

審議結果報告書

令和 5 年 6 月 1 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] リトゴビ錠4mg
[一 般 名] フチバチニブ
[申 請 者 名] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 7 月 28 日

[審 議 結 果]

令和 5 年 5 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

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。

審査報告書

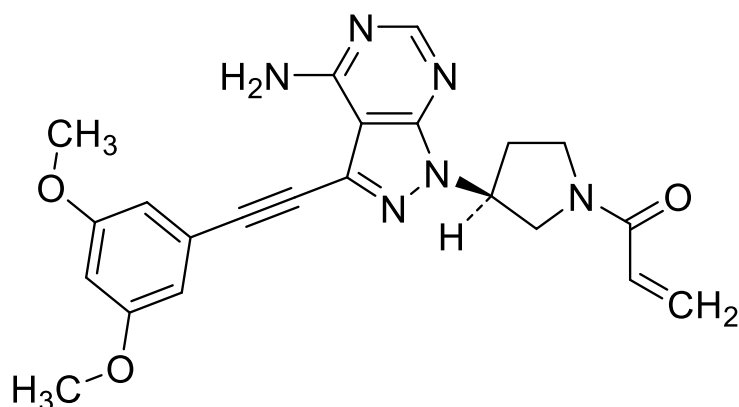
令和5年5月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] リトゴビ錠 4 mg
[一 般 名] フチバチニブ
[申 請 者] 大鵬薬品工業株式会社
[申 請 年 月 日] 令和4年7月28日
[剤 形・含 量] 1錠中にフチバチニブ 4 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： $C_{22}H_{22}N_6O_3$

分子量： 418.45

化学名：

（日 本 名） 1-[(3S)-3-{4-アミノ-3-[(3,5-ジメトキシフェニル)エチニル]-1H-ピラズロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル}ピロリジン-1-イル]プロパ-2-エン-1-オン

（英 名） 1-[(3S)-3-{4-Amino-3-[(3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl}pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-one

[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の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に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、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及び急性腎障害、並びに肝機能障害患者への使用について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[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

[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。

[承認条件]

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。

審査報告（1）

令和5年3月30日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	リトゴビ錠 4 mg
〔一 般 名〕	フチバチニブ
〔申 請 者〕	大鵬薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	令和4年7月28日
〔剤形・含量〕	1錠中にフチバチニブ 4 mg を含有する錠剤
〔申請時の効能・効果〕	前治療歴を有する <i>FGFR2</i> 融合遺伝子を含む遺伝子再構成を伴う局所進行または転移性胆道癌
〔申請時の用法・用量〕	通常、成人には、フチバチニブとして1日1回 20 mg を連日経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	19
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	28
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	64
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	64

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

受容体型チロシンキナーゼである FGFR2 は、FGF リガンドと結合し、二量体を形成することにより活性化され、MAPK 経路等の下流のシグナル伝達経路の活性化を介して、細胞の増殖、生存等に関与すると考えられている (Cytokine Growth Factor Rev 2015; 26: 425-49、J Biol Chem 2006; 281: 15694-700 等)。また、FGFR2 遺伝子と他の遺伝子との融合が認められる腫瘍細胞では、リガンド非依存的に FGFR2 が二量体を形成することにより、下流のシグナル伝達経路が恒常的に活性化され、細胞の増殖が促進され则认为られている (Cancer Discov 2013; 3: 636-47、J Hepatol 2021; 75: 351-62 等)。

本薬は、申請者により創製された、FGFR に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、FGFR2 のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、FGFR2 融合遺伝子等を有する腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、申請者により、2014 年 7 月から進行固形癌患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (101 試験) の第 I 相用量漸増パートが実施された。その後、申請者により、2018 年 4 月から化学療法歴のある FGFR2 融合遺伝子又は FGFR2 遺伝子再構成¹⁾ を有する治癒切除不能な肝内胆管癌患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (101 試験) の第 II 相パートが実施された。

米国及び EU では、101 試験の第 II 相パートを主要な試験成績として、それぞれ 2022 年 1 月及び 2 月に申請が行われ、米国では 2022 年 9 月に「LYTGOBI is indicated for the treatment of adult patients with previously treated, unresectable, locally advanced or metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma harboring fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) gene fusions or other rearrangements. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).」を効能・効果として迅速承認され、EU では現在審査中である。

なお、2023 年 2 月時点において、本薬は FGFR2 融合遺伝子又は FGFR2 遺伝子再構成を有する治癒切除不能な肝内胆管癌に係る効能・効果にて、米国のみで承認されている。

本邦においては、申請者により、2014 年 7 月から進行固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験 (010 試験) が実施された。また、2020 年 1 月から国際共同第 I / II 相試験 (101 試験) の第 II 相パートへの患者登録が開始された。

今般、101 試験の第 II 相パートを主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

¹⁾ FGFR2 遺伝子のイントロン 17 又はエクソン 18 に切断点を有し、①パートナー遺伝子 (FGFR2 遺伝子と融合する遺伝子) のリーディングフレームが FGFR2 遺伝子と一致している場合に「FGFR2 融合遺伝子」、②遺伝子間領域と融合している場合又はパートナー遺伝子のリーディングフレームが FGFR2 遺伝子と一致していない場合に「FGFR2 遺伝子再構成」と定義された。FGFR2 融合遺伝子又は FGFR2 遺伝子再構成の有無は、(i) 中央検査機関における Foundation Medicine 社の「FoundationOne 臨床試験用アッセイ」による検査、(ii) 治験実施医療機関における「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」による検査、又は (iii) 治験実施医療機関におけるその他の検査 ((1) NGS 法、(2) FISH 法) で確認することとされた。

2.1 原藥

原薬は白色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、pH、酸解離定数、分配係数及び旋光度について検討されている。原薬の結晶多形として、少なくとも 3 種類の結晶形 (■、■及び■) が認められているものの、実生産における製造方法では■のみが生成され、安定性試験 (2.1.4 参照) において結晶形の変化は認められないことが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、UV-VIS、IR、NMR (^1H -及び ^{13}C -NMR)、MS 及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

原薬は[]²⁾、[]³⁾、[]⁴⁾ 及び []⁵⁾ を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表1）。

- CQA の特定
- リスク評価、実験計画法等に基づく CPP の検討等

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
鏡像異性体	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
元素不純物	製造方法
粒子径分布	製造方法、規格及び試験方法
結晶多形	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、[REDACTED]⁶⁾の[REDACTED]、[REDACTED]の[REDACTED]及び[REDACTED]の[REDACTED]を行う工程が設定されている。また、重要中間体として、[REDACTED]⁷⁾及び[REDACTED]が管理されている。

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV-VIS、IR、HPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC）、鏡像異性体（HPLC）、残留溶媒（GC））、水分、強熱残分、定量法（HPLC）、結晶形、粒子径分布が設定されている。

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

2) _____

3) [REDACTED]

4) _____

5) _____

6) [REDACTED]

7) _____

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール： 3 ロット	25℃	60%RH	二重の低密度ポリエチレン袋 ＋高密度ポリエチレンドラム	48 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレンドラムに入れて室温で保存するとき、■ カ月と設定された。なお、長期保存試験は■ カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 4 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、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 及び酸化チタンが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、篩過、造粒・整粒、混合、滑沢剤混合、打錠、フィルムコーティング及び包装からなる工程により製造される。なお、重要工程は■■■■工程とされ、■■■■工程において工程管理が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- リスク評価に基づく CPP の検討等

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状（外観）	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
類縁物質	規格及び試験方法
製剤均一性 （含量均一性）	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
定量法	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	規格及び試験方法
水分	規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC 及び UV-VIS）、純度試験（類縁物質（HPLC））、水分、製剤均一性（含量均一性（HPLC））、微生物限度、溶出性、定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール： 3 ロット	25℃	60%RH	PTF [REDACTED]	36 カ月
加速試験		40℃	75%RH	[REDACTED]	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTF [REDACTED] [REDACTED] に包装して室温で保存するとき、48 カ月と設定された。なお、長期保存試験は [REDACTED] カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 FGFR のキナーゼ活性に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.4）

ヒト FGFR1～4（組換えタンパク）のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、蛍光標識基質を用いた移動度シフト法により検討された。その結果、各種 FGFR に対する本薬の IC₅₀ 値は、表 5 のとおりであった。

表 5 ヒト FGFR1～4 に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
FGFR1	1.8±0.4
FGFR2	1.4±0.3
FGFR3	1.6±0.1
FGFR4	3.7±0.4

平均値±標準偏差、n=3

野生型又は4種類の変異型 FGFR2 をそれぞれ発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、FGFR2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、各種 FGFR2 のリン酸化に対する本薬の IC₅₀ 値は、表 6 のとおりであった。

表 6 野生型又は変異型 FGFR2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用

FGFR2	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
野生型	3.1±1.3
N550H* ¹	12.0±5.0
V565I* ²	8.4±3.1
E566G* ³	5.5±4.7
K660M* ⁴	9.2±7.0

平均値±標準偏差、n=3、*1：550 番目のアスパラギンがヒスチジンに置換、*2：565 番目のバリンがイソロイシンに置換、*3：566 番目のグルタミン酸がグリシンに置換、*4：660 番目のリシンがメチオニンに置換

3.1.2 FGFR 以外のキナーゼに対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.2)

FGFR1～4 以外の 287 種類のキナーゼ（組換えタンパク）に対する本薬の阻害作用が、蛍光標識基質を用いた移動度シフト法により検討された。その結果、本薬 100 nmol/L により 50%以上の阻害作用が認められたキナーゼは変異型 RET (S891A⁸⁾) のみであり、阻害率は 72.9%であった。

3.1.3 FGFR シグナル伝達分子のリン酸化に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.6)

変異型 FGFR2 (K310R/N549K⁹) を発現するヒト子宮内膜癌由来 AN3 CA 細胞株を皮下移植したヌードマウス (3 例/群) を用いて、腫瘍における FGFR2 及び下流のシグナル伝達分子 (FRS2、AKT 及び ERK1/2) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウェスタンブロット法により検討された。腫瘍体積が 558～777 mm³に達した時点で本薬 5、15 又は 50 mg/kg が単回経口投与され、投与 3 及び 6 時間後の腫瘍において、すべての用量群で FGFR2、FRS2、AKT 及び ERK1/2 のリン酸化に対する阻害作用が認められた。

3.1.4 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.4.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.3)

野生型又は変異型 FGFR を発現するヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は、表 7 のとおりであった。

表 7 各種細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	由来	FGFR	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
MKN45	胃癌	野生型	>1,000
MCF-7	乳癌		>1,000
DMS 114	小細胞肺癌	FGFR1 遺伝子増幅* ¹	2.22±0.61
SNU-16	胃癌	FGFR2 遺伝子増幅* ²	1.40±0.19
MFM-223	乳癌	FGFR2 遺伝子増幅* ³	1.07±0.04
AN3 CA	子宮内膜癌	FGFR2 遺伝子変異 (K310R/N549K)	3.65±0.48
RT-4	膀胱癌	FGFR3-TACC3 融合遺伝子* ⁴	10.31±4.16

平均値±標準偏差、n=3、*1：FISH 法により検出される遺伝子コピー数が 9 以上、*2：サザンブロット解析により検出される遺伝子コピー数が 4 以上、*3：CGH 法により検出されるシグナル強度比の log₂ 値が 0.45 を上回る、*4：FGFR3 遺伝子のエクソン 17 と TACC3 遺伝子のエクソン 4 が融合

3.1.4.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.5、4.2.1.1.7)

変異型 FGFR2 (K310R/N549K) を発現する AN3 CA 細胞株を皮下移植したヌードマウス (5 又は 6 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 57～113 mm³に達した時点を試験開

⁸⁾ RET の 891 番目のセリンがアラニンに置換。

⁹⁾ FGFR2 の 310 番目のリシンがアルギニン、549 番目のアスパラギンがリシンにそれぞれ置換。

始日（第0日）として、第1～11日目に本薬5、15又は50 mg/kgがQD経口投与され、第12日目に腫瘍体積が算出された。その結果、本薬5、15及び50 mg/kg群の相対腫瘍体積¹⁰⁾（平均値±標準誤差）は、それぞれ 8.53 ± 0.71 、 5.90 ± 0.55 及び 3.07 ± 0.53 であった。また、対照（0.5%HPMC溶液）群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（いずれも $p < 0.001$ 、Williams検定）。

FGFR2遺伝子増幅を有するヒト胃癌由来SNU-16細胞株を皮下移植したヌードラット（6例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が205～731 mm³に達した時点を試験開始日（第0日）として、第1～14日目に本薬2.5、5又は10 mg/kgがQD経口投与され、第15日目に腫瘍体積が算出された。その結果、本薬2.5、5及び10 mg/kg群の相対腫瘍体積¹¹⁾（平均値±標準誤差）は、それぞれ 1.35 ± 0.25 、 1.89 ± 0.36 及び 1.24 ± 0.26 であった。また、対照（0.5%HPMC溶液）群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（本薬2.5及び5 mg/kg群： $p < 0.025$ 、本薬10 mg/kg群： $p < 0.005$ 、いずれもWilliams検定）。

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.3）

ラット（5例/群）に本薬3、10又は30 mg/kgが単回経口投与され、中枢神経系に対する影響が、機能観察総合評価法により検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.2.2 心血管系に及ぼす影響

3.2.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.1）

hERGを導入したHEK293細胞株を用いて、hERGカリウム電流に対する本薬1、10及び30 µmol/Lの影響が検討された。その結果、本薬1、10及び30 µmol/LによるhERGカリウム電流の阻害率（平均値±標準偏差、n=5）は、それぞれ 9.2 ± 1.8 、 58.4 ± 4.7 及び $83.4 \pm 4.8\%$ であり、IC₅₀値は7.42 µmol/Lであった。また、対照（0.1%DMSO）群と比較して、本薬10及び30 µmol/L群で統計学的に有意な阻害作用が認められた（いずれも $p < 0.01$ 、Dunnett検定）。

3.2.2.2 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.2）

イヌ（4例）に本薬1、3及び10 mg/kgがQWで順次単回経口投与され、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧）、心拍数、心電図（PR間隔、QRS間隔、QT間隔及びQTc間隔）等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.2.3 呼吸系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.4）

ラット（6例/群）に本薬3、10及び30 mg/kgが単回経口投与され、呼吸数、一回換気量及び分時換気量に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

¹⁰⁾ 相対腫瘍体積＝（第12日目の腫瘍体積）／（第0日目の腫瘍体積）

¹¹⁾ 相対腫瘍体積＝（第15日目の腫瘍体積）／（第0日目の腫瘍体積）

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆道癌に対する有効性について、以下のよう

に説明している。
FGFR ファミリータンパク (*FGFR1*~*4*) はいずれも *FGF* リガンドと結合し、下流のシグナル伝達分子 (*PLC-γ*、*STAT*、*PI3K/AKT*、*MAPK* 等) を介して、細胞の増殖等に関与することが報告されている (*Cytokine Growth Factor Rev* 2015; 26: 425-49、*J Biol Chem* 2006; 281: 15694-700 等)。

FGFR 遺伝子が他の遺伝子と融合することにより、*MAPK* 経路等の下流のシグナル伝達経路を恒常的に活性化する *FGFR* 融合タンパクが産生される (*Cancer Discov* 2013; 3: 636-47、*J Hepatol* 2021; 75: 351-62 等)。加えて、下記の点等により、*FGFR* 融合遺伝子は腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) であることが示唆されると考える。

- *Cre* リコンビナーゼによって *FGFR3-TACC3* 融合遺伝子が発現誘導されるコンディショナルノックインマウスにおいて、*CMV* 由来のプロモーター下で *Cre* リコンビナーゼの発現が誘導されるアデノウイルスベクターの気管内投与後に肺腺癌の形成が認められたこと (*Oncogene* 2018; 37: 6096-104)。

本薬は、*FGFR1*~*4* のキナーゼ活性を阻害し (3.1.1 参照)、下流のシグナル伝達分子 (*FRS2*、*AKT*、*ERK1/2* 等) のリン酸化を阻害することにより (3.1.3 参照)、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。また、*FGFR* 融合遺伝子による発癌等の機序に加えて下記の点等を考慮すると、*FGFR2* 融合遺伝子陽性の胆道癌に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- *FGFR2-KIAA1217*¹²⁾ 融合遺伝子を有する胆管癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植した *NSG* マウス¹³⁾ において、本薬は腫瘍増殖抑制作用を示したこと (*Cancer Discov* 2019; 9: 1064-79)。

また、申請者は、本薬と本邦で承認されている他の *FGFR* 阻害剤であるペミガチニブとの薬理学的特性の異同について、以下のよう

に説明している。
本薬及びペミガチニブは、いずれも *FGFR* ファミリータンパクに対する阻害剤であるが、本薬は *ATP* 結合部位のシステイン残基と共有結合する (*Chem Med Chem* 2019; 14: 494-500) 一方、ペミガチニブは *FGFR* の *ATP* 結合部位に非共有結合する (*Commun Chem* 2022; 5: 100、*Cells* 2019; 8: 614) 点が異なる。

また、本薬及びペミガチニブの耐性変異について、下記のとお

- 本薬は、ペミガチニブの耐性変異として報告されている *N550K/H*¹⁴⁾、*L618V*¹⁵⁾、*K660M*¹⁶⁾ 等の変異 (*Cancer Discov* 2021; 11: 326-39) を有する *FGFR2* 融合タンパクを発現するヒト胆管癌由来 *CCLP-1* 細胞株に対し、増殖抑制作用を示した。一方、*V565F*¹⁷⁾ 変異を有する *FGFR2* 融合タンパクを発現する *CCLP-1* 細胞株では、*V565F* の変異を有しない *FGFR2* 融合タンパクを発現する *CCLP-1* 細胞株と比較して、本薬による増殖抑制作用が低下する (*Cancer Discov* 2019; 9: 1064-79)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

¹²⁾ *FGFR2* 遺伝子のエクソン 17 と *KIAA1217* 遺伝子のエクソン 7 が融合。

¹³⁾ *NOD/SCID* マウスを背景系統とし、*IL-2* 受容体 γ 鎖の欠損を有するマウス。

¹⁴⁾ 550 番目のアスパラギンがリシン又はヒスチジンに置換。

¹⁵⁾ 618 番目のロイシンがバリンに置換。

¹⁶⁾ 660 番目のリシンがメチオニンに置換。

¹⁷⁾ 565 番目のバリンがフェニルアラニンに置換。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬とペミガチニブとの間の薬理学的特性の異同を含め、本薬の薬理学的特性に関する知見については、本薬の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択の観点から重要となる可能性があることから、今後も検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、イヌ等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性イヌに ^{14}C 標識体 10 mg/3.7 MBq/kg を単回経口投与し、血液及び血漿中放射能濃度が検討された（表 8）。

表 8 放射能の PK パラメータ（雄性イヌ、単回経口投与）

測定試料	n	$C_{\max}$ ($\mu\text{g Eq./mL}$)	$t_{\max}^*$ (h)	AUC_{inf} ($\mu\text{g Eq.}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
血液	3	0.903 ± 0.337	2.0 (2.0, 2.0)	83.6 ± 67.6	215 ± 133
血漿	3	1.007 ± 0.405	2.0 (1.0, 2.0)	16.5 ± 5.40	146 ± 36.2

平均値 $\pm$ 標準偏差、*：中央値（最小値，最大値）

4.1.2 反復投与

雌雄イヌに本薬 0.3 又は 3 mg/kg を QD 4 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 9）。反復投与により、本薬の曝露量は増加する傾向が認められた。本薬の $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{24\text{h}}$ に明確な性差は認められなかった。

表 9 本薬の PK パラメータ（雌雄イヌ、4 週間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	n	$C_{\max}$ (ng/mL)		$t_{\max}^*$ (h)		$\text{AUC}_{24\text{h}}$ (ng $\cdot$ h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	0.3	3	48.4 ± 22.9	42.8 ± 20.0	2.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 2.0)	143 ± 73.9	99.9 ± 58.0
	3	5	222 ± 67.5	218 ± 34.1	2.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 1.0)	861 ± 342	751 ± 113
27	0.3	3	86.2 ± 16.6	29.6 ± 27.4	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (0.5, 1.0)	226 ± 53.4	70.5 ± 74.9
	3	5	405 ± 260	547 ± 167	2.0 (1.0, 2.0)	2.0 (2.0, 2.0)	$1,570 \pm 1,150$	$2,080 \pm 531$

平均値 $\pm$ 標準偏差、*：中央値（最小値，最大値）

4.1.3 in vitro における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 6 及び 60 $\mu\text{mol/L}$ の $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ はそれぞれ 22.2 及び $24.4 \times 10^{-6} \text{ cm/秒}$ であった。申請者は、高膜透過性のプロプラノロールの $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ は $25.1 \times 10^{-6} \text{ cm/秒}$ であったことを考慮すると、本薬の膜透過性は高いと考える旨を説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性有色ラット及び雄性アルビノラットに ^{14}C 標識体 10 mg/3.7 MBq/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法により、放射能の組織分布が検討された。その結果、雄性有色ラット及び雄性アルビノラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織での組織中放射能濃度は投与 5 時間後までに最高値を示した。有色ラット及びアルビノラットにおいて、①小腸及び②肝臓における組織中放射能濃度の最大値（それぞれ①48,432 及び 6,308 並びに②6,330 及び 8,119 ng Eq./g）は、血液中放射能濃度の最大値（それぞれ 787 及び 823 $\mu\text{g Eq./g}$ ）と比較して特に高値を示した。有色ラットの有色皮膚における放射能の組織分布は、アルビノラットと同様であり、有色ラットの血液中と比較して低値を示した。また、有色ラットのぶどう膜及び網膜では、投与 336 時間後においても放射能が検出された¹⁸⁾。有色ラットのぶどう膜及び網膜において放射能濃度が長時間高値を示したことから、申請者は、本薬及び本薬の代謝物はメラニンに結合することが示唆されたものの、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、ぶどう膜及び網膜に毒性所見は認められなかった旨（5.2 参照）及び臨床試験において眼に安全性上の特段の懸念は認められなかった旨を説明している。なお、眼における本薬の安全性については、「7.R.3.4 網膜障害」及び「7.R.3.5 眼障害（網膜障害を除く）」の項に記載する。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿と本薬（0.2～5 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37℃で 8 時間インキュベートし、平衡透析法により、本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、①マウス、②ラット、③イヌ及び④ヒトにおける本薬の血漿タンパク非結合率は、それぞれ①3.64～3.89、②4.10～4.24、③8.28～9.60 及び④4.41～4.83%であった。

