

ジオトリフ錠20mg・30mg・40mg・50mg

ジオトリフ錠20mg・30mg・40mg・50mg

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

貯法	室温保存
----	------

<p>【警告】</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>〔慎重投与〕、〔重要な基本的注意〕、〔重大な副作用〕の項参照〕</p>

<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>
--

組成・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
成分・含量	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)
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスボビドン、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、クロスボビドン、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		
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

効能・効果						
<p><i>EGFR</i>遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌</p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <p>(1)<i>EGFR</i>遺伝子変異検査を実施すること。</p> <p><i>EGFR</i>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。</p> <p>(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。</p> <p>(3)がん化学療法歴等について、「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。</p>						
用法・用量						
<p>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。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>(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。〔重大な副作用〕の項参照)</p> <table> <tbody><tr> <th>副作用のグレード^(注1)</th> <th>休薬及び減量基準</th></tr> <tr> <td>グレード1又は2</td> <td>同一投与量を継続</td></tr> <tr> <td>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</td> <td>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)。</td></tr> </tbody></table> <p>注1)グレードはNCI-CTCAE 3.0版による。</p> <p>注2)48時間を超える下痢又は7日間を超える皮膚障害</p> <p>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。</p> <p>注4)一旦減量した後は、増量を行わないこと。</p>	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) 。
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) 。					

使用期限	外箱に表示			
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			

<p>(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。</p> <p>(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。〔薬物動態〕の項参照)</p> <p>(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。</p>

使用上の注意

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

(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。〔重要な基本的注意〕、「重大な副作用」の項参照)〕

(2)重度の肝機能障害のある患者

 - 〔安全性は確立していない。〔重要な基本的注意〕、「重大な副作用」、「薬物動態」の項参照)〕

(3)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。〔薬物動態〕の項参照)〕

(4)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。〔重要な基本的注意〕、「重大な副作用」の項参照)〕

(5)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。〔重要な基本的注意〕、「重大な副作用」の項参照)〕

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-糖蛋白阻害剤: <p>リトナビル、イトラコナゾール、ペラミビル等</p>	本剤20mgの投与1時間前にP-糖蛋白の阻害剤であるリトナビルを投与したときの本剤のAUC _{0-∞} 及びC _{max} は48%及び39%上昇した。一方、本剤40mgとリトナビルを同時併用したとき、AUC _{0-∞} 及びC _{max} の上昇はそれぞれ19%及び4%、本剤投与6時間後にリトナビルを併用投与したときにはそれぞれ11%及び5%であった。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-糖蛋白阻害剤と併用する場合は、本剤投与と同時に又は本剤投与後に投与すること。	本剤はP-糖蛋白の基質であり、本剤服用前にP-糖蛋白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-糖蛋白誘導剤: <p>リファンピリン、カルバマゼピン、セイウオトギリソウ(St. John’s Wort)等</p>	本剤40mg服用前にP-糖蛋白の誘導剤であるリファンピリンを投与したとき、本剤のAUC _{0-∞} 及びC _{max} は、それぞれ34%及び22%低下した。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-糖蛋白の基質であり、併用により本剤の血中濃度が低下することがある。

- 副作用**

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%)等であった。(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%)等であった。(承認時)

- 重大な副作用**
 - 間質性肺疾患(3.1%)**: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、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
 - 重度の下痢(27.3%)**:重度の下痢があらわれることがある。また、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ので、患者の状態を十分に観察し、止瀉薬(ロペラミド等)の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の休薬・減量又は投与中止を考慮すること。
 - 重度の皮膚障害(22.7%)**:重度の発疹、ざ瘡等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休薬・減量等の適切な処置を行うこと。なお、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。
 - 肝不全(頻度不明^(注5))**、**肝機能障害(6.3%)**:ALT(GPT)、AST(GOT)、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の休薬・減量又は投与中止など、適切な処置を行うこと。
 - 心障害(0.8%)**: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。
 - 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(頻度不明^(注5))**: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。
 - 消化管潰瘍、消化管出血(頻度不明^(注5))**:消化管潰瘍、消化管出血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、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
 - 急性閉塞(頻度不明^(注5))**:急性閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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し、適切な処置を行うこと。
- その他の副作用**

