

タスフィゴ錠35 mg
に係る医薬品リスク管理計画書

エーザイ株式会社

タスフィゴ錠 35 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	タスフィゴ錠35 mg	有効成分	タスルグラチニブコハク酸塩
製造販売業者	エーザイ株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和6年11月20日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
高リン血症	眼障害（網膜剥離を除く）	なし
網膜剥離	爪障害	
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	
	肝機能障害患者への使用	
	胚・胎児毒性	

1.2. 有効性に関する検討事項
なし

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
一般使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供
患者向け資材の作成及び提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：エーザイ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2024年9月24日	薬効分類	874291
再審査期間	10年(2024年9月24日～2034年9月23日)	承認番号	30600AMX00246000
国際誕生日	2024年9月24日		
販売名	タスフィゴ錠 35 mg		
有効成分	タスルグラチニブコハク酸塩		
含量及び剤型	1錠中にタスルグラチニブコハク酸塩を 45.5 mg 含有する黄色のフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人には、タスルグラチニブとして1日1回 140 mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	がん化学療法後に増悪したFGFR2融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：

2024年10月24日

変更内容の概要：

1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の変更（表紙の「薬価基準未収載」を「薬価基準収載」に変更，意味の変更を伴わない表記の修正）（軽微な変更）（添付資料）
2. 「5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧」：市販直後調査及び一般使用成績調査の実施状況の変更（軽微な変更）

変更理由：

1. 記載整備のため
2. 市販直後調査及び一般使用成績調査を開始したため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
高リン血症	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>高リン血症は FGFR1 阻害に由来する副作用として知られており、FGFR 阻害剤が腎近位尿細管上の FGFR1 に結合することで FGF23 によるリン利尿作用が阻害されることで生じる¹。</p> <p>非臨床試験において無機リンの増加に伴う毒性が認められ、本剤の薬理作用である FGFR のキナーゼ阻害に起因するものと考えられた。</p> <p>国際共同第 2 相試験（201 試験）において、高リン血症関連事象*は有害事象として 81.0%（51 例/63 例）で報告されており、Grade3 以上は 4.8%（3 例/63 例）であった。投与中止に至った症例はなく、休薬又は減量に至った症例は 6.3%（4 例/63 例）であった。</p> <p>上記臨床試験において一定の発現頻度で認められたこと、高リン血症は FGFR 阻害剤に由来する副作用として知られていることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>* MedDRA PT（以下、PT）「高リン血症」「血中リン増加」を集計した。</p> <p>1. Gattineni J, Alphonse P, Zhang Q, Mathews N, Bates CM, Baum M. Regulation of renal phosphate transport by FGF23 is mediated by FGFR1 and FGFR4. Am J Physiol Renal Physiol. 2014;306: F351-8.</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">(1) 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後に本剤が投与される症例を対象に、高リン血症関連事象の発現状況を詳細に把握し安全対策に活用するため。また、高リン血症関連事象を発現する患者背景因子について検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">(1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供(2) 患者向け資材の作成及び提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による高リン血症の発現リスクに関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正使用を推進するため。</p>
網膜剥離	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>FGFR2 は網膜に発現することから、FGFR 阻害剤は MAPK 経路を阻害し、網膜色素上皮の機能障害を来す可能性がある²。</p>

	<p>国際共同第 2 相試験（201 試験）において，網膜剥離関連事象*は有害事象として 38.1%（24 例/63 例）で報告されており，Grade3 以上は認められなかった。投与中止に至った症例はなく，休薬又は減量に至った症例は 9.5%（6 例/63 例）であった。</p> <p>上記臨床試験において一定の発現頻度で認められたこと，網膜剥離は FGFR 阻害剤に由来する副作用として知られていることから，重要な特定されたリスクとした。</p> <p>* PT「網脈絡膜皺襞」「脈絡網膜障害」「脈絡網膜痙攣」「網脈絡膜症」「黄斑網膜色素上皮剥離」「網膜色素上皮剥離」「黄斑浮腫」「黄斑症」「網膜剥離」「網膜障害」「網膜浮腫」「網膜滲出物」「網膜色素沈着」「網膜色素上皮症」「網膜肥厚」「網膜症」「漿液性網膜剥離」「網膜下液」「中心性漿液性脈絡網膜症」「黄斑剥離」を集計した。</p> <p>2. Van der Noll R, Leijen S, Neuteboom GHG, Beijnen JH, Schellens JHM. Effect of inhibition of the FGFR-MAPK signaling pathway on the development of ocular toxicities. Cancer Treat Rev. 2013;39:664-72.</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> (1) 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後に本剤が投与される症例を対象に，網膜剥離関連事象の発現状況を詳細に把握し安全対策に活用するため。また，網膜剥離関連事象を発現する患者背景因子について検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「用法及び用量に関連する注意」，「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項，並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> (1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 (2) 患者向け資材の作成及び提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による網膜剥離の発現リスクに関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し，適正使用を推進するため。</p>
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>眼障害（網膜剥離を除く）</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国際共同第 2 相試験（201 試験）において，眼障害（網膜剥離を除く）関連事象*は有害事象として 68.3%（43 例/63 例）で報告されており，Grade3 以上は 4.8%（3 例/63 例）であった。投与中止に至った症例は 1.6%（1 例/63 例），休薬又は減量に至った症例は 20.6%（13 例/63 例）であった。</p> <p>上記臨床試験において，一定の発現頻度で認められたことから重要な潜在的リスクとした。</p> <p>* MedDRA SOC（以下，SOC）「眼障害」に属す PT（ただし，網膜剥離関連事象として集計する PT を除く）を集計した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動

