リトゴビ 4mgに関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は，大鵬薬品工業株式会社に帰属するものであり，当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません.

大鵬薬品工業株式会社

リトゴビ錠 4 mg

（フチバチニブ）

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
略号一覧 3
1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1　起原又は発見の経緯 4
1.5.2　胆道癌の疫学と治療法 4
1.5.2.1　胆道癌の疫学と *FGFR2* 遺伝子再構成（融合含遺伝子を含む）について 4
1.5.2.2　胆道癌の現状と問題点 4
1.5.3　開発の経緯 6
1.5.3.1　品質に関する経緯 7
1.5.3.2　非臨床開発の経緯 7
1.5.3.3　臨床開発の経緯 9
1.5.4　胆道癌における申請について 11
1.5.5　進行中の臨床試験 11
1.5.6　参考文献 12

図一覧

図 1.5.3-1　開発の経緯図 6
図 1.5.3.3-1　臨床開発経緯 9

略号一覧

略号	内容
^{14}C	Carbon 14 isotope：炭素 14 同位体
AKT	v-akt murine thymoma viral oncogene homolog
ATP	Adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours：投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CCA	Cholangiocarcinoma：胆管癌
CDDP	Cisplatin：シスプラチン
CI	Confidence interval：信頼区間
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
DNA	Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
eCCA	Extra-hepatic cholangiocarcinoma：肝外胆管癌
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
FOLFOX	Fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin : フルオロウラシル・レボホリナート・オキサリプラチンの 3 剤併用
Gem	Gemcitabine：ゲムシタビン
hERG	Human ether-a-go-go-related gene：ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
iCCA	Intra-hepatic cholangiocarcinoma：肝内胆管癌
LFHC	Liquid-filled hard capsule：液体充塡硬カプセル剤
MEK	Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase
MTD	Maximum tolerated dose：最大耐量
ORR	Objective response rate：客観的奏効率
OS	Overall survival：全生存期間
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein：P 糖タンパク質
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
QD	Once daily：1 日 1 回
RD	Recommended dose：推奨用量
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RH	Relative humidity：相対湿度
RP2D	Recommended Phase 2 dose：Phase 2 の推奨用量
S-1	An oral fluoride-derived pyrimidine anticancer agent; consisting of tegafur combined with gimeracil and oteracil potassium：テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

フチバチニブ（TAS-120，以下，本剤）は，大鵬薬品工業株式会社にて創製された線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）に高い選択性を有する経口投与可能な新規の低分子阻害剤である．本剤は，共有結合により FGFR1～4 の 4 種類すべてのキナーゼ活性を強力に阻害し，その下流のシグナル伝達を抑制した．本剤は，287 種のキナーゼに対するプロファイリング試験において，高い選択性をもって FGFR を阻害した．In vitro 試験において，本剤は *FGFR* 遺伝子異常を有するヒトがん細胞株の増殖を選択的に阻害することが示された．更に，他のアデノシン三リン酸（ATP）競合的 FGFR 阻害剤が耐性を示す複数の FGFR 変異に対して，野生型 FGFR の阻害と同程度の強さで阻害した．In vivo 試験では，*FGFR* 遺伝子異常を有する腫瘍を皮下移植したヌードマウス又はヌードラットモデルにおいて，本剤の強力な抗腫瘍効果が認められ，*FGFR* 遺伝子異常を有するヒトの腫瘍に対しても高い抗腫瘍効果が期待される薬剤である．

1.5.2　胆道癌の疫学と治療法

1.5.2.1　胆道癌の疫学と *FGFR2* 遺伝子再構成（融合含遺伝子を含む）について

胆道癌は胆道にできる癌の総称であり，胆管癌（CCA），胆嚢癌，乳頭部癌に分類される [1]．解剖学的に CCA は肝外 CCA（eCCA，全体の 80%～90%を占める）と肝内 CCA（iCCA）に分類される [2]．

癌の発生部位別集計によると，2018 年の eCCA と乳頭部癌の患者数（部位不明の胆道癌も含む）は 14278 人（男性 8439 人，女性 5839 人）であり，胆嚢癌は 7923 人（男性 3487 人，女性 4436 人）であり，胆嚢・胆管の癌患者数は約 22200 人である（男性約 11900 人，女性約 10300 人）[3]．iCCA は発生部位が肝内のため，がん登録・統計上は原発性肝癌に含まれる．原発性肝癌に占める iCCA の割合が約 6%[4] と考えられるため，2018 年の癌の発生部位別集計で肝臓に分類された患者数約 38300 人 [3] の約 6%が iCCA の患者数に相当し約 2300 人（男性約 1570 人，女性約 730 人）である．よって，胆道癌［CCA（肝内・肝外），胆嚢癌及び乳頭部癌］の患者数は年間約 24500 人である．（第 2.5.1.3.1）

本剤の治療対象となる *FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する胆道癌は，2014 年に初めて報告され，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）は iCCA 患者では約 10%～16%に認められ [5, 6]，eCCA 患者ではその割合はかなり低い [5, 6]．また，切除不能な胆道癌患者に限定された研究結果が 2021 年に報告され，*FGFR2* 遺伝子再構成の陽性率は iCCA では 7.4%，eCCA では 3.6%，胆嚢癌，乳頭部癌では発現が認められなかった [7]．*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）は，胆道癌において，「がんドライバー」となっていることが示唆されている [6]．

1.5.2.2　胆道癌の現状と問題点

1.5.2.2.1　化学療法

胆道癌は切除不能の場合，現時点では化学療法，放射線治療，化学放射線療法，胆道ドレナージ，ステント，緩和治療の選択肢はあるが，患者の予後は不良である [1]．切除不能又は転移性病変を有する患者では，依然として全身化学療法が主な治療方法であり，特定の遺伝子異常の有無に関わらず使用される [8-11]．一次化学療法は，本邦と欧米諸国に共通してゲムシタビン（Gem）+シスプラチン（CDDP）併用療法がある．上記に加えて，本邦では Gem+テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（S-1）併用療法 [10]，又は Gem+CDDP+ S-1 併用療法があ

る[11]．腎機能に懸念がある場合には，CDDP の代わりにオキサリプラチンを用いる場合もある[9]．二次化学療法は標準化学療法が確立されておらず，761 名を対象とした 22 試験のレトロスペクティブのメタアナリシスでは，全生存期間（OS）の平均値は 7.2 ヶ月［95%信頼区間（CI）：6.2，8.2］，無増悪生存期間（PFS）の平均値は 3.2 ヶ月（95% CI：2.7，3.7），客観的奏効率（ORR）の平均値は 7.7%（95% CI：4.6，10.9）と報告されている[12]．本邦においては第 3 相ランダム化比較試験によって OS の延長を示したレジメンはなく，S-1 の単独療法又は Gem 単独療法が日常診療で使用されているが，PFS の中央値は 1.6～5.4 ヶ月，OS の中央値は 4.1～13.5 ヶ月であった[1]．一方で海外においては，フルオロウラシル・レボホリナート・オキサリプラチンの 3 剤併用療法（FOLFOX 療法）の第 3 相試験の結果から二次化学療法として推奨されることが多い[8, 13, 14]．しかし，治療成績は OS の中央値が 6.2 ヶ月（95% CI：5.4，7.6），PFS の中央値が 4.0 ヶ月（95% CI：3.2，5.0），ORR が 5%と報告されており，臨床的有用性は十分ではない[13]．

1.5.2.2.2　　*FGFR2* 遺伝子再構成に対する治療法

FGFR2 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する胆道癌患者については，化学療法の治療成績に関する情報はほとんど報告されていない．進行又は転移性 CCA 患者及び *FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する CCA 患者 38 名を対象としたレトロスペクティブ解析の結果，PFS 中央値は 4.4 ヶ月（95% CI：3.0，5.3）であり[15]，遺伝子で選別していない二次化学療法を受けた CCA 患者の PFS とほぼ同じであった[12]．更に，二次化学療法を受けた *FGFR2* 遺伝子再構成を有する CCA 患者 71 名を対象とした別のレトロスペクティブ解析での ORR は 5.4%（95% CI：0.7，18.2）と報告されており，遺伝子再構成の有無にかかわらず，二次化学療法を受けた CCA 集団の ORR と明らかな差は認められなかった[16]．

近年，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する既治療の CCA 患者に対して，ATP 競合的 FGFR 阻害薬であるペミガチニブとインフィグラチニブの ORR に基づく有効性が示された[17,18]．ペミガチニブは本邦において *FGFR2* 融合遺伝子を有する切除不能な胆道癌に対して承認されている．また，CCA の治療薬として米国では迅速承認され，欧州では条件付き承認されている．また，インフィグラチニブは本邦及び欧州では承認されていないが，米国で迅速承認されている．ペミガチニブとインフィグラチニブが二次化学療法以降の胆道癌又は CCA に対する治療法として承認されているが，いずれも検証的な第 3 相試験での有効性は確立されていない．また，ペミガチニブ及びインフィグラチニブは，二次化学療法を対象とした *FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する CCA 患者を対象とした非対照第 2 相試験で臨床的有用性を示し，23%～36%の ORR が報告されている[17,18]が，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する胆道癌患者において，より高い抗腫瘍効果が長期に持続する新規標的療法のニーズは満たされていない．

1.5.3　開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5.3-1 に示した.

区分	主要試験	実施時期	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年
品質	品質に関する試験	20[redacted]年[redacted]月～継続中	[redacted]										
薬理	効力を裏付ける試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月											
	安全性薬理試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月											
動態	分析法	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月											
	吸収	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月											
	分布	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月											
	代謝	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月											
	排泄	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月											
	薬物相互作用	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月											
毒性	反復投与毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月											
	遺伝毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月											
	生殖発生毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月											
	その他の毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月											

[redacted]

図 1.5.3-1　開発の経緯図

1.5.3.1　品質に関する経緯

原薬の製造方法の開発，規格及び試験方法の設定，並びに安定性試験は，大鵬薬品工業株式会社で実施した．

原薬は，長期保存試験［25℃／60%相対湿度（RH)］条件下 48 箇月保存及び加速試験（40℃／75%RH）条件下 6 箇月保存において安定であったことから，長期保存期間 48 箇月に 12 箇月を加えた期間（60 箇月）をリテスト期間として外挿可能と判断し，貯法を「室温，密閉容器」，リテスト期間を「60 箇月」とした．なお，現在，長期保存試験を継続している．

製剤の処方設計，製法の開発，規格及び試験方法の設定，並びに安定性試験は，大鵬薬品工業株式会社で実施した．

製剤は，長期保存試験（25℃／60%RH）条件下 36 箇月保存及び加速試験（40℃／75%RH）条件下 6 箇月保存において安定であったことから，長期保存期間 36 箇月に 12 箇月を加えた期間（48 箇月）を有効期間として外挿可能と判断し，貯法を「室温，気密容器」，有効期間を「48 箇月」とした．なお，現在，長期保存試験を継続している．

1.5.3.2　非臨床開発の経緯

1.5.3.2.1　薬理試験

本剤は，構造的に新規の不可逆的な FGFR1～4 阻害薬である．本剤は，酵素アッセイにおいて FGFR1-4 を選択的に阻害し，50%阻害濃度は 1.4～3.7 nmol/L であった．また 287 種のキナーゼに対するプロファイリング試験において，本剤は高い選択性をもって FGFR を阻害した．

In vitro において，本剤は *FGFR* 遺伝子異常（遺伝子増幅，点変異及び遺伝子転座を含む）を有する胃癌，乳癌，肺癌，子宮内膜癌及び膀胱癌に由来したヒト癌細胞株の増殖を選択的に阻害した．更に薬剤耐性クローンの出現頻度は，可逆的な ATP 競合型 FGFR 阻害薬に比べ本剤の方が低かった．本剤は，FGFR2 V565I ゲートキーパー変異体を含む複数の薬剤耐性 FGFR2 変異体に対して，野生型 FGFR と同程度の強さでリン酸化を阻害した．

In vivo において，本剤の経口投与は，*FGFR2* の遺伝子異常を有するヒト腫瘍株の異種移植モデルにおいて，用量依存的な腫瘍縮小作用を示した．更に，その作用は FGFR のリン酸化の持続的な阻害と相関した．

1.5.3.2.2　薬物動態試験

ラット及びイヌに対して本剤を単回投与及び反復投与［隔日及び 1 日 1 回（QD)］したとき，最高血漿中濃度（C_{max}）及び投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）は投与量の増加に伴い増加し，反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は単回投与と比べておおむね同様と考えた．どのパラメータにも明確な性差は認められなかった．ラットでの胆汁中排泄率（投与量の 61.0%）及び尿中排泄率（投与量の 4.6%）から算出された吸収率は少なくとも 65.6%であった．

雄性有色ラットに[^{14}C]TAS-120 を単回経口投与したとき，ほとんどの組織において放射能濃度は投与後 1 時間で最高値に到達した．投与後 336 時間時点において，メラニン含有組織であるブドウ膜及び網膜上皮細胞に比較的高い放射能の残存が認められた．ブドウ膜及び網膜上皮細胞を除く組織では，有色ラットとアルビノラットの間で放射能の組織分布に大きな差はなかった．

本剤はマウス，ラット，イヌ及びヒトの血漿タンパクへの高い結合率を示した（> 90%）．この結合は本剤の濃度に依存しなかった．ヒトの血漿タンパク画分の中では，本剤は主にアルブミ

ン及びα1酸性糖タンパク質に結合した．本剤はヒトの血液では血球よりはむしろ主に血漿に分布した．

ヒトの肝ミクロソーム並びに肝細胞を用いて本剤の in vitro 代謝物プロファイルを検討した．ヒトでの主な代謝経路は*O*-脱メチル化，酸化，水酸化，グルタチオン抱合及びシステイン抱合と考えた．ラット及びイヌの試料を用いて，本剤の代謝物プロファイルを検討した．本剤の代謝経路は，ラットではシステイン抱合，*N*-アセチルシステイン抱合，酸化，水酸化，*O*-脱メチル化及びグルクロン酸抱合であり，イヌではシステイン抱合，酸化，*O*-脱メチル化及び硫酸抱合であった．

ヒト肝試料では，チトクローム P450（CYP）3A が本剤の CYP を介した肝臓での代謝に関わる主な酵素であった．

本剤及び関連代謝物は，ラット及びイヌでは主に糞中，胆管カニューレを挿入した雄性ラットでは胆汁中に排泄された．これらの結果は，雄性ラットに経口投与した放射標識体は主に胆汁を介して糞中に排泄されることを示した．投与した放射標識体の合計 98.6%が試料の採取期間内に回収された．

その他に薬物動態（PK）試験として，Caco-2 細胞における透過性試験及びトランスポーターと CYP との相互作用を評価する in vitro 試験を実施した．

1.5.3.2.3　　毒性試験

本剤の毒性試験として，予備的用量設定試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験，光毒性試験及び安全性薬理試験を実施した．なお，安全性薬理試験概要は本項中に記載した．

ラット及びイヌでの主な毒性所見は，低用量での無機リン及びカルシウムの血漿中濃度の増加，種々の器官及び組織の異所性石灰化，骨・軟骨病変及び角膜病変であった．これらの毒性は FGFR 阻害効果のメカニズムに基づくものと考えた．In vitro で本剤は 10 μmol/L 以上の濃度でヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（hERG）電流を抑制したが，テレメトリ装置を埋め込んだ覚醒イヌでは 10 mg/kg 以下の用量で心血管系には影響しなかった．更に，hERG 電流の 50%阻害濃度値（3105 ng/mL）は，イヌの 4 週間反復経口投与毒性試験で重篤な毒性が観察された用量である 10 mg/kg の C_{max}（531 ng/mL）の 5 倍を超えていた．したがって，臨床において不整脈を伴う QT 間隔延長などが生じるリスクは低いと考えた．中枢神経系と呼吸器系については，30 mg/kg の用量まで影響は認められなかったことから，これらの器官に対する潜在的リスクは認められなかった．

本剤は in vitro 染色体異常試験によって染色体異常誘発性の可能性があることが示唆されたが，in vitro 変異原性試験（Ames 試験），in vivo 染色体異常誘発試験（ラット小核試験）及び in vivo DNA 損傷試験（ラット肝臓を用いたコメット試験）の結果は陰性であったことから，ヒトにおける遺伝毒性の発生リスクは低いと考えた．

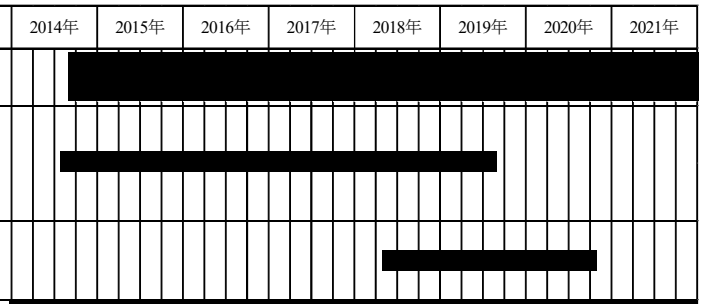
非臨床での光毒性試験の結果から，本剤の光毒性はないと考えた．

生殖発生毒性試験において，本剤は現状の臨床用量よりも低用量域から胎児の低体重及び先天性欠損症がみられ，高用量では胎児の死亡が認められている．

1.5.3.3　臨床開発の経緯

臨床開発の経緯を図 1.5.3.3-1 に示した.

