

## 総合製品情報概要

駆虫剤  
フェントリンローション

薬価基準収載



**スミスリン<sup>®</sup>ローション5%**

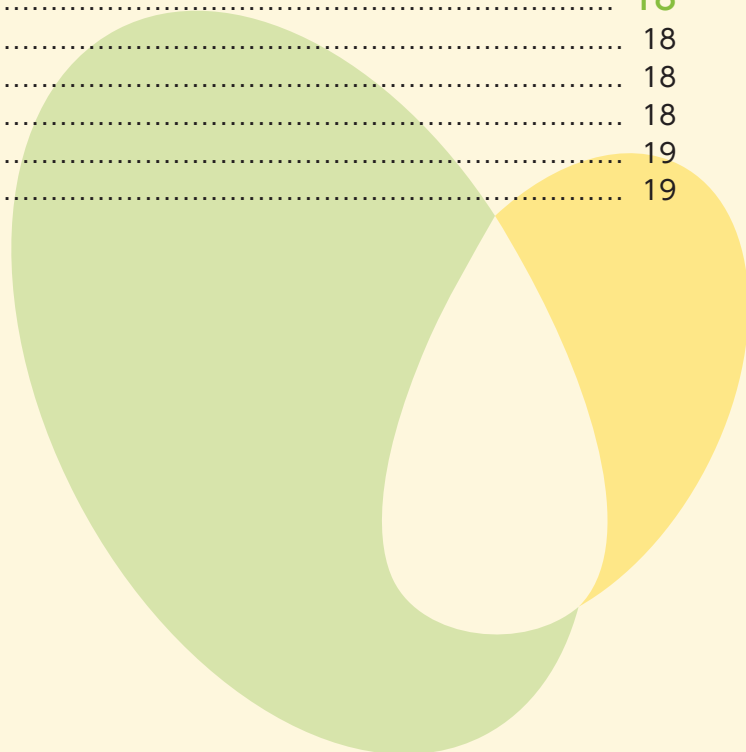
SUMITHRIN<sup>®</sup> Lotion 5%

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】  
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

# CONTENTS

---

開発の経緯 .....	3
製品特性 .....	3
Drug Information .....	4
禁忌 .....	4
組成・性状 .....	4
有効成分に関する理化学的知見 .....	4
効能・効果 .....	4
用法・用量 .....	5
使用上の注意 .....	5
臨床成績 .....	6
国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 .....	6
皮膚安全性試験 .....	8
皮膚曝露試験 .....	8
副作用発現状況(臨床検査値異常含む) .....	9
薬物動態 .....	10
1. 角質層内および血漿中濃度・尿中排泄 .....	10
2. 分布 .....	11
3. 代謝 .....	12
薬効薬理 .....	13
1. 作用機序 .....	13
2. 効力を裏付ける試験 .....	13
一般薬理試験及び毒性試験 .....	14
1. 一般薬理(安全性薬理) .....	14
2. 毒性試験 .....	15
製剤学的事項 .....	17
取扱い上の注意・包装・関連情報など .....	18
取扱い上の注意 .....	18
包装 .....	18
関連情報 .....	18
製造販売業者の名称及び住所 .....	19
主要文献 .....	19



## 開発の経緯

スミスリンローション5% (一般名：フェノトリン) は、疥癬に対する治療を目的とした外用薬です。疥癬は、ヒゼンダニ (疥癬虫、*Sarcoptes scabiei* var. *hominis*) が皮膚角質層に寄生することにより発症する皮膚感染症ですが、国内での治療は内服もしくは院内製剤等により行われてきました。一方海外では、ピレスロイド系化合物であるフェノトリンと同類のペルメトリンを含有する外用薬が疥癬治療の第一選択薬として使用されています。

このような社会的背景から、国内でも疥癬治療に使用できる有効かつ安全な外用薬を望む声が多く、クラシエ製薬株式会社は、ピレスロイド系化合物であるフェノトリンを有効成分とするローション剤を疥癬治療外用薬として住友化学株式会社と共同開発するに至りました。

疥癬患者を対象とした一般臨床試験では、疥癬に対する本剤の有効性と安全性が認められたことから、本剤は「疥癬」を適応症として2014年3月に製造販売承認を取得しました。

## 製品特性

**1. 本剤はフェノトリンを有効成分とする国内で唯一の疥癬治療外用薬です。** (4ページ)

**2. 殺ダニ作用とダニ増殖抑制作用が認められます。** (13ページ)

**3. 疥癬患者に対する有効率は92.6% (88/95例) であり、有効症例の治癒状態は判定4週後も維持していました。** (6ページ)

本剤1回1本 (30g) を頸部以下の全身に1週間隔で2回塗布したとき、塗布後2週連続して治癒 (有効) と判定された症例の割合 (有効率) は92.6% (88/95例) であった。また、有効症例における判定から4週後の治癒状態の症例の割合 (治癒維持率) は100% (88/88例) であった。

**4. 副作用発現率は7.8% (8/102例) です。** (9ページ)

承認時の臨床試験での安全性評価対象症例102例中、臨床検査値の異常を含む副作用の発現は8例 (7.8%) に認められた。主な副作用は皮膚炎2例 (2.0%)、AST (GOT) 上昇2例 (2.0%)、ALT (GPT) 上昇2例 (2.0%) であった。(承認時)

# Drug Information

「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意ください。

## 禁忌

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 組成・性状

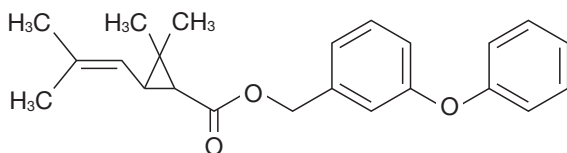
販売名	スミスリンローション5%		
剤形	ローション剤		
有効成分	名称	フェノトリン	
	含量	1g中フェノトリン50mgを含有	
添加物	ミリスチン酸イソプロピル、流動パラフィン、グリセリン、ポリオキシエチレンセチルエーテル、モノステアリン酸グリセリン、ジブチルヒドロキシルエーテル、パラオキシ安息香酸メチル、カルボキシビニルポリマー、水酸化ナトリウム、精製水		
色調・性状	白色の乳液状製剤で特異なおいがある		

## 有効成分に関する理化学的知見

一般名：フェノトリン (phenothrin)

化学名：3-フェノキシベンジル (1*RS*,3*RS*;1*RS*,3*SR*)-2,2-ジメチル-3-(2-メチルプロップ-1-エニル)シクロプロパンカルボキシレート

