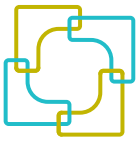
日本標準商品分類番号：874291

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤 / チロシンキナーゼ阻害剤 薬価基準収載



ジオトリフ®錠 20mg 30mg 40mg

アファチニブマレイン酸塩製剤

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）

Giotrif® Tablets 20mg・30mg・40mg

本ガイドでは、ジオトリフを適正に使用していただくため、投与対象患者の選択、投与方法、治療前から治療中の注意すべき事項や、発現する可能性のある副作用とその対策について解説しています。
熟読の上、ジオトリフの使用ガイドとしてください。

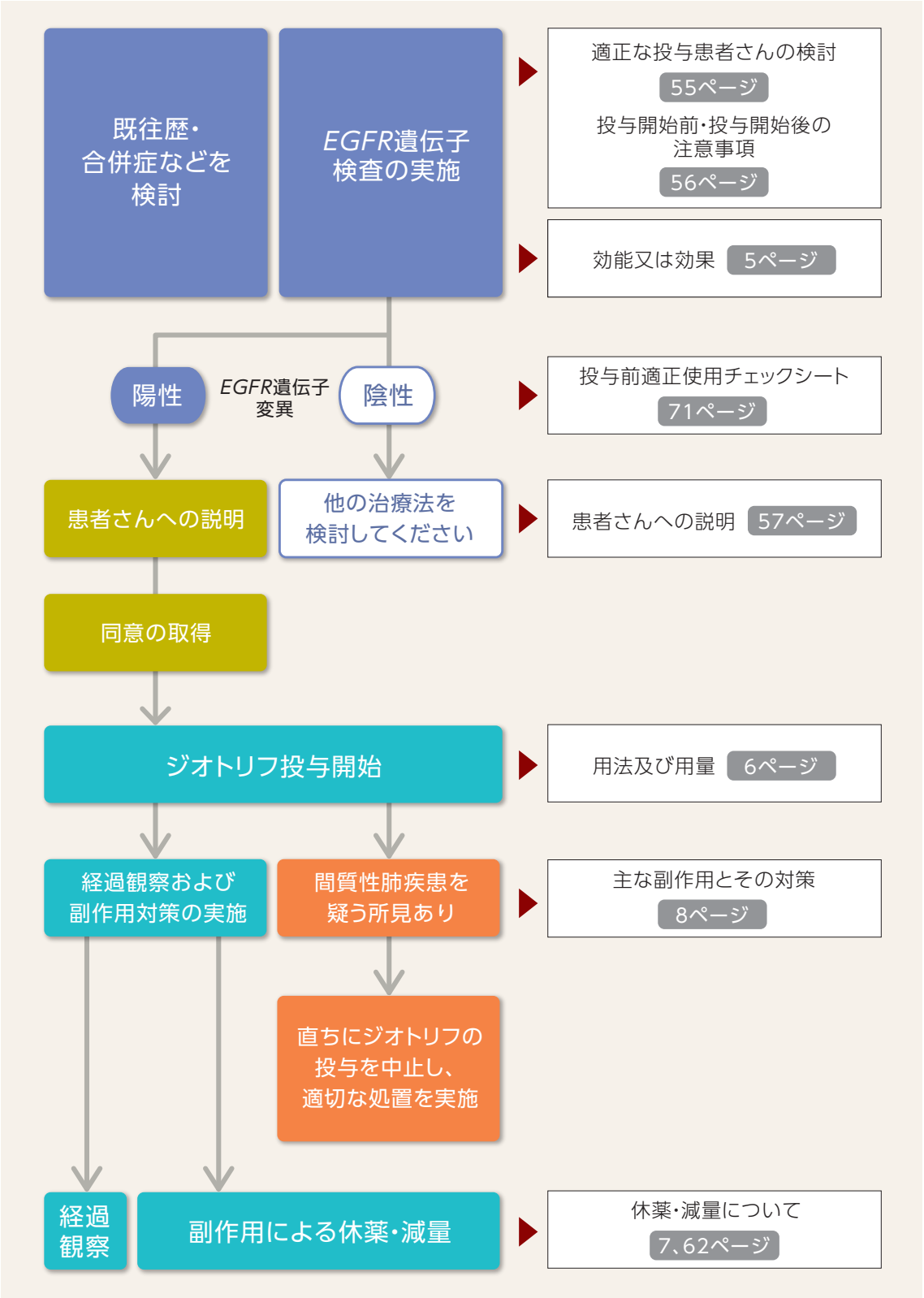
本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、製品電子添文を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与してください。また、治療開始に先立ち、患者またはその家族に本剤の有効性および危険性を十分に説明し、同意を得てから投与してください。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

Boehringer Ingelheim

治療スケジュールと注意事項

本剤の使用に際しては、治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。
ジオトリフの投与が不適切な場合には、適切な他の治療法をご検討ください。



CONTENTS

治療スケジュールと注意事項 …… 2
CONTENTS …… 3
はじめに …… 4
効能又は効果、用法及び用量 …… 5
主な副作用とその対策 …… 8
①間質性肺疾患(ILD) …… 9
②下痢 …… 17
③皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症などを含む) …… 21
④肝不全、肝機能障害 …… 38
⑤心障害 …… 40
⑥消化管潰瘍、消化管出血 …… 42
⑦急性膵炎 …… 44
⑧眼の異常 …… 47
⑨口内炎 …… 50
ジオトリフのご使用に際しての注意点 …… 54
警告 …… 54
適正な投与患者さんの検討 …… 55
投与開始前・投与開始後の注意事項 …… 56
患者さんへの説明 …… 57
相互作用 …… 58
臨床試験の成績 …… 59
国際共同第Ⅲ相臨床試験：LUX-Lung 3 …… 59
副作用発現状況 …… 63
ジオトリフに関するQ&A …… 65
参考資料 …… 71
投与前適正使用チェックシート …… 71
同意説明文書(案) …… 72
適正使用情報のご提供について …… 73
Drug Information …… 74

はじめに

ジオトリフ（一般名：アファチニブマレイン酸塩）はErbBファミリー阻害剤であり、上皮成長因子受容体（Epidermal Growth Factor Receptor；EGFR）のチロシンキナーゼドメインのATP（アデノシン三リン酸）結合部位に共有結合し、不可逆的な阻害作用を示します。さらにEGFR（ErbB1）と同様に、ErbBファミリーに属するHER2（ErbB2）やErbB4のチロシンキナーゼに対しても、リン酸化を強力かつ選択的に阻害することが確認されています。
そのため本剤は、*EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する抗腫瘍効果や転移・進行の抑制を期待して、本邦では2014年1月に「*EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」の適応で承認されました。

本剤の開発時に実施した国内外の臨床試験では、様々な副作用の発現が確認されています。そこで本剤を適正に使用していただくため、注意すべき事項や、発現する可能性のある副作用とその対策について解説した「適正使用ガイド」を作成しました。また、さらなる安全性を確保するため、本剤を投与した症例について適正使用を推進いたします。

適正使用情報につきましては、本剤のウェブサイト（https://pro.boehringer-ingelheim.com/jp/product/giotrif）でもご確認いただけますので、ぜひともご利用ください。

本剤の投与に際しては、最新版の製品電子添文および本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

効能又は効果、用法及び用量

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

*EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 *EGFR*遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR*遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。

5.2 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 がん化学療法歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

(製品電子添文「4. 効能又は効果」「5. 効能又は効果に関連する注意」より)

2. 効能又は効果の解説

・本剤の有効性が確認された患者(59～62ページ参照)

ジオトリフ群とペメトレキセド+シスプラチン(PEM+CDDP)群との有効性の比較を目的として、EGFR TKIを含む化学療法未治療である*EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌患者を対象に、日本を含んだ25ヵ国において非盲検ランダム化比較試験が実施されました(国際共同第Ⅲ相臨床試験：LUX-Lung 3)。本試験において、主要評価項目とした独立判定委員会判定に基づく無増悪生存期間(PFS、検証的な解析項目)について、ジオトリフ群のPEM+CDDP群に対する優越性が示されました。

この結果から、本剤は、化学療法未治療である*EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌患者に対して有効であると判断されました。

・化学療法既治療患者への投与(67ページ参照)

化学療法既治療である*EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌患者に対する、本剤の有効性は確認されていません。

EGFR TKIを含む化学療法既治療患者に対する本剤の有効性を検討した海外第Ⅱb/Ⅲ相臨床試験(海外第Ⅱb/Ⅲ相臨床試験 LUX-Lung 1(検証試験))では、主要評価項目である全生存期間の延長は認められませんでした。

EGFR TKI：上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤

3. 用法及び用量

6. 用法及び用量

通常、成人にはアファチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 副作用が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮し、休薬、減量又は中止すること。

副作用のグレード[注1)]	休薬及び減量基準
グレード1又は2	同一投与量を継続
グレード2(症状が持続的[注2)]又は忍容できない場合) 若しくはグレード3以上	症状がグレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量から10mg減量して再開する[注3)、4)]。

注1)グレードはNCI-CTCAE 3.0版による。
注2)48時間を超える下痢又は7日間を超える皮膚障害
注3)1日1回20mg投与で忍容性が認められない場合は、投与中止を考慮すること。
注4)一旦減量した後は、増量を行わないこと。

7.2 1日1回40mgで3週間以上投与し、下痢、皮膚障害、口内炎及びその他のグレード2以上の副作用が認められない場合は1日1回50mgに増量してもよい。

7.3 食後に本剤を投与した場合、C_{max}及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後3時間までの間の服用は避けること。
[16.2.1参照]

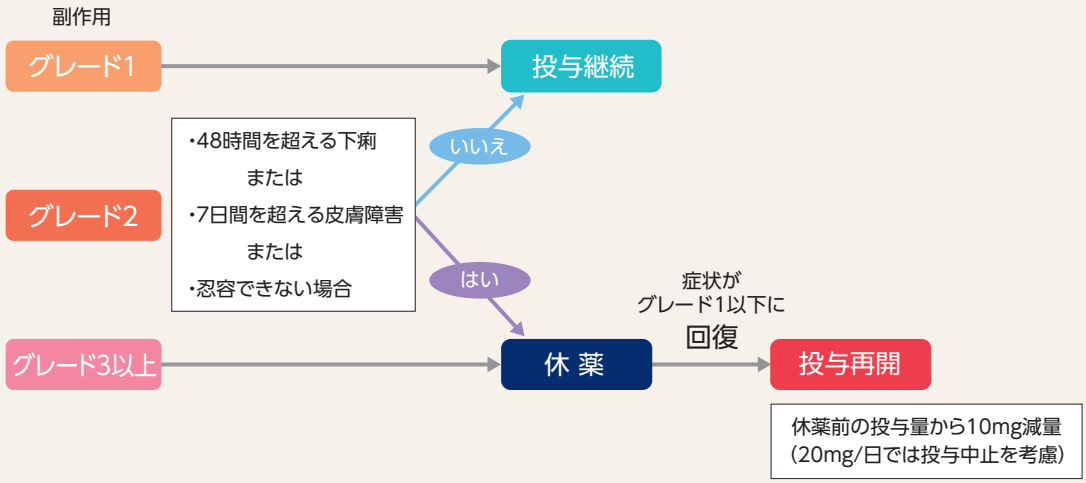
7.4 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

(製品電子添文「6. 用法及び用量」「7. 用法及び用量に関連する注意」より)

4. 用法及び用量の解説

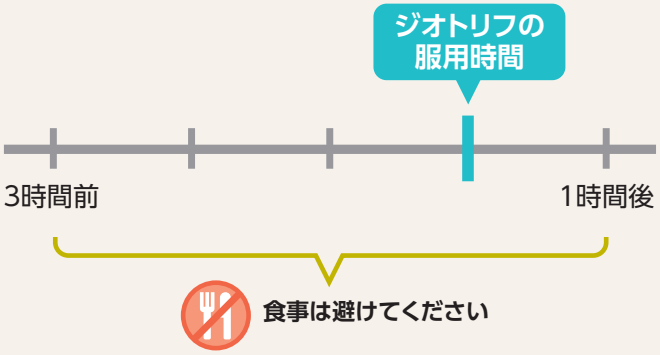
・休薬および減量基準

副作用のグレードを基に本剤の投与継続または休薬を判断し、投与再開時には10mg減量してください。
また、本剤を一旦減量した後は、増量を行わないでください。



・食後3時間以内と食事の1時間前の服用は避ける

食後にジオトリフを投与した場合、C_{max}やAUCが低下するとの報告があります。食事の影響を避けるために、食後3時間以内と食事の1時間前の服用は避けてください。



・食事の影響があります。
・少なくとも食後3時間以降、食事の1時間以上前にジオトリフを服用してください。

参考

高脂肪食摂取後にジオトリフを投与することで、空腹時と比較して最高血漿中濃度(C_{max})は50%低下、$AUC_{0-\infty}$は39%低下しました。

また母集団薬物動態解析の結果、ジオトリフ投与前3時間以内および投与後1時間未満の食事摂取により$AUC_{\tau,ss}$が34%低下したため、本剤は空腹時投与が推奨されました。

主な副作用とその対策

ジオトリフ投与中に以下のような副作用が発現する可能性があります。

重大な副作用

①間質性肺疾患(ILD)
②重度の下痢
③重度の皮膚障害、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑
④肝不全、肝機能障害
⑤心障害
⑥消化管潰瘍、消化管出血
⑦急性膵炎

その他の副作用

⑧眼の異常
⑨口内炎

間質性肺疾患(ILD)の副作用について

国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)のジオトリフ群では、ILDが安全性評価対象229例中3例(1.3%)に発現し、そのうち1例の死亡が確認されています。また、非小細胞肺癌患者に対する日本人投与症例128例では、ILDが128例中4例(3.1%)に発現しています。

本剤のご使用にあたっては、患者さんやご家族の方に本剤の有効性と危険性を十分に説明し、同意を得てから投与してください。

患者さんがILDを疑う初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)を認めたり、このような症状の悪化に気付いたりした場合は、すぐに主治医に連絡するようご指導ください。

ILDが疑われる場合には、すみやかに本剤の投与を中止し、適切な処置をご検討ください。

①間質性肺疾患（ILD）

11.1.1 間質性肺疾患（1.3%）

間質性肺疾患（間質性肺炎、肺浸潤、肺臓炎、急性呼吸窮迫症候群、アレルギー性胞隔炎等）があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.1、8.1、9.1.1参照]

（製品電子添文「11.1 重大な副作用」より）

間質性肺疾患（ILD）はEGFRチロシンキナーゼ阻害剤の副作用として広く知られており、ErbBファミリー阻害剤であるジオトリフでも認められています。ILD対策としては、適切な検査や十分な観察を実施するとともに、異常が認められた場合には本剤の投与中止を含めて、適切な処置が必要となります。

1. 発現状況

国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)のジオトリフ群において、本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患(ILD)様事象の発現率は1.3%(3/229例)であり、死亡例が1例認められました。
国内第Ⅱ相臨床試験(LUX-Lung 4)における本剤との因果関係が否定できないILDの発現率は3.2%(2/62例)でした。
また非小細胞肺癌患者に対する日本人投与症例128例において、本剤との因果関係が否定できないILDの発現率は3.1%(4/128例)であり、癌患者を対象として本剤を投与した国内外の臨床試験46試験3,865例におけるILD様事象の発現率は0.7%(28/3,865例)で、死亡例が5例認められました。

■ 本剤との因果関係が否定できないILDの発現状況
(治験担当医師および/またはベーリンガーインゲルハイム社による判断)

発現症例数(発現率%)

	LUX-Lung 3のジオトリフ群		日本人を含む臨床試験2試験(n=128)	国内外の臨床試験46試験(n=3,865)
	全症例(n=229)	日本人(n=54)		
ILD様事象	3(1.3%)	2(3.7%)	4(3.1%)	28(0.7%)
ILD	2(0.9%)	2(3.7%)	4(3.1%)	20(0.5%)
肺臓炎				5(0.1%)
急性呼吸窮迫症候群	1(0.4%)			2(0.1%)
肺浸潤				1(0.0%)
肺線維症				1(0.0%)

2. 発現時期

国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)のジオトリフ群における3例の発現時期はそれぞれ、投与開始から11日、43日、126日であり、国内第Ⅱ相臨床試験(LUX-Lung 4)における2例の発現時期は、投与開始から31日、197日でした。
また、癌患者を対象として本剤を投与した国内外の臨床試験46試験における59例の発現時期中央値*は、投与開始から52日(最小値7日～最大値655日)でした。

*:有害事象発現時に因果関係の判断(副作用か否か)は困難であるため、有害事象発現までの中央値としました

3. 異常が認められた場合の対応

薬剤性間質性肺疾患の治療の基本は、疑わしい薬剤の投与中止、ステロイド投与、呼吸不全への対策、全身管理です。異常が認められた場合は鑑別診断の実施とともに、すみやかに治療を開始してください。

ジオトリフの投与中止

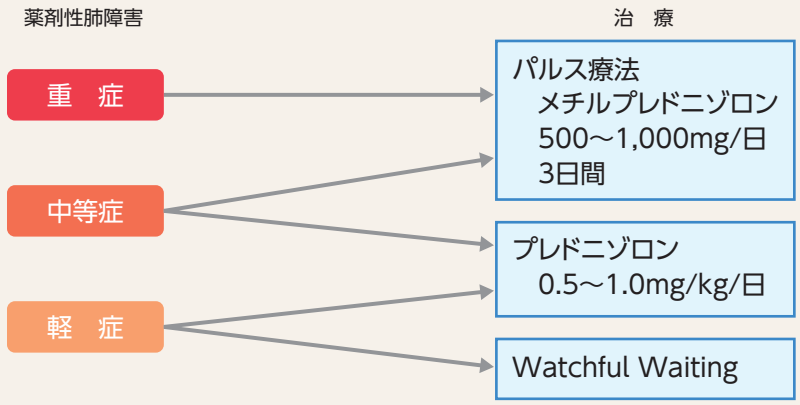
国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)および国内第Ⅱ相臨床試験(LUX-Lung 4)では、間質性肺疾患(ILD)と診断された場合、本剤の投与を中止しました。
ILD発現後は本剤の投与を中止し、適切な処置を実施してください。

参 考

薬物療法

薬剤性肺障害が疑われたら、感染症、肺癌の増悪、心不全、肺血栓塞栓症などとの鑑別を実施し、肺障害の臨床像、発生機序、呼吸不全の重症度に従ってすみやかに治療を開始してください。
ジオトリフは中止し、重症ではパルス療法としてメチルプレドニゾロン500～1,000mg/日を3日間投与し、その後プレドニゾロン換算で0.5～1.0mg/kg/日を継続し、漸減します。中等症では、プレドニゾロン換算で0.5～1.0mg/kg/日を投与します。改善があれば漸減して中止します。軽症ではジオトリフ中止のみで回復することがあります。

■ 薬剤性肺障害治療の目安



監修：日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 主任教授 弦間 昭彦 先生
神奈川県立がんセンター 呼吸器内科 医長 加藤 晃史 先生

ジオトリフの　6. 用法及び用量
通常、成人にはアファチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
7.2 1日1回40mgで3週間以上投与し、下痢、皮膚障害、口内炎及びその他のグレード2以上の副作用が認められない場合は1日1回50mgに増量してもよい。

4. 国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)における経過と処置

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者を対象としたLUX-Lung 3において、間質性肺疾患(ILD)はジオトリフ群で7例の患者が特定され、うち3例は本剤との因果関係を否定できませんでした。

■ LUX-Lung 3のジオトリフ群で発現した本剤との因果関係が否定できないILD

症例	国籍	性別	年齢	報告事象名/グレード	ジオトリフ用量	投与開始からの日数	治療	転帰
1	日本	女	60歳代	ILD/3	40mg→30mg	43日目	メチルプレドニゾロン	回復
2	日本	男	50歳代	ILD/1	40mg→30mg	126日目	−	回復
3	タイ	女	50歳代	ARDS*/5	40mg	11日目	デキサメタゾン プレドニゾロン ヒドロコルチゾン メチルプレドニゾロン 人工呼吸管理	死亡

*ARDS：急性呼吸窮迫症候群

症例1 <Grade 3のILD：回復例>

■ 60歳代 日本人女性　肺癌

前治療：なし

Day1	ジオトリフ40mg/日投与開始。
Day10	下痢(Grade 3)のため休薬。
Day17	下痢回復し、ジオトリフ30mg/日に減量し再開。
Day37 (30mg Day21)	発熱(37.7℃)出現。PL顆粒処方。
Day43 (30mg Day27)	外来診察中に失神。胸部X線上陰影出現、白血球数12,540/μL、CRP 13.59mg/dL。肺炎と診断(Grade 3)。ジオトリフ投与中止。 酸素吸入開始。 セフトリアキソンナトリウム水和物投与開始。
Day45	白血球数8,560/μL、CRP 6.91mg/dL、KL-6 1,092U/mL。
Day49	抗生剤で改善せず メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム開始(500mg×2回)。 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム減量(125mg×2回)。
Day55	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムにより改善。血糖値上昇、血圧上昇もありステロイド療法終了。
Day56	KL-6 1,222U/mL。
Day58	白血球数10,480/μL、CRP 0.29mg/dL。 CTで右上葉は癌性リンパ管症の悪化、右下葉は薬剤性間質性肺炎と診断。
Day59	治験薬による有害事象、疾患進行と判断し治験中止。
Day65	症状軽快し退院。
Day72	回復を確認。

