

動物用医薬品承認審査報告書

チロブロック錠 1.25 mg、
同 2.5 mg 及び同 3.75 mg

農林水産省

本審査報告書は、新有効成分のチアマゾールを含む動物用医薬品であるチロブロック錠 1.25 mg、同 2.5 mg 及び同 3.75 mg 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。

チロブロック錠 1.25 mg、同 2.5 mg 及び同 3.75 mg 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、当該製剤の安全性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

チロブロック錠 1.25 mg、同 2.5 mg 及び同 3.75 mg

2. 申請者名

あすかアニマルヘルス株式会社

3. 成分及び分量

本品 1 錠中に以下の量の有効成分チアマゾールを含有する。有効成分の量は 1 錠中に含まれる理論的な量である。

チロブロック錠 1.25 mg : 1 錠 (63 mg) 中に 1.25 mg

チロブロック錠 2.5 mg : 1 錠 (63 mg) 中に 2.5 mg

チロブロック錠 3.75 mg : 1 錠 (63 mg) 中に 3.75 mg

有効成分以外に、賦形剤、結合剤、崩壊剤、コーティング剤等の添加剤を含む。

4. 製造方法

製剤は、造粒、混合、打錠、コーティング、包装からなる工程により製造される。

5. 用法及び用量

本剤の初期投与量は、チアマゾールとして 1.25 mg/頭/回～2.5 mg/頭/回とし、1 日 1 回又は 2 回経口投与する。初期投与量は、甲状腺機能亢進症と慢性腎臓病、心筋肥大、高血圧等の併発疾患を考慮して決定する。投与開始前、投与開始から投与開始後 3 か月までは 2～4 週毎、投与開始後 3 か月以降は 2～3 か月毎にモニタリング*を行う。モニタリングの結果を総合的に判断し、投与量を調節する場合には、1.25 mg/頭/回又は 2.5 mg/頭/回で個体毎に適宜投与量を増減する**。投与量の上限は、チアマゾールとして 10 mg/頭/回の 1 日 2 回とする。

なお、本剤の投与を中止した場合、投与再開時の投与量は、チアマゾールとして 1.25 mg/頭/回～2.5 mg/頭/回とし、1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与する。

- * モニタリング：臨床症状、副作用の問診、身体検査、血清総 T₄ の測定、血液学的検査、血液生化学的検査及び血液凝固検査
- * * 投与量の指標：血清総 T₄ が基準値の範囲（0.5～4.0 μg/dL）又は、甲状腺機能亢進症に伴う全身状態・身体検査での改善がみられた投与量

6. 効能又は効果

猫の甲状腺機能亢進症

7. 有効期間

24 か月

8. 製剤の基準値等の設定

毒劇薬指定	なし
要指示医薬品の指定	あり
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）

- ・ 本剤は要指示医薬品であるので獣医師等の処方箋・指示により使用すること。
- ・ 本剤は猫以外に使用しないこと。
- ・ 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。
- ・ 本剤の有効成分であるチアマゾールは、人で催奇形性の報告があるとともに、苦味がある。これらのことから、有効成分の使用者への曝露を防ぎ、猫が苦味を感じないようにするため、本剤をコーティング錠としている。そのため、本剤を投与する際には、錠剤を割錠又は粉碎しないこと。

（使用者に対する注意）

- ・ 人で胎盤移行性、乳汁移行性、催奇形性が認められたとの報告があることから、妊娠している可能性のある女性や妊婦、授乳婦は、可能な限り、本

剤、本剤を投与された猫のトイレ砂、糞便、尿、嘔吐物を取扱わないこと。他に投与できる者又は他に処理できる者がいない場合には、素手では触らず、保護手袋を着用する等、取扱い及び処理には十分注意すること。誤って素手で触った場合、手を石鹼と水で洗うこと。

(猫に関する注意)

- ・ 本剤を過剰投与した場合は甲状腺腫、甲状腺機能低下が現れることがあるため、獣医師から指示された量を投与するように注意し、誤って多く投与した場合は獣医師に相談すること。

(取扱い及び廃棄のための注意)

