

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

駆虫剤

スミスリン[®]ローション5%

SUMITHRIN[®] Lotion 5%

フェノトリンローション

剤 形	ローション剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1g中にフェノトリン50mgを含有
一般名	和名：フェノトリン (JAN) 洋名：Phenothrin (JAN, r-INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2014年3月24日 薬価基準収載年月日：2014年5月23日 発売年月日：2014年8月22日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	発売元：クラシエ薬品株式会社 製造販売元：クラシエ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	クラシエ薬品株式会社 医薬学術統括部 TEL 03-5446-3352 FAX 03-5446-3371 受付時間：10：00～17：00（土、日、祝日、弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.kampoyubi.jp/

本IFは2019年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認下さい。

IF利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

【IFの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資料であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
5. 製剤の各種条件下における安定性	6
6. 溶解後の安定性	6
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6
8. 溶出性	6
9. 生物学的試験法	6
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
11. 製剤中の有効成分の定量法	6
12. 力価	6
13. 混入する可能性のある夾雑物	6
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7
15. 刺激性	7
16. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	12
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12
VII. 薬物動態に関する項目	14
1. 血中濃度の推移・測定法	14
2. 薬物速度論的パラメータ	16
3. 吸収	16
4. 分布	16
5. 代謝	18
6. 排泄	19
7. トランスポーターに関する情報	20
8. 透析等による除去率	20

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	21
1. 警告内容とその理由	21
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	21
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	21
5. 慎重投与内容とその理由	21
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21
7. 相互作用	21
8. 副作用	22
9. 高齢者への投与	25
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25
11. 小児等への投与	25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
13. 過量投与	26
14. 適用上の注意	26
15. その他の注意	26
16. その他	26
IX. 非臨床試験に関する項目	27
1. 薬理試験	27
2. 毒性試験	28
X. 管理的事項に関する項目	31
1. 規制区分	31
2. 有効期間又は使用期限	31
3. 貯法・保存条件	31
4. 薬剤取扱い上の注意点	31
5. 承認条件等	31
6. 包装	31
7. 容器の材質	31
8. 同一成分・同効薬	31
9. 国際誕生年月日	32
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32
11. 薬価基準収載年月日	32
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	32
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
14. 再審査期間	32
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	32
16. 各種コード	32
17. 保険給付上の注意	32
XI. 文献	33
1. 引用文献	33
2. その他の参考文献	33
XII. 参考資料	33
1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	33
XIII. 備考	33
その他の関連資料	33

I. 概要に関する項目

1. 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ある。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あるが、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る。

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った。フェノトリンは1971年に住友化学株式会社により合成された化合物で、国内ではヒトシラミ駆除用一般用医薬品の外用薬としてパウダータイプとシャンプータイプのフェノトリン0.4%製剤が30余年に渡って使用されているが、問題となる有害事象は報告されていない。

本剤は1g中に有効成分であるフェノトリンを50mg含有するローション製剤である。

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」を効能・効果として2014年3月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

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ある。
2. 殺ダニ作用とダニ増殖抑制作用が認められている。(VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績の項参照)
3. 疥癬患者に対する有効率は92.6% (88/95例) あり、有効症例の治癒状態は有効判定の4週後も維持していた。

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週連続して有効 (治癒) 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。(V. 3. (2) 臨床効果の項参照)

4. 副作用発現率は7.8% (8/102例) である。

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。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)

使用成績調査での安全性解析対象症例3,080例中、68例 (2.2%) で臨床検査値の異常を含む副作用の発現が認められた。主な副作用は紅斑17例 (0.6%)、接触皮膚炎17例 (0.6%)、そう痒症15例 (0.5%)、皮膚乾燥5例 (0.2%) であった。(再審査終了時) (VIII. 8. 副作用の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名

スミスリンローション5%

(2)洋 名

SUMITHRIN Lotion 5%

(3)名称の由来

本剤の有効成分であるフェノトリンの商標(スミスリン[®])より命名した。

2. 一般名

(1)和 名(命名法)

フェノトリン(JAN)

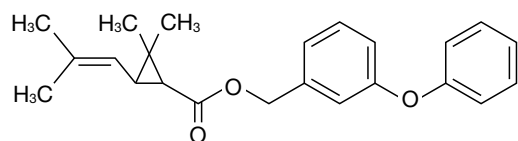
(2)洋 名(命名法)

Phenothrin(JAN, r-INN)

(3)ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₃H₂₆O₃

分子量：350.45

5. 化学名(命名法)

3-Phenoxybenzyl (1*RS*,3*RS*;1*RS*,3*SR*) -2,2-dimethyl-3-(2-methylprop-1-enyl) cyclopropanecarboxylate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：KC1001

7. CAS登録番号

26002-80-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

微黄色～黄褐色の澄明な油状の液で、わずかに特異なにおいがある。

(2) 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。

溶媒	溶解濃度	溶解性
水	<0.0099mg/mL	ほとんど溶けない
pH5緩衝液	<0.0099mg/mL	ほとんど溶けない
pH7緩衝液	<0.0099mg/mL	ほとんど溶けない
pH9緩衝液	<0.0099mg/mL	ほとんど溶けない
ヘキサン	>1.0g/mL	きわめて溶けやすい
アセトン	>1.0g/mL	きわめて溶けやすい
エタノール(99.5)	>1.0g/mL	きわめて溶けやすい

(3) 吸湿性

シャーレに入れアルミホイルで覆った状態で、25℃/90%RHで3箇月保存した結果、含量に変化がなかったため、吸湿性は無いと考えた。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

常温で液体であるため、融点測定はしていない。

熱分析(示差熱分析法)から、分解することなく、145℃を超えたあたりから徐々に気化することがわかった。

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし(フェノトリンは、酸、塩基ではなく、水にほとんど溶けないため、解離定数の測定はしていない。)

