2026年11月改訂（第15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2018（2019年更新版）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（割線入り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）
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・販売開始年月日	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 販売開始年月日：2014年6月20日
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：https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本IFは2026年11月改訂（第6版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人　医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 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 IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は紙媒体の冊子としての提供方式から PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。

最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html）にて公開されて入手可能となっている。

日病薬では、2008 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

この度、2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF 記載要領 2018」として公表された。

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。

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。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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 の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

［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 2018」（以下、「IF 記載要領 2018」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 2018」は、平成 31 年 4 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 2018」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

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。
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、その取り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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

（2018 年 10 月改訂）

目　　次

Ⅰ. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMPの概要 2

Ⅱ. 名称に関する項目 3
1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法） 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3

Ⅲ. 有効成分に関する項目 4
1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法 4

Ⅳ. 製剤に関する項目 5
1. 剤　形 5
2. 製剤の組成 5
3. 添付溶解液の組成及び容量 5
4. 力価 5
5. 混入する可能性のある夾雑物 6
6. 製剤の各種条件下における安定性 6
7. 調製法及び溶解後の安定性 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
9. 溶出性 7
10. 容器・包装 9
11. 別途提供される資材類 9
12. その他 9

Ⅴ. 治療に関する項目 10
1. 効能又は効果 10
2. 効能又は効果に関連する注意 10
3. 用法及び用量 10
4. 用法及び用量に関連する注意 12
5. 臨床成績 14

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 16
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 16
2. 薬理作用 16

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 17
1. 血中濃度の推移 17
2. 薬物速度論的パラメータ 19
3. 母集団（ポピュレーション）解析 20
4. 吸　収 20
5. 分　布 20
6. 代　謝 21
7. 排　泄 21
8. トランスポーターに関する情報 21
9. 透析等による除去率 21
10. 特定の背景を有する患者 21
11. その他 21

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 22
1. 警告内容とその理由 22
2. 禁忌内容とその理由 22
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 22
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 22
5. 重要な基本的注意とその理由 22
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 25
7. 相互作用 26
8. 副作用 29
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 34
10. 過量投与 34
11. 適用上の注意 34
12. その他の注意 34

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 36
1. 薬理試験 36
2. 毒性試験 36

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 37
1. 規制区分 37
2. 有効期間 37
3. 包装状態での貯法 37
4. 取扱い上の注意 37
5. 患者向け資材 37
6. 同一成分・同効薬 37
7. 国際誕生年月日 37
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 37
9. 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 38
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 38
11. 再審査期間 38
12. 投薬期間制限医薬品に関する情報 38
13. 各種コード 38
14. 保険給付上の注意 39

ⅩⅠ. 文　　献 40
1. 引用文献 40
2. その他の参考文献 41

ⅩⅡ. 参考資料 42
1. 主な外国での発売状況 42
2. 海外における臨床支援情報 42

ⅩⅢ. 備　　考 43
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 43
2. その他の関連資料 44

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ACTH	adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CK(CPK)	Creatine Kinase(phosphokinase)	クレアチンキナーゼ(クレアチンホスホキナーゼ)
CHR	Complete hematologic response	血液学的完全寛解
CML	Chronic Myelogenous Leukemia	慢性骨髄性白血病
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
FDP	fibrin/fibrinogen degradation products	フィブリノゲン・フィブリン分解産物
γ-GPT	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチターゼ
GAVE	Gastric antral vascular ectasia	胃前庭部毛細血管拡張症
GIST	Gastrointestinal Stromal Tumor	消化管間質腫瘍
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
NEL	No evidence of leukemia	白血病の証拠なし
in vitro	in vitro	試験管内で（の）
in vivo	in vivo	生体内で（の）
PTP	press through package	PTP 包装シート
Ph+ALL	Philadelphia chromosome positive leukemia	フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RTC	Return to chronic phase	慢性期への回復
rpm	revolutions per minute	1 分の間での回転数
$t_{1/2}$	half-life	半減期
Tmax	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TSH	Thyroid-stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン

－：該当する表記なし

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錠は、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。

また、KIT(CD117)陽性消化管間質腫瘍の効能・効果及び用法・用量の追加の一部変更承認申請を実施し、2021 年 10 月に承認を取得した。

その後、2022 年 6 月に FIP1L1-PDGFRα陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病の効能・効果及び用法・用量の追加の一部変更承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) CML や Ph+ALL の病因となる Bcr-Abl チロシンキナーゼ及び KIT（CD117）陽性 GIST の病因となる KIT チロシンキナーゼ、HES/CEL の病因のひとつである FIP1L1-PDGFRα チロシンキナーゼを選択的に阻害する疾患特異的な分子標的治療薬である。

(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、天疱瘡、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、血栓性微小血管症が設定されている。

3. 製品の製剤学的特性

(1) PTP シートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別し易くしています。

(2) 薬剤取り違え防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に、1 スリットごとに GS1 データバーを表示しています。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用上の注意等の変更に伴う 留意事項の一部改正について （保医発第 0316003 号：平成 19 年 3 月 16 日） （「**X.14.保険給付上の注意**」の項を参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

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）

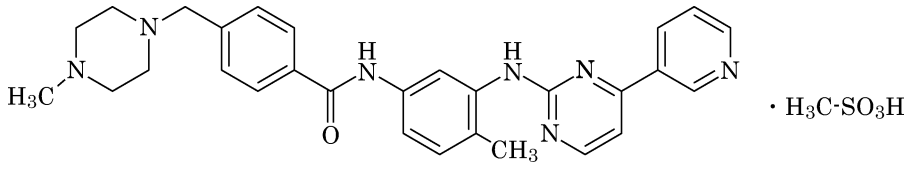
Imatinib Mesilate（JAN）

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

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

(1)各種条件下における安定性

該当資料なし

(2)主な分解生成物

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定　量　法：

液体クロマトグラフィー

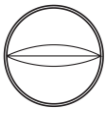
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤　形

(1)剤形の区別

本剤は割線入りの錠剤（フィルムコーティング錠）である。

(2)剤形の外観及び性状

販売名	有効成分	剤形	色	外　形		
				直径（mm）	厚さ（mm）	質量（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			
				7.6	3.3	125

(3)識別コード

イマチニブ錠 100mg「DSEP」：ITN EP

(4)製剤の物性

該当資料なし

(5)その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	1錠中の有効成分	添加剤
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	フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、カルナウバロウ

(2)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱　量

該当資料なし

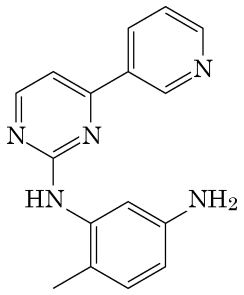
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力　価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物



APMA 体

6. 製剤の各種条件下における安定性 1)

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、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確認された。

(1) 加速条件下での安定性試験

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.）	98.6±0.2	99.0±0.3	98.8±0.2	99.1±0.4

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.）	98.6±0.2	98.3±0.2	98.7±0.2	98.9±0.4

※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) 長期保存試験

PTP 包装（20 錠）

試験項目〔規格値〕	25±2℃、60±5%RH			
	開始時	12 カ月後	24 カ月後	36 ヶ月後
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
純度試験：類縁物質	適			適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	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	99.2	98.4	98.2	98.8

PTP 包装（120 錠）

試験項目〔規格値〕	25±2℃、60±5%RH			
	開始時	12 カ月後	24 カ月後	36 ヶ月後
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
純度試験：類縁物質	適			適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	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	98.9	98.2	98.1	98.9

※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

(3) 無包装状態での安定性

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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 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。

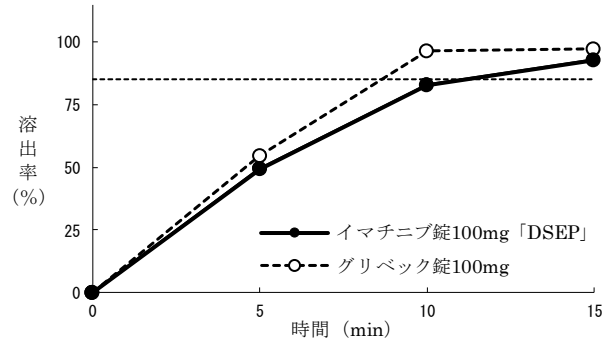
試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