化学構造式：



分子式：C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>

分子量：350.45

性状：微黄色～黄褐色の澄明な油状の液で、わずかに特異なおいがある。

溶解性：エタノール(99.5)、アセトンおよびヘキサンにきわめて溶けやすく、水にほとんど溶けない。

## 効能・効果

疥癬

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 疥癬については、確定診断された患者又はその患者と接触の機会があり、かつ疥癬の症状を呈する者に使用すること。
- (2) 角化型疥癬及び爪疥癬における有効性及び安全性は確立していない。(使用経験がない)

## 用法・用量

通常、1週間隔で、1回1本(30g)を頸部以下(頸部から足底まで)の皮膚に塗布し、塗布後12時間以上経過した後に入浴、シャワー等で洗浄、除去する。

### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) ヒゼンダニを確実に駆除するため、少なくとも2回の塗布を行うこと。
- (2) 2回目塗布以降は1週ごとに検鏡を含めて効果を確認し、再塗布を考慮すること。
- (3) 疥癬は多くの場合痒痒を伴うが、本剤による治療初期に一過性に増悪することがある。
- (4) ヒゼンダニの死滅後もアレルギー反応として全身の痒痒が遷延することがある。痒痒が持続しても、特徴的な皮疹の発生や感染が認められない場合には、漫然と再塗布しないこと。
- (5) 小児では体表面積が小さいことから、1回塗布量を適宜減量すること。

## 使用上の注意

### 1. 副作用

承認時の臨床試験での安全性評価対象症例102例中、臨床検査値の異常を含む副作用の発現は8例(7.8%)に認められた。主な副作用は皮膚炎2例(2.0%)、AST(GOT)上昇2例(2.0%)、ALT(GPT)上昇2例(2.0%)であった。(承認時)

次のような症状又は異常があらわれた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類/頻度	1%～5%未満
皮膚	皮膚炎、接触性皮膚炎、ひびあかざれ(皮膚亀裂)、水疱、末梢性浮腫
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇
血液	血小板増加
末梢神経系	ヒリヒリ感(錯感覚)

### 2. 高齢者への投与

一般に高齢者は合併症を有し、もしくは他の薬剤を併用している場合が多いため、注意して使用すること。

### 3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。[妊娠中の婦人に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。]
- (2) 授乳婦への使用は避けることが望ましいが、やむを得ず使用する場合は授乳を避けさせること。

### 4. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

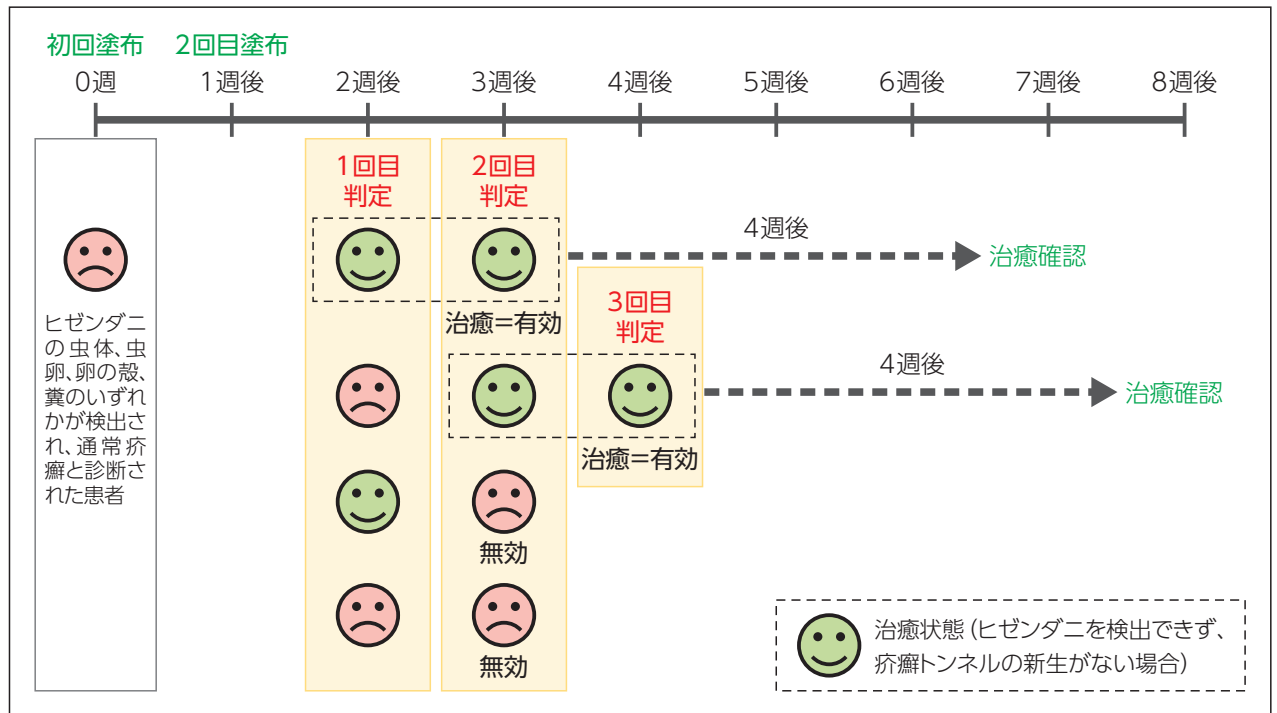
### 5. 適用上の注意

使用部位：潰瘍、びらん面への塗布を避けること。  
眼、粘膜には使用しないこと。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験<sup>1)</sup>

