

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)
イマチニブメシル酸塩錠
イマチニブ錠 100mg 「NIG」
Imatinib Tablets**

剤形	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)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中イマチニブメシル酸塩 119.5mg（イマチニブとして 100mg）含有
一般名	和名：イマチニブメシル酸塩 洋名：Imatinib Mesilate
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：2016年 2月 15日 薬価基準収載：2023年 11月 22日 販売開始：2016年 6月 17日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売：武田薬品工業株式会社 発売元：日医工株式会社 製造販売元：日医工岐阜工場株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/

本IFは2023年11月改訂（第5版）の添付文書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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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）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）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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に記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	15
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	15
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	15
3. 製品の製剤学的特性.....	1	VII. 薬物動態に関する項目	16
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	16
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	18
6. RMP の概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	18
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収.....	18
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	18
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	19
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	19
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	19
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	19
III. 有効成分に関する項目	4	11. その他.....	19
1. 物理化学的性質.....	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	1. 警告内容とその理由.....	20
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	2. 禁忌内容とその理由.....	20
IV. 製剤に関する項目	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	20
1. 剤形.....	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	20
2. 製剤の組成.....	5	5. 重要な基本的注意とその理由.....	20
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	23
4. 力価.....	5	7. 相互作用.....	24
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	5	8. 副作用.....	26
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	29
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8	10. 過量投与.....	29
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8	11. 適用上の注意.....	29
9. 溶出性.....	9	12. その他の注意.....	30
10. 容器・包装.....	10	IX. 非臨床試験に関する項目	31
11. 別途提供される資材類.....	10	1. 薬理試験.....	31
12. その他.....	10	2. 毒性試験.....	31
V. 治療に関する項目	11	X. 管理的事項に関する項目	32
1. 効能又は効果.....	11	1. 規制区分.....	32
2. 効能又は効果に関連する注意.....	11	2. 有効期間.....	32
3. 用法及び用量.....	11	3. 包装状態での貯法.....	32
4. 用法及び用量に関連する注意.....	12	4. 取扱い上の注意点.....	32
5. 臨床成績.....	13	5. 患者向け資材.....	32

略 語 表

6. 同一成分・同効薬.....	32
7. 国際誕生年月日	32
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.....	32
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.....	32
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	33
11. 再審査期間	33
12. 投薬期間制限に関する情報.....	34
13. 各種コード	34
14. 保険給付上の注意	34
X I. 文献.....	35
1. 引用文献	35
2. その他の参考文献.....	36
X II. 参考資料.....	37
1. 主な外国での発売状況.....	37
2. 海外における臨床支援情報	38
X III. 備考.....	39
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報.....	39
2. その他の関連資料.....	40

略語	略語内容
HPLC	液体クロマトグラフィー
ABL(Abl)	abelson プロトオンコジーン (Abl は ABL の遺伝子産物)
AUC	血中濃度 - 時間曲線下面積
BCR(Bcr)	breakpoint cluster region 遺伝子 (Bcr は BCR の遺伝子産物)
Bcr - Abl	BCR と ABL の融合タンパク
CHR	血液学的完全寛解
Cmax	最高血中濃度
GIST	消化管間質腫瘍
PDGF	血小板由来増殖因子
SCF	幹細胞因子
S.D.	標準偏差
t _{1/2}	消失半減期
tmax	最高血中濃度到達時間
CML	慢性骨髄性白血病
HES	好酸球増多症候群

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、イマチニブメシル酸塩を有効成分とする抗悪性腫瘍剤（チロシンキナーゼインヒビター）である。

「イマチニブ錠 100mg 「テバ」」は、武田テバファーマ株式会社（旧テバ製薬株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2016年2月15日に承認を取得、2016年6月17日に販売を開始した。（薬食発第 0331015 号（平成17年3月31日）に基づき承認申請）

以下の効能又は効果、用法及び用量の追加を行った。

承認年月日	追加概要
2021年10月27日	KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍
2022年6月15日	FIP1L1-PDGFR α 陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病

2023年11月1日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「テバ」から「NIG」に変更した。

2023年11月22日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

- （1）本剤は、イマチニブメシル酸塩を有効成分とする抗悪性腫瘍剤（チロシンキナーゼインヒビター）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報告されている。（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