	<ul style="list-style-type: none"> ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 (1) 一般使用成績調査 <p>【選択理由】 製造販売後に本剤が投与される症例を対象に、眼障害（網膜剥離を除く）関連事象の発現状況を詳細に把握し安全対策に活用するため。また、眼障害（網膜剥離を除く）関連事象を発現する患者背景因子について検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」及び「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 (1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 (2) 患者向け資材の作成及び提供 <p>【選択理由】 本剤による眼障害（網膜剥離を除く）の発現リスクに関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正使用を推進するため。</p>
爪障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国際共同第2相試験（201試験）において、爪障害関連事象*は有害事象として73.0%（46例/63例）で報告されており、Grade3以上は認められなかった。投与中止に至った症例はなく、休薬又は減量に至った症例は22.2%（14例/63例）であった。</p> <p>上記臨床試験において、一定の発現頻度で認められたことから重要な潜在的リスクとした。</p> <p>* SOC「皮膚および皮下組織障害」「感染症および寄生虫症」に属す「爪」を含むPTを集計した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 (1) 一般使用成績調査 <p>【選択理由】 製造販売後に本剤が投与される症例を対象に、爪障害関連事象の発現状況を詳細に把握し安全対策に活用するため。また、爪障害関連事象を発現する患者背景因子について検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 (1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 (2) 患者向け資材の作成及び提供 <p>【選択理由】 本剤による爪障害の発現リスクに関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正使用を推進するため。</p>
手掌・足底発赤知覚不全症候群	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p>

	<p>国際共同第2相試験（201試験）において、手掌・足底発赤知覚不全症候群関連事象*は有害事象として44.4%（28例/63例）で報告されており、Grade3以上は3.2%（2例/63例）であった。投与中止に至った症例はなく、休薬又は減量に至った症例は14.3%（9例/63例）であった。</p> <p>上記臨床試験において、一定の発現頻度で認められたことから重要な潜在的リスクとした。</p> <p>* PT「手掌・足底発赤知覚不全症候群」「手掌紅斑」を集計した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> (1) 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後に本剤が投与される症例を対象に、手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現状況を詳細に把握し安全対策に活用するため。また、手掌・足底発赤知覚不全症候群を発現する患者背景因子について検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> (1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 (2) 患者向け資材の作成及び提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現リスクに関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正使用を推進するため。</p>
<p>肝機能障害患者への使用</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験では、中等度以上の肝機能障害を有する患者は除外されているため、肝機能障害患者への使用に関する情報は十分に得られていない。国内第1相試験（101試験）及び国際共同第2相試験（201試験）において、肝機能が正常な患者（52例）及び軽度の肝機能障害を有する患者（30例）における①死亡に至った有害事象、②重篤な有害事象、③本剤の投与中止に至った有害事象、④本剤の休薬に至った有害事象及び⑤本剤の減量に至った有害事象の発現割合は、それぞれ①1.9及び10.0%、②23.1及び50.0%、③3.8及び16.7%、④42.3及び60.0%、並びに⑤61.5及び33.3%であった。本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇する可能性があることから、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで、製造販売後における肝機能障害患者での使用における副作用の発現状況を把握するため。なお、肝機能障害患者への使用については投与が限定的になることが予想されるため、追加の医薬品安全性監視活動は設定していない。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害患者への使用のリスクに関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正使用を推進するため。</p>
<p>胚・胎児毒性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>FGFR を介した FGF のシグナル経路は、脊椎動物の胚発生における中胚葉誘導や四肢形成などに関与することが知られており、催奇形性は本剤の FGFR 阻害作用に関連している可能性が考えられる³。</p> <p>非臨床試験では、体重の低値、着床後吸収胚の増加、外表異常、内臓異常、骨格奇形、骨格変異、骨化所見及び骨化した仙椎並びに尾椎の数の減少傾向が認められた。臨床試験では、治験期間を通じて効果の高い避妊を行うことを規定しており、本剤の胚・胎児毒性に関する情報は得られていない。</p> <p>本剤による FGFR の阻害によりヒト胚・胎児毒性に影響を及ぼす可能性が示唆されていることから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>3. Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. <i>Nat Rev Cancer</i>. 2010;10:116-29.</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の実薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の実薬品安全性監視活動を介して情報を収集することで、製造販売後における胚・胎児毒性に関連する情報を把握するため。なお、妊娠中の母親への本剤の投与は限定的になることが予想されたため、追加の実薬品安全性監視活動は設定していない。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の実薬品安全性監視活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による胚・胎児毒性の発現リスクに関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正使用を推進するため。</p>
<p>重要な不足情報</p>	
<p>なし</p>	