開発相	試験の目的	試験番号（地域）	資料区分	試験期間
1	Dose Escalationパート：フチバチニブのMTD及び／又はRP2Dを決定する. Expansionパート：安全性，有効性，PK及びPharmacodynamicを評価する.	10059010（国内）	評価	2014年7月～20[redacted]年[redacted]月
1	Phase 1 Dose Escalationパート：MTD/RP2Dを確定する.	TAS-120-101 Phase 1パート（海外）	参考	2014年7月～2019年7月
1	Phase 1 Expansionパート：特定の*FGF/FGFR*異常を有する複数の腫瘍の種類におけるフチバチニブの安全性及び有効性を評価する.		評価	
2	フチバチニブの抗腫瘍効果（ORR）及び安全性を評価する.	TAS-120-101 Phase 2パート（国際共同）	評価	2018年4月～2020年10月
1	錠剤及びLFHC製剤のPKパラメータを評価及び比較する.	10059020（国内）	参考	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
1	絶食条件下のフチバチニブのPKに対して食事が及ぼす影響を評価する.	TAS-120-102（海外）	評価	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
1	強いCYP3A4及びP-gp阻害薬並びに強いCYP3A4及びP-gp誘導剤の反復投与がフチバチニブの単回投与時のPKに及ぼす影響を明らかにする.	TAS-120-103（海外）	評価	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
1	PPIの反復投与がフチバチニブの単回投与時のPKに及ぼす影響を明らかにする.	TAS-120-104（海外）	参考	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
1	フチバチニブの反復投与が高感度CYP3A基質の単回投与時のPKに及ぼす影響を明らかにする.	TAS-120-105（海外）	参考	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
1	放射性標識[^{14}C]-フチバチニブを単回経口投与後にマスバランスを評価し，フチバチニブのPKプロファイルの特徴を明らかにする.	TAS-120-106（海外）	参考	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
1	臨床推奨用量及び臨床推奨用量を超える用量のフチバチニブを単回投与したときのQTc，ECGパラメータ，PKに対する影響を評価する.	TAS-120-107（海外）	参考	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月



[redacted]

図 1.5.3.3-1　臨床開発経緯

1.5.3.3.1　国内の臨床開発の概要

2014 年より海外で開始した TAS-120-101 試験と同時期の本邦において進行固形癌患者を対象とした第 1 相試験（10059010 試験）を実施した．本試験は進行固形癌患者を対象に，本剤の安全性，忍容性，PK，薬力学及び抗腫瘍効果を検討する非盲検，非ランダム化，用量漸増の第 1 相試験である．本試験は Dose Escalation Phase と Expansion Phase の 2 つの Phase から構成された．Dose Escalation Phase の主目的は，標準治療後の進行固形癌患者を対象に，本剤の最大耐量（MTD）及び推奨用量（RD）の決定並びに安全性プロファイルを検討することであった．Dose Escalation Phase において，TAS-120-101 試験と同じ本剤 20 mg QD において本剤の忍容性が確認され，RD として決定した．Expansion Phase の主目的は，FGFR の異常が確認された胃癌患者，又は線維芽細胞増殖因子（FGF）/FGFR の異常が確認されたその他の進行固形癌患者を対象に，本剤の RD における有効性を検討することであった．

また，健康成人被験者を対象とした第 1 相試験（10059020 試験）では，本剤の錠剤と液体充塡硬カプセル剤（LFHC）の PK の比較を実施した．本剤の C_{max}，投与 0 時間から 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積及び投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積の幾何平均値の比の点推定値（90% CI）は，それぞれ 0.991（0.834～1.177），1.050（0.939～1.175）及び 1.093（0.973～1.228）であり，生物学的同等性の許容域である 0.80～1.25 の範囲内であった．更に，PK パラメータでは本剤の錠剤と LFHC の間に統計学的に有意な差は認められなかった．したがって，錠剤と LFHC のバイオアベイラビリティは生物学的に同等であると結論づけられた．

1.5.3.3.2　海外の臨床開発の概要

2014 年より *FGF/FGFR* 遺伝子異常を有する進行固形癌患者を対象とした国際共同第 1/2 相試験（TAS-120-101 試験）を実施し，本剤の安全性，忍容性，PK，薬力学及び抗腫瘍効果を評価した．TAS-120-101 試験の Phase 1 パートは，標準療法すべてに不応又は標準療法がない FGF/FGFR の異常を伴う固形癌患者を対象に，本剤の安全性，忍容性，PK，薬力学，及び抗腫瘍効果を評価する非盲検，非ランダム化，用量漸増の第 1 相試験である．本試験の Phase 1 パートは Dose Escalation Phase と Expansion Phase の 2 つの Phase から構成された．Dose Escalation Phase の主目的は，本剤の MTD 及び/又は RD の決定とし，Expansion Phase では，特定の *FGF/FGFR* 異常を伴う癌患者における本剤の MTD 及び/又は RD の有効性の評価とした．その結果，RD は QD 20 mg に決定した．本試験については，当初，Phase 1 パートのみが計画されていたが，*FGFR2* 遺伝子再構成を有する iCCA 患者に対し抗腫瘍効果が確認されたことから，2017 年 8 月より前治療歴のある *FGFR2* 遺伝子再構成を有する iCCA を対象とした Phase 2 パートが追加された．主要評価項目は，Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）version.1.1 に基づく独立判定による ORR である．この Phase 2 パートは，*FGFR2* 遺伝子再構成を有する iCCA 患者（目標 100 名）を対象に本剤の有効性を評価する試験であった．北アメリカ，ヨーロッパ，本邦を含むアジア，オーストラリアが参加し，合計 103 名が登録され，本邦からは 14 名が登録された．2020 年 10 月 1 日のデータカットオフ日時点で 31 名の患者が本剤の投与を継続していた．

上記に加えて，6 つの臨床薬理試験を実施している．健康成人被験者を対象とした TAS-120-102 試験では，本剤の PK に対する食事（高脂肪・高カロリー食）の影響を評価した．健康成人被験者を対象とした TAS-120-103 試験では，CYP3A 及び P 糖タンパク質（P-gp）の強力な阻害剤であるイトラコナゾールとの併用投与が本剤の PK に及ぼす影響と CYP3A 及び P-gp の強力な

誘導剤であるリファンピシンとの併用投与が本剤の PK に及ぼす影響を評価した．健康成人被験者を対象として TAS-120-104 試験では，プロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾールとの併用投与が本剤の PK に及ぼす影響を評価した．健康成人被験者を対象とした TAS-120-105 試験では，CYP3A の感受性の高い基質であるミダゾラムの PK に本剤との併用投与が及ぼす影響を評価した．健康成人被験者を対象とした TAS-120-106 試験では，20 mg の[^{14}C]TAS-120 を含む溶液（約 100 μCi）を単回投与し，本剤のマスバランス及び代謝プロファイルを評価した．健康成人被験者を対象とした TAS-120-107 試験（Thorough QT 試験）では，本剤の QT 延長に及ぼす影響を評価した．

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートにおいて，RECIST version 1.1 に従って独立中央画像判定委員会で評価された本剤の ORR は 41.7%（95% CI：32.1，51.9）であった．重要な副次評価項目である奏効期間の中央値は 9.69 ヶ月（95% CI：7.62，17.05）であった．また，日本人は 14 名が登録され，日本人集団では 4 名の奏効が確認され，ORR は 28.6%（95% CI：8.4，58.1），奏効期間の中央値は評価不能（95% CI：7.62，評価不能）であった．TAS-120-101 試験 Phase 1 Expansion パートでは eCCA 患者 3 名中 1 名で腫瘍縮小効果の持続（3.5 ヶ月）が認められた．また，同試験において本剤 20 mg QD 投与は忍容性があり，かつ十分に管理可能な安全プロファイルであることが示された．

1.5.4　胆道癌における申請について

TAS-120-101 試験では乳頭部癌や胆嚢癌は対象とされなかったため，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する乳頭部癌や胆嚢癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていないが，*FGFR2* が「がんのドライバー」となっており，本剤の投与により同様な薬理作用が期待できることを考慮すると CCA 患者と同様なベネフィット及びリスクが考えられる．上記より胆道癌の患者に本剤を投与することは許容されると考えた．*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する iCCA 患者を対象として実施した本剤の主たる評価試験である TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの有効性と安全性の結果からアンメットメディカルニーズの高い，上記の遺伝子異常を有する胆道癌に対して本剤が有効な治療薬になることが期待されている．本邦においては，すでに類薬が承認されており，類薬と同様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が適応となる可能性がある．なお，*FGFR2* 融合遺伝子陽性とは，*FGFR2* 遺伝子のイントロン 17 とエクソン 18 の境界領域周辺に切断点を有し，他の遺伝子（リーディングフレームの一致の有無に関わらない）又は遺伝子間領域と融合したものと定義し，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートで対象とした *FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）と同義である．

1.5.5　進行中の臨床試験

進行中の試験として，本剤単剤を用いた *FGFR2* 遺伝子再構成を有する iCCA 患者を対象とした国際共同試験（TAS-120-301 試験）がある．本試験は一次化学療法として本剤又は Gem+CDDP 併用療法の有効性及び安全性を比較評価する国際共同，非盲検，ランダム化，並行群間比較第 3 相試験である．上記以外にも本剤単剤を用いた進行中の試験として，肝障害被験者を対象とした臨床薬理試験（TAS-120-108 試験），乳癌患者を対象とした試験（TAS-120-201 試験のコホート 1 から 3），*FGFR* 遺伝子異常を有する固形癌患者と骨髄性/リンパ性腫瘍患者を対象とした試験（TAS-120-202 試験），*FGFR2* 遺伝子再構成を有する CCA 患者を対象とした試験（TAS-120-401 試験及び TAS-120-403 試験）がある．

また，本剤と他の抗癌剤との併用療法試験として，食道癌患者と非小細胞肺癌患者を対象としたペムブロリズマブとの併用試験（10059030 試験），尿路上皮癌患者を対象としたペムブロリズマブとの併用試験（TAS-120-203 試験），固形癌患者を対象とした AKT 阻害剤 TAS-117 との併用試験（10062020 試験），乳癌患者を対象としたフルベストラントとの併用試験（TAS-120-201 試験のコホート 4），MEK 阻害薬ビニメチニブとの併用試験（TAS-120-204 試験）の計 5 試験が進行中である．

1.5.6　参考文献

1　日本肝胆膵外科学会 胆道癌診療ガイドライン作成委員会編．エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン改訂第 3 版．東京：医学図書出版；2020.

2　Blechacz B, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. Hepatology. 2008;48:308-321.

3　国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）．全国がん罹患データ（2016～2018 年）．https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html#a14. Updated 5 Jul 2021. Accessed 01 Feb 2022.

4　日本肝癌研究会追跡調査委員会．工藤　正俊，泉　並木，久保　正二，國土　典宏，坂元　亨宇，椎名　秀一郎，他．第 21 回全国原発性肝癌追跡調査報告（2010～2011）．肝臓．2020;61:645-691.

5　Jain A, Borad MJ, Kelley RK, Wang Y, Abdel-Wahab R, Meric-Bernstam F, et al. Cholangiocarcinoma with FGFR genetic aberrations: a unique clinical phenotype. JCO Precis Oncol. 2018; 2:1-12.

6　Arai Y, Totoki Y, Hosoda F, Shirota T, Hama N, Nakamura H, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma. Hepatology. 2014;59:1427-1434.

7　Maruki Y, Morizane C, Arai Y, Ikeda M, Ueno M, Ioka T, et al. Molecular detection and clinicopathological characteristics of advanced/recurrent biliary tract carcinomas harboring the FGFR2 rearrangements: a prospective observational study (PRELUDE Study). J Gastroenterol. 2021;56:250-260.

8　Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17:557-588.

9　Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med. 2010;362:1273-1281.

10　Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, Katayama H, Ueno M, Ikeda M, et al. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial. Ann Oncol. 2019;30:1950-1958.

11　Sakai D, Kanai M, Kobayashi S, Eguchi H, Baba H, Seo S, et al. Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 (GCS) versus gemcitabine, cisplatin (GC) for advanced biliary tract cancer (KHBO1401-MITSUBA). Ann Oncol. 2018;29 (Suppl 8):Abstract 6150.

12　Lamarca A, Hubner RA, Ryder WD, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. Ann Oncol. 2014;25:2328-2338.

13 Lamarca A, Palmer DH, Singh Wasan H, Ross PJ, Ting Ma Y, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2021;22:690-701.

14 NCCN Guidelines. Hepatobiliary Cancers Version 1. 2022. National Comprehensive Cancer Network Web site. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1438. Updated 29 Mar 2022. Accessed Apr 18 2022.

15 Bibeau K, Féliz L, Barrett S, Na L, Francis Lihou C, Asatiani E. Progression-free survival in patients with cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: an exploration of response to systemic therapy. J Clin Oncol. 2020;38 (Suppl 4):Abstract 588.

16 Javle MM, Sadeghi S, El-Khoueiry AB, Goyal L, Philip PA, Kelly RK, et al. A retrospective analysis of post second-line chemotherapy treatment outcomes for patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma and FGFR2 fusions. J Clin Oncol. 2020;38 (Suppl 15):4591.

17 Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21:671-684.

18 Javle MM, Roychowdhury S, Kelley RK, Sadeghi S, Macarulla T, Waldschmidt DT, et al. Final results from a phase II study of infigratinib (BGJ398), an FGFR-selective tyrosine kinase inhibitor, in patients with previously treated advanced cholangiocarcinoma harboring an FGFR2 gene fusion or rearrangement. J Clin Oncol. 2021;39 (Suppl 3):Abstract 265.

リトゴビ錠 4 mg

（フチバチニブ）

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

別添 1.6　最新の外国の添付文書等

別添 1.6-1 米国の添付文書（案）

別添 1.6-2 EU の添付文書（案）

別添 1.6-3 企業中核データシート（CCDS）

大鵬薬品工業株式会社

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における使用状況

フチバチニブ（TAS-120，以下，本剤）は米国で 2022 年 9 月に承認され，それ以外の国又は地域においては承認されていない．なお，本邦以外では欧州連合（EU）にて承認申請中である．

外国における本剤の申請・開発状況を表 1.6.1-1 に示した．また，米国の添付文書及び EU の添付文書（案）（原文及び概要の和訳），企業中核データシートを別添 1.6 に添付した．

表 1.6.1-1　外国における申請・開発状況（2023 年 3 月調査）

国名 承認申請時期	剤形・含量	効能・効果 （概略）	用法・用量 （概略）	備考
米国 2022 年 1 月申請 2022 年 9 月承認	錠剤 4 mg	*FGFR2* 融合遺伝子又は再構成を有する前治療歴のある切除不能な局所進行又は転移性肝内胆管癌	20 mg（4 mg 錠を 5 錠）を 1 日 1 回経口投与する	米国食品医薬品局より優先審査指定
EU 2022 年 4 月申請		*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する前治療歴のある局所進行又は転移性胆管癌		

別添 1.6-1　米国の添付文書

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use LYTGOBI safely and effectively. See full prescribing information for LYTGOBI.

LYTGOBI® (futibatinib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2022

----------INDICATIONS AND USAGE----------
LYTGOBI is a kinase inhibitor 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. (1, 2.1)

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). (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Confirm the presence of an FGFR2 gene fusion or other rearrangement prior to initiation of treatment with LYTGOBI. (2.1)
- Recommended dose is 20 mg orally (five 4 mg tablets) once daily until disease progression or unacceptable toxicity occurs. (2.2)
- Swallow tablet whole, with or without food. (2.2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Tablets: 4 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
None (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Ocular Toxicity: LYTGOBI can cause retinal pigment epithelial detachment (RPED). Perform a comprehensive ophthalmological examination including optical coherence tomography (OCT) prior to initiation of therapy, every 2 months for the first 6 months, and every 3 months thereafter and urgently at any time for visual symptoms. (2.3, 5.1)
- Hyperphosphatemia and Soft Tissue Mineralization: Increases in phosphate levels can cause hyperphosphatemia leading to soft tissue mineralization, calcinosis, nonuremic calciphylaxis and vascular calcification. Monitor for hyperphosphatemia and withhold, reduce the dose, or permanently discontinue based on duration and severity of hyperphosphatemia. (2.3, 5.2)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise patients of reproductive potential of the potential risk to the fetus and to use effective contraception. (5.3, 8.1, 8.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------
- Most common (≥20%) adverse reactions were nail toxicity, musculoskeletal pain, constipation, diarrhea, fatigue, dry mouth, alopecia, stomatitis, abdominal pain, dry skin, arthralgia, dysgeusia, dry eye, nausea, decreased appetite, urinary tract infection, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, and vomiting. (6.1)
- Most common laboratory abnormalities (≥20%) were increased phosphate, increased creatinine, decreased hemoglobin, increased glucose, increased calcium, decreased sodium, decreased phosphate, increased alanine aminotransferase, increased alkaline phosphatase, decreased lymphocytes, increased aspartate aminotransferase, decreased platelets, increased activated partial thromboplastin time, decreased leukocytes, decreased albumin, decreased neutrophils, increased creatine kinase, increased bilirubin, decreased glucose, increased prothrombin international normalized ratio, and decreased potassium. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Taiho Oncology Inc. at 1-844-878-2446 or FDA at 1-800-FDA-1088 or http://www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------
- Dual P-gp and strong CYP3A inhibitors: Avoid coadministration. (7.1)
- Dual P-gp and strong CYP3A inducers: Avoid coadministration. (7.1)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 09/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection
2.2 Recommended Dosage
2.3 Dosage Modification for Adverse Reactions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Ocular Toxicity
5.2 Hyperphosphatemia and Soft Tissue Mineralization
5.3 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Other Drugs on LYTGOBI
7.2 Effect of LYTGOBI on Other drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Cholangiocarcinoma
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

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 *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response *[see Clinical Studies (14.1)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Select patients for the treatment of unresectable, locally advanced or metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma with LYTGOBI based on the presence of an FGFR2 gene fusion or rearrangement *[see Clinical Studies (14.1)]*. An FDA-approved test for detection of FGFR2 gene fusions or other rearrangements in patients with unresectable, locally advanced, or metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma for selecting patients for treatment with LYTGOBI is not available.

2.2 Recommended Dosage

The recommended dosage of LYTGOBI is 20 mg (five 4 mg tablets) taken orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity occurs.

Take LYTGOBI with or without food at approximately the same time each day *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Swallow tablets whole. Do not crush, chew, split, or dissolve tablets.

If the patient misses a dose of LYTGOBI for more than 12 hours or if vomiting occurs, resume dosing with the next scheduled dose.

2.3 Dosage Modification for Adverse Reactions

The recommended dose reductions for adverse reactions are provided in Table 1.

Table 1: Recommended Dose Reductions for LYTGOBI for Adverse Reactions

Dose Reduction	Recommended Dosage
First dose reduction	16 mg (four 4 mg tablets) orally once daily
Second dose reduction*	12 mg (three 4 mg tablets) orally once daily

*Permanently discontinue LYTGOBI if unable to tolerate 12 mg orally once daily.

Recommended dosage modifications for adverse reactions are provided in Table 2.

Table 2: Recommended Dosage Modifications for LYTGOBI Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity	LYTGOBI Dosage Modifications
Retinal Pigment Epithelial Detachment (RPED) *[see Warnings and Precautions (5.1)]*	Not applicable	Continue LYTGOBI at the current dose and continue periodic ophthalmic evaluation: • If resolving within 14 days, continue LYTGOBI at the current dose. • If not resolving within 14 days, withhold LYTGOBI until resolving; then resume LYTGOBI at previous or a lower dose.
Hyperphosphatemia *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Serum phosphate ≥5.5 - ≤7 mg/dL	Continue LYTGOBI at the current dose and initiate phosphate lowering therapy. Monitor serum phosphate weekly.
	Serum phosphate >7 - ≤10 mg/dL	• Initiate or adjust phosphate lowering therapy. Monitor serum phosphate weekly and • Dose reduce LYTGOBI to next lower dose – If the serum phosphate resolves to ≤7 mg/dL within 2 weeks after dose reduction, continue at this reduced dose. – If serum phosphate is not ≤7 mg/dL within 2 weeks, further reduce LYTGOBI to the next lower dose. – If serum phosphate is not ≤7 mg/dL within 2 weeks after the second dose reduction, withhold LYTGOBI until serum phosphate is ≤7 mg/dL and resume at the dose prior to suspending.
	Serum phosphate >10 mg/dL	• Initiate or adjust phosphate lowering therapy and monitor serum phosphate weekly and • Withhold LYTGOBI until phosphate is ≤7 mg/dL and resume LYTGOBI at the next lower dose. – Permanently discontinue LYTGOBI if serum phosphate is not ≤7 mg/dL within 2 weeks following 2 dose interruptions and reductions.
Other Adverse Reactions	Grade 3[a]	• Withhold LYTGOBI until toxicity resolves to Grade 1 or baseline, then resume LYTGOBI – for hematological toxicities resolving within 1 week, at the dose prior to suspending. – for other adverse reactions, at next lower dose.
	Grade 4[a]	Permanently discontinue LYTGOBI

[a] Severity as defined by National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE version 4.03).

