

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/200mg 「トローワ」

IMATINIB TABLETS 100mg / TABLETS 200mg “TOWA”

販 売 名	イマチニブ錠 100mg 「トローワ」	イマチニブ錠 200mg 「トローワ」
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 含有 (イマチニブとして 100mg)	1錠中 イマチニブメシル酸塩 238.9mg 含有 (イマチニブとして 200mg)
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	2015年 2月 16日	
薬価基準収載年月日	2015年 6月 19日	
販売開始年月日	2015年 6月 19日	
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：東和薬品株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社 学術部 DIセンター  0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/	

本 IF は 2021 年 10 月改訂（第 1 版）の添付文書の記載に基づき作成した。

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—

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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

（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）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I F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I F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、「I F記載要領2018」として公表された。

2. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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もあり、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

I F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必ずと限界がある。I F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	7. 排泄	20
1. 開発の経緯	1	8. トランスポーターに関する情報	20
2. 製品の治療学的特性	1	9. 透析等による除去率	20
3. 製品の製剤学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	20
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	11. その他	20
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1		
6. RMP の概要	1		
II. 名称に関する項目	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	21
1. 販売名	2	1. 警告内容とその理由	21
2. 一般名	2	2. 禁忌内容とその理由	21
3. 構造式又は示性式	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
4. 分子式及び分子量	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
5. 化学名（命名法）又は本質	2	5. 重要な基本的注意とその理由	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22
III. 有効成分に関する項目	3	7. 相互作用	23
1. 物理化学的性質	3	8. 副作用	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	10. 過量投与	26
IV. 製剤に関する項目	4	11. 適用上の注意	27
1. 剤形	4	12. その他の注意	27
2. 製剤の組成	4		
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	IX. 非臨床試験に関する項目	28
4. 力価	5	1. 薬理試験	28
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	2. 毒性試験	28
6. 製剤の各種条件下における安定性	5		
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	29
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	1. 規制区分	29
9. 溶出性	7	2. 有効期間	29
10. 容器・包装	12	3. 包装状態での貯法	29
11. 別途提供される資材類	12	4. 取扱い上の注意	29
12. その他	12	5. 患者向け資材	29
V. 治療に関する項目	13	6. 同一成分・同効薬	29
1. 効能又は効果	13	7. 国際誕生年月日	29
2. 効能又は効果に関連する注意	13	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	29
3. 用法及び用量	13	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	29
4. 用法及び用量に関連する注意	13	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
5. 臨床成績	14	11. 再審査期間	30
VI. 薬効薬理に関する項目	16	12. 投薬期間制限に関する情報	30
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16	13. 各種コード	30
2. 薬理作用	16	14. 保険給付上の注意	30
VII. 薬物動態に関する項目	17		
1. 血中濃度の推移	17	XI. 文献	31
2. 薬物速度論的パラメータ	19	1. 引用文献	31
3. 母集団（ポピュレーション）解析	19	2. その他の参考文献	32
4. 吸収	19		
5. 分布	19	XII. 参考資料	32
6. 代謝	20	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
		XIII. 備考	33
		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	34

略語表

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
ABL (Abl)	abelson proto-oncogene	abelson プロトオンコジーン (Abl は ABL の遺伝子産物)
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
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	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	area under the serum concentration-time curve from time 0 to 24 hours	投与 0 時間から 24 時間後までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₇₂	area under the serum concentration-time curve from time 0 to 72 hours	投与 0 時間から 72 時間後までの血清中濃度-時間曲線下面積
BCR (Bcr)	breakpoint cluster region	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
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CHR	complete hematologic response	血液学的完全寛解
CK (CPK)	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
Cmax	maximum drug concentration	最高血中濃度
CML	chronic myelogenous leukemia	慢性骨髄性白血病
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
GIST	gastrointestinal stromal tumour	消化管間質腫瘍
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
PDGF	platelet derived growth factor	血小板由来増殖因子
Ph+	Philadelphia chromosome positive	フィラデルフィア染色体陽性
SCF	stem cell factor	幹細胞因子
T _{1/2}	elimination half-life	消失半減期
Tmax	time to reach the maximum drug serum concentration following drug administration	最高血清中薬物濃度到達時間

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抗悪性腫瘍剤(チロシンキナーゼインヒビター)であり、本邦では2005年に製造販売されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、イマチニブ錠 100mg「トーワ」及びイマチニブ錠 200mg「トーワ」の開発を企画し、薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2015 年 2 月にそれぞれ承認を取得、2015 年 6 月に発売した。

2. 製品の治療学的特性

有効性：イマチニブ錠 100mg「トーワ」及びイマチニブ錠 200mg「トーワ」は、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に対して、有効性が認められている。(「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