(6) 分配係数

液体クロマトグラフィーを用いて分配係数(LogP)を検討した結果、(1*RS*)-*cis*フェノトリンは6.5、(1*RS*)-*trans*フェノトリンは6.6であった。

(7) その他の主な示性値

1) 比旋光度

フェノトリンの旋光性：溶解溶媒依存性(20℃)

溶媒	旋光度(°)	比旋光度(°)
アセトン	-0.039	-1.97
ヘキサン	-0.109	-5.37
エタノール(99.5)	+0.018	+0.90

フェノトリンの旋光性：温度依存性(エタノール(99.5))

温度	旋光度(°)	比旋光度(°)
15℃	+0.015	+0.75
20℃	+0.018	+0.90
25℃	+0.022	+1.09

2)pH

該当資料なし(フェノトリンは、水にほとんど溶けないため、pH測定はしていない。)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃/60%RH	ドラム缶(内面：エポキシ樹脂コート)	36箇月	安定	
加速試験	40℃/75%RH		6箇月	安定	
苛酷試験	温度	50℃	褐色アンプル	3箇月	安定
	湿度	25℃/90%RH	シャーレ開放 (アルミホイルで覆う)	3箇月	安定
	光	25℃/60%RH/D65ランプ、5000lx照射	シャーレ開放 (ポリ塩化ビニリデンフィルムで覆う)	120万lx・hr ¹⁾	総照度120万lx・hr後で含量が低下した。また純度試験において類縁物質が増加した。
	溶液中	25℃	無色アンプル(アルミホイルで覆う)(pH3の緩衝液、pH10の緩衝液、水、5%過酸化水素水) ²⁾	7日	5%過酸化水素水においてpHが変化し、含量が低下した。
	25℃/D65ランプ、5000lx照射	無色アンプル(水) ²⁾			

1) 総照度：120万lx・hr以上、総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m²以上

2) 保存溶液として水系/アセトニトリル比率1：2溶液を用い、フェノトリン濃度約3.3mg/mLとした。

3. 有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法(液膜法)

呈色反応

4. 有効成分の定量法

ガスクロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1)投与経路

経皮

(2)剤形の区別、外観及び性状

- 1) 剤形の区別：ローション剤
- 2) 規格：1g中フェノトリン50mgを含有
- 3) 外観及び性状：白色の乳液状製剤で特異なおいがある。

(3)製剤の物性

該当資料なし

(4)識別コード

該当しない

(5)pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：4.5～6.5

(6)無菌の有無

無菌ではない

2. 製剤の組成

(1)有効成分(活性成分)の含量

1g中フェノトリン50mgを含有

(2)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トルエン、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

(3)添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

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箇月(継続中)	安定
加速試験		40℃/25%RH以下		6箇月	安定
苛酷 試験	温度	50℃		3箇月	安定
	光	25℃/D65ランプ、 5000lx照射	ガラス瓶開放 (包装形態①) ¹⁾	120万lx・hr	むき出しの状態 で総照度120万lx・hr 後でわずかな黄変
			ガラス瓶開放 (包装形態②) ²⁾		

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)。

2) ポリ塩化ビニリデンフィルムで蓋をする(むき出し)。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

薄層クロマトグラフィー

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

原薬製造工程由来の残留溶媒、副生成物、分解生成物又は製剤製造工程由来の分解生成物が混入する可能性がある。

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

⇒「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (4) その他の特殊毒性」の項を参照のこと。

16. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

疥癬

<効能又は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。

[解説]

本剤の効能・効果は「疥癬」である。ヒゼンダニを駆虫する薬剤であるため、漫然と使用することのないよう注意すること。

(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。(使用経験が少ない)

[解説]

使用成績調査において角化型疥癬90例、爪疥癬6例(うち5例は角化型疥癬併発)が収集され、副作用発現率は2.2%(2/91例)であった。

2. 用法及び用量

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、シャワー等で洗淨、除去する。

[解説]

疥癬患者を対象とした臨床試験における本剤の用法・用量に基づき設定した。

ヒゼンダニを駆虫するには本剤を生息部位に塗布する必要があるが、成人の場合、頭部には存在しないとされていることから、頸部以下の全身に塗り残しなく塗布することとした。また、ヒゼンダニの卵に対するフェノトリンの効果は不明であり、虫体撲滅のためには初回塗布時に存在していると予想される卵が孵化したときに再塗布する必要がある。ヒゼンダニの卵は3～5日で孵化すると言われており、初回塗布時に存在した卵が全て確実に孵化していると考えられることから、1週間後に再塗布することとした。洗淨、除去については、臨床試験では塗布翌日に洗淨・除去することとしたが、適用時間を明確にするために、本剤と同系統の化合物で海外で使用されているペルメトリン製剤の用法を参考とし、少なくとも12時間は洗淨、除去を控えたいことから、本剤の塗布後12時間以上経過した後に入浴、シャワー等で洗淨、除去することとした。

<用法及び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。

[解説]

ヒゼンダニの卵は3～5日で孵化すると言われている。本剤の卵に対する効果は不明であり、塗布時に卵であったヒゼンダニを確実に駆除するには少なくとも2回の塗布が必要である。

(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。

[解説]

2回目塗布以降は本剤を漫然と塗布することのないよう、検鏡を含めて本剤の効果について確認した後、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。

[解説]

本剤における治療初期に一過性に増悪する痒痒は、死んだヒゼンダニに対するアレルギー反応と考えられている。このように一過性に増悪する痒痒は、疥癬の治療過程で起こるため、通常、治療は継続して行われる。疥癬患者を対象とした臨床試験では、一過性に増悪する「痒痒」は有害事象の集計から除外されているため頻度は明らかではないが、一般的に起こり得る事象として記載した。

