

【成分及び分量】

品名	シンパリカ 5	シンパリカ 10	シンパリカ 20	シンパリカ40	シンパリカ 80	
有効成分			サロラネル			
含量	1錠(125mg)中 5.00mg	1錠(250mg)中 10.0mg	1錠(500mg)中 20.0mg	1錠(1000mg)中 40.0mg	1錠(2000mg)中 80.0mg	

【効能又は効果】

犬:ノミ及びマダニの駆除

【用法及び用量】

体重1kgあたりサロラネル2mgを基準量として経口投与する。体重別には次の投与量による。

体重	投与量
1.3kg 以上 2.6kg 未満	シンパリカ5を1錠
2.6kg 以上 5.1kg 未満	シンパリカ10を1錠
5.1kg 以上 10.1kg 未満	シンパリカ20を1錠
10.1kg 以上 20.1kg 未満	シンパリカ40を1錠
20.1kg 以上 40.1kg 未満	シンパリカ80を1錠
40.1kg 以上 60.1kg 未満	シンパリカ40及び80を各1錠
60.1kg 以上	サロラネル2mg/kgを基準量とした適切な組み合わせ

【使用上の注意】

(基本的事項)

1.守らなければならないこと

(一般的注章)

- ・本剤は、効能・効果において定められた目的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。
- ・本剤は、獣医師の指導の下で使用すること。

(犬に関する注意)

- ・本剤投与後に本剤又はその一部を吐き出した場合は、直ちに本剤を再投与すること。
- ・本剤の投与を繰り返す場合は、投与した日から1ヵ月以上の間隔をあけること。

(取扱い及び廃棄のための注意)

・小児の手の届かないところに保管すること。

- ・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。
- ・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。

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ること。

(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。

・幼若犬に誤って過量投与した場合、振戦又は痙攣が認められることがある。

(専門的事項)

①対象動物の使用制限等 次の動物には投与しないこと。

- -8週齢未満の犬 [8週齢未満の犬に対する安全性は確立されていない]
- -体重1.3kg未満の犬 [用量が過剰となる]
- 交配予定の犬及び妊娠・授乳中の犬 [交配予定及び妊娠・授乳中の犬に対する安全性は確立されていない]

②重要な基本的注意

・次の動物に投与する際は、健康状態を確認し、投与の是非を慎重に判断すること。

-てんかん発作の病歴のある犬 [本剤は神経伝達物質受容体に作用する]

③相互作用

・本剤は血漿蛋白結合率が高く、蛋白結合率の高い他の薬剤と併用すると血漿中の蛋白との 結合において競合し、本剤又は競合する薬剤の血漿中遊離型濃度が変化し、それぞれの薬剤 の有効性又は安全性に影響するおそれがあるので、併用する際は十分に注意すること。なお、 蛋白結合率の高い薬剤としては、非ステロイド性抗炎症薬、ループ利尿剤や炭酸脱水素酵素 阻害剤等の利尿剤、一部のACE阻害剤及び抗凝固剤等がある。

4その他の注意

- ・本剤のノミ及びマダニに対する効果は1ヵ月間持続する。
- ・本剤は、ノミに対する殺効果を投与後3時間以内に発現し始め、8時間で駆除する。
- ・本剤は、投与後少なくとも1ヵ月間はノミの産卵を抑制する。
- ・本剤は、マダニ(Amblyomma maculatum)に対する殺効果について、投与後8時間以内に発現 し始め、12時間で駆除することが確認されている。
- ・本剤を4mg/kg(最大実投与量)、12mg/kg(最大実投与量の3倍量)あるいは20mg/kg (5倍量)で8週齢の犬各8頭に1ヵ月おきに10回経口投与した対象動物安全性試験におい て、12mg/kg群の3頭及び20mg/kg群の2頭で振戦が、20mg/kg群の1頭で痙攣が一過 性に認められた。これらはいずれも無処置で回復し、犬が6ヵ月齢以上となる5回目投与以降 では認められなかった。

【薬理学的情報等】

ビーグル犬12頭に、本剤をサロラネルとして2mg/kgで単回経口投与したとき、絶食時の血漿中サ ロラネル濃度のCmaxは1100ng/mL、tmaxは3時間、t1/2は11日であった。絶食時および非絶食時の 生物学的利用率は、それぞれ86%および107%であった。また、サロラネルの静脈内投与時の全身クリアランス (CL)は0.12mL/min/kg、定常状態の分布容積(Vdss)は2.81L/kgであった。 in vitro 試験におけるイヌ血漿蛋白結合率は≥99.9%であった。

(2)代謝·排泄

イヌを用いた全身分布試験において、サロラネルの主要排泄経路は胆汁であり、主に未変化体とし て糞中に排泄されることが確認された。

(臨床成績)

1.ノミ駆除試験

国内の動物病院において、ノミ寄生が認められた犬"に本剤を常用量で1ヵ月おきに3回経口投与 して有効性を評価した。初回投与から14、30、60および90日後における生存ノミ数減少率はいず れの時点においても99.4%であった。また、本剤との関連を否定できない有害事象は認められず、 安全性に問題がないことが確認された。

1)供試頭数70頭(本剤投与群38頭、対照薬投与群32頭)

国内の動物病院において、マダニ寄生が認められた犬1)に本剤を常用量で1回経口投与して有効性を 評価した。投与から14および30日後における生存マダニ数減少率はそれぞれ98.5%、99.8%であった。 また、本剤との関連を否定できない有害事象は認められず、安全性に問題がないことが確認された。 1)供試頭数68頭(本剤投与群32頭、対照薬投与群36頭)

(薬効薬理)

ゲロラネルは、ノミおよびマダニのGABA受容体の塩素イオンチャネルに統合し、細胞内への塩素イオンの流入を抑制することにより神経伝達を阻害する。さらに、グルタミン酸受容体の機能を抑制 することも確認されている。

サロラネルのGABA受容体およびその他の蛋白活性に対する作用をin vitroで評価した結果、ヒトより も節足動物のGABA受容体に対する選択性が非常に高く、また、評価を行ったその他の70種の蛋白 活性に対する強い阻害作用は認められなかった。

本剤は、ノミおよびマダニが吸血することにより効果を発揮する。

薬理作用

1.ノミに対する効果

(1)駆除効果の持続性

ノミ(Ctenocephalides felisあるいはCtenocephalides canis)をイヌに人工感染させた試験において、駆除 効果は少なくとも投与後1ヵ月間持続することが確認された。

