

2021年6月改訂（第6版）

日本標準商品分類番号

874291

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成[一部 2018(2019年更新版に準拠)]

抗悪性腫瘍剤（チロシンキナーゼインヒビター）

# イマチニブ錠 100mg 「オーハラ」

IMATINIB TABLETS 100mg 「OHARA」

（イマチニブメシル酸塩錠）

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 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）を含有する。
一般名	和名：イマチニブメシル酸塩[JAN] 洋名：Imatinib Mesilate [JAN]
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2014年8月15日 製造販売一部変更承認年月日：2016年8月10日（PTP包装材料変更による） 薬価基準収載年月日：2014年12月12日 発売年月日：2014年12月15日
開発・製造販売（輸入） 提携・販売会社名	製造販売元：大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社 お客様相談室 フリーダイヤル 0120-419-363 URL <a href="https://www.ohara-ch.co.jp">https://www.ohara-ch.co.jp</a>

本 IF は 2021 年 5 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

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

### 2. IF とは

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

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

#### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 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]

- ①IF 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。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については，「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

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

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

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

## I 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1

## II 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
  - (1) 和名…………… 2
  - (2) 洋名…………… 2
  - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
  - (1) 和名 (命名法)…………… 2
  - (2) 洋名 (命名法)…………… 2
  - (3) ステム…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
5. 化学名 (命名法)…………… 2
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 2
7. CAS 登録番号…………… 2

## III 有効成分に関する項目

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

## IV 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 4
  - (1) 剤形の区別, 外観及び性状…………… 4
  - (2) 製剤の物性…………… 4
  - (3) 識別コード…………… 4
  - (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等…………… 4
2. 製剤の組成…………… 4
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 4
  - (2) 添加物…………… 4
  - (3) その他…………… 4
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 4
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 5
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 6

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)…………… 6
7. 溶出性…………… 7
8. 生物学的試験法…………… 8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 8
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 8
11. 力価…………… 8
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 8
14. その他…………… 8

## V 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 9
2. 用法及び用量…………… 9
3. 臨床成績…………… 11
  - (1) 臨床データパッケージ…………… 11
  - (2) 臨床効果…………… 11
  - (3) 臨床薬理試験…………… 11
  - (4) 探索的試験…………… 11
  - (5) 検証的試験…………… 11
  - (6) 治療的使用…………… 12

## 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…………… 13
2. 薬理作用…………… 13
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 13
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 13
  - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 13

## VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 14
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 14
  - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 14
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 14
  - (4) 中毒域…………… 15
  - (5) 食事・併用薬の影響…………… 15
  - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因…………… 16
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 16
  - (1) 解析方法…………… 16
  - (2) 吸収速度定数…………… 16
  - (3) バイオアベイラビリティ…………… 16
  - (4) 消失速度定数…………… 16
  - (5) クリアランス…………… 16
  - (6) 分布容積…………… 16
  - (7) 血漿蛋白結合率…………… 16
3. 吸収…………… 16

4. 分布	16
(1) 血液－脳関門通過性	16
(2) 血液－胎盤関門通過性	16
(3) 乳汁への移行性	16
(4) 髄液への移行性	16
(5) その他の組織への移行性	16
5. 代謝	17
(1) 代謝部位及び代謝経路	17
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種	17
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	17
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	17
6. 排泄	17
(1) 排泄部位及び経路	17
(2) 排泄率	17
(3) 排泄速度	17
7. トランスポーターに関する情報	17
8. 透析等による除去率	17

## 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	18
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
7. 相互作用	20
(1) 併用禁忌とその理由	20
(2) 併用注意とその理由	20
8. 副作用	21
(1) 副作用の概要	21
(2) 重大な副作用と初期症状	22
(3) その他の副作用	23
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	24
(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び 手術の有無等背景別の副作用発現頻度	24
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	25
9. 高齢者への投与	25
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	25
11. 小児等への投与	25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
13. 過量投与	26
14. 適用上の注意	26
15. その他の注意	26
16. その他	26

## IX 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	27
---------	----

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	27
(2) 副次的薬理試験	27
(3) 安全性薬理試験	27
(4) その他の薬理試験	27
2. 毒性試験	27
(1) 単回投与毒性試験	27
(2) 反復投与毒性試験	27
(3) 生殖発生毒性試験	27
(4) その他の特殊毒性	27

