2023.01.24
DC-003259_01

Basic Expert

肺がん

シスプラチン＋ペメトレキセド＋ペムブロリズマブ療法

監修 国際医療福祉大学病院 薬剤部 薬剤部長
国際医療福祉大学 薬学部 准教授
佐藤 淳也 先生

適　応	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（非扁平上皮癌）
投与の詳細	1コース21日間（4コース実施）

薬剤名	投与量	投与方法 投与期間	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	～	21
シスプラチン	75mg/m^2	点滴静注 2時間	↓																
ペメトレキセド	500mg/m^2	点滴静注 10分	↓																
ペムブロリズマブ	200mg/body	点滴静注 30分	↓																

※4コース終了後、増悪を認めなければペメトレキセド＋ペムブロリズマブ併用維持療法への移行を考慮する。

本レジメンについて

●全身状態良好（PS 0-1）、PD-L1 TPS※ 50%以上に対する一次治療において推奨されているプラチナ製剤併用療法＋PD-1/PD-L1阻害薬の1つである。
●非扁平上皮癌にのみ有効性が認められている。
●KEYNOTE-189試験[1]において、EGFR遺伝子変異陰性・ALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象に、プラチナ製剤（シスプラチンまたはカルボプラチン）＋ペメトレキセド併用療法→ペメトレキセド維持療法とプラチナ製剤＋ペメトレキセド＋ペムブロリズマブ併用療法→ペメトレキセド＋ペムブロリズマブ併用維持療法が比較された。観察期間中央値10.5ヵ月時点での全生存期間中央値は、ペムブロリズマブ未併用群11.3ヵ月に対してペムブロリズマブ併用療法群は、有意な延長（p<0.00001、層別log-rank検定）が報告されている。また、観察期間中央値23.1ヵ月時点の全生存期間中央値は、それぞれ10.7ヵ月、22.0ヵ月と報告されている（ハザード比0.56、95%信頼区間 0.45-0.70、Cox比例ハザードモデル）[2]