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、1錠ごとに成分名、含量を表示した。
- （2）PTPシートのオモテ面に「食後に多めの水で服用」を表記した。
- （3）個装箱は販売名、使用期限、製造番号を記載した切り取りタグ付きである。

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料、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料	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	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

<2021年5月承認条件削除>

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。

(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 「NIG」

(2) 洋名

Imatinib Tablets

(3) 名称の由来

一般名より

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)

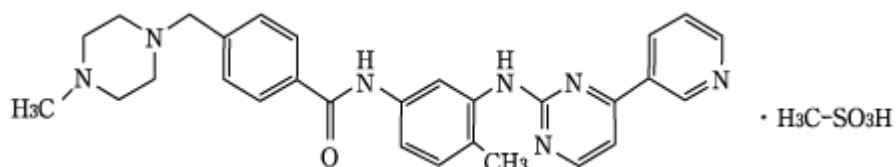
Imatinib Mesilate (JAN)

(3) ステム (stem)

チロシンキナーゼ阻害薬: -tinib

3. 構造式又は示性式

化学構造式:



4. 分子式及び分子量

分子式: $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O} \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$

分子量: 589.71

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

特になし

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～淡黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(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

pH：本品 0.25g を新たに煮沸して冷却した水 25mL に溶かした液の pH は 4.5～6.0 である。

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、定量法

(1) 確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：リン酸二水素ナトリウム二水和物、水、トリエチルアミン、アセトニトリル、メタノール
混液


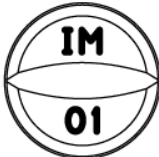

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	イマチニブ錠 100mg 「NIG」		
色・剤形	くすんだ黄赤色～濃い黄赤色の片面割線入りのフィルムコーティング錠		
外形			 直径：9.1mm 厚さ：3.7mm 質量：195.7mg
識別コード	NIG IM 01		

(3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

(4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(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	イマチニブ錠 100mg 「NIG」
有効成分	1錠中：イマチニブメシル酸塩 119.5mg (イマチニブとして 100mg)
添加剤	ポビドン、結晶セルロース、乳糖水和物、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、マクロゴール 400、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速試験

試験実施期間：2014/1/30～2019/8/28

◇加速試験 40℃・75%RH [PTP包装]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 <くすんだ黄赤色～濃い黄赤 色の片面割線入りのフィルム コーティング錠>	140114K 140115K 140116K	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (薄層クロマトグラフィー)	140114K 140115K 140116K	適合	—	—	適合
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	140114K 140115K 140116K	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (質量偏差試験) (%) n=3 <15.0%以下>	140114K 140115K 140116K	適合	—	—	適合
溶出性 (%) n=18 <30分、80%以上>	140114K 140115K 140116K	94.3～99.8 91.2～99.6 90.9～100.5	93.8～100.5 88.8～99.8 92.5～100.7	93.1～100.9 90.4～99.6 91.5～101.5	92.7～99.2 91.3～98.5 92.1～100.3
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	140114K 140115K 140116K	98.89～99.53 97.96～98.82 99.48～99.74	99.97～100.18 98.18～99.25 99.05～100.21	99.27～99.47 99.11～99.41 99.85～100.18	99.15～100.40 98.87～99.39 99.11～99.88

※1：個々の類縁物質：0.15%以下、総類縁物質：0.6%以下、AMPA (N-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-4-(3-ピリジル)-2-ピリミジンアミン)：1.8ppm 以下

※2：表示量に対する含有率 (%) —：未実施

(2) 苛酷試験

●温度苛酷条件 40℃ [透明 PTP・遮光]

(最小値～最大値)

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 ＜くすんだ黄赤色～濃い黄赤色の片面割線入りのフィルムコーティング錠＞	濃い黄赤色の片面割線入りのフィルムコーティング錠	濃い黄赤色の片面割線入りのフィルムコーティング錠
溶出性 (%) ＜30 分、80%以上＞	92～96	95～101
残存率 (%)	100	100
(参考値) 硬度 (kg)	6.2	6.7

●湿度苛酷条件 25℃・75%RH [褐色ガラス瓶・開放]

(最小値～最大値)

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 ＜くすんだ黄赤色～濃い黄赤色の片面割線入りのフィルムコーティング錠＞	濃い黄赤色の片面割線入りのフィルムコーティング錠	濃い黄赤色の片面割線入りのフィルムコーティング錠
溶出性 (%) ＜30 分、80%以上＞	92～96	96～101
残存率 (%)	100	100
(参考値) 硬度 (kg)	6.2	3.2

