2014 年 10 月改訂（第 3 版）

日本標準商品分類番号
874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤
（チロシンキナーゼインヒビター）

劇薬、処方箋医薬品

イマチニブメシル酸塩錠

イマチニブ錠100mg「DSEP」

IMATINIB TABLETS「DSEP」

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	イマチニブ錠 100mg「DSEP」：1 錠中イマチニブメシル酸塩 119.5mg （イマチニブとして 100mg）を含有
一般名	和名：イマチニブメシル酸塩（JAN） 洋名：Imatinib Mesilate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日 薬価基準収載年月日：2014 年 6 月 20 日 発売年月日：2014 年 6 月 20 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社　お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ：http://www.daiichisankyo-ep.co.jp/

本 IF は 2014 年 10 月改訂（第 4 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ http://www.info.pmda.go.jp/
にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（http://www.info.pmda.go.jp/）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

［IF の様式］

① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

［IF の作成］

① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

［IF の発行］

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013 年 4 月改訂）

目　　次

I. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目 2
1. 販売名 2
(1) 和　名 2
(2) 洋　名 2
(3) 名称の由来 2
2. 一般名 2
(1) 和　名（命名法） 2
(2) 洋　名（命名法） 2
(3) ステム 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 2
7. CAS登録番号 2

III. 有効成分に関する項目 3
1. 物理化学的性質 3
(1) 外観・性状 3
(2) 溶解性 3
(3) 吸湿性 3
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 3
(5) 酸塩基解離定数 3
(6) 分配係数 3
(7) その他の主な示性値 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 3
3. 有効成分の確認試験法 3
4. 有効成分の定量法 3

IV. 製剤に関する項目 4
1. 剤　形 4
(1) 剤形の区別、外観及び性状 4
(2) 製剤の物性 4
(3) 識別コード 4
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等 4
2. 製剤の組成 4
(1) 有効成分（活性成分）の含量 4
(2) 添加物 4
(3) その他 4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 4
4. 製剤の各種条件下における安定性 4
5. 調製法及び溶解後の安定性 5
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 5
7. 溶出性 5
8. 生物学的試験法 7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 7
10. 製剤中の有効成分の定量法 7
11. 力　価 7
12. 混入する可能性のある夾雑物 7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 7
14. その他 7

V. 治療に関する項目 8
1. 効能又は効果 8
2. 用法及び用量 8
3. 臨床成績 9
(1) 臨床データパッケージ 9
(2) 臨床効果 9
(3) 臨床薬理試験 9
(4) 探索的試験 9
(5) 検証的試験 10
1) 無作為化並行用量反応試験 10
2) 比較試験 10
3) 安全性試験 10
4) 患者・病態別試験 10
(6) 治療的使用 10
1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験) 10
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 10

VI. 薬効薬理に関する項目 11
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 11
2. 薬理作用 11
(1) 作用部位・作用機序 11
(2) 薬効を裏付ける試験成績 11
(3) 作用発現時間・持続時間 11

VII. 薬物動態に関する項目 12
1. 血中濃度の推移・測定法 12
(1) 治療上有効な血中濃度 12
(2) 最高血中濃度到達時間 12
(3) 臨床試験で確認された血中濃度 12
(4) 中毒域 13
(5) 食事・併用薬の影響 13
(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因 13
2. 薬物速度論的パラメータ 13
(1) 解析方法 13
(2) 吸収速度定数 13
(3) バイオアベイラビリティ 13
(4) 消失速度定数 14
(5) クリアランス 14

(6) 分布容積 14
(7) 血漿蛋白結合率 14
3. 吸　収 14
4. 分　布 14
(1) 血液－脳関門通過性 14
(2) 血液－胎盤関門通過性 14
(3) 乳汁への移行性 14
(4) 髄液への移行性 14
(5) その他の組織への移行性 14
5. 代　謝 14
(1) 代謝部位及び代謝経路 14
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種 14
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 15
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 15
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 15
6. 排　泄 15
(1) 排泄部位及び経路 15
(2) 排泄率 15
(3) 排泄速度 15
7. トランスポーターに関する情報 15
8. 透析等による除去率 15

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 16
1. 警告内容とその理由 16
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 16
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 16
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 16
5. 慎重投与内容とその理由 17
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 17
7. 相互作用 18
(1) 併用禁忌とその理由 18
(2) 併用注意とその理由 18
8. 副作用 19
(1) 副作用の概要 19
(2) 重大な副作用と初期症状 19
(3) その他の副作用 21
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 21
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 21
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 22
9. 高齢者への投与 22
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 22
11. 小児等への投与 22
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 22
13. 過量投与 23
14. 適用上の注意 23
15. その他の注意 23
16. その他 23

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 24
1. 薬理試験 24
(1) 薬効薬理試験 24
(2) 副次的薬理試験 24
(3) 安全性薬理試験 24
(4) その他の薬理試験 24
2. 毒性試験 24
(1) 単回投与毒性試験 24
(2) 反復投与毒性試験 24
(3) 生殖発生毒性試験 24
(4) その他の特殊毒性 24

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 25
1. 規制区分 25
2. 有効期間又は使用期限 25
3. 貯法・保存条件 25
4. 薬剤取扱い上の注意点 25
(1) 薬局での取扱い上の留意点について 25
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等） 25
(3) 調剤時の留意点について 25
5. 承認条件等 25
6. 包　装 25
7. 容器の材質 25
8. 同一成分・同効薬 25
9. 国際誕生年月日 25
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 26
11. 薬価基準収載年月日 26
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 26
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 26
14. 再審査期間 26
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 26
16. 各種コード 26
17. 保険給付上の注意 26