※TPS（Tumor Proportion Score）：コンパニオン診断薬による免疫染色検査で示された腫瘍組織のPD-L1発現率

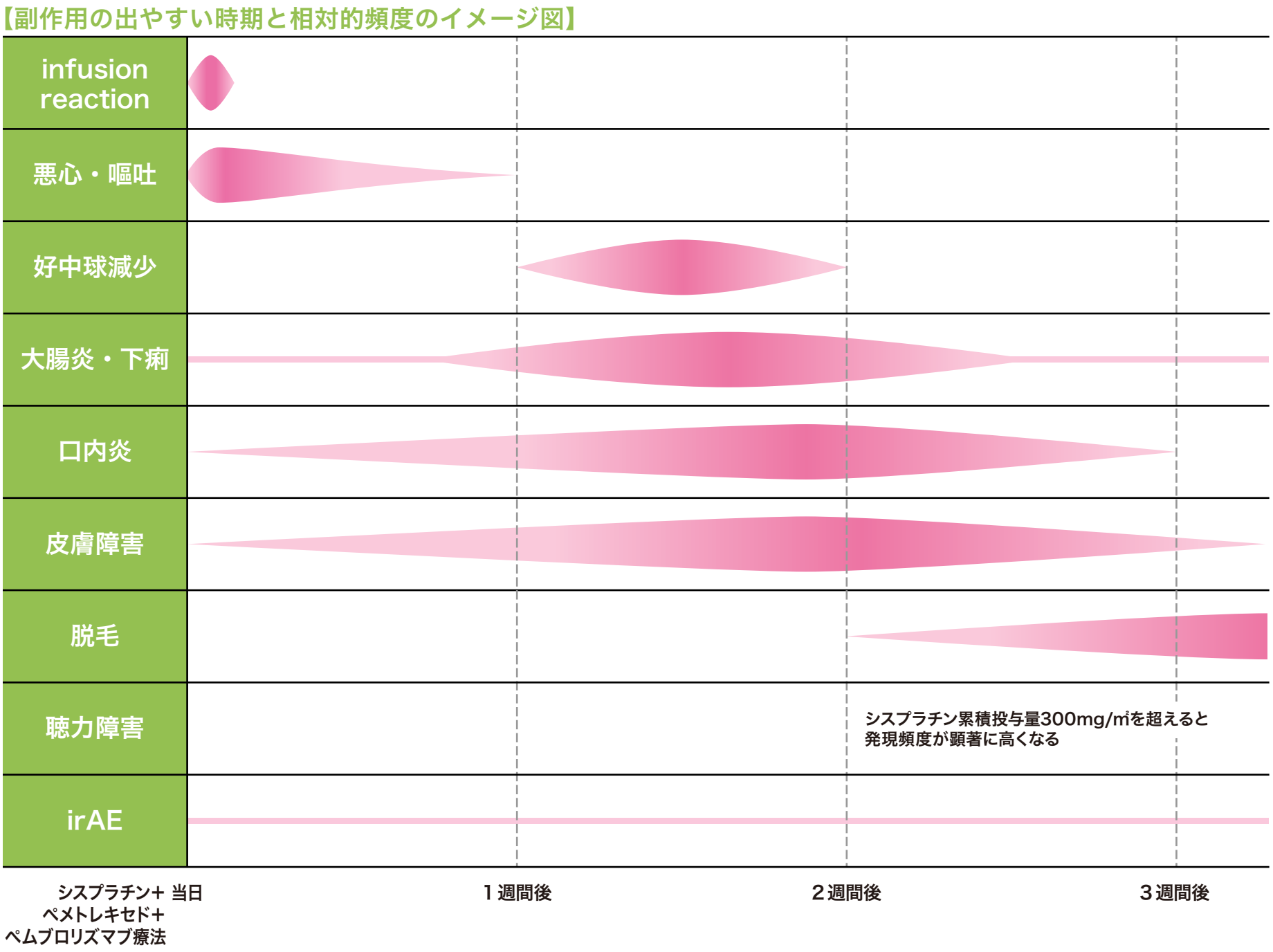
1) Gandhi L, et al.: N Engl J Med. 2018; 378(22): 2078-92.
2) Gadgeel S, et al.: J Clin Oncol. 2020; 38(14): 1505-17.

副作用の特徴

●高度催吐性リスクに分類されるため、適切な制吐療法を実施する。
●シスプラチン投与時は、大量輸液（Hydration）によって腎保護を行う。
●シスプラチンの聴力障害は、高音域の難聴が多く、耳鳴も合併しやすい。長期に渡り障害が残存することもあり、注意が必要である。
●ペメトレキセドによる副作用を軽減するために、下記のように葉酸及びビタミンB$_{12}$を投与する。
・葉酸：ペメトレキセド初回投与の7日以上前から1日1回0.5mgを連日経口投与する。ペメトレキセド投与中止の際は、ペメトレキセド最終投与日から22日目まで可能な限り経口投与する。
・ビタミンB$_{12}$：ペメトレキセド初回投与の少なくとも7日前に1回1mgを筋肉内投与する。その後、ペメトレキセド投与期間中及び投与中止後22日目まで9週（3コース）毎に筋肉内投与する。
●免疫関連有害事象（irAE）には、発現率は高いが、致死率の比較的少ないもの（大腸炎、肺炎、甲状腺機能低下）や心筋炎のように発現率は高くないが、致死率の高いプロファイルのものがある[1]。

1) Wang DY, et al.: JAMA Oncol. 2018; 4(12): 1721-8.

【副作用の出やすい時期と相対的頻度のイメージ図】



シスプラチン＋ペメトレキセド＋ペムブロリズマブ療法

監修 国際医療福祉大学病院 薬剤部 薬剤部長
国際医療福祉大学 薬学部 准教授 佐藤 淳也 先生

このレジメンの重要事項・ポイント等

Drからみたポイント

○EGFR遺伝子変異やALK融合遺伝子のないTPS 50%以上のPS 0-1のIV期非小細胞肺癌患者を対象として、ペムブロリズマブ単剤療法とシスプラチンあるいはカルボプラチンのプラチナ製剤併用療法を比較する第III相試験（KEYNOTE-024試験）が行われている[1]。無増悪生存期間（PFS）は、HR=0.50（Cox比例ハザードモデル）（10.3カ月 vs 6.0カ月，p<0.001, 層別log-rank検定）であり、さらに全生存期間（OS）においても、HR=0.63（Cox比例ハザードモデル）（30.0カ月 vs 14.2カ月, p=0.002, 層別log-rank検定）であったことから、ペムブロリズマブ単剤療法は、ペメトレキセドを含むプラチナ製剤併用療法に対して有用であることが確認されている。