●光苛酷条件 室温 [透明 PTP]

(最小値～最大値)

試験項目 ＜規格＞	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx・hr
性状 ＜くすんだ黄赤色～濃い黄赤色の片面割線入りのフィルムコーティング錠＞	濃い黄赤色の片面割線入りのフィルムコーティング錠	濃い黄赤色の片面割線入りのフィルムコーティング錠
溶出性 (%) ＜30 分、80%以上＞	92～96	89～95
残存率 (%)	100	100
(参考値) 硬度 (kg)	6.2	6.3

(3) 分割時の安定性

検体作成方法：試験製剤を割線に沿って分割した。

試験報告日：2015/6/25

● 分割 25℃・60%RH [遮光・開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間	
		開始時	3ヵ月
性状 ^{※1} n=3	140114K	錠剤表面：濃い黄赤色 分割面：白色	錠剤表面：濃い黄赤色 分割面：白色
純度試験 (HPLC) n=3<※2>	140114K	適合	適合
溶出性 n=6 <30分、80%以上>	140114K	95.8～106.1	92.2～107.6
含量 (%) ^{※3} n=3 <95.0～105.0%>	140114K	98.17～99.46	99.40～101.18
(参考値) 製剤均一性 (%) n=1 (含量均一性試験)	140114K	8.61	7.72

※1：くすんだ黄赤色～濃い黄赤色の片面割線入りのフィルムコーティング錠

※2：個々の類縁物質：0.15%以下、総類縁物質：0.6%以下、AMPA (N-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-4-(3-ピリジル)-2-ピリミジンアミン)：1.8ppm以下 ※3：表示量に対する含有率 (%) -：未実施

【注意】

本剤の有効成分は曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。分割を行う場合は、手袋やガウンといった個人防護具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

溶出試験²⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

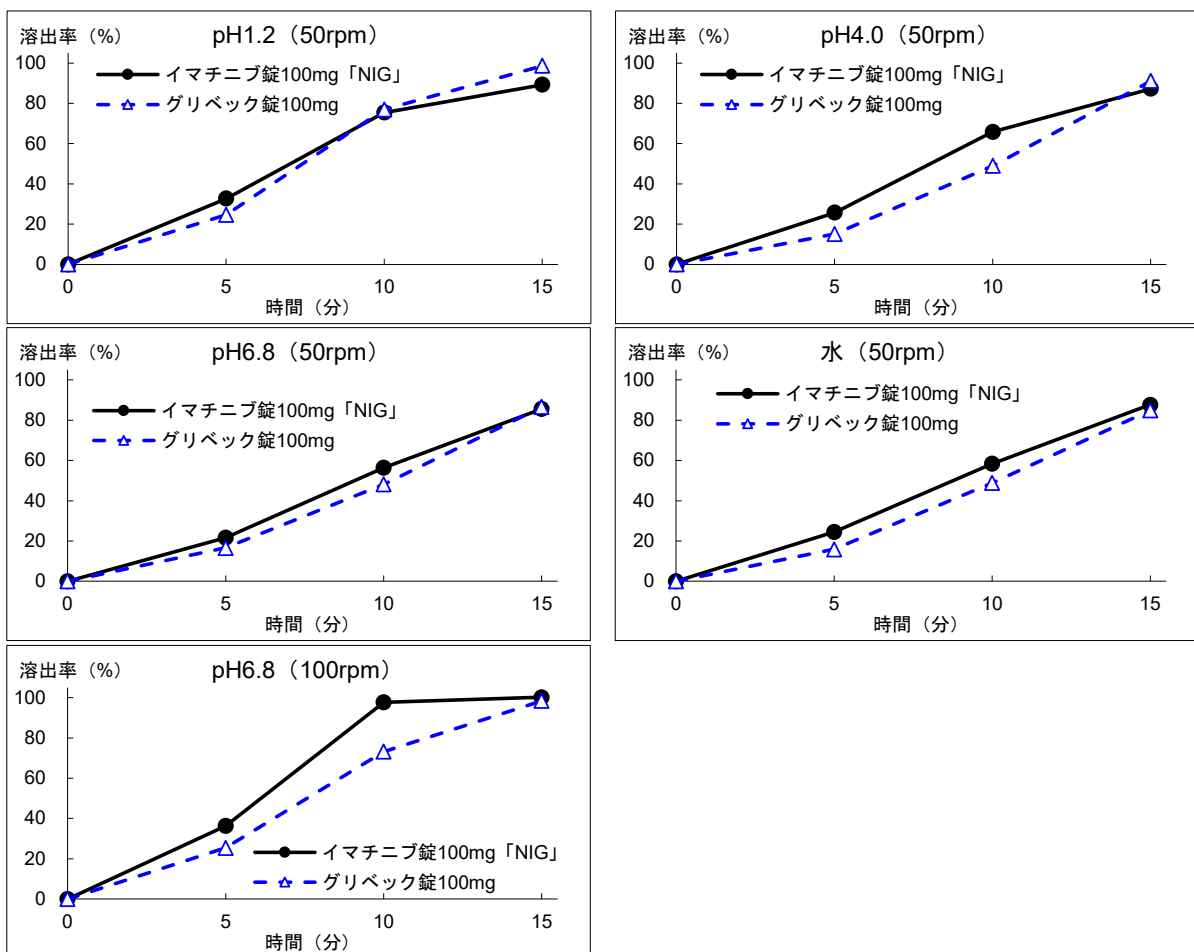
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)、100rpm (pH6.8)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (100rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤(グリベック錠100mg)と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出挙動の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