## X 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	28
2. 有効期間又は使用期限	28
3. 貯法・保存条件	28
4. 薬剤取扱い上の注意点	28
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	28
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	28
(3) 調剤時の留意点について	28
5. 承認条件等	28
6. 包装	28
7. 容器の材質	29
8. 同一成分・同効薬	29
9. 国際誕生年月日	29
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	29
11. 薬価基準収載年月日	29
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	29
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	29
14. 再審査期間	29
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
16. 各種コード	30
17. 保険給付上の注意	30

## X I 文献

1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	31

## X II 参考資料

1. 主な外国での発売状況	32
2. 海外における臨床支援情報	32

## X III 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	33
2. その他の関連資料	47

付表	35
----	----

## 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(一般名)は、抗悪性腫瘍剤(チロシンキナーゼヒンビター)であり、本邦では2005年7月に上市されている。

本イマチニブ錠 100mg「オーハラ」は、大原薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第0331015号(平成17年3月31日)(付表参照)に基づき、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、2014年8月に製造販売承認を取得した。

その後、「慢性骨髄性白血病」の効能・効果追加の一部変更承認申請を行い、2014年11月に承認を取得し、2014年12月に上市された。

なお、本剤は後発医薬品として、大原薬品工業株式会社、日本ケミファ株式会社の2社による共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得た。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、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に有用性が認められている。(「V. 治療に関する項目」参照)
- (2) 成分名、含量、屋号、GS1コードが表示されたPTPシートである。
- (3) 個装箱にはQRコード(添付文書)、錠剤イメージ図、製品情報カード、新バーコードの4つの製品情報が盛り込まれている。
- (4) 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、消化管穿孔、腫瘍出血、肝機能障害、黄疸、肝不全、重篤な体液貯留(胸水、腹水、肺水腫、心膜滲出液、うっ血性心不全、心タンポナーデ)、感染症、重篤な腎障害、間質性肺炎、肺線維症、重篤な皮膚症状、ショック、アナフィラキシー、心膜炎、脳浮腫、頭蓋内圧上昇、麻痺性イレウス、血栓症、塞栓症、横紋筋融解症、腫瘍崩壊症候群、肺高血圧症(いずれも頻度不明)が報告されている。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照)

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

イマチニブ錠 100mg 「オーハラ」

#### (2) 洋名

IMATINIB TABLETS 100mg 「OHARA」

#### (3) 名称の由来

通知「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)

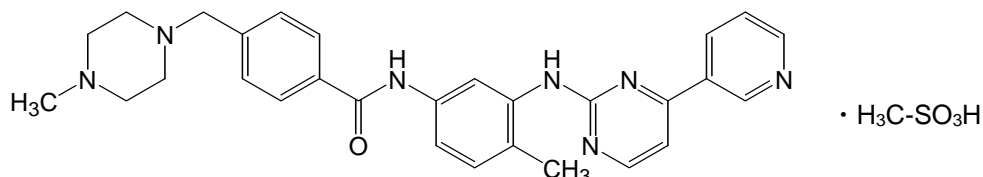
#### (2) 洋名(命名法)

Imatinib Mesilate (JAN)

#### (3) ステム

-tinib : tyrosine kinase inhibitors (チロシンキナーゼ阻害薬)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

(1) 分子式:  $C_{29}H_{31}N_7O \cdot CH_4O_3S$

(2) 分子量: 589.71

### 5. 化学名 (命名法)

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

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発番号: OHK9511 (イマチニブ錠 100mg 「オーハラ」)

### 7. CAS 登録番号

220127-57-1 (Imatinib Mesilate)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色～淡黄色又はうすい褐色の粉末である。

##### (2) 溶解性

表. イマチニブメシル酸塩原薬の溶解性

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
水	極めて溶けやすい
ジメチルスルホキシド	溶けやすい
メタノール	やや溶けやすい
エタノール(99.5)	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°C (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

(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)

#### 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー






## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

区別：錠(フィルムコーティング錠)

剤形	色調	外形・サイズ			識別コード※
		表面	裏面	側面	
片面割線入りのフィルムコーティング錠	くすんだ黄赤色 ～濃い黄赤色				OH-31
		直径：7.6mm 厚さ：3.3mm 重量：125 mg			

※錠剤に刻印及びPTPシートに表示

#### (2) 製剤の物性<sup>1)</sup>

品名	硬度(kp, n=5)
イマチニブ錠 100mg 「オーハラ」	4.9[4.5~5.1]

