

一部変更承認に伴う 「添付文書」改訂のお知らせ

抗悪性腫瘍剤
チロシンキナーゼインヒビター

スプリセル[®]錠20mg
スプリセル[®]錠50mg
SPRYCEL[®] Tablets
(ダサチニブ錠)

製造販売元： Bristol-Myers 株式会社
プロモーション提携： 大塚製薬株式会社

このたび、抗悪性腫瘍剤 スプリセル錠20mg・50mg（一般名：ダサチニブ水和物）において、承認事項一部変更が承認されました。

今後のご使用に際しましては、新しい「添付文書」をご参照くださいますようお願い申し上げます。

スプリセル錠20mg・50mg 改訂箇所の新旧対比表
(下線 部：追加・改訂箇所、~~~~ 部：削除)

【効能又は効果】及び【用法及び用量】

改訂後	改訂前
【効能又は効果】 1. 慢性骨髄性白血病 2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	【効能又は効果】 1. イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病 2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
【用法及び用量】 1. 慢性骨髄性白血病 (1) 慢性期 通常、成人にはダサチニブとして1日1回100mgを経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回140mgまで増量できる。 (2) 移行期又は急性期 通常、成人にはダサチニブとして1回70mgを1日2回経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減するが、1回90mgを1日2回まで増量できる。 2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 通常、成人にはダサチニブとして1回70mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回90mgを1日2回まで増量できる。	【用法及び用量】 1. イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病 (1) 慢性期 通常、成人にはダサチニブとして1日1回100mgを経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。 (2) 移行期又は急性期 通常、成人にはダサチニブとして1回70mgを1日2回経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減するが、1回90mgを1日2回まで増量できる。 2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 通常、成人にはダサチニブとして1回70mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回90mgを1日2回まで増量できる。

【改訂理由】

2011年6月16日付で、国際共同臨床第Ⅲ相試験の成績に基づき、初発の慢性骨髄性白血病が追加され、【効能又は効果】として「慢性骨髄性白血病」（以下、CML）が承認されました。また、慢性期CML患者の【用法及び用量】に、100mg 1日1回投与にて十分な有効性が得られない場合、安全性と忍容性を考慮し、140mg 1日1回投与への増量が承認されました。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

改訂後	改訂前
<p>(効能・効果に関連する使用上の注意)</p> <p>(1) 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用すること。</p> <p>(2) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</p> <p>(3) イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病患者に本剤を使用する際には、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない患者を選択すること。</p> <p>(4) イマチニブに忍容性のない患者に本剤を使用する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること(「慎重投与」の項参照)。</p>	<p>(効能・効果に関連する使用上の注意)</p> <p>←追記</p> <p>←追記</p> <p>1. 慢性骨髄性白血病患者に本剤を使用する際には、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない患者を選択すること。</p> <p>2. イマチニブに忍容性のない患者に本剤を使用する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること(「慎重投与」の項参照)。</p>

【改訂理由】

- (1) 本剤の使用にあたっては、事前に染色体検査又は遺伝子検査によってCMLの診断を確定していることが必要であるため記載しました。
- (2) 本剤の【効能又は効果】は、【臨床成績】の項に記載している初発の慢性期CML患者を対象とした国際共同臨床第Ⅲ相試験成績、イマチニブ抵抗性のCML及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(以下、Ph+ALL)患者を対象とした臨床試験成績を基に設定されていることから、適応患者を選択する際の注意として記載しました。
- (3) 【効能又は効果】を「慢性骨髄性白血病」に変更するに伴い記載整備しました。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