ヒト血清アルブミン（45 mg/mL）、ヒト α 1-酸性糖タンパク（0.75 mg/mL）又はヒト γ -グロブリン（10 mg/mL）と本薬（0.2～5 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37℃で 8 時間インキュベートし、平衡透析法により、ヒト血清アルブミン、ヒト α 1-酸性糖タンパク及びヒト γ -グロブリンに対する本薬の結合が検討された。その結果、ヒト血清アルブミン、ヒト α 1-酸性糖タンパク及びヒト γ -グロブリンへの本薬の結合率は、それぞれ 89.7～90.0、83.6～87.5 及び 9.06～11.5%であった。以上より、申請者は、ヒト血漿中において、本薬は主にアルブミン及びヒト α 1-酸性糖タンパクに結合する旨を説明している。

4.2.3 血球移行性

ヒトの血液と本薬（0.2～5 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37℃で 5～60 分インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、ヒトにおける本薬の血液/血漿中濃度比は 0.554～0.664 であったことから、申請者は、本薬は主に血漿に分布すると考える旨を説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。申請者は、本薬の膜透過性が高いこと（4.1.3 参照）及びラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において催奇形性が認められたこと（5.5 参照）を考慮すると、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある旨を説明している。

¹⁸⁾ アルビノラットにおける放射能濃度の測定は投与 48 時間後まで行われた。また、ぶどう膜及び網膜を含む眼球への放射能の分布は算出できなかった。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソームと本薬 (10 µmol/L) を NADPH 存在下において 37°C で 1 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。

ヒト肝細胞と本薬 (10 µmol/L) を 37°C で 2 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、主な代謝物として M8 (システイン抱合体) 及び M9 (グルタチオン抱合体) が検出された。

ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.5 µmol/L) を、CYP 分子種 (2C9、2D6 及び 3A) の阻害剤及び NADPH 存在下において 37°C で 1 時間インキュベートし、本薬の代謝に関与する代謝酵素が検討された。その結果、本薬の代謝に対する阻害率は CYP3A 阻害剤存在下で 76.2% であり、検討された他の CYP 分子種の阻害剤存在下で 11% 以下であった。当該結果から、申請者は、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP3A が関与すると考える旨を説明している。なお、CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.1 イトラコナゾール及びリファンピシンとの薬物相互作用試験」及び「6.R.3 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未手術又は挿入手術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 10 mg/3.7 MBq/kg を単回経口投与し、本薬の血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未手術の雄性ラットから採取された投与 2 時間後までの血漿中には、主に未変化体及び M8 が認められた (血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ 77.14 及び 13.36%)。
- 胆管カニューレ未手術の雄性ラットから採取された投与 8 時間後までの尿中には、主に M24 (N-アセチルシステイン抱合体) 及び M23 (一酸化体の N-アセチルシステイン抱合体) が認められた (投与放射能に対する割合は、それぞれ 1.03 及び 0.18%)。
- 胆管カニューレ未手術の雄性ラットから採取された投与 24 時間後までの糞中には、主に M8、M22 (水酸化体)、M24 及び未変化体が認められた (投与放射能に対する割合は、それぞれ 7.37、6.58、4.47 及び 2.30%)。
- 胆管カニューレ挿入手術後の雄性ラットから採取された投与 4 時間後までの胆汁中には、主に M8、M2 (o-脱メチル体のグルクロン酸抱合体)、M24、M18 (一酸化体のグルクロン酸抱合体) 及び M13 (水酸化体) が認められた (投与放射能に対する割合は、それぞれ 9.55、3.00、2.93、1.43 及び 1.32%)。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

申請者は、以下の検討結果から、本薬及び本薬の代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄され则认为る旨を説明している。

- 胆管カニューレ未手術の雄性ラットに ^{14}C 標識体 10 mg/3.7 MBq/kg を単回経口投与した際の投与 120 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 4.8 及び 92.2% であった。
- 胆管カニューレ挿入手術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 10 mg/3.7 MBq/kg を単回経口投与した際の投与 48 時間後までの放射能の尿及び胆汁中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 4.6 及び 61.0% であった。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁移行性については検討されていないものの、申請者は、本薬の物理化学的性質（分子量：418.45、logP 値：2）を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、本薬による代謝酵素の阻害を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬による CYP3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト肝ミクロソームと本薬（0.05～50 $\mu\text{mol/L}$ ）を CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の各基質¹⁹⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2C8、2C9 及び 2C19 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 8.14、23.9 及び 26.5 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬（0.05～50 $\mu\text{mol/L}$ ）を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の各基質¹⁹⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A の基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示し、 K_i 値及び k_{inact} 値はそれぞれ 24.6 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.0766 min^{-1} ²⁰⁾ であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

申請者は、本薬による代謝酵素の誘導を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP2B6 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬による CYP1A2 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト初代培養肝細胞を本薬（0.5～50 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下で 3 日間インキュベートし、CYP 分子種（1A2、2B6 及び 3A4）の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬は、CYP1A2 及び 3A4 の mRNA 発現に対して、溶媒対照の 204～284 及び 141～285%の誘導作用を示した。一方、CYP2B6 の mRNA 発現に対して、本薬は明確な誘導作用を示さなかった。

なお、本薬と CYP3A 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.2 ミダゾラムとの薬物相互作用試験」の項に記載する。

¹⁹⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれ、フェナセチン、ブプロピオン、パクリタキセル、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びデキストロメトルファン、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

²⁰⁾ CYP3A の基質としてミダゾラムを用いた場合の K_i 値及び k_{inact} 値。CYP3A の基質としてテストステロンを用いた場合の K_i 値及び k_{inact} 値は、それぞれ 62.4 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.136 min^{-1} であった。

4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果から、本薬は、OATP1B1 及び 1B3 の基質ではなく、P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。

- ヒト P-gp を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株を用いて、P-gp を介した本薬 (0.3～30 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、P-gp 非発現細胞株に対する P-gp 発現細胞株における本薬の efflux ratio の比は、2.73～6.85 であった。
- ヒト BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、BCRP を介した本薬 (0.3～30 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、BCRP 非発現細胞株に対する BCRP 発現細胞株における本薬の efflux ratio の比は、1.77～1.81²¹⁾ であった。
- ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 及び 1B3 を介した本薬 (0.1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、OATP1B1 及び 1B3 阻害剤 (シクロスポリン A 10 $\mu\text{mol/L}$) 非存在下に対する存在下における本薬の取込み量の比は、いずれの細胞株においても 2 未満であった。

また、ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞株、ヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞株、並びにヒト OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質²²⁾ の輸送に対する本薬 (0.03～60 $\mu\text{mol/L}$ ²³⁾) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 0.296、0.348、2.85、16.4、5.69 及び 5.97 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質の輸送に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。当該検討結果等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、臨床使用時において、本薬による P-gp 及び BCRP の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。なお、本薬による P-gp 及び BCRP の阻害を介した薬物動態学的相互作用については、「6.R.4 P-gp 及び BCRP を介した薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

²¹⁾ 本薬 0.3 及び 1 $\mu\text{mol/L}$ で検討した結果。本薬 10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ で検討した際の efflux ratio の比は 0.50～0.81 であったが、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上では BCRP による本薬の排出輸送活性が飽和することにより、本薬 0.3 及び 1 $\mu\text{mol/L}$ における検討時と比較して低値となったものとする旨を申請者は説明している。

²²⁾ P-gp 及び BCRP の基質として、それぞれ ³H 標識したベラパミル (9.9 又は 10.7 nmol/L) 及び ³H 標識したプラゾシン (11.3 又は 12.5 nmol/L)、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質として ³H 標識したエストラジオール-17 β -グルクロニド (28.6 又は 29.5 nmol/L)、OAT1 の基質として ³H 標識した *p*-アミノ馬尿酸 (229.9 nmol/L)、OAT3 の基質として ³H 標識したエストロン-3-硫酸塩 (18.8 nmol/L)、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質として ¹⁴C 標識した tetraethylammonium (7.8、7.9 又は 8.1 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

²³⁾ P-gp 及び BCRP の検討は 0.03～30 $\mu\text{mol/L}$ で行われた。

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬による CYP1A2 の誘導並びに P-gp 及び BCRP を介した本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

in vitro 試験の結果から、本薬の臨床使用時に、本薬による CYP1A2 の誘導並びに P-gp 及び BCRP を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性が示唆された（4.5.2 及び 4.5.3 参照）。しかしながら、CYP1A2 を介した薬物動態学的相互作用については、国際共同第 I / II 相試験（101 試験）及び国内第 I 相試験（010 試験）で本薬 20 mg が QD 投与された患者において、本薬と CYP1A2 の基質との併用投与による安全性上の懸念は認められなかったことから、当該基質との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。また、P-gp 及び BCRP を介した薬物動態学的相互作用については、本薬の吸収率は 70%以上と想定されること（6.2.2.1 参照）等を考慮すると、P-gp 及び BCRP の阻害剤との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

なお、本薬と P-gp 阻害剤との薬物動態学的相互作用等を検討することを目的とした臨床試験を実施予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、実施予定の臨床試験の結果を含め、本薬による CYP1A2 の誘導並びに P-gp 及び BCRP を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、現時点で得られている情報について添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、引き続き当該情報を収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されておらず、ラット及びイヌを用いた 3 週間反復経口投与用量設定試験における初回投与後の結果並びにラットを用いた *in vivo* 小核試験の結果に基づき、本薬の急性毒性及び概略の致死量が評価された。いずれの動物種においても急性毒性は認められず、経口投与における概略の致死量は、ラット及びイヌでそれぞれ 300 mg/kg 超及び 30 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた 4 及び 13 週間反復投与毒性試験が実施され、忍容性の観点から本薬の反復投与毒性が評価された（表 10）。ラット及びイヌに共通した主な毒性所見として、全身の器官及び組織の異所性石灰化、骨・軟骨形成異常、異所性石灰化及び骨・軟骨形成異常に関連した異常値及び所見が認められ、ラットでは角膜混濁が認められた。

表 10 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	4 週間 + 回復 4 週間	隔日： 0*、3、10、30 QD： 3	【隔日投与】 ≧3：角膜混濁、尿中カルシウム高値、組織石灰化（大腿骨骨膜・角膜・腎臓髓質）、肺肺泡マクロファージ集簇（雌雄）、尿中無機リン高値、大腿骨成長板肥厚・二次海綿骨増加・皮質骨骨化異常・関節軟骨肥厚、舌動脈壁石灰化（雄）、尿量高値、尿浸透圧低値（雌） ≧10：組織石灰化（結膜・気管粘膜）、角膜上皮萎縮（雌雄）、血中クレアチニン高値、ハーダー腺腺腔拡張、組織石灰化（心臓の大動脈及び動脈壁・腎臓の動脈壁及び皮質・肺動脈壁・胃の動脈壁及び粘膜）（雄）、角膜内皮癒着、尿中無機リン高値、血中総蛋白・アルブミン低値、大腿骨成長板・関節軟骨肥厚、大腿皮質骨骨化異常、舌動脈壁石灰化（雌） 30：血中無機リン高値、尿 pH 低値、唾液腺重量低値、胸骨軟骨肥厚、組織石灰化（胃筋層・脊髄髓膜）（雌雄）、体重・摂餌量低値、角膜内皮癒着、尿量高値、尿浸透圧低値、BUN 高値、血中アルブミン低値、組織石灰化（胸部大動脈動脈壁・肺胞壁・細気管支）、大腿骨骨芽細胞減少、骨髓脂肪細胞増加、乳腺萎縮、腺胃副細胞過形成（雄）、角膜浮腫、血中 ALP・総コレステロール高値、組織石灰化（心臓の大動脈及び動脈壁・腎臓皮質・胃粘膜・気管筋層）（雌） 【QD 投与】 3：角膜混濁、尿 pH 低値、尿中カルシウム・無機リン高値、血中 ALP・無機リン高値、血中アルブミン低値、唾液腺重量低値、組織石灰化（大腿骨骨膜・眼の角膜及び結膜・腎臓の皮質及び髓質・胃粘膜・舌動脈壁・気管粘膜）、大腿骨皮質骨骨化異常・関節軟骨肥厚、角膜上皮萎縮、ハーダー腺腺腔拡張、肺肺泡マクロファージ集簇（雌雄）、角膜内皮癒着、BUN・クレアチニン高値、組織石灰化（胸部大動脈動脈壁・心臓の大動脈及び動脈壁・腎臓動脈壁・肺の動脈壁・肺胞壁・細気管支・胃の動脈壁及び筋層）、大腿骨成長板肥厚・二次海綿骨増加・骨芽細胞減少・骨髓線維化、胸骨軟骨肥厚、乳腺萎縮、腺胃副細胞過形成（雄）、尿量高値、尿浸透圧低値、血中総蛋白低値（雌） 回復期間終了後 角膜混濁・内皮癒着、組織石灰化（胸部大動脈動脈壁・角膜・心臓の大動脈及び動脈壁・腎臓の動脈壁、皮質及び髓質・肺の動脈壁・細気管支・胃の動脈壁及び粘膜・舌動脈壁・気管粘膜）	—	4.2.3.2.2
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	13 週間	隔日： 0*、1、3、10	≧1：尿中カルシウム・無機リン高値、血中クレアチニン高値（雌雄）、腎臓重量低値（雄）、尿量高値、尿浸透圧低値（雌） ≧3：角膜混濁、BUN 高値（雌雄）、血中カルシウム高値、大腿骨関節軟骨肥厚・骨幹海綿骨増加、胸骨二次海綿骨増加、組織石灰化（胃粘膜・舌動脈壁）（雄）、血中無機リン高値（雌） 10：肝臓重量低値、角膜石灰化（雌雄）、尿量高値、尿浸透圧低値、血中無機リン高値、甲状腺重量低値、組織石灰化（胸部大動脈動脈壁・大腿骨骨膜・心臓の大動脈及び動脈壁・腎臓の髓質及び動脈壁・脊髄髓膜）、大腿骨成長板肥厚・二次海綿骨増加・成長板肥大帯減少、角膜上皮萎縮、腎盂結石、肺肺泡マクロファージ集簇（雄）、血中 AST・ALP 高値、血中総蛋白・アルブミン低値、腎臓重量低値、大腿骨骨幹海綿骨増加、胸骨二次海綿骨増加、舌動脈壁石灰化（雌）	—	4.2.3.2.3

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄イス (ビーグル)	経口	4週間 +回復 4週間	隔日： 0*、1、3、10 QD： 0.3、3	【隔日投与】 ≧1：大腿骨骨髓細胞減少・肥大帯肥厚・一次海綿骨肥厚・骨化異常・関節軟骨肥厚、胸骨骨化異常（雌雄）、胸骨骨芽細胞増加、気管支石灰化（雄）、血中トリグリセリド低値、大腿骨増殖帯肥厚、胸骨増殖帯肥厚（雌） ≧3：血中無機リン高値（雌雄）、体重・摂餌量低値、血中トリグリセリド低値、大動脈起始部白色巣、大動脈起始部動脈壁石灰化・細胞浸潤・内膜浮腫、大腿骨増殖帯肥厚、胃粘膜石灰化（雄）、胸骨骨芽細胞増加（雌） 10：リンパ球数低値（雌雄）、フィブリノゲン高値、胸骨増殖帯肥厚（雄）、起立不能、体重・摂餌量低値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・白血球数・好中球数・血中クレアチンキナーゼ・グルコース高値、大動脈起始部白色巣、大動脈起始部動脈壁石灰化・細胞浸潤・内膜浮腫、胃粘膜石灰化（雌） 3：腎臓囊石灰化（雄） 【QD投与】 ≧0.3：大腿骨骨髓細胞減少・増殖帯肥厚・肥大帯肥厚・一次海綿骨肥厚・骨化異常、胸骨増殖帯肥厚・骨化異常・骨芽細胞増加（雌雄）、大動脈起始部白色巣、大動脈起始部動脈壁石灰化・細胞浸潤（雄） 3：体重・摂餌量低値、血中フィブリノゲン・ALT・無機リン・CRP 高値、血中トリグリセリド低値、大動脈起始部内膜浮腫、大腿骨関節軟骨肥厚（雌雄）、無便、左心房白色巣、組織石灰化（腎臓動脈壁・心臓の冠動脈及び心内膜）、大動脈起始部動脈壁出血、心内膜肥厚（雄）、自発運動低下、白血球数・好中球数・単球数高値、リンパ球数低値、脾臓重量高値、大動脈起始部白色巣、大動脈起始部動脈壁細胞浸潤、組織石灰化（大動脈起始部動脈壁・胃の粘膜及び粘膜筋板）、子宮内膜出血（雌） 0.3：腎臓乳頭石灰化（雄）、膀胱動脈壁石灰化（雌） 回復期間終了後 組織石灰化（大動脈起始部動脈壁・胃の粘膜及び粘膜筋板・膀胱動脈壁）	—	4.2.3.2.5
雌雄イス (ビーグル)	経口	13週間	隔日： 0*、0.3、1、3	≧0.3：大腿骨増殖帯・肥大帯・一次海綿骨肥厚、大腿骨海綿骨増加・骨髓細胞増加、胸骨肥大帯菲薄化（雌雄）、血中トリグリセリド低値、大動脈起始部白色巣、大動脈起始部動脈壁石灰化（雄）、胸骨骨髓細胞増加（雄） ≧1：大動脈起始部内膜浮腫・細胞浸潤、胸骨増殖帯肥厚（雌雄）、血中無機リン・ALT 高値（雄）、血中トリグリセリド低値、大動脈起始部白色巣、大動脈起始部動脈壁石灰化（雌） 3：大動脈起始部動脈壁出血（雌雄）、好酸球比率高値、大動脈起始部動脈壁細胞浸潤、組織石灰化（心臓動脈壁・胃粘膜）（雄）、リンパ球比・好中球数低値、APTT 延長、血中無機リン・ALT・ALP 高値（雌） 1：大動脈弓動脈壁石灰化（雌雄）胸骨骨髓細胞増加（雌）	—	4.2.3.2.6

*：5 mg/mL HPMC 溶液

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo* 小核試験及びラット肝臓を用いた *in vivo* コメット試験が実施された（表 11）。申請者は、CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験において染色体構造異常誘発性が認められたものの、ラットを用いた *in vivo* 小核試験及びラット肝臓を用いた *in vivo* コメット試験において陰性の結果が得られたことから、本薬の遺伝毒性の懸念は低いと考える旨を説明している。

表 11 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9－	0 ^{*1} 、39.1、78.1、156、313、625、1,250、 2,500、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1
			S9＋	0 ^{*1} 、39.1、78.1、156、313、625、1,250、 2,500、5,000 µg/plate		
	染色体異 常試験	チャイニーズハムス ター肺由来細胞 (CHL/IU 細胞)	S9－ (6 時間)	0 ^{*1} 、125、250、500 µg/mL	陽性	4.2.3.3.1.2
			S9－ (24 時間)	0 ^{*1} 、1.25、2.5、5 µg/mL	陰性	
			S9＋ (6 時間)	0 ^{*1} 、15.6、31.3、62.5、125、250、500 µg/mL	陽性	
in vivo	小核試験	雄ラット (Sprague Dawley)、単回、経口、 骨髄		0 ^{*2} 、30、100、300 mg/kg	陰性	4.2.3.3.2.1
	コメット 試験	雄ラット (Sprague Dawley)、QD、2 日間 経口、肝臓		0 ^{*2} 、30、100、300 mg/kg	陰性	4.2.3.3.2.2

*1：DMSO、*2：5 mg/mL HPMC 溶液

5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ラット及びイヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験において雌雄生殖器に対する影響は認められなかった。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する予備試験が実施された (表 12)。0.05 mg/kg/日以上 of 投与群で内臓及び骨格に奇形所見が認められ、無毒性量は得られていない。

申請者は、上記の所見が認められた最低用量である 0.05 mg/kg/日での曝露量²⁴⁾ は臨床曝露量²⁵⁾ を下回ること、胆道癌は予後不良な疾患であること等を考慮し、①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旨、並びに②妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠可能な男性は適切な避妊を行うよう指導する旨について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する旨を説明している。

²⁴⁾ 本薬の AUC_{24h} (18.45 ng・h/mL) 及びラットにおける非結合形分率 (0.0424) (4.2.2 参照) に基づき算出された血漿中非結合形本薬の AUC_{24h} (0.78 ng・h/mL)。

²⁵⁾ 国際共同第 I / II 相試験 (101 試験) の第 I 相用量漸増パートにおいて、本薬 20 mg を QD 経口投与した際の本薬の AUC_{24h} (1,176.23 ng・h/mL) 及びヒトにおける非結合形分率 (0.0483) (4.2.2 参照) に基づき算出された血漿中非結合形本薬の AUC_{24h} (56.81 ng・h/mL)。

表 12 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
胚・胎児発生に関する試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠7～17日	0*、0.05、0.15、0.5	胚・胎児*2： ≥0.05：心室中隔膜性部欠損、胸椎欠損 ≥0.15：食道背方大動脈弓、胸椎体軟骨分離、腰椎過剰 0.5：胎児体重低値、大動脈弓離断、鎖骨下動脈起始異常、食道背方鎖骨下動脈、腎臓欠損、腎臓小型、腎盂拡張、尿管欠損、尿管拡張、尿管蛇行、精巣位置異常、精巣上体位置異常、子宮小型、胸骨分節二分骨化、胸骨癒合・配列異常、完全過剰肋骨、肋骨癒合、肋軟骨癒合・不接合、頸椎弓欠損・癒合・形態異常・小型、頸椎・胸椎半椎、腰椎欠損	—	4.2.3.5.2.2

*1：5 mg/mL HPMC 溶液、*2：奇形所見を記載

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 光安全性試験

マウス線維芽細胞を用いた光毒性試験が実施された（表 13）。当該試験結果から、申請者は、本薬は光毒性を示さないと考える旨を説明している。

表 13 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	0*、0.391、0.781、1.56、3.13、6.25、12.5、25、50 µg/mL で 60 分処理の後、UV-A (50 分、5 J/cm ²) を照射	MPE：-0.048 光毒性なし	4.2.3.7.7.1

*：DMSO

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 異所性石灰化及び骨・軟骨形成異常について

申請者は、ラット及びブイヌにおいて臨床曝露量²⁵⁾未満に相当する用量（それぞれ 3 mg/kg 隔日投与²⁶⁾及び 0.3 mg/kg QD 投与²⁷⁾）から認められた異所性石灰化及び骨・軟骨形成異常、並びに当該毒性所見に関するヒトにおける安全性について、以下のように説明している。

ラット及びブイヌで認められた異所性石灰化及び骨・軟骨形成異常は、本薬が FGFR 阻害作用により無機リン及びカルシウムの増加を含むミネラルの恒常性に影響を及ぼしたことによるものと考えられる（Toxicol Pathol 2005; 33: 449-55）。本薬の臨床試験における異所性石灰化及び骨・軟骨形成異常に関連する副作用として、高リン血症、カルシフィラキシス、高カルシウム血症、関節痛、関節炎等が認められた。高リン血症が持続する場合には、高カルシウム血症、骨及び軟骨障害、並びに異所性石灰化が発現する可能性があるが、高リン血症治療剤の投与及び本薬の減量等により管理可能と考える。以上より、