平均値 [最小値～最大値]

#### (3) 識別コード

OH-31

#### (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

1錠中イマチニブメシル酸塩を 119.5mg (イマチニブとして 100mg) 含有

#### (2) 添加物

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

#### (3) その他

該当資料なし

### 3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

##### (1) 加速条件下での安定性試験<sup>2)</sup>

- ・ 保存形態：  
PTP(ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン及びアルミ箔)包装したものを、乾燥剤入りアルミ多層フィルム製袋(ポリエチレン、アルミ箔及びポリエチレンテレフタレート)に入れ封をし、紙箱に入れた。
- ・ 保存条件：40°C(±1°C)、75%RH(±5%RH)
- ・ 保存期間：6ヵ月
- ・ 試験項目：性状、確認試験、純度試験、含量均一性試験、溶出試験、定量
- ・ 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

保存条件	期間	保存形態	結果
40°C(±1°C)、 75%RH(±5%RH)	6ヵ月	PTP包装	全て変化なし

##### (2) 長期保存条件下での安定性試験<sup>3)</sup>

- ・ 保存形態：  
PTP(ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン及びアルミ箔)包装したものを、乾燥剤入りアルミ多層フィルム製袋(ポリエチレン、アルミ箔及びポリエチレンテレフタレート)に入れ封をし、紙箱に入れた。
- ・ 保存条件：25°C(±2°C)、60%RH(±5%RH)
- ・ 保存期間：36ヵ月
- ・ 試験項目：性状、確認試験、純度試験、含量均一性試験、溶出試験、定量
- ・ 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

保存条件	期間	保存形態	結果
25°C(±2°C)、 60%RH(±5%RH)	36ヵ月	PTP包装	全て変化なし

##### (3) 無包装状態での安定性試験<sup>1)</sup>

イマチニブ錠 100mg「オーハラ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性〔性状、純度試験、溶出試験、定量、硬度〕を調べた。

	試験条件	結果
温度	40°C、3ヵ月(遮光・気密容器)	変化なし
湿度	25°C、75%RH、3ヵ月(遮光・開放)	変化なし
光	総照射量 120 万 lx・hr(開放/25°C、60%RH)	変化なし

(4) 分割後の安定性試験<sup>4)</sup>

イマチニブ錠 100mg「オーハラ」の分割錠について、各種条件下で保存し、安定性〔性状、純度試験、定量〕を調べた。

	試験条件	結果
加湿	25℃、60%RH、1 ヶ月(遮光・開放)	変化なし
光	総照射量 120 万 lx・hr(開放/25℃, 60%RH)	分割面に着色(白色→黄色)が認められた。その他は変化なし

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

## 7. 溶出性

### 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<sup>5)</sup>

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)に準じ試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験液量：900mL