(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。

[解説]

疥癬では、ヒゼンダニの死滅後も痒痒のみが遷延することがしばしばある。このような症状は死んだヒゼンダニに対するアレルギー反応であり、特徴的な皮疹の発生や感染が認められない場合には、痒痒の治療薬ではない本剤を漫然と継続塗布することのないように指導すること。

(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。

[解説]

小児では、成人に比べて体表面積が小さいことから、必ずしも本剤を1本(30g)塗布する必要はない。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床データパッケージの概観(国内申請時に評価資料として用いた試験)

Phase	試験番号	対象	症例数	主要目的	概要
第Ⅰ相試験 (皮膚安全性試験)	KC1001/01 ¹⁾	日本人 健康成人男性	30例	安全性 忍容性	単一施設片側盲検 並行群間試験
第Ⅰ相試験 (皮膚曝露試験)	KC1001/02 ²⁾	日本人 健康成人男性	8例	安全性 薬物動態	単一施設プラセボ 対照二重盲検試験
第Ⅱ/Ⅲ相試験 (一般臨床試験)	KC1001/03 ³⁾	日本人 成人疥癬患者	102例	安全性 有効性 薬物動態	多施設非対照 非盲検試験

(2) 臨床効果

国内臨床試験成績

疥癬(通常疥癬)患者102例を対象とした非盲検非対照試験³⁾において、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回塗布したときの本剤の有効性および安全性を検討した。

主要評価項目である有効率^{注1)}は、92.6%(88/95例、PPS96例中、判定不能1例を除いて計算)であった。また、副次的評価項目である、治癒と判定されてから4週後の治癒維持率は100%(88/88例)であり、再燃・再発は認められなかった。

注1) 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を治癒状態と定義し、1週間隔で2回連続して治癒状態であった場合を治癒(有効)と判定した。

(3)臨床薬理試験

1)皮膚安全性試験¹⁾

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%^{注)}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。その結果、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。本剤に起因する副作用(臨床検査値の異常変動を含む)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%)

2)皮膚曝露試験²⁾

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回塗布し、その安全性について薬物動態を含めて検討した。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。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。

薬物動態については以下の項を参照のこと。

- ①血漿中濃度 ⇒ 「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項1)を参照
- ②角質層中濃度 ⇒ 「VII. 薬物動態に関する項目 3. 吸収 (1)吸収部位」の項を参照
- ③尿中濃度 ⇒ 「VII. 薬物動態に関する項目 6. 排泄 (1)排泄部位及び経路」の項を参照

(4)探索的試験

該当資料なし

(5)検証的試験

1)無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2)比較試験

該当資料なし

3)安全性試験

該当資料なし

4)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1)使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

使用成績調査⁴⁾

調査の目的	使用実態下での安全性および有効性の確認
調査対象	疥癬患者
収集症例数	3,211例
調査実施期間	2014年8月22日～2017年8月21日(登録期間)
調査結果	安全性解析対象3,080例において副作用は68例95件で発現し、発現率は2.2%であった。主な副作用は、紅斑17例(0.6%)、接触皮膚炎17例(0.6%)、そう痒症15例(0.5%)、皮膚乾燥5例(0.2%)であった。背景因子別の解析では、年齢区分、アレルギーの有無、直前1週間のステロイド使用歴の有無で副作用発現率に差がみられた。 有効性解析対象2,805例の有効率は97.5%であり、確定診断例1,853例の有効率は98.2%であった。有効と判定された症例のうち再発の有無が確認された1,488例の再発率は2.3%であった。疥癬に関連する併用薬の有無別の有効率は、本剤単独治療では97.7%、疥癬に関連する併用薬ありでは97.5%、イベルメクチン併用ありでは97.3%であった。疥癬に関連する併用薬の有無に関わらず、有効率は97%を超えていた。直前1週間のステロイド使用歴ありの有効率は96.2%、なしの有効率は98.1%といずれも十分な有効性を示したが、承認時の臨床試験と同様にステロイドを直前に使用していた症例では有効率が低い傾向がみられた。

副作用の詳細については、「Ⅷ.8.副作用」の項参照

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ピレスロイド系化合物(ペルメトリン等)

イベルメクチン

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序⁵⁾

フェノトリンを含むピレスロイド系化合物は、神経細胞のNa⁺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)薬効を裏付ける試験成績

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)⁶⁾

殺ダニ作用(ドライフィルム法)

被験薬	LD ₅₀ 値 (μg/cm ²)	
	コナヒョウヒダニ	ケナガコナダニ
フェノトリン	<0.01	0.46
ペルメトリン	0.045	1.9
イベルメクチン	<0.01	>100

【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LD₅₀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)⁶⁾

コナヒョウヒダニに対する増殖抑制作用(培地混入法)

被験薬	培地に対する 処理濃度 (%)	増殖抑制率 (%)			
		1週	2週	3週	4週
フェノトリン	1	99.7	100	100	100
	0.1	90.2	96.8	99.6	100
	0.01	72.4	87.1	93.7	97.2
	0.001	30.7	48.6	59.9	73.4
ペルメトリン	1	98.9	99.9	100	100
	0.1	83.4	96.7	99.6	99.7
	0.01	57.7	77.1	94.4	98.3
	0.001	39.9	47.2	66.6	79.4
イベルメクチン	1	96.6	99.4	100	100
	0.1	95.9	99.5	99.9	100
	0.01	94.6	97.9	99.6	99.9
	0.001	85.1	94.8	97.3	99.3

ケナガコナダニに対する増殖抑制作用(培地混入法)