²⁶⁾ 本薬の AUC_{24h} (1,150 ng・h/mL) 及びラットにおける非結合形分率 (0.0424) (4.2.2 参照) に基づき算出された血漿中非結合形本薬の AUC_{24h} は 48.76 ng・h/mL。

²⁷⁾ 本薬の AUC_{24h} (148.25 ng・h/mL) 及びブイヌにおける非結合形分率 (0.0960) (4.2.2 参照) に基づき算出された血漿中非結合形本薬の AUC_{24h} は 14.23 ng・h/mL。

添付文書において高リン血症に関する用量調節基準を設定するとともに、血清リン濃度を測定するよう注意喚起する等の安全性確保の方策を講じることで、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、当該毒性所見に関するヒトにおける安全性については、臨床試験における高リン血症等の発現状況を踏まえ、「7.R.3.3 高リン血症」の項で議論する。

5.R.2 角膜への影響について

申請者は、ラットで認められた角膜病変について、ラットでは角膜の石灰化が他の動物種より高頻度に認められる旨が報告されており（Ophthalmic Res 1994; 26: 296-303）、FGFR 阻害作用による血中無機リン及びカルシウムへの影響に起因した変化と考えられる旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

機構は、申請者の説明を了承した。ヒトにおける角膜への影響については、臨床試験における眼障害の発現状況を踏まえ、「7.R.3.5 眼障害（網膜障害を除く）」の項で議論する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、液剤、カプセル剤及びフィルムコート錠があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 14）。なお、市販予定製剤は 4 mg のフィルムコート錠②である。市販予定製剤と 101 試験で使用された 4 mg のフィルムコート錠①との間の生物学的同等性は、溶出試験²⁸⁾により確認されている。

表 14 各臨床試験で使用された経口製剤

製剤	試験名
¹⁴ C 標識体を含む経口服液剤	海外第 I 相試験（106 試験）
カプセル剤（4 及び 20 mg）	国内第 I 相試験（010 試験及び 020 試験）、国際共同第 I / II 相試験（101 試験）
フィルムコート錠① （4 及び 20 mg）	国内第 I 相試験（010 試験及び 020 試験）、海外第 I 相試験（102 試験、103 試験、104 試験及び 105 試験）、国際共同第 I / II 相試験（101 試験）
フィルムコート錠② （4 mg）	海外第 I 相試験（107 試験）

6.1.1 定量法

ヒト血漿中における本薬の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値は 0.5 ng/mL であった。

²⁸⁾ 試験製剤である 4 mg のフィルムコート錠②の規格及び試験方法に設定されている溶出試験で検討された。なお、4 mg のフィルムコート錠②と標準製剤である 4 mg のフィルムコート錠①の規格及び試験方法に設定されている溶出試験の条件の差異は、ポリソルベート 80 の濃度のみである（それぞれ 0.5 及び 1.0 w/v%）。

6.1.2 海外試験

6.1.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.1 : 102 試験<20 年 月 月>)

健康成人 17 例 (PK 解析対象は 17 例) を対象に、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 20 mg を空腹時²⁹⁾ 又は高脂肪食³⁰⁾ の摂取後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 7 日間とされた。

その結果、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.576 [0.472, 0.703] 及び 0.888 [0.798, 0.989] であった。

6.1.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.2 : 104 試験<20 年 月 月>)

健康成人 20 例 (PK 解析対象は 20 例) を対象に、プロトンポンプ阻害剤 (ランソプラゾール) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 期の第 1 日目及び第 2 期の第 5 日目に本薬 20 mg を単回経口投与し、第 2 期の第 1~5 日目にランソプラゾール 60 mg を反復経口投与することとされ、第 1 期の第 1 日目と第 2 期の第 1 日目は 2 日間以上空けることとされた。

その結果、本薬単独投与時に対するランソプラゾール併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.08 [0.977, 1.20] 及び 1.05 [0.953, 1.16] であった。

以上より、申請者は、プロトンポンプ阻害剤との併用は本薬の PK に明確な影響を及ぼさなかったことから、プロトンポンプ阻害剤等の胃内 pH に影響を及ぼす薬剤との併用投与に関する注意喚起は不要と考える旨を説明している。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及び癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及びイトラコナゾール又はリファンピシンとの併用投与時について検討された。また、ミダゾラムの PK に及ぼす本薬の影響が検討された。

6.2.1 国際共同試験

6.2.1.1 国際共同第 I / II 相試験の第 I 相用量漸増パート (CTD 5.3.5.2.1 : 101 試験<2014 年 7 月~20 年 月>)

外国人の進行固形癌患者 86 例 (PK 解析対象は 86 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 4~24 mg を空腹時に QD 経口投与又は本薬 8~200 mg を空腹時に QD 週 3 日³¹⁾ 経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 15 のとおりであった。本薬 20 mg を QD 経口投与した際の本薬の蓄積率³²⁾ は、1.06~1.27 であった。

²⁹⁾ 10 時間以上絶食後に投与し、投与後 4 時間絶食する。

³⁰⁾ 総熱量 900~1,000 kcal のうち、脂質を 50%以上含む。

³¹⁾ 月曜、水曜、金曜。

³²⁾ 第 1 日目の AUC_{last} に対する第 21 日目の AUC_{last} の比。

表 15 本薬の PK パラメータ

用法	用量 (mg)	測定日	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
QD 連日投与	4	1	4	33.1±20.4	0.960 (0.50, 2.02)	114±85.9	1.75±0.510
		21	3	52.5±38.1	1.08 (1.00, 3.00)	134±100	1.63±0.748
	8	1	5	169±150	2.00 (1.00, 25.5)	666±505	2.26±0.782 ^{*2}
		21	5	98.2±56.5	2.00 (1.00, 3.08)	550±442	2.75±0.594
	16	1	14	148±67.0	2.00 (1.00, 3.00)	536±284	2.73±1.76
		21	9	172±72.6	2.07 (0.93, 3.07)	737±373	2.53±1.13
	20	1	7	257±70.1	1.92 (1.00, 3.00)	1,189±648	2.94±0.778 ^{*3}
		21	2	133, 209	3.05, 3.98	843, 1,516	3.18, 3.69
QD 週 3 日投与	8	1	6	85.5±46.3	1.04 (1.00, 4.05)	304±218	2.09±0.902
		15~22 ^{*7}	4	106±35.9	1.49 (0.60, 2.08)	472±329	2.01±1.26
	16	1	3	207±41.3	1.00 (1.00, 2.00)	736±504	2.11±1.12
		15~22 ^{*7}	3	213±99.8	1.00 (1.00, 1.92)	1,048±958	2.75±1.89
	24	1	3	258±87.9	3.00 (1.00, 3.98)	1,792±686	3.28, 3.75 ^{*5}
		15~22 ^{*7}	3	361±246	1.05 (1.00, 2.33)	2,206±1,545	5.77, 6.21 ^{*5}
	36	1	3	556±419	2.00 (1.00, 2.00)	2,673±2,075	4.84±2.25
		15~22 ^{*7}	2	173, 1,299	2.05, 3.08	1,531, 7,451	6.00, 7.14
	56	1	3	695±440	3.08 (2.27, 4.08)	3,291±1,827	5.97±2.20
		15~22 ^{*7}	3	930±597	2.00 (2.00, 3.08)	4,579±1,595	6.24±2.80
	80	1	4	964±575	2.50 (1.50, 5.82)	7,472±5,566	4.77±1.69 ^{*6}
		15~22 ^{*7}	5	757±246	3.00 (2.00, 4.00)	6,773±3,129	5.28±1.15
	120	1	4	713±169	3.04 (2.05, 3.95)	6,636±2,994	6.18±1.02 ^{*6}
		15~22 ^{*7}	3	910±645	3.17 (3.00, 6.08)	10,642±10,684	10.6±8.69
	160	1	8	819±363	2.53 (2.00, 4.50)	7,983±6,866	8.75±3.28 ^{*3}
		15~22 ^{*7}	3	863±296	5.57 (2.00, 8.00)	4,449, 13,822 ^{*5}	3.99±1.88
	200	1	7	1,292±919	2.00 (2.00, 4.50)	10,084±9,019	9.55±5.72 ^{*3}
		15~22 ^{*7}	1	845	2.00	5,780	—

平均値±標準偏差 (1 又は 2 例の場合は個別値)、*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: 4 例、*3: 6 例、*4: 13 例、*5: 2 例、*6: 3 例、*7: 第 15、17 又は 22 日目のいずれかで測定、—: 算出せず

6.2.2 海外試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1: 106 試験<20 年 月~ 月>)

健康成人 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、本薬のマスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、¹⁴C 標識体 20 mg を単回経口投与することとされ、血液、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 24 時間後までの血漿中において、主に未変化体、システイニルグリシン抱合体、システイン抱合体及び一酸化体のグルクロン酸抱合体が検出された (血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ 59.2、13.4、8.68 及び 8.97%)。

投与 336 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 6.47 及び 63.6%であった。投与 192 時間後までの糞中において、主に o-脱メチル水素付加体、ジ-o-脱メチル水素付加体及び o-脱メチル水和水素付加体が検出された (投与放射能に対する割合は、それぞれ 17.0、8.98 及び 8.98%)。申請者は、尿中に排泄された放射能量及び糞中に代謝物として排泄された放射能量を考慮すると、ヒトにおける本薬の吸収率は 70%以上であることが示唆された旨を説明している。

6.2.3 薬物相互作用試験

6.2.3.1 イトラコナゾール及びリファンピシンとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.1 : 103 試験<20■年■月～■月>)

健康成人 40 例 (PK 解析対象は 40 例) を対象に、イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤) 及びリファンピシン (強い CYP3A 誘導剤) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、第 1 期の第 1 日目と第 2 期の第 1 日目は 2 日間以上空けることとされた。

パート 1 : 第 1 期の第 1 日目及び第 2 期の第 5 日目に本薬 20 mg を単回経口投与し、第 2 期の第 1～6 日目にイトラコナゾール 200 mg を QD 経口投与

パート 2 : 第 1 期の第 1 日目及び第 2 期の第 8 日目に本薬 20 mg を単回経口投与し、第 2 期の第 1～9 日目にリファンピシン 600 mg を QD 経口投与

その結果、本薬単独投与時に対する①イトラコナゾール及び②リファンピシン併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.51 [1.28, 1.79] 及び 1.41 [1.22, 1.62] 並びに②0.472 [0.411, 0.543] 及び 0.361 [0.305, 0.426] であった。

6.2.3.2 ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.3 : 105 試験<20■年■月～■月>)

健康成人 24 例 (PK 解析対象は 24 例) を対象に、本薬がミダゾラム (CYP3A 基質) の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 期の第 1 日目及び第 2 期の第 7 日目にミダゾラム 2 mg を単回経口投与し、第 2 期の第 1～7 日目に本薬 20 mg を QD 経口投与することとされ、第 1 期の第 1 日目と第 2 期の第 1 日目は 1 日以上空けることとされた。

その結果、ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時におけるミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.946 [0.844, 1.06] 及び 0.911 [0.802, 1.04] であった。

以上より、申請者は、本薬との併用は CYP3A 基質の PK に明確な影響を及ぼさなかったことから、CYP3A の基質となる薬剤との併用投与に関する注意喚起は不要と考える旨を説明している。

6.2.4 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3 : 108 試験<20■年■月～20■年■月>)

健康成人 16 例 (PK 解析対象は 16 例)、並びに軽度 (Child-Pugh スコアが 5～6)、中等度 (Child-Pugh スコアが 7～9) 及び重度 (Child-Pugh スコアが 10～15) の肝機能障害を有する患者 22 例 (重症度別の内訳はそれぞれ 8、8 及び 6 例、PK 解析対象はそれぞれ 8、8 及び 6 例) を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 20 mg を空腹時に単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。本薬の PK パラメータは表 16 のとおりであった。

表 16 肝機能障害の重症度別の本薬の PK パラメータ

肝機能障害の重症度	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害を有する患者/健康成人)	
				C _{max}	AUC _{inf}
結合形＋非結合形					
正常	16	108 (53.3)	417 (99.0)	—	—
軽度	8	123 (40.5)	357 (47.7)	1.14 [0.825, 1.56]	0.857 [0.547, 1.34]
中等度	8	128 (51.1)	511 (108)	1.18 [0.820, 1.69]	1.22 [0.645, 2.33]
重度	6	128 (29.9)	494 (68.6)	1.18 [0.874, 1.59]	1.19 [0.675, 2.08]
非結合形					
正常	16	1.96 (50.8)	7.54 (94.8)	—	—
軽度	7	2.37 (28.1)	7.06 (42.0)	1.21 [0.922, 1.59]	0.937 [0.608, 1.44]
中等度	8	2.95 (43.7)	11.8 (95.0)	1.50 [1.08, 2.09]	1.56 [0.861, 2.84]
重度	6	4.51 (28.9)	17.5 (79.6)	2.30 [1.73, 3.07]	2.32 [1.27, 4.24]

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：算出せず

6.2.5 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験（106 試験）の結果から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいことが示唆されたこと（6.2.2.1 参照）。
- 国際共同第 I / II 相試験（101 試験）及び国内第 I 相試験（010 試験）の併合解析等の結果、本薬 20 mg が QD 投与された腎機能³³⁾ が正常の患者（153 例）、並びに軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者（それぞれ 118 及び 44 例）における①死亡に至った有害事象の発現率、②重篤な有害事象、③投与中止に至った有害事象、④休薬に至った有害事象及び⑤減量に至った有害事象は、それぞれ①7.2、9.3 及び 11.4%、②45.1、40.7 及び 45.5%、③8.5、7.6 及び 13.6%、④53.6、60.2 及び 63.6%並びに⑤37.9、36.4 及び 43.2%であり、腎機能障害と有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかったこと。なお、上記の併合解析に含まれた重度の腎機能障害を有する患者 1 例において、特段の安全性上の懸念は認められていない。

6.2.6 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.2：107 試験＜20 年 月～ 月＞）

健康成人 48 例（解析対象は 48 例）を対象に、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照として、QTcF に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、①本薬 20 mg、②本薬 80 mg、③プラセボ又は④モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 7 日間以上とされた。

本薬 20 及び 80 mg 投与時における $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の両側 90%CI の上限は、いずれの測定時点においても 10 ms 未満であった。なお、陽性対照であるモキシフロキサシン投与 1.5～4 時間後において、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の両側 97.5%CI の下限は 5 ms 超であった。

以上より、申請者は、本薬の臨床使用時に QT/QTc 間隔の延長が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

³³⁾ CLcr (mL/min) が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度、15 以上 30 未満では重度の腎機能障害と分類された。

6.2.7 PPK 解析

国内第 I 相試験（010 試験及び 020 試験）、国際共同第 I / II 相試験（101 試験）及び海外第 I 相試験（102 試験、103 試験、104 試験、105 試験及び 107 試験）で得られた本薬の PK データ（491 例、6,433 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア:NONMEM Version 7.4.3）。本薬の PK は、0 次及び 1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の①F、ka、D1 及び ALAG、②CL/F 並びに③Vc/F に対する共変量として、それぞれ①剤形、食事、用量、併用薬³⁴⁾ 及びサイクル、②ベースラインの体重、年齢、性別、人種、地域、被験者の状態（健康成人又は癌患者）、がん種、FGFR 遺伝子変異の有無、ECOG PS、血清アルブミン、ALT、AST、総ビリルビン、肝機能障害³⁵⁾、腎機能障害³⁶⁾、CLcr 及びサイクル、並びに③ベースラインの体重、年齢、性別、人種、地域、被験者の状態（健康成人又は癌患者）、がん種、FGFR 遺伝子変異の有無、ECOG PS、血清アルブミン、剤形、食事、用量、併用薬及びサイクルが検討された。その結果、(i) F、(ii) ka、(iii) CL/F 及び (iv) Vc/F に対する共変量として、それぞれ (i) 併用薬、(ii) 食事、(iii) 血清アルブミン及び用量、並びに (iv) 用量及びベースラインの体重が選択された。血清アルブミン、用量及びベースラインの体重が本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的であったこと等から、申請者は、当該共変量に基づく用量調節は不要であると考える旨を説明している。

6.2.8 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第 I / II 相試験（101 試験）の第 II 相パートの結果に基づき、本薬の曝露量³⁷⁾（C_{min}、C_{max}、C_{avg} 及び AUC）と奏効率、病勢コントロール率、PFS、OS、奏効期間及び腫瘍サイズの変化との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と上記の有効性に関する指標との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

国際共同第 I / II 相試験（101 試験）及び国内第 I 相試験（010 試験）の結果に基づき、本薬の曝露量³³⁾（C_{min}、C_{max}、C_{avg} 及び AUC）と有害事象（全 Grade の高リン血症、Grade 3 以上の高リン血症、網膜障害及び爪障害）との関連について検討された。その結果、①投与初日における C_{min}、定常状態における C_{min} 及び定常状態における AUC、並びに②投与初日及び定常状態における C_{min} 及び AUC の増加に伴い、それぞれ①全 Grade の高リン血症、並びに②Grade 3 以上の高リン血症及び爪障害の発現率が増加する傾向が認められた。

6.2.9 PK の国内外差

申請者は、国内第 I 相試験（010 試験）の日本人患者と国際共同第 I / II 相試験（101 試験）の外国人患者との間で、本薬 20 mg を空腹時に QD 経口投与した際の初回投与後の本薬の PK パラメータに明確

³⁴⁾ 強い CYP3A 阻害剤及び中程度以上の CYP3A 誘導剤。

³⁵⁾ NCI Organ Dysfunction Working Group 基準に基づき分類された。

³⁶⁾ FDA ガイダンスに基づき分類された。

³⁷⁾ PPK 解析（6.2.7 参照）により推定された。

な差異は認められなかったこと（表 17）等から、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

表 17 本薬の PK パラメータ

試験名	対象	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)
010 試験	日本人	7	253±161	977±714
101 試験	外国人	7	257±70.1	1,189±648

平均値±標準偏差

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 食事の影響について

申請者は、海外第 I 相試験（102 試験）の結果、高脂肪食後投与時に本薬の曝露量が低下した（6.1.2.1 参照）ものの、本薬の曝露量と有効性に明確な関連は認められていないこと（6.2.8.1 参照）を考慮すると、食後投与時に認められた本薬の曝露量の低下が本薬の有効性に及ぼす影響は限定的であると考えること等から、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能であり、本薬の用法・用量において食事時期を規定する必要はない旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、本薬は空腹時に投与することが適切であると考ええる。

- 本薬 20 mg を空腹時（服用前 2 時間以上及び服用後 1 時間以上は絶食する）に QD 連日経口投与することと規定された国際共同第 I / II 相試験（101 試験）において、本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。
- 本薬の曝露量と有効性との関連は、本薬 20 mg QD 投与より低用量で投与された患者が含まれないデータに基づき検討されていることから、本薬 20 mg を食後に QD 投与した場合の曝露量の低下による有効性への影響は不明であること。

したがって、用法・用量において、本薬は空腹時に投与する旨を明記した上で、用法・用量に関連する注意の項において、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間は本薬の投与を避ける旨を添付文書で注意喚起する必要があると判断した（7.R.5.1 参照）。

6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

- 軽度の肝機能障害を有する患者における本薬の曝露量（6.2.4 参照）及び下記の点を考慮すると、当該患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。
 - 国際共同第 I / II 相試験（101 試験）及び国内第 I 相試験（010 試験）の安全性併合解析の結果、本薬 20 mg が QD 投与された肝機能³⁸⁾ が正常の患者（186 例）及び軽度の肝機能障害を有する患者（129 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中止に至った有害事

³⁸⁾ AST 及び総ビリルビンが基準値の上限以下では正常、①AST が基準値の上限を超過し総ビリルビンは基準値の上限以下、又は②総ビリルビンが基準値の上限の 1.5 倍以下の場合に軽度の肝機能障害と分類された。

象、④休薬に至った有害事象及び⑤減量に至った有害事象の発現率は、それぞれ①6.5 及び 11.6%、②43.0 及び 44.2%、③7.0 及び 11.6%、④54.8 及び 60.5%、並びに⑤34.9 及び 41.1%であり、肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害を有する患者との間で有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと。

- 中等度以上の肝機能障害を有する患者における本薬の曝露量（6.2.4 参照）を考慮すると、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与には注意が必要であると考えことから、当該内容を添付文書で注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

軽度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与に関する上記の申請者の説明を了承した。

また、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与については、海外第 I 相試験（108 試験）の結果を考慮すると、当該患者に対して本薬を投与した際には本薬の曝露量が増加する可能性があることから、本薬の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、有害事象の発現に十分注意する必要がある。したがって、海外第 I 相試験（108 試験）で得られた本薬の PK に及ぼす肝機能障害の影響に関する検討結果について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、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おいて下記のように注意喚起することが適切であると判断した。

- 中等度以上の肝機能障害患者では、本薬の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。本薬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る。

6.R.3 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、以下のように説明している。

本薬の代謝には主に CYP3A が関与していることが示唆されたこと（4.3.1 参照）、並びにイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）又はリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）との反復併用投与は本薬の曝露量に影響を及ぼしたこと（6.2.3.1 参照）から、PBPK モデル³⁹⁾を用いて、CYP3A 阻害剤及び誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響を検討した。その結果、本薬単独投与時に対する CYP3A 阻害剤及び誘導剤併用投与時における本薬の AUC_{tau} の幾何平均値の比は、表 18 のとおりであった。

³⁹⁾ PBPK モデル解析には、Simcyp version 19 が使用された。吸収モデルには 1st order absorption モデルが、分布モデルには Full PBPK モデルが選択された。代謝における CYP3A の寄与率は、*in vitro* 試験の結果（4.3.1 参照）から 37%と設定された。CYP3A 阻害剤及び誘導剤に関連するパラメータは Simcyp の初期設定値が用いられた。PBPK モデルから得られた推定値と、①国際共同第 I / II 相試験（101 試験）で得られた本薬の曝露量及び血漿中濃度推移、②海外第 I 相試験（103 試験）で得られた本薬単独投与時に対するリファンピシンとの反復併用投与時における本薬の曝露量の比、並びに③ミダゾラム等の CYP3A 基質単独投与時に対する CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与時における当該基質の曝露量の比の実測値（J Clin Pharmacol Ther 1996; 34: 400-5 等）は概ね一致したこと等から、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定に使用した PBPK モデルの適切性が確認された。

表 18 CYP3A 阻害剤及び誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響

併用薬	実測値又は予測値	AUC _{tau} の幾何平均値の比
イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤)	実測値*	1.41
イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤)	予測値	1.56
クラリスロマイシン (強い CYP3A 阻害剤)		1.47
フルコナゾール (中程度の CYP3A 阻害剤)		1.40
フルボキサミン (中程度の CYP3A 阻害剤)		1.25
シメチジン (弱い CYP3A 阻害剤)		1.13
リファンピシン (強い CYP3A 誘導剤)	実測値*	0.361
リファンピシン (強い CYP3A 誘導剤)	予測値	0.383
カルバマゼピン (強い CYP3A 誘導剤)		0.646
エファビレンツ (中程度の CYP3A 誘導剤)		0.521
デキサメタゾン (弱い CYP3A 誘導剤)		0.840