	10%以上又は頻度不明	1%以上10%未満	1%未満
皮膚及び皮下組織障害 ^(注6)	全身性発疹・斑状丘疹性及び紅斑性皮疹(88.3%)、爪囲炎(74.2%)、皮膚乾燥(38.3%)、ざ瘡(19.5%)、そう痒症(10.9%)	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、ざ瘡様皮膚炎、ひびあかぎれ、過角化、嵌入爪、色素沈着障害、皮膚色素過剰、皮膚潰瘍、脱毛症、多毛症	膿瘍疹、脂漏性皮膚炎、紅斑、後天性魚鱗癬
筋骨格系及び結合組織障害	筋痙縮	背部痛、筋力低下、肋骨痛、肩痛、筋肉痛、シェーグレン症候群、開口障害	
神経系障害	味覚異常(16.4%)	頭痛、感覚鈍麻	振戦、末梢性感覚ニューロパチー
眼障害 ^(注7)	結膜炎(14.8%)	角膜炎、眼乾燥、眼脂、白内障、眼瞼炎、睫毛乱生	硝子体剥離、結膜出血、角膜炎、後天性涙腺炎、眼痛、眼瞼障害、虹彩毛様体炎、網膜変性、霧視
耳及び迷路障害			耳鳴
精神障害		不眠症	不安、激越
胃腸障害	下痢(98.4%)、口内炎(71.1%)、悪心(28.9%)、口唇炎(26.6%)、嘔吐(20.3%)	舌炎、歯肉炎、口唇炎、口内乾燥、胃炎、腹部膨満、上腹部痛、腹痛、消化不良、肛門周囲痛、肛門の炎症、痔核	口唇乾燥、口唇腫脹、食道炎、腹部不快感、心窩部不快感、腸炎、小腸炎、大腸炎、肛門周囲炎、便秘
生殖系及び乳房障害			萎縮性外陰陰炎
代謝及び栄養障害	食欲減退(46.9%)	脱水、低カルウム血症、高尿酸血症	低ナトリウム血症
心臓障害			上室性期外収縮
血管障害		高血圧	低血圧、ほてり、血栓症
呼吸器、胸部及び縦隔障害	鼻出血(23.4%)、鼻の炎症(14.1%)	発声障害、鼻漏、しゃっくり、口腔咽頭不快感	鼻閉、鼻乾燥、口腔咽頭痛、湿性咳嗽
腎及び尿路障害	腎機能障害 ^(注5)	蛋白尿、尿中血陽性	排尿困難、血尿
感染症及び寄生虫症		膀胱炎、蜂巣炎、毛包炎、感染症(皮膚、尿路、鼻、咽頭、気管支、耳、爪)、真菌感染症(皮膚、足部)	ウイルス感染、帯状疱疹、鼓膜炎、敗血症

- 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。**

	10%以上又は頻度不明	1%以上10%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害		白血球減少症、リンパ球減少症、好中球減少症、好酸球増加症、貧血	鉄欠乏性貧血
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労(25.0%)、粘膜の炎症(20.3%)	発熱、倦怠感、浮腫、末梢性浮腫、粘膜乾燥、粘膜障害	胸部不快感、悪寒、顔面浮腫、炎症
臨床検査	体重減少(25.8%)、肝機能検査値異常(AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等)(11.7%)	血中クレアチニン増加、総蛋白減少、尿中白血球陽性、CK(CPK)上昇、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿素増加、血中アルブミン減少	アミラーゼ増加、トロポニンT増加、血中アルカリホスファターゼ増加、CK(CPK)-MB上昇、心電図T波逆転
傷害、中毒及び処置合併			挫傷、創し開

非小細胞肺癌患者を対象とする臨床試験において日本人患者に認められた発現頻度に基づいて記載した。
注5) 海外臨床試験にて報告された副作用あるいは国内自発報告であるため頻度不明
注6) 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7) 眼に異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。

- 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ことが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔薬物動態〕の項参照)
- 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。また、妊娠可能な婦人には、適切な避妊を行うよう指導すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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、大動脈弓及び右心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。〕

(2)授乳中の婦人には投与すること避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔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)。〕
- 小児等への投与**

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(使用経験がない)。
- 過量投与**

海外の第Ⅰ相臨床試験において、本剤160mgを1日1回3日間及び本剤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)であった。本剤360mgを単回経口投与したときの副作用は、悪心、嘔吐、無力症、浮動性めまい、腹痛、アミラーゼ増加であった。本剤の過量投与に対する特異的な解毒剤はない。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うこと。
- 適用上の注意**

薬剤交付時

(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報告されている。〕

(2)本剤は湿気と光に不安定なため、未使用の場合はアルミ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。また、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。
- その他の注意**

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、ヒトリノミ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。

包装
<p>ジオトリフ錠20mg・14錠(7錠×2)PTP</p> <p>ジオトリフ錠30mg・14錠(7錠×2)PTP</p> <p>ジオトリフ錠40mg・14錠(7錠×2)PTP</p> <p>ジオトリフ錠50mg・14錠(7錠×2)PTP</p>
資料請求先
<p>日本ペーリンガー・インゲルハイム株式会社　DIセンター</p> <p>〒141-6017　東京都品川区大崎2丁目1番1号　ThinkPark Tower</p> <p>0120-189-779(受付時間:9:00～18:00土・日・祝日・弊社休業日を除く)</p>

※2016年9月改訂(第5版)