

適正使用ガイド

新発売

抗悪性腫瘍剤 / FGFR^注 阻害剤

薬価基準収載

劇薬、処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)



リトゴビ[®]錠 4mg

LYTGOBI[®] tablets

フチバチニブ錠

注) FGFR : Fibroblast Growth Factor Receptor (線維芽細胞増殖因子受容体)

1. 警告

本剤は、緊急時に十分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、本剤の使用が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有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

この適正使用ガイドは、リトゴビを安全かつ適正に使用していただくために、投与患者の選択、投与にあたっての注意事項、副作用とその対策について解説しています。本ガイドをご熟読の上、リトゴビの適正使用をお願いいたします。リトゴビ投与による特に注意を要する副作用として、以下の事象が報告されています。

- 網膜剥離 ●高リン血症 ●爪の異常 ●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



大鵬薬品工業株式会社

適正使用に関するお願い

リトゴビ®錠(一般名:フチバチニブ、以下、本剤)は、大鵬薬品工業株式会社で創製された線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)1~4に選択性を有する共有結合を介した不可逆的なFGFR阻害剤です。本剤は、2017年8月より日本人を含むゲムシタビン及びプラチナ製剤を用いた全身化学療法の治療歴を有する切除不能肝内胆管癌(iCCA)患者を対象とした非盲検、非ランダム化、単群の国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート^{1,2)}を実施しました。その結果、FGFR2融合遺伝子又はその他のFGFR2遺伝子再構成(以下、FGFR2融合遺伝子)が確認されたiCCA患者に対して本剤の有効性及び安全性が報告されました。

iCCA以外の胆道癌患者は、国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第I相パート³⁾で少数例の肝外胆管癌患者が対象とされたのみでした。しかし、iCCA以外の胆道癌患者は希少であり、iCCA以外の胆道癌を含む切除不能胆道癌患者に対する治療体系は同様であることから、2023年6月に「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胆道癌」を効能又は効果として承認を取得しました。

本剤は、特に注意を要する副作用として網膜剥離、高リン血症、爪の異常、手掌・足底発赤知覚不全症候群、眼障害(網膜剥離を除く)、急性腎障害が報告されています。本ガイドでは、本剤を安全かつ適正に使用していただくために、投与患者の選択、投与にあたっての注意事項、副作用とその対策について解説しています。

本剤をご使用いただく際は、最新の電子化された添付文書(電子添文)及び本ガイドをご熟読の上、適正使用をお願いいたします。

最新の電子添文情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページの医療用医薬品情報検索ページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)ならびに弊社ホームページの医療関係者様向けサイト(https://db.taiho.co.jp/taiho/hp/fileDownloadProductContent.do?_productSummaryGroupId=232&_categoryCode=01)でご確認いただけます。

電子添文はこちらの二次元コード又はGS-1コードからもご確認いただけます。



監修

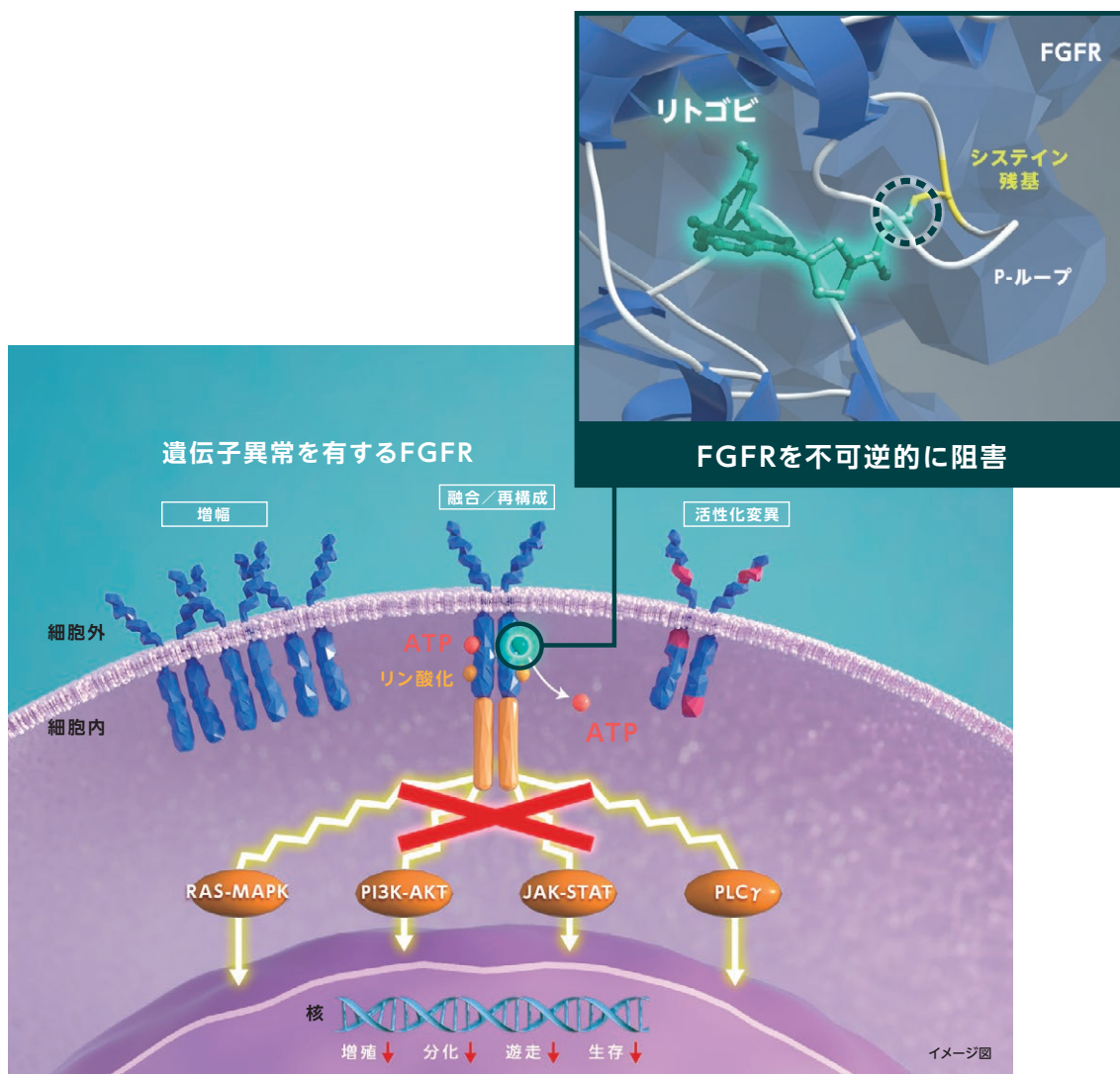
リトゴビ適正使用アドバイザー

国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科	森實 千種 先生
国立がん研究センター東病院 先端医療科	土井 俊彦 先生
北海道大学病院 腫瘍センター	川本 泰之 先生
国立がん研究センター中央病院 眼腫瘍科	鈴木 茂伸 先生

作用機序

FGFRは、線維芽細胞増殖因子 (FGF) と結合して、細胞内シグナル伝達を活性化し、細胞の増殖、分化、遊走及び生存に関与する受容体型チロシンキナーゼです。FGFR遺伝子に異常が起こると、下流のシグナル伝達が恒常的に活性化され、癌化及び癌の進行が促進されると考えられています。実際に、胆道癌、胃癌、肺癌、膀胱癌、乳癌、骨髄腫等では、FGFR1～4に対する遺伝子増幅、変異、融合又は再構成等の様々な異常がみられています⁴⁾。

本剤は、キナーゼドメイン内にあるP-ループのシステイン残基と共有結合するFGFR阻害剤で⁵⁾、FGFR1～4の4種類すべてを選択的かつ不可逆的に阻害します。FGFR遺伝子増幅、変異、融合又は再構成等の異常を有する癌細胞において細胞内シグナル伝達を抑制し、抗腫瘍効果を発揮すると考えられています⁶⁾。



リトゴビ錠4mg 総合製品情報概要

本剤の作用機序は、製品サイトにて動画コンテンツとしてもご紹介しています。ぜひご利用ください。

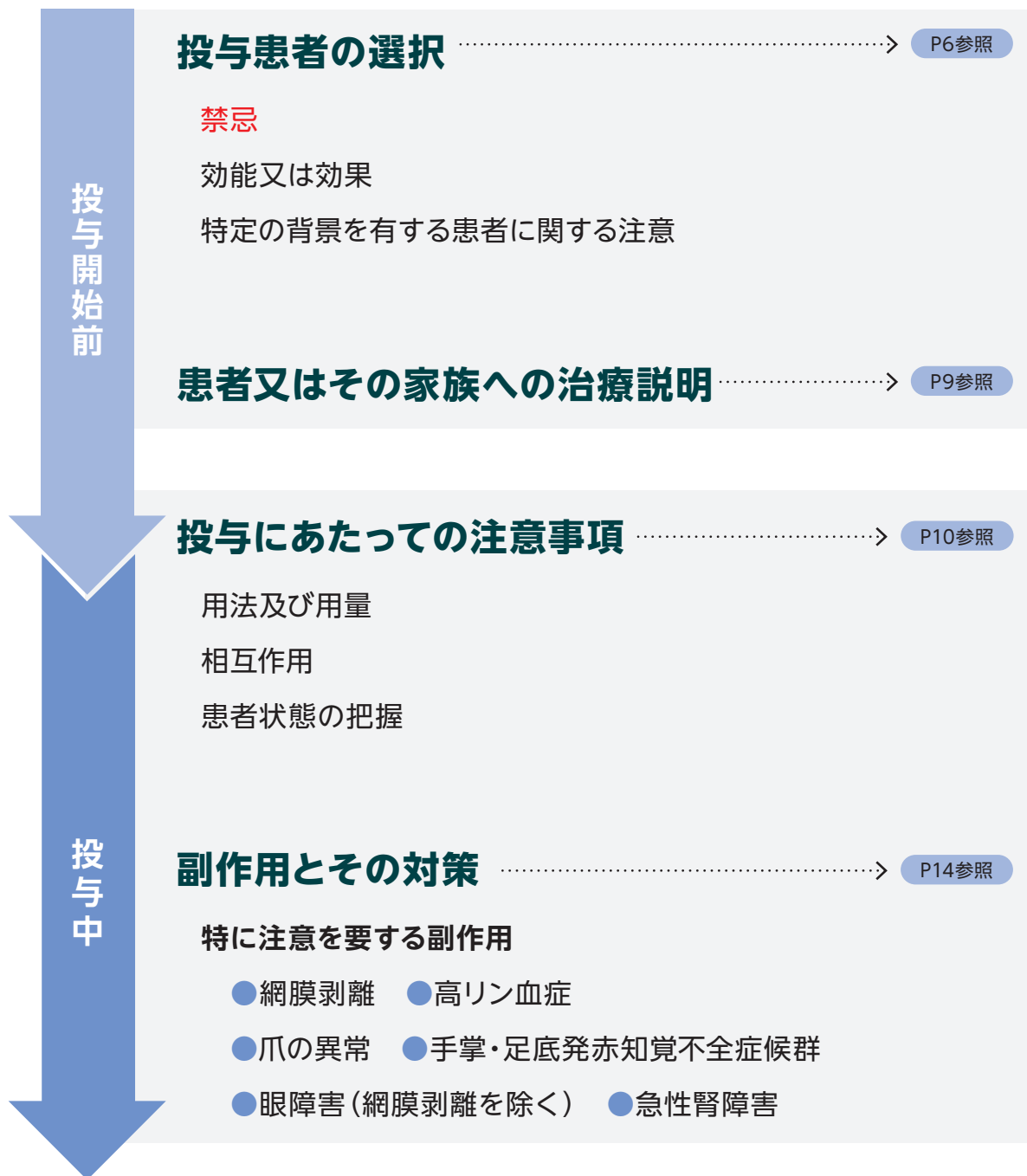
URL: <https://www.taiho.co.jp/medical/brand/lytgobi/useful/movie/>



Contents

■ 治療の流れ	5
■ 投与患者の選択	6
■ 患者又はその家族への治療説明	9
■ 投与にあたっての注意事項	10
■ 副作用とその対策	14
特に注意を要する副作用	
網膜剥離	14
高リン血症	18
爪の異常	21
手掌・足底発赤知覚不全症候群	24
眼障害(網膜剥離を除く)	26
急性腎障害	27
■ Q&A	28
■ 臨床成績	30
国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート	30
■ 副作用発現状況一覧	36
国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート	36
日本人を対象とした安全性併合解析	40
■ NCI-CTCAE v4.03によるGrade分類	42
■ 主要文献	45

治療の流れ



治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその家族への治療説明

投与にあたっての注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現状況一覧

NCI-CTCAE v4.0.3によるGrade分類

主要文献

投与患者の選択

禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

■ 効能又は効果に関連する注意

- ・本剤の一次治療としての有効性及び安全性は確立していません。
- ・本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していません。
- ・臨床試験に組み入れられた患者の原発部位等について、電子添文の「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ってください。なお、肝内胆管癌だけでなく、胆嚢癌、肝外胆管癌等の他の原発部位の胆道癌においても投与が可能であり、類薬と投与対象が異なるものではありません。
- ・十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*FGFR2*融合遺伝子が確認された患者に投与してください。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてください。
- ・承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトを参照してください。

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

〈解説〉

日本人を含むゲムシタビン及びプラチナ製剤を用いた全身化学療法の治療歴を有する切除不能*iCCA*患者を対象とした国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート^{1,2)}で、主要評価項目である本剤の客観的奏効率(ORR)は、帰無仮説及び事前に設定された目標ORRを上回りました。本剤は、上記治療歴を有する*FGFR2*融合遺伝子が確認された切除不能*iCCA*患者に対して臨床的有用性を示しました。

また、*FGFR2*融合遺伝子を有する肝外胆管癌(*eCCA*)、胆嚢癌及び乳頭部癌の患者は、国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第I相パート³⁾で少数例の*eCCA*患者が対象とされたのみでした。しかし、*iCCA*以外の胆道癌患者は希少であり、*iCCA*以外の胆道癌を含む切除不能胆道癌患者に対する治療体系は同様であることから、*eCCA*、胆嚢癌及び乳頭部癌の患者でも本剤の薬理作用及び有効性が期待できると考えられました。

以上より、「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」を効能又は効果としました。

特定の背景を有する患者に関する注意

■ 中等度以上の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類B又はC)

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意してください。本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用が強くあらわれるおそれがあります。

■ 生殖能を有する者

- ・妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。ラットを用いた生殖発生毒性試験の結果、本剤はラット胚・胎児の正常な発生を抑制し、胚・胎児への致死作用を示しました。
- ・男性には、本剤投与中及び最終投与後1週間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明してください。ラットを用いた生殖発生毒性試験から、臨床曝露量未満に相当する投与量で催奇形性を認めたことから、本剤が投与された男性患者の精液を介して催奇形性を誘発する可能性があります。