温度：37°C±0.5°C

試験結果：

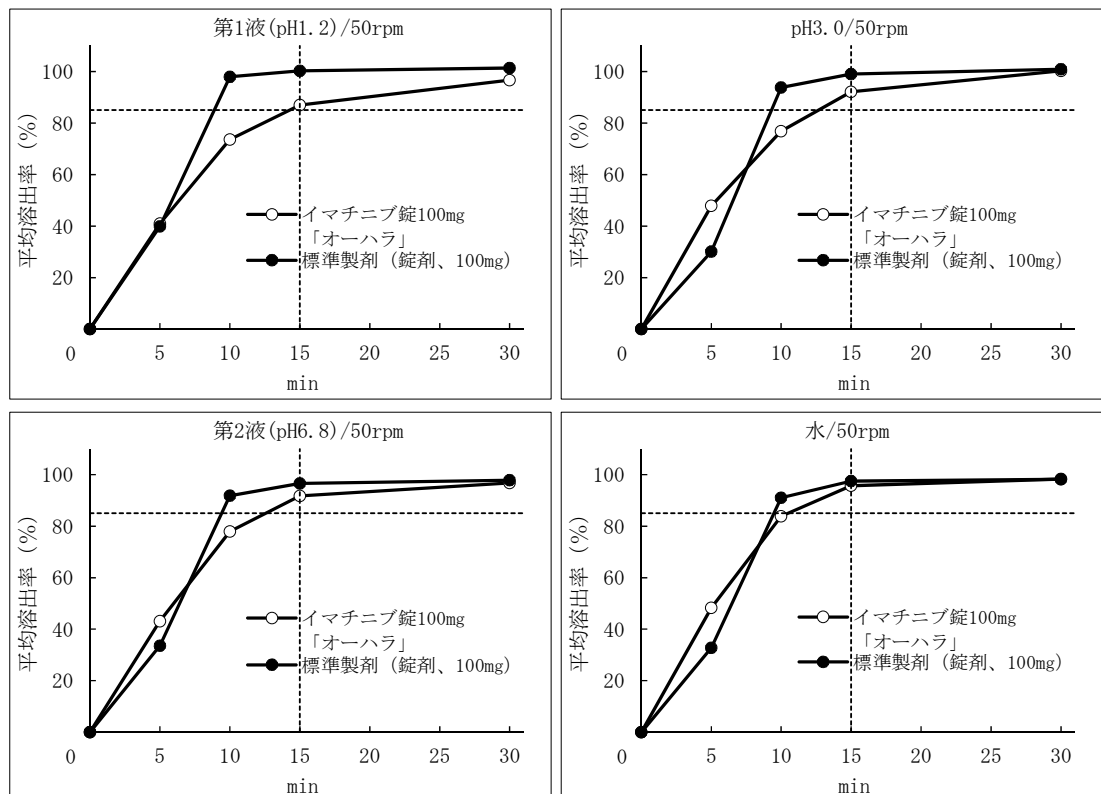
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。これによりイマチニブ錠 100mg「オーハラ」の溶出挙動は、全ての試験条件において標準製剤と類似していると判定された。

表 溶出挙動における類似性

試験条件	判定時間(分)	平均溶出率(%)		類似性の判定基準	判定
		試験製剤	標準製剤(錠剤、100mg)		
50rpm	pH1.2	15	87.0	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	適
	pH3.0	15	92.1		適
	pH6.8	15	91.7		適
	水	15	95.7		適

(n=12)

(溶出曲線)



試験液： pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液  
pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液

pH3.0=薄めたMcIlvaineの緩衝液  
水=日本薬局方精製水

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

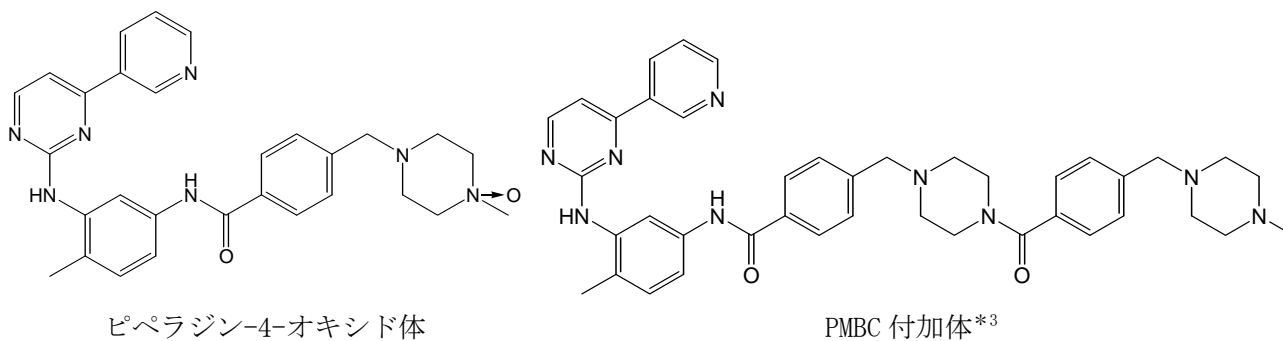
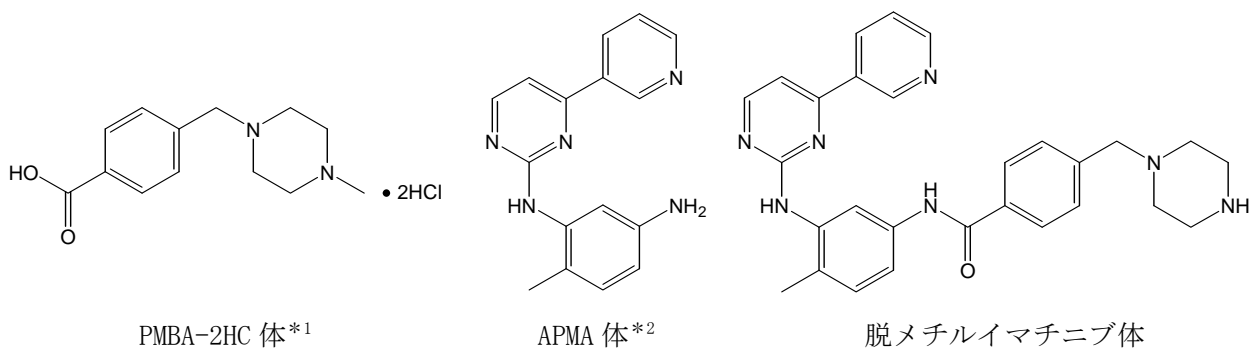
10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物<sup>2)</sup>