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

該当しない

(2) 包装

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニルとポリ三フッ化塩化エチレンの複合フィルム、アルミニウム箔

ピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

V. 治療に関する項目

1. 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-PDGFR α 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-PDGFR α 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-PDGFR α 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-PDGFR α 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

(1) 用法及び用量の解説

〈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-PDGFR α 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」の項参照)

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

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/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.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/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 CML、急性期 CML 又は Ph+ALL（初回用量 600mg/日）	注) 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業し、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）		
<p>〈慢性骨髄性白血病〉</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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）用量反応探索試験

該当資料なし

（4）検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(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

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³⁾。

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/m² の 24 時間持続静注を day1 に実施する。Ara-C2g/m² (*1g/m²) を 12 時間ごとに 4 回、day2、3 に静注する。メチルプレドニゾン 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/m² (最大 2mg) を day1 に静注する。3) PSL60mg/m² 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 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 、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

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⁾⁻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⁵⁾。

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

16.1.1 反復投与

1) イマチニブメシル酸塩カプセル 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 AUC₀₋₂₄ 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 AUC₀₋₂₄ は投与量に比例し、体内動態は線形であった¹⁸⁾。

投与量	投与日	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	T _{1/2} (h)
200mg (3 例)	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
400mg (3 例)	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
600mg (6 例) [*]	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

(平均値±標準偏差)

2) 外国人の慢性骨髄性白血病患者にイマチニブメシル酸塩カプセル 25~1,000mg^{注)} 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¹⁹⁾。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¹⁸⁾。

注) 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。

3) イマチニブメシル酸塩カプセル 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 AUC₀₋₂₄ 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)}。

投与量	投与日	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (h)	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	T _{1/2} (h)
400mg (9 例)	1 日目	2.51±1.00	3.23±1.91	34.7±13.6	15.5±1.9
	29 日目 [*]	2.86±0.87	3.24±2.05	47.6±17.0	20.0±4.9

※：n=8

(平均値±標準偏差)