改訂後	改訂前																		
<p>(用法・用量に関連する使用上の注意)</p> <p>(1) 本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。</p> <p>(2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(3) 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。</p> <p>1) 血液系の副作用と投与量調節の基準</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">疾患及び病期</th> <th style="text-align: center;">好中球数/ 血小板数</th> <th style="text-align: center;">投与量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;">慢性期慢性骨髄性白血病(CML) (初回用量 1日1回100mg)</td> <td style="vertical-align: top;">好中球数 <1,000/mm³ 又は 血小板数 <50,000/mm³</td> <td style="vertical-align: top;">①好中球数1,000/mm³以上及び血小板数50,000/mm³以上に回復するまで休薬する。 ②1日1回100mgで治療を再開する。 ③血小板数が25,000/mm³を下回るか、再び好中球数が7日間を超えて1,000/mm³を下回った場合は、①へ戻り、2回目の発現時は1日1回80mgで治療を再開する。3回目の発現時は、初発の慢性期CML患者では1日1回50mgで治療を再開し、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない慢性期CML患者では投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">移行期CML、急性期CML又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL) (初回用量 1日2回70mgを1日2回)</td> <td style="vertical-align: top;">^{注1)}好中球数 <500/mm³ 又は 血小板数 <10,000/mm³</td> <td style="vertical-align: top;">①血球減少が白血病に関連しているかを確認(骨髄穿刺又は生検)する。 ②白血病に関連しない場合は、好中球数1,000/mm³以上及び血小板数20,000/mm³以上に回復するまで休薬する。 ③1回70mgを1日2回で治療を再開する。 ④再度発現した場合には、①へ戻り、2回目の発現時は1回50mgを1日2回、3回目の発現時は1回40mgを1日2回で治療を再開する。 ⑤白血病に関連する場合は、1回90mgを1日2回までの増量を考慮する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1：原則として、患者の全身状態に十分注意し、少なくとも投与開始(第1日)から第14日までは治療を継続した後の検査値</p>	疾患及び病期	好中球数/ 血小板数	投与量調節	慢性期慢性骨髄性白血病(CML) (初回用量 1日1回100mg)	好中球数 <1,000/mm ³ 又は 血小板数 <50,000/mm ³	①好中球数1,000/mm ³ 以上及び血小板数50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 ②1日1回100mgで治療を再開する。 ③血小板数が25,000/mm ³ を下回るか、再び好中球数が7日間を超えて1,000/mm ³ を下回った場合は、①へ戻り、2回目の発現時は1日1回80mgで治療を再開する。3回目の発現時は、初発の慢性期CML患者では1日1回50mgで治療を再開し、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない慢性期CML患者では投与を中止する。	移行期CML、急性期CML又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL) (初回用量 1日2回70mgを1日2回)	^{注1)} 好中球数 <500/mm ³ 又は 血小板数 <10,000/mm ³	①血球減少が白血病に関連しているかを確認(骨髄穿刺又は生検)する。 ②白血病に関連しない場合は、好中球数1,000/mm ³ 以上及び血小板数20,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 ③1回70mgを1日2回で治療を再開する。 ④再度発現した場合には、①へ戻り、2回目の発現時は1回50mgを1日2回、3回目の発現時は1回40mgを1日2回で治療を再開する。 ⑤白血病に関連する場合は、1回90mgを1日2回までの増量を考慮する。	<p>(用法・用量に関連する使用上の注意)</p> <p>←追記</p> <p>(1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(2) 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。</p> <p>1) 血液系の副作用と投与量調節の基準</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">疾患及び病期</th> <th style="text-align: center;">好中球数/ 血小板数</th> <th style="text-align: center;">投与量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;">慢性期慢性骨髄性白血病(CML) (初回用量 1日1回100mg)</td> <td style="vertical-align: top;">好中球数 <1,000/mm³ 又は 血小板数 <50,000/mm³</td> <td style="vertical-align: top;">①好中球数1,000/mm³以上及び血小板数50,000/mm³以上に回復するまで休薬する。 ②1日1回100mgで治療を再開する。 ③血小板数が25,000/mm³を下回るか、再び好中球数が7日間を超えて1,000/mm³を下回った場合は、①へ戻り、2回目の発現時は1日1回80mgで治療を再開し、3回目の発現時は投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">移行期CML、急性期CML又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL) (初回用量 1日2回70mgを1日2回)</td> <td style="vertical-align: top;">^{注1)}好中球数 <500/mm³ 又は 血小板数 <10,000/mm³</td> <td style="vertical-align: top;">①血球減少が白血病に関連しているかを確認(骨髄穿刺又は生検)する。 ②白血病に関連しない場合は、好中球数1,000/mm³以上及び血小板数20,000/mm³以上に回復するまで休薬する。 ③1回70mgを1日2回で治療を再開する。 ④再度発現した場合には、①へ戻り、2回目の発現時は1回50mgを1日2回、3回目の発現時は1回40mgを1日2回で治療を再開する。 ⑤白血病に関連する場合は、1回90mgを1日2回までの増量を考慮する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1：原則として、患者の全身状態に十分注意し、少なくとも投与開始(第1日)から第14日までは治療を継続した後の検査値</p>	疾患及び病期	好中球数/ 血小板数	投与量調節	慢性期慢性骨髄性白血病(CML) (初回用量 1日1回100mg)	好中球数 <1,000/mm ³ 又は 血小板数 <50,000/mm ³	①好中球数1,000/mm ³ 以上及び血小板数50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 ②1日1回100mgで治療を再開する。 ③血小板数が25,000/mm ³ を下回るか、再び好中球数が7日間を超えて1,000/mm ³ を下回った場合は、①へ戻り、2回目の発現時は1日1回80mgで治療を再開し、3回目の発現時は投与を中止する。	移行期CML、急性期CML又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL) (初回用量 1日2回70mgを1日2回)	^{注1)} 好中球数 <500/mm ³ 又は 血小板数 <10,000/mm ³	①血球減少が白血病に関連しているかを確認(骨髄穿刺又は生検)する。 ②白血病に関連しない場合は、好中球数1,000/mm ³ 以上及び血小板数20,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 ③1回70mgを1日2回で治療を再開する。 ④再度発現した場合には、①へ戻り、2回目の発現時は1回50mgを1日2回、3回目の発現時は1回40mgを1日2回で治療を再開する。 ⑤白血病に関連する場合は、1回90mgを1日2回までの増量を考慮する。
疾患及び病期	好中球数/ 血小板数	投与量調節																	
慢性期慢性骨髄性白血病(CML) (初回用量 1日1回100mg)	好中球数 <1,000/mm ³ 又は 血小板数 <50,000/mm ³	①好中球数1,000/mm ³ 以上及び血小板数50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 ②1日1回100mgで治療を再開する。 ③血小板数が25,000/mm ³ を下回るか、再び好中球数が7日間を超えて1,000/mm ³ を下回った場合は、①へ戻り、2回目の発現時は1日1回80mgで治療を再開する。3回目の発現時は、初発の慢性期CML患者では1日1回50mgで治療を再開し、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない慢性期CML患者では投与を中止する。																	
移行期CML、急性期CML又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL) (初回用量 1日2回70mgを1日2回)	^{注1)} 好中球数 <500/mm ³ 又は 血小板数 <10,000/mm ³	①血球減少が白血病に関連しているかを確認(骨髄穿刺又は生検)する。 ②白血病に関連しない場合は、好中球数1,000/mm ³ 以上及び血小板数20,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 ③1回70mgを1日2回で治療を再開する。 ④再度発現した場合には、①へ戻り、2回目の発現時は1回50mgを1日2回、3回目の発現時は1回40mgを1日2回で治療を再開する。 ⑤白血病に関連する場合は、1回90mgを1日2回までの増量を考慮する。																	
疾患及び病期	好中球数/ 血小板数	投与量調節																	
慢性期慢性骨髄性白血病(CML) (初回用量 1日1回100mg)	好中球数 <1,000/mm ³ 又は 血小板数 <50,000/mm ³	①好中球数1,000/mm ³ 以上及び血小板数50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 ②1日1回100mgで治療を再開する。 ③血小板数が25,000/mm ³ を下回るか、再び好中球数が7日間を超えて1,000/mm ³ を下回った場合は、①へ戻り、2回目の発現時は1日1回80mgで治療を再開し、3回目の発現時は投与を中止する。																	
移行期CML、急性期CML又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL) (初回用量 1日2回70mgを1日2回)	^{注1)} 好中球数 <500/mm ³ 又は 血小板数 <10,000/mm ³	①血球減少が白血病に関連しているかを確認(骨髄穿刺又は生検)する。 ②白血病に関連しない場合は、好中球数1,000/mm ³ 以上及び血小板数20,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 ③1回70mgを1日2回で治療を再開する。 ④再度発現した場合には、①へ戻り、2回目の発現時は1回50mgを1日2回、3回目の発現時は1回40mgを1日2回で治療を再開する。 ⑤白血病に関連する場合は、1回90mgを1日2回までの増量を考慮する。																	

