

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<sup>注)</sup>

**ジオトリフ<sup>®</sup>錠20mg**

**ジオトリフ<sup>®</sup>錠30mg**

**ジオトリフ<sup>®</sup>錠40mg**

**ジオトリフ<sup>®</sup>錠50mg**

**Giotrif<sup>®</sup>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

## 市販直後調査 最終報告

謹啓

時下，先生方におかれましては益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて，ジオトリフ<sup>®</sup>錠はEGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌を効能・効果とし，2014年5月7日より販売を開始し，6カ月間の市販直後調査を実施いたしました。市販直後調査におきましては，ご多忙にもかかわらず多大なご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

この度，販売開始から2014年11月6日までにご報告いただきました副作用をまとめましたので，ご高覧くださいますようお願い申し上げます。

今後とも，本剤のご使用に際しましては，適正使用にご注意いただくとともに，副作用が発現した場合には適切な処置を行っていただき，速やかに弊社医薬情報担当者にご連絡賜りますよう，ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

謹白

2015年2月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

## 1. 市販直後調査の概要

製品名	ジオトリフ <sup>®</sup> 錠 20mg・30mg・40mg・50mg
効能・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
調査実施期間	2014年5月7日～2014年11月6日
調査対象医療機関数	627施設
推定患者数	約2,100人
副作用報告症例数	2024件943例（うち重篤な副作用報告症例数192件128例）

## 2. 副作用の発現状況

販売開始後6カ月間に報告された副作用発現状況は後述（P6～P10）のとおりです。調査期間中に報告された副作用は2024件943例であり、重篤な副作用は192件128例、非重篤な副作用は1832件815例でした。

報告件数の多い副作用は、「下痢（軟便15件を含む）」720件、「発疹（全身性皮疹2件を含む）」238件、「口内炎（アフタ性口内炎1件を含む）」194件でした。また、重篤な副作用（192件）のうち、3件以上報告された既知の副作用は、「下痢」（40件）、「間質性肺疾患（肺臓炎6件を含む）」（31件）、「脱水」（7件）、「食欲減退」（6件）、「口内炎」（5件）、「急性腎不全」（4件）、「腎前性腎不全」（4件）、「腎機能障害」（3件）、「悪心」（3件）、「発熱」（3件）、「貧血」（3件）、未知の副作用は「悪性新生物進行」（10件）でした（上記以外の副作用の報告件数についてはP6～P10の一覧をご確認ください）。

なお、市販直後調査終了後に報告された有害事象を含めた発現状況については、先生方からのご報告を定期的に更新し、弊社ウェブサイトを更新しておりますので、ご参照ください。

(<http://www.giotrif.jp/>)

## 3. 本剤の適正使用について

### 3.1 下痢について

市販直後調査期間中に、下痢を発現した症例のうち、下痢に伴って腎機能障害、腎前性腎不全、急性腎前性腎不全あるいは急性腎不全に至った例が15例報告されました。このうち、2例においては、脱水後に血圧低下あるいは血圧低下に伴うショック症状も認められました。別の1例は、本剤投与前より中等度腎機能障害が認められており、本剤投与後に下痢を発現し、脱水症状を示した後、急性腎前性腎不全により死亡されています。死亡された症例の経過を以下にご紹介させていただきます。