(2)駆除効果の即効性

ノミ(C.felis)をイヌに人工感染させた試験において、投与後3時間以内に殺効果を発現し、投与後 8時間までに100%殺滅することが確認された。 (3)ライフサイクルへの影響

ノミ(C.felis)をイヌに人工感染させた試験において、少なくとも1ヵ月間はノミ卵が採取されず、本剤 はノミを産卵前に駆除することが確認された。

2.マダニに対する効果

(1)駆除効果の持続性

マダニ(Haemaphusalis longicornis あるいは Rhipicephalus sanguineus)をイヌに人工感染させた 試験において、駆除効果は少なくとも投与後1ヵ月間持続することが確認された。

(2) 駆除効果の即効性

マダニ (Amblyomma maculatum) をイヌに人工感染させた試験において、投与後8時間以内に 殺効果を発現し、投与後12時間までにマダニを99%以上殺滅することが確認された。

参考:下記のノミおよびマダニについて本剤の有効性が確認されている。

C.felis,C.canis, Amblyomma americanum, A.maculatum, Dermacentor reticulatus, Dermacentor variabilis, H.longicornis, Ixodes hexagonus, Ixodes holocyclus. Ixodes ricinus. Ixodes scapularis. R.sanguineus

8週齢のビーグル犬8頭を1群とし、本剤をサロラネルとして4mg/kg(最大実投与量)、12mg/kg (3倍量)または20mg/kg(5倍量)で1ヵ月に1回、計10回経口投与した。投与期間中に死亡例は認 められなかった。投与と関連すると考えられる臨床的所見として、3倍量群で1回目投与後に軽度の 振戦(雄1頭、雌2頭)が、5倍量群で1~4回目投与後に軽度の振戦(雌2頭)および痙攣(雌2頭)が認 められたが、いずれも一過性であり、無処置で回復した。これらの神経学的所見は、犬が6ヵ月齢以上 となる5回目投与以降では認められなかった。また、MDR1遺伝子変異がある1歳齢以上のコリー犬 に、サロラネルを3または5倍量単回経口投与した試験において、投与と関連すると考えられる所見は

【有効成分に関する理化学的知見】

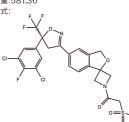
一般名:サロラネル(Sarolaner)

化学名:1-(5'-((5S)-5-(3,5-dichloro-4-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)

-3'-H-spiro(azetidine-3,1'-(2)benzofuran)-1-yl)-2-(methylsulfonyl)ethanone

分子式:C23H18Cl2F4N2O5S 分子量:581.36

構造式



【主要文献】

[1] McTier TL,et al.: Vet Parasitol, 222, 3-11, 2016

【有効期限】 24ヵ月

【包装】

6錠1シート紙箱包装

ブリスターの開け方(開封方法) 1 裏面シートをはがす 2 膨らみから押し出す

ゾエティス・ジャパン株式会社

〒151-0053 東京都渋谷区代々木3-22-7

FAX 0120-317965 受付時間:月~金 9:00~12:30、13:30~18:00 ※土日祝日は除く。FAXのみ24時間受信可能です。 お問い合せは上記ゾエティス・ジャパンお客様窓口まて

TEL 0120-317955





Simparica[®]





シンパリカ。の開発コンセプト

「より速くより長くノミ・マダニを駆除し、かつ動物とヒトに対する安全性を追求した 動物専用の医薬品成分」の開発

Zoetis社が3,000種以上のイソオキサゾリン系化合物の候補の中から 独自に研究・開発した次世代の有効成分「サロラネル」を配合

> 既存のイソオキサゾリン系化合物に比べて少量で ノミに10倍*¹、マダニに3倍*²の殺滅効力を示す

※1 ネコノミに対するサロラネルの殺滅濃度(LC₈₀)が1/10 ※2 ヒメダニ属に対する殺滅濃度(LC₁₀₀)が約1/3

農薬分野からの転用でなく、ゾエティス社による新規開発 (小動物に対する安全性とノミ・マダニへの選択的作用を高めた)

体重1.3kg~2.6kg未満の超小型犬専用サイズ(5mg錠)を用意

ノミに対して投与後3時間以内、マダニに対して8時間以内で 効果発現・35日目まで効果持続

嗜好性の高いミートフレーバーのチュアブル錠



INDEX

1	製品概要	
2	有効成分 ————————————————————————————————————	
	2-1 サロラネルの構造と特性	
	2-2 エナンチオマーとラセミ体	
	2-3 他のイソオキサゾリン系化合物との効力比較	
3	薬理学的特性	
_	3-1 作用機序及び薬理作用	
	3-2 受容体への選択的作用	
	3-3 薬物動態	
4	有効性 一	
	4-1 ネコノミに対する有効性持続確認試験	
	4-2 イヌノミに対する有効性持続確認試験	
	4-3 ノミ成虫での速効性確認試験	
	4-4 ノミのライフサイクルへの影響の確認試験	
	4-5 ネコノミ(Ctenocephalides felis) KS-1株への有効性	
	4-6 フタトゲチマダニに対する有効性持続確認試験	
	4-7 クリイロコイタマダニに対する有効性持続確認試験	
	4-8 マダニでの速効性確認試験	
5	野外臨床試験 ————————————————————————————————————	
6	安全性 ————————————————————————————————————	
	6-1 毒性試験	
	6-2 8週齢のビーグル犬9ヵ月間経口投与による安全性試験	
	6-3 MDR-1遺伝子変異コリーに対する安全性試験	
	6-4 野外臨床試験における併用薬について	



製品概要

製品名:シンパリカ。

動物用医薬品 犬用ノミ・マダニ駆除薬

有効成分

サロラネル (イソオキサゾリン系)

シンパリカ.5

効能又は効果

ノミ及びマダニの駆除

用法及び用量

体重1kg当たり、 サロラネル2mgを 基準量として経口投与

16mm





		OHIIII	OIIIII	TOTALL	14000	TOTTITI			
	錠剤サイズ	5mg	10mg	20mg	40mg	80mg			
	1.3kg以上 2.6kg未満	1錠 5	-	-	-	-			
	2.6kg以上 5.1kg未満	-	1錠 10	_	-	-			
	5.1kg以上 10.1kg未満	-	-	1錠 20	_	-			
体重	10.1kg以上 20.1kg未満		-	-	1錠	-			
	20.1kg以上 40.1kg未満	-	_	_	-	1錠 66			
	40.1kg以上 60.1kg未満	-	-	_	1錠	1錠 60			
	60.1kg以上	サロラネル2mg/kgを基準量とした適切な組み合わせ							
剤 型		ミートフレーバー チュアブル錠							
	包装	6錠1シート/箱							

