

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)

イマチニブ錠100mg「ヤクルト」
イマチニブ錠200mg「ヤクルト」

イマチニブメシル酸塩錠

Imatinib Tablets 100mg「Yakult」

Imatinib Tablets 200mg「Yakult」

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(注意-医師等の処方箋により使用すること)		
規格・含量	イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」	イマチニブ錠 200mg「ヤクルト」	
	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)	1錠中イマチニブメシル酸塩 239.0mg (イマチニブとして 200mg 含有)	
一般名	和名:イマチニブメシル酸塩(JAN) 洋名:Imatinib Mesilate(JAN)		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		イマチニブ錠 100mg 「ヤクルト」	イマチニブ錠 200mg 「ヤクルト」
	製造販売承認年月日	2018年3月7日 (製剤の処方変更による)	2018年2月14日 (製剤の処方変更による)
	薬価基準収載年月日	2013年12月13日	2014年12月12日
	販売開始年月日	2013年12月13日	2015年1月26日
製造販売(輸入)・提 携・販売会社名	販売元:株式会社ヤクルト本社 製造販売元:高田製薬株式会社		
医薬情報担当者の 連絡先			
問い合わせ窓口	株式会社ヤクルト本社 医薬営業部 くすり相談室 TEL 0120-589601 FAX 03-6747-8029 (受付時間:9時~17時 土、日、祝日ならびに当社休日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.yakult.co.jp/medical/		

本IFは2022年6月改訂(第3版)の電子添文の内容に基づき改訂した。

最新の電子添文等の情報は、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。

また、専用アプリ「添文ナビ®」(®:登録商標)で以下のGS1バーコードを読み取ることで同様の情報を閲覧できます。



(01)14987424682117

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(<http://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. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)又は本質	3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	4
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	14
11. 別途提供される資材類	14
12. その他	14
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	15
2. 効能又は効果に関連する注意	15
3. 用法及び用量	15
4. 用法及び用量に関連する注意	16
5. 臨床成績	17
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 薬理作用	19
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	20
2. 薬物速度論的パラメータ	24
3. 母集団(ポピュレーション)解析	25
4. 吸収	25
5. 分布	25
6. 代謝	25
7. 排泄	26
8. トランスポーターに関する情報	26
9. 透析等による除去率	26
10. 特定の背景を有する患者	26
11. その他	26
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	27
2. 禁忌内容とその理由	27
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27
5. 重要な基本的注意とその理由	27
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28
7. 相互作用	30
8. 副作用	32
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
10. 過量投与	35
11. 適用上の注意	36
12. その他の注意	36
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	37
2. 毒性試験	37
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	38
2. 有効期間	38
3. 包装状態での貯法	38
4. 取扱い上の注意	38
5. 患者向け資材	38
6. 同一成分・同効薬	38
7. 国際誕生年月日	38
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	38
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	39
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその 内容	39
11. 再審査期間	39
12. 投薬期間制限に関する情報	39
13. 各種コード	39
14. 保険給付上の注意	39
XI. 文献	
1. 引用文献	40
2. その他の参考文献	41
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	42
2. 海外における臨床支援情報	42
XIII. 備考	
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	47
2. その他の関連資料	47

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は、欧州で設計・開発された抗悪性腫瘍剤(チロシンキナーゼインヒビター)である。

イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」は、高田製薬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)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行い2013年8月にフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病を効能又は効果として承認を得た。2013年12月に株式会社ヤクルト本社が販売を開始した。

2014年10月にイマチニブ錠 100mg「ヤクルト」の慢性骨髄性白血病の効能又は効果、用法及び用量に関する承認を得た。

また、1回あたりの服用錠数を減らすことができる200mg製剤の開発を行い2014年8月にイマチニブ錠 200mg「ヤクルト」の承認を得た。2014年11月に慢性骨髄性白血病の効能又は効果、用法及び用量に関する承認を得て、2015年1月に販売を開始した。

さらに、100mg、200mg 両製剤について、服用のしやすさを考慮して、従来(旧処方製剤)よりも小型化した処方変更製剤を開発し、薬食発1121第2号(平成26年11月21日)に基づき加速試験、生物学的同等性試験を行い、200mg製剤は2018年2月に、100mg製剤は2018年3月に承認を得た。

2021年10月にKIT(CD117)陽性消化管間質腫瘍の効能又は効果、用法及び用量に関する承認を得た。

2022年6月に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の効能又は効果、用法及び用量に関する承認を得た。

2. 製品の治療学的特性

(1) 効能又は効果として以下の適応がある。(「V.1.効能又は効果」の項参照)

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 陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病

(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、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、肺高血圧症があらわれることがある。(「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

該当しない

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

(2022 年 3 月 2 日時点)

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

令和 3 年 5 月 18 日付で、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課より、承認条件を満たすものと判断し、当該条件に係る記載を添付文書から削除して差し支えないとの事務連絡を受け、付された以下の承認条件は解除された。

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「ヤクルト」

イマチニブ錠 200mg「ヤクルト」

(2) 洋名

Imatinib Tablets 100mg「Yakult」

Imatinib Tablets 200mg「Yakult」

(3) 名称の由来

一般名+剤形+規格と販売元の社名に基づく

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)

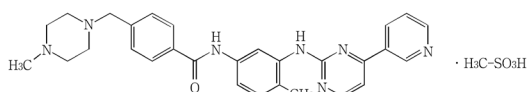
Imatinib Mesilate(JAN)

imatinib(r-INN)

(3) ステム(stem)

チロシンキナーゼ阻害剤:-tinib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

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

分子量: 589.71

5. 化学名(命名法)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

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

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

本品は水に極めて溶けやすく、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点: 224~226°C

(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

本品のメタノール溶液につき吸収スペクトルを測定し、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長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

本品のスペクトルとイマチニブメシル酸塩標準品の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。

定量法

液体クロマトグラフィー

(分析条件)

- ・検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 254nm)
- ・カラム: ステンレスカラム(内径 4.6mm、長さ 15cm)
- ・充填剤: 液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル(3µm)
- ・移動相 A: 炭酸水素アンモニウム 0.79g を水 1000mL に溶かし、アンモニア水(28)を加えて pH9.0 に調整したもの
- ・移動相 B: メタノール