■ 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してください。ラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で胎児の内臓及び骨格異常の発生が報告されています。

■ 授乳婦

授乳しないことが推奨されます。本剤の乳汁移行に関するデータはありませんが、本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがあります。

〈解説〉胚・胎児毒性について

FGFRを介した線維芽細胞増殖因子(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等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ます⁷⁾。

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す。ラットを用いた本剤の非臨床試験では、ヒトでの臨床用量より多い投与量(ヒト曝露量の約3倍)で胎児の死亡、また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ました。

本剤の臨床試験では、いずれ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されており、臨床試験の期間中に避妊を規定していたことから、妊娠した患者における情報は得られていません。

■ 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

投与患者の選択

参考資料：

国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート^{1,2)}での主な組み入れ・除外基準

主な組み入れ基準

以下の診断及び基準を満たす、経口投与が可能な患者が組み入れられました。

- ・組織検査又は細胞診により局所進行又は転移性癌と確定診断された以下の患者
 - a) 事前に規定された検査方法により、FGFR2融合遺伝子を有することが確認され、組織検査又は細胞診で局所進行又は転移性の切除不能iCCAと診断された患者
 - b) ゲムシタビン及びプラチナ製剤を含む全身化学療法による治療歴が1レジメン以上ある患者(ゲムシタビン及びプラチナ製剤による補助化学療法の治療歴がある患者は、最終投与後6ヵ月以内に再発した患者)
 - c) 直近の前治療において放射線画像上の増悪が記録されている患者
- ・RECIST Version 1.1 (2009)に規定する測定可能病変を有する患者

	項目	基準
一般状態	ECOG PS	0又は1
骨髄機能	好中球数	1,000/mm ³ 以上
	血小板数	75,000/mm ³ 以上
	ヘモグロビン	9.0g/dL以上
肝機能	AST・ALT (肝転移例)	ULNの3倍(5倍)以下
	総ビリルビン	ULNの1.5倍以下
腎機能	クレアチニン	ULNの1.5倍未満
	クレアチニンクリアランス*	40mL/min以上
電解質	血清リン濃度	ULN以下

* Cockcroft-Gault推定式より

ULN, 施設基準値上限

主な除外基準

以下の患者は本試験から除外されました。

- ・腫瘍に関連しない臨床的に重要なカルシウムとリン酸の恒常性に変化が認められる患者、及び/又はその既往がある患者
- ・臨床的に重要な異所性石灰化/石灰化が認められる患者、及び/又はその既往がある患者
- ・網膜検査で臨床的に重要な網膜障害が認められる患者、及び/又はその既往がある患者
- ・過去4週間以内の大手術、広範囲照射の放射線療法、局所治療(肝動脈化学塞栓療法、選択的内部放射線治療、又は焼灼術等)又は2週間以内に局所照射の放射線療法を受けた患者
- ・臨床試験以外の抗癌治療を本剤投与前3週間以内に受けた(マイトマイシンは5週間以内)、又は本剤投与前に抗癌治療の副作用から回復していない;分子標的療法又は免疫療法を3週間以内又は半減期の5倍に相当する期間以内のいずれか短い方に受けた患者
- ・FGFRを標的とした治療を受けたことがある患者
- ・脳転移(原発性脳腫瘍を除く)、急性全身感染症を有する患者
- ・臨床的に意義があると判断された慢性の悪心、嘔吐又は下痢を有する患者
- ・重度の急性又は慢性の医学的又は精神的病態や臨床検査値異常があり、本試験への参加が不適切であると判断された患者
- ・妊娠中又は授乳中の患者 等

患者又はその家族への治療説明

- 胆道癌における本剤の治療上の有効性と危険性、予想される副作用とその対策を十分に説明し、同意を得てください。
- 服用方法について説明してください。
- 本剤の投与により、網膜剥離、高リン血症等の副作用が発現することがあります。必ず医師の指示に従い定期的に診察や検査を受けるよう指導してください。また、異常が認められた場合は、速やかに医療機関を受診するよう指導してください。
- 妊娠可能な女性又はパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与する場合は、治療上の有益性と危険性を十分に説明してください。

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその家族への治療説明

投与にあたっての注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現状況一覧

NCI-CTCAE v4.03によるGrade分類

主要文献

投与にあたっての注意事項

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20mgを空腹時に経口投与します。なお、患者の状態により適宜減量してください。

■ 用法及び用量に関連する注意

- ・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ません。
- ・食後に本剤を投与した場合、本剤の C_{max} 及びAUCが低下するとの報告があります。
食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けてください。
〈解説〉健康成人を対象としたTAS-120-102試験⁹⁾において、本剤を食後(高脂肪食、高カロリー食)に単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及びAUC_{inf}の幾何平均値の比はそれぞれ0.576及び0.888でした。
- ・本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止してください。

〈減量の目安〉

減量レベル	投与量
通常投与量	20mg
1段階減量	16mg
2段階減量	12mg
3段階減量	投与中止

〈副作用に対する休薬、減量及び中止基準〉

副作用	程度 ^{注)}	処置
網膜剥離	—	・症状がある場合又は検査で悪化が認められた場合は、本剤を休薬する。 ・休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。 改善しない場合は、本剤の投与を中止する。
高リン血症	血清リン濃度 5.5mg/dL以上～ 7mg/dL以下	・リン制限食に加え、高リン血症治療剤を投与する。
	血清リン濃度 7mg/dL超～ 10mg/dL以下	・リン制限食に加え、1段階減量し、高リン血症治療剤を投与する。 ・1段階減量後2週間以内に血清リン濃度が7mg/dL以下に改善した場合は、1段階減量の用量で本剤の投与を継続できる。 ・1段階減量後2週間以内に血清リン濃度が7mg/dL以下に改善しない場合は、さらに1段階減量する。 ・2段階減量後2週間以内に血清リン濃度が7mg/dL以下に改善しない場合は、7mg/dL以下になるまで本剤を休薬する。休薬後7mg/dL以下に改善した場合は、休薬前の用量で本剤の投与を再開できる。
	血清リン濃度 10mg/dL超	・リン制限食に加え、高リン血症治療剤を投与する。 ・血清リン濃度が7mg/dL以下になるまで本剤を休薬する。休薬後7mg/dL以下に改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。 ・2段階減量後、血清リン濃度が10mg/dLを超えた場合は、本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	・Grade 1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、1段階減量して本剤の投与を再開できる。なお、血液毒性について、1週間以内に回復した場合は、同一用量で本剤の投与を再開できる。
	Grade 4	・本剤の投与を中止する。

注) GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

相互作用

本剤は主にCYP3Aで代謝されます。また、本剤はP-gp及びBCRPの阻害作用を示します。

〈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
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン、カルバマゼピン、 エファビレンツ等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
強い又は中程度のCYP3A阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、フルコナゾール等	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
P-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン、ダビガトランエテキシラート、フェキソフェナジン等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン、アトルバスタチン、メトトレキサート等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がBCRPを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその家族への治療説明

投与にあたっての注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現状況一覧

NCI-CTCAE v4.03によるGrade分類

主要文献

投与にあたっての注意事項

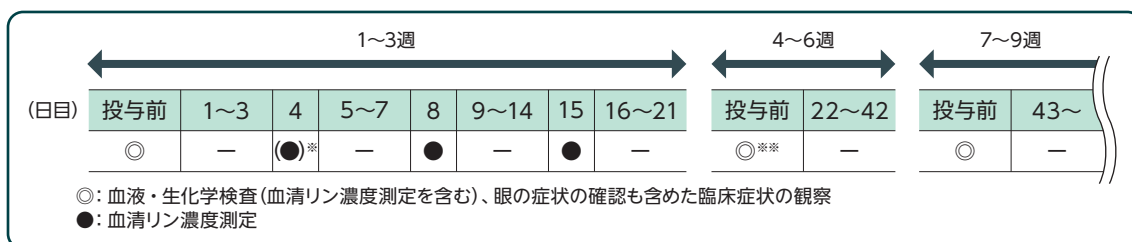
患者状態の把握

- 網膜剥離があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に眼科検査を行うなど観察を十分に行ってください。眼の異常が認められた場合には、眼科検査*を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
* 視力検査、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、光干渉断層撮影(OCT:optical coherence tomography)など。
- 高リン血症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血清リン濃度を測定し、血清リン濃度の変動に注意してください。なお、高リン血症があらわれた場合は、〈副作用に対する休薬、減量及び中止基準〉に従い検査を実施し、適切な処置を行ってください。
- 網膜剥離、高リン血症以外の症状に関しても、必要に応じて臨床検査や専門医への受診等を検討してください。なお、国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート^{1,2)}では、21日を1サイクルとして症状の確認を実施しました。

網膜剥離はP14、高リン血症はP18をご参照ください

■ 検査スケジュールの目安

- 本剤投与前及び投与中は、3週間に1度、定期的に検査を行ってください。
- 眼の症状も十分に確認してください。
- 国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート^{1,2)}では、血清リン濃度は、投与開始後4、8、15日目も測定していました。



※投与開始4日目は可能な限り実施

※眼科検査: 4~6週目に実施し、その後、異常症状や所見がある場合等、必要に応じて実施

国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パートでの検査及び確認項目はP13をご参照ください

■ 臨床症状の観察

特に以下の症状がないか、患者の状態を十分に観察してください。

網膜剥離	霧視、飛蚊症、視野欠損、光視症、視力低下 等
爪の異常	爪甲剥離、爪甲脱落、爪変色、爪囲炎 等
皮膚の異常	手のひらや足裏の感覚鈍麻・過敏、限局性紅斑・水疱、疼痛、皮膚亀裂、皮膚落屑 等
消化器症状	下痢、便秘、口内炎、口内乾燥、悪心、嘔吐 等

参考資料:

国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート^{1,2)}での検査及び確認項目

国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート^{1,2)}では、21日を1サイクルとして実施しました。

項目	サイクル1				サイクル2以降
	投与前	4日目	8日目	15日目	投与前
臨床症状	○	○	○	○	○
体重	○	—	—	—	○
ECOG PS	○	—	—	—	○
眼科検査	○	—	—	—	△
血液学的検査	○	—	○	○	○
生化学検査	○	—(○*)	○	○	○
尿検査	○	—	—	—	○

○:必ず実施

△:4~6週目に実施し、その後、異常症状や所見がある場合等、必要に応じて実施

* 血清リン濃度のみ測定

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその家族への治療説明

投与にあたっての注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現状況一覧

NCI-CTCAE v4.03によるGrade分類

主要文献

網膜剥離

- 本剤投与により、漿液性網膜剥離(1.0%)、網膜色素上皮剥離(1.0%)等があらわれることがあります。
- 網膜剥離を含む網膜障害は、FGFR阻害剤共通の副作用です。
 〈解説〉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きたすことにより、網膜障害として主に網膜剥離を発現する可能性があります⁹⁾。
- 本剤投与中は定期的に眼科検査を行うなど観察を十分に行ってください。
 〈参考〉国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート^{1,2)}においては、事前の眼科検査として眼の外観検査、細隙灯顕微鏡検査、網膜検査が実施されていました。また、網膜検査で臨床的に重要な網膜障害が認められる者及び/又はその既往がある者は除外されました。
- 患者が眼の異常(下記の「網膜障害による主な症状」)を自覚した場合は、速やかに担当の医師や看護師、薬剤師に連絡するよう患者に指導してください。
- 霧視、飛蚊症、視野欠損、光視症、視力低下等が認められた場合は、眼科検査*を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

* 視力検査、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、光干渉断層撮影(OCT:optical coherence tomography)など。

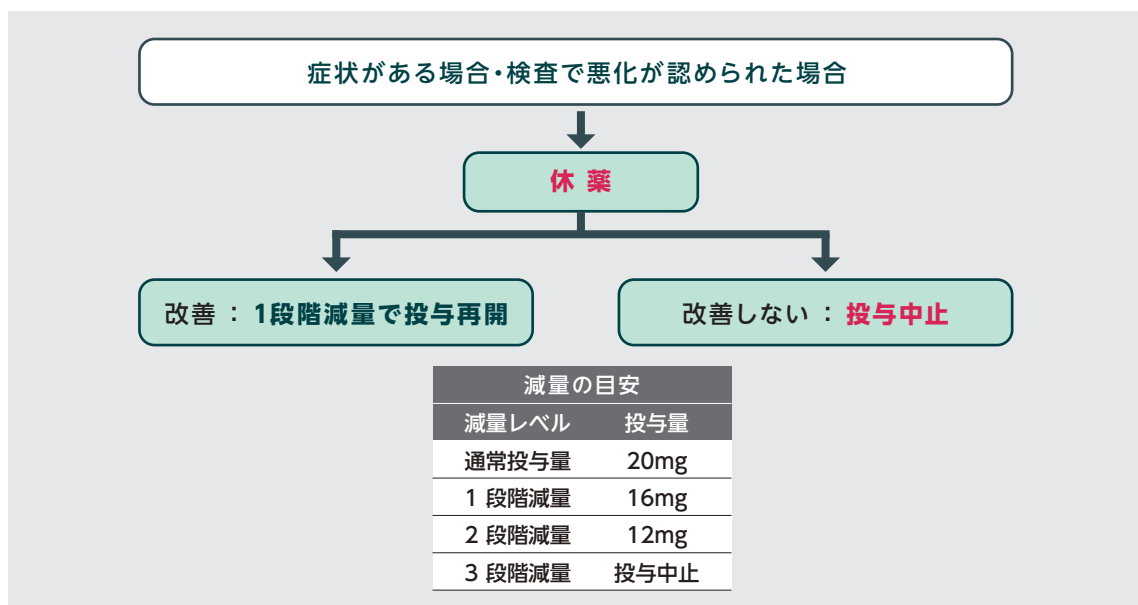
■ 網膜障害による主な症状

視力低下・霧視：視力が下がる	視野狭窄：視野が狭くなる
調節障害：近くのものにピントが合いにくい	暗点：視野の中に見えない部分がある
色覚障害：色が分かりにくくなる	光視症：光りが見える
夜盲：暗くなると見えにくくなる	変視症：ものがゆがんで見える
飛蚊症：小さいゴミのようなものが見える症状	

参考：厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル 網膜・視路障害、平成22年3月(令和5年4月改訂)
<https://www.pmda.go.jp/files/000252187.pdf> 2023年5月時点

■ 対処法

異常が認められた場合は、以下の基準を参考に休薬、減量又は中止してください。





監修医からのワンポイントアドバイス

- ☑ 網膜剥離には大きく2種類あります。
- ☑ 一般的な網膜剥離は外傷などで網膜に孔を生じて眼内の液体が網膜下にたまった状態で、裂孔原性網膜剥離とよび、穴をふさぐ手術を必要とします。
- ☑ もう一つは、網膜に孔はない状態で、血管透過性の亢進や網膜色素上皮の障害によって網膜下に液体が貯留した状態で、漿液性網膜剥離とよびます。
- ☑ FGFR阻害剤による網膜剥離は漿液性網膜剥離です。網膜色素上皮は網膜下の液体を排出する働きがありますが、FGFR阻害剤によりこのポンプ機能が抑制されることで、液体が貯留すると考えられます。FGFR阻害剤を休薬することにより回復が期待されますが、視覚異常が網膜色素上皮剥離や網膜の層の中に液体が貯留する黄斑浮腫によるものである場合には、視機能障害を残す危険性があります。そのため、自覚症状があった場合には早期に眼科医を受診し、適切な対応を受けるよう患者に指導することが大切です。

