

重要な情報が記載されていますので、必ずお読みください。

各 位

抗悪性腫瘍剤
(チロシンキナーゼインヒビター)

劇薬・処方せん医薬品

イマチニブ錠 100mg「ヤクルト」 添付文書改訂のお知らせ

Imatinib Tablets 100mg「Yakult」

イマチニブメシル酸塩錠

[「使用上の注意」、「主要文献」の改訂]

発 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**

謹啓 時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につきまして、格別のご高配を賜り厚くお礼申し上げます。

さて、この度 抗悪性腫瘍剤『イマチニブ錠100mg「ヤクルト」』の添付文書につきまして、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に従い、下記のとおり「使用上の注意」を改訂致しました。また、あわせて「使用上の注意」、「主要文献」を自主的に改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

今後、本剤のご使用に際しましては、これらの改訂箇所にご留意いただきご使用くださいますようお願い申し上げます。

敬 白

使用上の注意の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会編集・発行「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報No.233」に掲載される予定です。

医薬品添付文書改訂情報は、医薬品医療機器総合機構のインターネット情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) に最新添付文書情報が掲載されています。あわせてご利用ください。

記

(※印及び下線は改訂又は追記箇所、網掛けは削除箇所)

[警告]

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

[禁忌(次の患者には投与しないこと)]

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

[使用上の注意]

改訂後	改訂前
1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (変更なし) 2. 重要な基本的注意 (変更なし)	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 肝障害のある患者 〔代謝機能が低下しているため、本剤の体内濃度が上昇する可能性がある。また、肝障害が悪化するおそれがある。〕 (2) 高齢者 〔浮腫があらわれやすい。「高齢者への投与」の項参照〕 (3) 心疾患又はその既往歴のある患者 〔症状が悪化するおそれがある。また、心合併症を有する好酸球増多症候群患者において、心原性ショック及び左室機能不全が発現したことが報告されている。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤投与によって、体液貯留(胸水、肺水腫、腹水、心膜滲出液、心タンポナーデ、うっ血性心不全)があらわれることがあるので、 体重を定期的に測定するなど観察を十分に行い、本剤投与中に急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、利尿剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。 (2) 本剤投与によって、重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、 投与開始前と投与後は1か月毎、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査(ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)及びALP等)を行い、異常が認められた場合には減量又は休薬すること(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項(2)参照)。 (3) 本剤投与中は、定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を行うこと。 本剤投与によって、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血があらわれることがあるので、 血液検査は投与開始前と投与後の1か月間は毎週、2か月目は隔週、また、その後は2~3か月毎に行うこと。 重篤な好中球減少又は血小板減少があらわれた場合には減量又は休薬すること(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項(3)参照)。 (4) 本剤の長期投与時における安全性は確立されていないので、長期投与にあたっては観察を十分に行うこと。 (5) めまい、眠気、霧視等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

改 訂 後	改 訂 前																		
<p>3. 相互作用 (変更なし)</p>	<p>(6) フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の治療において、本剤と高用量抗悪性腫瘍剤の併用によりトランスアミナーゼ上昇及び高ビリルビン血症を示す一過性の肝毒性があらわれることがあり、また急性肝不全の報告もあることから、肝機能障害を起こすおそれのある抗悪性腫瘍剤と併用する場合は観察を十分に行うこと。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>本剤は主に薬物代謝酵素チトクロームP450 (CYP3A4)で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4活性を阻害する薬剤又はCYP3A4によって代謝される薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。またCYP酵素を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。</p> <p>一方、本剤はCYP3A4/5、CYP2D6及びCYP2C9の競合的阻害剤であることが<i>in vitro</i>試験で示されており、これらのCYP酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。</p> <p>併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>L-アスバラギナーゼ</td> <td>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。</td> <td>機序は不明であるが、ともに肝障害の副作用を有する。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>ニロチニブ</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	L-アスバラギナーゼ	本剤との併用により肝障害の発現率が上昇したとの報告がある。	機序は不明であるが、とも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。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
L-アスバラギナーゼ	本剤との併用により肝障害の発現率が上昇したとの報告がある。	機序は不明であるが、とも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。																	

改訂後

改訂前

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	本剤との併用によりプロトロンビン比が顕著に上昇したとの報告がある。抗凝固剤の投与が必要とされる場合は、ヘパリンの投与が望ましい。	本剤のCYP2C9阻害作用によりワルファリンの代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
アセトアミノフェン	本剤と高用量のアセトアミノフェン（3～3.5g/日）との併用により重篤な肝障害が発現したとの報告がある。	機序は不明であるが、両薬剤による肝毒性が増強される可能性がある。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがある。本剤服用中は飲食を避けること。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分がCYP3A4を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用の発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