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）

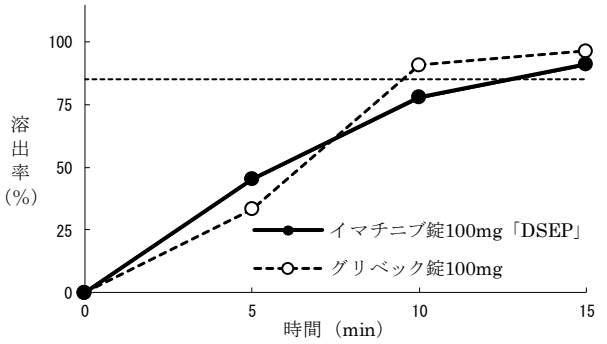
試験条件		溶出時間(分)	平均溶出率（%）			判定	判定基準(イマチニブ錠 100mg「DSEP」の溶出条件)
			イマチニブ錠 100mg「DSEP」	グリベック錠 100mg	差(絶対値)		
50rpm	pH1.2	15	92.8	97.3	4.5	適	≧85%又は±15%
	pH5.0	15	91.1	96.5	5.4	適	
	pH6.8	15	90.0	93.0	3.0	適	
	水	15	92.9	95.3	2.4	適	

（溶出曲線）

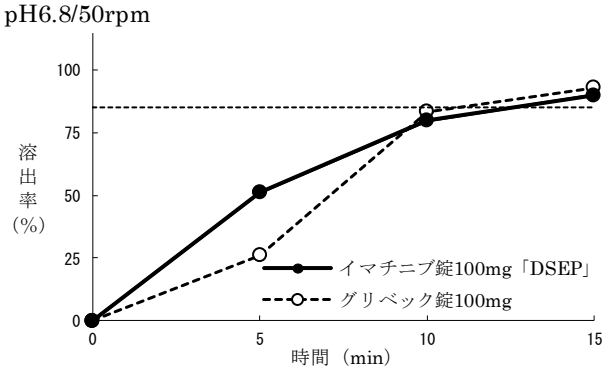
pH1.2/50rpm



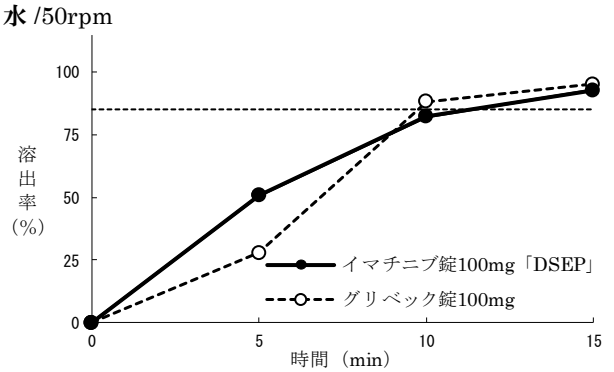
pH5.0/50rpm



pH6.8/50rpm



水 /50rpm



10.容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2)包　装

イマチニブ錠 100mg「DSEP」：（PTP：乾燥剤入り）　20 錠（10 錠×2）
120 錠（10 錠×12）

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

P　T　P　包　装：ポリ塩化ビニル、ポリクロロトリフルオロエチレン、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
乾　燥　剤：塩化カルシウム
個　装　箱：紙

11.別途提供される資材類

該当資料なし

12.その他

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

○ 慢性骨髄性白血病

○ KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍

○ フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

○ FIP1L1-PDGFRα陽性の下記疾患

好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

＜慢性骨髄性白血病＞

5.1 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。

＜KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍＞

5.2 免疫組織学的検査により KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍と診断された患者に使用する。なお、KIT（CD117）陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

＜フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病＞

5.3 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。

＜FIP1L1-PDGFRα陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病＞

5.4 染色体検査又は遺伝子検査により FIP1L1-PDGFRα陽性であることが確認された患者に使用する。

解説：

5.1 通常、CML の診断には、フィラデルフィア染色体を有するか、遺伝子検査で BCR-ABL 遺伝子ないしはその再構成の存在をもって診断されるため。

5.2 GIST の診断については、免疫組織学的検査による KIT（CD117）陽性の確認及び臨床的、病理学的所見に基づき行われる。KIT（CD117）陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

5.3 本剤が、Bcr-Abl チロシンキナーゼを阻害することにより、薬効を発現していると考えられること、並びに本剤の有効性と安全性は Ph+ALL においてのみ確認されていることから設定した。

5.4 効能又は効果で設定した「FIP1L1-PDGFRα陽性」を判定するための検査方法について情報提供するため、設定した。

3. 用法及び用量

6. 用法及び用量

＜慢性骨髄性白血病＞

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。

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。

＜KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍＞
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、年齢・症状により適宜減量する。
＜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。
＜FIP1L1-PDGFRα陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病＞
通常、成人にはイマチニブとして１日１ 回 100mg を食後に経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、１日１回 400mg まで増量できる。

解説：
動物実験で本剤の直接的な胃粘膜刺激作用（症状：嘔吐、下痢等）が認められているため、食後に経口投与する。（「**Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意**」の項を参照）

＜CML＞
①慢性期 CML
先発品の慢性期 CML 患者における本剤 400mg/日投与による検討（外国第Ⅱ相試験）では、慢性期 CML 患者に対して 400mg/日により血液学的効果及び Major CyR が得られるものの、一部の症例では効果が不十分なこともあること、また 750mg 以上の高用量より本剤との関連性が疑われる有害事象、Grade3 以上の有害事象が比較的高頻度に認められていることを考慮し、1 日 1 回 600mg までの増量を可能とすることが望ましいと考えた。
②移行期 CML
先発品の移行期 CML 患者における本剤 1 日 1 回投与による検討（外国第Ⅱ相試験）は、試験開始当初 400mg を初回投与量として検討されたが、先行している第Ⅰ相試験において、400mg 以上の用量での耐容性が確認されたこと、300mg 又は 400mg を投与した Ph+急性白血病患者において血液学的効果が短期間しか維持されなかったことより、600mg を初回投与量として追加検討することとした。
その結果、移行期 CML 患者の初回用量としては、400mg 群と比較して 600mg 群でより高い Major CyR を認めること、また、600mg 群においても効果不十分な例については 800mg への増量が必要であったことから、移行期 CML 患者に対しては 1 日 1 回 600mg より投与を開始し、効果が不十分な場合には 800mg までの増量を可能とすることが望ましいと考えた。
③ 急性期 CML
先発品の急性期 CML 患者における本剤 1 日 1 回投与による検討（外国第Ⅱ相試験）は、試験開始当初 400mg を初回投与量として検討されたが、先行している第Ⅰ相試験において 600mg 以上の用量での耐容性が確認されたこと、300mg 又は 400mg を投与した Ph+急性白血病患者において血液学的効果が短期間しか維持されなかったことより 600mg を初回投与量として検討することとした。
その結果、急性期 CML 患者の初回用量としては 400mg 群と比べて 600mg 群でより高い血液学的効果が認められていること、また、600mg 群においても効果不十分な例については 800mg への増量が必要であったことから、急性期 CML 患者に対しては 1 日 1 回 600mg より投与を開始し、効果が不十分の場合には 800mg までの増量を可能とすることが望ましいと考えた。
＜KIT（CD117）陽性 GIST＞
先発品の切除不能又は転移性の悪性 GIST 患者を対象とした国内及び外国臨床試験において、本剤 400mg/日又は 600mg/ 日の奏効率に有意差は認められず、600mg/日で有害事象の発現頻度がやや高く、有害事象により休薬・減量を要した症例が多くみられたことから、400mg/日より投与を開始し、適宜減量することとなった。
＜Ph+ALL＞
先発品の単剤投与の検討として、再発・治療抵抗性の Ph+ALL 及びリンパ芽球性急性期 CML 患者を対象とし