安全性：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。

重大な副作用：骨髄抑制、出血(脳出血、硬膜下出血)、消化管出血、胃前庭部毛細血管拡張症(Gastric antral vascular ectasia : GAVE)、消化管穿孔、腫瘍出血、肝機能障害、黄疸、肝不全、重篤な体液貯留(胸水、腹水、肺水腫、心膜滲出液、うっ血性心不全、心タンポナーデ)、感染症、重篤な腎障害、間質性肺炎、肺線維症、重篤な皮膚症状、ショック、アナフィラキシー、心膜炎、脳浮腫、頭蓋内圧上昇、麻痺性イレウス、血栓症、塞栓症、横紋筋融解症、腫瘍崩壊症候群、肺高血圧症(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

副作用：発疹、筋痙攣、嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振、LDH 上昇、AST 上昇、ALT 上昇、ALP 上昇、リンパ球減少症、好酸球増多症、表在性浮腫(眼窩周囲浮腫、顔面浮腫、眼瞼浮腫等)、下肢浮腫、血清カリウム低下、血清リン低下、血清アルブミン低下、けん怠感等(「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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
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

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 「トローワ」

イマチニブ錠 200mg 「トローワ」

(2) 洋 名

IMATINIB TABLETS 100mg “TOWA”

IMATINIB TABLETS 200mg “TOWA”

(3) 名称の由来

一般名+剤形+規格（含量）+「トローワ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号）に基づく〕

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）

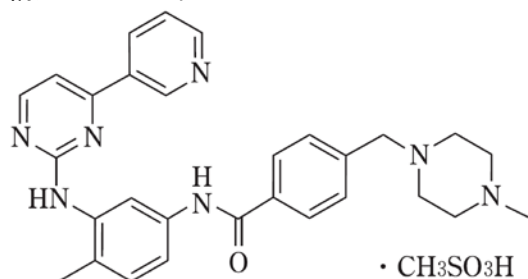
Imatinib Mesilate（JAN）

imatinib（r-INN）

(3) ステム

tyrosine kinase inhibitors：-tinib

3. 構造式又は示性式



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

別名：メシル酸イマチニブ

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

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量		溶 解 性
水	1mL 未満		極めて溶けやすい
ジメチルスルホキシド	1mL 以上	10mL 未満	溶けやすい
メタノール	10mL 以上	30mL 未満	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	100mL 以上	1000mL 未満	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：224～226℃

(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、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

販売名	イマチニブ錠 100mg 「トーワ」	イマチニブ錠 200mg 「トーワ」
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 「トーワ」			イマチニブ錠 200mg 「トーワ」		
性状	くすんだ黄赤色～濃い黄赤色の割線入りのフィルムコーティング錠			くすんだ黄赤色～濃い黄赤色の楕円形の割線入りのフィルムコーティング錠		
外形	表 	裏 	側面 	表 	裏 	側面 
錠径 (mm)	8.6			16.0/7.4 (長径/短径)		
厚さ (mm)	3.9			4.7		
質量 (mg)	231			459		

(3) 識別コード

	イマチニブ錠 100mg 「トーワ」	イマチニブ錠 200mg 「トーワ」
識別コード	Tw543	Tw545
記載場所	錠剤、PTP シート	錠剤、PTP シート

(4) 製剤の物性

販売名	イマチニブ錠 100mg 「トーワ」	イマチニブ錠 200mg 「トーワ」
硬度	58N(5.9kg 重)	101N(10.3kg 重)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	イマチニブ錠 100mg 「トーワ」	イマチニブ錠 200mg 「トーワ」
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)	1 錠中 イマチニブメシル酸塩 238.9mg (イマチニブとして 200mg)
添加剤	結晶セルロース、デンプングリコール酸 Na、軽質無水ケイ酸、エチルセルロース、ステアリン酸 Mg、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

イマチニブ脱メチル体、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

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験

イマチニブ錠 100mg 「トーワ」¹⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	濃い黄赤色の割線入りのフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	95.0~105.4	94.0~103.7
含量(%)	98.6~101.3	99.5~101.8

イマチニブ錠 200mg 「トーワ」²⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	濃い黄赤色の楕円形の割線入りのフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	85.8~106.9	97.0~107.0
含量(%)	98.7~101.1	98.3~102.3

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、イマチニブ錠 100mg 「トーワ」およびイマチニブ錠 200mg 「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ 3 年間安定であることが推測された。

(2) 無包装状態における安定性

イマチニブ錠 100mg 「トーワ」³⁾

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (60 万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

イマチニブ錠 200mg 「トーワ」⁴⁾

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (60 万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

