

2016年3月作成 Z003

貯法	気密容器（ポリエチレン製容器包装）、室温保存
----	------------------------

劇薬 要指示医薬品 指定医薬品

アポキル錠3.6

アポキル錠5.4

アポキル錠16

アポキル錠は、犬のアトピー性皮膚炎に伴う症状及びアレルギー性皮膚炎の掻痒の緩和を目的とした、動物薬として認可された初めてのヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤である。有効成分オクラシチニブは掻痒誘発性サイトカインであるIL-31等のJAKを介したシグナル伝達を阻害し、当該疾患の改善を導く。

## 【成分及び分量】

品名	アポキル錠3.6	アポキル錠5.4	アポキル錠16
有効成分	オクラシチニブマレイン酸塩		
含量	1錠 (103mg) 中 4.838mg (オクラシチニブとして3.6mg)	1錠 (155mg) 中 7.257mg (オクラシチニブとして5.4mg)	1錠 (459mg) 中 21.502mg (オクラシチニブとして16mg)

## 【効能又は効果】

犬：アトピー性皮膚炎に伴う症状及びアレルギー性皮膚炎に伴う掻痒の緩和

## 【用法及び用量】

オクラシチニブとして体重1kgあたり0.4mgを、1日2回、最長14日間経口投与する。さらに継続する場合には1日1回投与する。ただし、投与期間は1年を超えないこと。  
体重別には次の投与量による。

投与早見表			
体重 (kg)	投与錠数		
	3.6mg	5.4mg	16mg
3.0 - 4.4	0.5		
4.5 - 5.9		0.5	
6.0 - 8.9	1		
9.0 - 13.4		1	
13.5 - 19.9			0.5
20.0 - 26.9		2	
27.0 - 39.9			1
40.0 - 54.9			1.5
55.0 - 80.0			2

## 【使用上の注意】

## (基本的事項)

- 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、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。
- (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。
  - 本剤を分割投与する場合は、開封後3日以内に使用すること。
  - 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。
- 使用に際して気を付けること  
(使用者に対する注意)
  - 本剤を投与した後は手を洗うこと。
  - 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)
  - 本剤の投与により、一時的な嘔吐及び下痢がみられることがある。
  - 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。

## (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。
    - 12ヵ月齢未満の犬 [12ヵ月齢未満の犬に対する安全性は確立されていない]
    - 体重3.0kg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]
  - 副腎皮質機能亢進症等の免疫抑制又は進行性悪性腫瘍の疑いのある犬 [免疫抑制作用があるため、症状を悪化させるおそれがある]
  - 重篤な感染症がある犬 [免疫抑制作用があるため、症状を悪化させるおそれがある]
- ②重要な基本的注意
  - 本剤は免疫系を抑制するので、個々の症例における治療上のリスクとベネフィットを考慮した上で慎重に投与すること。
  - 本剤は感染症に対する感受性を高め、腫瘍（潜在性の腫瘍を含む）を悪化させる可能性があるため、慎重に投与し、継続的に観察すること。
  - 本剤の投与開始前に細菌、真菌（皮膚糸状菌、マラセチア等）又は寄生虫（ノミ、ヒゼンダニ等）感染等について検査し、適切な治療を行うこと。
  - 本剤を長期的に投与する場合は、定期的に血液学的及び血液生化学的検査を実施することが望ましい。
- ③相互作用  
併用注意（併用に注意すること）

薬剤名・薬効群名	臨床症状・対処方法	作用機序・危険因子
免疫抑制作用を有する薬剤 ステロイド系抗炎症薬、 シクロスポリン 等	本剤及びこれらの薬剤の副作用のリスクを増加させる可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも免疫抑制作用があるため、併用により作用が増強される可能性がある。
薬物代謝酵素やトランスポーターを阻害する薬剤	本剤の作用を増強又は減弱させる可能性がある。	これらの薬剤が本剤の薬物動態に影響を及ぼし、本剤の血中濃度が変化する可能性がある。

