＊＊2026年11月改訂（第4版）
＊2023年1月改訂（第3版）

貯法：室温保存

有効期間：3年

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	21700AMY00089000
販売開始	2005年7月

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

グリベック®錠100mg

Glivec® Tablets 100mg

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）

NOVARTIS

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（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．組成・性状

3.1 組成

販売名	グリベック錠100mg
有効成分	1錠中イマチニブメシル酸塩119.5mg（イマチニブとして100mg）
添加剤	無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ヒプロメロース、三二酸化鉄、マクロゴール、タルク

＊3.2 製剤の性状

販売名	グリベック錠100mg		
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		
外形			
識別コード	NVR SA		
大きさ（約）	直径：9.2mm　厚さ：3.1mm　質量：0.1965g		

4．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-PDGFRα陽性の下記疾患
好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病

5．効能又は効果に関連する注意

〈慢性骨髄性白血病〉

5.1 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用する。

〈KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍〉

5.2 免疫組織学的検査によりKIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍と診断された患者に使用する。なお、KIT（CD117）陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

〈フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病〉

5.3 染色体検査又は遺伝子検査によりフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断された患者に使用する。

〈FIP1L1-PDGFRα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-PDGFRα陽性であることが確認された患者に使用する。

6．用法及び用量

〈慢性骨髄性白血病〉

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

〈KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍〉

通常、成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜減量する。

〈フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病〉

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

〈FIP1L1-PDGFRα陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病〉

通常、成人にはイマチニブとして1日1回100mgを食後に経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、1日1回400mgまで増量できる。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 消化管刺激作用を最低限に抑えるため、本剤は食後に多めの水で服用すること。

7.2 肝機能検査と用量調節

肝機能検査値（ビリルビン、AST、ALT）の上昇が認められた場合は次表を参考に投与量を調節すること。［8.2、9.3、11.1.5参照］

	ビリルビン値/AST、ALT値	投与量調節
慢性骨髄性白血病（CML）、消化管間質腫瘍（GIST）、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL）、好酸球増多症候群（HES）又は慢性好酸球性白血病（CEL）	ビリルビン値>施設正常値上限の3倍 又は AST、ALT値>施設正常値上限の5倍	1.ビリルビン値が1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2.本剤を減量して治療を再開する。

7.3 血液検査と用量調節

好中球減少、血小板減少が認められた場合は次表を参考に投与量を調節すること。［8.4、11.1.1参照］

	好中球数/血小板数	投与量調節
HES又はCEL（初回用量100mg/日）	好中球数<1,000/mm^3 又は 血小板数<50,000/mm^3	1.好中球数1,500/mm^{3}以上及び血小板数75,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。 2.休薬前（重度の副作用の発現前）と同用量で治療を再開する。

®登録商標

	好中球数/血小板数	投与量調節
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。 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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 重篤な体液貯留があらわれることがあるので、体重を定期的に測定するなど観察を十分に行うこと。[11.1.6参照]

8.2 重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前と投与後は1ヵ月毎、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査（ビリルビン、AST、ALT及びALP等）を行うこと。[7.2、9.3、11.1.5参照]

8.3 Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.7参照]

8.4 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。血液検査は投与開始前と投与後の1ヵ月間は毎週、2ヵ月目は隔週、また、その後は2～3ヵ月毎に行うこと。これらの血球減少は疾患の病期にも依存し、慢性期慢性骨髄性白血病に比べて移行期慢性骨髄性白血病や急性期慢性骨髄性白血病の患者での頻度が高い。[7.3、11.1.1参照]

8.5 脳出血、硬膜下出血、消化管出血、胃前庭部毛細血管拡張症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.2、11.1.3参照]

8.6 感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行うこと。[11.1.7参照]

8.7 重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査（血清クレアチニン、BUN等）を実施すること。[11.1.8参照]

8.8 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.18参照]

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

**9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後15日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[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。

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。

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。

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。

＊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）ロミタピドの電子添文参照

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
L-アスパラギナーゼ	本剤との併用により肝障害の発現率が上昇したとの報告がある。	機序は不明であるが、共に肝障害の副作用を有する。
アゾール系抗真菌剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とアゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール）の併用により、本剤のCmax及びAUCはそれぞれ26%及び40%増加した。	これらの薬剤はCYP3A4活性を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
フェニトイン デキサメタゾン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。フェニトインを長期投与中の患者に本剤を投与した場合、フェニトインを服用していない患者と比べ本剤のAUCは約5分の1であった。リファンピシン投与中に本剤を併用投与した場合、単独投与時に比べ、本剤のCmax、AUCがそれぞれ54%及び74%低下した。	これらの薬剤等はCYP3A4を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させる可能性がある。
シンバスタチン シクロスポリン ピモジド トリアゾラム ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。本剤とシンバスタチンの併用により、シンバスタチンのCmax及びAUCは平均でそれぞれ2及び3倍の増加を示した。また、この相互作用には大きな個体差がみられ、Cmax及びAUCにおける比（併用/単独）の個別値はそれぞれ0.54～17.6及び0.75～15.7（最小値～最大値）の範囲であった。	本剤のCYP3A4阻害作用によりCYP3A4基質薬物の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
ニロチニブ	本剤及びニロチニブの血中濃度が上昇することがある。 本剤とニロチニブの併用により、本剤のAUCは18～39%、ニロチニブのAUCは18～40%上昇したとの報告がある。	ニロチニブがCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害して本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤がCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害してニロチニブの血中濃度を上昇させる可能性もある。
ワルファリン	本剤との併用によりプロトロンビン比が顕著に上昇したとの報告がある。抗凝固剤の投与が必要とされる場合は、ヘパリンの投与が望ましい。	本剤のCYP2C9阻害作用によりワルファリンの代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
アセトアミノフェン	本剤と高用量のアセトアミノフェン（3～3.5g/日）との併用により重篤な肝障害が発現したとの報告がある。	機序は不明であるが、両薬剤による肝毒性が増強される可能性がある。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがある。本剤服用中は飲食を避けること。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分がCYP3A4を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

