

審査報告書

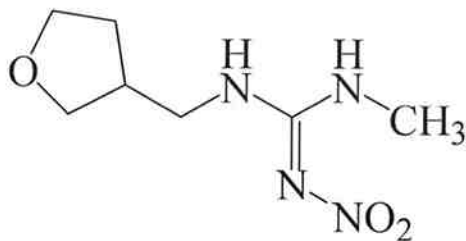
平成 21 年 4 月 30 日

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係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] ミサイルジェル D
[一 般 名] ジノテフラン
[申 請 者 名] 住化エンビロサイエンス株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 12 月 4 日
[剤型・含量] ゴキブリベイト剤
100g 中 ジノテフラン 0.50g
[申 請 区 分] 医薬部外品区分 1
[化 学 構 造]



分子式 : $C_7H_{14}N_4O_3$

分子量 : 202.21

化学名 : 1-Methyl-2-nitro-3-[(3RS)-tetrahydrofuran-3-yl]methylguanidine

(日本名) ジノテフラン

(英 名) Dinotefuran

[審査担当部] 一般薬等審査部

審査結果

平成 21 年 4 月 30 日

[販 売 名] ミサイルジェル D
[一 般 名] ジノテフラン
[申 請 者 名] 住化エンビロサイエンス株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 12 月 4 日
[剤型・含量] ゴキブリベイト剤
100g 中 ジノテフラン 0.50g

[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・用量の下で医薬部外品として承認して差し支えないと判断した。なお、本成分は劇薬又は毒薬には該当しない。

[効能・効果] ゴキブリの駆除。

[用法・用量] 誤食防止容器（別紙規格）1 個につき、本品を誤食防止容器の薬剤注入箇所がほぼ埋まる程度の量（約 0.3g）注入し、ゴキブリの生息場所あるいは出没する場所（例えば、飲食店の調理場、台所、事務所等）に 1m² 当たり 1 個の割合で配置する。

審査報告

平成 21 年 4 月 30 日

1. 申請品目

〔販 売 名〕 ミサイルジェル D

〔一 般 名〕 ジノテフラン

〔申 請 者 名〕 住化エンビロサイエンス株式会社

〔申請年月日〕 平成 18 年 12 月 4 日

〔剤型・含量〕 ゴキブリベイト剤

100g 中 ジノテフラン 0.50g

〔申請時の効能・効果〕 ゴキブリの駆除。

〔申請時の用法・用量〕 誤食防止容器（別紙規格）1 個につき、本品を誤食防止容器の薬剤注入箇所がほぼ埋まる程度の量（約 0.3g）注入し、ゴキブリの生息場所あるいは出沒する場所（例えば、飲食店の調理場、台所、事務所等）に 1m² 当たり 1 個の割合で配置する。

2. 提出された資料の概要及び審査の概要

本品目については、専門協議における専門委員の意見を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）において審査を行った。

なお、本品目の審査に係り開催した専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反への当面の対応について」の 1 及び 2 の（1）の各項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ジノテフラン（以下「本成分」という。）は、三井化学株式会社が開発したネオニコチノイド系の殺虫成分であり、ニコチン性アセチルコリンレセプター（nAChR）に対するアゴニスト作用を有し、神経節における主作用点は nAChR 等の神経伝達部位と推定されている。平成 14 年 4 月に、農薬取締法に基づく農薬（農作物用の殺虫剤）として登録されている。本剤は、申請者により本成分をゴキブリベイト剤として開発されたものであり、剤形は半固形のジェル状であり、使用時に付属の誤食防止容器に注入し使用するものである。

外国における使用状況については、平成 16 年 9 月に米国環境保護庁（EPA）に農薬として、平成 16 年 10 月にゴキブリベイト剤として登録されている。

国内においては、平成 14 年 4 月に農薬として登録された後、平成 17 年 6 月に、食品安全委員会において ADI (0.22mg/kg/日) が設定されている。

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

本成分については、製造方法、含量、性状、確認試験（紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル法）、融点、純度試験（残留溶媒、類縁物質）、水分、強熱残分、定量法（液体クロマトグラフィー）が、本剤については、含量、性状、確認試験（薄層クロマトグラフィー）、定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

機構は、ジノテフランの別紙規格について、純度試験（類縁物質）及び定量法における液体クロマトグラフィーの試験条件、試験溶液の調製法、ジノテフラン標準品の規格について申請者に整備を指示、申請者から提出された整備案を了承した。

ハ. 安定性に関する資料

本成分の安定性については、長期保存試験（25℃・60%RH・3 年間）、加速試験（40℃・75%RH・6 カ月間）及び苛酷試験（温度：■℃・■カ月間、温度・湿度：■℃・■%・■カ月間、光：■lx、■カ月）が、本剤の安定性については、長期保存試験（25℃・60%RH・3 年間）、加速試験（40℃・75%RH・6 カ月間）及び苛酷試験（温度：■℃・■日間、光：■J/m²/hr、■日間）が実施され、いずれも 3 年間の安定性が確認されている。