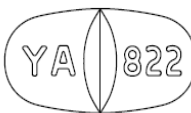



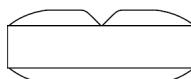
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤(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「ヤクルト」	イマチニブ錠 200mg「ヤクルト」	
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	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	
外形	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ(約)	直径:7.6mm 厚さ: 2.9mm 質量:0.126g	長径:12.6mm 短径:6.1mm 厚さ:4.2mm 質量:0.251g	

(3) 識別コード

販売名	イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」	イマチニブ錠 200mg「ヤクルト」
識別コード	YA821	YA822
記載場所	錠剤、PTP シート	錠剤、PTP シート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」	イマチニブ錠 200mg「ヤクルト」
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 含有)	1錠中イマチニブメシル酸塩 239.0mg (イマチニブとして 200mg 含有)
添加剤	ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、カルナウバロウ	ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、カルナウバロウ

IV. 製剤に関する項目

(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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」¹⁾

試験	保存条件	保存形態	試験項目	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP	性状 確認試験 純度試験 製剤均一性	36 か月	規格内
加速試験	40°C/75%RH		溶出性 定量法	6 か月	規格内
苛酷試験	50°C		性状 純度試験 溶出性 定量法	1 か月	規格内

IV. 製剤に関する項目

＜参考＞無包装状態での安定性

試験		保存条件	保存形態	試験項目	保存期間	結果
苛酷試験	温度	40℃	気密遮光	性状 純度試験 溶出性 定量法	3か月	規格内
	湿度	25℃/60%RH	開放遮光			規格内
	光	昼光色 蛍光ランプ 1,000 lx	気密室温		総照度 120万 lx・hr	規格内

(2) イマチニブ錠 200mg「ヤクルト」²⁾

試験	保存条件	保存形態	試験項目	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	PTP	性状 確認試験 純度試験 製剤均一性	36か月	規格内
加速試験	40℃/75%RH		溶出性 定量法	6か月	規格内
苛酷試験	50℃		性状 純度試験 溶出性 定量法	1か月	規格内

＜参考＞無包装状態での安定性

試験		保存条件	保存形態	試験項目	保存期間	結果
苛酷試験	温度	40℃	気密遮光	性状 純度試験 溶出性 定量法	3か月	規格内
	湿度	25℃/60%RH	開放遮光			規格内
	光	昼光色 蛍光ランプ 1,000 lx	気密室温		総照度 120万 lx・hr	規格内

IV. 製剤に関する項目

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

生物学的同等性試験ガイドラインにおける標準製剤との溶出挙動の評価

(1) イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」

・イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」(新処方製剤)³⁾

「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 日付薬食審査発 0229 第 10 号)の別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき製剤の処方変更水準を確認した結果「E 水準」であったことから、別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って、イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」の新処方製剤(試験製剤)と旧処方製剤(標準製剤)との溶出挙動を比較した結果、すべての溶出条件において判定基準に適合しており、両製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

溶出試験法:パドル法

試験液:水、pH1.2、pH5.0、pH6.8

回転数:毎分 50 回転

試験回数:12 ベッセル

分析法:液体クロマトグラフィー

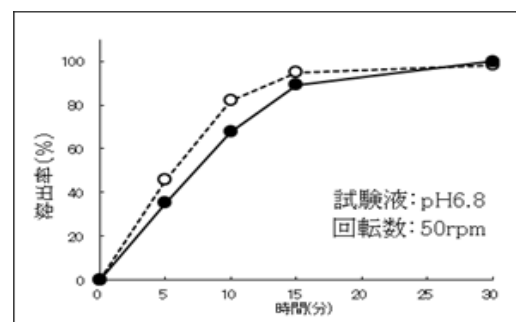
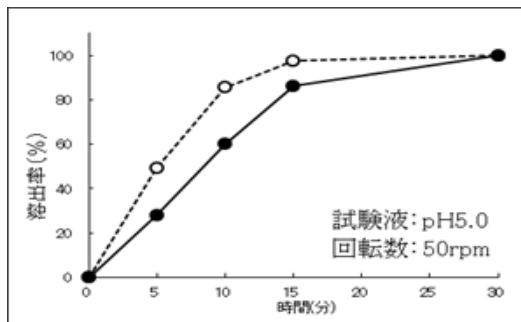
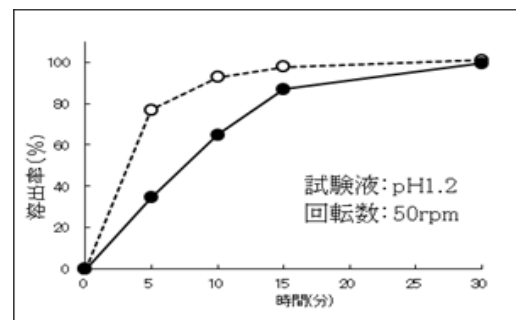
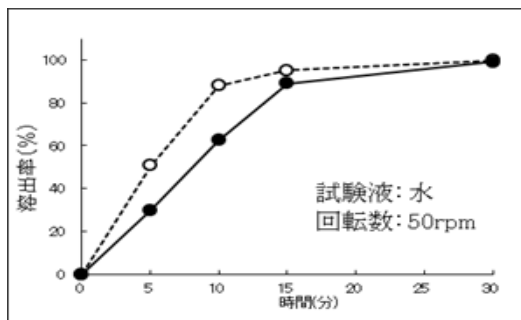
溶出挙動の類似性の判定基準:

回転数	試験液	判定
50	水	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH1.2 溶出試験第 1 液	
	pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液	
	pH6.8 溶出試験第 2 液	

IV. 製剤に関する項目

判定結果:

判定基準		平均溶出率(%)					判定結果
回転数	試験液	溶出率	判定時間	旧処方製剤	新処方製剤	差	
50	水	平均 85%以上	15 分	95.3	89.2	-6.1	適合
	pH1.2	平均 85%以上	15 分	97.7	86.8	-10.9	適合
	pH5.0	平均 85%以上	15 分	97.5	86.3	-11.2	適合
	pH6.8	平均 85%以上	15 分	94.9	89.2	-5.7	適合