た外国臨床試験において、本剤 400mg/日では血液学的効果は認められなかったが、600mg/日では 4 週間以上の効果持続を指標とした血液学的効果及び Major CyR が認められた。有害事象により本剤の投与中止に至った症例が認められたものの、その他の症例では休薬・減量等あるいは対症療法により本剤の継続投与が可能であった。
国内において、外国臨床試験の結果及び Ph+ALL と病態の類似した急性期 CML の承認用法・用量を参考に、初回投与量を 600mg/日、効果不十分な場合は 800mg/日まで増量可能とした、再発・治療抵抗性又は寛解導入療法不適応の Ph+ALL 患者に対する有効性及び安全性を検討する臨床試験を実施した結果、本剤の血液学的効果及び Major CyR が認められた。有害事象により投与中止に至った症例はなく、休薬・減量あるいは対症療法により治療継続可能であった。
他の抗悪性腫瘍薬との併用に関する検討として、外国において本剤 400～800mg/日で複数の臨床研究が実施された結果、初発 Ph+ALL 患者に対する血液学的効果が認められ、併用時の安全性に関しても本剤あるいは抗悪性腫瘍薬の休薬・減量あるいは対症療法によりコントロール可能であった。
国内において、初発 Ph+ALL の患者を対象に寛解導入療法と本剤 600mg/日を併用した際の有効性及び安全性について検討が行われた結果、血液学的効果が認められ、本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用による有害事象の相乗的な増加は認められず、副作用発現症例においては、本剤の中断または対症療法により治療継続が可能であった。
1 日最大投与量に関しては、800mg/日への増量による増量効果がみられた症例は認められず、最大投与量を 800mg/日とする根拠は十分でなかった。
以上のことから、1 日 1 回 600mg から投与を開始し、適宜減量することとなった。

＜FIP1L1-PDGFRα陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病＞

これまでの先発品の国内外の臨床報告で使用された本剤の開始用量は、100～400mg/日であり、100mg/日を開始用量とした症例において有効性が認められていること、400mg/日で安全性が確認されていること及び欧米各国において、FIP1L1-PDGFRα陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病に対する用法・用量として、100mg/日を開始用量として 400mg/日まで増量可能との内容で承認されていることから、開始用量を 100mg/日とし、400mg/日まで増量可能な設定とすることが適当と考えられた[3)]。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

＜効能共通＞

7.1 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。

7.2 肝機能検査と用量調節

肝機能検査値（ビリルビン、AST、ALT）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。［8.2、9.3、11.1.5 参照］

	ビリルビン値/AST、ALT 値	投与量調節
慢性骨髄性白血病（CML）、消化管間質腫瘍（GIST）、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL）、好酸球増多症候群（HES）又は慢性好酸球性白血病（CEL）	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。

7.3 血液検査と用量調節

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。［8.4、11.1.1 参照］

	好中球数/血小板数	投与量調節
HES 又は CEL（初回用量 100mg/日）	好中球数＜1,000/mm³ 又は 血小板数＜50,000/mm³	1. 好中球数 1,500/mm³ 以上及び血小板数 75,000/mm³ 以上に回復するまで休薬する。 2. 休薬前（重度の副作用の発現前）と同用量で治療を再開する。
慢性期 CML、GIST（初回用量 400mg/日）、HES 又は CEL（用量 400mg/日）	好中球数＜1,000/mm³ 又は 血小板数＜50,000/mm³	1. 好中球数 1,500/mm³ 以上及び血小板数 75,000/mm³ 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/mm³ を下回るか、又は血小板数が 50,000/mm³ 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 CML、急性期 CML 又は Ph+ALL（初回用量 600mg/日）	注 1) 好中球数＜500/mm³ 又は 血小板数＜10,000/mm³	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/mm³ 以上、及び血小板数が 20,000/mm³ 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 1）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）

＜慢性骨髄性白血病＞

7.4 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、「6.用法及び用量」に従って本剤を増量することができる。

・病状が進行した場合（この場合はいつでも）
・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
・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

解説：

7.1 動物実験で本剤の直接的な胃粘膜刺激作用（症状：嘔吐、下痢等）が認められているため設定した。

7.2 本剤投与により重篤な肝機能障害、黄疸、肝不全を発現した症例が報告されている。また、本剤は主として肝臓で代謝されるため、肝機能が低下している場合には本剤の代謝が遅延し、体内濃度が上昇する可能性がある。（「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由**」及び「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状**」の項

を参照）

7.3 本剤投与により好中球減少、血小板減少が起こることがある。特に CML においては、病期によっては積極的な投与が必要なため設定した。（「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由**」及び「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状**」の項を参照）

7.4 海外の用量設定試験の結果では、進行した病期の治療には高用量が必要であることが示されており、本剤を 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あるいは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は、本剤の投与量が十分でないことが考えられるため設定した。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当資料なし

(2)臨床薬理試験

該当資料なし

(3)探索的試験

該当資料なし

(4)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

(5)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

(7)その他

＜フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病＞

17.1.1 国内における併用療法による臨床研究 [3)]

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者（初発）を対象に実施されたイマチニブメシル酸塩錠を組入れた併用療法[注1)]における血液学的完全寛解率[注2)]は 96.2%（77/80）で、1 年時予測無イベント生存率は 60.0±6.1%、1 年時予測生存率は 76.1±5.5%であった。49 例は治療後に造血幹細胞移植を施行した。

注1） 併用レジメン（※60 歳以上の症例に対する減量事項）寛解導入療法：シクロホスファミド 1,200mg/m² (※800mg/m²)を day1 に 3 時間かけて点滴静注する。ダウノルビシン 60mg/m²(※30mg/m²)を day1、2、3 に 1 時間かけて点滴静注する。ビンクリスチン（VCR）1.3mg/m²（最大 2mg）を day1、8、15、22 に静注する。プレドニゾロン（PSL）60mg/m² を day1 から day21（※day7）まで経口投与する。イマチニブ 600mg を day8 から day63 まで経口投与する。day29 にメトトレキサート（MTX）15mg、シタラビン（Ara-C）40mg、デキサメタゾン（DEX）4mg を髄注する。

地固め療法：C1：MTX1g/m^2 の 24 時間持続静注を day1 に実施する。Ara-C2g/m^2（※1g/m^2）を 12 時間ごとに 4 回、day2、3 に静注する。メチルプレドニゾロン 50mg を 1 日 2 回、day1、2、3 に静注する。day1 に MTX15mg、Ara-C40mg、DEX4mg を髄注する。C2：イマチニブ 600mg を day1 から day28 まで経口投与する。day1 に MTX15mg、Ara-C40mg、DEX4mg を髄注する。（C1/C2 を 1 サイクルとして 4 サイクル繰り返す。）

維持療法：1）イマチニブ 600mg を day1 から day28 まで経口投与する。2）VCR 1.3mg/m^2（最大 2mg）を day1 に静注する。3）PSL60mg/m^2 を day1 から day5 まで経口投与する。1）、2）、3）を 1 セットとして寛解到達後 2 年間継続する。

注2） 血液学的完全寛解 Complete hematologic response（CHR）：効果の持続期間を問わない。
好中球≧1.5×10^9/L、血小板≧100×10^9/L、血中の芽球 0、骨髄中の芽球＜5%、髄外所見なし

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）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

18.1.1 イマチニブはチロシンキナーゼ活性阻害剤であり、*in vitro* 試験において、Bcr-Abl、v-Abl、c-Abl チロシンキナーゼ活性を阻害する。更に、血小板由来成長因子（PDGF）受容体及び SCF 受容体である KIT のチロシンキナーゼ活性を阻害し、PDGF や SCF が介する細胞内シグナル伝達を阻害する[4,5,6]。*N* -脱メチル体代謝物は、*in vitro* 試験において、c-Abl、PDGF 受容体及び KIT チロシンキナーゼ活性を、未変化体とほぼ同程度に阻害する[7]。

18.1.2 イマチニブは SCF 刺激による KIT チロシンキナーゼの活性化及び GIST 患者由来細胞において亢進された KIT チロシンキナーゼ活性をそれぞれ阻害した[8,9]。

(2)薬効を裏付ける試験成績

18.2 bcr-abl 遺伝子陽性細胞又は GIST 細胞に対する、増殖抑制作用又は抗腫瘍作用

18.2.1 イマチニブは、bcr-abl 遺伝子導入細胞及び bcr-abl 遺伝子発現がみられる慢性骨髄性白血病（CML）又は急性リンパ性白血病（ALL）由来細胞の増殖を抑制した。また、*in vitro* 試験において bcr-abl 遺伝子陽性細胞に対しアポトーシス誘導作用を示し、CML 及び ALL 患者の末梢血及び骨髄サンプルを用いたコロニー形成試験では、bcr-abl 遺伝子発現コロニーの形成を選択的に阻害した[4,5,10-17]。