国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート^{1,2)}及び日本人を対象とした安全性併合解析*での網膜剥離に関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

*国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート及び国内第I相試験(10059010試験)の本剤20mgを1日1回投与した全固形癌患者

■ 発現頻度

	国際共同第I/II相試験 (TAS-120-101試験)第II相パート		安全性併合解析	
	全体(n=103)		日本人(n=52)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
網膜障害	8(7.8%)	0	11(21.2%)	0
網膜下液	3(2.9%)	0	5(9.6%)	0
網脈絡膜症	2(1.9%)	0	0	0
漿液性網膜剥離	1(1.0%)	0	3(5.8%)	0
網膜色素上皮剥離	1(1.0%)	0	1(1.9%)	0
黄斑症	1(1.0%)	0	0	0
黄斑浮腫	0	0	2(3.8%)	0

■ 発現までの期間

	国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート	
	発現までの期間中央値(範囲)	
	全Grade	
網膜障害(n=8)	42.0日(25-362)	

MedDRA ver. 22.0, GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準ずる

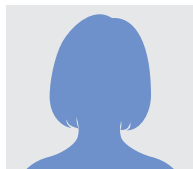
Grade分類の詳細は、P42をご参照ください

■ 症例概要 (漿液性網膜剥離)

本症例は、食道癌 (効能又は効果の範囲外)* に対し、本剤投与後、漿液性網膜剥離が発現した症例です。

患者背景

女性 50歳代



原疾患: 食道癌 (効能又は効果の範囲外)*

合併症: 甲状腺機能低下症、下痢

本剤1日投与量 (投与期間*1): 20mg/日 (30日間)、16mg/日 (57日間)

経過日数*2	治療経過・処置
投与開始前	眼科検査所見異常なし (右視力: 1.5、左視力: 1.2)。
投与開始1日目	本剤投与開始 (20mg/日)。
投与開始11日目	肺炎のため、本剤を休薬。
投与開始14日目	肺炎は回復し、本剤を同用量で投与再開。
投与開始17日目	定期的眼科検査で両眼にGrade 1の漿液性網膜剥離を認める。検査所見の異常のみで症状なし (右視力: 1.2、左視力: 1.0)。
投与開始31日目	倦怠感のため、本剤を休薬。
投与開始35日目	倦怠感のため、本剤を16mg/日に減量し投与再開。
投与開始34~87日目	定期的に眼科検査実施。漿液性網膜剥離の悪化なし (右視力: 1.2、左視力: 1.0-1.2)。
投与開始91日目	原疾患の進行のため本剤投与中止。
投与終了17日目	漿液性網膜剥離は回復 (右視力: 1.2、左視力: 1.2)。

*1 休薬期間を含みます

*2 投与開始日を「投与開始1日目」、投与終了日の翌日を「投与終了1日目」としました

〈検査所見〉

経過日数	眼底検査 (OCT)	視力検査	
		右	左
投与開始前	異常なし	1.5	1.2
投与開始17日目	漿液性網膜剥離	1.2	1.0
投与開始24日目	漿液性網膜剥離	1.2	1.0
投与開始45日目	漿液性網膜剥離	1.2	1.0
投与開始66日目	漿液性網膜剥離	1.2	1.2
投与開始73日目	漿液性網膜剥離	1.2	1.2
投与開始87日目	漿液性網膜剥離	1.2	1.2
投与終了17日目	異常なし	1.2	1.2

OCT, 光干渉断層撮影

[CN-2019-00053]

※【リトゴビの効能又は効果】

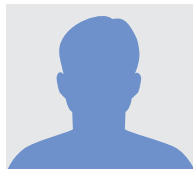
がん化学療法後に増悪したFGFR2融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌

■ 症例概要 (網膜色素上皮剥離)

本症例は、iCCAに対し、本剤投与後、網膜色素上皮剥離が発現した症例です。

患者背景

男性 60歳代



原疾患:iCCA

合併症:2型糖尿病、高血圧、脂質異常症、高尿酸血症、通年性アレルギー、便秘

本剤1日投与量(投与期間*1):20mg/日(163日間)

経過日数*2	治療経過・処置
投与開始前	眼科検査にて網膜下液なし。
投与開始1日目	本剤投与開始(20mg/日)。
投与開始15日目	定期的眼科検査で両眼にGrade 1の網膜色素上皮剥離が発現。視力・外観に変化はないが、網膜下液あり。
投与開始63日目	左眼にGrade 1の結膜出血が発現。
投与開始64日目	定期的眼科検査にて視力・外観に変化なし。網膜下液あり。
投与開始70日目	爪囲炎のため休薬。
投与開始78日目	本剤の投与再開。
投与開始85日目	結膜出血は回復。
投与開始163日目	爪囲炎のため、本剤投与中止。
投与終了7日目	Grade 1の網膜色素上皮剥離は継続。定期的眼科検査にて視力・外観に変化なし。網膜下液は90%以上吸収されている。
投与終了19日目	病勢進行のため、本試験を中止。
投与終了25日目	安全性追跡期間終了時、眼科検査が実施されず、網膜色素上皮剥離の転帰は未回復。

*1 休薬期間を含みます

*2 投与開始日を「投与開始1日目」、投与終了日の翌日を「投与終了1日目」としました

〈検査所見〉

経過日数	眼底検査(OCT)	視力検査	
		右	左
投与開始前	臨床的に重要でない異常	1.0	1.2
投与開始15日目	網膜下液	1.0	1.0
投与開始22日目	網膜下液	1.0	1.0
投与開始43日目	網膜下液	0.9	0.9
投与開始64日目	網膜下液	0.9	0.9
投与開始85日目	網膜下液	1.0	0.9
投与開始128日目	網膜色素上皮剥離	0.9	0.9
投与開始149日目	網膜色素上皮剥離	0.9	0.9
投与終了7日目	網膜色素上皮剥離	0.9	0.9

OCT, 光干渉断層撮影

[CN-2019-00015]

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその家族への治療説明

投与にあたっての注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現状況一覧

NCI-CTCAE v4.03によるGrade分類

主要文献

高リン血症

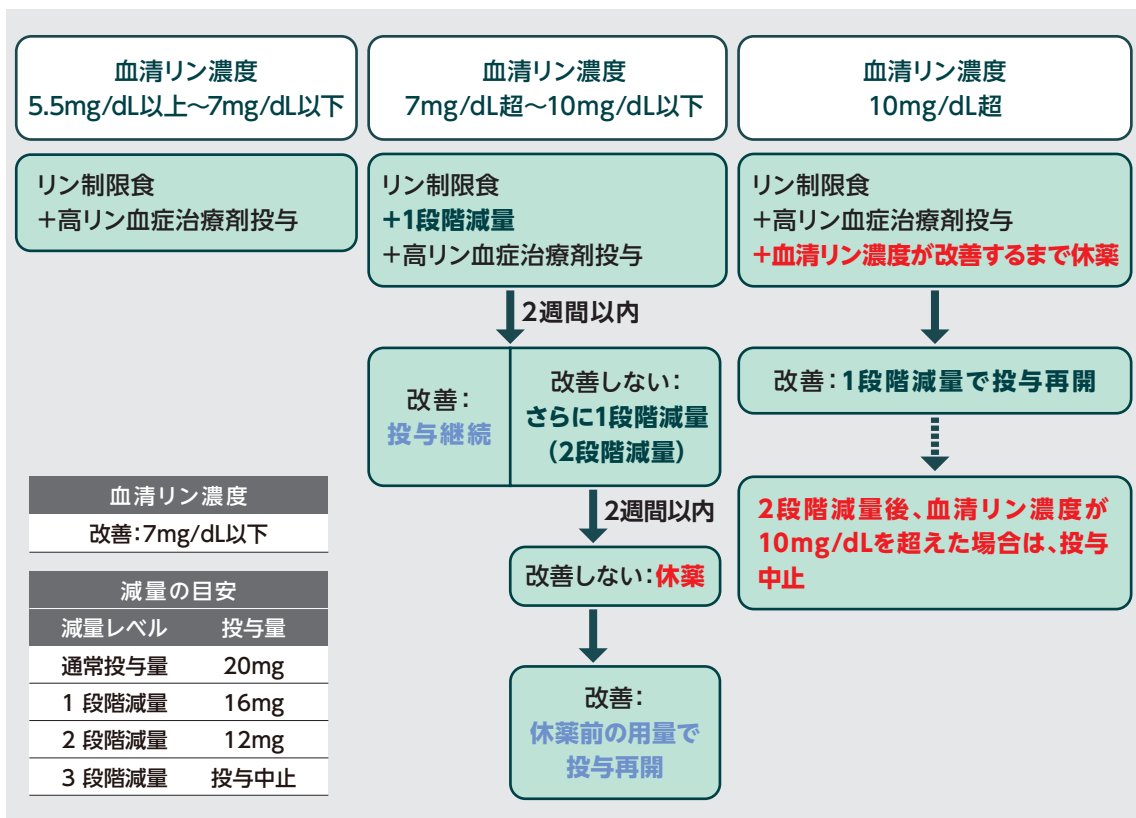
- 本剤投与により、高リン酸塩血症(85.4%)、血中リン増加(8.7%)等の高リン血症(91.3%)があらわれることがあります。
- 高リン血症は、FGFR1阻害作用に由来する副作用として知られています。
 〈解説〉FGFR阻害剤が腎近位尿細管上のFGFR1に結合し、FGF23によるリン利尿作用が阻害されることで生じると考えられています¹⁰⁾。
- 本剤投与中は定期的に血清リン濃度を測定し、血清リン濃度の変動に注意してください。
- 高リン血症が認められた場合は、リン制限食や高リン血症治療剤を開始し、血清リン濃度に応じて本剤を休薬・減量するなど適切な処置を行ってください。

■ 高リン血症による主な症状^{11,12)}

高リン血症は多くの場合無症状ですが、低カルシウム血症を誘発する場合があります。また、血清リン濃度高値の状態が長期間持続した場合は、二次性副甲状腺機能亢進症、高カルシウム血症、異所性石灰化等をきたす恐れがあります。

■ 対処法

異常が認められた場合は、以下の基準を参考に休薬、減量又は中止してください。



※リン制限食による食事指導を行う際は、必要に応じて管理栄養士等の指導のもと実施してください。

リン制限食について¹³⁾:

リンは、肉類、魚類、乳製品や大豆製品等に多く含まれ、食事中的タンパク質の量と相関が認められています。不適切なリン制限は、タンパク質の摂取不足を引き起こし、栄養障害の原因となる可能性があるので注意してください。



監修医からのワンポイントアドバイス

- ☑ FGFR阻害剤による高リン血症はほとんどの患者で発現することを認識いただくことが重要です。
- ☑ 高リン血症は多くの場合無症状です。しかし、一般的に高齢者は腎機能低下によりリンの排泄が遅延するリスクがあり、また、経口摂取不良や下痢のある患者は脱水により血清リン濃度が上昇するリスクがあることから、注意が必要です。
- ☑ 高リン血症が続くと、他の電解質異常を伴わなくてもクレアチニン値増加をきたす恐れがありますが、可逆的なものであると考えます。
- ☑ 日頃からインスタント食品やファストフード、清涼飲料水などの飲食をなるべく控えるよう指導し、食事に関する詳細は担当の医師や管理栄養士などに相談するよう伝えてください。

国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート^{1,2)}及び日本人を対象とした安全性併合解析*での高リン血症に関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

*国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート及び国内第I相試験(10059010試験)の本剤20mgを1日1回投与した全固形癌患者

■ 発現頻度

	国際共同第I/II相試験 (TAS-120-101試験)第II相パート		安全性併合解析	
	全体(n=103)		日本人(n=52)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
高リン血症	94 (91.3%)	32 (31.1%)	52 (100.0%)	6 (11.5%)
高リン酸塩血症	88 (85.4%)	31 (30.1%)	52 (100.0%)	6 (11.5%)
血中リン増加	9 (8.7%)	1 (1.0%)	0	0

■ 発現及び回復までの期間

	国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート					
	発現までの期間中央値(範囲)				Grade 2以下に回復するまでの期間中央値(範囲)	
	n	全Grade	n	Grade 3以上	n	Grade 3以上
高リン血症	94	5.0日(3-106)	32	8.5日(4-85)	32	7.0日(2-26)

Gradeは治験実施計画書に規定された血清リン濃度に基づく高リン血症毒性Gradeにより判定した(※参考資料参照)

※ 参考資料:

国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート^{1,2)}でのGrade分類

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
血清リン濃度	ULN超~5.5mg/dL未満 (ULN超~1.78mmol/L未満)	5.5~7.0mg/dL (1.78~2.26mmol/L)	7.0超~10.0mg/dL (2.26超~3.23mmol/L)	10.0mg/dL超 (3.23mmol/L超)

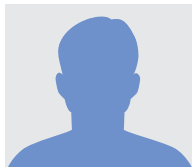
ULN, 施設基準値上限

■ 症例概要 (高リン血症)

本症例は、胃癌 (効能又は効果の範囲外)* に対し、本剤投与後、高リン血症が発現した症例です。

患者背景

男性 60歳代



原疾患:胃癌 (効能又は効果の範囲外)*

合併症:末梢神経障害性疼痛、消化不良、逆流性食道炎、便秘、痔核、下痢、腫瘍疼痛

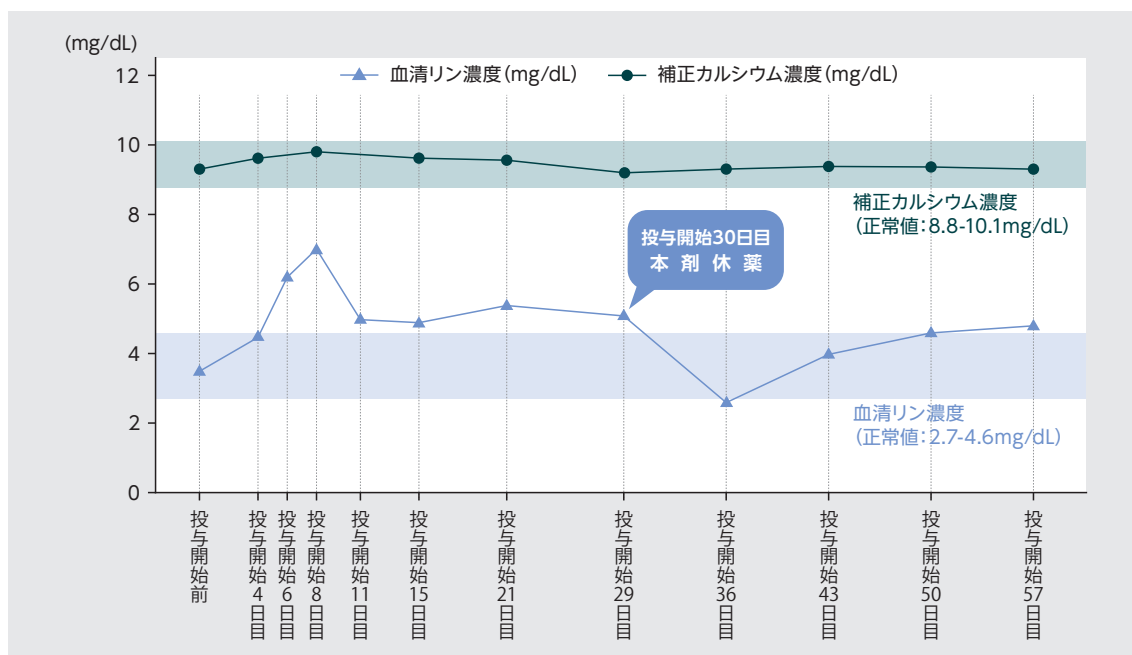
本剤1日投与量 (投与期間*1): 20mg/日 (29日間)、16mg/日 (22日間)