\*1 : 4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]安息香酸二塩酸塩

\*2 : N-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-4-(3-ピリジル)-2-ピリジンアミン

\*3 : 4-[4-{4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイル}ピペラジン-1-イルメチル]-N-[4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

特になし

14. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

1. 慢性骨髄性白血病
2. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

#### ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

### 2. 用法及び用量

#### 1. 慢性骨髄性白血病の場合

##### (1) 慢性期：

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

##### (2) 移行期又は急性期：

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

#### 2. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の場合

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

#### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 消化管刺激作用を最低限に抑えるため、本剤は食後に多めの水で服用すること。
- (2) 慢性骨髄性白血病については、重篤な有害事象が少なく、白血病に関連がない重篤な好中球減少や血小板減少が認められず、下記に該当する場合は、【用法・用量】に従って本剤を増量することができる。
  - ①病状が進行した場合（この場合はいつでも）
  - ②本剤を少なくとも3ヵ月以上投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合
  - ③これまで認められていた血液学的効果がみられなくなった場合

(3) 肝機能検査と用量調節

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

慢性骨髄性白血病(CML)、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)	ビリルビン値/AST(GOT)、ALT(GPT)値	投与量調節
慢性期 CML、移行期 CML 又は急性期 CML、Ph+ALL	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。

慢性骨髄性白血病(CML)、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)	好中球数/血小板数	投与量調節
慢性期 CML(初回用量 400mg/日)	好中球数<1,000/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数<50,000/mm <sup>3</sup>	①好中球数 1,500/mm <sup>3</sup> 以上及び血小板数 75,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 ②400mg/日で治療を再開する。 ③再び好中球数が 1,000/mm <sup>3</sup> を下回るか、又は血小板数が 50,000/mm <sup>3</sup> を下回った場合は、①へ戻り、300mg/日で治療を再開する。

慢性骨髄性白血病(CML)、 フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)	好中球数/血小板数	投与量調節
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 <sup>3</sup> 又は 血小板数<10,000/mm <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup> 以上、及び血小板数が 20,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬し、その後 300mg/日で治療を再開する。

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

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

該当資料なし

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし



2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理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