汎血球減少（1%未満）、白血球減少（35%未満）、好中球減少（25%未満）、血小板減少、貧血（各30%未満）があらわれることがある。[7.3、8.4参照]

11.1.2 出血（脳出血、硬膜下出血）（いずれも頻度不明）

[8.5参照]

11.1.3 消化管出血（1%未満）、胃前庭部毛細血管拡張症（Gastric antral vascular ectasia：GAVE）（頻度不明）

胃前庭部毛細血管拡張症による消化管出血では、明らかな下血や吐血等を認めずに、貧血が進行する場合もあるため留意すること。[8.5参照]

11.1.4 消化管穿孔、腫瘍出血（各1%未満）

特に、消化管間質腫瘍の患者では、腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし腫瘍出血、消化管穿孔、腹膜炎等があらわれることがある。下血、吐血、貧血、腹痛、腹部膨満感、嘔気、嘔吐等の初期症状に注意するなど観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、直ちに腹部CT検査等を実施して出血部位、穿孔所見の有無の確認を行うこと。[8.11参照]

11.1.5 肝機能障害（10%未満）、黄疸（1%未満）、肝不全（頻度不明）

AST、ALT、ALP、ビリルビン上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがある。[7.2、8.2、9.3参照]

11.1.6 重篤な体液貯留（胸水、腹水：各5%未満、肺水腫、心膜滲出液、うっ血性心不全：各1%未満、心タンポナーデ：頻度不明）

急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、利尿剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。[8.1参照]

11.1.7 感染症

肺炎（5%未満）、敗血症（1%未満）等の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.3、8.6、9.1.2参照]

11.1.8 重篤な腎障害（5%未満）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.7参照]

11.1.9 間質性肺炎（5%未満）、肺線維症（頻度不明）

11.1.10 重篤な皮膚症状

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明）、多形紅斑、剥脱性皮膚炎（各1%未満）等の重篤な皮膚症状があらわれることがある。

＊11.1.11 天疱瘡（頻度不明）

水疱、びらん、痂皮等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。

11.1.12 ショック、アナフィラキシー（1%未満）

11.1.13 心膜炎（頻度不明）

胸痛等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.14 脳浮腫、頭蓋内圧上昇（いずれも頻度不明）

11.1.15 麻痺性イレウス（頻度不明）

嘔気、嘔吐、腹痛、便秘等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.16 血栓症、塞栓症（いずれも頻度不明）

深部静脈血栓症、肺塞栓症等があらわれることがある。息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.17 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

11.1.18 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.8参照]

11.1.19 肺高血圧症（頻度不明）

呼吸困難、胸痛等の症状があらわれた場合には投与を中止するとともに、他の病因（胸水、肺水腫等）との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。

11.1.20 血栓性微小血管症（頻度不明）

破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注）発現頻度は使用成績調査を含む

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、脂肪織炎	挫創、乾癬悪化、水疱性皮疹、血管性浮腫、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害(Sweet病)、苔癬様角化症、扁平苔癬、点状出血、斑状出血、手足症候群、偽性ポルフィリン症
精神神経系	—	頭痛	感覚減退、錯感覚、めまい、回転性めまい、末梢神経障害、うつ病、不安、片頭痛、記憶障害、不眠、頭重感、傾眠	リビドー減退、錯乱、痙攣発作、失神
眼	—	流涙増加	眼のそう痒感、結膜炎、結膜下出血、霧視、眼充血	網膜出血、眼刺激、眼乾燥、黄斑浮腫、乳頭浮腫、緑内障、硝子体出血
＊＊＊ 筋・骨格系	筋痙攣	関節痛、筋肉痛	骨痛、関節・筋のこわばり、筋痙直、腰痛、関節腫脹、筋力低下	坐骨神経痛、関節炎、投与中止に伴う筋骨格系疼痛、骨壊死、骨髄浮腫
消化器	嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振	心窩部痛、腹部膨満、腹部不快感、腹痛、鼓腸放屁、味覚異常、口内炎	口渇、膵炎、消化管潰瘍、口腔アフタ、歯周炎、胃炎、血便、便秘、消化不良、胸やけ	逆流性食道炎、大腸炎、おくび、胃腸炎、食欲亢進、憩室炎、嚥下障害
肝臓	LDH、AST、ALT、ALP上昇	総ビリルビン上昇	—	LDH低下
呼吸器	—	—	咳嗽、急性上気道炎、鼻・咽頭炎、呼吸困難、咽喉頭痛、鼻出血	—
血液	リンパ球減少症、好酸球増多症	白血球増多	血小板増多	—
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

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外からの報告で、レボチロキシン補充療法を受けている甲状腺摘出患者において、本剤投与中に甲状腺機能低下症があらわれたとの報告がある。