経過日数*2	治療経過・処置
投与開始1日目	本剤投与開始 (20mg/日)。
投与開始6日目	Grade 1の高リン血症 (血清リン濃度: 6.2mg/dL) 発現。炭酸ランタン水和物の投与開始。
投与開始8日目	高リン血症 (血清リン濃度: 7.0mg/dL) Grade 2と判断。
投与開始11日目	高リン血症 (血清リン濃度: 5.0mg/dL) Grade 1と判断。
投与開始21日目	高リン血症に対し、アセタゾラミドの投与開始。
投与開始29日目	Grade 2の食欲不振及び倦怠感発現。高リン血症に対し、炭酸ランタン水和物及びアセタゾラミドの投与終了 (血清リン濃度: 5.1mg/dL)。
投与開始30日目	食欲不振及び倦怠感のため、本剤を休薬。
投与開始32日目	食欲不振及び倦怠感がGrade 1に軽快。
投与開始36日目	高リン血症 (血清リン濃度: 2.6mg/dL) Grade 0と判断。16mg/日に減量して再開 (減量理由: 食欲不振)。
投与開始57日目	本剤投与終了 (中止理由: 疾患進行のため)。高リン血症 (血清リン濃度: 4.8mg/dL)、食欲不振及び倦怠感はGrade 1にて軽快と判断。同日、疾患進行のため、治験中止。

*1 休薬期間を含みます

*2 投与開始日を「投与開始1日目」としました

〈検査所見〉



※【リトゴビの効能又は効果】

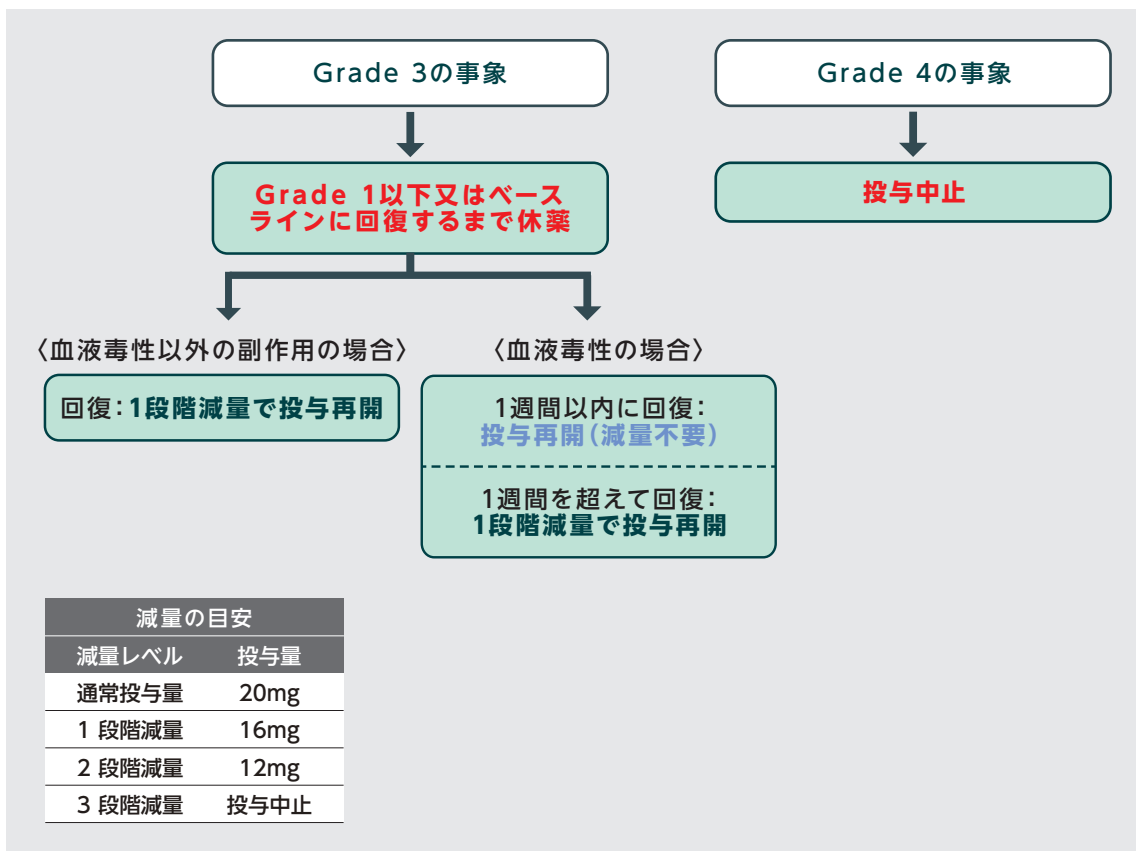
がん化学療法後に増悪したFGFR2融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌

爪の異常

- 本剤投与により、爪甲剥離症(15.5%)、爪の障害(15.5%)、爪甲脱落症(13.6%)、爪変色(13.6%)、爪囲炎(7.8%)等の爪の異常(46.6%)があらわれることがあります。
- 爪の異常は、FGFR阻害剤の投与期間に関連した副作用と考えられています。
- 本剤投与中は定期的に爪の異常がないか、よく観察してください。
- 患者が爪の異常を自覚した場合は、担当の医師や看護師、薬剤師に相談するよう指導してください。
- 爪甲剥離症、爪甲脱落症、爪変色、爪囲炎等が認められた場合は、休薬・減量するなど適切な処置を行ってください。

■ 網膜剥離・高リン血症以外の対処法

異常が認められた場合は、以下の基準を参考に休薬、減量又は中止してください。



GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準ずる

Grade分類の詳細は、P42をご参照ください

参考：日常生活の注意点¹⁴⁾

以下の点を参考に、日常生活の注意点を説明してください。

- 長時間にわたる水仕事を避ける
- 爪や爪床に繰り返し摩擦や圧力がかからないよう注意する
- 保護手袋を装着する
- 除光液や爪強化剤の使用を避ける
- 爪を噛んだり、短く切りすぎないように注意する
- 保湿剤を塗布する、ゆったりとした靴下や靴をはく 等



監修医からのワンポイントアドバイス

- ☑ FGFR阻害剤により、爪甲剥離、爪甲脱落、爪の変色、爪囲炎などの爪の異常を生じることがあります。痛みにより日常生活に支障が出ることもあるため、適切な対処が必要です。
- ☑ 爪の異常は治療期間が長くなるほど発現しやすくなります。治療期間が2～3カ月になってきたら要注意です。
- ☑ 予防としては、爪に負担がかかるような作業や負荷を避けることが重要ですが、完全に発生を抑えることができるわけではありません。
- ☑ 爪の異常が発生した場合、可能な限り爪を保護するよう指導します。症状が強い場合は、適宜休薬や減量が必要です。爪甲が脱落してしまうと痛みは軽減することが多いようです。

国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート^{1,2)}及び日本人を対象とした安全性併合解析*での爪の異常に関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

*国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート及び国内第I相試験(10059010試験)の本剤20mgを1日1回投与した全固形癌患者

■ 発現頻度

	国際共同第I/II相試験 (TAS-120-101試験)第II相パート		安全性併合解析	
	全体(n=103)		日本人(n=52)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
爪の異常	48(46.6%)	2(1.9%)	13(25.0%)	1(1.9%)
爪甲剥離症	16(15.5%)	0	0	0
爪の障害	16(15.5%)	0	3(5.8%)	0
爪甲脱落症	14(13.6%)	1(1.0%)	4(7.7%)	0
爪変色	14(13.6%)	0	5(9.6%)	0
爪囲炎	8(7.8%)	1(1.0%)	6(11.5%)	1(1.9%)
爪ジストロフィー	3(2.9%)	0	0	0
爪痛	2(1.9%)	0	0	0
爪破損	2(1.9%)	0	0	0
爪肥厚	1(1.0%)	0	0	0
爪色素沈着	1(1.0%)	0	0	0
爪毒性	1(1.0%)	0	0	0
爪真菌症	1(1.0%)	0	0	0

■ 発現及び回復までの期間

爪の異常(n=48)の発現までの期間中央値(範囲)は、106.0日(15-532)でした。

	国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート			
	発現までの期間中央値(範囲)		回復するまでの期間中央値(範囲)*	
	n	全Grade	n	全Grade
爪甲剥離症	16	179.5日(40-295)	1	106日
爪の障害	16	96.0日(22-260)	2	29日、140日
爪甲脱落症	14	133.5日(85-274)	5	18.0日(1-340)
爪変色	14	73.0日(15-251)	2	42日、78日
爪囲炎	8	165.0日(63-532)	2	13日、93日

*n=2以下は個別の値を示す
MedDRA ver. 22.0、GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準ずる

Grade分類の詳細は、P42をご参照ください

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその家族への治療説明

投与にあたっての注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現状況一覧

NCI-CTCAE v4.03によるGrade分類

主要文献

手掌・足底発赤知覚不全症候群

- 本剤投与により、手掌・足底発赤知覚不全症候群(21.4%)があらわれることがあります。
- 本剤投与中は定期的に皮膚の異常がないか、よく観察してください。
- 患者が皮膚の異常を自覚した場合は、担当の医師や看護師、薬剤師に相談するよう指導してください。
- 手のひらや足裏の感覚鈍麻・過敏、限局性紅斑・水疱、疼痛、皮膚亀裂、皮膚落屑等が認められた場合は、休薬・減量するなど適切な処置を行ってください。

■ 手掌・足底発赤知覚不全症候群による主な症状

手足に起こるしびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチクといった感覚異常、無痛性腫脹、無痛性紅斑、色素沈着が初発症状となります。進行すると疼痛を伴う発赤・腫脹、潰瘍やびらんが生じ、歩行困難や把握困難などの機能障害を生じます。キナーゼ阻害剤では、限局性のことが多く、発赤、過角化、知覚の異常、疼痛に始まり、水疱の形成へと進展します。

参考:厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル 手足症候群、平成22年3月(令和元年9月改定)
(<https://www.pmda.go.jp/files/000240132.pdf>) 2022年12月時点

■ 対処法

異常が認められた場合は、休薬、減量又は中止してください。

詳細はP21をご参照ください

参考:手掌・足底発赤知覚不全症候群に対する日常生活の注意点

圧力がかかる部分に起こりやすいことが知られているので、長時間又は反復して同じ部位に刺激がかからないように指導してください。

荷重部を主体とした発赤、腫脹、水疱形成過角化を主症状とするため、荷重刺激の回避、角化病変の除去が予防において重要となります。

発症、増悪の予防方法

① 物理的刺激を避ける	<ul style="list-style-type: none"> ● やわらかく厚めで少し余裕のある靴下を履く ● 足に合った柔らかい靴を履く ● 圧力のかかりにくい靴の中敷(ジェルや低反発のもの)を使用する ● 長時間の立ち仕事や歩行、ジョギングを避け、こまめに休む ● 家庭で使う用具(包丁、スクリュードライバー、ガーデニング用具等)を使う時は握りしめる時間を短くするか、圧力をかけなくてよいもの(ピーラー等)を使用する ● 炊事、水仕事の際にはゴム手袋等を用いて、洗剤類に直に触れないようにする
② 熱刺激を避ける	<ul style="list-style-type: none"> ● 熱い風呂やシャワーを控え、手や足を湯に長時間さらさないようにする
③ 皮膚の保護	<ul style="list-style-type: none"> ● 保湿剤を塗布する(外用法の指導を含む)
④ 2次感染予防	<ul style="list-style-type: none"> ● 清潔を心がける

参考:厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル 手足症候群、平成22年3月(令和元年9月改定)
(<https://www.pmda.go.jp/files/000240132.pdf>) 2022年12月時点



監修医からのワンポイントアドバイス

- ☑ FGFR阻害剤により、手掌・足底発赤知覚不全症候群があらわれることがあります。痛みを伴うようになると日常生活に支障が出たり、治療の継続が困難になることがあるため、適切な対処が必要です。
- ☑ 治療開始前に、爪の手入れや角質肥厚部の処置、必要に応じて白癬などの感染症の治療を行っておくと予防になります。
- ☑ 診察ごとに皮膚の異常がないか確認し、患者にも皮膚の異常を自覚した場合は、担当の医師や看護師、薬剤師に相談するよう指導することにより、早期の対応や増悪の予防が可能となります。

国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート^{1,2)}及び日本人を対象とした安全性併合解析*での手掌・足底発赤知覚不全症候群の副作用の発現状況は、以下の通りでした。

* 国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート及び国内第I相試験(10059010試験)の本剤20mgを1日1回投与した全固形癌患者

■ 発現頻度

	国際共同第I/II相試験 (TAS-120-101試験) 第II相パート		安全性併合解析	
	全体 (n=103)		日本人 (n=52)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
手掌・足底発赤知覚不全症候群	22 (21.4%)	5 (4.9%)	4 (7.7%)	1 (1.9%)

■ 発現及び回復までの期間

	国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート			
	発現までの期間中央値 (範囲)		回復するまでの期間中央値 (範囲)	
	n	全Grade	n	全Grade
手掌・足底発赤知覚不全症候群	22	129.0日(43-279)	8	36.5日(13-490)

MedDRA ver. 22.0, GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準ずる

Grade分類の詳細は、P42をご参照ください

眼障害（網膜剥離を除く）

- 本剤投与により、ドライアイ(17.5%)、霧視(5.8%)、長睫毛症(4.9%)があらわれることがあります。

■ 対処法

異常が認められた場合は、休薬、減量又は中止してください。

詳細はP21をご参照ください

国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート^{1,2)}及び日本人を対象とした安全性併合解析*での眼障害(網膜剥離を除く)に関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