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

該当資料なし

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>6)</sup>

イマチニブ錠 100mg 「オーハラ」 を 1 錠 : 2.96 時間

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 生物学的同等性試験

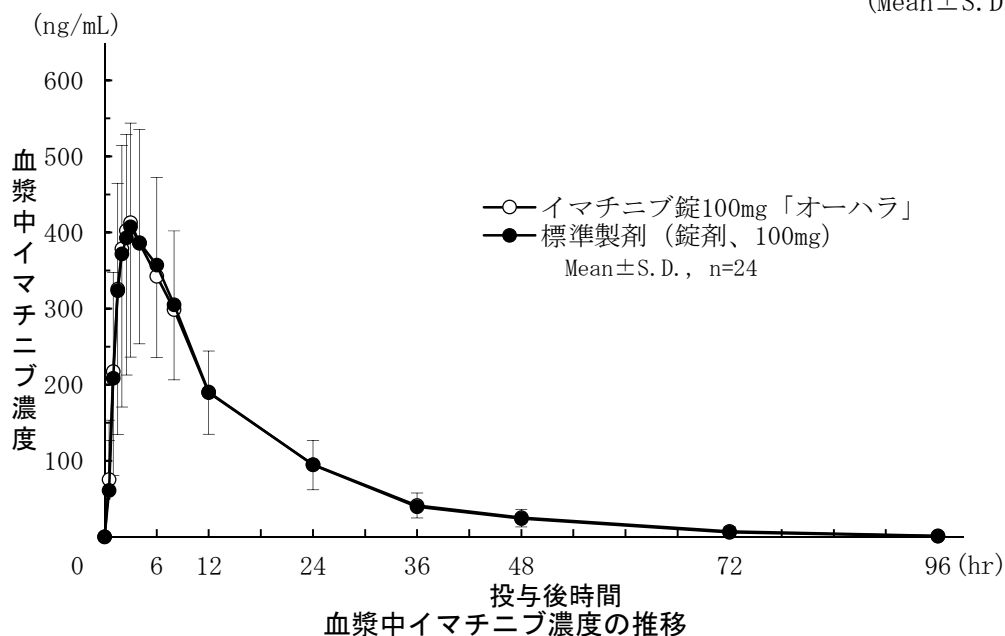
##### ① 健康成人における薬物動態試験<sup>6)</sup>

イマチニブ錠 100mg 「オーハラ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (イマチニブとしてそれぞれ 100mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

##### 薬物動態パラメータ

	n	AUC <sub>0→96</sub> (ng·hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
イマチニブ錠 100mg 「オーハラ」	24	6947 ± 2128	443.6 ± 123.8	2.96 ± 1.44	14.06 ± 3.16
標準製剤 (錠剤、100mg)	24	6896 ± 2180	452.6 ± 157.5	2.94 ± 1.45	13.33 ± 3.04

(Mean ± S. D.)



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。

② 慢性骨髄性白血病患者における薬物動態試験<sup>7)</sup>

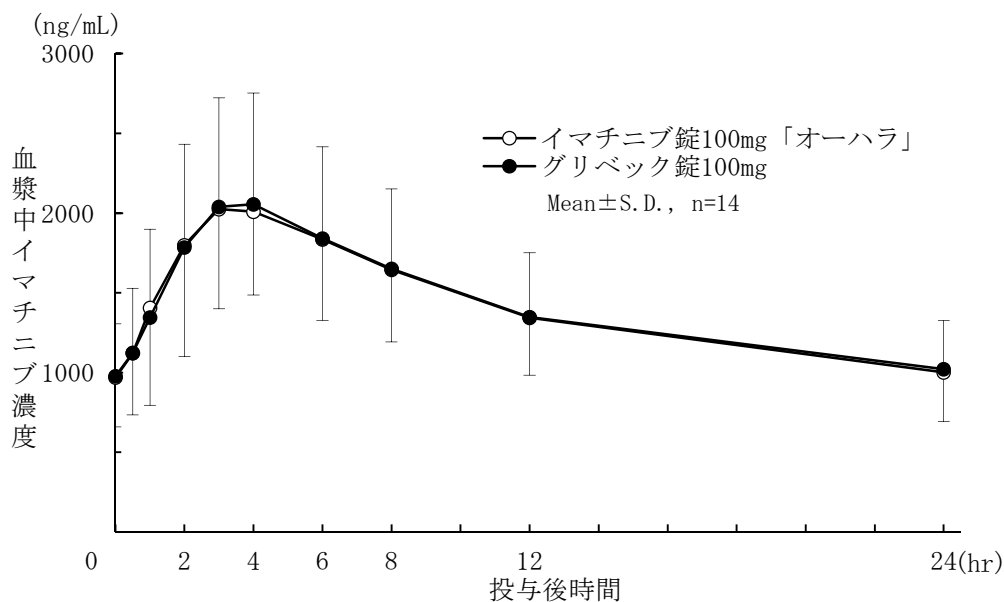
グリベック錠 100mg を 1 日 1 回 4 錠または 3 錠\*経口服用している慢性骨髄性白血病患者 14 名(男性 10 名、女性 4 名)を対象に、イマチニブ錠 100mg「オーハラ」とグリベック錠 100mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 日 1 回 4 錠または 3 錠〔イマチニブとしてそれぞれ 400mg または 300mg(男性 1 名及び女性 1 名)〕7 日間連続経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、 $C_{max}$ )について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内にあった。また、投与直前と投与後 24 時間の血漿中イマチニブ濃度に統計学的な差は認められなかった。

※イマチニブの血中濃度は線形性を示すこと、及びイマチニブ投与 7 日目には定常状態に達していることなどから、300mg 投与時の血中濃度値を 400mg 投与時のそれに換算した。

薬物動態パラメータ

	n	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
イマチニブ錠 100mg「オーハラ」	14	34070 ± 9172	2116 ± 568	3.71 ± 1.59	24.71 ± 9.07
グリベック 100mg	14	34280 ± 10220	2213 ± 747	3.86 ± 1.35	24.23 ± 6.31

(Mean ± S. D.)