(3) 分割後の安定性

イマチニブ錠 100mg 「トーワ」⁵⁾

包装形態：開放プラスチック容器に入れたもの

試験条件：25℃、60%RH、1 ロット(n=3)

試験項目		開始時	分割直後	1 箇月	3 箇月
性状	表面	くすんだ 黄赤色	黄赤色	同左	同左
	分割面	—	白色	同左	同左
溶出率(%)		94.7~100.8	97.4~100.1	95.1~99.5	93.9~98.1
含量(%)		98.0	97.9	98.4	96.9

包装形態：開放プラスチック容器に入れたもの

試験条件：25℃、75%RH、1 ロット(n=3)

試験項目		開始時	分割直後	1 箇月
性状	表面	くすんだ 黄赤色	黄赤色	同左
	分割面	—	白色	同左
溶出率(%)		94.7~100.8	97.4~100.1	94.5~100.8
含量(%)		98.0	97.9	97.5

イマチニブ錠 200mg 「トーワ」⁶⁾

包装形態：開放プラスチック容器に入れたもの

試験条件：25℃、60%RH、1ロット(n=3)

試験項目		開始時	分割直後	1 箇月	3 箇月
性状	表面	くすんだ 黄赤色	黄赤色	同左	同左
	分割面	—	白色	同左	同左
溶出率(%)		97.8~101.3	96.7~102.4	97.6~101.2	98.7~100.3
含量(%)		99.4	98.7	99.7	99.9

包装形態：開放プラスチック容器に入れたもの

試験条件：25℃、75%RH、1ロット(n=3)

試験項目		開始時	分割直後	1 箇月
性状	表面	くすんだ 黄赤色	黄赤色	同左
	分割面	—	白色	同左
溶出率(%)		97.8~101.3	96.7~102.4	97.0~102.0
含量(%)		99.4	98.7	100.2

分割後の安定性試験の結果、イマチニブ錠 100mg 「トーワ」及びイマチニブ錠 200mg 「トーワ」は、各条件においてそれぞれ変化を認めなかった。

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）

該当資料なし

9. 溶出性

(1) 規格及び試験方法⁷⁾⁸⁾

イマチニブ錠 100mg 「トーワ」及びイマチニブ錠 200mg 「トーワ」は、設定された溶出規格にそれぞれ適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法（パドル法）

試験液：溶出試験第1液 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：15 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。

(2) 生物学的同等性試験

イマチニブ錠 100mg「トーワ」⁹⁾

イマチニブ錠 100mg「トーワ」について、「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)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