イマチニブ錠 100mg 「ヤクルト」 新処方製剤

 イマチニブ錠 100mg 「ヤクルト」 旧処方製剤

IV. 製剤に関する項目

【参考：イマチニブ錠 100 mg「ヤクルト」(旧処方製剤)の溶出性】

イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」(旧処方製剤)⁴⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて(平成 9 年 12 月 22 日付医薬審第 487 号)」及び「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 13 年 5 月 31 日付医薬審発第 786 号)(平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号)」に従って、イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」(旧処方製剤)と標準製剤(錠剤、100mg)の溶出試験を行ったところ、すべての試験条件においてガイドラインに示された基準に適合し、旧処方製剤と標準製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

溶出試験法:パドル法

試験液:水、pH1.2、pH5.0、pH6.8

回転数:毎分 50 及び 100 回転(pH6.8 のみ)

試験回数:12 ベッセル

分析法:液体クロマトグラフィー

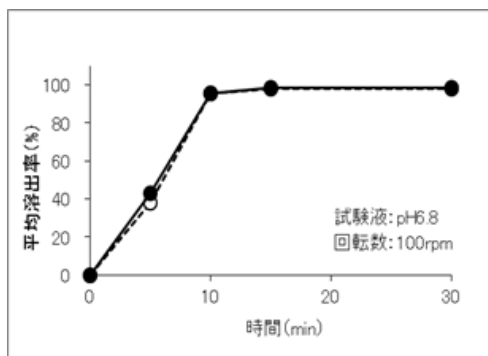
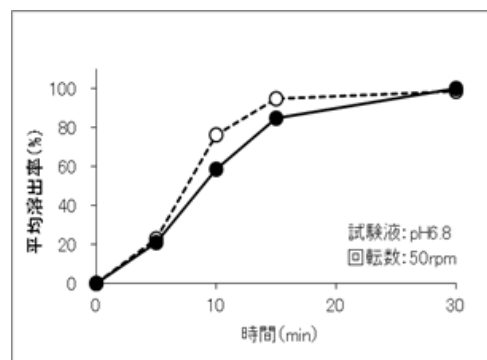
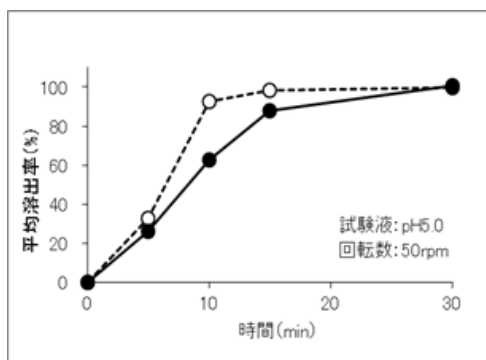
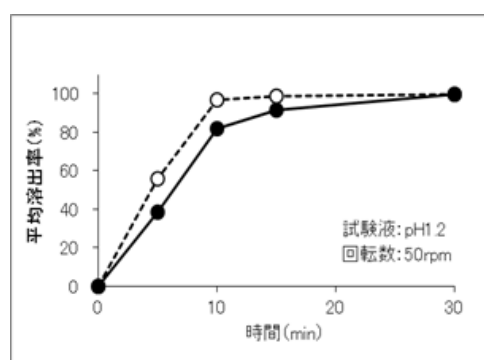
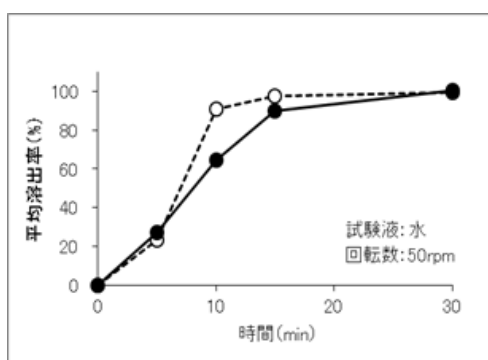
溶出挙動の類似性の判定基準:

回転数	試験液	判定
50	水	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH1.2 溶出試験第 1 液	
	pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液	
	pH6.8 溶出試験第 2 液	
100	pH6.8 溶出試験第 2 液	

IV. 製剤に関する項目

判定結果:

判定基準		平均溶出率(%)					判定結果
回転数	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	旧処方製剤	差	
50	水	平均 85%以上	15 分	97.5	89.8	-7.7	適合
	pH1.2	平均 85%以上	15 分	98.5	91.7	-6.8	適合
	pH5.0	平均 85%以上	15 分	98.4	87.7	-10.7	適合
	pH6.8	平均 85%以上	15 分	94.6	84.7	-9.9	適合
100	pH6.8	平均 85%以上	15 分	97.8	98.4	0.6	適合



イマチニブ錠 100mg 「ヤクルト」旧処方製剤
 標準製剤 (錠剤、100mg)

IV. 製剤に関する項目

(2) イマチニブ錠 200mg「ヤクルト」⁵⁾

「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 日付薬食審査発 0229 第 10 号)の別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき製剤の処方変更水準を確認した結果「E 水準」であったことから、別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って、イマチニブ錠 200mg「ヤクルト」の新処方製剤(試験製剤)と旧処方製剤(標準製剤)との溶出挙動を比較した結果、すべての溶出条件において判定基準に適合しており、両製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