被験薬	培地に対する 処理濃度 (%)	増殖抑制率 (%)			
		1週	2週	3週	4週
フェノトリン	1	100	100	100	100
	0.1	100	100	100	100
	0.01	100	100	100	100
	0.001	98.8	99.7	99.9	99.8
ペルメトリン	1	97.9	100	100	100
	0.1	96.3	100	100	100
	0.01	93.3	100	99.9	99.9
	0.001	66.3	68.5	84.6	65.3
イベルメクチン	1	100	100	100	100
	0.1	100	100	100	100
	0.01	99.2	100	100	100
	0.001	94.2	99.8	100	100

【方法】

ダニ用培地に被験薬のアセトン溶液を加え、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)

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない(吸収されて作用を示す薬剤ではない)

(2) 最高血中濃度到達時間

⇒「(3) 臨床試験で確認された血漿中濃度」の項1) 参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人での血漿中濃度²⁾

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。

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_{max} (160.7±51.3ng/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_{max} 、 T_{max} には変化は認められなかった。

スミスリンローション5% 初回塗布(24時間適用)時の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差 **cis*-フェノトリンは2例の測定値を記載

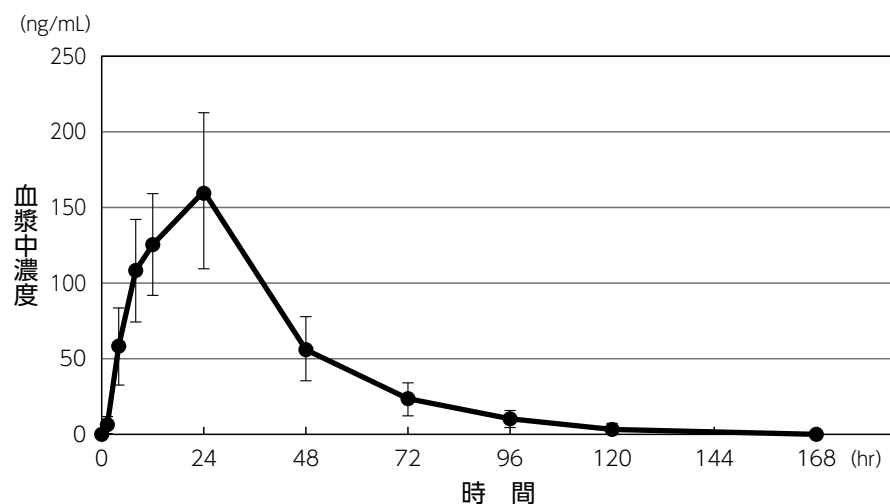


図 スミスリンローション5% 初回塗布(24時間適用)時の代謝物3-PBの血漿中濃度

スミスリンローション5% 2回目塗布(72時間適用)時の薬物動態パラメータ

	例数	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-168hr} (ng·hr/mL)
<i>cis</i> -フェノトリン	5	25.6±14.3	0.9±0.5	48±56
<i>trans</i> -フェノトリン	6	17.5±10.3	1.7±1.4	114±133
3-PB	6	21.3±6.5	150.7±24.4	9583±1964

平均値±標準偏差

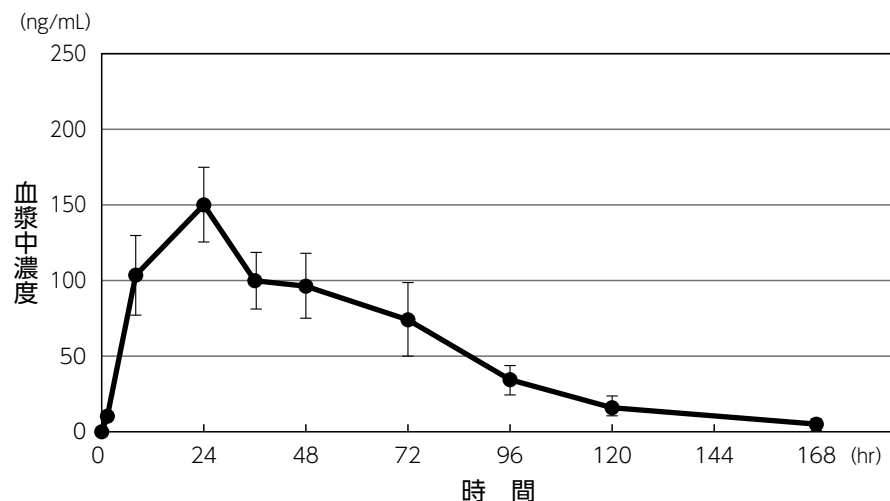


図 スミスリンローション5% 2回目塗布(72時間適用)時の代謝物3-PBの血漿中濃度

2)疥癬患者での血漿中濃度³⁾

疥癬患者6例(男性5例、女性1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、未変化体 (*cis*-フェノトリン、*trans*-フェノトリン) および3-PBの血漿中薬物濃度を測定した。洗浄は塗布24時間後の採血後に行った。その結果、*cis*-フェノトリンは塗布後24時間、*trans*-フェノトリンおよび3-PBはいずれも塗布後1、24時間で血漿中に確認された。塗布1週後の血漿中濃度は、未変化体は測定限界未滿、3-PBは塗布24時間後の数値の1/10以下に減少した。

疥癬患者のスミスリンローション5%塗布後の血漿中濃度

測定物質	例数	血漿中濃度 (ng/mL)				
		初回塗布			2回目塗布	
		1時間後	24時間後	1週間後 [†]	24時間後	1週間後
<i>cis</i> -フェノトリン	6	0.0±0.0	0.7±0.6	0.0±0.0	1.0±0.7	0.0±0.0
<i>trans</i> -フェノトリン	6	0.7±0.5	1.7±1.0	0.0±0.0	2.1±1.6	0.0±0.0
3-PB	6	35.4±42.4	136.3±80.6	6.0±5.4	148.2±85.0	12.6±10.2