ⅩⅠ. 文　　献 27
1. 引用文献 27
2. その他の参考文献 27

ⅩⅡ. 参考資料 28
1. 主な外国での発売状況 28
2. 海外における臨床支援情報 28

ⅩⅢ. 備　　考 29
その他の関連資料 29

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イマチニブメシル酸塩は、フィラデルフィア染色体の遺伝子産物である Bcr-Abl を標的とした分子標的薬として開発され、本邦では 2001 年 12 月に上市されている。

イマチニブ錠 100mg「DSEP」は、第一三共エスファ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、平成 17 年 3 月 31 日付薬食発第 0331015 号に基づき、規格及び試験方法を設定して加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2014 年 2 月に承認を取得し、2014 年 6 月より販売を開始した。

その後、慢性骨髄性白血病の効能・効果及び用法・用量の追加の一部変更承認申請を行い、2014 年 10 月に承認された。

2. 製品の治療学的･製剤学的特性

(1) 慢性骨髄性白血病やフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の病因となる Bcr-Abl チロシンキナーゼを選択的に阻害する分子標的薬である。

(2) 重大な副作用として、骨髄抑制、出血（脳出血、硬膜下出血）、消化管出血、胃前庭部毛細血管拡張症（Gastric antral vascular ectasia : GAVE）、消化管穿孔、腫瘍出血、肝機能障害、黄疸、肝不全、重篤な体液貯留（胸水、腹水、肺水腫、心膜滲出液、うっ血性心不全、心タンポナーデ）、感染症、重篤な腎障害、間質性肺炎、肺線維症、重篤な皮膚症状、ショック、アナフィラキシー、心膜炎、脳浮腫、頭蓋内圧上昇、麻痺性イレウス、血栓症、塞栓症、横紋筋融解症、腫瘍崩壊症候群、肺高血圧症が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和　名

イマチニブ錠 100mg「DSEP」

(2)洋　名

IMATINIB TABLETS 100mg「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日　薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1)和　名（命名法）

イマチニブメシル酸塩（JAN）

(2)洋　名（命名法）

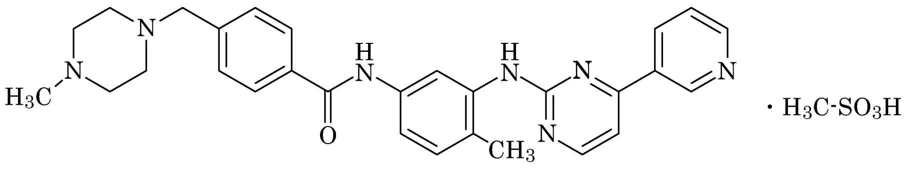
Imatinib Mesilate（JAN）

Imatinib（INN）

(3)ステム

チロシンキナーゼインヒビター：-tinib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{29}H_{31}N_7O \cdot CH_4O_3S$

分子量：589.71

5. 化学名（命名法）

4-(4-Methylpiperazin-1-ylmethyl)-*N*-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-ylamino)phenyl]benzamide monomethanesulfonate（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：SZ-122

7. CAS 登録番号

220127-57-1（Imatinib Mesilate）

152459-95-5（Imatinib）

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1)外観・性状

白色～淡黄色又はうすい褐色の粉末である。

(2)溶解性

水に極めて溶けやすく、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

(3)吸湿性

該当資料なし

(4)融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 225℃（分解）

(5)酸塩基解離定数

該当資料なし

(6)分配係数

該当資料なし

(7)その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

⑴ 紫外可視吸光度測定法

⑵ 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

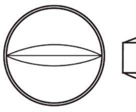
4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤　形

(1)剤形の区別、外観及び性状

販売名	有効成分	剤　形	色	外　形			識　別 コード
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	
イマチニブ錠 100mg「DSEP」	1錠中イマチニブメシル酸塩 119.5mg（イマチニブとして 100mg）	フィルム コーティング錠 （割線入）	くすんだ黄赤色 ～濃い黄赤色				ITN EP
				7.6	3.3	125	

(2)製剤の物性

該当資料なし

(3)識別コード

イマチニブ錠 100mg「DSEP」：ITN EP

(4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量

イマチニブ錠 100mg「DSEP」：1 錠中にイマチニブメシル酸塩 119.5mg
（イマチニブとして 100mg）を含有

(2)添加物

フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、カルナウバロウ

(3)その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性[1)]

(1)加速条件下での安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヵ月）の結果、イマチニブ錠 100mg「DSEP」は、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

PTP 包装（20 錠）

試験項目〔規格値〕	40±1℃、75±5%RH			
	開始時	1 ヵ月後	3 ヵ月後	6 ヵ月後
性状〔※1〕	適	適	適	適
確認試験：薄層クロマトグラフィー〔※2〕	適	適	適	適
純度試験：類縁物質	適	適	適	適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	適	適	適	適
溶出試験〔0.1mol/L 塩酸試液、50rpm、30 分間、85%以上〕	適	適	適	適
定量〔95.0～105.0%〕※3（平均含有率（%）±C.V.）	98.7±0.7	98.7±0.8	97.9±0.6	97.2±0.8

PTP 包装（120 錠）

試験項目〔規格値〕	40±1℃、75±5%RH			
	開始時	1 ヵ月後	3 ヵ月後	6 ヵ月後
性状〔※1〕	適	適	適	適
確認試験：薄層クロマトグラフィー〔※2〕	適	適	適	適
純度試験：類縁物質	適	適	適	適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	適	適	適	適
溶出試験〔0.1mol/L 塩酸試液、50rpm、30 分間、85%以上〕	適	適	適	適
定量〔95.0～105.0%〕※3（平均含有率（%）±C.V.）	98.7±0.7	98.5±0.4	99.3±0.5	98.5±1.1

※1：くすんだ黄赤色～濃い黄赤色の割線入りフィルムコーティング錠
※2：試料溶液から得た主スポット及び標準溶液から得た主スポットの Rf 値は等しい。
※3：3Lot の平均値