18.2.2 イマチニブは、bcr-abl 遺伝子陽性細胞を移植した担癌マウスにおいて、腫瘍の形成又は増大を抑制した[4]。

18.2.3 イマチニブは、KIT チロシンキナーゼが介する細胞増殖を抑制し、消化管間質腫瘍（GIST）患者由来細胞の細胞増殖を抑制した。また、イマチニブにより幹細胞因子（SCF）依存性抗アポトーシス作用は阻害され、GIST 細胞におけるアポトーシス細胞数は増加した[8,9]。

(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

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与

該当資料なし

「Ⅶ.1.(2).3)生物学的同等性試験」の項を参照

2) 反復経口投与

i) カプセル剤 200、400 及び 600mg を日本人の慢性骨髄性白血病患者（慢性期）に 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したとき、投与 7 日目には定常状態に達し、Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は初回投与の 1.1～2.7 倍となった。投与 1 日目及び 28 日目（定常状態）のいずれにおいても Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は投与量に比例し、体内動態は線形であった[18]。

日本人の慢性骨髄性白血病患者（慢性期）に 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量（mg）	例数	投与日	Cmax（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}24}$（μg･hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
200	3	1 日目	0.735±0.149	7.78±1.53	10.5±0.4
		28 日目	1.12±0.16	16.7±0.6	17.0±2.1
400	3	1 日目	1.41±0.41	19.4±7.1	12.4±1.9
		28 日目	2.14±0.67	33.2±14.9	18.0±4.9
600※	6	1 日目	2.05±0.65	31.1±11.1	14.3±3.1
		28 日目	3.94±2.52	66.1±40.8	18.2±3.4

※：定常状態データは 5 例　　（mean±S.D.）

ii)外国人の慢性骨髄性白血病患者にカプセル剤 25～1,000mg を 1 日 1 回あるいは 1 日 2 回に分けて反復経口投与したとき、血中イマチニブ濃度は投与 7 日目には定常状態に達し、初回投与及び定常状態での AUC はいずれも投与量に比例し、体内動態は線形であった。

200、400 及び 600mg の 1 日 1 回反復経口投与において、薬物動態パラメータ値は日本人での成績と同等であった（慢性骨髄性白血病に対する承認最大用量は慢性期で 1 日 600mg、移行期又は急性期で 1 日 800mg である）[19]。

iii) カプセル剤 400mg を日本人の切除不能又は転移性の KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍患者に 1 日 1 回 29 日間反復経口投与した（初回投与後 2 日目及び 3 日目は休薬）。Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は初回投与に比べ反復投与後で 0.7～2.6 倍であった[20,21]。

3) 生物学的同等性試験[22]

「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」

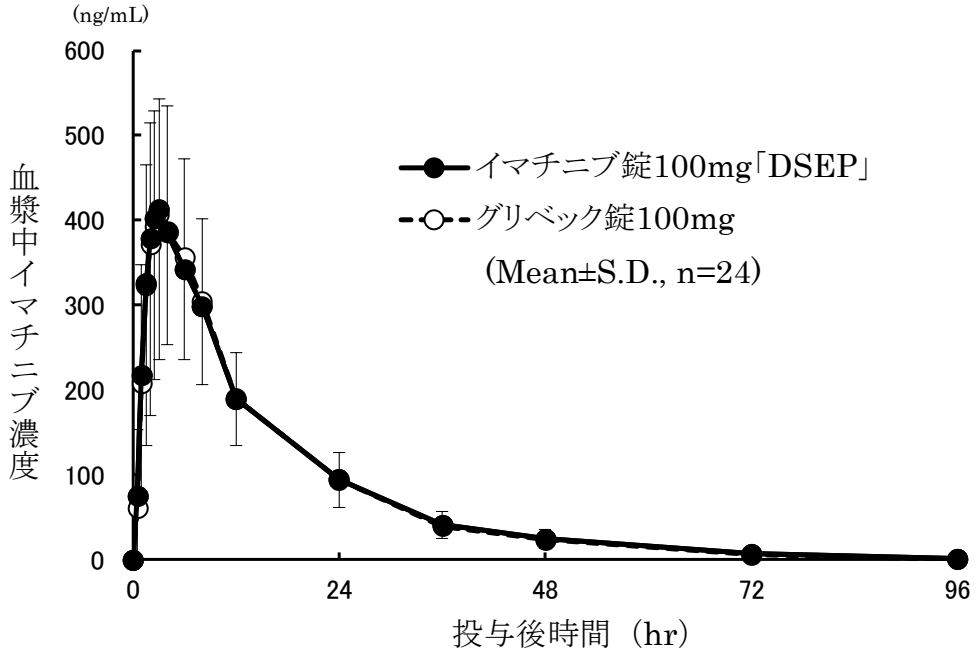
イマチニブ錠 100mg「DSEP」とグリベック錠 100mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（イマチニブとして 100mg）を健康成人男子に絶食後単回経口投与して血漿中イマチニブ濃度及びデスメチルイマチニブ濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

i) 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)	Cmax (ng/mL)	Tmax (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
グリベック錠 100mg	6896±2180	452.6±157.5	2.94±1.45	13.33±3.04

(Mean±S.D., n=24)



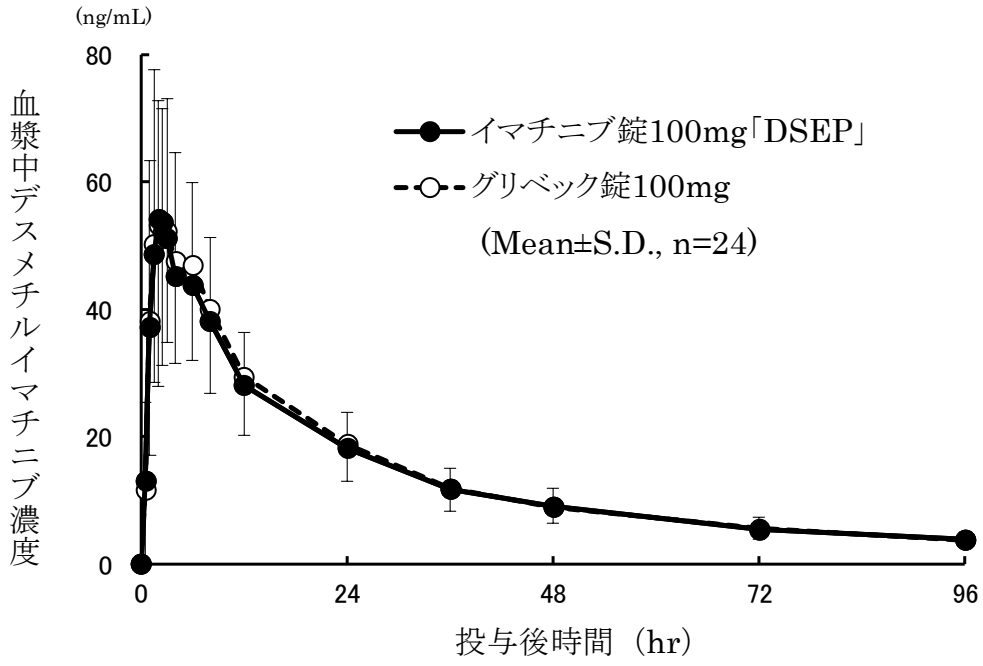
血漿中イマチニブ濃度推移

ii) 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)	Cmax (ng/mL)	Tmax (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
グリベック錠 100mg	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、Cmax 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) 性別の影響

該当資料なし

5) 腎機能障害患者への投与

該当資料なし

6) 肝障害患者への投与

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。［7.2、8.2、11.1.5 参照］

7) 含量の異なる錠剤間の生物学的同等性

該当資料なし

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事･併用薬の影響

1) 食事

外国人の慢性骨髄性白血病患者に 400mg を 1 日 1 回反復経口投与し、定常状態において高脂肪食と同時に服用した場合、空腹時服用と比較して Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は減少したが、それぞれ 15%及び 7%の低下であり、臨床的に問題にならないと考えられた[23,24]。