平均値±標準偏差 † : 2回目塗布前

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4)消失速度定数

該当資料なし

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率⁷⁾

ヒト血漿の蛋白結合率は、*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-PB(血漿中濃度500ng/mL)の蛋白結合率は99.96%であった(*in vitro*試験)。

3. 吸収

(1)吸収部位：皮膚²⁾

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塗布したとき、塗布後24時間(洗浄時)の皮膚角質中のフェノトリン濃度(*cis*-フェノトリンおよび*trans*-フェノトリンの平均値の合算値)は3.567 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。

(2)吸収率

該当資料なし

4. 分布

(1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

雄性ラットに¹⁴C-1*R-trans*フェノトリンまたは¹⁴C-1*R-cis*フェノトリンを経皮処置(0.18mg/30cm²/匹)したとき、脳における¹⁴C組織残留量は検出限界または検出限界未満であった。⁸⁾

⇒「(5)その他の組織への移行性」の項の表を参照

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉

雄性ラットに¹⁴C-1*R-trans*フェノトリンまたは¹⁴C-1*R-cis*フェノトリンを経皮処置 (0.18mg/30cm²/匹)したとき、¹⁴C組織残留量は処置皮膚を除き、全般的に低かった。⁸⁾

1, 12および24時間経皮処置したラットの6日目の¹⁴C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
睪丸	<0.002	0.004	0.002	<0.002	0.003	0.003

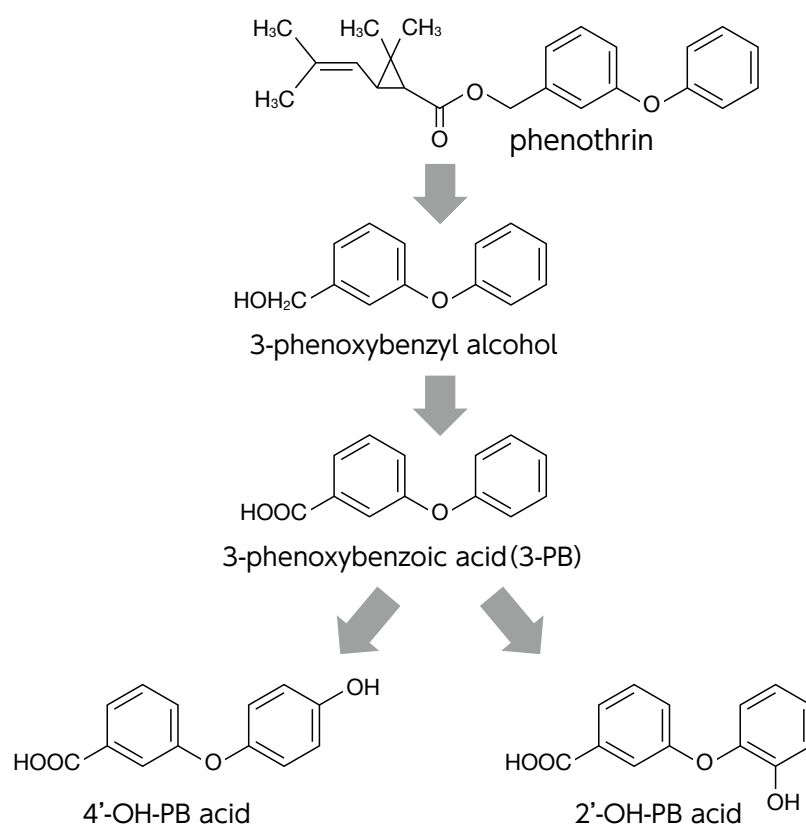
5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

〈参考〉^{9),10)}

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-phenoxy benzoic 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)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

1)CYP阻害試験¹⁾

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¹²⁾

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^{注1)}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1) 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

3)ヒト血漿、肝S9および皮膚S9中での*in vitro*代謝試験¹³⁾

ヒト血漿、肝臓S9および皮膚S9における*cis*-フェノトリンおよび*trans*-フェノトリンの代謝速度を検討した。いずれのフェノトリンも血漿中および皮膚中ではほぼ代謝されず、主に肝臓で3-phenoxybenzyl alcoholを経て3-phenoxybenzoic acidに代謝されることが示唆された。生成した代謝物をラットの結果と比較したところ、ヒト特有の代謝物は認められなかった。

4)ヒトカルボキシエステラーゼ分子種同定試験¹⁴⁾

ヒトCES発現系ミクロソームを用いたCES分子種同定試験にて、*cis*-および*trans*-フェノトリンのエステル加水分解に関わる主要な酵素はCES1である可能性が示唆された。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

皮膚曝露試験²⁾

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 (初回塗布時は24時間、2回目塗布時は72時間適用) したとき、初回塗布4時間後より尿中へ3-phenoxybenzoic acidおよび3-(4'-hydroxy) phenoxybenzoic acidとして排出された。7日後には3-phenoxybenzoic acidは6例中3例、3-(4'-hydroxy) phenoxybenzoic acidは6例中4例で定量限界 (0.5ng/mL) 未満となった。2回目塗布時においても同様の傾向であった。

〈参考〉

雄性ラットに¹⁴C-1*R-trans*フェノトリンまたは¹⁴C-1*R-cis*フェノトリンを経皮処置 (0.18mg/30cm²/匹) し、糞・尿中代謝物を分離定量した。尿中代謝物は両異性体で共通しており、主要代謝物は3-phenoxybenzoic acid (遊離体, グリシン抱合体) および3-(4'-hydroxy) phenoxybenzoic acid (遊離体, 硫酸抱合体) であった。糞中には未変化体およびフェノトリンのアルコール側の4'位、酸側のイソブテニル基の*trans*-メチル基および*cis*-メチル基、シクロプロパン環のgem-ジメチル基 (*trans*位) が酸化を受けたエステル代謝物が認められたが、*trans*フェノトリンではそれらの存在比は極めて低いか検出されなかった。⁸⁾