○ペムブロリズマブとプラチナ製剤併用療法の第III相試験（KEYNOTE-189試験）のPFSおよびOSは、それぞれHR=0.52（Cox比例ハザードモデル）（8.8カ月 vs 4.9カ月，p<0.0001, 層別log-rank検定）、HR=0.49（Cox比例ハザードモデル）（未到達 vs 11.3カ月，p<0.0001, 層別log-rank検定）であり、シスプラチン＋ペメトレキセド療法やカルボプラチン＋ペメトレキセド療法に対するペムブロリズマブの上乗せはPFSとOSを有意に延長する証拠がある[2]。

○KEYNOTE-189試験では、割り振られた616名の患者のうち445名（72%）がカルボプラチン投与を受けている。有効性（PFS）に対するHRは、カルボプラチン0.55[0.44-0.70]、シスプラチン0.44[0.30-0.65]であり、いずれのプラチナ製剤でも有効性がある。

○KEYNOTE-189試験の忍容性は、ペムブロリズマブ併用群における7.4カ月の観察において82.5%の患者に計画用量が投与された。76.5%が5回以上の投与を受けており、多くの患者において受容可能である。

○両プラチナ製剤の有害事象を比較すると、シスプラチン群（111名）では、グレード3以上の全有害事象は59.5%であった。有害事象による治療中止は9.9%、悪心嘔吐はそれぞれ4.5%、貧血13.5%、好中球減少14.4%、血小板減少7.2%、倦怠感9.0%であった。一方、カルボプラチン群（294名）では、グレード3以上の全有害事象は70.1%であった。有害事象による治療中止は12.6%、悪心嘔吐はそれぞれ3.1%および3.4%、貧血17.3%、好中球減少16.3%、血小板減少8.2%、倦怠感6.1%、下痢5.8%であった。

○患者報告アウトカム（PRO）の解析も行われ、ペムブロリズマブ併用療法群がプラチナ製剤併用療法群に比べてQOLを維持させることも報告されている[3]。

○本レジメンの注意点として、PS 2症例での臨床成績および安全性は不明である。PS 2症例は細胞傷害性抗癌薬の毒性も懸念される患者群でもあり、さらに免疫チェックポイント阻害薬を併用投与することについては安全性における懸念もある。

薬剤師からみたポイント

○腎障害は、シスプラチンの最高血中濃度に相関する。また、タンパク非結合プラチナが腎障害に寄与し、血漿タンパクと結合後は、腎障害を生じにくいので、投与時間を遅くする方がよい（1mg/kg/hr以下）。

○シスプラチンの腎障害予防には、ハイドレーションが重要である。しかし、補液量でなく最終的な尿量確保が重要である（100mL/hr、2400mL/日以上）。

○最近、経口補液を併用するなどしたショートハイドレーション法が開発されており、シスプラチンであっても通院外来での適用が可能である[4]。

○利尿剤の選択には、フロセミドあるいはマンニットールが使用されるが、どちらが有効なのかについては、結論がない[5,6]。

○シスプラチン投与時の腎障害予防には、マグネシウムの補充が重要である[7]。10-20mEqのマグネシウムをハイドレーションの補液に混合する（経口だけでのマグネシウム補充については、有効性は確立していない）。

○ペメトレキセドは、メトトレキサートに類した葉酸代謝拮抗薬であるので、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）など腎毒性を持つ薬剤との併用は注意する。

○ペメトレキセドの重篤な毒性は、葉酸とビタミンB_{12}プールの減少に関係している[8]。現在のレジメンではこれらの補充療法が標準的に行われている。葉酸とVB_{12}補充をしないペメトレキセド＋シスプラチン療法では、グレード3以上の好中球減少や発熱性好中球減少症がそれぞれ34%および9%に発生し、補充を行った15%や0.6%に比べ多かった[9]。