患者		1日投与量 投与期間	副作用
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
男性・ 70代	非小細胞肺癌 (リンパ管転移) (肺転移) (肺膜転移) (胸膜転移) (骨転移) (脊髄転移) (深部静脈血栓症) (肺塞栓症) (EGFR 遺伝子突然変異)	40 mg/日 14日間	<p>急性腎前性腎不全，下痢，脂漏性皮膚炎，口内炎，回腸潰瘍，大腸潰瘍，脱水，消化管びらん，消化管出血</p> <p>投与前 右下葉原発肺腺癌 cStage T2bN2MO IIIA。右肺部分切除術施行。EGFR遺伝子変異：陽性。 カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ 3回投与。 ゲフィチニブ投与。 皮膚そう痒感出現によりゲフィチニブ投与中止。 プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム投与</p> <p>投与13日前 血栓塞栓症疑いにて入院。 抗凝固薬（ヘパリン）投与にて経過観察。 入院時に中等度の腎機能障害を認める。</p> <p>投与8日前 ワルファリン5mg分1より投与開始。</p> <p>投与開始日 縦隔リンパ節，右肺，右胸膜播種，右第5肋骨・L4椎体転移あり，本剤 40 mg/日にて投与開始。ロペラミド塩酸塩 2mg分2（朝，夕）服用</p> <p>投与2日目 便秘が発現し，ロペラミド塩酸塩の服用中止</p> <p>投与4日目 軟便2回/日出現</p> <p>投与5日目 軟便～下痢2回/日出現</p> <p>投与6日目 下痢2回/日出現</p> <p>投与8日目 顔面に脂漏性皮膚炎発現。ステロイド処方。下痢6回出現</p> <p>投与9日目 下痢4回/日出現。夜からロペラミド塩酸塩 2mg分2服用再開</p> <p>投与10日目 下痢12回/日出現。 脂漏性皮膚炎のためヒドロコルチゾン酪酸エステル/白色ワセリン混合剤が処方 口内炎発現。トリアムシノロンアセトニド軟膏が処方。 口内炎に伴う食欲低下発現。嘔気・嘔吐発現。塩酸メトクロプラミド内服，点滴。 粘膜障害によって脱水状態発現</p> <p>投与11日目 下痢出現（前日より回数減少）。ロペラミド塩酸塩 4mg分2に増量。輸液（アミノ酸・糖・電解質・ビタミン(4)）1.5L/日開始。 嘔気・嘔吐発現</p> <p>投与12日目 下痢4回/日に減少。昼食摂取。 (投与中止日) 輸液（アミノ酸・糖・電解質・ビタミン(4)）1.5L/日</p> <p>中止1日後 本剤投与中止。 下痢1回/時間へ増加。ロペラミド塩酸塩 6mg分2に増量。輸液（アミノ酸・糖・電解質・ビタミン(4)）1.5L/日+乳酸リンゲル液1L</p> <p>中止2日後 輸液（アミノ酸・糖・電解質・ビタミン(4)）0.5L/日+乳酸リンゲル液0.5L。 未明に急変し，下血。検査の結果：急性腎不全発現。 心肺停止後，死亡。</p> <p>投与9日目までの臨床検査：顕著な電解質異常なし，肝機能障害は改善傾向，バイタル著変なし。INR延長を認めるが，ヘモグロビン，血小板の低下なく経過。出血は急変時に発現した下血のみ。</p> <p>剖検結果：回腸から大腸までの腸管粘膜にびらん，潰瘍が多発。脱水状態に加え，広範な消化管出血をきたしたことによる急性腎前性腎不全及び末梢循環不全が発現。</p>

臨床検査値						
	投与9日前	投与6日目	投与9日目	中止2日後		
				5時過ぎ	7時過ぎ	7時半過ぎ
CRP (mg/dL)	0.733	1.822	0.987	29.069	29.128	25.473
WBC (cells/ $\mu$ L)	7200	9300	10500	19700	21200	17900
BUN (mg/dL)	13.6	23.0	29.7	134.0	131.7	132.2
Cre (mg/dL)	0.84	1.15	1.19	12.99	12.83	12.82
GFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	68.8	48.8	47.0	3.4	3.5	3.5
Na (mEq/L)	139	141	138	122	127	124
K (mEq/L)	3.8	4.3	4.3	7.8	9.1	8.2
Cl (mEq/L)	105	107	105	96	98	98

