

医政総発0903第2号
薬食安発0903第1号
平成21年9月3日

各
〔 都 道 府 県
保健所を設置する市
特 別 区 〕
衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医政局総務課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

サリドマイド製剤の入院時持参薬の取扱いについて
(医療機関への注意喚起及び周知徹底依頼)

医療機関における医療安全の確保については、従来より適切な対応をお願いしているところですが、

今般、医療機関において、厳格な安全管理方策が必要なサリドマイド製剤（販売名：サレドカプセル100）を、入院時に持参した患者とは別の患者へ誤投薬した事例が判明いたしました。

このサリドマイド製剤は「サリドマイド製剤安全管理手順」(TERMS)によりその製造販売、使用等の適正な管理が求められる製剤であることから、下記について、貴管下医療機関への周知徹底及び指導方をお願いします。

記

1. サリドマイド製剤を使用する患者については、他施設又は他科から入院する場合の持参薬の確認・管理を徹底すること。

2. サリドマイド製剤の外来処方時に他施設又は他科へ入院する場合の留意点を患者本人又は家族等に説明するよう努めること。
3. 患者への医薬品使用にあたっては、各医療機関で定める医薬品の安全使用のための業務に関する手順書に基づく業務の実施状況を確認するとともに、使用目的及び取り違え・誤使用等を防止する方策や適正に使用する方法等について、従業者に対し、改めて周知徹底すること。
4. 薬剤に起因する医療事故等が発生した際には、各医療機関における医療安全管理者、医薬品安全管理責任者等への速やかな報告と共に当該医療機関内における情報の共有・注意喚起等必要な安全管理対策を講じること。

(留意事項) 本通知の内容については、貴管下医療機関（歯科診療所を除く。）の医療安全に係る安全管理のための委員会の関係者、医療安全管理者、医薬品の安全使用のための責任者等に対しても周知されるようご配慮願います。

(参考) 本通知を含め、医薬品・医療機器の安全性に関する特に重要な情報が発出された際に、その情報をメールによって配信する「医薬品医療機器情報配信サービス」が、独立行政法人医薬品医療機器総合機構において運営されております。以下のURLから登録できますので、ご活用下さい。

医薬品医療機器情報配信サービス <http://www.info.pmda.go.jp/info/idx-push.html>

事 務 連 絡

平成21年9月3日

(別記) 御中

厚生労働省医政局総務課

厚生労働省医薬食品局安全対策課

サリドマイド製剤の入院時持参薬の取扱いについて
(医療機関への注意喚起及び周知徹底依頼)

標記について、別添のとおり、各都道府県衛生主管部(局)長等あて通知しましたので、当該通知の内容について、了知いただきますとともに、関係者に周知方よろしく申し上げます。

(別 記)

社団法人 日本医師会
社団法人 日本歯科医師会
社団法人 日本薬剤師会
社団法人 日本看護協会
社団法人 日本助産師会
社団法人 日本病院薬剤師会

社団法人 日本医療法人協会
社団法人 全日本病院協会
社団法人 全国自治体病院協議会
社団法人 日本精神科病院協会
社団法人 日本病院会
独立行政法人 国立病院機構

社団法人 日本血液学会

日本製薬団体連合会
米国研究製薬工業協会在日技術委員会
欧州製薬団体連合会技術小委員会

文部科学省高等教育局医学教育課
宮内庁長官官房
防衛省人事教育局
法務省矯正局
独立行政法人 国立印刷局病院運営担当部

財団法人 日本医療機能評価機構
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

薬食審査発0329第1号
薬食安発0329第1号
平成22年3月29日

各

都道府県
保健所を設置する市
特別区

 衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

サリドマイド製剤の使用に当たっての安全管理手順の改訂について
(医療機関への注意喚起及び周知徹底依頼)

サリドマイド製剤(販売名:サレドカプセル100)の使用に当たっては、胎児曝露等による健康被害を二度と起こさないことを目標に、患者が治療を受ける権利や人権にも配慮し、実効性のある安全管理の徹底を期すことが求められており、平成20年10月16日付け薬食審査発第1016004号・薬食安対発第1016001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長及び安全対策課長連名通知「サリドマイド製剤の使用に当たっての安全確保の徹底について」により、厳格な安全管理方策(具体的には「サリドマイド製剤安全管理手順」。(以下「TERMS」という。))を患者に必要な治療を確保するために関係者が守るべき事項として位置づけ、安全確保の徹底がなされるよう周知したところである。