<測定条件>

試験液： pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

回転数： 50rpm、100rpm

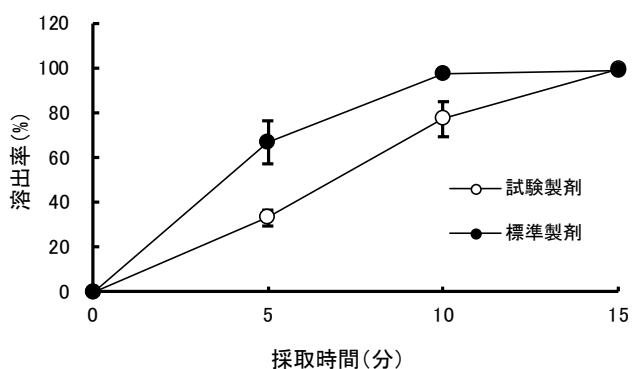
試験製剤：イマチニブ錠 100mg「トーワ」

検体数： n=12

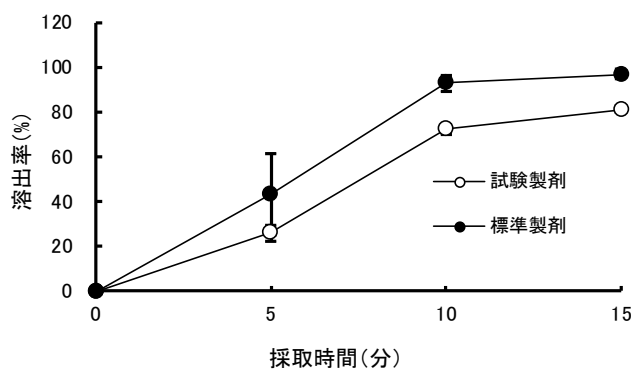
試験法：パドル法

標準製剤：グリベック錠 100mg

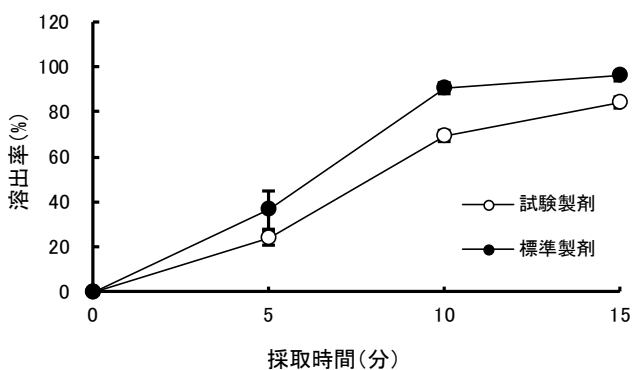
pH1.2, 50rpm, パドル法



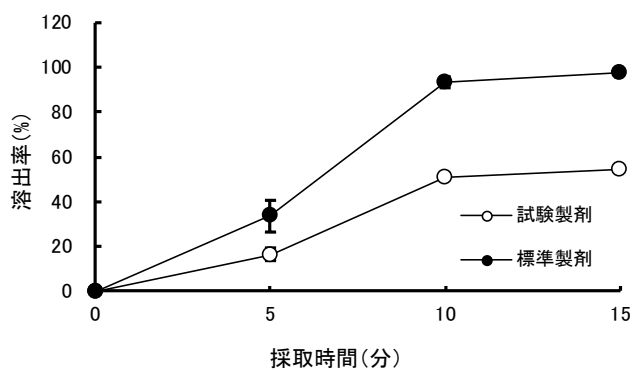
pH5.0, 50rpm, パドル法



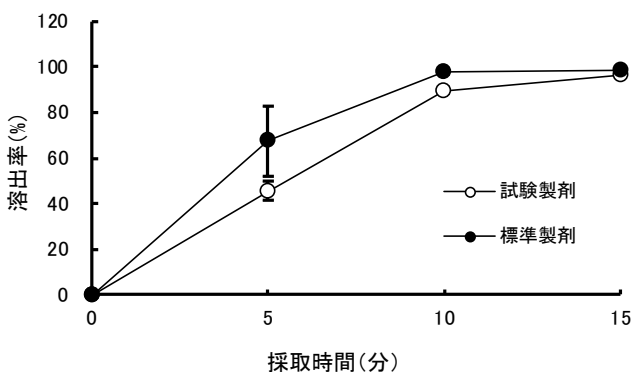
pH6.8, 50rpm, パドル法



水, 50rpm, パドル法



pH6.8, 100rpm, パドル法



試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較（パドル法）

試験条件			平均溶出率(%)		平均 溶出率 の差(%)	類似性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤			
50	pH1.2	15	99.5	98.8	0.7	15 分以内に平均 85%以上溶出又は、 標準製剤の平均溶 出率の±15%以内	適
	pH5.0	15	81.3	97.0	-15.7		不適
	pH6.8	15	84.0	95.8	-11.8		適
	水	15	54.1	97.6	-43.5		不適
100	pH6.8	15	96.1	98.5	-2.4		適

(n=12)

上記の結果より、一部の試験条件において、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準を満たしておらず、標準製剤及び試験製剤の溶出挙動は類似していない。

なお、ヒトにおける生物学的同等性試験の結果、イマチニブ錠 100mg「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認されている。

イマチニブ錠 200mg 「トーワ」¹⁰⁾

イマチニブ錠 200mg 「トーワ」について、「含量が異なる経口固形製剤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) (以下、ガイドライン) に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたイマチニブ錠 100mg 「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより B 水準に該当した。