○葉酸は、投与の7日以上前から1日1回0.5mgを連日経口投与する。ペメトレキセドの投与を中止又は終了する場合には、ペメトレキセド最終投与から22日間続ける。ビタミンB_{12}は、初回投与の少なくとも7日前にビタミンB_{12}として1回1mgを筋肉内投与する。VB_{12}の経口投与は推奨されない[10]。ただし、最初のVB_{12}投与をペメトレキセド導入時間を24 ～ 48時間に短縮できる可能性が報告されている[11]。

○ペンブロリズマブ投与中は、免疫関連有害事象（irAE）の発現を注意深く観察する。比較的頻度が高い内分泌障害（甲状腺機能障害）の検査は、肝腎機能などのルーチン血液検査に定期的に追加しておく。

看護師からからみたポイント

○シスプラチン投与時には、食欲不振が遷延するので、食習慣の変更など観察する。長期的には、体重減少など治療を続ける体力を奪うので食生活のアドバイスを行う。

○シスプラチン投与時の飲水励行のみならず、排尿状況を確認する。例えば、治療後の体重増加は、ハイドレーションが排尿増加に結びついていない可能性がある。

○免疫関連有害事象（irAE）の副作用は、倦怠感など疾患のためと許容して発見が遅れることがあるので注意する。例えば、カルボプラチン、ペメトレキセドに由来する貧血とirAEとしての甲状腺機能障害や肝機能障害は、ともに倦怠感として認識される可能性がある。

○同様に肺癌の進行とペメトレキセドの間質性肺炎、irAEとしての肺障害は、呼吸障害として重複する可能性がある。

○重症糖尿病は、消化器症状や倦怠感など感冒様症状に類似していることがあり、免疫チェックポイント阻害薬投与時の体調不良は、化学療法を受けている専門施設に受診が望ましい。

○irAEの好発時期は、幅が広いので投与終了後も観察が必要である。

1) Reck M, et al.: N Engl J Med. 2016; 375(19): 1823-33.
2) Gandhi L, et al.: N Engl J Med. 2018; 378(22): 2078-92.
3) Garassino MC, et al.: Lancet Oncol. 2020; 21(3): 387-97.
4) Horinouchi H, et al.: ESMO Open. 2018; 3(1): e000288.
5) Santoso JT, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2003; 52(1): 13-8.
6) Ostrow S,et al.: Cancer Treat Rep. 1981; 65(1-2): 73-8.
7) Yamamoto Y, et al.: Anticancer Res. 2015; 35(4): 2199-204.
8) Niyikiza C, et al.: Mol Cancer Ther. 2002; 1(7): 545-52.
9) Vogelzang NJ, et al.: J Clin Oncol. 2003; 21(14): 2636-44.
10) Takagi Y, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2016; 77(3): 559-64.
11) Takagi Y, et al.: Oncologist. 2014; 19(11): 1194–9.

《副作用の詳細》

副作用の発現率

進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象としたKEYNOTE-189試験[1]におけるプラチナ製剤（シスプラチンまたはカルボプラチン）＋ペメトレキセド＋ペムブロリズマブ療法（n=405）のグレード3以上の有害事象は、貧血16.3%、好中球減少15.8%、血小板減少7.9%、無力症6.2%、疲労5.7%、下痢5.2%などであった。免疫関連有害事象（irAE）は、ペムブロリズマブ併用群405例中92例（22.7%）に発生した。このうちグレード3以上の事象は36例（8.9%）であり、肺炎2.7%の他、皮膚障害が2%、腎炎1.5%であった。3例がirAEにて死亡に至った。

1) Gandhi L, et al.: N Engl J Med. 2018; 378(22): 2078-92.

