。前餌として無毒餌（ブランク製剤）を 4 日間配置した。その後、カゴトラップを用

⁷ 駆除率 (%) = (前餌最終日の喫食量 (A) - 後餌最終日の喫食量 (B)) / 前餌最終日の喫食量 (A) × 100

⁸ 駆除率 (%) = (前餌の喫食量 (A) - 後餌の喫食量 (B)) / 前餌の喫食量 (A) × 100

いた集中捕獲を1晩実施した。集中捕獲実施後、本剤を数日毎に新鮮なものに取り換えて17日間配置した後、後餌として再び無毒餌を4日間配置した。その後、集中捕獲を毒餌処理前と同様に実施した。

表 16 設置餌喫食量の推移及び回収した死鼠数

配置餌	無毒餌（前餌）	本剤				無毒餌（後餌）
		開始5日後 ～8日後	開始8日後 ～13日後	開始13日後 ～18日後	開始18日後 ～22日後	
試験期間	開始時 ～4日後					開始22日後 ～26日後
1日当たりの喫食量 (g/日)	295.7 (A)	149.5	32.0	13.1	7.1	20.9 (B)
回収した死鼠数 (匹)	0	4	1	0	0	0

表 16 より、駆除率⁹は 92.9%とされた。本剤処理前の集中捕獲では5匹のドブネズミが捕獲され、無毒餌（後餌）処理後の集中捕獲では捕獲はなかった。本試験期間中に試験場所周辺で回収した死鼠は5匹であり、種は全てドブネズミであった。

vi) ドブネズミに対する実地効力試験③：添付資料ニ-14

ドブネズミに対する駆除効果を確認するため、ドブネズミが問題となっている国内の駅近郊の植栽部周辺において、本剤と無毒餌を用いて、本剤配置前後の喫食量の変化に基づく駆除率を評価する試験を行った。なお、駆除率は、毒餌投与前後の無毒餌喫食量の差を毒餌喫食前の無毒餌喫食量にて除することにより算出した。前餌として無毒餌（ブランク製剤）を3日間配置した後、本剤を数日毎に新鮮なものに取り換えて17日間配置し、その後、後餌として再び無毒餌を3日間配置した。

表 17 設置餌喫食量の推移

配置餌	無毒餌（前餌）	本剤					無毒餌（後餌）
		開始3日後 ～6日後	開始6日後 ～9日後	開始9日後 ～13日後	開始13日後 ～17日後	開始17日後 ～20日後	
試験期間	開始時 ～3日後						開始20日後 ～23日後
1日当たりの喫食量 (g/日)	141.1 (A)	112.7	62.4	6.7	0	0	0 (B)

表 17 より、駆除率¹⁰は 100%とされた。本試験期間中（試験開始9日後）に試験場所周辺で回収した死鼠は3匹であり、種は全てドブネズミであった。

(2) 副次的薬理・安全性薬理試験

副次的薬理・安全性薬理試験の結果は表 18 のとおりであった。

⁹ 駆除率 (%) = (前餌の喫食量 (A) - 後餌の喫食量 (B)) / 前餌の喫食量 (A) × 100

¹⁰ 駆除率 (%) = (前餌の喫食量 (A) - 後餌の喫食量 (B)) / 前餌の喫食量 (A) × 100

表 18 副次的薬理・安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量又は処理濃度	投与経路	所見	添付資料番号
呼吸器系	ラット (SD) (雄 1 群 8 例)	呼吸数、一回換気量、分時換気量	1、3、10 mg/kg	経口	影響なし	ニ-12
心血管系	イヌ (ビーグル) (雄 4 例)	心拍数、血圧 (収縮期、拡張期、平均血圧)、心電図 (PR、QRS、QT、QTc) (テレメトリー)	1、3、10 mg/kg (漸増投与)	経口	影響なし	ニ-18
中枢神経系	ラット (SD) (雄 1 群 6 例)	FOB 法	1、3、10 mg/kg	経口	影響なし	ニ-19
自律神経系及び平滑筋	ウサギ (JW) 摘出回腸 (雄、1 群 3 標本)	収縮高、収縮率	0.03、0.3、3 mg/L	In vitro マグナス法	3 mg/L で収縮率に有意な低下	ニ-20
消化器系	マウス (ICR) (雄 1 群 10 例)	小腸輸送能 (炭末輸送能)	1、3、10 mg/kg	経口	影響なし	ニ-21
水及び電解質代謝	ラット (SD) (雄 1 群 8 例)	尿量、電解質	1、3、10 mg/kg	経口	影響なし	ニ-22

(3) その他の薬理

1) ラットにおける解毒試験：添付資料ニ-23

本成分に対するビタミン K₁ の解毒作用を検討するため、ラット (SD、7~8 週齢、雌雄各 10 匹/群、計 2 群) に [] (本成分として 50 mg/kg) を単回強制経口投与し、その後、1 群は無処置とし、もう 1 群には投与翌日から 28 日間ビタミン K₁ を 5 mg/kg/日投与 (1 日目皮下投与、2 日目以降は経口投与) した。また、対照群として、ラット (SD、7~8 週齢、雌雄各 5 匹) に、[] を単回経口強制投与した。

その結果、無処置群では全例で死亡又は瀕死状態となり、ビタミン K₁ 投与群では死亡及び瀕死は認められなかった。対照群に対し、ビタミン K₁ 投与群のビタミン K₁ 投与終了 1 日後 (観察終了時点) のプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間は、雄では差異は認められず、雌では高値であったものの対照群の測定値を僅かに上回る程度であり、ビタミン K₁ 投与群全例の回復が確認された。

2) イヌにおける解毒試験：添付資料ニ-24

イヌを用いて、本成分に対するビタミン K₁ の解毒作用を検討するため、イヌ (ビーグル、6 カ月齢、雌雄各 3 匹/群、計 2 群) に [] (本成分として 100 mg/kg) をカプセル充填により単回経口投与した。その後、1 群は無処置とし、もう 1 群には投与後 3 日から 28 日間ビタミン K₁ を 5 mg/kg/日投与 (1 日目皮下投与、2 日目以降は経口投与) した。

その結果、無処置群では、雄は全例、雌は 3 例中 2 例が死亡又は瀕死状態となり、ビタミン K₁ 投与群では死亡又は瀕死は認められなかった。ビタミン K₁ 投与群のプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間は、ビタミン K₁ 投与開始 7 日後以降に速やかに短縮に転じ、ビタミン K₁ 投与開始 21 日後に [] 投与前の値となり、全例回復が確認された。

<審査の概略>

機構は、主に以下の点を含めて審査を行った。

(1) 第一世代抗凝血性殺そ剤に対する抵抗性メカニズムについて

機構は、第一世代抗凝血性殺そ剤に対する抵抗性メカニズムと本成分の有効性の関係について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第一世代抗凝血性殺そ剤に対する抵抗性について、VKOR をコードする VKORC1 遺伝子の変異により、VKOR とワルファリン（第一世代抗凝血性殺そ剤）のクマリン骨格との結合が減弱することが原因と報告されている¹¹。

一方、日本において、殺そ剤に抵抗性を有するネズミでは、CYP3A 等の代謝酵素活性の亢進によりワルファリンのクマリン骨格が水酸化され、VKOR との水素結合が減弱することも抵抗性を示す原因の一つであると報告されている¹²。