<測定条件>

試験液： pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

回転数： 50rpm、100rpm

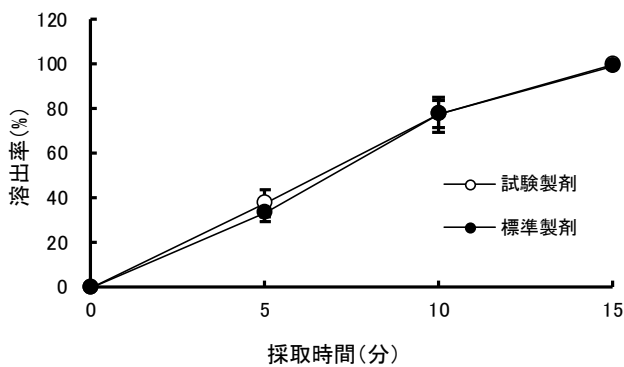
試験製剤：イマチニブ錠 200mg 「トーワ」

検体数： n=12

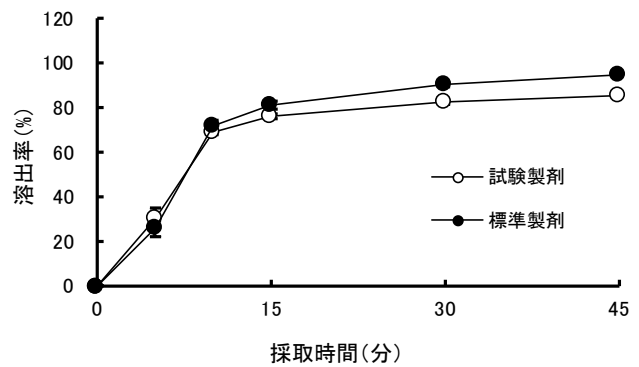
試験法：パドル法

標準製剤：イマチニブ錠 100mg 「トーワ」

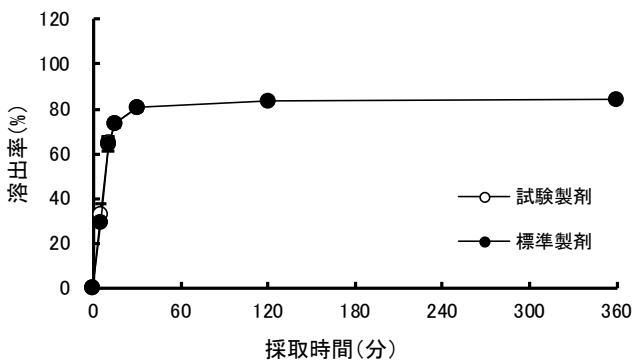
pH1.2, 50rpm, パドル法



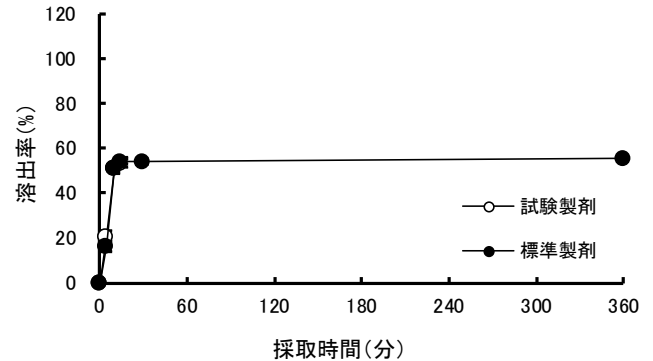
pH5.0, 50rpm, パドル法



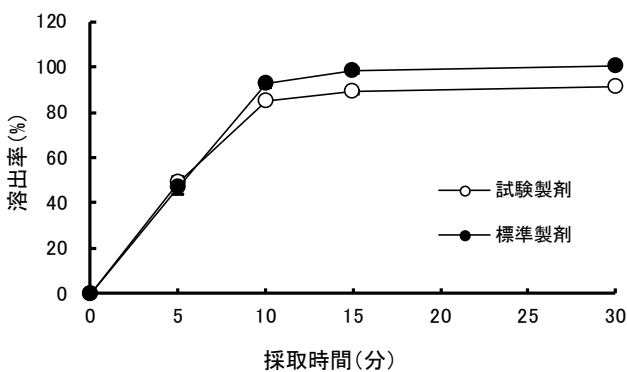
pH6.8, 50rpm, パドル法



水, 50rpm, パドル法



pH5.0, 100rpm, パドル法



①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較（パドル法）

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	同等性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験製剤	標準製剤			
50	pH1.2	15	100.0	99.5	0.5	15分以内に平均85%以上溶出又は、標準製剤の平均溶出率の±10%以内	適
	pH5.0	15	76.4	81.3	-4.9	標準製剤の平均溶出率の±10%以内	適
	pH6.8	15	73.3	73.3	0.0	標準製剤の平均溶出率の±8%以内	適
		360	85.2	84.3	0.9		適
	水	15	53.6	54.1	-0.5		適
360		55.4	55.9	-0.5	適		
100	pH5.0	15	88.9	98.5	-9.6		15分以内に平均85%以上溶出又は、標準製剤の平均溶出率の±10%以内

(n=12)

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率（パドル法）

試験条件			(a) 最小値～ 最大値 (%)	(b) 平均溶出率 ±15%の範囲(%)	(a)が(b)を 超えた数	同等性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)					
50	pH1.2	15	98.3～101.7	85.0～115.0	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適
	pH5.0	15	75.1～78.2	61.4～91.4	0		適
100	pH5.0	15	87.8～90.5	73.9～103.9	0		適

(n=12)

試験条件			(a) 最小値～ 最大値 (%)	(b) 平均溶出率 ±12%の範囲(%)	(a)が(b)を 超えた数	同等性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)					
50	pH6.8	360	83.9～86.2	73.2～97.2	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがない	適
	水	360	54.1～57.1	43.4～67.4	0		適

(n=12)

①②の結果より、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。従って、イマチニブ錠 200mg「トーワ」と、標準製剤（イマチニブ錠 100mg「トーワ」）は、生物学的に同等であるとみなされた。