(2)無包装状態での安定性試験

イマチニブ錠 100mg「DSEP」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験〔性状、純度試験（類縁物質）、溶出試験、定量、硬度〕を行った。

	試験条件	結　果
温度	40℃、3 ヵ月、褐色ガラス瓶（密栓）	変化なし
湿度	25℃、75%RH、3 ヵ月、褐色ガラス瓶（開栓）	変化なし
光	総照射量 120 万 Lux・hr、シャーレ（開放）	変化なし

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 溶出性 [2)]

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL　　温度：37±0.5℃

試 験 液：pH1.2　日本薬局方溶出試験第 1 液
pH5.0　薄めた McIlvaine の緩衝液
pH6.8　日本薬局方溶出試験第 2 液
水　　日本薬局方精製水

回 転 数：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）

判定基準：

ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH5.0、50rpm】、【pH6.8、50rpm】、【水、50rpm】

標準製剤が 15 分以内に平均 85％以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85％以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15％の範囲にある。

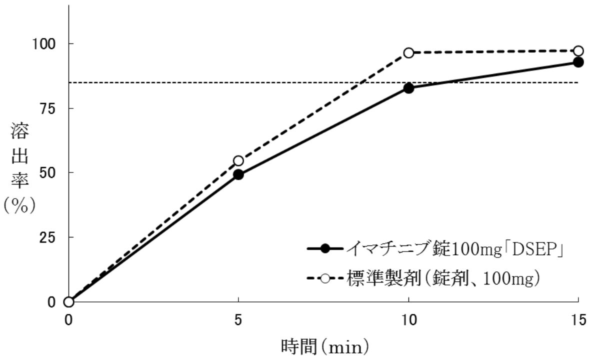
試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における類似性（イマチニブ錠 100mg「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

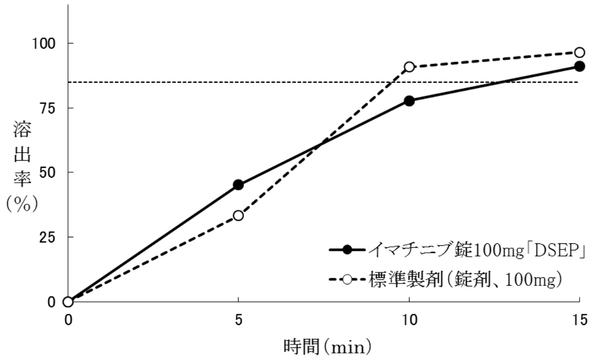
試験条件		溶出時間（分）	平均溶出率（％）			判定	判定基準（イマチニブ錠 100mg「DSEP」の溶出条件）
			イマチニブ錠 100mg「DSEP」	標準製剤（錠剤、100mg）	差（絶対値）		
50rpm	pH1.2	15	92.8	97.3	4.5	適	≧85％又は±15％
	pH5.0	15	91.1	96.5	5.4	適	
	pH6.8	15	90.0	93.0	3.0	適	
	水	15	92.9	95.3	2.4	適	

（溶出曲線）

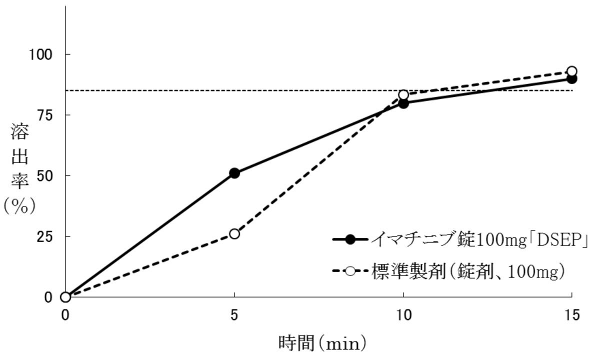
pH1.2/50rpm



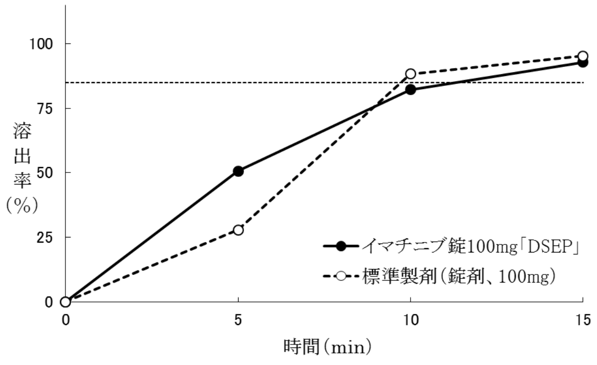
pH5.0/50rpm



pH6.8/50rpm



水 /50rpm



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

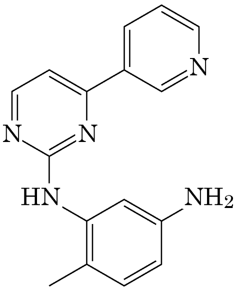
10.製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11.力　価

該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物



APMA 体

13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14.その他

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. 慢性骨髄性白血病
2. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 慢性骨髄性白血病については、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。
2. 急性リンパ性白血病については、染色体検査又は遺伝子検査によりフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断された患者に使用する。

2. 用法及び用量

1. 慢性骨髄性白血病の場合

(1) 慢性期：

通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 400mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが 1 日 1 回 600mg まで増量できる。

(2) 移行期又は急性期：

通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 600mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが 1 日 800mg（400mg を 1 日 2 回）まで増量できる。

2. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の場合

通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 600mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 消化管刺激作用を最低限に抑えるため、本剤は食後に多めの水で服用すること。
2. 慢性骨髄性白血病については、重篤な有害事象がなく、白血病に関連がない重篤な好中球減少や血小板減少が認められず、下記に該当する場合は、「用法・用量」に従って本剤を増量することができる。
   (1) 病状が進行した場合（この場合はいつでも）
   (2) 本剤を少なくとも 3 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) これまで認められていた血液学的効果がみられなくなった場合