ニ. 薬理作用に関する資料

(1) 本成分

本成分の薬理作用を確認するため、チャバネゴキブリ及びクロゴキブリを用いた処方決定のための任意摂食試験、チャバネゴキブリ及びピレスロイド抵抗性チャバネゴキブリを用いた微量滴下試験、チャバネゴキブリを用いた直接噴霧試験、チャバネゴキブリを用いた残渣接触試験、チャバネゴキブリ及びクロゴキブリを用いた任意摂食試験が実施されている。

チャバネゴキブリ及びクロゴキブリを用いた処方決定のための任意摂食試験（配合量 ■、■、■、■%、対照薬剤：「■」（ヒドラメチルノン 2.15%））では、チャバネゴキブリに対する効果については、■% であっても対照薬剤と同等以上の効果を示した。しかし、■% では摂食させる時間が 1.5 及び 3 時間の場合、観察終了日の 14 日後においても累積致死率は 100%には到達しなかった。短時間の摂食で確実に駆除効果を得るためには、チャバネゴキブリに対してはベイト剤中の本成分含有濃度として ■%程度必要と判断されている。クロゴキブリに対する効果については、摂食させる時間が 1.5、3 及び 6 時間のいずれの場合においても、■及び ■%について対照薬剤の駆除効果より優れており、また累

積致死率も 100%に到達した。以上の結果から、チャバネゴキブリ及びクロゴキブリの両者を効果的に駆除するための配合量は 0.5%が適当であると判断されている。

チャバネゴキブリ及びピレスロイド抵抗性チャバネゴキブリを用いた微量滴下試験（対照成分：フェノトリン、フェニトロチオン、メトキサジアゾン）では、対照成分のフェノトリン及びフェニトロチオンと LD₅₀ 値で比較した場合、両成分に対して高い致死率を、また、メトキサジアゾンとほぼ同等の致死率が確認されているが、LD₉₀ 値で比較した場合は、雌成虫に対してメトキサジアゾンより劣っていることが確認されている。

チャバネゴキブリを用いた直接噴霧試験（配合量 0.01、0.1% (w/v)、対照成分：フェノトリン、フェニトロチオン）では、対照成分のフェノトリン及びフェニトロチオンに比べて高いノックダウン効果及び致死率が観察されている。

チャバネゴキブリを用いた残渣接触試験（使用量：化粧合板 125、250 (mg/m²)、ベニヤ板 250、500 (mg/m²)、対照成分：フェノトリン、フェニトロチオン）では、化粧合板による試験ではフェノトリンと比較してほぼ同等、フェニトロチオンと比較して同等又は高い残効性が、ベニヤ板による試験ではフェノトリン及びフェニトロチオンと比較してほぼ同等又は高い残効性が確認されている。

チャバネゴキブリ及びクロゴキブリを用いた任意摂食試験（配合量：0.05、0.5%、対照成分：ヒドラメチルノン）では、チャバネゴキブリについてはヒドラメチルノンに比べて高い致死率を示し、また効果の発現が早い傾向を示すことが観察されている。クロゴキブリについてもチャバネゴキブリと同様にヒドラメチルノンに比べて致死率が高く、効果の発現が早い傾向が観察されている。

(2) 本剤（基礎効力試験）

本剤の有効性を確認するための基礎効力試験については、チャバネゴキブリ及びクロゴキブリを用いた任意摂食試験（4 試験実施、①使用量：■ g/m²、対照薬剤：「■」（ヒドラメチルノン 2.15%製剤）、②使用量：■ g/■ m²、対照薬剤：「■」（ヒドラメチルノン 2.15%製剤）、「■」（フェニトロチオン 2%製剤）、③使用量：■ g/■ m²、対照薬剤：本剤 ■ g を誤食防止容器に充填したもの、④使用量：■ g/m²、対照薬剤：本剤 ■ g を誤食防止容器に充填したもの）が実施されている。

本剤を誤食防止容器に充填せずにそのまま用いた場合、チャバネゴキブリに対し、対照薬剤 A「■」（ヒドラメチルノン 2.15%含有製剤）及び対照薬剤 B「■」（フェニトロチオン 2%含有製剤）と比較し速効性が、また、48 時間で 100%の致死率が確認されている。クロゴキブリについては、対照薬剤 A「■」に比較し速効性が確認され、対照薬剤 B「■」と比較すると速効性は劣るものの、致死率は ■ 時間で ■ %、96 時間で 100%で

あることが確認されている。

本剤を誤食防止容器に充てんした場合においても、チャバネゴキブリ及びクロゴキブリに対し、本剤を誤食防止容器に充てんせずにそのまま用いた場合と比較して、同等の効力が確認されている。