*国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート及び国内第I相試験(10059010試験)の本剤20mgを1日1回投与した全固形癌患者

■ 発現頻度

	国際共同第I/II相試験 (TAS-120-101試験)第II相パート		安全性併合解析	
	全体(n=103)		日本人(n=52)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
ドライアイ	18(17.5%)	1(1.0%)	2(3.8%)	0
霧視	6(5.8%)	0	0	0
長睫毛症	5(4.9%)	0	2(3.8%)	0
眼瞼炎	3(2.9%)	0	0	0
流涙増加	3(2.9%)	0	0	0
睫毛乱生	2(1.9%)	0	0	0
視力障害	2(1.9%)	0	0	0
白内障	1(1.0%)	0	0	0
結膜充血	1(1.0%)	0	1(1.9%)	0
眼脂	1(1.0%)	0	0	0
眼痛	1(1.0%)	0	0	0
睫毛剛毛化	1(1.0%)	0	0	0
眼の異物感	1(1.0%)	0	0	0
睫毛の成長	1(1.0%)	0	0	0
角膜炎	1(1.0%)	0	0	0
眼部不快感	1(1.0%)	0	0	0
眼充血	1(1.0%)	0	0	0
光線角膜炎	1(1.0%)	0	0	0
羞明	1(1.0%)	0	0	0
点状角膜炎	1(1.0%)	0	1(1.9%)	0
眼瞼腫脹	1(1.0%)	0	0	0
潰瘍性角膜炎	1(1.0%)	0	1(1.9%)	0
眼そう痒症	0	0	1(1.9%)	0

■ 発現及び回復までの期間

	国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート			
	発現までの期間中央値(範囲)		回復するまでの期間中央値(範囲)	
	n	全Grade	n	全Grade
ドライアイ	18	58.0日(4-360)	5	57.0日(19-169)
霧視	6	137.5日(18-322)	4	42.0日(12-57)
長睫毛症	5	85.0日(35-212)	3	119.0日(99-191)

MedDRA ver. 22.0, GradelはNCI-CTCAE ver. 4.03に準ずる

Grade分類の詳細は、P42をご参照ください

急性腎障害

- 本剤投与により、血中クレアチニン増加 (7.8%)、腎クレアチニン・クリアランス減少 (1.0%) があらわれることがあります。

■ 対処法

異常が認められた場合は、休薬、減量又は中止してください。

詳細はP21をご参照ください

国際共同第I/II相試験 (TAS-120-101試験) 第II相パート^{1,2)}及び日本人を対象とした安全性併合解析*での急性腎障害に関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

*国際共同第I/II相試験 (TAS-120-101試験) 第II相パート及び国内第I相試験 (10059010試験) の本剤20mgを1日1回投与した全固形癌患者

■ 発現頻度

	国際共同第I/II相試験 (TAS-120-101試験) 第II相パート		安全性併合解析	
	全体 (n=103)		日本人 (n=52)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
血中クレアチニン増加	8 (7.8%)	0	6 (11.5%)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (1.0%)	0	0	0

■ 発現及び回復までの期間

	国際共同第I/II相試験 (TAS-120-101試験) 第II相パート					
	発現までの期間中央値 (範囲)				Grade 2以下に回復するまでの期間中央値 (範囲)	
	n	全Grade	n	Grade 3以上	n	Grade 3以上
血中クレアチニン増加	8	35.5日 (8-496)	—	—	—	—

MedDRA ver. 22.0, GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準ずる

Grade分類の詳細は、P42をご参照ください

Q1 *FGFR2*融合遺伝子が確認されていなくても本剤の投与は可能ですか？

A1. 本剤は選択的かつ不可逆的な*FGFR*阻害剤です。国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート^{1,2)}において、ゲムシタビン及びプラチナ製剤を用いた全身化学療法の治療歴を有する*FGFR2*融合遺伝子が確認された切除不能iCCA患者に対しての有効性及び安全性が報告されています。本剤の投与は、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査で、*FGFR2*融合遺伝子を確認した患者に行ってください(P6参照)。

Q2 *FGFR2*融合遺伝子を確認する検査として、何を使用すればいいですか？

A2. 本剤の投与に際し*FGFR2*融合遺伝子を確認する遺伝子パネル検査として、OncoGuide™ NCCオンコパネル システムが承認されています。

Q3 飲み忘れた場合又は服用直後に嘔吐した場合、どうしたらいいですか？

A3. 飲み忘れた場合は、服用予定時刻から12時間以内であれば服用し、12時間以上経過している場合には服用せず翌日から1回分の錠数を服用するよう指導してください。服用直後に嘔吐した場合は、その日は服用せず、翌日から1回分の錠数を服用するよう指導してください。いずれの場合も、絶対に2回分を1度に服用することがないように説明してください。また、次回診察時に担当の医師や看護師、薬剤師に報告するよう指導してください。

Q4 間違えて多く飲んでしまった場合、どうしたらいいですか？

A4. 体調の変化を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに担当の医師や看護師、薬剤師に報告するよう患者に指導してください。国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)¹⁻³⁾において、本剤の過量投与が5例報告されており、全例が予定より高用量を1日服用しました。このうち1例で過量投与に伴う有害事象(Grade 1の悪心)を認めましたが、翌日後遺症なく回復しました。本剤の過量投与に対する解毒剤はありません。

Q5 腎機能障害患者にも投与可能ですか？

A5. 健康成人男性を対象としたTAS-120-106試験¹⁵⁾における尿中未変化体排泄率の結果から、腎機能の変化は本剤のPKに臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆されました。しかし、国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート^{1,2)}ではクレアチニンクリアランス(CLcr)40mL/min未満の患者は除外されていました。また、日本人及び外国人進行固形癌患者を対象とした母集団薬物動態解析¹⁶⁾では、重度(CLcr 15~30mL/min未満)の腎機能障害患者に対するデータは得られませんでした。重度の腎機能障害を有する患者に本剤を投与する場合は、患者の状態を十分に観察してください。

Q6 肝機能障害患者にも投与可能ですか？

A6. 本剤は主に肝臓で代謝排泄されるため、中等度以上の肝機能障害を有する場合、代謝機能の低下により本剤の副作用発現が懸念されます。しかし、国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート^{1,2)}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ました。また、肝機能障害患者を対象としたTAS-120-108試験¹⁷⁾では、健康成人に対する肝機能障害患者の非結合形本剤の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は肝機能の低下に伴い増加しました。中等度以上の肝機能障害を有する患者に本剤を投与する場合は、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意してください。

Q7 避妊期間を投与終了後1週間としている理由は何ですか？

A7. FDAとClinical Trials Facilitation and Coordination Groupの避妊期間のガイダンス及び医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスに従って消失半減期(本剤の $T_{1/2}$:2.94時間*)の5倍以上の時間として、最終投与後1週間の避妊期間を設けることが望ましいと考えられます。

*TAS-120-101試験第I相パートにおいて、標準的なノンコンパートメント解析法を用い、血漿中及び尿中PKパラメータを算出しました。進行固形癌患者(n=6)に本剤20mgを単回経口投与したときの本剤の $T_{1/2}$ 平均値(CV%)は、2.94時間(26.5%)でした。

国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート^{1,2)}

1) 国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート(承認年月日:2023年6月26日、CTD2.7.6.9.2) [承認時評価資料]

2) Goyal L, et al.: N Engl J Med. 2023; 388(3): 228-239.

本試験は大鵬薬品工業株式会社及び米国Taiho Oncology社がICH-GCPを遵守して実施した臨床試験です。

試験概要

試験デザイン: 国際共同、非盲検、非ランダム化、非対照第II相試験

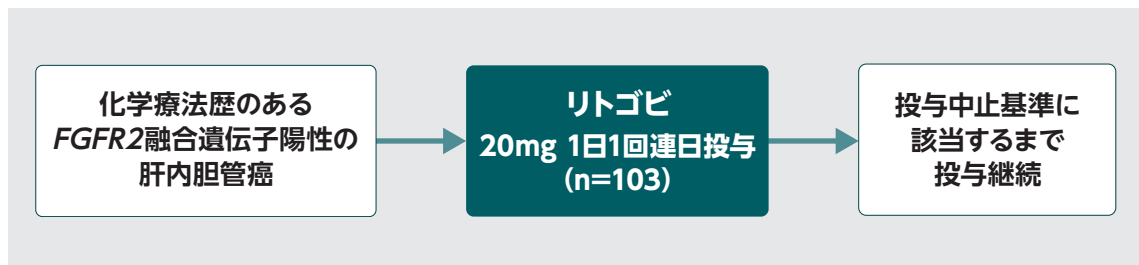
目的: 化学療法歴のあるFGFR2融合遺伝子を有する肝内胆管癌患者を対象に、リトゴビの有効性及び安全性を確認する。

対象: FGFR2融合遺伝子を有する肝内胆管癌患者103例

主な選択基準:

- ・ 組織検査又は細胞診で局所進行又は転移性の切除不能な肝内胆管癌と診断された患者
- ・ ゲムシタビン及びプラチナ製剤を含む全身化学療法による治療歴が1レジメン以上ある患者
- ・ FGFR阻害剤の治療歴がない患者

方法: リトゴビ20mgを1日1回連日投与した。21日間を1サイクルとして、投与中止基準(疾患進行、許容できない副作用の発現等)に該当するまでリトゴビの投与を継続した。画像評価は、サイクル4まで2サイクル終了ごと、それ以降は3サイクルごと又は臨床上必要な場合に、疾患進行を認める又は新規抗癌療法を開始するまで実施した。



主要評価項目: 客観的奏効率 (ORR)

重要な副次評価項目: 奏効期間 (DOR)

その他の副次評価項目: 無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)、病勢コントロール率 (DCR)、患者報告アウトカム (PROs: EQ-5D-3L, EORTC QLQ-C30)

試験概要(続き)

評価基準: 腫瘍縮小効果及び最良総合効果は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ver. 1.1に従い評価した。有害事象はICH国際医薬用語集 (MedDRA) ver. 22.0に従い、器官別大分類(SOC)及び基本語(PT)で示した。有害事象の重症度は、可能な場合、有害事象共通用語規準(CTCAE)ver. 4.03に従い評価した。

解析計画:

- *FGFR2*融合遺伝子が確認され、リトゴビを1回以上投与された肝内胆管癌患者を有効性解析対象集団とすることとした。
- 主要評価項目であるORRは、RECIST ver. 1.1に従い独立審査委員会 (IRC) により評価した最良総合効果において、完全寛解／完全奏効 (CR) 及び部分奏効 (PR) であった患者の割合と定義し、副次評価項目であるDCRは、CR、PR及び安定 (SD) の患者割合と定義することを計画した。なお、CR又はPRは4週間以上の間隔をあけて再度評価が必要とし、SDは初回投与から6週間以上の経過が必要とすることとした。ORR及びDCRの95%信頼区間 (CI) は、Clopper-Pearson法により算出することとした。
- 事前に規定した目標ORRは20%とし、帰無仮説のORRを10%以下とすることを計画した。
- ORRのサブグループ解析は、事前に規定された9項目 (年齢、地域、性別、人種、ベースラインのECOG PS、前治療レジメン数、原発巣の外科的切除歴、*FGFR2*ステータス、術前／術後補助療法歴) で実施することとした。
- 副次評価項目であるDOR、PFS及びOSは、Kaplan-Meier法を用いて、中央値と95%CIを推定することを計画した。また、DOR、PFS及びDCRについても、IRCにより評価することとした。
- ベースラインとその後1回以上の評価が行われた投与例を対象に、EQ-5D-3L及びEORTC QLQ-C30について記述統計を用いて要約することとした。

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその家族への治療説明

投与にあたっての注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現状況一覧

NCI-CTCAE v4.03によるGrade分類

主要文献

臨床成績

患者背景

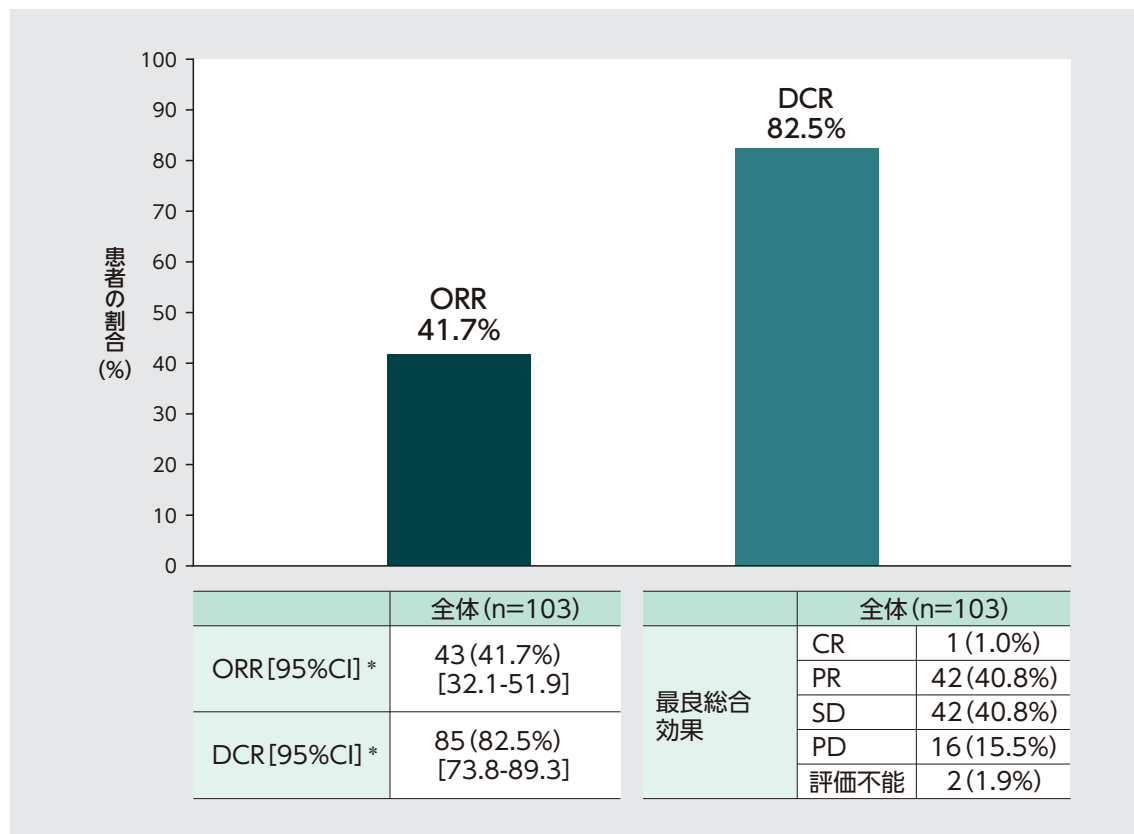
		全体 (n=103)
年齢 (歳)	中央値 (範囲)	58.0 (22-79)
	<65	80 (77.7%)
	≥65	23 (22.3%)
性別	男性	45 (43.7%)
	女性	58 (56.3%)
人種	白人	51 (49.5%)
	黒人	8 (7.8%)
	アジア人	30 (29.1%)
	その他	14 (13.6%)
地域	北米	47 (45.6%)
	欧州	28 (27.2%)
	アジア太平洋 (日本を除く)	14 (13.6%)
	日本	14 (13.6%)
ECOG PS	0	48 (46.6%)
	1	55 (53.4%)
初回診断からリトゴビ投与開始までの期間 (月)	中央値 (範囲)	12.70 (2.0-61.4)
FGFR2ステータス	FGFR2融合遺伝子	80 (77.7%)
	FGFR2遺伝子再構成	23 (22.3%)
原発巣の外科的切除歴	あり	21 (20.4%)
	なし	82 (79.6%)
組織試料の採取部位	原発巣	55 (53.4%)
	転移巣	44 (42.7%)
	血液	4 (3.9%)
	不明	1 (1.0%)
前治療の種類	術前化学療法	4 (3.9%)
	術後補助化学療法	14 (13.6%)
	進行癌に対する治療	101 (98.1%)
	維持療法	3 (2.9%)
前治療レジメン数	1	48 (46.6%)
	2	31 (30.1%)
	≥3	24 (23.3%)
前治療での最良効果	CR	2 (1.9%)
	PR	18 (17.5%)
	SD	35 (34.0%)
	PD	34 (33.0%)
	評価不能	2 (1.9%)
	不明	12 (11.7%)
前治療の最終投与からリトゴビの初回投与までの期間 (月)	中央値 (範囲)	1.51 (0.1-22.5)