有効成分

2-1 サロラネルの構造と特性

一般的名称	(和名)サロラネル (英名)Sarolaner			
化 学 名	 (和名) 1-[5'-[(5S)-5-(3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-3'H-スピロ[アゼチジン-3,1'-[2]ベンゾフラン]-1-イル]-2-メタンスルホニルエタン-1-オン (英名) 1-[5'-[(5S)-5-(3,5-dichloro-4-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl]-3'H-spiro[azetidine-3,1'-[2]benzofuran]-1-yl]-2-methanesulfonylethan-1-one 			
化学構造式				
分 子 式	$C_{23}H_{18}CI_{2}F_{4}N_{2}O_{5}S$			
分 子 量	581.36			

サロラネルは、3,000種類を超えるイソオキサゾリン系化合物 を検討し、イソオキサゾリンクラスの構造活性相関の情報を積 み重ね、製品開発の候補物質として開発に最も適切な分子と して選定された。この分子構造は、①置換フェニル環の頭部、 ②イソオキサゾリンの中核部、③スピロ-アゼチジン-イソベンゾ フラン基の繋ぎ部、④メチルスルホニルエタノンの尾部から構 成されている。

①の頭部の構造において、3,5-ジクロロフェニルの頭部に4-置 換フッ素を付加し、従来のイソオキサゾリン系化合物の4-ヒド リド-3,5-置換(4位に置換基がない構造)に比べて殺ダニ効果 を向上させた。

③のスピロ-アゼチジン-イソベンゾフラン基は独自の構造であ り、この構造により分子が安定化した。

④の尾部に付加されたメチルスルホニルエタノンは分子の極 性表面積を増加させ、ノミ及びダニへの曝露量が最大化した 結果、速効性が向上した。

2 有効成分

2-2 エナンチオマーとラセミ体

化合物はいくつかの合成過程を経て、最終的にラセミ体(2種類の鏡像異性体、すなわちエナンチオマーが等量存在する状態の化合物)として存在することが多い。しかしながら、光学分割し、それぞれのエナンチオマーの活性を確認することにより、より優れた化合物を得られることもある。これまでの歴史においても、例えば抗菌剤であるレボフロキサシンはオフロキサシンのS-エナンチオマーであるが、これは抗菌活性が低いR-エナンチオマーと光学分割されることによって、より優れた抗菌活性を有する有効成分として開発された。

サロラネルにおいてもラセミ体を光学分割し、活性のあるS-エナンチオマーとして合成されることで、低い濃度で高い殺ノミ及び殺ダニ効果を有する動物専用のノミ・マダニ駆除薬の有効成分として開発されるに至った(図1)。

区1 化学的性質 ス・エナンチオマー 活性を示す片方の 構造だけを分離して、 効力と安全性を高めた。 活性 高 活性 高 活性 医/無 ラセミ体 鏡像異性体同士が 合わさっている状態。 片方は活性が低いか、 無いことが多い。

2-3 他のイソオキサゾリン系化合物との 効力比較

ノミ(Ctenocephalides felis)及びヒメダニ(Ornithodoros turicata)を用いて、各種薬剤でそれぞれ80及び100%致死 濃度(LC_{80} 及び LC_{100})をin vitroで評価した結果、サロラネルのノミに対する LC_{80} は0.1 μ g/mL、ヒメダニに対する LC_{100} は0.03 μ g/mLであり、サロラネルのノミに対する LC_{80} 及びヒメダニに対する LC_{100} は他のイソオキサゾリン系薬剤よりも低いことが確認されている(図2)。サロラネルは節足動物に対してより低い濃度で効果を発揮する。

ノミにおける評価	
2-16	

ノミ成虫を約30匹収集し、50mLの遠沈管の上部に300mmのメッシュを取り付けた給餌チャンバーに吸引した。50mm径の5mLの牛クエン酸塩添加血を入れ、試液を添加し、Nesco/パラフィルムの薄膜でシーリングしたペトリ皿に接するようにおき、メッシュの蓋を通じてノミが吸血できるようにした。ノミには2時間吸血させた。

図2 ノミ(C.felis)及びヒメダニ(O.turicata)に 対するin vitroでの各種薬剤の効力

化合物名	化学的性質	ノミ吸血 (<i>C.felis</i>) LC _{so} (μg/mL)	ヒメダニ吸血 (O.turicata) LC ₁₀₀ (μg/mL)
サロラネル	S-エナン チオマー	0.1	0.03
アフォキソ ラネル	ラセミ体	1.0	0.1
フルララ ネル	ラセミ体	1.0	0.1

申請資料

ヒメダニにおける評価

被験物質を添加した血液を50mmペトリ皿に入れ、膜を取り付け、その上に5匹のヒメダニ幼虫をおいた。ヒメダニは繰り返し吸血できるようにした。

薬理学的特性

3-1 作用機序及び薬理作用

3

サロラネルは、ノミ及びマダニのGABA受容体の塩素イオンチャネルに結合し、細胞内への塩素イオンの流入を抑制することにより神経伝達を阻害する。さらにグルタミン酸受容体の機能を抑制することも確認されている。

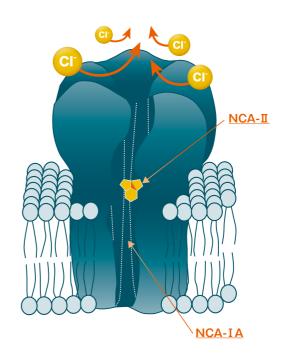
GABA受容体及びその他のタンパク活性に対するサロラネルの作用をin vitroで評価した結果、サロラネルはイエバエのGABA受容体の機能を抑制したが、ヒトのGABA受容体に対する作用は極めて低く、また、その他のタンパク活性に対する強い阻害は認められなかった。