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/m^2/日（200mg/kg/日）の14日間投与により、死亡は認められていない。約7.5倍の用量である3,600mg/m^2/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/日以上の群及びイヌを用いた2週間反復経口投与試験の30mg/kg/日以上の群で、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/日以上の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/日以上の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。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

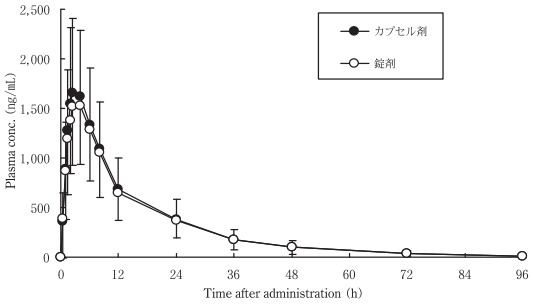
16.1.1 単回投与

外国健康成人にイマチニブとして400mgをカプセル剤（100mgカプセル×4）又は錠剤（100mg錠×4）として単回経口投与した結果、両製剤の生物学的同等性が確認された[1)]。

外国健康成人にイマチニブとして400mgをカプセル剤又は錠剤（各製剤100mg×4）として単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

製剤	Cmax（μg/mL）	Tmax（h）	AUC_{0-96}（μg・h/mL）	$T_{1/2}$（h）
カプセル剤400mg※（30例）	1.75±0.70	2.98±1.09	27.4±12.9	15.8±2.9
錠剤400mg※※（30例）	1.64±0.60	3.10±1.04	26.4±11.7	15.9±3.1

※：100mgカプセル×4、※※：100mg錠×4　［平均値±標準偏差］



外国健康成人にイマチニブとして400mgをカプセル剤（100mgカプセル×4）又は錠剤（100mg錠×4）として単回経口投与したときの血漿中イマチニブ濃度推移

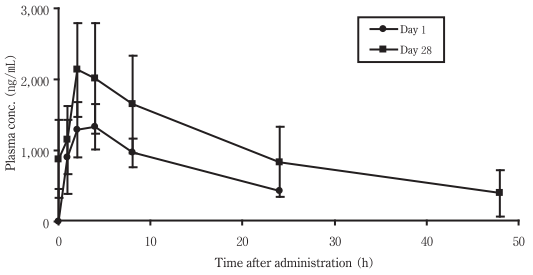
16.1.2 反復投与

(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、Cmax及びAUC_{0-24}は初回投与の1.1～2.7倍となった。投与1日目及び28日目（定常状態）のいずれにおいてもCmax及びAUC_{0-24}は投与量に比例し、体内動態は線形であった[2)]。

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	Cmax（μg/mL）	Tmax（h）	AUC_{0-24}（μg・h/mL）	$T_{1/2}$（h）
200mg（3例）	1日目	0.735±0.149	3.33±1.15	7.78±1.53	10.5±0.4
	28日目	1.12±0.16	3.33±1.15	16.7±0.6	17.0±2.1
400mg（3例）	1日目	1.41±0.41	2.67±1.15	19.4±7.1	12.4±1.9
	28日目	2.14±0.67	2.67±1.15	33.2±14.9	18.0±4.9
600mg（6例）※	1日目	2.05±0.65	5.33±2.07	31.1±11.1	14.3±3.1
	28日目	3.94±2.52	3.88±0.26	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］



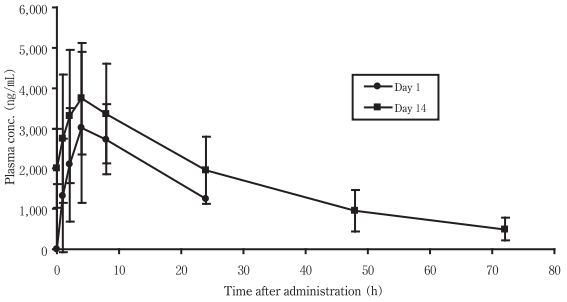
カプセル剤400mgを日本人の慢性期慢性骨髄性白血病患者3例に1日1回、28日間にわたり反復経口投与した時の血漿中イマチニブ濃度推移

またカプセル剤400、600及び800mgを日本人の慢性骨髄性白血病患者（移行期･急性期）に14日間反復経口投与（400、600mgは1日1回投与、800mgは400mgを1日2回投与）した場合、Cmax及びAUCは初回投与に比べ反復投与後で0.8～2.9倍であった。

日本人の慢性骨髄性白血病患者（移行期・急性期）に反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（400及び600mgは1日1回投与、800mgは400mgを1日2回投与）

投与量	投与日	Cmax（μg/mL）	Tmax（h）	AUC_{0-24}（μg・h/mL）	$T_{1/2}$（h）
400mg（6例）	1日目	2.39±1.12	5.33±2.07	35.4±21.5	12.8±2.5
	14日目※	3.73±0.55	3.21±1.12	61.3±15.5	19.7±5.8
600mg（9例）	1日目	3.24±1.62	5.03±2.45	49.1±31.1	13.4±2.5
	14日目	3.83±1.38	3.75±1.87	68.0±26.7	23.0±5.1
800mg（400mg×2）（4例）	1日目	3.15±1.11	5.00±2.00	［26.0±6.4］	7.40±1.45
	14日目	4.73±0.80	2.49±1.91	［47.3±8.1］	18.6±2.4