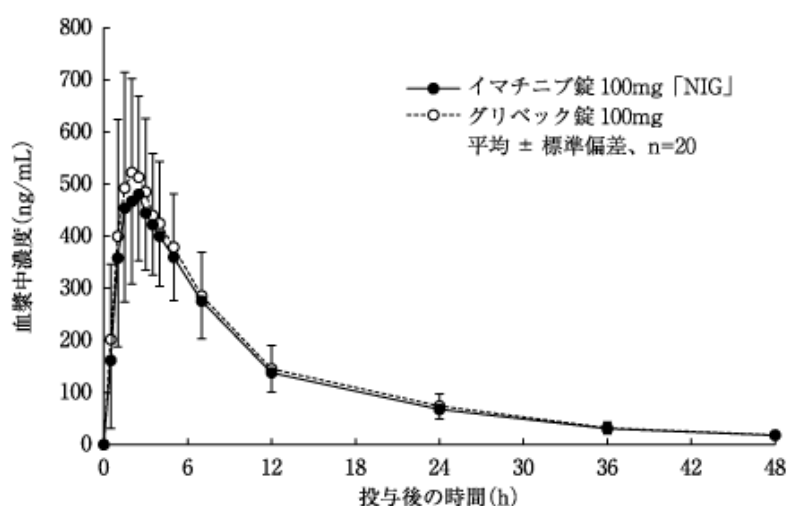
16.1.2 生物学的同等性試験

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

イマチニブ錠 100mg 「NIG」とグリベック錠 100mg をクロスオーバー法により、健康成人男子にそれぞれ 1 錠（イマチニブとして 100mg）を絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された²²⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)
イマチニブ錠 100mg 「NIG」	5656.76 ±1323.97	522.60 ±145.83	2.18±0.65	12.11±1.78
グリベック錠 100mg	6027.31 ±1720.62	572.50 ±188.22	2.10±0.62	11.76±1.36

（平均±標準偏差、n=20）



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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

16.2.2 反復投与

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 AUC₀₋₂₄ 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)}。

（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

2) 併用薬の影響

（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

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

該当資料なし

(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

16.2.1 単回投与

イマチニブメシル酸塩カプセル 400mg を健康成人に単回経口投与したときの生物学的利用率は 98.3%であった²⁵⁾。

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

（「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照）

(3) 乳汁への移行性

（「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照）

(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 α_1 -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^{26)、27)}。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 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。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。

(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

日本人の慢性骨髄性白血病患者にイマチニブメシル酸塩カプセル 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 AUC₀₋₂₄ 値は未変化体の 15~23%であった¹⁸⁾。

7. 排泄

16.5.1 単回投与

外国人健康成人に ¹⁴C-標識イマチニブ（200mg）を単回経口投与したとき、投与した放射能の 80% が 7 日以内に排泄され、67%が糞中、13%が尿中に認められた。このうち未変化体は投与量の 25%（20%は糞、5%は尿）であった²⁸⁾。

16.5.2 反復投与

日本人の慢性骨髄性白血病患者にイマチニブメシル酸塩カプセル 200、400 及び 600mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における未変化体の尿中排泄率（投与後 24 時間）は 4.3~7.9%であった¹⁸⁾。

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

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

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。

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」を参照すること。）

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」を参照すること。）

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。[11.1.18 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-PDGFR α 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-PDGFR α 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-PDGFR α 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 本剤投与中に胸水、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」の項参照）

8.2 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」の項参照）

8.3 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」「Ⅷ-8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

*一般社団法人 日本肝臓学会ホームページ

URL : https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b

8.4 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」「Ⅷ-8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

- 8.5 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」の項参照)
- *GAVE は毛細血管からの出血が原因で起こる貧血を呈する消化管の出血性疾患で、貧血を主訴に発見される²⁹⁾。放射状に櫛状発赤が配列する所見が西瓜の皮の模様に類似するため Watermelon stomach とも呼称される。発赤の配列に一定の規則性がなく散在性に認められる場合は diffuse antral vascular ectasia (DAVE) と称して報告されているが、DAVE と GAVE は本質的に同じ病態と考えられている。すなわち、発赤の本体は、粘膜固有層における毛細血管の増生と拡張であり、機械的刺激により容易に出血するため慢性貧血の原因となる³⁰⁾。
- 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」の項参照)
- 8.7 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」の項参照)
- 8.8 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」の項参照)
- 8.9 本剤投与中にめまい (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-PDGFR α 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、投与にあたっては報告書を併せて確認すること³¹⁾。

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 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。また、心合併症を有するHES患者において、本剤投与開始に伴い心原性ショック、左室機能不全が発現したが、全身性ステロイドの投与、循環補助及び本剤の休薬により回復可能であったことが報告されている。中には、短期間の全身性ステロイド併用療法により、本剤の再投与が可能であった症例もあった。さらに、HES患者において、本剤による治療前もしくは治療中に血清トロポニン値が上昇した患者には、左室機能低下が発現することが予測されると報告されている。

(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)

9.3 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」「VIII-8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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は避妊するよう指導すること。[9.5 参照]

(解説)

9.4 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。

(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)

9.5 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。

(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)

9.6 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^{32)、33)}。「VII-5.(3)乳汁への移行性」の項参照)

(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)

9.7 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)

9.8 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)}	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) ロミタピドの電子添文参照		

(解説)