	錠3.6	錠5.4	錠16
承認指令書番号	農林水産省指令27 動薬第2527号	農林水産省指令27 動薬第2528号	農林水産省指令27 動薬第2529号

## ④その他の注意

- 対象動物安全性試験（1日2回42日間の投与後、1日1回140日間投与）において、本剤投与との関連が考えられる臨床的所見として趾間のう胞及び乳頭腫、病理組織学的所見として腸管関連リンパ系組織、脾臓、頸部リンパ節、胸骨及び大腿骨骨髓の低細胞性、並びに肺の間質でのリンパ球及びマクロファージの集積巣が認められた。
- 対象動物安全性試験（1日2回42日間の投与後、1日1回140日間投与）において、ヘモグロビン及びヘマトクリットの有意ではない減少が5倍量群で認められた。また、網状赤血球の有意な減少が常用量群、3及び5倍量群で認められたが、投与期間中に回復した。
- 対象動物安全性試験（1日2回42日間の投与後、1日1回140日間投与）において、対照群を含む全群でアミラーゼの上昇が認められたが、関連する臨床症状・病理組織学的変化は認められず、原因は不明であった。3及び5倍量群では有意な上昇であったが、常用量群では有意ではなかった。
- 16週齢のワクチン未接種幼若犬に、本剤の3倍量を1日2回、84日間経口投与した試験において、試験0日から本剤投与を開始し、試験28及び56日に生ワクチン（犬ジステンパーウイルス、犬パルボウイルス及び犬パラインフルエンザウイルス）を、試験56日に不活化ワクチン（狂犬病ウイルス）をそれぞれ投与したとき、本剤投与群8頭中2頭が、犬パラインフルエンザウイルスに対して基準に適合する抗体価を示さず、適切な免疫応答が誘導されなかった。用法用量に従った本剤の投与期間中のワクチン投与において、本所見が発現するかどうかは確認されていない。本剤投与期間中にパラインフルエンザウイルスワクチンの接種は極力避けること。やむを得ず接種する場合は、ワクチン接種前後のペア血清を用いた中和抗体の検査等でワクチンテイクを確認すること。
- 国外臨床試験において、食欲減退、元気消失及び皮膚炎（塊状病変、足底皮膚炎、小膿疱及び化膿性病巣等を含む）が認められている。

## 【薬理学的情報等】

## (薬物動態)

## 1. 吸収 [1]

## (1)単回投与

ビーグル犬雌雄10頭に本剤をオクラシチニブとして0.4～0.6mg/kgで絶食時に単回経口投与したとき、血漿中オクラシチニブ濃度のAUC<sub>0-∞</sub><sup>1)</sup>は1206ng・h/mL、C<sub>max</sub><sup>1)</sup>は259ng/mL、t<sub>max</sub>は0.9時間、t<sub>1/2</sub>は4.13時間であり、オクラシチニブの生物学的利用率は89%であった。また、静脈内投与したときの全身クリアランス（CL）は5.27mL/min/kg、定常状態の分布容積（V<sub>dss</sub>）は0.942L/kgであった。

1) 体重で補正し目標投与量0.4mg/kgあたりに標準化

## (2)反復投与

ビーグル犬雌雄8頭に本剤をオクラシチニブとして0.6、1.8及び3.0mg/kgで1日2回6週間、その後1日1回20週間、反復経口投与した。初回投与後、3週間投与後、7.6週間投与後及び24週間投与後の血漿中オクラシチニブ濃度を測定した。初回投与後のAUC<sub>0-t</sub><sup>1), 2)</sup>及びC<sub>max</sub><sup>2)</sup>には線形性が認められた。0.6mg/kg投与時の各評価時点におけるAUC<sub>0-t</sub><sup>1), 2)</sup>は1341、1920、1720及び2020ng・h/mL、C<sub>max</sub><sup>2)</sup>は238、328、255及び333ng/mLであった。

1) 1日2回投与後はt=12、1日1回投与後はt=24

2) 体重で補正し各目標投与量0.6、1.8及び3.0mg/kgあたりに標準化

## 2. 食餌の影響 [1]

ビーグル犬雌雄18頭にオクラシチニブマレイン酸塩をオクラシチニブとして0.5mg/kgで絶食時及び非絶食時に単回経口投与した結果、オクラシチニブの生物学的利用率は絶食時で85%、非絶食時で79%であり、食餌の影響は認められなかった。