※：n=5　［平均値±標準偏差］
［　］のデータはAUC_{0-12}



カプセル剤600mgを日本人の移行期・急性期慢性骨髄性白血病患者9例に1日1回、14日間にわたり反復経口投与した時の血漿中イマチニブ濃度推移

(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。

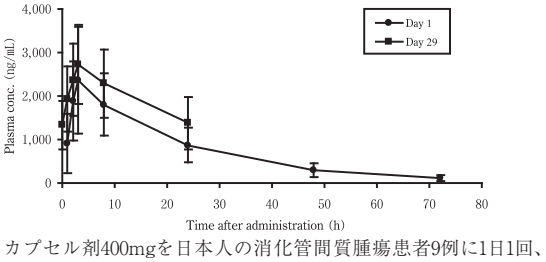
200、400及び600mgの1日1回反復経口投与において、薬物動態パラメータ値は日本人での成績と同等であった（慢性骨髄性白血病に対する承認最大用量は慢性期で1日600mg、移行期又は急性期で1日800mgである）[3)]。

(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）。Cmax及びAUC_{0-24}は初回投与に比べ反復投与後で0.7～2.6倍であった[4)]。

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	Cmax（μg/mL）	Tmax（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］



カプセル剤400mgを日本人の消化管間質腫瘍患者9例に1日1回、29日間にわたり反復経口投与した時の血漿中イマチニブ濃度推移

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、空腹時投与で98.3%であった[5)]。

16.2.2 反復投与

外国人の慢性骨髄性白血病患者に400mgを1日1回反復経口投与し、定常状態において高脂肪食と同時に服用した場合、空腹時服用と比較してCmax及びAUC_{0-24}は減少したが、それぞれ11%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[6)]。

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[7,8]。

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$AUC_{0\text{-}24}$値は未変化体の15～23%であった[2]。

16.5 排泄

16.5.1 単回投与

外国人健康成人に^{14}C-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[9]。

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[2]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性骨髄性白血病〉

17.1.1 外国第Ⅱ相試験（慢性期慢性骨髄性白血病）

インターフェロンアルファ（以下、IFN）不応及び不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者532例に400mg/日より投与開始し、600mg/日まで増量を可能とする非盲検試験が実施され、血液学的完全寛解（CHR）が94.5%（503/532）に認められた。また、細胞遺伝学的効果（Major CyR）は64.5%（343/532）に認められ、そのうち完全寛解（Complete CyR）は48.3%（257/532）であった。投与期間の中央値は、883.5日（範囲：16～959日）であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない[10]。

細胞遺伝学的効果Major Cytogenetic Response（Major CyR）：骨髄中のPhiladelphia染色体（Ph）が0%となる完全寛解Complete Cytogenetic Response（Complete CyR）と骨髄中のPhiladelphia染色体が1～35%以下に減少するPartial Cytogenetic Response（Partial CyR）を含む。

臨床検査値異常を除く副作用発現率は94.4%（502/532例）であった。主な副作用は、悪心51.3%（273/532例）、筋痙直38.7%（206/532例）、眼窩周囲浮腫27.6%（147/532例）、嘔吐22.2%（118/532例）、下痢20.3%（108/532例）であった。

17.1.2 外国第Ⅱ相試験（移行期慢性骨髄性白血病）

移行期慢性骨髄性白血病患者235例に400mg/日、あるいは600mg/日より投与を開始する非盲検試験が実施され、血液学的効果は71.5%（168/235）に認められ、そのうち血液学的完全寛解（CHR）は42.1%（99/235）であった。また、細胞遺伝学的効果（Major CyR）は、27.2%（64/235）に認められ、そのうち完全寛解（Complete CyR）は20.4%（48/235）であった。投与期間の中央値は、553日（範囲：6～1,056日）であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない[10]。

臨床検査値異常を除く主な副作用は、悪心62.1%（146/235例）、嘔吐47.7%（112/235例）、眼窩周囲浮腫37.4%（88/235例）、下痢33.6%（79/235例）、筋痙直29.4%（69/235例）、四肢浮腫23.0%（54/235例）であった。

17.1.3 外国第Ⅱ相試験（急性期慢性骨髄性白血病）

急性期慢性骨髄性白血病患者260例に400mg/日、あるいは600mg/日より投与を開始する非盲検試験が実施され、血液学的効果は30.8%（80/260）に認められた。また、細胞遺伝学的効果（Major CyR）は、15.4%（40/260）に認められた。投与期間の中央値は、121日（範囲：3～1,071日）であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない[10]。

臨床検査値異常を除く副作用発現率は92.3%（240/260例）であった。主な副作用は、悪心61.2%（159/260例）、嘔吐41.2%（107/260例）、眼窩周囲浮腫26.5%（69/260例）、筋痙直23.5%（61/260例）、四肢浮腫22.7%（59/260例）、下痢21.9%（57/260例）であった。

表　外国臨床試験における慢性骨髄性白血病患者に対する効果

	慢性期慢性骨髄性白血病（n=532）400mg	移行期慢性骨髄性白血病（n=235）600mg n=158 400mg n=77	急性期慢性骨髄性白血病（n=260）600mg n=223 400mg n=37
血液学的効果[注1]（95%信頼区間）	94.5%（92.3～96.3）	71.5%（65.3～77.2）	30.8%（25.2～36.8）
血液学的完全寛解（CHR）	94.5%	42.1%	8.1%
白血病の証拠なし（NEL）	—	12.3%	4.6%
慢性期への回復（RTC）	—	17.0%	18.1%
細胞遺伝学的効果[注2]（95%信頼区間）	64.5%（60.2～68.5）	27.2%（21.7～33.4）	15.4%（11.2～20.4）
完全寛解	48.3%	20.4%	7.3%