主な副作用

▶有害事象共通用語規準

※重篤、頻度の高いものは表内項目をピンク色で示しております。

副作用名	主な症状	薬剤による対策	指導のポイント
infusion reaction 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1	●掻痒感、蕁麻疹 ●顔面浮腫、顔面紅潮 ●しびれ ●脱力感 ●口腔内・咽頭不快感 ●咳、くしゃみ ●動悸、頻脈、悪心	●発現時は投与を中止する。 ●症状に応じて、解熱鎮痛薬、抗ヒスタミン薬、ステロイド、アドレナリン投与などを投与する。特に血圧低下を伴う場合などは速やかにアドレナリンを投与する。 ●infusion reactionの既往歴がある場合などでは、抗ヒスタミン薬やステロイドの前投薬を行う。	●少しでも何か異常を感じたら、すぐにスタッフに伝えるように指導する。 ●軽度の場合や対症療法により速やかに回復した場合は、点滴速度を遅くして再投与可能であるが、経過を注意深く観察する。
悪心・嘔吐 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1-7	●吐き気 ●嘔吐 ●食欲不振	●高度（催吐性）リスクに該当し、下記薬剤による制吐療法が推奨される。 ●アプレピタント＋5-HT$_3$受容体拮抗薬（グラニセトロン、パロノセトロン）＋デキサメタゾン ●予期性の不安による悪心・嘔吐がありそうな場合は、投与前日眠前や投与日朝にアルプラゾラムなどを使用する。 ●若年、女性、飲酒歴なし、乗り物酔い、妊娠悪阻の有無など患者側の因子にも注目した対応が必要となる。	●強い不安をもつ患者では催吐リスクが高いため、十分な支持療法とday2以降の内服方法の説明が必要。 ●3〜4日以上の嘔吐の持続、1日以上食事が困難な場合は、医療機関に連絡するよう指導。 ●悪心・嘔吐時は食事を工夫（水分量が多く、喉ごしのよいものなど）し、食事がとれない場合でも水分をとるように指導する。 ●嘔吐後は、口腔内を清潔にするため、うがいをする。 ●軽い散歩などの気分転換。
好中球減少 検査でわかる 発現時期の目安 day7-14	●易感染 （自覚症状に乏しい）	●好中球数1,000/μL未満で発熱、または好中球数500/μL未満になった時点でG-CSFを考慮。 ●発熱時：抗菌薬（シプロフロキサシン200mg×3回/日およびアモキシシリン250mg/クラブラン酸125mg× 3回/日の併用など） ●発熱性好中球減少症発症後は、好中球数が5,000/mm^{3}に達するまでフィルグラスチムを連日投与を検討する。また、次コースよりペグフィルグラスチムの二次予防的投与（化学療法翌日以降に3.6mgペグフィルグラスチムの皮下注）を検討する。	●自覚症状がないため、感染の予防・早期発見が重要。 ●悪寒・発熱時の対処法と医療機関に連絡するタイミングを確認。 ●手洗い、含嗽、歯磨きの励行。 ●シャワー浴などによる全身の清潔保持。 ●外出時はマスクを着用、人混みは避ける。 ●こまめに室内を清掃。
血小板減少 検査でわかる 発現時期の目安 day7-14	●皮下出血 ●粘膜組織からの易出血	●血小板数だけでなく、出血症状、合併症、侵襲的処置の有無等を総合的に考慮して、血小板輸血を検討する。	●歯ぐきや鼻粘膜などの粘膜組織から出血しやすいため、歯みがきや鼻をかむときは優しく行う。 ●出血時は安静にし、出血部位をタオルなどで圧迫して止血する。 ●出血が止まらない場合は、病院に連絡するようにする。