血漿中イマチニブ濃度の推移

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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項を参照

- (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因  
該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) バイオアベイラビリティ

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

### (4) 消失速度定数<sup>6)</sup>

健康成人男子単回投与

投与量	100mg (n=24)
Ke1 (/hr)	0.052±0.012

(Mean±S. D.)

### (5) クリアランス

該当資料なし

### (6) 分布容積

該当資料なし

### (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 3. 吸収

該当資料なし

## 4. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

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。  
(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項を参照)

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

本剤は主に薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP3A4) で代謝される。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

### (2) 排泄率

該当資料なし

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 【警告】

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

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (3) ロミタピドを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 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A/P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(3)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-Ab1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の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、慢性期慢性骨髄性白血病に比べて移行期慢性骨髄性白血病や急性期慢性骨髄性白血病の患者での頻度が高い。重篤な好中球減少又は血小板減少があらわれた場合には減量又は休薬すること。(〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項(4)参照)
- (5) めまい、眠気、霧視等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (6) 慢性骨髄性白血病の治療では、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与における安全性は確立されていない。  
フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の治療において、本剤と高用量抗悪性腫瘍剤の併用によりトランスアミナーゼ上昇及び高ビリルビン血症を示す一過性の肝毒性があらわれることがあり、また急性肝不全の報告もあることから、肝機能障害を起こすおそれのある抗悪性腫瘍剤と併用する場合は観察を十分に行うこと。



## 7. 相互作用

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

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

### (1) 併用禁忌とその理由

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。 <sup>注</sup>	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考

### (2) 併用注意とその理由

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

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

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

## (2) 重大な副作用と初期症状

### 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(3)」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確認せずに、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)、A/P、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(2)」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(1)」の項参照）
- (7) **感染症：肺炎、敗血症等の感染症**があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (8) **重篤な腎障害**：急性腎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。

**重大な副作用（頻度不明）**

- (14) **麻痺性イレウス**：麻痺性イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、嘔気、嘔吐、腹痛、便秘等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (15) **血栓症、塞栓症**：深部静脈血栓症、肺塞栓症等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (16) **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (17) **腫瘍崩壊症候群**：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- (18) **肺高血圧症**：肺高血圧症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛等の症状があらわれた場合には投与を中止するとともに、他の病因(胸水、肺水腫等)との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。

**(3) その他の副作用**

	副作用の頻度
	頻度不明
皮膚	発疹、紅斑、脱毛、湿疹、痒疹、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、眼の痒痒感、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
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、腭炎、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

	副作用の頻度	
	頻度不明	
肝 臓	LDH 上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、A/P 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 (CPK) 上昇、フィブリノーゲン減少、CRP 上昇、プロトロンビン時間の延長、血糖値低下、血清総蛋白低下、血中アミラーゼ上昇、ACTH 上昇、TSH 上昇、血清リン上昇、血清総蛋白上昇、プロトロンビン時間の短縮、APTT の延長、フィブリノーゲン増加、FDP 上昇、低マグネシウム血症	
そ の 他	倦怠感、発熱、疲労感、体重増加、発汗、体重減少、脱水、耳鳴、疼痛、脱力(感)、難聴、胸痛、動悸、頻脈、痛風、悪寒、寝汗	

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(9) 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。

(10) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## 9. 高齢者への投与

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

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

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

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

## 11. 小児等への投与

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

(2) 小児に投与した場合、成長遅延が報告されている。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

### 13. 過量投与

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。

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

**処置：**患者を観察し、適切な処置を行うこと。

### 14. 適用上の注意

**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に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

### 15. その他の注意

- (1) 本製剤との関連性は明確ではないが、海外からの報告で本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、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。
- (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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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。
- (5) 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。
- (6) ラットを用いた 2 年間のがん原性試験で、腎臓の腺腫/腺癌・尿路(腎盂、膀胱及び尿道)の乳頭腫・小腸の腺癌・上皮小体の腺腫・副腎の良性及び悪性の髄質腫瘍・前胃の乳頭腫/扁平上皮癌・陰核腺の乳頭腫・包皮腺の扁平上皮癌(60mg/kg/日投与)、包皮腺の乳頭腫(30 及び 60mg/kg/日投与)の発現頻度の増加がみられたとの報告がある。また、非腫瘍性病変として、心臓の肥大及び拡張の発現頻度の増加がみられたとの報告がある。