*: 海外第 I 相試験 (103 試験) の成績 (6.2.3.1 参照)

以上の検討結果を踏まえ、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、下記のように考える。

- 中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用により、本薬の曝露量が増加する可能性があることから、中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用投与には注意が必要である旨について添付文書で注意喚起する。
- 弱い CYP3A 阻害剤との併用が本薬の曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、弱い CYP3A 阻害剤との併用投与について添付文書で注意喚起する必要はない。
- 中程度以上の CYP3A 誘導剤との併用により、本薬の曝露量が低下する可能性があることから、中程度以上の CYP3A 誘導剤との併用投与には注意が必要である旨について添付文書で注意喚起する。
- 弱い CYP3A 誘導剤との併用が本薬の曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、弱い CYP3A 誘導剤との併用投与について添付文書で注意喚起する必要はない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は、PBPK モデルの推定結果に基づく CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与に関する注意喚起の適切性を確認するために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6.R.4 P-gp 及び BCRP を介した薬物動態学的相互作用について

申請者は、P-gp 及び BCRP を介した本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

in vitro において、本薬は P-gp 及び BCRP を阻害したこと (4.5.3 参照) から、PBPK モデルを用いて、本薬がジゴキシン (P-gp の基質) 及びロスバスタチン (BCRP の基質) の PK に及ぼす影響を検討した。PBPK モデル解析には、Simcyp version 19.1 を使用した。吸収モデルには advanced dissolution absorption and metabolism (ADAM) モデル、分布モデルには Full PBPK モデルが選択された。①P-gp 及び②BCRP に対する本薬の K_i 値は、*in vitro* 試験の結果 (4.5.3 参照) に基づき、それぞれ①0.296 $\mu\text{mol/L}$ 及び②0.348 $\mu\text{mol/L}$ と設定された。また、①本薬並びに②ジゴキシン及びロスバスタチンの PBPK モデルの適切性については、それぞれ①102 試験、106 試験及び 107 試験の結果及び②公表論文 (Clin Pharmacol Ther 2001; 70: 311-16、Clin Ther 2003; 25: 2215-24 等) に基づき確認された。

上記の PBPK モデルを用いて、健康成人を対象に本薬 20 mg を QD 反復投与するとともに、ジゴキシ
ン 0.5 mg 又はロスバスタチン 10 mg を単回投与した際の、ジゴキシン及びロスバスタチンの曝露量を推
定した。その結果、①ジゴキシン及び②ロスバスタチン単独投与時に対する本薬併用投与時における各
基質の C_{max} 及び AUC_{0-96h} の幾何平均値の比は、表 19 (i) のとおりであった。また、P-gp 及び BCRP に
対する本薬の K_i 値を保守的に設定した感度解析の結果は、表 19 (ii) のとおりであった。以上より、
本薬との併用により P-gp 及び BCRP の基質の曝露量が増加する可能性があることから、P-gp 及び BCRP
の基質との併用投与には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。

表 19 P-gp 及び BCRP に対する本薬の K_i 値を変化させた際の
各基質の PK に及ぼす本薬の影響の変化

		(i) *1	(ii) *2
ジゴキシ ン (P-gp の基質)	K_i ($\mu\text{mol/L}$)	0.296	0.0148
	AUC_{0-96h} の幾何平均値の比*3	1.02	1.16
	C_{max} の幾何平均値の比*3	1.07	1.54
ロスバスタチン (BCRP の基質)	K_i ($\mu\text{mol/L}$)	0.348	0.0174
	AUC_{0-96h} の幾何平均値の比*3	1.02	1.26
	C_{max} の幾何平均値の比*3	1.04	1.92

*1 : *in vitro* 試験の結果 (4.5.3 参照) に基づき、 K_i 値を設定した場合

*2 : 保守的に K_i 値を設定した場合

*3 : 各基質と本薬との併用投与時/各基質単独投与時

なお、本薬と P-gp 及び BCRP の基質との薬物動態学的相互作用等を検討することを目的とした臨床
試験を実施する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、上記の臨床試験成績が得られ次第、医療現場に情報提供するとと
もに、注意喚起の必要性について再検討する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 20 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国際共同第 I / II 相
試験 1 試験及び海外第 I 相試験 2 試験の計 4 試験が提出された。また、参考資料として、表 20 に示す国
内第 I 相試験 1 試験及び海外第 I 相試験 5 試験の計 6 試験が提出された。

表 20 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	010 試験	I	＜用量漸増パート＞ 進行固形癌患者 ＜用量拡大パート＞ FGF 又は FGFR 遺伝子異常を 有する進行固形癌患者	＜用量漸増パ ート＞ 39 ＜用量拡大パ ート＞ 44	＜用量漸増パート＞ 本薬 8、16、24、36、56、80、120 若しく は 160 mg を空腹時に QD 週 3 日*1 又は 16 若しくは 20 mg を空腹時に QD 連日経口 投与 ＜用量拡大パート＞ 本薬 56、80 若しくは 120 mg を空腹時に QD 週 3 日*又は 16 若しくは 20 mg を空 腹時に QD 連日経口投与	安全性 忍容性 PK
	国際 共同	101 試験*2	II	化学療法歴のある FGFR2 融合 遺伝子又は FGFR2 遺伝子再構 成を有する治癒切除不能な肝 内胆管癌	103	本薬 20 mg を空腹時に QD 連日経口投与	有効性 安全性
	海外		I	用量拡大パート： FGF 又は FGFR 遺伝子異常を 有する進行固形癌患者	197	本薬 16 又は 20 mg を空腹時に QD 連日 経口投与	安全性 PK
		102 試験	I	健康成人	17	第 1 及び 8 日目に本薬 20 mg を空腹時又 は食後に単回経口投与	PK
		103 試験	I	健康成人	＜パート 1＞ 20 ＜パート 2＞ 20	＜パート 1＞ イトラコナゾールとの併用で本薬 20 mg を空腹時に単回経口投与 ＜パート 2＞ リファンピシンとの併用で本薬 20 mg を 空腹時に単回経口投与	PK
参考	国内	020 試験	I	健康成人	24	第 1 及び 8 日目に本薬（フィルムコート 錠①）20 mg 又は本薬（カプセル剤）20 mg を空腹時に単回経口投与	PK
	海外	101 試験*2	I	用量漸増パート： 進行固形癌患者	86	本薬 8、16、24、36、56、80、120、160 若 しくは 200 mg を空腹時に QD 週 3 日*又 は 4、8、16、20 若しくは 24 mg を空腹時 に QD 連日経口投与	安全性 忍容性 PK
		104 試験	I	健康成人	20	ランソプラゾールとの併用で本薬 20 mg を空腹時に単回経口投与	PK
		105 試験	I	健康成人	24	ミダゾラムとの併用で本薬 20 mg を空腹 時に 7 日間 QD 連日経口投与	PK
		106 試験	I	健康成人	6	¹⁴ C 標識した本薬（液剤）20 mg を空腹時 に単回経口投与	PK
		107 試験	I	健康成人	48	本薬 20、80 mg、プラセボ、モキシフロキ サシン 400 mg をクロスオーバーで空腹 時に単回経口投与	PK

*1：月曜、水曜、金曜、*2：第 I / II 相試験として実施された。第 I 相パートは海外において実施され、第 II 相パートは本邦及び海外において実施された。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験 2 試験が提出され（6.1 及び 6.2 参照）、当該試験において治験薬投与期間中又は投与終了後 7 日（102 試験）又は 14 日（103 試験）以内の死亡は認められなかった。

7.1.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1.1：102 試験＜20 年 月～ 月＞）

7.1.1.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4.1：103 試験＜20 年 月～ 月＞）

7.1.2 国内試験

7.1.2.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.1：010 試験＜2014 年 7 月～20 年 月 [データカットオフ日：20 年 月 日（用量漸増パート）、20 年 月 日（用量拡大パート）]＞）

進行固形癌患者⁴⁰⁾（目標症例数は、用量漸増パート：最大 72 例、用量拡大パート：最大 70 例）を対象に、本薬の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 4 施設で実施された。

用法・用量は、以下のとおり設定され、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

＜用量漸増パート＞

- 本薬 8、16、24、36、56、80、120 又は 160 mg を QD 週 3 日経口投与
- 本薬 16 又は 20 mg を QD 連日経口投与

＜用量拡大パート＞

- 本薬 56、80 又は 120 mg を QD 週 3 日経口投与
- 本薬 16 又は 20 mg を QD 連日経口投与

本試験に登録された 83 例（用量漸増パート 39 例、用量拡大パート 44 例）⁴¹⁾ 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

用量漸増パートにおいて、本薬投与開始後 21 日間が DLT 評価期間とされた。QD 週 3 日投与の忍容性が評価された結果、80 mg 投与群の 2/5 例（Grade 1 の角膜混濁 2 例）に DLT が認められた。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において高リン血症を伴う石灰化による角膜障害が認められたこと（5.2 参照）等を考慮し当該事象について慎重な評価を行うため、試験開始時点では角膜障害の Grade が 1 段階以上悪化した場合に DLT として扱うこととされた。しかしながら、上記の Grade 1 の角膜混濁 2 例は高リン血症を合併しておらず石灰化による角膜障害ではないと考えられたこと等から、石灰化に関連する Grade 1 以上の角膜障害が発現した場合に DLT として扱うこととし、80 mg 投与群から改めて忍容性が評価された結果、160 mg 投与群まで DLT は認められなかった。上記の変更後の DLT 基準を用いて、用量漸増パート及び用量拡大パートにおいて QD 連日投与の忍容性が評価された結果、20 mg 投与群まで DLT は認められず、101 試験の第 I 相用量漸増パートにおける RP2D は 20 mg QD 連日投与と決定されたこと（7.2.2.1 参照）等も考慮し、本薬の RP2D は 20 mg QD 連日投与と決定された。

⁴⁰⁾ 用量漸増パートでは進行固形癌患者、用量拡大パートでは FGF 又は FGFR 遺伝子異常を有する進行固形癌患者が対象とされた。

⁴¹⁾ 38 例（用量漸増パート：7 例、用量拡大パート：31 例）に本薬 20 mg が QD 連日投与された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、用量漸増パートで 5/39 例(12.8%) (56 mg QD 週 3 日投与群 1/7 例 (14.3%)、80 mg QD 週 3 日投与群 2/6 例 (33.3%)、16 mg QD 連日投与群 1/3 例 (33.3%)、20 mg QD 連日投与群 1/7 例 (14.3%))、用量拡大パートで 5/44 例 (11.4%) (80 mg QD 週 3 日投与群 1/3 例 (33.3%)、20 mg QD 連日投与群 4/31 例 (12.9%)) に認められ、いずれも死因は疾患進行であった。

7.1.3 国際共同試験

7.1.3.1 国際共同第 I / II 相試験の第 II 相パート (CTD 5.3.5.2.2 : 101 試験<2018 年 4 月~20 年 月 [データカットオフ日 : 2020 年 10 月 1 日] >)

化学療法歴のある⁴²⁾ *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子再構成⁴³⁾ を有する⁴⁴⁾ 治癒切除不能な肝内胆管癌患者 (目標症例数 : 100 例⁴⁵⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 13 の国又は地域、48 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 20 mg を QD 連日経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験の第 II 相パートに登録された 103 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は 14 例)。

本試験の第 II 相パートの主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率とされ、閾値奏効率は 10%⁴⁶⁾ と設定された。また、海外規制当局との相談を踏まえ、本薬投与により奏効が認められた患者の大半で奏効が認められた時点から 6 カ月以上経過した時点で最終解析を実施することが、本試験の第 II 相パートの最終解析に係るデータカットオフ後に新たに規定された (統計解析計画書第 2 版 (20 年 月 日付け))。また、本試験の開始後に、海外規制当局との協議のための予備的なデータ作成を目的とした中間解析が、本薬が投与された患者の約 70% で 6 カ月間の観察期間が経過した時点で実施することとされた (治験実施計画書改訂第 9 版 (20 年 月 日付け)) (20 年 月 日データカットオフ、当該データカットオフ時点における登録例数 103 例のうち 67 例が中間解析の解析対象とされた)。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率の最終解析の結果は表 21 のとおりであり、95%CI の下限値は、事前に設定された閾値奏効率 (10%) を上回った (2020 年 10 月 1 日データカットオフ)。

⁴²⁾ ゲムシタビン塩酸塩及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 レジメン以上の化学療法歴のある患者が対象とされた。

⁴³⁾ *FGFR2* 遺伝子のイントロン 17 又はエクソン 18 に切断点を有し、①パートナー遺伝子 (*FGFR2* 遺伝子と融合する遺伝子) のリーディングフレームが *FGFR2* 遺伝子と一致している場合に「*FGFR2* 融合遺伝子」、②遺伝子間領域と融合している場合又はパートナー遺伝子のリーディングフレームが *FGFR2* 遺伝子と一致していない場合に「*FGFR2* 遺伝子再構成」と定義された。*FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子再構成の有無は、(i) 中央検査機関における Foundation Medicine 社の「FoundationOne 臨床試験用アッセイ」による検査、(ii) 治験実施医療機関における「FoundationOne CDx がンゲノムプロファイル」による検査、又は (iii) 治験実施医療機関におけるその他の検査 (1) NGS 法、(2) FISH 法) で確認することとされた。

⁴⁴⁾ 対象患者について、試験開始時点は *FGFR2* 融合遺伝子を有する患者のみが対象とされていたが、101 試験の第 I 相パートの結果に基づき、*FGFR2* 遺伝子再構成を有する患者も対象に含めることとされた (治験実施計画書改訂第 7 版 (20 年 月 日付け))。

⁴⁵⁾ 主要評価項目である奏効率の閾値を 10% (脚注 46 参照)、期待値を 20% と仮定し、有意水準両側 5% と設定するとき、第 II 相パートの症例数を 100 例とした場合の検出力は 81% と算出された (治験実施計画書改訂第 6 版 (20 年 月 日付け))。

⁴⁶⁾ 治癒切除不能な胆管癌患者に対する二次治療の有効性に関する 22 の報告の統合解析において奏効率が 7.7% と報告されていたこと (Ann Oncol 2014; 25: 2328-38) 等を参考に設定された。

表 21：最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、IRC 判定、有効性の解析対象、2020 年 10 月 1 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	全体 103 例
CR	1 (1.0)
PR	42 (40.8)
SD	42 (40.8)
PD	16 (15.5)
NE	2 (1.9)
奏効 (CR+PR)	
(奏効率 [95%CI*] (%))	43 (41.7 [32.1, 51.9])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 6/103 例 (5.8%) に認められ (日本人患者における死亡は認められなかった)、いずれも死因は疾患進行であった。

7.1.3.2 国際共同第 I / II 相試験の第 I 相用量拡大パート (CTD 5.3.5.2.1 : 101 試験<2014 年 7 月~2019 年 6 月 [データカットオフ日 : 2019 年 6 月 30 日] >)

FGF 又は FGFR 遺伝子異常を有する進行固形癌患者⁴⁷⁾ (目標症例数 : 約 185 例) を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 37 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 16⁴⁸⁾ 又は 20 mg を QD 連日経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 201 例のうち、本薬が投与されなかった 4 例を除く 197 例 (16 mg QD 連日投与群 27 例、20 mg QD 連日投与群 170 例) が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、16 mg QD 連日投与群では認められず、20 mg QD 連日投与群では 18/170 例 (10.6%) (コホート 1 : 7/57 例 (12.3%)、コホート 3 : 3/15 例 (20.0%)、コホート 4 : 4/13 例 (30.8%)、コホート 5 : 2/24 例 (8.3%)、コホート 6 : 2/27 例 (7.4%)) に認められた。疾患進行による死亡 (15 例) を除く患者の死因は、不明 2 例及び急性腎障害 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

⁴⁷⁾ 101 試験の第 I 相用量拡大パートはコホート 1~8 から構成され、それぞれ以下の患者が組み入れられた。FGF 又は FGFR 遺伝子異常は治験依頼者が指定する中央検査機関又は治験実施医療機関での検査の結果に基づき判定された。

コホート 1 : FGFR2 融合遺伝子を有する胆管癌患者。

コホート 2 : ①化学療法歴のない又は②不耐若しくは患者拒否により 1 サイクルの化学療法を完遂できなかった FGFR2 融合遺伝子を有する胆管癌患者。

コホート 3 : FGFR 阻害剤による化学療法歴のある FGFR2 融合遺伝子を有する胆管癌患者。

コホート 4 : FGFR2 融合遺伝子以外の FGFR 遺伝子異常を有する胆管癌患者。

コホート 5 : FGFR 融合遺伝子又は FGFR1 の活性型遺伝子変異を有する原発性中枢神経系腫瘍患者。なお、癌患者において体細胞変異として報告され、非臨床試験により腫瘍増殖を亢進することが公表論文において報告されている変異を活性型変異として定義した (以下、同様)。

コホート 6 : FGFR3 融合遺伝子又は FGFR3 の活性型遺伝子変異を有する進行尿路上皮癌患者。

コホート 7 : FGFR2 遺伝子増幅を有する進行固形癌患者 (胆管癌、原発性中枢神経系腫瘍及び尿路上皮癌を除く)。

コホート 8 : FGFR 融合遺伝子又は FGFR 遺伝子変異を有する進行固形癌患者 (胆管癌、原発性中枢神経系腫瘍及び尿路上皮癌を除く)。

⁴⁸⁾ 101 試験の第 I 相用量漸増パートにおいて 20 mg QD 連日投与の忍容性が確認されるまでは 16 mg QD 連日投与で実施された。16 mg QD 連日投与された患者は、20 mg QD 連日投与の忍容性が確認された後に、治験依頼者と協議の上、20 mg QD 連日投与に切り替えることが可能とされた。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験 5 試験が提出され（6.2 参照）、当該試験において治験薬投与期間中又は投与終了後 6 日（020 試験）又は 14 日（104、105、106 及び 107 試験）以内の死亡は認められなかった。

7.2.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.1.2.1：020 試験＜20■■年■■月～■■月＞）

7.2.1.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4.2：104 試験＜20■■年■■月～■■月＞）

7.2.1.3 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4.3：105 試験＜20■■年■■月～■■月＞）

7.2.1.4 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.1：106 試験＜20■■年■■月～■■月＞）

7.2.1.5 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.2：107 試験＜20■■年■■月～■■月＞）

7.2.2 国際共同試験

7.2.2.1 国際共同第 I / II 相試験の第 I 相用量漸増パート（CTD 5.3.5.2.1：101 試験＜2014 年 7 月～20■■年■■月〔データカットオフ日：2019 年 7 月 12 日〕＞）

進行固形癌患者（目標症例数：約 60～120 例）を対象に、本薬の忍容性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 6 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 8、16、24、36、56、80、120、160 若しくは 200 mg を QD 週 3 日経口投与、又は本薬 4、8、16、20 若しくは 24 mg を QD 連日経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 86 例（QD 週 3 日投与群 42 例、QD 連日投与群 44 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

本薬投与開始後 21 日間が DLT 評価期間とされた。その結果、8 mg QD 週 3 日投与群の 1/6 例（Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加）、24 mg QD 連日投与群の 3/9 例（Grade 3 の ALT 増加 1 例、Grade 3 の AST 増加 1 例及び Grade 3 の血中ビリルビン増加 1 例）に DLT が認められ、本薬の RP2D は 20 mg QD 連日投与に決定された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、7/86 例（8.1%）（120 mg QD 週 3 日投与群 1/4 例（25.0%）、160 mg QD 週 3 日投与群 1/8 例（12.5%）、200 mg QD 週 3 日投与群 2/7 例（28.6%）、16 mg QD 連日投与群 2/14 例（14.3%）、24 mg QD 連日投与群 1/14 例（7.1%））に認められ、いずれも死因は疾患進行であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性を評価する上で重要な臨床試験は、化学療法歴のある *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子再構成を有する治癒切除不能な肝内胆管癌患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験（101 試験）の第 II 相パートであると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。ただし、101 試験の第 II 相パートの結果に基づく本薬の有効性については、事前に規定された主要な解析対象である全体集団の結果に加え、*FGFR2* 融合遺伝子及び *FGFR2* 遺伝子再構成の腫瘍生物学

的な意義等も考慮した上で、*FGFR2* 融合遺伝子を有する患者集団及び *FGFR2* 遺伝子再構成を有する患者集団において、それぞれ検討する必要があると判断した。

日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、101 試験の第Ⅱ相パート等に基づき体系的に検討する方針とした。以下、101 試験の有効性の結果に関しては、第Ⅱ相パートについて記載する。また、本薬の安全性については、101 試験の第Ⅰ相及び第Ⅱ相パート、並びに進行固形癌患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（010 試験）を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のある *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子再構成を有する治癒切除不能な肝内胆管癌患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び有効性の評価結果について

申請者は、101 試験の対象患者、主要評価項目及び *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子再構成を有する治癒切除不能な肝内胆管癌患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

101 試験では、(i) 中央検査機関における「FoundationOne 臨床試験用アッセイ」による検査、(ii) 治験実施医療機関における「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」による検査及び (iii) 治験実施医療機関における NGS 法又は FISH 法により、*FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子再構成の有無が確認された。

「FoundationOne 臨床試験用アッセイ」及び「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」による検査では、*FGFR2* 遺伝子のイントロン 17 又はエクソン 18 に切断点を有し、①パートナー遺伝子（*FGFR2* 遺伝子と融合する遺伝子）のリーディングフレームが *FGFR2* 遺伝子と一致している場合に「*FGFR2* 融合遺伝子」、②遺伝子間領域と融合している場合又はパートナー遺伝子のリーディングフレームが *FGFR2* 遺伝子と一致していない場合に「*FGFR2* 遺伝子再構成」と定義された。*FGFR2* 融合遺伝子及び *FGFR2* 遺伝子再構成では、パートナー遺伝子との融合の仕方等は異なるものの、いずれもエクソン 9～17 にコードされるキナーゼドメインは保存されており、二量体化の抑制に必要な C 末端領域を欠失すること等により下流のシグナル伝達経路が恒常的に活性化されると考えられている（J Biol Chem 2009; 284: 6227-40 等）点でも同様であることから、*FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子再構成を有する肝内胆管癌患者を一つの集団として本薬の有効性を評価することは可能と考えた。

治験実施医療機関における NGS 法又は FISH 法により *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子再構成を有すると判定された患者 9 例のうち、6 例については *FGFR2* 遺伝子の切断点が不明であった。しかしながら、*FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子再構成を有する胆道癌患者について、全ゲノムシーケンシング又は RNA シーケンシングにより解析した結果、すべての患者が *FGFR2* 遺伝子のイントロン 17 又はエクソン 18 に切断点を有していた旨が報告されていること（Nat Genet 2015; 47: 1003-10 及び Cancer Discov 2017; 7: 1116-35）を考慮すると、*FGFR2* 遺伝子の切断点が不明であった 6 例の患者においても、*FGFR2* 遺伝子の切断点はイントロン 17 又はエクソン 18 である可能性が高いと考えられる。したがって、当該患者 6 例を 101 試験の対象患者に含めたことは適切であると考ええる。