3. 肝機能検査と用量調節

本剤投与中に肝機能検査値（ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT））の上昇が認められた場合は次表を参考に投与量を調節すること。

	ビリルビン値／AST（GOT）、ALT（GPT）値	投与量調節
慢性期、移行期又は急性期慢性骨髄性白血病、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	ビリルビン値＞施設正常値上限の 3 倍 又は AST、ALT 値＞施設正常値上限の 5 倍	1) ビリルビン値が 1.5 倍未満に、AST、ALT 値が 2.5 倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2) 本剤を減量して治療を再開する。

4. 血液検査と用量調節

本剤投与中に好中球減少、血小板減少が認められた場合は次表を参考に投与量を調節すること。

	好中球数／血小板数	投与量調節
慢性期慢性骨髄性白血病 （初回用量 400mg/日）	好中球数＜1,000/mm^3 又は 血小板数＜50,000/mm^3	1) 好中球数 1,500/mm^3 以上及び血小板数 75,000/mm^3 以上に回復するまで休薬する。 2) 400mg/日で治療を再開する。 3) 再び好中球数が 1,000/mm^3 を下回るか、又は血小板数 50,000/mm^3 を下回った場合は、1) へ戻り、300mg/日で治療を再開する。
移行期又は急性期慢性骨髄性白血病、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（初回用量 600mg/日）	好中球数[注)]＜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否かを確認（骨髄穿刺）する。 2) 白血病に関連しない場合は 400mg/日に減量する。 3) 血球減少が 2 週間続く場合は更に 300mg/日に減量する。 4) 白血病に関連しない血球減少が 4 週間続く場合は好中球数が 1,000/mm^3 以上、及び血小板数が 20,000/mm^3 以上に回復するまで休薬し、その後 300mg/日で治療を再開する。

注）原則として、少なくとも 1 ヵ月治療を継続後（患者の全身状態に十分注意すること）

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当資料なし

(2)臨床効果

該当資料なし

(3)臨床薬理試験

該当資料なし

(4)探索的試験

該当資料なし

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

チロシンキナーゼインヒビター（ダサチニブ水和物、ニロチニブ塩酸塩水和物等）

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

Bcr-Abl キメラ蛋白は基質結合部位と ATP 結合部位を有し、ATP のリン酸基を利用して、結合した基質のリン酸化を行う。イマチニブは Abl チロシンキナーゼの ATP 結合ドメインに ATP と拮抗的に結合することにより、Abl チロシンキナーゼの活性を阻害し、抗腫瘍活性を示す。

(2)薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)最高血中濃度到達時間 [3)]

健康成人男子 1 錠投与時

測定物質	イマチニブ	デスメチルイマチニブ※
最高血中濃度到達時間	2.96 時間（n=24）	2.81 時間（n=24）

※：イマチニブの活性代謝物

(3)臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験 [3)]

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号」

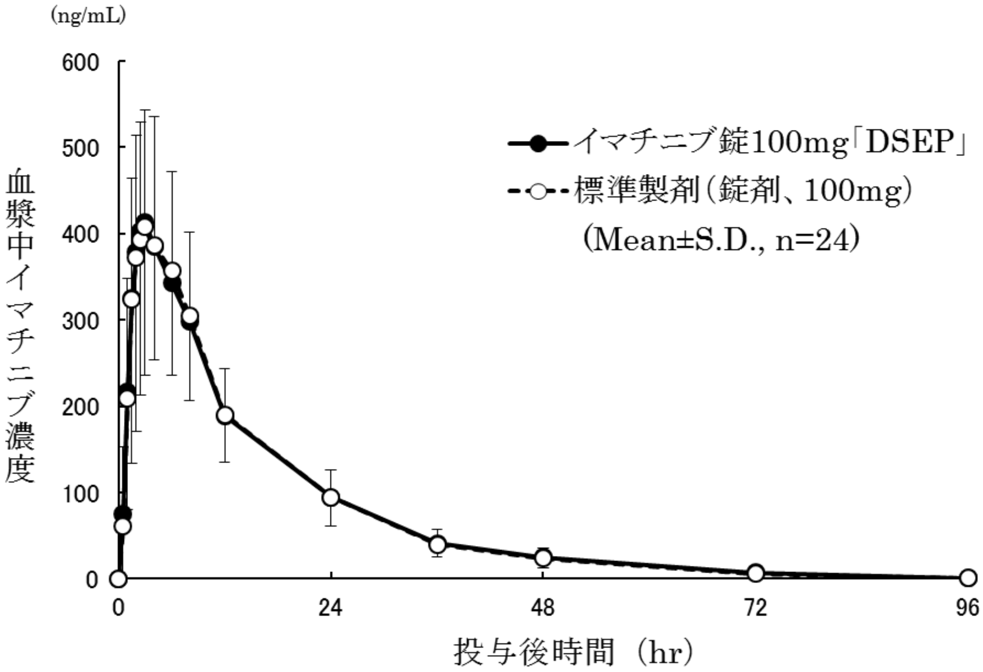
イマチニブ錠 100mg「DSEP」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（イマチニブとして 100mg）を健康成人男子に絶食後単回経口投与して血漿中イマチニブ濃度及びデスメチルイマチニブ濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

1)　血漿中イマチニブ濃度推移

薬物動態パラメータ

	$AUC_{0\text{-}96}$ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
イマチニブ錠 100mg「DSEP」	6947±2128	443.6±123.8	2.96±1.44	14.06±3.16
標準製剤	6896±2180	452.6±157.5	2.94±1.45	13.33±3.04