今般、サレドカプセル100の製造販売業者である藤本製薬株式会社から提案のあった下記のTERMSの改訂(別紙1)について、薬事食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会での審議を経て了承されたことから、今後藤本製薬株式会社が改訂されたTERMSを実施するに当たり、サリドマイド製剤の安全確保の徹底がなされるよう、貴管下の医療機関に対して周知・指導をお願いする。

記

1. TERMSにおける処方日数の制限について

- (1) TERMSにおいては、これまでサリドマイド製剤の処方日数に関して14日を上限としてきたところであるが、患者及び医療従事者の負担も考慮し、病状の安定した患者に対

して12週間分を越えない範囲で長期処方を可能とすること。同時に、例えば60日程度の長期処方でも、患者が薬剤を管理できるよう、「薬剤管理シート」（仮称）等の指導用資材を処方医等に配布すること。

- (2) 上記変更に伴い、妊娠可能な女性に対して、妊娠リスクを回避するため、処方時に限らず、診察の機会をとらえ、間隔が4週間を越えないよう妊娠検査を実施すること。

2. TERMSにおける持参薬の管理について

平成21年9月に発生した病棟内での持参薬（サリドマイド）の誤投与事例を踏まえて、TERMSにおいて入院中の薬剤の数量管理の規定を追加する等の必要な改訂を行うこと。

- 3. 上記改訂を反映した添付文書については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp>）に、同改訂されたTERMSについては、藤本製薬株式会社のホームページ（<http://www.fujimoto-pharm.co.jp/jp/iyakuhin/thalido/index.php>）に本通知日以降、掲載される予定であること。（改訂内容は、別紙2を参照。）

サリドマイド製剤安全管理手順 (TERMS) の改訂について

	改訂	現行
7.2 処方 363 行~365 行	<u>本剤の 1 回の処方量は 12 週間分を越えないものとする。</u>	<u>注) 使用上の注意において本剤の 1 回の最大処方量は 14 日分を基本とするよう注意が喚起されている。なお、医療保険上の制約として、他の新薬と同様、薬価収載後 1 年間は 1 回の最大処方量は 14 日分である。</u>
	注： 長期処方でも患者が薬剤を管理できるよう、「お薬管理シート」(仮称) 等の指導用資材を処方医等に配布する予定。	
8.1.2.3 入院中の 数量管理 (413 行の後に 追加)	<u>患者が入院した場合、医師、薬剤師等の医療従事者又はその他適切に薬剤管理を行うことのできる者が、処方医師及び責任薬剤師等と協力して、カプセルシートを用いて調剤された本剤の数量管理を行う。</u>	

8.3 妊娠検査

女性患者 C は、以下の時期に医療機関にて妊娠検査（尿検査：50IU/L の感度以上）を実施し、処方医師は検査結果が陰性であることを確認した上で処方する。また、妊娠リスクを回避するため、処方時に限らず、診察の機会をとらえ、間隔が4週間を越えないよう妊娠検査を実施する。検査結果が擬陽性の場合、体外診断用医薬品の添付文書に従い再検査をする。

- ・本剤服用開始4週間前 } 同意日の4週間前から性交渉をしていないことが確認された場合
- ・本剤服用開始2週間前 } は、不要
- ・初回処方を含め本剤処方前24時間以内（処方ごと）
- ・本剤服用中止時
- ・本剤服用中止4週間後
- ・本剤服用中止8週間後

本剤の服用中止後においても検査結果が陰性であることを処方医師は確認する。

また、責任薬剤師等は、検査結果が陰性であったことを患者に確認した上で調剤する。

検査結果が陽性であった場合は、本剤の服用を禁止する。

女性患者 C は、以下の時期に医療機関にて妊娠検査（尿検査：50IU/L の感度以上）を実施し、処方医師は検査結果が陰性であることを確認した上で処方する。検査結果が擬陽性の場合、体外診断用医薬品の添付文書に従い再検査をする。