## 3. 分布 [2]

*in vitro*試験におけるオクラシチニブのイヌ血漿蛋白結合率は、10～1000ng/mLの濃度範囲で66.3～69.7%であった。

## 4. 代謝・排泄 [2]

イヌの全身分布試験において、投与1及び6時間後における血漿中の未変化体はそれぞれ85%及び64%で、血漿中では主に未変化体として存在することが確認された。投与後72時間で投与量の51%が尿中に、38%が糞中に排泄された。

*in vitro*試験におけるオクラシチニブのイヌ肝ミクロソーム酵素（シトクロムP450）に対する50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）は、予想されるC<sub>max</sub>の50倍以上であった。

## (臨床成績)

## 1. アトピー性皮膚炎

国内及び国外で実施された臨床試験における有効性成績は以下のとおりである。

	国内		米国			
	投与前と比較したCADESI-02スコアの変化率 <sup>1)</sup>		CADESI-02スコアによる治療成功率 <sup>2)</sup>		VASスコアによる治療成功率 <sup>2)</sup>	
	本剤群 <sup>3)</sup>	陽性対照群 <sup>4)</sup>	本剤群 <sup>3)</sup>	陰性対照群 <sup>5)</sup>	本剤群 <sup>3)</sup>	陰性対照群 <sup>5)</sup>
Day14	53.0% (18)	45.1% (17)				
Day28	61.5% (19)	61.6% (17)	49%* (134)	4% (134)	66%* (131)	4% (133)
Day56	66.2% (17)	73.9% (15)	56% (126)	2% (132)	60% (121)	2% (132)
Day84	84.7% (12)		50% (121)	2% (131)	60% (116)	2% (131)
Day112			56% (123)	2% (132)	61% (119)	2% (131)

\*：p<0.0001（群間比較、米国試験はDay28以外について有意差検定を実施せず）、カッコ内は評価頭数

- 1) 獣医師が評価したCanine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-02でスコア25以上の犬を供試したときの投与前のスコアと比較したスコア減少率（最小二乗平均、ただしDay84の減少率は算術平均）
- 2) 獣医師が評価したCADESI-02でスコア25以上の犬を供試したときの投与前のスコアと比較してCADESI-02スコアが50%以上の減少を示した症例の割合または飼主が犬の痒みを評価した投与前のVAS（Visual Analog Scale）スコアより2cm以上の減少を示した症例の割合（Day28のみ逆変換最小二乗平均）
- 3) オクラシチニブ0.4mg/kgを1日2回14日間、その後は試験終了まで1日1回経口投与し、実投与量は0.6mg/kgを超えなかった。
- 4) シクロスポリン5.0mg/kgを1日1回56日間経口投与した。
- 5) 本剤のプラセボ錠を本剤と同様に経口投与した。