（Mean±S.D., n=24）



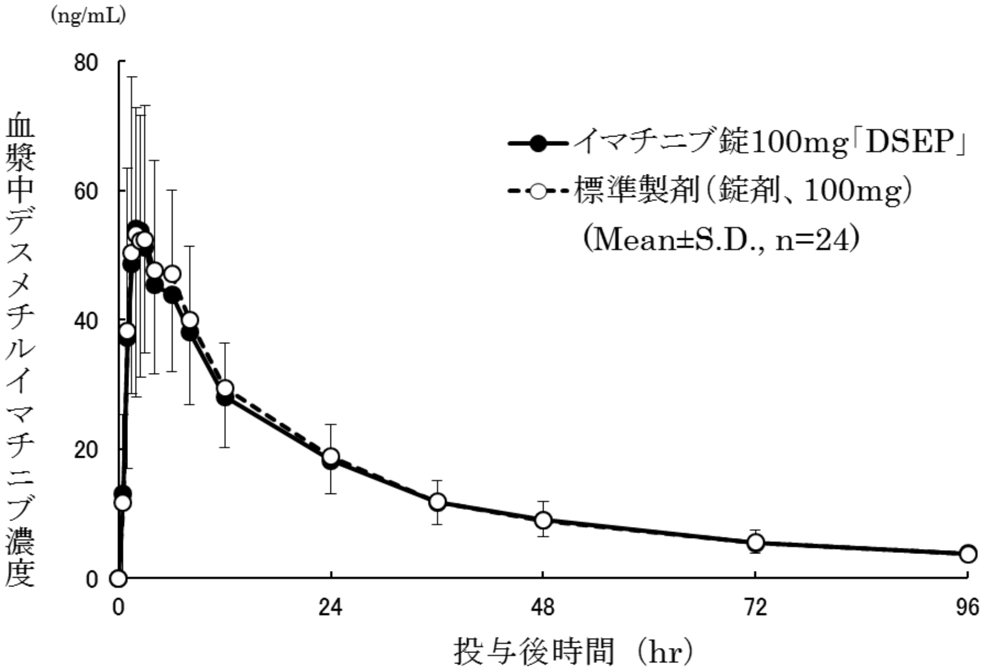
血漿中イマチニブ濃度推移

2) 血漿中デスメチルイマチニブ濃度推移

薬物動態パラメータ

	$AUC_{0\text{-}96}$ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
イマチニブ錠 100mg「DSEP」	1337±343	60.02±18.16	2.81±1.78	40.31±13.44
標準製剤	1372±342	62.90±21.99	2.96±1.83	38.59± 5.67

(Mean±S.D., n=24)



血漿中デスメチルイマチニブ濃度推移

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

「Ⅷ.7.相互作用」の項を参照

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4)消失速度定数[3)]

健康成人男子単回投与（1 錠）

Kel（hr^{-1}）	
イマチニブ	デスメチルイマチニブ
0.0518±0.0116 (n=24)	0.0185±0.0042 (n=24)

（Mean±S.D.）

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸　収

該当資料なし

4. 分　布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

「Ⅷ.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」の項を参照

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞

「Ⅷ.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(2)」の項を参照

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代　謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当試料なし

(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

本剤は主に薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP3A4）で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4 活性を阻害する薬剤又は CYP3A4 によって代謝される薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また CYP 酵素を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。

一方、本剤は CYP3A4/5、CYP2D6 及び CYP2C9 の競合的阻害剤であることが *in vitro* 試験で示されており、これらの CYP 酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び比率

活性代謝物：N-脱メチル体（デスメチルイマチニブ）

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

「Ⅶ.1.(3) 2)血漿中デスメチルイマチニブ濃度推移」の項を参照

6. 排　泄

(1)排泄部位及び経路

該当資料なし

(2)排泄率

該当資料なし

(3)排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 慢性骨髄性白血病については、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。
2. 急性リンパ性白血病については、染色体検査又は遺伝子検査によりフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断された患者に使用する。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 消化管刺激作用を最低限に抑えるため、本剤は食後に多めの水で服用すること。
2. 慢性骨髄性白血病については、重篤な有害事象がなく、白血病に関連がない重篤な好中球減少や血小板減少が認められず、下記に該当する場合は、「用法・用量」に従って本剤を増量することができる。
   (1) 病状が進行した場合（この場合はいつでも）
   (2) 本剤を少なくとも 3 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) これまで認められていた血液学的効果がみられなくなった場合
3. 肝機能検査と用量調節

   本剤投与中に肝機能検査値（ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT））の上昇が認められた場合は次表を参考に投与量を調節すること。

	ビリルビン値／AST（GOT）、ALT（GPT）値	投与量調節
慢性期、移行期又は急性期慢性骨髄性白血病、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	ビリルビン値＞施設正常値上限の 3 倍 又は AST、ALT 値＞施設正常値上限の 5 倍	1) ビリルビン値が 1.5 倍未満に、AST、ALT 値が 2.5 倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2) 本剤を減量して治療を再開する。

4. 血液検査と用量調節

本剤投与中に好中球減少、血小板減少が認められた場合は次表を参考に投与量を調節すること。

	好中球数／血小板数	投与量調節
慢性期慢性骨髄性白血病（初回用量400mg/日）	好中球数＜1,000/mm^3 又は 血小板数＜50,000/mm^3	1) 好中球数1,500/mm^{3}以上及び血小板数75,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。 2) 400mg/日で治療を再開する。 3) 再び好中球数が1,000/mm^{3}を下回るか、又は血小板数が50,000/mm^{3}を下回った場合は、1)へ戻り、300mg/日で治療を再開する。
移行期又は急性期慢性骨髄性白血病、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（初回用量600mg/日）	好中球数[注)]＜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否かを確認（骨髄穿刺）する。 2) 白血病に関連しない場合は400mg/日に減量する。 3) 血球減少が2週間続く場合は更に300mg/日に減量する。 4) 白血病に関連しない血球減少が4週間続く場合は好中球数が1,000/mm^{3}以上、及び血小板数が20,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬し、その後300mg/日で治療を再開する。