- ・ 本剤の保管は直射日光、高温及び多湿を避け、遮光した気密容器で室温保存すること。
- ・ 本剤は他の医薬品、食品、飼料等と区別し、小児の手の届かないところに保管すること。
- ・ 小児にはこの薬剤を取扱わせないこと。
- ・ 誤用を避け、品質を保持するため、他の容器に入れ替えないこと。
- ・ 使用期限を過ぎたものは使用しないこと。
- ・ 錠剤は使用直前まで PTP 包装シートから出さないこと。
- ・ 本剤を猫に投与する時は、PTP 包装シートから取り出して投与すること。
また、PTP 包装シートの誤飲によって硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、粘膜が破れて炎症を起こす等の重篤な合併症を併発することが報告されているので、PTP 包装シートは猫が誤飲しないよう、適切に廃棄すること。
- ・ 本剤の PTP 包装シートは、地方公共団体条例等に従って処分すること。

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。
- ・ 本剤、本剤を投与された猫のトイレ砂、糞便、尿、嘔吐物を取り扱った後、あるいは使用者の皮膚・粘膜に付着したときは、直ちに水洗いすること。

(猫に関する注意)

- ・ 本剤の投与期間中に、下痢、軟便、嘔吐、便秘、皮膚の傷・むくみ、頭・顔面を痒がる、元気消失、異常な鳴き声、痩せる、出血、粘膜が白い等の

普段と異なる状態を発見した時には、獣医師に投与の可否について指示を仰ぐこと。

(専門的事項)

① 禁忌

- ・ チアマゾールに対し過敏症の既往歴を持つ猫への投与は行わないこと。
- ・ 血液疾患（貧血、好中球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症等）又は血液凝固障害がある猫には投与しないこと。
- ・ 自己免疫疾患がある猫には投与しないこと。
- ・ 重度の腎機能障害又は重度の肝機能障害がある猫には投与しないこと。
- ・ 妊娠、授乳中及び繁殖を予定している猫への投与を行わないこと。

② 重要な基本的注意

- ・ 本剤の投与開始前に、モニタリングの必要性及び腎疾患の顕在化の可能性について飼い主に十分説明し同意を得ること。
- ・ モニタリングとして、投与開始前、投与開始から3か月は2～4週毎、投与開始後3か月以降は2～3か月毎に臨床症状、副作用の問診、身体検査、血清総T₄の測定、血液学的検査、血液生化学的検査及び血液凝固検査を行うこと。その際、異常又は副作用が認められた場合には、本剤の継続投与、減量又は投与中止の判断を行うこと。本剤の投与中止の判断を行った場合は、投与中止後、対症療法や支持療法等の適切な処置を行う。本剤の投与中止後、血清総T₄が基準値の上限(>4.0 µg/dL)を超えた場合、又は、甲状腺機能亢進症に伴う全身状態・身体検査での悪化がみられた場合、臨床症状と副作用の有無の聴取、身体検査、血清総T₄の測定、血液学的検査、血液生化学的検査及び血液凝固検査を行い、本剤の投与を再開する。
- ・ 本剤の1回来院での処方日数は、投与開始から3か月は2～4週間分、投与開始後3か月以降は2～3か月分を目安とする。
- ・ 本剤投与による血清総T₄の低減や甲状腺機能亢進症に伴う全身状態・身体検査での改善には投与開始から2～4週を要する。また、本剤投与による副作用は投与開始から3か月以内にみられる。
- ・ 本剤を腎機能低下がある猫又は潜在的に腎疾患がある猫に投与する場合、甲状腺機能亢進症の改善により、糸球体ろ過量の低下、腎機能低下、基礎腎疾患が顕在化することがあるので十分慎重に投与し、腎機能について経時的かつ注意深いモニタリングを行う必要がある。また、腎疾患が顕在化

し、重度の腎機能障害がみられた場合は、本剤の投与を中止し、対症療法や支持療法等の適切な処置を行うこと。

- ・本剤により、血小板数減少を伴わずに出血性素因を引き起こすおそれがあるので、投与期間中十分に観察を行い、この様な場合には必要に応じ投与中止等の適切な処置を行うこと。