第二世代抗凝血性殺そ剤は、ワルファリンと同様のクマリン骨格に加えて嵩高い疎水性側鎖を有するため、疎水性側鎖と VKOR との疎水性相互作用によって高い親和性を有すると考えられている¹³。

日本の殺そ剤に抵抗性を有するネズミにおいては、本成分はワルファリンと同様にクマリン骨格の水酸化により水素結合の減弱の影響を受けると考えられるものの、疎水性側鎖と VKOR との疎水性相互作用に対する影響は少ないと考えられるため、本成分を含む第二世代抗凝血性殺そ剤の有効性が期待できる。

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) 本剤の忌避性について

機構は、本剤の忌避性を評価するためには、本剤配置前の無毒餌と本剤の喫食量の比較ではなく、毒餌と無毒餌を並置した上で摂食選好性を比較することが適切ではないか、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

実際の現場では無毒餌と毒餌を並置することはなく、まず無毒餌を用いた生息調査を行った後、無毒餌をすべて毒餌に切り替えて施工する。そのため、単独配置試験による評価が忌避性の評価においては適切と考える。

機構は、単独配置試験では無毒餌としてブランク製剤が用いられており（二. 薬理作用に関する資料、(1) 効力を裏付ける試験、2) 単独配置試験、i) 及び ii) の項、参照）、実際の現場で使用する無毒餌とブランク製剤で誤食防止剤の配合の有無等が異なることで喫食性に影響を与える可能性があるため、実使用を反映した忌避性の評価ができていないのか、再度説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

単独配置試験、ワルファリン製剤との比較試験において、ラット、クマネズミ及びドブネズミではい

¹¹ Pestic Biochem Physiol. 2021; 173: 104774

¹² Drug Metab Dispos. 2007; 35: 62-6

¹³ Science 2021; 371: eabc5667

ずれの試験でも無毒餌（ブランク製剤）と毒餌の喫食量に大きな変化はなく、忌避性は認められなかった。ジフェチアロール製剤との比較試験では無毒餌として市販の粉末飼料を使用した。ラット、クマネズミ、ドブネズミでは当該試験においても忌避性が認められなかったことから、ブランク製剤による馴化を行わない実際の現場においても忌避性に問題はないと考える。一方、マウスでは無毒餌に比べて毒餌の喫食量が減少する傾向が認められた。しかしながら、ジフェチアロール製剤との比較試験においても、全てのマウスが致死したことから、殺そ効力発現に十分な量を喫食したと考えられ、殺そ効力に影響する忌避性はないと考える。実際の現場での主な駆除対象はクマネズミ、ドブネズミであることを踏まえると、本品の喫食性に問題はなく、殺そ効力発現に影響する忌避性はないと考える。

機構は、申請者の説明に特段の問題はないと判断した。

(3) 実地試験を踏まえた本剤の有効性について

機構は、本剤の実地試験を踏まえた本剤の有効性について、以下のように判断した。

季節により、ネズミの活動性が異なる可能性が推測されるが、令和6年度のネズミに関する苦情・相談等の件数に関する東京都の調査によると、季節によらず通年の苦情・相談等があったとされていることから¹⁴、試験の実施された時期について、特段の問題はないと考える。

本剤のクマネズミに対する実地効力試験のうち、2試験（二. 薬理作用に関する資料、(1) 効力を裏付ける試験、5) 実地試験、i) 及びii) の項、参照）では死鼠が回収されなかったものの、1試験（二. 薬理作用に関する資料、(1) 効力を裏付ける試験、5) 実地試験、iii) の項、参照）では死鼠が確認され、いずれの試験においても駆除率が100%であった。

本剤のドブネズミに対する実地効力試験のうち1試験（二. 薬理作用に関する資料、(1) 効力を裏付ける試験、5) 実地試験、iv) の項、参照）では駆除率が88.3%であったが、その他の2試験では92.9%及び100%であった。

実地試験は本剤配置前後の無毒餌喫食量の変化により評価されており、本剤配置後の試験区域外への個体の流出や他生物による喫食により過大評価となった可能性はある。また、クマネズミに対する実地効力試験のうち、1試験では剖検により腹腔内に大量出血が認められたものの、いずれの実地試験でも本成分の血中濃度測定等が実施されていないことから、本剤を喫食したのか定かではない。しかし、本剤の基礎試験ではいずれの試験においても100%の死亡率であり、既承認のジフェチアロールとの比較試験でも両製剤ともに100%の死亡率が確認されていること、及びワルファリン抵抗性クマネズミも含めて100%の死亡率が確認されていることから、本剤のクマネズミ及びドブネズミに対する有効性に特段の問題はないと判断した。

以上より、機構は、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

専門委員により、以上の機構の判断は支持された。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

¹⁴ <https://www.hokeniryo.metro.tokyo.lg.jp/documents/d/hokeniryo/r6chousakekka>（最終確認日：2025年9月24日）

<提出された資料の概要>

(1) 吸収：添付資料ホー1

ラット (SD) に本成分の coumarin- [¹⁴C] 標識体を 0.1 mg/kg 又は 1 mg/kg の用量で雌雄 12 匹ずつに単回経口強制投与した。各用量の 12 匹を 3 つのグループ (1 群 4 匹) に分け、投与 0 時間から 120 時間までグループごと設定された異なる測定時点 (4、5 点/匹) にて経時的に末梢血を採取し、血漿及び全血の放射能濃度を測定した。血漿中薬物動態パラメータは表 19、全血中薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった¹⁵。

0.1 mg/kg 単回経口投与群では、血漿中最高濃度到達時間 (T_{max}) は 6 時間 (雄) 及び 12 時間 (雌) であり、AUC、AUC_t、C_{max} 及び t_{1/2} にわずかに性差が認められた。

1 mg/kg 単回経口投与群では、血漿及び全血中最高濃度 (C_{max})、血漿及び全血中濃度曲線下面積 (AUC) が、0.1 mg/kg 群と比較して高かった。これらの増加の割合は投与量の増加の割合と比較して高く、非線形動態を示した。

表 19 雌雄ラットに本成分の [¹⁴C] 標識体を単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別 (匹数/群)	C _{max} (µg equiv/g)	T _{max} (h)	AUC (µg equiv·h/g)	AUC _t (µg equiv·h/g)	t _{1/2} (h)
0.1	雄 (12 匹) ^{a)}	0.020	6	1.18	0.982	45.1
	雌 (12 匹) ^{a)}	0.019	12	1.55 ^{b)}	1.20	54.7 ^{b)}
1	雄 (12 匹) ^{a)}	0.578	12	31.1	28.9	31.0
	雌 (12 匹) ^{a)}	0.662	12	44.4	37.9	42.5

a) 1 時点あたり 4 例

b) データ処理における適合基準を満たさなかった値

表 20 雌雄ラットに本成分の [¹⁴C] 標識体を単回経口投与したときの全血中薬物動態パラメータ ^{a)}

投与量 (mg/kg)	性別 (匹数/群)	C _{max} (µg equiv/g)	T _{max} (h)	AUC (µg equiv·h/g)	AUC _t (µg equiv·h/g)	t _{1/2} (h)
0.1	雄 (12 匹) ^{a)}	0.014	12	0.660 ^{a)}	0.599	35.2 ^{b)}
	雌 (12 匹) ^{a)}	0.013	12	0.884 ^{a)}	0.711	50.7 ^{b)}
1	雄 (12 匹) ^{a)}	0.344	12	18.2	17.1	29.0
	雌 (12 匹) ^{a)}	0.365	12	25.1	21.5	41.8

a) 1 時点あたり 4 例

b) データ処理における適合基準を満たさなかった値

(2) 分布：添付資料ホー1

ラット (SD、雌雄各 4 匹/群) に本成分の [¹⁴C] 標識体を 0.1 mg/kg 又は 1 mg/kg の用量で単回経口強制投与し、投与後 168 時間の各組織内の放射能濃度を測定した。