有効性

客観的奏効率 (ORR) 主要評価項目

病勢コントロール率 (DCR) その他の副次評価項目

最良総合効果に基づくORRは41.7% (95%CI: 32.1-51.9) であり、95%CIの下限は、帰無仮説のORR (10%以下) 及び事前に設定された目標ORRの20%を上回りました。また、DCRは82.5% (95%CI: 73.8-89.3) でした。



RECIST Ver. 1.1に従い評価した。

* 95%CIは、Clopper-Pearson法により算出した。

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその家族への治療説明

投与にあたっての注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現状況一覧

NCI-CTCAE v4.03によるGrade分類

主要文献

臨床成績

安全性

副作用(全体で10%以上発現が認められたもの)

	全体(n=103)		日本人(n=14)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
全副作用	102(99.0%)	59(57.3%)	14(100.0%)	7(50.0%)
高リン酸塩血症*	88(85.4%)	31(30.1%)	14(100.0%)	4(28.6%)
脱毛症	34(33.0%)	0	6(42.9%)	0
口内乾燥	31(30.1%)	0	5(35.7%)	0
下痢	29(28.2%)	0	2(14.3%)	0
皮膚乾燥	28(27.2%)	0	3(21.4%)	0
疲労	26(25.2%)	6(5.8%)	4(28.6%)	1(7.1%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	22(21.4%)	5(4.9%)	3(21.4%)	1(7.1%)
口内炎	21(20.4%)	6(5.8%)	3(21.4%)	1(7.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19(18.4%)	7(6.8%)	1(7.1%)	1(7.1%)
味覚異常	19(18.4%)	0	6(42.9%)	0
ドライアイ	18(17.5%)	1(1.0%)	2(14.3%)	0
便秘	17(16.5%)	0	5(35.7%)	0
爪の障害	16(15.5%)	0	2(14.3%)	0
爪甲剥離症	16(15.5%)	0	0	0
アラニアミノトランスフェラーゼ増加	15(14.6%)	5(4.9%)	1(7.1%)	1(7.1%)
爪甲脱落症	14(13.6%)	1(1.0%)	4(28.6%)	0
爪変色	14(13.6%)	0	5(35.7%)	0
食欲減退	13(12.6%)	0	4(28.6%)	0
悪心	12(11.7%)	2(1.9%)	1(7.1%)	0
筋肉痛	12(11.7%)	0	1(7.1%)	0

MedDRA ver. 22.0、GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準ずる

*治験実施計画書に規定された血清リン濃度に基づく高リン血症毒性Gradeにより判定した

特に注目すべき副作用

高リン血症(高リン酸塩血症、血中リン増加)が94例(91.3%)、爪の異常(爪甲剥離症、爪の障害、爪甲脱落症、爪変色、爪囲炎、爪ジストロフィー、爪痛、爪破損、爪肥厚、爪色素沈着、爪毒性、爪真菌症)が48例(46.6%)、網膜剥離を除く眼障害(ドライアイ、霧視、長睫毛症、眼瞼炎、流涙増加、睫毛乱生、視力障害、白内障、結膜充血、眼脂、眼痛、睫毛剛毛化、眼の異物感、睫毛の成長、角膜炎、眼部不快感、眼充血、光線角膜炎、羞明、点状角膜炎、眼瞼腫脹、潰瘍性角膜炎)が32例(31.1%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群が22例(21.4%)、網膜剥離(網膜下液、網脈絡膜症、網膜色素上皮剥離、黄斑症、漿液性網膜剥離)が8例(7.8%)、急性腎障害(血中クレアチニン増加、腎クレアチニン・クリアランス減少)が8例(7.8%)に認められました。

重篤な副作用

10例(9.7%)に認められ、片頭痛が2例、貧血、悪心、食道炎、上部消化管出血、嘔吐、発熱、胆管炎、蜂巣炎、感染、尿路感染、四肢痛、一過性脳虚血発作、肺臓炎が各1例でした。

投与中止に至った副作用

2例(1.9%)に認められ、食道炎、口腔知覚不全、口内炎、咽頭の炎症が各1例でした。

死亡に至った副作用

認められませんでした。

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその家族
への治療説明

投与にあたっての
注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現
状況一覧

NCI-CTCAE v4.03
によるGrade分類

主要文献

副作用発現状況一覧

国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート^{1,2)}

副作用

副作用は103例中102例(99.0%)に認められ、そのうちGrade 3以上は59例(57.3%)でした。主な副作用(20%以上)として、高リン酸塩血症88例(85.4%)、脱毛症34例(33.0%)、口内乾燥31例(30.1%)、下痢29例(28.2%)、皮膚乾燥28例(27.2%)、疲労26例(25.2%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群22例(21.4%)及び口内炎21例(20.4%)が認められました。

	全体(n=103)			全体(n=103)	
	全Grade	Grade 3以上		全Grade	Grade 3以上
全事象	102(99.0%)	59(57.3%)	上腹部痛	2(1.9%)	0
血液およびリンパ系障害	20(19.4%)	4(3.9%)	肛門出血	1(1.0%)	0
貧血	7(6.8%)	2(1.9%)	口角口唇炎	1(1.0%)	0
白血球減少症	1(1.0%)	0	便秘	17(16.5%)	0
リンパ球減少症	2(1.9%)	0	下痢	29(28.2%)	0
好中球減少症	2(1.9%)	0	口内乾燥	31(30.1%)	0
血小板減少症	9(8.7%)	2(1.9%)	消化不良	3(2.9%)	0
心臓障害	5(4.9%)	0	腸膀胱痙	1(1.0%)	0
第一度房室ブロック	1(1.0%)	0	胃炎	1(1.0%)	0
徐脈	1(1.0%)	0	消化器痛	1(1.0%)	0
洞性不整脈	1(1.0%)	0	胃食道逆流性疾患	4(3.9%)	0
洞性徐脈	3(2.9%)	0	舌炎	1(1.0%)	0
耳および迷路障害	3(2.9%)	0	痔核	1(1.0%)	0
耳鳴	1(1.0%)	0	口の感覚鈍麻	1(1.0%)	0
回転性めまい	2(1.9%)	0	口腔内潰瘍形成	3(2.9%)	0
内分泌障害	1(1.0%)	0	悪心	12(11.7%)	2(1.9%)
バセドウ病	1(1.0%)	0	食道炎	1(1.0%)	1(1.0%)
眼障害	38(36.9%)	1(1.0%)	口腔知覚不全	1(1.0%)	1(1.0%)
眼瞼炎	3(2.9%)	0	口腔内痛	1(1.0%)	0
白内障	1(1.0%)	0	口の錯感覚	1(1.0%)	0
網脈絡膜症	2(1.9%)	0	口内炎	21(20.4%)	6(5.8%)
結膜充血	1(1.0%)	0	舌潰瘍	1(1.0%)	0
網膜色素上皮剥離	1(1.0%)	0	上部消化管出血	1(1.0%)	0
ドライアイ	18(17.5%)	1(1.0%)	嘔吐	8(7.8%)	1(1.0%)
眼脂	1(1.0%)	0	一般・全身障害および投与部位の状態	32(31.1%)	7(6.8%)
眼痛	1(1.0%)	0	無力症	2(1.9%)	0
睫毛剛毛化	1(1.0%)	0	悪寒	1(1.0%)	0
眼の異物感	1(1.0%)	0	疲労	26(25.2%)	6(5.8%)
睫毛の成長	1(1.0%)	0	倦怠感	1(1.0%)	1(1.0%)
角膜炎	1(1.0%)	0	粘膜の炎症	1(1.0%)	0
流涙増加	3(2.9%)	0	末梢性浮腫	1(1.0%)	0
黄斑症	1(1.0%)	0	疼痛	1(1.0%)	0
眼部不快感	1(1.0%)	0	発熱	3(2.9%)	0
眼充血	1(1.0%)	0	肝胆道系障害	3(2.9%)	0
光線角膜炎	1(1.0%)	0	胆管炎	1(1.0%)	0
羞明	1(1.0%)	0	高ビリルビン血症	2(1.9%)	0
点状角膜炎	1(1.0%)	0	感染症および寄生虫症	19(18.4%)	3(2.9%)
漿液性網膜剥離	1(1.0%)	0	カンジダ感染	1(1.0%)	0
網膜下液	3(2.9%)	0	蜂巣炎	1(1.0%)	0
眼瞼腫脹	1(1.0%)	0	感染	1(1.0%)	1(1.0%)
睫毛乱生	2(1.9%)	0	食道カンジダ症	1(1.0%)	0
長睫毛症	5(4.9%)	0	爪真菌症	1(1.0%)	0
潰瘍性角膜炎	1(1.0%)	0	外耳炎	1(1.0%)	0
霧視	6(5.8%)	0	爪囲炎	8(7.8%)	1(1.0%)
視力障害	2(1.9%)	0	皮膚感染	1(1.0%)	0
胃腸障害	72(69.9%)	8(7.8%)	上気道感染	1(1.0%)	0
腹部膨満	2(1.9%)	0	尿路感染	4(3.9%)	1(1.0%)
腹痛	2(1.9%)	0			

MedDRA ver. 22.0, Gradel#NCI-CTCAE ver. 4.03に準ずる

	全体 (n=103)	
	全Grade	Grade 3以上
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0%)	0
皮膚擦過傷	1 (1.0%)	0
臨床検査	44 (42.7%)	13 (12.6%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (1.0%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (14.6%)	5 (4.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (18.4%)	7 (6.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (5.8%)	2 (1.9%)
血中ビリルビン増加	5 (4.9%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (6.8%)	2 (1.9%)
血中クレアチニン増加	8 (7.8%)	0
血中リン増加	9 (8.7%)	1 (1.0%)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (1.0%)	0
心電図QT延長	2 (1.9%)	0
国際標準比増加	2 (1.9%)	0
眼圧上昇	1 (1.0%)	0
リンパ球数減少	2 (1.9%)	1 (1.0%)
好中球数減少	5 (4.9%)	1 (1.0%)
血小板数減少	2 (1.9%)	0
甲状腺機能検査異常	1 (1.0%)	0
トロポニン増加	1 (1.0%)	0
トロポニンT増加	4 (3.9%)	0
体重減少	7 (6.8%)	2 (1.9%)
白血球数減少	3 (2.9%)	1 (1.0%)
代謝および栄養障害	93 (90.3%)	32 (31.1%)
食欲減退	13 (12.6%)	0
脱水	3 (2.9%)	1 (1.0%)
高カルシウム血症	5 (4.9%)	0
高血糖	1 (1.0%)	0
高カリウム血症	1 (1.0%)	0
高リン酸塩血症*	88 (85.4%)	31 (30.1%)
低カルシウム血症	1 (1.0%)	0
低カリウム血症	2 (1.9%)	0
低マグネシウム血症	2 (1.9%)	0
低ナトリウム血症	3 (2.9%)	3 (2.9%)
低リン酸血症	1 (1.0%)	0
筋骨格系および結合組織障害	28 (27.2%)	2 (1.9%)
関節痛	10 (9.7%)	0
関節炎	1 (1.0%)	0
骨梗塞	1 (1.0%)	0
筋痙縮	10 (9.7%)	1 (1.0%)
筋力低下	2 (1.9%)	0
筋骨格痛	1 (1.0%)	0
筋骨格硬直	1 (1.0%)	0
筋肉痛	12 (11.7%)	0
四肢痛	4 (3.9%)	1 (1.0%)
神経系障害	35 (34.0%)	2 (1.9%)
味覚消失	1 (1.0%)	0
浮動性めまい	3 (2.9%)	0
味覚異常	19 (18.4%)	0
頭痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)
感覚鈍麻	4 (3.9%)	0
記憶障害	1 (1.0%)	0
片頭痛	2 (1.9%)	0
神経痛	1 (1.0%)	0
末梢性ニューロパチー	5 (4.9%)	0

	全体 (n=103)	
	全Grade	Grade 3以上
錯感覚	2 (1.9%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	4 (3.9%)	0
傾眠	1 (1.0%)	0
失神	1 (1.0%)	1 (1.0%)
味覚障害	4 (3.9%)	0
一過性脳虚血発作	1 (1.0%)	0
振戦	2 (1.9%)	0
精神障害	3 (2.9%)	0
錯乱状態	1 (1.0%)	0
うつ病	1 (1.0%)	0
不眠症	1 (1.0%)	0
腎および尿路障害	2 (1.9%)	0
着色尿	1 (1.0%)	0
尿路痛	1 (1.0%)	0
生殖系および乳房障害	2 (1.9%)	0
勃起不全	1 (1.0%)	0
不規則月経	1 (1.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (10.7%)	1 (1.0%)
呼吸困難	3 (2.9%)	0
鼻出血	3 (2.9%)	0
鼻乾燥	2 (1.9%)	0
口腔咽頭痛	2 (1.9%)	0
咽頭の炎症	1 (1.0%)	0
肺炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害	72 (69.9%)	6 (5.8%)
脱毛症	34 (33.0%)	0
水疱	1 (1.0%)	0
皮膚炎	1 (1.0%)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.0%)	0
水疱性皮膚炎	2 (1.9%)	0
皮膚乾燥	28 (27.2%)	0
毛髪障害	1 (1.0%)	0
毛質異常	1 (1.0%)	0
多毛症	1 (1.0%)	0
毛孔性角化症	1 (1.0%)	0
睫毛眉毛脱落症	1 (1.0%)	0
爪変色	14 (13.6%)	0
爪の障害	16 (15.5%)	0
爪ジストロフィー	3 (2.9%)	0
爪肥厚	1 (1.0%)	0
爪色素沈着	1 (1.0%)	0
爪毒性	1 (1.0%)	0
爪痛	2 (1.9%)	0
爪破損	2 (1.9%)	0
爪甲剥離症	16 (15.5%)	0
爪甲脱落症	14 (13.6%)	1 (1.0%)
皮膚疼痛	1 (1.0%)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	22 (21.4%)	5 (4.9%)
そう痒症	6 (5.8%)	0
発疹	3 (2.9%)	0
皮膚障害	1 (1.0%)	0
皮膚剥脱	1 (1.0%)	0
皮膚亀裂	2 (1.9%)	0
皮膚硬結	1 (1.0%)	0
蕁麻疹	3 (2.9%)	0
血管障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)
高血圧	1 (1.0%)	1 (1.0%)
起立性低血圧	1 (1.0%)	0