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 4 mg, round, white, film-coated tablets debossed with “4MG” on one side, and “FBN” on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Ocular Toxicity

Retinal Pigment Epithelial Detachment (RPED)

LYTGOBI can cause RPED, which may cause symptoms such as blurred vision.

Among 318 patients who received LYTGOBI across clinical trials *[see Adverse Reactions (6.1)]* where ophthalmologic monitoring did not routinely include optical coherence tomography (OCT), RPED occurred in 9% of patients. The median time to first onset of RPED was 40 days. RPED led to dose interruption of LYTGOBI in 1.3% of patients, dose reduction in 1.6% of patients, and permanent discontinuation in 0.3% of patients.

Perform a comprehensive ophthalmological examination, including OCT of the macula, prior to initiation of therapy, every 2 months for the first 6 months, and every 3 months thereafter. For onset of visual symptoms, refer patients for ophthalmologic evaluation urgently, with follow-up every 3 weeks until resolution or discontinuation of LYTGOBI.

Withhold or reduce the dose of LYTGOBI as recommended *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Dry Eye/Corneal Keratitis

Among 318 patients who received LYTGOBI across clinical trials *[see Adverse Reactions (6.1)]*, dry eye occurred in 15% of patients. Treat patients with ocular demulcents as needed.

5.2 Hyperphosphatemia and Soft Tissue Mineralization

LYTGOBI can cause hyperphosphatemia leading to soft tissue mineralization, calcinosis, nonuremic calciphylaxis, and vascular calcification. Increases in phosphate levels are a pharmacodynamic effect of LYTGOBI *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*. Among 318 patients who received LYTGOBI across clinical trials *[see Adverse Reactions (6.1)]*, hyperphosphatemia was reported in 88% of patients based on laboratory values above the upper limit of normal. The median time to onset of hyperphosphatemia was 5 days (range 3-117). Phosphate binders were received by 77% of patients who received LYTGOBI.

Monitor for hyperphosphatemia throughout treatment. Initiate a low phosphate diet and phosphate lowering therapy when serum phosphate level is ≥5.5 mg/dL. For serum phosphate levels >7 mg/dL, initiate or intensify phosphate lowering therapy and dose reduce, withhold, or permanently discontinue LYTGOBI based on duration and severity of hyperphosphatemia *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.3 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings in an animal study and its mechanism of action, LYTGOBI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Oral administration of futibatinib to pregnant rats during the period of organogenesis caused fetal malformations, fetal growth retardation, and embryo-fetal death at maternal exposures lower than the human exposure at the clinical dose of 20 mg based on area under the curve (AUC).

Advise pregnant women of the potential risk to the fetus. Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with LYTGOBI and for 1 week after the last dose of LYTGOBI. Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with LYTGOBI and for 1 week after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed elsewhere in the labeling:

- Ocular Toxicity *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hyperphosphatemia and Soft Tissue Mineralization *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The pooled safety population described in the WARNINGS AND PRECAUTIONS reflect exposure to LYTGOBI as a single agent at 20 mg orally once daily in 318 patients including 145 patients with cholangiocarcinoma and 173 patients with other advanced solid tumors. Among 318 patients who received LYTGOBI, 37% were exposed for 6 months or longer and 13% were exposed for greater than 12 months.

Previously Treated, Unresectable Locally Advanced or Metastatic Intrahepatic Cholangiocarcinoma

The safety of LYTGOBI was evaluated in Study TAS-120-101, which included 103 patients with previously treated, unresectable locally advanced or metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma harboring FGFR2 fusions or other gene rearrangements *[see Clinical Studies (14.1)]*. Patients were treated with LYTGOBI 20 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity. The median duration of treatment was 9 months (range: 0.5 - 25 months).

Serious adverse reactions occurred in 39% of patients receiving LYTGOBI. Serious adverse reactions in ≥2% of patients who received LYTGOBI included pyrexia (3.9%), gastrointestinal hemorrhage (3.9%), ascites (2.9%), musculoskeletal pain (2.9%), and bile duct obstruction (2.9%).

Permanent discontinuation due to an adverse reaction occurred in 4.9% of patients who received LYTGOBI. Adverse reactions requiring permanent discontinuation of LYTGOBI in one patient each were esophagitis, oral dysesthesia, bile duct obstruction, dizziness, and anemia.

Dosage interruptions due to an adverse reaction occurred in 66% of patients who received LYTGOBI. Adverse reactions requiring dosage interruption in ≥5% of patients included hyperphosphatemia, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, increased alanine aminotransferase, increased aspartate aminotransferase, and fatigue.

Dose reductions due to an adverse reaction occurred in 58% of patients who received LYTGOBI. Adverse reactions requiring dosage reductions in ≥2% of patients who received LYTGOBI included hyperphosphatemia, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, fatigue, increased alanine aminotransferase, increased aspartate aminotransferase, nail toxicity, and stomatitis.

The most common (≥20%) adverse reactions were nail toxicity, musculoskeletal pain, constipation, diarrhea, fatigue, dry mouth, alopecia, stomatitis, abdominal pain, dry skin, arthralgia, dysgeusia, dry eye, nausea,

decreased appetite, urinary tract infection, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, and vomiting.

The most common laboratory abnormalities (≥20%) were increased phosphate, increased creatinine, decreased hemoglobin, increased glucose, increased calcium, decreased sodium, decreased phosphate, increased alanine aminotransferase, increased alkaline phosphatase, decreased lymphocyte, increased aspartate aminotransferase, decreased platelets, increased activated partial thromboplastin time, decreased leukocytes, decreased albumin, decreased neutrophils, increased creatine kinase, increased bilirubin, decreased glucose, increased prothrombin international normalized ratio, and decreased potassium.

Table 3 summarizes the adverse reactions in TAS-120-101. Table 4 summarizes laboratory abnormalities in TAS-120-101.

Table 3: Adverse Reactions (≥15%) in Patients Receiving LYTGOBI in Study TAS-120-101

	LYTGOBI N = 103	
Adverse Reaction	**All Grades [a] (%)**	**Grade 3 (%)**
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Nail toxicity [b]	47	1.9
Alopecia	34	0
Dry skin	29	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	21	4.9
Gastrointestinal disorders		
Constipation	39	0
Diarrhea [c]	39	1
Dry mouth	35	0
Stomatitis [d]	30	6
Abdominal pain [e]	30	2.9
Nausea	24	1.9
Vomiting [f]	20	1
General disorders		
Fatigue [g]	37	8
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	23	2.9
Musculoskeletal and connective tissue disorder		
Musculoskeletal pain [h]	43	3.9
Arthralgia [i]	25	0
Eye disorders		
Dry eye [j]	25	1
Nervous system disorders		
Dysgeusia [k]	25	0
Infections		
Urinary tract infection [l]	23	2.9

	LYTGOBI N = 103	
Adverse Reaction	**All Grades [a] (%)**	**Grade 3 (%)**
Investigations		
Weight decreased	18	3.9

[a] Graded per NCI CTCAE 4.03.

[b] Includes nail toxicity, nail disorder, nail discoloration, nail dystrophy, nail hypertrophy, nail infection, nail pigmentation, onychalgia, onychoclasis, onycholysis, onychomadesis, onychomycosis, and paronychia.

[c] Includes diarrhea, colitis, and gastroenteritis.

[d] Includes stomatitis, glossitis, mouth ulceration, mucosal inflammation, pharyngeal inflammation, and tongue ulceration.

[e] Includes abdominal pain, abdominal discomfort, abdominal pain upper, gastrointestinal pain, and hepatic pain.

[f] Includes vomiting and hematemesis.

[g] Includes fatigue and asthenia.

[h] Includes back pain, bone pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal discomfort, musculoskeletal pain, musculoskeletal stiffness, myalgia, neck pain, non-cardiac chest pain, pain in extremity, and spinal pain.

[i] Includes arthralgia and arthritis.

[j] Includes dry eye, keratitis, lacrimation increased, photokeratitis, punctate keratitis, and ulcerative keratitis.

[k] Includes dysgeusia, ageusia, and taste disorder.

[l] Includes urinary tract infection, cystitis, and dysuria.

Clinically relevant adverse reactions occurring in ≤15% of patients included retinal pigment epithelial detachment (RPED, 7.8%).

Table 4: Select Laboratory Abnormalities (≥10%) Worsening from Baseline in Patients Receiving LYTGOBI in TAS-120-101

	LYTGOBI N = 103	
Laboratory Abnormality [a]	**All Grades [b] (%)**	**Grades 3 or 4 (%)**
Hematology		
Decreased hemoglobin	52	6
Decreased lymphocytes	46	10
Decreased platelets	42	1
Decreased leukocytes	33	1.1
Decreased neutrophils	31	1.6
Chemistry		
Increased phosphate [c]	97	39
Increased creatinine [d]	58	0
Increased glucose	52	4.9
Increased calcium	51	1.2
Decreased sodium	51	15
Decreased phosphate	50	20
Increased alanine aminotransferase	50	7
Increased alkaline phosphatase	47	4.9
Increased aspartate aminotransferase	46	13
Decreased albumin	31	2.4
Increased creatine kinase	31	5
Increased bilirubin	28	0
Decreased glucose	25	0

	LYTGOBI N = 103	
Laboratory Abnormality [a]	**All Grades [b] (%)**	**Grades 3 or 4 (%)**
Decreased potassium	22	2.1
Increased potassium	16	2
Coagulation		
Increased activated partial thromboplastin time	36	8
Increased prothrombin international normalized ratio	25	0

[a] Graded per NCI CTCAE 4.03.
[b] Percentages are based on patients with data at both baseline and at least one post-baseline data value.
[c] NCI CTCAE 4.03 does not define grades for increased phosphate. Laboratory value shift table categories were used to assess increased phosphorus levels (Grades ≥3 defined as >7 mg/dL).
[d] Graded based on comparison to upper limit of normal.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on LYTGOBI

Futibatinib is a substrate of CYP3A and P-gp.

Dual P-gp and Strong CYP3A Inhibitors

Avoid concomitant use of drugs that are dual P-gp and strong CYP3A inhibitors with LYTGOBI.

Concomitant use of drugs that are dual P-gp and strong CYP3A inhibitors with LYTGOBI may increase futibatinib exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the incidence and severity of adverse reactions.

Dual P-gp and Strong CYP3A Inducers

Avoid concomitant use of dual P-gp and strong CYP3A inducers with LYTGOBI.

Concomitant use of drugs that are dual P-gp and strong CYP3A inducers may decrease futibatinib exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may reduce the efficacy of LYTGOBI.

7.2 Effect of LYTGOBI on Other Drugs

Futibatinib is an inhibitor of P-gp and BCRP.

P-gp or BCRP Substrates:

Consider more frequent monitoring for adverse reactions associated with concomitantly administered drugs that are sensitive substrates of P-gp or BCRP and reduce the dose of these drugs per their Prescribing Information.

Futibatinib may increase exposure of drugs that are substrates of P-gp or BCRP *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings in an animal study and its mechanism of action, LYTGOBI can cause fetal harm or loss of pregnancy when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no available data on the use of LYTGOBI in pregnant women. Oral administration of futibatinib to pregnant rats during the

period of organogenesis at maternal plasma exposures below the human exposure at the clinical dose of 20 mg resulted in fetal malformations, fetal growth retardation, and embryo-fetal death (*see Data*). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Once daily oral administration of futibatinib to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in 100% embryofetal mortality due to post-implantation loss at doses ≥10 mg/kg (approximately 5 times the recommended clinical dose of 20 mg based on body surface area, BSA). Fetal survival was unaffected at 0.5 mg/kg per day; however, once daily oral administration of futibatinib at the 0.5 mg/kg dose level (approximately 0.2 times the recommended clinical dose of 20 mg based on BSA) resulted in reduced mean fetal body weight and an increase in fetal skeletal and visceral malformations, major blood vessel variations, and reduced ossification.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of futibatinib or its metabolites in human milk or their effects on either the breastfed child or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions from LYTGOBI in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment and for 1 week after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

LYTGOBI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating LYTGOBI *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with LYTGOBI and for 1 week after the last dose.

Males

Advise males with female partners of reproductive potential or who are pregnant to use effective contraception during treatment with LYTGOBI and for 1 week after the last dose.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of LYTGOBI have not been established in pediatric patients.

Animal Toxicity Data

In 4- or 13-week repeat-dose toxicology studies in adult rats and dogs, findings included increased inorganic

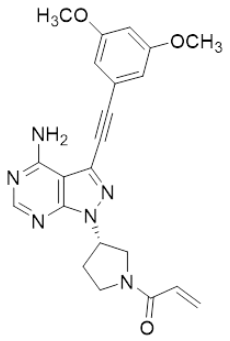
phosphorus and calcium in plasma, ectopic mineralization in various organs and tissues, and lesions in bone/cartilage at futibatinib exposures lower than the human exposure at the clinical dose of 20 mg. Findings in rats also included corneal lesions. Evidence of recovery in rats and dogs was observed four weeks after cessation of dosing except for the ectopic mineralization.

8.5 Geriatric Use

Of the 103 patients treated with LYTGOBI in Study TAS-120-101, 22% were 65 years or older. Based on available data, no overall differences in safety or effectiveness of LYTGOBI have been observed between patients 65 years of age and older and younger adult patients.

11 DESCRIPTION

Futibatinib is a kinase inhibitor with the chemical name 1-[(3*S*)-3-{4-amino-3-[(3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl}pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-one. Futibatinib has a molecular formula of $C_{22}H_{22}N_6O_3$ and molecular mass of 418.45 g/mole. Futibatinib has the following chemical structure:



Futibatinib is a white crystalline powder. The solubility of futibatinib is pH dependent with decreasing solubility with increasing pH, being practically insoluble at pH 3 or higher. Futibatinib is insoluble in water and poorly soluble in common solvents. LYTGOBI is supplied as 4 mg film-coated tablets for oral administration. Each tablet contains inactive ingredients of corn starch, crospovidone, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, and sodium lauryl sulfate. The film coating material contains hypromellose, magnesium stearate, polyethylene glycol, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Futibatinib is a small molecule kinase inhibitor of FGFR 1, 2, 3, and 4 with IC_{50} values of less than 4 nM. Futibatinib covalently binds FGFR. Constitutive FGFR signaling can support the proliferation and survival of malignant cells. Futibatinib inhibited FGFR phosphorylation and downstream signaling and decreased cell viability in cancer cell lines with FGFR alterations including FGFR fusions/rearrangements, amplifications, and mutations. Futibatinib demonstrated anti-tumor activity in mouse and rat xenograft models of human tumors with activating FGFR genetic alterations.

12.2 Pharmacodynamics

Serum Phosphate

Futibatinib increased serum phosphate levels due to FGFR inhibition. Serum phosphate increased with increasing futibatinib exposure across the dose range of 4 to 24 mg orally once daily (0.2 to 1.2 times the

recommended dose), with increased risk of hyperphosphatemia at higher futibatinib exposure.

Cardiac Electrophysiology

At four times the approved recommended dose, LYTGOBI does not cause clinically significant QTc interval prolongation.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of futibatinib administered 20 mg once daily were evaluated in patients with advanced solid tumors unless otherwise specified.

Futibatinib exposure (AUC) increased proportionally over the dose range from 4 to 24 mg orally once daily (0.2 to 1.2 times the maximum approved recommended dosage). At the recommended dosage, the geometric mean (coefficient of variation [CV] %) maximal concentration of futibatinib at steady state ($C_{max,ss}$) was 144 ng/mL (50%) and AUC at steady state (AUC_{ss}) was 790 ng·hr/mL (45%), with no accumulation after repeat doses.

Absorption

Median time to reach maximum futibatinib plasma concentration (T_{max}) was 2 (range: 1.2 to 22.8) hours.

Effect of Food

Administration of LYTGOBI with a high-fat and high-calorie meal (900 to 1000 calories with approximately 50% of total caloric content from fat) decreased futibatinib AUC by 11% and C_{max} by 42% in healthy subjects.

Distribution

The geometric mean (CV%) apparent volume of distribution (Vc/F) is 66 L (18%). Futibatinib is 95% bound to human plasma protein at 0.2 to 5 μmol/L in vitro, primarily to albumin and α1-acid glycoprotein.

Elimination

The mean (CV%) elimination half-life ($T_{1/2}$) of futibatinib is 2.9 hours (27%) and the geometric mean (CV%) apparent clearance (CL/F) is 20 L/h (23%).

Metabolism

Futibatinib is primarily metabolized by CYP3A and to a lesser extent by CYP2C9 and CYP2D6 in vitro. Unchanged futibatinib is the major drug-related moiety in plasma (59% of radioactivity) in healthy subjects.

Excretion

Following a single oral dose of 20 mg radiolabeled futibatinib, approximately 91% of the total recovered radioactivity was observed in feces and 9% in urine, with negligible unchanged futibatinib in urine or feces.

Specific Populations

No clinically meaningful differences in the systemic exposure of futibatinib were observed based on age (18 - 82 years), sex, race (White, Asian, and African American), body weight (36 - 152 kg), mild to moderate renal impairment (creatinine clearance [CLcr] 30 - 89 mL/min estimated by Cockcroft-Gault), or mild hepatic impairment (total bilirubin ≤ upper limit of normal (ULN) and aspartate transaminase (AST) > ULN, or total bilirubin >1 to 1.5× ULN and any AST).

The pharmacokinetics of futibatinib has not been studied in patients with severe renal impairment (CLcr 15 - 29 mL/min), renal dialysis in end-stage renal disease (CLcr <15 mL/min), or moderate or severe hepatic impairment (total bilirubin >1.5× ULN and any AST).

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

Effect of Other Drugs on Futibatinib

Dual P-gp and strong CYP3A inhibitors: Co-administration of multiple doses of itraconazole (P-gp and strong CYP3A inhibitor) increased single dose futibatinib C_{max} by 51% and AUC by 41% *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Dual P-gp and strong CYP3A inducers: Co-administration of multiple doses of rifampin (P-gp and strong CYP3A inducer) decreased single dose futibatinib C_{max} by 53% and AUC by 64% *[see Drug Interactions (7.1)]*.

