

動物用医薬品承認審査報告書

ネプトラ

農林水産省

本審査報告書は、新有効成分であるテルビナフィン塩酸塩の他、フロルフェニコール及びモメタゾンフランカルボン酸エステルを含む動物用医薬品であるネプトラの製造販売承認に際して、申請者の提出した申請書、添付資料及び試験成績に基づいて実施した審査の結果をとりまとめたものである。

ネプトラの申請に際して提出された試験成績及び資料は、以下の通知に基づく要求項目及びガイドラインを満たしていた。

- ・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関係事務の取扱いについて

（平成12年3月31日付け12 畜 A 第 729 号農林水産省畜産局長通知）

- ・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関係事務の取扱いについて

（平成12年3月31日付け12動薬 A 第 418 号動物医薬品検査所長通知）

当該製剤の承認申請に際して提出された資料の調査の結果、当該製剤の臨床試験の試験成績に関する資料その他の資料は、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（昭和35年法律第145号。以下「法」という。）第14条第3項に基づく承認申請資料の信頼性の基準に従って収集され、作成されたものであることを確認した。

当該製剤の品質、有効性及び安全性に関する事項の審査の結果、当該製剤には、法第14条第2項第3号（イ）、（ロ）及び（ハ）に規定する承認の拒否事由に該当する事例は認められなかった。

（イ）効能又は効果を有すると認められないとき

（ロ）効能又は効果に比して著しく有害な作用を有することにより使用価値がないと認められるとき又は申請の使用方法に従って使用した場合の対象動物（牛、豚、鶏等）での残留の程度から、人の健康を損なう肉、乳等の生産物が生産されるおそれがあることにより、医薬品として使用価値がないと認められるとき

（ハ）性状又は品質が保健衛生上著しく不適当な場合

以上により、当該製剤を承認して差し支えないものと判断した。

「使用上の注意」は、法第 52 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、動物用医薬品の適正な使用を図り、畜水産物、使用者及び対象動物の安全を確保するために、当該医薬品の製造販売業者が動物用医薬品の添付文書又はその容器若しくは被包に記載するものである。その記載内容は、基本的事項と専門的事項からなる。承認時に申請内容とは別に審査をしているが、前述の趣旨から、併せて本審査報告書に記載する。

なお、本審査報告書は動物医薬品検査所が作成したものである。

1. 製剤の概要

1. 製剤名

ネプトラ

2. 申請者名

バイエル薬品株式会社（現エランコジャパン株式会社）

3. 成分及び分量

本品 100 mL 中に以下の成分を含有する。

テルビナフィン塩酸塩 1.67 g

フロルフェニコール 1.67 g

モメタゾンフランカルボン酸エステル 0.22 g

有効成分以外に、増粘剤及び溶剤を含む。

4. 製造方法

製剤は、混合、攪拌、ろ過、充てんからなる工程により製造される。

5. 用法及び用量

患耳あたり本剤全量（投与量として約 1 mL）を単回投与した後、耳根部をマッサージし、本剤が外耳内全体に行きわたるようにする。なお、本剤の投与前に生理食塩水で外耳道洗浄を行い、乾燥させておくこと。

6. 効能又は効果

有効菌種：本剤感受性のブドウ球菌属及び *Malassezia pachydermatis*

適応症：犬：細菌性及び真菌性外耳炎

7. 有効期間

24 か月

8. 製剤の基準値等の設定

毒劇薬指定

劇薬

要指示医薬品の指定	なし
指定医薬品の指定	あり
使用基準／休薬期間の設定	なし

9. 使用上の注意

(基本的事項)

① 守らなければならないこと

(一般的注意)

- ・ 本剤は犬用の医薬品であるため、犬以外の動物に使用しないこと。
- ・ 本剤は効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。
- ・ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。なお、用法・用量に定められた単回の投与であってもそれを反復する投与は避けること。
- ・ 本剤の投与は獣医師又は獣医師から投与法の指導を受け十分に熟練した者が行うこと。

(使用者に対する注意)

- ・ 類似化合物で過敏症の既往歴のある人は本剤との接触を避けること。
- ・ 本剤は眼刺激性があるため、眼に入らないように注意すること。誤って眼に入った場合は、直ちに大量の水で洗い流すこと。
- ・ 本剤は皮膚につかないように注意すること。誤って皮膚に付着した場合は、付着した箇所を直ちに大量の水で洗い流すこと。

(取扱い及び廃棄に関する注意)

- ・ 小児の手の届かないところに保管すること。
- ・ 本剤の保管は直射日光、高温及び多湿を避け、室温で保存すること。
- ・ 使用済みの容器は、地方公共団体条例等に従い処分すること。
- ・ 本剤を廃棄する際は、環境や水系を汚染しないように注意し、地方公共団体条例等に従い処分すること。

② 使用に際して気を付けること

(使用者に対する注意)

- ・ 誤って薬剤を飲み込んだ場合は、直ちに医師の診察を受け、医師に本剤の添付文書またはラベルをみせること。
- ・ モメタゾンフランカルボン酸エステルは実験動物（ウサギ）において催奇形性が認められたとの報告がある。従って、妊娠又は妊娠している可能性がある場合は慎重に取り扱うこと。

(犬に関する注意)

- ・ 副作用が認められた場合には、速やかに獣医師の診察を受けること。

- ・本剤投与時に、犬の眼に入らないように注意すること。誤って眼に入った場合は、直ちに大量の水で洗い流すこと。

(専門的事項)