(2)排泄率

該当資料なし

〈参考〉

雄性ラットに¹⁴C-1*R-trans*フェノトリンまたは¹⁴C-1*R-cis*フェノトリンを0.18mg/30cm²/匹の用量で経皮処置(投与1、12および24時間後に製剤を拭き取る)し、投与後6日までの糞および尿中放射能排泄を調べた結果を表に示す。⁸⁾

¹⁴C-1*R-trans*体または¹⁴C-1*R-cis*体をローション剤としてラットに経皮投与後の糞・尿中放射能累積排泄率(0-6日)および総回収率(6日)

異性体	処置時間	排泄量(投与した ¹⁴ C量に対する%)					
		糞	尿	糞+尿	皮膚洗浄液	処置皮膚	総回収率
<i>trans</i> 体	1時間	2.1	10.1	12.2	77.4	9.3	98.9
	12時間	2.7	11.7	14.4	73.8	12.3	100.5
	24時間	1.6	10.9	12.5	73.0	14.2	99.7
<i>cis</i> 体	1時間	7.4	5.5	12.9	74.9	10.4	98.2
	12時間	5.9	5.7	11.6	74.7	12.0	98.3
	24時間	4.0	5.5	9.5	77.6	13.5	100.6

数値は投与放射能に対する%で表した(n=1)

(3)排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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

[解説]

本剤の成分に対し過敏症のある患者に対しては、再度、本剤を投与することで、同様な事象が発現する可能性がある。本剤の投与に際しては、問診等を十分に行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しない。

なお、本剤には、有効成分フェノトリン以外に、以下の添加物が含有されている。

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トルエン、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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

⇒「V. 治療に関する項目」を参照のこと。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

⇒「V. 治療に関する項目」を参照のこと。

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1)副作用の概要

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)

使用成績調査での安全性解析対象症例3,080例中、68例(2.2%)で臨床検査値の異常を含む副作用の発現が認められた。主な副作用は紅斑17例(0.6%)、接触皮膚炎17例(0.6%)、そう痒症15例(0.5%)、皮膚乾燥5例(0.2%)であった。(再審査終了時)

(2)重大な副作用と初期症状

該当しない

(3)その他の副作用

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	頻度不明
皮膚	皮膚炎、接触性皮膚炎、ひびあかぎれ(皮膚亀裂)、水疱、末梢性浮腫	皮膚乾燥
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)	

[解説]

国内での疥癬患者を対象とした臨床試験において、本剤との関連性が疑われた副作用の発現状況に基づき記載した。「皮膚乾燥」については、使用成績調査で発現率0.16%(5/3,080例)であったが、自発報告も含め、16例収集された。使用上の注意から予測できない副作用として、非重篤ではあるが16例集積したことから、「頻度不明」として記載した。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1)承認時までの臨床試験

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

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

2)使用成績調査

調査症例数	3,080
副作用等の発現症例数	68
副作用等の発現件数	95
副作用等の発現症例率 (%)	2.21

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (%)	副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (%)
胃腸障害	2 (0.06)	皮膚および皮下組織障害	58 (1.88)
*悪心	1 (0.03)	そう痒症	15 (0.49)
*嘔吐	1 (0.03)	貨幣状湿疹	1 (0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (0.16)	丘疹	2 (0.06)
*体温調節障害	1 (0.03)	紅斑	17 (0.55)
適応部位紅斑	2 (0.06)	紅斑性皮疹	1 (0.03)
*発熱	1 (0.03)	湿疹	2 (0.06)
*歩行不能	1 (0.03)	接触皮膚炎	17 (0.55)
*末梢腫脹	1 (0.03)	*皮脂欠乏症	1 (0.03)
肝胆道系障害	1 (0.03)	*皮脂欠乏性湿疹	2 (0.06)
肝機能異常	1 (0.03)	皮膚炎	3 (0.10)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.03)	*皮膚乾燥	5 (0.16)
*四肢痛	1 (0.03)	皮膚刺激	1 (0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.06)	蕁麻疹	1 (0.03)
*呼吸困難	1 (0.03)	臨床検査	1 (0.03)
*鼻痛	1 (0.03)	アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	1 (0.03)
心臓障害	1 (0.03)	アラニンアミノ トランスフェラーゼ増加	1 (0.03)
*動悸	1 (0.03)		
神経系障害	5 (0.16)		
*記憶障害	1 (0.03)		
錯感覚	2 (0.06)		
*振戦	1 (0.03)		
*浮動性めまい	2 (0.06)		

