

リトゴビ錠4 mg
に係る医薬品リスク管理計画書

大鵬薬品工業株式会社

(別紙様式2)

リトゴビ錠 4mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	リトゴビ錠 4 mg	有効成分	フチバチニブ
製造販売業者	大鵬薬品工業株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和5年9月11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	胚・胎児毒性	なし
網膜剥離	爪障害	
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	
	眼障害 (網膜剥離を除く)	
	急性腎障害	
	肝機能障害患者への使用	
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
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
一般使用成績調査 (全例調査)
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
添付文書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
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成, 配布
患者向け資材 (リトゴビを服用される方へ) の作成, 配布

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：大鵬薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2023年6月26日	薬効分類	874291
再審査期間	8年	承認番号	30500AMX00132000
国際誕生日	2022年9月30日		
販売名	リトゴビ錠 4 mg		
有効成分	フチバチニブ		
含量及び剤形	剤型：白色のフィルムコーティング錠でありフチバチニブとして 4 mg を含有		
用法及び用量	通常，成人には，フチバチニブとして 1 日 1 回 20 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 <i>FGFR2</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌		
承認条件	<ol style="list-style-type: none">1. 医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること．2. 国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は，全症例を対象に使用成績調査を実施することにより，本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに，本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し，本剤の適正使用に必要な措置を講じること．		
備考			

変更の履歴

前回提出日

令和5年9月7日

変更内容の概要：

1. 「一般使用成績調査（全例調査）実施計画書」および「実施要綱」から、調査票の記入を要さない症例登録に関する記載を削除（添付資料）。

変更理由：

1. 事務連絡を踏まえ、一般使用成績調査（全例調査）の登録期間終了後、調査票の記入を要さない症例登録への移行を中止したため。

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>イヌやラットを用いた非臨床試験では，本剤の投与により高リン血症が認められ，続発する血中カルシウム増加，異所性石灰化が認められている。</p> <p>各臨床試験及び併合解析における，高リン血症（血中リン増加を含む）の副作用は以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none">・ <i>FGF/FGFR</i>遺伝子異常を有する進行固形癌患者を対象とした国際共同第1/2相試験（TAS-120-101試験）Phase 2パート（N=103）：94例（91.3%）[グレード 3^{*1}以上：32例（31.1%）]・ 日本人進行固形癌患者を対象とした第1相試験（10059010試験）20 mg 1日1回（QD）投与グループ（N=38）：38例（100.0%）[グレード 3^{*2}以上：2例（5.3%）]・ 安全性統合解析データグループ1（SDG1，N=145）^{*3}：130例（89.7%）[グレード 3^{*1}以上：40例（27.6%）]・ 安全性統合解析データグループ2（SDG2，N=318）^{*4}：280例（88.1%）[グレード 3^{*1}以上：75例（23.6%）] <p>上記の集団において，重篤な高リン血症の副作用は報告されていない。</p> <p>各臨床試験及び併合解析における，減量又は休薬に至った副作用は以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none">・ TAS-120-101試験Phase 2パート（N=103）：休薬18例（17.5%），減量21例（20.4%）・ 10059010試験20 mg QD投与グループ（N=38）：休薬9例（23.7%），減量4例（10.5%）・ SDG1（N=145）：休薬27例（18.6%），減量26例（17.9%）・ SDG2（N=318）：休薬67例（21.2%），減量41例（12.9%） <p>高リン血症の副作用による本剤の投与中止はなかった。</p> <p>各臨床試験及び併合解析における，高リン血症治療薬の投与状況は以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none">・ TAS-120-101試験Phase 2パート（N=103）：90例（87.4%）・ 10059010試験20 mg QD投与グループ（N=38）：36例（94.7%）