注1）血液学的効果判定基準（全ての効果は4週間以上の継続を確認している）

CHR（Complete hematologic response）：
慢性期［白血球<10×10^9/L、血小板<450×10^9/L、血中の骨髄球+後骨髄球<5%、血中の芽球0及び前骨髄球0、好塩基球<20%、髄外所見なし］
移行期及び急性期［好中球≧1.5×10^9/L、血小板≧100×10^9/L、血中の芽球0、骨髄中の芽球<5%、髄外所見なし］

NEL（No evidence of leukemia）：
CHRと基準は同じであるが異なる点は、好中球≧1×10^9/Lと血小板≧20×10^9/L（移行期及び急性期）

RTC（Return to chronic phase）：
骨髄中及び末梢血中の芽球<15%、骨髄中及び末梢血中の芽球+前骨髄球<30%、末梢血中の好塩基球<20%、脾臓及び肝臓以外の髄外所見なし（移行期及び急性期）

注2）細胞遺伝学的効果（Major CyR）：Complete CyRとPartial CyR両方を含む。Complete CyR（Ph+分裂中期細胞が0%）、Partial CyR（Ph+分裂中期細胞が1%から35%）

17.1.4 国内第Ⅰ相試験（慢性期慢性骨髄性白血病）

IFN不応及び不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者12例（200mg/日投与群及び400mg/日投与群各3例、600mg/日投与群6例）に対する非盲検試験が実施され、血液学的完全寛解率は91.7%（11/12）であった。また、細胞遺伝学的効果（Major CyR）は66.7%（8/12）であり、そのうち完全寛解（Complete CyR）は58.3%（7/12）であった。投与期間の中央値は、338日（範囲:189～502日）であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない[11]。

副作用発現率[注3]は100%（12/12例）であった。主な副作用は、リンパ球数減少83.3%（10/12例）、血中リン減少75.0%（9/12例）、悪心66.7%（8/12例）、好中球数減少58.3%（7/12例）、白血球減少症50.0%（6/12例）、血中ブドウ糖増加50.0%（6/12例）、好中球減少症41.7%（5/12例）、血中アルカリホスファターゼ増加41.7%（5/12例）、血小板数減少41.7%（5/12例）、貧血33.3%（4/12例）、血小板減少症33.3%（4/12例）、眼瞼浮腫33.3%（4/12例）、血中カルシウム減少33.3%（4/12例）、血中カリウム減少33.3%（4/12例）、ヘモグロビン減少33.3%（4/12例）であった。

注3）承認用量外の200mg/日投与群を含む

17.1.5 国内第Ⅱ相試験（慢性期慢性骨髄性白血病）

IFN不応と不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者32例及びIFN未治療例7例の計39例に初回投与量として400mg/日を投与する非盲検試験が実施され、血液学的完全寛解率は92.3%（36/39）であった。また、細胞遺伝学的効果（Major CyR）は64.1%（25/39）であり、そのうち完全寛解（Complete CyR）は43.6%（17/39）であった。投与期間の中央値は、237日（範囲：11～292日）であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない[12]。

副作用発現率は100%（39/39例）であった。主な副作用は、血中リン減少76.9%（30/39例）、リンパ球数減少71.8%（28/39例）、ヘモグロビン減少56.4%（22/39例）、血中ブドウ糖増加53.9%（21/39例）、好中球数減少51.3%（20/39

例）、血小板数減少46.2%（18/39例）、悪心43.6%（17/39例）、血小板減少症38.5%（15/39例）、血中カリウム減少38.5%（15/39例）、好中球減少症35.9%（14/39例）、血中アルカリホスファターゼ増加35.9%（14/39例）、白血球減少症33.3%（13/39例）、眼瞼浮腫33.3%（13/39例）、白血球数減少33.3%（13/39例）であった。

17.1.6 国内第Ⅰ相試験（移行期及び急性期慢性骨髄性白血病）

移行期慢性骨髄性白血病患者9例及び急性期慢性骨髄性白血病患者10例、計19例（400mg投与群6例、600mg投与群9例、800mg投与群4例）に対する非盲検試験が実施され、血液学的寛解率は36.8%（7/19；400mg投与群16.7%、600mg投与群44.4%、800mg投与群50.0%）であった。また、細胞遺伝学的効果（Major CyR）は31.6%（6/19；400mg投与群16.7%、600mg投与群33.3%、800mg投与群50.0%）で、いずれも完全寛解（Complete CyR）であった。投与期間の中央値は、100日（範囲：8～286日）であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない[13]。

副作用発現率は100%（19/19例）であった。主な副作用は、血中リン減少63.2%（12/19例）、好中球減少症57.9%（11/19例）、リンパ球減少症52.6%（10/19例）、血中ブドウ糖増加52.6%（10/19例）、貧血47.4%（9/19例）、白血球減少症47.4%（9/19例）、血小板減少症47.4%（9/19例）、嘔吐47.4%（9/19例）、血中カリウム減少47.4%（9/19例）、悪心36.8%（7/19例）、血中ナトリウム減少36.8%（7/19例）、浮腫31.6%（6/19例）、血中アルブミン減少31.6%（6/19例）であった。