溶出試験法:パドル法

試験液:水、pH1.2、pH5.0、pH6.8

回転数:毎分 50 回転

試験回数:12 ベッセル

分析法:液体クロマトグラフィー

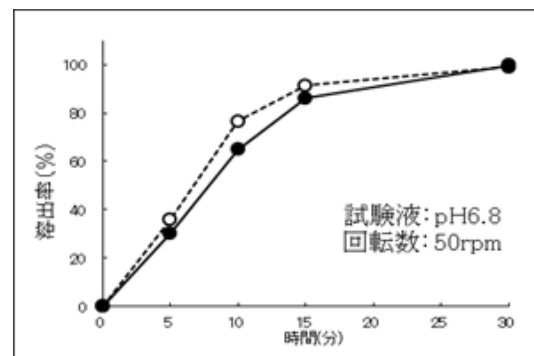
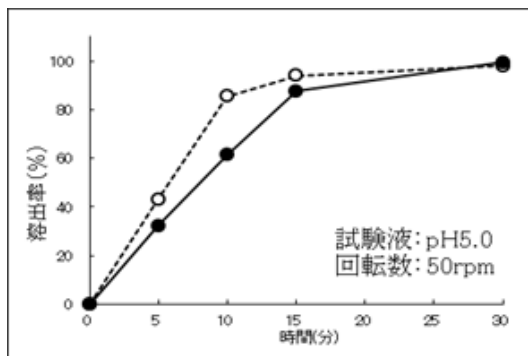
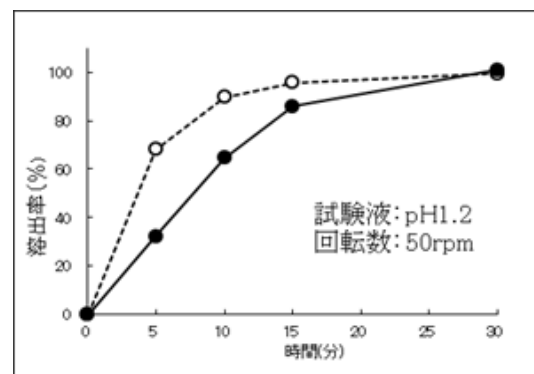
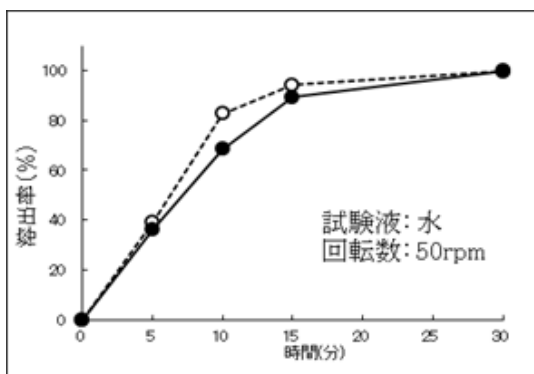
溶出挙動の同等性の判定基準:

回転数	試験液	判定
50	水	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH1.2 溶出試験第 1 液	
	pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液	
	pH6.8 溶出試験第 2 液	

IV. 製剤に関する項目

判定結果:

判定基準		平均溶出率(%)					判定結果
回転数	試験液	溶出率	判定時間	旧処方製剤	新処方製剤	差	
50	水	平均 85%以上	15 分	94.2	89.4	-4.8	適合
	pH1.2	平均 85%以上	15 分	95.8	86.0	-9.8	適合
	pH5.0	平均 85%以上	15 分	93.9	87.6	-6.3	適合
	pH6.8	平均 85%以上	15 分	91.4	86.2	-5.2	適合



イマチニブ錠 200mg 「ヤクルト」 新処方製剤

 イマチニブ錠 200mg 「ヤクルト」 旧処方製剤

IV. 製剤に関する項目

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

イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」	イマチニブ錠 200mg「ヤクルト」
20錠[10錠(PTP)×2]	20錠[10錠(PTP)×2]
120錠[10錠(PTP)×12]	

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装: ポリ塩化ビニル複合フィルム、アルミニウム箔

アルミピロー: アルミニウム・PVC (ポリ塩化ビニル) 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
- 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

〈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。

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

V. 治療に関する項目

4. 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 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。

V. 治療に関する項目

		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)		
<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		

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

V. 治療に関する項目

(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〉

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⁶⁾。

注1) 併用レジメン(*60歳以上の症例に対する減量事項)

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

地固め療法:C1:MTX1g/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。メチルプレドニゾロン50mgを1日2回、day1、2、3に静注する。day1にMTX15mg、Ara-C40mg、DEX4mgを髄注する。C2:イマチニブ600mgを day1 から day28 まで経口投与する。day1にMTX15mg、Ara-C40mg、DEX4mgを髄注する。(C1/C2を1サイクルとして4サイクル繰り返す。)

維持療法:1)イマチニブ600mgを day1 から day28 まで経口投与する。2)VCR1.3mg/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

ニロチニブ塩酸塩水和物、ダサチニブ水和物、ボスチニブ水和物、ポナチニブ水和物⁷⁾

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 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⁸⁻¹⁰⁾。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¹¹⁾。

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^{12,13)}。

(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^{8,9,14-21)}。

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⁹⁾。

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^{12,13)}。

(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

16.1.1 反復投与

(1) 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²²⁾。

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} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µg·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)²³⁾。

(3) 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^{24,25)}。

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} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (µg·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]

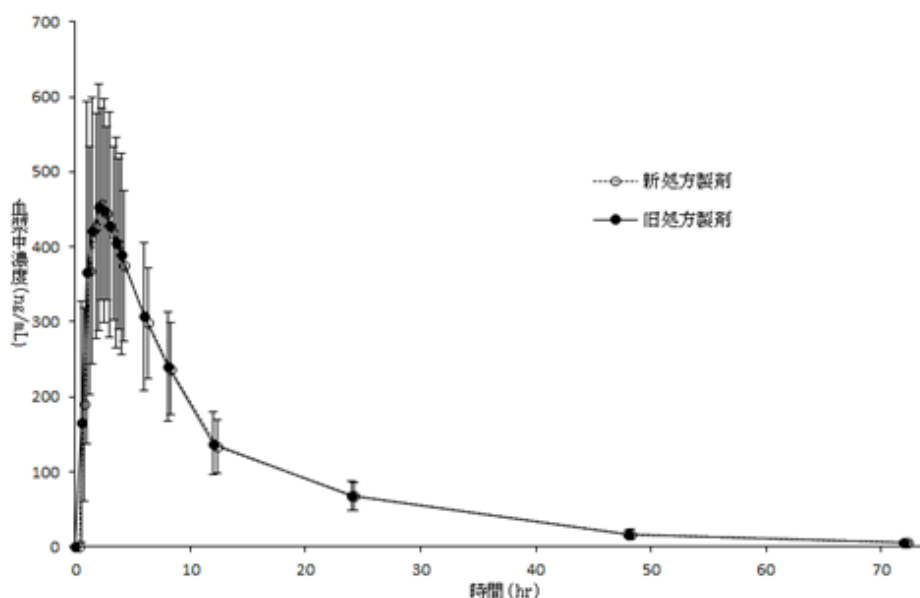
VII. 薬物動態に関する項目

2) 生物学的同等性

① イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」

「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 日付薬食審査発 0229 第 10 号)の別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき製剤の処方変更水準を確認した結果「E 水準」であったことから、別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って、イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」の新処方製剤と旧処方製剤の生物学的同等性試験を実施した。

イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」の新処方製剤と旧処方製剤をクロスオーバー法により、健康成人男子 19 名にそれぞれ 1 錠(イマチニブとして 100mg)を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、6、8、12、24、48 及び 72 時間に前腕静脈から採血した。LC/MS/MS 法により測定したイマチニブの血漿中濃度の推移及びパラメータは次の図及び表のとおりであり、統計解析にて 90%信頼区間を求めた結果、判定パラメータの対数値の平均値の差は $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された²⁶⁾。



イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」の新処方製剤と旧処方製剤投与後のイマチニブの平均血漿中濃度推移

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
新処方製剤	5873.68 ±1410.49	496.77 ±131.85	1.92 ±0.61	12.85 ±1.50
旧処方製剤	5944.95 ±1707.16	502.41 ±184.87	2.00 ±0.69	13.09 ±1.45

(mean ± S.D., n=19)

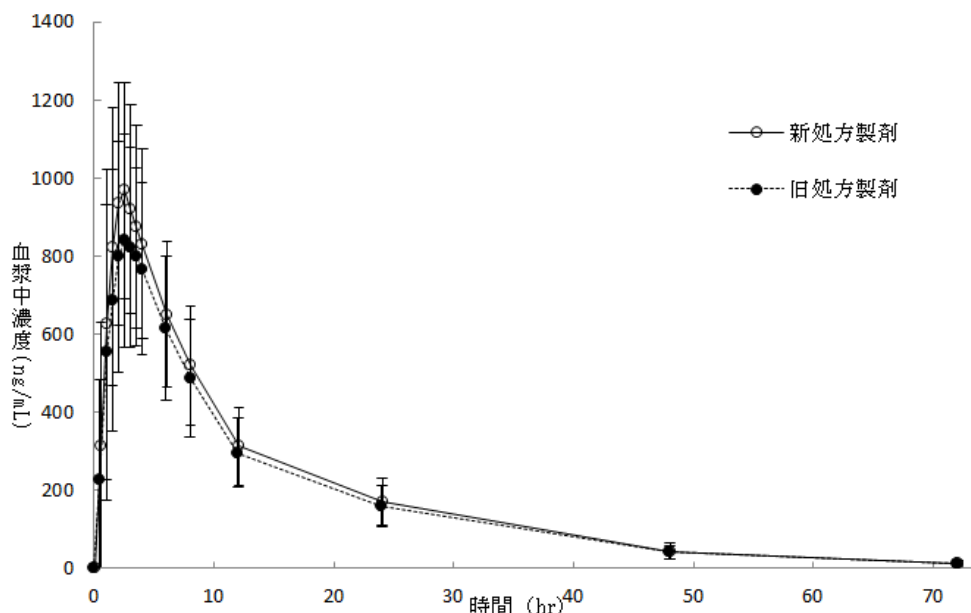
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

VII. 薬物動態に関する項目

② イマチニブ錠 200mg「ヤクルト」

「後発医薬品の生物学的同等性試験等の一部改正について」(平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号)の別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき製剤の処方変更水準を確認した結果「E 水準」であったことから、別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って、イマチニブ錠 200mg「ヤクルト」の新処方製剤と旧処方製剤の生物学的同等性試験を実施した。

イマチニブ錠 200mg「ヤクルト」の新処方製剤と旧処方製剤をクロスオーバー法により、健康成人男子 43 名にそれぞれ 1 錠(イマチニブとして 200mg)を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、6、8、12、24、48 及び 72 時間に前腕静脈から採血した。LC/MS/MS 法により測定したイマチニブの血漿中濃度の推移及びパラメータは次の図及び表のとおりであり、統計解析にて 90%信頼区間を求めた結果、判定パラメータの対数値の平均値の差は $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された²⁷⁾。



イマチニブ錠 200mg「ヤクルト」の新処方製剤と旧処方製剤投与後のイマチニブの平均血漿中濃度推移

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
新処方製剤	13448.55 ±4207.45	1046.74 ±324.71	2.36 ±0.88	13.17 ±1.50
旧処方製剤	12403.40 ±3769.93	916.72 ±288.44	2.56 ±1.19	13.18 ±1.43

(mean ± S.D., n=43)

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。

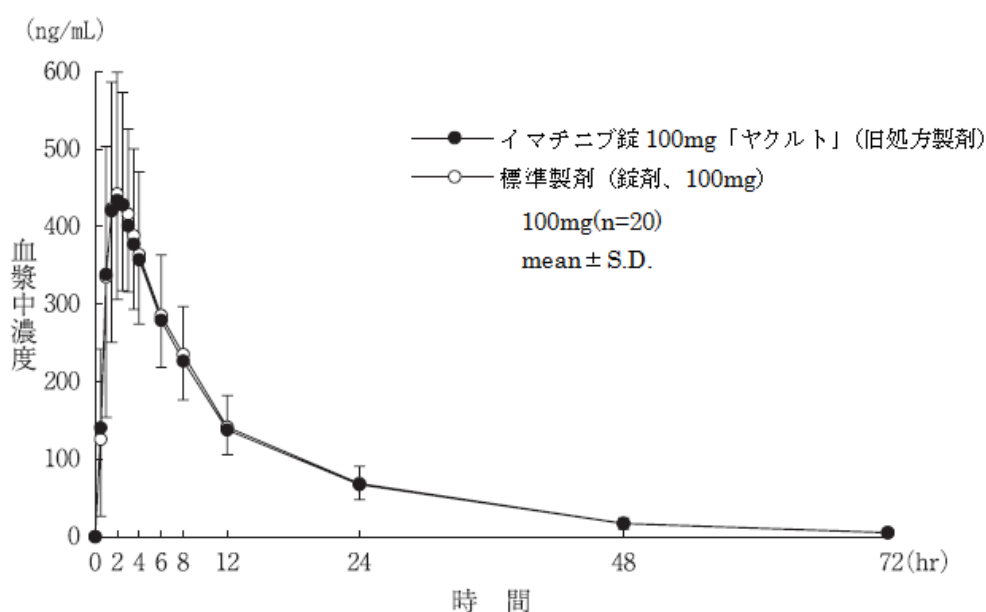
VII. 薬物動態に関する項目

【参考：旧処方製剤の生物学的同等性試験】

① イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」(旧処方製剤)