1.2 有効性に関する検討事項

なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 評価，報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
一般使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 高リン血症，網膜剥離，眼障害（網膜剥離を除く），爪障害，手掌・足底発赤知覚不全症候群</p> <p>【目的】 本調査は，国内臨床試験の症例数が限られていることから，がん化学療法後に増悪した <i>FGFR2</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌患者に対する本剤の日常診療下における以下の事項を把握することを目的とする。</p> <p>(1)副作用の発現状況 (2)安全性検討事項の発現状況 (3)安全性検討事項の発現に影響を与えると考えられる要因</p> <p>【実施計画】 調査期間：本剤の販売開始日から 9 年間 登録期間：本剤の販売開始日から 7 年間 予定症例数：60 例 実施方法：中央登録方式 観察期間：1 例あたりの観察期間について，1 年間（12 ヶ月）とする。</p> <p>【実施計画の根拠】 各安全性検討事項の抽出基準は 1.1 安全性検討事項を参照すること 予定症例数の設定根拠： 国際共同第 2 相試験（以下，201 試験）において，安全性検討事項に該当する有害事象の発現頻度は，高リン血症 81.0%（51 / 63 例），網膜剥離 38.1%（24 / 63 例），眼障害（網膜剥離を除く）68.3%（43 / 63 例），爪障害 73.0%（46 / 63 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群 44.4%（28 / 63 例）であった。これらの中で最も発現頻度の低い網膜剥離に着目し，網膜剥離に該当する有害事象を少なくとも 15 例観察できる確率を 95% 以上にするための必要な症例数は，二項分布に基づき 54 例となる。以上を踏まえ，10%の脱落例を考慮し調査予定症例数を 60 例と設定した。 観察期間の設定根拠： 201 試験において，安全性検討事項に該当する高リン血症，網膜剥離，眼障害（網膜剥離を除く），爪障害及び手掌・足底発赤知覚不全症候群の有害事象を発現した症例のうち 95%以上で，初回の有害事象発現は本剤投与開始から 1 年以内であった。以上を踏まえ，本調査の観察期間を 1 年間と設定することで，本剤の日常診療下における安全性検討事項に設定した事象の発現状況を，概ね把握可能であると判断した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。</p>

	<ul style="list-style-type: none">・最終報告作成時：回収された全ての調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none">・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	
	<p>【安全性検討事項】 高リン血症，網膜剥離，眼障害（網膜剥離を除く），爪障害，手掌・足底発赤知覚不全症候群</p> <p>【目的】 上記の安全性検討事項に関する注意喚起及び適切な診断・治療のための本剤の使用方法に関する包括的な情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。 ・ 企業ホームページに掲載する。 ・ 医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点において，副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，提供方法等の見直し，追加資材の作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時</p>
患者向け資材の作成及び提供	
	<p>【安全性検討事項】 高リン血症，網膜剥離，眼障害（網膜剥離を除く），爪障害，手掌・足底発赤知覚不全症候群</p> <p>【目的】 特に注意すべき副作用の自覚症状や対策等の情報を患者に提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。 ・ 企業ホームページに掲載する。 ・ 医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点において，副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，提供方法等の見直し，追加資材の作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時</p>

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始後 6 ヶ月	実施中	販売開始後 8 ヶ月以内
一般使用成績調査	60 例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	実施中	調査開始 9 年 6 ヶ月後（最終報告書作成時）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始後 6 ヶ月	実施中
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中