2) 併用薬

「**Ⅷ.7.相互作用**」の項を参照

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)消失速度定数 [28)]

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.）

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸　収

(1)吸収部位

該当資料なし

(2)吸収率

該当資料なし

5. 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（外国人データ）

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

(6)血漿蛋白結合率

イマチニブのヒト血漿蛋白への結合率は *in vitro* 試験で約 95%であり、主にアルブミン及びα1-酸性糖蛋白と結合し、リポ蛋白への結合はほとんどみられなかった[25,26]。

6. 代　謝

(1)代謝部位及び代謝経路

日本人の慢性骨髄性白血病患者にカプセル剤 200、400 及び 600mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、主代謝物である *N*-脱メチル体の $AUC_{0\text{-}24}$ 値は未変化体の 15～23%であった[17]。

(2)代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

活性代謝物：*N*-脱メチル体（デスメチルイマチニブ）

「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

7. 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

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10.特定の背景を有する患者

該当資料なし

11.その他

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

1. 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。

解説：

他のがん化学療法に使用される薬剤と同様、本剤についても適正使用に関する注意を「警告」に記載した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

2.3 ロミタピドを投与中の患者［10.1 参照］

解説：

2.1 一般的な注意として記載した。過敏症状の既往がある患者に本剤を投与した場合、再び重篤な過敏症状が発現する可能性が考えられる。

2.2 「Ⅷ.6.(5)妊婦」の項を参照

2.3 「Ⅷ.7.(1)併用禁忌とその理由」の項を参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.1 重篤な体液貯留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うこと。［11.1.6 参照］

8.2 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、ALT 及び ALP 等）を行うこと。［7.2、9.3、11.1.5 参照］

8.3 Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。［9.1.2、11.1.7 参照］

8.4 骨髄抑制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）を行うこと。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。［7.3、11.1.1 参照］

8.5 脳出血、硬膜下出血、消化管出血、胃前庭部毛細血管拡張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するなど観察を十分に行うこと。［11.1.2、11.1.3 参照］

8.6 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、観察を十分に行うこと。［11.1.7 参照］

8.7 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）を実施すること。［11.1.8 参照］

8.8 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。［11.1.17 参照］

8.9 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。

＜慢性骨髄性白血病、KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍、FIP1L1-PDGFRα陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病＞

8.10 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。

＜KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍＞

8.11 腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし腫瘍出血、消化管穿孔等があらわれることがあるので、定期的に血液検査等を実施し、初期症状としての下血、吐血、貧血、腹痛、腹部膨満感等の観察を十分に行うこと。［11.1.4 参照］

＜フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病＞

8.12 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。

＜FIP1L1-PDGFRα陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病＞

8.13 関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：イマチニブメシル酸塩（FIP1L1-PDGFRα融合遺伝子陽性の慢性好酸球性白血病及び特発性好酸球増多症候群）」等）を熟読すること。

解説：

8.1 先発品投与中に、胸水、腹水、肺水腫、心膜滲出液、うっ血性心不全、心タンポナーデ等を発現した症例が報告されていることから設定した。急激な体重の増加、呼吸困難等の症状がみられた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状**」の項を参照）

8.2 先発品において、重篤な肝機能障害、黄疸、肝不全を発現した症例が報告されている。また、本剤は主として肝臓で代謝されるため、肝機能が低下している場合には本剤の代謝が遅延し、体内濃度が上昇する可能性がある。そのため、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。（「**Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意**」「**Ⅷ.6.(1)合併症・既往歴等のある患者**」「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状**」の項を参照）

8.3 先発品で、国内外において、B 型肝炎ウイルスの再活性化がみられたとの報告があったことから設定した。本剤投与前に B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、投与開始前に必要に応じて治療を行うこと。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者及び感染歴のある患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査に加えて B 型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化に注意すること。B 型肝炎感染歴の確認及び肝炎ウイルスマーカーのモニタリングについては、日本肝臓学会の最新の「B 型肝炎治療ガイドライン」を参考にし、異常が認められた場合には、肝臓専門医に相談することを検討すること。（「**Ⅷ.6.(1)合併症・既往歴等のある患者**」及び「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状**」の項を参照）

8.4 先発品で、重篤な骨髄抑制、汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血が認められているため、定期的な血液検査を実施し、感染症、出血等の併発に十分注意するよう注意を喚起した。骨髄抑制が発現した場合は必要に応じて本剤を減量もしくは休薬し、血球数の回復を待ってから必要により再投与を行うこと。（「**Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意**」及び「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状**」の項を参照）

8.5 先発品において、重篤な血小板減少に伴い、脳出血、硬膜下出血、消化管出血等の重篤な出血が報告されているほか、原因は明らかではないが、血小板減少を伴わない脳出血、硬膜下出血、消化管出血等もみられている。また、国内外において、胃前庭部毛細血管拡張症（Gastric antral vascular ectasia：GAVE）の報告が集積されている。明らかな下血や吐血等の出血症状がなく、貧血の進行が認められる場合もあるため留意する必要がある。そのため、本剤投与中は患者の状態を十分観察するとともに定期的な血液検査を行い、血小板減少、出血によるヘモグロビン低下に十分注意し、出血、貧血等の異常が認められた場合には適切かつ速やかな処置を行うこと。（「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状**」の項を参照）

8.6 好中球減少に伴い肺炎、敗血症等の重篤な感染症を発現することがある。本剤投与中は感染症に十分な注意をはらうとともに、異常が認められた場合は本剤を減量・中止し、抗生物質を投与するなど適切な処置を行うこと。特に CML 患者の場合、移行期/ 急性期では血球減少が重篤化する傾向があり、感染症を合併して重篤な転帰をたどる可能性があることから一層注意すること。（「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状**」の項を参照）

8.7 先発品で、急性腎障害等の重篤な腎障害を発現した症例が報告されている。投与から 2 週間以内に発現する例が多く、本剤の投与中止にて速やかに軽快/回復がみられた症例もあるが、腎障害合併例では腎機能が悪化した症例もみられている。（「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状**」の項を参照）

8.8 先発品で、腫瘍崩壊症候群を発現した症例が報告されている。血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態に注意し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等の適切な処置を行うこと。（「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状**」の項を参照）

8.9 先発品投与中に、めまい（又は回転性眩暈）、眠気があらわれることがあり、また、霧視の副作用が報告されたことから、このような薬剤を投与中の患者が注意力を必要とする作業を行う場合における一般的な注意を喚起した。

8.10 CML、GIST、HES/CEL に対しては、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の報告が少なく、安全性は確立されていないため、併用投与にあたっては観察を十分行うよう注意を喚起した。

8.11 GIST 患者では本剤の抗腫瘍効果あるいは、原疾患の進行・悪化、及びその両方により腫瘍出血を発現する場合が推定される。また、腫瘍出血に伴い、消化管穿孔や腹膜炎等があらわれることがある。CML 患者においても消化管穿孔が報告されている。消化管穿孔、腫瘍出血が否定できない場合、速やかに腹部 CT 又は MRI 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、必要に応じて本剤の投与を中止するとともに適切な処置を行うこと。（「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状**」の項を参照）

8.12 Ph+ALL 患者では、抗悪性腫瘍剤との併用による研究者主導の臨床研究において、トランスアミナーゼ上昇及び高ビリルビン血症の発現増加が認められたこと、また海外において急性肝不全の報告があることから注意を喚起した。

8.13 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、FIP1L1-PDGFRα融合遺伝子陽性の慢性好酸球性白血病、特発性好酸球増多症候群に関する「公知申請への該当性に係る報告書」が作成されているため、投与に当たっては報告書を併せて確認すること[3)]。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。［8.3、11.1.7 参照］

解説：

9.1.1 先発品で、国内、海外において、心筋梗塞、狭心症、心不全等の心疾患の既往歴又は合併症がある患者で、心疾患の悪化がみられたとの報告がある。

9.1.2 「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由**」の項を参照

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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。［7.2、8.2、11.1.5 参照］

解説：

本剤は主として肝臓で代謝されるため、投与された患者の肝機能が低下している場合には、本剤の代謝が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある。したがって、肝機能障害を合併している患者では肝障害が悪化するおそれがあることから設定した。（「**Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意**」、「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由**」及び「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状**」の項を参照）

(4)生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 15 日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］

