

| | |
|------|---------------------|
| 貯法 | 室温保存 |
| 使用期限 | 包装に表示の使用期限内に使用すること。 |

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*

| | |
|----------------------|---------------|
| 日本標準商品分類番号 874291 | |
| 承認番号 | 22600AMX00342 |
| 薬価収載 | 2014年6月 |
| 販売開始 | 2014年6月 |
| 効能追加 | 2014年10月 |

イマチニブ錠100mg「DSEP」

IMATINIB TABLETS「DSEP」

イマチニブメシル酸塩錠

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【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。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

**3. ロミタビドを投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

1錠中に次の成分を含有

| 販売名 | 有効成分 | 添加物 |
|-------------------|--|---|
| イマチニブ錠100mg「DSEP」 | イマチニブメシル酸塩 119.5mg (イマチニブとして100mg) | フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、タルク、黄色三酸化鉄、三酸化鉄、カルナウバロウ |

2. 製剤の性状

| 販売名 | 剤形 | 色 | 外形 | | | 識別コード |
|-------------------|------------------|---------------|---|---|---|--------|
| | | | 直径(mm) | 厚さ(mm) | 重さ(mg) | |
| イマチニブ錠100mg「DSEP」 | フィルムコーティング錠(割線入) | くすんだ黄赤色～濃い黄赤色 |  |  |  | ITN EP |
| | | | 7.6 | 3.3 | 125 | |

【効能・効果】

1. 慢性骨髄性白血病
2. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

【用法・用量】

1. 慢性骨髄性白血病の場合

(1) 慢性期：

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

(2) 移行期又は急性期：

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

2. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の場合
通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 消化管刺激作用を最低限に抑えるため、本剤は食後に多めの水で服用すること。
2. 慢性骨髄性白血病については、重篤な有害事象がなく、白血病に関連がない重篤な好中球減少や血小板減少が認められず、下記に該当する場合は、「用法・用量」に従って本剤を増量することができる。
 - (1) 病状が進行した場合(この場合はいつでも)
 - (2) 本剤を少なくとも3カ月以上投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合
 - (3) これまで認められていた血液学的効果がみられなくなった場合
3. 肝機能検査と用量調節
本剤投与中に肝機能検査値(ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT))の上昇が認められた場合は次表を参考に投与量を調節すること。

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

4. 血液検査と用量調節

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

| | 好中球数/血小板数 | 投与量調節 |
|--------------------------|---|--|
| 慢性期慢性骨髄性白血病(初回用量400mg/日) | 好中球数<1,000/mm ³ 又は 血小板数<50,000/mm ³ | 1) 好中球数1,500/mm ³ 以上及び血小板数75,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 2) 400mg/日で治療を再開する。 3) 再び好中球数が1,000/mm ³ を下回るか、又は血小板数が50,000/mm ³ を下回った場合は、1)へ戻り、300mg/日で治療を再開する。 |

| | | |
|---|--|---|
| 移行期又は急性慢性骨髄性白血病、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(初回用量600mg/日) | 好中球数 ^{注)} <500/mm ³ 又は 血小板数<10,000/mm ³ | 1) 血球減少が白血病に関連しているか否かを確認(骨髄穿刺)する。 2) 白血病に関連しない場合は400mg/日に減量する。 3) 血球減少が2週間続く場合は更に300mg/日に減量する。 4) 白血病に関連しない血球減少が4週間続く場合は好中球数が1,000/mm ³ 以上、及び血小板数が20,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬し、その後300mg/日で治療を再開する。 |
|---|--|---|

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝障害のある患者[代謝機能が低下しているため、本剤の体内濃度が上昇する可能性がある。また、肝障害が悪化するおそれがある。]
- (2) 高齢者[浮腫があらわれやすい。](「高齢者への投与」の項参照)
- (3) 心疾患又はその既往歴のある患者[症状が悪化するおそれがある。また、心合併症を有する好酸球増多症候群患者において、心原性ショック及び左室機能不全が発現したことが報告されている。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与によって、体液貯留(胸水、肺水腫、腹水、心膜滲出液、心タンポナーデ、うっ血性心不全)があらわれることがあるので、体重を定期的に測定するなど観察を十分に行い、本剤投与中に急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、利尿剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。
- (2) 本剤投与によって、重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前と投与後は1ヵ月毎、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査(ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)及びALP等)を行い、異常が認められた場合には減量又は休薬すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。
- (3) 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)において、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。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。
- (4) 本剤投与中は、定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を行うこと。
本剤投与によって、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血があらわれることがあるので、血液検査は投与開始前と投与後の1ヵ月間は毎週、2ヵ月目は隔週、また、その後は2~3ヵ月毎に行うこと。これらの血球減少は疾患の病期にも依存し、慢性慢性骨髄性白血病に比べて移行慢性骨髄性白血病や急性慢性骨髄性白血病の患者での頻度が高い。重篤な好中球減少又は血小板減少があらわれた場合には減量又は休薬すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- (5) 本剤の長期投与時における安全性は確立されていないので、長期投与にあたっては観察を十分に行うこと。
- (6) 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。