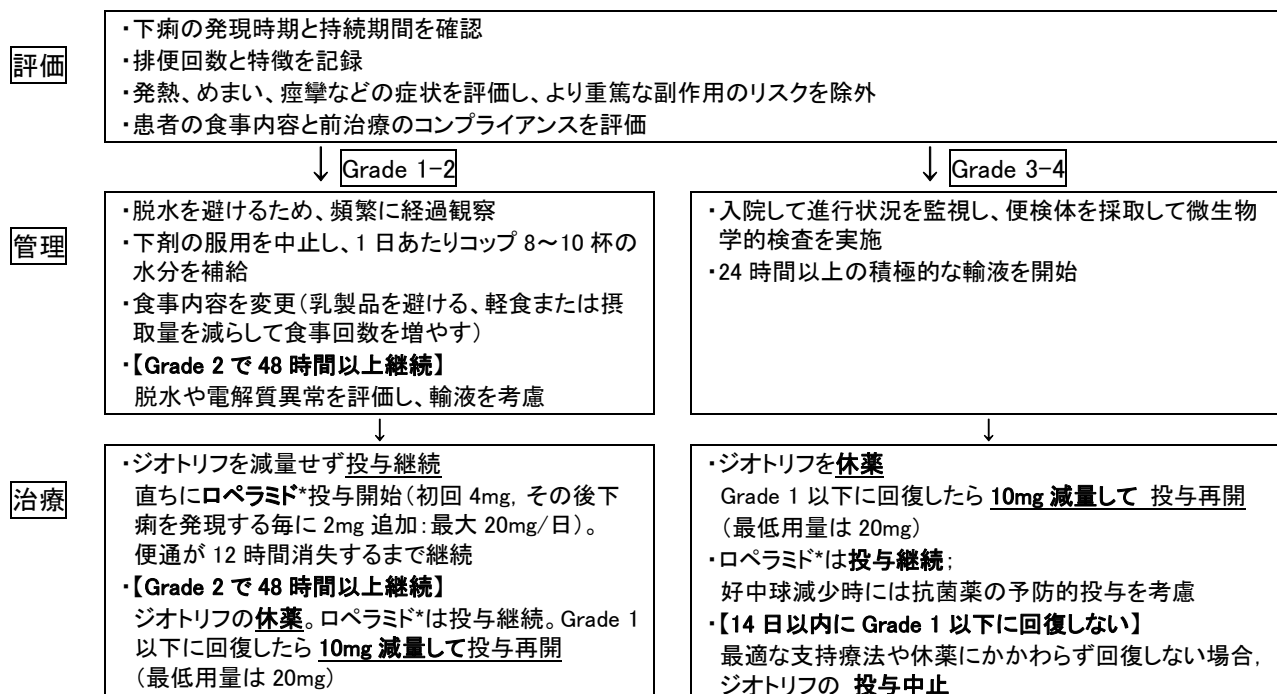
※投与10日目から中止1日後の4日間において臨床検査は、PT, INR, APTT以外は実施しておらず  
併用薬：ワルファリンカリウム

本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、下痢が認められた場合は止瀉薬（ロペラミド等）の投与を行い、水分補給・電解質投与など、適切な処置を速やかに行うとともに、本剤の休薬・減量又は投与中止を考慮してください。本剤の適正使用ガイドより抜粋した下痢発現時の対策をお示しします。また、弊社Websiteのリンクをお示ししますのでご参照ください。

([http://bij-kusuri.jp/products/attach/pdf/gio\\_t\\_guide.pdf](http://bij-kusuri.jp/products/attach/pdf/gio_t_guide.pdf))

### 【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。



<CTCAE 3.0版「消化管」より抜粋した下痢のGrade>

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
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

### 3.2 間質性肺疾患について

市販直後調査期間中に、間質性肺疾患あるいは肺臓炎がのべ31件31例報告されました。なお、これらの転帰については11月6日時点で、死亡が2例、未回復が6例、回復が12例、軽快が7例、不明が4例と報告されています。本剤の投与に際しましては間質性肺疾患様事象の合併及び既往歴の有無をご確認いただき、本剤投与中は、間質性肺疾患様事象の早期発見のために、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、観察を十分に行ってください。また、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ってください。

## ジオトリフ<sup>®</sup>錠 発現副作用集計

(2014年5月7日～11月6日)

器官別大分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
感染症および寄生虫症 (140件)	毛包炎	0	1	1
	* 偽膜性大腸炎	0	1	1
	* ブドウ球菌性胃腸炎	1	0	1
	* クリプトコッカス性肺炎	1	0	1
	* 爪真菌症	0	1	1
	白癬感染	0	1	1
	* 脳炎	1	0	1
	結膜炎	0	6	6
	胃腸炎	0	2	2
	* 腹膜炎	1	0	1
	感染	0	1	1
	気管支炎	0	1	1
	* 肺炎	1	1	2
	* 肺感染	0	1	1
	敗血症	1	0	1
	膿痂疹	0	1	1
	爪囲炎	1	108	109
	鼻咽頭炎	0	1	1
	咽頭炎	0	2	2
	膀胱炎	0	3	3
* サイトメガロウイルス性腸炎	0	1	1	
帯状疱疹	0	1	1	
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む) (13件)	* 悪性新生物進行	10	0	10
	* 癌性リンパ管症	1	0	1
	* 肝転移	1	0	1
	* 肺の悪性新生物	1	0	1
血液およびリンパ系障害 (8件)	貧血	3	4	7
	* 血小板減少症	0	1	1
免疫系障害 (2件)	* アナフィラキシー反応	2	0	2
内分泌障害 (1件)	* 抗利尿ホルモン不適合分泌	1	0	1
代謝および栄養障害 (98件)	食欲減退	6	71	77
	脱水	7	7	14
	* 低血糖症	1	0	1
	* 高カルシウム血症	0	1	1
	低ナトリウム血症	0	2	2
	低カリウム血症	0	3	3
精神障害 (1件)	* 摂食障害	0	1	1
神経系障害 (25件)	* 脳梗塞	2	0	2
	頭痛	0	3	3
	* 意識消失	1	0	1
	* 傾眠	0	1	1
	* 浮動性めまい	0	1	1
	感覚鈍麻	0	1	1
	味覚異常	0	12	12
	末梢性感覚ニューロパチー	0	1	1
	* 側頭葉てんかん	1	0	1
	* 認知症	1	0	1
	* 認知障害	1	0	1