「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 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号)」の別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、旧処方製剤と標準製剤の生物学的同等性試験を実施した。

イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」(旧処方製剤)と標準製剤(錠剤、100mg)をクロスオーバー法により、健康成人男子 20 名にそれぞれ 1 錠(イマチニブとして 100mg)を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、6、8、12、24、48 及び 72 時間に前腕静脈から採血した。LC/MS/MS 法により測定したイマチニブの血漿中濃度の推移及びパラメータは次の図及び表のとおりであり、統計解析にて 90%信頼区間を求めた結果、判定パラメータの対数値の平均値の差は $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された²⁸⁾。



イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」(旧処方製剤)と標準製剤投与後の
イマチニブの平均血漿中濃度推移

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」 (旧処方製剤)	5735.5 ±1878.3	467.88 ±154.04	1.9 ±0.7	12.7 ±1.8
標準製剤 (錠剤、100mg)	5856.4 ±1538.4	481.98 ±142.45	2.0 ±0.7	12.7 ±1.7

(mean ± S.D., n=20)

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、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。

VII. 薬物動態に関する項目

② イマチニブ錠 200mg「ヤクルト」(旧処方製剤)

イマチニブ錠 200mg「ヤクルト」(旧処方製剤)は、イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」(旧処方製剤)と含量が異なる製剤として開発されたことから、「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 日付薬食審査発 0229 第 10 号)の別紙 2「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」に基づき、イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」(旧処方製剤)と溶出挙動を比較したところ同等と判断され、両剤は生物学的に同等とみなされた²⁹⁾。

(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 吸収

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 C_{max} 及び AUC_{0-24} 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^{30,31)}。

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

該当しない

(3) 消失速度定数

健康成人単回投与時(イマチニブとして 100mg または 200mg)

イマチニブ錠 100 mg「ヤクルト」	$k_{el}=0.0546 \pm 0.0060\text{hr}^{-1}$ (n=19)
イマチニブ錠 200 mg「ヤクルト」	$k_{el}=0.0533 \pm 0.0061\text{hr}^{-1}$ (n=43)

(mean \pm S.D.)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(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 吸収

16.2.1 単回投与

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³²⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(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

16.3 分布

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^{33,34)}。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種,寄与率

「Ⅷ.7.相互作用」の項参照

(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

16.4 代謝

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²²⁾。

7. 排泄

16.5 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³⁵⁾。

16.5.2 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²²⁾。

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]

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8.8 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.17 参照]

8.9 めまい、眠気、霧視等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

〈慢性骨髄性白血病、KIT (CD117)陽性消化管間質腫瘍、FIP1L1-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。

〈参考〉

8.13 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)

< <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0521-5v.pdf> > (2022/7/5 アクセス)

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。また、心合併症を有する好酸球増多症候群患者において、心原性ショック及び左室機能不全が発現したことが報告されている。

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

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

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

(解説)

ロミタピドの添付文書において、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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

<p>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</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>ニロチニブ</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>ワルファリン</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>アセトアミノフェン</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>グレープフルーツジュース</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

眼	—	流涙増加	眼のそう痒感、結膜炎、結膜下出血、霧視、眼充血	網膜出血、眼刺激、眼乾燥、黄斑浮腫、乳頭浮腫、緑内障、硝子体出血
筋・骨格系	筋痙攣	関節痛、筋肉痛	骨痛、関節・筋のこわばり、筋痙直、腰痛、関節腫脹、筋力低下	坐骨神経痛、関節炎、投与中止に伴う筋骨格系疼痛
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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

<参考>

米国添付文書においては、過量投与に関して以下のように記載されている。

Experience with doses greater than 800 mg is limited. Isolated cases of Gleevec overdose have been reported. In the event of overdosage, observe the patient and give appropriate supportive treatment.

Adult Overdose

1,200 to 1,600 mg (duration varying between 1 to 10 days): Nausea, vomiting, diarrhea, rash erythema, edema, swelling, fatigue, muscle spasms, thrombocytopenia, pancytopenia, abdominal pain, headache, decreased appetite.

1,800 to 3,200 mg (as high as 3,200 mg daily for 6 days): Weakness, myalgia, increased CPK, increased bilirubin, gastrointestinal pain.

6,400 mg (single dose): One case in the literature reported one patient who experienced nausea, vomiting, abdominal pain, pyrexia, facial swelling, neutrophil count decreased, increase transaminases.

8 to 10 g (single dose): Vomiting and gastrointestinal pain have been reported.

A patient with myeloid blast crisis experienced Grade 1 elevations of serum creatinine, Grade 2 ascites and elevated liver transaminase levels, and Grade 3 elevations of bilirubin after inadvertently taking 1,200 mg of Gleevec daily for 6 days. Therapy was temporarily interrupted and complete reversal of all abnormalities occurred within 1 week. Treatment was resumed at a dose of 400 mg daily without recurrence of adverse reactions. Another patient developed severe muscle cramps after taking 1,600 mg of Gleevec daily for 6 days. Complete resolution of muscle cramps occurred following interruption of therapy and treatment was subsequently resumed. Another patient that was prescribed

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

400 mg daily, took 800 mg of Gleevec on Day 1 and 1,200 mg on Day 2. Therapy was interrupted, no adverse reactions occurred and the patient resumed therapy.