(3) 本剤（準実地効力試験）

本剤の有効性を確認するための準実地試験については、チャバネゴキブリ及びクロゴキブリを用いた任意摂食試験（2 試験実施、①使用量： $\blacksquare$ g/m²（誤食防止容器に充填したもの）、対照薬剤：（誤食防止容器に充填しないもの） $\blacksquare$ g/m²、②使用量： $\blacksquare$ g/m²、対照薬剤： $\blacksquare$ （フェニトロチオン 5%製剤） $\blacksquare$ g/m²）が実施されている。

その結果、本剤 0.3g/1 容器/m² で対照製剤と同程度の致死率及び効果発現時期の早さが観察されている。

(4) 本剤（実地効力試験）

本剤のゴキブリに対する駆除効果について、実際にゴキブリが発生している現場での効果の有無を確認するための実地試験として、飲食店の厨房を用いた試験（2 試験実施、①川崎市内飲食店厨房：誤食防止容器に充填したもの 0.3g× $\blacksquare$ 個/ $\blacksquare$ m²、②姫路市内の飲食店厨房：誤食防止容器に充填したもの 0.3g× $\blacksquare$ 個/ $\blacksquare$ m²）が実施されている。

川崎市内飲食店厨房における試験では、試験開始時のゴキブリ指数（捕獲されたゴキブリ数/（トラップ数×トラップ設置日数））が $\blacksquare$ と高かったこともあり、処理 $\blacksquare$ 日後の駆除率は $\blacksquare$ %程度とやや低めであったが、その後検体の配置替え及び交換を行うことにより、処理 $\blacksquare$ 日後には 90%の駆除率が得られ、その後 $\blacksquare$ 日後まで約 90%以上の駆除率の維持が確認されている。

また、姫路市内の飲食店厨房における試験（ゴキブリ指数：試験開始時 $\blacksquare$ ）では、薬剤設置後 $\blacksquare$ 週間目で $\blacksquare$ %、 $\blacksquare$ 週間目以降は 90%以上の駆除率が確認されている。

以上の結果から、2 試験において駆除に要した期間に差が生じたが、いずれの現場においても 1～2 カ月後に駆除率 90%が得られたことより、本剤はゴキブリベイト剤として十分な効力を有すると判断されている。

機構は、建築物における衛生的環境の確保に関する法律に基づき作成された建築物における維持管理マニュアル（厚生労働省健康局生活衛生課）において、ゴキブリ駆除の標準的な目標水準が定められており、ゴキブリ指数が 1 以上の場合は駆除が必要な水準にあると示されていることを踏まえ、申請者に対し、川崎市内の飲食店厨房における試験においては、試験終了時の $\blacksquare$ 日後もゴキブリ指数は $\blacksquare$ であり

■を下回っていないにも関わらず、本剤が有効であると判断した理由を求めた。申請者は、当該施設内にはゴキブリの餌となる生ゴミの容器が設置されていたこともあり、ゴキブリ指数が試験開始時に■と極めて高かったが、生ゴミの管理を含め試験期間中は試験開始前と条件を変更しないよう、当該飲食店の衛生管理者に指示していたこと、このようにゴキブリが多数生存していたため一部のゴキブリが本剤を摂食しなかったことから、ゴキブリ指数が本剤配置後約■カ月経過後にも■を切らなかったものと考えられること、このようにゴキブリが多数発生していた条件下であったにも関わらず、駆除率をみると約■月以降には概ね■%に達していることから、ゴキブリペイト剤としては十分な効力を有すると判断したと回答した。機構は、申請者の回答から、生ゴミを放置しない又はゴキブリが摂食しないような密閉容器に変える等の措置をとれば、ゴキブリ指数はさらに下がるものと考えられることから、申請者に対し使用上の注意にこの旨記載する必要があるか検討を求めた。申請者は、使用上の注意の「使用に際しての注意」に、「本剤の効果が十分に発揮されるように、生ゴミ等ゴキブリの餌はなるべく早めに処分するか、ふた付きのゴミ箱に入れるなど、ゴキブリが摂食することのないようにしてください。」と追記すると回答した。機構は、この措置について妥当であると判断し了承した。