症例3 <Grade 5のARDS*：死亡例>

*ARDS：急性呼吸窮迫症候群

■ 50歳代 タイ人女性　肺癌

前治療：なし

Day1	ジオトリフ40mg/日投与開始。
Day11	呼吸困難が発現。
Day13	急性呼吸窮迫症候群として入院。ジオトリフ投与中止。 体温36.8℃、血圧97/ 73mmHg、呼吸数40/分、脈拍数109/分。 意識清明、軽度の蒼白、黄疸、肺捻髪音あり。 CTで腫瘍縮小するも、すりガラス影と肺硬化が出現。
Day15	気管内挿管し人工呼吸管理。同日TBLB、気管支洗浄施行。 間質の線維症の悪化と肺胞腔内の肺硝子膜を認め、呼吸窮迫症候群の所見と一致。 洗浄で各種感染所見なし。
Day34	パルス療法を含むステロイド治療を行ったが呼吸不全にて死亡。

5. 国内第Ⅱ相臨床試験(LUX-Lung 4)における経過と処置

化学療法既治療の非小細胞肺癌患者(1種類または2種類の細胞傷害性化学療法(1種類はプラチナ製剤ベース)後に疾患進行し、さらに12週間以上のEGFRチロシンキナーゼ阻害剤治療後に疾患進行を示した患者)を対象としたLUX-Lung 4において、間質性肺疾患(ILD)は3例の患者が特定され、うち2例は本剤との因果関係を否定できませんでした。

■ LUX-Lung 4(日本人)で発現した本剤との因果関係が否定できないILD[ジオトリフ開始用量 50mg/日]

症例	性別	年齢	報告事象名/グレード	ジオトリフ用量	投与開始からの日数	治療	転帰
1	女	50歳代	ILD/4	50mg→40mg	31日目	メチルプレドニゾロン 人工呼吸管理	回復
2	男	50歳代	ILD/1	50mg→40mg →30mg	197日目	−	回復

症例1 <Grade 4のILD:回復例>

■ 50歳代 日本人女性　肺癌

前治療:ゲムシタビン/カルボプラチン併用療法、ゲフィチニブ

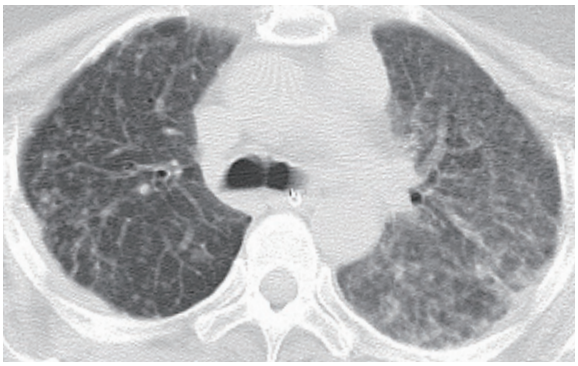
Day1	ジオトリフ投与開始(50mg)。
Day16	食欲不振(Grade 3)のため休薬。
Day27	CT撮像し効果がSD。
Day28	ジオトリフ再開(40mg)。
Day30 (40mg Day3)	呼吸苦、咳が出現しジオトリフ中止。
Day31	呼吸苦が続くため外来受診。SpO_2 85〜86%。 CTで左上下葉、右下葉中心に浸潤影、すりガラス影、 網状影がみられ緊急入院。 抗生剤タゾバクタムナトリウム/ピペラシリンナトリウム4.5g×3/日投与。



(スライス厚1mm)

ジオトリフの　6. 用法及び用量
通常、成人にはアファチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
7.2 1日1回40mgで3週間以上投与し、下痢、皮膚障害、口内炎及びその他のグレード2以上の副作用が認められない場合は1日1回50mgに増量してもよい。

Day34	酸素吸入(4L)下でも呼吸促迫。グラム染色、インフルエンザ抗原A/B、尿中肺炎球菌抗原、レジオネラ抗原陰性。胸部X線上、陰影が悪化しメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1,000mg投与(2日間)開始。
Day35	リザーバーマスク装着。
Day36	酸素吸入(11L)下でSpO_2 92%と呼吸不全進行し気管内挿管。
Day37	FIO_2 0.7の人工呼吸管理下でSpO_2 99%。
Day41	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1,000mg投与開始(2回目のパルス療法)。
Day45	タゾバクタムナトリウム/ピペラシリンナトリウムをセフェピム塩酸塩水和物1g×2/日に変更。
Day48	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1,000mg投与開始(3回目のパルス療法)。
Day51	CT上、浸潤影およびすりガラス影、網状影は改善。



(スライス厚10mm)

Day52	抗生剤をスルバクタムナトリウム/アンピシリンナトリウム3.0g×2/日に変更。
Day59	抗生剤をセフトリアキソンナトリウム水和物1g×2/日に変更。
Day62	人工呼吸器離脱。
Day65	胸部X線上間質性肺炎は回復。

参 考

間質性肺疾患(ILD)のリスク因子

ゲフィチニブまたは化学療法を実施中の非小細胞肺癌患者について、ILDのリスク因子を解析したコホート内症例対照研究の結果、以下の因子が挙げられます。

- 年齢55歳以上
- WHO PS 2以上
- 喫煙歴あり
- 非小細胞肺癌の診断から6ヵ月未満
- CT画像上の正常肺組織面積が50%未満に減少
- 既存のILD
- 心疾患の合併症あり

Kudoh S. et al. : Am J Respir Crit Care Med 177(12), 1348, 2008

エルロチニブについては、国内で実施した特定使用成績調査(全例調査)における多変量解析の結果、以下の因子が挙げられます。

- 喫煙歴あり
- 全身状態不良(ECOG PS : 2～4)
- ILDの合併又は既往
- 肺感染症の合併又は既往
- 肺気腫又は慢性閉塞性肺疾患の合併又は既往

タルセバ錠 電子添文 2022年1月改訂(第4版)

■ 主な間質性肺疾患(ILD)の判定基準

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
成人呼吸促迫症候群	–	–	あるが、挿管を要さない	あり、挿管を要する	死亡
肺臓炎/肺浸潤	症状がなく、画像所見のみ	症状あり、日常生活に支障がない	症状があり、日常生活に支障あり；酸素吸入を要する	生命を脅かす；人工呼吸を要する	死亡
肺線維症(画像上の変化)	画像上わずかな所見あり(または斑状病変や両側肺底部の変化)、ただし画像所見上、線維化が総肺容積の<25%を占めると推定される	画像所見上、線維化が総肺容積の25–<50%を占めると推定される斑状病変または両側肺底部の変化	画像所見上、線維化が総肺容積の50–<75%を占めると推定される濃いまたは広範囲の浸潤/硬化	画像所見上、線維化が総肺容積の≧75%を占めると推定される；蜂巣肺	死亡
肺/上気道-その他(具体的に記載)	軽症	中等症	重症	生命を脅かす；活動不能/動作不能	死亡

CTCAE 3.0版「肺/上気道」より抜粋

上記以外にもILDとして扱われる有害事象もあります。

②下痢

> **11.1.2 重度の下痢(14.4%)**
> 重度の下痢に伴って脱水症状をきたし、急性腎不全に至った症例も報告されている。止瀉薬(ロペラミド等)の投与、補液等の適切な処置を行うこと。[7.1参照]

(製品電子添文「11.1 重大な副作用」より)

EGFRチロシンキナーゼ阻害剤を投与中の患者に生じた下痢は、支持療法や休薬、用量の減量で管理可能ですが、一部の患者では投与中止に至ることがあります。また、下痢による忍容性の低下に伴い、脱水、電解質失調、腎機能障害など重篤な臨床経過をたどる場合があります。このような場合には、水分補給・電解質投与や止瀉薬の投与など、適切な処置をすみやかに行うとともに、ジオトリフの休薬・減量または投与中止を考慮してください。

1. 発現状況

国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)のジオトリフ群において、本剤との因果関係が否定できない下痢の発現率は95.2%(218/229例)であり、そのうちGrade 3以上の発現率は14.4%(33/229例)、重篤な副作用は6.6%(15/229例)でした。

■ LUX-Lung 3における下痢の発現(ジオトリフ群)

	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
全症例(n=229)	218 (95.2%)	106(46.3%)	78(34.1%)	33(14.4%)	0(0.0%)
日本人サブグループ(n=54)	54(100.0%)	22(40.7%)	21(38.9%)	11(20.4%)	0(0.0%)

発現症例数(発現率%)
Grade:CTCAE 3.0版

2. 発現時期

国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)のジオトリフ群の全症例および日本人における下痢の初回発現時期について、投与開始から14日以内の発現率はそれぞれ82.2%(188/229例)、96.3%(52/54例)でした。また、初回発現までの期間中央値*はそれぞれ5日(最小値1日～最大値336日)、4日(最小値2日～最大値86日)でした。

*:有害事象発現時に因果関係の判断(副作用か否か)は困難であるため、有害事象発現までの中央値としました

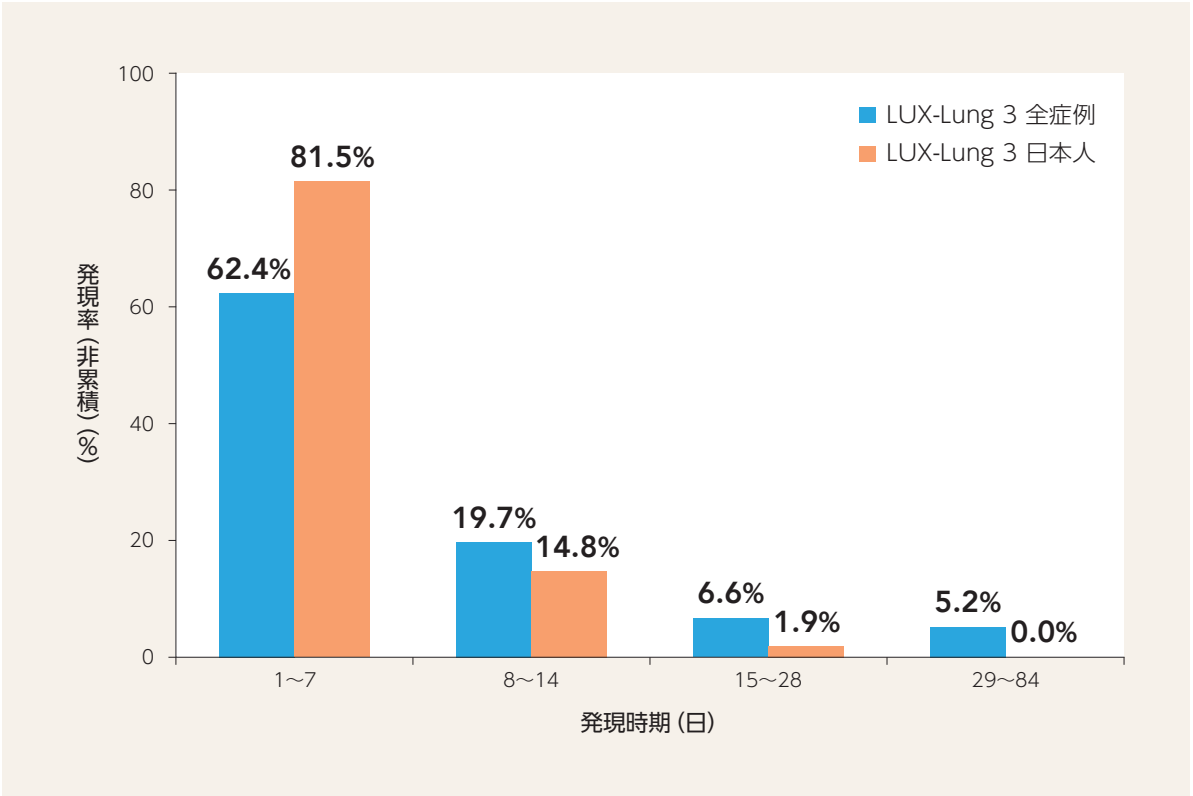
■ LUX-Lung 3における下痢の初回発現時期

	全症例(n=229)	日本人(n=54)
下痢の初回発現時期(累積発現率)		
day 1～7	143(62.4%)	44(81.5%)
day 8～14	45(82.2%)	8(96.3%)
day 15～28	15(88.9%)	1(98.1%)
day 29～84	12(94.7%)	0(98.1%)

発現症例数(発現率%)

LUX-Lung 3の日本人サブグループのジオトリフ群では、Grade 3の下痢を発現したほとんどの患者(11例中10例)が、ジオトリフ投与開始後6週間以内に下痢を発現していました。

■ 下痢の初回発現の時期別発現率



3. 異常が認められた場合の対応

重度の下痢の発現を防ぐためには早期からの適切な対処が重要です。

下痢の発現に備え、ロペラミドなどの止瀉薬を患者が常に携帯し、下痢が発現した際には、直ちに服用するよう指導してください。

下痢を発現した患者に対しては、乳糖含有製品などの下痢を悪化させることが知られている食品を避けるよう指導してください。

また、Grade 2の下痢で48時間を超えるものや忍容できないもの、またはGrade 3以上の下痢が認められた場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤の投与を休薬してください。

参考

下痢発現時の対策

＊：国内で承認されたロペラミドの用法・用量は「ロペラミド塩酸塩として、通常、成人に1日1～2mgを1～2回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」です。

評価

・下痢の発現時期と持続期間を確認
・排便回数と特徴を記録
・発熱、めまい、痙攣などの症状を評価し、より重篤な副作用のリスクを除外
・患者の食事内容と前治療のコンプライアンスを評価

	Grade 1-2	Grade 3-4
管理	・脱水を避けるため、頻繁に経過観察 ・下剤の服用を中止し、1日あたりコップ8～10杯の水分を補給 ・食事内容を変更（乳製品を避ける、軽食または摂取量を減らして食事回数を増やす） ・**【Grade 2で48時間以上継続】** 脱水や電解質異常を評価し、輸液を考慮	・入院して進行状況を監視し、便検体を採取して微生物学的検査を実施 ・24時間以上の積極的な輸液を開始
治療	・ジオトリフを減量せず**投与継続** 直ちに**ロペラミド***投与開始（**初回のみ4mg、その後下痢を発現する毎に2mgずつ投与**：最大20mg/日）。便通が12時間消失するまで継続 ・**【Grade 2で48時間以上継続】** ジオトリフの**休薬**を推奨。ロペラミド*は投与継続。Grade 1以下に回復したら**10mg減量して投与再開**（最低用量は20mg）	・ジオトリフを**休薬** Grade 1以下に回復したら**10mg減量して投与再開**（最低用量は20mg） ・ロペラミド*は**投与継続**： 好中球減少時には抗菌薬の予防的投与を考慮 ・**【14日以内にGrade 1以下に回復しない】** 最適な支持療法や休薬にかかわらず回復しない場合、ジオトリフの**投与中止**

Yang JC. et al.：Expert Rev Anticancer Ther 13(6), 729, 2013
本総説はベーリンガーインゲルハイム社の支援により執筆されました

4. 経過と処置

国際共同第Ⅲ相臨床試験（LUX-Lung 3）のジオトリフ群において、下痢による本剤の減量率は19.7%（45/229例）、投与中止率は1.3%（3/229例）でした。なお対症療法として、88.2%（202/229例）の患者が処置を受け、86.9%（199/229例）の患者が止瀉薬を投与されました。日本人サブグループでは、下痢による本剤の減量率は22.2%（12/54例）、投与中止率は0.0%でした。下痢に対する治療を94.4%（51/54例）の患者で実施し、88.9%（48/54例）の患者が止瀉薬を投与されました。

5. 転帰

国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)のジオトリフ群の全症例および日本人における下痢の転帰について、回復率はそれぞれ72.9%(167/229例)、83.3%(45/54例)でした。また、本剤との因果関係が否定できない下痢を発現した218例(全症例)および54例(日本人)における回復率は、それぞれ76.6%(167/218例)、83.3%(45/54例)でした。

LUX-Lung 3の日本人サブグループのジオトリフ群では、下痢を発現した54例中28例で試験期間中に下痢が完全に消失しました。Grade 3以上の下痢を発現した11例のうち、6例については支持療法と共にジオトリフを減量した結果、試験期間中に下痢が完全に消失しました。残りの5例については、データカットオフ時点で下痢は完全に消失していませんでしたが、すべての患者でGrade 1以下またはベースライン時の状態まで十分に改善し、ジオトリフの投与を再開できました。

■ LUX-Lung 3における下痢の転帰(ジオトリフ群の副作用発現例)

	全症例(n=229)	日本人(n=54)
副作用発現例	218(100.0%)	54(100.0%)
回復	167 (76.6%)	45 (83.3%)
未回復	47 (21.6%)	9 (16.7%)
後遺症	0 (0.0%)	0 (0.0%)
不明	4 (1.8%)	−

症例数(率%)

参考

下痢の判定基準

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
下痢	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加;ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度に増加	ベースラインと比べて4−6回/日の排便回数増加;<24時間の静脈内輸液を要する;ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加;日常生活に支障がない	ベースラインと比べて≧7回/日の排便回数増加;便失禁;≧24時間の静脈内輸液を要する;入院を要する;ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度に増加;日常生活に支障あり	生命を脅かす(例:循環動態の虚脱)	死亡

CTCAE 3.0版「消化管」より抜粋

③皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症などを含む）

皮膚障害として、発疹/ざ瘡、爪の異常、皮膚乾燥、そう痒症、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑についてまとめました。詳細につきましては、該当する各ページをご覧ください。

国際共同第Ⅲ相臨床試験（LUX-Lung 3）の発現率

発疹/ざ瘡	89.1%（204/229例）	→ 21ページ
爪の異常	61.1%（140/229例）	→ 26ページ
皮膚乾燥	29.3%（67/229例）	→ 36ページ
そう痒症	18.8%（43/229例）	→ 37ページ
皮膚粘膜眼症候群	0.0%（1/3,865例）*	→ 30ページ

*：国内外の臨床試験46試験の発現率

発疹/ざ瘡

11.1.3 重度の皮膚障害（16.6%）

重度の発疹、ざ瘡等があらわれることがある。必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。[7.1参照]

（製品電子添文「11.1 重大な副作用」より）

EGFRチロシンキナーゼ阻害剤（EGFR TKI）の投与時には、EGFR阻害作用による特有な有害事象が認められます。EGFRの主な発現部位は皮膚や消化管粘膜などであり、特に皮膚ではEGFR TKIが投与されることにより、発疹、ざ瘡などの副作用が比較的多く認められます。
特に発疹に対しては早期からの予防的な管理が有効であり、たとえ発症しても様々な治療を選択可能です。代表的な発疹の予防法として、以下の項目が挙げられます。

直射日光を避ける
- 皮膚症状を予防するために肌の露出はできるだけ避ける
- 特に日中（午前10時～午後4時）は直射日光を避ける
- SPF 30以上でPA++以上の日焼け止めを塗る
- 帽子やサングラスを着用する

肌への刺激を抑える
- 低刺激の石けんや、弱酸性～中性のシャンプー・ボディーソープを泡立ててやさしく洗う
- タオルで身体をこすらず、軽くたたくように乾かす

定期的な保湿
- 低刺激の保湿クリームを毎日塗る

1. 発現状況

国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)のジオトリフ群において、本剤との因果関係が否定できない発疹/ざ瘡の発現率は89.1%(204/229例)であり、そのうちGrade 3以上の発現率は16.2%(37/229例)、重篤な副作用は0.4%(1/229例)でした。また、日本人サブグループのジオトリフ群における本剤との因果関係が否定できない発疹/ざ瘡の発現率は98.1%(53/54例)であり、そのうちGrade 3以上の発現率は20.4%(11/54例)、重篤な副作用は0.0%でした。

■ LUX-Lung 3における発疹/ざ瘡の発現(ジオトリフ群)

	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
全症例(n=229)	204(89.1%)	69(30.1%)	98(42.8%)	37(16.2%)	0(0.0%)
日本人サブグループ(n=54)	53(98.1%)	11(20.4%)	31(57.4%)	11(20.4%)	0(0.0%)

発現症例数(発現率%)
Grade:CTCAE 3.0版

2. 発現時期

国際共同第Ⅲ相臨床試験（LUX-Lung 3）のジオトリフ群の全症例および日本人における発疹/ざ瘡の初回発現時期について、投与開始から14日以内の発現率はそれぞれ64.3%（147/229例）、90.7%（49/54例）でした。また、初回発現までの期間中央値*はそれぞれ9日（最小値1日～最大値522日）、7日（最小値1日～最大値171日）でした。