改訂後			改訂前		
2) 非血液系の副作用と投与量調節の基準			2) 非血液系の副作用と投与量調節の基準		
疾患及び病期	副作用の重症度	投与量調節	疾患及び病期	副作用の重症度	投与量調節
慢性期慢性骨髄性白血病(CML) (初回用量1日1回100mg)	グレード3 又は4	①グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ②1日1回80mgで治療を再開する。 ③再び同じ副作用(グレード3又は4)が発現した場合には、初発の慢性期CML患者では①へ戻り、1日1回50mgで治療を再開し、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない慢性期CML患者では原則として投与を中止する。	慢性期慢性骨髄性白血病(CML) (初回用量1日1回100mg)	グレード3 又は4	①グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ②1日1回80mgで治療を再開する。 ③再び同じ副作用(グレード3又は4)が発現した場合には、原則として投与を中止する。
移行期CML, 急性期CML又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL) (初回用量1回70mgを1日2回)	グレード3 又は4	①グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ②1回50mgを1日2回で治療を再開する。 ③再び同じ副作用(グレード3又は4)が発現した場合には、原則として投与を中止する。	移行期CML, 急性期CML又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL) (初回用量1回70mgを1日2回)	グレード3 又は4	①グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ②1回50mgを1日2回で治療を再開する。 ③再び同じ副作用(グレード3又は4)が発現した場合には、原則として投与を中止する。
グレードはNCI-CTCに準じる。			グレードはNCI-CTCに準じる。		
(4) 患者の安全性と忍容性を考慮して下記に該当する場合は、【用法及び用量】に従って、慢性期慢性骨髄性白血病では1回140mgまで、移行期慢性骨髄性白血病、急性期慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病では1回90mgまで増量することができる。 1) 病状が進行した場合 2) 少なくとも1ヵ月以上投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合			(3) 移行期慢性骨髄性白血病、急性期慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病では、患者の安全性と忍容性を考慮して下記に該当する場合は、【用法及び用量】に従って、1回90mgまで増量することができる。 1) 病状が進行した場合 2) 少なくとも1ヵ月以上投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合		