組織中の回収量 (投与量に対する割合) は、肝臓 (0.1 mg/kg 群：雄 0.469 µg equiv/g (28%)、雌 0.714 µg equiv/g (35%)、1 mg/kg 群：雄 1.99 µg equiv/g (12%)、雌 4.89 µg equiv/g (22%))、内臓摘出後の個体 (0.1 mg/kg 群：雄 0.026 µg equiv/g (24%)、雌 0.018 µg equiv/g (14%)、1 mg/kg 群：雄 0.145 µg equiv/g (13%)、雌 0.118 µg equiv/g (9%)) で高く、その他の組織では消化管で 2~3%、骨格筋で 3~6%であった。

¹⁵ 本成分の未変化体及び代謝物の血漿及び全血中放射能濃度の合計値から算出された。

組織内放射能濃度は、肝臓 (0.1 mg/kg 群 : 雄 0.469 µg equiv/g、雌 0.714 µg equiv/g、1 mg/kg 群 : 雄 1.99 µg equiv/g、雌 4.89 µg equiv/g)、腎臓 (0.1 mg/kg 群 : 雄 0.068 µg equiv/g、雌 0.077 µg equiv/g、1 mg/kg 群 : 雄 0.274 µg equiv/g、雌 0.319 µg equiv/g) で高かった。

ラット (SD、雌雄各 4 匹) に本成分の [¹⁴C] 標識体を 0.1 mg/kg/日の用量で 7 日間反復経口強制投与し、最終投与終了後 168 時間の放射能濃度を測定した。組織内放射能濃度は肝臓 (雄 1.47 µg equiv/g、雌 2.87 µg equiv/g)、腎臓 (雄 0.254 µg equiv/g、雌 0.297 µg equiv/g) で高かった。7 日間反復投与終了後 168 時間の組織内放射能濃度は 0.1 mg/kg 単回投与時の 3~10 倍であった。

組織内放射能濃度について、単回投与及び反復投与のいずれも、雌で高い傾向が認められた。

(3) 代謝 : 添付資料ホ-1

ラット (SD、雌雄 4 匹/群) に本成分の [¹⁴C] 標識体を 0.1 mg/kg 又は 1 mg/kg の用量で単回経口強制投与した。糞便は投与から 168 時間まで経時的に、肝臓は 168 時間において検体を採取し、各検体の放射線濃度を測定した。未変化体の本成分は糞便中で 1.1~2.9% (投与量に対する割合、以下同様)、肝臓で 3.1~12.8%が認められた。主要な代謝物として本成分のグルクロン酸抱合体である F5 及び F6 (幾何異性体)、ヒドロキシ化した本成分である F7 及び F8 (幾何異性体) が糞便抽出物中で認められた。いずれの群においても同一の代謝物が認められた。

ラット (SD、雌雄各 4 匹) に本成分の [¹⁴C] 標識体を 0.1 mg/kg/日の用量で 7 日間反復経口強制投与した。0.1 mg/kg 単回投与群と同一の代謝物が認められた。

胆管カニューレを挿入したラット (SD、雌雄 3 匹) に本成分の [¹⁴C] 標識体を 0.1 mg/kg の用量で単回経口強制投与した。胆汁は、投与 48 時間後まで経時的に採取し、放射能濃度を測定した。グルクロン酸抱合体である B5、B6、B7 及び B8 が胆汁中で認められた。B5、B6、B7 及び B8 のアグリコンは糞便中の代謝物である F5、F6、F7 及び F8 にそれぞれ対応した。

(4) 排泄 : 添付資料ホ-1

ラット (SD、雌雄各 4 匹/群) に本成分の [¹⁴C] 標識体を 0.1 mg/kg 又は 1 mg/kg の用量で単回経口強制投与した。尿、糞便及びケージウォッシュは投与から 168 時間まで経時的に採取し、放射能濃度を測定した。糞中排泄は、投与量の 40~43% (0.1 mg/kg 群) 及び 63~69% (1 mg/kg 群)、尿中排泄は投与量の 1%未満 (0.1 mg/kg 群) 及び 3%未満 (1 mg/kg 群) であり、主要な排泄経路は糞であった。

ラット (SD、雌雄各 4 匹) に本成分の [¹⁴C] 標識体を 7 日間 0.1 mg/kg/日の用量で反復経口強制投与した。尿、糞便及びケージウォッシュは初回投与から 24 時間後まで、また、7 日目の投与終了 0 時間から 168 時間後まで採取し、放射能濃度を測定した。初回投与から 24 時間までの総排泄量は投与量の 28~30%、7 日目の投与終了後 0 時間から 168 時間後までの総排泄量は投与量の 179~190% (1 回あたりの投与量を使用して値を算出) であり、いずれも主要な排泄経路は糞であった。

胆管カニューレを挿入したラット (SD、雌雄各 3 匹) に本成分の [¹⁴C] 標識体を 0.1 mg/kg 単回経口

強制投与した。胆汁、尿、糞便及びケージウォッシュは投与から 48 時間後まで採取し、放射能濃度を測定した。投与量の 46～50%が投与 48 時間後までの間に排泄された。胆汁から投与量の 19～25%、尿から投与量の約 1%、糞便から投与量の 24～27%排泄された。

<審査の概略>

機構は、本成分の [¹⁴C] 標識体 0.1 mg/kg 単回経口投与群において、血漿中 T_{max} が 6 時間（雄）及び 12 時間（雌）と性差が認められたが、測定時点は投与後 6 時間の次が投与後 12 時間と設定されていたことから、結果の解釈には注意が必要と考える。その他の血漿薬物動態パラメータや組織内放射能の分布にも性差が認められたものの、本剤の基礎試験において雌雄の死亡率はいずれも 100%であったことから（ニ. 薬理作用に関する資料、(1) 効力を裏付ける試験、1)～4) の項、参照）、性差は明確とされていないものの、雌雄ともに現在の投与量にて十分な効果が得られると考える。

薬物動態における測定時点の設定等において根拠が明確でない点等もあるが、本剤は殺そ剤であること、設定されている用法・用量において有効性が認められていることから、本剤の薬物動態について更なる検討は不要であると判断した。