＊：有害事象発現時に因果関係の判断（副作用か否か）は困難であるため、有害事象発現までの中央値としました

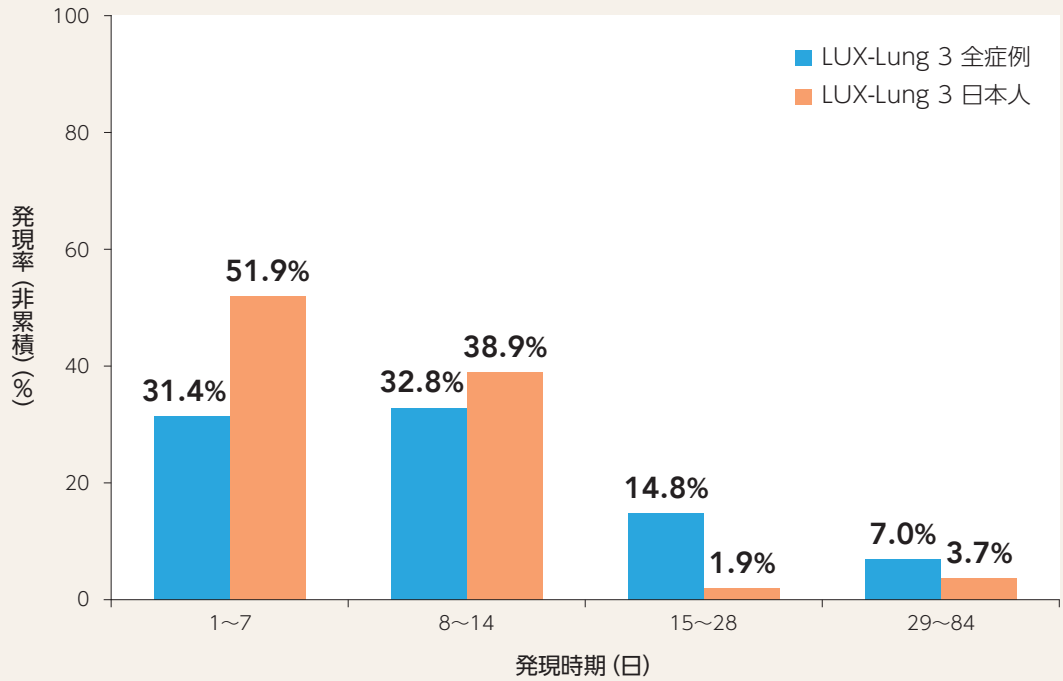
■ LUX-Lung 3における発疹/ざ瘡の初回発現時期

	全症例（n=229）	日本人（n=54）
発疹/ざ瘡の初回発現時期（累積発現率）		
day　1～7	72（31.4%）	28（51.9%）
day　8～14	75（64.3%）	21（90.7%）
day 15～28	34（79.3%）	1（92.6%）
day 29～84	16（87.4%）	2（96.3%）

発現症例数（発現率%）

LUX-Lung 3の日本人サブグループのジオトリフ群では、ジオトリフ投与開始後28日以内に92.6%の患者で発疹/ざ瘡が発現しました。このうちGrade 3の発疹/ざ瘡については、投与開始後6週間以内の発現率は低く（5.9%）、6週以降の発現率が高値でした（15.7%）。

■ 発疹/ざ瘡の初回発現の時期別発現率

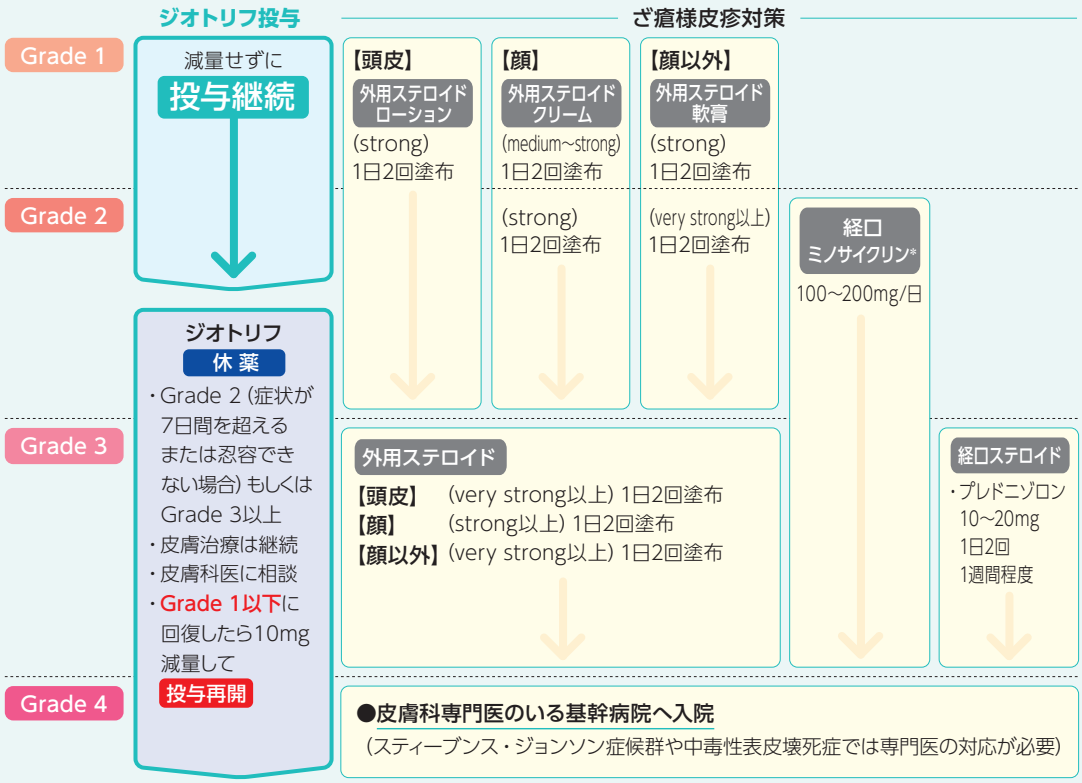


3. 異常が認められた場合の対応

Grade 3以上の発疹/ざ瘡、もしくは持続する(7日間を超える)または忍容できないGrade 2の発疹/ざ瘡が認められた場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤の投与を休薬してください。

参 考

ざ瘡様皮疹発現時の対策



*：めまいが生じた場合はマクロライド系抗菌薬に変更

◉ステロイド使用にあたっての注意
ステロイドの長期使用で生じる易感染性などのリスクを避けるため、状況に応じてステロイドのランクを下げる、または塗布回数を減らすなどしてください。

監修：国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科 科長 山﨑 直也 先生

ざ瘡様皮疹の判定基準

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
皮膚および皮下組織障害					
ざ瘡様皮疹	体表面積の<10%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない	体表面積の10−30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない；社会心理学的な影響を伴う；身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない；身の回りの日常生活動作の制限；経口抗菌薬を要する局所の重複感染	紅色丘疹および/または膿疱が体表のどの程度の面積を占めるかによらず、そう痒や圧痛の有無も問わないが、静注抗菌薬を要する広範囲の局所の二次感染を伴う；生命を脅す	死亡

CTCAE 4.0版「皮膚および皮下組織障害」より抜粋

4. 経過と処置

国際共同第Ⅲ相臨床試験（LUX-Lung 3）のジオトリフ群において、発疹/ざ瘡による本剤の減量率は19.2%（44/229例）、投与中止率は0.0%でした。なお対症療法として、82.1%（188/229例）の患者が処置を受けました。日本人サブグループでは、発疹/ざ瘡による本剤の減量率は27.8%（15/54例）、投与中止率は0.0%であり、対症療法として96.3%（52/54例）の患者が処置を受けました。

5. 転帰

国際共同第Ⅲ相臨床試験（LUX-Lung 3）のジオトリフ群の全症例および日本人における発疹/ざ瘡の転帰について、回復率はそれぞれ47.6%（109/229例）、51.9%（28/54例）でした。また、本剤との因果関係が否定できない発疹/ざ瘡を発現した204例（全症例）および53例（日本人）における回復率は、それぞれ53.4%（109/204例）、52.8%（28/53例）でした。
LUX-Lung 3の日本人サブグループのジオトリフ群でGrade 3以上の発疹/ざ瘡を発現した11例のうち、6例についてはジオトリフを減量した結果、ジオトリフ投与期間中に症状が完全に消失しました。

■ LUX-Lung 3における発疹/ざ瘡の転帰（ジオトリフ群の副作用発現例）

	全症例（n=229）	日本人（n=54）
副作用発現例	204（100.0%）	53（100.0%）
回復	109 （53.4%）	28 （52.8%）
未回復	89 （43.6%）	25 （47.2%）
後遺症	1 （0.5%）	0 （0.0%）
不明	5 （2.5%）	–

症例数（率%）

爪の異常

1. 発現状況

国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)のジオトリフ群において、本剤との因果関係が否定できない爪の異常の発現率は61.1%(140/229例)であり、そのうちGrade 3以上の発現率は11.8%(27/229例)、重篤な副作用は0.0%でした。また、日本人サブグループのジオトリフ群における本剤との因果関係が否定できない爪の異常の発現率は88.9%(48/54例)であり、そのうちGrade 3以上の発現率は24.1%(13/54例)、重篤な副作用は0.0%でした。

■ LUX-Lung 3における爪の異常の発現(ジオトリフ群)

	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
全症例(n=229)	140(61.1%)	46(20.1%)	67(29.3%)	27(11.8%)	0(0.0%)
日本人サブグループ(n=54)	48(88.9%)	6(11.1%)	29(53.7%)	13(24.1%)	0(0.0%)

発現症例数(発現率%)
Grade:CTCAE 3.0版

2. 発現時期

国際共同第Ⅲ相臨床試験（LUX-Lung 3）のジオトリフ群の全症例および日本人における爪の異常の初回発現時期について、投与開始から14日以内の発現率はそれぞれ3.1%（7/229例）、5.6%（3/54例）でした。また、初回発現までの期間中央値*はそれぞれ38日（最小値1日～最大値296日）、37日（最小値8日～最大値278日）でした。

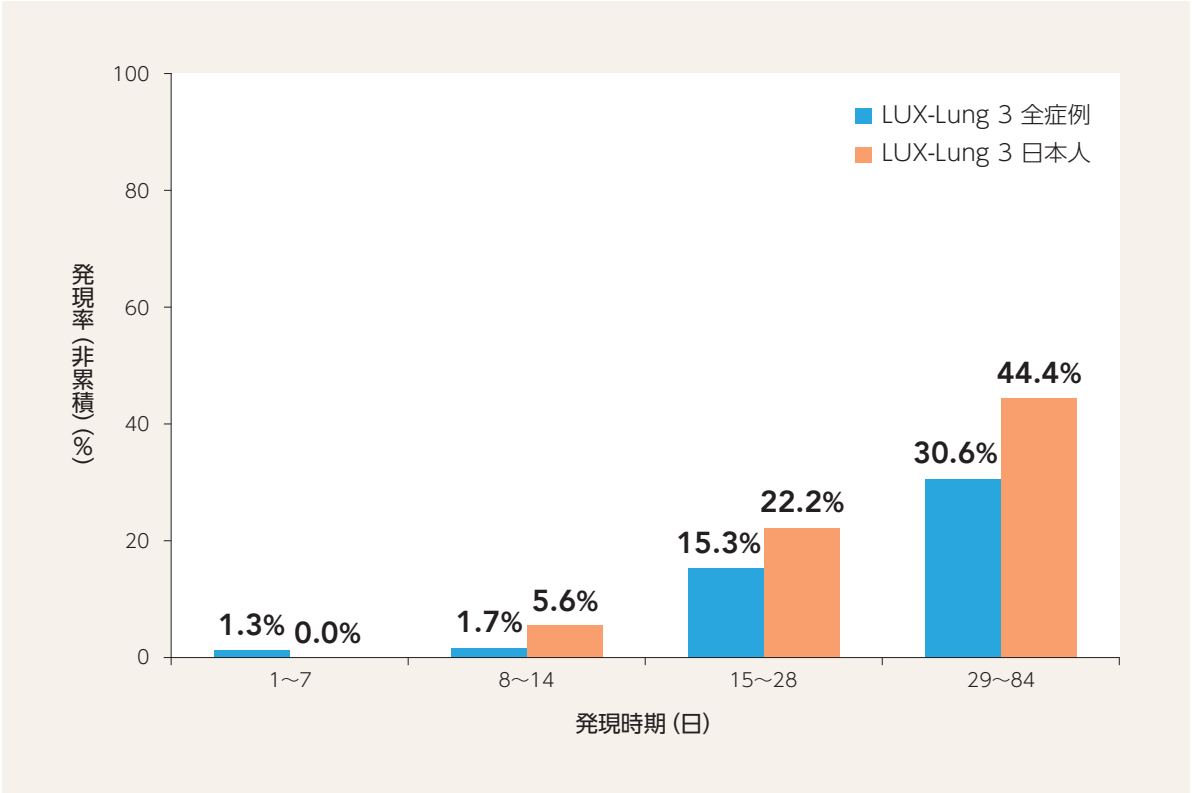
＊：有害事象発現時に因果関係の判断（副作用か否か）は困難であるため、有害事象発現までの中央値としました

■ LUX-Lung 3における爪の異常の初回発現時期（ジオトリフ群の副作用発現例）

	全症例（n=229）	日本人（n=54）
爪の異常の初回発現時期（累積発現率）		
day　1～7	3　(1.3%)	0　(0.0%)
day　8～14	4　(3.1%)	3　(5.6%)
day 15～28	35（18.4%）	12（27.8%）
day 29～84	70（50.4%）	24（72.8%）

発現症例数（発現率%）

■ 爪の異常の初回発現の時期別発現率



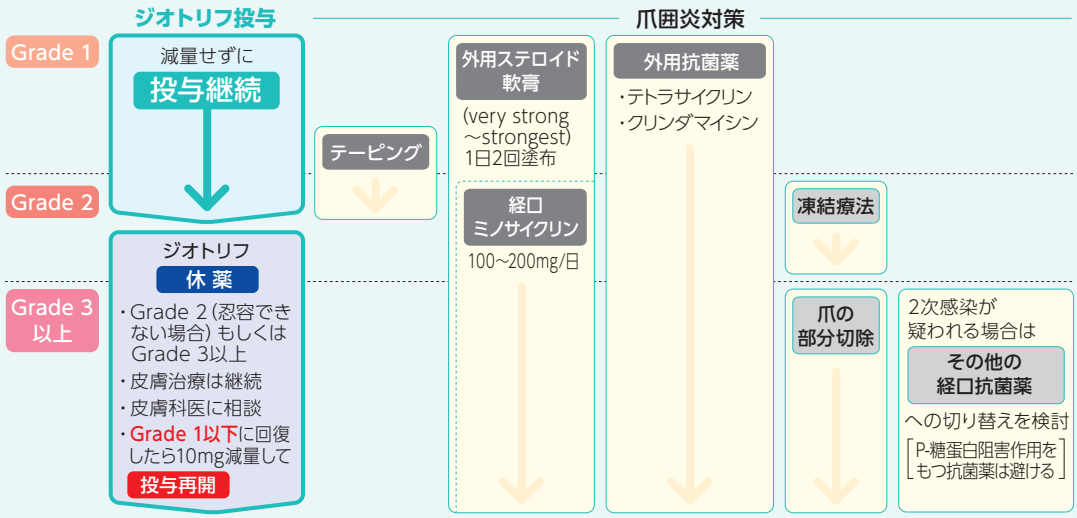
3. 異常が認められた場合の対応

Grade 3以上の爪囲炎、もしくは持続する(7日間を超える)または忍容できないGrade 2の爪囲炎が認められた場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤の投与を休薬してください。

参 考

爪囲炎発現時の対策

・爪囲炎は患部を清潔に保つこと(保清)が重要であるため、十分に泡立てた石鹸でやさしく洗浄し、よく洗い流すように指導してください。
・低刺激の保湿クリームを足指に塗布し、保湿するように指導してください。



◉ステロイド使用にあたっての注意
ステロイドの長期使用で生じる易感染性などのリスクを避けるため、状況に応じてステロイドのランクを下げる、または塗布回数を減らすなどしてください。

監修:国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科 科長 山﨑 直也 先生

爪囲炎の判定基準

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
感染症および寄生虫症					
爪囲炎	爪襞の浮腫や紅斑;角質の剥脱	局所的処置を要する;内服治療を要する(例:抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬);疼痛を伴う爪襞の浮腫や紅斑;滲出液や爪の分離を伴う;身の回り以外の日常生活動作の制限	外科的処置や抗菌薬の静脈内投与を要する;身の回りの日常生活動作の制限	–	–

CTCAE 4.0版「感染症および寄生虫症」より抜粋

4. 経過と処置

国際共同第Ⅲ相臨床試験（LUX-Lung 3）のジオトリフ群において、爪の異常による本剤の減量率は13.5%（31/229例）、投与中止率は0.9%（2/229例）でした。なお対症療法として、53.7%（123/229例）の患者が処置を受けました。日本人サブグループでは、爪の異常による本剤の減量率は29.6%（16/54例）、投与中止率は1.9%（1/54例）であり、対症療法として87.0%（47/54例）の患者が処置を受けました。

5. 転帰

国際共同第Ⅲ相臨床試験（LUX-Lung 3）のジオトリフ群の全症例および日本人における爪の異常の転帰について、回復率はそれぞれ34.9%（80/229例）、44.4%（24/54例）でした。また、本剤との因果関係が否定できない爪の異常を発現した140例（全症例）および48例（日本人）における回復率は、それぞれ57.1%（80/140例）、50.0%（24/48例）でした。

■ LUX-Lung 3における爪の異常の転帰（ジオトリフ群の副作用発現例）

	全症例（n=229）	日本人（n=54）
副作用発現例	140（100.0%）	48（100.0%）
回復	80　（57.1%）	24　（50.0%）
未回復	57　（40.7%）	23　（47.9%）
後遺症	0　　（0.0%）	0　　（0.0%）
不明	3　　（2.1%）	1　　（2.1%）

症例数（率%）

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

> **11.1.6 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、多形紅斑(頻度不明)**
> 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがある。[7.1参照]

(製品電子添文「11.1 重大な副作用」より)

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群の発症早期に認められる主な症状として、

① 発熱(38℃以上)
② 粘膜症状(結膜充血、口唇びらん、咽頭痛、陰部びらん、排尿排便時痛)
③ 多発する紅斑(進行すると水疱・びらんを形成)を伴う皮疹

の3つが知られています。

なお、皮膚粘膜眼症候群と中毒性表皮壊死融解症は一連の病態と考えられており、中毒性表皮壊死融解症の多くは、皮膚粘膜眼症候群の進展型と考えられています。

厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーブンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群), 2006
厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 中毒性表皮壊死症(中毒性表皮壊死融解症), 2006

上記のような症状が認められた場合には、早急に皮膚科専門医に紹介してください。

1. 発現状況

国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)のジオトリフ群もしくは国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(LUX-Lung 4)に参加した非小細胞肺癌患者に対する日本人投与症例128例において、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群および多形紅斑は認められませんでした。

癌患者を対象として本剤を投与した国内外の臨床試験46試験3,865例において、本剤との因果関係が否定できない皮膚粘膜眼症候群は1例認められました。また、本剤との因果関係が不明な中毒性皮疹2例、剥脱性発疹2例が報告されています。

国内製造販売後から2016年8月までに報告された日本人症例の中毒性表皮壊死融解症は3例、皮膚粘膜眼症候群は5例、多形紅斑は1例でした。

2. 発現時期

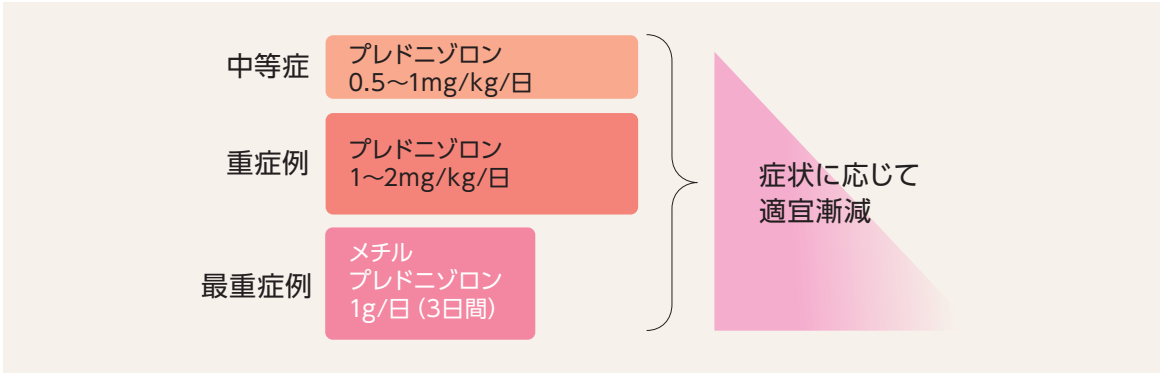
国内製造販売後における重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害の発現時期は、投与開始から中毒性表皮壊死融解症は19～30日、皮膚粘膜眼症候群は7～162日（不明1例）、多形紅斑は20日でした。

3. 異常が認められた場合の対応

まずは被疑薬の服用を中止します。厳重な眼科的管理、皮疹部および口唇・外陰部粘膜の局所処置、補液・栄養管理、感染防止が重要になります。中毒性表皮壊死融解症では、熱傷に準じた治療も重要となります。
薬物療法としては、以下に挙げるものが有効です。

①ステロイド全身投与

急性期にはプレドニゾロン換算で、中等症は0.5～1mg/kg/日、重症例は1～2mg/kg/日、最重症例はメチルプレドニゾロン1g/日（3日間）から開始し、症状に応じて適宜漸減します。