①（変更なし）

※ ② 出血（脳出血、硬膜下出血）

脳出血、硬膜下出血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※ ③ 消化管出血、胃前庭部毛細血管拡張症(Gastric antral vascular ectasia : GAVE)

消化管出血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

④（変更なし）

⑤（変更なし）

⑥（変更なし）

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用の発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

① 骨髄抑制

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血があらわれることがあるので定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと(「重要な基本的注意」の項(3)参照)。

② 出血(脳出血、硬膜下出血、消化管出血)

脳出血、硬膜下出血、消化管出血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

③ 消化管穿孔、腫瘍出血

消化管穿孔、腫瘍出血があらわれることがあるので観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。異常が認められた場合には、直ちに腹部CT検査等を実施して出血部位、穿孔所見の有無の確認を行い、必要に応じて投与を中止し、適切な処置を行うこと。

④ 肝機能障害、黄疸、肝不全

AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、ビリルビン上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと(「重要な基本的注意」の項(2)参照)。

⑤ 重篤な体液貯留(胸水、腹水、肺水腫、心膜滲出液、うっ血性心不全、心タンポナーデ)

重篤な体液貯留(胸水、肺水腫、腹水、心膜滲出液、心タンポナーデ、うっ血性心不全)があらわれることがあるので、体重を定期的に測定するなど観察を十分に行い、本剤投与中に急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、利尿剤を投与するなど、適切な処置を行うこと(「重要な基本的注意」の項(1)参照)。

改 訂 後	改 訂 前
<p>⑦ (変更なし)</p> <p>⑧ (変更なし)</p> <p>⑨ (変更なし)</p> <p>※ ⑩ 重篤な皮膚症状 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑、剥脱性皮膚炎等の重篤な皮膚症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>※ ⑪ ショック、アナフィラキシー ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>⑫ (変更なし)</p> <p>⑬ (変更なし)</p> <p>⑭ (変更なし)</p> <p>⑮ (変更なし)</p> <p>⑯ (変更なし)</p> <p>⑰ (変更なし)</p> <p>⑱ (変更なし)</p>	<p>⑥ 感染症 肺炎、敗血症等の感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>⑦ 重篤な腎障害 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査(血清クレアチニン、BUN 等)を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>⑧ 間質性肺炎、肺線維症 間質性肺炎、肺線維症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>⑨ 重篤な皮膚症状 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、剥脱性皮膚炎、多形紅斑等の重篤な皮膚症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>⑩ ショック、アナフィラキシー様症状 ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>⑪ 心膜炎 心膜炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸痛等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>⑫ 脳浮腫、頭蓋内圧上昇 脳浮腫、頭蓋内圧上昇があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>⑬ 麻痺性イレウス 麻痺性イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、嘔気、嘔吐、腹痛、便秘等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>⑭ 血栓症、塞栓症 深部静脈血栓症、肺塞栓症等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>⑮ 横紋筋融解症 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>⑯ 腫瘍崩壊症候群 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>⑰ 肺高血圧症 肺高血圧症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛等の症状があらわれた場合には投与を中止するとともに、他の病因(胸水、肺水腫等)との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。</p>