本剤は、ノミ及びマダニにより犬が吸血され有効成分である サロラネルがノミ及びマダニに摂取されることにより効果を 発揮する。 多くの駆虫剤がGABA受容体に作用するが、その中でもサロラネルを含むイソオキサゾリン系薬剤はNCA-II結合部位に作用する。一方で例えばフィプロニルはNCA-IA結合部位に作用し、この結合部位がフィプロニルに対して耐性を示したとしても、サロラネルはNCA-II結合部位に作用するため、効果を発現することが可能と考えられる。

また、NCA-II結合部位は哺乳動物にはない、あるいは感受性が 低いとされ、逆に節足動物での選択性が高いと言われている。

参考 NCA: Non-Competitive Antagonist 昆虫のGABA受容体に作用する殺虫薬はNCA-IAとNCA-IIなど複数の 結合部位において分類され、NCA-IA結合部位に突然変異がおきると NCA-IAに抵抗性を示すようになるが、NCA-IIの作用は影響を受けない。

- GABA及びグルタミン 酸塩は無脊椎動物の 中枢神経系における 主要な抑制性神経伝達 物質である。
- サロラネルはGABA-及びグルタミン酸-開閉型イオンチャネルを 通る塩素イオンの 流れを遮断する。
- これらのチャネルを 阻害する結果、ノミ及び マダニの神経刺激が 亢進され、過剰な興奮状 態となり死に至る。



- → イソオキサゾリン系 化合物は、
- NCA-Ⅱ結合部位に 作用。
- フィプロニルなどが 作用するNCA-IA 結合部位に対する作用 はほとんどない。
- NCA-Ⅱ結合部位は 哺乳動物では認められ ない、あるいは非常に 低感受性である事が 明らかになっている。

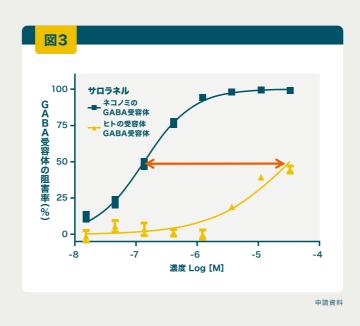
 $\mathbf{3}$

薬理学的特性

3-2 受容体への選択的作用

ネコノミ及びヒト由来のGABA受容体を発現させた培養細胞を用いて、パッチクランプ法によりサロラネルの選択的なネコノミのGABA受容体阻害活性を評価した。

サロラネルは、ヒト由来のGABA受容体と比べた場合、ネコノミ由来のGABA受容体に対して約244倍 (IC_{50})の選択的阻害を示した(図3)。



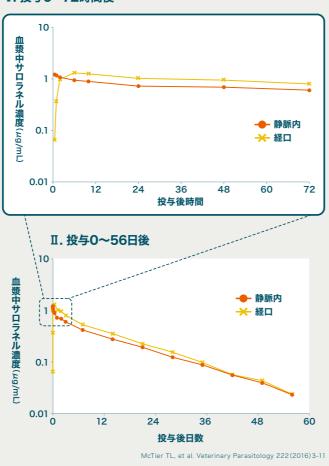
3-3 薬物動態

シンパリカ。を2.0mg/kgで絶食時に経口投与した際の最高血中濃度(C_{max})は 1.10μ g/mL、最高血中濃度到達時間(T_{max})は3時間、無限大時間後までの血中薬物濃度-時間曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)は 245μ g·hr/mL、半減期($T_{1/2}$)は11日間、生物学的利用率は86.4%であることが確認されている(**図4**)。

図4 犬の絶食時における薬物動態			
1.10µg/mL			
3時間			
245µg⋅hr/mL			
11日			
86.4%			

犬に本剤(シンパリカ。20)1錠を単回経口投与またはサロラネルの溶液を2.0mg/kgで単回静脈内投与した際の血漿中サロラネル濃度推移(n=11~12、体重補正せず) I. 投与0~72時間後、II. 投与0~56日後

I. 投与O~72時間後



全身分布、排泄及び血漿蛋白結合率

サロラネルは体内の臓器・組織に広く分布し、約2週間で半減することが確認されている。また、ビーグル犬にサロラネルの溶液を2.0mg/kgで絶食時に単回経口投与した試験の結果、投与後30日間の糞中排泄は64.8%、尿中排泄は3.2%であり、主要排泄経路は糞中であることが確認された。また、サロラネルは主に胆汁を介して糞中に未変化体として排泄されると推測された。なお、サロラネルの血漿蛋白結合率は99.9%以上である。



4

有効性

4-1 ネコノミに対する 有効性持続確認試験

試験方法及び結果

プラセボチュアブル錠投与群8頭及びシンパリカ。投与群8頭の計16頭の犬を使用し、シンパリカ。投与群には0日目にシンパリカ。を2.0mg/kgとなるように投与し、投与1日前、6日目、13日目、20日目、27日目、34日目にネコノミ100匹を人工感染させ、投与あるいは人工感染の24時間後に生存ネコノミの計数及び除去を実施した(図7)。

その結果、投与後24時間の生存ノミは、プラセボチュアブル 錠投与群ではいずれの時点も60匹以上計数されたのに対 し、シンパリカ。投与群は試験期間を通して確認されず、どの時 点においてもプラセボチュアブル錠投与群と比較して有意に 少なかった(p<0.0001)。有効率は、いずれの時点も100% であった $(\mathbf{図8})$ 。

したがって、シンパリカ®を用量2.0mg/kgとして単回経口投与したとき、犬に寄生したネコノミに対する殺効果は投与後24時間以内に100%に達し、有効性は、少なくとも投与後1ヵ月持続することが確認された。

なお、本試験において、シンパリカ_®投与に関連する有害事象 は認められていない。

図7 試験	図7 試験設計					
群	プラセボチュアブル錠 投与群	シンパリカ。 投与群				
用量(mg/kg)	0	2.0				
投与経路	経口					
薬剤投与日	0日目					
ノミ人工感染日	1日前、6、13、20、27、34日目					
ノミ計数日	1、7、14、21、28、35日目					
供試頭数	8	8				



4-2 イヌノミに対する 有効性持続確認試験

プラセボチュアブル錠投与群8頭及びシンパリカ。投与群8頭の計16頭の犬を使用し、シンパリカ。投与群には0日目にシンパリカ。を2.0mg/kgとなるように投与し、投与1日前、6日目、13日目、20日目、27日目、34日目にイヌノミ100匹を人工感染させ、それぞれ投与あるいは人工感染の24時間後に生存イヌノミの計数及び除去を実施した(図9)。