*治験実施計画書に規定された血清リン濃度に基づく高リン血症毒性Gradeにより判定した

MedDRA ver. 22.0, GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準ずる

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその家族への治療説明

投与にあたっての注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現状況一覽

NCI-CTCAE v4.03によるGrade分類

主要文献

副作用発現状況一覧

減量又は休薬に至った副作用

減量又は休薬に至った副作用は103例中68例(66.0%)に認められ、そのうちGrade 3以上は55例(53.4%)でした。

主な副作用(5%以上)として、高リン酸塩血症30例(29.1%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群13例(12.6%)、疲労8例(7.8%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加8例(7.8%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加7例(6.8%)及び口内炎6例(5.8%)が認められました。

	全体(n=103)			全体(n=103)	
	全Grade	Grade 3以上		全Grade	Grade 3以上
全事象	68(66.0%)	55(53.4%)	血中アルカリホスファターゼ増加	2(1.9%)	2(1.9%)
血液およびリンパ系障害	3(2.9%)	3(2.9%)	血中ビリルビン増加	5(4.9%)	0
貧血	1(1.0%)	1(1.0%)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(1.9%)	2(1.9%)
血小板減少症	2(1.9%)	2(1.9%)	血中クレアチニン増加	1(1.0%)	0
眼障害	5(4.9%)	1(1.0%)	血中リン増加	2(1.9%)	1(1.0%)
網脈絡膜症	1(1.0%)	0	腎クレアチニン・クリアランス減少	1(1.0%)	0
網膜色素上皮剥離	1(1.0%)	0	代謝および栄養障害	33(32.0%)	30(29.1%)
ドライアイ	1(1.0%)	1(1.0%)	食欲減退	3(2.9%)	0
眼の異物感	1(1.0%)	0	高リン酸塩血症*	30(29.1%)	29(28.2%)
流涙増加	1(1.0%)	0	低ナトリウム血症	2(1.9%)	2(1.9%)
網膜下液	1(1.0%)	0	筋骨格系および結合組織障害	5(4.9%)	2(1.9%)
潰瘍性角膜炎	1(1.0%)	0	関節炎	1(1.0%)	0
霧視	1(1.0%)	0	筋痙縮	2(1.9%)	1(1.0%)
胃腸障害	7(6.8%)	7(6.8%)	筋肉痛	1(1.0%)	0
下痢	1(1.0%)	0	四肢痛	1(1.0%)	1(1.0%)
悪心	1(1.0%)	1(1.0%)	神経系障害	4(3.9%)	0
食道炎	1(1.0%)	1(1.0%)	頭痛	1(1.0%)	0
口腔知覚不全	1(1.0%)	1(1.0%)	片頭痛	2(1.9%)	0
口内炎	6(5.8%)	6(5.8%)	末梢性感覚ニューロパチー	1(1.0%)	0
上部消化管出血	1(1.0%)	0	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(1.9%)	0
嘔吐	1(1.0%)	1(1.0%)	呼吸困難	1(1.0%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11(10.7%)	6(5.8%)	咽頭の炎症	1(1.0%)	0
無力症	1(1.0%)	0	皮膚および皮下組織障害	21(20.4%)	5(4.9%)
疲労	8(7.8%)	5(4.9%)	水疱性皮膚炎	1(1.0%)	0
倦怠感	1(1.0%)	1(1.0%)	爪変色	1(1.0%)	0
発熱	1(1.0%)	0	爪の障害	3(2.9%)	0
肝胆道系障害	2(1.9%)	0	爪痛	1(1.0%)	0
胆管炎	1(1.0%)	0	爪甲剥離症	3(2.9%)	0
高ビリルビン血症	1(1.0%)	0	爪甲脱落症	2(1.9%)	0
感染症および寄生虫症	3(2.9%)	2(1.9%)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	13(12.6%)	5(4.9%)
爪囲炎	2(1.9%)	1(1.0%)	皮膚障害	1(1.0%)	0
尿路感染	1(1.0%)	1(1.0%)	蕁麻疹	1(1.0%)	0
臨床検査	17(16.5%)	11(10.7%)			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8(7.8%)	5(4.9%)			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7(6.8%)	7(6.8%)			

*治験実施計画書に規定された血清リン濃度に基づく高リン血症毒性Gradeにより判定した

MedDRA ver. 22.0、GradelはNCI-CTCAE ver. 4.03に準ずる

減量又は休薬に至った各副作用は以下の通り。

減量に至った主な副作用(5%以上):高リン酸塩血症20例(19.4%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群10例(9.7%)

休薬に至った主な副作用(5%以上):高リン酸塩血症16例(15.5%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群11例(10.7%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加7例(6.8%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加7例(6.8%)、疲労6例(5.8%)

投与中止に至った副作用

投与中止に至った副作用は103例中2例(1.9%)で、いずれもGrade 3以上の副作用が認められました。

	全体(n=103)	
	全Grade	Grade 3以上
全事象	2 (1.9%)	2 (1.9%)
胃腸障害	2 (1.9%)	2 (1.9%)
食道炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)
口腔知覚不全	1 (1.0%)	1 (1.0%)

	全体(n=103)	
	全Grade	Grade 3以上
口内炎	1 (1.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0%)	0
咽頭の炎症	1 (1.0%)	0

MedDRA ver. 22.0、GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準ずる

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその家族への治療説明

投与にあたっての注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現状況一覧

NCI-CTCAE v4.03によるGrade分類

主要文献

副作用発現状況一覧

日本人を対象とした安全性併合解析*

*国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート及び国内第I相試験(10059010試験)の本剤20mgを1日1回投与した全固形癌患者

副作用

副作用は52例中全例(100.0%)に認められ、そのうちGrade 3以上は13例(25.0%)でした。主な副作用(20%以上)として、高リン酸塩血症52例(100.0%)、食欲減退20例(38.5%)及び味覚異常11例(21.2%)が認められました。

	日本人(n=52)			日本人(n=52)	
	全Grade	Grade 3以上		全Grade	Grade 3以上
全事象	52(100.0%)	13(25.0%)	血中副甲状腺ホルモン減少	3(5.8%)	0
血液およびリンパ系障害	1(1.9%)	1(1.9%)	眼圧上昇	1(1.9%)	0
貧血	1(1.9%)	1(1.9%)	リンパ球数減少	2(3.8%)	1(1.9%)
耳および迷路障害	1(1.9%)	0	好中球数減少	4(7.7%)	1(1.9%)
耳鳴	1(1.9%)	0	トロボニン増加	1(1.9%)	0
眼障害	16(30.8%)	0	トロボニンT増加	1(1.9%)	0
結膜充血	1(1.9%)	0	体重減少	3(5.8%)	0
網膜色素上皮剥離	1(1.9%)	0	白血球数減少	1(1.9%)	1(1.9%)
ドライアイ	2(3.8%)	0	代謝および栄養障害	52(100.0%)	9(17.3%)
眼そう痒症	1(1.9%)	0	食欲減退	20(38.5%)	2(3.8%)
黄斑浮腫	2(3.8%)	0	高カルシウム血症	1(1.9%)	0
点状角膜炎	1(1.9%)	0	高カリウム血症	1(1.9%)	0
漿液性網膜剥離	3(5.8%)	0	高リン酸塩血症*	52(100.0%)	6(11.5%)
網膜下液	5(9.6%)	0	低アルブミン血症	1(1.9%)	0
長睫毛症	2(3.8%)	0	低ナトリウム血症	4(7.7%)	2(3.8%)
潰瘍性角膜炎	1(1.9%)	0	筋骨格系および結合組織障害	3(5.8%)	0
胃腸障害	25(48.1%)	1(1.9%)	関節痛	2(3.8%)	0
腹部膨満	1(1.9%)	0	関節炎	1(1.9%)	0
上腹部痛	1(1.9%)	0	筋肉痛	1(1.9%)	0
便秘	8(15.4%)	0	四肢痛	1(1.9%)	0
下痢	8(15.4%)	0	神経系障害	14(26.9%)	0
口内乾燥	7(13.5%)	0	浮動性めまい	2(3.8%)	0
口の感覚鈍麻	1(1.9%)	0	味覚異常	11(21.2%)	0
悪心	5(9.6%)	0	頭痛	1(1.9%)	0
食道炎	1(1.9%)	1(1.9%)	末梢性ニューロパチー	1(1.9%)	0
口内炎	7(13.5%)	1(1.9%)	末梢性感覚ニューロパチー	1(1.9%)	0
嘔吐	7(13.5%)	0	傾眠	1(1.9%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	14(26.9%)	2(3.8%)	味覚障害	1(1.9%)	0
疲労	7(13.5%)	1(1.9%)	精神障害	1(1.9%)	0
倦怠感	6(11.5%)	1(1.9%)	不眠症	1(1.9%)	0
発熱	3(5.8%)	0	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(3.8%)	0
肝胆道系障害	2(3.8%)	0	鼻出血	2(3.8%)	0
胆管炎	1(1.9%)	0	皮膚および皮下組織障害	15(28.8%)	1(1.9%)
肝機能異常	1(1.9%)	0	脱毛症	7(13.5%)	0
感染症および寄生虫症	9(17.3%)	2(3.8%)	水疱性皮膚炎	2(3.8%)	0
感染	1(1.9%)	1(1.9%)	皮膚乾燥	3(5.8%)	0
外耳炎	1(1.9%)	0	爪変色	5(9.6%)	0
爪囲炎	6(11.5%)	1(1.9%)	爪の障害	3(5.8%)	0
皮膚感染	1(1.9%)	0	爪甲脱落症	4(7.7%)	0
臨床検査	20(38.5%)	3(5.8%)	皮膚疼痛	1(1.9%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9(17.3%)	1(1.9%)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	4(7.7%)	1(1.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9(17.3%)	2(3.8%)	そう痒症	1(1.9%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2(3.8%)	0	斑状丘疹状皮疹	1(1.9%)	0
血中クロール減少	2(3.8%)	0	蕁麻疹	1(1.9%)	0
血中クレアチニン増加	6(11.5%)	0			

*治験実施計画書に規定された血清リン濃度に基づく高リン血症毒性Gradeにより判定した

MedDRA ver. 22.0、GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準ずる

減量又は休薬に至った副作用

減量又は休薬に至った副作用は52例中31例(59.6%)に認められ、そのうちGrade 3以上は6例(11.5%)でした。

主な副作用(5%以上)として、高リン酸塩血症12例(23.1%)、食欲減退9例(17.3%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加4例(7.7%)及び爪囲炎3例(5.8%)が認められました。

	日本人(n=52)			日本人(n=52)	
	全Grade	Grade 3以上		全Grade	Grade 3以上
全事象	31 (59.6%)	6 (11.5%)	臨床検査	5 (9.6%)	1 (1.9%)
眼障害	1 (1.9%)	0	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (7.7%)	1 (1.9%)
潰瘍性角膜炎	1 (1.9%)	0	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9%)	1 (1.9%)
胃腸障害	2 (3.8%)	1 (1.9%)	血中クレアチニン増加	1 (1.9%)	0
悪心	1 (1.9%)	0	代謝および栄養障害	18 (34.6%)	3 (5.8%)
食道炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)	食欲減退	9 (17.3%)	0
口内炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)	高リン酸塩血症*	12 (23.1%)	3 (5.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (7.7%)	2 (3.8%)	皮膚および皮下組織障害	3 (5.8%)	1 (1.9%)
疲労	1 (1.9%)	1 (1.9%)	水疱性皮膚炎	1 (1.9%)	0
倦怠感	2 (3.8%)	1 (1.9%)	爪変色	1 (1.9%)	0
発熱	1 (1.9%)	0	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1.9%)	1 (1.9%)
肝胆道系障害	1 (1.9%)	0			
胆管炎	1 (1.9%)	0			
感染症および寄生虫症	3 (5.8%)	1 (1.9%)			
爪囲炎	3 (5.8%)	1 (1.9%)			

*試験実施計画書に規定された血清リン濃度に基づく高リン血症毒性Gradeにより判定した

MedDRA ver. 22.0、GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準ずる

減量又は休薬に至った各副作用は以下の通り。

減量に至った主な副作用(5%以上):高リン酸塩血症6例(11.5%)、食欲減退4例(7.7%)

休薬に至った主な副作用(5%以上):高リン酸塩血症11例(21.2%)、食欲減退6例(11.5%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加4例(7.7%)

投与中止に至った副作用

投与中止に至った副作用は52例中1例(1.9%)で、Grade 3以上の副作用が認められました。

	日本人(n=52)	
	全Grade	Grade 3以上
全事象	1 (1.9%)	1 (1.9%)
胃腸障害	1 (1.9%)	1 (1.9%)
食道炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)

MedDRA ver. 22.0、GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準ずる

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその家族への治療説明

投与にあたっての注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現状況一覧

NCI-CTCAE v4.03によるGrade分類

主要文献

NCI-CTCAE v4.03によるGrade分類

眼障害

CTCAE v4.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
網膜剥離/ Retinal detachment	症状がない	滲出性で視力が0.5以上	裂孔原性または滲出性の剥離; 外科的処置を要する; 視力の低下(0.5未満、0.1を超える)	罹患眼の失明 (0.1以下)	—
	【注釈】内網膜層の色素上皮層からの離開				
眼障害、その他 (具体的に記載) / Eye disorders - Other, specify	症状がない、または軽度の 症状がある; 臨床所見または検査所見の み; 治療を要さない	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を 要する; 年齢相応の身の回り以外の日常 生活動作の制限	重症または医学的に重大である が、ただちに生命を脅かすもので はない; 入院または入院期間の延長を要 する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限	視覚喪失の可能 性が高い状態; 緊急処置を要す る; 罹患眼の失明 (0.1以下)	—