The effect of a P-gp modulator (without CYP3A modulation), or a strong CYP3A modulator (without P-gp modulation) on the exposure of futibatinib has not been investigated.

Gastric acid reducing agents*:* Co-administration of multiple doses of lansoprazole (proton pump inhibitor) had no effect on single dose futibatinib AUC.

Effect of Futibatinib On Other Drugs

CYP3A substrates: Co-administration of multiple doses of futibatinib had no effect on single dose midazolam (sensitive CYP3A substrate) AUC.

In Vitro Studies

Effect of Transporters on Futibatinib: Futibatinib is a substrate for P-gp and BCRP, but not for OATP1B1 or OATP1B3.

Effect of Futibatinib on CYP Enzymes: Futibatinib does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 or CYP3A, and does not induce CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4 at clinically relevant concentrations.

Effect of Futibatinib on Transporter Systems: Futibatinib inhibits P-gp and BCRP, but does not inhibit OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, or MATE2K at clinically relevant concentrations.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with futibatinib.

Futibatinib was not mutagenic in an in vitro bacterial reverse mutation (Ames) assay. Futibatinib was clastogenic in an in vitro chromosomal aberration assay. Futibatinib was not clastogenic in a rat bone marrow micronucleus assay or a rat DNA damaging (Comet) assay.

Dedicated fertility studies with futibatinib have not been conducted.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Cholangiocarcinoma

TAS-120-101 (NCT02052778), a multicenter, open-label, single-arm trial, evaluated the efficacy of LYTGOBI in 103 patients with previously treated, unresectable, locally advanced or metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma. The presence of FGFR2 fusions or other rearrangements was determined in 102 enrolled patients (99%) using next generation sequencing (NGS) testing. Qualifying in-frame fusions and other rearrangements were predicted to have a breakpoint within intron 17/exon 18 of the FGFR2 gene leaving the FGFR2 kinase domain intact.

Patients received LYTGOBI at a dosage of 20 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity. The major efficacy outcome measures were overall response rate (ORR) and duration of response (DoR) as determined by an independent review committee (IRC) according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1.

The trial population characteristics were: Median age was 58 years (range: 22 to 79 years) with 22% of patients ≥65 years, 56% were female, race was: 50% White, 29% Asian, 8% Black or African American, 1% Native Hawaiian or Other Pacific Islander, 13% unknown, baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 (47%) or 1 (53%). Seventy-eight percent (78%) of patients had in-frame FGFR2 gene fusions and the most commonly identified FGFR2 fusion partner was BICC1 (n=24, 23%). Twenty-two percent (22%) of patients had other FGFR2 rearrangements that may not be in-frame with the partner gene or the partner gene was not identifiable.

All patients had received at least 1 prior systemic therapy, 30% had 2 prior lines of therapy, and 23% had 3 or more prior lines of therapy. All patients received a prior platinum-based therapy including 91% with prior gemcitabine/cisplatin.

Efficacy results are summarized in Table 5. The median time to response was 2.5 months (range 0.7 – 7.4 months).

Table 5: Efficacy Results in TAS-120-101

Efficacy Parameter	**LYTGOBI N = 103**
ORR (95% CI)[a]	42% (32, 52)
Partial response, n (%)	43 (42%)
Median DoR (months) (95% CI)[b]	9.7 (7.6, 17.1)
DoR ≥6 months, n (%)	31 (72%)
DoR ≥12 months, n (%)	6 (14%)

[a] The 95% confidence interval (CI) was calculated using Clopper–Pearson method.

[b] The 95% confidence interval (CI) was constructed based on a log-log transformed CI for the survival function.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

LYTGOBI are round, white, film-coated 4 mg tablets debossed with "4MG" on one side, and "FBN" on the other side, packaged in blister cards and supplied in child-resistant DosePak® as follows:

- 20 mg daily dose: Each carton contains 1 blister card containing a 7-day supply (35 tablets; 4 mg futibatinib per tablet). [NDC-64842-0120-6]
- 16 mg daily dose: Each carton contains 1 blister card containing a 7-day supply (28 tablets; 4 mg futibatinib per tablet). [NDC-64842-0120-5]
- 12 mg daily dose: Each carton contains 1 blister card containing a 7-day supply (21 tablets; 4 mg futibatinib per tablet). [NDC-64842-0120-4]

Store LYTGOBI tablets at room temperature 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F to 86°F). ([see USP Controlled Room Temperature]).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Ocular Toxicity

Advise patients that LYTGOBI may cause ocular toxicity including RPED and to immediately inform their healthcare provider if they experience any visual changes *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Advise patients to use artificial tears, or hydrating or lubricating eye gels to prevent or treat dry eyes *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Hyperphosphatemia and Soft Tissue Mineralization

Inform patients that LYTGOBI may cause hyperphosphatemia and soft tissue mineralization and to immediately inform their healthcare provider of any symptoms related to acute change in phosphate levels such as muscle cramps, numbness, or tingling around the mouth *[see Warnings and Precautions 5.2)]*.

Nail Disorders

Advise patients that LYTGOBI may cause nail disorders *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

- Advise females to inform their healthcare provider if they are pregnant or become pregnant. Inform female patients of the risk to a fetus and potential loss of pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.1)]*.
- Advise females of reproductive potential to use effective contraception while on LYTGOBI and for 1 week after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.
- Advise males with female partners of reproductive potential or who are pregnant to use effective contraception during treatment and for 1 week after receiving the last dose of LYTGOBI *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation

- Advise patients not to breastfeed during treatment with LYTGOBI and for 1 week after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Administration

- Instruct patients to not crush, chew, split or dissolve tablets.
- Instruct patients if they miss a dose by 12 or more hours or if they vomit after taking a dose, resume dosing with the next scheduled dose. Extra tablets should not be taken to make up for the missed dose *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Drug Interactions

Advise patients to inform their healthcare providers of all concomitant medications, including prescription medicines, over-the-counter drugs, and herbal products. Advise patients to avoid grapefruit products during treatment with LYTGOBI *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Manufactured for:
Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.
Japan

Distributed by:
Taiho Oncology, Inc.
Princeton, NJ 08540 USA
LYTGOBI is a trademark of Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.
U.S. Patent Nos. 9,108,973 and 10,434,103
© 2022 Taiho Oncology, Inc. All rights reserved

PATIENT INFORMATION
LYTGOBI (light-GOH-bee)
(futibatinib)
tablets

What is LYTGOBI?

LYTGOBI is a prescription medicine that is used to treat adults with bile duct cancer (intrahepatic cholangiocarcinoma) that has spread or cannot be removed by surgery:

- who have already received a previous treatment, **and**
- whose tumor has a certain type of abnormal "FGFR2" gene.

Your healthcare provider will test your cancer for a certain type of abnormal FGFR2 gene and make sure that LYTGOBI is right for you.

It is not known if LYTGOBI is safe and effective in children.

Before you take LYTGOBI, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have vision or eye problems.
- are pregnant or plan to become pregnant. LYTGOBI can harm your unborn baby or cause loss of your pregnancy (miscarriage). You should not become pregnant during treatment with LYTGOBI.

  Females who can become pregnant:
  - Your healthcare provider should do a pregnancy test before you start treatment with LYTGOBI.
  - You should use an effective method of birth control during treatment and for 1 week after your final dose of LYTGOBI. Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you.
  - Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think that you may be pregnant.

  Males with female partners who can become pregnant:
  - You should use effective birth control when sexually active during treatment with LYTGOBI and for 1 week after your last dose of LYTGOBI.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if LYTGOBI passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for 1 week after your last dose of LYTGOBI.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. LYTGOBI and other medicines may affect each other causing side effects. LYTGOBI may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how LYTGOBI works.

How should I take LYTGOBI?

- Take LYTGOBI exactly as your healthcare provider tells you.
- Take LYTGOBI 1 time each day with or without food at about the same time each day. You will continue for as long as your healthcare provider tells you to.
- Swallow LYTGOBI tablets whole. **Do not** crush, chew, split, or dissolve LYTGOBI tablets. Tell your healthcare provider if you have problems swallowing LYTGOBI tablets whole.
- You should not eat or drink grapefruit products during treatment with LYTGOBI.
- Your healthcare provider may change your dose of LYTGOBI, or may temporarily or completely stop treatment if you get certain side effects.
- If you miss a dose of LYTGOBI, you can take the missed dose within 12 hours on the same day. If more than 12 hours have passed, do not make up the dose. Take your regular dose of LYTGOBI the next day at the usual time. **Do not** take more LYTGOBI than prescribed to make up for the missed dose.
- If you vomit after taking LYTGOBI, **do not** take another LYTGOBI tablet. Take your regular dose of LYTGOBI the next day at the usual time.

What are the possible side effects of LYTGOBI?

LYTGOBI may cause serious side effects, including:

- **Eye problems**. Certain eye problems are common with LYTGOBI but can also be serious. Eye problems include dry eye or inflamed eyes, inflamed cornea (front part of the eye), increased tears, and a disorder of the retina (an internal part of the eye). You will need to see an eye specialist for a complete eye exam before you begin treatment with LYTGOBI, every 2 months for the first 6 months, and every 3 months thereafter during treatment with LYTGOBI.

- **Tell your healthcare provider right away if** you develop any changes in your vision during treatment with LYTGOBI, including blurred vision, flashes of light, or seeing black spots. You may need to see an eye specialist right away.
- You should use artificial tears or substitutes, or hydrating or lubricating eye gels during treatment with LYTGOBI to prevent or treat dry eyes.

- **High phosphate levels in your blood (hyperphosphatemia) and build up of minerals in different tissues in your body.** Hyperphosphatemia is common with LYTGOBI but can also be serious. High levels of phosphate in your blood may lead to buildup of minerals such as calcium, in different tissues in your body. Your healthcare provider will check your blood phosphate levels during treatment with LYTGOBI.
  - Your healthcare provider may prescribe changes in your diet or phosphate lowering therapy, or change, interrupt or stop LYTGOBI if needed.
  - Tell your healthcare provider right away if you develop any muscle cramps, or numbness or tingling around your mouth.

The most common side effects of LYTGOBI include:

- changes in kidney function blood tests
- increased blood glucose level
- decreased red blood cell, white blood cell, and platelet counts
- increased calcium level in the blood
- decreased sodium and phosphate levels in the blood
- changes in liver function blood tests
- nails separate from the bed or poor formation of the nail; change in the color of nails
- muscle pain
- constipation
- diarrhea
- feeling tired or weak
- changes in tests used to measure your blood clotting time
- dry mouth
- hair loss
- decreased protein level (albumin) in the blood
- mouth sores
- stomach area (abdominal) pain
- dry skin
- decreased glucose and potassium level in the blood
- joint pain
- changes in sense of taste
- dry eye
- nausea
- decrease in appetite
- urinary tract infection
- redness, swelling, peeling or tenderness, mainly on the hands or feet (hand-foot syndrome)
- vomiting

These are not all the possible side effects of LYTGOBI. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store LYTGOBI?

- Store LYTGOBI at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

Keep LYTGOBI and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of LYTGOBI.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use LYTGOBI for a condition for which it is not prescribed. Do not give LYTGOBI to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. If you would like more information, talk with your healthcare provider.

You can ask your pharmacist or healthcare provider for information that is written for healthcare professionals.

What are the ingredients in LYTGOBI?

Active ingredient: futibatinib

Inactive ingredients: corn starch, crospovidone, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, and sodium lauryl sulfate.

The film coating material contains: hypromellose, magnesium stearate, polyethylene glycol, and titanium dioxide.

Manufactured for: Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. Japan

LYTGOBI is a trademark of Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.; U.S. Patent Nos. 9,108,973 and 10,434,103; © 2022 Taiho Oncology, Inc. All rights reserved

For more information, go to www.LYTGOBI.com or call 1-844-878-2446.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 09/2022

米国の添付文書の概要（和訳）

[redacted]

別添 1.6-2　EU の添付文書（案）

次ページから29ページ分は非公表のため削除

別添 1.6-3　企業中核データシート（CCDS）

次ページから23ページ分は非公表のため削除

リトゴビ錠，４mg

（フチバチニブ）

第１部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7　同種同効品一覧表

大鵬薬品工業株式会社

1.7　同種同効品一覧表

本剤並びに同種同効品の「ペマジール®錠 4.5 mg」の効能又は効果等を表 1.7-1 に示した．なお，2023 年 3 月現在の添付文書を用いた．

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	リトゴビ®錠 4 mg	ペマジール®錠 4.5 mg
一般的名称	フチバチニブ	ペミガチニブ
会社名	大鵬薬品工業株式会社	インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
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	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
添付文書の改訂年月	－	2023 年 1 月（第 3 版）

※最新の添付文書を参照すること．

**2023年1月改訂（第3版）
*2021年6月改訂（第2版）
貯法：室温保存
有効期間：36カ月

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤/FGFR阻害剤
劇薬、処方箋医薬品注）

承認番号	30300AMX00259000
*販売開始	2021年6月

ペミガチニブ錠

ペマジール®錠4.5mg

Pemazyre® Tablets

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法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本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ペマジール錠4.5mg
有効成分	1錠中　ペミガチニブ4.5mg
添加剤	結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			表	裏	側面	
ペマジール錠4.5mg	素錠	白色				刻印：表「I」裏「4.5」
			直径（mm）	厚さ（mm）	重さ（mg）	
			約5.8	約3.35	約80	

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した*FGFR2*融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の一次治療としての有効性及び安全性は確立していない。

5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.3「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1 参照]

5.4 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*FGFR2*融合遺伝子が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

6. 用法及び用量

通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを14日間経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。[8.1、8.2、11.1、11.2 参照]

減量の目安

減量レベル	投与量
通常投与量	13.5mg
1段階減量	9mg
2段階減量	4.5mg
3段階減量	投与中止

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度注1）	処置
網膜剥離	—	・症状がある場合又は検査で異常が認められた場合は、本剤を休薬する。 ・休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。改善しない場合は、本剤の投与を中止する。
高リン血症	血清リン濃度5.5mg/dL超～7mg/dL以下	・リン制限食を開始する。
	血清リン濃度7mg/dL超～10mg/dL以下	・リン制限食に加え、高リン血症治療剤の投与を開始する。高リン血症治療剤の投与開始後2週間を超えても継続する場合は、本剤を休薬する。 ・休薬後7mg/dL未満まで改善した場合は、同一用量で本剤の投与を再開できる。 ・再発が認められた場合は、1段階減量して本剤の投与を再開する。
	血清リン濃度10mg/dL超	・リン制限食に加え、高リン血症治療剤の投与を開始する。高リン血症治療剤の投与開始後1週間を超えても継続する場合は、本剤を休薬する。 ・休薬後7mg/dL未満まで改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade3	・Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して本剤の投与を再開できる。 ・休薬後2週間を超えても継続する場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade4	・本剤の投与を中止する。

注1）GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 網膜剥離があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に眼科検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、眼の異常

が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[7.2、11.1.1 参照]

8.2 高リン血症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血清リン濃度を測定し、血清リン濃度の変動に注意すること。[7.2、11.1.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者（eGFRが30mL/min/1.73m²未満）

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B又はC）

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠している又は妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間はバリア法（コンドーム）を用いるよう指導すること。精液を介して胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

ラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で胎児骨格異常の発生が報告されている[1)]。[9.4.1、9.4.2、9.6 参照]

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4で代謝される。[16.4 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン等 [16.7.1 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
強い又は中程度のCYP3A阻害剤 クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ベラパミル等 [16.7.2 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 網膜剥離（1.9%）

網膜色素上皮剥離、網膜剥離等があらわれることがある。飛蚊症、視野欠損、光視症、視力低下等が認められた場合には、眼科検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[7.2、8.1 参照]

11.1.2 高リン血症（53.3%）

[7.2、8.2 参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満
血液及びリンパ系障害		貧血	血小板数減少
眼障害	ドライアイ（31.8%）、睫毛乱生	角膜炎、結膜炎	眼痛
胃腸障害	下痢（42.1%）、口内炎（43.0%）、口内乾燥（37.4%）、悪心、便秘、嘔吐	胃食道逆流性疾患、腹痛	腹部膨満、消化不良
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労（41.1%）、体重減少	末梢性浮腫	
肝胆道系障害			高ビリルビン血症、血中ALP増加、ALT増加、AST増加
感染症及び寄生虫症		尿路感染	爪真菌症
代謝及び栄養障害	食欲減退、低リン血症	高カルシウム血症、ビタミンD減少	脱水、低ナトリウム血症
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、四肢痛、筋肉痛		背部痛、筋痙縮、筋骨格痛、筋力低下
神経系障害	味覚異常（45.8%）	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、頭痛	
腎及び尿路障害			急性腎障害
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻乾燥	鼻出血	口腔咽頭痛、呼吸困難
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症（57.0%）、爪の障害（44.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乾燥	そう痒症、発疹、爪囲炎	ざ瘡様皮膚炎、紅斑

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤の反復投与毒性試験において、骨端軟骨及び軟骨異形成（ラット及びカニクイザル）並びに切歯異形成（ラット）等の変化が臨床曝露量未満に相当する用量で認められた[2)]。[9.6 参照]

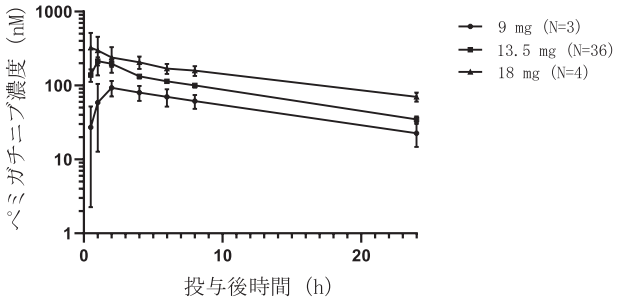
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与及び反復投与

日本人進行固形癌患者に本剤9、13.5又は18mg[注2)]を空腹時に単回経口投与、及び1日1回14日間反復経口投与したときのペミガチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。C_{max}及びAUCは18mgまでの範囲で概ね用量に比例した増加を示した。

日本人進行固形癌患者に本剤9、13.5又は18mg[注2)]を単回経口投与したときの、ペミガチニブの血漿中濃度推移（平均値±標準誤差）[3)]