【改訂理由】

- 本剤の【用法及び用量】は【臨床成績】の項に記載している初発の慢性期CML患者を対象とした国際共同臨床第Ⅲ相試験成績、イマチニブ抵抗性のCML及びPh+ ALL患者を対象とした臨床試験成績を基に設定されていることから、用法及び用量の選択をする際の注意として記載しました。
- 初発の慢性期CML患者を対象とした国際共同臨床第Ⅲ相試験で設定した休薬、減量の基準及び米国添付文書等の記載を参考として、初発の慢性期CML患者では1日1回50mgまで本剤の投与量を調節する基準を設定しました。
- 慢性期CML患者においても、病状が進行した場合及び本剤の投与量が十分でないと考えられる場合には、患者の安全性と忍容性を考慮した上で、最大1回140mgまで増量可能としました。

慎重投与

改訂後	改訂前
<p>【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)～(6) 略 (7) 心疾患の既往歴又は危険因子を有する患者[心臓の副作用(急性心不全, うっ血性心不全, 筋症, 拡張機能障害, 駆出率低下, 左室機能不全及び致死的な心筋梗塞等)が発現するおそれがある。]</p>	<p>【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)～(6) 略 ←追記</p>

【改訂理由】

国際共同臨床第Ⅲ相試験において、心臓障害の発現率はベースライン時に心疾患がみられた患者において高く、心疾患の危険因子又は既往歴のある患者に本剤を投与する場合には慎重に投与する必要があることから追記しました。

相互作用

改訂後	改訂前												
<p>3. 相互作用 CYP3A4を時間依存的に阻害し、CYP3A4で主に代謝される薬剤の代謝クリアランスを低下させる可能性がある。 併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>H₂受容体拮抗剤 ファモチジン等 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等</td> <td>H₂受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤との併用は推奨されない。ファモチジン投与10時間後に本剤を投与したときの本剤のC_{max}及びAUCはそれぞれ63%及び61%低下し、オメプラゾールを4日間投与し、最終投与22時間後に本剤を投与したときの本剤のC_{max}及びAUCはそれぞれ42%及び43%低下した。本剤投与中は、これらの薬剤に替えて制酸剤の投与を考慮すること。</td> <td>本剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン等 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	H ₂ 受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤との併用は推奨されない。ファモチジン投与10時間後に本剤を投与したときの本剤のC _{max} 及びAUCはそれぞれ63%及び61%低下し、オメプラゾールを4日間投与し、最終投与22時間後に本剤を投与したときの本剤のC _{max} 及びAUCはそれぞれ42%及び43%低下した。本剤投与中は、これらの薬剤に替えて制酸剤の投与を考慮すること。	本剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下する可能性がある。	<p>3. 相互作用 CYP3A4を時間依存的に阻害し、CYP3A4で主に代謝される薬剤の代謝クリアランスを低下させる可能性がある。 併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>H₂受容体拮抗剤 ファモチジン等 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等</td> <td>H₂受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤との併用は推奨されない。本剤投与中は、これらの薬剤に替えて制酸剤の投与を考慮すること。</td> <td>本剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン等 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	H ₂ 受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤との併用は推奨されない。本剤投与中は、これらの薬剤に替えて制酸剤の投与を考慮すること。	本剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下する可能性がある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン等 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	H ₂ 受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤との併用は推奨されない。ファモチジン投与10時間後に本剤を投与したときの本剤のC _{max} 及びAUCはそれぞれ63%及び61%低下し、オメプラゾールを4日間投与し、最終投与22時間後に本剤を投与したときの本剤のC _{max} 及びAUCはそれぞれ42%及び43%低下した。本剤投与中は、これらの薬剤に替えて制酸剤の投与を考慮すること。	本剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下する可能性がある。											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン等 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	H ₂ 受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤との併用は推奨されない。本剤投与中は、これらの薬剤に替えて制酸剤の投与を考慮すること。	本剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下する可能性がある。											