注）原則として、少なくとも1ヵ月治療を継続後（患者の全身状態に十分注意すること）

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 肝障害のある患者［代謝機能が低下しているため、本剤の体内濃度が上昇する可能性がある。また、肝障害が悪化するおそれがある。］

(2) 高齢者［浮腫があらわれやすい。］（「高齢者への投与」の項参照）

(3) 心疾患又はその既往歴のある患者［症状が悪化するおそれがある。また、心合併症を有する好酸球増多症候群患者において、心原性ショック及び左室機能不全が発現したことが報告されている。］

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤投与によって、体液貯留（胸水、肺水腫、腹水、心膜滲出液、心タンポナーデ、うっ血性心不全）があらわれることがあるので、**体重を定期的に測定するなど**観察を十分に行い、本剤投与中に急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、利尿剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。

(2) 本剤投与によって、重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、**投与開始前と投与後は1ヵ月毎、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査（ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）及びALP等）を行い**、異常が認められた場合には減量又は休薬すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。

(3) **本剤投与中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。**
本剤投与によって、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血があらわれることがあるので、**血液検査は投与開始前と投与後の1ヵ月間は毎週、2ヵ月目は隔週、また、その後は2～3ヵ月毎に行うこと。**こ

れらの血球減少は疾患の病期にも依存し、慢性期慢性骨髄性白血病に比べて移行期慢性骨髄性白血病や急性期慢性骨髄性白血病の患者での頻度が高い。重篤な好中球減少又は血小板減少があらわれた場合には減量又は休薬すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

(4) 本剤の長期投与時における安全性は確立されていないので、長期投与にあたっては観察を十分に行うこと。

(5) めまい、眠気、霧視等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。 (6)　慢性骨髄性白血病の治療では、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与における安全性は確立されていない。

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の治療において、本剤と高用量抗悪性腫瘍剤の併用によりトランスアミナーゼ上昇及び高ビリルビン血症を示す一過性の肝毒性があらわれることがあり、また急性肝不全の報告もあることから、肝機能障害を起こすおそれのある抗悪性腫瘍剤と併用する場合は観察を十分に行うこと。

7. 相互作用

3. 相互作用

本剤は主に薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP3A4）で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4 活性を阻害する薬剤又は CYP3A4 によって代謝される薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また CYP 酵素を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。

一方、本剤は CYP3A4/5、CYP2D6 及び CYP2C9 の競合的阻害剤であることが *in vitro* 試験で示されており、これらの CYP 酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用

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
L-アスパラギナーゼ	本剤との併用により肝障害の発現率が上昇したとの報告がある。	機序は不明であるが、共に肝障害の副作用を有する。
アゾール系抗真菌剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とアゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール）の併用により、本剤の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 26%及び 40%増加した。	これらの薬剤は CYP3A4 活性を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
フェニトイン デキサメタゾン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール 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	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。フェニトインを長期投与中の患者に本剤を投与した場合、フェニトインを服用していない患者と比べ本剤の AUC は約 5 分の 1 であった。リファンピシン投与中に本剤を併用投与した場合、単独投与時に比べ、本剤の C_{max}、AUC がそれぞれ 54%及び 74%低下した。	これらの薬剤等は CYP3A4 を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させる可能性がある。

シンバスタチン シクロスポリン ピモジド トリアゾラム ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とシンバスタチンの併用により、シンバスタチンの C_{max} 及び AUC は平均でそれぞれ 2 及び 3 倍の増加を示した。また、この相互作用には大きな個体差がみられ、C_{max} 及び AUC における比（併用/単独）の個別値はそれぞれ 0.54～17.6 及び 0.75～15.7（最小値～最大値）の範囲であった。	本剤の CYP3A4 阻害作用により CYP3A4 基質薬物の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
ニロチニブ	本剤及びニロチニブの血中濃度が上昇することがある。 本剤とニロチニブの併用により、本剤の AUC は 18～39%、ニロチニブの AUC は 18～40%上昇したとの報告がある。	ニロチニブが CYP3A4 及び P 糖蛋白の活性を阻害して本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤が CYP3A4 及び P 糖蛋白の活性を阻害してニロチニブの血中濃度を上昇させる可能性もある。
ワルファリン	本剤との併用によりプロトロンビン比が顕著に上昇したとの報告がある。抗凝固剤の投与が必要とされる場合は、ヘパリンの投与が望ましい。	本剤の CYP2C9 阻害作用によりワルファリンの代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
アセトアミノフェン	本剤と高用量のアセトアミノフェン（3～3.5g/日）との併用により重篤な肝障害が発現したとの報告がある。	機序は不明であるが、両薬剤による肝毒性が増強される可能性がある。
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。本剤服用中は飲食を避けること。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分が CYP3A4 を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

8. 副作用

(1)副作用の概要

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用

(1) **重大な副作用**（頻度不明）

1） **骨髄抑制**：**汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血**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投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。

2） **出血（脳出血、硬膜下出血）**：脳出血、硬膜下出血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。

3） **消化管出血、胃前庭部毛細血管拡張症（Gastric antral vascular ectasia：GAVE）**：消化管出血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。

なお、胃前庭部毛細血管拡張症による消化管出血では、明らかな下血や吐血などを認めずに、貧血が進行する場合もあるため留意すること。

4) **消化管穿孔、腫瘍出血**：消化管穿孔、腫瘍出血があらわれることがあるので観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。異常が認められた場合には、直ちに腹部 CT 検査等を実施して出血部位、穿孔所見の有無の確認を行い、必要に応じて投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) **肝機能障害、黄疸、肝不全**：AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、ビリルビン上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、定期的に肝機能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（「重要な基本的注意」の項参照）。