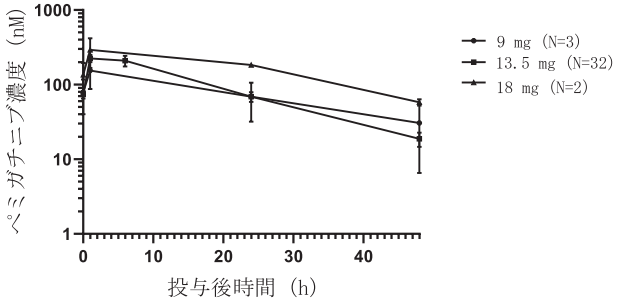


日本人進行固形癌患者に本剤9、13.5又は18mg[注2)]を単回経口投与したときの薬物動態パラメータの要約[3)]

投与量（症例数）	C_{max}（nM）	T_{max}（h）	AUC_{0-24}（h・nM）
9mg（n=3）	110（32.1）	1.90（0.783, 3.95）	1120（11.6）
13.5mg（n=36）	216（77.0）	1.43（0.50, 6.00）	1680（53.2）
18mg（n=4）	308（111）	2.46（0.483, 6.02）	3080（37.3）

値は幾何平均値（幾何変動係数%）、T_{max}は中央値（範囲）で示した。

日本人進行固形癌患者に本剤9、13.5又は18mg[注2)]を1日1回14日間反復経口投与したときのペミガチニブの血漿中濃度推移（平均値±標準誤差）[3)]



日本人進行固形癌患者に本剤9、13.5又は18mg[注2)]を1日1回14日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータの要約[3)]

投与量（症例数）	$C_{max,ss}$（nM）	T_{max}（h）	$C_{min,ss}$（nM）	CL_{ss}/F（L/h）	V_z/F（L）	$AUC_{ss,0-24}$（h・nM）	$t_{1/2}$（h）
9mg（n=3）	127（89.9）	0.967（0.917, 1.00）	60.4（92.9）	8.99（91.0）	209（48.1）	2050（91.0）	16.1（43.6）
13.5mg（n=32）	194（79.1）	1.03（0.75, 24.0）	55.7（62.0）	11.1（53.8）	208（84.5）	2500（53.8）	12.9（43.6）
18mg（n=2）	182, 418	0.00, 0.833	167, 180	8.68, 5.45	420, 126	4260, 6770	33.5, 16.0

値は幾何平均値（幾何変動係数%）、T_{max}は中央値（範囲）で示した。18mg投与時の数値は実測値。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

進行固形癌患者12例に本剤13.5mgを食後（高脂肪食、高カロリー食）単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与におけるペミガチニブのC_{max}及びAUC_{0-24h}の幾何平均値の比はそれぞれ0.817及び1.11であった（外国人データ）[4)]。

16.3 分布

ペミガチニブのヒト血漿タンパク結合率は88.8%であり、主にヒト血清アルブミンと結合していた（*in vitro*）[5)]。

16.4 代謝

ペミガチニブは主にCYP3A4によって代謝される（*in vitro*）[6)]。[10. 参照]

健康成人7例に^{14}C標識体を含む本剤13mg[注2)]を単回経口投与したとき、投与24時間後までの血漿中に主に未変化体が検出された（血漿中総放射能に対する割合は、64.5%）（外国人データ）[7)]。

16.5 排泄

健康成人7例に^{14}C標識体を含む本剤13mg[注2)]を単回経口投与したとき、投与240時間後までに投与した放射能の82.4及び12.6%が糞中及び尿中に排泄された。また、投与144時間後までに投与した放射能の1.4%が糞中に、及び投与48時間後までに投与した放射能の1.0%が尿中に、それぞれ未変化体として排泄された（外国人データ）[7)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

本剤9mg[注2)]を単回経口投与したとき、腎機能が正常な被験者（8例）に対する重度（推算糸球体濾過量（eGFR）が30mL/min/1.73m^{2}未満）の腎機能障害患者（8例）のペミガチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.646及び1.59であった。腎機能が正常な被験者（7例）に対する血液透析を受けている末期腎不全患者のペミガチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、本剤を血液透析の実施4時間前に投与した患者（7例）においてはそれぞれ0.775及び0.768であり、また、血液透析の実施1時間後に投与した患者（7例）においてはそれぞれ0.900及び0.913であった（外国人データ）[8)]。[9.2.1 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

本剤9mg[注2)]を単回経口投与したとき、肝機能が正常な被験者（8例）に対する中等度（Child-Pugh分類 B）の肝機能障害患者（8例）のペミガチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.967及び1.46であった。肝機能が正常な被験者（7例）に対する重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害患者（7例）のペミガチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.942及び1.74であった（外国人データ）[9)]。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

健康成人18例にリファンピシン（強いCYP3A誘導剤）600mgを1日1回9日間反復経口投与し、本剤13.5mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のペミガチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.38及び0.149であった（外国人データ）[10)]。[10.2 参照]

16.7.2 イトラコナゾール

健康成人18例にイトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）200mgを1日1回8日間反復経口投与し、本剤4.5mg[注2)]を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のペミガチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.17及び1.88であった（外国人データ）[10)]。[10.2 参照]

16.7.3 エリスロマイシン、ジルチアゼム

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤（13.5mgを単回投与）単独投与時に対するエリスロマイシン（中程度のCYP3A阻害剤）（500mgを1日2回投与）併用投与時のペミガチニブのC_{max}及びAUCの幾何平均値の比は、それぞれ1.16及び1.66と推定された。また、本剤（13.5mgを単回投与）単独投与時に対するジルチアゼム（中程度のCYP3A阻害剤）（60mgを1日3回投与）併用投与時のペミガチニブのC_{max}及びAUCの幾何平均値の比は、それぞれ1.13及び1.51と推定された[11)]。

16.7.4 エファビレンツ

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤（13.5mgを単回投与）単独投与時に対するエファビレンツ（中程度のCYP3A誘導剤）（600mgを1日1回投与）併用投与時のペミガチニブのC_{max}及びAUCの幾何平均値の比は、それぞれ0.758及び0.482と推定された[11)]。

16.7.5 その他

(1) 健康成人17例にエソメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）40mgを1日1回6日間反復経口投与し、本剤13.5mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するエソメプラゾール併用投与時のペミガチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.653及び0.921であった（外国人データ）[12)]。

(2) 健康成人18例にラニチジン（H_2受容体拮抗剤）150mgを1日2回3日間反復経口投与した後ラニチジン150mgを単回経口投与し、本剤13.5mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するラニチジン併用投与時のペミガチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.979及び1.03であった（外国人データ）[12)]。

(3) ペミガチニブはP-gp及びBCRPの基質である（*in vitro*）[13)]。

注2）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを14日間経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する」である。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（INCB 54828-202試験）

化学療法歴のある*FGFR2*融合遺伝子陽性[注3)]の治癒切除不能な胆管癌患者を対象としたコホートにおいて、107例（うち日本人患者2例）に本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与を継続した。主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づく独立評価判定による奏効率（%）は、35.5（95%信頼区間：26.5-45.4）であった[14)]。

注3）*FGFR2*遺伝子のイントロン17とエクソン18の境界領域周辺において他の遺伝子又は遺伝子間領域と融合したものと定義された。

本剤が投与された107例中101例（94.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、脱毛症60例（56.1%）、高リン血症54例（50.5%）、味覚異常47例（43.9%）、下痢44例（41.1%）等であった。[5.3 参照]

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ペミガチニブは、線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）のチロシンキナーゼ活性を阻害する低分子化合物である。ペミガチニブは、FGFR融合タンパク等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、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[15)]。

18.2 抗腫瘍効果

ペミガチニブは、FGFR融合タンパクを発現する胆管癌患者由来CTG-0997腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[16)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ペミガチニブ（Pemigatinib）（JAN）

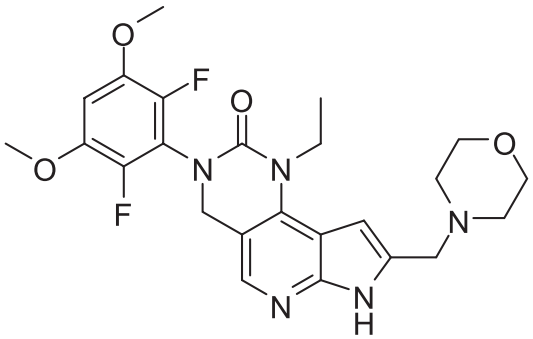
化学名：3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-ethyl-8-(morpholin-4-ylmethyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2*H*-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-2-one

分子式：$C_{24}H_{27}F_2N_5O_4$

分子量：487.5

性　状：白色の固体である。

化学構造式：



融　点：284.3℃.

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

**22．包装

42錠［14錠（PTP）×3］
14錠［14錠（PTP）×1］

23．主要文献

1) 社内資料：生殖発生毒性（2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.6）
2) 社内資料：反復投与毒性試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.3）
3) 社内資料：国内第Ⅰ相試験におけるペミガチニブの薬物動態（2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.6.2）
4) 社内資料：食事の影響に関する試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.6.1.2）
5) 社内資料：タンパク結合（2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.4.3）
6) 社内資料：代謝*In Vitro*試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.5.1）
7) 社内資料：ヒトでの吸収、代謝及び排泄試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.2）
8) 社内資料：腎機能障害患者における試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.5.2）
9) 社内資料：肝機能障害患者における試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.5.1）
10) 社内資料：CYP3A4を介した薬物相互作用試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.3.1）
11) 社内資料：モデルの適用（2021年3月23日承認、CTD2.7.2.2.4.2）
12) 社内資料：胃pH調整剤を介した薬物相互作用試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.3.2）
13) 社内資料：吸収*In vitro*試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.3.1）
14) Abou-Alfa GK, et al.：Lancet Oncol.2020 May 01.21(5)：671-684
15) 社内資料：*In vitro*薬理試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.2）
16) 社内資料：*In vivo*薬理試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.3）

24．文献請求先及び問い合わせ先

インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
メディカルインフォメーションセンター
〒100-0006東京都千代田区有楽町1-1-2
東京ミッドタウン日比谷12階
電話：0120-094-139

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号
東京ミッドタウン日比谷

1

リトゴビ錠 4 mg

（フチバチニブ）

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書（案）

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 添付文書（案） 3
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠 9
1.8.2.1 申請する効能・効果（案） 9
1.8.2.2 申請する効能・効果（案）の設定根拠 9
1.8.2.3 効能・効果に関連する注意（案）及びその設定根拠 10
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠 10
1.8.3.1 申請する用法・用量（案） 10
1.8.3.2 申請する用法・用量（案）の設定根拠 11
1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠 12
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 12

1.8　添付文書（案）

1.8.1　　添付文書（案）

リトゴビ錠 4 mg の添付文書（案）を 4～8 ページに示した.

※最新の添付文書を参照すること.

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号	874291

貯　　法　：室温保存
有 効 期 間　：48 箇月

抗悪性腫瘍剤/FGFR 注)阻害剤
フチバチニブ錠
処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

承認番号	
販売開始	

リトゴビ® 錠 4mg
LYTGOBI® tablets

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

1. 警告

本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること．また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること．

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

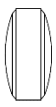
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1 錠中　フチバチニブ 4mg
添加剤	ラウリル硫酸ナトリウム，乳糖水和物，トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，D－マンニトール，結晶セルロース，クロスポビドン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の一次治療としての有効性及び安全性は確立していない．

5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない．

5.3 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位等について，「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと．［17.1.1 参照］

5.4 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により，*FGFR2* 融合遺伝子が確認された患者に投与すること．検査にあたっては，承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること．なお，承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については，以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

6. 用法及び用量

通常，成人には，フチバチニブとして 1 日 1 回 20mg を空腹時に経口投与する．なお，患者の状態により適宜減量する．

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない．

7.2 食後に本剤を投与した場合，本剤の C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある．食事の影響を避けるため，食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること．［16.2.1 参照］

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

減量の目安

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

副作用に対する休薬，減量及び中止基準

副作用	程度注)	処置

網膜剥離	－	・症状がある場合又は検査で悪化が認められた場合は，本剤を休薬する． ・休薬後，改善した場合は，1 段階減量して本剤の投与を再開できる．改善しない場合は，本剤の投与を中止する．
高リン血症	血清リン濃度 5.5mg/dL 以上～7mg/dL 以下	・リン制限食に加え，高リン血症治療剤を投与する．
	血清リン濃度 7mg/dL 超～10mg/dL 以下	・リン制限食に加え，1 段階減量し，高リン血症治療剤を投与する． ・1 段階減量後 2 週間以内に血清リン濃度が 7mg/dL 以下に改善した場合は，1 段階減量の用量で本剤の投与を継続できる． ・1 段階減量後 2 週間以内に血清リン濃度が 7mg/dL 以下に改善しない場合は，さらに 1 段階減量する． ・2 段階減量後 2 週間以内に血清リン濃度が 7mg/dL 以下に改善しない場合は，7mg/dL 以下になるまで本剤を休薬する．休薬後 7mg/dL 以下に改善した場合は，休薬前の用量で本剤の投与を再開できる．
	血清リン濃度 10mg/dL 超	・リン制限食に加え，高リン血症治療剤を投与する． ・血清リン濃度が 7mg/dL 以下になるまで本剤を休薬する．休薬後 7mg/dL 以下に改善した場合は，1 段階減量して本剤の投与を再開できる． ・2 段階減量後，血清リン濃度が 10mg/dL を超えた場合は，本剤の投与を中止する．
上記以外の副作用	Grade3	・Grade1 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．
	Grade4	・本剤の投与を中止する．

注）　Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる．

8. 重要な基本的注意

8.1 網膜剥離があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に眼科検査を行うなど観察を十分に行うこと．また，眼の異常が認められた場合には，速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること．［7.3，11.1.1 参照］

8.2 高リン血症があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に血清リン濃度を測定し，血清リン濃度の変動に注意すること．［7.3，11.1.2 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

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

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.4.2 男性には，本剤投与中及び最終投与後一週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること．［9.5 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．ラットを用いた生殖発生毒性試験において，臨床曝露量未満に相当する用量で胎児の内臓及び骨格異常の発生が報告されている[1]．［9.4.1，9.4.2，9.6 参照］

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない．

10. 相互作用

本剤は主に CYP3A で代謝される[2]．また，本剤は P-gp 及び BCRP の阻害作用を示す[2]．［16.4 参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

サート等 [16.7.5 参照]	を慎重に観察し，副作用の発現に十分注意すること．	れらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある．

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと．

11.1 重大な副作用

11.1.1 網膜剥離

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

11.1.2 高リン血症（91.3%）

[7.3，8.2 参照]

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること．PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある．

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

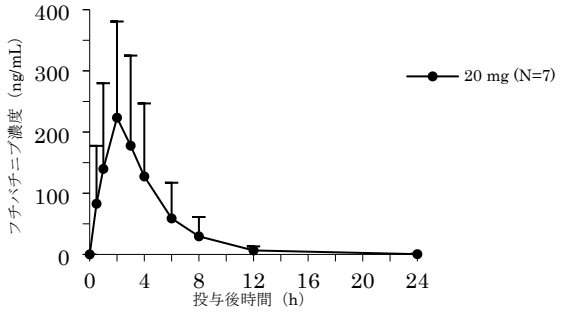
反復投与毒性試験（ラット及びイヌ）において，種々の器官及び組織の異所性石灰化，骨・軟骨形成異常等の変化が臨床曝露量未満に相当する用量で認められた[3]．[9.6 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人進行固形癌患者に本剤 20mg を空腹時に単回経口投与したときのフチバチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[4]．



日本人進行固形癌患者に本剤 20mg を単回経口投与したときのフチバチニブの血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

日本人進行固形癌患者に本剤 20mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータの要約

投与量（症例数）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（h）	AUC_{0-24}（h･ng/mL）
20mg（n=7）	253±161	2.00（1.00，3.95）	981±716

値は平均値±標準偏差，T_{max} は中央値（最小値，最大値）で示した．

16.1.2 反復投与

外国人進行固形癌患者に本剤 20mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのフチバチニブの蓄積率は，1.06～1.27 であった[5]．

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 16 例に本剤 20mg を食後（高脂肪食，高カロリー食）に単回経口投与したとき，空腹時投与に対する食後投与におけるフチバチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は，それぞれ 0.576 及び 0.888 であった[6]（外国人データ）．[7.2 参照]

16.3 分布

フチバチニブのヒト血漿タンパク結合率は約 95%であり，主にヒト血清アルブミン及び α_1 酸性糖タンパク質と結合した[2]（*in vitro*）．

16.4 代謝

フチバチニブは主に CYP3A によって代謝される[2]（*in vitro*）．健康成人 6 例に ^{14}C 標識体を含むフチバチニブ 20mg の溶液を単回経口投与したとき，血漿中の主な本剤由来成分は未変化

体であった（血漿中総放射能に対する割合は 59.19%）[7]．血漿中における主な代謝物はシステイニルグリシン抱合体であった（外国人データ）．［10. 参照］

16.5 排泄

健康成人 6 例に ^{14}C 標識体を含むフチバチニブ 20mg の溶液を単回経口投与したとき，投与 336 時間までに投与した放射能の 63.6%が糞中，6.47%が尿中に排泄された[2]．尿中及び糞中に未変化体はほとんど排泄されなかった（外国人データ）．

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

本剤 20mg を単回投与したとき，肝機能正常被験者（16 例）に対する①軽度（Child-Pugh 分類 A）の肝機能障害患者（8 例），②中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者（8 例）及び③重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者（6 例）におけるフチバチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は，それぞれ①1.14 及び 0.857，②1.18 及び 1.22，③1.18 及び 1.19 であった．また，肝機能正常被験者（16 例）に対する④軽度の肝機能障害患者（7 例），⑤中等度の肝機能障害患者（8 例）及び⑥重度の肝機能障害患者（6 例）の非結合形フチバチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は，それぞれ④1.21 及び 0.937，⑤1.50 及び 1.56，⑥2.30 及び 2.32 であった[8]（外国人データ）．［9.3.1 参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

健康成人 20 例にリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）600mg を 1 日 1 回 9 日間反復投与し，本剤 20mg を単回経口投与したとき，本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のフチバチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は，それぞれ 0.472 及び 0.361 であった[9]（外国人データ）．［10.2 参照］

16.7.2 カルバマゼピン，エファビレンツ

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて，本剤 20mg 単独投与時に対するカルバマゼピン（強い CYP3A 誘導剤）（400mg を 1 日 2 回投与）併用投与時のフチバチニブの AUC_{tau} の幾何平均値の比は 0.646 と推定された[10]．また，本剤 20mg 単独投与時に対するエファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）（600mg を 1 日 1 回投与）併用投与時のフチバチニブの AUC_{tau} の幾何平均値の比は 0.521 と推定された．［10.2 参照］

16.7.3 イトラコナゾール

健康成人 20 例にイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）200mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与し，本剤 20mg を単回経口投与したとき，本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のフチバチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は，それぞれ 1.51 及び 1.41 であった[9]（外国人データ）．［10.2 参照］