〈KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍〉

17.1.7 外国第Ⅱ相試験（切除不能・転移性消化管間質腫瘍）

切除不能又は転移性のKIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍患者に400mg/日を投与した非盲検試験で、奏効率（Complete ResponseとPartial Responseの計）は67.1%（49/73）であった。また、400mg/日を投与したときの病勢コントロール率（Complete Response、Partial ResponseとStable Diseaseの計）は80.8%（59/73）であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない。

副作用発現率は98.6%（72/73例）であった。主な副作用は、嘔気57.5%（42/73例）、眼窩周囲浮腫53.4%（39/73例）、下痢49.3%（36/73例）、筋痙攣45.2%（33/73例）、疲労42.5%（31/73例）、下肢浮腫34.2%（25/73例）、発疹32.9%（24/73例）、鼓腸放屁28.8%（21/73例）、頭痛21.9%（16/73例）、腹痛20.5%（15/73例）であった[14]。

表　外国臨床試験における消化管間質腫瘍患者に対する抗腫瘍効果

投与量	400mg（n=73）
奏効率[注4] （95%信頼区間） 病勢コントロール率[注5] （95%信頼区間）	67.1% （55.1～77.7） 80.8% （69.9～89.1）
Complete Response Partial Response Stable Disease Progressive Disease Could not be evaluated	0% 67.1% 13.7% 16.4% 2.7%

注4）Southwest Oncology Groupの基準によるComplete ResponseとPartial Responseの計

注5）Southwest Oncology Groupの基準によるComplete Response、Partial ResponseとStable Diseaseの計

17.1.8 外国第Ⅲ相試験（完全切除消化管間質腫瘍、術後補助療法）

最大腫瘍径が3cm以上の腫瘍の完全切除を受けたKIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍患者を対象に、本剤の術後補助療法（400mg/日を1年間投与）の検討を目的とした、プラセボ対照、二重盲検比較試験が実施された。2007年4月時点での集計（観察期間の中央値：14ヵ月）において、主要評価項目である無再発生存期間は本剤投与群で有意に延長し、75%の患者が無再発で生存している期間は、本剤投与群（359例）が38ヵ月であったのに対し、プラセボ投与群（354例）は20ヵ月、ハザード比は0.398（p<0.0001）であった。

副作用発現率は95.8%（323/337例）であった。主な副作用は、疲労49.9%（168/337例）、下痢49.6%（167/337例）、嘔気47.8%（161/337例）、眼窩周囲浮腫46.3%（156/337例）、ヘモグロビン減少37.4%（126/337例）、末梢性浮腫23.4%（79/337例）、剥脱性発疹22.8%（77/337例）であった[15]。

17.1.9 国内第Ⅱ相試験

2003年3月時点での集計において、切除不能又は転移性のKIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍患者に400mg/日を投与したときの奏効率（Complete ResponseとPartial Responseの計）は46.4%（13/28）であり、病勢コントロール率（Complete Response、Partial ResponseとStable Diseaseの計）は100%（28/28）であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない[16]。

副作用発現率は100%（28/28例）であった。主な副作用は、血中リン減少92.9%（26/28例）、リンパ球数減少75.0%（21/28例）、好中球数減少71.4%（20/28例）、白血球数減少64.3%（18/28例）、下痢57.1%（16/28例）、悪心50.0%（14/28例）、ヘモグロビン減少50.0%（14/28例）、眼瞼浮腫42.9%（12/28例）、顔面浮腫42.9%（12/28例）、血中アルブミン減少42.9%（12/28例）、末梢性浮腫32.1%（9/28例）、血中カリウム減少32.1%（9/28例）、AST増加28.6%（8/28例）、ALT増加28.6%（8/28例）、けん怠感25.0%（7/28例）、筋痙攣21.4%（6/28例）、血中クレアチニン増加21.4%（6/28例）、血中ナトリウム減少21.4%（6/28例）であった。

表　国内臨床試験における消化管間質腫瘍患者に対する抗腫瘍効果

投与量	400mg（n=28）
奏効率[注6] （95%信頼区間） 病勢コントロール率[注7] （95%信頼区間）	46.4% （27.5～66.1） 100% （87.7～100）
Complete Response Partial Response Stable Disease Progressive Disease	0% 46.4% 53.6% 0%

注6）Southwest Oncology Groupの基準によるComplete ResponseとPartial Responseの計

注7）Southwest Oncology Groupの基準によるComplete Response、Partial ResponseとStable Diseaseの計

〈フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病〉

17.1.10 外国第Ⅱ相試験

再発/治療抵抗性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者56例[注8]に本剤400mg/日、あるいは本剤600mg/日より単独投与を開始する臨床試験が実施された。600mg/日投与での血液学的効果は26.1%（12/46）に認められた。また、細胞遺伝学的効果（Major CyR）は、34.8%（16/46）に認められた。投与期間の中央値は、62日（範囲：14～1,356日）であった。

600mg/日投与での臨床検査値異常を除く副作用発現率は100%（46/46例）であった。主な副作用は、悪心80.4%（37/46例）、嘔吐60.9%（28/46例）、末梢性浮腫37.0%（17/46例）、眼窩周囲浮腫28.3%（13/46例）、筋痙攣21.7%（10/46例）であった[17]。