解説：

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。妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与終了後一定期間（目安として 15 日間）は避妊する必要があることから設定した。（「**Ⅷ.6.(5)妊婦**」の項を参照）

(5)妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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。［2.2、9.4 参照］

解説：

動物実験（ラット）で催奇形性が認められ、また、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ため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては本剤を投与しないこととした。（「**Ⅷ.2.禁忌内容とその理由**」及び「**Ⅷ.6.(4)生殖能を有する者**」の項を参照）

(6)授乳婦

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。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。

解説：

イマチニブと活性代謝物を合算した乳汁中濃度と 1 日の最大授乳量を考慮すると、乳児への曝露は低いと予想される（治療用量の 10%以下）。しかしながら、乳児への本剤曝露による影響は不明であることから、注意喚起した[27,28]。「**Ⅷ.5.(3)乳汁への移行性**」の項を参照。

(7)小児等

9.7 小児等
小児等を対象にした臨床試験は実施していない。小児に投与した場合、成長遅延が報告されている。

解説：

国内の臨床試験では、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する検討は行っていない。なお、米国では小児患者（初発の慢性期 CML 及び ALL）での有効性及び安全性が確認され、効能又は効果として承認されている。また、国内外において小児における成長遅延の報告があることから、注意喚起するため記載した。

(8)高齢者

9.8 高齢者
減量するなど注意すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。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。

解説：

高齢者へ投与する場合の一般的な注意として記載した。高齢者は一般に腎機能、肝機能などの生理機能が低下しているので、本剤の投与にあたっては患者の状態を十分に注意するよう喚起した。外国で行われた第Ⅱ相試験において、65 歳未満と 65 歳以上のグループに分けて安全性を比較したところ、65 歳以上では軽度から中等度（Grade1～2）の眼窩周囲浮腫及び下肢浮腫の発現率が高かった。なお、その他の副作用、有効性について差は認められなかった。

7. 相互作用

10. 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。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* 試験で示されている。

(1)併用禁忌とその理由

10.1 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
ロミタピド （ジャクスタピッド） ［2.3 参照］	ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある[注1)]。	本剤の CYP3A4 阻害作用により、ロミタピドの代謝が阻害されると考えられる。

注1）ロミタピドの電子添文参照

(2)併用注意とその理由

10. 相互作用

10.2 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
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 Cmax 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 Cmax、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 Cmax 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、Cmax 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。

解説：

10.2 本剤は主にCYP3A4で代謝されるため、CYP3A4を阻害又は誘導する薬剤やCYP3A4によって代謝される薬剤との併用により本剤の血中濃度が変化する可能性がある。また、*in vitro* 試験において、本剤はCYP3A4/5、CYP2D6及びCYP2C9を阻害することが示されているため、併用によってこれらのCYP酵素により代謝される薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

■L-アスパラギナーゼ

重要な基本的注意に記載したとおり、Ph+ALL患者の治療において、高用量の抗悪性腫瘍剤と本剤を併用することにより一過性の肝障害が認められており、原因としてポリエチレングリコール結合型L-アスパラギナーゼとの併用が示唆されている。同様の報告がLeeら[29]によっても行われていることからL-アスパラギナーゼを併用注意とした。（「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由**」の項を参照）

■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

外国健康成人14例に本剤とCYP3A4/5を阻害する薬剤であるアゾール系抗真菌剤のケトコナゾールを併用投与した試験で、本剤のCmax及びAUCはそれぞれ26%、40%上昇[30]したことから、CYP3A4/5を阻害する薬剤と併用した場合に、本剤の血中濃度が上昇する可能性が示唆された。そこで、同酵素の阻害作用を持つアゾール系抗真菌剤、マクロライド系抗生物質のエリスロマイシン及びクラリスロマイシンを併用注意とした。

■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

CYP3A4/5を誘導する薬剤であるフェニトインを投与中のCML患者に本剤を投与したところ、本剤のAUCが約5分の1へ低下したとの報告がある。また、同様に外国健康成人を対象にCYP3A4/5を誘導する薬剤である抗結核剤のリファンピシンの併用時の薬物動態試験を行った結果、単独投与時に比べ本剤のCmax、AUCがそれぞれ54%及び74%低下したとの報告[31]があることから、同酵素を誘導する作用のある抗てんかん剤のフェニトインとカルバマゼピン、副腎皮質ホルモン剤のデキサメタゾン、抗結核剤のリファンピシン、催眠・鎮静／バルビツール系抗てんかん剤のフェノバルビタール、及びセイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）について、併用注意とした。

■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

本剤はCYP3A4の基質であるシンバスタチンとの併用によりそのCmax、AUCの平均値をそれぞれ2倍及び3倍増加[32]させたことから、CYP3A4の阻害作用を有することが示唆された。このことから、有効治療濃度の狭いCYP3A4の基質となる免疫抑制剤のシクロスポリン、抗精神病剤のピモジド、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤（ニフェジピンなど）、HMG-CoA還元酵素阻害剤のシンバスタチン及びベンゾジアゼピン系睡眠導入剤のトリアゾラムを併用注意とした。

■ニロチニブ[33]

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ため、ニロチニブを併用注意とした。

■ワルファリン

外国臨床試験において、ワルファリンを併用した症例で大脳出血と尿路出血が発現した。出血時のプロトロンビン時間の著しい延長を認めたため、ワルファリンの用量調整が必要となった。本剤との薬物相互作用の可能性が考えられ、併用注意とした。

■アセトアミノフェン[34]

外国臨床試験でアセトアミノフェンの高用量（3～3.5g/日）を服用していた移行期CML患者に本剤を投与し

たところ、黄疸を発現し投与中止後も肝機能検査値の異常を示し、肝不全、肺出血及び敗血症により死亡に至ったとの報告がある。アセトアミノフェンの肝毒性は知られた副作用であるが、本剤との併用により肝毒性の増強が疑われたことから、併用注意とした。

■グレープフルーツジュース

本剤は主に CYP3A4 で代謝されることから、本代謝酵素に影響を及ぼすことが一般的に知られている食品であるグレープフルーツジュースを併用注意とした。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなどの適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

汎血球減少（1%未満）、白血球減少（35%未満）、好中球減少（25%未満）、血小板減少、貧血（各30%未満）があらわれることがある。［7.3、8.4 参照］

11.1.2 出血（脳出血、硬膜下出血）（いずれも頻度不明）

［8.5 参照］

11.1.3 消化管出血（1%未満）**、胃前庭部毛細血管拡張症**（Gastric antral vascular ectasia：GAVE）（頻度不明）

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等を認めずに、貧血が進行する場合もあるため留意すること。［8.5 参照］

11.1.4 消化管穿孔、腫瘍出血（各 1%未満）

特に、消化管間質腫瘍の患者では、腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし腫瘍出血、消化管穿孔、腹膜炎等があらわれることがある。下血、吐血、貧血、腹痛、腹部膨満感、嘔気、嘔吐等の初期症状に注意するなど観察を十分に行うこと。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うこと。［8.11 参照］

11.1.5 肝機能障害（10%未満）**、黄疸**（1%未満）**、肝不全**（頻度不明）

AST、ALT、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。［7.2、8.2、9.3 参照］

11.1.6 重篤な体液貯留（胸水、腹水：各 5%未満**、肺水腫、心膜滲出液、うっ血性心不全**：各 1%未満**、心タンポナーデ**：頻度不明）

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。［8.1 参照］

11.1.7 感染症

肺炎（5%未満）、敗血症（1%未満）等の感染症があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。［8.3、8.6、9.1.2 参照］

11.1.8 重篤な腎障害（5%未満）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。［8.7 参照］

11.1.9 間質性肺炎（5%未満）**、肺線維症**（頻度不明）

11.1.10 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）（いずれも頻度不明）、多形紅斑、剥脱性皮膚炎（各 1%未満）等の重篤な皮膚症状があらわれることがある。

11.1.11 天疱瘡（頻度不明）

水疱、びらん、痂皮等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。

11.1.12 ショック、アナフィラキシー（1%未満）

11.1.13 心膜炎（頻度不明）

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。

11.1.14 脳浮腫、頭蓋内圧上昇（いずれも頻度不明）

11.1.15 麻痺性イレウス（頻度不明）

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。

11.1.16 血栓症、塞栓症（いずれも頻度不明）

深部静脈血栓症、肺塞栓症等があらわれることがある。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。

11.1.17 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 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。