① 対象動物の使用制限

- ・本剤は3か月齢未満の犬には使用しないこと。
- ・鼓膜に穴が開いている犬には使用しないこと。
- ・本剤の繁殖に及ぼす影響は確認されていないため、妊娠中及び授乳中の動物には投与しないこと。
- ・本剤に含まれる有効成分及びその他のコルチコステロイドに過敏症の認められた動物には使用しないこと。
- ・全身性毛包虫症を呈する犬には本剤を投与しないこと。

② 重要な基本的事項

- ・本剤の使用に当たっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、適応症の治療上必要な最小限の投与に止めること。
- ・細菌性及び真菌性外耳炎は、他の症状に続発してみられることがある。したがって、慢性及び再発性外耳炎に罹患した動物においては、アレルギーや耳の解剖学的構造などの潜在的な原因に対処しない限り、本剤を投与しても有効性に影響がみられる可能性があるため、本剤を投与する前には、適切な診断を行うこと。
- ・寄生虫による外耳炎の場合は、適切な殺ダニ剤により駆除すること。
- ・本剤は単回投与の製剤であり、国内臨床試験において、投与後28日に臨床効果进行评估している。そのため、臨床的評価は基本的には投与後28日以降に行うことが望ましいが、投与後1～2週間経過しても症状の改善が見られない場合には適切な他の治療方法を開始することを考慮する必要がある。

③ 相互作用

- ・他の医薬品等との相互作用は特に認められていないが、生理食塩水以外の耳内洗浄液との適合性については確認していない。

④ 副作用

- ・本剤の投与後にコルチゾール値の減少が認められている。この所見はモメタゾンフランカルボン酸エステルが吸収され、体循環に入ったことを意味しており、病理学的あるいは臨床症状とは関係なく可逆的作用であるが、内分泌疾患（糖尿病、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症など）の疑われる犬には注意して使用すること。

- ・本剤の高用量、頻回投与により、AST、TP、IP、CRE、Ca の軽度の変化及び投与部位に軽度の紅斑が認められることがある。

⑤ その他の注意

- ・モメタゾンフランカルボン酸エステルは実験動物（ウサギ）において催奇形性が認められたとの報告がある。従って、妊娠又は妊娠している可能性がある動物には使用しないこと。
- ・コルチコステロイドの長期にわたる局所投与は副腎皮質機能の低下及び医原性の副腎皮質機能亢進症への関連が認められている。

2. 製造販売承認までの経緯

農林水産大臣は、法第 14 条第 1 項にもとづき、平成 30 年 12 月 20 日、新有効成分テルビナフィン塩酸塩の他、フロルフェニコール及びモメタゾンフランカルボン酸エステルを含む製剤であるネプトラの承認申請を受けた。

承認申請に際しては以下の資料が提出された。

- ・ 起源又は発見（開発）の経緯に関する資料
- ・ 物理的、化学的試験に関する資料
- ・ 製造方法に関する資料
- ・ 安定性に関する資料
- ・ 急性毒性に関する試験資料（参考資料を含む。）
- ・ 亜急性及び慢性毒性に関する試験資料（参考資料を含む。）
- ・ 特殊毒性に関する試験資料（参考資料を含む。）
- ・ 対象動物に対する安全性を確認した試験資料
- ・ 効力を裏付ける試験資料
- ・ 一般薬理に関する試験資料
- ・ 吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験資料
- ・ 臨床試験資料

いずれの添付資料も、法第 14 条第 3 項に基づく承認申請資料の信頼性の基準に従って収集され、作成されたものであることを確認した。

また、提出された資料のうち、「毒性に関する資料」（急性毒性に関する試験資料、亜急性及び慢性毒性に関する試験資料、特殊毒性に関する試験資料のうち参考資料とされているものを除く。）及び「対象動物に対する安全性を確認した資料」については、「動物用医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」（GLP）に、「臨床試験資料」については、「動物用医薬品の臨床試験の実施の基準」（GCP）に適合していることを確認している。

なお、「毒性に関する資料」（急性毒性に関する試験資料、亜急性及び慢性毒性に関する試験資料及び特殊毒性に関する試験資料）の一部については、「薬学又は獣医学上公知である場合その他資料の添付を必要としない合理的理

由がある場合」と判断されることから、審査の参考として、添付資料ではなく参考資料として添付されている。

申請製剤は、有効成分として新有効成分であるテルビナフィン塩酸塩の他、フロルフェニコール及びモメタゾンフランカルボン酸エステルを含む動物用医薬品である。

そこで、「２．製造販売承認までの経緯」に記載の申請者からの提出資料に基づき、申請された効能又は効果を有していること、効能又は効果に比して著しい有害な作用がないこと、品質が保健衛生上著しく不適當でないこと、を確認することを主眼として、当該製剤の名称、成分及び分量、用法及び用量、効能又は効果、副作用その他の品質、安全性及び有効性について審査を行った。なお、類似の薬理作用を有する既承認の動物用医薬品、当該製剤の海外における承認状況等を審査の参考とした。

薬事・食品衛生審議会における審議経過は以下のとおりである。

令和２年５月１９日（書面による持ち回り開催） （動物用抗菌性物質製剤調査会）	※動物用医薬品等部会に上程して差し支えない。
令和２年７月１０日（書面による持ち回り開催） （動物用医薬品等部会）	※以下の事項を条件に、承認を可とし、薬事分科会に報告して差し支えない。 ＜条件＞ 使用上の注意（副作用）の項に、「本剤の高用量、頻回投与により、AST、TP、IP、CRE、Caの軽度の変化及び投与部位に軽度の紅斑が認められることがある。」と追記すること。
令和２年９月２３日 （薬事分科会）	報告

農林水産大臣は、令和２年９月７日に当該製剤を承認した。