また、化学療法歴のある治癒切除不能な肝内胆管癌患者においては、奏効が得られることにより腫瘍の増大に伴う閉塞性黄疸等の発現を遅らせること等が期待でき、当該患者において奏効が得られることには臨床的意義があると考えことから、101 試験における主要評価項目として奏効率を設定し、本薬の有効性を評価することとした。

その結果、101 試験の全体集団における奏効率 [95%CI] (%) は 41.7 [32.1, 51.9] であり、95%CI の下限値が閾値奏効率である 10%を上回った (7.1.3.1 参照)。その上で、得られた奏効率は臨床的に意義のある結果であったこと及び日本人集団においても全体集団と一貫した結果が得られたこと (表 22) から、101 試験の対象患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

表 22：日本人集団における最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、IRC 判定、有効性の解析対象、2020 年 10 月 1 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	日本人集団 14 例
CR	0
PR	4 (28.6)
SD	9 (64.3)
PD	1 (7.1)
NE	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI]* (%))	4 (28.6 [8.4, 58.1])

* : Clopper-Pearson 法

① *FGFR2* 融合遺伝子を有する治癒切除不能な肝内胆管癌患者、② *FGFR2* 遺伝子再構成を有する治癒切除不能な肝内胆管癌患者に対する本薬の有効性については、それぞれ下記のように考える。

① *FGFR2* 融合遺伝子を有する治癒切除不能な肝内胆管癌患者に対する有効性：

101 試験に組み入れられ、「FoundationOne 臨床試験用アッセイ」又は「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」により *FGFR2* 融合遺伝子を有すると判定された患者集団 (74 例) における奏効率 [95%CI] (%) は 44.6 [33.0, 56.6] であり、得られた奏効率は臨床的に意義がある結果であったことに加え、*FGFR2* 融合遺伝子が腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) であると考えられていること (3.R.1 参照) を考慮すると、化学療法歴のある *FGFR2* 融合遺伝子を有する治癒切除不能な肝内胆管癌患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

なお、上記の 74 例における RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による腫瘍径 (標的病変) の最良変化率は、図 1 のとおりであった。また、奏効 (CR 又は PR) が確定した 33 例における奏効持続期間⁴⁹⁾ の中央値 [95%CI] (カ月) は、9.7 [7.6, 17.1] であった。

⁴⁹⁾ 奏効 (CR 又は PR) が確定した患者において、最初に奏効が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義された。PD 又は死亡のイベントが認められなかった場合及び後治療を開始した場合には、最終の画像評価時点を打切りとされた。

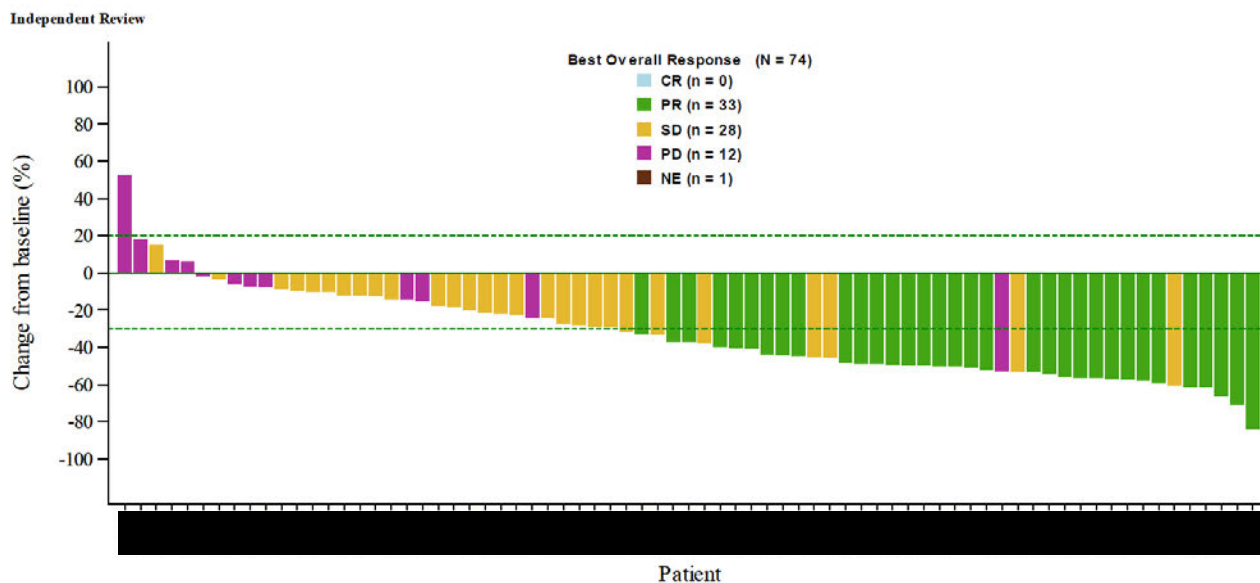


図1 腫瘍径（標的病変）の最良変化率
（RECIST ver.1.1、IRC 判定、101 試験における *FGFR2* 融合遺伝子を有する患者集団、
2020 年 10 月 1 日データカットオフ）

② *FGFR2* 遺伝子再構成を有する治癒切除不能な肝内胆管癌患者に対する有効性：

101 試験に組み入れられ、「FoundationOne 臨床試験用アッセイ」、「FoundationOne CDx ゲノムプロファイル」又は治験実施医療機関における NGS 法により *FGFR2* 遺伝子再構成を有すると判定された患者集団（21 例）における奏効率 [95%CI] (%) は 33.3 [14.6, 57.0] であり、得られた奏効率は臨床的に意義がある結果であったこと及び以下の点から腫瘍の増殖に寄与している可能性が示唆されていることを踏まえると、*FGFR* 阻害剤である本薬について、化学療法歴のある *FGFR2* 遺伝子再構成を有する治癒切除不能な肝内胆管癌患者に対する有効性は期待できると考える。

- C 末端領域の欠損により、*FGFR2* タンパクの二量体化を抑制する Grb2 タンパクの結合領域が欠損し、*FGFR2* タンパクの二量体化が促進されること等により、MAPK 経路等の下流シグナル伝達経路が活性化すると考えられていること（J Biol Chem 2009; 284: 6227-40 等）。
- 2,112 例の固形癌患者の検体を用いた全ゲノムシーケンシングの結果、*FGFR2* タンパクの C 末端領域の欠損を生じうる *FGFR2* 遺伝子の遺伝子異常が肝内胆管癌を含む複数のがん種で認められており、当該欠損が腫瘍細胞の増殖に寄与している旨（Nature 2022; 608: 609-17）、並びに C 末端領域の欠損が MAPK 経路等の下流のシグナル伝達経路の恒常的な活性化に寄与している旨（Cytokine Growth Factor Rev 2020; 52: 56-67 及び J Biol Chem 2009; 284: 6227-40）が報告されていること。

なお、上記の 21 例における RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による腫瘍径（標的病変）の最良変化率は、図 2 のとおりであった。また、奏効（CR 又は PR）が確定した 7 例における奏効持続期間の中央値 [95%CI] (カ月) は、14.0 [3.4, NE] であった。

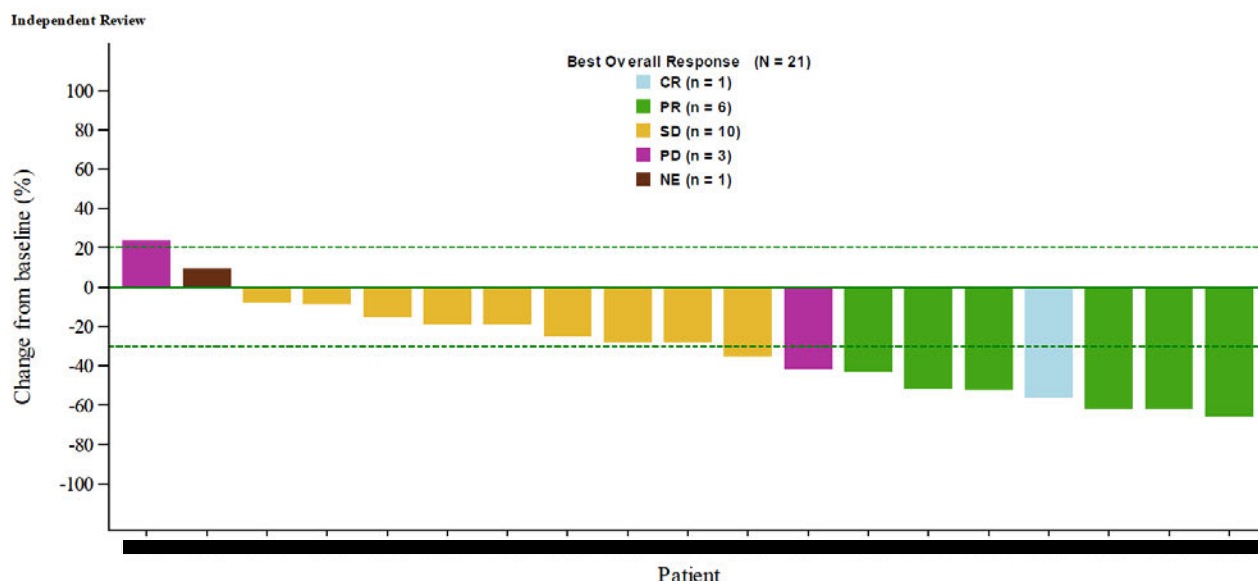


図2 腫瘍径（標的病変）の最良変化率
（RECIST ver.1.1、IRC 判定、101 試験における *FGFR2* 遺伝子再構成を有する患者集団、
2020 年 10 月 1 日データカットオフ）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

101 試験の第Ⅱ相パートは本申請における主要な臨床試験であることから、統計解析計画を含めた試験計画の変更に際しては結果解釈に及ぼす影響を慎重に検討すべきであり、特に最終解析の実施時期に関する統計解析計画の変更（7.1.3.1 参照）については、データカットオフ日より前に治験実施計画書等において規定すべきであったと考える。しかしながら、最終解析の対象とされた 103 例は中間解析に係るデータカットオフ時点で既に組み入れられていたこと等を考慮すると、本申請において提出された 101 試験の第Ⅱ相パートの成績をもって、本薬の有効性を評価することは可能と判断した。

101 試験の第Ⅱ相パートの成績に基づく、本薬の有効性については、以下のように考える。

FGFR2 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子再構成を有する治癒切除不能な肝内胆管癌患者における真のエンドポイントである OS と奏効率との関係は明らかではなく、101 試験の主要評価項目とされた奏効率の結果に基づき、当該患者における本薬の延命効果に関する評価を行うことは困難であると考え。また、*FGFR2* 融合遺伝子と *FGFR2* 遺伝子再構成の腫瘍細胞の増殖に対する寄与の差異、及び当該遺伝子異常を有する腫瘍に対する本薬による増殖抑制効果の差異が本薬の有効性に及ぼす影響は不明であることを踏まえると、本薬の有効性評価に際し、①*FGFR2* 融合遺伝子を有する治癒切除不能な肝内胆管癌患者、②*FGFR2* 遺伝子再構成を有する治癒切除不能な肝内胆管癌患者に対する本薬の有効性をまとめて評価することの妥当性は不明である。

しかしながら、①*FGFR2* 融合遺伝子を有する治癒切除不能な肝内胆管癌患者について、*FGFR2* 融合遺伝子については腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) であると考えられ (3.R.1 参照)、本薬が *FGFR* に対する阻害作用を有する薬剤であること等を考慮すると、101 試験の結果に基づき、当該患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

一方、②*FGFR2* 遺伝子再構成を有する治癒切除不能な肝内胆管癌患者について、*FGFR2* 遺伝子再構成については、腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) であると考えられるか否かに関する情報は限

定的であるものの、上記の申請者の説明に加え、以下の点を考慮すると、当該患者に対し、本薬の一定の有効性は期待できると判断した。

- 101 試験に組み入れられた *FGFR2* 遺伝子再構成を有する患者数は限られるものの、臨床的に意義のある奏効率が得られ、かつ、*FGFR2* 遺伝子再構成を有する患者と *FGFR2* 融合遺伝子を有する患者との間で、奏効率に明確な差異は認められなかったこと。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、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及び急性腎障害であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬、減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、101 試験の第Ⅱ相パートにおいて認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

101 試験の第Ⅱ相パートにおける安全性の概要は、表 23 のとおりであった。

表 23 安全性の概要（101 試験の第Ⅱ相パート）

	例数（%） 103 例
全有害事象	103（100）
Grade 3 以上の有害事象	79（76.7）
死亡に至った有害事象	5（4.9）
重篤な有害事象	40（38.8）
投与中止に至った有害事象	8（7.8）
休薬に至った有害事象	68（66.0）
減量に至った有害事象	60（58.3）

101 試験の第Ⅱ相パートにおいて、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、高リン酸塩血症 88 例（85.4%）、便秘 40 例（38.8%）、下痢 37 例（35.9%）、口内乾燥 36 例（35.0%）、脱毛症及び疲労各 35 例（34.0%）、皮膚乾燥 30 例（29.1%）、AST 増加 26 例（25.2%）、悪心及び口内炎各 25 例（24.3%）、食欲減退 24 例（23.3%）、関節痛 23 例（22.3%）、ドライアイ、腹痛及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 22 例（21.4%）、味覚異常 21 例（20.4%）であった。同様に、発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、高リン酸塩血症 31 例（30.1%）、低ナトリウム血症 11 例（10.7%）、AST 増加 10 例（9.7%）、疲労 8 例（7.8%）、口内炎及び ALT 増加各 6 例（5.8%）、発現率が 2%以上の死亡に至った有害事象は、疾患進行 5 例（4.9%）、発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、疾患進行 5 例（4.9%）、発熱 4 例（3.9%）、腹水、上部消化管出血及び胆管閉塞各 3 例（2.9%）、発現率が 2%以上の休薬に至った有害事象は、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%）、ALT 増加 10 例（9.7%）、AST 増加 9 例（8.7%）、疲労 7 例（6.8%）、口内炎及び血中ビリルビン増加各 5 例（4.9%）、貧血、嘔吐、発熱及び食欲減退各 4 例（3.9%）、悪心、血中 ALP 増加、低ナトリウム血症、呼吸困難及び爪甲剥離症各 3 例（2.9%）、発現率が 2%以上の減量に至った有害事象は、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%)、疲労及び ALT 増加各 5 例 (4.9%)、AST 増加 4 例 (3.9%)、口内炎及び爪の障害各 3 例 (2.9%) であった。発現率が 2%以上の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

101 試験の第Ⅱ相パートにおいて、発現率が高かった有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象については、本薬投与時に発現する可能性が高いため、投与時には本薬との関連も考慮しつつ注意して観察する必要があるものの、多くは本薬の休薬、減量等により対処可能であった。以上の点を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本薬の休薬、減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、101 試験及び 010 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

101 試験及び 010 試験において本薬 20 mg が QD 連日投与された日本人及び外国人の肝内胆管癌患者の安全性の概要は表 24 のとおりであった。

表 24 安全性の概要 (101 試験及び 010 試験において本薬 20 mg が QD 連日投与された肝内胆管癌患者)		
	例数 (%)	
	日本人患者 101 試験及び 010 試験	外国人患者 101 試験
	16 例	153 例
全有害事象	16 (100)	153 (100)
Grade 3 以上の有害事象	11 (68.8)	118 (77.1)
死亡に至った有害事象	0	11 (7.2)
重篤な有害事象	6 (37.5)	66 (43.1)
投与中止に至った有害事象	1 (6.3)	12 (7.8)
休薬に至った有害事象	10 (62.5)	93 (60.8)
減量に至った有害事象	10 (62.5)	71 (46.4)

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、高リン酸塩血症（日本人患者：16 例（100%）、外国人患者：129 例（84.3%）、以下、同順）、便秘（8 例（50.0%）、52 例（34.0%））、味覚異常（7 例（43.8%）、24 例（15.7%））、食欲減退（5 例（31.3%）、31 例（20.3%））、爪変色（5 例（31.3%）、13 例（8.5%））、爪甲脱落症（4 例（25.0%）、15 例（9.8%））、爪囲炎（4 例（25.0%）、8 例（5.2%））、リンパ球数減少（4 例（25.0%）、1 例（0.7%））、鼻出血（3 例（18.8%）、7 例（4.6%））、長睫毛症（2 例（12.5%）、3 例（2.0%））、膀胱炎（2 例（12.5%）、2 例（1.3%））、過量投与（2 例（12.5%）、2 例（1.3%））、倦怠感（2 例（12.5%）、1 例（0.7%））、気胸（2 例（12.5%）、1 例（0.7%））、皮膚潰瘍（2 例（12.5%）、1 例（0.7%））、水疱性皮膚炎（2 例（12.5%）、0 例）であった。同様に、日本人患者で発現率が 5%以上高く、かつ日本人患者で 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、貧血（2 例（12.5%）、7 例（4.6%））、リンパ球数減少（2 例（12.5%）、0 例）であった。同様に、日本人患者で発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、食道炎（1 例（6.3%）、0 例）、日本人患者で発現率が 2%以上高かった休薬に至った有害事象は、高リン酸塩血症（3 例（18.8%）、24 例（15.7%））、食欲減退（3 例（18.8%）、1 例（0.7%））、爪囲炎（2 例（12.5%）、

2 例 (1.3%))、疲労 (1 例 (6.3%)、6 例 (3.9%))、発熱 (1 例 (6.3%)、5 例 (3.3%))、貧血 (1 例 (6.3%)、4 例 (2.6%))、血中クレアチニン増加 (1 例 (6.3%)、2 例 (1.3%))、胆管炎 (1 例 (6.3%)、1 例 (0.7%))、胆道感染 (1 例 (6.3%)、1 例 (0.7%))、頭痛 (1 例 (6.3%)、1 例 (0.7%))、腸閉塞 (1 例 (6.3%)、0 例)、食道炎 (1 例 (6.3%)、0 例)、倦怠感 (1 例 (6.3%)、0 例)、悪性胸水 (1 例 (6.3%)、0 例)、爪変色 (1 例 (6.3%)、0 例)、日本人患者で発現率が 2%以上高かった減量に至った有害事象は、口内炎 (1 例 (6.3%)、6 例 (3.9%))、疲労 (1 例 (6.3%)、5 例 (3.3%))、爪囲炎 (1 例 (6.3%)、1 例 (0.7%))、食欲減退 (1 例 (6.3%)、1 例 (0.7%))、潰瘍性角膜炎 (1 例 (6.3%)、0 例)、倦怠感 (1 例 (6.3%)、0 例)、胆管炎 (1 例 (6.3%)、0 例)、クレアチニン増加 (1 例 (6.3%)、0 例)、水疱性皮膚炎 (1 例 (6.3%)、0 例) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び日本人患者発現率が 2%以上高く、かつ日本人患者で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、101 試験及び 010 試験で本薬 20 mg が QD 連日投与された肝内胆管癌患者において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い有害事象として高リン酸塩血症等が認められており、これらの事象については本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、高リン酸塩血症について、外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められていないことに加え、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、101 試験及び 010 試験における安全性の結果を基に、本薬で発現率の高かった有害事象、本薬の作用機序から推測される有害事象、本薬と同様に *FGFR2* 遺伝子を標的とするペミガチニブにおいて注意が必要とされている有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.3 高リン血症

申請者は、本薬投与による高リン血症について、以下のように説明している。

高リン血症として、MedDRA PT の「高リン酸塩血症」及び「血中リン増加」に該当する事象を集計した。

101 試験及び 010 試験で本薬 20 mg が QD 連日投与された患者における高リン血症の発現状況は表 25 のとおりであった。

表 25 高リン血症の発現状況 (101 試験及び 010 試験において本薬 20 mg が QD 連日投与された固形癌患者)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)					
	101 試験の第 I 相パート 177 例		101 試験の第 II 相パート 103 例		010 試験 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上*1	全 Grade	Grade 3 以上*1	全 Grade	Grade 3 以上*2
高リン血症*3	148 (83.6)	41 (23.2)	94 (91.3)	32 (31.1)	38 (100)	2 (5.3)
高リン酸塩血症	145 (81.9)	39 (22.0)	88 (85.4)	31 (30.1)	38 (100)	2 (5.3)
血中リン増加	8 (4.5)	2 (1.1)	9 (8.7)	1 (1.0)	0	0

*1：血清リン濃度が 7 mg/dL 超 10 mg/dL 以下の場合に Grade 3、10 mg/dL 超の場合に Grade 4 と判定された、*2：NCI-CTCAE ver.4.03 (Grade 3：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、Grade4：生命を脅かす；緊急処置を要する) に基づき判定された、*3：集計対象とされた事象の合計

101 試験の第 I 相パートで本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、休薬に至った高リン血症は 40/177 例 (22.6%：高リン酸塩血症 36 例、血中リン増加 4 例)、減量に至った高リン血症は 16/177 例 (9.0%：高リン酸塩血症 16 例) に認められた。死亡に至った高リン血症、重篤な高リン血症及び投与中止に至った高リン血症は認められなかった。

101 試験の第 II 相パートで本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、休薬に至った高リン血症は 18/103 例 (17.5%：高リン酸塩血症 16 例、血中リン増加 2 例)、減量に至った高リン血症は 21/103 例 (20.4%：高リン酸塩血症 20 例、血中リン増加 1 例) に認められた。死亡に至った高リン血症、重篤な高リン血症及び投与中止に至った高リン血症は認められなかった。

010 試験で本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、休薬に至った高リン血症は 9/38 例 (23.7%：高リン酸塩血症 9 例)、減量に至った高リン血症は 4/38 例 (10.5%：高リン酸塩血症 4 例) に認められた。死亡に至った高リン血症、重篤な高リン血症及び投与中止に至った高リン血症は認められなかった。

高リン血症の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) は、①101 試験の第 I 相パート、②101 試験の第 II 相パート及び③010 試験において、それぞれ①7.0 (3、117) 日、②5.0 (3、106) 日及び③4.0 (3、8) 日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な高リン血症の発現が認められた患者の詳細は表 26 のとおりであった。

表 26 重篤な高リン血症 (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	用法・用量	PT*1	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬 の 処置	転帰
201 試験*2	71	■	20 mg QD 連日投与	高リン酸塩血症	3	28	5	休薬	回復