1 対象および方法

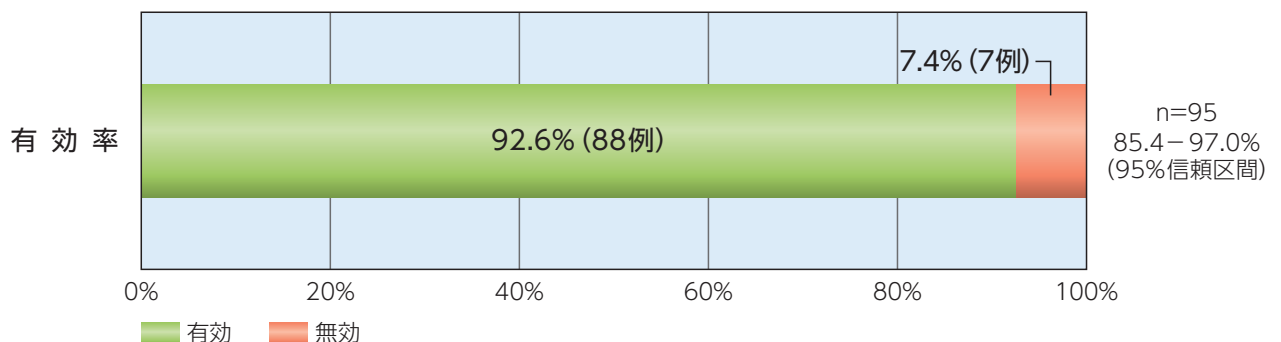
- [対 象] 20歳以上の疥癬（通常疥癬）患者 102例  
有効性解析対象（PPS）：96例、安全性解析対象：102例
- [方 法] 非盲検非対照試験。スミスリンローション5% 1回1本（30g）を頸部以下の全身に1週間隔で2回塗布。塗布翌日に入浴等により洗浄除去。
- [皮膚の検査・観察] ヒゼンダニ（虫体、虫卵、卵の殻、糞）の有無、皮疹（疥癬トンネル、紅斑性小丘疹、結節）の有無、癢痒の程度について確認。
- [評 価 方 法] 主要評価項目：1週間隔で2回連続しての治癒状態<sup>注1)</sup>の判定（有効率<sup>注2)</sup>）  
副次的評価項目：治癒と判定されてから4週間後の治癒状態の確認（治癒維持率）  
注1) 治癒状態：ヒゼンダニ（虫体、虫卵、卵の殻、糞のいずれも）を検出できず、疥癬トンネルの新生がない場合。  
注2) 有効率：1週間隔で2回連続して治癒状態であった症例（治癒=有効）の割合。治験開始後、疥癬患者との直接接触により再感染が強く疑われる場合は判定不能とし、算出から除外。



2 試験結果

(1) 主要評価(有効率)

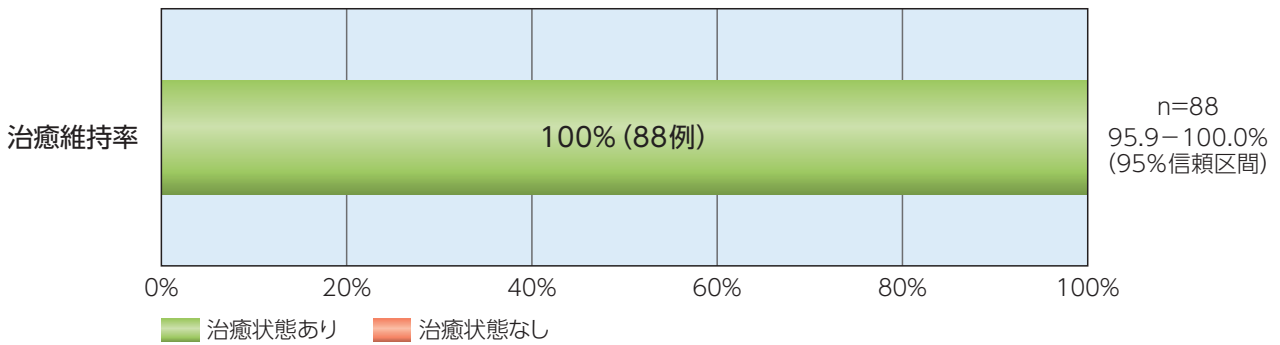
有効率は92.6% (88/95例；判定不能1例は除く) であり、95%信頼区間は85.4-97.0%であった。



開発の経緯／特性  
Drug Information  
臨床成績  
副作用発現状況  
薬物動態  
薬効薬理  
一般薬理及び毒性  
製剤学的事項  
関連情報など

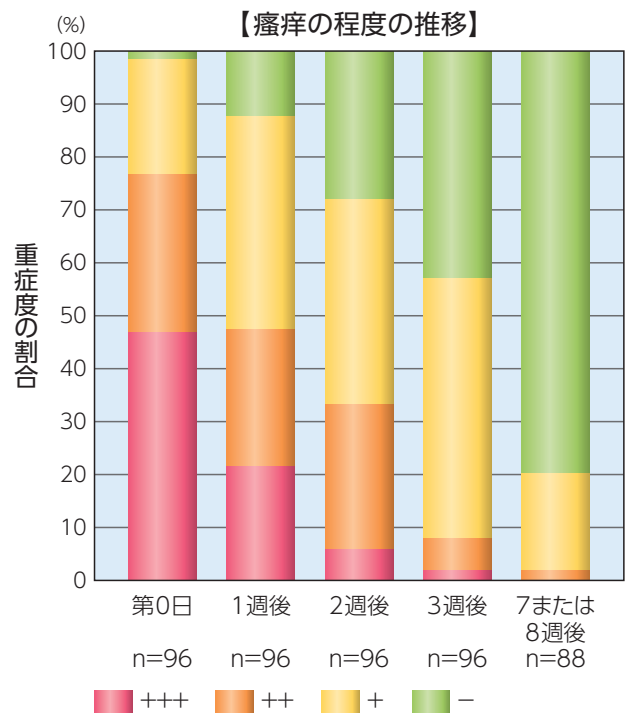
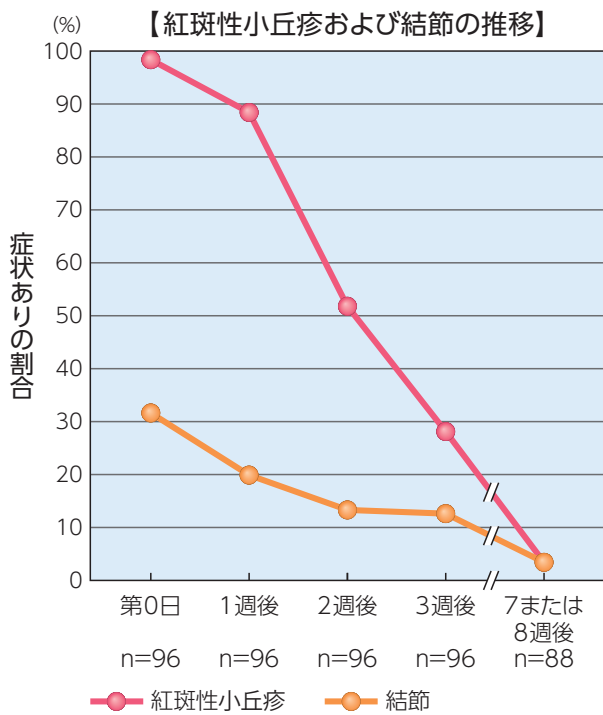
## (2) 副次的評価 (治癒維持率)

有効症例の判定4週後の治癒維持率は100% (88/88例) であり、95%信頼区間は95.9-100.0%であった。



## (3) 臨床症状の推移

紅斑性小丘疹および結節はいずれも経過とともに、「あり」から「なし」へ移行した。また、痒痒の程度は、初回塗布日には「+++」が46.9%を占めていたが、3週後には2.1%に減少し、「-」が42.7%と増加していた。7週または8週後には79.5%が「-」となっていた。