16.7.4 クラリスロマイシン，フルコナゾール

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて，本剤 20mg 単独投与時に対するクラリスロマイシン（強い CYP3A 阻害剤）（500mg を 1 日 2 回投与）併用投与時のフチバチニブの AUC_{tau} の幾何平均値の比は 1.47 と推定された[10]．また，本剤 20mg 単独投与時に対するフルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）（200mg を 1 日 1 回投与）併用投与時のフチバチニブの AUC_{tau} の幾何平均値の比は 1.40 と推定された．［10.2 参照］

16.7.5 ジゴキシン，ロスバスタチン

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて，ジゴキシン（P-gp の基質）及びロスバスタチン（BCRP の基質）単独投与時と比較して本剤併用投与時にジゴキシン及びロスバスタチンの曝露量が上昇する可能性が示唆された[11]．［10.2 参照］

16.7.6 その他

（1） ランソプラゾール

健康成人 20 例にランソプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）60mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与し，本剤 20mg を単回経口投与したとき，本剤単独投与時に対するランソプラゾール併用投与時のフチバチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は，それぞれ 1.08 及び 1.05 であった[12]（外国人データ）．

（2） ミダゾラム

健康成人 24 例に本剤 20mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与し，ミダゾラム（CYP3A の基質）2mg を単回経口投与したとき，ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は，それぞれ 0.946 及び 0.911 であった[13]（外国人データ）．

② （3） フチバチニブは CYP1A2 の誘導作用を示した[2]（*in vitro*）．

（4） フチバチニブは P-gp 及び BCRP の基質である[2]（*in vitro*）．

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（TAS-120-101 試験）

化学療法歴のある *FGFR2* 融合遺伝子陽性注）の治癒切除不能な肝内胆管癌を対象とした第Ⅱ相パートにおいて，103 例（うち日本人患者 14 例）に本剤 20mg を 1 日 1 回経口投与した．主要評価項目である RECIST ver.1.1 に基づく独立評価判定による奏効率（%）は，41.7（95%信頼区間：32.1-51.9）であった[14]．

注）*FGFR2* 遺伝子のイントロン 17 とエクソン 18 の境界領域周辺に切断点を有し，他の遺伝子（リーディングフレームの一致の有無に関わらない）又は遺伝子間領域と融合したものと定義された．

本剤が投与された 103 例中 102 例（99.0%）に副作用が認められた．主な副作用は，高リン血症（85.4%），脱毛症（33.0%）及び口内乾燥（30.1%）等であった．［5.3 参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フチバチニブは，線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）のチロシンキナーゼ活性を不可逆的に阻害する低分子化合物である．フチバチニブは，FGFR 融合タンパク等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，腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[15]．

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：フチバチニブ（Futibatinib）（JAN）

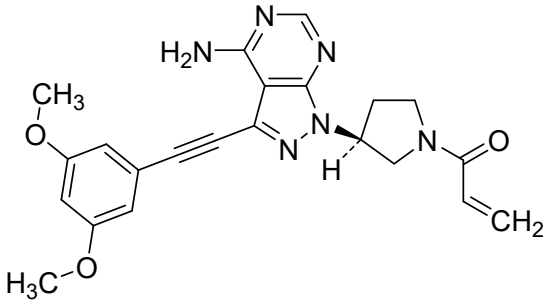
化学名：1-[(3S)-3-{4-Amino-3-[(3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl}pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-one

分子式：$C_{22}H_{22}N_6O_3$

分子量：418.45

性状：白色の結晶性の粉末である．

化学構造式：



22. 包装

PTP 包装：35 錠（5 錠×7）

23. 主要文献

1) 胚･胎児発生に関する試験（YYYY 年 MM 月 DD 日承認，CTD 2.6.6.6）
2) 薬物動態試験（YYYY 年 MM 月 DD 日承認，CTD 2.7.2.1.2）
3) 反復投与毒性試験（YYYY 年 MM 月 DD 日承認，CTD 2.6.6.3）
4) 臨床薬理試験（YYYY 年 MM 月 DD 日承認，CTD 2.7.2.2.2.2）
5) 臨床薬理試験（YYYY 年 MM 月 DD 日承認，CTD 2.7.2.3.1.2）
6) 臨床薬理試験（YYYY 年 MM 月 DD 日承認，CTD 2.7.2.2.3.2）
7) 薬物動態試験（YYYY 年 MM 月 DD 日承認，CTD 2.7.2.2.3.4.2）
8) 社内資料：薬物動態試験，研究報告書 No.RR23PK001
9) 臨床薬理試験（YYYY 年 MM 月 DD 日承認，CTD 2.7.2.2.4.1）
10) 臨床薬理試験（YYYY 年 MM 月 DD 日承認，CTD 2.7.2.2.4.2）
11) 薬物動態試験（YYYY 年 MM 月 DD 日承認，CTD 2.7.2.2.5）
12) 臨床薬理試験（YYYY 年 MM 月 DD 日承認，CTD 2.7.2.2.3.3）
13) 臨床薬理試験（YYYY 年 MM 月 DD 日承認，CTD 2.7.2.2.4.3）
14) TAS-120-101 試験第Ⅱ相パート（YYYY 年 MM 月 DD 日承認，CTD 2.7.6.9.2）
15) Goyal, L, et al.: Cancer Discov. 2019;9 (8) :1064-1079

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大鵬薬品工業株式会社　医薬品情報課
〒101-8444　東京都千代田区神田錦町 1-27
TEL　0120-20-4527

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町 1-27

1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　申請する効能・効果（案）

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

1.8.2.2　申請する効能・効果（案）の設定根拠

FGFR 及び線維芽細胞増殖因子（FGF）のシグナル伝達経路は細胞の増殖，分化，移動及び生存に関与することが報告されており，*FGF*/線維芽細胞増殖因子受容体（*FGFR*）遺伝子変異又は過剰発現などは癌化及び病勢進行との関連が確認され，胆道癌，胃癌，肺癌，膀胱癌，乳癌，骨髄腫等で遺伝子増幅，変異，再構成など癌腫ごとに様々な FGFR1～4 に対する遺伝子異常が報告されている．

フチバチニブ（TAS-120，以下，本剤）は，FGFR1～4 の強力かつ選択性の高い新規のキナーゼ阻害薬であり，共有結合により FGF/FGFR シグナル伝達を遮断する．FGF/FGFR シグナル伝達を阻害することで，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する胆管癌（CCA）を含め様々なタイプの *FGFR* 遺伝子異常を有する腫瘍の細胞増殖を抑制する．また，本剤は *FGFR2* 融合遺伝子を含む遺伝子の再構成等により活性化した FGFR のリン酸化を阻害し，その下流のシグナル伝達を阻害することにより，腫瘍の増殖を抑制すると考えられている．*FGFR2* 融合遺伝子（*FGFR2-KIAA1217*）を有する肝内 CCA（iCCA）患者由来の腫瘍を皮下移植したヌードマウスにおいて，腫瘍増殖抑制作用を示した．

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは，*FGFR2* 融合遺伝子又はその他の *FGFR2* 遺伝子再構成が確認された切除不能の iCCA 患者で，ゲムシタビンとプラチナ製剤を用いた全身化学療法を 1 レジメン以上受けたことがある患者を対象とした．21 日間を 1 サイクルとし，本剤 20 mg を 1 日 1 回（QD）連日経口投与したときの有効性を Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）Version 1.1 に基づいて評価した．データカットオフ時点（2020 年 10 月 1 日）で，日本人患者を含め合計 103 名が登録された．主要評価項目である独立中央画像判定委員会（IRC）判定による客観的奏効率（ORR）は，最良効果は完全奏効（CR）が 1 名，部分奏効（PR）が 42 名で，ORR が 41.7%［95%信頼区間（CI）：32.1，51.9］であり，95% CI の下限は，帰無仮説の ORR（10%以下）及び事前に設定された目標 ORR である 20%を上回った．IRC 判定による病勢コントロール率（DCR）は 82.5%（95% CI：73.8，89.3），無増悪生存期間（PFS）の中央値は 9.0 ヶ月（95% CI：6.9，13.1）及び全生存期間（OS）の中央値は 21.7 ヶ月［95% CI：14.5，推定不能］であり，IRC 判定により奏効と判断された 43 名の奏効期間の中央値は 9.69 ヶ月（95% CI：7.62，17.05）であり，本剤の有効性が確認された．

FGFR2 遺伝子異常の種類による ORR は，*FGFR2* 遺伝子再構成が認められた患者で 34.8%（8/23 名），*FGFR2* 融合遺伝子が認められた患者で 43.8%（35/80 名）であり，*FGFR2* 遺伝子異常の種類による ORR の違いは認められなかった．また，前治療レジメン数別の ORR は 1 次治療後が 37.5%（18/48 名），2 次治療後が 38.7%（12/31 名），3 次治療以降が 54.2%（13/24 名）であった．

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートに登録された 103 名のうち，日本人は 14 名であった．日本人集団での IRC 判定による ORR は，最良効果が PR の患者が 4 名，CR の患者が 0 名で，ORR が 28.6%（95% CI：8.4，58.1）であった．IRC 判定による DCR は 92.9%（95% CI：66.1，99.8），PFS の中央値は 9.0 ヶ月（95% CI：4.9，評価不能）及び OS の中央値は 14.6 ヶ月（95%

CI：8.0，評価不能）であり，IRC 判定により奏効と判断された 4 名の奏効期間の中央値は 4.86 ヶ月（範囲：1.4～5.0 ヶ月）であり，全体集団と日本人集団でおおむね一致しており，本剤の有効性は人種間での明確な差はないと考えられた．

胆道癌は胆道にできる癌の総称であり，CCA，胆嚢癌，乳頭部癌に分類される．解剖学的に CCA は肝外 CCA（eCCA）と iCCA に分類される．

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの対象とされなかった iCCA 以外の *FGFR2* 融合遺伝子を含む遺伝子再構成を有する胆道癌（eCCA，胆嚢癌及び乳頭部癌）の患者は，TAS-120-101 試験 Expansion パートにおいて少数例の eCCA 患者が登録されたのみである．しかし，治癒切除不能な iCCA と iCCA 以外の胆道癌患者に対する治療体系は同様であること，及び iCCA 以外の胆道癌患者は希少であることから，iCCA 以外の胆道癌患者は同様な薬理作用が期待できることを考慮し，iCCA 以外の胆道癌患者に対する有効性は期待できると考えた．

以上より，効能又は効果（案）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」とした．

1.8.2.3　効能・効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

効能・効果に関連する注意（案）	設定根拠
5.1　本剤の一次治療としての有効性及び安全性は確立していない．	本剤の胆道癌に対する一次治療に関する臨床試験成績は得られていないことから設定した．
5.2　本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない．	本剤の胆道癌に対する術後補助化学療法に関する臨床試験成績は得られていないことから設定した．
5.3　臨床試験に組み入れられた患者の原発部位等について，「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと．	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が必要と考え，設定した．
5.4　十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により，*FGFR2* 融合遺伝子が確認された患者に投与すること．検査にあたっては，承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること．なお，承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については，以下のウェブサイトから入手可能である： https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html	本剤の作用機序から，本剤により期待される効果を得るためには，*FGFR2* 融合遺伝子を含む遺伝子再構成を適切な検査により確認することが重要であると考え，設定した．なお，コンパニオン診断薬の承認申請も行う予定であることから，既承認の薬剤の記載に準じて設定した．

1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1　申請する用法・用量（案）

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．

1.8.3.2　申請する用法・用量（案）の設定根拠

日本人進行固形癌患者を対象とした第 1 相試験（10059010 試験）において，本剤の安全性，薬物動態（PK）及び予備的な有効性等が評価された．並行して，*FGF*/*FGFR* 遺伝子異常を有する進行固形癌患者を対象とした国際共同第 1/2 相試験（TAS-120-101 試験）を実施し，本剤の安全性，忍容性，PK，薬力学及び抗腫瘍効果が評価された．その結果，両試験の第 1 相試験部分では，21 日間を 1 サイクルとして 20 mg QD 投与する用法・用量は安全で忍容性があり，おおむねモニタリング可能で，予測可能及び管理可能な安全性プロファイルを有することが示された．本剤の忍容性，安全性，PK／薬力学データ及び予備的な有効性データから，その後のグローバル開発での本剤の第 2 相試験推奨用量として 20 mg QD が選択された．

TAS-120-101 試験 Phase 1 Expansion パートにおいて，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する iCCA 患者で抗腫瘍効果が認められたことから，*FGFR2* 遺伝子再構成を有する iCCA 患者を対象に TAS-120-101 試験 Phase 2 パートが開始された．TAS-120-101 試験 Phase 2 パートは，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する局所進行又は転移性 iCCA 患者で，前治療として 1 レジメン以上の全身化学療法を受け増悪した患者を対象に，本剤単剤の有効性を評価する非盲検，グローバル，非対照第 2 相試験であった．登録患者数は 103 名であり，主要評価項目である RECIST Version 1.1 に従い，IRC で評価された ORR は 41.7%（95% CI：32.1，51.9）であり，臨床的有効性が示唆された．本剤の主な副作用は高リン血症，脱毛症，口内乾燥，下痢，皮膚乾燥，疲労，手掌・足底発赤知覚不全症候群（PPES），口内炎であった．本剤 20 mg QD 投与時の忍容性に問題はなく，休薬や減量で副作用の管理可能な安全性プロファイルであることが確認された．以上より，採用された 20 mg QD 投与する用法・用量を，申請する用法及び用量（案）とした．

1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠

用法及び用量に関連する注意（案）	設定根拠
7.1　他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない.	7.1 申請する効能又は効果（案）の対象疾患において，他の抗悪性腫瘍剤との併用時の有効性及び安全性を評価する臨床試験は本申請時点で実施していないため，設定した.
7.2　食後に本剤を投与した場合，本剤の C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある．食事の影響を避けるため，食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること．［16.2.1 参照］	7.2 本剤の臨床的有効性について，本剤を空腹時（服用前 2 時間以上及び服用後 1 時間以上は絶食する）に 20 mg QD 投与する TAS-120-101 試験において示されたことから，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注意喚起する必要がある.
7.3　本剤投与により副作用が発現した場合には，以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること．［8.1，8.2，11.1.1，11.1.2 参照］ 「減量の目安」，「副作用に対する休薬，減量及び中止基準」は添付文書（案）を参照.	7.3 [redacted] TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの 103 名のうち，投与中止に至った副作用が発現した患者は 2 名（1.9%），休薬に至った副作用が発現した患者は 52 名（50.5%），減量に至った副作用が発現した患者は 56 名（54.4%）であった．網膜障害については，休薬及び／又は減量に至った副作用が発現した患者は 3 名（2.9%）であった．高リン血症については，休薬及び／又は減量に至った副作用が発現した患者は 32 名（31.1%）であった．また，高リン血症治療薬の投与（85.1%）により管理可能であった．いずれの事象も投与中止に至った副作用が発現した患者はいなかった.

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること．また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること．	患者の安全確保及び適正使用の推進のために，抗悪性腫瘍剤の一般的な記載に準じて設定した．
2. 禁忌 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	過敏症が発現する可能性があるため医薬品の一般的な注意事項に準じて設定した．
8. 重要な基本的注意 8.1 網膜剥離があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に眼科検査を行うなど観察を十分に行うこと．また，眼の異常が認められた場合には，速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること．［7.3，11.1.1 参照］ 8.2 高リン血症があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に血清リン濃度を測定し，血清リン濃度の変動に注意すること．［7.3，11.1.2 参照］	8.1 網膜剥離は FGFR 阻害剤のクラスエフェクトであり，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートにおいて，本剤投与により一定の発現頻度で認められている．患者の日常生活へ影響を与える可能性があること及び，休薬及び／又は減量に至った事象が認められたことから，投与期間中は定期的に検査を実施する必要があるため設定した． 8.2 高リン血症は FGFR 阻害剤のクラスエフェクトであること，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートにおいて，本剤投与により高頻度で発現しており，休薬及び／又は減量に至った事象が認められたことから，投与期間中は定期的に検査を実施する必要があるため設定した．
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.3 肝機能障害患者** 9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B 又は C） 減量を考慮するとともに，患者の状態をより慎重に観察し，副作用の発現に十分注意すること．本剤の血中濃度が上昇することがあり，副作用が強くあらわれるおそれがある．［16.6.1 参照］	9.3.1 本剤は主に肝臓で代謝排泄される．TAS-120-101 試験 Phase 2 パートにおいて，登録基準より米国国立がん研究所 Organ Dysfunction Working Group の肝機能分類基準の中等度以上の肝機能障害患者の安全性情報が得られていない．TAS-120-108 試験において，本薬を 20 mg で単回経口投与したときの，健康成人に対する軽度，中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者において，肝機能低下に伴う本剤の C_{max} および $AUC_{0\text{-}inf}$ の明

	らかな増加は認められなかった．また，TAS-120-108 試験の結果から，中等度または重度の肝機能障害患者では，有害事象の発現はなく，用量調整の必要性を示唆する情報はなかった．16.6.2 章で記載した通り，本剤の非結合形本薬の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は肝機能の低下に伴い増加した．本薬の主要な消失経路は肝代謝であり，中等度及び重度の肝機能障害患者で，非結合形本薬の血漿濃度が増加する場合，安全性への影響が懸念されることを踏まえ，臨床情報が少ない中等度と重度肝障害患者におけるリスクについて明確ではないため，中等度以上の肝機能障害患者への投与について，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必要がある．
9.4 生殖能を有する者 9.4.1　妊娠する可能性のある女性には，本剤投与中及び最終投与後一週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること．［9.5 参照］	9.4.1 ラットを用いた生殖発生毒性試験の結果，本剤はラット胚・胎児の正常な発生を抑制し，胚・胎児への致死作用を示したことから設定した．また，避妊期間は遺伝毒性がないため， FDA と Clinical Trials Facilitation and Coordination Group （CTFG）の避妊期間のガイダンスに従って最終投与 $T_{1/2}$ の 5 倍の時間より長い一週間を設定した．[redacted]また，令和 5 年 2 月 16 日の通知「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」に従って，女性患者に対する注意喚起として適切な避妊の必要性を明記した． Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry (2019) Recommendations related to contraception and pregnancy testing In clinical trials (2014)
9.4.2　男性には，本剤投与中及び最終投与後一週間においてバリア法（コンドーム）を用	9.4.2 遺伝毒性は認められなかったものの，ラットを用いた生殖発生毒性試験から，臨床曝露量未満に相当する投与量で催奇形性を認めたこと，胚・胎児発生に関する試験では無