*1：MedDRA ver.22.0、*2：FGFR 遺伝子増幅を有する手術不能又は再発乳癌患者を対象とした海外第 II 相試験

機構は、本薬投与による高リン血症の発現機序及び管理法について説明を求め、申請者は以下のよう

に回答した。
血清リン濃度は、主に食物摂取によるリンの消化管からの吸収、骨からの遊離、骨への取り込み、腎臓における再吸収及び尿中への排泄により調整されており、FGFR 阻害剤は、腎臓に発現している FGFR1 のリン酸化を阻害することで、FGF23 リガンドによる FGFR1 の活性化を抑制し、FGF23 によるリン尿中排泄作用を阻害することにより、血清リン濃度を上昇させると考えられている (Am J Physiol Renal Physiol 2014; 306: F351-8)。101 試験及び 010 試験において、本薬投与開始後に多くの患者で血清リン濃度の上昇が認められたものの、リン制限食及び炭酸ランタン水和物、セベラマー塩酸塩等の高リン血症

治療剤の投与を含む治験実施計画書に規定された管理法（7.R.5.2 参照）に従い対応が行われたことにより、本薬の投与中止に至った高リン血症は認められず、管理可能であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかったものの、高リン血症に対する管理法が設定された上で臨床試験が実施されていたこと、高リン血症は FGFR 阻害剤の作用機序から推測される有害事象であり、他の FGFR 阻害剤において高リン血症は既知のリスクであることを考慮すると、本薬投与に際して高リン血症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験において設定された高リン血症に対する管理法及び臨床試験における高リン血症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 網膜障害

申請者は、本薬投与による網膜障害について、以下のように説明している。

網膜障害として、MedDRA PT の「網膜剥離」、「網膜障害」、「網脈絡膜症」、「網膜色素上皮剥離」、「黄斑網膜色素上皮剥離」、「黄斑症」、「漿液性網膜剥離」、「黄斑浮腫」、「網膜浮腫」、「網膜症」、「網膜肥厚」及び「網膜下液」に該当する事象を集計した。

101 試験及び 010 試験で本薬 20 mg を QD 連日投与された患者における網膜障害の発現状況は表 27 のとおりであった。

表 27 網膜障害の発現状況（101 試験及び 010 試験において本薬 20 mg が QD 連日投与された固形癌患者）

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)					
	101 試験の第 I 相パート 177 例		101 試験の第 II 相パート 103 例		010 試験 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
網膜障害*	9 (5.1)	0	8 (7.8)	0	10 (26.3)	0
網膜剥離	4 (2.3)	0	0	0	0	0
網膜下液	1 (0.6)	0	3 (2.9)	0	4 (10.5)	0
網脈絡膜症	1 (0.6)	0	2 (1.9)	0	0	0
漿液性網膜剥離	1 (0.6)	0	1 (1.0)	0	3 (7.9)	0
黄斑浮腫	1 (0.6)	0	0	0	2 (5.3)	0
網膜症	1 (0.6)	0	0	0	0	0
網膜色素上皮剥離	0	0	1 (1.0)	0	1 (2.6)	0
黄斑症	0	0	1 (1.0)	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

101 試験の第 I 相パートで本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、重篤な網膜障害は 1/177 例（0.6%：網膜剥離）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った網膜障害は 1/177 例（0.6%：網膜剥離）、休薬に至った網膜障害は 1/177 例（0.6%：網膜剥離）、減量に至った網膜障害は 2/177 例（1.1%：網膜剥離 2 例）に認められた。死亡に至った網膜障害は認められなかった。

101 試験の第 II 相パートで本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、休薬に至った網膜障害は 3/103 例（2.9%：網膜下液、網膜色素上皮剥離及び網脈絡膜症各 1 例）、減量に至った網膜障害は 3/103 例（2.9%：網膜下液、網膜色素上皮剥離及び網脈絡膜症各 1 例）に認められた。死亡に至った網膜障害、重篤な網膜障害及び投与中止に至った網膜障害は認められなかった。

010 試験で本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、死亡に至った網膜障害、重篤な網膜障害、投与中止に至った網膜障害、休薬に至った網膜障害及び減量に至った網膜障害は認められなかった。

網膜障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）は、①101 試験の第 I 相パート、②101 試験の第 II 相パート及び③010 試験において、それぞれ①43.0（7、902）日、②42.0（25、362）日及び③15.0（14、65）日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な網膜障害の発現が認められた患者の詳細は表 28 のとおりであった。

表 28 重篤な網膜障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	用法・用量	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
101 試験の第 I 相 パート	51	■	20 mg QD 連日投与	網膜剥離	2	196	29	中止	回復

* : MedDRA ver.22.0

機構は、本薬投与による網膜剥離の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のよう

に回答した。
網膜剥離等の網膜下液の貯留に関連する有害事象は、FGFR を介する MAPK 経路が阻害されることで発生すると考えられており、MEK 及び MAPK を阻害する薬剤の投与で認められることが報告されている（Cancer Treat Rev 2013; 39: 664-72 等）。網膜に発現する FGFR1 又は FGFR2 は、網膜色素上皮細胞の機能において重要な役割を果たしており、本薬投与により FGFR1 又は FGFR2 が阻害されることで、網膜色素上皮の外側血液網膜関門の機能が妨害され、網膜下液の貯留をきたす可能性が示唆されている。一方、本薬投与による網膜障害のリスク因子については明確ではない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な網膜剥離が認められていること、網膜障害は FGFR 阻害剤の作用機序から推測される有害事象であり、他の FGFR 阻害剤において網膜障害は既知のリスクであることを考慮すると、本薬投与に際して網膜剥離の発現に注意が必要である。本薬投与により発生した網膜剥離は可逆的な場合が多く、早期の発見と適切な対処により回復が期待できることから、臨床試験における網膜剥離の発現状況、定期的な眼科検査の実施、発現時の対応等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 眼障害（網膜障害を除く）

申請者は、本薬投与による眼障害（網膜障害を除く、以下同様）について、以下のように説明している。

眼障害として、MedDRA SOC の「眼障害」に該当する事象（MedDRA PT の「網膜剥離」、「網膜障害」、「網脈絡膜症」、「網膜色素上皮剥離」、「黄斑網膜色素上皮剥離」、「黄斑症」、「漿液性網膜剥離」、「黄斑浮腫」、「網膜浮腫」、「網膜症」、「網膜肥厚」及び「網膜下液」を除く）を集計した。

101 試験及び 010 試験で本薬 20 mg が QD 連日投与された患者における、いずれかの試験で 3%以上に認められた眼障害の発現状況は表 29 のとおりであった。

表 29 いずれかの試験で3%以上に認められた眼障害の発現状況
(101 試験及び 010 試験において本薬 20 mg が QD 連日投与された固形癌患者)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)					
	101 試験の第 I 相パート 177 例		101 試験の第 II 相パート 103 例		010 試験 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害*	47 (26.6)	5 (2.8)	45 (43.7)	1 (1.0)	4 (10.5)	0
ドライアイ	17 (9.6)	0	22 (21.4)	1 (1.0)	0	0
霧視	12 (6.8)	0	8 (7.8)	0	0	0
白内障	7 (4.0)	4 (2.3)	4 (3.9)	0	0	0
流涙増加	1 (0.6)	0	6 (5.8)	0	0	0
視力障害	1 (0.6)	0	4 (3.9)	0	0	0
長睫毛症	0	0	5 (4.9)	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

101 試験の第 I 相パートで本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、重篤な眼障害は 3/177 例（1.7%：眼虚血症候群、視神経乳頭浮腫及び白内障各 1 例）に認められ、このうち、白内障は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った眼障害は 1/177 例（0.6%：白内障 1 例）、休薬に至った眼障害は 7/177 例（4.0%：白内障及び霧視各 2 例、角膜炎、眼瞼炎、眼充血、視神経乳頭浮腫及び点状角膜炎各 1 例（重複あり））に認められた。死亡に至った眼障害及び減量に至った眼障害は認められなかった。

101 試験の第 II 相パートで本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、休薬に至った眼障害は 3/103 例（2.9%：眼痛、点状角膜炎、ドライアイ、霧視、眼の異物感及び流涙増加各 1 例（重複あり））、減量に至った眼障害は 1/103 例（1.0%：潰瘍性角膜炎）に認められた。死亡に至った眼障害、重篤な眼障害及び投与中止に至った眼障害は認められなかった。

010 試験で本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、死亡に至った眼障害、重篤な眼障害、投与中止に至った眼障害、休薬に至った眼障害及び減量に至った眼障害は認められなかった。

眼障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）は、①101 試験の第 I 相パート、②101 試験の第 II 相パート及び③010 試験において、それぞれ①39.0（4、693）日、②64.0（4、322）日及び③75.5（25、205）日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害の発現が認められた患者の詳細は表 30 のとおりであった。

表 30 重篤な眼障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	用法・用量	PT*	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
101 試験の第 I 相 パート	5	■	20 mg QD 連日投与	白内障	3	613	1	休薬	回復
				白内障	3	627	1	休薬	回復

*：MedDRA ver.22.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害（網膜障害を除く）が認められているものの、認められた眼障害（網膜障害を除く）の多くは Grade 2 以下であったこと等から、臨床試験における眼障害（網膜障害を除く）の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた安全性情報を医療現場に情報提供すること

を前提として、現時点において眼障害（網膜障害を除く）に関する特別な注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.3.6 爪障害

申請者は、本薬投与による爪障害について、以下のように説明している。

爪障害として、MedDRA PT の「爪の障害」、「爪の不快感」、「爪ジストロフィー」、「爪変色」、「爪床障害」、「爪肥厚」、「爪色素沈着」、「爪毒性」、「爪線状隆起」、「爪感染」、「爪床圧痛」、「爪床出血」、「爪甲脱落症」、「爪破損」、「爪痛」、「爪甲剥離症」、「爪真菌症」、「爪囲炎」及び「真菌性爪囲炎」に該当する事象を集計した。

101 試験及び 010 試験で本薬 20 mg が QD 連日投与された患者における、いずれかの試験で 3%以上に認められた爪障害の発現状況は表 31 のとおりであった。

表 31 いずれかの試験で 3%以上に認められた爪障害の発現状況
(101 試験及び 010 試験において本薬 20 mg が QD 連日投与された固形癌患者)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)					
	101 試験の第 I 相パート 177 例		101 試験の第 II 相パート 103 例		010 試験 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
爪障害*	42 (23.7)	2 (1.1)	48 (46.6)	2 (1.9)	4 (10.5)	0
爪甲剥離症	13 (7.3)	0	16 (15.5)	0	0	0
爪の障害	11 (6.2)	1 (0.6)	16 (15.5)	0	1 (2.6)	0
爪囲炎	7 (4.0)	0	8 (7.8)	1 (1.0)	3 (7.9)	0
爪変色	6 (3.4)	0	14 (13.6)	0	0	0
爪甲脱落症	5 (2.8)	0	15 (14.6)	1 (1.0)	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

101 試験の第 I 相パートで本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、投与中止に至った爪障害は 1/177 例 (0.6%：爪甲剥離症 1 例)、休薬に至った爪障害は 4/177 例 (2.3%：爪囲炎、爪甲剥離症、爪痛及び爪の障害各 1 例)、減量に至った爪障害は 2/177 例 (1.1%：爪囲炎及び爪痛各 1 例) に認められた。死亡に至った爪障害及び重篤な爪障害は認められなかった。

101 試験の第 II 相パートで本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、休薬に至った爪障害は 8/103 例 (7.8%：爪甲剥離症 3 例、爪囲炎 2 例、爪甲脱落症、爪の障害及び爪変色各 1 例)、減量に至った爪障害は 7/103 例 (6.8%：爪の障害 3 例、爪甲脱落症 2 例、爪囲炎、爪甲剥離症及び爪痛各 1 例 (重複あり)) に認められた。死亡に至った爪障害、重篤な爪障害及び投与中止に至った爪障害は認められなかった。

010 試験で本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、休薬に至った爪障害は 1/38 例 (2.6%：爪囲炎 1 例)、減量に至った爪障害は 1/38 例 (2.6%：爪囲炎 1 例) に認められた。死亡に至った爪障害、重篤な爪障害及び投与中止に至った爪障害は認められなかった。

爪障害の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) は、①101 試験の第 I 相パート、②101 試験の第 II 相パート及び③010 試験において、それぞれ①76.5 (5, 547) 日、②106.0 (15, 280) 日及び③63.5 (34, 80) 日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な爪障害の発現が認められた患者の詳細は表 32 のとおりであった。

表 32 重篤な爪障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	用法・用量	PT*	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
101 試験の第 I 相 パート	3■	■	16 mg QD 連日投与	爪囲炎	3	82	3	減量	不明

* : MedDRA ver.22.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な爪障害が認められているものの、認められた爪障害の多くは Grade 2 以下であったこと等から、臨床試験における爪障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた安全性情報を医療現場に情報提供することを前提として、現時点において爪障害に関する特別な注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.3.7 皮膚障害（爪障害を除く）

申請者は、本薬投与による皮膚障害（爪障害を除く、以下同様）について、以下のように説明している。

皮膚障害として、MedDRA SOC の「皮膚障害」に該当する事象（MedDRA PT の「爪の障害」、「爪の不快感」、「爪ジストロフィー」、「爪変色」、「爪床障害」、「爪肥厚」、「爪色素沈着」、「爪毒性」、「爪線状隆起」、「爪感染」、「爪床圧痛」、「爪床出血」、「爪甲脱落症」、「爪破損」、「爪痛」、「爪甲剥離症」、「爪真菌症」、「爪囲炎」及び「真菌性爪囲炎」を除く）を集計した。

101 試験及び 010 試験で本薬 20 mg が QD 連日投与された患者における、いずれかの試験で 3%以上に認められた皮膚障害の発現状況は表 33 のとおりであった。

表 33 いずれかの試験で 3%以上に認められた皮膚障害の発現状況
(101 試験及び 010 試験において本薬 20 mg が QD 連日投与された固形癌患者)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)					
	101 試験の第 I 相パート 177 例		101 試験の第 II 相パート 103 例		010 試験 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害*	75 (42.4)	6 (3.4)	72 (69.9)	5 (4.9)	11 (28.9)	0
脱毛症	34 (19.2)	0	35 (34.0)	0	1 (2.6)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	24 (13.6)	6 (3.4)	22 (21.4)	5 (4.9)	1 (2.6)	0
皮膚乾燥	22 (12.4)	0	30 (29.1)	0	5 (13.2)	0
そう痒症	7 (4.0)	0	9 (8.7)	0	1 (2.6)	0
発疹	7 (4.0)	0	5 (4.9)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	5 (2.8)	0	2 (1.9)	0	3 (7.9)	0
蕁麻疹	0	0	4 (3.9)	0	0	0

* : 集計対象とされた事象の合計

101 試験の第 I 相パートで本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、投与中止に至った皮膚障害は 1/177 例（0.6%：湿疹 1 例）、休薬に至った皮膚障害は 5/177 例（2.8%：手掌・足底発赤知覚不全症候群 4 例、過角化及び手掌紅斑各 1 例（重複あり））、減量に至った皮膚障害は 8/177 例（4.5%：手掌・足底発赤知覚不全症候群 8 例）に認められた。死亡に至った皮膚障害及び重篤な皮膚障害は認められなかった。

101 試験の第Ⅱ相パートで本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、休薬に至った皮膚障害は 13/103 例 (12.6% : 手掌・足底発赤知覚不全症候群 11 例、蕁麻疹及び皮膚障害各 1 例)、減量に至った皮膚障害は 12/103 例 (11.7% : 手掌・足底発赤知覚不全症候群 10 例、水疱性皮膚炎及び皮膚障害各 1 例) に認められた。死亡に至った皮膚障害、重篤な皮膚障害及び投与中止に至った皮膚障害は認められなかった。

010 試験で本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、死亡に至った皮膚障害、重篤な皮膚障害、投与中止に至った皮膚障害、休薬に至った皮膚障害及び減量に至った皮膚障害は認められなかった。

皮膚障害の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) は、①101 試験の第Ⅰ相パート、②101 試験の第Ⅱ相パート及び③010 試験において、それぞれ①33.0 (3、439) 日、②43.0 (1、674) 日及び③43.0 (3、116) 日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬投与により一定の発現率で本薬の休薬又は減量に至った手掌・足底発赤知覚不全症候群等の皮膚障害が認められているものの、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害の発現は認められていないこと等から、臨床試験における手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた安全性情報を医療現場に情報提供することを前提として、現時点において手掌・足底発赤知覚不全症候群に関する特別な注意喚起を行う必要ないと判断した。

7.R.3.8 急性腎障害

申請者は、本薬投与による急性腎障害について、以下のように説明している。

急性腎障害として、MedDRA SMQ の「急性腎不全 (広域)」に該当する事象を集計した。

101 試験及び 010 試験で本薬 20 mg が QD 連日投与された患者における急性腎障害の発現状況は表 34 のとおりであった。

表 34 急性腎障害の発現状況 (101 試験及び 010 試験において本薬 20 mg が QD 連日投与された固形癌患者)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)					
	101 試験の第Ⅰ相パート 177 例		101 試験の第Ⅱ相パート 103 例		010 試験 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
急性腎障害*	26 (14.7)	3 (1.7)	17 (16.5)	0	8 (21.1)	1 (2.6)
血中クレアチニン増加	21 (11.9)	0	15 (14.6)	0	7 (18.4)	0
急性腎障害	5 (2.8)	3 (1.7)	1 (1.0)	0	0	0
腎不全	2 (1.1)	0	0	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (1.0)	0	0	0
蛋白尿	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (1.0)	0	0	0
腎機能障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (2.6)	0
血中尿素増加	1 (0.6)	0	0	0	0	0

* : 集計対象とされた事象の合計

101 試験の第Ⅰ相パートで本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、死亡に至った急性腎障害は 1/177 例 (0.6% : 急性腎障害 1 例) に認められ、本薬との因果関係が否定された。重篤な急性腎障害は 3/177 例 (1.7% : 急性腎障害 3 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。休薬に至

った急性腎障害は 3/177 例（1.7%：血中クレアチニン増加 2 例、急性腎障害、腎クレアチニン・クリアランス減少及び蛋白尿各 1 例（重複あり））に認められた。投与中止に至った急性腎障害及び減量に至った急性腎障害は認められなかった。

101 試験の第Ⅱ相パートで本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、休薬に至った急性腎障害は 2/103 例（1.9%：血中クレアチニン増加 2 例、腎クレアチニン・クリアランス減少 1 例（重複あり））、減量に至った急性腎障害は 2/103 例（1.9%：血中クレアチニン増加及び腎クレアチニン・クリアランス減少各 1 例）に認められた。死亡に至った急性腎障害、重篤な急性腎障害及び投与中止に至った急性腎障害は認められなかった。

010 試験で本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、重篤な急性腎障害は 1/38 例（2.6%：血中クレアチニン増加 1 例）に認められ、本薬との因果関係は否定された。休薬に至った急性腎障害は 1/38 例（2.6%：血中クレアチニン増加 1 例）、減量に至った急性腎障害は 1/38 例（2.6%：血中クレアチニン増加 1 例）に認められた。死亡に至った急性腎障害及び投与中止に至った急性腎障害は認められなかった。

急性腎障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）は、①101 試験の第Ⅰ相パート、②101 試験の第Ⅱ相パート及び③010 試験において、それぞれ①23.0（1、315）日、②22.0（5、496）日及び③10.5（3、78）日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な急性腎障害の発現が認められた患者の詳細は表 35 のとおりであった。

表 35 重篤な急性腎障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	用法・用量	PT*1	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
201 試験*2	71	■	20 mg QD 連日投与	急性腎障害	3	28	5	休薬	回復
202 試験*3	61	■	20 mg QD 連日投与	腎不全	1	26	2	休薬	回復

*1：MedDRA ver.22.0、*2：FGFR 遺伝子増幅を有する手術不能又は再発乳癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験、*3：FGFR 遺伝子異常を有する進行固形癌患者等を対象とした国際共同第Ⅱ相試験

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、急性腎障害が一定の発現率で認められているものの、本薬との因果関係が否定できない重篤な急性腎障害の発現例数は限られていること等から、臨床試験における急性腎障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた安全性情報を医療現場に情報提供することを前提として、現時点において急性腎障害に関する特別な注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.3.9 その他

① 消化管障害

申請者は、本薬投与による消化管障害について、以下のように説明している。

消化管障害として、MedDRA SOC の「胃腸障害」に該当する事象を集計した。

101 試験及び 010 試験で本薬 20 mg が QD 連日投与された患者における、いずれかの試験で 3%以上に認められた消化管障害の発現状況は表 36 のとおりであった。

表 36 いずれかの試験で 3%以上に認められた消化管障害の発現状況
(101 試験及び 010 試験において本薬 20 mg が QD 連日投与された固形癌患者)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)					
	101 試験の第 I 相パート 177 例		101 試験の第 II 相パート 103 例		010 試験 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害*	145 (81.9)	32 (18.1)	88 (85.4)	21 (20.4)	27 (71.1)	2 (5.3)
下痢	59 (33.3)	1 (0.6)	37 (35.9)	1 (1.0)	10 (26.3)	0
便秘	58 (32.8)	2 (1.1)	40 (38.8)	0	14 (36.8)	0
悪心	52 (29.4)	1 (0.6)	25 (24.3)	2 (1.9)	9 (23.7)	0
嘔吐	45 (25.4)	3 (1.7)	20 (19.4)	1 (1.0)	8 (21.1)	1 (2.6)
腹痛	35 (19.8)	5 (2.8)	22 (21.4)	3 (2.9)	0	0
口内乾燥	31 (17.5)	0	36 (35.0)	0	3 (7.9)	0
口内炎	28 (15.8)	5 (2.8)	25 (24.3)	6 (5.8)	5 (13.2)	0
胃食道逆流性疾患	17 (9.6)	0	6 (5.8)	0	0	0
上腹部痛	11 (6.2)	2 (1.1)	8 (7.8)	0	0	0
消化不良	11 (6.2)	0	7 (6.8)	0	0	0
腸閉塞	6 (3.4)	5 (2.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (2.6)	1 (2.6)
腹部膨満	4 (2.3)	0	6 (5.8)	0	0	0
嚥下障害	4 (2.3)	1 (0.6)	5 (4.9)	0	0	0
腹水	3 (1.7)	2 (1.1)	6 (5.8)	5 (4.9)	0	0
口腔内潰瘍形成	3 (1.7)	0	4 (3.9)	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

101 試験の第 I 相パートで本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、死亡に至った消化管障害は 3/177 例 (1.7%：胃腸出血、急性膵炎及び小腸出血各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。重篤な消化管障害は 29/177 例 (16.4%：腸閉塞及び腹痛各 5 例、嘔吐、悪心、上腹部痛、上部消化管出血、大腸炎及び便秘各 2 例、胃出血、胃腸出血、胃閉塞、イレウス、急性膵炎、血便排泄、口内炎、十二指腸閉塞、小腸出血、食道潰瘍、鼠径ヘルニア、腹水及びメレナ各 1 例 (重複あり)) に認められ、このうち、腸閉塞 2 例、上腹部痛及び口内炎各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った消化管障害は 8/177 例 (4.5%：下痢及び腸閉塞各 2 例、胃腸出血、嘔吐、悪心、急性膵炎、口内炎、十二指腸閉塞及び食道潰瘍各 1 例 (重複あり))、休薬に至った消化管障害は 18/177 例 (10.2%：嘔吐及び口内炎各 4 例、悪心及び腹痛各 3 例、イレウス、口内乾燥、弛緩歯、上腹部痛、上部消化管出血、食道静脈瘤、鼠径ヘルニア、大腸炎、腸閉塞、便秘及びメレナ各 1 例 (重複あり))、減量に至った消化管障害は 12/177 例 (6.8%：口内炎 6 例、下痢 2 例、悪心、上腹部痛、腸閉塞及び腹部不快感各 1 例) に認められた。