### 〈評価基準〉

紅斑性小丘疹：有無を判定

結節：有無を判定

痒痒の程度：4段階に判定

+++：高度の痒み    ++：中等度の痒み    +：軽度の痒み    -：痒みを感じない

### 用法・用量

通常、1週間隔で、1回1本 (30g) を頸部以下 (頸部から足底まで) の皮膚に塗布し、塗布後12時間以上経過した後に入浴、シャワー等で洗浄、除去する。

# 臨床成績

開発の経緯／特性

Drug Information

臨床成績

副作用発現状況

薬物動態

薬効薬理

一般薬理及び毒性

製剤学的事項

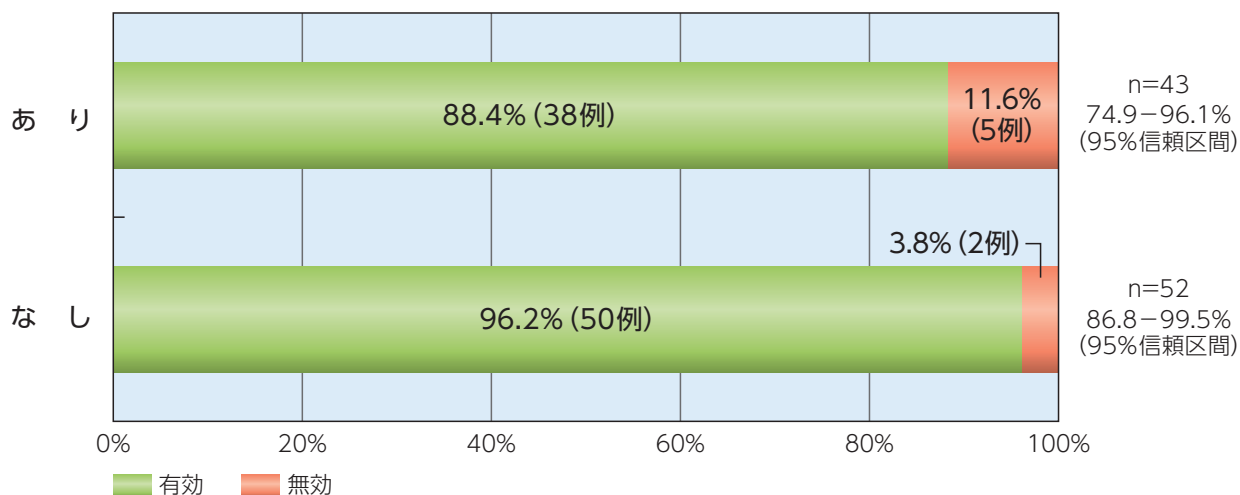
関連情報など

## (4) ステロイド外用薬使用経験が与える影響

ステロイド外用薬<sup>注)</sup>の使用は有効性の評価に影響を与える可能性があるため、塗布開始の直前1週間の使用経験の有無を調査した。

ステロイド外用薬の使用経験がある症例の有効率は88.4% (38/43例)、使用経験がない症例の有効率は96.2% (50/52例)であった。95%信頼区間はそれぞれ74.9-96.1%、86.8-99.5%であった。

注) ステロイド外用薬は有効性の判定まで併用禁止とした。



## 皮膚安全性試験<sup>2)</sup>

健康成人男性30例 (20~48歳) にフェノトリンを0、2.5、5および10%<sup>注)</sup>の濃度で含有するローションのパッチテスト (48時間閉塞貼付試験) および光パッチテストを実施した結果、皮膚刺激指数、光蕁麻疹指数、光毒性指数はいずれも10未満であり、すべての濃度で「安全品」と判定された。本剤貼付に起因する副作用症状 (臨床検査値異常変動を含む) は認められなかった。

注) 製品はフェノトリン5%含有製剤 (スミスリンローション5%)

## 皮膚曝露試験<sup>3)</sup>

健康成人男性8例 (20~28歳) に、スミスリンローション5% (6例) またはプラセボ (2例) 30gを頸部以下の全身に1週間隔で2回塗布 (初回24時間、2回目72時間適用) し、塗布後7日間観察したとき、重篤な有害事象および臨床的に問題となる自覚症状や検査所見は認められなかった。

### 用法・用量

通常、1週間隔で、1回1本 (30g) を頸部以下 (頸部から足底まで) の皮膚に塗布し、塗布後12時間以上経過した後に入浴、シャワー等で洗浄、除去する。



承認時の臨床試験での安全性評価対象症例102例中、臨床検査値の異常を含む副作用の発現は8例(7.8%)に認められた。(承認時)

調査症例数	102例
副作用発現症例数 (%)	8例 (7.8)
副作用発現件数	12件

副作用の種類	発現件数 (%)
<b>皮膚</b>	
皮膚炎	2 (2.0)
接触性皮膚炎	1 (1.0)
ひびあかざれ (皮膚亀裂)	1 (1.0)
水疱	1 (1.0)
末梢性浮腫	1 (1.0)
<b>肝臓</b>	
AST (GOT) 上昇	2 (2.0)
ALT (GPT) 上昇	2 (2.0)
<b>血液</b>	
血小板増加	1 (1.0)
<b>末梢神経系</b>	
ヒリヒリ感 (錯感覚)	1 (1.0)

(承認時)

## 1 角質層内および血漿中濃度・尿中排泄<sup>3)</sup>

健康成人男性6例にスミスリンローション5% 30gを頸部以下の全身に1週間隔で2回塗布し、薬物動態を測定した。洗浄・除去までの時間(適用時間)は初回塗布時24時間、2回目塗布時は72時間とした。スミスリンローション5%の塗布によりフェノトリンは皮膚角質内へ移行し、角質内および体内に吸収されたフェノトリンは洗浄・除去後、適用時間にかかわらず速やかに消失することが確認された。