その結果、投与後24時間の生存ノミは、プラセボチュアブル 錠投与群ではいずれの時点も70匹以上計数されたのに対 し、シンパリカ。投与群は試験期間を通して確認されず、どの時 点においてもプラセボチュアブル錠投与群と比較して有意に 少なかった(p<0.0001)。減少率は、いずれの時点も100% であった(図10)。

したがって、シンパリカ。を用量2.0mg/kgとして単回経口投与したとき、犬に寄生したイヌノミに対する殺効果は投与後24時間以内に100%に達し、有効性は、少なくとも投与後1ヵ月持続することが確認された。

なお、本試験において、シンパリカ。投与に関連する有害事象 は認められていない。

試験設計 プラセボチュアブル錠 シンパリカ。 投与群 投与群 用量(mg/kg) 2.0 投与経路 経口 薬剤投与日 0日目 ノミ人工感染日 1日前、6、13、20、27、34日目 ノミ計数日 1、7、14、21、28、35日目 供試頭数 8



4-3 ノミ成虫での速効性確認試験

4-3-1 投薬後の速効性評価

シンパリカ®を用量2.0mg/kgとして犬に単回経口投与したときのネコノミに対する速効性駆除効果を確認する試験を実施した。

大64頭を、1群各8頭として8つの群に無作為に割り付けた。 1、3、5及び7群は対照群としてプラセボチュアブル錠を、 2、4、6及び8群にはシンパリカ。をそれぞれ2.0mg/kg単回 経口投与した。

投与1日前に1頭あたり100匹の未吸血のノミ成虫を人工感染させ、0日目に薬剤を投与した後、1及び2群は投与後3時間で生存ノミの計数を実施し、3及び4群は投与後4時間、5及び6群は投与後8時間、7及び8群は投与後12時間に、それぞれ生存ノミを計数した(図11)。

その結果、シンパリカ。を単回経口投与したとき、犬に寄生したネコノミに対する殺効果は投与後3時間以内に発現し、投与後8時間までに100%のノミを駆除することが確認された(図12)。

図11 試験設計								
群	1	2	3	4	5	6	7	8
用量(mg/kg)	0	2.0	0	2.0	0	2.0	0	2.0
投与経路		経口						
薬剤投与日		0日目						
ノミ人工感染日				16	前			
ノミ計数時点(薬剤投与後)	3⊪	詩間	41	詩間	8	請問	12	時間
供試頭数	8	8	8	8	8	8	8	8



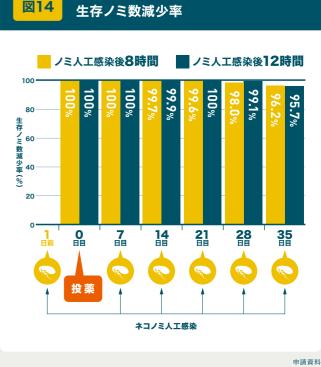
4-3-2 ノミ再感染後の速効性持続の評価

さらに、同試験中7、14、21、28及び35日目に再びノミ成虫を人工感染させ、8及び12時間後に生存ノミの計数及び除去を実施し、ノミ再感染後の速効性を評価した(図13)。

その結果、人工感染後8時間及び12時間のいずれの時点においても95%以上の有効率を示したことから、少なくとも本剤の速効性駆除効果は投与後1ヵ月持続することが確認された(図14)。

なお、本試験において、シンパリカ_®投与に関連する有害事象 は認められていない。





中胡貝科

4-4 ノミのライフサイクルへの影響 確認試験

シンパリカ。を用量2.0mg/kgとして犬に単回経口投与したときのネコノミの産卵、孵化及び成虫への成長に対する影響を確認する試験を実施した。

プラセボチュアブル錠投与群10頭及びシンパリカ。投与群10頭の計20頭の犬を使用し、投与群には0日目にシンパリカ。を2.0mg/kgとなるように投与し、投与1日前、5日目、12日目、19日目、26日目、33日目にネコノミ100匹を人工感染させ、0日目に薬剤を投与した後、攻撃48時間後に卵の計数及び除去を、攻撃72時間後にノミの除去を行った。

また、採取した卵をインキュベートし、孵化幼虫の匹数及び成長した成虫の匹数についても、各時点で確認を行った(図15)。

その結果、プラセボチュアブル錠投与群では常に1頭あたり 50個を超える卵が採取されたのに対し、シンパリカ。投与群の犬からは投与後のいずれの時点でもノミの卵は採取されなかった。有効率は、いずれの時点も100%であった(図16)。

したがって、サロラネルを用量2.0mg/kgとして単回経口投与したとき、本剤投与後少なくとも1ヵ月間は、*C.felis*が産卵する前に殺滅することでそのライフサイクルを遮断すると考えられた。

なお、本試験において、シンパリカ。投与に関連する有害事象 は認められていない。

図15 試	試験設計					
群	プラセボチュアブル錠 投与群	シンパリカ。 投与群				
用量(mg/kg)	0 2.0					
投与経路	経	経口				
薬剤投与日	0日目					
ノミ攻撃日	1日前、5、12、19、26、33日目					
ノミ卵計数日	1、7、14、21、28、35日目					
ノミ除去日	2、8、15、22、29、36日目					
供試頭数	10	10				



4-5 ネコノミ(Ctenocephalides felis) KS-1株への有効性

フィプロニル、イミダクロプリド及びペルメトリンなど多くの殺虫剤に対して耐性の報告がある*C.felis* KS-1株に対して、シンパリカ。の殺効果を確認する試験を実施した。

大16頭を、1群各8頭として2つの群に無作為に割り付けた。 対照群にはプラセボチュアブル錠を、シンパリカ。投与群には それぞれ2.0mg/kgとして単回経口投与した。投与1日前、6 日目、13日目、20日目、27日目、34日目に1頭あたり100匹の 未吸血のノミ成虫(KS-1株)を人工感染させ、投与あるいは 人工寄生の24時間後に、それぞれ生存ノミを計数及び除去 を実施した(図17)。

その結果、シンパリカ。投与群は試験期間を通して生存ノミは認められず、どの時点においても対照群と比較して有意に少なかった (p<0.0001)。有効率は、いずれの時点も100%であった (図18)。