また、試験期間中に認められた有害事象のうち、投与との関連を否定できなかった事象（国内）あるいは投与前に認められていなかった事象（米国）は以下のとおりである。



	国内		米国 <sup>1)</sup>	
	本剤群 <sup>2)</sup> (n=24)	陽性対照群 <sup>3)</sup> (n=19)	本剤群 <sup>2)</sup> (n=155)	陰性対照群 <sup>4)</sup> (n=147)
消化管障害	下痢 (4%)	嘔吐 (21%)、 下痢 (11%)	嘔吐 (10.3%)、下痢 (8.4%)、肛門囊炎、腹水、消化管出血NOS、吐血、膀胱疾患、歯科疾患 (0.6%)	嘔吐 (5.4%)、下痢 (4.1%)、膀胱疾患、鼓腸症、しぶり腹 (0.7%)
皮膚及び付属器障害	マラセチア感染症 (4%)	紅斑 (5%)	皮膚炎 (13.5%)、膿皮症 (12.9%)、組織球腫 (3.2%)、真菌症 (2.6%)、脱毛、ドライコート、外部寄生虫、せつ腫症、過角化症、腫瘍NOS、皮膚病変NOS (0.6%)	皮膚炎 (2.7%)、膿皮症 (1.4%)、乳頭腫 (1.4%)、真菌症、皮膚病変NOS、毛の変化NOS (0.7%)
神経学的障害	眠気 (4%)	-	-	-
血液・リンパ系障害	-	-	白血球減少 (6.5%)、単球・好酸球減少 (5.8%)、好中球減少 (3.2%)、リンパ球減少 (1.9%)、貧血NOS、リンパ節腫脹 (0.6%)	リンパ球減少 (1.4%)、単球・好酸球減少、リンパ節腫脹、血小板減少 (0.7%)
行動障害	-	-	行動障害NOS (1.9%)、食欲異常亢進 (1.3%)	-
心臓-血管系障害	-	-	心臓疾患NOS、心外膜液 (0.6%)	-
耳及び迷路障害	-	-	外耳炎、耳炎NOS (3.9%)、耳介刺激 (0.6%)	外耳炎、耳炎NOS (0.7%)
内分泌系障害	-	-	甲状腺機能低下症 (3.9%)	甲状腺機能低下症 (1.4%)
眼障害	-	-	角膜潰瘍、流涙症、眼障害NOS、涙液分泌減少 (0.6%)	角膜潰瘍 (0.7%)
肝-胆管障害	-	-	肝酵素上昇 (5.2%)	肝酵素上昇 (1.4%)
免疫系障害	-	-	蕁麻疹 (0.6%)	-
筋骨格障害	-	-	跛行 (1.9%)、関節炎、骨および関節障害NOS (0.6%)	跛行 (0.7%)
腎及び尿路障害	-	-	膀胱炎 (3.2%)、多尿、血尿/蛋白尿、細菌尿/白血球尿 (1.3%)、腎障害NOS、尿失禁 (0.6%)	膀胱炎 (2.7%)、血尿/蛋白尿 (2.0%)、多尿、細菌尿/白血球尿、腎障害NOS (0.7%)
生殖系障害	-	-	前立腺障害NOS、外陰膣炎 (0.6%)	-
気道障害	-	-	呼吸促進 (1.3%)、咳、ラッセル (0.6%)	-
全身的障害	-	-	食欲不振 (4.5%)、元気消失 (3.9%)、触知腫瘍NOS (1.9%)、多飲、全身的障害NOS (1.3%)、死亡、体重減少、体重増加 (0.6%)	元気消失 (2.0%)、多飲 (1.4%)、触知腫瘍NOS (0.7%)

NOS：not otherwise specified（特定不能）

1)米国試験ではDay16までに本剤群は152頭中13頭が脱落したのに対し、陰性対照群では147頭中108頭が脱落した。

2)オクラシチニブ0.4mg/kgを1日2回14日間、その後は試験終了まで1日1回経口投与し、実投与量は0.6mg/kgを超えなかった。

3)シクロスポリン5.0mg/kgを1日1回56日間経口投与した。

4)本剤のプラセボ錠を本剤と同様に経口投与した。

## 2. アレルギー性皮膚炎

国内及び国外で実施された臨床試験における有効性成績は以下のとおりである。なお、国内供試症例には食餌性アレルギー、接触性アレルギー、アトピー性皮膚炎及びその他のアレルギー性皮膚炎と診断された症例が、欧州供試症例には食餌性アレルギー、接触性アレルギー、アトピー性皮膚炎、ノミアレルギー及びヒゼンダニによる皮膚炎と診断された症例が、それぞれ含まれている。

	国内		欧州	
	VASスコアによる各評価日の治療成功例の割合と治療成功率 <sup>1)</sup>			
	本剤群 <sup>2)</sup>	陰性対照群 <sup>3)</sup>	本剤群 <sup>2)</sup>	陽性対照群 <sup>4)</sup>
Day1	33.3% (9)	7.1% (14)	25.3% (99)	34.0% (106)
Day2	29.4% (17)	0.0% (15)	53.1% (98)	67.3% (104)
Day3	29.4% (17)	0.0% (15)	73.2% (97)	80.2% (106)
Day4	52.9% (17)	6.7% (15)	80.0% (95)	90.3% (103)
Day5	52.9% (17)	7.7% (13)	78.6% (98)	92.2% (102)
Day6	50.0% (16)	7.1% (14)	85.7% (98)	94.8% (96)
Day7	56.3% (16)	0.0% (11)	85.3% (95)	100.0% (92)
治療成功率 <sup>1)</sup>	58.8*% (17)	13.3% (15)	68% (98)	76% (105)