101 試験の第 II 相パートで本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、死亡に至った消化管障害は 1/103 例 (1.0%：腹水 1 例) に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な消化管障害は 11/103 例 (10.7%：上部消化管出血及び腹水各 3 例、胃腸出血、胃排出不全、嘔吐、悪心、臍ヘルニア、食道炎、食道静脈瘤出血、腸閉塞及び腹痛各 1 例 (重複あり)) に認められ、このうち、上部消化管出血、嘔吐、悪心及び食道炎各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った消化管障害は 2/103 例 (1.9%：口腔知覚不全、口内炎及び食道炎各 1 例 (重複あり))、休薬に至った消化管障害は 14/103 例 (13.6%：口内炎 5 例、嘔吐 4 例、悪心 3 例、下痢、上部消化管出血及び腹痛各 2 例、胃腸出血、胃排出不全、口腔内痛、臍ヘルニア、食道炎及び腸閉塞各 1 例 (重複あり))、減量に至った消化管障害は 4/103 例 (3.9%：口内炎 3 例、悪心 1 例) に認められた。

010 試験で本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、死亡に至った消化管障害は 1/38 例 (2.6% : 腸閉塞 1 例) に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な消化管障害は 2/38 例 (5.3% : 嘔吐及び腸閉塞各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。休薬に至った消化管障害は 1/38 例 (2.6% : 悪心 1 例)、減量に至った消化管障害は 1/38 例 (2.6% : 悪心 1 例) に認められた。投与中止に至った消化管障害は認められなかった。

消化管障害の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) は、①101 試験の第 I 相パート、②101 試験の第 II 相パート及び③010 試験において、それぞれ①10.0 (1、358) 日、②13.0 (1、315) 日及び③8.0 (2、58) 日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害の発現が認められた患者の詳細は表 37 のとおりであった。

表 37 重篤な消化管障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧*1

試験名	年齢	性別	用法・用量	PT*2	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
101 試験の第 I 相パート	51	■	20 mg QD 連日投与	上腹部痛	3	9	7	減量	回復
	51	■	20 mg QD 連日投与	口内炎	3	54	5	休薬	回復
	31	■	20 mg QD 連日投与	腸閉塞	3	85	2	不変	回復
	51	■	20 mg QD 連日投与	腸閉塞	3	15	10	減量	回復
	81	■	120 mg QD 週 3 日投与	悪心	3	56	3	休薬	回復
101 試験の第 II 相パート				嘔吐	3	56	3	休薬	回復
				悪心	3	70	4	休薬	回復
	41	■	20 mg QD 連日投与	上部消化管出血	2	70	4	休薬	回復
				嘔吐	3	70	4	休薬	回復
	71	■	20 mg QD 連日投与	食道炎	3	357	17	休薬	回復
010 試験	71	■	160 mg QD 週 3 日投与	食道炎	3	386	28	中止	回復
				食道炎	2	414	不明	不変	未回復
201 試験*3	51	■	20 mg QD 連日投与	口内炎	3	16	36	不明	回復
				悪心	3	5	119	減量	回復

*1 : 本薬が単独投与された患者のみ表中に記載、*2 : MedDRA ver.22.0、*3 : FGFR 遺伝子増幅を有する手術不能又は再発乳癌患者を対象とした海外第 II 相試験

② 肝障害

申請者は、本薬投与による肝障害について、以下のように説明している。

肝障害として、MedDRA PT の「肝酵素上昇」、「トランスアミナーゼ上昇」、「ALT 増加」、「AST 増加」、「GGT 増加」、「抱合ビリルビン増加」、「急性肝不全」、「肝不全」、「亜急性肝不全」、「薬物性肝障害」、「肝毒性」及び「肝細胞損傷」に該当する事象を集計した。

101 試験及び 010 試験で本薬 20 mg が QD 連日投与された患者における肝障害の発現状況は表 38 のとおりであった。

表 38 肝障害の発現状況（101 試験及び 010 試験において本薬 20 mg が QD 連日投与された固形癌患者）

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)					
	101 試験 第 I 相パート 177 例		101 試験 第 II 相パート 103 例		010 試験 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝障害*	57 (32.2)	24 (13.6)	28 (27.2)	13 (12.6)	9 (23.7)	1 (2.6)
AST 増加	48 (27.1)	11 (6.2)	26 (25.2)	10 (9.7)	9 (23.7)	1 (2.6)
ALT 増加	45 (25.4)	19 (10.7)	18 (17.5)	6 (5.8)	9 (23.7)	0
GGT 増加	6 (3.4)	2 (1.1)	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0
抱合ビリルビン増加	3 (1.7)	0	0	0	0	0
肝不全	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.6)	0	0	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

101 試験の第 I 相パートで本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、死亡に至った肝障害は 2/177 例（1.1%：肝不全 2 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。重篤な肝障害は 2/177 例（1.1%：肝不全 2 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。休薬に至った肝障害は 13/177 例（7.3%：ALT 増加 10 例、AST 増加 8 例（重複あり））、減量に至った肝障害は 13/177 例（7.3%：ALT 増加 12 例、AST 増加 8 例（重複あり））に認められた。投与中止に至った肝障害は認められなかった。

101 試験の第 II 相パートで本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、重篤な肝障害は 1/103 例（1.0%：ALT 増加、AST 増加及び GGT 増加各 1 例（重複あり））に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。休薬に至った肝障害は 13/103 例（12.6%：ALT 増加 10 例、AST 増加 9 例、GGT 増加 2 例（重複あり））、減量に至った肝障害は 7/103 例（6.8%：ALT 増加 5 例、AST 増加 4 例（重複あり））に認められた。死亡に至った肝障害及び投与中止に至った肝障害は認められなかった。

010 試験で本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、休薬に至った肝障害は 3/38 例（7.9%：ALT 増加 3 例）、減量に至った肝障害は 1/38 例（2.6%：ALT 増加 1 例）に認められた。死亡に至った肝障害、重篤な肝障害及び投与中止に至った肝障害は認められなかった。

消化管障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）は、①101 試験の第 I 相パート、②101 試験の第 II 相パート及び③010 試験において、それぞれ①16.0（4、609）日、②38.0（4、504）日及び③6.0（3、64）日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝障害は認められなかった。

③ 電解質異常（高リン血症を除く）

申請者は、本薬投与による電解質異常（高リン血症を除く、以下同様）について、以下のように説明している。

電解質異常として、MedDRA PT の「血中カルシウム増加」、「血中クロール減少」、「血中リン減少」、「血中ナトリウム減少」、「高カルシウム血症」、「高クロール血症」、「高カリウム血症」、「高ナトリウム血症」、「低カルシウム血症」、「低カリウム血症」、「低マグネシウム血症」、「低ナトリウム血症」及び「低リン酸血症」に該当する事象を集計した。

101 試験及び 010 試験で本薬 20 mg が QD 連日投与された患者における、いずれかの試験で 3%以上に認められた電解質異常の発現状況は表 39 のとおりであった。

表 39 いずれかの試験で 3%以上に認められた電解質異常の発現状況
(101 試験及び 010 試験において本薬 20 mg が QD 連日投与された固形癌患者)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)					
	101 試験の第 I 相パート 177 例		101 試験の第 II 相パート 103 例		010 試験 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
電解質異常*	47 (26.6)	19 (10.7)	41 (39.8)	20 (19.4)	9 (23.7)	6 (15.8)
高カルシウム血症	21 (11.9)	2 (1.1)	16 (15.5)	2 (1.9)	2 (5.3)	1 (2.6)
低リン酸血症	15 (8.9)	9 (5.1)	13 (12.6)	5 (4.9)	2 (5.3)	1 (2.6)
低カリウム血症	11 (6.2)	1 (0.6)	6 (5.8)	2 (1.9)	1 (2.6)	1 (2.6)
低ナトリウム血症	8 (4.5)	6 (3.4)	16 (15.5)	11 (10.7)	6 (15.8)	4 (10.5)
高カリウム血症	2 (1.1)	1 (0.6)	4 (3.9)	2 (1.9)	1 (2.6)	0
血中クロール減少	1 (0.6)	0	0	0	2 (5.3)	0

*：集計対象とされた事象の合計

101 試験の第 I 相パートで本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、重篤な電解質異常は 2/177 例（1.1%：高カルシウム血症及び高カリウム血症各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。休薬に至った電解質異常は 4/177 例（2.3%：高カルシウム血症 3 例、低カリウム血症 1 例）、減量に至った電解質異常は 1/177 例（0.6%：低ナトリウム血症 1 例）に認められた。死亡に至った電解質異常及び投与中止に至った電解質異常は認められなかった。

101 試験の第 II 相パートで本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、重篤な電解質異常は 3/103 例（2.9%：高カルシウム血症、高カリウム血症及び低ナトリウム血症各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。休薬に至った電解質異常は 4/103 例（3.9%：低ナトリウム血症 3 例、血中ナトリウム減少 1 例）、減量に至った電解質異常は 1/103 例（1.0%：血中ナトリウム減少 1 例）に認められた。死亡に至った電解質異常及び投与中止に至った電解質異常は認められなかった。

010 試験で本薬 20 mg が QD 連日投与された患者において、重篤な電解質異常は 1/38 例（2.6%：低ナトリウム血症）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った電解質異常、投与中止に至った電解質異常、休薬に至った電解質異常及び減量に至った電解質異常は認められなかった。

電解質異常の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）は、①101 試験の第 I 相パート、②101 試験の第 II 相パート及び③010 試験において、それぞれ①41.0（3、675）日、②64.0（1、474）日及び③12.0（6、71）日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な電解質異常の発現が認められた患者の詳細は表 40 のとおりであった。

表 40 重篤な電解質異常（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧*1

試験名	年齢	性別	用法・用量	PT*2	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
010 試験	71	■	20 mg QD 連日投与	低ナトリウム血症	4	21	42	不明	回復

*1：本薬が単独投与された患者のみ表中に記載、*2：MedDRA ver.22.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記①、②及び③について、提出された臨床試験において、一定の発現率で認められ、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が認められたものの、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象の多くは休薬等により短期間で回復していること等から、製造販売後も引き続き発現状況を確認し、新たな

情報が得られた場合には医療現場に情報提供することを前提として、現時点において特別な注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「前治療歴を有する *FGFR2* 融合遺伝子を含む遺伝子再構成を伴う局所進行または転移性胆道癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では、以下の内容が設定されていた。

- 本薬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。
- 本薬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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*FGFR2* 融合遺伝子を含む遺伝子再構成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。

しかしながら、本申請後に申請者より、効能・効果を「がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子を含む遺伝子再構成を伴う局所進行または転移性胆道癌」に変更する旨が説明された。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「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」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬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。
- 本薬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。
- 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- 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。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、治癒切除不能な胆道癌に対する本薬投与に関する記載内容は、以下のとおりであった。

＜診療ガイドライン＞

- NCCN ガイドライン (v.1.2023) :
FGFR2 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子再構成を有する胆管癌患者に対する二次治療として、本薬投与が推奨される。
- ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2023; 34: 127-40) :
FGFR2 融合遺伝子を有する胆道癌患者に対する二次治療として、本薬投与が強く推奨される。

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

101 試験の結果に加え、*FGFR2* 融合遺伝子及び *FGFR2* 遺伝子再構成の腫瘍生物学的な意義（7.R.2.1 参照）を考慮すると、本薬は、*FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子再構成を有するがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な胆道癌患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。

胆道癌のうち、101 試験の第Ⅱ相パートの対象とされなかった肝外胆管癌、胆嚢癌及び乳頭部癌の患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、治癒切除不能な胆管癌と胆嚢癌及び乳頭部癌の治療体系は同様であり、*FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子再構成を有する肝外胆管癌、胆嚢癌及び乳頭部癌は極めて希少であること（*Hepatology* 2014; 59: 1427-34、*J Gastroenterol* 2021; 56: 250-60 等）も考慮すると、当該患者に対し本薬を投与することは許容され则认为。また、101 試験の対象患者は化学療法歴のある患者であり、化学療法歴のない患者における本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことを考慮すると、本薬の投与対象ががん化学療法後に増悪した患者である旨については、効能・効果において明確にする必要があると考える。

なお、手術の補助療法としての有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、手術の補助療法における本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項において 101 試験の第Ⅱ相パートの対象患者の詳細（原発巣の部位等）について記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子を含む遺伝子再構成を伴う局所進行または転移性胆道癌」と設定した。

- 本薬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。
- 本薬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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

また、申請者は、がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子再構成を有する局所進行又は転移性胆道癌患者における、本薬とペミガチニブとの使い分けについて以下のように説明している。

本薬は、ペミガチニブと同様、経口投与可能な低分子の *FGFR* 阻害剤であり、*FGFR* の ATP 結合部位に作用することで *FGF/FGFR* のシグナル伝達を阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示す。本薬はペミガチニブによる治療後の耐性変異として報告されている N550K、L618V、K660M 等（*Cancer Discov* 2021; 11: 326-39）を有する *FGFR2* 融合遺伝子を導入したヒト胆管癌由来 CCLP-1 細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと（*Cancer Discov* 2019; 9: 10645-1079）を考慮すると、本薬投与により、ペミガチニブに抵抗性の患者に対しても有効性が得られる可能性がある。しかしながら、本薬とペミガチニブの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことを踏まえると、現時点でこれらの薬剤の使い分けは不明であると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

FGFR2 融合遺伝子を有する胆道癌患者について、申請者の説明を了承した。

FGFR2 遺伝子再構成を有する胆道癌患者について、*FGFR2* 遺伝子再構成が *FGFR2* 融合遺伝子と同様に腫瘍の増殖に寄与するかは不明であるものの、申請者の説明に加えて下記の点を考慮すると、当該患者に対する本薬の投与は許容されると判断した。

- 101 試験の第Ⅱ相パートに組み入れられた *FGFR2* 遺伝子再構成を有する治癒切除不能な胆管癌患者において、臨床的に意義のある奏効率が認められたこと（7.R.2.1 参照）。
- 以下の点を考慮すると、*FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子再構成を有する胆道癌の患者数は限られていることから、当該遺伝子異常を有する患者に対する本薬の有効性を個別に検討することは困難であると考えられること。
 - *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子再構成の頻度は、肝内胆管癌の 7.4%、肝外胆管癌（肝門部胆管癌）の 3.6%と報告されていること（J Gastroenterol 2021; 56: 250-60）。

また、101 試験では、NGS 法を用いた「FoundationOne 臨床試験用アッセイ」により、*FGFR2* 遺伝子のイントロン 17 又はエクソン 18 に切断点を有し、パートナー遺伝子のリーディングフレームが *FGFR2* 遺伝子と一致している場合に融合遺伝子（狭義の融合遺伝子）と定義され、遺伝子再構成と区別して判定された（7.R.2.1 参照）ものの、FISH 法、IHC 法及び RT-PCR 法により投与対象を特定し開発された既承認の医薬品については、その測定原理から上記の融合遺伝子と遺伝子再構成を区別することが困難であり、いずれも「融合遺伝子」（広義の融合遺伝子）と判定され、有効性及び安全性が検討されてきたと考えられる。本薬については、101 試験の結果等に基づく検討の結果、狭義の *FGFR2* 融合遺伝子及び *FGFR2* 遺伝子再構成を有する胆道癌患者が投与対象となることから、既承認の医薬品の効能・効果と同様に、両者を含めた広義の *FGFR2* 融合遺伝子の意図で、「*FGFR2* 融合遺伝子」陽性と設定することが適切である。以上に加え、胆道癌において「局所進行又は転移性」と「治癒切除不能」は同義であることを考慮し、*FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌を効能・効果として設定することが適切であると判断した。

以上より、添付文書の臨床成績の項において 101 試験の第Ⅱ相パートの対象患者の詳細（原発巣の部位等）について記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「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」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬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。
- 本薬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。
- 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

7.R.4.2 *FGFR2* 融合遺伝子の検査について

本薬の適応判定の補助を使用目的とするコンパニオン診断薬等として、シスメックス株式会社より「OncoGuide NCC オンコパネルシステム」が 2022 年 8 月 31 日に一変申請され、2023 年 2 月 28 日に承認されている。申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する *FGFR2* 融合遺伝子の検査について、以下のように説明している。

101 試験の第Ⅱ相パートでは、中央検査機関において Foundation Medicine 社の「FoundationOne 臨床試験用アッセイ」又は「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」により *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子再構成を有すると判定された患者集団において、本薬の有効性及び安全性が検討された（7.1.3.1、7.R.2.1 及び 7.R.4.1 参照）。「OncoGuide NCC オンコパネルシステム」は、「FoundationOne 臨床試験用アッセイ」により検出される *FGFR2* 融合遺伝子及び *FGFR2* 遺伝子再構成を検出可能な検査システムで

あり、同等性試験の結果、「FoundationOne 臨床試験用アッセイ」との良好な判定一致率が確認されていることから、本薬の有効性及び安全性が期待される患者集団を適切に特定可能であると考えられる。

以上より、本薬の使用にあたっては「OncoGuide NCC オンコパネルシステム」を用いて患者を選択することが適切であり、当該内容について効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人には、フチバチニブとして 1 日 1 回 20 mg を連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項では、以下の内容が設定されていた。

- 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。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について。

機構は、「6.R.1 食事の影響について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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。」と設定することが適切であると判断した。

- 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。
- 食後に本薬を投与した場合、本薬の 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。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について（7.R.5.2 参照）。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等を基に設定した用法・用量で 101 試験の第 II 相パートが実施され、当該試験の対象患者に対する本薬の一定の有効性及び安全性が示されたことから、101 試験の第 II 相パートにおける設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

- 国際共同第 I / II 相試験（101 試験）のうち、海外で実施された第 I 相用量漸増パートにおいて、QD 連日投与及び QD 週 3 日投与の奏効率はそれぞれ 9.3%（5/54 例）及び 2.8%（2/71 例）であり、QD 連日投与の奏効率が高かったこと。
- 国際共同第 I / II 相試験（101 試験）のうち、海外で実施された第 I 相用量漸増パートにおいて、本薬 20 mg を QD 連日投与した結果、DLT の発現は認められず、忍容性も良好であったこと（7.2.2.1 参照）。
- 国内第 I 相試験（010 試験）において、本薬 20 mg を QD 連日投与した結果、DLT の発現は認められず、忍容性も良好であったこと（7.1.2.1 参照）。
- 海外第 I 相試験（102 試験）において、本薬 20 mg の空腹時投与に対する高脂肪食後投与の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 0.576 [0.47, 0.70] 及び 0.862 [0.77, 0.96] であり、本薬 20 mg の高脂肪食後投与の曝露量は空腹時投与と比較して低下することが示されたものの

(6.1.2.1 参照)、食後投与時に認められた本薬の曝露量の低下が本薬の有効性に及ぼす影響は限定的であると考えたこと。

なお、現時点において、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「6.R.1 食事の影響について」の項に示す検討の結果、本薬は空腹時に投与することが適切であると考ええる。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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。」と設定することが適切であると判断した。

- 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。
- 食後に本薬を投与した場合、本薬の 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。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

101 試験の第Ⅱ相パートでは、本薬の用量調節基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の一定の有効性及び安全性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、101 試験の第Ⅱ相パートの設定に下記の変更を加えた用量調節基準を設定した。

- 漿液性網膜剥離に関する用量調節基準について、101 試験の第Ⅱ相パートにおいては、個別の用量調節基準は設定せず、その他の非血液毒性と同様に Grade 3 で休薬し Grade 1 以下に回復後、1 段階減量した用量で投与を再開すると規定されていた。しかしながら、101 試験の第Ⅰ相パートにおいて網膜剥離が認められた 4 例全例が本薬の休薬、減量又は投与中止により Grade 1 以下に回復したこと、及び早期の休薬、減量又は投与中止が重要と考えることを考慮し、症状がある場合又は検査で悪化が認められた場合は Grade にかかわらず本薬を休薬する旨及び休薬後も改善しない場合は本薬の投与を中止する旨を規定する。
- 血清リン濃度が 5.5 mg/dL 以上 7 mg/dL 以下の場合、1 週間以内に血清リン濃度を再測定し、上昇が継続している場合は高リン血症治療剤の増量等を検討する旨が規定されていたものの、本薬の添付文書において定期的な血清リン濃度の測定について注意喚起する予定であること、高リン血症治療剤である炭酸ランタンの添付文書において血清リン濃度の測定について注意喚起されていることから、血清リン濃度の再測定に関する基準は削除した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、用法・用量に関連する注意の項の用量調節に関する記載内容について、下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

- 本薬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。

減量の目安

減量レベル	投与量
通常投与量	20 mg
1 段階減量	16 mg
2 段階減量	12 mg
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*	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、本薬を休薬する。 - 休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本薬の投与を再開できる。改善しない場合は、本薬の投与を中止する。
高リン血症	血清リン濃度 5.5 mg/dL 以上 7 mg/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 7 mg/dL 超 10 mg/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 7 mg/dL 以下に改善した場合は、1 段階減量の用量で本薬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 7 mg/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 7 mg/dL 以下に改善しない場合は、7 mg/dL 以下になるまで本薬を休薬する。休薬後 7 mg/dL 以下に改善した場合は、休薬前の用量で本薬の投与を再開できる。
	血清リン濃度 10 mg/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 7 mg/dL 以下になるまで本薬を休薬する。休薬後 7 mg/dL 以下に改善した場合は、1 段階減量して本薬の投与を再開できる。 2 段階減量後、血清リン濃度が 10 mg/dL を超えた場合は、本薬の投与を中止する。
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薬を休薬する。回復後、1 段階減量して本薬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、同一用量で本薬の投与を再開できる。
	Grade 4	本薬の投与を中止する。

*：Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、101 試験の第Ⅱ相パート等における有害事象の発現状況を踏まえ、本薬投与時に特に注意が必要と考える事象である高リン血症及び漿液性網膜剥離に加えて、肝機能障害患者に対する本薬投与時の安全性情報は限られていることを考慮し、中等度以上の肝機能障害患者への投与も設定した。

本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する高リン血症及び漿液性網膜剥離の 101 試験の第Ⅱ相パートにおける発現状況を考慮し、それぞれ 120 例及び 1 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査を実施し、安全性情報等を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、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及び急性腎障害を設定した上で、肝機能障害患者における本薬の安全性情報を含めて情報収集することが適切であると判断した。