MedDRA/J Ver.21.0

*：使用上の注意から予測できない副作用・感染症

重篤な副作用は2例で5件(四肢痛、発熱、歩行不能、記憶障害、嘔吐)報告された

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

使用成績調査での安全性解析対象症例3,080例を対象に、副作用の発現率を背景因子別に解析した。

項目		安全性解析対象例数			
		3,080例			
		副作用			
		対象例数	発現例数	発現率(%)	検定p値 ¹⁾
年齢	<10	252	9	3.6	p=0.0423
	10≤～<20	113	3	2.7	
	20≤～<30	161	3	1.9	
	30≤～<40	193	3	1.6	
	40≤～<50	195	10	5.1	
	50≤～<60	196	8	4.1	
	60≤～<70	304	8	2.6	
	70≤～<80	415	5	1.2	
	80≤～<90	789	12	1.5	
	90≤～<100	438	7	1.6	
	100≤	24	0	0	
年齢区分	小児(15歳未満)	324	10	3.1	p=0.0063
	成人(15歳以上65歳未満)	917	30	3.3	
	高齢者(65歳以上)	1,839	28	1.5	
性別	男	1,234	29	2.4	p=0.7143
	女	1,845	39	2.1	
	不明	1	0	0	
妊娠の有無	なし	1,824	39	2.1	p=1.0000
	あり	14	0	0	
	不明	7	0	0	
授乳の有無	なし	1,811	39	2.2	p=1.0000
	あり	19	0	0	
	不明	15	0	0	
入院・外来	外来	2,365	51	2.2	p=0.0758
	入院	334	3	0.9	
	訪問診療	378	14	3.7	
	不明	3	0	0	
使用理由	通常疥癬	2,868	64	2.2	p=1.0000
	角化型疥癬	90	2	2.2	p=1.0000
	爪疥癬	6	1	16.7	p=0.1255
	その他	124	2	1.6	p=1.0000
アレルギーの有無	なし	2,746	51	1.9	p=0.0006
	あり	146	10	6.8	
	不明	188	7	3.7	
疥癬の既往歴	なし	2,757	58	2.1	p=0.0260
	あり	177	2	1.1	
	不明	146	8	5.5	
合併症の有無	なし	1,806	37	2.0	p=0.1656
	あり	1,082	23	2.1	
	不明	192	8	4.2	
ステロイド使用歴 (直前1週間)の有無	なし	2,160	36	1.7	p=0.0020
	あり	817	26	3.2	
	不明	103	6	5.8	
疥癬に関する併用薬の有無	なし	797	16	2.0	p=0.7796
	あり	2,283	52	2.3	
イベルメクチン併用の有無	なし	1,932	40	2.1	p=0.5270
	あり	1,148	28	2.4	
塗布回数	2回まで	2,341	52	2.2	p=1.0000
	3回以上	739	16	2.2	

発現率(%)=(事象が1件でも発現した例数/解析対象例数)×100

1) : Fisher's exact test

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

⇒「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項を参照のこと。

9. 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。

[解説]

疥癬患者を対象とした臨床試験において、肝機能や腎機能のファクターを基準とした設定は行わず、また、年齢に関しても上限の年齢制限は設定していない。このような患者背景のもと、高齢者(65歳以上)と非高齢者(65歳未満)の副作用発現率に大きな差はなかった。しかし、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と考えられるため、注意して使用することとした。

10. 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少なく、安全性は確立していない。]

[解説]

疥癬患者を対象とした臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は対象から除外したため、安全性は確立していない。一方、ラットおよびウサギの胚・胎児発生に関する試験ならびにラットの2世代繁殖試験で得られた無毒性量より臨床使用時に想定される用量は少ないことから、本剤の臨床使用時に生殖発生毒性を示す可能性はきわめて低いとの結果が得られている。動物での生殖試験は必ずしもヒトでの反応を予測し得るものではないため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤の使用は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限ることとした。使用成績調査において、妊婦14例が収集され、副作用の発現は認められなかった。

(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。

[解説]

疥癬患者を対象とした臨床試験では、授乳婦は対象から除外しており、授乳婦への使用に関する安全性は確立していない。また、本剤の乳汁移行について動物実験およびヒトでのデータは得られていない。そのため、本剤の授乳婦への使用は避けるのが望ましいが、やむを得ず使用する場合は授乳を避けることとした。使用成績調査において、授乳婦19例が収集され、副作用の発現は認められなかった。

11. 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。(低出生体重児、新生児に対しては使用経験がない。乳児、幼児又は小児に対しては使用経験が少ない。)

[解説]

使用成績調査において、15歳未満の小児等は324例で、その内訳は乳児(4週以上1歳未満)48例、幼児(1歳以上7歳未満)169例、小児107例(7歳以上15歳未満)であった。最小齢は36日齢で、出生4週未満の新生児はいなかった。15歳未満の小児等の副作用発現率は3.1%(10/324例)であった。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 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。

[解説]

潰瘍、びらん面はいずれも皮膚の角質層は損傷している状態で、ヒゼンダニが寄生する皮膚状態を維持しているとは考えにくい。ため使用部位からは除外されるが、使用実態下ではこれらの症状を有する患者にも使用する可能性があることから、これらの部位への塗布を避けることを適用上の注意として記載した。また、本剤は頸部以下の皮膚に塗布することを目的とした製剤であるため、皮膚以外の眼や粘膜には使用しないことを適用上の注意として記載した。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

⇒「VI. 薬効薬理に関する項目」を参照のこと。

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

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。

安全性薬理試験成績のまとめ

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 ヘキソバルピタール	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
	ベ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 ⁻⁶ ～10 ⁻⁴ (g/mL)	in vitro	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 ⁻⁶ ～3×10 ⁻⁴ (g/mL)	in vitro	影響なし
	摘出子宮の自動運動	ラット	10 ⁻⁶ ～3×10 ⁻⁴ (g/mL)	in vitro	影響なし
	神経筋伝達系	ラット	10 ⁻⁶ ～10 ⁻⁴ (g/mL)	in vitro	影響なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

1) フェノトリン

動物種	投与方法	投与量 (mg/kg) ^{注)}	概略の致死量 (mg/kg)
マウス	経口	2000、5000	雄・雌：>5000
	経皮	2000	雄・雌：>2000
ラット	経口	5000	雄・雌：>5000
	経皮	5000	雄・雌：>5000

注) フェノトリン原液

2) フェノトリンローション製剤

フェノトリンを2.5、5および10%^{注)}の濃度で含有するローションをラットに単回24時間閉塞塗布 (フェノトリンとして50、100、200mg/kg) した後、清拭除去し、その後13日間観察した。いずれの用量においても、毒性所見は認められず、概略の致死量はフェノトリンとして200mg/kgを超えると判断された。

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%)