【改訂理由】

薬物動態試験成績に基づいて、オメプラゾール、ファモチジン併用時の成績を追記しました。

副作用の概要

改訂後	改訂前
<p>4. 副作用 副作用の概要 初発の慢性期慢性骨髄性白血病 国際共同臨床第Ⅲ相試験において本剤(初回用量100mg 1日1回)の投与を受けた初発の慢性期慢性骨髄性白血病患者258例(日本人安全性評価対象26例を含む)の成績を以下に示す。10%以上の患者にみられた副作用は、下痢45例(17.4%)、頭痛30例(11.6%)、胸水26例(10.1%)であった。また、10%以上の患者にみられたグレード3又は4の臨床検査値異常は、好中球減少症53/256例(20.7%)、血小板減少症49/256例(19.1%)、貧血26/256例(10.2%)であった。(効能又は効果の一変承認時までの集計)</p> <p>イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 国内の臨床試験において本剤(初回用量50mg*, 70mg又は90mg* 1日2回, 100mg 1日1回)の投与を受けた白血病の患者77例の成績を以下に示す(*:承認外用法用量)。20%以上の患者にみられた副作用は、血小板数減少58例(75.3%)、好中球数減少57例(74.0%)、白血球数減少50例(64.9%)、リンパ球数減少45例(58.4%)、ALT(GPT)増加40例(51.9%)、LDH増加39例(50.6%)、AST(GOT)増加37例(48.1%)、下痢36例(46.8%)、貧血34例(44.2%)、胸水32例(41.6%)、発疹31例(40.3%)、頭痛、発熱各30例(39.0%)、血中リン減少29例(37.7%)、CK(CPK)増加、ヘモグロビン減少、赤血球数減少各28例(36.4%)、ヘマトクリット減少26例(33.8%)、倦怠感、咳嗽各25例(32.5%)、尿中蛋白陽性24例(31.2%)、血中アルブミン減少23例(29.9%)、鼻咽頭炎、γ-GTP増加各22例(28.6%)、浮腫、便秘、悪心、ALP増加各20例(26.0%)、体重増加18例(23.4%)、筋痛17例(22.1%)、CD4リンパ球減少、血中尿酸増加、総蛋白減少、尿中血陽性各16例(20.8%)であった。(効能又は効果の一変承認時までの集計)</p>	<p>4. 副作用 副作用の概要(承認時まで) 国内の臨床試験において本剤(初回用量50mg*, 70mg又は90mg* 1日2回, 100mg 1日1回)の投与を受けた白血病の患者77例の成績を以下に示す(*:承認外用法用量)。投与期間は慢性期慢性骨髄性白血病に対しては6ヵ月、移行期・急性期慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対しては3ヵ月とした。全例に副作用が認められたが、投与中止に至ったものは慢性期慢性骨髄性白血病の1例(2%)、移行期・急性期慢性骨髄性白血病の1例(9%)、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の1例(8%)であった。20%以上の患者にみられた副作用は、血小板数減少(73%)、好中球数減少(66%)、白血球数減少(61%)、リンパ球数減少(45%)、ALT(GPT)増加(45%)、AST(GOT)増加(43%)、LDH増加(42%)、貧血(36%)、ヘモグロビン減少(36%)、赤血球数減少(35%)、発疹(34%)、ヘマトクリット減少(32%)、頭痛(32%)、CK(CPK)増加(32%)、下痢(30%)、発熱(26%)、浮腫(25%)、胸水(25%)、γ-GTP増加(25%)、血中リン減少(23%)、倦怠感(22%)、血中アルブミン減少(22%)、ALP増加(21%)であった。</p>

【改訂理由】

初発の慢性期CML患者を対象とした国際共同臨床第Ⅲ相試験で認められた主な副作用と臨床検査値異常の発現頻度を記載しました。
また、データが蓄積されたため、イマチニブ抵抗性のCML及びPh+ ALL患者を対象とした国内臨床試験における副作用の概要を更新しました。

重大な副作用

改訂後	改訂前
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 骨髄抑制：汎血球減少(0.9%)、白血球減少(21.5%)、好中球減少(34.3%)、血小板減少(34.0%)、貧血(16.4%)があらわれることがあるので定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休業し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 出血(脳出血・硬膜下出血、消化管出血)：脳出血・硬膜下出血(0.8%^{注1)}、消化管出血(3.3%)があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 体液貯留(胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等)：胸水(17.3%)、肺水腫(0.6%)、心嚢液貯留(3.0%)、腹水(0.3%)、全身性浮腫(3.5%^{注1)})等があらわれることがある。呼吸困難、乾性咳嗽等の胸水を示唆する症状が認められた場合には胸部X線の検査を実施すること。重篤な胸水は、必要に応じて胸腔穿刺、酸素吸入を行うこと。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、体液貯留が認められた場合には、利尿剤又は短期間の副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な支持療法を行うこと。</p> <p>4) 感染症：肺炎(1.8%)、敗血症(0.3%)等の感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 間質性肺疾患：間質性肺疾患(0.9%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 腫瘍崩壊症候群：腫瘍崩壊症候群(0.9%)があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、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投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>7) 心電図QT延長：心電図QT延長(2.7%)があらわれることがあるので、適切な心電図モニタリングを行い、QT間隔延長が認められた場合には減量又は休業とともに電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症等)の補正を行うこと。</p> <p>8) 心不全、心筋梗塞：心不全(0.6%)、心筋梗塞(0.2%^{注1)})があらわれることがあるので、適宜心機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休業又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 急性腎不全：急性腎不全(0.3%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休業又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>注1)：海外臨床試験における副作用発現頻度</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 骨髄抑制：汎血球減少(1.1%^{注1)}、白血球減少(61.0%)、好中球減少(66.2%)、血小板減少(72.7%)、貧血(36.4%)があらわれることがあるので定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休業し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 出血(脳出血・硬膜下出血、消化管出血)：脳出血・硬膜下出血(0.9%^{注1)}、消化管出血(3.9%)があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 体液貯留(胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等)：胸水(24.7%)、肺水腫(1.3%)、心嚢液貯留(2.6%)、腹水(1.3%)、全身性浮腫(3.3%^{注1)})等があらわれることがある。呼吸困難、乾性咳嗽等の胸水を示唆する症状が認められた場合には胸部X線の検査を実施すること。重篤な胸水は、必要に応じて胸腔穿刺、酸素吸入を行うこと。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、体液貯留が認められた場合には、利尿剤又は短期間の副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な支持療法を行うこと。</p> <p>4) 感染症：肺炎(5.2%)、敗血症(1.3%)等の感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 間質性肺疾患：間質性肺疾患(2.6%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 腫瘍崩壊症候群：腫瘍崩壊症候群(3.9%)があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、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投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>7) 心電図QT延長：心電図QT延長(7.8%)があらわれることがあるので、適切な心電図モニタリングを行い、QT間隔延長が認められた場合には減量又は休業とともに電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症等)の補正を行うこと。</p> <p>8) 心不全：心不全(2.6%)があらわれることがあるので、適宜心機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休業又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 急性腎不全：急性腎不全(1.3%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休業又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>注1)：海外臨床試験における副作用発現頻度</p>