	<ul style="list-style-type: none"> ・ SDG1 (N = 145) : 121例 (83.4%) ・ SDG2 (N = 318) : 244例 (76.7%) <p>以上より、高リン血症は非臨床試験で認められ、臨床試験においても本剤投与により副作用が高頻度で発現している。中止に至る患者は認められなかったが、高リン血症治療薬の投与を要する患者は高頻度で認められたこと、減量・休薬を要する患者が一定の頻度で認められたことから、高リン血症を重要な特定されたリスクとした。</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. <i>Am J Physiol Renal Physiol.</i> 2014;306: F351–F358.</p> <p>*1 高リン血症のグレード判定は血清リン濃度により分類した。[グレード 1: 施設基準値上限 (ULN) < P < 5.5 mg/dL, グレード 2 : 5.5 mg/dL ≤ P ≤ 7.0 mg/dL, グレード 3 : 7.0 mg/dL < P ≤ 10.0 mg/dL, グレード 4 : P > 10.0 mg/dL]</p> <p>*2 CTCAE ver.4.03に従い、グレード分類をした。</p> <p>*3 SDG1 (N = 145) <i>FGFR2</i>再構成を有する肝内胆管癌 (iCCA) を対象としたTAS-120-101試験Phase 1 Expansionパート及びPhase 2パートにおいて、本剤20 mgをQD投与された患者</p> <p>*4 SDG2 (N = 318) TAS-120-101 試験 Phase 1 Dose Escalation パート, Phase 1 Expansion パート及び Phase 2 パート, 並びに 10059010 試験 Dose Escalation パート及び Expansion パートにおいて本剤 20 mg QD 投与された全固形癌患者</p> <hr/> <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、一般使用成績調査 (全例調査) を実施する。 <p>【選択理由】 製造販売後における高リン血症の発現状況を、より詳細に把握するために実施する。</p> <hr/> <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 添付文書の「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」の項に記載して注意喚起する。 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 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成, 配布 患者向け資材 (リトゴビを服用される方へ) の作成, 配布
--	---

	<p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者へ本剤の高リン血症に関する情報（発現頻度，対策等）を提供することにより，本剤を適正に使用するよう理解を促すため。</p>
<p>網膜剥離</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>網膜剥離を含む網膜障害は，FGFR 阻害剤のクラスエフェクトである。</p> <p>FGFR2 は網膜に発現することから，FGFR 阻害剤が MAPK 経路を阻害し，網膜色素上皮の機能障害を来すことにより，網膜障害として主に漿液性網膜剥離を発現する可能性がある²。これまで様々な FGFR 阻害剤の臨床試験で主たる網膜障害として網膜剥離が報告されている^{3, 4, 5}。</p> <p>各試験及び併合解析における，網膜剥離関連の副作用は以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ TAS-120-101試験Phase 2パート（N = 103）：8例（7.8%）[漿液性網膜剥離：1例（1.0%），網膜下液：3例（2.9%），網膜色素上皮剥離：1例（1.0%），黄斑症：1例（1.0%），網脈絡膜症：2例（1.9%）] ・ 10059010試験20 mg QD投与グループ（N = 38）：10例（26.3%）[漿液性網膜剥離：3例（7.9%），網膜下液：4例（10.5%），網膜色素上皮剥離：1例（2.6%），黄斑浮腫：2例（5.3%）] ・ SDG1（N = 145）：8例（5.5%）[漿液性網膜剥離：1例（0.7%），網膜下液：3例（2.1%），網膜色素上皮剥離：1例（0.7%），黄斑症：1例（0.7%），網脈絡膜症：2例（1.4%）] ・ SDG2（N = 318）：25例（7.9%）[漿液性網膜剥離：5例（1.6%），網膜下液：8例（2.5%），網膜色素上皮剥離：2例（0.6%），網膜剥離：4例（1.3%），黄斑浮腫：2例（0.6%），黄斑症：1例（0.3%），網膜症：1例（0.3%），網脈絡膜症：2例（0.6%）] <p>上記の集団において，グレード 3 以上の副作用は認められなかった。</p> <p>重篤な副作用としては，TAS-120-101 試験 Phase 1 Expansion パートにて，網膜剥離が 1 例認められているが，本剤の投与中止後に回復している。</p> <p>以上より，網膜剥離関連の副作用が臨床試験において，一定の発現頻度で認められており，重篤例も認められていること，発現した場合，日常生活に影響を及ぼすことから，事象の性質を踏まえて，網膜剥離を重要な特定されたリスクとした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Ruud van der Noll, Suzanne Leijen, Guido H G Neuteboom, Jos H Beijnen, Jan H M Schellens. Effect of inhibition of the FGFR-MAPK signaling pathway on the development of ocular toxicities. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2013;39:664-672. 3. Alekseev O, Ojuok E, Cousins S. Multifocal serous retinopathy with pemigatinib therapy for metastatic colon adenocarcinoma. <i>Int J Retina Vitreous.</i> 2021;7: 34. 4. Goyal L, Kongpetch S, Crolley VE, Bridgewater J. Targeting FGFR inhibition in cholangiocarcinoma. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2021;95:102170. 5. Morales-Barrera R, Suárez C, González M, Valverde C, Serra E, Mateo J, et al. The future of