- ・本剤服用開始4週間前 } 同意日の4週間前から性交渉をしていないことが確認された場合
- ・本剤服用開始2週間前 } は、不要
- ・初回処方を含め本剤処方前24時間以内（処方ごと）
- ・本剤服用中止時
- ・本剤服用中止4週間後
- ・本剤服用中止8週間後

本剤の服用中止後においても検査結果が陰性であることを処方医師は確認する。

また、責任薬剤師等は、検査結果が陰性であったことを患者に確認した上で調剤する。

検査結果が陽性であった場合は、本剤の服用を禁止する。

サレドカプセル100の添付文書の改訂について

	改訂	現行
(使用上の注意) 2. 重要な基本的 注意	<p>(1) 本剤には催奇形性(サリドマイド胎芽病:「警告」の項参照)があるので、妊娠する可能性のある婦人に投与する際は、少なくとも投与開始予定の4週間前、2週間前及び投与直前に妊娠検査を実施し、検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。また、妊娠していないことを定期的に確認するために、<u>間隔が4週間を越えないよう妊娠検査を実施する。</u></p> <p>(2) <u>本剤の安全管理を確実に実施するため、1回の最大処方量は12週間分を越えないものとする。</u></p> <p>(3) ~ (5) (略)</p>	<p>(1) 本剤には催奇形性(サリドマイド胎芽病:「警告」の項参照)があるので、妊娠する可能性のある婦人に投与する際は、少なくとも投与開始予定の4週間前、2週間前及び投与直前に妊娠検査を実施し、検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。また、妊娠していないことを定期的に確認するために、<u>少なくとも妊娠検査を2週間に1回実施すること。</u></p> <p>(2) <u>本剤の安全管理を確実に実施するため、1回の最大処方量は14日分を基本とすること。</u></p> <p>(3) ~ (5) (略)</p>

蛋白分解酵素阻害剤

『ガベキサートメシル酸塩』製剤ご使用時のお願い

- 投与部位障害(静脈炎、硬結、潰瘍・壊死)を予防・軽減するために -

2009年10月

製造販売
 **小野薬品工業株式会社**
 お問い合わせ先: 医薬情報部
 電話 0120-626-190

『ガベキサートメシル酸塩』製剤(以下、本剤)は、「蛋白分解酵素(トリプシン、カリクレイン、プラスミン等)逸脱を伴う諸疾患(急性膵炎、慢性再発性膵炎の急性増悪期、術後の急性膵炎)」、「汎発性血管内血液凝固症」の効能・効果を有し、広くご使用いただいております。本剤は刺激性を有しており、投与部位障害(静脈炎、硬結、潰瘍・壊死)を発症することがあるため、添付文書にその旨を記載して注意喚起を行って参りました。しかし、本剤を高濃度で投与した症例や薬液が血管外漏出した症例で投与部位障害が生じ、重症化する事例は現在でも報告されております。そこで、今回、本剤による投与部位障害を予防・軽減するため、注意点を下記に記載いたしました。内容についてご理解賜り、今後も本剤を適正にご使用いただきますようお願い申し上げます。

安全性情報(ご使用時のお願い)

- ・本剤を末梢血管から投与する場合、薬液の濃度を0.2%以下(本剤100mgあたり50mL以上の輸液)で使用してください。
- ・本剤を中心静脈から投与する場合でも、可能な限り末梢血管からの投与と同様に低濃度で使用してください(本剤を中心静脈から投与して投与部位に血栓性静脈炎が発現したとの報告があります)。
- ・薬液が血管外へ漏れると、投与部位に潰瘍・壊死を起こすことがあるので、漏出しないように注意してください。また、血液うっ滞が起こらないようできるだけ太い血管から投与してください。
- ・本剤の使用に際しては、投与部位及び刺入した血管の観察を十分に行い、投与部位に血管痛、発赤、炎症等があらわれた場合には、投与部位の変更又は投与を中止し、適切な処置を行ってください。