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

販売名	包装形態	内容量（重量、用量又は個数等）
イマチニブ錠 100mg「トーワ」	PTP 包装	20 錠 [10 錠×2] 100 錠 [10 錠×10]
イマチニブ錠 200mg「トーワ」	PTP 包装	20 錠 [10 錠×2]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

販売名	包装形態	材質
イマチニブ錠 100mg 「トーワ」	PTP 包装	PTP : ポリプロピレン、アルミ箔
		ピロー : アルミ・ポリエチレンラミネート
イマチニブ錠 200mg 「トーワ」	PTP 包装	PTP : ポリプロピレン、アルミ箔
		ピロー : アルミ・ポリエチレンラミネート

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

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

2. 効能又は効果に関連する注意

<p>5. 効能又は効果に関連する注意 〈慢性骨髄性白血病〉</p> <p>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〉</p> <p>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〉</p> <p>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。</p>
--

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。

(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

<p>7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉</p> <p>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。</p> <p>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]</p>		
	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)	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
慢性期 CML、GIST (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 CML、急性期 CML 又は Ph+ALL (初回用量 600mg/日)	注1)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

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〉

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み入れた併用療法^{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。¹⁾

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

一般名： ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ、スニチニブ、レゴラフェニブ

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

該当資料なし

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 作用機序

- 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。¹²⁾⁻¹⁴⁾
- ② 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。¹²⁾⁻¹⁴⁾
- ③ 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。^{15),16)}

2) 細胞増殖抑制作用

- 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。^{12),13),17)-25)}
- ② 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。^{15),16)}

3) 抗腫瘍作用

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。¹³⁾

(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) 反復投与

① CML

i) 慢性期 CML 患者

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、C_{max} 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 C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は投与量に比例し、体内動態は線形であった。²⁶⁾

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	投与日	C _{max} (μ g/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μ g·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]

ii) CML 患者（外国人のデータ）

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）。²⁷⁾

② KIT (CD117) 陽性 GIST

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）。C_{max} 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。^{28),29)}

日本人の消化管間質腫瘍患者に 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ (初回投与後 2 日目及び 3 日目は休薬、Day29 は 8 例)

投与量	投与日	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (μ g·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

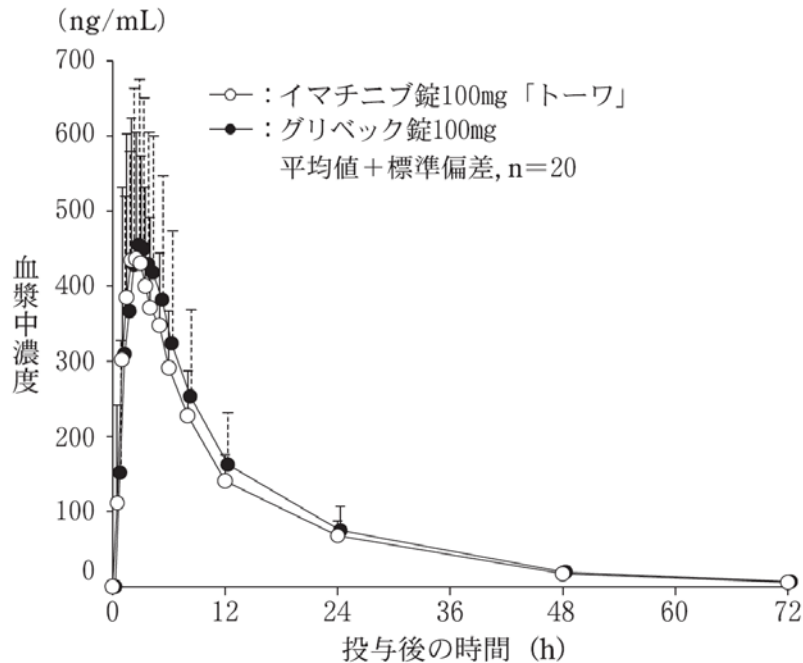
※：n=8

[平均値±標準偏差]

2) 生物学的同等性試験

イマチニブ錠 100mg 「トーワ」

イマチニブ錠 100mg 「トーワ」とグリバック錠 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）健康成人男子（n=20）に絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定し、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。³⁰⁾



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)
イマチニブ錠 100mg 「トーワ」	5820 ± 1636	489.91 ± 176.10	2.55 ± 1.11	13.47 ± 1.36
グリバック錠 100mg	6418 ± 2634	510.16 ± 209.41	2.30 ± 0.75	13.66 ± 1.57