【改訂理由】

- 1)～9) 国内臨床試験77例と国際共同臨床第Ⅲ相試験258例の合計335例で認められた副作用に基づき頻度を記載しました。なお、これらの試験で日本人に認められていない副作用は、海外臨床試験での発現頻度を記載しました。
- 8) 国際共同臨床第Ⅲ相試験において、本剤と関連のある致死的な心筋梗塞が報告されたため追記しました。なお、国内臨床試験及び国際共同臨床第Ⅲ相試験で本剤を投与した日本人安全性評価対象(103例)においては心筋梗塞の副作用は認められていません。

その他の副作用

改訂後				改訂前			
(2) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。				(2) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。			
種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 ^(注2)	種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 ^(注2)
感染症		感染、鼻咽頭炎、 気管支炎、膀胱炎、 サイトメガロウイルス感染、毛包炎、 胃腸炎、ヘルペスウイルス感染、眼感染、インフルエンザ、 膾カンジダ症、 尿路感染、 気管支肺炎、 蜂巣炎、 帯状疱疹、 爪白癬、 外耳炎、 足部白癬、 上気道感染、 歯肉感染、 感染性腸炎、 副鼻腔炎	感染性小腸結腸炎	感染症及び寄生虫症		感染、鼻咽頭炎、 気管支炎、膀胱炎、 サイトメガロウイルス感染、毛包炎、 胃腸炎、ヘルペスウイルス感染、眼感染、インフルエンザ、 膾カンジダ症	感染性小腸結腸炎
血液	リンパ球数減少	網状赤血球数減少、 発熱性好中球減少症、 播種性血管内凝固、 CD4リンパ球数増加、 プロトロンビン時間延長、 網状赤血球数増加、 APTT延長、 白血球数増加、 好中球数増加、 血小板数増加、 リンパ球数増加、 好酸球数増加、 INR増加、 単球数減少、 プロトロンビン時間短縮、 CD4リンパ球数減少、 リンパ節症、 鉄欠乏性貧血、 血中フィブリノゲン増加、 フィブリン分解産物増加	赤芽球癆	血液及びリンパ系障害	リンパ球数減少、 CD4リンパ球数減少	網状赤血球数減少、 発熱性好中球減少症、 播種性血管内凝固、 CD4リンパ球数増加、 プロトロンビン時間延長、 網状赤血球数増加、 APTT延長、 白血球数増加、 好中球数増加、 血小板数増加、 リンパ球数増加、 好酸球数増加、 INR増加、 単球数減少、 プロトロンビン時間短縮	赤芽球癆
免疫系		移植片対宿主病、 過敏症	結節性紅斑	免疫系障害		移植片対宿主病、 過敏症	結節性紅斑
代謝	電解質異常(リン、カリウム、 カルシウム ^(注3) 、 マグネシウム、 ナトリウム、 クロール)	甲状腺機能低下症、 血中甲状腺刺激ホルモン増加、 BNP増加、 CRP増加、 脱水、 総蛋白増加、 食欲不振、 血中尿酸増加、 血中アルブミン減少、 総蛋白減少、 糖尿病		代謝及び栄養障害		食欲不振、 血中尿酸増加、 血中アルブミン減少、 総蛋白減少、 電解質異常(リン、 カリウム、 カルシウム ^(注3) 、 マグネシウム、 ナトリウム、 クロール)	甲状腺機能低下症、 血中甲状腺刺激ホルモン増加、 BNP増加、 CRP増加、 脱水、 総蛋白増加
精神		不眠症、 抑うつ気分、 無感情	不安、 感情不安定、 錯乱状態、 リビドー減退	精神障害		不眠症、 抑うつ気分	不安、 感情不安定、 錯乱状態、 リビドー減退
神経系	頭痛	味覚異常、 浮動性めまい、 意識消失、 傾眠、 肋間神経痛、 感覚鈍麻、 振戦、 手根管症候群、 体位性めまい、 頸椎症性神経炎、 頸腕症候群、 片頭痛、 脳腫瘍、 大脳石灰化	失神、 健忘、 痙攣、 脳血管発作、 一過性脳虚血発作、 末梢性ニューロパチー、 視神経炎	神経系障害	頭痛	味覚異常、 浮動性めまい、 意識消失、 傾眠、 肋間神経痛、 感覚鈍麻、 振戦、 手根管症候群	失神、 健忘、 痙攣、 脳血管発作、 一過性脳虚血発作、 末梢性ニューロパチー
				眼障害		霧視、 角膜炎、 眼球乾燥、 結膜充血、 羞明、 アレルギー性結膜炎	
				耳及び迷路障害		耳不快感	耳鳴、 回転性めまい