皮膚障害 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1-	●発疹、落屑	●皮膚障害は、ペンブロリズマブとペメトレキセドによるものがある。ペメトレキセドによるものがある。ペメトレキセドによる皮疹は、制吐剤として使用されるステロイドにて予防される（ステロイドを使用しないペメトレキセド単独療法の皮疹は、2倍程度高頻度である）。 ●確立した予防法・治療法はないが、下記の外用薬・内服薬が用いられる。 ・保湿剤（尿素軟膏、ヘパリン類似物質含有軟膏、ビタミンA含有軟膏など。べたつき感が気になる場合アルコールを含むローションタイプを選択してもよい） ・ステロイド外用剤（部位や症状の程度によってステロイドランクや塗布量を選択） ・経口抗アレルギー薬 ・重篤な場合や外用剤で症状がコントロールできない場合、プレドニゾロンを 1mg/kgの用量で開始し、少なくとも4週間かけて漸減する ●重度の皮膚障害がみられた場合は、被疑薬の投与を中止し、皮膚科専門医にコンサルトのうえ、症状に応じてステロイドを中心とした治療を行う。	●保湿剤をこまめに塗布して、皮膚の保湿を維持。保湿剤は、すり込まずに押し当てるように塗布。 ●入浴・シャワー浴の際は、ぬるめのお湯、低刺激の洗浄剤でやさしく皮膚を洗浄。入浴後は、早めに保湿剤を塗布。 ●紫外線吸収剤を含まない日焼け止め（紫外線散乱剤のみ含有）などを使用して紫外線を避ける。 ●水疱やびらん、皮膚剥離などの症状、目や唇などの粘膜部での症状があらわれた場合には、次の診察を待たずに、すぐに医療機関に連絡する。
脱毛 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day14-	●頭髪の脱毛 ●腋毛、陰毛、眉毛などの脱毛	●確立された予防法はない。	●脱毛から回復までの過程（時期・抜け方など）を説明。 ●見た目の脱毛量が減るため、治療前に頭髪をカット。 ●頭皮を清潔に保つために低刺激のシャンプーを使用して優しく洗髪する。 ●脱毛した髪が飛び散るのを防ぐため帽子・バンダナを使用。 ●パーマやカラーリングは、治療が終わるまで控える。 ●かつらなどの購入（治療前に検討することが好ましい）。
大腸炎・下痢 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1-	●下痢 ●発熱 ●粘血、粘液便 ●血便 ●腹痛など	●irAEによる大腸炎・下痢の場合、ロペラミドの使用には注意が必要である。腸炎症状をマスクし、適切な治療の開始の遅延・症状の重篤化を招くおそれがある。 ●Grade2以上の場合は被疑薬を休薬する。重篤な症状が5～7日間を超えて持続した場合、0.5～1.0mg/kg/日の経口メチルプレドニゾロン投与を行う。Grade1に改善後、1カ月以上かけて漸減し、ペムブロリズマブの投与を再開する。 ●上記でも症状が改善しない場合やGrade3～4の場合、ベドリズマブ（保険適応外）を投与する。Grade1に改善後、1カ月以上かけて漸減するが、ペムブロリズマブは投与再開しない。	●便に粘液・血液が混じる場合や、治療前より1日の排便回数が4回以上増えた場合は、次の診察を待たずに医療機関に連絡する。
間質性肺炎 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1-	●息切れ（呼吸困難） ●乾性咳嗽 ●発熱	●確立した予防法はない。 ●症状を認めたら、投与延期と経過観察を基本とする。 ●症状が悪化した場合、1.0 mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロンを投与する。	●息切れ（呼吸困難）、乾性咳嗽、発熱がみられた場合は、次の診察を待たずに、すぐに医療機関に連絡する。 ●喫煙者には、禁煙を指導する。