『ガベキサートメシル酸塩』製剤一覧

製品名	製造販売会社*	製品名	製造販売会社*
注射用エフオーワイ100 注射用エフオーワイ500	小野薬品工業株式会社	注射用プロビトール100mg 注射用プロビトール500	日医工株式会社
アガリット静注用100mg	日医工ファーマ株式会社 株式会社三和化学研究所	注射用メクロセート100mg 注射用メクロセート500mg	株式会社イセイ
アロデート注射用100mg アロデート注射用500mg	沢井製薬株式会社	レミナロン注射用100mg レミナロン注射用500mg	高田製薬株式会社 塩野義製薬株式会社
注射用パナベート100 注射用パナベート500	エール薬品株式会社 アルフレッサファーマ株式会社		

*: 販売会社を含む

●使用上の注意等、詳細は裏面D.I.をご参照ください。



貯法:

室温保存

使用期限:

包装に表示の使用期限内に
使用すること

* 劇薬、処方せん医薬品
 (注意 - 医師等の処方せんにより使用すること)

免疫抑制剤

(カルシニューリンインヒビター)

** 承認番号	22100AMX02229000
** 薬価収載	2010年5月
販売開始	1986年2月
再審査結果	1994年3月
効能追加	2005年1月

**サンディミュン®点滴静注用250mg

Sandimmun® for i.v. infusion 250mg

シクロスポリン注射液

NOVARTIS

【警告】

臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦 (「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- * 3. タクロリムス (外用剤を除く)、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレンを投与中の患者 (「3. 相互作用」の項参照)

【組成・性状】

**品名	サンディミュン点滴静注用250mg
成分・含量	1 アンプル (5 mL) 中シクロスポリン (日局) 250mg
性状	淡黄色の粘性の液
添加物	ポリオキシエチレンヒマシ油 (商品名: クレモホル®EL) 3.25g及びエタノール適量を含有する。
pH	4.5~7.0 ^(注)
浸透圧比	約1 (生理食塩液対比) ^(注)

注) 本剤を日局生理食塩液に溶解したとき [0.5mg/mL] のpH及び浸透圧比。

【効能又は効果】

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

【用法及び用量】

本剤は日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液で100倍に希釈して点滴静注する。

1. 腎移植、骨髄移植、心移植、肺移植、膵移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量3~5 mg/kgを投与する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。
2. 肝移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量4~6 mg/kgを投与する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤の投与により、まれにショック等の重篤な過敏反応の発現がみられるので、使用に際しては少量注入後患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置をとること。
- (2) 過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中トラフ値 (trough level) の測定を頻回に行い、投与量を調節すること。

- (3) 臓器移植において、3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者
- (2) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (3) 腎機能障害のある患者 [腎機能が悪化するおそれがある。]
- (4) 肝機能障害のある患者 [肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがある。]
- (5) 膵機能障害のある患者 [膵機能が悪化するおそれがある。]
- (6) 高血圧症の患者 [血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。]
- (7) 感染症のある患者 [免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。]
- (8) 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者 [免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。]
- (9) 高齢者 (「5. 高齢者への投与」の項参照)
- (10) 低出生体重児、新生児又は乳児 (「7. 小児等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 腎・肝・膵機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査 (血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、アミラーゼ、尿検査等) を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (2) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 他の免疫抑制剤と併用する場合は、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるため、十分注意すること。
- (4) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行うこと。
- (5) 血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。
- (6) 低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。
- (7) ショック等を予測するため、投与に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。また、投与に際しては0.1%アドレナリン注射液及び酸素吸入の用意をし、少なくとも投与開始後30分間は継続して十分に観察し、その後も頻回に観察すること。



(8) 本剤の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油を含有する医薬品でショックの発現が報告されているので、留意すること。また、ポリオキシエチレンヒマシ油を含有する他の製剤で高脂血症がみられたとの報告がある。

3. 相互作用

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。本剤は代謝酵素チトクロームP450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、また、CYP3A4及びP糖蛋白の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

* (1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン (乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。
タクロリムス (外用剤を除く) (プログラフ)	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されること及び副作用が相互に増強されると考えられる。
ビタバスタチン (リパロ) ロスバスタチン (クレストール)	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	本剤により、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇 (ビタバスタチン: Cmax 6.6倍、AUC 4.6倍、ロスバスタチン: Cmax 10.6倍、AUC 7.1倍) する。
ボセンタン (トラクリア)	ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約50%低下したとの報告がある。	本剤が、ボセンタンのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンはCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。
アリスキレン (ラジレス)	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのCmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。	本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。