本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記の事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第Ⅰ相試験（010 試験）

7.3.1.1 用量漸増パート

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①8 mg QD 週3日投与群で0/1例、②16 mg QD 週3日投与群で0/1例、③24 mg QD 週3日投与群で1/1例（100%）、④36 mg QD 週3日投与群で3/3例（100%）、⑤56 mg QD 週3日投与群で6/7例（85.7%）、⑥80 mg QD 週3日投与群で6/6例（100%）、⑦120 mg QD 週3日投与群で4/4例（100%）、⑧160 mg QD 週3日投与群で6/6例（100%）、⑨16 mg QD 連日投与群で3/3例（100%）、⑩20 mg QD 連日投与群で7/7例（100%）に認められた。各群で発現率が40%以上の有害事象は、①齲歯及び癌疼痛各1例（100%）、②貧血、悪心、末梢性浮腫、血中クレアチニン増加、国際標準比増加、体重増加、低アルブミン血症、低リン酸血症、癌疼痛及び皮膚乾燥各1例（100%）、③貧血、倦怠感、食欲減退、低リン酸血症、四肢痛、傾眠及び紫斑各1例（100%）、④高リン酸塩血症3例（100%）、疲労及び爪の障害各2例（66.7%）、⑤高リン酸塩血症6例（85.7%）、不眠症4例（57.1%）、⑥高リン酸塩血症6例（100%）、食欲減退4例（66.7%）、便秘、下痢及び呼吸困難各3例（50.0%）、⑦高リン酸塩血症4例（100%）、便秘、ALT増加、AST増加、血中クレアチニン増加、低カリウム血症及び低リン酸血症各2例（50.0%）、⑧高リン酸塩血症6例（100%）、口内炎及び漿液性網膜剥離各4例（66.7%）、悪心及び発熱各3例（50.0%）、⑨悪心、食欲減退及び高リン酸塩血症各3例（100%）、便秘、口内炎、嘔吐、インフルエンザ様疾患、不眠症及び脱毛症各2例（66.7%）、⑩高リン酸塩血症7例（100%）、便秘及び悪心各5例（71.4%）、食欲減退3例（42.9%）であった。

重篤な有害事象は、①～③0例、④1/3例（33.3%）、⑤3/7例（42.9%）、⑥4/6例（66.7%）、⑦2/4例（50.0%）、⑧3/6例（50.0%）、⑨2/3例（66.7%）、⑩2/7例（28.6%）に認められた。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、⑥疾患進行2例（50.0%）（①～⑤及び⑦～⑩は該当なし）であり、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.1.2 用量拡大パート

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①56 mg QD 週 3 日投与群で 3/5 例 (60.0%)、②80 mg QD 週 3 日投与群で 2/3 例 (66.7%)、③120 mg QD 週 3 日投与群で 3/3 例 (100%)、④16 mg QD 連日投与群で 2/2 例 (100%)、⑤20 mg QD 連日投与群で 31/31 例 (100%) に認められた。各群で発現率が 40%以上の有害事象は、①発熱、体重減少、高リン酸塩血症及び皮膚乾燥各 3 例 (60.0%)、悪心、嘔吐及び血中クレアチニン増加各 2 例 (40.0%)、②高リン酸塩血症及び呼吸困難各 2 例 (66.7%)、③高リン酸塩血症 3 例 (100%)、悪心、食欲減退及び癌疼痛各 2 例 (66.7%)、④下痢及び高リン酸塩血症各 2 例 (100%)、霧視、便秘、悪心、疲労、爪囲炎、食欲減退、低リン酸血症、背部痛、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び発疹各 1 例 (50.0%)、⑤高リン酸塩血症 31 例 (100%)、食欲減退 18 例 (58.1%) であった。

重篤な有害事象は、①3/5 例 (60.0%)、②2/3 例 (66.7%)、③及び④0 例、⑤9/31 例 (29.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、⑤胆管閉塞 2 例 (6.5%) (①～④は該当なし) であり、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①1/5 例 (20.0%)、②～④0 例、⑤1/31 例 (3.2%) に認められた。各群で認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①十二指腸閉塞及び⑤肺腫瘍血栓性微小血管症であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.3.2 国際共同第 I / II 相試験 (101 試験)

7.3.2.1 第 I 相用量漸増パート

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①8 mg QD 週 3 日投与群で 5/6 例 (83.3%)、②16 mg QD 週 3 日投与群で 3/3 例 (100%)、③24 mg QD 週 3 日投与群で 2/3 例 (66.7%)、④36 mg QD 週 3 日投与群で 2/3 例 (66.7%)、⑤56 mg QD 週 3 日投与群で 3/3 例 (100%)、⑥80 mg QD 週 3 日投与群で 5/5 例 (100%)、⑦120 mg QD 週 3 日投与群で 3/4 例 (75.0%)、⑧160 mg QD 週 3 日投与群で 8/8 例 (100%)、⑨200 mg QD 週 3 日投与群で 6/7 例 (85.7%)、⑩4 mg QD 連日投与群で 4/4 例 (100%)、⑪8 mg QD 連日投与群で 4/5 例 (80.0%)、⑫16 mg QD 連日投与群で 12/14 例 (85.7%)、⑬20 mg QD 連日投与群で 7/7 例 (100%)、⑭24 mg QD 連日投与群で 14/14 例 (100%) に認められた。各群で発現率が 40%以上の有害事象は、②下痢 3 例 (100%)、無力症 2 例 (66.7%)、④上腹部痛、口内乾燥及び食欲減退各 2 例 (66.7%)、⑤発熱、リパーゼ増加、血小板数増加及びそう痒症各 2 例 (66.7%)、⑥高リン酸塩血症 4 例 (80.0%)、悪心及び低マグネシウム血症各 2 例 (40.0%)、⑦口内乾燥及び高リン酸塩血症各 3 例 (75.0%)、貧血、便秘、下痢、悪心、嘔吐、尿路感染及び低ナトリウム血症各 2 例 (50.0%)、⑧下痢及び高リン酸塩血症各 6 例 (75.0%)、貧血及び便秘各 4 例 (50.0%)、⑨高リン酸塩血症 6 例 (85.7%)、腹痛、下痢、悪心及び ALT 増加各 3 例 (42.9%)、⑩口内乾燥 2 例 (50.0%)、⑪食欲減退及び高リン酸塩血症各 2 例 (40.0%)、⑫高リン酸塩血症 9 例 (64.3%)、⑬高リン酸塩血症 6 例 (85.7%)、便秘 4 例 (57.1%)、貧血、下痢、ALT 増加及び AST 増加各 3 例 (42.9%)、⑭高リン酸塩血症 12 例 (85.7%)、便秘及び下痢各 7 例 (50.0%)、ALT 増加 6 例 (42.9%) であった (①及び③は該当なし)。

重篤な有害事象は、①1/6 例 (16.7%)、②0 例、③1/3 例 (33.3%)、④1/3 例 (33.3%)、⑤1/3 例 (33.3%)、⑥2/5 例 (40.0%)、⑦4/4 例 (100%)、⑧7/8 例 (87.5%)、⑨4/7 例 (57.1%)、⑩0 例、⑪1/5 例 (20.0%)、⑫9/14 例 (64.3%)、⑬3/7 例 (42.9%)、⑭6/14 例 (42.9%) に認められた。各群で 2 例以上に認められ

た重篤な有害事象は、⑧腹痛 2 例 (25.0%) 及び⑬疾患進行 2 例 (28.6%) であり (①～⑦、⑨～⑫及び⑭は該当なし)、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、⑦1/4 例 (25.0%)、⑭2/14 例 (14.3%) に認められ、それ以外の投与群では認められなかった。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、⑦不全片麻痺 1 例 (25.0%)、⑭悪心、嘔吐及び脊髄圧迫各 1 例 (7.1%) であり、うち、⑭悪心及び嘔吐各 1 例 (7.1%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2.2 第Ⅰ相用量拡大パート

有害事象は、①16 mg QD 連日投与群で 27/27 例 (100%)、20 mg QD 連日投与群の②コホート 1 で 57/57 例 (100%)、③コホート 2 で 34/34 例 (100%)、④コホート 3 で 15/15 例 (100%)、⑤コホート 4 で 13/13 例 (100%)、⑥コホート 5 で 23/24 例 (95.8%)、⑦コホート 6 で 26/27 例 (96.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①27/27 例 (100%)、②55/57 例 (96.5%)、③33/34 例 (97.1%)、④12/15 例 (80.0%)、⑤13/13 例 (100%)、⑥23/24 例 (95.8%)、⑦26/27 例 (96.3%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、①高リン酸塩血症 22 例 (81.5%)、悪心 12 例 (44.4%)、下痢 10 例 (37.0%)、便秘 9 例 (33.3%)、②高リン酸塩血症 48 例 (84.2%)、悪心 22 例 (38.6%)、脱毛症 18 例 (31.6%)、③高リン酸塩血症 30 例 (88.2%)、ALT 増加 14 例 (41.2%)、下痢 12 例 (35.3%)、④高リン酸塩血症 9 例 (60.0%)、便秘 5 例 (33.3%)、⑤高リン酸塩血症 12 例 (92.3%)、疲労及び AST 増加各 5 例 (38.5%)、ALT 増加 4 例 (30.8%)、⑥高リン酸塩血症 19 例 (79.2%)、下痢 11 例 (45.8%)、便秘 9 例 (37.5%)、疲労 8 例 (33.3%)、⑦高リン酸塩血症 21 例 (77.8%)、悪心 13 例 (48.1%)、便秘 11 例 (40.7%)、下痢 10 例 (37.0%) であった。

重篤な有害事象は、①4/27 例 (14.8%)、②26/57 例 (45.6%)、③13/34 例 (38.2%)、④10/15 例 (66.7%)、⑤9/13 例 (69.2%)、⑥11/24 例 (45.8%)、⑦13/27 例 (48.1%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、②腹痛及び敗血症各 3 例 (5.3%)、大腸炎、腸閉塞、肝不全、胆道感染、疾患進行、脱水、血中ビリルビン増加及び急性腎不全各 2 例 (3.5%)、③頭痛 2 例 (5.9%)、④疾患進行 3 例 (20.0%)、⑦敗血症 3 例 (11.1%) であり (①、⑤及び⑥は該当なし)、うち、②腸閉塞 2 例 (3.5%)、血中ビリルビン増加 1 例 (1.8%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①1/27 例 (3.7%)、②5/57 例 (8.8%)、③3/34 例 (8.8%)、④3/15 例 (20.0%)、⑤2/13 例 (15.4%)、⑥4/24 例 (16.7%)、⑦4/27 例 (14.8%) に認められた。各群で認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①無力症 1 例 (3.7%)、②急性胆管炎、門脈血栓症、白内障、食道潰瘍、口内炎、発熱、脊椎圧迫骨折及び背部痛各 1 例 (1.8%)、③歩行障害、全身健康状態悪化、筋力低下及び不全片麻痺各 1 例 (2.9%)、④下痢、胃腸出血、疲労、食欲減退及び爪甲剥離症各 1 例 (6.7%)、⑤腸閉塞及び急性膵炎各 1 例 (7.7%)、⑥網膜剥離、疲労、食欲減退、筋力低下、湿疹及び腸閉塞各 1 例 (4.2%)、⑦下痢、十二指腸閉塞、悪心、嘔吐、疲労、肺塞栓症及び貧血各 1 例 (3.7%) であり、うち、②口内炎及び白内障各 1 例 (1.8%)、④下痢、疲労、食欲減退及び爪甲剥離症各 1 例 (6.7%)、⑥網膜剥離及び湿疹各 1 例 (4.2%)、⑦下痢、悪心及び嘔吐各 1 例 (3.7%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2.3 第Ⅱ相パート

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 102/103 例 (99.0%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 41 のとおりであった。

表 41 発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)	
	103 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	103 (100)	79 (76.7)
眼障害		
ドライアイ	22 (21.4)	1 (1.0)
胃腸障害		
便秘	40 (38.8)	0
下痢	37 (35.9)	1 (1.0)
口内乾燥	36 (35.0)	0
悪心	25 (24.3)	2 (1.9)
口内炎	25 (24.3)	6 (5.8)
腹痛	22 (21.4)	3 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	35 (34.0)	8 (7.8)
臨床検査		
AST 増加	26 (25.2)	10 (9.7)
代謝および栄養障害		
高リン酸塩血症	88 (85.4)	31 (30.1)
食欲減退	24 (23.3)	3 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	23 (22.3)	0
神経系障害		
味覚異常	21 (20.4)	0
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	35 (34.0)	0
皮膚乾燥	30 (29.1)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	22 (21.4)	5 (4.9)

重篤な有害事象は 40/103 例 (38.8%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、疾患進行 5 例 (4.9%)、発熱 4 例 (3.9%)、腹水、上部消化管出血及び胆管閉塞各 3 例 (2.9%)、敗血症、尿路感染、転倒、食欲減退、脱水、腫瘍疼痛、片頭痛、一過性脳虚血発作及び呼吸困難各 2 例 (1.9%) であり、うち、片頭痛 2 例 (1.9%)、発熱、上部消化管出血、尿路感染及び一過性脳虚血発作各 1 例 (1.0%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 8/103 例 (7.8%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、貧血、食道炎、口腔知覚不全、口内炎、胆管閉塞、低血糖、中枢神経系転移、腫瘍疼痛、浮動性めまい及び咽頭の炎症各 1 例 (1.0%) であり、うち、食道炎、口腔知覚不全、口内炎及び咽頭の炎症各 1 例 (1.0%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第 I 相試験 (102 試験)

有害事象は、空腹時投与で 2/16 例 (12.5%)、高脂肪食摂取後投与で 1/16 例 (6.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。各投与時で 2 例以上に発現した有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.4 海外第 I 相試験 (103 試験)

7.3.4.1 パート 1

有害事象は、①本薬単独投与時 (A 期) で 5/20 例 (25.0%)、②イトラコナゾール単独投与時 (B1 期) で 7/20 例 (35.0%)、③本薬とイトラコナゾールとの併用投与時 (B2 期) で 2/20 例 (10.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①1/20 例 (5.0%)、②0 例、③0 例に認められた。本薬が投与された①及び③で発現率が 10%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.4.2 パート 2

有害事象は、①本薬投与時で 0/20 例、②リファンピシン単独投与時 (D1 期) で 10/20 例 (50.0%)、③本薬とリファンピシンとの併用投与時 (D2 期) で 2/20 例 (10.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。本薬が投与された①及び③で発現率が 10%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.4 海外第 I 相試験 (020 試験)

有害事象は 1/24 例 (4.2%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 1/24 例 (4.2%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.5 海外第 I 相試験 (104 試験)

有害事象は、①本薬単独投与時 (A 期) で 3/20 例 (15.0%)、②ランソプラゾール単独投与時 (B1 期) で 6/20 例 (30.0%)、③本薬とランソプラゾールとの併用投与時 (B2 期) で 5/20 例 (25.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。本薬が投与された①及び③で発現率が 10%以上の有害事象は、③頭痛 2 例 (10.0%) であった (①は該当なし)。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.6 海外第 I 相試験 (105 試験)

有害事象は、①ミダゾラム単独投与時 (A 期) で 4/24 例 (16.7%)、②本薬単独投与時 (B1 期) で 3/24 例 (12.5%)、③本薬とミダゾラムとの併用投与時 (B2 期) で 8/24 例 (33.3%) に認められ、本薬が投与された②及び③で本薬との因果関係が否定できない有害事象は、②3/24 例 (12.5%)、③8/24 例 (33.3%) に認められた。本薬が投与された②及び③で発現率が 10%以上の有害事象は、③下痢 5 例 (20.8%)、腹痛 3 例 (12.5%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.7 海外第 I 相試験 (106 試験)

有害事象は 2/6 例 (33.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 1/6 例 (16.7%) に認められた。2 例以上に発現した有害事象は、皮膚裂傷 2 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.8 海外第 I 相試験 (107 試験)

有害事象は、①本薬 20 mg 投与時 (A 期) で 7/45 例 (15.6%)、②本薬 80 mg 投与時 (B 期) で 7/47 例 (14.9%)、③プラセボ投与時 (C 期) で 9/47 例 (19.1%)、④モキシフロキサシン投与時 (D 期) で 6/47 例 (12.8%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①3/45 例 (6.7%)、②1/47 例 (2.1%)、③2/47 例 (4.3%)、④1/47 例 (2.1%) に認められた。各投与時で発現率が 10%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2.2) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の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に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、*FGFR* のチロシンキナーゼに対する阻害作用を有すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、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に対する治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考ええる。また、機構は、有効性、効能・効果等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和5年5月15日

申請品目

[販 売 名] リトゴビ錠 4 mg
[一 般 名] フチバチニブ
[申 請 者] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和4年7月28日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

化学療法歴のある *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子再構成を有する治癒切除不能な肝内胆管癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（101試験）の第Ⅱ相パートにおける以下の結果に加え、*FGFR2* 融合遺伝子及び *FGFR2* 遺伝子再構成の腫瘍生物学的な意義（7.R.2.1 参照）等を考慮すると、当該患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は、41.7 [32.1, 51.9]（43/103 例）であり、95%CI の下限値が閾値奏効率（10%）を上回ったこと。
- *FGFR2* 融合遺伝子を有する患者集団及び *FGFR2* 遺伝子再構成を有する患者集団における奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 44.6 [33.0, 56.6]（33/74 例）及び 33.3 [14.6, 57.0]（7/21 例）であり、*FGFR2* 融合遺伝子を有する患者と *FGFR2* 遺伝子再構成を有する患者との間で、奏効率に明確な差異は認められなかったこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子再構成を有する治癒切除不能な肝内胆管癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、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及び急性腎障害であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬、減量等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「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」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 本薬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。
- 本薬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。
- 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・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ない。
- 食後に本薬を投与した場合、本薬の 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。
- 本薬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。

減量の目安

減量レベル	投与量
通常投与量	20 mg
1段階減量	16 mg
2段階減量	12 mg
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*	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、本薬を休薬する。 • 休薬後、改善した場合は、1段階減量して本薬の投与を再開できる。改善しない場合は、本薬の投与を中止する。
高リン血症	血清リン濃度 5.5 mg/dL 以上 7 mg/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 7 mg/dL 超 10 mg/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7 mg/dL 以下に改善した場合は、1段階減量の用量で本薬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7 mg/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7 mg/dL 以下に改善しない場合は、7 mg/dL 以下になるまで本薬を休薬する。休薬後7 mg/dL 以下に改善した場合は、休薬前の用量で本薬の投与を再開できる。
	血清リン濃度 10 mg/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7 mg/dL 以下になるまで本薬を休薬する。休薬後7 mg/dL 以下に改善した場合は、1段階減量して本薬の投与を再開できる。 • 2段階減量後、血清リン濃度が10 mg/dL を超えた場合は、本薬の投与を中止する。
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薬を休薬する。回復後、1段階減量して本薬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、同一用量で本薬の投与を再開できる。
	Grade 4	• 本薬の投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、安全性検討事項を高リン血症、漿液性網膜剥離、中等度以上の肝機能障害患者への投与、調査予定症例数を120例、観察期間を1年間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、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及び急性腎障害を設定した上で、肝機能障害患者における本薬の安全性情報も収集することが適切である。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床

試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のよう回答した。

- 本調査の安全性検討事項については、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及び急性腎障害、並びに肝機能障害患者への使用を設定する。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮し、それぞれ 107 例及び 1 年間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論等を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 42 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 43 及び表 44 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切であると判断した。

表 42 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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 • 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 • 急性腎障害 • 肝機能障害患者への使用 • 胚・胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 43 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査 • 使用成績調査（全例調査）	該当なし	• 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資材の作成及び提供 • 患者向け資材の作成及び提供

表 44 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	1 年間
調査予定症例数	107 例
主な調査項目	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及び急性腎障害、並びに肝機能障害患者への使用 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、原発部位、前治療歴、既往歴又は合併症、肝機能障害の重症度等）、本薬の投与状況、有害事象等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・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

[用法・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。

[承認条件]

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。

[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。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

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。
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。
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、「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。
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。

[用法・用量に関連する注意]

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。

- 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。
- 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。

減量の目安

減量レベル	投与量
通常投与量	20 mg
1 段階減量	16 mg
2 段階減量	12 mg
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*	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 5.5 mg/dL 以上 7 mg/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 7 mg/dL 超 10 mg/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 7 mg/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 7 mg/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 7 mg/dL 以下に改善しない場合は、7 mg/dL 以下になるまで本剤を休薬する。休薬後 7 mg/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 10 mg/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 7 mg/dL 以下になるまで本剤を休薬する。休薬後 7 mg/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 10 mg/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。

*：Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AKT	protein kinase B	
ALAG	absorption lag time	吸収遅延時間
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CGH	comparative genomic hybridization	比較ゲノムハイブリダイゼーション
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CRP	C reactive protein	C 反応性タンパク
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したフチバチニブ
D1	duration of zero-order input	0 次インプットの持続時間
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
ESMO ガイドライン	Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
F	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FGF	fibroblast growth factor	線維芽細胞増殖因子
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
FISH	fluorescence <i>in situ</i> hybridization	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
FRS2	fibroblast growth factor receptor substrate 2	
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	γ -glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー

略語	英語	日本語
HPMC	hydroxypropylmethylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
IC ₅₀	concentration that results in 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
IL-2	interleukin-2	インターロイキン-2
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IRC	independent review committee	独立評価委員会
ka	first-order absorption rate constant	一次吸収速度定数
K _I	concentration causing half-maximal inactivation	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害剤の濃度
K _i	inhibition constant	阻害定数
k _{inact}	maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MAPK	mitogen-activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MEK	mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ/細胞外シグナル調節キナーゼ
MPE	mean photo effect	光平均作用
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	mass spectrum	質量スペクトル
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancers	
NE	not evaluable	評価不能
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンサー
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficiency mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
P _{app A→B}	apparent permeability in apical to basal direction	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	progeressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間

略語	英語	日本語
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase	ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PLC- γ	phospholipase C- γ	ホスホリパーゼ C- γ
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	
QD	quaque die	1 日 1 回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
$\Delta\Delta$ QTcF		QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差
QW	quaque 1 week	1 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定基規準
RET	rearranged during transfection	
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SD	stable disease	安定
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
STAT	signal transducer and activator of transcription	
TACC3	transforming acidic coiled-coil containing protein 3	
UV-A	ultraviolet light-A	紫外線 A 波
UV-VIS	ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
Vc/F	apparent central volume of distribution	中心コンパートメントの見かけの分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
010 試験		10059010 試験
020 試験		10059020 試験
101 試験		TAS-120-101 試験
102 試験		TAS-120-102 試験
103 試験		TAS-120-103 試験
104 試験		TAS-120-104 試験
105 試験		TAS-120-105 試験
106 試験		TAS-120-106 試験
107 試験		TAS-120-107 試験
108 試験		TAS-120-108 試験
申請		製造販売承認申請
本薬		フチバチニブ