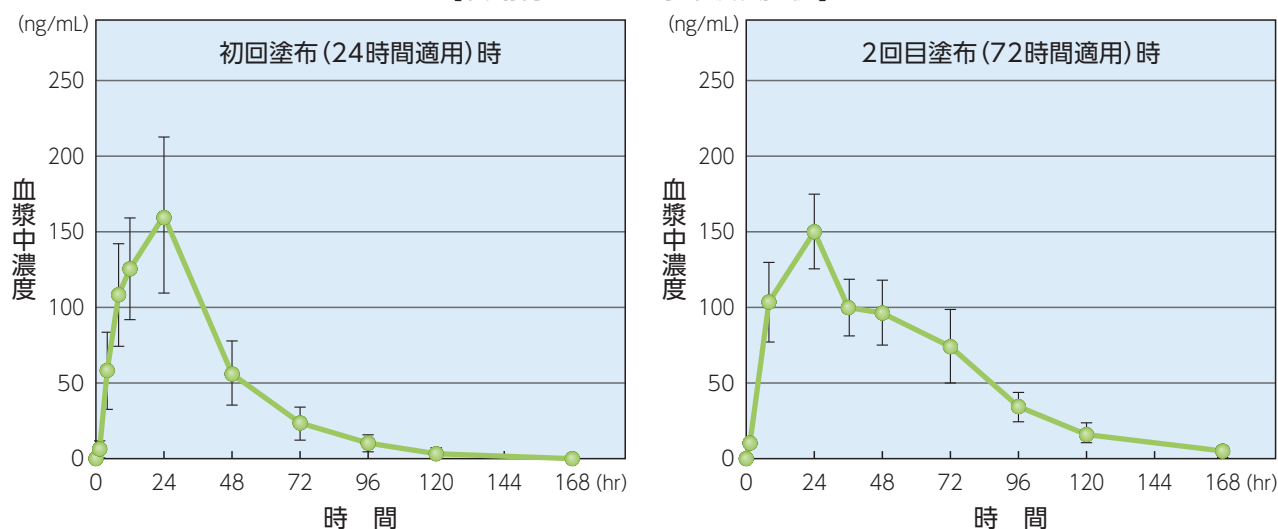
### (1) 角質層内濃度

初回塗布後24時間時点での皮膚角質中の未変化体(*cis*-フェノトリンおよび*trans*-フェノトリン)の濃度の平均値は $3.567 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ であり、洗浄後、速やかに減少した。

### (2) 血漿中濃度

初回塗布後、未変化体(*cis*-フェノトリンおよび*trans*-フェノトリン)の血漿中濃度はわずかに認められる程度(10ng/mL未満)で、主に代謝物である3-phenoxybenzoic acid (3-PB)として存在した。3-PBの血漿中濃度は24時間後に $C_{\text{max}}$  ( $160.7 \pm 51.3 \text{ ng/mL}$ )に達し、その後は速やかに減少して168時間後には全例で定量下限値(5ng/mL)未満となった。2回目塗布後、適用時間の増加に伴いAUCの増加傾向が認められたが、初回塗布時と比べ $C_{\text{max}}$ 、 $T_{\text{max}}$ には変化は認められなかった。

【代謝物3-PBの血漿中濃度推移】



初回塗布時の血漿中の薬物動態パラメータ

	例数	$T_{\text{max}}$ (hr)	$C_{\text{max}}$ (ng/mL)	$AUC_{0-168\text{hr}}$ (ng·hr/mL)
<i>cis</i> -フェノトリン <sup>注1)</sup>	2	24.0, 24.0	0.6, 2.6	11, 74
<i>trans</i> -フェノトリン	6	$14.3 \pm 19.0$	$2.0 \pm 2.5$	$50 \pm 71$
3-PB	6	$24.0 \pm 0.0$	$160.7 \pm 51.3$	$6807 \pm 2181$

2回目塗布時の血漿中の薬物動態パラメータ

	例数	$T_{\text{max}}$ (hr)	$C_{\text{max}}$ (ng/mL)	$AUC_{0-168\text{hr}}$ (ng·hr/mL)
<i>cis</i> -フェノトリン	5	$25.6 \pm 14.3$	$0.9 \pm 0.5$	$48 \pm 56$
<i>trans</i> -フェノトリン	6	$17.5 \pm 10.3$	$1.7 \pm 1.4$	$114 \pm 133$
3-PB	6	$21.3 \pm 6.5$	$150.7 \pm 24.4$	$9583 \pm 1964$

平均値±標準偏差 注1) *cis*-フェノトリンは2例の測定値を記載

### (3) 尿中排泄

尿中には3-phenoxybenzoic acidおよび3-(4'-hydroxy) phenoxybenzoic acidとして排出され、適用時間にかかわらず塗布7日後にはほぼ消失した。

## 2 分布

### (1) 組織内濃度(ラット)<sup>4)</sup>

雄性ラットに<sup>14</sup>C-1*R-trans*フェノトリンまたは<sup>14</sup>C-1*R-cis*フェノトリンを1、12および24時間経皮処置(0.18mg/30cm<sup>2</sup>/匹)したときの<sup>14</sup>C組織残留量は、処置皮膚を除き、一般的に低かった。

#### 1、12および24時間経皮処置したラットの6日目の<sup>14</sup>C組織残留量

組織	μg フェノトリン当量/g 組織					
	1 <i>R-trans</i> フェノトリン			1 <i>R-cis</i> フェノトリン		
	1時間処置	12時間処置	24時間処置	1時間処置	12時間処置	24時間処置
副腎	0.006	0.006	0.005	0.002	0.005	0.004
血液	0.013	0.013	0.008	0.013	0.009	0.010
骨	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
脳	<0.002	0.002	0.002	<0.002	<0.002	<0.002
屍体残渣	0.016	0.006	0.056	0.030	0.033	0.033
脂肪	0.020	0.013	0.010	0.040	0.073	0.042
腎臓	0.007	0.015	0.007	0.006	0.008	0.006
肝臓	0.010	0.014	0.007	0.007	0.006	0.006
肺	0.003	0.004	0.003	0.003	0.004	0.003
非処置皮膚	0.029	0.098	0.087	0.127	0.080	0.112
処置皮膚	1.464	2.055	2.541	2.262	3.521	2.786
睾丸	<0.002	0.004	0.002	<0.002	0.003	0.003

### (2) 蛋白結合率 (*in vitro*)<sup>5)</sup>

ヒト血漿中の蛋白結合率は、*cis*-フェノトリンおよび*trans*-フェノトリン(血漿中濃度10ng/mL)でそれぞれ97.35%および98.61%であった。また、血漿中での主要代謝物である3-phenoxybenzoic acid(血漿中濃度500ng/mL)の蛋白結合率は99.96%であった。