へ. 安全性に関する資料¹⁶

<提出された資料の概要>

毒性に関する資料として、単回投与毒性試験（本成分：経口・経皮・吸入、本剤：経口・経皮）、反復投与毒性試験（本成分：経口）、遺伝毒性試験（本成分：復帰突然変異試験、染色体異常試験、遺伝子突然変異試験、小核試験及び不定期 DNA 合成試験）、生殖発生毒性試験（本成分：胚・胎児発生に関する試験及び二世代生殖発生毒性試験）、局所刺激性試験（本成分及び本剤：皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験）及びその他の毒性試験（本成分及び本剤：皮膚感作性試験、本成分：魚類急性毒性試験及び鳥類急性毒性試験）が提出された。

(1) 単回投与毒性試験：添付資料へー1～3、18、19、26

ラット及びイヌを用いた本成分及びラットを用いた本剤の単回投与毒性試験が実施され、結果は下表のとおりであった（表 21、22）。

表 21 本成分の単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量	主な所見	概略の致死量	添付資料番号
雌ラット (Wistar)	経口	5 ^{a)} 、50 mg/kg	死亡：50 (3/3 匹) 鼻周辺の被毛の血液付着、肺の暗赤色化、胸腺の血腫、肝臓の土色化、 胸腔内出血、腹部大動脈近辺の血腫、活動性低下、蹲り姿勢、跛行、立毛、呼吸困難、体重増加抑制 5：肺気腫、肺の点状出血	50 mg/kg	へー1
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	1 ^{b)} 、10、25、50、75、100 mg/kg 追加投与 ^{c)} 100、150、300、500 mg/kg ^{b)}	死亡：150 (雄 1/1 匹)、300 (雌 1/1 匹) 食道・気管周囲等の暗赤色化、膀胱粘膜の肥厚、腎臓の腎盂拡張を伴った大型化(両側)、尿管拡張(両側)、胃粘膜・結腸・直腸粘膜における線状暗赤色巣、肝臓・脾臓・心臓における褪色、	150 mg/kg (雄) 300 mg/kg (雌)	へー26

¹⁶ 申請後、審査の過程で追加提出された試験があるため、添付資料番号が順不同になっている。

			胸腺における水腫・暗赤色巢、左下腹部暗赤色化 ≥ 50 : 体重減少、残餌、排便少量・排便なし ≥ 100 : PT 延長 (≥ 300 秒) ^{d)} 、APTT 延長 ^{d)} ≥ 300 : 尿道周囲赤色の汚れ、口腔粘膜の蒼白、床上に暗赤色水様物、陰囊周囲暗赤色化、腹部周囲赤色の汚れ、体表温度の低下、運動性の低下、嘔吐物(食物残渣)、出血痕、黒色便、灰白色便 ^{e)} 、泥状便		
雌雄ラット (Wistar)	経皮	20、55、155 mg/kg ^{d)}	死亡: 20 (雄 2/5 匹)、55 (雌 3/5 匹)、155 (雌 5/5 匹) 出血(鼻・口腔領域・胸腔・膀胱・胃・腸管)、血腫(皮下・胸腺・腹腔・足)、肝臓の土色化 20 (雄): 活動性低下、蹲り姿勢、蒼白、呼吸困難、立毛 ≥ 55 (雌): 肝臓の蒼白化、腹部大動脈近辺の血腫、活動性低下、被毛の血液付着、側臥位、蹲り姿勢、円背位、立ち直り反射の減少、握力・四肢の筋緊張の低下、皮膚チアノーゼ、蒼白、呼吸困難、立毛、血尿、前肢腫脹、流涙、体重減少	20 mg/kg (雄) 55 mg/kg (雌)	へー2
雌雄ラット	吸入	4.0 ^{e)} 、8.0、20.0 $\mu\text{g/L}$ (実測平均気中濃度: 3.28、7.52、20.33 $\mu\text{g/L}$) ^{h)}	死亡: 20.33 (雄 2/5 匹、雌 4/5 匹) 出血(皮下・鼻・口腔内・肺・腹部脂肪・鼻孔)、活動性低下、呼吸数減少 3.28: 立毛等 20.33: 色素涙	20.33 $\mu\text{g/L}$	へー3

a) 2%ポリソルベート 20 含有 1%メチルセルロース溶液

b) 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液

c) 高用量での所見を観察するため、1、10、25 及び 50 mg/kg 群に対して、それぞれ 100、150、300 及び 500 mg/kg を投与 (1 回目投与後 48 日に 2 回目投与を実施)

d) 生存個体は回復し、投与後 21 日には生存個体の全てで正常範囲となった

e) 投与当日及び翌日に灰白色便が認められており、曝露量が減少している可能性が示唆された

f) 剪毛後、体表面の 10%の皮膚に本成分を粉末として塗布し、24 時間曝露した

g) アセトン

h) エアロゾル、空気力学的中位径は 0.78–0.89 μm 、4 時間曝露

表 22 本剤の単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量	添付資料番号
雌ラット (SD)	経口	0 ^{a)} 、50、300、2000 (本成分として、0、0.002525、0.01515、0.101)	なし	>2000 mg/kg	へー18
雌ラット (SD)	経皮	200、1000、2000 (本成分として、0、0.0101、0.0505、0.101) ^{b)}	毒性学的変化なし ^{c)}	>2000 mg/kg	へー19

a) 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液

b) 剪毛後、注射用水で湿らせたガーゼに所定量の本剤を載せ、個体の背部皮膚に貼付し、24 時間曝露した

c) 剪毛操作に伴うと考えられる紅斑、鱗屑、痂皮形成及び投与操作に起因すると考えられる体重変動が全ての群に認められたが、本剤に起因する異常は認められないと判断された

(2) 反復投与毒性試験: 添付資料へー4、27

ラット及びイヌを用いた本成分の反復投与毒性試験が実施され、結果は下表のとおりであった(表 23)。

表 23 本成分の反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料番号
雌雄 ラット (Wistar)	経口	90日 (1回/日)	0 ^{a)} 、0.01、 0.02、0.03、 0.06	0.06：肺・精巣・肝臓の蒼白化（雄）、様々な組織における出血の増加（雄）、カオリン凝固時間の上昇	0.03	へー4
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	91日 (1回/日)	0 ^{b)} 、0.02、 0.06、0.2	<p>死亡：0.2（雄 1/3 匹、雌 2/3 匹）</p> <p>嘔吐、削瘦、不規則呼吸、運動性の低下、腹臥位、体温低下、浅速呼吸、体重減少、摂餌量減少・廃絶、平均赤血球血色素濃度、血小板数、リンパ球比・数の低値、好酸球比・数の低値、網赤血球比・数の高値、好中球比・数の高値、単球比・数の高値、アラニンアミノトランスフェラーゼ・アルカリホスファターゼ・クレアチニン・ナトリウム・カリウム・クロール・アルブミンの低値、アルブミン・グロブリン比の低値、グルコース・総ビリルビン・尿素窒素・中性脂肪の高値、胸腔の暗赤色液貯留、脾臓の褪色、食道周囲組織の血腫、暗赤色化・暗赤色巣（皮下・胸腺・縦隔・膀胱周囲組織・尿道周囲組織・骨格筋・心膜・後腹膜等）</p> <p>≥0.02：胆嚢周囲の軽微な出血（雄）</p> <p>≥0.06：プロトロンビン時間（PT）のわずかな延長、腸間膜リンパ節のリンパ洞内における赤血球、出血（胸腺・大動脈（胸部）の周囲組織・胆嚢周囲・副腎の被膜周囲）</p> <p>0.2：排便少量・排便なし、床上暗赤色水様物、尿道口周囲赤色による汚れ、蒼白、黒色便、口腔粘膜からの出血、眼底に出血斑、PT 及び活性化部分トロンボプラスチン時間の明らかな延長、赤血球・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値の低値、無機リン・カルシウムの低値、一部で水腫・肥厚を伴う暗赤色化・暗赤色巣（食道・胃・直腸・大網・膵臓・皮下（頭部）・大動脈（胸部）の周囲組織・肺）、暗赤色内容物（胃・十二指腸・空腸・回腸・盲腸・結腸・直腸）、気管・肺気管支の泡沫液貯留、肺・心臓の実重量・体重比重量の高値、出血（脾臓の肺門部・肺の血管周囲及び肺胞・食道の粘膜及び周囲組織・胃体部の粘膜から漿膜・直腸の粘膜から漿膜・膵臓の周囲組織・大網・皮下）、顎下リンパ節のリンパ洞内における赤血球、脾臓における赤肺髄の細胞密度減少、肺における炎症細胞浸潤、胸腺の萎縮、膵臓の水腫</p>	<0.02（雄） 0.02（雌）	へー27
<p>a) ポリエチレングリコール 300</p> <p>b) 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液</p>						