したがって、シンパリカ。は種々の薬剤に耐性を示すネコノミ (KS-1株)に対する殺効果が投与後24時間以内に100%に達し、その効果は、少なくとも投与後1ヵ月間持続することが確認された。

図17 試験設計							
群	プラセボチュアブル錠 投与群	シンパリカ。 投与群					
用量(mg/kg)	0	2.0					
投与経路	経口						
薬剤投与日	0日目						
ノミ人工感染日	1日前、6、13、20、27、34日目						
ノミ計数日	1、7、14、21、28、35日目						
供試頭数	8	8					



マダニへの有効性

4-6 フタトゲチマダニに対する 有効性持続確認試験

プラセボチュアブル錠投与群8頭及びシンパリカ。投与群8頭の計16頭の犬を使用し、シンパリカ。投与群には0日目にシンパリカ。を2.0mg/kgとなるように投与し、投与2日前、5日目、12日目、19日目、26日目、33日目にフタトゲチマダニ50匹を人工感染させ、投与あるいは人工感染の48時間後に生存マダニの計数及び除去を実施した(図19)。

その結果、シンパリカ。投与群で計数された生存マダニは、21 日目まで認められず、28日目及び35日目に0.2及び0.6匹の 生存マダニが計数されたものの、試験期間を通じて減少率は 97%以上を示した。

したがって、シンパリカ。を用量2.0mg/kgとして単回経口投与したとき、犬に寄生したフタトゲチマダニに対する殺効果は投与後48時間以内に100%に達し、有効性は少なくとも投与後1ヵ月持続することが確認された(図20)。

なお、本試験において、シンパリカ。投与に関連する有害事象 は認められていない。

図19 試験設計					
群	プラセボチュアブル錠 投与群	シンパリカ。 投与群			
用量(mg/kg)	0	2.0			
投与経路	経口				
薬剤投与日	0日目				
マダニ人工感染日	2日前、5、12、19、26、33日目				
マダニ計数日	2、7、14、21、28、35日目				
供試頭数	8	8			



4-7 クリイロコイタマダニに対する 有効性持続確認試験

プラセボチュアブル錠投与群8頭及びシンパリカ。投与群8頭の計16頭の犬を使用し、シンパリカ。投与群には0日目にシンパリカ。を2.0mg/kgとなるように投与し、投与2日前、5日目、12日目、19日目、26日目、33日目にクリイロコイタマダニ50匹を人工感染させ、投与あるいは人工感染の48時間後に生存マダニの計数及び除去を実施した(図21)。

その結果、シンパリカ。投与群で計測計数された生存マダニはいずれの時点においても確認されず、プラセボチュアブル錠投与群と比較して有意に少なく(p<0.0001)、減少率はすべての時点で100%であった。

したがって、サロラネルを用量2.0mg/kgとして単回経口投与したとき、犬に寄生したクリイロコイタマダニに対する殺効果は投与後48時間以内に100%に達し、有効性は少なくとも投与後1ヵ月持続することが確認された(図22)。

なお、本試験において、シンパリカ。投与に関連する有害事象 は認められていない。

試験設計 プラセボチュアブル錠 シンパリカ。 投与群 投与群 用量(mg/kg) 0 2.0 投与経路 経口 薬剤投与日 0日目 マダニ人工感染日 2日前、5、12、19、26、33日目 マダニ計数日 2、7、14、21、28、35日目 供試頭数 8 8



中胡貝科

4-8 マダニでの速効性確認試験

シンパリカ®を用量2.0mg/kgとして犬に単回経口投与したときのメキシコ湾岸ダニに対する殺効果及び速効性を確認する試験を実施した。

大42頭を、1群各7頭として6群に無作為に割り付けた。1、3 及び5群には対照群とし、プラセボチュアブル錠を単回経口 投与した。2、4及び6群にはシンパリカ。として2.0mg/kgを 投与した。各群とも投与2日前に1頭あたり50匹の未吸血の 成ダニを人工感染させ、0日目の薬剤を投与した後に、1及び 2群は投与後8時間で、3及び4群は投与後12時間、5及び6 群は投与後24時間に、それぞれ生存マダニ計数を実施した (図23)。

その結果、シンパリカ。を単回経口投与したとき、犬に寄生したメキシコ湾岸ダニに対する殺効果は投与後8時間以内に発現し、投与後12時間で寄生したメキシコ湾岸ダニを99%以上駆除することが確認された(図24)。

なお、本試験において、シンパリカ。投与に関連する有害事象は 認められていない。

図23 試験設計						
群	1	2	3	4	5	6
用量(mg/kg)	0	2.0	0	2.0	0	2.0
投与経路	経口					
薬剤投与日	0日目					
マダニ人工感染日	2日前					
マダニ計数時点(薬剤投与後)	8時間 12時間 24時間			時間		
動物数	7	7	7	7	7	7



野外臨床試験

犬のノミの駆除に対するシンパリカ。の有効性及び安全性を検討するため、国内での臨床試験を実施した結果、サロラネル2.0mg/kgを基準量として1ヵ月おきに3回投与したとき、シンパリカ。投与群の生存ノミ数減少率は陽性対照群(スピノサド30.0mg/kgを基準量として1ヵ月おきに3回投与)に対して非劣性であった。また、欧州及び米国で実施した臨床試験では、同様にシンパリカ。をサロラネル2.0mg/kgを基準量として1ヵ月おきに3回投与したとき、シンパリカ。投与群の生存ノミ数減少率は、欧州では陽性対照群(スピノサド45.0mg/kgを基準量として1ヵ月おきに3回投与)に対して非劣性であり、また、米国では試験期間を通じて生存ノミ数減少率は90%以上を維持し、有効であることが確認された。

犬のマダニの駆除に対するシンパリカ。の有効性及び安全性を検討するため、国内での臨床試験を実施した結果、サロラネル2.0mg/kgを基準量として1回投与したとき、シンパリカ。投与群の生存マダニ数減少率は陽性対照群(スピノサド30.0mg/kgを基準量として1回投与)に対して非劣性であった。また、欧州で実施した臨床試験では、シンパリカ。をサロラネル2.0mg/kgを基準量として1ヵ月おきに3回投与したとき、シンパリカ。投与群の生存マダニ数減少率は陽性対照群(フィプロニル7.0mg/kgを基準量として1ヵ月おきに3回投与)に対して非劣性であり、有効であることが確認された。