#### 用法・用量

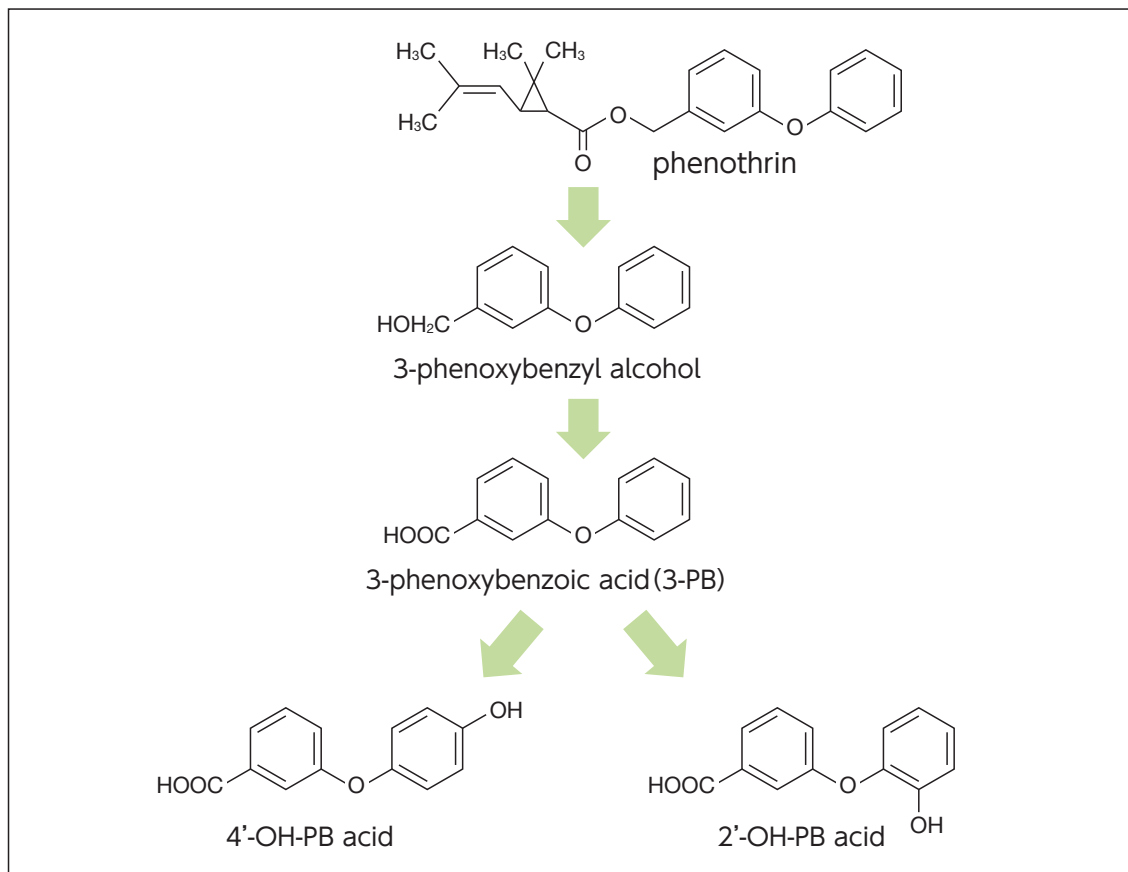
通常、1週間隔で、1回1本(30g)を頸部以下(頸部から足底まで)の皮膚に塗布し、塗布後12時間以上経過した後に入浴、シャワー等で洗浄、除去する。

## 3 代謝

### (1) 代謝経路<sup>6),7)</sup>

*in vivo* (ラット) および *in vitro* の代謝試験より推定されるフェノトリンの主要代謝経路を示す。フェノトリンは加水分解されて3-phenoxybenzyl alcoholとなり、続いて3-phenoxybenzoic acid (3-PB)へと酸化され、さらに4位および2位が水酸化された3-(4'-hydroxy) phenoxybenzoic acid (4'-OH-PB acid) および3-(2'-hydroxy) phenoxybenzoic acid (2'-OH-PB acid)へと変換される。また、3-PB、3-(4'-hydroxy) PB acid および3-(2'-hydroxy) PB acidは抱合化を受けると推定された。

【フェノトリンの推定代謝経路】



### (2) 薬物代謝酵素に対する影響 (*in vitro*)

#### 1) CYP阻害試験<sup>8)</sup>

ヒト肝ミクロソームを用いてチトクロームP450の分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4) によるマーカー代謝物の生成に及ぼす影響を検討したところ、フェノトリンおよび3-phenoxybenzoic acidは各ヒトCYP分子種の代謝活性に阻害作用を示さなかった。

#### 2) CYP誘導作用<sup>9)</sup>

ヒト凍結肝細胞を用いてチトクロームP450の分子種 (CYP1A2、2B6、3A4) の代謝活性およびm-RNA発現に及ぼす影響を検討したところ、フェノトリンおよび3-phenoxybenzoic acidは陽性対照物質<sup>注)</sup>に比べて非常に弱く、ヒトCYP分子種誘導能はないことが示された。

注) 各CYP分子種に対する陽性対照物質

CYP1A2 : オメプラゾール、CYP2B6 : フェノバルビタール、CYP3A4 : リファンピシン

## 1 作用機序<sup>10)</sup>

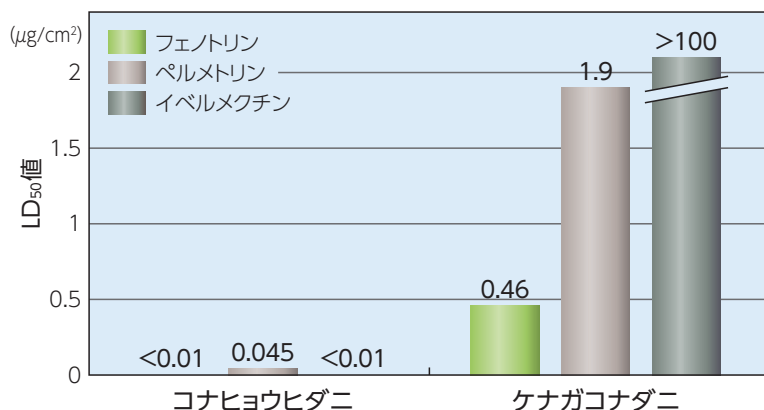
フェントリンを含むピレスロイド系化合物は、神経細胞のNa<sup>+</sup>チャンネルに作用し、その閉塞を遅らせることにより反復的な脱分極あるいは神経伝導を遮断することで殺虫作用を示すとされている。

## 2 効力を裏付ける試験<sup>11)</sup>

ヒゼンダニの*in vitro*での飼育方法は確立されていないため、同亜目の屋内塵性ダニ類であるコナヒョウヒダニおよびケナガコナダニに対する殺ダニ作用および増殖抑制作用を確認した。