(5) 一般薬理試験

本成分の一般症状、中枢神経系、骨格筋系、自律神経系、呼吸・循環器系、消化器系、腎機能及び血液系に対する作用について、マウス、ラット、ウサギ、モルモット又はイヌを用いて検討されている。その結果、中枢神経系に対して、自発運動抑制、鎮痛作用及び体温低下などの抑制的作用並びに電撃誘発痙攣の強直性痙攣に対する協力作用が、また、自律神経系に対しては縮瞳及び摘出輸精管収縮の増大等が観察されている。経口投与での無影響量は 550 mg/kg (本製剤 110g/kg に相当) と判断されている。受容体結合実験では末梢性のヒスタミン H₁ 受容体、中枢性及び筋肉性のニコチン受容体に対してそれぞれ結合抑制を示し、ヒスタミン H₂ 受容体に対しては本成分無添加の場合に比しその結合を 50%以上増強することが確認されている。また、尿電解質濃度の上昇、消化器系について摘出回腸のヒスタミン収縮の抑制が観察されたが、炭末胃腸管内輸送能に全く影響がなく、*in vivo* では消化器系に影響しないと判断されている。骨格筋系、呼吸・循環器系及び血液系に対する影響は観察されていない。

機構は、マウスでは一般症状や行動に及ぼす影響としての死亡、自発運動抑制等の中枢神経系の毒性が、ラットでは縮瞳が認められているが、いずれも高用量であり特段問題にするところはないと考えられること、受容体結合試験では、ヒスタミン受容体、ニコチン受容体とジノテフランの親和性が示唆されたが、濃度はラット吸収・分布・代謝・排泄試験で低用量単回経口投与後、■時間を経過した時点の

血中濃度とほぼ同等の $\blacksquare$ mol/L であり、ラット低用量単回経口と同等の経口摂取がヒトでおこることは考えにくいこと、排泄が早いこと、現実的に使用されるのは毒性影響の出ない用量であることから、特段問題にするところはないと判断した。

以上の結果から、機構は本剤がゴキブリベイト剤として有用であること、また、一般薬理試験の結果については、特に使用上の注意への記載は必要ないと判断した。

へ. 毒性に関する資料

(本成分)

(1) 単回投与毒性

単回投与毒性はラット及びイヌを用いて、ラットは経口、経皮投与及び吸入投与試験で、イヌについては経口投与試験で検討されている。

ラットにおける経口投与試験（投与容量 10mL/kg と 20mL/kg の 2 試験実施、①投与容量 10mL/kg：雄：5,000mg/kg、雌：1,000、3,000、5,000mg/kg、②投与容量 20mL/kg：雄：1,000、2,000、3,000、5,000mg/kg、雌：1,000、2,000、3,000、4,000mg/kg）での概略の致死量は、投与容量により差があり、10mL/kg の容量では雌雄ともに 5,000 mg/kg を上回り、20 mL/kg の容量では雄で 3,000 mg/kg、雌で 2,000 mg/kg であった。

イヌにおける経口投与試験（300、1,000mg/kg）での概略の致死量は 1,000 mg/kg を上回った。また、ラットでの経皮投与試験（2,000mg/kg）の概略の致死量は雌雄ともに 2,000 mg/kg を上回り、ラットの吸入投与試験（4.09mg/L）では 4 時間吸入 LC₅₀ 値は雌雄ともに 4.09 mg/L を上回った。

主な所見として、ラットでは自発運動の低下、よろめき歩行、円背姿勢、虚脱、顔面の赤色汚れ、縮瞳、流涙、流涎過多、頻呼吸、呼吸困難、軟便、尿生殖器周囲の黄色汚れ、強直性又は間代性痙攣及び振戦が、イヌでは嘔吐並びに耳介及び結膜の潮紅が観察されている。

(2) 反復投与毒性

反復投与毒性はラット及びイヌを用いて、ラットにおいては経口、経皮投与及び吸入について、イヌにおいては経口投与について検討されている。

ラットの 13 週間混餌経口投与毒性試験（500、5,000、25,000、50,000ppm/日）では、5,000 ppm 以上の投与群で体重増加抑制が、50,000 ppm 投与群では雌雄で活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の短縮と血中尿素窒素の高値、雄で血中グルコース、総蛋白及びグロブリンの低値が、5,000 ppm 投与群の雄並びに 25,000 ppm 及び 50,000 ppm 投与群の雌雄で副腎皮質の空胞化の増大が観察されている。なお、本試験について、食品安全委員会の見解が示されており、それによると、50,000ppm 投与群の雄で部分トロンボプラスチン時間（PTT）の減少、リンパ球数比の増加、血清中グルコース

濃度、総蛋白質及びグロブリンの減少、尿素窒素の増加及び副腎皮質球状帯空胞化が、雌で副腎比重量の減少が、25,000ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、摂餌量の減少及び MCH の増加が、雌で副腎皮質球状帯空胞化が、5,000ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量の減少が観察されたこと、25,000ppm 以上投与群の雌雄で検体の忌避作用によると考えられる飼料の掻き出しが認められるとともに、25,000ppm 以上投与群の雄及び全投与群の雌に摂取量の減少が認められたことから、本試験における無毒性量は、雄で 5,000ppm (336mg/kg 体重/日)、雌で 500ppm (38mg/kg 体重/日) であると判断されており、申請者においてもこの判断は妥当なものと受認されている。