* (2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 ムロモナブCD3 (OKT3) 抗胸腺細胞免疫グロブリン (ATG) 製剤等	過度の免疫抑制が起こることがある。〔2. 重要な基本的注意〕の項参照)	共に免疫抑制作用を有するため。
ホスカルネット アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬剤 ベザフィブラート フェノフィブラート等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査 (クレアチニン、BUN等) を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
メルファラン注射剤		機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリダク インドメタシン等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査 (クレアチニン、BUN等) を行うなど患者の状態を十分に観察すること。 高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。 高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン等 キヌプリスチン・ダルホプリスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
メトクロプラミド		胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる。
胆汁酸製剤		本剤は脂溶性薬剤であるため、胆汁酸と混和することにより吸収が増加すると考えられる。
アセトゾラミド カルベジロール		機序は不明である。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
オクトレオチド プロブコール		これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。
テルピナフィン		機序は不明である。
エトラピリン	本剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与すること。	エトラピリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起こることがある。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾロンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾロンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドセタキセル パクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。
エゼナミブ		機序は不明である。
コルヒチン	ミオパシー、筋痛、筋力低下、腎障害、肝障害、末梢神経障害等があらわれたとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。	機序は不明である。
HMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿剤 チアジド系利尿剤 フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいので、血中尿酸値に注意すること。	高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
プロナンセリン ナルフラフィン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。
エベロリムス	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベロリムスの用量調節も行うこと。	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる。
	エベロリムスが本剤の腎毒性を増強するおそれがある。	機序は不明である。
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる。
外用活性型ビタミンD ₃ 製剤 タカルシトール カルシポトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。	本剤による腎機能低下があらわれた場合には、活性型ビタミンD ₃ による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。

4. 副作用

サンディミュン内用液・カプセル・注射液、ネオーラル内用液・カプセルに関する承認時までの臨床試験及びその後の使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況は以下のとおりである。

腎移植 2,414例中、何らかの副作用が報告されたのは662例 (27.4%) で、主なものは腎障害219件 (9.1%)、肝障害118件 (4.9%)、多毛107件 (4.4%)、振戦103件 (4.3%)、糖尿・高血糖87件 (3.6%)、高血圧・血圧上昇74件 (3.1%) 等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

肝移植 50例中、何らかの副作用が報告されたのは14例 (28.0%) で、主なものはBUN増加4件 (8.0%)、多毛3件 (6.0%)、歯肉肥厚2件 (4.0%)、高血圧2件 (4.0%)、血小板減少症2件 (4.0%)、発熱2件 (4.0%) 等であった。

(承認時まで及び2003年3月31日までの集計)

骨髄移植 218例中、何らかの副作用が報告されたのは126例 (57.8%) で、主なものは腎障害54件 (24.8%)、多毛47件 (21.6%)、高血圧9件 (4.1%)、振戦9件 (4.1%) 等であった。(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

心移植、肺移植、膵移植については、国内において承認時までに、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

1) **ショック、アナフィラキシー様症状**：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧降下、胸内苦悶、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(頻度不明)

2) **腎障害**：腎機能障害は本剤の副作用として高頻度にみられる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休業により回復する。〔BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。〕また、**器質的な腎障害(尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等)**があらわれることがある。〔移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤(「3. 相互作用」の項参照)との併用により起こりやすい。〕

(5%以上)

なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。

3) **肝障害**：AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、ビリルビンの上昇、黄疸があらわれることがあるので、このような場合には減量するなど適切な処置を行うこと。

(1%～5%未満)

4) **可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、**全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等**の症状があらわれた場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。

(1%未満)

5) **感染症**：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症(肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、带状疱疹等)を併発することがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(1%～5%未満)

*6) **進行性多巣性白質脳症 (PML)**：進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害

等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。（頻度不明）

- *7) **BKウイルス腎症**：BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（頻度不明）
- 8) **急性膀胱炎**：急性膀胱炎（初期症状：上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等）があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（1%未満）
- 9) **血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群（HUS）**：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする（1%未満）、**血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状**（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする）（頻度不明）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) **溶血性貧血、血小板減少**（各1%未満）：溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（1%未満）
- 12) **悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）**：他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（1%未満）