### (1) 殺ダニ作用 (即効性)

フェントリンはコナヒョウヒダニおよびケナガコナダニに対して殺ダニ作用を示した。

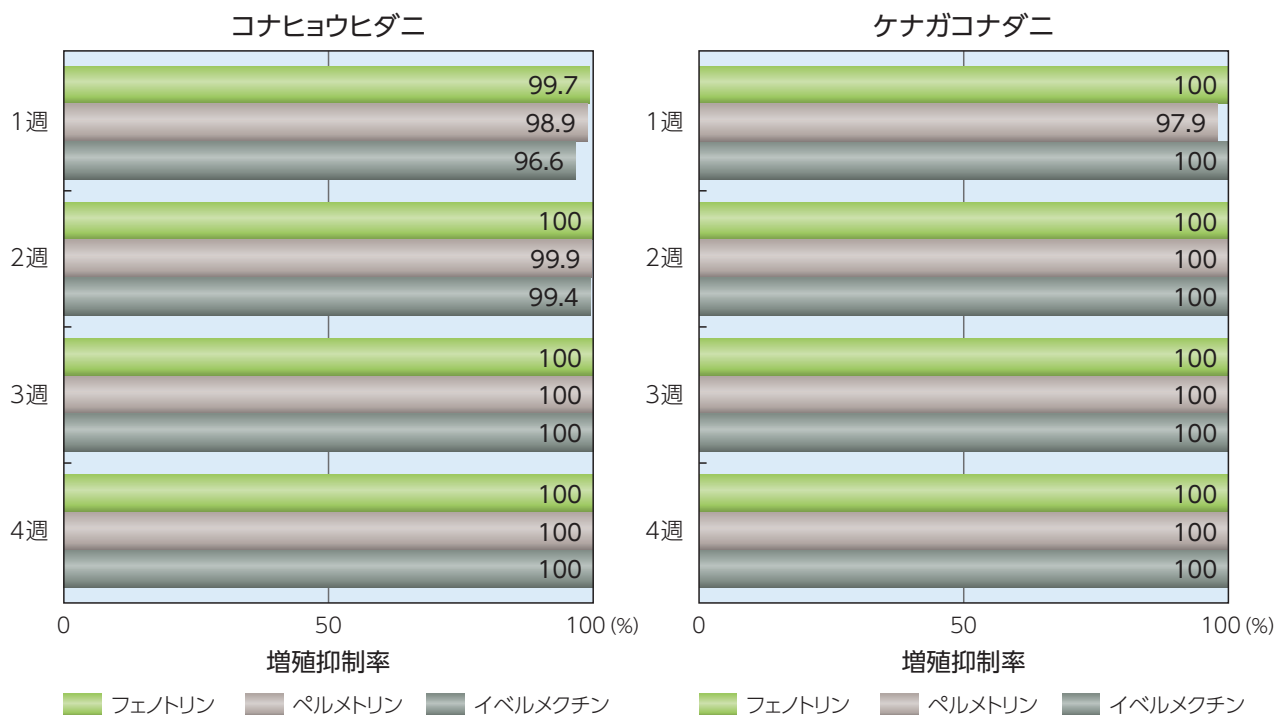


【試験方法】

被験薬のアセトン溶液をスクリー管の内面に処置して風乾させた。この中にダニの一群20匹を放ち25℃以下で培養し、24時間後の致死率を計測し、致死率よりLD<sub>50</sub>値を算出した。(ドライフィルム法)

### (2) ダニ増殖抑制作用 (持続性)

フェントリンはコナヒョウヒダニおよびケナガコナダニに対して増殖抑制作用を示した。



【試験方法】

ダニ用培地に被験薬のアセトン溶液を1%濃度になるように加え、均一に攪拌した。風乾後、ダニが良好に繁殖している培地を加え、均一に攪拌した後、飼育容器に分注した。1,2,3および4週後に生存ダニ数を観察し、増殖抑制率を算出した。(培地混入法)

- ・ペルメトリンはピレスロイド系化合物に分類され、海外で外用の疥癬治療薬として用いられている。
- ・イベルメクチンはアベルメクチン群に分類される駆虫剤であり、国内で内服の疥癬治療薬として用いられている。

# 一般薬理試験及び毒性試験

## 1 一般薬理 (安全性薬理)

4~100mg/kgの静脈内投与によりネコ脳波に興奮パターンがみられたが、これはピレスロイド系殺虫薬に共通してみられる作用であり、フェントリンに特異的なものではない。その他、中枢神経系、心血管系、呼吸器・循環器系、自律神経系のいずれに対しても影響を及ぼさなかった。

評価対象となる組織	試験系・方法等	動物種	投与量 (mg/kg)	投与経路	試験成績
中枢神経系	自発運動	マウス	100	腹腔内	影響なし
	麻酔 ヘキソバルビタール	マウス	30, 100	腹腔内	影響なし
	抗痙攣 電撃	マウス	100	腹腔内	影響なし
	ペンチレンテトラゾール	マウス	100	腹腔内	影響なし
	協調運動 (ロータロッドテスト)	マウス	100	腹腔内	影響なし
	筋弛緩 (Courvoisierの牽引力試験)	マウス	100	腹腔内	影響なし
	鎮痛 熱疼痛 (Hot plate)	マウス	100	腹腔内	影響なし
	圧疼痛 (tail-pinching)	マウス	100	腹腔内	影響なし
	酢酸 writhing	マウス	100	腹腔内	影響なし
	正常体温	ラット	100, 300	腹腔内	影響なし
	自発脳波に及ぼす影響	ネコ	4, 20, 100	静注	全ての用量で興奮パターン
	単回投与による機能観察総合評価法 (FOB)	ラット	200, 600, 2000	経口	神経毒性学的所見なし
	反復投与による機能観察総合評価法 (FOB)	ラット	1000, 3000, 10000, 20000ppm×13週	混餌	神経毒性学的所見なし
心血管系	血圧、心拍数、心電図 (テレメトリーシステム)	イヌ	500, 2000 (漸増法)	経口	影響なし
呼吸器・循環器系	摘出心房の収縮力、心拍数	モルモット	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> (g/mL)	<i>in vitro</i>	影響なし
	麻酔ネコの呼吸、瞬膜、血圧	ネコ	0.1~30	静注	影響なし
	迷走神経電気刺激による呼吸、血圧、心拍数	ネコ	0.1~100	静注	影響なし
	麻酔開胸イヌの心収縮力、血圧、心拍数	イヌ	0.3~100	静注	影響なし
自律神経系	摘出回腸の収縮	モルモット	10 <sup>-6</sup> ~3×10 <sup>-4</sup> (g/mL)	<i>in vitro</i>	影響なし
	摘出子宮の自動運動	ラット	10 <sup>-6</sup> ~3×10 <sup>-4</sup> (g/mL)	<i>in vitro</i>	影響なし
	神経筋伝達系	ラット	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> (g/mL)	<i>in vitro</i>	影響なし