なお、国内の臨床試験で寄生及び有効性が確認されたノミ、 あるいはマダニの種は*Ctenocephalides felis*(ネコノミ)、 *Haemaphysalis longicornis*(フタトゲチマダニ)及び *Rhipicephalus sanguineus*(クリイロコイタマダニ)であった。

欧州での臨床試験では、嗜好性も調査した。シンパリカ。を自発的に摂取した犬の割合は、90%以上であった。

国内での臨床試験2試験において、シンパリカ。投与との関連を否定できない有害事象は認められなかった。欧州での臨床試験では、シンパリカ。投与との関連を否定できない有害事象として、食欲増進(1頭)と、嘔吐、食欲減退、下痢及び腹鳴(1頭)が認められたが、いずれも無処置で回復した。米国での臨

床試験では、元気消失、運動失調、第三眼瞼の拳上及び食欲不振(1頭)、及び下痢(1頭)が認められたが、いずれも無処置で回復した(図25)。

図25 野外臨床試験における安全性評価

国内

15の動物病院で行われた二つの 臨床試験において、計66頭で シンパリカの安全性が評価された。

結 果

シンパリカ。投与との関連性を否定できない有害事象は認められなかった。

欧 州

27の動物病院で行われた二つの 臨床試験において、計315頭で シンパリカ。の安全性が評価された。

結果

シンパリカ、投与との関連を否定できない有害事象として、食欲増進(1頭)と、嘔吐、食欲減退、下痢及び腹鳴(1頭)が認められたが、いずれも無処置で回復した。

米 国

19の動物病院で行われた一つの 臨床試験において、計196頭で シンパリカ。の安全性が評価された。

結果

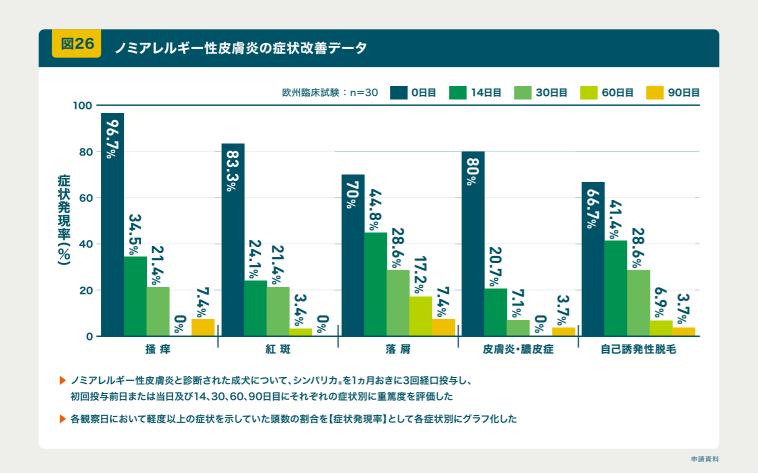
シンパリカ.投与との関連を否定できない有害 事象として、元気消失、運動失調、第三眼瞼の 拳上及び食欲不振(1頭)、及び下痢(1頭)が 認められたが、いずれも無処置で回復した。

5 野外臨床試験

ノミアレルギー性皮膚炎(FAD)の 症状改善例

欧州での野外臨床試験においてノミアレルギー性皮膚炎と診断された42頭(被験群30頭、対照群12頭)について、掻痒、紅斑、落屑、皮膚炎・膿皮症、脱毛の各症状の重篤度を4段階(無し、軽度、中等度、重度)に分けて記録した。

結果、いずれの症状においても、シンパリカ。投与後の改善傾向が認められた(図26)。



罗

安全性

6-1 毒性試験

サロラネルの毒性試験結果を以下に示す。 以下の試験を実施した結果、特に安全上の問題は認められなかった。

サロラネルの毒性試験一覧(1)

試験項目	試験名	動物種/系統、性別	投与経路/投与期間	投与量	試験結果
急性	ラット 単回経口投与 毒性試験	ラット/SD ♀	経口 単回(上げ下げ法)	55、175、550、 2000mg/kg	LD₅₀:783mg/kg
毒性試験	ラット 単回経皮投与 毒性試験	ラット/SD ♂우	経皮 単回(24時間閉塞塗布 投与後14日間観察)	2020mg/kg(溶媒:蒸 留水、1.0g/1.0mL以上 の濃度)	LD ₅₀ : >2020mg/kg
亜急性 毒性試験	ラット 30日間 反復経口投与 毒性試験	ラット/Crl: WI(Han) ぷ우	経口 30日間(1日1回)	0.223、2.233、 22.33mg/kg/日	無毒性量: 2.233mg/kg/日
慢性毒性試験	ラット 90日間 反復経口投与 毒性試験	ラット/Crl: WI(Han) ぷ우	経口 90日間(1日1回)	0.025、0.25、2.5、 25mg/kg/日	無毒性量:25mg/kg/日
生殖発生毒性試験	ラット 催奇形性試験	ラット/Crl: WI(Han) ♀	経口 妊娠6~20日(1日1回)	0.25、3.2、 40mg/kg/日	無毒性量: 母動物3.2mg/kg/日 胚・胎子3.2mg/kg/日 催奇形性:なし
	ウサギ 催奇形性試験	ウサギ/ Hra: (NZW)SPF ♀	経口 妊娠7~28日(1日1回)	0.25、3.0、 30mg/kg/日	無毒性量: 母動物3.0mg/kg/日 胚・胎子3.0mg/kg/日 催奇形性:なし
	ウサギを用いた 急性皮膚 刺激性試験	ウサギ/ NZW ♂우	背部皮膚に塗布 4時間閉塞塗布 投与後1、24、48及び 72時間に観察	500mg/0.5mL (溶媒:蒸留水)	毒性カテゴリー: IV (72 時間で無刺激または軽 微な刺激)
刺激性及び感作性試験	ウサギを用いた 急性眼 刺激性試験	ウサギ/ NZW ♂♀	結膜嚢内投与 1回のみ投与 投与後1、24、48及び 72時間に観察	100mg	毒性カテゴリー: IV (24 時間以内に解消する最小 限度の影響。24時間で 陽性影響なし)
	マウスを用いた 皮膚感作性試験	マウス/ CBA/J ♀	耳介背面部に塗布 3日連続投与 5日目に [³ H]-methyl-Thymidi neを投与した後、耳介リ ンパ節を摘出し、放射能 活性を測定	0.25、1.0、2.5% (溶媒: 80%アセトン: 20%オ リーブオイル、陽性対照: alpha-hexyl- cinnamaldehyde)	皮膚感作性:なし (リンパ節中の放射能活 性に判定基準を超える増 加なし)