(3) 遺伝毒性試験（本成分）：添付資料へー5～9

本成分について、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験が実施され、結果は下表のとおりであった（表 24）。

表 24 本成分の遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/プレート又は µg/mL) 用量 (mg/kg)	試験成績	添付資料 番号	
in vitro	細菌を用いる 復帰突然 変異試験	ネズミチフス菌： TA100、TA1535、 TA102、TA98、 TA1537	S9 - / +	0 ^{a)} 、50、150、500、 1500 ^{b)} 、5000 ^{b)}	陰性	へー5
	ほ乳類培養 細を用いる 胞染色体異 常試験	ヒト由来リンパ球	S9 - (4時間)	0 ^{a)} 、18.75、37.5、75、 150、225 ^{c)} 、300	陽性 (≥150)	へー6
			S9 + (4時間)		陽性 (≥150)	
ほ乳類培養 細を用いる 遺伝子突然 変異試験	L5178Y マウスリ ンフォーマ細胞	S9 - (3及び24時間)	0 ^{a)} 、2.34、4.69、9.38、 18.75、37.5、50 ^{d)}	陽性 ^{e)} (≥37.5)	へー7	
		S9 + (3時間)		陽性 (≥18.75)		
in vivo	げっ歯類を 用いる小核 試験	雌雄マウス (CDI) 骨髄	/	0 ^{f)} 、3125、5000	陰性	へー8
	不定期 DNA 合成試験	雄ラット (Wistar) 肝細胞	/	0 ^{f)} 、200 ^{g)} 、400、800	陰性	へー9

a) ジメチルスルホキシド

b) 1500 µg/プレート以上で白い不透明な膜が認められ、5000 µg/プレートで粉末状の白色沈殿物が認められた

c) 細胞毒性発現

d) 24時間曝露群において、細胞毒性発現

e) 3時間曝露群では陰性

f) コーンオイル

g) 不定期 DNA 合成に関する評価は行われなかった

申請者は、2種の in vivo 試験のいずれとも陰性であったことから、遺伝毒性はないと判断している。

(4) 生殖発生毒性試験：添付資料へー10～12

ラット及びウサギを用いた本成分の生殖発生毒性試験が実施され、結果は下表のとおりであった (表 25)。

表 25 本成分の生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (µg/kg/ 日)	主な所見	無毒性量 (µg/kg/ 日)	添付資料 番号
胚・胎児発生試験	雌 ラット (Wistar)	経口	交配後 7 日～ 16 日 (1回/日)	0 ^{a)} 、10、 30、90	母動物： 死亡：90 (3/20 匹) 肺・肝臓・脾臓の蒼白化、胃・子宮 の変色、膈内の出血 90：鼻周囲・糞便の着色、活動性低 下、脱水、蒼白化・立毛 胎児： 30：第 7 頸椎の完全骨化発生率の 低下 ^{b)} 90：両眼の小眼球症 ^{b)} 、第 5 胸骨分 節の不完全骨化発生率の増加 ^{b)}	母動物 (一般毒 性)：30 胚・胎児 発生：90	へー10
	雌 ウサギ (NZW)	経口	交配後 7 日～ 28 日 (1回/日)	0 ^{a)} 、1、3、 10	母動物： 死亡：1 (1/22 匹)、3 (3/22 匹)、10 (1/22 匹)	母動物 (一般毒 性)：<1	へー11

					粘膜の蒼白化 ≥ 1 : 内出血、活動性低下 ≥ 3 : 粘膜の蒼白化、膣・直腸周辺 の出血 10 : 部分トロンボプラスチン時間・ プロトロンビン時間の延長 胎児 : 1、3、10 : 胸腺の変形・欠損 ^{d)e)} 、 肺葉の未発達 ^{d)e)} 、胆嚢の重複・未 発達 ^{d)e)} 1、10 : 骨格変異の発現率の上昇 ^{e)}	胚・胎児 発生 : 10	
2世代生殖毒性試験	雌雄 ラット (Wistar)	経口	P世代 (雄) 交配前 70 日～ 交配後 12 日 (1 回/日) (雌) 交配前 70 日～ 授乳開始後 28 日 (1 回/日) F1 世代 (雄) 交配前 73-84 日 ～交配後 14 日 (1 回/日) (雌) 交配前 73-84 日 ～授乳開始後 21 日 (1 回/日)	(親動物) 0 ^{d)} 、10 (20) ^{e)} 、 20 (40) ^{e)} 、 60 (80) ^{e)} (F1 出生 児) 0 ^{d)} 、10、20	親動物 (P 世代) : 死亡 : 20 (40) (雄 8/25 匹、雌 1/25 匹)、60 (80) (雄 25/25 匹、雌 3/25 匹) 鼻・口・目・耳・頭からの出血、血 尿、赤眼、眼球突出、血腫、チアノ ーゼ陰嚢、異常体位、麻痺性後肢、 反射低下、筋緊張低下、立毛、蒼白、 呼吸困難、ほぼ全ての組織におけ る出血 ≥ 10 (20) : 性周期異常を示す個体 の増加 ^{h)} 、頬・耳の腫脹、活動性低 下 20 (40) : 円背位、総精子数の低下 ⁱ⁾ 親動物 (F1 世代) : 死亡 : 20 (雌 2/30 匹) 20 : 耳における血腫 児動物 (F1、F2 世代) : 影響なし	親動物 (一般毒 性) : 10 親動物 (生殖 能) : 20 児動物 : 20	へー12

a) ポリエチレングリコール 300

b) 発生率は試験施設の背景データの範囲内であること及び非常に軽微な変化であることから、本成分に起因する影響はないと考えられた

c) 2%エタノール含有 1.25%メチルセルロース溶液

d) 対照群を含む全ての群において、認められた

e) 変異の発生に用量依存性は認められなかったため、本成分に起因する影響ではないと考えられた

f) エタノール添加蒸留水

g) 試験開始時 20、40、80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であったが、試験中の個体の死亡により、20 日目に 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ は 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ に、40 日目に 20、40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ は各々 10、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に投与量を減少した。P 世代の 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群においては雄個体が全て死亡したため、10、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群が試験を完了した