器官別大分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
眼障害 (13 件)	* 角膜障害	0	2	2
	眼瞼そう痒症	0	1	1
	眼乾燥	0	1	1
	* 流涙増加	0	1	1
	角膜炎	0	2	2
	眼瞼紅斑	0	1	1
	眼脂	0	2	2
	* 眼充血	0	1	1
	結膜出血	0	1	1
	* 眼出血	1	0	1
耳および迷路障害 (1 件)	耳鳴	0	1	1
心臓障害 (3 件)	* 頻脈	0	1	1
	* 心肺停止	1	0	1
	心不全	1	0	1
血管障害 (6 件)	* 出血性ショック	2	0	2
	低血圧	2	0	2
	高血圧	0	1	1
	* 末梢循環不全	1	0	1
呼吸器, 胸郭および縦隔障害 (56 件)	肺臓炎	6	0	6
	間質性肺疾患	25	0	25
	* 血胸	0	1	1
	* 胸水	0	1	1
	* 気胸	1	0	1
	* 労作性呼吸困難	0	1	1
	* 窒息	1	0	1
	* 咳嗽	0	2	2
	* 喀血	1	1	2
	発声障害	0	3	3
	鼻漏	0	2	2
	口腔咽頭痛	0	1	1
	* 呼吸不全	1	0	1
	鼻出血	0	6	6
	鼻乾燥	0	1	1
	鼻の炎症	0	2	2
	胃腸障害 (1084 件)	肛門周囲痛	0	2
急性膵炎		1	0	1
胃腸出血		1	2	3
* 吐血		1	0	1
* 血便排泄		0	1	1
* メレナ		1	0	1
直腸出血		0	1	1
胃炎		0	1	1
* 十二指腸炎		1	0	1
腸炎		0	3	3
* 直腸炎		0	1	1
下痢		40	665	705
便秘		0	11	11
* イレウス		1	0	1
* 亜イレウス		0	1	1
消化不良		0	2	2
* 変色便		0	1	1

器官別大分類	副作用名	発現件数			
		重篤	非重篤	合計	
胃腸障害（続き）	軟便	0	15	15	
	腹部膨満	1	1	2	
	腹痛	0	4	4	
	上腹部痛	0	3	3	
	腹部不快感	0	2	2	
	* 嚥下障害	1	2	3	
	悪心	3	35	38	
	嘔吐	2	33	35	
	出血性十二指腸潰瘍	2	0	2	
	胃潰瘍	1	2	3	
	* 消化管穿孔	1	0	1	
	* 消化管びらん	1	0	1	
	回腸潰瘍	1	0	1	
	大腸潰瘍	1	0	1	
	出血性消化性潰瘍	1	0	1	
	口唇炎	0	21	21	
	* 口唇びらん	0	1	1	
	* 口腔内痛	0	1	1	
	口の感覚鈍麻	0	2	2	
	アフタ性口内炎	0	1	1	
	口内炎	5	188	193	
	* 唾液欠乏	0	1	1	
	口内乾燥	0	3	3	
	舌炎	1	7	8	
	* 舌障害	0	1	1	
	* 舌痛	0	2	2	
	* 歯肉痛	0	1	1	
一般・全身障害および投与部位の状態（65件）	発熱	3	30	33	
	* 腫瘍	0	1	1	
	* 無力症	1	0	1	
	疲労	0	2	2	
	倦怠感	2	13	15	
	* 状態悪化	1	0	1	
	* 全身健康状態低下	0	2	2	
	顔面浮腫	0	1	1	
	末梢性浮腫	0	4	4	
	* 胸痛	0	1	1	
	* 疼痛	0	2	2	
	悪寒	0	1	1	
	* 医療機器の問題	0	1	1	
	肝胆道系障害（23件）	* 胆道障害	0	1	1
		肝機能異常	1	15	16
薬物性肝障害		1	0	1	
肝障害		2	3	5	
皮膚および皮下組織障害（415件）	蕁麻疹	0	2	2	
	水疱	0	3	3	
	中毒性表皮壊死融解症	1	0	1	
	* 水疱破裂	0	1	1	
	皮膚乾燥	0	19	19	
	皮膚障害	1	8	9	
皮膚亀裂	0	4	4		