②高用量ヒト免疫グロブリン静注（IVIG）療法

重篤な感染症の併発が危惧される場合、もしくは重症例でステロイド療法との併用療法として、通常、5～20g/日、3日間を1クールとして投与します。

③ 血漿交換療法

ステロイド療法で症状の進行がくい止められない重症例、もしくは重症感染症がある場合に実施します。

④急性期の眼病変対策

急性期の眼病変に対しては、連日の眼科的局所療法が重要で、眼表面の炎症、瞼球癒着を抑えて眼表面上皮を温存し、眼表面の二次感染を防止します。

- **眼表面の消炎**
  ステロイドの大量全身投与に加えて、眼局所にもステロイドを投与します。ベタメタゾンあるいはデキサメタゾンの点眼(1日4回程度)が有効であり、炎症が高度な場合にはベタメタゾン眼軟膏を併用します。
- **感染症予防**
  初診時に結膜嚢培養あるいは分泌物の塗抹および培養検査を行い、予防的に抗菌点眼薬を投与します。菌を検出すれば薬剤感受性を考慮して抗菌薬を変更します。
- **偽膜除去**
  清潔な綿棒に絡めとるなどの方法で、生じた偽膜を丁寧に除去します。
  (ただし偽膜除去の効果については一定の見解がなく、現在のところ偽膜は除去するのが好ましいという意見が多数をしめます。完全に除去する必要はないと考えられます。)
- **癒着解除**
  点眼麻酔下に硝子棒を用いて機械的に瞼球癒着を剥離します。
- **眼圧チェック**
  ステロイドを大量に使用する可能性があるため、手指法で眼圧を適宜チェックします。

厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーブンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群), 2006
厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 中毒性表皮壊死症(中毒性表皮壊死融解症), 2006

4. 経過と処置

国内製造販売後に発現した重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害では、中毒性表皮壊死融解症3例、皮膚粘膜眼症候群5例、多形紅斑1例のいずれの症例においても本剤の投与を中止しました。

症例 <中毒性表皮壊死融解症>

■ 60歳代 男性　肺癌

Day1	本剤投与開始。
Day7	下痢(非重篤)発現。本剤休薬。ロペラミド塩酸塩投与開始。
Day8　(投与中断1日後)	酪酸菌製剤(60mg/日)投与開始。
Day12 (投与中断5日後)	下痢回復。
Day13 (投与中断6日後)	本剤を減量し、投与再開。
Day18 (再投与6日目)	本剤投与中止。
Day19 (中止1日後)	全身の痒み発現、痒みは強く水疱も発現。本事象により、入院期間延長。オロパタジン塩酸塩、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル開始。
Day20 (中止2日後)	体幹・腕・耳:中等度の水疱性皮疹、中等度のびらん、中等度のニコルスキー現象発現。頸部・体幹・脚・腕・足・耳:重度の多形紅斑型皮疹発現。
Day23 (中止5日後)	皮疹増悪。ステロイドパルス(メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、1,000mg/日×3日間)開始。

Day24（中止6日後）	二箇所からの皮膚生検の結果、Stevens-Johnson Syndromeと矛盾しない結果であったが、皮膚科医によりTENと診断。シリコンメッシュシート（メピテルワン）開始。
Day26（中止8日後）	プレドニゾロン 60mg/日へ減量。
Day31（中止13日後）	プレドニゾロン 50mg/日へ減量。
Day36（中止18日後）	プレドニゾロン 40mg/日へ減量。
Day38（中止20日後）	プレドニゾロン 30mg/日へ減量。
Day41（中止23日後）	TEN軽快。プレドニゾロン 20mg/日へ減量。上皮化してきたため、皮膚科的な処置を終了し、保湿を継続。

5. 転帰

国内製造販売後に発現した重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害の転帰は、中毒性表皮壊死融解症は発現した3例のうち、回復が1例、軽快が2例、皮膚粘膜眼症候群は発現した5例のうち、回復が4例、軽快が1例、多形紅斑は発現した1例は回復でした。

参 考

皮膚障害の判定基準

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
アレルギー/免疫					
アレルギー反応/過敏症(薬剤熱を含む)	一過性の潮紅あるいは皮疹；<38℃の薬剤熱	皮疹；潮紅；蕁麻疹；呼吸困難；≧38℃(≧100.4°F)の薬剤熱	蕁麻疹の有無によらず症状のある気管支痙攣；非経口的治療を要する；アレルギーによる浮腫/血管性浮腫；血圧低下	アナフィラキシー	死亡
皮膚科/皮膚					
皮膚乾燥	症状がない	症状があるが日常生活に支障なし	日常生活に支障あり	–	–
爪の変化	変色；隆起(匙状爪)；陥凹	部分的または完全な爪の欠損；爪床痛	日常生活に支障あり	–	–
光過敏症	疼痛を伴わない紅斑	疼痛を伴う紅斑	落屑を伴う紅斑	生命を脅かす；活動不能/動作不能	死亡
掻痒症/掻痒	軽度または限局性の掻痒	激しいまたは広範囲の掻痒	激しいまたは広範囲の掻痒であり、日常生活に支障あり	–	–
皮疹/落屑	自覚症状を伴わない、斑状/丘疹状の皮疹または紅斑	掻痒や随伴症状を伴う、斑状/丘疹状の皮疹または紅斑；体表面積(BSA)の<50%を占める限局性の落屑その他の病変	高度または全身性の紅皮症や斑状/丘疹状/小水疱状の皮疹；BSAの≧50%を占める落屑	全身性の剥脱性/潰瘍性/水疱性皮膚炎	死亡
皮疹：ざ瘡/ざ瘡様	治療を要さない	治療を要する	疼痛/潰瘍/落屑を伴う；外観を損なう	–	死亡
皮疹：多形紅斑(例：Stevens-Johnson症候群、中毒性皮膚壊死)	–	全身性でない散在性皮疹	重症(例：全身性の皮疹または疼痛を伴う口内炎)；静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす；活動不能/動作不能	死亡
皮疹：手足の皮膚反応	疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化または皮膚炎(例：紅斑)	機能障害のない皮膚の変化(例：角層剥離、水疱、出血、腫脹)または疼痛	潰瘍性皮膚炎または疼痛による機能障害を伴う皮膚の変化	–	–
蕁麻疹(蕁麻疹、みみず腫れ、膨疹)	治療を要さない	<24時間の治療を要する	≧24時間の治療を要する	–	–
皮膚科/皮膚-その他(具体的に記載)	軽症	中等症	重症	生命を脅かす；活動不能/動作不能	死亡

CTCAE 3.0版「アレルギー/免疫」「皮膚科/皮膚」より抜粋

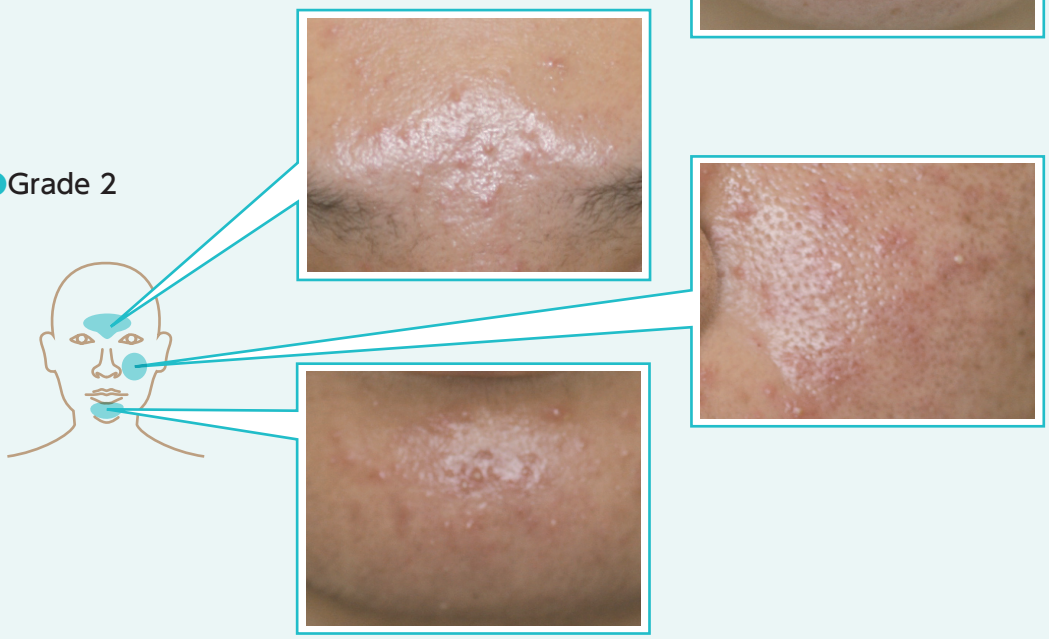
参考

ジオトリフによる
ざ瘡様皮疹の症例写真

●Grade 1



●Grade 2



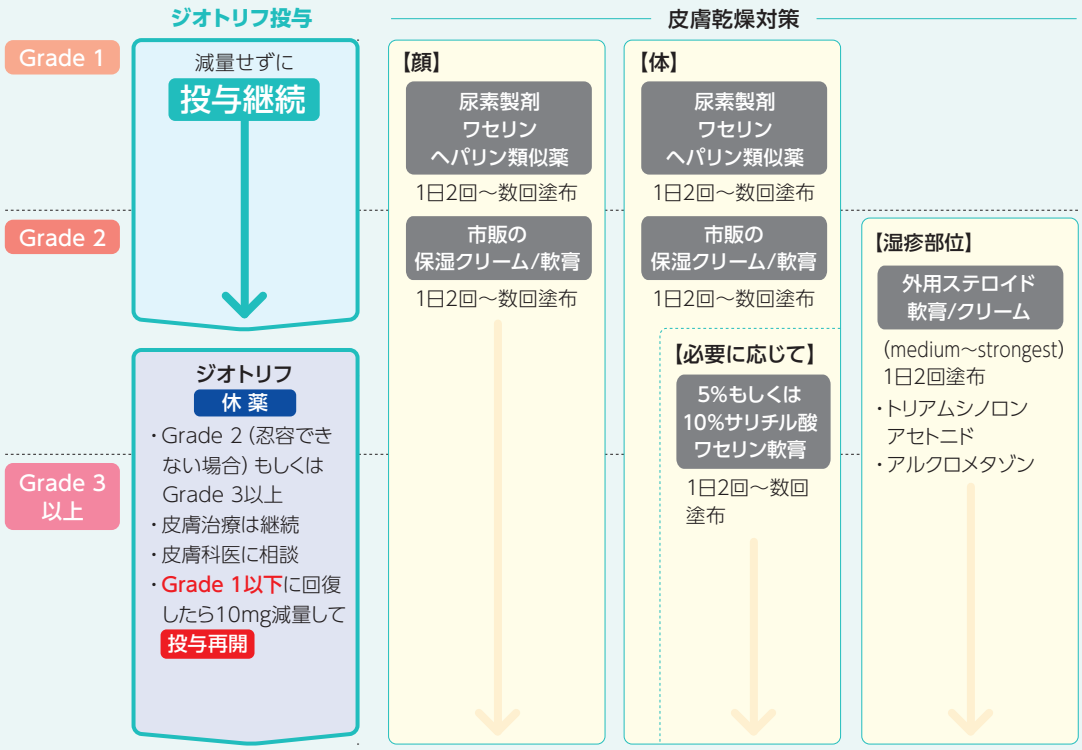
ジオトリフによる
爪囲炎の症例写真

●Grade 2



参 考

皮膚乾燥発現時の対策



◉ステロイド使用にあたっての注意
ステロイドの長期使用で生じる易感染性などのリスクを避けるため、状況に応じてステロイドのランクを下げる、または塗布回数を減らすなどしてください。

監修：国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科 科長 山﨑 直也 先生

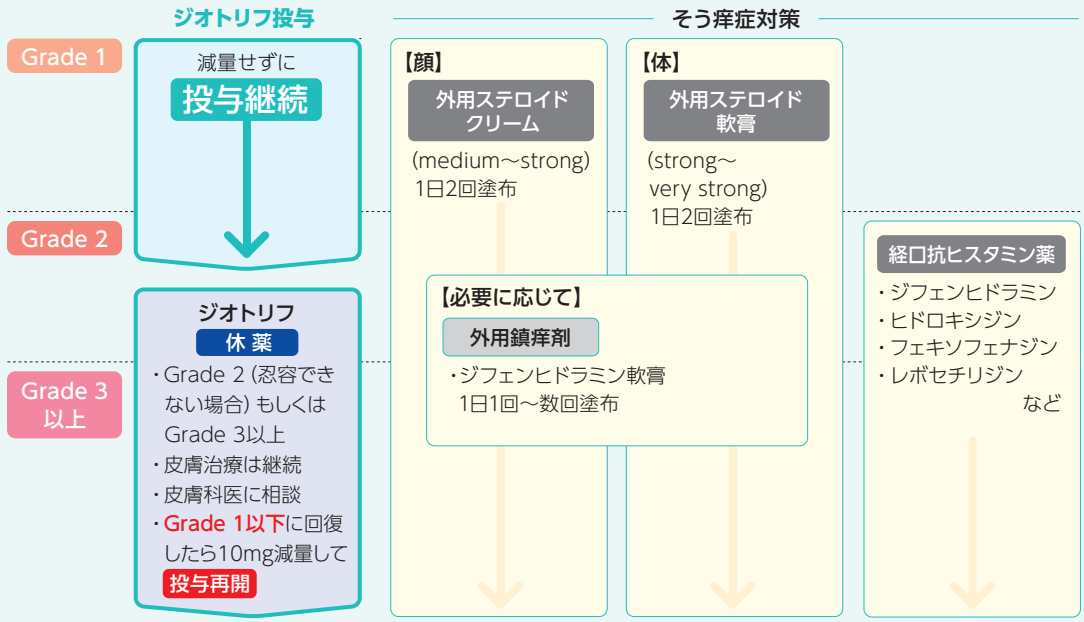
皮膚乾燥の判定基準

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
皮膚および皮下組織障害					
皮膚乾燥	体表面積の<10%を占めるが紅斑やそう痒は伴わない	体表面積の10－30%を占め、紅斑またはそう痒を伴う；身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占め、そう痒を伴う；身の回りの日常生活動作の制限	–	–

CTCAE 4.0版「皮膚および皮下組織障害」より抜粋

参 考

そう痒症発現時の対策



◉ステロイド使用にあたっての注意

ステロイドの長期使用で生じる易感染性などのリスクを避けるため、状況に応じてステロイドのランクを下げる、または塗布回数を減らすなどしてください。

監修：国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科 科長 山﨑 直也 先生

そう痒症の判定基準

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
皮膚および皮下組織障害					
そう痒症	軽度または限局性；局所治療を要する	激しいまたは広範囲；間欠性；掻破による皮膚の変化（例：浮腫、丘疹形成、擦過、苔藓化、滲出/痂皮）；内服治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	激しいまたは広範囲；常時；身の回りの日常生活動作や睡眠の制限；経口副腎皮質ステロイドまたは免疫抑制療法を要する	–	–

CTCAE 4.0版「皮膚および皮下組織障害」より抜粋

④肝不全、肝機能障害

11.1.4 肝不全（頻度不明）、肝機能障害（2.2%）

ALT、AST、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至った症例も報告されている。[7.1、8.2、9.3.1参照]

（製品電子添文「11.1 重大な副作用」より）

1. 発現状況

国際共同第Ⅲ相臨床試験（LUX-Lung 3）のジオトリフ群において、本剤との因果関係が否定できない肝障害の発現率は11.8%（27/229例）であり、そのうちGrade 3以上の発現率は0.9%（2/229例）でした。最も高頻度に報告された肝障害はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加の7.4%（17/229例；Grade 3の1件を含む）であり、この他にもアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加5.2%（12/229例；Grade 3の1件を含む）、肝機能異常2.2%（5/229例）、血中アルカリホスファターゼ増加1.7%（4/229例）などが認められました。

癌患者を対象として本剤を投与した国内外の臨床試験46試験3,865例では重度の肝障害が7例に発現し、うち3例では本剤との因果関係が否定されませんでした。また、急性肝不全または肝不全[0.16%（6/3,865例）]により死亡に至った症例もみられました。

2. 発現時期

国際共同第Ⅲ相臨床試験（LUX-Lung 3）のジオトリフ群における肝障害の発現時期について、初回発現までの期間中央値*は104日（最小値3日～最大値674日）でした。

*：有害事象発現時に因果関係の判断（副作用か否か）は困難であるため、有害事象発現までの中央値としました

3. 異常が認められた場合の対応

Grade 3以上の肝障害、もしくは忍容できないGrade 2の肝障害が認められた場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤の投与を休薬してください。

4. 経過と処置

国際共同第Ⅲ相臨床試験（LUX-Lung 3）のジオトリフ群において、肝障害による本剤の投与中止例が1例認められました。

参 考

肝不全、肝機能障害の判定基準

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肝胆膵					
肝機能障害/肝不全(臨床的)	–	黄疸	羽ばたき振戦	脳症または昏睡	死亡
肝胆膵-その他(具体的に記載)	軽症	中等症	重症	生命を脅かす；活動不能/動作不能	死亡

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
代謝/臨床検査値					
アルカリフォスファターゼ	>ULN−2.5×ULN	>2.5−5.0×ULN	>5.0−20.0×ULN	>20.0×ULN	–
ALT、SGPT(血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)	>ULN−2.5×ULN	>2.5−5.0×ULN	>5.0−20.0×ULN	>20.0×ULN	–
AST、SGOT(血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ)	>ULN−2.5×ULN	>2.5−5.0×ULN	>5.0−20.0×ULN	>20.0×ULN	–
ビリルビン(高ビリルビン血症)	>ULN−1.5×ULN	>1.5−3.0×ULN	>3.0−10.0×ULN	>10.0×ULN	–
GGT(γ-グルタミルトランスペプチダーゼ)	>ULN−2.5×ULN	>2.5×ULN−5.0×ULN	>5.0×ULN−20.0×ULN	>20.0×ULN	–

ULN：(施設)基準値上限

CTCAE 3.0版「肝胆膵」「代謝/臨床検査値」より抜粋

ジオトリフの　6. 用法及び用量
通常、成人にはアファチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
7.2 1日1回40mgで3週間以上投与し、下痢、皮膚障害、口内炎及びその他のグレード2以上の副作用が認められない場合は1日1回50mgに増量してもよい。

⑤心障害

11.1.5 心障害(0.4%)

左室駆出率低下があらわれ、心不全等の重篤な心障害があらわれることがある。[7.1、8.3、9.1.2、9.1.3参照]

(製品電子添文「11.1 重大な副作用」より)

参 考

【LUX-Lung 3：心機能に関連する除外基準】

・コントロール不良の高血圧、ニューヨーク心臓学会の機能分類3のうっ血性心不全、不安定狭心症、コントロール不良の不整脈など臨床的に問題となる心血管異常の既往歴または合併症を有する患者。ランダム化割付け前6ヵ月以内の心筋梗塞を有する患者。
・安静時左室駆出率が50%未満の患者。

1. 発現状況

国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)のジオトリフ群において、心拍数で補正したQT間隔(QTcF)の平均値は、臨床的に問題となる変化を示しませんでした。本剤投与終了時にQTcFを測定した症例において、ベースラインからの平均変化量は2.0msでした。また左室駆出率(LVEF)は、ベースラインから投与終了時までに顕著な変化を示しませんでした。
また本剤との因果関係が否定できない心不全に関連する有害事象の発現率は、収縮機能障害0.9%(2/229例)、左室機能不全0.4%(1/229例)でした。

癌患者を対象として本剤を投与した国内外の臨床試験46試験3,865例では、LVEF低下または心不全に関連する有害事象の発現率は1.4%(53/3,865例)でした。Grade 3以上の心不全に関連する有害事象またはLVEF低下が0.5%(21/3,865例)に発現したものの、ほとんどは治験担当医師により本剤との因果関係はないと判断されましたが、致死的な心不全に関連する有害事象が6例に発現しました。

2. 異常が認められた場合の対応

心障害が認められた場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

参考

心障害の判定基準

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
左室拡張機能不全	診断所見のみ。症状なし；治療を要さない	症状はないが、治療を要する	症状があり、治療に反応するうっ血性心不全	コントロール不良の、治療に反応しないうっ血性心不全；心室補助装置または心臓移植などの処置を要する	死亡
左室収縮機能不全	症状がなく、安静時の駆出率(EF)が<60−50%；左室短縮率(SF)<30−24%	症状がなく、安静時のEF：<50−40%；SF：<24−15%	症状があり、治療に反応するうっ血性心不全；EF：<40−20%；SF：<15%	治療に反応しないうっ血性心不全またはコントロールが不良；EF<20%；心室補助装置、心室縮小手術、または心臓移植などの処置を要する	死亡
心筋炎	−	−	治療に反応するうっ血性心不全	重症または治療に反応しないうっ血性心不全	死亡
拘束型心筋症	症状がなく治療を要さない	症状はないが、治療を要する	うっ血性心不全の症状があり、治療に反応する	治療に反応しないコントロール不良のうっ血性心不全；心室補助装置または心臓移植などの治療を要する	死亡
右室機能不全(肺性心)	症状がなく治療を要さない	症状はないが、治療を要する	症状があり、治療に反応する肺性心	症状がありコントロール不良の肺性心；心室補助装置または心臓移植などの治療を要する	死亡
心臓全般-その他(具体的に記載)	軽症	中等症	重症	生命を脅かす；活動不能/動作不能	死亡

CTCAE 3.0版「心臓全般」より抜粋

ジオトリフの　6. 用法及び用量
通常、成人にはアファチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
7.2 1日1回40mgで3週間以上投与し、下痢、皮膚障害、口内炎及びその他のグレード2以上の副作用が認められない場合は1日1回50mgに増量してもよい。

⑥消化管潰瘍、消化管出血

11.1.7 消化管潰瘍(0.4%)、消化管出血(頻度不明)
異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行うこと。[7.1参照]

(製品電子添文「11.1 重大な副作用」より)

1. 発現状況

国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)のジオトリフ群もしくは国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(LUX-Lung 4)に参加した非小細胞肺癌患者に対する日本人投与症例128例において、消化管潰瘍、消化管出血は認められませんでした。