申請資料

安全性

サロラネルの毒性試験一覧(2)

試験項目	試験名	菌株/細胞/動物	処置法		処理濃度	試験結果
細菌を用いた		Salmonella typhimurium (TA100、 TA1535、TA98、 TA1537)	プレート法 代謝活性化:無	溶媒:DMSO 陽性対照: 2NF、SA、9AAD	5、15、50、 150、5000 1500、5000 μg/plate 5、15、50、 150、5000 1500、5000 μg/plate	変異原性: 陰性
	 細菌を用いた 復帰変異試験		プレート法 代謝活性化:有	溶媒:DMSO 陽性対照:2AA		
	投 帰 炎 共	Escherichia coli (WP2uvrA)	プレート法 代謝活性化:無	溶媒:DMSO 陽性対照:MMS		
変異原性 試験 ヒト末梢 リンパ球を用いた 染色体異常試験			プレート法 代謝活性化:有	溶媒:DMSO 陽性対照:2AA		
		リンパ球を用いた	4時間処理 代謝活性化:有	溶媒:DMSO 陽性対照:CP	20、40、80 μg/mL	
	リンパ球を用いた		4時間処理 代謝活性化:無	溶媒:DMSO 陽性対照:MMC	10、30、45 μg/mL	変異原性: 陰性
			20時間処理 代謝活性化:無	溶媒:DMSO 陽性対照:MMC	5、10、30 μg/mL	
	げっ歯類を 用いた小核試験	ラット/Hsd:SD ♂♀	経口投与 3日間(1日1回)	溶媒: (CMC+ Tween80)水溶液 陽性対照: CP	50、100、200 mg/kg/日	変異原性: 陰性

DMSO:ジメチルスルホキシド、2NF:2-nitrofluorene、SA:sodium azide、9AAD:9-aminoacridine、2AA:2-aminoanthracene、MMS:methyl methanesulfonate、CP:シクロホスファミド、MMC:マイトマイシンC

申請資料

6-2 8週齢のビーグル犬9ヵ月間 経口投与による安全性試験

8週齢のビーグル犬8頭を1群とし、本剤をサロラネルとして 4.0mg/kg(想定される最大実投与量)、12.0mg/kg(3倍量)または20.0mg/kg(5倍量)で1ヵ月に1回、計10回経口投与した。投与期間中に死亡例はなく、重篤な有害事象も認められなかった。投与に関連すると考えられる臨床所見として、3倍量群で1回目投与後に軽度の振戦(雄1頭、雌2頭)が5倍量群で1~4回目投与後に軽度の振戦(雌2頭)及び痙攣(雌2頭)が認められたが、いずれも一過性であり、無処置で回復した。これらの神経学的所見は、犬が6ヵ月齢以上となる5回目投与移行では認められなかった。試験結果は概して認容であった。

試験名

対象動物安全性

動物/系統、性別/各群頭数

犬/ビーグル犬(♂♀)/8頭

投与経路/投与期間

経口/試験0、28、56、84、112、140、168、196、224、252日 (1ヵ月1回)の計10回、9ヵ月間

投与量(mg/kg)

4.0(最大実投与量)、12.0(3倍量)、20.0(5倍量)

検査項目

一般状態、臨床観察、神経学的検査、体重及び摂餌量、 血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、病理組織学的検査

主な所見

- ▶ 投与期間中に死亡例は認められなかった。
- ▶ 3倍量投与群で1回目投与後に軽度の振戦(雄1頭、雌2頭)
- ▶ 5倍量群で1~4回目投与後に軽度の振戦(雌2頭) および痙攣(雌2頭)
- ーいずれも一過性であり、無処置で回復
- ▶ これらの神経学的所見は、犬が6ヵ月齢以上となる 5回目投与以降では認められなかった。

6-3 MDR-1遺伝子変異コリーに対する 安全性試験

MDR1遺伝子変異がある1歳齢以上のコリー犬各6頭に、 サロラネルを3または5倍量で単回投与し9日間観察した。 試験期間中、投与に関連すると考えられる所見は認められず、 認容であることが確認された。

試験名

対象動物安全性

動物/系統、性別/各群頭数

犬/コリー犬(♂♀)/6頭

投与経路/投与期間

経口/単回投与

投与量(mg/kg)

12.0(3倍量)、20.0(5倍量)

検査項目

一般状態、臨床観察、神経学的検査、体重及び摂餌量、 血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、病理組織学的検査

主な所見

▶ 3または5倍量投与群ともに、投与に関連すると考えられる 異常所見は認められなかった。



6 安全性

6-4 野外臨床試験における併用薬について

シンパリカ。は、欧州における野外臨床試験で以下の薬剤と併用されています。 なお、併用にともなう有害事象は認められていない。

薬物分類/種類	一般的製品の詳細
抗生物質	 ● アモキシリン ● βラクタム系/強化アモキシリン ● セファロスポリン系-セファレキシン、セフポドキシム ● クロラムフェニコール ● キノロン系: マルボフロキサシン、エンロフロキサシン、シプロフロキサシン ● スルホンアミド系: トリメトプリム/サルファ合剤 ● テトラサイクリン、ドキシサイクリン ● ネオマイシン及びネオマイシン合剤 ● 抗真菌薬: ケトコナゾール
駆虫薬	 イベルメクチン/イベルメクチン合剤 ミルベマイシン/ミルベマイシン合剤 モキシデクチン プラジカンテル ピランテル ピレスリン含有製品
外用薬/シャンプー	● クロルヘキシジン含有製品● 過酸化ベンゾイル含有製品
NSAIDs	● カルプロフェン、ケトプロフェン、メロキシカム● コキシブ系: フィロコキシブ、マバコキシブ
ワクチン	● 以下に対するワクチン:犬ジステンパーウイルス、犬アデノウイルス、 犬パルボウイルス、パラインフルエンザ、犬コロナウイルス、 狂犬病ウイルス、ボルデテラ、レプトスピラ
麻酔薬及び鎮静薬	 ● アセプロマジン ● ジアゼパム ● ケタミン ● イソフルラン
	申請資料

MEMO			



MEMO	