イヌの 13 週間混餌経口投与試験 (1,600、8,000、40,000ppm/日、40,000ppm/日群では摂餌量が十分でなかったため、投与開始 5 日目に 30,000ppm/日、さらに投与開始 12 日目に 24,000ppm/日に引き下げた。) では、24,000 ppm 投与群の雌雄、1,600 ppm 及び 8,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量の減少傾向が、24,000 ppm 投与群の雌雄で摂水量の減少が観察されている。なお、本試験について、食品安全委員会の見解が示されており、それによると、高用量投与群では忌避作用による摂取量の著しい減少が見られたため検体濃度を変更していること、40,000 又は 30,000ppm (最終 24,000ppm 投与群) の投与期間中、8 例中 3 例に黒色便が認められたが、これは著しい摂取量の減少に伴うストレス性の胃腸粘膜の出血に起因すると考えられること、24,000ppm 投与群の雌雄で摂餌量の減少、雄で体重増加抑制、摂餌量低下及び飲水量低下が、1,600ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められることから、本試験の無毒性量は、雄で 8,000ppm (307mg/kg 体重/日)、雌で 1,600ppm (58mg/kg 体重/日) 未満であると判断されており、申請者においてもこの判断は妥当なものと受認されている。

イヌの 52 週間混餌経口投与試験 (640、3,200、16,000ppm/日) では、3,200 ppm 投与群の雌及び 16,000 ppm 投与群の雌雄で平均体重の低値又は体重増加抑制が観察されている。本試験においても食品安全委員会の見解が示されており、16,000ppm 投与群の雌で好中球率減少、血清中アルブミン、カリウム増加及び尿 pH 上昇、3,200ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制、卵巣及び子宮比重量増加が認められたことから、本試験の無毒性量は、雄で 16,000ppm (559mg/kg 体重/日)、雌で 640ppm (22mg/kg 体重/日) であると判断されており、申請者においてもこの判断は妥当なものと受認されている。

ラットの 28 日間反復経皮投与毒性試験 (40、200、1,000mg/kg/日) では、本成分投与に起因すると考えられる変化は観察されなかったことから、無毒性量は雌雄ともに 1,000 mg/kg/日以上であると判断されている。

ラットの 28 日間反復吸入毒性試験 (0.22、0.66mg、2.08/L/日) では、投与に起因すると考えられる変化は観察されなかったことから、無毒性量は雌雄ともに 2.08 mg/L/日以上であると判断されている。

(3) 生殖発生毒性

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて実施されている。

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（100、300、1,000mg/kg/日）においては、着床前死亡率の低値が認められたが、本成分による影響ではないと判断されている。その他雌雄ともに一般毒性、生殖機能及び胚の初期発生のいずれについても本成分による影響は観察されていないことから、親動物の一般毒性及び生殖機能に関する無毒性量は、雌雄ともに 1,000 mg/kg/日、胚発生に関する無毒性量は 1,000 mg/kg/日と判断されている。

ラット及びウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験（ラット：100、300、1,000mg/kg/日、ウサギ：52、125、300mg/kg/日）においては、催奇形性及び胚・児致死、胎内発育に関する影響のいずれも観察されていない。ラットの 1,000 mg/kg 投与群母動物において、自発運動の低下、体重増加抑制、摂餌量の減少及び摂水量の増加が観察されたことから、母動物の一般毒性に関する無毒性量は 300 mg/kg/日、生殖機能に関する無毒性量は 1,000 mg/kg/日、胎児発生に関する無毒性量は 1,000 mg/kg/日と判断されている。ウサギの 300 mg/kg 投与群の母動物において自発運動の低下、腹臥姿勢、浅速呼吸、鼻及び耳介の潮紅、振戦等の症状、摂餌量及び摂水量の減少を伴う体重増加抑制、肝臓の褪色、胃（底部）の灰白色斑が観察され、125 mg/kg 群でも体重増加抑制、肝臓の褪色、胃（底部）の灰白色斑が観察されたことから、母動物の一般毒性に関する無毒性量は 52 mg/kg/日、生殖機能に関する無毒性量は 300 mg/kg/日、胎児発生に関する無毒性量は 300 mg/kg/日と判断されている。

ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（100、300、1,000mg/kg/日）においては、1,000 mg/kg 投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量の減少が観察されたが、妊娠維持、妊娠期間、分娩、哺育等の生殖機能に及ぼす影響は認められず、出生児（F₁）に対しても 1,000 mg/kg 投与群で軽度の体重増加抑制がみられたものの、発育分化並びに機能獲得に対する影響は認められていないことから、母動物に対する一般毒性に関する無毒性量は 300 mg/kg/日、生殖機能に関する無毒性量は 1,000 mg/kg/日、次世代（F₁）の発生に関する無毒性量は 300 mg/kg/日と判断されている。