h) 対照群と比較して本成分群で性周期異常を示した個体数が多かったが、交配に関する明確な影響は認められなかった。生殖能及び生後の発達に対する影響は、本試験中で認められなかった

i) P 世代及び F1 世代の対照群と比較して形態学的変化及び精子の運動性に違いはなく、本成分の明確な影響は認められなかった

(5) 局所刺激性 : 添付資料へー13、14、20、21

ウサギを用いた本成分及び本剤の局所刺激性試験が実施され、結果は以下のとおりであった (表 26、27)。

表 26 本成分の局所刺激性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料番号
皮膚刺激性試験	雄ウサギ (NZW)	0.5 g を閉塞塗布し、4 時間接触	なし 本成分は非刺激性物質と判断された	へー13
眼刺激性試験	雄ウサギ (NZW)	左眼の眼結膜嚢に 0.1 g 単回点眼投与 投与後、1、24、48 及び 72 時間後に観察を行う	曝露後 1 時間：結膜の充血、目脂の量の増加 曝露後 24 時間以降の観察では、いずれの個体においても臨床徴候は認められなかったため、曝露後 24 時間において可逆的な変化であり、極めて軽度な刺激性と判断された	へー14

表 27 本剤の局所刺激性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料番号
皮膚一次刺激性試験	雄ウサギ (NZW)	0.5 g を半閉塞塗布し、4 時間接触	なし 本成分は非刺激性物質と判断された	へー20
眼一次刺激性試験	雄ウサギ (NZW)	左眼の眼結膜嚢に 0.1 mL (本成分として、約 0.000003 g) 単回点眼投与 投与後、1、24、48 及び 72 時間後に観察を行う	曝露後 1 時間：眼瞼結膜・球結膜の発赤、結膜の浮腫、分泌物の増加 曝露後 24 時間：眼瞼結膜・球結膜の発赤、結膜の浮腫 曝露後 48 時間：眼瞼結膜・球結膜の発赤 曝露後 72 時間：なし 眼粘膜に対する眼刺激性は軽度と判断された	へー21

(6) その他の毒性試験

1) 皮膚感作性試験：添付資料へー15、22～25

モルモットを用いた本成分、本剤及び本剤に配合される添加剤の皮膚感作性試験が実施され、結果は下表のとおりであった（表 28、29）。

表 28 本成分の皮膚感作性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料番号
Maximization test	雌雄モルモット (Hartley)	一次感作は 1%被験物質 ^{a)} を皮内投与し、二次感作は 100%被験物質を 24 時間閉塞塗布し、100%被験物質で惹起	なし 感作性は示されなかった	へー15

a) 被験物質として、XXXXXXXXXXを用いた

表 29 本剤の皮膚感作性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料番号
Adjuvant and Patch Test	雄 モルモット (Hartley)	一次感作は本剤を24時間閉塞塗布し、二次感作は本剤を48時間閉塞塗布し、本剤で惹起	明らかな紅斑及び軽度の浮腫 感作性が示された	へー 22、23
Adjuvant and Patch Test	雄 モルモット (Hartley)	一次感作は基剤 ^{a)} 又は陽性製剤 ^{b)} を24時間閉塞塗布し、二次感作は一次感作と同一のものを48時間閉塞塗布し、被験物質 ^{c)} の1つ又は基剤、陽性製剤で惹起	陽性製剤で感作した群：[]による惹起で明らかな紅斑及び浮腫、[]による惹起で紅斑及び浮腫、陽性製剤による惹起で明らかな紅斑及び浮腫、基剤による惹起で軽微な紅斑 ^{d)} 基剤で感作した群：被験物質又は基剤による惹起で軽微な紅斑 ^{d)} []の皮膚感作性が示された 基剤の皮膚感作性は示されなかった	へー24
Adjuvant and Patch Test	雄 モルモット (Hartley)	一次感作は本剤又は対照製剤 ^{e)} を24時間閉塞塗布し、二次感作は一次感作と同一のものを48時間閉塞塗布し、本剤又は対照製剤で惹起	本剤で感作した群：本剤又は対照製剤による惹起で紅斑（本剤：1.4、2.0、2.0（1、24、48時間における平均スコア、以下同様）、対照製剤：1.8、1.9、2.0）及び浮腫 ^{f)} （本剤：0.9、1.6、1.7、対照製剤：1.5、1.5、1.3） 対照製剤で感作した群：本剤又は対照製剤による惹起で紅斑（本剤：2.0、2.0、2.0、対照製剤：1.9、2.0、2.0）及び浮腫 ^{f)} （本剤：1.7、1.9、1.9、対照製剤：0.9、1.8、1.8） 本剤及び対照製剤のいずれも皮膚感作性が示された	へー25
a) 本剤から本成分及び被験物質 ^{c)} を除き、不足分を皮膚感作性が陰性と予想される[]に置き換えた製剤 b) 本剤から本成分を除き、不足分を[]に置き換えた製剤 c) [] d) 基剤による皮膚反応は、軽微な紅斑のみで経時的に減弱することから、皮膚刺激性の変化であると考えられた f) 同剤形既承認類薬（[]） g) 交叉して惹起し、陽性反応が認められたことから、共通する配合成分に起因する交叉反応と考えられた				

表 28、29 より、本成分及び一部の添加剤（[]及び基剤（[]）の皮膚感作性は陰性であり、一部の添加剤（[]）の皮膚感作性が陽性であった。
また、[]を配合している同剤形既承認類薬（[]）においても、本剤と同程度の強さの皮膚感作性が認められた。

2) 魚類急性毒性試験（本成分）：添付資料へー16

ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*、各区 7 匹) を用いた魚類急性毒性試験が実施され、結果は下表のとおりであった (表 30)。

表 30 本成分の魚類急性毒性試験

試験系	曝露量 (mg/L)	主な所見	試験結果 (mg/L)	添付資料番号
ニジマス (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	0 ^{a)} 、0.06、0.13、0.25、0.50、1.0、2.0 (96 時間)	0.50：死亡 (6/7 匹)、 ≥ 1.0 ：死亡 (7/7 匹)	概略の致死量：0.50 LC ₅₀ ：0.39 [0.33~0.47] ^{b)} LC ₀ ：0.25、LC ₁₀₀ ：1.0 (96 時間)	へー16

a) N,N-ジメチルホルムアミド
b) LC₅₀ 値 [95%信頼区間]

3) 鳥類急性毒性試験（本成分）：添付資料へー17

ウズラ (*Coturnix japonica*、各群雄雌各 5 匹) を用いた鳥類急性毒性試験が実施された (表 31)。試験試料又は溶媒対照を単回経口強制給餌した結果は、下表のとおりであった。