癌患者を対象として本剤を投与した国内外の臨床試験46試験3,865例で、消化管潰瘍の発現率は十二指腸潰瘍0.3%(13/3,865例)、胃潰瘍0.2%(9/3,865例)など27件で、Grade 3が2例に認められました。また消化管出血の発現率は0.4%(14/3,865例)、そのうちGrade 3は0.1%(5/3,865例)、Grade 4が1例で、上部消化管出血の発現率は0.1%(5/3,865例)、Grade 3は2例で認められました。

消化管穿孔について

癌患者を対象として本剤を投与した国内外の臨床試験46試験3,865例では、消化管穿孔は0.1%(5/3,865例)に発現し、Grade 3は2例に認められ、Grade 4は認められませんでした。そのうち1例が消化管穿孔で死亡しました。国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)のジオトリフ群もしくは国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(LUX-Lung 4)に参加した非小細胞肺癌患者に対する日本人投与症例128例では、消化管穿孔が1例認められました。なお、いずれの消化管穿孔も本剤との因果関係は否定されました。

2. 異常が認められた場合の対応

消化管潰瘍、消化管出血が認められた場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

ジオトリフの　6. 用法及び用量
通常、成人にはアファチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
7.2 1日1回40mgで3週間以上投与し、下痢、皮膚障害、口内炎及びその他のグレード2以上の副作用が認められない場合は1日1回50mgに増量してもよい。

参考

消化管潰瘍、消化管出血の判定基準

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
消化管					
消化管潰瘍-選択：－肛門、盲腸、結腸、十二指腸、食道、回腸、空腸、直腸、小腸-細分類不能、人工肛門、胃	症状がなく、画像所見または内視鏡所見のみ	症状あり；消化管機能に変化あり(例：摂食習慣の制約、経口栄養補給)；＜24時間の静脈内輸液を要する	症状があり、消化管機能に高度の変化あり(例：カロリーまたは水分の経口摂取が不十分)；≧24時間の静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす	死亡
出血					
消化管出血-選択：－腹部-細分類不能、肛門、胆管、盲腸/虫垂、結腸、十二指腸、食道、回腸、空腸、肝、下部消化管-細分類不能、口腔、膵、腹腔、直腸、人工肛門、胃、上部消化管-細分類不能、静脈瘤(食道)、静脈瘤（直腸）	軽度、(鉄補充以外の)治療を要さない	症状があり、内科的治療または小規模な焼灼術を要する	輸血/IVRによる処置/内視鏡的処置/外科的処置を要する；放射線照射(出血部位に対する止血目的)	生命を脅かす；大がかりな(major)緊急処置を要する	死亡

CTCAE 3.0版「消化管」「出血」より抜粋

⑦急性膵炎

11.1.8 急性膵炎（頻度不明）
腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等の異常が認められた場合には投与を中止すること。[7.1参照]

（製品電子添文「11.1 重大な副作用」より）

1. 発現状況

国際共同第Ⅲ相臨床試験（LUX-Lung 3）のジオトリフ群において、本剤との因果関係が否定できない急性膵炎の発現率は0.4%（1/229例）でした。この急性膵炎発現例はGrade 3の日本人症例でした。
また、国内製造販売後から2016年1月までに報告された日本人症例の急性膵炎は4例、急性膵炎の重症度判定基準による重症度判定では重症が3例（不明：1例）でした。

2. 発現時期

国際共同第Ⅲ相臨床試験（LUX-Lung 3）のジオトリフ群および国内製造販売後における急性膵炎の発現時期は、投与開始から8日、10日、81日、186日（不明：1例）でした。

3. 異常が認められた場合の対応

激しい腹痛、悪心、嘔吐等が認められた場合は、血清アミラーゼ等の検査を行ってください。血清アミラーゼ値の上昇等の異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

参 考

急性膵炎の基本的診療方針

急性膵炎と診断したら、まずは膵炎を発症しうる薬剤の投与を直ちに中止してください。診断後は重症度を判定し、基本的な治療（モニタリング、初期治療）に加えて重症度に応じた治療を行います。

■ 急性膵炎の重症度判定基準（厚生労働省平成19年度改訂）

予後因子

1. BE≦−3mEq/Lまたはショック（収縮期血圧<80mmHg）
2. PaO_2≦60mmHg（room air）または呼吸不全（人工呼吸が必要）
3. BUN≧40mg/dL（またはCr≧2.0mg/dL）または乏尿（輸液後も一日尿量が400mL以下）
4. LDH≧基準値上限の2倍
5. 血小板数≦10万/mm^3
6. Ca≦7.5mg/dL
7. CRP≧15mg/dL
8. SIRS診断基準における陽性項目数≧3
9. 年齢≧70歳

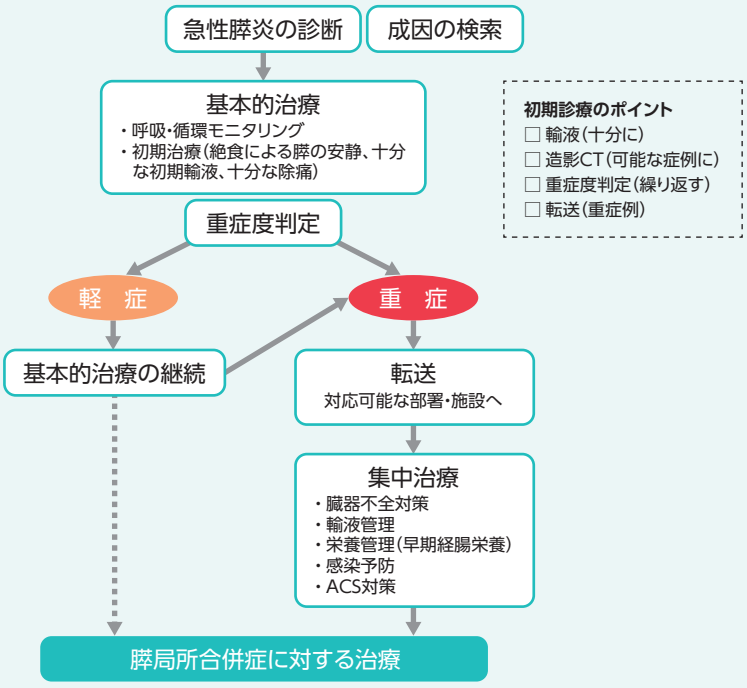
SIRS診断基準項目： (1)体温>38℃あるいは<36℃
(2)脈拍>90回/分
(3)呼吸数>20回/分あるいは$PaCO_2$<32torr
(4)白血球数>12,000/mm^3か<4,000/mm^3または10%幼若球出現

予後因子は各1点とする。スコア2点以下は軽症、3点以上を重症とする。
また、造影CT Grade≧2であれば、スコアにかかわらず重症とする。

（厚生労働省難治性膵疾患調査研究班）

厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性膵炎（薬剤性膵炎）, 2009

■ 急性膵炎の基本的診療方針



急性膵炎診療ガイドライン2015改訂出版委員会 編.
急性膵炎診療ガイドライン2015［第4版］, 金原出版, 2015より改変

4. 経過と処置

国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)のジオトリフ群および国内製造販売後に発現した急性膵炎では、4例(不明:1例)で本剤の投与を中止しました。

5. 転帰

国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)のジオトリフ群および国内製造販売後における急性膵炎の転帰は、回復が2例、軽快が1例(不明:2例)でした。

参 考

膵炎の判定基準

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肝胆膵					
膵炎	症状がなく、酵素の上昇および/または画像所見あり	症状があり、内科的治療を要する	IVRによる処置/外科的処置を要する	生命を脅かす(例:循環器不全、出血、敗血症)	死亡
代謝/臨床検査値					
アミラーゼ	>ULN−1.5×ULN	>1.5−2.0×ULN	>2.0−5.0×ULN	>5.0×ULN	−
リパーゼ	>ULN−1.5×ULN	>1.5×ULN−2.0×ULN	>2.0×ULN−5.0×ULN	>5.0×ULN	−

ULN:(施設)基準値上限

CTCAE 3.0版「肝胆膵」「代謝/臨床検査値」より抜粋

⑧眼の異常

	10%以上	1%以上10%未満	1%未満	頻度不明
眼障害[注2)]		結膜炎、眼乾燥、角膜炎、眼瞼炎、霧視、眼脂、白内障	眼瞼障害、睫毛乱生、硝子体剥離、結膜出血、角膜びらん、後天性涙腺炎、虹彩毛様体炎、網膜変性	眼痛

注2)直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。

(製品電子添文「11.2 その他の副作用」より)

1. 発現状況

国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)のジオトリフ群において、本剤との因果関係が否定できない眼の障害の発現率は17.9%(41/229例)であり、そのうちGrade 3以上の発現率は0.4%(1/229例)、重篤な副作用は0.0%でした。また、日本人サブグループのジオトリフ群における本剤との因果関係が否定できない眼の障害の発現率は37.0%(20/54例)であり、そのうちGrade 3以上の発現率は1.9%(1/54例)、重篤な副作用は0.0%でした。最も高頻度に報告された基本語は結膜炎であり、Grade 3以上の眼の障害1例は、Grade 3の角膜炎でした。

■ LUX-Lung 3における眼の障害の発現(ジオトリフ群)

	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
全症例(n=229)	41(17.9%)	26(11.4%)	14 (6.1%)	1(0.4%)	0(0.0%)
日本人サブグループ(n=54)	20(37.0%)	11(20.4%)	8(14.8%)	1(1.9%)	0(0.0%)

発現症例数(発現率%)

Grade:CTCAE 3.0版

2. 発現時期

国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)のジオトリフ群の全症例および日本人における眼の障害の初回発現時期について、投与開始から14日以内の発現率はそれぞれ2.2%(5/229例)、5.6%(3/54例)でした。また、初回発現までの期間中央値*はそれぞれ114日(最小値6日～最大値672日)、126日(最小値6日～最大値568日)でした。

*:有害事象発現時に因果関係の判断(副作用か否か)は困難であるため、有害事象発現までの中央値としました

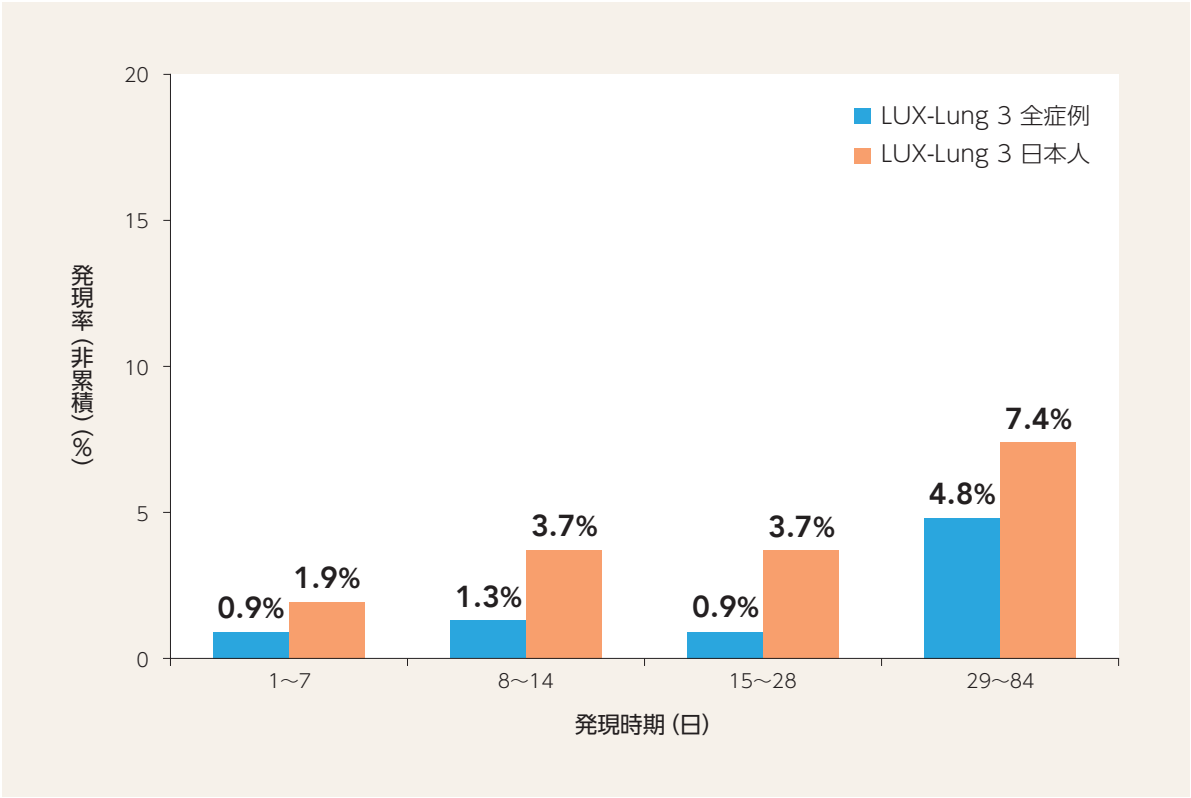
■ LUX-Lung 3における眼の障害の初回発現時期

	全症例(n=229)	日本人(n=54)
眼の障害の初回発現時期(累積発現率)		
day 1～7	2(0.9%)	1 (1.9%)
day 8～14	3(2.2%)	2 (5.6%)
day 15～28	2(3.1%)	2 (9.3%)
day 29～84	11(8.2%)	4(16.9%)

発現症例数(発現率%)

LUX-Lung 3の日本人サブグループのジオトリフ群では、ほとんどの患者がジオトリフ投与開始後15日以降に1回目の眼の障害を発現しており、特にジオトリフ投与開始後6週以降に多くの患者(39.2%)で眼の障害が発現しました。

■ 眼の障害の初回発現の時期別発現率



3. 異常が認められた場合の対応

Grade 3以上の眼の異常、もしくは忍容できないGrade 2の眼の異常が認められた場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤の投与を休薬してください。

4. 経過と処置

国際共同第Ⅲ相臨床試験（LUX-Lung 3）のジオトリフ群において、眼の障害による本剤の減量率は0.9%（2/229例）、投与中止率は0.4%（1/229例）でした。なお対症療法として、14.4%（33/229例）の患者が眼の障害に対する処置を受けました。日本人サブグループでは、眼の障害による本剤の減量率は1.9%（1/54例）、投与中止率は1.9%（1/54例）であり、33.3%（18/54例）の患者が眼の障害に対する処置を受けました。

5. 転帰

国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)のジオトリフ群の全症例および日本人における眼の障害の転帰について、回復率はそれぞれ12.7%(29/229例)、25.9%(14/54例)でした。また、本剤との因果関係が否定できない眼の障害を発現した41例(全症例)および20例(日本人)における回復率は、それぞれ70.7%(29/41例)、70.0%(14/20例)でした。

■ LUX-Lung 3における眼の障害の転帰(ジオトリフ群の副作用発現例)

	全症例(n=229)	日本人(n=54)
副作用発現例	41(100.0%)	20(100.0%)
回復	29 (70.7%)	14 (70.0%)
未回復	11 (26.8%)	6 (30.0%)
後遺症	0 (0.0%)	0 (0.0%)
不明	1 (2.4%)	−

症例数(率%)

角膜炎について

癌患者を対象としてジオトリフを投与した国内外の臨床試験46試験3,865例において、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤との因果関係が否定できない角膜障害の発現率は0.8%(29/3,865例)であり、このうち角膜炎の発現率が0.4%(17/3,865例)と最も高値でした。このうち副作用としてGrade 3の角膜炎が1例認められ、角膜穿孔やGrade 4以上の角膜炎は認められませんでした。

LUX-Lung 3のジオトリフ群もしくは国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(LUX-Lung 4)に参加した非小細胞肺癌患者に対する日本人投与症例128例について、角膜障害の発現率は5.5%(7/128例)であり、この内訳は角膜炎3.9%(5/128例)、点状角膜炎1.6%(2/128例)、角膜びらん0.8%(1/128例)でした。Grade 3の角膜炎が1例認められ、この患者はベースライン時にシェーグレン症候群を有する66歳の女性で、ジオトリフ40mgの投与開始後11日で角膜炎が発現したものの、本剤の減量により軽快し、約1年間ジオトリフを継続できました。

参考

眼の障害の判定基準

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
眼球乾燥症候群	軽症、治療を要さない	症状があり、機能障害はあるが、日常生活には支障がない;内科的治療を要する	症状あり、または日常生活に支障のある視力低下;外科的処置を要する	−	−
角膜炎(角膜の炎症/角膜潰瘍)	眼科的異常所見のみ;治療を要さない	症状があり機能障害はあるが、日常生活には支障がない	症状があり、日常生活に支障あり;外科的処置を要する	穿孔または失明(0.1以下)	−
角結膜疾患	症状がない、またはわずかな症状があるが機能障害はない	症状があり、機能障害があるが、日常生活には支障がない;抗生物質の局所投与等の局所療法を要する	症状があり、日常生活に支障あり;外科的処置を要する	−	−
眼球/視覚-その他(具体的に記載)	症状があるが、機能には支障がない	症状があり、機能障害はあるが、日常生活には支障がない	症状があり、日常生活に支障あり	失明(0.1以下)	死亡

CTCAE 3.0版「眼球/視覚」より抜粋

⑨口内炎

	10%以上	1%以上10%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	下痢(80.8%)、口内炎(38.4%)、悪心(17.9%)、嘔吐(17.0%)、口唇炎(12.2%)	口内乾燥、消化不良、腹痛、便秘、胃炎、腹部膨満、上腹部痛、肛門周囲痛、腹部不快感	歯肉炎、口唇乾燥、肛門の炎症、痔核、心窩部不快感、舌炎、口唇症	口唇腫脹、食道炎、腸炎、小腸炎、大腸炎、肛門周囲炎

(製品電子添文「11.2 その他の副作用」より)

1. 発現状況

国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)のジオトリフ群において、本剤との因果関係が否定できない口内炎の発現率は72.1%(165/229例)であり、そのうちGrade 3以上の発現率は8.7%(20/229例)、重篤な副作用は1.3%(3/229例)でした。また、日本人サブグループのジオトリフ群における本剤との因果関係が否定できない口内炎の発現率は88.9%(48/54例)であり、そのうちGrade 3以上の発現率は7.4%(4/54例)、重篤な副作用は3.7%(2/54例)でした。

■ LUX-Lung 3における口内炎の発現(ジオトリフ群)

	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
全症例(n=229)	165(72.1%)	95(41.5%)	50(21.8%)	19(8.3%)	1(0.4%)
日本人サブグループ(n=54)	48(88.9%)	29(53.7%)	15(27.8%)	4(7.4%)	0(0.0%)

発現症例数(発現率%)
Grade:CTCAE 3.0版

2. 発現時期

国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)のジオトリフ群の全症例および日本人における口内炎の初回発現時期について、投与開始から14日以内の発現率はそれぞれ55.0%(126/229例)、75.9%(41/54例)でした。また、初回発現までの期間中央値*はそれぞれ7日(最小値1日～最大値525日)、7日(最小値2日～最大値294日)でした。

＊:有害事象発現時に因果関係の判断(副作用か否か)は困難であるため、有害事象発現までの中央値としました

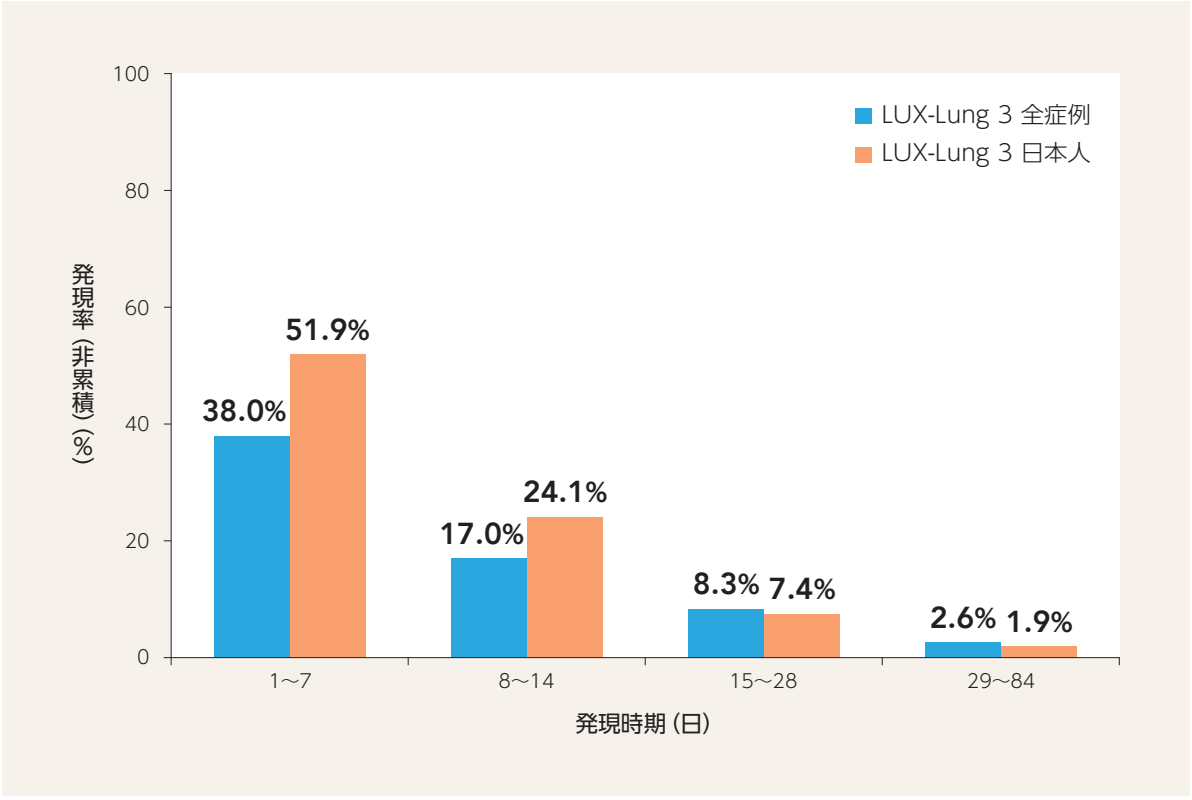
■ LUX-Lung 3における口内炎の初回発現時期

	全症例(n=229)	日本人(n=54)
口内炎の初回発現時期(累積発現率)		
day 1～7	87(38.0%)	28(51.9%)
day 8～14	39(55.0%)	13(75.9%)
day 15～28	19(63.3%)	4(83.3%)
day 29～84	6(66.0%)	1(85.2%)