10.1 ロミタピドの電子添文において、本剤が併用禁忌に設定されていることから、整合性を図るため本剤においても併用禁忌に設定した。

(2) 併用注意とその理由

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。

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）

破碎赤血球を伴う貧血、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

（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、皮膚色反応、脂肪織炎	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、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	目のそう痒感、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
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	—

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
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 薬剤交付時の注意

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。

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 非臨床試験に基づく情報

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。

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	イマチニブ錠 100mg 「NIG」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分	イマチニブメシル酸塩	劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意点

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

6. 同一成分・同効薬

同一成分：グリベック錠 100mg

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

履歴	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
販売 開始	イマチニブ錠 100mg 「テバ」	2016年 2月15日	22800AMX00073000	2016年 6月17日	2016年 6月17日
承継	イマチニブ錠 100mg 「NIG」	〃	〃	2023年 11月22日	2023年 11月22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

追加年月日：2021年10月27日

効能又は効果、用法及び用量の追加：「KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍」

内容：

	新	旧
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	○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
用法及び用量	<慢性骨髄性白血病> 略 <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> 略	<慢性骨髄性白血病> 略 <フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病> 略

(：変更箇所)

追加年月日：2022年6月15日

効能又は効果、用法及び用量の追加：

「FIP1L1-PDGFR α 陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病」

内容：

	新	旧
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-PDGFR α 陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病	○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
用法及び用量	<慢性骨髄性白血病> 略 <KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍> 略 <フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病> 略 <FIP1L1-PDGFR α 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。	<慢性骨髄性白血病> 略 <KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍> 略 <フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病> 略

(：変更箇所)

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、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
イマチニブ錠 100mg 「NIG」	4291011F1214	4291011F1214	124960603	622496003

旧販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
イマチニブ錠 100mg 「テバ」	4291011F1192	4291011F1192	124960602	622496001

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験
- 3) Yanada M. et al. : J.Clin.Oncol. 2006 ; 24 (3) : 460-466 [PMID : 16344315]
- 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 [PMID : 8816716]
- 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 [PMID : 10910906]
- 9) Tuveson D.A. et al. : Oncogene. 2001 ; 20 (36) : 5054-5058 [PMID : 11526490]
- 10) Carroll M. et al. : Blood. 1997 ; 90 (12) : 4947-4952 [PMID : 9389713]
- 11) Deininger M.W.N. et al. : Blood. 1997 ; 90 (9) : 3691-3698 [PMID : 9345054]
- 12) le Coutre P. et al. : J.Natl.Cancer Inst. 1999 ; 91 (2) : 163-168 [PMID : 9923858]
- 13) Fang G. et al. : Blood. 2000 ; 96 (6) : 2246-2253 [PMID : 10979973]
- 14) Oetzel C. et al. : Clin.Cancer Res. 2000 ; 6 (5) : 1958-1968 [PMID : 10815921]
- 15) Kasper B. et al. : Cancer Chemother.Pharmacol. 1999 ; 44 (5) : 433-438 [PMID : 10501919]
- 16) Verstovsek S. et al. : Cancer. 2005 ; 104 (6) : 1230-1236 [PMID : 16078266]
- 17) Kawaguchi Y. et al. : Leukemia. 2001 ; 15 (4) : 590-594 [PMID : 11368361]
- 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：生物学的同等性試験
- 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日承認、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) 生物学的利用率 (グリベックカプセル ; 2001年11月21日承認、申請資料概要へ.3. (1) 1))
- 26) 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))
- 27) 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))
- 28) 外国人における尿及び糞中累積排泄率 (グリベックカプセル ; 2001年11月21日承認、申請資料概要へ.3. (5))
- 29) 田辺聡ほか：胃と腸 2012 ; 47(5): 757
- 30) 平川克哉ほか：胃と腸 2006 ; 41(4): 583-588
- 31) 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-PDGFR α 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增多症候群) (2012年2月22日承認)
- 32) Russell, M. A. et al. : J. Perinatol. 2007 ; 27(4): 241-243 (PMID : 17377606)
- 33) Gambacorti-Passerini, C. B. et al. : Blood 2007 ; 109(4):1790 (PMID : 17284536)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
<p>○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</p>	<p>〈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。</p>