改 訂 後	改 訂 前																																
<p>(2) その他の副作用 (変更なし)</p> <p>5. 高齢者への投与 (変更なし)</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (変更なし)</p>	<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">種 類</th> <th style="text-align: center;">副作用発現頻度</th> </tr> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">皮 膚</td> <td>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、発疹、紅斑、脱毛、湿疹、癢疹、角化症、頭皮痛、疣贅、口唇炎、口唇ヘルペス、蕁麻疹、帯状疱疹、爪の障害、色素沈着障害、皮膚乾燥、紫斑、皮膚色素脱失、光線過敏性反応</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">精神神経系</td> <td>リビドー減退、錯乱、痙攣発作、失神、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</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">眼</td> <td>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、流涙増加、眼の痒痒感、結膜炎、結膜下出血、霧視、眼充血</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">筋・骨格系</td> <td>坐骨神経痛、関節炎、筋痙攣、関節痛、筋肉痛、骨痛、関節・筋のこわばり、筋直直、腰痛、関節腫脹、筋力低下</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">消 化 器</td> <td>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、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、痔炎、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</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">肝 臓</td> <td>LDH低下、LDH上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、総ビリルビン上昇</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">呼 吸 器</td> <td>咳嗽、急性上気道炎、鼻・咽頭炎、呼吸困難、咽喉頭痛、鼻出血</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">血 液</td> <td>リンパ球減少症、好酸球增多症、白血球增多、血小板增多</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">血 管 障 害</td> <td>末梢冷感、血腫、舌血腫、潮紅、血圧上昇、血圧低下</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">腎 臓</td> <td>腎臓痛、頻尿、尿沈渣異常、尿中ウロビリノーゲン増加、BUN上昇、血清クレアチニン上昇、尿潜血、尿蛋白</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">浮 腫</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">生 殖 器</td> <td>乳房腫大、乳頭痛、性的不能、女性化乳房、月経過多</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">臨 床 検 査</td> <td>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、血清カリウム低下、血清リン低下、血清アルブミン低下、血清カリウム上昇、血清ナトリウム低下、血清カルシウム低下、尿酸値上昇又は低下、血糖値上昇、CK(CPK)上昇、フィブリノーゲン減少、CRP上昇、プロトロンビン時間の延長、血糖値低下、血清総蛋白低下、血中アミラーゼ上昇</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">そ の 他</td> <td>頻脈、痛風、悪寒、寝汗、倦怠感、発熱、疲労感、体重増加、発汗、体重減少、脱水、耳鳴、疼痛、脱力(感)、難聴、胸痛、動悸</td> </tr> </tbody> </table> <p>5. 高齢者への投与 一般に高齢者では、生理機能が低下しているため減量するなど注意すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては避妊するよう指導すること。 [外国においてヒトでの流産や奇形を有する児の出産が報告されている。また動物実験(妊娠ラット)では、ヒトでの最高臨床用量800mg/日にほぼ相当する(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。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。 [ヒトでイマチニブ及びその活性代謝物が、乳汁中に移行するとの報告がある。]</p>	種 類	副作用発現頻度	頻度不明		皮 膚	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、発疹、紅斑、脱毛、湿疹、癢疹、角化症、頭皮痛、疣贅、口唇炎、口唇ヘルペス、蕁麻疹、帯状疱疹、爪の障害、色素沈着障害、皮膚乾燥、紫斑、皮膚色素脱失、光線過敏性反応	精神神経系	リビドー減退、錯乱、痙攣発作、失神、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	眼	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、流涙増加、眼の痒痒感、結膜炎、結膜下出血、霧視、眼充血	筋・骨格系	坐骨神経痛、関節炎、筋痙攣、関節痛、筋肉痛、骨痛、関節・筋のこわばり、筋直直、腰痛、関節腫脹、筋力低下	消 化 器	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、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、痔炎、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	肝 臓	LDH低下、LDH上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、総ビリルビン上昇	呼 吸 器	咳嗽、急性上気道炎、鼻・咽頭炎、呼吸困難、咽喉頭痛、鼻出血	血 液	リンパ球減少症、好酸球增多症、白血球增多、血小板增多	血 管 障 害	末梢冷感、血腫、舌血腫、潮紅、血圧上昇、血圧低下	腎 臓	腎臓痛、頻尿、尿沈渣異常、尿中ウロビリノーゲン増加、BUN上昇、血清クレアチニン上昇、尿潜血、尿蛋白	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	乳房腫大、乳頭痛、性的不能、女性化乳房、月経過多	臨 床 検 査	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、血清カリウム低下、血清リン低下、血清アルブミン低下、血清カリウム上昇、血清ナトリウム低下、血清カルシウム低下、尿酸値上昇又は低下、血糖値上昇、CK(CPK)上昇、フィブリノーゲン減少、CRP上昇、プロトロンビン時間の延長、血糖値低下、血清総蛋白低下、血中アミラーゼ上昇	そ の 他	頻脈、痛風、悪寒、寝汗、倦怠感、発熱、疲労感、体重増加、発汗、体重減少、脱水、耳鳴、疼痛、脱力(感)、難聴、胸痛、動悸
種 類	副作用発現頻度																																
頻度不明																																	
皮 膚	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、発疹、紅斑、脱毛、湿疹、癢疹、角化症、頭皮痛、疣贅、口唇炎、口唇ヘルペス、蕁麻疹、帯状疱疹、爪の障害、色素沈着障害、皮膚乾燥、紫斑、皮膚色素脱失、光線過敏性反応																																
精神神経系	リビドー減退、錯乱、痙攣発作、失神、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																																
眼	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、流涙増加、眼の痒痒感、結膜炎、結膜下出血、霧視、眼充血																																
筋・骨格系	坐骨神経痛、関節炎、筋痙攣、関節痛、筋肉痛、骨痛、関節・筋のこわばり、筋直直、腰痛、関節腫脹、筋力低下																																
消 化 器	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、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、痔炎、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																																
肝 臓	LDH低下、LDH上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、総ビリルビン上昇																																
呼 吸 器	咳嗽、急性上気道炎、鼻・咽頭炎、呼吸困難、咽喉頭痛、鼻出血																																
血 液	リンパ球減少症、好酸球增多症、白血球增多、血小板增多																																
血 管 障 害	末梢冷感、血腫、舌血腫、潮紅、血圧上昇、血圧低下																																
腎 臓	腎臓痛、頻尿、尿沈渣異常、尿中ウロビリノーゲン増加、BUN上昇、血清クレアチニン上昇、尿潜血、尿蛋白																																
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	乳房腫大、乳頭痛、性的不能、女性化乳房、月経過多																																
臨 床 検 査	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、血清カリウム低下、血清リン低下、血清アルブミン低下、血清カリウム上昇、血清ナトリウム低下、血清カルシウム低下、尿酸値上昇又は低下、血糖値上昇、CK(CPK)上昇、フィブリノーゲン減少、CRP上昇、プロトロンビン時間の延長、血糖値低下、血清総蛋白低下、血中アミラーゼ上昇																																
そ の 他	頻脈、痛風、悪寒、寝汗、倦怠感、発熱、疲労感、体重増加、発汗、体重減少、脱水、耳鳴、疼痛、脱力(感)、難聴、胸痛、動悸																																