発現症例数(発現率%)

LUX-Lung 3の日本人サブグループのジオトリフ群では、ほとんどの患者がジオトリフ投与開始後14日以内に1回目の口内炎を発現しました。特にGrade 3以上の口内炎を発現した全4例はジオトリフ投与開始後6週間以内に発現しており、Grade 3以上の口内炎の発現率は、投与開始後18週間以内での6.8%から、18週以降では0.0%と低下しました。

■ 口内炎の初回発現の時期別発現率



3. 異常が認められた場合の対応

Grade 3以上の口内炎、もしくは忍容できないGrade 2の口内炎が認められた場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤の投与を休薬してください。

口内炎には確立した治療はなく、症状にあわせた対症療法が主になります。

(1) 含嗽および口腔ケア

治療においても口腔ケアと含嗽は継続します。含嗽剤は口腔内の保清、保湿に加えて、消炎鎮痛、組織修復が主な目的です。口内炎が発生すると疼痛により口腔ケアが困難になります。疼痛が強い場合は、まず局所麻酔薬、消炎鎮痛薬を使用し、激しい疼痛の場合はオピオイドを組み合わせて口腔ケアを継続するように努めます。

(2) 消炎および鎮痛薬

軽度から中等度の痛みには、局所麻酔薬(リドカインなど)による含嗽に加え、アセトアミノフェンか、非ステロイド性抗炎症薬(解熱消炎鎮痛薬：NSAIDs)を使用します。中等度以上の痛みで除痛が困難な場合は麻薬系鎮痛薬を使用することもあります。ただし、NSAIDsはシスプラチンなどの腎毒性のある薬剤との併用では、腎機能障害が増悪する可能性があるため注意が必要です。骨髄抑制などの免疫低下状態では、口腔カンジダ症やウイルス性口内炎が増悪することがあるので、ステロイド治療は使用方法に慎重さが求められます。漫然と大量もしくは長期に使用するべきではありません。

(3) 粘膜保護

口腔乾燥からの粘膜保護は保湿剤に加え、副交感神経を刺激して唾液の分泌を促すピロカルピン塩酸塩錠、人工唾液などを補助的に使用するとよいです。

(4) 低出力レーザー

低出力レーザーを口腔内に使用すると、その特性から深部では吸収だけが起こり表層で強い拡散が起こるため、口腔内に露出した部分(口腔粘膜)にのみ効果が得られます。低出力レーザーは、細胞の活性化やコラーゲン新生の促進、血流改善や血管新生の促進などに関与し、疼痛緩和効果をはじめ抗炎症効果、鎮静効果、創傷治癒促進効果がみられるため、口内炎治療に応用されています。

■ 診断基準別治療方法

	治療方法
Grade 0～1	含嗽
Grade 1～2	含嗽+保湿剤、粘膜保護剤、冷却法、低出力レーザー
Grade 3～4	含嗽+保湿剤、粘膜保護剤、局所麻酔薬、冷却法、鎮痛薬

厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 抗がん剤による口内炎, 2009

4. 経過と処置

国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)のジオトリフ群において、口内炎による本剤の減量率は10.0%(23/229例)、投与中止率は0.0%でした。なお対症療法として、61.6%(141/229例)の患者が処置を受けました。日本人サブグループでは、口内炎による本剤の減量率は7.4%(4/54例)、投与中止率は0.0%であり、対症療法として83.3%(45/54例)の患者が処置を受けました。

5. 転帰

国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)のジオトリフ群の全症例および日本人における口内炎の転帰について、回復率はそれぞれ55.0%(126/229例)、75.9%(41/54例)でした。また、本剤との因果関係が否定できない口内炎を発現した165例(全症例)および48例(日本人)における回復率は、それぞれ76.4%(126/165例)、85.4%(41/48例)でした。

■ LUX-Lung 3における口内炎の転帰(ジオトリフ群の副作用発現例)

	全症例(n=229)	日本人(n=54)
副作用発現例	165(100.0%)	48(100.0%)
回復	126 (76.4%)	41 (85.4%)
未回復	30 (18.2%)	7 (14.6%)
後遺症	0 (0.0%)	0 (0.0%)
不明	9 (5.5%)	−

症例数(率%)

参考

口内炎の判定基準

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
粘膜炎/口内炎(診察所見)-選択: −肛門、食道、大腸、喉頭、口腔、咽頭、直腸、小腸、胃、気管	粘膜の紅斑	斑状潰瘍または偽膜	融合した潰瘍または偽膜;わずかな外傷で出血	組織の壊死;顕著な自然出血;生命を脅かす	死亡
粘膜炎/口内炎(機能/症状)-選択: −肛門、食道、大腸、喉頭、口腔、咽頭、直腸、小腸、胃、気管	上気道/上部消化管;わずかな症状で摂食に影響なし;わずかな呼吸器症状があるが機能障害はない 下部消化管:わずかに不快感があるが治療を要さない	上気道/上部消化管;症状があるが、食べやすく加工した食事を摂取し嚥下することはできる;呼吸器症状があり機能障害があるが日常生活に支障はない 下部消化管:症状があり、内科的治療を要するが、日常生活に支障なし	上気道/上部消化管;症状があり、十分な栄養や水分の経口摂取ができない;呼吸器症状があり日常生活に支障がある 下部消化管:便失禁やその他の症状により日常生活に支障がある	生命を脅かす症状がある	死亡

CTCAE 3.0版「消化管」より抜粋

ジオトリフのご使用に際しての注意点

警 告

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分に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、添付文書を参照して、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本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。
[8.1、9.1.1、11.1.1参照]

（製品電子添文「1. 警告」より）

解 説

（1）既承認のEGFRチロシンキナーゼ阻害剤（EGFR TKI）では、間質性肺疾患の早期診断および早期治療が重要であることから、治療初期は入院またはそれに準ずる管理の下で副作用の発現の観察が行われています。本剤の投与に際しても、適正使用ならびに安全性確保の観点から緊急時に十分対応可能な医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで投与を行う必要があります。また、患者またはその家族等に本剤の有効性および危険性を十分に説明し、同意を得たうえで投与を行う必要があるため設定しました。

（2）間質性肺疾患については、既承認のEGFR TKIでも知られている副作用であり、本剤の国内外臨床試験においても報告されています。投与中は間質性肺疾患の初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認および定期的な画像検査等による観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行う必要があります。また、本剤を投与した外国人において因果関係が否定できない死亡を含む重篤な間質性肺疾患が報告されていることから、治療初期は入院またはそれに準ずる管理の下で、副作用発現に関する観察を十分に行う必要があるため設定しました。

（医薬品医療機器総合機構の医薬品関連情報>重篤副作用疾患別対応マニュアル（医療関係者向け）>間質性肺炎（http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0611002.pdf）をご参照ください）

適正な投与患者さんの検討

1. 投与禁忌の患者さん

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[11.1.9参照]

(製品電子添文「2. 禁忌」より)

解 説

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があることから、一般的な注意として設定しています。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないでください。

2. 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、8.1、11.1.1参照]
9.1.2 心不全症状のある患者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。[8.3、11.1.5参照]
9.1.3 左室駆出率が低下している患者
症状が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.5参照]
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重度の腎機能障害のある患者
本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者
これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.2、11.1.4、16.6.2参照]
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2週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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験で黄体数、着床数及び生存胎児数の減少並びに着床後胚損失の増加(ラット)、胎児体重の減少、矮小児、四肢の弯曲、大動脈弓及び右又は左頚動脈における過剰血管並びに矮小精巣等の変異(ウサギ)が認められている。[9.4参照]
9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。動物実験で乳汁中へ移行することが認められている(ラット)。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

(製品電子添文「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」より)

投与開始前・投与開始後の注意事項

71ページの「投与前適正使用チェックシート」を参考に投与患者さんをご検討ください。

重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。[1.2、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.3.1、11.1.4参照]

8.3 重篤な心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率の変動を含む）を十分に観察すること。[9.1.2、9.1.3、11.1.5参照]

（製品電子添文「8. 重要な基本的注意」より）

解 説

（1）本剤の国内外臨床試験において投与後に間質性肺疾患が認められています。しかしながら、間質性肺疾患様事象の発症予測因子が明らかではなく、また発現時期について一貫した傾向が認められていません。間質性肺疾患様事象を早期発見するためには、適切な検査の実施や十分な観察を行うことが必要であることから設定しました。

（2）本剤の国内外臨床試験において投与後に肝機能障害（ALTあるいはASTの上昇等）が認められています。海外では、肝障害により死亡に至った症例も認められていることから、定期的に肝機能検査値のモニタリングを行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うことが必要と考え設定しました。

（3）日本人患者を含んだ国際共同第Ⅲ相臨床試験においては、心不全に関連する重篤な有害事象および本剤の投与中止に至った患者は認められませんでした。しかしながら、他の海外臨床試験において重篤な心不全、あるいは致死的な心臓関連の有害事象が認められており、本剤の投与前または投与中に左室駆出率等の心機能を評価するなど、患者の状態を十分に観察する必要があることから設定しました。

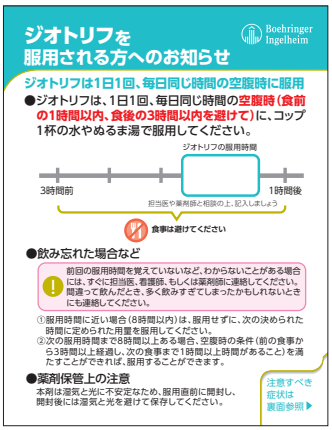
患者さんへの説明

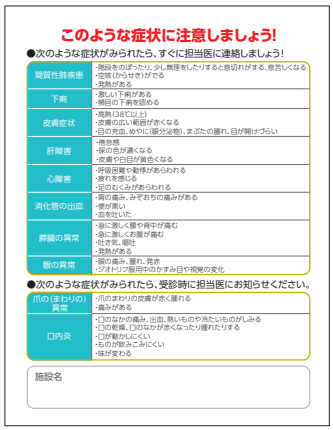
ジオトリフを服用される患者さんまたはそのご家族に対し、ジオトリフ服用開始前にジオトリフの効果、予想される副作用、副作用対策など有効性と危険性を十分に説明して、同意を得てから投与してください。

患者向け小冊子



パッケージ封入指導箋





相互作用

10. 相互作用

本剤はP-糖蛋白(P-gp)の基質である。また、*in vitro*試験において、本剤は乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質であること、及び本剤の代謝への肝薬物代謝酵素P-450の関与は低いことが示唆された。
[16.4、16.5.2参照]

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
P-gp阻害剤 リトナビル、イトラコナゾール、ベラパミル等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が高まるおそれがあることから、P-gp阻害剤と併用する場合は、本剤投与と同時又は本剤投与後に投与すること。	本剤はP-gpの基質であり、本剤服用前にP-gp阻害剤を投与すると、併用により本剤の血中濃度が上昇することがある。
P-gp誘導剤 リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)等 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤はP-gpの基質であり、併用により本剤の血中濃度が低下することがある。

(製品電子添文「10. 相互作用」より)

解説

Caco-2細胞を用いた*in vitro*試験において、P-gpあるいはヒトBCRPを介したアファチニブの輸送の検討を行った結果、アファチニブはP-gpおよびBCRPの基質であることが示唆されました。また、アファチニブ存在下で、CYP分子種あるいはUGT1A1および2B7の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベーションしたとき、アファチニブはCYP2C9、UGT1A1ならびに2B7の基質の代謝に対して弱い阻害作用を示しました。しかしながら、臨床最高血中濃度との比較により、臨床使用時に問題となる薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性は低いと示唆されました。

国際共同第Ⅲ相臨床試験：LUX-Lung 3（検証試験）

1. 試験デザイン

目　　的：*EGFR*遺伝子変異陽性の病期ⅢB～Ⅳ期の肺腺癌を有する、EGFR TKI未治療の患者において、1次治療としてのジオトリフ単独療法の有効性および安全性をペメトレキセド+シスプラチン併用化学療法と比較する。

対　　象：EGFR TKIを含む化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者345例（日本人83例を含む）

方　　法：国際多施設共同、非盲検、ランダム化（2：1）、実薬対照、2群並行群間比較試験

【ジオトリフ群（n=230）】

ジオトリフ開始用量として40mg/日を1日1回連日経口投与

【ペメトレキセド+シスプラチン（PEM+CDDP）群（n=115）】

ペメトレキセド 500mg/m^2+シスプラチン 75mg/m^{2}をday1に点滴静注し、3週毎×最大6コースまで投与

評価項目：【有効性】

主要評価項目（検証的解析項目）…無増悪生存期間（progression-free survival：PFS、検証的な解析項目）（RECIST 1.1版で評価）

主な副次評価項目…奏効率、奏効までの期間、奏効期間、病勢コントロール率、病勢コントロール期間（以上RECIST 1.1版で評価）、全生存期間（overall survival：OS）

【安全性】

有害事象（CTCAE 3.0版に基づく）、臨床検査値

解析計画：事前に計画されたサブグループ解析として性別、年齢、ECOG PS、*EGFR*遺伝子変異カテゴリー、喫煙歴、人種、日本人による層別解析を実施した。

EGFR TKI：上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤

Jones H. et al.：社内資料 国際共同第Ⅲ相試験（LUX-Lung 3）［承認時評価資料］

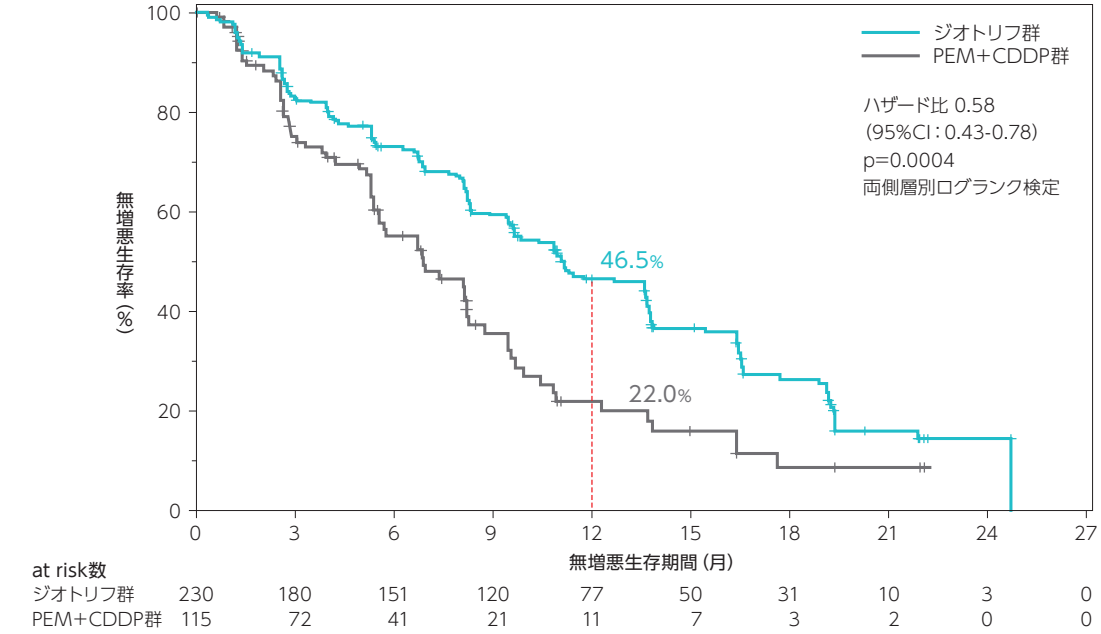
本研究はベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施されました

ジオトリフの　4. 効能又は効果
*EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
ジオトリフの　6. 用法及び用量
通常、成人にはアファチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。
7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
7.2 1日1回40mgで3週間以上投与し、下痢、皮膚障害、口内炎及びその他のグレード2以上の副作用が認められない場合は1日1回50mgに増量してもよい。

2. 有効性

主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)中央値はジオトリフ群11.1ヵ月、PEM+CDDP群6.9ヵ月、ハザード比0.58(95%信頼区間：0.43-0.78)で有意差が検証されました(p=0.0004、両側層別ログランク検定)。

■ 無増悪生存期間(n=345：独立判定委員会による判定)[主要評価項目、検証的解析結果]



	無増悪生存期間中央値(95%CI)	1年無増悪生存率
ジオトリフ群(n=230)	11.1ヵ月(9.63-13.63)	46.5%
PEM+CDDP群(n=115)	6.9ヵ月(5.39-8.25)	22.0%

参 考

*EGFR*遺伝子変異の種類別による無増悪生存期間(中央値)の結果

*EGFR*遺伝子変異	ジオトリフ群	PEM+CDDP群	ハザード比	95%CI
Del 19	13.7ヵ月(n=113)	5.6ヵ月(n=57)	0.28	0.18-0.44
L858R	10.8ヵ月(n=91)	8.1ヵ月(n=47)	0.73	0.46-1.17
その他	2.8ヵ月(n=26)	9.9ヵ月(n=11)	1.89	0.84-4.28

副次評価項目である全生存期間(OS)(事前に規定したOSの主解析のための2013年11月14日データカットオフ)の中央値は、ジオトリフ群で28.2ヵ月、PEM+CDDP群で28.2ヵ月でした(ハザード比0.88、95%信頼区間：0.66-1.17)。

3. 後治療

2013年11月14日データカットオフにおける投与中止例はジオトリフ群209例、PEM+CDDP群115例であり、このうち後治療実施率はジオトリフ群78.0%(163/209例)、PEM+CDDP群85.2%(98/115例)でした。また、EGFR TKIによる後治療実施率はジオトリフ群39.7%(83/209例)、PEM+CDDP群70.4%(81/115例)でした。

■ 投与中止例の後治療(2013年11月14日データカットオフ)

	ジオトリフ群(n=230)	PEM+CDDP群(n=115)
投与中止例	209(100.0%)	115(100.0%)
後治療未実施例	46 (22.0%)	17 (14.8%)
後治療実施例	163 (78.0%)	98 (85.2%)
抗悪性腫瘍剤による治療	159 (76.1%)	98 (85.2%)
化学療法(または化学療法ベースの併用投与)	144 (68.9%)	54 (47.0%)
プラチナ製剤ベース	113 (54.1%)	18 (15.7%)
単独投与	76 (36.4%)	42 (36.5%)
プラチナ製剤ベース+Bev	26 (12.4%)	0 (0.0%)
その他の併用投与	7 (3.3%)	6 (5.2%)
単独投与+Bev	5 (2.4%)	2 (1.7%)
EGFR TKI	83 (39.7%)	81 (70.4%)
エルロチニブ塩酸塩	65 (31.1%)	53 (46.1%)
ゲフィチニブ	30 (14.4%)	46 (40.0%)
ジオトリフ	2 (1.0%)	9 (7.8%)
その他	7 (3.3%)	5 (4.3%)
EGFR TKIを含む併用投与	6 (2.9%)	11 (9.6%)
エルロチニブ塩酸塩+	5 (2.4%)	8 (7.0%)
ゲフィチニブ+	1 (0.5%)	3 (2.6%)
ジオトリフ+	0 (0.0%)	2 (1.7%)
放射線治療	36 (17.2%)	24 (20.9%)

症例数(率%)

EGFR TKI:上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤、Bev:ベバシズマブ(遺伝子組換え)

4. 減量状況

■ ジオトリフ群の全症例における減量状況

開始用量	減量した患者の割合	
	30mg	20mg
40mg	52.4% (120/229例)	17.5% (40/229例)

■ ジオトリフ群の日本人サブグループにおける減量状況

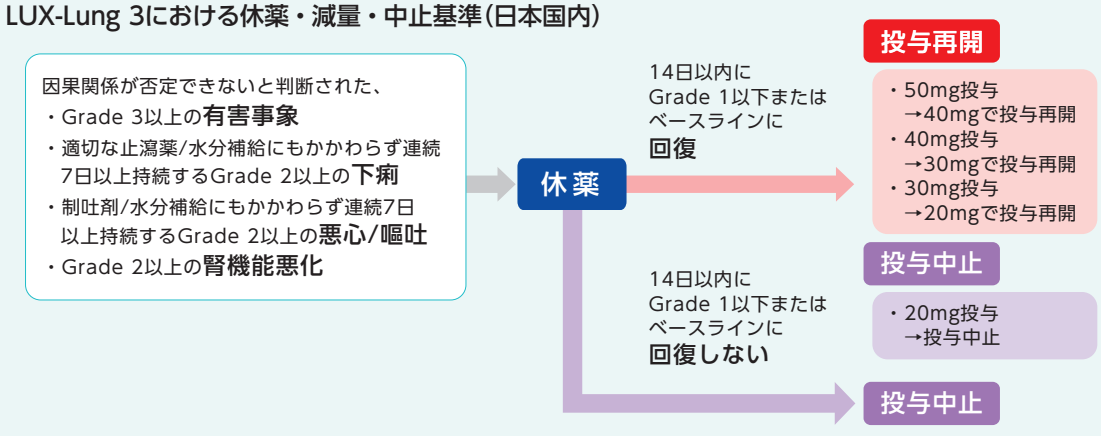
開始用量	減量した患者の割合	
	30mg	20mg
40mg	72.2% (39/54例)	33.3% (18/54例)