	<p>bladder cancer therapy: Optimizing the inhibition of the fibroblast growth factor receptor. Cancer Treatment Reviews. 2020;86:102000.</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。 <p>【選択理由】 製造販売後における網膜剥離の発現状況を、より詳細に把握するために実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 添付文書の「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」の項に記載して注意喚起する。 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 <ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布 患者向け資材（リトゴビを服用される方へ）の作成，配布 <p>【選択理由】 医療従事者及び患者へ本剤の網膜剥離に関する情報（発現頻度，対策等）を提供することにより，本剤を適正に使用しよう理解を促すため。</p>
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>胚・胎児毒性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 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わ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⁶。</p> <p>非臨床において胚毒性/催奇形性は，FGFR 阻害剤で一般的に知られている毒性であり，ヒトでの臨床用量より少ない投与量（ヒト曝露量の 0.15 倍）で催奇形性が認められた。いずれの臨床試験においても，妊婦又は登録前の妊娠検査（尿又は血清）で陽性であった女性は除外基準により組み入れられていないこと，及び臨床試験の治験期間中に避妊を規定していたことから，妊娠した患者は報告されていないため，臨床における情報は得られていない。本剤による FGFR の阻害によりヒト胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性が示唆されていることから，胚・胎児毒性を重要な潜在的リスクとした。</p> <p>6. Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. Nat Rev Cancer. 2010;10:116-129.</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>添付文書にて「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」と記載しており、本剤の妊婦への投与は限定的であると考え、製造販売後において妊婦に使用された場合は、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集等を行い、必要な安全対策を検討する。</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 <p>添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者へ本剤による胚・胎児毒性の発現リスクに関する情報を提供することにより、本剤を適正に使用するように理解を促すため。</p>
爪障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>各試験における、爪障害の副作用は以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ TAS-120-101試験Phase 2パート (N = 103) : 48例 (46.6%) [主な副作用：爪の障害、爪甲剥離症：各16例 (15.5%)、爪変色、爪甲脱落症：各14例 (13.6%)、爪囲炎：8例 (7.8%)、爪ジストロフィー：3例 (2.9%)] グレード3以上：2例 (2.0%) [爪甲脱落症、爪囲炎：各1例 (1.0%)] ・ 10059010試験20 mg QD投与グループ (N=38) : 4例 (10.5%) [主な副作用：爪囲炎：3例 (7.9%)]. グレード 3以上の副作用は認められなかった。 <p>上記の臨床試験において、重篤な爪障害の副作用は報告されていないが、TAS-120-101試験の第1相パートで本剤16 mg が QD で投与された患者において、重篤な副作用が1例 (爪囲炎) に認められている。</p> <p>以上より、臨床試験において重篤例が認められ、副作用が一定の発現頻度で認められていることから、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 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査 (全例調査) を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における爪障害の発現状況を、より詳細に把握するために実施する。</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 添付文書の「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 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者へ本剤の爪障害に関する情報（発現頻度，対策等）を提供することにより，本剤を適正に使用するよう理解を促すため.</p>
<p>手掌・足底発赤知覚不全症候群</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>各試験における，手掌・足底発赤知覚不全症候群の副作用は以下のとおりであった.</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ TAS-120-101試験Phase 2パート（N=103）：22例（21.4%）[グレード 3以上：5例（4.9%）] ・ 10059010試験20 mg QD投与グループ（N=38）：1例（2.6%）. グレード 3以上の副作用は認められなかった. <p>重篤な手掌・足底発赤知覚不全症候群の副作用は報告されていない.</p> <p>以上より，重篤例は認められていないが，臨床試験において副作用が一定の発現頻度で認められていることから，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，一般使用成績調査（全例調査）を実施する. <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現状況を，より詳細に把握するために実施する.</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 添付文書の「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 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者へ本剤の手掌・足底発赤知覚不全症候群に関する情報（発現頻度，対策等）を提供することにより，本剤を適正に使用するよう理解を促すため.</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： 各試験における，眼障害（網膜剥離を除く）の副作用は以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ TAS-120-101試験Phase 2パート（N = 103）：32例（31.1%）[主な副作用：ドライアイ：18例（17.5%），霧視：6例（5.8%），長睫毛症：5例（4.9%），眼瞼炎，流涙増加：各3例（2.9%）] グレード3以上：1例（1.0%）[ドライアイ：1例（1.0%）] ・ 10059010試験20 mg QD投与グループ（N = 38）：1例（2.6%）。グレード 3以上の副作用は認められなかった。 <p>上記の臨床試験において，重篤な眼障害の副作用は報告されていないが，TAS-120-101 試験の第1 相パートで本剤20 mg がQD で投与された患者において，重篤な眼障害（網膜障害を除く）に関連する副作用が1例（白内障）に認められている。</p> <p>以上より，臨床試験において重篤例が認められ，副作用が一定の発現頻度で認められていることから，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： 【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，一般使用成績調査（全例調査）を実施する。 <p>【選択理由】 製造販売後における眼障害（網膜剥離を除く）の発現状況を，より詳細に把握するために実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 添付文書の「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 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布 <p>【選択理由】 医療従事者及び患者へ本剤の眼障害（網膜剥離を除く）に関する情報（発現頻度，対策等）を提供することにより，本剤を適正に使用するよう理解を促すため。</p>
<p>急性腎障害</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 各試験における，急性腎障害の副作用は以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ TAS-120-101 試験 Phase 2 パート（N = 103）：8 例（7.8%）[主な副作用：血中クレアチニン増加：8 例（7.8%）]。グレード 3 以上の副作用は認められなかった。 ・ 10059010試験20 mg QD投与グループ（N = 38）：5例（13.2%）[主な副作用：血中クレアチニン増加：5例（13.2%）]。グレード 3以上の副作用は認められなかつ