(平均値±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（外国人のデータ）

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。^{31),32)}

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

販売名	kel
イマチニブ錠 100mg 「トーワ」 ³⁰⁾	0.05202±0.00573hr ⁻¹ (健康成人男子、絶食単回経口投与)

(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

カプセル剤 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。³³⁾

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。^{34),35)}

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

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

- 1) 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。³⁶⁾
- 2) 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 AUC₀₋₂₄ 値は未変化体の 15~23%であった。²⁶⁾

7. 排泄

1) 排泄部位及び経路

主に糞中へ排泄される。

2) 排泄率及び排泄速度

i) 単回投与（外国人のデータ）

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。³⁷⁾

ii) 反復投与

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。²⁶⁾

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。

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]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「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注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」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〉
- 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。

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。

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]

(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]

(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]

(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。[2.2、9.4 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。

(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。

(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。

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) ロミタピドの添付文書参照

(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	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。

	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。	
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

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 ショック、アナフィラキシー（1%未満）

11.1.12 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。

11.1.13 脳浮腫、頭蓋内圧上昇（いずれも頻度不明）

11.1.14 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。

11.1.15 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。

11.1.16 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。

11.1.17 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]

11.1.18 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。

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	リビドー減退、錯乱、痙攣発作、失神

			病、不安、片頭痛、記憶障害、不眠、頭重感、傾眠	
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
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
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。

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 本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。

15.1.2 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。

(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。

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

「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

(5) 生殖発生毒性試験

「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」及び「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

(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)}

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

3年

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. 患者向け資料

患者向け医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資料：有（東和薬品医療関係者向けサイトに掲載

https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/patients_doc.php)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：グリベック錠 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、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

7. 国際誕生年月日

2001年5月10日（米国）

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「トーワ」	2015年2月16日	22700AMX00419000	2015年6月19日	2015年6月19日
イマチニブ錠 200mg「トーワ」	2015年2月16日	22700AMX00420000	2015年6月19日	2015年6月19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

イマチニブ錠 100mg/200mg「トーワ」

効能・効果追加、用法・用量追加年月日：2021年10月27日

内容：以下の下線部分を追加した。

	旧	新
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	○慢性骨髄性白血病 ○ <u>KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍</u> ○ <u>フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病</u>

	旧	新
用法・用量	<p>1. 慢性骨髄性白血病の場合</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p><u>〈慢性骨髄性白血病〉</u> 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。</p> <p><u>〈KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍〉</u> 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。</p> <p><u>〈フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病〉</u> 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。</p>

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（あるいは投与）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「トーフ」	4291011F1168	4291011F1168	124116701	622411601
イマチニブ錠 200mg「トーフ」	4291011F2059	4291011F2059	124117401	622411701

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：加速試験（錠 100mg）
- 2) 社内資料：加速試験（錠 200mg）
- 3) 社内資料：無包装状態における安定性試験（錠 100mg）
- 4) 社内資料：無包装状態における安定性試験（錠 200mg）
- 5) 社内資料：分割後の安定性試験（錠 100mg）
- 6) 社内資料：分割後の安定性試験（錠 200mg）
- 7) 社内資料：製品試験；溶出試験（錠 100mg）
- 8) 社内資料：製品試験；溶出試験（錠 200mg）
- 9) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（錠 100mg）
- 10) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（錠 200mg）
- 11) Yanada,M.et al. : J.Clin.Oncol. 2006 ; 24(3) : 460-466
- 12) 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）
- 13) Druker,B.J.et al. : Nat.Med. 1996 ; 2(5) : 561-566
- 14) 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）
- 15) Heinrich,M.C.et al. : Blood. 2000 ; 96(3) : 925-932
- 16) Tuveson,D.A.et al. : Oncogene. 2001 ; 20(36) : 5054-5058
- 17) bcr-abl 遺伝子陽性細胞における細胞増殖抑制作用および抗腫瘍作用（グリベックカプセル：2001年11月21日承認、申請資料概要ホ.1）
- 18) Carroll,M.et al. : Blood. 1997 ; 90(12) : 4947-4952
- 19) Deininger,M.W.N.et al. : Blood. 1997 ; 90(9) : 3691-3698
- 20) le Coutre,P.et al. : J.Natl.Cancer Inst. 1999 ; 91(2) : 163-168
- 21) Fang,G.et al. : Blood. 2000 ; 96(6) : 2246-2253
- 22) Oetzel,C.et al. : Clin.Cancer Res. 2000 ; 6(5) : 1958-1968
- 23) Kasper,B.et al. : Cancer Chemother.Pharmacol. 1999 ; 44(5) : 433-438
- 24) Verstovsek,S.et al. : Cancer. 2005 ; 104(6) : 1230-1236
- 25) Kawaguchi,Y.et al. : Leukemia. 2001 ; 15(4) : 590-594
- 26) 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）
- 27) 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）
- 28) 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)）
- 29) 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)）
- 30) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 100mg）
- 31) 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）
- 32) 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)）
- 33) 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)）
- 34) 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)）
- 35) 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)）
- 36) 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)）
- 37) 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)）
- 38) 社内資料：粉碎後の安定性試験
- 39) 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験