(2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	1%~5%未満	1%未満
過敏症	-	-	-	発疹 ^{注)}
循環器	-	-	血圧上昇	-
血液	-	-	-	貧血、白血球減少
消化器	-	-	悪心・嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感
皮膚	-	多毛	-	脱毛
精神神経系	-	-	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害
代謝異常	-	-	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留
感覚器	視力障害	-	-	耳鳴、難聴
筋骨格系	-	-	-	ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛
その他	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症	-	歯肉肥厚	出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿）、熱感、のぼせ、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房

注) このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。〕
- 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行するとの報告がある。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）ので、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。

8. 過量投与

徴候、症状：悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等

処置：シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない。

9. 適用上の注意

- アンプルカット時**：本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。
- 輸液容器・輸液セットの使用時**：
 - ポリ塩化ビニル（PVC）製の輸液容器・輸液セットの使用は避けること**。〔シクロスポリンはポリ塩化ビニル製の容器・器具に吸着し、また、本剤に含まれるポリオキシエチレンヒマシ油によってポリ塩化ビニルの可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート（DEHP）が溶出する。〕
 - ポリカーボネート製の輸液セットの使用はできるだけ避けること**。使用する場合には、三方活栓や延長チューブ等のコネクター部の監視を十分に行い、ひび割れが確認された場合は、直ちに新しい製品と交換すること。〔本剤はポリオキシエチレンヒマシ油及びエタノールを含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、通常100倍希釈で、1日目よりそのコネクター部にひび割れが生じるおそれがある。これにより液漏れ等が発生し、必要な投与量が確保されない可能性がある。なお、濃度が高いほどひび割れは発生しやすく、また過度な締め付け及び増し締め等は、ひび割れの発生を助長する要因となる。〕
- シリンジポンプ使用時**：本剤をシリコンオイルが塗布されたシリンジ内で希釈しないこと。〔本剤の希釈液がシリコンオイルと接することで浮遊物がみられたとの報告がある。〕
- 滴下制御方式の輸液ポンプ使用時**：滴下制御方式の輸液ポンプを使用すると、ポンプの設定値より実際の流量が少なくなるので、正確な投与を行うには、適正な流量に補正する必要がある。〔本剤の添加物であるポリオキシエチレンヒマシ油の界面活性作用により、点滴筒内の一滴の大きさが小さくなると考えられる。〕

10. その他の注意

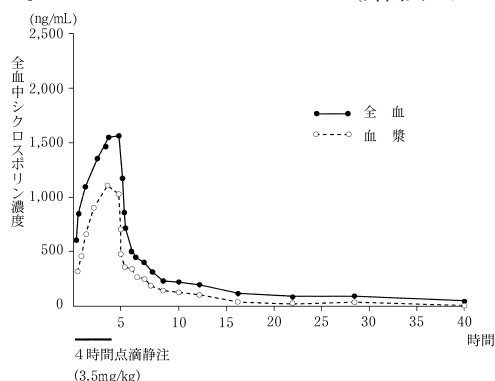
- 循環器障害**：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。
- 血中濃度測定用採血**：血中濃度測定のための血液採取は**末梢血**を用いること。〔骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。〕

- (3) ラットで、精細管障害を示す組織像 (40mg/kg、経口投与)、精子運動能の低下 (20mg/kg、経口投与)、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下 (1 mg/kg、皮下投与) が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

重症腎不全患者 4 例にシクロスポリンを 1 回点滴静注し、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法により測定した結果、全血中濃度は注入終了時に最高値に達し、その値は 769~2,331ng/mL [3.5mg/kg を投与した 3 例の平均は 1,801ng/mL] であった。平均全血中半減期は、0.10 (α 相)、1.08 (β 相)、15.8 (γ 相) 時間であった。(外国人のデータ)



重症腎不全患者 (1 例) における 1 回点滴静注後の血中濃度

2. 代謝²⁻⁴⁾

シクロスポリンは主としてチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、主要代謝物はモノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体、N-脱メチル体であった。(外国人のデータ)