いて避妊する必要性について説明すること．［9.5 参照］	毒性量が定まっていないことを考慮すると，本剤が投与された男性患者の精液を介して催奇形性を誘発する可能性を否定できないと考えられたことから設定した．性行為においてバリア法を用いた避妊をすることが必要である．また，避妊期間は遺伝毒性がないため，FDA と CTFG の避妊期間のガイダンスに従って最終投与 $T_{1/2}$ の 5 倍の時間より長い一週間を設定した．[redacted] また、令和 5 年 2 月 16 日の通知「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」に従って，発生毒性がある医薬品には，男性患者の場合，自身の精子への影響だけではなく，女性パートナーへの精液を介した医薬品の曝露の影響も考慮する必要があるため，女性パートナーが妊婦、妊娠している可能性又は妊娠する可能性のある場合、男性患者に対する注意喚起として，添付文書にバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性を明記した． Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry (2019) Recommendations related to contraception and pregnancy testing In clinical trials (2014)
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．ラットを用いた生殖発生毒性試験において，臨床曝露量未満に相当する用量で胎児の内臓及び骨格異常の発生が報告されている．［9.4.1，9.4.2，9.6 参照］	9.5 ラットを用いた生殖発生毒性試験において，臨床曝露量未満に相当する用量で胎児の内臓及び骨格異常の発生が報告されている．しかしながら，切除不能な胆道癌患者の予後は不良であること，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する胆道癌患者二次治療の選択肢が限られていることを考慮し，設定した．
9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい．本剤が乳汁に移行する可能性があり，乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合，乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある．［9.5，15.2 参照］	9.6 本剤の乳汁移行に関するデータはないこと，臨床試験で授乳婦への投与経験がないことから，哺乳中の小児における影響は不明である．しかしながら，本剤は breast cancer resistance protein（BCRP）の基質であるため，乳汁中に移行する可能性が考えられた．

<table>
<tr><td></td><td>また，ラットを用いた生殖発生毒性試験から，催奇形性が発現しない曝露量は臨床曝露量を大きく下回ることが想定され，発達段階にある乳児に有害な影響を及ぼす懸念があるため，本剤の投与中は授乳しないことが望ましいと考えられたことから，設定した．</td></tr>
<tr><td>9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない．</td><td>9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した．</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
本剤は主に CYP3A で代謝される．また，本剤は P-gp 及び BCRP の阻害作用を示す．［16.4 参照］
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>強い又は中程度の CYP3A 誘導剤
リファンピシン，カルバマゼピン，エファビレンツ等
［16.7.1，16.7.2 参照］</td><td>本剤の有効性が減弱するおそれがあるので，これらの薬剤との併用は可能な限り，CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること．</td><td>これらの薬剤が CYP3A を誘導することにより，本剤の血中濃度が低下する可能性がある．</td></tr>
<tr><td>強い又は中程度の CYP3A 阻害剤
イトラコナゾール，クラリスロマイシン，フルコナゾール等
［16.7.3，16.7.4 参照］</td><td>本剤の副作用が増強されるおそれがあるので，これらの薬剤との併用は可能な限り避けること．やむを得ず併用する場合には，本剤の減量を考慮するとともに，患者の状態を慎重に観察し，副作用の発現に十分注意すること．</td><td>これらの薬剤が CYP3A/P-gp を阻害することにより，本剤の血中濃度が上昇する可能性がある．</td></tr>
<tr><td>P-gp の基質となる薬剤
ジゴキシン，ダビガトランエテキシラート，フェキソフェナジン等
［16.7.5 参照］</td><td>これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること．</td><td>本剤が P-gp を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある．</td></tr>
<tr><td>BCRP の基質となる薬剤
ロスバスタチン，アトルバスタチン，メトトレキサート等
［16.7.5 参照］</td><td>これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること．</td><td>本剤が BCRP を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある．</td></tr>
</table></td><td>10. 本剤の非臨床試験及び臨床薬理試験の結果から，CYP3A の強い阻害薬又は誘導薬との相互作用が示された．生理学的薬物速度論解析の結果から，CYP3A の中程度の阻害剤及び誘導剤との相互作用の可能性が予測された．
本剤の非臨床試験の結果から，P-gp/BCRP の基質との相互作用が示された．生理学的薬物速度論解析の結果から，P-gp/BCRP の基質との相互作用の可能性が予測された．</td></tr>
<tr><td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合に</td><td>11. 頻度は TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの 103 名に発現した副作用に基づき記載した．</td></tr>
</table>

は投与を中止するなど適切な処置を行うこと． **11.1 重大な副作用** **11.1.1 網膜剥離** 漿液性網膜剥離（1.0%），網膜色素上皮剥離（1.0%）等があらわれることがある．霧視，飛蚊症，視野欠損，光視症，視力低下等が認められた場合には，眼科検査を実施し，投与を中止するなど適切な処置を行うこと． ［7.3，8.1 参照］ **11.1.2 高リン血症**（91.3%） ［7.3，8.2 参照］ **11.2 その他の副作用**	11.1.1 網膜剥離は FGFR 阻害剤のクラスエフェクトであり，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートにおいて，本剤投与により一定の発現頻度で認められている．患者の日常生活へ影響を与える可能性があること及び，休薬及び／又は減量に至った事象が認められたことから，投与期間中は定期的な検査の実施及び適切な処置を促すため設定した． 11.1.2 高リン血症は FGFR 阻害剤のクラスエフェクトであること，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートにおいて，本剤投与により高頻度で発現しており，休薬及び／又は減量に至った事象が認められたことから，投与期間中は定期的な検査の実施及び適切な処置を促すため設定した． 11.2 TAS-120-101 試験 Phase 2 パート及び[redacted]を基に設定した．

	20%以上	5～20%未満	5%未満
眼障害		ドライアイ，睫毛の異常，霧視	眼瞼炎，視力障害
消化器障害	口内乾燥（30.1%），下痢，口内炎	便秘，悪心，嘔吐	
一般全身障害	疲労		
肝胆道系障害		AST 増加，ALT 増加	
腎障害		血中クレアチニン増加	
代謝，栄養障害		食欲不振	高カルシウム血症，低ナトリウム血症，脱水
筋骨格系		筋肉痛，関節痛，筋痙縮，	四肢痛

		CK 上昇		
神経障害	味覚異常	末梢性ニューロパチー	浮動性めまい	
皮膚障害	爪の異常（46.6%），脱毛症（33.0%），皮膚乾燥，手掌・足底発赤知覚不全症候群	そう痒症	発疹	
14. 適用上の注意 **14.1 薬剤交付時の注意** PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること．PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある．				日本製薬団体連合会の申し合わせ事項に基づき設定した．
15. その他の注意 15.2　本剤の反復投与毒性試験（ラット及びイヌ）において，種々の器官及び組織の異所性石灰化，骨・軟骨病変等の変化が臨床曝露量未満に相当する用量で認められた．［9.6 参照］				本剤の非臨床試験の結果に基づき記載した．

リトゴビ錠 4 mg

（フチバチニブ）

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9　一般的名称に係る文書

大鵬薬品工業株式会社

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　JAN

令和 2 年 3 月 10 日付薬生薬審発 0310 第 1 号により通知された.

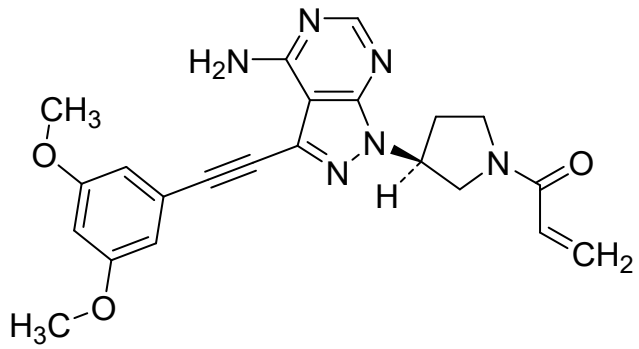
JAN（日本名）：フチバチニブ

JAN（英名）：Futibatinib

化学名（日本名）：1-[(3*S*)-3-{4-アミノ-3-[(3,5-ジメトキシフェニル)エチニル]-1*H*-ピラゾロ[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

化学名（英名）：1-[(3*S*)-3-{4-Amino-3-[(3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl}pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-one

構造式：



1.9.2　INN

futibatinib

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

[WHO Drug Information, Vol. 33, No. 1, 2019, Recommended INN: List 81, P74]

リトゴビ錠 4 mg

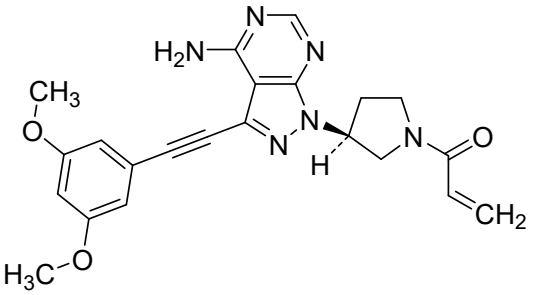
（フチバチニブ）

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

大鵬薬品工業株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>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-ピラゾロ[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（別名フチバチニブ）
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（別名 Futibatinib）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：フチバチニブ
製剤：リトゴビ錠 4 mg（1 錠中にフチバチニブ 4 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性毒性試験は実施されていないが，安全性薬理試験におけるラットの 30 mg/kg 及びイヌの 10 mg/kg 単回投与では死亡やその兆候は認められておらず，また，亜急性毒性試験における急性期（24 時間以内）の死亡例はみられなかった.
下表に亜急性毒性試験における概略の致死量を示す.
<table>
<tr><th>亜急性　動物種（試験番号）</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量 (mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット，雄 (12CB24)</td><td>3 週間</td><td>経口</td><td>20 (QD)</td><td>体重・摂餌量減少等</td></tr>
<tr><td>イ　ヌ，雄 (12CB22)</td><td>3 週間</td><td>経口</td><td>30 (QD)</td><td>異常便，体重・摂餌量減少，自発運動減少等</td></tr>
</table>
亜急性毒性試験における毒性概要を下表に示す
<table>
<tr><th>亜急性　動物種（試験番号）</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量(mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット，雌雄 (B7416)</td><td>4 週間</td><td>経口</td><td>0, 3, 10, 30 (QOD)
3 (QD)</td><td>血漿中の無機リン濃度増加，異所性石灰化，骨・軟骨の病変, 及び角膜病変の増加等</td></tr>
<tr><td>ラット，雌雄 (B8203)</td><td>13 週間</td><td>経口</td><td>0, 1, 3, 10 (QOD)</td><td>4 週間試験と比較して新たな毒性所見及び毒性の増強はなかった</td></tr>
<tr><td>イ　ヌ，雌雄 (B7417)</td><td>4 週間</td><td>経口</td><td>0, 1, 3, 10 (QOD)
0.3, 3 (QD)</td><td>血漿中の無機リン濃度増加, 異所性石灰化, 及び骨・軟骨の病変等</td></tr>
<tr><td>イ　ヌ，雌雄 (B8204)</td><td>13 週間</td><td>経口</td><td>0, 0.3, 1, 3 (QOD)</td><td>4 週間試験と比較して新たな毒性所見及び毒性の増強はなかった</td></tr>
</table>
QD: 連日投与，QOD：隔日投与</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>FGFR2 融合遺伝子を含む遺伝子再構成を伴う肝内胆管癌患者を対象とした TAS-120-101 試験 Phase 2 パートにおいて，臨床検査値異常を含む副作用の発現率は，99.0%（102/103 名）であった.
<table>
<tr><th>副作用</th><th>件数（%）</th></tr>
<tr><td>高リン血症</td><td>88 件（85.4%）</td></tr>
<tr><td>脱毛</td><td>34 件（33.0%）</td></tr>
<tr><td>口渇</td><td>31 件（30.1%）</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>29 件（28.2%）</td></tr>
<tr><td>皮膚乾燥</td><td>28 件（27.2%）</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>大鵬薬品工業株式会社</td></tr>
</table>

リトゴビ錠4 mg

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12　添付資料一覧

大鵬薬品工業株式会社

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

CTD No.- 資料番号	表題	評価／参考の別	申請電子データ 提出有無
3.2.S.1 一般情報			
3.2.S.1.1	名称	評価	無
3.2.S.1.2	構造	評価	無
3.2.S.1.3	一般特性	評価	無
3.2.S.2 製造			
3.2.S.2.1	製造業者	評価	無
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	評価	無
3.2.S.2.3 原材料の管理			
3.2.S.2.3.1	概要	評価	無
3.2.S.2.3.2	出発物質[redacted]	評価	無
3.2.S.2.3.3	出発物質[redacted]	評価	無
3.2.S.2.3.4	出発物質[redacted]	評価	無
3.2.S.2.3.5	出発物質[redacted]	評価	無
3.2.S.2.3.6	試薬，溶媒及び種結晶の管理	評価	無
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	評価	無
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	評価	無

CTD No.- 資料番号	表題	評価／参考の別	申請電子データ 提出有無
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	評価	無
3.2.S.3　特性			
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解析	評価	無
3.2.S.3.2	不純物	評価	無
3.2.S.4　原薬の管理			
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	評価	無
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	評価	無
3.2.S.4.3　試験方法(分析方法)のバリデーション			
3.2.S.4.3.1	定量法の分析法バリデーション	評価	無
3.2.S.4.3.2	鏡像異性体の分析法バリデーション	評価	無
3.2.S.4.3.3	類縁物質の分析法バリデーション	評価	無
3.2.S.4.3.4	残留溶媒の分析法バリデーション	評価	無
3.2.S.4.3.5	類縁物質及び定量法の頑健性	評価	無
3.2.S.4.3.6	残留溶媒の頑健性	評価	無
3.2.S.4.4　ロット分析			
3.2.S.4.4.1	ロット分析	評価	無
3.2.S.4.4.2	試験方法の開発の経緯	評価	無
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	評価	無
3.2.S.5	標準品又は標準物質	評価	無

CTD No.- 資料番号	表題	評価／参考の別	申請電子データ 提出有無
3.2.S.6	容器及び施栓系	評価	無
3.2.S.7　安定性			
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	評価	無
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	評価	無
3.2.S.7.3　安定性データ			
3.2.S.7.3.1	長期保存試験	評価	無
3.2.S.7.3.2	加速試験及び苛酷試験	評価	無

3.2.P 製剤

CTD No.- 資料番号	表題	評価／参考の別	申請電子データ 提出有無
3.2.P.1	製剤及び処方	評価	無
3.2.P.2　製剤開発の経緯			
3.2.P.2.1	製剤成分	評価	無
3.2.P.2.2	製剤	評価	無
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	評価	無
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	評価	無
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	評価	無
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	評価	無
3.2.P.3　製造			
3.2.P.3.1	製造者	評価	無
3.2.P.3.2	製造処方	評価	無
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	評価	無
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	評価	無
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	評価	無
3.2.P.4	添加剤の管理	評価	無
3.2.P.5　製剤の管理			
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	評価	無
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	評価	無

CTD No.- 資料番号	表題	評価／参考の別	申請電子データ 提出有無
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	評価	無
3.2.P.5.3.1	確認試験の分析法バリデーション	評価	無
3.2.P.5.3.2	定量法及び含量均一性の分析法バリデーション	評価	無
3.2.P.5.3.3	純度試験　類縁物質の分析法バリデーション	評価	無
3.2.P.5.3.4	溶出性の分析法バリデーション	評価	無
3.2.P.5.3.5	水分の分析法バリデーション	評価	無
3.2.P.5.3.6	微生物限度の分析法バリデーション	評価	無
3.2.P.5.3.7	定量法及び含量均一性の分析法バリデーション（頑健性）	評価	無
3.2.P.5.3.8	純度試験　類縁物質の分析法バリデーション（頑健性）	評価	無
3.2.P.5.3.9	溶出性の分析法バリデーション（頑健性）	評価	無
3.2.P.5.4	ロット分析	評価	無
3.2.P.5.5	不純物の特性	評価	無
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	評価	無
3.2.P.6	標準品又は標準物質	評価	無
3.2.P.7	容器及び施栓系	評価	無
3.2.P.8　安定性			
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	評価	無
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	評価	無
3.2.P.8.3　安定性データ			

CTD No.- 資料番号	表題	評価／参考の別	申請電子データ 提出有無
3.2.P.8.3.1	安定性試験に用いた試験方法	評価	無
3.2.P.8.3.2	安定性データ一覧表	評価	無

3.2.A その他

該当なし

3.2.R 各極の要求資料

該当なし

3.3 参考文献

CTD No.-資料番号	著者／表題／掲載誌・その他
Allen L.V. Jr - 2009	LV Allen Jr, PE Luner. Magnesium Stearate. In: Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, Marian E Quinn, editors. Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth edition. London, Chicago: Pharmaceutical Press; 2009. P. 404-407.
Armstrong N.A.- 2009	NA Armstrong. Mannitol. In : Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, Marian E Quinn, editors. Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth edition. London, Chicago: Pharmaceutical Press; 2009. P. 424-428.
Guo Y - 2019	Guo Y, Wang C, Dun J, Du L, Hawley M, Sun CC. Mechanism for the Reduced Dissolution of Ritonavir Tablets by Sodium Lauryl Sulfate. J Pharm Sci. 2019;108:516-524.
Kabir M.A. Reo J.P - 2009	MA Kabir, JP Reo. Hydroxypropyl Cellulose. In: Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, Marian E Quinn, editors. Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth edition. London, Chicago: Pharmaceutical Press; 2009. P. 317-322
Kibbe A.H - 2009	AH Kibbe. Crospovidone. In: Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, Marian E Quinn, editors. Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth edition. London, Chicago: Pharmaceutical Press; 2009. P. 208-210.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	試験番号	表題	評価／参考の別	申請電子データ提出有無
4.2.1.1　効力を裏付ける試験				
4.2.1.1.1	TE2-11-18-001	In vitro evaluation of the inhibitory activity of TAS-120 on kinase activity of fibroblast growth factor receptor (FGFR) 1, 2, 3 and 4	評価	無
4.2.1.1.2	CBS-200263	Profiling study of 1 compound prepared for TAIHO PHARMACEUTICAL Co., LTD.	評価	無
4.2.1.1.3	BB12-18-002	In vitro evaluation of the inhibitory effect of TAS-120 on proliferation of human cancer cell lines	評価	無
4.2.1.1.4	BB12-20-012	Effect of TAS-120 on Tyrosine Phosphorylation of Wild Type and Mutant Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2)	評価	無
4.2.1.1.5	18TA01	Anti-tumor effect of TAS-120 on human endometrial carcinoma cell line AN3 CA Xenografts in nude mice	評価	無
4.2.1.1.6	18SA01	Pharmacodynamic analysis of TAS-120 on human endometrial carcinoma cell line AN3 CA xenografts in nude mice	評価	無
4.2.1.1.7	18TA02	Anti-tumor effect of TAS-120 on human gastric carcinoma cell line SNU-16 xenografts in nude rats	評価	無
4.2.1.3　安全性薬理試験				
4.2.1.3.1	8215	Safety pharmacology study of TAS-120 -Effects on hERG channels in HEK293 cells-	評価	無
4.2.1.3.2	8214	Safety pharmacology study of TAS-120 -Effects on the cardiovascular system in conscious dogs-	評価	無
4.2.1.3.3	8212	Safety pharmacology study of TAS-120 -Effects on the central nervous system in rats-	評価	無
4.2.1.3.4	8213	Safety pharmacology study of TAS-120 -Effects on the respiratory system in rats-	評価	無