11.1.18 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

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。［8.8 参照］

11.1.19 肺高血圧症（頻度不明）

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。

11.1.20 血栓性微小血管症（頻度不明）

破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害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。

注）発現頻度は使用成績調査を含む

解説：

11.1.1 骨髄抑制

先発品において、重篤な骨髄抑制、汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血が認められているため、定期的な血液検査を実施し、感染症、出血等の併発に十分注意すること。骨髄抑制が発現した場合は必要に応じて本剤を減量もしくは休薬し、血球数の回復を待ってから必要により再投与を行うこと。CML 患者においては慢性期と比較して移行期/ 急性期では重篤化する症例が多く、発現までの日数が短くなる傾向が示されている。また、GIST 患者は CML 患者と比較して骨髄抑制の発現頻度は低い傾向が示されているが、重篤に至る例もみられているため、CML と同様に十分注意すること。（「**Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意**」及び「**Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由**」の項を参照）

11.1.2 出血（脳出血、硬膜下出血）

先発品において、重篤な血小板減少に伴い、脳出血、硬膜下出血等の重篤な出血が報告されている。また、原因は分かっていないが、血小板減少を伴わない脳出血、硬膜下出血等もみられている。本剤投与中は患者の状態を十分観察するとともに定期的な血液検査を行い、血小板減少、出血によるヘモグロビン低下に十分注意し、出血が認められた場合には適切かつ速やかな処置を行うこと。（「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由**」の項を参照）

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

先発品において、重篤な血小板減少に伴い、消化管出血等の重篤な出血が報告されているほか、原因は明らかではないが、血小板減少を伴わない消化管出血等もみられている。また、国内外において、胃前庭部毛細血管拡張症（Gastric antral vascular ectasia：GAVE）の報告が集積されている。明らかな下血や吐血等の出血症状がなく、貧血の進行が認められる場合もあるため留意する必要がある。そのため、本剤投与中は患者の状態を十分観察するとともに定期的な血液検査を行い、血小板減少、出血によるヘモグロビン低下に十分注意し、出血、貧血等の異常が認められた場合には適切かつ速やかな処置を行うこと。（「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由**」の項を参照）

11.1.4 消化管穿孔、腫瘍出血

GIST 患者では本剤の抗腫瘍効果あるいは、原疾患の進行・悪化、及びその両方により腫瘍出血を発現する場合が推定される。また、腫瘍出血に伴い、消化管穿孔や腹膜炎等があらわれることがある。CML 患者においても消化管穿孔が報告されている。消化管穿孔、腫瘍出血が否定できない場合、速やかに腹部 CT 又は MRI 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、必要に応じて本剤の投与を中止するとともに適切な処置を行うこと。（「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由**」の項を参照）

11.1.5 肝機能障害、黄疸、肝不全

先発品において、重篤な肝機能障害、黄疸、重篤な肝不全を発現した症例が報告されている。本剤の投与中止や薬物療法により速やかに改善している症例もあるが、重篤な肝不全に至る症例もある。また、本剤は主として肝臓で代謝されるため、肝機能が低下している場合には本剤の代謝が遅延し、体内濃度が上昇する可能性がある。そのため、肝障害を有する患者への投与は慎重に行うこと。（「**Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意**」、「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由**」及び「**Ⅷ.6.(3)肝機能障害患者**」の項を参照）

11.1.6 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）

先発品投与中に、胸水、腹水、肺水腫、心膜滲出液、うっ血性心不全、心タンポナーデ等を発現した症例が報告されている。心タンポナーデは心原性ショックが進行することで死亡に至る可能性もあるため、呼吸困難、血圧低下やショック症状がみられた場合には、胸部 X 線や心エコーを行い、貯留した体液を除去するなど速やかな対応が必要となる。（「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由**」の項を参照）

11.1.7 感染症

好中球減少に伴い肺炎、敗血症等の重篤な感染症を発現することがある。本剤投与中は感染症に十分な注意をはらうとともに、異常が認められた場合は本剤を減量・中止し、抗生物質を投与するなど適切な処置を行うこと。特に CML 患者の場合、移行期/急性期では血球減少が重篤化する傾向があり、感染症を合併して重篤な転帰をたどる可能性があることから一層注意すること。また国内外において、B 型肝炎ウイルスの再活性化がみられた症例が報告されている。（「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由**」及び「**Ⅷ.6.(1)合併症・既往歴等のある患者**」の項を参照）

11.1.8 重篤な腎障害

先発品において、急性腎障害等の重篤な腎障害を発現した症例が報告されている。投与から 2 週間以内に発現する例が多く、本剤の投与中止にて速やかに軽快/回復がみられた症例もあるが、腎障害合併例では腎機能が悪化した症例もみられている。（「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由**」の項を参照）

11.1.9 間質性肺炎、肺線維症

先発品において、間質性肺炎、肺線維症を発現した症例が報告されている。多くの症例が投与から 5 ヵ月以内に発現しており、約 70%は投与 3 ヵ月以内に発現している。多くの症例がステロイドパルス療法に良く反応し、軽快/回復が得られている。本剤投与中は発熱、呼吸困難等の初期症状に注意し、間質性肺炎、肺線維症が疑われた場合は、直ちに本剤を中止するなどし、早期にステロイドパルス療法等の適切な処置を行うこと。

11.1.10 重篤な皮膚症状

先発品において、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、剥脱性皮膚炎等を発現した症例が報告されている。本剤による皮膚症状は投与から 2 週間以内に発現することが比較的多くみられているが、投与から 1 ヵ月以降に発現している症例もみられている。

11.1.12 ショック、アナフィラキシー

先発品投与後に急性循環不全等のショック、咽頭浮腫、アナフィラキシーショックの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止するなどし、適切な処置を行うこと。

11.1.13 心膜炎

先発品において、心膜炎を発現した症例が報告されている。胸痛、易疲労感、発熱等の症状が認められた場合には投与を中止し、胸部 X 線、CT、心電図等の検査及び適切な処置を行うこと。

11.1.14 脳浮腫、頭蓋内圧上昇

先発品において、脳浮腫、頭蓋内圧上昇を発現した症例が報告されている。本剤投与中に頭痛、嘔気、視力障害等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなどし、頭部 CT 等の検査の実施及び適切な処置を行うこと。

11.1.15 麻痺性イレウス

先発品において、麻痺性イレウスを発現した症例が報告されている。本剤投与中に嘔気、嘔吐、腹痛、便秘等が認められた場合には本剤の投与を中止し、腹部 X 線等の検査及び適切な処置を行うこと。

11.1.16 血栓症、塞栓症

先発品において、深部静脈血栓症、肺塞栓症等を発現した症例が報告されている。息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.17 横紋筋融解症

先発品において、横紋筋融解症を発現した症例が報告されている。筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止するなどし、適切な処置を行うこと。

11.1.18 腫瘍崩壊症候群

先発品において、腫瘍崩壊症候群を発現した症例が報告されている。血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態に注意し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等の適切な処置を行うこと。（「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由**」の項を参照）

11.1.19 肺高血圧症

先発品において、肺高血圧症を発現した症例が報告されている。患者の状態を十分に観察し、本剤投与中に呼吸困難、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。

11.1.20 血栓性微小血管症

先発品において、血栓性微小血管症を発現した症例が報告されている。破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	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、脂肪織炎	挫創、乾癬悪化、水疱性皮疹、血管性浮腫、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、偽性ポルフィリン症
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、投与中止に伴う筋骨格系疼痛、骨壊死、骨髄浮腫
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、AST、ALT、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	－
血管障害	－	－	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 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	けん怠感	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

注：発現頻度は使用成績調査を含む

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10.過量投与

設定されていない

11.適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

解説：

14.1 一般的留意事項として記載している。本剤には PTP（Press Through Package）包装の仕様があるので、日薬連第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。近年 PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがあるので、薬剤交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

12.その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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、本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。

解説：

15.1.1 海外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、本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。