5. 安全性

ジオトリフ群ではほとんどの患者(99.6%)に副作用が発現し、発現率50%以上の副作用として下痢(95.2%)、発疹/ざ瘡(89.1%)、口内炎(72.1%)、爪の異常(61.1%)が認められ、Grade 3以上で発現率10%以上の副作用としては発疹/ざ瘡(16.2%)、下痢(14.4%)、爪の異常(11.8%)が認められました。
PEM+CDDP群の副作用発現率は95.5%であり、発現率50%以上の副作用として悪心(65.8%)、食欲減退(53.2%)が認められ、Grade 3以上で発現率10%以上の副作用としては好中球減少症(18.0%)、疲労(12.6%)が認められました。

参 考

LUX-Lung 3における休薬・減量・中止基準(日本国内)



副作用発現状況

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異を有する非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、安全性評価対象229例(日本人54例を含む)中228例(99.6%)に副作用が認められ、主な副作用は、下痢218例(95.2%)、発疹141例(61.6%)、爪囲炎130例(56.8%)等でした。(承認時)
化学療法既治療の非小細胞肺癌患者を対象とした国内第I/Ⅱ相臨床試験の第Ⅱ相部分において、安全性評価対象62例中全例(100.0%)に副作用が認められ、主な副作用は、下痢62例(100.0%)、発疹52例(83.9%)、爪囲炎42例(67.7%)、口内炎40例(64.5%)等でした。(承認時)

■ 国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)の有害事象および副作用発現数(承認時)

	ジオトリフ群	PEM+CDDP群
安全性評価対象例数	229例	111例
有害事象発現数(%)	229例(100.0%)	109例(98.2%)
副作用発現数(%)	228例 (99.6%)	106例(95.5%)
重篤な有害事象発現数(%)	66例 (28.8%)	25例(22.5%)
Grade 3以上の有害事象発現数(%)	139例 (60.7%)	63例(56.8%)
Grade 3以上の副作用発現数(%)	112例 (48.9%)	53例(47.7%)
休薬・減量に至った有害事象発現数(%)	131例 (57.2%)	18例(16.2%)
投与中止に至った有害事象発現数(%)	32例 (14.0%)	17例(15.3%)

PEM+CDDP:ペメトレキセド+シスプラチン

■ 国際共同第Ⅲ相臨床試験（LUX-Lung 3）における両群いずれかで発現率5%超の副作用（承認時）

	ジオトリフ群（n=229）		PEM+CDDP群（n=111）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
下痢	218（95.2%）	33（14.4%）	17（15.3%）	0（0.0%）
発疹/ざ瘡	204（89.1%）	37（16.2%）	7（6.3%）	0（0.0%）
発疹	161（70.3%）	32（14.0%）	7（6.3%）	0（0.0%）
ざ瘡様皮膚炎	80（34.9%）	6（2.6%）	0（0.0%）	0（0.0%）
口内炎	165（72.1%）	20（8.7%）	17（15.3%）	1（0.9%）
爪の異常	140（61.1%）	27（11.8%）	0（0.0%）	0（0.0%）
皮膚乾燥	67（29.3%）	1（0.4%）	2（1.8%）	0（0.0%）
食欲減退	47（20.5%）	7（3.1%）	59（53.2%）	3（2.7%）
そう痒症	43（18.8%）	1（0.4%）	1（0.9%）	0（0.0%）
悪心	41（17.9%）	2（0.9%）	73（65.8%）	4（3.6%）
眼の障害	41（17.9%）	1（0.4%）	2（1.8%）	0（0.0%）
疲労	40（17.5%）	3（1.3%）	52（46.8%）	14（12.6%）
嘔吐	39（17.0%）	7（3.1%）	47（42.3%）	3（2.7%）
口唇障害	33（14.4%）	0（0.0%）	2（1.8%）	0（0.0%）
鼻出血	30（13.1%）	0（0.0%）	1（0.9%）	1（0.9%）
体重減少	24（10.5%）	0（0.0%）	10（9.0%）	0（0.0%）
脱毛症	23（10.0%）	0（0.0%）	19（17.1%）	0（0.0%）
ALT増加	17（7.4%）	1（0.4%）	3（2.7%）	0（0.0%）
味覚異常	15（6.6%）	0（0.0%）	9（8.1%）	0（0.0%）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	15（6.6%）	3（1.3%）	0（0.0%）	0（0.0%）
低カリウム血症	13（5.7%）	6（2.6%）	2（1.8%）	1（0.9%）
AST増加	12（5.2%）	1（0.4%）	2（1.8%）	1（0.9%）
不眠症	12（5.2%）	0（0.0%）	3（2.7%）	0（0.0%）
鼻の炎症	12（5.2%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
発熱	12（5.2%）	0（0.0%）	1（0.9%）	0（0.0%）
頭痛	11（4.8%）	0（0.0%）	10（9.0%）	0（0.0%）
浮動性めまい	10（4.4%）	0（0.0%）	8（7.2%）	0（0.0%）
貧血	7（3.1%）	1（0.4%）	31（27.9%）	7（6.3%）
便秘	6（2.6%）	0（0.0%）	21（18.9%）	0（0.0%）
白血球減少症	4（1.7%）	1（0.4%）	21（18.9%）	9（8.1%）
浮腫	4（1.7%）	0（0.0%）	8（7.2%）	0（0.0%）
ヘモグロビン減少	3（1.3%）	0（0.0%）	12（10.8%）	3（2.7%）
血中クレアチニン増加	2（0.9%）	0（0.0%）	10（9.0%）	0（0.0%）
好中球減少症	2（0.9%）	1（0.4%）	35（31.5%）	20（18.0%）
しゃっくり	1（0.4%）	0（0.0%）	10（9.0%）	0（0.0%）
好中球数減少	1（0.4%）	1（0.4%）	8（7.2%）	4（3.6%）
血小板減少症	0（0.0%）	0（0.0%）	9（8.1%）	2（1.8%）

発現症例数（発現率%）
Grade：CTCAE 3.0版
PEM+CDDP：ペメトレキセド+シスプラチン

ジオトリフに関するQ&A

Q1 1日1回投与となっていますが、いつ投与すればよいですか?

(6〜7ページ参照)

A 服用する時間帯については、食事の1時間前から食後3時間までの間の服用を避けるとともに、患者さん毎に一定の時刻を毎日定めて服用させてください。
国際共同第Ⅲ相臨床試験においては、食事の影響を理由として食事の1時間前から食後3時間までの間の服用を避けることが規定されていました。

Q2 飲み忘れた場合、どのように対処すればよいですか?

(6〜7ページ参照)

A 前回の服用時間を覚えていないときやわからないことがある場合、自身で判断せず、直ちに担当医、看護師、もしくは薬剤師に連絡するよう指導してください。
①次の服用時間まで8時間以内の場合は、飲み忘れた薬剤は服用せずに、次の決められた時間に定められた服用量を服用するよう指導してください。
②次の服用時間まで8時間以上ある場合、以下の条件を満たしていることが確認できた場合は、飲み忘れた分の服用を指導することが可能です。
・前の食事から3時間以上経過し、次の食事まで1時間以上時間がある場合

Q3 過量投与してしまった場合、どのように対処すればよいですか?

(74〜75ページ参照)

A 海外の第I相臨床試験において、本剤160mgを1日1回3日間および本剤100mgを1日1回14日間経口投与したときの主な副作用は、皮膚症状(発疹/ざ瘡)と消化管症状(特に下痢)でした。本剤360mgを単回経口投与したときの主な副作用は、悪心、嘔吐、無力症、浮動性めまい、腹痛、アミラーゼ増加でした。
本剤の過量投与に対する特異的な解毒剤はありません。過量投与が認められた場合には、本剤を休薬し、必要に応じて適切な処置を行ってください。
血液透析による本剤の除去率を確認した報告はありませんが、本剤は血漿蛋白結合率が高いことから透析による除去は困難であると考えられます。
決められた用量以上のジオトリフを服用した場合には、直ちに医師に電話するか、最寄りの病院の救急外来を受診するよう指導してください。

Q4 保存する上で注意する必要はありますか？（74～75ページ参照）

A 本剤は湿気と光に不安定なため、未使用の場合はアルミピロー包装のまま保存し、開封後は湿気と光を避けて保存してください。また、服用直前にPTPシートから取り出すよう患者さんに指導してください。

Q5 投与前に確認しておく項目は何ですか？（56、71ページ参照）

A 「投与前適正使用チェックシート」（71ページ）を参考にしてください。

Q6 肝機能障害を有する患者さんへの投与は可能ですか？（55ページ参照）

A 肝機能障害を有する患者さんを対象とする試験を実施した結果、ジオトリフ50mgの単回投与時の曝露量は、軽度（Child-Pugh分類 A）および中等度（Child-Pugh分類 B）の肝機能障害を有する患者さんと健康被験者で同程度でした。この結果から軽度および中等度の肝機能障害を有する患者さんに対する開始用量の調節は不要であると考えられました。しかし重度の肝機能障害（Child-Pugh分類 C）を有する患者さんでのジオトリフの薬物動態については検討されていないため、重度肝機能障害を有する患者さんへジオトリフを投与する際には慎重にご検討ください。

Q7 腎機能障害を有する患者さんへの投与は可能ですか？（55ページ参照）

A 第I相臨床試験（国外）においてジオトリフ40mgを単回投与した結果、腎機能正常被験者と比べて中等度の腎機能障害（eGFR：30～59mL/min/1.73m^2）を有する群では$AUC_{0\text{-last}}$は22.2%、C_{max}は1.2%の上昇が認められ、重度腎機能障害（eGFR：15～29mL/min/1.73m^2）を有する群では、$AUC_{0\text{-last}}$は50.0%、C_{max}は21.7%の上昇が認められました。また、母集団薬物動態解析において、ジオトリフの薬物動態に腎機能障害が及ぼす影響を評価する代替マーカーとしてクレアチニン・クリアランスを用いた結果、クレアチニン・クリアランスが79mL/min（中央値）の患者と比較して、60mL/minおよび30mL/minの患者では$AUC_{\tau,\ ss}$はそれぞれ13%および42%の上昇、90mL/minおよび120mL/minの患者ではそれぞれ6%および20%の低下が示され、クレアチニン・クリアランスはジオトリフの曝露に統計学的に有意な影響を及ぼすことが明らかになりました。これら試験結果より、軽度および中等度の腎機能障害を有する患者さんに対する開始用量の調節は不要であると考えられましたが、重度腎機能障害を有する患者さんにジオトリフを投与した場合、血中濃度が上昇するおそれがありますので慎重にご検討ください。

Q8 化学療法既治療患者さんに使用した報告はありますか？（5ページ参照）

A 海外では、化学療法既治療患者さんを対象とした第Ⅱb/Ⅲ相臨床試験（LUX-Lung 1）が実施されていますが、主要評価項目である全生存期間について、対照群と比べてジオトリフによる延長効果は認められませんでした。

海外第Ⅱb/Ⅲ相臨床試験：LUX-Lung 1（検証試験）

EGFR TKIを含む化学療法既治療患者を対象とした本試験では、主要評価項目である全生存期間について、対照群と比べてジオトリフによる延長効果は認められませんでした。
海外で実施された臨床試験であり、国内におけるジオトリフの承認効能・効果および用法・用量とは異なります。

目　　的： 1～2種類の細胞傷害性化学療法（1種類はプラチナ製剤ベース）および12週間以上のEGFR TKI治療後に疾患進行を示した非小細胞肺癌患者を対象に、プラセボ群を対照としてジオトリフ単独療法の有効性および安全性を検討する。両投与群の患者には、治験薬投与に加え最善の支持療法（BSC）を実施する。

対　　象： 化学療法既治療の非小細胞肺癌患者585例
（1～2種類の細胞傷害性化学療法（1種類はプラチナ製剤ベース）および12週間以上のEGFR TKI治療後に疾患進行を示した患者）

方　　法： 二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験
【ジオトリフ+BSC群（n=390）】
ジオトリフ開始用量として50mg/日を1日1回連日経口投与し、かつ最善の支持療法（BSC）を実施
【プラセボ+BSC群（n=195）】
プラセボを1日1回連日経口投与し、かつ最善の支持療法（BSC）を実施

評価項目： **【有効性】**
主要評価項目…全生存期間（overall survival：OS、検証的な解析項目）
副次評価項目…無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）、腫瘍縮小効果（RECIST 1.0版で評価）、病勢コントロール期間、奏効までの期間、奏効期間、健康関連の生活の質（QOL）、アファチニブの薬物動態
【安全性】
有害事象（CTCAE 3.0版に基づく）、臨床検査値、身体所見、ECOG PS

解析計画： 後治療の有無、臨床的に*EGFR*遺伝子変異を有する可能性が高い患者についての解析が事前に計画された。

有 効 性： 全生存期間中央値はジオトリフ+BSC群10.8ヵ月、プラセボ+BSC群12.0ヵ月、ハザード比1.08（95%信頼区間：0.86-1.35）で有意差は検証されませんでした（p=0.7428、片側層別ログランク検定）。

安 全 性： ジオトリフ+BSC群ではほとんどの患者（95.4%）に副作用が発現し、発現率50%以上の副作用として下痢（84.6%）、発疹/ざ瘡（76.7%）、口内炎（58.2%）が認められ、Grade 3以上で発現率10%以上の副作用としては下痢（16.4%）、発疹/ざ瘡（14.4%）が認められました。プラセボ+BSC群の副作用発現率は37.9%であり、発現率10%以上の副作用として発疹/ざ瘡（13.3%）、悪心（10.8%）が認められ、Grade 3以上で発現率1%以上の副作用としては疲労（1.0%）が認められました。

EGFR TKI：上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤
Oberdick M. et al.：社内資料 海外第Ⅱb/Ⅲ相試験（LUX-Lung 1）［承認時評価資料］
本研究はベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施されました

ジオトリフの　4. 効能又は効果
*EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）
5.1 *EGFR*遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR*遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。
5.3 がん化学療法歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
ジオトリフの　6. 用法及び用量
通常、成人にはアファチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。
7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
7.2 1日1回40mgで3週間以上投与し、下痢、皮膚障害、口内炎及びその他のグレード2以上の副作用が認められない場合は1日1回50mgに増量してもよい。

Q9 既存のEGFR TKIと安全性を比較した報告はありますか?

A 本邦におけるジオトリフの効能・効果と異なる患者さん(肺扁平上皮癌)を対象に、ジオトリフとエルロチニブの有用性を検討した海外第Ⅲ相臨床試験LUX-Lung 8(臨床試験)が報告されています。

EGFR TKI:上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤

海外第Ⅲ相臨床試験:LUX-Lung 8(海外データ)

化学療法既治療の肺扁平上皮癌患者を対象に海外で実施された臨床試験であり、国内におけるジオトリフの承認された効能・効果とは異なります。

本剤の承認された効能・効果は『*EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌』であり、LUX-Lung 8の対象とは異なりますが、適正使用情報提供のための参考資料として掲載しました。

目　　的: 化学療法既治療の非小細胞肺扁平上皮癌患者に対するジオトリフとエルロチニブの有用性を検討する。

対　　象: 化学療法既治療の非小細胞肺扁平上皮癌患者795例
(プラチナ製剤ベースの化学療法を4サイクル以上実施)

方　　法: 非盲検、ランダム化、実薬対照試験

【ジオトリフ群(n=398)】
ジオトリフ 40mg/日を1日1回連日投与
(投与28日目に発疹、下痢、粘膜炎およびその他のGrade 1を超える副作用が認められない場合、50mg/日に増量可能[LUX-Lung 3では投与21日目に判断])

【エルロチニブ群(n=397)】
エルロチニブ 150mg/日を1日1回連日投与

評価項目:【有効性】
主要評価項目…無増悪生存期間(progression-free survival:PFS、検証的な解析項目)
(RECIST 1.1版で評価)
副次評価項目…全生存期間(overall survival:OS)、腫瘍縮小効果(奏効率、病勢コントロール率、腫瘍径のベースラインからの最大変化)、patient-reported outcome

【安全性】
有害事象(CTCAE 3.0版に基づく)、臨床検査値

解析計画: 事前に計画されたサブグループ解析として人種、性別、1次化学療法の奏効、1次化学療法から2次治療までの期間、組織型、喫煙歴、ECOG PS、年齢、維持療法の有無による層別解析を実施した。

有 効 性: PFS中央値はジオトリフ群2.4ヵ月、エルロチニブ群1.9ヵ月、ハザード比0.82(95%信頼区間:0.68-1.00)で有意差は検証されませんでした。

安 全 性: 副作用発現率はジオトリフ群93%(366/392例)、エルロチニブ群81%(321/395例)でした。

Soria JC. et al.: Lancet Oncol 16(8), 897, 2015
本研究はベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施されました

ジオトリフの　4. 効能又は効果
*EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
ジオトリフの　6. 用法及び用量
通常、成人にはアファチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
7.2 1日1回40mgで3週間以上投与し、下痢、皮膚障害、口内炎及びその他のグレード2以上の副作用が認められない場合は1日1回50mgに増量してもよい。

エルロチニブの肺癌に対する　4. 効能又は効果
切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌
*EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌

■海外第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 8)の有害事象および副作用発現数(海外データ)

	ジオトリフ群	エルロチニブ群
安全性評価対象例数	392例	395例
有害事象発現数(%)	390例(99%)	385例(97%)
副作用発現数(%)	366例(93%)	321例(81%)
重篤な有害事象発現数(%)	173例(44%)	174例(44%)
Grade 3以上の有害事象発現数(%)	224例(57%)	227例(57%)
Grade 3以上の副作用発現数(%)	99例(25%)	64例(16%)
休薬・減量に至った有害事象発現数(%)	104例(27%)	56例(14%)
投与中止に至った有害事象発現数(%)	79例(20%)	67例(17%)

■ジオトリフ群の主な副作用

	ジオトリフ群(n=392)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
下痢	165 (42%)	68(17%)	39 (10%)	2(<1%)
発疹/ざ瘡+	157 (40%)	83(21%)	23 (6%)	0 (0%)
口内炎+	65 (17%)	32 (8%)	16 (4%)	0 (0%)
疲労+	33 (8%)	20 (5%)	6 (2%)	0 (0%)
悪心	35 (9%)	13 (3%)	4 (1%)	0 (0%)
食欲減退	31 (8%)	16 (4%)	3(<1%)	0 (0%)
爪囲炎+	28 (7%)	11 (3%)	2(<1%)	0 (0%)
皮膚乾燥	28 (7%)	4 (1%)	2(<1%)	0 (0%)
そう痒症	22 (6%)	9 (2%)	1(<1%)	0 (0%)
嘔吐	20 (5%)	8 (2%)	3(<1%)	0 (0%)
脱水	2(<1%)	5 (1%)	3(<1%)	4 (1%)

発現症例数(発現率%)
Grade:CTCAE 3.0版、+:グループ用語

■エルロチニブ群の主な副作用

	エルロチニブ群(n=395)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
下痢	94(24%)	28 (7%)	9 (2%)	1(<1%)
発疹/ざ瘡+	142(36%)	83(21%)	41(10%)	0 (0%)
口内炎+	21 (5%)	13 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
疲労+	24 (6%)	17 (4%)	7 (2%)	0 (0%)
悪心	20 (5%)	5 (1%)	3(<1%)	0 (0%)
食欲減退	24 (6%)	15 (4%)	2(<1%)	0 (0%)
爪囲炎+	9 (2%)	7 (2%)	1(<1%)	0 (0%)
皮膚乾燥	34 (9%)	7 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
そう痒症	37 (9%)	10 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
嘔吐	7 (2%)	4 (1%)	2(<1%)	0 (0%)
脱水	0 (0%)	0 (0%)	3(<1%)	0 (0%)

発現症例数(発現率%)
Grade:CTCAE 3.0版、+:グループ用語

Soria JC. et al.: Lancet Oncol 16(8), 897, 2015
本研究はベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施されました

Q10 ジオトリフの全生存期間（OS）について新しい報告はありますか？

（59～62ページ参照）

A EGFR TKIを含む化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（LUX-Lung 3）において、OS中央値（2013年11月14日データカットオフ）はジオトリフ群28.2ヵ月、PEM+CDDP群28.2ヵ月、ハザード比0.88（95%信頼区間：0.66-1.17）でした。特にDel 19欠失変異を有する患者では、OS中央値がジオトリフ群33.3ヵ月、PEM+CDDP群21.1ヵ月、ハザード比0.54（95%信頼区間：0.36-0.79）であり、L858R点突然変異を有する患者のOS中央値は、ジオトリフ群27.6ヵ月、PEM+CDDP群40.3ヵ月、ハザード比1.30（95%信頼区間：0.80-2.11）でした。