胃腸障害

CTCAE v4.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
便秘/ Constipation	不定期または間欠的な症状; 便軟化薬/緩下薬/食事の 工夫/浣腸を不定期に使用	緩下薬または浣腸の定期的使用を要 する持続的な症状; 身の回り以外の日常生活動作の制限	排便を要する頑固な便秘; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要 する	死亡
	【注釈】腸管内容の排出が不定期で頻度が減少、または困難な状態				
下痢/ Diarrhea	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 に増加	ベースラインと比べて4-6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 の排泄量が中等度増加	ベースラインと比べて7回以上/ 日の排便回数増加; 便失禁; 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に増加; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要 する	死亡
	【注釈】頻回で水様の排便				
口内乾燥/ Dry mouth	症状があるが、顕著な摂食 習慣の変化がない(例: 口 内乾燥や唾液の濃縮); 刺激のない状態での唾液 分泌量が>0.2mL/min	中等度の症状がある; 経口摂取に影響がある(例: 多量の 水、潤滑剤、ピューレ状かつ/または軟 らかく水分の多い食物に限られる); 刺激のない状態での唾液分泌量が 0.1-0.2mL/min	十分な経口摂取が不可能; 経管栄養またはTPNを要する; 刺激のない状態での唾液分泌 量が<0.1mL/min	—	—
	【注釈】口腔内の唾液分泌の低下				
口腔粘膜炎/ Mucositis oral	症状がない、または軽度の 症状がある; 治療を要さない	中等度の疼痛; 経口摂取に支障がない; 食事の変更を要する	高度の疼痛; 経口摂取に支障がある	生命を脅かす; 緊急処置を要 する	死亡
	【注釈】口腔粘膜の炎症				
悪心/ Nausea	摂食習慣に影響のない食 欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失 調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不 十分; 経管栄養/TPN/入院を要する	—	—
	【注釈】ムカムカ感や嘔吐の衝動				
嘔吐/ Vomiting	24時間に1-2エピソードの嘔吐 (5分以上間隔が開いたもの をそれぞれ1エピソードと する)	24時間に3-5エピソードの嘔吐 (5分以上間隔が開いたものをそれぞ れ1エピソードとする)	24時間に6エピソード以上の嘔吐 (5分以上間隔が開いたものをそれ ぞれ1エピソードとする); TPNまたは入院を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要 する	死亡
	【注釈】胃内容が口から逆流性に排出されること				

一般・全身障害および投与部位の状態

CTCAE v4.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
疲労/ Fatigue	休息により軽快する疲労	休息によって軽快しない疲労; 身の回り以外の日常生活動作の制限	休息によって軽快しない疲労; 身の回りの日常生活動作の制限	—	—
	【注釈】日常生活の遂行に十分なエネルギーが明らかに不足し、全体的に弱くなった状態				
倦怠感/ Malaise	だるさ、または元気がない	だるさ、または元気がない; 身の回り以外の日常生活動作の制限	—	—	—
	【注釈】全体的な不快感、だるさ、元気がない				

感染症および寄生虫症

CTCAE v4.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
爪囲炎/ Paronychia	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:抗真菌薬/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	外科的処置や抗真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	—	—
【注釈】爪周囲の軟部組織の感染					

代謝および栄養障害

CTCAE v4.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
食欲不振/ Anorexia	食生活の変化を伴わない 食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を伴わない 摂食量の変化; 経口栄養剤による補充を要する	顕著な体重減少または栄養失調を伴う(例: カロリーや水分の経口摂取が不十分); 静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
【注釈】食欲の低下					

臨床検査

CTCAE v4.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ Alanine aminotransferase increased	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—
【注釈】臨床検査にて血中アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALTまたはsGPT)レベルが上昇					
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ Aspartate aminotransferase increased	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—
【注釈】臨床検査にて血中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASTまたはsGOT)レベルが上昇					
クレアチニン増加/ Creatinine increased	>1-1.5×ベースライン; >ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ベースライン; >1.5-3.0×ULN	>3.0×ベースライン; >3.0-6.0×ULN	>6.0×ULN	—
【注釈】臨床検査にて生体試料のクレアチニンレベルが上昇					

ULN, 施設基準値上限

筋骨格系および結合組織障害

CTCAE v4.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
筋肉痛/ Myalgia	軽度の疼痛	中等度の疼痛; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の疼痛; 身の回りの日常生活動作の制限	—	—
【注釈】筋または筋群の著しく不快な感覚					
関節痛/ Arthralgia	軽度の疼痛	中等度の疼痛; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の疼痛; 身の回りの日常生活動作の制限	—	—
【注釈】関節の著しく不快な感覚					

神経系障害

CTCAE v4.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
味覚異常/ Dysgeusia	味覚の変化はあるが食生活は変わらない	食生活の変化を伴う味覚変化(例: 経口サプリメント); 不快な味; 味の消失	—	—	—
【注釈】食物の味に関する異常知覚。嗅覚の低下によることがある					
末梢性運動ニューロパチー/ Peripheral motor neuropathy	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限; 補助具を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
【注釈】末梢運動神経の炎症または変性					
末梢性感覚ニューロパチー/ Peripheral sensory neuropathy	症状がない; 深部腱反射の低下または知覚異常	中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
【注釈】末梢知覚神経の炎症または変性					

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその家族への治療説明

投与にあたっての注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現状況一覧

NCI-CTCAE v4.03
1.4.0 Grade 4.03

主要文献

NCI-CTCAE v4.03によるGrade分類

皮膚および皮下組織障害

CTCAE v4.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
脱毛症/ Alopecia	遠くからではわからないが近くで見ると正常よりも明らかな50%未満の脱毛; 脱毛を隠すために、かつらやヘアピースは必要ないが、通常と異なる髪形が必要となる	他人にも容易に明らかな50%以上の脱毛; 患者が脱毛を完全に隠したいと望めば、かつらやヘアピースが必要; 社会心理学的な影響を伴う	—	—	—
	【注釈】年齢、部位に相応の量よりも毛髪が減少				
皮膚乾燥/ Dry skin	体表面積の<10%を占めるが紅斑やそう痒は伴わない	体表面積の10-30%を占め、紅斑またはそう痒を伴う; 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、そう痒を伴う; 身の回りの日常生活動作の制限	—	—
	【注釈】鱗屑を伴った汚い皮膚;毛孔は正常だが、紙のように薄い質感の皮膚				
爪変色/ Nail discoloration	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	—	—	—	—
	【注釈】爪の変色				
爪脱落/ Nail loss	症状のない爪の剥離または爪の脱落	爪の剥離または爪の脱落による症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	—	—	—
	【注釈】爪のすべてまたは一部の脱落				
手掌・足底発赤知覚不全症候群/ Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	疼痛を伴わないわずかな皮膚の変化または皮膚炎(例:紅斑、浮腫、角質増殖症)	疼痛を伴う皮膚の変化(例:角層剥離、水疱、出血、浮腫、角質増殖症); 身の回り以外の日常生活動作の制限	疼痛を伴う高度の皮膚の変化(例:角層剥離、水疱、出血、浮腫、角質増殖症); 身の回りの日常生活動作の制限	—	—
	【注釈】手掌や足底の、発赤、著しい不快感、腫脹、うずき				
そう痒症/ Pruritus	軽度または限局性; 局所治療を要する	激しいまたは広範囲; 間欠性; 掻破による皮膚の変化(例:浮腫、丘疹形成、擦過、苔癬化、滲出/痂皮); 内服治療を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限	激しいまたは広範囲; 常時; 身の回りの日常生活動作や睡眠の制限; 経口副腎皮質ステロイドまたは免疫抑制療法を要する	—	—
	【注釈】強いそう痒感				
皮膚および皮下組織障害、その他(爪甲剥離症、爪の障害)/ Skin and subcutaneous tissue disorders - Other, Onycholysis and Nail disorder	症状がない、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急の処置を要する	死亡

主要文献

- 1) 国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第II相パート(承認年月日:2023年6月26日、CTD2.7.6.9.2) [承認時評価資料]
- 2) Goyal L, et al.: N Engl J Med. 2023; 388(3): 228-239.
- 3) 国際共同第I/II相試験(TAS-120-101試験)第I相パート(承認年月日:2023年6月26日、CTD2.7.6.9.1) [承認時評価資料]
- 4) Babina IS, et al.: Nat Rev Cancer. 2017; 17(5): 318-332.
- 5) Kalyukina M, et al.: ChemMedChem. 2019; 14(4): 494-500.
- 6) Sootome H, et al.: Cancer Res. 2020; 80(22): 4986-4997.
- 7) Turner N, et al.: Nat Rev Cancer. 2010; 10(2): 116-129.
- 8) 臨床薬理試験(承認年月日:2023年6月26日、CTD2.7.2.2.3.2)
- 9) Ruud van der Noll, et al.: Cancer Treat Rev. 2013; 39(6): 664-672.
- 10) Gattineni J, et al.: Am J Physiol Renal Physiol. 2014; 306(3): F351-F358.
- 11) 新美仁男.: 日本内科学会雑誌. 1999; 88(7): 1195-1200.
- 12) Moe SM.: Prim Care. 2008; 35(2): 215-237.
- 13) 奥野仙二ほか.: 動脈硬化予防. 2015; 14(4): 32-38.
- 14) Lacouture EM, et al.: Oncologist. 2021; 26(2): e316-e326.
- 15) 臨床薬理試験(承認年月日:2023年6月26日、CTD2.7.2.2.3.4)
- 16) 薬物動態試験(承認年月日:2023年6月26日、CTD2.7.2.3.1.6)
- 17) 社内資料: 薬物動態試験、研究報告書No.RR23PK001

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその家族への治療説明

投与にあたっての注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現状況一覧

NCICTCAE v1.03
1.4版Grade分類

主要文献

抗悪性腫瘍剤 / FGFR^注 阻害剤

薬価基準収載

劇薬、処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

リトゴビ[®]錠 4mgLYTGOBI[®] tablets

フチバチニブ錠

注) FGFR : Fibroblast Growth Factor Receptor (線維芽細胞増殖因子受容体)

日本標準商品分類番号	874291
承認番号	30500AMX00132000
承認年月	2023年6月
薬価基準収載年月	2023年8月
販売開始年月	2023年9月

貯法：室温保存
有効期間：48箇月

1. 警告

本剤は、緊急時に十分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、本剤の使用が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有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)




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

有効成分	1錠中 フチバチニブ4mg
添加剤	ラウリル硫酸ナトリウム、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、結晶セルロース、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6000、酸化チタン

3.2 製剤の性状

剤形	フィルムコーティング錠		
色調	白色		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ・質量	直径(mm)	厚み(mm)	質量(mg)
	6.1	3.0	82.4
識別コード	FBN		

4. 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療切除不能な胆道癌

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の一次治療としての有効性及び安全性は確立していない。
- 5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.3 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位等について、「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。[17.1.1 参照]
- 5.4 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、FGFR2融合遺伝子が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

6. 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20mg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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。

- 7.2 食後に本剤を投与した場合、本剤の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2時間までの間の服用は避けること。[16.2.1 参照]

- 7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。[8.1、8.2、11.1.1、11.1.2 参照]

減量の目安

減量レベル	投与量
通常投与量	20mg
1段階減量	16mg
2段階減量	12mg
3段階減量	投与中止

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
網膜剥離	—	・症状がある場合又は検査で悪化が認められた場合は、本剤を休薬する。 ・休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。改善しない場合は、本剤の投与を中止する。
高リン血症	血清リン濃度 5.5mg/dL以上～ 7mg/dL以下	・リン制限食に加え、高リン血症治療剤を投与する。
	血清リン濃度 7mg/dL超～ 10mg/dL以下	・リン制限食に加え、1段階減量し、高リン血症治療剤を投与する。 ・1段階減量後2週間以内に血清リン濃度が7mg/dL以下に改善した場合は、1段階減量の用量で本剤の投与を継続できる。 ・1段階減量後2週間以内に血清リン濃度が7mg/dL以下に改善しない場合は、さらに1段階減量する。 ・2段階減量後2週間以内に血清リン濃度が7mg/dL以下に改善しない場合は、7mg/dL以下になるまで本剤を休薬する。休薬後7mg/dL以下に改善した場合は、休薬前の用量で本剤の投与を再開できる。
	血清リン濃度 10mg/dL超	・リン制限食に加え、高リン血症治療剤を投与する。 ・血清リン濃度が7mg/dL以下になるまで本剤を休薬する。休薬後7mg/dL以下に改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。 ・2段階減量後、血清リン濃度が10mg/dLを超えた場合は、本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	・Grade 1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、1段階減量して本剤の投与を再開できる。なお、血液毒性について、1週間以内に回復した場合は、同一用量で本剤の投与を再開できる。
	Grade 4	・本剤の投与を中止する。

注) GradelはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 網膜剥離があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に眼科検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[7.3、11.1.1 参照]
- 8.2 高リン血症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血清リン濃度を測定し、血清リン濃度の変動に注意すること。[7.3、11.1.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類B又はC)

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用が強くなるおそれがある。[16.6.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後一週間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[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。ラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で胎児の内臓及び骨格異常の発生が報告されている。[9.4.1、9.4.2、9.6 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[9.5、15.2 参照]

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。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aで代謝される。また、本剤はP-gp及びBCRPの阻害作用を示す。[16.4 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
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン、カルバマゼピン、エファピレンツ等 [16.7.1、16.7.2 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
強い又は中程度のCYP3A阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、フルコナゾール等 [16.7.3、16.7.4 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
P-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン、ダビガトランエテキシラート、フェキソフェナジン等 [16.7.5 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン、アトルバスタチン、メトレキサート等 [16.7.5 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がBCRPを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

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 網膜剥離

漿液性網膜剥離(1.0%)、網膜色素上皮剥離(1.0%)等があらわれることがある。霧視、飛蚊症、視野欠損、光視症、視力低下等が認められた場合には、眼科検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[7.3、8.1 参照]

11.1.2 高リン血症(91.3%)

[7.3、8.2 参照]

11.2 その他の副作用

	20%以上	5~20%未満	5%未満
眼障害		ドライアイ、睫毛の異常、霧視	眼瞼炎、視力障害
消化器障害	口内乾燥(30.1%)、下痢、口内炎	便秘、悪心、嘔吐	
一般全身障害	疲労		
肝胆道系障害		AST増加、ALT増加	
腎障害		血中クレアチニン増加	
代謝、栄養障害		食欲不振	高カルシウム血症、低ナトリウム血症、脱水
筋骨格系		筋肉痛、関節痛、筋痙縮、CK上昇	四肢痛
神経障害	味覚異常	末梢性ニューロパチー	浮動性めまい
皮膚障害	爪の異常(46.6%)、脱毛症(33.0%)、皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群	そう痒症	発疹

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をお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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

反復投与毒性試験(ラット及びイヌ)において、種々の器官及び組織の異所性石灰化、骨・軟骨形成異常等の変化が臨床曝露量未満に相当する用量で認められた。[9.6 参照]

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22. 包装

PTP包装:35錠(5錠×7)

◇詳細は電子添文をご参照ください。電子添文の改訂にご留意ください。