-
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
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。

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 事務連絡）

(1) 粉砕³⁸⁾

イマチニブ錠 200mg 「トーワ」

イマチニブ錠 200mg 「トーワ」は、イマチニブ錠 100mg 「トーワ」と素錠部の有効成分及び添加物の組成比が等しいことから、粉砕後の安定性につきましてはイマチニブ錠 100 mg 「トーワ」の結果をご参照ください。

イマチニブ錠 100mg 「トーワ」

■ 試験製剤

イマチニブ錠 100mg 「トーワ」

■ 方法

◇ 検体作製方法

試験製剤 10 錠をとり、乳鉢で粉砕する。(n=1)

◇ 保存条件

・ 散光

条件：25℃，60%RH，1000lx 散光下（3 ヶ月後の時点で累計約 120 万 lx・hr），検体の層の厚さは 3 mm 以下とする。

保存容器：開放したプラスチックシャーレをラップで覆う。

◇ 試験項目及び試験方法

・ 試験項目：外観，含量（残存率 [粉砕直後の含量を 100%として算出]）

・ 試験方法：各検体の試験方法は医薬品製造販売承認書の製剤の規格及び試験方法に準じる。(n=3)

■ 結果

販売名	保存条件	試験項目	粉砕直後	1 ヶ月後	3 ヶ月後
イマチニブ錠 100mg 「トーワ」	散光	外観	白色の粉末*	白色の粉末*	表層：微黄白色の粉末* 内層：白色の粉末*
		含量(%) (残存率(%))	98.0 (100)	100.8 (102.9)	99.8 (101.8)

*：くすんだ黄赤色の欠片が混在

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性³⁹⁾

■ 試験製剤

イマチニブ錠 100mg 「トローワ」

イマチニブ錠 200mg 「トローワ」

■ 方法

- ① 注入器のピストン部を抜き取り、注入器内に製剤 1 個を入れてピストンを押し込む。
- ② 水浴を用いて 55±1℃に設定したお湯を注入器口から約 20mL 吸い取り、キャップで閉じ、注入器を横にした状態で 5 分間放置する。
- ③ 注入器を手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。
- ④ 崩壊していることが確認できれば⑥の手順へ進む。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行い、崩壊が確認できれば⑥の手順へ進む。さらに崩壊しない場合は放置時間を 60 分とした懸濁液を調製した上で崩壊・懸濁の状況を確認し、別途⑤の操作へ進む。
- ⑤ 錠剤はペンチで軽くつぶしたもの、カプセル剤は脱カプセルしたものについて①～③の作業を行う。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行う。この時点にて崩壊・懸濁しない場合、試験を中止する。
- ⑥ 注入器からキャップを取り外し、チューブ（予め挿入口から 2/3 を水平にし、注入器装着部を高さ 30cm の位置にセットしておく）に取りつけ、流速約 2～3mL/秒で懸濁液を押しこむ。
- ⑦ チューブを通過した懸濁液を回収し、室温まで冷ました後、pH を測定する。
- ⑧ 懸濁液をチューブ内に全て押し込んだ後、さらに水道水 20mL を注入器で注入し、洗いこむ。
- ⑨ 洗いこみ後の注入器、チューブ注入口、内部及び先端部について、詰まりや残留物の有無を目視にて確認する。
- ⑩ 通過性にて通過抵抗を感じた、あるいはチューブ閉塞が起きた場合、チューブ径を 12Fr に変更し、懸濁液を調製後、⑧～⑩の操作を行う。

■ 試験器具・機器

チューブ：日本コヴィディエン（株）*製 ニューエンテラルフィーディングチューブ
（8 フレンチ(Fr)長さ：120cm）

注入器：Baxa 社製 Exacta-Med オーラルディスペンサー（透明）60mL サイズ

pH メーター：堀場製作所製 pH メーター LAQUA F72

*：日本シャープウッド（株）から社名変更

■ 結果

販売名	試験項目	結果
		水（約 55℃）
イマチニブ錠 100mg 「トローワ」	崩壊性	5 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する （全量を押し出せる）
	残存	ほとんどなし
	崩壊後 pH	pH 6.4
イマチニブ錠 200mg 「トローワ」	崩壊性	5 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する （全量を押し出せる）
	残存	ほとんどなし
	崩壊後 pH	pH 6.1

2. その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号