機構は、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験について、着床前死亡率の低値について、本成分による影響ではないと判断した理由を求めた。申請者は、着床前死亡率の低値については、黄体数の減少による着床前死亡率の相対的な低下といった現象ではなく、黄体数が同程度でかつ着床数がやや高かったために誘発された偶発的な統計学上の差であると考えられること、受胎能及び初期胚発生に及ぼす有害事象としては、黄体数、着床数及び生存胚数の低下などが考えられるが、今回の試験ではいずれの項目についても投与の

影響は認められておらず、これらの変動を伴わない着床前死亡率の低下は、毒性学的な意義はないと判断されること、また、その数値は当該試験施設のバックグランドデータ（平均 $7.9 \pm 2.67\%$ 、最小：2.3%、最大：13.1%）であり、同系ラットにおいて通常生じうる範囲の着床前死亡率と考えられることから、本成分による影響とは考えていないと回答した。機構はこの回答を了承した。

(4) 抗原性

抗原性については、モルモットによる皮膚感作性（Maximization 法、皮内 5%、経皮 25%）、能動全身性アナフィラキシー（ASA）反応及び受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応（皮下 20mg/kg、経口 1,000mg/kg、静脈内 40mg/kg）が実施され、いずれも陰性であったことから、本成分に皮膚感作性はないと判断されている。

(5) 遺伝毒性

遺伝毒性は、細菌を用いる復帰突然変異試験（ネズミチフス菌及び大腸菌）、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（チャイニーズハムスター肺由来細胞）、げっ歯類を用いる小核試験（マウス骨髄細胞）実施され、いずれも陰性であったことから、本成分に遺伝毒性はないと判断されている。

(6) 局所刺激性

局所刺激性については、ウサギを用いて皮膚一次刺激性試験及び眼刺激性試験が実施されている。

ウサギにおける皮膚一次刺激性試験（本成分 0.5 g を蒸留水 0.3mL に湿らせたものを塗布し、半閉塞で 4 時間暴露、Draize 法により評価）では、検体除去 30 分後に 6 例中 3 例で極めて軽度な紅斑（スコア 1）が観察されたが、この刺激反応は 48 時間以内に消失している。その他の刺激性反応は観察されなかった。本成分の皮膚一次刺激スコアは 0.2 となり軽度な刺激性と判断されている。

ウサギにおける眼刺激性試験（右眼に本成分 0.1 g を点眼、Draize 法により評価）では、右眼の非洗眼に角膜混濁（24 時間後 4/6 例、スコア 1～2）、虹彩の刺激（24 時間後 2/6 例、スコア 1）及び結膜刺激（1 時間後 6/6 例、スコア 1～2）が観察され、4 例では点眼後 96 時間以内、2 例では点眼後 14 日以内に回復している。また、陽性刺激反応は全例に観察され、4 例では点眼後 48 時間以内、1 例では点眼後 72 時間以内、1 例では点眼後 14 日以内に消失している。点眼 30 秒後に 1 分間洗眼した場合には、角膜混濁（24 時間後 3/3 例、スコア 1～2）及び結膜刺激（1 時間後 3/3 例、スコア 1～2）が観察され、点眼後 96 時間、7 日又は 14 日以内に回復している。また、陽性刺激反応は全例で観察され、点眼後 48 時間、72 時間又は 7 日以内に消失している。Kay & Calandra の分類による判定の結果、本成分は点眼後の洗眼の有無によらず、軽度の眼刺激性を有

すると判断されている。

(7) 魚類急性毒性

魚類急性毒性について、コイにおける急性毒性試験（本成分 100mg/L、対照区：無処理、止水条件における 96 時間暴露）が実施されている。100 mg/L 及び対照区のいずれにおいても、96 時間の試験期間中、死亡及びその他中毒症状は観察されなかったことから、96 時間 NOEC（96 時間暴露における毒性影響のない最高試験濃度）、及び本成分 96 時間 LC₀（死亡が発生しない最大量）は 100 mg/L を超えると判断されている。96 時間 LOEC（毒性影響のある最低濃度）、96 時間 LC₅₀ 及び 96 時間 LC₁₀₀ は 100 mg/L 以上であると推定されている。

(本剤)

(1) 単回投与毒性

本剤の単回投与毒性はラットを用いて、経口及び経皮投与試験で検討されている。

ラットにおける経口投与試験（本剤 2,000mg/kg：本剤を蒸留水で 100 mg/mL に懸濁、投与容量 20 mL/kg）では、観察期間中を通じて死亡例はなく、毒性所見、剖検時の異常所見は観察されてなかったことから、本剤の経口投与時の概略の致死量は、雌雄とも 2,000 mg/kg を超えると判断されている。ラットにおける経皮投与試験（本剤 2,000mg/kg）でも、死亡例はなく、いずれの動物にも異常所見は観察されなかったことから、本剤の経皮投与時の概略の致死量についても 2,000 mg/kg を超えると判断されている。