カッコ内は評価頭数、\*：p<0.05（群間比較、割合は有意差検定を実施せず）

1)飼い主が犬の痒みをVASで評価したVASスコアが投与前と比較して2cm以上減少した場合を治療成功としたとき、各評価日の治療成功例の割合を算術平均で求めた。さらにDay1～7の70%以上の時点で治療成功と判定された症例の割合を治療成功率として逆変換最小二乗平均値を算出した。

2)オクラシチニブとして0.4mg/kgを最初の14日間は1日2回、その後は1日1回経口投与し、Day7以降の投与は必要に応じて実施した。実投与量は0.6mg/kgを超えなかった。

3)本剤のプラセボ錠を1日2回14日間その後1日1回本剤と同様に経口投与した。

4)プレドニゾン0.25～0.5mg/kgを1日2回14日間経口投与した。

また、国内臨床試験では投与と関連した有害事象は認められなかった。欧州臨床試験期間中に認められた有害事象は以下のとおりである。

認められた有害事象	本剤群 <sup>1)</sup> (n=105)	陽性対照群 <sup>2)</sup> (n=114)	
消化管障害	嘔吐、下痢、腸内容うっ滞、腹部膨満、腸炎、消化管障害NOS	15.2%	14.9%
耳及び迷路障害	外耳炎、耳介刺激、耳血腫、耳疾患NOS	4.8%	4.4%
眼障害	結膜炎、赤眼	3.8%	3.5%
心臓-血管系障害	心疾患の悪化	-	1.8%
気道障害	呼吸促進、呼吸困難、喉頭炎、気管炎、気道障害NOS	1.0%	3.5%
皮膚及び付属器障害	掻痒、皮膚炎、紅斑、局所脱毛、丘疹、膿皮症、色素沈着、浮腫、皮膚病変NOS	5.7%	4.4%
血液・リンパ系障害	外部寄生虫	-	1.8%
筋骨格障害	リンパ節炎	-	0.9%
筋骨格障害	筋硬直、筋骨格障害NOS	1.0%	0.9%
腎及び尿路障害	膀胱炎、排尿困難、尿の異常	1.9%	0.9%
乳腺障害	乳腺疾患	1.0%	-
神経学的障害	過活動、筋肉の震え、神経学的障害NOS	1.0%	0.9%
全身的障害	元気消失、食欲不振、傾眠、運動失調、運動不耐性、体重減少、全身的障害NOS	7.6%	5.3%
	体重増加、食欲異常亢進	7.6%	16.7%
	多飲、多尿、尿失禁、不適切な排尿	5.7%	42.1%
	肝酵素値上昇	-	3.5%
	発熱	1.0%	-

NOS：not otherwise specified（特定不能）

1)オクラシチニブとして0.4mg/kgを最初の14日間は1日2回、その後は1日1回経口投与し、Day7以降の投与は必要に応じて実施した。実投与量は0.6mg/kgを超えなかった。

2)プレドニゾン0.25～0.5mg/kgを1日2回14日間経口投与した。

## 3. 長期投与 [3]

実施された臨床試験供試症例のうち、本剤投与によるベネフィットがあったと判断された症例に対し、動物愛護の観点から、本剤が市販されるまで1日1回本剤投与を継続する長期投与臨床試験を米国で実施した。参加した247例の平均年齢は6.8歳、投与期間の平均は401日（15～672日）、中央値は356日であった。投与期間中に認められた有害事象のうち、5%を超える犬で認められた事象は、尿路感染症・膀胱炎（11.3%）、嘔吐（10.1%）、耳炎（9.3%）、膿皮症（9.3%）及び下痢（6.1%）であった。

**（薬効薬理）**

### 1. 作用機序 [4]

オクラシチニブはヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤である。JAKファミリーは細胞内シグナル伝達において中心的な役割を果たしているが、オクラシチニブは、炎症、アレルギー及び掻痒に関連する多くのサイトカイン（IL-2、IL-4、IL-6、IL-13、IL-31等）の受容体を介したシグナル伝達を阻害することにより、アレルギー性皮膚炎における掻痒を緩和し、皮膚症状の悪化を抑制すると考えられる。