米国添付文書[GLEEVEC (imatinib mesylate) tablets, for oral use、2020年8月版]より抜粋

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 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、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 (注意一医師等の処方箋により使用すること)

有効成分 : 劇薬

2. 有効期間

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. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:あり

くすりのしおり:あり

その他の患者向け資材:

イマチニブによる治療を受けられる方へ (CML、Ph+ALL、HES/CEL)

イマチニブによる治療を受けられる方へ (GIST)

(株式会社ヤクルト本社医療関係者向けホームページ <https://www.yakult.co.jp/medical/> 参照)

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名:グリバック錠 100mg

7. 国際誕生年月日

2001 年 5 月 10 日

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

	イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」	イマチニブ錠 200mg「ヤクルト」
製造販売承認年月日	2013 年 8 月 15 日	2014 年 8 月 15 日
製造販売一部変更 承認年月日	2018 年 3 月 7 日 (製剤の処方変更による)	2018 年 2 月 14 日 (製剤の処方変更による)
承認番号	22500AMX01678	22600AMX01042
薬価基準収載年月日	2013 年 12 月 13 日	2014 年 12 月 12 日
販売開始年月日	2013 年 12 月 13 日	2015 年 1 月 26 日

X. 管理的事項に関する項目

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

＜効能又は効果、用法及び用量追加＞

イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」

慢性骨髄性白血病(2014年10月1日付承認)

KIT(CD117)陽性消化管間質腫瘍(2021年10月27日付承認)

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(2022年6月15日付承認)

イマチニブ錠 200mg「ヤクルト」

慢性骨髄性白血病(2014年11月21日付承認)

KIT(CD117)陽性消化管間質腫瘍(2021年10月27日付承認)

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(2022年6月15日付承認)

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(13桁)番号		レセプト電算コード
イマチニブ錠 100mg 「ヤクルト」	4291011F1060	4291011F1060	20錠	1229882010201	622298801
			120錠	1229882010202	
イマチニブ錠 200mg 「ヤクルト」	4291011F2040	4291011F2040	1237542010201		622375401

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。

本剤の警告に、「本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。」と記載されているので、使用にあたっては十分に留意すること。

(保医発第 0316003 号:平成 19 年 3 月 16 日付より)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料:安定性試験(イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」)
- 2) 社内資料:安定性試験(イマチニブ錠 200mg「ヤクルト」)
- 3) 社内資料:溶出性試験(イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」)
- 4) 社内資料:溶出性試験(イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」)(旧処方製剤)
- 5) 社内資料:溶出性試験(イマチニブ錠 200mg「ヤクルト」)
- 6) Yanada,M.et al.:J.Clin.Oncol. 2006;24(3):460-466(PMID: 16344315)
- 7) 薬剤分類情報閲覧システム
<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2022/5/30 アクセス)
- 8) 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)
- 9) Druker,B.J.et al.:Nat.Med. 1996;2(5):561-566(PMID: 8616716)
- 10) 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)
- 11) 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))
- 12) Heinrich,M.C.et al.:Blood. 2000;96(3):925-932(PMID: 10910906)
- 13) Tuveson,D.A.et al.:Oncogene. 2001;20(36):5054-5058(PMID: 11526490)
- 14) Carroll,M.et al.:Blood. 1997;90(12):4947-4952(PMID: 9389713)
- 15) Deininger,M.W.N.et al.:Blood. 1997;90(9):3691-3698(PMID: 9345054)
- 16) le Coutre,P.et al.:J.Natl.Cancer Inst. 1999;91(2):163-168(PMID: 9923858)
- 17) Fang,G.et al.:Blood. 2000;96(6):2246-2253(PMID: 10979973)
- 18) Oetzel,C.et al.:Clin.Cancer Res. 2000;6(5):1958-1968(PMID: 10815921)
- 19) Kasper,B.et al.:Cancer Chemother.Pharmacol. 1999;44(5):433-438(PMID: 10501919)
- 20) Verstovsek,S.et al.:Cancer. 2005;104(6):1230-1236(PMID: 16078266)
- 21) Kawaguchi,Y.et al.:Leukemia. 2001;15(4):590-594(PMID: 11368361)
- 22) 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)
- 23) 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)
- 24) 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))
- 25) 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)
- 26) 社内資料:生物学的同等性試験(イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」)
- 27) 社内資料:生物学的同等性試験(イマチニブ錠 200mg「ヤクルト」)
- 28) 麦谷 歩 他:新薬と臨牀 2013;62:1988-1997
- 29) 社内資料:生物学的同等性試験(イマチニブ錠 200mg「ヤクルト」)(旧処方製剤)
- 30) 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)
- 31) 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))
- 32) 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)
- 33) 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))

- 34) 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))
- 35) 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))

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

本邦における禁忌及び特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、SPC 及びオーストラリアの分類とは異なる。

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

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。

出典	記載内容
米国添付文書 (2020年8月)	5 WARNINGS AND PRECAUTIONS 5.10 Embryo-fetal Toxicity Gleevec can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Imatinib mesylate was teratogenic in rats when administered during organogenesis at doses approximately equal to the maximum human dose of 800 mg/day based on body surface area. Significant post-implantation loss was seen in female rats administered imatinib mesylate at doses approximately one-half the maximum human dose of 800 mg/day based on body surface area. Advise sexually active female patients of reproductive potential to use effective contraception (methods that result in less than 1% pregnancy rates) when using Gleevec and for 14 days after stopping Gleevec. If this drug is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking this drug, apprise the patient of the potential hazard to a fetus [see Use in Specific Populations (8.1)].

出典	記載内容
	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><i>Risk Summary</i></p> <p>Gleevec can cause fetal harm when administered to a pregnant woman based on human and animal data. There are no clinical studies regarding use of Gleevec in pregnant women. There have been postmarket reports of spontaneous abortions and congenital anomalies from women who have been exposed to Gleevec during pregnancy. Reproductive studies in rats have demonstrated that imatinib mesylate induced teratogenicity and increased incidence of congenital abnormalities following prenatal exposure to imatinib mesylate at doses equal to the highest recommended human dose of 800 mg/day based on body surface area. Advise women to avoid pregnancy when taking Gleevec. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, apprise the patient of the potential hazard to the fetus.</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is not known; however, in the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects of clinically recognized pregnancies is 2%-4% and of miscarriage is 15%-20%.</p> <p><i>Data</i></p> <p><u>Animal Data</u></p> <p>In embryo-fetal development studies in rats and rabbits, pregnant animals received oral doses of imatinib mesylate up to 100 mg/kg/day and 60 mg/kg/day, respectively, during the period of organogenesis.</p> <p>In rats, imatinib mesylate was teratogenic at 100 mg/kg/day (approximately equal to the maximum human dose of 800 mg/day based on body surface area), the number of fetuses with encephalocele and exencephaly was higher than historical control values and these findings were associated with missing or underdeveloped cranial bones. Lower mean fetal body weights were associated with retarded skeletal ossifications.</p> <p>In rabbits, at doses 1.5 times higher than the maximum human dose of 800 mg/day based on body surface area, no effects on the reproductive parameters with respect to implantation sites, number of live fetuses, sex ratio or fetal weight were observed. The examinations of the fetuses did not reveal any drug related morphological changes.</p> <p>In a pre- and postnatal development study in rats, pregnant rats received oral doses of imatinib mesylate during gestation (organogenesis) and lactation up to 45 mg/kg/day. Five animals developed a red vaginal discharge in the 45 mg/kg/day group on Days 14 or 15 of gestation, the</p>