(2) 反復投与毒性試験

1) フェノトリン

動物種	投与方法	投与量	結果
ラット	経皮 閉塞塗布6時間後に除去 ×21日間反復塗布	100、300、1000 mg/kg/day (投与溶剤： コーンオイル)	死亡例なし 一般症状・病理組織学的検査で毒性なし 投与による影響として雌で皮膚の落屑が認められたが、剖検時には消失 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以上雌雄：軽度の体重増加抑制、 摂餌量抑制、肝重量増加 20000ppm雌雄：肝細胞肥大 無毒性量：1000ppm (雄77.0mg/kg/day、雌90.9mg/kg/day)

2) フェノトリンローション製剤

フェノトリンを2.5、5および10%^{注)}の濃度で含有するローションをラットに24時間閉塞塗布 (フェノトリンとして25、50、100mg/kg) した後、清拭除去し、これを28日間繰り返した。いずれの用量においても、毒性所見は認められず、無毒性量はフェノトリンとして100mg/kgであると判断された。

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%)

(3)生殖発生毒性試験

1)胚・胎児発生に関する試験

ラットの経口投与による胚・胎児発生に関する試験

フェノトリン(300、1000、3000mg/kg/day)を妊娠6～15日の間ラットに強制経口投与し、母動物および胎児を観察した。1000mg/kg/day以上の群で、母動物に摂水量増加、胎児の14肋骨の発現頻度の増加が認められた。3000mg/kg/day群では、母動物に体重増加抑制、摂餌量減少、胎盤重量の増加、胎児体重の低値、小型児の増加が認められた。また、胎児では、上部後頭骨および頭頂間骨の不完全骨化がみられた。以上の結果から、フェノトリンは3000mg/kg/dayまでの用量で催奇形性作用ならびに胚・児致死作用を示さず、ラットの母動物および胎児に対する無毒性量は300mg/kg/dayであると判断された。

ウサギの経口投与による胚・胎児発生に関する試験

フェノトリン(30、100、300、500mg/kg/day)を妊娠7～19日の間ウサギに強制経口投与し、母動物および胎児を観察した。母動物では、100mg/kg/day以上の群で用量依存性のない流産が散見され、300mg/kg/day群では体重増加量の減少傾向を示し、500mg/kg/day群で排便の減少、生殖器周辺の被毛の緑色化、体重増加抑制および摂餌量の減少傾向が認められた。また、胎児では、500mg/kg/day群で自然発生と考えられる水頭が試験施設の背景データを僅かに上回る発現頻度で認められた以外にフェノトリン投与の影響は認められなかった。以上の結果から、フェノトリンは催奇形性作用ならびに胚・児致死作用を示さず、母動物に対する無毒性量は100mg/kg/day、胚・胎児に対する無毒性量は300mg/kg/dayと考えられた。

2)2世代繁殖試験

フェノトリン(1000、3000、10000ppm)をラット第1世代(F0)の雌には交配開始83日前から授乳第28日(離乳)まで、雄には交配開始83日前からその後計画剖検日まで、第2世代(F1)の雌には離乳後交配までの85日間と引き続き授乳第21日(離乳)まで、雄には離乳後交配までの85日間と引き続きその後の計画剖検日まで混餌投与した。その結果、3000ppm以上の群では親動物(F0およびF1)の体重増加抑制、摂餌量減少および限局性胆管増生、ならびに児(F1)の体重減少、10000ppm群では児(F2)の死亡率増加および肝細胞肥大が認められた。一方、繁殖能力に関しては10000ppmまでフェノトリン投与の影響は認められなかった。繁殖能力に対する無毒性量は雌雄とも10000ppm(フェノトリンとしておよそ1000mg/kg/day)、親動物および児に対する無毒性量は雌雄とも1000ppm(同100mg/kg/day)と考えられた。

(4)その他の特殊毒性

1)遺伝毒性

フェノトリンの復帰突然変異試験(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。

2)がん原性

ラットにフェノトリン(1000、10000、20000ppm)を2年間混餌投与した試験では、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であると判断されている。

3)局所刺激性

皮膚一次刺激性試験

ウサギ背部皮膚(正常皮膚および損傷皮膚)にスミスリンローション5% 0.5mL/siteを24時間閉塞塗布し、除去1、24および48時間後に塗布部位を観察した。スミスリンローション5%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。

眼一次刺激性試験

ウサギ片眼にスミスリンローション5% 0.1mL/eyeを1回点眼し、72時間後まで角膜、結膜および虹彩の観察を行った。スミスリンローション5%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。

4)皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験(maximization法)を行った。

スミスリンローション5%をモルモット背部に0.1mL/site皮内投与して感作した後、0.2mL/siteを同部位に48時間閉塞塗布して塗布感作を行った。塗布感作終了後12日目に0.1mL/siteを腹部に24時間閉塞塗布して惹起し、皮膚反応を評価した。スミスリンローション5%は皮膚感作性を示さなかった。

5)角質損傷皮膚ラット単回経皮投与毒性

角質損傷皮膚ラットを用いたスミスリンローション5%の単回経皮投与試験(フェノトリンとして100mg/kg)では、正常ラットに比べ約2倍程度の曝露量とみなされたが、毒性所見は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：該当しない(処方箋医薬品以外の医薬品である)

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：容器に表示(3年)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2)薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

皮膚外用剤として用法・用量に従って使用し、眼科用として使用しないこと。

(3)調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

スミスリンローション5%：30g×2本(ボトル)

7. 容器の材質

	容器	中栓	キャップ
プラスチック容器	ポリエチレン	ポリエチレン	ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：イベルメクチン、イオウ

9. 国際誕生年月日

2014年3月24日(日本)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2014年3月24日

承認番号：22600AMX00559000

11. 薬価基準収載年月日

2014年5月23日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2019年6月20日

再審査結果の内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまで(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

4年：2014年3月24日～2018年3月23日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
スミスリンローション5%	123504301	6429700Q1021	622350401

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

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

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