2. *in vitro*試験における酵素活性阻害作用及びサイトカイン阻害作用 [4]
オクラシチニブのヒト組換え体JAK1、JAK2、JAK3及びTyk2に対するIC<sub>50</sub>は、それぞれ10、18、99及び84nMで、JAKファミリー以外のその他のキナーゼと比較して高い選択性を示した。また、炎症、アレルギー及び掻痒に関連するJAK1依存性サイトカイン（IL-2、IL-4、IL-6、IL-13及びIL-31）に対するIC<sub>50</sub>は、36～249nMであったが、JAK1非依存性サイトカイン（エリスロポエチン（EPO）、顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、IL-12及びIL-23）に対する作用はほとんど認められなかった（IC<sub>50</sub>>1000nM）。

**（対象動物安全性）**

11～13ヵ月齢のビーグル犬雌雄8頭を1群として、常用量（最大実投与量0.6mg/kg）、3及び5倍量を1日2回、42日間、その後は1日1回、140日間反復経口投与したとき、投与期間中に死亡例はなく、重篤な有害作用も認められなかった。本剤投与群で、投与との関連が考えられる臨床的所見として、趾間のう胞及び乳頭腫、病理組織学的所見としてリンパ系組織（脾臓、頸部及び腸間膜リンパ節）、胸骨及び大腿骨骨髓の低細胞性、並びに肺間質でのリンパ球及びマクロファージの集積巣が認められた。

また、血液学的検査において、5倍量群で赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少、全投与群で網状赤血球の減少等の変化が認められたが、貧血を示す臨床徴候はみられなかった。血液生化学的検査においては、アミラーゼの上昇等の変化が認められたが、いずれも軽度であり、投与との関連はないと考えられた。

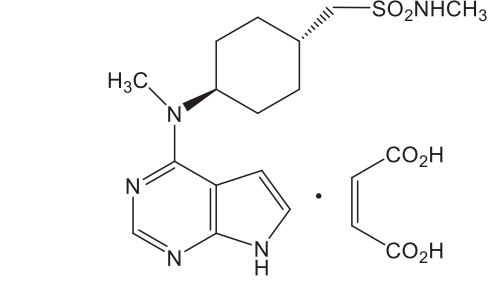
また、14～18週齢のビーグル犬雌雄8頭を1群として3倍量を1日2回、84日間反復経口投与した試験において、試験0日から本剤投与を開始し、試験28及び56日に生ワクチン（犬ジステンパーウイルス（CDV）、犬パルボウイルス（CPV）及び犬パラインフルエンザウイルス（CPIV））を、試験56日に不活化ワクチン（狂犬病ウイルス（RV））をそれぞれ投与し、本剤投与前及び試験84日に抗体価を測定した。その結果、CDV、CPV及びRVに対しては全頭が適切な免疫応答を示した。CPIVに対しては8頭中2頭が抗体価の十分な上昇（1：16以上）を示さなかったが、その要因の一つとして、健康な犬においてもCPIVに対する抗体反応に個体差があることが考えられた。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オクラシチニブマレイン酸塩（Oclacitinib Maleate）

化学名：N-Methyl-1-*[trans*-4-(methyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-ylamino)cyclohexyl]methanesulfonamide (2*Z*)-2-butenedioate

構造式：



分子式：C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S・C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：453.51

### 【有効期間】

3年

### 【包装】

アポキル錠3.6　20錠又は100錠/ポリエチレン製容器包装

アポキル錠5.4　20錠又は100錠/ポリエチレン製容器包装

アポキル錠16　20錠又は100錠/ポリエチレン製容器包装

### 【主要文献】

[1] Collard WT, et al.：J Vet Pharmacol Therap, 37, 279-285, 2013.

[2] Collard WT, et al.：J Vet Pharmacol Therap, 35 (Suppl. 3), 137-178, 2012.

[3] Cosgrove SB, et al.：Vet Dermatol, 26, 171–e35, 2015.

[4] Gonzales AJ, et al.：J Vet Pharmacol Therap, 37, 317-324, 2014.

### 【製品情報お問い合わせ先】

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

TEL：0120-317-955　FAX：0120-317-965

月曜日～金曜日　9：00～12：30、13：30～18：00受付

※土日祝祭日および弊社休業日は除く。

### 【製造販売（輸入）】

## 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

登録商標

獣医師、薬剤師等の医薬関係者は、本剤による副作用などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本剤の使用によるものと疑われる感染症の発症に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために必要があると認めるときは、上記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、農林水産省動物医薬品検査所（http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html）にも報告をお願いします。