表　外国臨床試験におけるフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者に対する効果

	400mg（n=10）	600mg（n=46）
血液学的効果[注9] （95%信頼区間）	0%	26.1% （14.3～41.1）
血液学的完全寛解（CHR）	0%	8.7%
白血病の証拠なし（NEL）	0%	2.2%
慢性期への回復（RTC）	0%	15.2%
細胞遺伝学的効果[注10] （95%信頼区間）	10.0% （0.3～44.5）	34.8% （21.4～50.2）

注8）病態学的に同じリンパ芽球性急性期慢性骨髄性白血病患者8例を含む
注9）血液学的効果判定基準（全ての効果は4週間以上の継続を確認している）
CHR（Complete hematologic response）：
好中球≧1.5×10⁹/L、血小板≧100×10⁹/L、骨髄中の芽球<5%、末梢血中の芽球0、髄外所見なし
NEL（No evidence of leukemia）：
CHRと基準は同じであるが異なる点は、好中球≧1×10⁹/Lと血小板≧20×10⁹/L（移行期及び急性期）
RTC（Return to chronic phase）：
骨髄中及び末梢血中の芽球<15%、骨髄中及び末梢血中の芽球+前骨髄球<30%、末梢血中の好塩基球<20%、脾臓及び肝臓以外の髄外所見なし
注10）細胞遺伝学的効果（Major CyR）：効果の持続期間を問わない細胞遺伝学的効果で、Complete CyRとPartial CyR両方を含む。
Complete CyR（Ph+分裂中期細胞が0%）、Partial CyR（Ph+分裂中期細胞が1%から35%）

17.1.11 国内第Ⅱ相試験

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者（再発/治療抵抗性又は初回寛解導入療法不適応例）8例に本剤600mg/日を単独で投与したときの血液学的効果（最低1回は末梢血中の芽球消失かつ骨髄中芽球5%未満）は8例全例に認められ、4週間以上の効果持続を認めた症例は62.5%（5/8）であった。2例は治療後に造血幹細胞移植を施行した。また、細胞遺伝学的効果（Major CyR）は87.5%(7/8)で、うち5例は完全寛解（Complete CyR）であった[18]。

副作用発現率は100%（8/8例）であった。主な副作用は、白血球数減少100%（8/8例）、リンパ球数減少100%（8/8例）、悪心87.5%（7/8例）、ヘモグロビン減少87.5%（7/8例）、好中球数減少75.0%(6/8例)、血中カリウム低下75.0%(6/8例)、血中リン低下75.0%（6/8例）、嘔吐62.5%（5/8例）、発疹62.5%（5/8例）、ALP上昇62.5%（5/8例）、AST上昇62.5%（5/8例）、補正カルシウム低下62.5%（5/8例）、けん怠感50.0%（4/8例）、浮腫50.0%（4/8例）、顔面浮腫50.0%（4/8例）、好中球減少症50.0%（4/8例）、血小板減少症50.0%（4/8例）、血中アルカリホスファターゼ増加50.0%（4/8例）、アルブミン低下50.0%（4/8例）、ALT上昇50.0%（4/8例）、上腹部痛37.5%（3/8例）、発熱37.5%（3/8例）、貧血37.5%（3/8例）、白血球減少症37.5%（3/8例）、血中ビリルビン増加37.5%（3/8例）、食欲不振37.5%（3/8例）、血小板数減少37.5%（3/8例）、血中クレアチニン上昇37.5%（3/8例）であった。

表　国内臨床試験におけるフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者に対する効果

	コア フェーズ[注11]		コア+エクステンション フェーズ[注11]	
	All response	Sustained response	All response	Sustained response
血液学的効果[注12]（95%信頼区間）	100%（8/8）（63.1～100.0）	62.5%（5/8）（24.5～91.5）	100%（8/8）（63.1～100.0）	62.5%（5/8）（24.5～91.5）
血液学的完全寛解（CHR）	37.5%（3/8）	0%（0/8）	37.5%（3/8）	37.5%（3/8）
骨髄内完全寛解（Marrow-CR）	62.5%（5/8）	62.5%（5/8）	62.5%（5/8）	25.0%（2/8）
細胞遺伝学的効果[注13]（95%信頼区間）	—	—	87.5%（47.3～99.7）	—

注11）コア フェーズ：本剤単剤での寛解導入を目的とした投与期　エクステンション フェーズ：コア フェーズに続く地固め・維持療法を目的とし、他の抗悪性腫瘍剤との併用（本剤との同時投与は避ける）を許容した継続投与期（8例中6例がエクステンションフェーズに移行し、うち4例が他の抗悪性腫瘍剤を使用）
注12）血液学的効果判定基準（All response：持続期間を問わない、Sustained response：4週間以上の持続を確認している）
CHR（Complete hematologic response）：
好中球≧1.5×10⁹/L、血小板≧100×10⁹/L、血中の芽球0、骨髄中の芽球<5%
Marrow-CR（Complete marrow response）：
血中の芽球0、骨髄中の芽球<5%
注13）細胞遺伝学的効果（Major CyR）：効果の持続期間を問わない細胞遺伝学的効果で、Complete CyRとPartial CyR両方を含む。
Complete CyR（Ph+分裂中期細胞が0%）、Partial CyR（Ph+分裂中期細胞が1%から35%）

17.1.12 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本剤を組入れた併用療法[注14]における血液学的完全寛解率[注15]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[19]。

注14）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。本剤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：本剤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）本剤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15）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≧1.5×10⁹/L、血小板≧100×10⁹/L、血中の芽球0、骨髄中の芽球<5%、髄外所見なし

18．薬効薬理

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[20-22]。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[23]。