【臨床成績】

1. 腎移植における拒絶反応の抑制⁵⁾

腎移植患者において本剤投与群 238 例 (生体腎 145 例、死体腎 93 例・94 移植腎) に対し、他の免疫抑制剤の投与を受けた既存対照群 283 例 (生体腎 199 例、死体腎 84 例) と比較検討した結果、本剤投与群の 1 年生着率は死体腎 (79.2%)、生体腎 (93.2%) 共に既存対照群に比し有意に高い成績が得られた。また、本剤投与により副腎皮質ホルモン剤の減量及び入院日数の短縮等がみられ本剤の有用性が示された。

2. 肝移植における拒絶反応の抑制

海外で肝移植を受け帰国した患者 24 例に対し有効性と安全性について評価を行った結果、1 年及び 2 年生生存率は共に 95.7%、3 年生生存率は 82.0% であった。

3. 心移植における拒絶反応の抑制^{6,7)}

- ① ネオオーラルとサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験における移植後 6 ヶ月までの成績では、国際心肺移植学会 (ISHLT) の重症度基準でグレード 3A 以上の拒絶反応発現率は、ネオオーラル群 42.6% (80 例/188 例)、サンディミュン群 41.7% (80 例/192 例) であった。また、生存率はネオオーラル群 93.1% (175 例/188 例)、サンディミュン群 92.7% (178 例/192 例) であった。移植後 6 ヶ月までに 7.1% (27 例/380 例) の患者が死亡したが、その主な原因は移植臓器廃絶 (12 例)、敗血症 (4 例)、悪性腫瘍 (2 例) であった。(外国人のデータ)
- ② 心移植患者 139 例の 3 剤併用療法 (シクロスポリン + アザチオプリン + ステロイド) による長期成績では、急性拒絶反応は 21 例に 25 回 (患者当たり 0.18 回) と従来の治療法 (シクロスポリン + ステロイド、患者当

り 0.84 回) に比べ発現頻度の減少がみられた。また、1 年生生存率は 92%、3 年生生存率は 85%、5 年生生存率は 78% であった。一方、長期の安全性については従来の治療法に比べ、感染症、悪性腫瘍の発現率の低下を認めた。(外国人のデータ)

4. 肺移植における拒絶反応の抑制⁹⁾

- ① 片肺移植患者 73 例及び両肺移植患者 58 例の計 131 例における 1 年生生存率は、それぞれ 87% 及び 76%、2 年生生存率はそれぞれ 87% 及び 73% であった。入院中に 8% (11 例/131 例) の患者が死亡したが、その原因は敗血症 (3 例)、心臓病 (3 例)、アスペルギルス感染 (2 例)、原因不明の成人呼吸窮迫症候群 (2 例)、気道合併症 (1 例) であった。(外国人のデータ)
- ② 片肺又は両肺移植患者 44 例を ATG (抗胸腺細胞グロブリン) 群 (シクロスポリン + アザチオプリン + ステロイド + ATG) と非 ATG 群 (シクロスポリン + アザチオプリン + ステロイド) に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレード II 以上の急性拒絶反応の発現率は、ATG 群で 23% (5 例/22 例)、非 ATG 群で 55% (12 例/22 例) と ATG 群で有意 ($p=0.03$) に少なかった。また、1 年及び 2 年生生存率は ATG 群で 68% 及び 64%、非 ATG 群では 73% 及び 68% であった。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様であった。(外国人のデータ)

5. 膵移植における拒絶反応の抑制^{10,11)}

- ① 膵腎同時移植患者 476 例の 1 年、5 年及び 10 年生生存率は、それぞれ 96.5%、88.9% 及び 79.5% であった。また、移植膵の 1 年、5 年及び 10 年生着率は、それぞれ 87.9%、78.9% 及び 68.4%、移植腎では、それぞれ 88.4%、81.0% 及び 63.5% であった。移植後の死亡の主な原因は、心又は脳血管障害 (46%)、敗血症 (16%)、悪性腫瘍 (13%) であった。(外国人のデータ)
- ② 膵腎同時移植患者 50 例を ATG 群 (シクロスポリン + アザチオプリン + ステロイド + ATG) と非 ATG 群 (シクロスポリン + アザチオプリン + ステロイド) に無作為に割り付け比較検討した結果、移植後 1 年までの移植膵に対する急性拒絶反応は両群ともなく、移植腎に対する急性拒絶反応は ATG 群 36% (9 例/25 例)、非 ATG 群 76% (19 例/25 例) と ATG 群で有意 ($p<0.01$) に少なかった。(外国人のデータ)

6. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病 (GVHD) の抑制¹²⁾

骨髄移植患者 21 例に対し予防的投与を行い検討を行った結果、生着は全例にみられ、急性 GVHD のみられなかったものは 52.4% (11 例/21 例)、グレード 1 以下では 81.0% (17 例/21 例)、グレード 3 以上のものはなかった。GVHD 患者 11 例 (急性 4 例、慢性 7 例) に対し治療的投与を行い検討した結果、有効率 63.6% (7 例/11 例) であり、やや有効を含めると 72.7% (8 例/11 例) であった。

【薬効薬理】

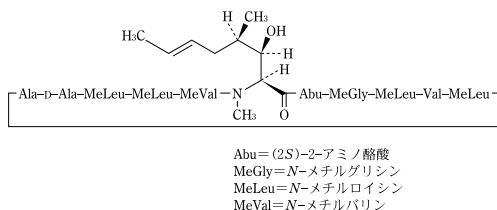
本剤の作用機序は直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示す。本剤は主にヘルパー T 細胞の活性化を抑制するが、サブプレッサー T 細胞の活性化を阻害しないことが示されている。

本剤は T 細胞においてシクロフィリンと複合体を形成し、T 細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害する。これによって脱リン酸化による転写因子 NFAT の細胞質成分の核内移行が阻止され、インターロイキン-2 に代表されるサイトカインの産生が抑制される。

1. 本剤は種々のマイトジェンにより刺激活性化されたリンパ球の増殖反応を抑制する（マウス脾細胞 *in vitro*）。
2. 本剤はT細胞増殖因子であるインターロイキン-2等のサイトカインの産生を抑制することが示されている（マウス脾細胞 *in vitro*, *ex vivo*）。
3. 本剤は主として、ヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている（ヒト末梢血リンパ球 *in vitro*）。
4. 本剤は動物において、腎（ウサギ、イヌ）、肝（イヌ）、骨髓（ウサギ、ラット）、心（ブタ）、肺（イヌ）、膝（イヌ）の同種移植片の生着又は生存期間を延長させ、骨髓移植における移植片対宿主反応の予防（ウサギ）及び治療（ラット）効果を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：シクロスポリン（Ciclosporin）

化学名：*cyclo*-[(2S,3R,4R,6E)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylamino-oct-6-enyl]-L-2-aminobutanoyl-N-methylglycyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-N-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-valyl-

分子式：C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂

分子量：1202.61

性状：白色の粉末で、アセトニトリル、メタノール又はエタノール（95）に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

**【包装】

サンディミュン点滴静注用250mg 5 mL 5管

【主要文献】

- 1) Follath, F. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 34, 638, 1983
[SIMM0456A]
- 2) Kronbach, T. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 43(6), 630, 1988
[SIMM06322]
- 3) Combalbert, J. et al. : Drug Metab. Dispos. 17(2), 197, 1989
[SIMM08003]
- 4) Wood, A. J. et al. : Transplant. Proc. 15(4) (Suppl. 1/2), 2409, 1983
[SIMM00849]
- 5) 岩崎洋治ほか：移植20(Suppl.), 399, 1985 [SIMJ00470]
- 6) Eisen, H. J. et al. : Transplantation 68(5), 663, 1999
[SIMM30186]
- 7) Olivari, M. T. et al. : Circulation 82(5/Suppl. IV), 276, 1990
[SIMM11320]
- 8) Cooper, J. D. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 107(2), 460, 1994
[SIMS00510]
- 9) Palmer, S. M. et al. : Chest 116, 127, 1999 [SIMM29876]
- 10) Odorico, J. S. et al. : Clinical Transplants 1997 157, 1998
[SIMS00511]
- 11) Cantarovich, D. et al. : Kidney Int. 54(4), 1351, 1998
[SIMM28226]
- 12) 正岡徹ほか：移植20(2), 136, 1985 [SIMJ00276]

【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～18:00

www.novartis.co.jp

(39-1, 12)

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

7414320-D00000