改訂後

種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 ^(注2)
眼		霧視, 角膜炎, 眼球乾燥, 結膜充血, 羞明, アレルギー性結膜炎, 結膜炎, 白内障, 眼脂, 後囊部混濁, 網膜症, 飛蚊症, 眼圧上昇	
耳		耳不快感, 耳管閉塞, 耳鳴, 聴力低下	回転性めまい
心臓		心拡大, 動悸, 頻脈, 大動脈弁閉鎖不全症, 僧帽弁閉鎖不全症, 洞性徐脈, 上室性期外収縮, 心室性期外収縮, 左室肥大, 不整脈, 第一度房室ブロック, 心房頻脈, 脚ブロック, 心肥大, 心筋症, 左房拡張, 心電図ST部分下降	心機能障害, 狭心症, 心膜炎, 心室性不整脈, 心室性頻脈, 心筋炎, 急性冠動脈症候群, 肺性心, 心房細動, 心房粗動
血管	出血(肺出血, 歯肉出血, 結膜出血, 鼻出血, 皮下出血, 点状出血, カテーテル留置部位出血)	低血圧, 高血圧, ほてり, 血腫	血栓性静脈炎, 網状皮斑, 血栓症/塞栓症(肺塞栓症, 深部静脈血栓症)
呼吸器	咳嗽	呼吸困難, 低酸素症, 発声障害, 咽喉頭疼痛, 上気道の炎症, 咽頭紅斑, 咽喉頭不快感, 湿性咳嗽, 鼻漏, 痰貯留, 鼻炎, 胸膜炎, 鼻痛	肺浸潤, 肺臓炎, 肺高血圧症, 喘息, 気管支痙攣, 急性呼吸窮迫症候群
消化器	下痢, 悪心	腹痛, 腹部膨満, 口唇炎, 歯肉炎, 胃不快感, 異常便, 変色便, 胃炎, 痔核, 口唇水疱, 心窩部不快感, 口内乾燥, 歯肉腫脹, 口唇乾燥, 口の感覚鈍麻, 便秘, 嘔吐, 口内炎, びらん性胃炎, 歯痛, 裂肛, 齲歯, 腸炎, 腸憩室, 消化不良, 胃潰瘍, 歯肉痛, 裂孔ヘルニア, 鼠径ヘルニア, 歯周炎, 肛門周囲痛, 逆流性食道炎, 唾液腺痛, 胃異形成, 痔出血, 口の錯感覚, 腹壁障害, 口腔粘膜びらん, 腹部不快感, 食道炎, 歯根嚢胞	粘膜炎, 大腸炎, 嚥下障害, 上部消化管潰瘍, 膵炎, タンパク漏出性胃腸症
肝臓	AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, LDH上昇	胆嚢炎, ビリルビン上昇, AI-P上昇, γ -GTP上昇, 脂肪肝	胆汁うっ滞, 肝炎

改訂前

種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 ^(注2)
心臓障害		心拡大, 動悸, 頻脈, 大動脈弁閉鎖不全症, 僧帽弁閉鎖不全症, 洞性徐脈, 上室性期外収縮, 心室性期外収縮, 左室肥大, 不整脈, 第一度房室ブロック	心機能障害, 狭心症, 心膜炎, 心室性不整脈, 心室性頻脈, 心筋梗塞, 心筋炎, 急性冠動脈症候群, 肺性心, 心房細動, 心房粗動
血管障害	出血(肺出血, 歯肉出血, 結膜出血, 鼻出血, 皮下出血, 点状出血, カテーテル留置部位出血)	低血圧, 高血圧, ほてり	血栓性静脈炎, 網状皮斑, 血栓症/塞栓症(肺塞栓症, 深部静脈血栓症)
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	咳嗽	呼吸困難, 低酸素症, 発声障害, 咽喉頭疼痛, 上気道の炎症, 咽頭紅斑, 咽喉頭不快感, 湿性咳嗽, 鼻漏, 痰貯留, 鼻炎	肺浸潤, 肺臓炎, 肺高血圧症, 喘息, 気管支痙攣, 急性呼吸窮迫症候群
胃腸障害	下痢, 便秘, 悪心, 嘔吐, 口内炎	腹痛, 腹部膨満, 口唇炎, 歯肉炎, 胃不快感, 異常便, 変色便, 胃炎, 痔核, 口唇水疱, 心窩部不快感, 口内乾燥, 歯肉腫脹, 口唇乾燥, 口の感覚鈍麻	粘膜炎, 消化不良, 大腸炎, 嚥下障害, 裂肛, 上部消化管潰瘍, 食道炎, 膵炎
肝胆道系障害	AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, LDH上昇, AI-P上昇, γ -GTP上昇	胆嚢炎, ビリルビン上昇	胆汁うっ滞, 肝炎
皮膚及び皮下組織障害	発疹	紅斑, ざ瘡, 脱毛症, 湿疹, そう痒症, 紫斑, 皮膚乾燥, 多汗症, 爪の障害, 丘疹, 皮膚剥脱, 皮膚肥厚, 全身性そう痒症, 蕁麻疹	皮膚潰瘍, 水疱形成, 色素沈着障害, 光線過敏性反応, 急性熱性好中性球性皮膚症, 脂肪織炎, 手足症候群
筋骨格系及び結合組織障害	筋痛, CK(CPK)上昇	関節痛, 四肢痛, 背部痛, 筋力低下, 筋骨格硬直, 側腹部痛, 関節腫脹, 骨関節炎, 滑液嚢腫, 腱痛, CK(CPK)減少, 筋痙攣, 頸部痛	筋骨格痛, 筋肉の炎症, 横紋筋融解, 腱炎
腎及び尿路障害		血尿, 蛋白尿, 夜間頻尿, クレアチニン上昇, 血中尿素増加, 頻尿	
生殖系及び乳房障害		乳房痛, 女性化乳房, 月経困難症	不規則月経
全身障害及び投与局所様態	発熱, 表在性浮腫(浮腫, 眼瞼浮腫, 咽頭浮腫, 顔面腫脹, 末梢性浮腫, 顔面浮腫, 腫脹, 口腔浮腫), 倦怠感	胸痛, 悪寒, 疲労, 熱感, 疼痛, 胸部不快感, 口渇	無力症, 温度変化不耐症