表 31 本成分の鳥類急性毒性試験

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
雌雄 ウズラ (<i>Coturnix japonica</i>)	経口	0、31.3、62.5、125.0、250.0、500.0	死亡：62.5 (雌 1/5 例)、125.0 (雌雄各 2/5 例)、250.0 (雄 3/5 例、雌 4/5 例)、500.0 (雌雄各 5/5 例) 腹腔内・嚔嚢内出血、腹腔内・左肢・首部皮下血腫 ≥62.5：死亡、蹲り姿勢、膨羽 125.0：腹腔内血腫、肝臓の蒼白化	62.5 (雌) 125 (雄)	へー17

<審査の概略>

機構は、主に以下の点を含めて審査を行った。

(1) 本成分及び本剤の安全性について

機構は、本成分の遺伝毒性試験で陽性となった試験結果に対して作用機序を含めて要因を考察した上で、ヒトに対して問題となる遺伝毒性はないのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

復帰突然変異試験では陰性であったが、ほ乳類細胞染色体異常試験では 150 µg/mL 以上で異常細胞数の増加が認められ、ほ乳類細胞遺伝子突然変異試験では 50 µg/mL で変異原性が認められた。一方、マウスを用いる *in vivo* 小核試験及びラットを用いる *in vivo* 不定期 DNA 合成試験は、いずれの投与量においても陰性であった。

小核試験の 3125 mg/kg、5000 mg/kg 投与における C_{max} は 1500 µg/mL、900 µg/mL と推定され、ほ乳類細胞染色体異常試験の陽性濃度 (150 µg/mL) を上回る曝露がなされたと推定される。

不定期 DNA 合成試験は、ラットにおける単回経口投与毒性試験の 50 mg/kg 群で抗血液凝固作用に関連する変化である肝臓の土色化が認められたことから (へ、安全性に関する資料、(1) 単回投与毒性試験の項、参照)、肝細胞は十分に曝露されたと考える。

以上、「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンスについて」(平成 24 年 9 月 20 日薬食審査発 0920 第 2 号) を参考に、2 種類の異なる組織における *in vivo* 試験を実施し、陰性であったことを踏まえ総合的に判断すると、本剤の使用に際しヒトへの遺伝毒性のリスクは低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

申請者は、本剤の皮膚感作性が陽性となった主な原因は [] と考えられ、本剤の皮膚感作性の強さは [] を配合している同剤形既承認類薬 ([]) と同程度であること、本試験で皮膚感作性が認められた添加剤を含む防除用医薬部外品では、皮膚感作性に起因した副作用、有害事象及び健康被害の報告がないことから、本剤の用法及び用量の範囲内での使用においては、皮膚感作性により健康被害が発生す

る可能性は低いと説明している。

機構は、本剤は皮膚感作性が陽性であるものの、本剤において皮膚感作性の認められた添加剤を含む防除用医薬部外品において、皮膚感作性による健康被害等の報告がないこと、本剤の使用上の注意として「・本品に直接触れないでください。使用するときには、手袋など保護具を身に付けてください。」と設定されていることから、適正に使用される場合、本剤の皮膚感作性による健康被害が発生する可能性は低いと判断した。なお、眼刺激性の観点からも上記の使用上の注意は重要であると考えます。

機構は、他の第二世代抗凝血性殺そ剤との特徴の違いを安全性の観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第二世代抗凝血性殺そ剤の急性毒性を表 32、抗凝血性殺そ剤の二次毒性を表 33¹⁷に示す。

表 32 ラットに対する第二世代抗凝血性殺そ剤の単回投与毒性試験

第二世代抗凝血性殺そ剤	投与経路	用量	主な所見	試験結果
ディフェナクム	経口 経皮 吸入	—	—	経口 LD ₅₀ : 1.8 mg/kg (雄) 経皮 LD ₅₀ : < 51.54 mg/kg (雄)、51.54 mg/kg (雌) 吸入 LC ₅₀ : 20.74 µg/L (雄)、16.27 µg/L (雌)
ジフェチアロール ^{a)}	経口 経皮 吸入	—	—	経口 LD ₅₀ : 0.48 mg/kg (雌雄) 経皮 LD ₅₀ : 6.0 mg/kg (雄)、< 4.0 mg/kg (雌) 吸入 LC ₅₀ : < 5.0 µg/L (雄)、19.3 µg/L (雌)
プロマジオロン ^{b)}	経口 経皮 吸入	—	—	経口 LD ₅₀ : 1.31 mg/kg (雌雄) 経皮 LD ₅₀ : 1.71 mg/kg (雌雄) 吸入 LC ₅₀ : 0.43 µg/L (雌雄)
プロディファクム ^{b)}	経口 経皮 吸入	—	—	経口 LD ₅₀ : 0.4 mg/kg (性別不明) 経皮 LD ₅₀ : 3.16 mg/kg (性別不明) 吸入 LC ₅₀ : 3.05 µg/L (雌)
フロクマフェン ^{b)}	経口 経皮 吸入	—	—	経口 LD ₅₀ : 0.13~0.5 mg/kg (性別不明) 経皮 LD ₅₀ : 0.43~1.14 mg/kg (性別不明) 吸入 LC ₅₀ : 0.6~7.0 µg/L (性別不明)

a) ジフェチアロール原薬の医薬品輸入承認申請書添付資料概要

b) Directive 98/8/EC concerning the placing biocidal products on the market, Inclusion of active substances in Annex I or I A to Directive 98/8/EC Assessment Report

¹⁷ Anticoagulant Rodenticides and Wildlife. Springer Cham; 2018 . p61, table 3.3 を改変

表 33 鳥類に対する抗凝血性殺そ剤の二次毒性

抗凝血性殺そ剤	被捕食動物が喫食した製剤の原薬含有量 (%)	致死率 ^{a)}	生存した動物の中毒症状の程度 ^{b)}	解析に使用した試験数
ディフェナクム	0.005	7/22	+	4 ^{e)}
ジフェチアロール	LD ₅₀ に相当する量 ^{c)} を投与したラットを与えた	3/3	生存個体なし	1 ^{d)}
プロマジオロン	0.005~0.01	11/110	+	6
プロディファクム	0.002~0.005	63/149	++	13
フロクマフェン	0.005	6/18	++	4
ワルファリン	0.005~0.05	2/25	-	4
クマテトラリル	0.002~0.075	0/19	-	4

a) 生存個体/全個体

b) ++:ほとんどの動物に中毒症状が認められた、+:いくつかの個体に中毒症状が認められた、-:全ての動物に中毒症状が認められなかった

c) オス: 0.3 mg/kg、メス: 0.45 mg/kg

d) メンフクロウに対するジフェチアロールの二次毒性試験(添付資料イー10)、原薬総摂取量(投与した原薬が全て被喫食動物中に残存すると仮定した量): 0.343 mg/kg

e) 代表的な報告: メンフクロウに対するディフェナクムの二次毒性試験(添付資料イー11)、原薬総摂取量(喫食した原薬が全て被喫食動物中に残存すると仮定した量): 11.94 mg/kg

以上のとおり、ラットに対する単回投与毒性試験及び鳥類に対する二次毒性試験において、本成分はジフェチアロールを含む第二世代抗凝血性殺そ剤よりも二次毒性が低い傾向が認められている。