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[24,25]。

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[20,21,26-33]。

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[21]。

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[24,25]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称
イマチニブメシル酸塩（Imatinib Mesilate）
化学名
4-(4-Methylpiperazin-1-ylmethyl)-*N*-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-ylamino)phenyl]benzamide monomethanesulfonate
分子式
$C_{29}H_{31}N_7O \cdot CH_4O_3S$

分子量

589.71

性状

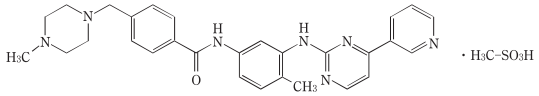
白色～淡黄色又はうすい褐色の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（95）に溶けにくく、その他の低極性溶媒にはほとんど溶けない。また、溶解度にpH依存性があり、酸性側では溶けやすいが、pHが5.5より大きくなると溶けにくくなる。

分配係数

<0.01（1-オクタノール／0.1mol/L塩酸）

>100（1-オクタノール／pH6.8のリン酸塩緩衝液）

化学構造式



22．包装

20錠［10錠（PTP）× 2］

120錠［10錠（PTP）×12］

23．主要文献

1）社内資料：ヒトにおける生物学的同等性試験 ［20051889］

2）社内資料：日本人における薬物動態成績（2001年11月21日承認、申請資料概要へ3） ［20032380］

3）社内資料：外国人における薬物動態成績（2001年11月21日承認、申請資料概要へ3） ［20016180］

4）社内資料：日本人消化管間質腫瘍患者における薬物動態成績（2003年7月17日承認、申請資料概要へ1.(1)） ［20032854］

5）社内資料：生物学的利用率（2001年11月21日承認、申請資料概要へ3.(1)1)） ［20016181］

6）社内資料：食事の影響（2001年11月21日承認、申請資料概要へ3.(1)2)） ［20016182］

7）社内資料：血漿蛋白質との結合（蛋白結合率）（2001年11月21日承認、申請資料概要へ2.(2)4)） ［20016183］

8）社内資料：血漿蛋白質との結合（2001年11月21日承認、申請資料概要へ2.(2)4)） ［20016184］

9）社内資料:外国人における尿及び糞中累積排泄率（2001年11月21日承認、申請資料概要へ3.(5)） ［20016185］

10）社内資料：海外における臨床試験結果-CML患者に対する第Ⅱ相臨床試験（2001年11月21日承認、申請資料概要ト1.(1)） ［20016186］

11）社内資料：国内におけるPhiladelphia染色体陽性慢性期CML患者に対する第Ⅰ相臨床試験（2001年11月21日承認、申請資料概要ト1.(2)1)） ［20032381］

12）社内資料：国内におけるPhiladelphia染色体陽性慢性期CML患者に対する第Ⅱ相臨床試験（2001年11月21日承認、申請資料概要ト1.(2)1)） ［20032382］

13）社内資料:国内におけるPhiladelphia染色体陽性移行期・急性期CML患者に対する第Ⅰ相臨床試験（2001年11月21日承認、申請資料概要ト1.(2)2)） ［20032383］

14）社内資料：海外における切除不能・転移性GIST患者に対する第Ⅱ相臨床試験（2003年7月17日承認、申請資料概要ト1.(1)1)） ［20032855］

15）社内資料：海外における完全切除GIST患者に対する術後補助療法の検討を目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 ［20091899］

16）社内資料：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（2003年7月17日承認、申請資料概要ト1.(2)1)） ［20041492］

17）社内資料：海外におけるPhiladelphia染色体陽性急性リンパ性白血病患者に対する第Ⅱ相臨床試験 ［20070449］

18）社内資料：国内におけるPhiladelphia染色体陽性急性リンパ性白血病患者に対する第Ⅱ相臨床試験 ［20070448］

19）Yanada,M.et al.：J.Clin.Oncol. 2006；24(3)：460-466 ［20065089］

20）社内資料：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（2001年11月21日承認、申請資料概要ホ2） ［20016190］

21）Druker,B.J.et al.：Nat.Med. 1996；2(5)：561-566 ［20016379］

22）社内資料：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（2001年11月21日承認、申請資料概要ホ2） ［20016191］

23）社内資料：主代謝物のチロシンキナーゼ活性に対する作用（2001年11月21日承認、申請資料概要ホ3.(2)） ［20016192］

24）Heinrich,M.C.et al.：Blood. 2000；96(3)：925-932 ［20032749］

25）Tuveson,D.A.et al.：Oncogene. 2001；20(36)：5054-5058 ［20027368］

26）Carroll,M.et al.：Blood. 1997；90(12)：4947-4952 ［20016380］

27）Deininger,M.W.N.et al.：Blood. 1997；90(9)：3691-3698 ［20016381］

28）le Coutre,P.et al.：J.Natl.Cancer Inst. 1999；91(2)：163-168 ［20016382］

29）Fang,G.et al.：Blood. 2000；96(6)：2246-2253 ［20016383］

30）Oetzel,C.et al.：Clin.Cancer Res. 2000；6(5)：1958-1968 ［20016384］

31）Kasper,B.et al.：Cancer Chemother.Pharmacol. 1999；44(5)：433-438 ［20016385］

32）Verstovsek,S.et al.：Cancer. 2005；104(6)：1230-1236 ［20066564］

33）Kawaguchi,Y.et al.：Leukemia. 2001；15(4)：590-594 ［20066565］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門１－２３－１

(22)