改訂後				改訂前					
種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注2)}	種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注2)}		
皮膚	発疹	紅斑、ざ瘡、脱毛症、湿疹、そう痒症、紫斑、皮膚乾燥、多汗症、爪の障害、丘疹、皮膚剥脱、皮膚肥厚、全身性そう痒症、蕁麻疹、皮膚色素脱失、皮膚囊腫、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、結節性紅斑、毛髪変色、脂漏性皮膚炎、皮膚潰瘍、皮下結節、手掌・足底発赤知覚不全症候群	水疱形成、色素沈着障害、光線過敏性反応、急性熱性好中球性皮膚症、脂肪織炎、手足症候群	臨床検査	体重増加	体重減少、尿沈渣異常、潜血、血中アミラーゼ増加、尿中ウロビリリン陽性、尿中ブドウ糖陽性			
	筋・骨格系	筋痛、CK (CPK)上昇	関節痛、四肢痛、背部痛、筋力低下、筋骨格硬直、側腹部痛、関節腫脹、骨関節炎、滑液囊腫、腱痛、CK (CPK)減少、筋痙縮、頸部痛、筋骨格痛、変形性脊椎炎、滑膜炎、顎関節症候群、腱鞘炎、椎間板突出、骨痛		筋肉の炎症、横紋筋融解、腱炎	その他		挫傷	
	腎臓		血尿、蛋白尿、夜間頻尿、クレアチニン上昇、血中尿素増加、頻尿、血中クレアチニン減少						
	生殖器		乳房痛、女性化乳房、月経困難症、不正子宮出血、性器潰瘍形成、不規則月経、膣分泌物						
	全身	発熱、表在性浮腫（浮腫、眼瞼浮腫、咽頭浮腫、顔面腫脹、末梢性浮腫、顔面浮腫、腫脹、口腔浮腫）、倦怠感	胸痛、悪寒、疲労、熱感、疼痛、胸部不快感、口渴、異常感、末梢冷感、限局性浮腫、インフルエンザ様疾患		無力症、温度変化不耐症				
	その他	体重増加	腫瘍熱、体重減少、尿沈渣異常、潜血、血中アミラーゼ増加、尿中ウロビリリン陽性、尿中ブドウ糖陽性、血中トリグリセリド増加、血中葉酸減少、ビタミンB12減少		挫傷				

注2)：海外で認められている副作用のため頻度不明
注3)：グレード3又は4の低カルシウム血症があらわれた場合には、経口のカルシウム剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

【改訂理由】

国内臨床試験77例と国際共同臨床第Ⅲ相試験258例の合計335例で認められた副作用に基づき頻度別に分類しました。また、海外臨床試験でのみ認められた副作用は、頻度不明としました。

高齢者への投与

改訂後	改訂前
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。なお、臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で体液貯留及び呼吸困難の発現頻度が高かった。	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。なお、海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で体液貯留及び呼吸困難の発現頻度が高かった。

【改訂理由】

記載整備しました。

【薬物動態】、【臨床成績】の項につきましても改訂していますので、改訂添付文書をご参照願います。

「使用上の注意」に関する改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行「**DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No.201**」に掲載されます。

流通在庫の関係から改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまで若干の日数が必要ですので、既にお手元にある製品のご使用に際しましては、この「お知らせ」の内容をご参照いただきますようお願い申し上げます。

医薬品添付文書改訂情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のインターネット情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) にも掲載されています。あわせてご利用ください。

以上