<DailyMed (USA)、2023年9月検索>

国名	アメリカ
会社名	Novartis Pharmaceuticals Corporation
販売名	GLEEVEC (imatinib mesylate) tablets, for oral use
剤形・規格	400 mg per tablet
<p>INDICATIONS AND USAGE Gleevec is a kinase inhibitor indicated for the treatment of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Newly diagnosed adult and pediatric patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase. (1.1) • Patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in blast crisis (BC), accelerated phase (AP), or in chronic phase (CP) after failure of interferon-alpha therapy. (1.2) • Adult patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). (1.3) • Pediatric patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) in combination with chemotherapy. (1.4) • Adult patients with myelodysplastic/myeloproliferative diseases (MDS/MPD) associated with platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) gene re-arrangements. (1.5) • Adult patients with aggressive systemic mastocytosis (ASM) without the D816V c-Kit mutation or with c-Kit mutational status unknown. (1.6) • Adult patients with hypereosinophilic syndrome (HES) and/or chronic eosinophilic leukemia (CEL) who have the FIP1L1-PDGFRα fusion kinase (mutational analysis or fluorescence in situ hybridization [FISH] demonstration of CHIC2 allele deletion) and for patients with HES and/or CEL who are FIP1L1-PDGFRα fusion kinase negative or unknown. (1.7) • Adult patients with unresectable, recurrent and/or metastatic dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP). (1.8) • Patients with Kit (CD117) positive unresectable and/or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumors (GIST). (1.9) • Adjuvant treatment of adult patients following resection of Kit (CD117) positive GIST. (1.10) 	

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Adults with Ph+ CML CP (2.2): 400 mg/day
- Adults with Ph+ CML AP or BC (2.2): 600 mg/day
- Pediatrics with Ph+ CML CP (2.3): 340 mg/m /day
- Adults with Ph+ ALL (2.4): 600 mg/day
- Pediatrics with Ph+ ALL (2.5): 340 mg/m /day
- Adults with MDS/MPD (2.6): 400 mg/day
- Adults with ASM (2.7): 100 mg/day or 400 mg/day
- Adults with HES/CEL (2.8): 100 mg/day or 400 mg/day
- Adults with DFSP (2.9): 800 mg/day
- Adults with metastatic and/or unresectable GIST (2.10): 400 mg/day
- Adjuvant treatment of adults with GIST (2.11): 400 mg/day
- Patients with mild to moderate hepatic impairment (2.12): 400 mg/day
- Patients with severe hepatic impairment (2.12): 300 mg/day

All doses of Gleevec should be taken with a meal and a large glass of water. Doses of 400 mg or 600 mg should be administered once daily, whereas a dose of 800 mg should be administered as 400 mg twice a day. Gleevec can be dissolved in water or apple juice for patients having difficulty swallowing. Daily dosing of 800 mg and above should be accomplished using the 400-mg tablet to reduce exposure to iron.

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	Imatinib	D

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category D：

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

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) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体1個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約55℃の温湯20mLを吸い取った。ディスペンサーに蓋をして5分間放置後、ディスペンサーを手で15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に5分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した(最大2回:計15分)。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体1個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約3分の2を水平にし、注入端をその約30cm上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

ロット番号: 140114K

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
イマチニブ錠 100mg「NIG」	5分、10分で崩壊せず15分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

【注意】

本剤の有効成分は曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。崩壊・懸濁あるいは粉碎を行う場合は、手袋やガウンといった个人防护具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

2. その他の関連資料

患者向け指導箋


日医工のイマチニブ錠を服用される方へ

日医工のイマチニブ錠 を服用される方へ

▶ 飲み方について

- 主治医または薬剤師の指示通りに服用してください。自己判断で服用を中止したり、服用量をかえたりしないでください。
- 胃などへの負担を軽くするために、食後にコップ1杯(200cc)程度の多めの水またはぬるま湯で服用してください。
- 飲み忘れに気づいた場合は、その分のお薬は服用しないでください。決して2回分を一度に服用しないでください。

▶ 服用中の注意点

- めまいや眠気、目のかすみなどがあらわれることがあるので、高所での作業や自動車の運転などの危険を伴う機械の操作をする場合は十分注意してください。
- 妊娠が可能な場合、このお薬を服用している間は避妊をするようにしてください。
- お薬の効果の確認や副作用を早めに発見するために、定期的に診察・検査を受けてください。
- グレープフルーツジュースやセイヨウトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)を含む食品は避けてください。このお薬に影響します。