ジオトリフ®副作用管理
症状シート

医療関係者用

総監修

国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院
呼吸器内科 科長 **後藤功一** 先生

監修

国立研究開発法人 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

国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院
総合内科･歯科･がん救急科 歯科医長 **上野尚雄** 先生

013702-B
2020年4月作成

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

Boehringer Ingelheim

ざ瘡様皮疹

判定基準

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；
社会心理学的な影響を伴う；
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

CTCAE 4.0版より抜粋

対策

日常生活のスキンケア（症状が現れる前から）

- 清潔･保湿･保護が基本。
- 洗顔、入浴、シャンプー等は低刺激（無香料、無着色、弱酸性、ノンアルコールなど）の洗顔･洗浄剤を使用し、洗浄後は保湿クリームやローションを塗る。
- 服装はゆったりした服や靴を選び、外出時は紫外線対策をする。

頭皮 外用ステロイドローション（strong）1日2回塗布 →

顔 外用ステロイドクリーム（medium ～ strong）1日2回塗布

顔以外 外用ステロイド軟膏（strong）1日2回塗布

（strong）1日2回塗布 → 皮疹の軽快がみられたらmediumクラスに変更

（very strong）1日2回塗布 →

外用ステロイド

頭皮 （very strong以上）1日2回塗布

顔 （strong以上）1日2回塗布

顔以外 （very strong以上）1日2回塗布

経口ミノサイクリン*
100 ～ 200mg/日 →

*めまいが生じた場合はマクロライド系抗菌薬に変更

経口ステロイド
プレドニゾロン10 ～ 20mg　1日2回1週間程度

爪囲炎

判定基準

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版より抜粋

対策

日常生活のケア
- 清潔を保ち、つま先を締め付けない靴を選ぶなど刺激を避ける。
- 手足の爪は、爪の先の白い部分を残し、長めに保つように心がける。足の爪は白い部分を四角く残すスクエアカットにする。