	<p>た。</p> <p>上記の臨床試験において、重篤な急性腎障害の副作用は報告されていないが、TAS-120-201 試験およびTAS-120-202試験において本剤20 mg がQD で投与された患者において、重篤な急性腎障害に関連する副作用が2例（急性腎障害、腎不全）に認められている。</p> <p>臨床試験において重篤例が認められ、副作用が一定の発現頻度で認められていること、及び類薬においても発現例が報告されていることを踏まえ、本剤の製造販売後においても引き続き情報収集する必要があると判断された。よって、急性腎障害を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 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。 <p>【選択理由】 製造販売後における急性腎障害の発現状況を、より詳細に把握するために実施する。</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 添付文書の「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 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 <p>【選択理由】 医療従事者及び患者へ本剤の急性腎障害に関する情報（発現頻度、対策等）を提供することにより、本剤を適正に使用するよう理解を促すため。</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>肝機能障害患者（Child-Pugh 分類）を対象とした TAS-120-108 試験において、本剤を 20 mg で単回経口投与したときの、健康成人に対する軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者の本剤の非結合形の C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.21, 1.50 及び 2.30 であり、AUC_{inf} の比は 0.937, 1.56 及び 2.32 であった。非結合形本剤の C_{max} 及び AUC_{inf} は肝機能の低下に伴い増加した。</p> <p>以上より、本剤は主に肝臓で代謝される薬剤であり、TAS-120-108 試験の結果から、中等度及び重度の肝機能障害患者では、非結合形の血中暴露上昇による安全性への影響が懸念されるため、肝機能障害患者への使用を重要な潜在的リスクとした。</p> <p>*肝機能の分類は Child-Pugh 分類に基づいて分類した。</p> <p>軽度：Child-Pugh 分類 A 中等度：Child-Pugh 分類 B 重度：Child-Pugh 分類 C</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 <p>一般使用成績調査（全例調査）を実施する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害の有無が本剤の安全性に影響を及ぼす要因であるか不明のため、一般使用成績調査（全例調査）で得られた情報を基に確認する。肝機能障害患者における本剤の製造販売後の副作用等の発現状況を把握する。</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 <p>添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害患者への投与経験が少ないことから、医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。</p>
<p>重要な不足情報</p>	
<p>該当なし</p>	