XII. 参考資料

出典	記載内容
	<p>significance of which is unknown since all females produced viable litters and none had increased post-implantation loss. Other maternal effects noted only at the dose of 45 mg/kg/day (approximately one-half the maximum human dose of 800 mg/day based on body surface area) included an increased numbers of stillborn pups and pups dying between postpartum Days 0 and 4. In the F1 offspring at this same dose level, mean body weights were reduced from birth until terminal sacrifice and the number of litters achieving criterion for preputial separation was slightly decreased. There were no other significant effects in developmental parameters or behavioral testing. F1 fertility was not affected but reproductive effects were noted at 45 mg/kg/day, including an increased number of resorptions and a decreased number of viable fetuses. The NOEL for both maternal animals and the F1 generation was 15 mg/kg/day.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><i>Risk Summary</i></p> <p>Imatinib and its active metabolite are excreted into human milk. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from Gleevec, advise a lactating woman not to breastfeed during treatment and for 1 month after the last dose.</p> <p><i>Human Data</i></p> <p>Based on data from 3 breastfeeding women taking Gleevec, the milk:plasma ratio is about 0.5 for imatinib and about 0.9 for the active metabolite. Considering the combined concentration of imatinib and active metabolite, a breastfed infant could receive up to 10% of the maternal therapeutic dose based on body weight.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p><i>Pregnancy Testing</i></p> <p>Human postmarketing reports and animal studies have shown Gleevec to be harmful to the developing fetus. Test pregnancy status in females with reproductive potential prior to the initiation of treatment with Gleevec.</p> <p><i>Contraception</i></p> <p><u>Females</u></p> <p>Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception (methods that result in less than 1 % pregnancy rates) when using Gleevec during treatment and for fourteen days after stopping treatment with Gleevec [see Use in Specific Populations (8.1)].</p>

出典	記載内容
	<p><i>Infertility</i></p> <p>The risk of infertility in females or males of reproductive potential has not been studied in humans. In a rat study, the fertility in males and females was not affected [see <i>Nonclinical Toxicology (13)</i>].</p>
<p>SPC (2022年4月)</p>	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Women of childbearing potential</u></p> <p>Women of childbearing potential must be advised to use effective contraception during treatment and for at least 15 days after stopping treatment with Glivec.</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are limited data on the use of imatinib in pregnant women. There have been post-marketing reports of spontaneous abortions and infant congenital anomalies from women who have taken Glivec. Studies in animals have however shown reproductive toxicity (see section 5.3) and the potential risk for the foetus is unknown. Glivec should not be used during pregnancy unless clearly necessary. If it is used during pregnancy, the patient must be informed of the potential risk to the foetus.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>There is limited information on imatinib distribution on human milk. Studies in two breast-feeding women revealed that both imatinib and its active metabolite can be distributed into human milk. The milk plasma ratio studied in a single patient was determined to be 0.5 for imatinib and 0.9 for the metabolite, suggesting greater distribution of the metabolite into the milk. Considering the combined concentration of imatinib and the metabolite and the maximum daily milk intake by infants, the total exposure would be expected to be low (~10% of a therapeutic dose). However, since the effects of low-dose exposure of the infant to imatinib are unknown, women should not breast-feed during treatment and for at least 15 days after stopping treatment with Glivec.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>In non-clinical studies, the fertility of male and female rats was not affected, although effects on reproductive parameters were observed (see section 5.3). Studies on patients receiving Glivec and its effect on fertility and gametogenesis have not been performed. Patients concerned about their fertility on Glivec treatment should consult with their physician.</p>

XII. 参考資料

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

D (2021 年 4 月)

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.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	記載内容
米国添付文書 (2020 年 8 月)	5 WARNINGS AND PRECAUTIONS 5.11 Growth Retardation in Children and Adolescents Growth retardation has been reported in children and pre-adolescents receiving Gleevec. The long term effects of prolonged treatment with Gleevec on growth in children are unknown. Therefore, monitor growth in children under Gleevec treatment [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i>]. 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of Gleevec have been demonstrated in pediatric patients with newly diagnosed Ph+ chronic phase CML and Ph+ ALL [see <i>Clinical Studies (14.2, 14.4)</i>]. There are no data in children under 1 year of age.

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

(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

個別に照会すること(照会先:表紙の「問い合わせ窓口」参照)

2. その他の関連資料

- ・医薬品の承認申請について薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)、薬食発 1121 第 2 号(平成 26 年 11 月 21 日)
- ・後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて医薬審第 487 号(平成 9 年 12 月 22 日)
- ・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
医薬審発第 786 号(平成 13 年 5 月 31 日)、薬食審査発第 1124004 号(平成 18 年 11 月 24 日)、
薬食審査発 0229 第 10 号(平成 24 年 2 月 29 日)

付表 1

薬食発 1121 第 2 号(平成 26 年 11 月 21 日)に基づく承認申請時に添付する資料
別表 1、別表 2-(1)を改変

		新有効成分含有 医薬品 (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 構造決定及び物理的・化学的性質等	○	×	×
	2 製造方法	○	△	○
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
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 生物学的同等性	×	○	○
	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	○	×	×
チ 法第五十二条第一項に規定する添付文書等記載事項に関する資料	添付文書等記載事項	○	○	○

○:添付、×:添付不要、△:個々の医薬品により判断される

XIII. 備考

付表 2

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、別表 2-(1)を改変

		新有効成分含有 医薬品 (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 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
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 生物学的同等性	×	○	○
	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



販売元 **株式会社ヤクルト本社**
東京都港区海岸1-10-30

製造販売元 **高田製薬株式会社**
さいたま市西区宮前町203番地1