外用ステロイド軟膏（very strong ～ strongest）1日2回塗布 →

外用抗菌薬
- テトラサイクリン
- クリンダマイシン

→

経口ミノサイクリン 100 ～ 200mg/日 →

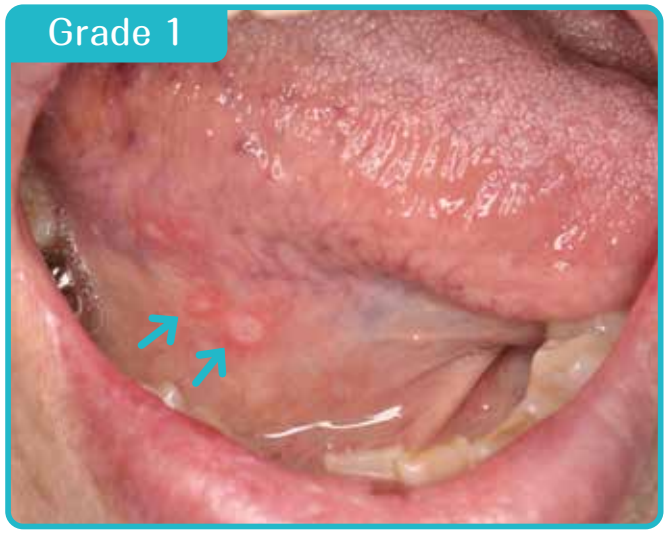
テーピング →

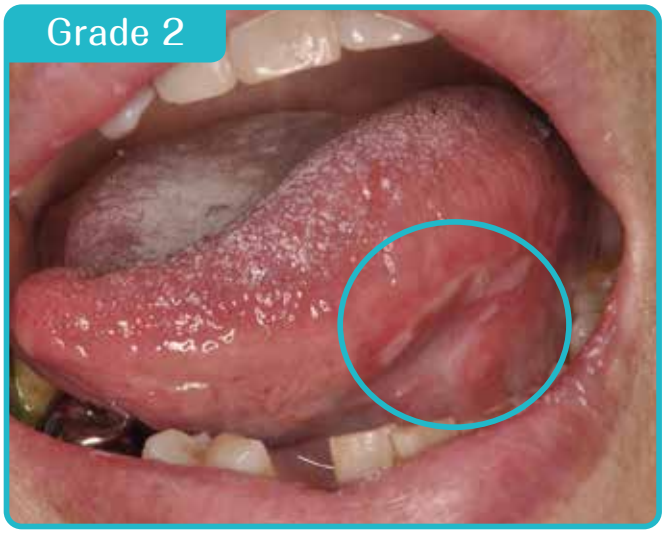
凍結療法等 →

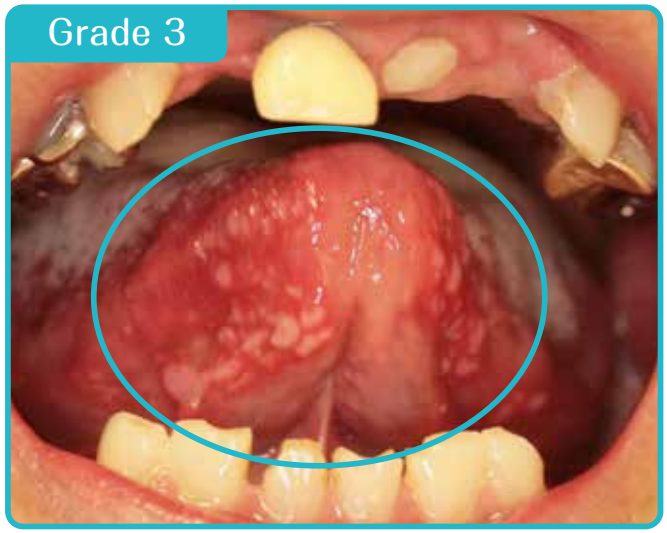
爪の部分切除 →

2次感染が疑われる場合:
その他の抗菌薬への切り替えを検討
[P-糖蛋白阻害・誘導作用をもつ抗菌薬は避ける]

口内炎







提供：群馬県立がんセンター　歯科口腔外科　新垣 理宣 先生

判定基準

（診察所見）
粘膜の紅斑
　粘膜の発赤や、浮腫状の変化や白色変化
　（ただし、びらん･潰瘍の形成を伴わない）

（診察所見）
斑状潰瘍または偽膜
　潰瘍形成は限局的（亜部位をまたがない）で、
　1つの大きさは30mm未満

（診察所見）
癒合した潰瘍または偽膜／わずかな刺激で出血
　潰瘍形成が30mm以上の広範囲に広がるもの
　亜部位にまたがり広がっているもの
　（例：軟口蓋から頬粘膜まで、舌の右側から左側まで　等）

CTCAE 3.0版より抜粋

対策

日常生活のケア（症状が現れる前から）
- 口の中を清潔にするように心がけ、こまめにうがいをする。
- 歯の鋭縁部（虫歯で欠けて尖った部分など）や適合の悪い義歯など、口内炎を誘発する外的刺激は、歯科を受診しあらかじめ取り除いておく。
- 粘膜に刺激のある食品や嗜好品は避ける。

感染制御
- 治療中も、歯ブラシを中心とした口腔内の保清を行い、感染制御に努める。粘膜炎部分は無理に擦過せず、綿球などによる愛護的清拭に留める。
- 歯ブラシは粘膜に刺激を与えないよう、ヘッドの小さい、軟毛のブラシを用いる。

疼痛緩和
- 〔軽症～中等症の痛み〕　局所麻酔薬（リドカインなど）の局所使用（うがい薬への混和など）、アセトアミノフェンあるいはNSAIDsの使用
  ※NSAIDsはシスプラチンなど腎毒性のある薬剤との併用に注意
- 〔中等症以上の痛み〕　除痛が困難な場合はオピオイドの使用も検討

粘膜保湿
- 口腔乾燥に対する粘膜保護を目的に、粘膜の保湿を頻繁に行う。
- うがいによる保湿が中心だが、口腔保湿剤や、人工唾液なども必要に応じて補助的に使用する。
- 市販のマウスウォッシュを使用するときは、アルコール成分を含まないものを使用する。

ステロイド軟膏
- 潰瘍が孤立性で小さいもの（アフタ性口内炎）の場合は、感染に留意しステロイド軟膏の使用も検討する。

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・50mg
Giotrif®Tablets 20mg・30mg・40mg・50mg

（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	錠50mg
承認番号	22600AMX00017000	22600AMX00018000	22600AMX00019000	22600AMX00020000
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、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]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

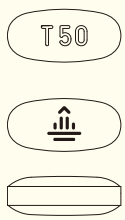
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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	ジオトリフ錠50mg
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）	アファチニブマレイン酸塩73.9mg（アファチニブとして50mg）
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、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、青色2号アルミニウムレーキ、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	ジオトリフ錠50mg
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	濃青色のフィルムコート錠
外形				
直径	約8.1mm	約9.1mm	約10.1mm	長径約15.1mm 短径約7.1mm
厚さ	約3.6mm	約4.1mm	約4.5mm	約5.2mm
重さ	約185mg	約277mg	約368mg	約460mg
識別コード	T20	T30	T40	T50

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。

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。

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
妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

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]

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]

11.2 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）]
<ジオトリフ錠50mg>
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・禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。
●その他の詳細は製品添付文書をご参照ください。

2020年3月改訂（第1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