肝機能障害 検査でわかる 発現時期の目安 day1-	●倦怠感 ●食欲不振 ●黄疸 ※無症候の場合もある	●グレード2以上の場合、被疑薬を休薬する。肝機能検査値上昇が5～7日を超えて持続又は悪化した場合、0.5～1.0mg/kg/日の経口メチルプレドニゾロンを投与する。	●無症候の場合もあるが、黄疸などがあらわれた場合には、次の診察を待たずに、すぐに医療機関に連絡する。
内分泌障害 検査でわかる 発現時期の目安 day1-	●倦怠感 ●食欲不振 ●動悸 ●発汗 ●発熱 ●徐脈 ●振戦 ●体重増加 ●体重減少 ●頭痛 ●悪心・嘔吐 ●下痢 ●便秘など	●甲状腺機能障害は、初期に生じる甲状腺破壊による甲状腺中毒症が生じることがある。これに対しては、βブロッカー（プロプラノロール30mg）が有効である（抗甲状腺剤の使用は一般に不要である）。 ●後に生じる甲状腺機能低下は、ホルモン補充療法を行う。レボチロキシン25μg内服から開始し、3-4ヵ月で維持量とする。心疾患や高齢者では12.5μg内服から開始する。 ●副腎機能低下がありながら甲状腺ホルモン補充を行うと副腎クリーゼとなるため慎重な内分泌障害の診断が必要である。 ●副腎皮質機能低下症が併発する場合、甲状腺ホルモン補充に加え、コルチゾール（ヒドロコルチゾンとして15-30mg）投与が必要である。従って、血中ACTH高値やコルチゾール低値の定量が必要である。 ●副腎機能が低下すると易疲労感、脱力感、筋力低下、体重減少、低血圧、食欲不振、悪心嘔吐、無気力、不安、アルドステロン低下による低Naおよび低Cl、高Kを生じる。Na/K比が30以下は注意である ●下垂体機能低下は、ACTHとコルチゾールの両方が低下する。コルチゾールの分泌は、午前中高く、夕から夜間は、ピークの20%となる。午前採血で6μg/dL未満なら機能低下を疑う。下垂体機能低下による甲状腺機能低下は、TSH、FT3、FT4の全てが低下する。	●いずれか疑われる症状があらわれた場合には、次の診察を待たずに、すぐに医療機関に連絡する。
1 型糖尿病 検査でわかる 発現時期の目安 day1-	●口渇 ●多飲 ●多尿 ●体重減少 ●易疲労感など	●劇症糖尿病は、発症1週間以内でケトアシドーシスとなる。随時血糖288mg/dL以上かつHbA1cは、8.7%未満であることが多く、発症時に糖尿病ケトアシドーシスを呈していることが多い。 ●初期症状には、上気道炎（発熱、咽頭痛）、消化器症状があり、感冒と誤解されやすい。その他、倦怠感、口渇、多飲、多尿、悪心、急な体重減少、意識混濁などが特徴である。ICIの副作用だがステロイド投与は禁忌であり、インスリンで血糖コントロールするのが基本となる。 ●糖尿病ケトアシドーシスが認められる場合は、初期治療として輸液、電解質の補正、インスリンなどの投与を行う。	●1型糖尿病を疑う症状があらわれた場合には、次の診察を待たずに、すぐに医療機関に連絡する。

筋炎 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1-	●発熱 ●全身倦怠感 ●食欲不振 ●体重減少 ●四肢を中心とした筋力低下 ●嚥下障害 ●筋痛 ●赤褐色尿など	●いずれも、極めてまれながら突然の発症後に重症化・致死的となることがある。 ●急速に進行する神経障害に対しては、経験的にステロイドの全身投与が行われるが、がん免疫療法による筋障害に対してエビデンスが確立された治療法はない。	●いずれか疑われる症状があらわれた場合には、次の診察を待たずに、すぐに医療機関に連絡する。
ギラン・バレー症候群等 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1-	●四肢のしびれ ●四肢の筋力低下 ●呼吸困難など		
重症筋無力症 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1-	●眼瞼下垂 ●筋力低下 ●嚥下障害 ●呼吸障害など		
心筋炎 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1-	●動悸 ●息切れ・呼吸困難 ●胸部圧迫感 ●胸痛 ●脈拍異常 ●全身倦怠感など	●被疑薬を免疫関連の心筋炎では、グレード2以上の場合は、1以下になるまで休薬する。グレード3以上の場合は、中止する。 ●循環器内科専門医にコンサルトのうえ、症状に応じてステロイドなどを投与する。	●心筋炎を疑う症状があらわれた場合には、次の診察を待たずに、すぐに医療機関に連絡する。
ぶどう膜炎 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1-	●霧視 ●飛蚊症 ●羞明 ●視力低下 ●眼痛 ●充血など	●眼科専門医にコンサルトする。 ●グレード2以上の場合は、被疑薬を休薬する。 ●症状に応じて、ステロイドなどを投与する。	●視力の異常があらわれた場合には、次の診察を待たずに、すぐに医療機関に連絡する。

※本サイトに掲載されている薬剤の詳細は各製品の電子添文をご参照ください。