## 2 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

動物種	投与方法	投与量 (mg/kg) <sup>注1)</sup>	概略の致死量 (mg/kg)
マウス	経口	2000、5000	♂♀：>5000
	経皮	2000	♂♀：>2000
ラット	経口	5000	♂♀：>5000
	経皮	5000	♂♀：>5000

注1) フェノトリン原液

### (2) 反復投与毒性試験

動物種	投与方法	投与量 <sup>注2)</sup>	結果
ラット	経皮 塗布6時間後に除去 ×21日間反復塗布	0、100、300、1000 mg/kg/day (投与溶媒：コーンオイル)	死亡例なし 一般症状・病理組織学的検査で明らかな毒性なし 無毒性量 ♂♀：1000mg/kg
ラット	混餌 13週間反復投与	300、1000、10000、20000 ppm	死亡例なし 一般症状の異常なし 10000ppm以上：雄雌とも軽度の体重増加抑制、 摂餌量抑制、肝重量増加 20000ppm：肝細胞肥大 無毒性量 1000ppm (♂77.0mg/kg/day、♀90.9mg/kg/day)

注2) フェノトリン原液

### (3) 局所刺激性試験・皮膚感作性試験

試験の種類		動物種	投与方法	投与量 <sup>注3)</sup>	結果
局所刺激性試験	皮膚一次刺激	ウサギ	背部に24時間閉塞貼付 (正常皮膚/損傷皮膚)	0.5mL/site	弱い刺激性が認められた
	眼一次刺激	ウサギ	点眼	0.1mL/eye	眼刺激性なし
皮膚感作性試験 (Maximization法)		モルモット	皮内感作：背部皮内投与	0.1mL/site	皮膚感作性なし
			塗布感作：背部に48時間 閉塞塗布	0.2mL/site	
			惹起：腹部に24時間閉塞塗布	0.1mL/site	

注3) 5%フェノトリンローション

ウサギ皮膚一次刺激性試験では、弱い刺激性が認められたが、その反応は可逆的であり、刺激性は基剤成分に由来すると推測された。ウサギ眼一次刺激性試験では、点眼72時間後までの前眼部に対して刺激性を示さなかった。また、モルモット皮膚感作性試験では、皮膚感作性は示さなかった。

# 一般薬理試験及び毒性試験

開発の経緯／特性

Drug Information

臨床成績

副作用発現状況

薬物動態

薬効薬理

一般薬理及び毒性

製剤学的事項

関連情報など

## (4) 生殖発生毒性試験

試験の種類	動物種	投与期間	投与経路およびフェノトリン投与量	結果
胚・胎児発生に関する試験	ラット	妊娠6～15日	強制経口 300、1000、 3000 mg/kg/day	催奇形性作用ならびに胚・児致死作用を示さなかった。
	ウサギ	妊娠7～19日	強制経口 30、100、300、 500 mg/kg/day	催奇形性作用ならびに胚・児致死作用を示さなかった。
2世代繁殖試験	ラット	F <sub>0</sub> ： ♀交配83日前～授乳第28日(離乳) ♂交配83日前～分娩後計画剖検日 F <sub>1</sub> ： ♀離乳後交配までの85日間と引き続き授乳第21日(離乳)まで ♂離乳後交配までの85日間と引き続き分娩後計画剖検日まで	混餌 1000、3000、 10000 ppm	3000ppm以上の群では児(F <sub>1</sub> )の体重が減少し、10000ppm群では児(F <sub>2</sub> )の死亡率が増加、肝細胞肥大が認められた。 無毒性量 繁殖能力：雌雄とも10000ppm 親動物：雌雄とも1000ppm 児：1000ppm

## (5) 遺伝毒性試験

復帰突然変異試験(細菌)、*in vitro*染色体異常試験(チャイニーズハムスター由来細胞) および*in vivo*染色体異常試験(マウス骨髄細胞)を行った結果、いずれも陰性であった。

## (6) がん原性試験

ラットに1000、10000、20000ppmの混餌で2年間投与した試験では、10000ppmまでの投与量で発がん性は認められなかった。なお、20000ppmは最大耐量を上回る投与量と判断されている。



## 安定性

### 製剤の安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃ / 40%RH	ポリエチレンボトル、 ポリエチレン中栓、ポ リプロピレンキャップ	12ヵ月 (継続中)	安定
加速試験		40℃ / 25%RH以下		6ヵ月	安定
苛酷試験	温度	50℃		3ヵ月	安定
	光	25℃ / D65 ランプ、 5000 lx照射	ガラス瓶開放 (包装形 態①) <sup>注1)</sup> ガラス瓶開放 (包装形 態②) <sup>注2)</sup>	120万 lx・hr	むき出しの状態です総照度 120万 lx・hr後でわずか な黄変

注1) ポリ塩化ビニリデンフィルムで蓋をし、アルミ箔で覆う (遮光)。

注2) ポリ塩化ビニリデンフィルムで蓋をする (むき出し)。

# 取扱い上の注意・包装・関連情報など

## 取扱い上の注意

貯 法：室温保存  
使用期限：容器に表示（3年）

## 包 装

スミスリンローション5% 30g×2本（ボトル）



## 関連情報

承認番号：22600AMX00559000

承認年月：2014年3月

国際誕生年月：2014年3月

薬価基準収載年月：2014年5月

販売開始年月：2014年8月

投薬期間制限医薬品：本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、  
に関する情報 2015年5月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

再審査期間満了年月：2018年3月（4年間）

## 製造販売業者の名称及び住所

### 【発売元】

クラシエ薬品株式会社  
〒108-8080 東京都港区海岸3-20-20

### 【製造販売元】

クラシエ製薬株式会社  
〒108-8080 東京都港区海岸3-20-20

## 主要文献

- 1) 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (社内資料)
- 2) 第Ⅰ相皮膚安全性試験 (社内資料)
- 3) 第Ⅰ相皮膚曝露試験 (社内資料)
- 4) スミスリンローション剤の薬物動態 (社内資料)
- 5) フェノトリンのタンパク結合率 (社内資料)
- 6) Miyamoto J., et al. : Pesticide Biochem. Physiol. 4, 438-450, 1974
- 7) Kaneko H., et al. : J. Pesticide Sci. 6, 169-182, 1981
- 8) フェノトリンのCYP阻害作用 (社内資料)
- 9) フェノトリンのCYP誘導作用 (社内資料)
- 10) Hutson DH, Roberts TR. Insecticides. New York : John Wiley & Sons Ltd ; 1985. 28p.
- 11) フェノトリンの薬効薬理試験 (社内資料)

発売元(資料請求先)

**クラシエ薬品株式会社**

東京都港区海岸3-20-20(郵便番号 108-8080)  
医薬学術部 Tel 03(5446)3352 Fax 03(5446)3371

2015年2月改訂  
SML2-1408