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

3. 相互作用

本剤は主に薬物代謝酵素チトクロームP450(CYP3A4)で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4活性を阻害する薬剤又はCYP3A4によって代謝される薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。またCYP酵素を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤はCYP3A4/5、CYP2D6及びCYP2C9の競合的阻害剤であることが*in vitro*試験で示されており、これらのCYP酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

** (1) 併用禁忌(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) | 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)ロミタピドの添付文書参照

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

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

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) 骨髄抑制：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血があらわれることがあるので定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと(「重要な基本的注意」の項参照)。
- 2) 出血(脳出血、硬膜下出血)：脳出血、硬膜下出血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 消化管出血、胃前庭部毛細血管拡張症(Gastric antral vascular ectasia：GAVE)：消化管出血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

- 4) 消化管穿孔、腫瘍出血：消化管穿孔、腫瘍出血があらわれることがあるので観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。異常が認められた場合には、直ちに腹部CT検査等を実施して出血部位、穿孔所見の有無の確認を行い、必要に応じて投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸、肝不全：AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、ビリルビン上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと(「重要な基本的注意」の項参照)。
- 6) 重篤な体液貯留(胸水、腹水、肺水腫、心膜滲出液、うっ血性心不全、心タンポナーデ)：重篤な体液貯留(胸水、肺水腫、腹水、心膜滲出液、心タンポナーデ、うっ血性心不全)があらわれることがあるので、体重を定期的に測定するなど観察を十分に行い、本剤投与中に急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、利尿剤を投与するなど、適切な処置を行うこと(「重要な基本的注意」の項参照)。
- 7) 感染症：肺炎、敗血症等の感染症があらわれることがある。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。定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- * 8) 重篤な腎障害：急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査(血清クレアチニン、BUN等)を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 間質性肺炎、肺線維症：間質性肺炎、肺線維症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 重篤な皮膚症状：中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑、剥脱性皮膚炎等の重篤な皮膚症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) 心膜炎：心膜炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸痛等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) 脳浮腫、頭蓋内圧上昇：脳浮腫、頭蓋内圧上昇があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 14) 麻痺性イレウス：麻痺性イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、嘔気、嘔吐、腹痛、便秘等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 15) 血栓症、塞栓症：深部静脈血栓症、肺塞栓症等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 16) 横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 17) 腫瘍崩壊症候群：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

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

(2) その他の副作用

| | 頻度不明 |
|--------|--|
| **皮膚 | 発疹、紅斑、脱毛、湿疹、そう痒、角化症、頭皮痛、疣贅、口唇炎、口唇ヘルペス、蕁麻疹、帯状疱疹、爪の障害、色素沈着障害、皮膚乾燥、紫斑、皮膚色素脱失、光線過敏性反応、挫創、乾癬悪化、水疱性皮疹、血管浮腫、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害(Sweet病)、苔癬様角化症、扁平苔癬、点状出血、斑状出血、手足症候群、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、筋直直、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 |
| 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、膣炎、消化管潰瘍、口腔アフタ、歯周炎、胃炎、血便、便秘、消化不良、胸やけ、逆流性食道炎、大腸炎、おくび、胃腸炎、食欲亢進、憩室炎、嚥下障害 |
| 肝臓 | LDH上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、総ビリルビン上昇、LDH低下 |
| 呼吸器 | 咳嗽、急性上気道炎、鼻・咽頭炎、呼吸困難、咽喉頭痛、鼻出血 |
| 血液 | リンパ球減少症、好酸球增多症、白血球增多、血小板增多 |
| 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(CPK)上昇、フィブリノーゲン減少、CRP上昇、プロトロンビン時間の延長、血糖値低下、血清総蛋白低下、血中アミラーゼ上昇、ACTH上昇、TSH上昇、血清リン上昇、血清総蛋白上昇、プロトロンビン時間の短縮、APTTの延長、フィブリノーゲン増加、FDP上昇、低マグネシウム血症 |
| その他 | 倦怠感、発熱、疲労感、体重増加、発汗、体重減少、脱水、耳鳴、疼痛、脱力(感)、難聴、胸痛、動悸、頻脈、痛風、悪寒、寝汗 |

5. 高齢者への投与

- (1) 一般に高齢者では、生理機能が低下しているため減量するなど注意すること。
- (2) 外国臨床試験では、軽度、中等度の表在性浮腫の発現頻度は65歳以上の高齢者で若年者より高いとの成績が報告されている。(カプセル剤のデータ)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては避妊するよう指導すること。[外国においてヒトでの流産や奇形を有する児の出産が報告されている。また動物実験(妊娠ラット)では、ヒトでの最高臨床用量800mg/日にはほぼ相当する(体表面積換算)100mg/kg/日を妊娠6～15日に投与することにより、着床後死亡率の増加及び胎児体重の低下等の初期胚発生への影響がみられ、更に外脳、脳瘤及び頭蓋骨欠損等が発現し催奇形性が認められたことが報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[ヒトでイマチニブ及びその活性代謝物が、乳汁中に移行するとの報告がある。]

7. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
- (2) 小児に投与した場合、成長遅延が報告されている。

8. 過量投与

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

- (1) 徴候、症状：悪心、嘔吐、腹痛、下痢、食欲減退、発疹、紅斑、浮腫、疲労、筋痙攣、筋肉痛、脱力、腹水、頭痛、発熱、血清クレアチニン上昇、トランスアミナーゼ上昇、ビリルビン上昇、CK(CPK)上昇、好中球数減少、血小板減少症、汎血球減少症。
- (2) 処置：患者を観察し、適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

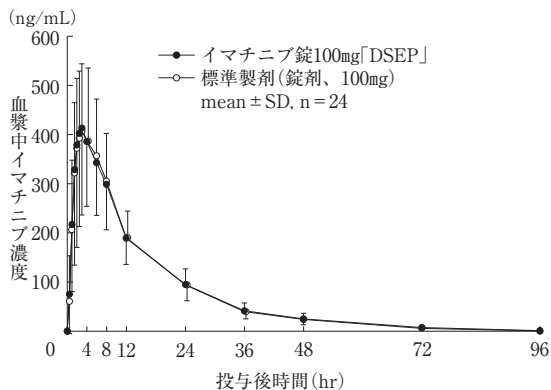
- (1) 本剤との関連性は明確ではないが、海外からの報告でイマチニブメシル酸塩製剤投与中に骨壊死が発現したとの報告がある。
- (2) 海外からの報告で、レボチロキシン補充療法を受けている甲状腺摘出患者において、イマチニブメシル酸塩製剤投与中に甲状腺機能低下症があらわれたとの報告がある。
- (3) 過量投与に関して、ラットを用いた2週間反復経口投与試験では、臨床用量800mgの約2.5倍(体表面積換算)に相当する1,200mg/m²/日(200mg/kg/日)の14日間投与により、死亡は認められていない。約7.5倍の用量である3,600mg/m²/日(600mg/kg/日)では、投与7～10日に一般状態の悪化及び死亡が認められ、病理組織学的検査において広範な組織に変性病変が観察されている。
- (4) ラットを用いた2週間反復経口投与試験の200mg/kg/日以上群及びイスを用いた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。
- (5) イスを用いた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。
- (6) ラットを用いた2年間のがん原性試験で、腎臓の腺腫/腺癌・尿路(腎盂、膀胱及び尿道)の乳頭腫・小腸の腺癌・上皮小体の腺腫・副腎の良性及び悪性の髄質腫瘍・前胃の乳頭腫/扁平上皮癌・陰核腺の乳頭腫・包皮腺の扁平上皮癌(60mg/kg/日投与)、包皮腺の乳頭腫(30及び60mg/kg/日投与)の発現頻度の増加がみられたとの報告がある。また、非腫瘍性病変として、心臓の肥大及び拡張の発現頻度の増加がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

生物学的同等性試験¹⁾

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

血漿中イマチニブ濃度の推移



薬物動態パラメータ

| | AUC _{0-96hr} (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
|-------------------|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| イマチニブ錠100mg「DSEP」 | 6,947 ± 2,128 | 443.6 ± 123.8 | 2.96 ± 1.44 | 14.06 ± 3.16 |
| 標準製剤 (錠剤、100mg) | 6,896 ± 2,180 | 452.6 ± 157.5 | 2.94 ± 1.45 | 13.33 ± 3.04 |

(mean ± SD, n=24)

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

【有効成分に関する理化学的知見】

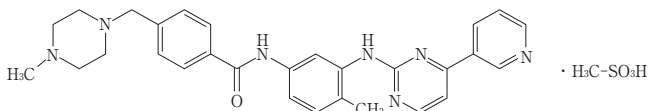
一般名：イマチニブメシル酸塩 (Imatinib Mesilate)

化学名：4-(4-Methylpiperazin-1-ylmethyl)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-ylamino)phenyl]benzamide monomethanesulfonate

分子式：C₂₉H₃₁N₇O · CH₄O₃S

分子量：589.71

構造式：



性状：白色～淡黄色又はうすい褐色の粉末である。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。

融点：約225℃(分解)

【取扱い上の注意】

安定性試験²⁾

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

【承認条件】

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の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。

【包装】

イマチニブ錠100mg「DSEP」(PTP)20錠 120錠

【主要文献】

- 1) 社内資料：生物学的同等性に関する資料
- 2) 社内資料：安定性に関する資料

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共エスファ株式会社 お客様相談室

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL：0120-100-601

製造販売元

第一三共エスファ株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

販売提携

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1



Daiichi-Sankyo