器官別大分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
皮膚および皮下組織障害（続き）	* 皮膚反応	1	0	1
	* 皮膚毒性	1	1	2
	皮膚炎	0	1	1
	湿疹	0	5	5
	脂漏性皮膚炎	1	1	2
	* 皮膚刺激	0	1	1
	紅斑	0	3	3
	紅斑性皮疹	0	1	1
	全身紅斑	0	1	1
	皮膚剥脱	0	5	5
	そう痒症	0	7	7
	そう痒性皮疹	0	1	1
	全身性そう痒症	0	1	1
	発疹	1	235	236
	全身性皮疹	0	2	2
	斑状丘疹状皮疹	0	4	4
	* 日光皮膚炎	0	1	1
	色素沈着障害	0	2	2
	皮膚潰瘍	0	1	1
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	4	4
	ざ瘡	0	28	28
	ざ瘡様皮膚炎	0	46	46
	* 寝汗	0	1	1
	多毛症	0	1	1
	爪の障害	0	12	12
	* 爪成長異常	0	1	1
	* 皮脂欠乏症	0	1	1
	* 紫斑	1	2	3
	* 皮下出血	0	1	1
	* 皮膚出血	0	1	1
	筋骨格系および結合組織障害 (2件)	* 筋骨格痛	0	1
* 四肢痛		0	2	2
腎および尿路障害（21件）	急性腎前性腎不全	1	0	1
	急性腎不全	4	0	4
	腎機能障害	3	5	8
	腎前性腎不全	4	0	4
	血尿	0	1	1
	蛋白尿	0	1	1
	* 腎石灰沈着症	0	1	1
	* 膀胱結石	0	1	1
生殖系および乳房障害（1件）	* 女性生殖器瘻	1	0	1
臨床検査（42件）	* 癌胎児性抗原増加	0	2	2
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1	1
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	2	2
	アミラーゼ増加	1	2	3
	* 血小板数減少	0	3	3
	白血球数減少	0	2	2
	* 白血球数増加	1	0	1
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	5	5
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	6	6
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2	2

器官別大分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
臨床検査（続き）	トランスアミナーゼ上昇	0	1	1
	* 検査異常	0	1	1
	* C-反応性蛋白増加	1	2	3
	血中クレアチニン増加	0	5	5
	血中尿素増加	0	2	2
	尿中血陽性	0	1	1
	体重減少	0	2	2
傷害、中毒および処置合併症 (2件)	* 放射線性肺臓炎	1	0	1
	* 転倒	1	0	1
外科および内科処置（1件）	* 爪手術	0	1	1
<b>総計</b>		<b>192</b>	<b>1832</b>	<b>2024</b>

**【集計表をご参照いただくときの注意事項】**

- 集計表の副作用名は、報告いただいた副作用名を ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) の基本語 (PT: Preferred Terms) に読み替えて記載しております。
- 本集計は、販売開始(2014年5月7日)以降に第1報が入手された症例を対象とし、調査が終了していない症例や評価の確定していない報告も含まれており、調査の進捗により、今後、その取り扱いが変更されることがあります。
- \*印は、集計時点の添付文書から予測できない副作用です。
- 表中の副作用名ごとの数字は、発現件数です。1症例に複数の副作用を認めている症例もあります。
- 重篤の件数は、先生方から重篤とご報告いただきました件数に加えて、社内検討により重篤と判断した件数の合計です。
- 本集計は、自発報告による症例の集計のため、総使用症例数が明らかではありません。したがって、発現頻度は不明です。