### 16. その他

特になし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) 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 「オーハラ」 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

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. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）※

※安定性試験：最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、イマチニブ錠 100mg 「オーハラ」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<sup>2)</sup>。

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

- ・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。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 重要な基本的注意(5)」の項を参照すること。）
- ・「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 14. 適用上の注意」の項を参照すること。
- ・患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

イマチニブ錠 100mg 「オーハラ」：（PTP） 20錠（10錠×2×1袋）  
120錠（10錠×12×1袋）

7. 容器の材質

PTP 包装

PTP: ポリ塩化ビニル/ポリクロトリフルオロエチレン及びアルミ箔

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

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: グリベック<sup>®</sup>錠 100mg

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

9. 国際誕生年月日

2001 年 5 月 10 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日: 2014 年 8 月 15 日

承認番号: 22600AMX01063000

11. 薬価基準収載年月日

2014 年 12 月 12 日

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加年月日

2014 年 11 月 21 日

追加内容

効能・効果	用法・用量
慢性骨髄性白血病	(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・症状により適宜減量するが、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・症状により適宜減量するが、1 日 800mg (400mg を 1 日 2 回) まで増量できる。

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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

16. 各種コード

	HOT9	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
イマチニブ錠 100mg 「オーハラ」	123802001	4291011F1010	622380201

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 大原薬品工業株式会社 社内資料：苛酷試験(2014年)
- 2) 大原薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験(2015年)
- 3) 大原薬品工業株式会社 社内資料：長期保存試験(2020年)
- 4) 大原薬品工業株式会社 社内資料：分割錠の安定性(2014年)
- 5) 大原薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験(2013年)
- 6) 大原薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(2013年)
- 7) 安藤寿彦ほか：新薬と臨床 63, 1704-1717(2014)
- 8) 大原薬品工業株式会社 社内資料：経管通過性試験(2014年)

### 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

本剤は海外では発売されていない。

尚、イマチニブメシル酸塩製剤としては海外で販売されている。

(2021年6月時点)

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## 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。

（掲載根拠：「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する Q&A について（その3）」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

#### (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の通過性<sup>8)</sup>

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、ディスペンサー内に試料 1 錠を入れてピストンを戻し、ディスペンサーに約 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・懸濁の状態を観察する。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。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、錠剤をコーティング破壊してから、ディスペンサー内に入れて同様の操作を行い、崩壊・懸濁の状態を観察する。

〔通過性試験〕

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、ディスペンサーに吸い取り、経管チューブの注入端より 2～3mL/秒の速度で注入する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端（注入端）を 30cm の高さにセットし、チューブ（サイズ；8 フレンチ）の通過性を観察する。

なお、8 フレンチのチューブを通過しない場合は、18 フレンチのチューブを用いて同様に通過性を観察する。

試験方法	崩壊懸濁試験	通過性試験	判定
試験結果	10 分間では完全に崩壊しなかった。 (15 分間で崩壊・懸濁) 錠剤をコーティング破壊すれば、 10 分以内に崩壊・懸濁した。*	チューブ（8 フレンチ）を通過した。	適 2

※イマチニブ錠は抗悪性腫瘍剤であるため、調剤者への薬剤曝露の危険性を考慮するとコーティング破壊は推奨できない。

## 2. その他の関連資料

特になし

## 付表

薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-(1)医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有 製剤 (先発医薬品)	その他の医薬品 (後発医薬品)	剤形追加に係る 医薬品 (後発医薬品)
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理化学的性質等	○	×	×
	2 製造方法	○	△	○
	3 <b>規格及び試験方法</b>	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 <b>加速試験</b>	○	○	○
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
	3 その他の薬理	△	×	×
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 <b>生物学的同等性</b>	×	○	○
	6 その他の薬物動態	△	×	×
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 遺伝毒性	○	×	×
	4 がん原性	△	×	×
	5 生殖発生毒性	○	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付 ×：添付不要 △：個々の医薬品により判断される

平成 17 年 4 月 1 日以後、承認申請時に適用される。