(2) 局所刺激性

本剤の局所刺激性については、ウサギを用いて皮膚一次刺激性試験及び眼刺激性試験が実施されている。

ウサギにおける皮膚一次刺激性試験（本成分 0.5 g を塗布し、閉塞で 4 時間貼付、Draize 法により評価）では、検体除去 1 時間後に、3 匹中 2 匹のウサギに紅斑（スコア 1）が、検体除去 24 時間後に、3 匹中 1 匹のウサギに紅斑（スコア 1）が観察され、これらの反応は、検体除去 48 時間には消失した。本剤の皮膚一次刺激スコアは 0.3 となり極軽度の刺激性と判断されている。

雄ウサギを用いて眼一次刺激性を評価した。被験物質 0.1 g を各ウサギの片側の眼瞼結膜嚢に適用した結果、適用後 72 時間の観察期間を通して、3 匹中いずれのウサギにも目の刺激反応は観察されなかった。Kay & Calandra の分類による判定の結果、本剤の眼刺激性はないと判断されている。

(3) 抗原性

本剤の抗原性については、モルモットによる皮膚感作性（Buehler 法、本剤の 100%、50%、25%、10%）が実施され陰性であったことから、本剤の皮膚感作性はないと判断されている。

(4) ヒトの誤食時の安全性に対する評価

本剤は使用時に誤食防止容器に注入されるものであるが、ヒトが誤食した場合の安全性について、本剤の有効成分である本成分の単回投与毒性試験の概略の致死量を用いて検討されている。ラットにおける単回投与毒性試験の概略の致死量は 20mL/kg の容量で実施した強制経口投与試験において 2,000mg/kg（雌）であり、本剤の本成分含有量 0.5%より本剤の摂取量に換算すると 400g/kg となる。この値よりヒトが誤食した場合、急性毒性症状を発現させる本剤摂取量を計算すると、体重 50kg の成人では 20kg、体重 10kg の乳児で 4kg と計算されている。イヌに対する強制経口毒性試験では死亡例がなかったことから、概略の致死量は 1,000mg/kg を超えると判断されており、毒性所見も嘔吐等の軽度な症状が観察されている程度であるが、この値を用いた場合は、体重 50kg の成人では 10kg、体重 10kg の乳児でも 2kg となり、現実的には摂取不可能な量であることから、本剤が誤食された場合も重篤な健康被害は発生しないものと判断されている。

以上の結果から、機構は本剤がゴキブリベイト剤として使用された場合の安全性について特段の問題はないと判断した。

ホ 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

本成分の体内動態については、 ^{14}C で標識した放射標識化合物についてラットを用いた試験結果が提出されている。

(1) 吸収

本成分 50 mg/kg の ^{14}C -ジノテフランを単回経口投与若しくは 7 日間反復経口投与、又は非標識ジノテフランを 14 日間反復経口投与後に ^{14}C -ジノテフランを単回経口投与した場合、血漿中の最高濃度（ $C_{\max}$ ）は 40.8～47.4 μg 相当量/g、最高濃度到達時間（ $t_{\max}$ ）は 0.25～0.625 時間、半減期（ $t_{1/2}$ ）は 3.64～16.1 時間、濃度・時間曲線下面積（ $\text{AUC}_{0-\infty}$ ）は 69.2～110 μg 相当量/g・hr であった。雌雄ラットに高用量（1,000 mg/kg）の ^{14}C -ジノテフランを単回経口投与した場合には、 $C_{\max}$ は 471～566 μg 相当量/g、 $t_{\max}$ は約 2 時間、 $t_{1/2}$ は 13.8～15.2 時間、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 2,370～2,660 μg 相当量/g・hr であった。低及び高用量で用量対 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 比に顕著な差が認められなかったことから、吸収及び薬物動態は検査した用量範囲で直線的であるものと推察されている。薬物動態プロファイルにおいて、性及び投与回数による顕著な差は認められず、放射能の吸収及び消失は速やかであった。胆管カニュレーション処置を施した雌雄ラットに低用量又は高用量の ^{14}C -ジノテフランを経口投与した場合、尿、糞、胆汁及び残屍体中の放射能量

のうち、約 99%が尿又は胆汁中から回収され、吸収率は 99%以上であると推察されている。

(2) 分布

雌雄ラットに ^{14}C -ジノテフランを低用量 (50 mg/kg) 若しくは高用量 (1,000 mg/kg) で単回経口投与、又は反復経口投与 (7 日間又は 15 日間) した場合、投与量及び投与経路に関わらず放射能は全ての組織に広く分布していた。低及び高用量ともに、血漿よりも高い $C_{\max}$ が認められたのは、消化管以外では腎臓及び膀胱であったが、全ての組織で血漿濃度と同様に速やかに減衰した。また、反復投与は放射能分布に顕著な影響を与えなかった。妊娠ラット (妊娠約 18 日目) に ^{14}C -ジノテフラン 50 mg/kg を単回経口投与したところ、放射能は母動物から胎児組織に速やかに分布した。母動物の全血と胎児の全血で放射能濃度に差が認められなかったことから、母動物と胎児における ^{14}C -ジノテフランの暴露量及び分布には差がないものと考えられている。