(2)非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床使用に基づく情報

15.2.1 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。

15.2.2 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。

15.2.3 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。

15.2.4 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。

解説：

15.2.1 過量投与に関するヒトでのデータが少ないため、動物実験結果を記載することにより注意を喚起した。

15.2.2 本剤の薬理作用の一部に関連した変化であると推測されたため、注意を喚起した。

15.2.3 本剤の薬理作用の一部に関連した変化であると推測されたため、注意を喚起した。

15.2.4 海外にてラットにおける経口投与による 2 年間のがん原性試験（イマチニブ：15、30 及び 60mg/kg/日）が行われ、最終結果を得た。この結果は、動物実験によるものであり、ヒトでの臨床使用における影響は現時点では不明である。なお、本剤の臨床試験及び市販後の有害事象報告から得られた二次発がんの発生率と一般集団におけるがん発生率の比較では、現時点ではその発生率に差は認められていない。

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」の項を参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

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

使用期限：3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「**XIII. 備考　その他の関連資料**」の項を参照

6. 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、レゴラフェニブ水和物、ボスチニブ水和物、ポナチニブ塩酸塩　等

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
イマチニブ錠 100mg「DSEP」	2014 年 2 月 14 日	22600AMX00342000	2014 年 2 月 14 日	2014 年 6 月 20 日

9. 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	＜慢性骨髄性白血病＞ 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。 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。

（＿＿＿：追加部分）

追加・変更年月日：2021 年 10 月 27 日

追加・変更内容

効能・効果	用法・用量
KIT(CD117)陽性消化管間質腫瘍	KIT(CD117)陽性消化管間質腫瘍 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、年齢・症状により適宜減量する。

（＿＿＿：追加部分）

追加・変更年月日：2022 年 6 月 15 日

追加・変更内容

効能・効果	用法・用量
FIP1L1-PDGFRα陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病	FIP1L1-PDGFRα陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病 通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 100mg を食後に経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、1 日 1 回 400mg まで増量できる。

（＿＿＿：追加部分）

10.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

11.再審査期間

該当しない

12.投薬期間制限に関する情報

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。

13.各種コード

販売名	HOT（13 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」	1234879010101 1234879010102	（PTP20 錠）（10 錠×2） （PTP120 錠）（10 錠×12）	4291011F1079	622348701

14.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。

本製剤の警告に、「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。

（保医発第 0316003 号：平成 19 年 3 月 16 日付より）

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) Yanada M, et al.：J Clin Oncol. 2006；24(3)：460-466
4) チロシンキナーゼ活性、チロシンキナーゼ依存性細胞増殖及び細胞内シグナル伝達に対する作用（グリベックカプセル：2001 年 11 月 21 日承認、申請資料概要ホ 2）
5) Druker, B J et al.：Nat Med. 1996；2(5)：561-566
6) PDGF 受容体及び c-Kit チロシンキナーゼを介した細胞内シグナル伝達に対する作用（グリベックカプセル：2001 年 11 月 21 日承認、申請資料概要ホ 2）
7) 主代謝物のチロシンキナーゼ活性に対する作用（グリベックカプセル：2001 年 11 月 21 日承認、申請資料概要ホ 3（. 2））
8) Heinrich M C, et al.：Blood. 2000；96(3)：925-932
9) Tuveson D A, et al.：Oncogene. 2001；20(36)：5054-5058
10) Carroll M, et al.：Blood. 1997；90(12)：4947-4952
11) Deininger M W N, et al.：Blood. 1997；90(9)：3691-3698
12) le Coutre P, et al.：J Natl Cancer Inst. 1999；91（2）：163-168
13) Fang G, et al.：Blood. 2000；96(6)：2246-2253
14) Oetzel C, et al.：Clin Cancer Res. 2000；6(5)：1958-1968
15) Kasper B, et al.：Cancer Chemother Pharmacol. 1999；44(5)：433-438
16) Verstovsek S, et al.：Cancer. 2005；104(6)：1230-1236
17) Kawaguchi Y, et al.：Leukemia. 2001；15(4)：590-594
18) 日本人における薬物動態成績（グリベックカプセル：2001 年 11 月 21 日承認、申請資料概要へ 3）
19) 外国人における薬物動態成績（グリベックカプセル：2001 年 11 月 21 日承認、申請資料概要へ 3）
20) 日本人消化管間質腫瘍患者における薬物動態成績（グリベックカプセル：2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要へ 1（. 1））
21) 国内における切除不能・転移性 GIST 患者に対する第Ⅱ相臨床試験（グリベックカプセル：2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要ト 1（. 2）1））
22) 社内資料（生物学的同等性）
23) ヒトにおける薬物動態（グリベックカプセル：2001 年 11 月 21 日　審査報告書）
24) 食事の影響（グリベックカプセル：2001 年 11 月 21 日承認、申請資料概要へ 3（. 1）2））
25) 血漿蛋白質との結合（蛋白結合率）（グリベックカプセル：2001 年 11 月 21 日承認、申請資料概要へ 2（. 2）4））
26) 血漿蛋白質との結合（グリベックカプセル：2001 年 11 月 21 日承認、申請資料概要へ 2（. 2）4））
27) Russell, M. A. et al.：J. Perinatol. 2007; 27(4): 241-243
28) Gambacorti-Passerini, C. B. et al.：Blood 2007; 109(4):1790
29) Lee, K-H et al.：Leukemia 2005; 19(9): 1509-1516
30) Dutreix, C. et al.：Cancer Chemother. Pharmacol. 2004;54(4): 290-294
31) Bolton, A. E. et al.：Cancer Chemother. Pharmacol.2004; 53(2): 102-106
32) O'Brien, S. G. et al.：Br. J. Cancer 2003; 89(10): 1855-1859
33) Demetri, G. D. et al.：Clin. Cancer Res. 2009; 15(18):5910-5916
34) Talpaz, M. et al.：Blood 2002; 99(6): 1928-1937

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

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。
試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕後の安定性試験

該当資料なし

(2) 経管通過性試験

1. 試験目的

イマチニブ錠 100mg「DSEP」について、崩壊懸濁試験における崩壊・懸濁の状態と、経管通過性試験における経管栄養チューブの通過性を検討した。

2. 試験方法

(1) 崩壊懸濁試験… ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤 1 個を入れてピストンを戻し、ディスペンサーに 55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして、5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊･懸濁の状況を観察する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。※

(2) 通過性試験… 崩壊懸濁性試験で得られた懸濁液をサイズ 8Fr.（フレンチ）の経管栄養チューブに約 2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を確認する。懸濁液を注入した後に 20 mL の水を同じディスペンサーで吸い取り、注入してチューブを洗う時、ディスペンサー及びチューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

※：イマチニブ錠 100mg「DSEP」は抗悪性腫瘍剤であるため、日本病院薬剤師会　平成 25 年度学術第 7 小委員会報告「抗がん薬の安全取扱いに関する指針の作成に向けた調査・研究」のセーフハンドリングの提案に従い、錠剤を粉砕して試験を行うことはしなかった。

3. 試験材料

製　剤　名：イマチニブ錠 100mg「DSEP」
使 用 器 具：ディスペンサー（50mL シリンジ）、経管栄養チューブ（8Fr.）
使用した水：精製水

4.　試験結果

イマチニブ錠 100mg「DSEP」は、崩壊懸濁試験においては、10 分以内に崩壊・懸濁しなかった。日本病院薬剤師会小委員会の報告に従い、錠剤を粉砕した場合は、試験を実施していない。

また、参考までに、20 分間放置した場合は、崩壊懸濁した。

通過性試験において、8Fr. 経管栄養チューブを通過した。

（1）　崩壊懸濁試験				（2）　通過性試験
水（約 55℃）				通過サイズ
5 分	10 分	15 分（参考）	20 分（参考）	10 分経過時点未実施 経管栄養チューブ（8Fr.）（参考：20 分経過時）
×	×	×	○	

○：完全崩壊
×：投与困難な崩壊状態
△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはコーティング残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状態

注）

懸濁溶液を経管チューブにて投与することは、適用外使用になります。また、その場合の体内動態データはありません。
本データは、懸濁溶液の経管チューブを用いての使用における「効果・安全性・品質」を保証するものではありません。
製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

2. その他の関連資料

・ C-ガード使用方法

第一三共エスファ株式会社ホームページ（https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php）参照

〔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
〒103-0027　東京都中央区日本橋 2-13-12
TEL:0120-100-601

IMAIF152611
2026 年 11 月改訂