1. 2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 自発報告，文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討及び実行	
追加 of 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 of 予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
一般使用成績調査（全例調査）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>高リン血症，網膜剥離，爪障害，手掌・足底発赤知覚不全症候群，眼障害（網膜剥離を除く），急性腎障害，肝機能障害患者への使用</p> <p>【目的】</p> <p>本調査は，以下の事項を把握することを主な目的とし，使用実態 of 把握や医薬品を有効かつ安全に使用するための情報 of 収集を本剤が投与された全症例を対象に行う．</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 使用実態下における副作用 of 発生状況及び未知 of 副作用 2) 安全性，有効性等に影響を与えと考えられる要因 <p>【実施計画】</p> <p>登録期間：2023 年 9 月～2027 年 9 月（販売開始から 4 年間）（見込み） 調査期間：2023 年 9 月～2028 年 9 月（販売開始から 5 年間）（見込み） 目標症例数：がん化学療法後に増悪した <i>FGFR2</i> 融合遺伝子陽性 of 治癒切除不能な胆道癌 107 例</p> <p>実施方法：中央登録方式 観察期間：投与開始から 1 年（365 日）間</p> <p>【実施計画 of 根拠】</p> <p>目標症例数：</p> <p>TAS-120-101 試験 Phase2 パートにおける安全性検討事項 of 副作用発現割合は，高リン血症 91.3%（94/103 例），網膜剥離 7.8%（8/103 例），爪障害 46.6%（48/103 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群 21.4%（22/103 例），眼障害（網膜剥離を除く）31.1%（32/103 例），急性腎障害 7.8%（8/103 例）であった．これらの中で最も発現割合 of 低い網膜剥離及び急性腎障害に着目し，少なくとも 5 例以上を 90% of 確率で検出す</p>

るために必要な症例数は二項分布より 101 例と計算できる。解析対象除外例を考慮して、本調査の目標症例数を 107 例と設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 安全性定期報告時
- ・ 最終報告書作成時

安全性情報について包括的な検討を行うため。

【当該調査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】

節目となる時期に以下を検討し、必要に応じて医薬品リスク管理計画書を見直す。

- ・ 副作用発現に対するリスク要因が新たに確認された場合は、新たなリスク最小化活動の策定要否を検討する。
- ・ 新たな安全性検討事項が認められた場合は、本一般使用成績調査（全例調査）の計画内容の変更要否、及びリスク最小化活動の変更要否について検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

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： 添付文書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
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布	
	<p>【安全性検討事項】 高リン血症，網膜剥離，爪障害，手掌・足底発赤知覚不全症候群，眼障害（網膜剥離を除く），急性腎障害</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報，高リン血症，網膜剥離，爪障害，手掌・足底発赤知覚不全症候群，眼障害（網膜剥離を除く）及び急性腎障害の注意を要する副作用の発現状況とその対策等の情報を提供する。</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。 ・ 機構ホームページに掲載する。 ・ 企業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】 重大な安全性検討事項が報告された際には，本資材の改訂等を含めた措置を検討する。更に販売開始2年間は半年ごとに，それ以降は1年ごと及び調査結果が得られた各時点で，本剤の副作用の発現状況等を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要であると判断された場合又は新たな安全性検討事項が認められた場合には本資材の改訂，配布方法等の変更，追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
患者向け資材（リトゴビを服用される方へ）の作成，配布	

<p>【安全性検討事項】 高リン血症，網膜剥離</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 が医療従事者に提供，説明し，患者への資材の提供及び活用を依頼する。 ・ 機構ホームページに掲載する。 ・ 企業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】 重大な安全性検討事項が報告された際には，本資材の改訂等を含めた措置を検討する。更に販売開始 2 年間は半年ごとに，それ以降は 1 年ごと及び調査結果が得られた各時点で，本剤の副作用の発現状況等を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要であると判断された場合又は新たな安全性検討事項が認められた場合には本資材の改訂，配布方法等の変更，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</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	該当なし	販売開始から 6ヶ月後	販売開始後 より実施予 定	調査終了か ら2ヶ月以 内
一般使用成績調査（全例 調査）	107例	1. 安全性定期 報告時 2. 最終報告書 作成時	販売開始後 より実施予 定	2030年8月 予定

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	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
該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供 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	販売開始から6ヶ月後	販売開始後より実施予定
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布	安全性定期報告書提出時	販売開始後より実施予定
患者向け資材（リトゴビを服用される方へ）の作成，配布	安全性定期報告書提出時	販売開始後より実施予定