6) **重篤な体液貯留（胸水、腹水、肺水腫、心膜滲出液、うっ血性心不全、心タンポナーデ）**：重篤な体液貯留（胸水、肺水腫、腹水、心膜滲出液、心タンポナーデ、うっ血性心不全）があらわれることがあるので、体重を定期的に測定するなど観察を十分に行い、本剤投与中に急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、利尿剤を投与するなど、適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。

7) **感染症**：**肺炎、敗血症**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。

8) **重篤な腎障害**：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査（血清クレアチニン、BUN 等）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。

9) **間質性肺炎、肺線維症**：間質性肺炎、肺線維症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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) **重篤な皮膚症状**：**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、剥脱性皮膚炎**等の重篤な皮膚症状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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) **ショック、アナフィラキシー**：ショック、アナフィラキシー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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12) **心膜炎**：心膜炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸痛等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) **脳浮腫、頭蓋内圧上昇**：脳浮腫、頭蓋内圧上昇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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14) **麻痺性イレウス**：麻痺性イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、嘔気、嘔吐、腹痛、便秘等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

15) **血栓症、塞栓症**：深部静脈血栓症、肺塞栓症等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

16) **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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

17) **腫瘍崩壊症候群**：腫瘍崩壊症候群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。

18) **肺高血圧症**：肺高血圧症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛等の症状があらわれた場合には投与を中止するとともに、他の病因（胸水、肺水腫等）との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。

(3)その他の副作用

4. 副作用

(2) その他の副作用

	頻　度　不　明
皮　　膚	発疹、紅斑、脱毛、湿疹、そう痒、角化症、頭皮痛、疣贅、口唇炎、口唇ヘルペス、蕁麻疹、帯状疱疹、爪の障害、色素沈着障害、皮膚乾燥、紫斑、皮膚色素脱失、光線過敏性反応、挫創、乾癬悪化、水疱性皮疹、血管浮腫、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet 病）、苔癬様角化症、扁平苔癬、点状出血、斑状出血、手足症候群
精神神経系	頭痛、感覚減退、錯感覚、めまい、回転性めまい、末梢神経障害、うつ病、不安、片頭痛、記憶障害、不眠、頭重感、傾眠、リビドー減退、錯乱、痙攣発作、失神
眼	流涙増加、眼のそう痒感、結膜炎、結膜下出血、霧視、眼充血、網膜出血、眼刺激、眼乾燥、黄斑浮腫、乳頭浮腫、緑内障、硝子体出血
筋・骨格系	筋痙攣、関節痛、筋肉痛、骨痛、関節・筋のこわばり、筋痙直、腰痛、関節腫脹、筋力低下、坐骨神経痛、関節炎
消　化　器	嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振、心窩部痛、腹部膨満、腹部不快感、腹痛、鼓腸放屁、味覚異常、口内炎、口渇、膵炎、消化管潰瘍、口腔アフタ、歯周炎、胃炎、血便、便秘、消化不良、胸やけ、逆流性食道炎、大腸炎、おくび、胃腸炎、食欲亢進、憩室炎、嚥下障害
肝　　臓	LDH 上昇、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ALP 上昇、総ビリルビン上昇、LDH 低下
呼　吸　器	咳嗽、急性上気道炎、鼻・咽頭炎、呼吸困難、咽喉頭痛、鼻出血
血　　液	リンパ球減少症、好酸球増多症、白血球増多、血小板増多
血 液 障 害	血腫、舌血腫、潮紅、血圧上昇、血圧低下、末梢冷感
腎　　臓	BUN 上昇、血清クレアチニン上昇、尿潜血、尿蛋白、腎臓痛、頻尿、尿沈渣異常、尿中ウロビリノーゲン増加
浮　　腫	表在性浮腫（眼窩周囲浮腫、顔面浮腫、眼瞼浮腫等）、下肢浮腫、全身浮腫、男性性器浮腫
生　殖　器	女性化乳房、月経過多、乳房腫大、乳頭痛、性的不能
臨 床 検 査	血清カリウム低下、血清リン低下、血清アルブミン低下、血清カリウム上昇、血清ナトリウム低下、血清カルシウム低下、尿酸値上昇又は低下、血糖値上昇、CK（CPK）上昇、フィブリノーゲン減少、CRP 上昇、プロトロンビン時間の延長、血糖値低下、血清総蛋白低下、血中アミラーゼ上昇、ACTH 上昇、TSH 上昇、血清リン上昇、血清総蛋白上昇、プロトロンビン時間の短縮、APTT の延長、フィブリノーゲン増加、FDP 上昇、低マグネシウム血症
そ　の　他	倦怠感、発熱、疲労感、体重増加、発汗、体重減少、脱水、耳鳴、疼痛、脱力（感）、難聴、胸痛、動悸、頻脈、痛風、悪寒、寝汗

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

4. 副作用

(1) **重大な副作用**（頻度不明）

10) **重篤な皮膚症状：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、剥脱性皮膚炎**等の重篤な皮膚症状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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) **ショック、アナフィラキシー**：ショック、アナフィラキシー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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

(1) 一般に高齢者では、生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

(2) 外国臨床試験では、軽度、中等度の表在性浮腫の発現頻度は 65 歳以上の高齢者で若年者より高いとの成績が報告されている。（カプセル剤のデータ）

10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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。また妊娠可能な女性に対しては避妊するよう指導すること。［外国においてヒトでの流産や奇形を有する児の出産が報告されている。また動物実験（妊娠ラット）では、ヒトでの最高臨床用量 800mg/日にほぼ相当する（体表面積換算）100mg/kg/日を妊娠 6～15 日に投与することにより、着床後死亡率の増加及び胎児体重の低下等の初期胚発生への影響がみられ、更に外脳、脳瘤及び頭蓋骨欠損等が発現し催奇形性が認められたことが報告されている。］