また、本成分のイヌ及びネコに対する単回経口投与毒性試験のLD₅₀はそれぞれ約50及び100 mg/kgと報告されている¹⁸。イヌ及びネコの体重をそれぞれ10及び3 kgと仮定した場合、上記のLD₅₀から換算される本剤量は10及び6 kgとなり、本剤により死亡したネズミを単回喫食したとしても安全性リスクは低い。

以上より、本成分は第二世代抗凝血性殺そ剤の中でも比較的毒性が低く、二次毒性が少ない特徴を持つ殺そ剤成分であると考えられる。

機構は、本成分及び本剤の安全性に関する申請者の説明に特段の問題はないと判断した。

(2) 本剤の誤食に関する安全性について

申請者は、本剤の誤食時の安全性について、以下のように説明している。

体重15 kgのヒト小児が本剤1回使用時の最小使用量(20 g)を誤食した場合の本成分の曝露量は0.067 mg/kgとなる。ラットに対する本成分の幾何異性体単回経口投与による用量設定の検討(参考資料)¹⁹より、本成分による死亡が認められない最大用量は1 mg/kg(ラット雄)であると判断し、誤食時の本成分の曝露量に対する比((1 mg/kg) / (0.067 mg/kg))を安全域と考え、約15倍の安全域が確保されていると判断した。一方、ジフェチアロール原薬の急性経口投与毒性試験(ラット、マウス、イヌ)のうち、ラットが最も感受性が高く、死亡が認められない最大用量は0.4 mg/kg(ラット雌雄)であった²⁰。上記と同様に体重15 kgのヒト小児がジフェチアロール製剤(0.0025%)20 gを誤食した場合の曝露量は0.033 mg/kgと算定され、約12倍の安全域となった。また、本成分のイヌ反復経口投与毒性試験では、0.06 mg/kgを13週間連続投与しても試験終了時に血液凝固時間のわずかな延長及び病理レベルの

¹⁸ Proc. Vertebr. Pest Conf.; 1976 7: 72-84

¹⁹ ディフェナクム(本成分、Cis体及びTrans体)3種の1、3、10及び30 mg/kgをラットに単回経口投与した結果、本成分では30 mg/kg、Cis体では3 mg/kg以上、Trans体では10 mg/kg以上で死亡又は瀕死状態が認められた。これらのLD₅₀値は、それぞれ27.4、9.4 mg/kg、35.9 mg/kgであった。

²⁰ ジフェチアロン原体 医薬品輸入承認申請書添付資料概要

出血のみが認められた一方、ジフェチアロール原薬のイヌにおける反復経口毒性投与毒性試験では、0.020 mg/kg を 13 週間連続投与したところ、病理レベルのみならず剖検においても出血が認められていることから²⁰、本剤の安全性は少なくとも既承認のジフェチアロール製剤と同程度であり、本剤を誤食した場合も安全域が確保されていると考える。

機構は、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の母動物に対する NOAEL が 0.001 mg/kg/日未満であり、誤食時の曝露量 (0.067 mg/kg) がこれを上回ることも踏まえ、安全性が十分であるか説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の本成分群 (0.001～0.01 mg/kg/日) において、本成分投与後の最も短い期間で臨床的徴候が認められた個体は、0.01 mg/kg 群の被験物質投与後 9 日 (交配後 15 日、膣及び直腸周辺出血) の個体であった。本成分のウサギにおける単回経口投与毒性試験では、LD₅₀ は 2 mg/kg と報告されており¹⁸、当該試験における死亡が認められない最大用量は不明だが、一般に抗凝血性殺そ剤は、単回喫食よりも連続喫食において殺そ効力が発現することが知られているため、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で認められた毒性は、単回曝露では発現せず、連続した複数日に亘る曝露が必要と考える。しかしながら、ヒト小児が連続した複数日に亘って本品を誤食することは考えられない。

また、解毒試験では、ウサギ、ラット及びイヌを用いた検討により、既存の殺そ剤と同様にビタミン K₁ 投与による解毒が可能であることを確認している。さらに、同様の形状で同濃度の誤食防止剤 (■) が配合されている既承認殺そ剤 (販売名: ■) において、現時点までに幼児等が誤食し健康被害が発生した事例はない。また、使用上の注意に「【してはいけないこと】・人や動物に有害ですので、乳幼児・小児やペットなどが容易に近づける場所では使用しないでください。」等の注意喚起を記載していることから、本剤を幼児等が誤食する危険性は低いと考える。

機構は、本剤の誤食時の安全性について、以下のように考える。

ヒト小児の血液凝固に係るタンパク質の一部の濃度が成人より低いという報告がなされていることから²¹、小児が誤食したときの安全性については慎重な判断が必要である。本邦における誤食による救急搬送は 7 カ月児から急増されていることが報告されており²²、小児内分泌学会が報告している日本人小児の成長曲線を参考にすると、7 カ月児の平均体重 $-2.0 \times$ 標準偏差は約 6 kg となる²³。体重 6 kg における本剤 20 g の誤食を想定する場合、本成分曝露量は約 0.17 mg/kg となる。本成分曝露量に対する本成分による死亡が認められない最大用量 (1 mg/kg (ラット雄)) の比から、体重 6 kg における安全域は約 6 倍となり、さらに本剤の最大量である 40 g を誤食する場合は約 3 倍となり、申請者の説明する安全域よりも低くなる可能性がある。

一方、既承認のジフェチアロール製剤 (0.0025%) 20 g についても体重 6 kg における誤食を想定する場合、ジフェチアロールの曝露量は約 0.083 mg/kg となることから、死亡が認められない最大用量

²¹ J Thromb. Haemost 2013; 11: 1850-4

²² https://www.tfd.metro.tokyo.lg.jp/lfe/nichijo/children_tissoku.html (最終確認日: 2025 年 9 月 25 日)

²³ https://jspe.umin.jp/medical/files_chart/CGC_girl0-2_jpn_2.pdf (最終確認日: 2025 年 9 月 25 日)

(0.4 mg/kg (ラット雌雄)) より、安全域は約 4.8 倍、さらに、最大量である 30 g を誤食する場合は約 3.2 倍となるため、本剤の誤食時の安全域は既承認のジフェチアロール製剤 (0.0025%) の誤食時の安全域と同程度となる。なお、本剤 40 g は配置後すぐになくなるなど食べる量が多い場所での用量であり、一般家庭のような生息密度が低い場所では 20 g の配置が想定されている。

本剤の使用上の注意として、誤食に関して「人や動物に有害ですので、乳幼児・小児やペットなどが容易に近づける場所では使用しないでください。」「台所などの人が往来する場所に設置する場合は、就寝前に設置し、翌朝回収してください。」等の注意喚起が設定されていることも踏まえ、機構は、使用上の注意を遵守し適正に使用される場合には、本剤の誤食が問題となる可能性は低いと考える。

以上より、機構は、本剤誤食時の安全性リスクは既承認品目と同程度であり、使用上の注意に設定した事項を遵守し、適正に使用される場合、本剤のヒトに対する安全性は許容可能と判断した。

専門委員により、以上の機構の判断は支持された。

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そ剤として、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。

なお、原体は毒薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] ねずみの駆除

[用法・用量] 本品 1 個を 6 個に割り、ねずみが出る場所に、本品を 1 か所あたり約 20~40 g 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。

以上