③ 相互作用

- ・本剤とベンズイミダゾール系駆虫薬（アルベンダゾール、フェンベンダゾール、オクスフェンダゾール）を併用する場合、ベンズイミダゾール系駆虫薬の血中濃度が上昇する可能性がある。
- ・本剤と抗凝血剤との併用投与では、本剤のビタミンK依存性の血液凝固因子活性化阻害作用が増強する可能性がある。
- ・本剤とクマリン系抗凝血剤（ワルファリンカリウム）との併用投与では、クマリン系抗凝血剤の投与量を増量する必要がある場合がある。
- ・本剤とジギタリス製剤（ジゴキシン）、アドレナリン β 受容体遮断薬又はキサンチン誘導体（テオフィリン）との併用投与では、ジギタリス製剤、アドレナリン β 受容体遮断薬又はキサンチン誘導体の投与量を減量する必要がある場合がある。
- ・本剤とフェノバルビタール製剤との併用投与では、本剤の臨床効果が妨げられる可能性がある。
- ・本剤は肝薬物代謝酵素Cytochrome P450（CYP）により代謝されることから、本剤とCYPで代謝される薬剤〔マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン等）、フルオロキノロン系合成抗菌剤（エンロフロキサシン、オルビフロキサシン等）、シクロスポリン、トリメトプリム、非選択的 β 遮断薬（カルベジロール）、PDE3阻害薬（ピモベンダン）、カルシウムチャネル拮抗薬（アムロジピン、ジルチアゼム）等〕を併用する場合、競合的阻害により本剤又は併用薬のいずれか一方の血中濃度が上昇する可能性がある。
- ・本剤の空腹時における経口投与では、血中濃度が上昇する可能性がある。

④ 副作用

- ・本剤投与により、消化器障害（下痢又は軟便、嘔吐、便秘）、肝臓障害（ γ -GTP、AST 及び ALT の上昇）がみられ、ときに腎臓障害（無機リン及びナトリウムの減少、尿素窒素及びクレアチニンの上昇）、皮膚擦過傷/損傷/浮腫（頭部/顔面のそう痒）及び食欲不振、まれに抗甲状腺剤に共通

する薬剤誘発性の免疫反応に関連する変化（赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、MCHC、顆粒球、白血球数及び血小板数の減少、総蛋白、グロブリン及びMCVの上昇、A/G比の減少）、脱毛・皮膚の糜爛がみられる。その他、頻度不明であるが、抑うつ症状、無気力、異常発声、体重減少、出血性素因、貧血、心臓への影響（LDHの上昇）、骨への影響（ALPの減少）がみられることがある。

⑤ その他の注意

- ・チアマゾール投与において、投与期間の延長及び投与量の増加に依存した抗核抗体の上昇がみられたとの報告がある。
- ・チアマゾール投与において、精巣成熟遅延がみられたとの報告がある。
- ・ラットを用いた生殖発生毒性試験において、胎子及び出生子において胎子発育及び器官形成に対する影響がみられた。

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 項に基づき、平成 30 年 9 月 13 日、新有効成分チアマゾールを含む製剤であるチロブロック錠 1.25 mg、同 2.5 mg 及び同 3.75 mg 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）
- ・ 亜急性及び慢性毒性に関する試験資料（参考資料）
- ・ 特殊毒性に関する試験資料（参考資料）
- ・ 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

いずれの資料も、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、「対象動物を用いた安全性に関する資料」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）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」と判断されたが、審査の参考とするため、参考資料として添付されている。

また、臨床試験資料については、本剤と生物学的同等性があることが確認されている人用医薬品が猫に汎用されており、獣医臨床現場での豊富な使用実績

があることが、「起源又は発見（開発）の経緯に関する資料」の一部として添付された「国内外の臨床経験に基づく文献情報及び使用実態調査」（以下「使用実態調査等」という。）から確認できたことから、「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」と判断し、「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）別紙1の別表第四の注意8に基づき、臨床試験資料の添付を不要とした。

申請製剤は、人用医薬品としては既承認の成分であるが、動物用医薬品として新規の成分であるチアマゾールを主剤とする新有効成分含有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、本剤と生物学的同等性があることが確認されている人用医薬品である「メルカゾール錠5mg」の使用実態調査、チアマゾールを有効成分とする海外の動物用医薬品である「FELIMAZOLE」等の公開情報、チアマゾールの国内外における臨床経験に基づく文献情報等を臨床試験の代替として審査を行った。

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２７日（書面による持ち回り開催） （動物用一般医薬品調査会）	※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＞ 薬物相互作用に関する情報のうち、循環器併用薬について、臨床現場で使用割合が高い薬剤と併用する際の影響も含めて、記載内容を充実させること。さらに、使用上の注意にそれらを反映させるとともに、使用上の注意の設定根拠も併せて修正すること。
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１２月２５日に当該製剤を承認した。