(2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。［ヒトでイマチニブ及びその活性代謝物が、乳汁中に移行するとの報告がある。］

11.小児等への投与

7. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

(2) 小児に投与した場合、成長遅延が報告されている。

12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13.過量投与

8. 過量投与

国内外で過量投与例が報告されている。海外において、最大 10g を服用した（単回投与）との報告がある。

(1) **徴候、症状**：悪心、嘔吐、腹痛、下痢、食欲減退、発疹、紅斑、浮腫、疲労、筋痙縮、筋肉痛、脱力、腹水、頭痛、発熱、血清クレアチニン上昇、トランスアミナーゼ上昇、ビリルビン上昇、CK（CPK）上昇、好中球数減少、血小板減少症、汎血球減少症。

(2) **処置**：患者を観察し、適切な処置を行うこと。

14.適用上の注意

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

15.その他の注意

10.その他の注意

(1) 本剤との関連性は明確ではないが、海外からの報告でイマチニブメシル酸塩製剤投与中に骨壊死が発現したとの報告がある。

(2) 海外からの報告で、レボチロキシン補充療法を受けている甲状腺摘出患者において、イマチニブメシル酸塩製剤投与中に甲状腺機能低下症があらわれたとの報告がある。

(3) 過量投与に関して、ラットを用いた 2 週間反復経口投与試験では、臨床用量 800mg の約 2.5 倍（体表面積換算）に相当する 1,200mg/m²/日（200mg/kg/日）の 14 日間投与により、死亡は認められていない。約 7.5 倍の用量である 3,600mg/m²/日（600mg/kg/日）では、投与 7～10 日に一般状態の悪化及び死亡が認められ、病理組織学的検査において広範な組織に変性病変が観察されている。

(4) ラットを用いた 2 週間反復経口投与試験の 200mg/kg/日以上の群及びイヌを用いた 2 週間反復経口投与試験の 30mg/kg/日以上の群で、胸腺・リンパ節等のリンパ系組織において萎縮、リンパ球崩壊もしくはリンパ球枯渇がみられ、サルを用いた 39 週間反復経口投与試験の 15mg/kg/日以上の群でマラリア感染の悪化が認められたとの報告がある。

(5) イヌを用いた 13 週間反復経口投与試験の 30mg/kg/日以上の群で精子形成の低下がみられ、ラットを用いた受胎能及び初期胚発生への影響に関する試験では、交配前 70 日間の投与により 60mg/kg/日群において、精巣重量、精巣上体重量及び運動精子率の低下が認められたとの報告がある。

(6) ラットを用いた 2 年間のがん原性試験で、腎臓の腺腫/腺癌・尿路（腎盂、膀胱及び尿道）の乳頭腫・小腸の腺癌・上皮小体の腺腫・副腎の良性及び悪性の髄質腫瘍・前胃の乳頭腫/扁平上皮癌・陰核腺の乳頭腫・包皮腺の扁平上皮癌（60mg/kg/日投与）、包皮腺の乳頭腫（30 及び 60mg/kg/日投与）の発現頻度の増加がみられたとの報告がある。また、非腫瘍性病変として、心臓の肥大及び拡張の発現頻度の増加がみられたとの報告がある。

16.その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

該当資料なし

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

該当資料なし

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

＜参考＞

「Ⅷ.15.その他の注意」の項を参照

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

＜参考＞

「Ⅷ.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」の項を参照

(4)その他の特殊毒性

該当資料なし

＜参考＞

「Ⅷ.15.その他の注意(6)」の項を参照

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向け医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「**Ⅷ.14.適用上の注意**」の項を参照

(3)調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

本適応（慢性骨髄性白血病）に対する本剤の国内における臨床的有効性及び安全性の更なる明確化を目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

6. 包　装

イマチニブ錠 100mg「DSEP」：（PTP）　20 錠
　　　　　　　　　　　　　　　　　120 錠

7. 容器の材質

PTP包装 ：ポリ塩化ビニリデン、アルミ箔

アルミ多層フィルム袋 ：ポリエチレン、アルミ箔、ポリエチレンテレフタレート

化 粧 箱 ：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：グリベック錠 100mg（ノバルティス ファーマ株式会社）

同　効　薬：ダサチニブ水和物、ニロチニブ塩酸塩水和物、スニチニブリンゴ酸塩　等

9. 国際誕生年月日

不明

10.製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
イマチニブ錠 100mg「DSEP」	2014 年 2 月 14 日	22600AMX00342000

11.薬価基準収載年月日

2014 年 6 月 20 日

12.効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加・変更年月日：2014 年 10 月 1 日

追加・変更内容

効能・効果	用法・用量
慢性骨髄性白血病	1. 慢性骨髄性白血病の場合 (1) 慢性期： 通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 400mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが 1 日 1 回 600mg まで増量できる。 (2) 移行期又は急性期： 通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 600mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが 1 日 800mg（400mg を 1 日 2 回）まで増量できる。

13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14.再審査期間

該当しない

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16.各種コード

販売名	HOT（9 桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
イマチニブ錠 100mg「DSEP」	123487901	4291011F1079	622348701

17.保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

本薬剤の警告に、「本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。」と記載されているので、使用にあたっては十分に留意すること。　（2007 年 3 月 16 日付　保医発第 0316003 号より）

XI. 文　　献

1. 引用文献

1）社内資料（安定性）
2）社内資料（溶出性）
3）社内資料（生物学的同等性）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報
該当資料なし

XIII. 備　　考

その他の関連資料

該当資料なし

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社　お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-100-601

IMAIF31410
2014 年 10 月改訂