(3) 代謝

^{14}C -ジノテフランを静脈内投与及び経口投与した場合、投与放射エネルギーの 90%以上が未変化体として排泄された。低用量投与群で投与 4 時間後、高用量投与群で投与 8 時間後に採集した血漿、乳汁、胆汁及び検査したほとんどの組織における主要成分は未変化体であった。

(4) 排泄

雌雄ラットに低用量 (50 mg/kg) の ^{14}C -ジノテフランを単回静脈内投与、単回経口投与、7 日間反復経口投与又は非標識ジノテフランを 14 日間反復経口投与後に ^{14}C -ジノテフランを単回経口投与したところ、投与 168 時間までに投与放射エネルギーの 99.2~103% が回収され、尿から 89.7~99.8%、糞から 1.06~3.16%、ケージ洗浄液/拭き取りパッドから 0.62~6.42%、組織及び残屍体から 0.05~0.21%がそれぞれ回収されている。

雌雄ラットに高用量 (1,000 mg/kg) の ^{14}C -ジノテフランを単回経口投与したところ、投与放射エネルギーの 92.7~94.7%が回収され、尿から 87.7~90.1%、糞から 2.15~2.39%、ケージ洗浄液/拭き取りパッドから 2.52~2.67%、組織及び残屍体から 0.06~0.10%がそれぞれ回収されている。

いずれの投与群でも尿経由で速やかに排泄されており、投与 24 時間以内に尿へ排泄された放射能は、単回経口投与の場合で投与放射エネルギーの 84.3~98.9%であった。また、放射能の呼気中への移行は少なく、呼気中に含まれていた放射能は投与放射エネルギーの 0.05%以下であることが観察されている。

胆汁中排泄については、胆管カニューレを挿入した雌雄ラットに ^{14}C -ジノテフラン低用量 (50 mg/kg) 又は高用量 (1,000mg/kg) で単回経口投与した場合の排泄について

試験が実施されている。胆管カニューレ挿入動物における放射能の排泄パターンは、非挿入動物と差がなかった。低及び高用量群とも胆汁中放射能は少量であったことから、排泄における胆汁経路の関与はわずかであると推察されている。

乳汁への移行については、産後約 12 日の泌乳ラットに、非絶食下で ^{14}C -ジノテフラ ン 50 mg/kg を単回経口投与した場合の全血、血漿及び乳汁での放射能濃度を測定する方法で検討されている。放射能の母動物の血液から乳汁への移行が速やかであることが認められている。母動物の血漿及び乳汁中濃度は投与 0.5 時間後に $C_{\max}$ となりそれぞれ 29.3 及び 34.8 μg 相当量/g であり、投与 4 時間後にはそれぞれ 3.48 及び 6.51 μg 相当量/g にまで速やかに低下した。乳汁中放射能の薬物動態パラメータが算出されており、半減期は 1.39 時間であり、 $\text{AUC}_{(0 \rightarrow \infty)}$ は 97.1 μg 相当量/g $\cdot$ hr であると推定されている。

機構は、本成分の半減期が 3.64～16.1 時間と比較的短いこと、経口投与時の吸収率は 99%以上であるが、排泄については、主要排泄経路が尿であり放射能の回収率が代謝物を含めてほぼ 100%でありかつほとんど未変化体であること、胆汁中排泄の寄与は小さいこと、排泄も早く組織への蓄積も認められないこと、性差、投与経路依存性ともにほとんど認められないこと、乳汁移行性が認められるが、ヒトの本剤による暴露は誤食の場合に限られること、以上から本成分を毒性代謝物と考えられる特段の物質ではないと判断した。

◎ 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）に関しては、効力試験の結果及び同種同効品の記載を参考に設定され、いずれも妥当であると判断した。

3. 総合評価

以上のような審査の結果、機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果、用法・用量において本品目を承認して差し支えないと判断し、化粧品・医薬部外品部会において審議されることが妥当であると判断した。

[効能・効果] ゴキブリの駆除。

[用法・用量] 誤食防止容器（別紙規格）1 個につき、本品を誤食防止容器の薬剤注入箇所がほぼ埋まる程度の量（約 0.3g）注入し、ゴキブリの生息場所あるいは出没する場所（例えば、飲食店の調理場、台所、事務所等）に 1 m^2 当たり 1 個の割合で配置する。