改 訂 後	改 訂 前
<p>7. 小児等への投与 (変更なし)</p> <p>8. 過量投与 (変更なし)</p> <p>9. 適用上の注意 (変更なし)</p> <p>10. その他の注意 (変更なし)</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。 [使用経験が少ない。]</p> <p>(2) 小児に投与した場合、成長遅延が報告されている。</p> <p>8. 過量投与</p> <p>国内外で過量投与例が報告されている。海外において、最大10gを服用した(単回投与)との報告がある。</p> <p>徴候、症状：悪心、嘔吐、腹痛、下痢、食欲減退、発疹、紅斑、浮腫、疲労、筋痙縮、筋肉痛、脱力、腹水、頭痛、発熱、血清クレアチニン上昇、トランスアミナーゼ上昇、ビリルビン上昇、CK(CPK)上昇、好中球数減少、血小板減少症、汎血球減少症。</p> <p>処置：患者を観察し、適切な処置を行うこと。</p> <p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p> <p>10. その他の注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 過量投与に関して、ラットを用いた2週間反復経口投与試験では、臨床用量800mgの約2.5倍(体表面積換算)に相当する1,200mg/m²/日(200mg/kg/日)の14日間投与により、死亡は認められていない。約7.5倍の用量である3,600mg/m²/日(600mg/kg/日)では、投与7～10日に一般状態の悪化及び死亡が認められ、病理組織学的検査において広範な組織に変性病変が観察されている。</p> <p>(4) ラットを用いた2週間反復経口投与試験の200mg/kg/日以上及びイヌを用いた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、リンパ球崩壊若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/日以上でマラリア感染の悪化が認められたとの報告がある。</p> <p>(5) イヌを用いた13週間反復経口投与試験の30mg/kg/日以上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。</p> <p>(6) ラットを用いた2年間のがん原性試験で、腎臓の腺腫/腺癌・尿路(腎盂、膀胱及び尿道)の乳頭腫・小腸の腺癌・上皮小体の腺腫・副腎の良性及び悪性の髄質腫瘍・前胃の乳頭腫/扁平上皮癌・陰核腺の乳頭腫・包皮腺の扁平上皮癌(60mg/kg/日投与)、包皮腺の乳頭腫(30及び60mg/kg/日投与)の発現頻度の増加がみられたとの報告がある。また、非腫瘍性病変として、心臓の肥大及び拡張の発現頻度の増加がみられたとの報告がある。</p>

※ [主要文献]

改 訂 後	改 訂 前
<p>1) 麦谷 歩 他：新薬と臨牀 62：1988-1997, 2013.</p> <p>2) 高田製薬：安定性試験 (社内資料).</p>	<p>1) 高田製薬：生物学的同等性試験 (社内資料).</p> <p>2) 高田製薬：安定性試験 (社内資料).</p>

【改訂理由】

1. 「使用上の注意（重大な副作用）」の項（医薬食品局安全対策課長通知事項）

先発品（グリベック®錠）における市販後の報告件数の集積等により、「重大な副作用」として「胃前庭部毛細血管拡張症」を「消化管出血」と共に追記致しました。併せて、「重大な副作用」の「出血」から「消化管出血」を削除しました。

2. 「使用上の注意（重大な副作用）」の項（自主改訂事項）

「中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）」を「中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）」に変更、記載整備すると共に、重篤性を考慮し、重篤な皮膚症状の各副作用の記載順を変更致しました。

また、厚生労働省医薬食品局発行の「医薬品・医療機器等安全性情報 No.299 参考資料：副作用名アナフィラキシーについて」^{注 1)}に従い、従来、添付文書で使用してきた副作用名「アナフィラキシー様症状」について、最近の知見に基づき、「アナフィラキシー」に変更致しました。

注 1) 医薬品・医療機器等安全性情報 No.299 参考資料：副作用名「アナフィラキシー」について
2013 年 2 月厚生労働省医薬食品局発行

3. 「主要文献」の項（自主改訂事項）

生物学的同等性試験に関する文献が公表されたため、改訂致しました。

以 上



古紙配合率100%再生紙を使用しています