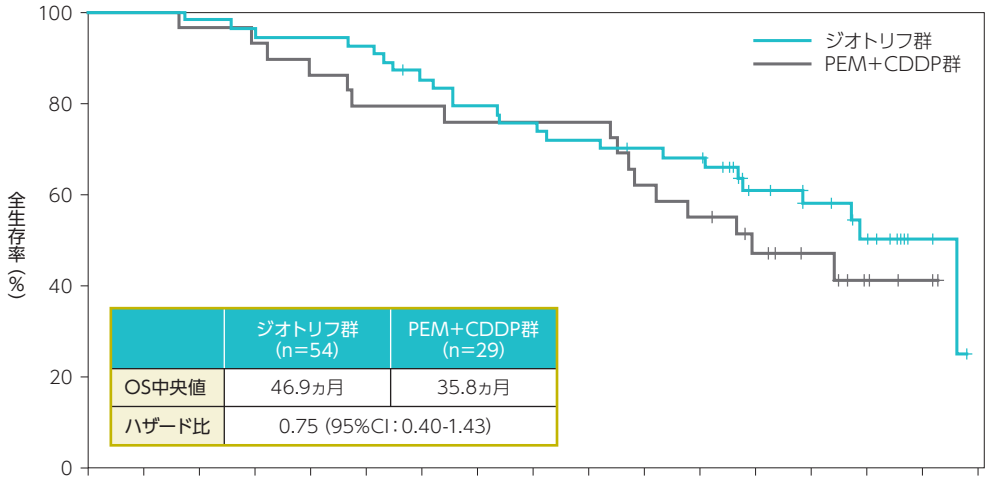
Yang JC. et al.：Lancet Oncol 16(2), 141, 2015
本研究はベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施されました

LUX-Lung 3のうち、事前に規定された日本人83例における解析では、OS中央値（2013年11月データカットオフ）はジオトリフ群46.9ヵ月、PEM+CDDP群35.8ヵ月、ハザード比0.75（95%信頼区間：0.40-1.43）でした。特にDel 19欠失変異を有する患者では、OS中央値がジオトリフ群46.9ヵ月、PEM+CDDP群31.5ヵ月、ハザード比0.34（95%信頼区間：0.13-0.87）であり、L858R点突然変異を有する患者のOS中央値は、ジオトリフ群41.7ヵ月、PEM+CDDP群40.3ヵ月、ハザード比1.13（95%信頼区間：0.40-3.21）でした。

Kato T. et al.：Cancer Sci 106(9), 1202, 2015
本研究はベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施されました

EGFR TKI：上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤、PEM：ペメトレキセド、CDDP：シスプラチン

■LUX-lung3試験（検証試験）サブグループ解析：全日本人症例の全生存期間（n=83）



	ジオトリフ群（n=54）	PEM+CDDP群（n=29）
OS中央値	46.9ヵ月	35.8ヵ月
ハザード比	0.75（95%CI：0.40-1.43）	

at risk数

ジオトリフ群	54	54	53	52	51	50	45	42	40	38	36	35	22	17	12	3	0
PEM+CDDP群	29	29	28	27	25	23	23	22	22	22	18	16	11	8	4	2	0

目　的：1次治療としてのジオトリフ単独療法の有効性および安全性をPEM+CDDP併用化学療法と比較する
対　象：EGFR TKIを含む化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者345例（日本人83例を含む）
方　法：対象をジオトリフ群（40mg/日を連日経口投与）あるいはPEM+CDDP群（各々500mg/m^2、75mg/m^{2}を3週毎に点滴静注）にランダムに割付け、有効性および安全性を検討した
評価項目：主要評価項目…無増悪生存期間（検証的な解析項目）
主な副次評価項目…奏効率、病勢コントロール率、全生存期間、患者報告アウトカム、安全性
解析計画：事前に計画されたサブグループ解析として、日本人における有効性と安全性の層別解析を実施した
副 作 用：ジオトリフ群の副作用発現率は100.0%で、下痢（100.0%）、発疹/ざ瘡（100.0%）、爪の異常（92.6%）などが認められた。PEM+CDDP群の副作用発現率は100.0%で、悪心（89.3%）、食欲減退（78.6%）、好中球減少症（71.4%）などが認められた

Kato T. et al.：Cancer Sci 106(9), 1202, 2015
本研究はベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施されました

投与前適正使用チェックシート

□ **赤枠**に該当する患者さんの場合は原則、本剤による治療を避け、別の治療法をご検討ください。
□ **橙枠**に該当の場合はベネフィットリスクをご検討の上、患者さんの状態を観察しながら、慎重に投与をお願いいたします。

記入日	20　年　月　日	投与開始予定日	20　年　月　日	患者イニシャル	名(　　)姓(　　)
識別番号 (施設内管理番号等)				性　別	□ 男　□ 女
生年月日(西暦)	年　月　日	体　重	kg	投与予定量	mg

投与患者(女性の場合)に関する確認事項

妊娠可能な女性・妊婦・授乳婦への投与	□ 無	□ 有	**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2週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 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験で黄体数、着床数及び生存胎児数の減少並びに着床後胚損失の増加(ラット)、胎児体重の減少、矮小児、四肢の弯曲、大動脈弓及び右又は左頚動脈における過剰血管並びに矮小精巣等の変異(ウサギ)が認められている。 **9.6 授乳婦** 授乳しないことが望ましい。動物実験で乳汁中へ移行することが認められている(ラット)。

【効能・効果】に関連する確認事項

診断名	□ 非小細胞肺がん	□ その他 → 診断名 (　　)		**4. 効能又は効果** *EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
*EGFR*遺伝子変異測定	□ 変異あり	□ 実施予定⇒確認ください □ 変異なし		**5. 効能又は効果に関連する注意** **5.1** *EGFR*遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR*遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。 **5.2** 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。 **5.3** がん化学療法歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
本剤の治療ライン	□ 一次治療	□ 二次治療 □ 三次治療以降	□ 術前化学療法 □ 術後補助化学療法	
他のEGFRチロシンキナーゼ阻害剤治療歴の有無	□ 無	□ 有 → 薬剤名 (　　)		
他の抗悪性腫瘍剤と併用予定の有無	□ 無	□ 有 → 薬剤名 (　　)		**7. 用法及び用量に関連する注意** **7.4** 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

<間質性肺疾患(ILD)の危険因子>

Performance Status(PS)	□ PS0 □ PS1	□ PS2 □ PS3 □ PS4	**1. 警告** **1.2** 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。
間質性肺疾患の合併・既往の有無	□ 無	□ 有	
肺感染症の合併・既往の有無	□ 無	□ 有	
喫煙歴の有無	□ 無	□ 有	
肺気腫の合併・既往の有無	□ 無	□ 有	
慢性閉塞性肺疾患の合併・既往の有無	□ 無	□ 有	

<心機能・肝機能・腎機能>

心機能障害の合併の有無	□ 無	□ 有	**9.1.2 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者** 症状が悪化するおそれがある。 **9.1.3 左室駆出率が低下している患者** 症状が悪化するおそれがある。
肝機能障害の合併の有無	□ 無	□ 有	**9.3 肝機能障害患者** **9.3.1 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者** これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。
腎機能障害の合併の有無	□ 無	□ 有	**9.2 腎機能障害患者** **9.2.1 重度の腎機能障害のある患者** 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

【備考欄】

同意説明文書（案）

患者さんおよび家族への説明に関しては、以下の点を参考にして同意を取得してください。

1. ジオトリフの作用機序

非小細胞肺がん細胞の表面には、EGFRと呼ばれるタンパク質が存在しています。EGFRは正常細胞にも存在していますが、正常細胞やがん細胞が増殖するための信号を伝える役割を担っています。非小細胞肺がんの一部にはこのEGFRの遺伝子変異を有するタイプが存在しています。ジオトリフは特にこの変異したEGFRの一部に結合することにより、がん細胞の増殖を抑えます。

2. 有効性

EGFR遺伝子変異をもつ未治療の非小細胞肺がん患者さんを対象に、ジオトリフと化学療法薬の有効性を調べた結果、ジオトリフは化学療法よりもEGFR遺伝子変異をもつがん細胞の増殖を長期間抑えることができました。

3. 重大な副作用と主な副作用の発現頻度について

なお、ジオトリフでは、以下の重大な副作用が報告されています。

①間質性肺疾患（ILD）：1.3%
②重度の下痢：14.4%
③重度の皮膚障害：16.6%
④肝不全：頻度不明、肝機能障害：2.2%
⑤心障害：0.4%
⑥中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）：頻度不明、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）：頻度不明、多形紅斑：頻度不明
⑦消化管潰瘍：0.4%、消化管出血：頻度不明
⑧急性膵炎：頻度不明

国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本人83例を含む総症例345例）の中で、ジオトリフが投与された安全性評価対象229例中228例（99.6%）に副作用が報告されました。主な副作用は、下痢218例（95.2%）、発疹141例（61.6%）、爪囲炎130例（56.8%）等でした。（承認時）

EGFRチロシンキナーゼ阻害剤既治療の進行非小細胞肺癌患者を対象とした国内臨床試験（国内第Ⅱ相試験）安全性評価対象62例中全例（100.0%）に副作用が認められました。主な副作用は、下痢62例（100.0%）、発疹52例（83.9%）、爪囲炎42例（67.7%）、口内炎40例（64.5%）等でした。（承認時）

4. 間質性肺炎・間質性肺疾患について

●肺の中の、酸素を取り込む役割をする肺胞と呼ばれる小さな袋の壁や周辺に炎症が起こり、血液に酸素が取り込めず、動脈血液中の酸素が減少する病態で、医薬品によっても起こることが知られています。

●『息切れ(呼吸困難)』、『空咳(痰のない咳)』、『発熱』などの症状があらわれます。

●症状が一時的で治る場合もありますが、進行して肺の線維化(肺が小さく、硬くなる状態)を起こしたり、致死的な経過をたどることがあります。

国際共同第Ⅲ相臨床試験において間質性肺疾患様事象(肺浸潤、肺臓炎、急性呼吸窮迫症候群、アレルギー性胞隔炎、放射線性肺臓炎)が、ジオトリフを投与された患者さんの3.1%(7/229例)に発現しました。非小細胞肺がん患者さん対象の臨床試験における日本人患者さん(128例)では、間質性肺疾患様事象がジオトリフ群の3.1%(4/128例)に発現しました。

・ILDの症状のあらわれ方は、患者さんによって違いますので、ジオトリフを服用中は、症状がみられなくても定期的に検診を受け、息切れ、呼吸がしにくい、咳、発熱などの症状があらわれた場合や、以前からあったこれらの症状に少しでも変化があらわれた場合は、すみやかに主治医に連絡して医療機関を受診してください。

5. 下痢について

下痢を発現した患者さんの一部では、脱水症状による腎機能の悪化が報告されています。

・ジオトリフを服用中は便の状態を十分に観察し、下痢があらわれた場合は主治医から処方された下痢止めを服用するとともに水分補給をこころがけ、具合が悪いと感じたらすみやかに主治医に連絡して医療機関を受診してください。

適正使用情報のご提供について

ジオトリフの適正使用情報は、下記ウェブサイトでもご確認いただけます。
本冊子の内容のほか、安全性情報も随時掲載しております。

https://pro.boehringer-ingelheim.com/jp/product/giotrif

ジオトリフの投与に際しては、最新版の製品電子添文および本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤
劇薬、処方箋医薬品注)

ジオトリフ®錠20mg・30mg・40mg
Giotrif®Tablets 20mg・30mg・40mg

（アファチニブマレイン酸塩製剤）
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効期間	3年		
日本標準商品分類番号	874291		
	錠20mg	錠30mg	錠40mg
承認番号	22600AMX00017000	22600AMX00018000	22600AMX00019000
薬価収載	2014年4月		
販売開始	2014年5月		
国際誕生	2013年7月		

貯法	室温保存

1．警告

1.1 本剤は、緊急時に十分に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、電子添文を参照して、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本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.1、9.1.1、11.1.1参照]

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[11.1.9参照]

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ジオトリフ錠20mg	ジオトリフ錠30mg	ジオトリフ錠40mg
有効成分	アファチニブマレイン酸塩29.56mg（アファチニブとして20mg）	アファチニブマレイン酸塩44.34mg（アファチニブとして30mg）	アファチニブマレイン酸塩59.12mg（アファチニブとして40mg）
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、タルク、青色2号アルミニウムレーキ、ポリソルベート80	乳糖水和物、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、タルク、ポリソルベート80	

3.2 製剤の性状

販売名	ジオトリフ錠20mg	ジオトリフ錠30mg	ジオトリフ錠40mg
剤形	白色～わずかに帯黄白色のフィルムコート錠	濃青色のフィルムコート錠	淡青色のフィルムコート錠
外形			
直径	約8.1mm	約9.1mm	約10.1mm
厚さ	約3.6mm	約4.1mm	約4.5mm
重さ	約185mg	約277mg	約368mg
識別コード	T20	T30	T40

4．効能又は効果

*EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 *EGFR*遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR*遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。

5.2 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 がん化学療法歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

6．用法及び用量

通常、成人にはアファチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 副作用が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮し、休薬、減量又は中止すること。[11.1.1-11.1.8参照]

副作用のグレード注E1)	休薬及び減量基準
グレード1又は2	同一投与量を継続
グレード2（症状が持続的注E2)又は忍容できない場合）若しくはグレード3以上	症状がグレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量から10mg減量して再開する注E3),4)。

注1）グレードはNCI-CTCAE 3.0版による。
注2）48時間を超える下痢又は7日間を超える皮膚障害
注3）1日1回20mg投与で忍容性が認められない場合は、投与中止を考慮すること。
注4）一旦減量した後は、増量を行わないこと。

7.2 1日1回40mgで3週間以上投与し、下痢、皮膚障害、口内炎及びその他のグレード2以上の副作用が認められない場合は1日1回50mgに増量してもよい。

7.3 食後に本剤を投与した場合、C_{max}及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後3時間までの間の服用は避けること。[16.2.1参照]

7.4 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8．重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。[1.2、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.3.1、11.1.4参照]

8.3 重篤な心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率の変動を含む）を十分に観察すること。[9.1.2、9.1.3、11.1.5参照]

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 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 心不全症状のある患者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。[8.3、11.1.5参照]

9.1.3 左室駆出率が低下している患者
症状が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.5参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者
本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者
これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.2、11.1.4、16.6.2参照]

***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2週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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験で黄体数、着床数及び生存胎児数の減少並びに着床後胚損失の増加（ラット）、胎児体重の減少、矮小児、四肢の弯曲、大動脈弓及び右又は左頸動脈における過剰血管並びに矮小精巣等の変異（ウサギ）が認められている。[9.4参照]

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。動物実験で乳汁中へ移行することが認められている（ラット）。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10．相互作用

本剤はP-糖蛋白（P-gp）の基質である。また、*in vitro*試験において、本剤は乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であること、及び本剤の代謝への肝薬物代謝酵素P-450の関与は低いことが示唆された。[16.4、16.5.2参照]

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
P-gp阻害剤 リトナビル、イトラコナゾール、ベラパミル等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が高まるおそれがあることから、P-gp阻害剤と併用する場合は、本剤投与と同時又は本剤投与後に投与すること。	本剤はP-gpの基質であり、本剤服用前にP-gp阻害剤を投与すると、併用により本剤の血中濃度が上昇することがある。
P-gp誘導剤 リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）等 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤はP-gpの基質であり、併用により本剤の血中濃度が低下することがある。

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 間質性肺疾患（1.3%）

間質性肺疾患（間質性肺炎、肺浸潤、肺臓炎、急性呼吸窮迫症候群、アレルギー性肺臓炎等）があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.1、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 重度の下痢（14.4%）

重度の下痢に伴って脱水症状をきたし、急性腎不全に至った症例も報告されている。止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うこと。[7.1参照]

11.1.3 重度の皮膚障害（16.6%）

重度の発疹、ざ瘡等があらわれることがある。必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。[7.1参照]

11.1.4 肝不全（頻度不明）、**肝機能障害**（2.2%）

ALT、AST、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至った症例も報告されている。[7.1、8.2、9.3.1参照]

11.1.5 心障害（0.4%）

左室駆出率低下があらわれ、心不全等の重篤な心障害があらわれることがある。[7.1、8.3、9.1.2、9.1.3参照]

11.1.6 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）（頻度不明）、**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（頻度不明）、**多形紅斑**（頻度不明）

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがある。[7.1参照]

11.1.7 消化管潰瘍（0.4%）、**消化管出血**（頻度不明）

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行うこと。[7.1参照]

11.1.8 急性膵炎（頻度不明）

腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等の異常が認められた場合には投与を中止すること。[7.1参照]

11.1.9 アナフィラキシー（頻度不明）

[2.1参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚及び皮下組織障害[注1]	全身性発疹・斑状丘疹性及び紅斑性皮疹（55.5%）、爪囲炎（56.8%）、皮膚乾燥（29.3%）、ざ瘡（20.5%）、そう痒症（19.2%）、ざ瘡様皮膚炎（13.1%）、脱毛症（10.0%）	爪の障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚剥脱、皮膚亀裂、皮膚色素過剰、皮膚潰瘍、多毛症、紅斑	過角化、ひび・あかぎれ、膿痂疹、嵌入爪、色素沈着障害	脂漏性皮膚炎、後天性魚鱗癬
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮、背部痛、筋肉痛	筋力低下、シェーグレン症候群、開口障害	肋骨痛、肩痛
神経系障害		味覚異常、頭痛、感覚鈍麻	末梢性感覚ニューロパチー、振戦	
眼障害[注2]		結膜炎、眼乾燥、角膜炎、眼瞼炎、霧視、眼脂、白内障	眼瞼障害、睫毛乱生、硝子体剥離、結膜出血、角膜びらん、後天性涙腺炎、虹彩毛様体炎、網膜変性	眼痛
耳及び迷路障害			耳鳴	
精神障害		不眠症	激越	不安
胃腸障害	下痢（80.8%）、口内炎（38.4%）、悪心（17.9%）、嘔吐（17.0%）、口唇炎（12.2%）	口内乾燥、消化不良、腹痛、便秘、胃炎、腹部膨満、上腹部痛、肛門周囲痛、腹部不快感	歯肉炎、口唇乾燥、肛門の炎症、痔核、心窩部不快感、舌炎、口唇症	口唇腫脹、食道炎、腸炎、小腸炎、大腸炎、肛門周囲炎
生殖系及び乳房障害				萎縮性外陰腟炎
代謝及び栄養障害	食欲減退（20.5%）	低カリウム血症、脱水	低ナトリウム血症、高尿酸血症	
心臓障害				上室性期外収縮
血管障害		高血圧	ほてり	低血圧、血栓症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血（13.1%）	鼻の炎症、鼻漏、鼻乾燥、口腔咽頭痛	発声障害、鼻閉、湿性咳嗽、しゃっくり	口腔咽頭不快感
腎及び尿路障害		蛋白尿	血尿、尿中血陽性	腎機能障害、排尿困難
感染症及び寄生虫症		感染症（皮膚、尿路、鼻、咽頭、気管支、耳、爪）、毛包炎、膀胱炎、蜂巣炎、真菌感染症（皮膚、足部）、帯状疱疹	ウイルス感染、鼓膜炎、敗血症	
血液及びリンパ系障害		貧血、白血球減少症、好中球減少症	リンパ球減少症、鉄欠乏性貧血	好酸球増加症
一般・全身障害及び投与部位の状態	粘膜の炎症（28.8%）、疲労（13.5%）	発熱、末梢性浮腫、浮腫	炎症、顔面浮腫、胸部不快感、倦怠感、粘膜乾燥、粘膜障害	悪寒
臨床検査	肝機能検査値異常（AST、ALT上昇等）（14.0%）、体重減少（10.5%）	血中アルカリホスファターゼ増加	血中クレアチニン増加、アミラーゼ増加、CK上昇、血中ビリルビン増加、トロポニンT増加、総蛋白減少、血中アルブミン減少、心電図T波逆転	尿中白血球陽性、血中尿素増加、血中乳酸脱水素酵素増加、CK-MB上昇
傷害、中毒及び処置合併			挫傷	創し開

注1）必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。
注2）直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

14.1.2 服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。[20.参照]

15．その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

細菌を用いた復帰突然変異試験において、陽性が認められているが、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、Mutaマウスを用いた遺伝子突然変異試験並びにラットを用いた小核試験及びコメットアッセイでは陰性であった。

20．取扱い上の注意

本剤は湿気と光に不安定なため、未使用の場合はアルミピロー包装のまま保存し、開封後は湿気と光を避けて保存すること。[14.1.2参照]

22．包装

<ジオトリフ錠20mg>
14錠[7錠（PTP）×2（乾燥剤入り）]
<ジオトリフ錠30mg>
14錠[7錠（PTP）×2（乾燥剤入り）]
<ジオトリフ錠40mg>
14錠[7錠（PTP）×2（乾燥剤入り）]

24．文献請求先及び問い合わせ先

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社　DIセンター
〒141-6017　東京都品川区大崎2丁目1番1号　ThinkPark Tower
0120-189-779
（受付時間）9:00～18:00（土・日・祝日・弊社休業日を除く）

●警告・禁忌を含む注意事項等情報の改訂に十分ご留意ください。
●その他の詳細は製品電子添文をご参照ください。

**2025年7月改訂（第4版）
*2024年9月改訂（第3版）

製造販売
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

GIOTRIF®

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

012331-K 2026年9月作成