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.-資料番号	試験番号	表題	評価／参考の別	申請電子データ提出有無
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書				
4.2.2.1.1	C-AT120017	Validation of analytical method for the determination of TAS-120 in rat plasma by LC-MS/MS	評価	無
4.2.2.1.2	C-AT120018	Validation of analytical method for the determination of TAS-120 in dog plasma by LC-MS/MS	評価	無
4.2.2.1.3	C-AT120019	Long-term stability of TAS-120 in rat plasma by LC-MS/MS	評価	無
4.2.2.1.4	C-AT120020	Long-term stability of TAS-120 in dog plasma by LC-MS/MS	評価	無
4.2.2.3　分布				
4.2.2.3.1	19DB08	Plasma protein binding of TAS-120 in mice, rats, and dogs	評価	無
4.2.2.3.2	AE-8076-G	Quantitative whole-body autoradiography after a single oral administration of [^{14}C]TAS-120 to pigmented rats	評価	無
4.2.2.3.3	[redacted]040-078	Quantitative whole-body autoradiography after single oral administration of [^{14}C]TAS-120 to rats	評価	無
4.2.2.4　代謝				
4.2.2.4.1	18DB27	In vivo metabolite profiles of TAS-120 in rats and dogs	評価	無
4.2.2.5　排泄				
4.2.2.5.1	AE-8214-G	Pharmacokinetics of [^{14}C]TAS-120 following oral administration to rats	評価	無
4.2.2.5.2	AE-8215-G	Pharmacokinetics of [^{14}C]TAS-120 following oral administration to dogs	評価	無

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	試験番号	表題	評価／参考の別	申請電子データ提出有無
4.2.3.2　反復投与毒性試験				
4.2.3.2.1	12CB24	A 3-week oral dose toxiciy preliminay study of TAS-120 in Rats	評価	無
4.2.3.2.2	B-7416	A 4-week oral repeated dose toxicity study of TAS-120 in rats with a 4-week recovery period	評価	無
4.2.3.2.3	B-8203	A 13-week oral repeated dose toxicity study of TAS-120 in rats	評価	無
4.2.3.2.4	12CB22	A 3-week oral repeated dose tocixity preliminary study of TAS-120 in dogs	評価	無
4.2.3.2.5	B-7417	A 4-week oral repeated dose toxicity study of TAS-120 in dogs with a 4-week recovery period	評価	無
4.2.3.2.6	B-8204	A 13-week oral repeated dose toxicity study of TAS-120 in dogs	評価	無
4.2.3.3　遺伝毒性試験				
4.2.3.3.1　In Vitro試験				
4.2.3.3.1.1	13CA16	Reverse mutation test of TAS-120 in bacteria	評価	無
4.2.3.3.1.2	13CA17	Chromosomal aberration test of TAS-120 in CHL/IU cells	評価	無
4.2.3.3.2　In Vivo試験				
4.2.3.3.2.1	M-1504	Micronucleus test of TAS-120 in rats	評価	無
4.2.3.3.2.2	M-1592	In vivo comet assay of TAS-120 in rat liver	評価	無

CTD No.-資料番号	試験番号	表題	評価／参考の別	申請電子データ提出有無
4.2.3.5　生殖発生毒性試験				
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験				
4.2.3.5.2.1	18CC01	An oral dose range finding study for effects of TAS-120 on embryo-fetal development in rats	評価	無
4.2.3.5.2.2	18CB09	An oral preliminary study for effects of TAS-120 on embryo-fetal development in rats	評価	無
4.2.3.7　その他の毒性試験				
4.2.3.7.7　その他の試験				
4.2.3.7.7.1	B190598	In vitro 3T3 NRU phototoxicity test of TAS-120	評価	無

4.3 参考文献

CTD No.-資料番号	著者／表題／掲載誌・その他
Ang 2015	Ang C. Role of the fibroblast growth factor receptor axis in cholangiocarcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2015;30:1116-1122.
Arai 2014	Arai Y, Totoki Y, Hosoda F, Shirota T, Hama N, Nakamura H, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma. Hepatology. 2014;59:1427-1434.
Babina 2017	Babina IS, Turner NC. Advances and challenges in targeting FGFR signalling in cancer. Nat Rev Cancer. 2017;17:318-332.
Borad 2015	Borad MJ, Gores GJ, Roberts LR. Fibroblast growth factor receptor 2 fusions as a target for treating cholangiocarcinoma. Curr Opin Gastroenterol. 2015;31:264-268.
Brown 2005	Brown AP, Courtney CL, King LM, Groom SC, Graziano MJ. Cartilage dysplasia and tissue mineralization in the rat following administration of a FGF receptor tyrosine kinase inhibitor. Toxicol Pathol. 2005;33:449-455.
Byron 2013	Byron SA, Chen H, Wortmann A, Loch D, Gartside MG, Dehkhoda F, et al. The N550K/H mutations in FGFR2 confer differential resistance to PD173074, dovitinib, and ponatinib ATP competitive inhibitors. Neoplasia. 2013;15:975-988.
Chae 2017	Chae YK, Ranganath K, Hammerman PS, Vaklavas C, Mohindra N, Kalyan A, et al. Inhibition of the fibroblast growth factor receptor (FGFR) pathway: the current landscape and barriers to clinical application. Oncotarget. 2017;8:16052-16074.
Chesi 1997	Chesi M, Nardini E, Brents LA, Schröck E, Ried T, Kuehl WM, et al. Frequent translocation t(4;14)(p16.3;q32.3) in multiple myeloma is associated with increased expression and activating mutations of fibroblast growth factor receptor 3. Nat Genet. 1997;16:260-264.
Deng 2012	Deng N, Goh LK, Wang H, Das K, Tao J, Tan IB, et al. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets. Gut. 2012;61:673-684.
Dutt 2008	Dutt A, Salvesen HB, Chen TH, Ramos AH, Onofrio RC, Hatton C, et al. Drug-sensitive FGFR2 mutations in endometrial carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105:8713-8717.
Formisano 2019	Formisano L, Lu Y, Servetto A, Hanker AB, Jansen VM, Bauer JA, et al. Aberrant FGFR signaling mediates resistance to CDK4/6 inhibitors in ER+ breast cancer. Nat Commun. 2019;10:1373. doi: 10.1038/s41467-019-09068-2.
Gattineni 2009	Gattineni J, Bates C, Twombley K, Dwarakanath V, Robinson ML, Goetz R, et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. Am J Physiol Renal Physiol. 2009;297:F282-F291.
Goyal 2017	Goyal L, Saha SK, Liu LY, Siravegna G, Leshchiner I, Ahronian LG, et al. Polyclonal secondary *FGFR2* mutations drive acquired resistance to FGFR inhibition in patients with FGFR2 fusion-positive cholangiocarcinoma. Cancer Discov. 2017;7:252-263.
Goyal 2019	Goyal L, Shi L, Liu LY, Fece de la Cruz F, Lennerz JK, Raghavan S, et al. TAS-120 overcomes resistance to ATP-competitive FGFR inhibitors in patients with FGFR2 fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. Cancer Discov. 2019;9:1064-1079.

CTD No.-資料番号	著者／表題／掲載誌・その他
Greulich 2011	Greulich H, Pollock PM. Targeting mutant fibroblast growth factor receptors in cancer. Trends Mol Med. 2011;17:283-292.
Guo 2013	Guo G, Sun X, Chen C, Wu S, Huang P, Li Z, et al. Whole-genome and whole-exome sequencing of bladder cancer identifies frequent alterations in genes involved in sister chromatid cohesion and segregation. Nat Genet. 2013;45:1459-1463.
Haugsten 2010	Haugsten EM, Wiedlocha A, Olsnes S, Wesche J. Roles of fibroblast growth factor receptors in carcinogenesis. Mol Cancer Res. 2010;8:1439-1452.
Helsten 2016	Helsten T, Elkin S, Arthur E, Tomson BN, Carter J, Kurzrock R. The FGFR landscape in cancer: Analysis of 4,853 tumors by next-generation sequencing. Clin Cancer Res. 2016;22:259-267.
Hynes 2010	Hynes NE, Dey JH. Potential for targeting the fibroblast growth factor receptors in breast cancer. Cancer Res. 2010;70:5199-5202.
Martin 2012	Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/Klotho endocrine pathways. Physiol Rev. 2012;92:131-155.
Meyers 1995	Meyers GA, Orlow SJ, Munro IR, Przylepa KA, Jabs EW. Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) transmembrane mutation in Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. Nat Genet. 1995;11:462-464.
Perez-Moreno 2012	Perez-Moreno P, Brambilla E, Thomas R, Soria JC. Squamous cell carcinoma of the lung: molecular subtypes and therapeutic opportunities. Clin Cancer Res. 2012;18:2443-2451.
Porta 2017	Porta R, Borea R, Coelho A, Khan S, Araújo A, Reclusa P, et al. FGFR a promising druggable target in cancer: molecular biology and new drugs. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;113:256-267.
Shiang 1994	Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. Cell. 1994;78:335-342.
Sootome 2020	Sootome H, Fujita H, Ito K, Ochiiwa H, Fujioka Y, Ito K, et al. Futibatinib is a novel irreversible FGFR1-4 inhibitor that showed selective antitumor activity against FGFR-deregulated tumors. Cancer Res. 2020;80:4986-4997.
Townsend 2003	Townsend DM, Deng M, Zhang L, Lapus MG, Hanigan MH. Metabolism of cisplatin to a nephrotoxin in proximal tubule cells. J Am Soc Nephrol. 2003;14:1-10.
Wegener 1994	Wegener A, Jochims K. Clinical, histopathological and ultrastructural characteristics of a spontaneous corneal opacity in Sprague-Dawley Rats. Ophthalmic Res. 1994;26:296-303.
Wilson 2012	Wilson TR, Fridlyand J, Yan Y, Penuel E, Burton L, Chan E, et al. Widespread potential for growth-factor-driven resistance to anticancer kinase inhibitors. Nature. 2012;487:505-509.

CTD No.- 資料番号	著者／表題／掲載誌・その他
Wöhrle 2011	Wöhrle S, Bonny O, Beluch N, Gaulis S, Stamm C, Scheibler M, et al. FGF receptors control vitamin D and phosphate homeostasis by mediating renal FGF-23 signaling and regulating FGF‑23 expression in bone. J Bone Miner Res. J Bone Miner Res. 2011;26:2486-2497.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	表題	評価／参考の別	申請電子データ 提出有無
5.2	全臨床試験一覧表	―	―

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	試験番号	表題	評価／参考の別	申請電子データ提出有無
5.3.1　生物薬剤学試験報告書				
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書				
5.3.1.1.1	TAS-120-102	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Single-Dose, Two-Way Crossover Study Evaluating the Effects of Food on the Pharmacokinetics of TAS-120 Under Fasting and Fed Conditions in Healthy Adult Volunteers	評価	有
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書				
5.3.1.2.1	10059020	A Single Dose, Open Label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Two Oral Formulations of TAS-120 in Healthy Male Subjects	参考	無
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書				
5.3.1.4.1	JCL13091451	Validation for the Determination of TAS-120 Concentration in Human Plasma by High-performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	–	–
5.3.1.4.2	JCL13091452	Validation for the Determination of TAS-120 Concentration in Human Urine by High-performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	–	–
5.3.1.4.3	8291169	Validation of a Method for the Determination of TAS-120 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	–	–
5.3.1.4.4	8291170	Validation of a Method for the Determination of TAS-120 in Human Urine (Treated with Triton X-100) by HPLC with MS/MS Detection	–	–
5.3.1.4.5	8374598	Validation of a Method for the Determination of TAS-120 in Human CSF by HPLC with MS/MS Detection	–	–
5.3.1.4.6	CA28028-01	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of TAS-120 in Human Plasma (EDTA)	–	–
5.3.1.4.7	JCL13091453	Long Term Stability of TAS-120 in Human Plasma	–	–
5.3.1.4.8	JCL13091454	Long Term Stability of TAS-120 in Human Urine	–	–
5.3.1.4.9	[redacted]14031123	Determination of human plasma and urinary concentrations of TAS-120 in “A Phase I, Open-Label, Non-Randomized, Dose-Escalating, Safety, Tolerability, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Efficacy Study of TAS-120 in Patients with Advanced Solid Tumors”	–	–
5.3.1.4.10	[redacted]15041119	Determination of human plasma concentrations of TAS-120 in “A Single Dose, Open Label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Two Oral Formulation of TAS-120 in Healthy Male Subjects”	–	–

CTD No.-資料番号	試験番号	表題	評価／参考の別	申請電子データ提出有無
5.3.1.4.11	8300013	Determination of TAS-120 in Human Plasma, Urine and CSF by HPLC with MS/MS Detection for Sponsor Reference Number TAS-120-101	–	–
5.3.1.4.12	8374308	Determination of TAS-120 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection for Sponsor Reference Number TAS-120-102	–	–
5.3.1.4.13	[redacted]DA14	Method validation for determination of Cortisol in human plasma and Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in human urine	–	–
5.3.1.4.14	[redacted]DA21	Partial validation for determination of Cortisol in human plasma and Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in human urine	–	–
5.3.1.4.15	[redacted]DA14	Determination of Cortisol in plasma and urine, and 6β-Hydroxycortisol in urine in “A Phase I, Open-Label, Non-Randomized, Dose-Escalating, Safety, Tolerability, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Efficacy Study of TAS-120 in Patients With Advanced Solid Tumors”	–	–
5.3.1.4.16	[redacted]14333-02	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Total Midazolam and Total 1-Hydroxymidazolam in Human Plasma (Heparin)	–	–
5.3.1.4.17	[redacted]28145-01	A Phase 1 Study to Assess the Effects of Itraconazole and Rifampin on the Pharmacokinetics of Futibatinib in Healthy Adult Subjects LC-MS/MS Determination of TAS-120 in Human Plasma (K2EDTA)	–	–
5.3.1.4.18	[redacted]28146-01	A Phase 1 Study to Assess the Effects of Lansoprazole on the Pharmacokinetics of Futibatinib in Healthy Adult Subjects LC-MS/MS Determination of TAS-120 in Human Plasma (K2EDTA)	–	–
5.3.1.4.19	[redacted]28147-01	A Phase 1 Study to Assess the Effects of Futibatinib on the Pharmacokinetics of Midazolam in Healthy Male Adult Subjects LC-MS/MS Determination of TAS-120 in Human Plasma (K2EDTA)	–	–
5.3.1.4.20	[redacted]28147-02	A Phase 1 Study to Assess the Effects of Futibatinib on the Pharmacokinetics of Midazolam in Healthy Adult Subjects LC-MS/MS Determination of Total Midazolam and Total Hydroxymidazolam in Human Plasma (Sodium Heparin)	–	–
5.3.1.4.21	[redacted]24192-01	A Phase 1 Study to Assess the Absorption, Metabolism, Elimination, and Mass Balance of Oral [^{14}C]-Futibatinib (TAS-120) in Healthy Adult Male Subjects LC-MS/MS Determination of TAS-120 in Human Plasma (K2EDTA)	–	–
5.3.1.4.22	[redacted]28629-01	A Four-Period, Cross-Over Design, Randomized, Double-Blinded, Placebo- and Active-Controlled Study for the Evaluation of the Effect of Futibatinib (TAS-120) on the QT/QTc Intervals in Adult Healthy Volunteers LC-MS/MS Determination of TAS-120 in Human Plasma (K2EDTA)	–	–
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書				

CTD No.-資料番号	試験番号	表題	評価／参考の別	申請電子データ提出有無
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書				
5.3.2.1.1	16DA16	In vitro blood distribution and plasma protein binding of TAS-120 in humans	評価	無
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書				
5.3.2.2.1	16DA10	In vitro evaluation of interactions between TAS-120 and transporters	評価	無
5.3.2.2.2	CLN/01	A Phase 1 Study to Assess the Absorption, Metabolism, Elimination, and Mass Balance of Oral [^{14}C]-Futibatinib (TAS-120) in Healthy Adult Male Subjects (Metabolite Profiling and Identification Phase)	評価	無
5.3.2.2.3	18DB18	In vitro evaluation of TAS-120 as an inhibitor of cytochrome P450 enzymes in human liver microsomes	評価	無
5.3.2.2.4	18DB26	In vitro metabolite profiles of TAS-120 in rats, dogs and humans	評価	無
5.3.2.2.5	19DB06	Identification of enzymes involved in TAS-120 metabolism	評価	無
5.3.2.2.6	[redacted]DA05	Metabolite profiling of TAS-120 in human plasma and urine in “A Phase I, Open-Label, Non-Randomized, Dose-Escalating, Safety, Tolerability, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Efficacy Study of TAS-120 in Patients with Advanced Solid Tumors"	評価	無
5.3.2.2.7	XT133007	In Vitro Evaluation of TAS-120 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	評価	無
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書				
5.3.2.3.1	20DB01	In Vitro Evaluation of Membrane Permeability of TAS-120 Using Caco-2 Cell Monolayer	評価	無
5.3.2.3.2	CBS-200034	IC_{50} determination study of 2 compounds prepared for Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	評価	無
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書				
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
5.3.3.1.1	TAS-120-106	A Phase 1 Study to Assess the Absorption, Metabolism, Elimination, and Mass Balance of Oral [^{14}C]-Futibatinib (TAS-120) in Healthy Male Subjects	参考	無
5.3.3.1.2	TAS-120-107	A Four-Period, Cross-Over Design, Randomized, Double-Blinded, Placebo- and Active-Controlled Study for the Evaluation of the Effects of Futibatinib (TAS-120) on the QT/QTc Intervals in Adult Healthy Volunteers	参考	有
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				

CTD No.-資料番号	試験番号	表題	評価／参考の別	申請電子データ提出有無
5.3.3.2.1	10059010	A Phase I, Open-Label, Non-Randomized, Dose-Escalating, Safety, Tolerability, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Efficacy Study of TAS-120 in Patients with Advanced Solid Tumors	評価	有
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書				
5.3.3.3.1	TAS-120-108	A Phase 1, Open-label, Single-Dose Study to Determine the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Futibatinib in Adult Subjects	参考	無
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書				
5.3.3.4.1	TAS-120-103	A Phase 1 Study to Assess the Effects of Itraconazole and Rifampin on the Pharmacokinetics of Futibatinib in Healthy Adult Subjects	評価	有
5.3.3.4.2	TAS-120-104	A Phase 1 Study to Assess the Effects of Lansoprazole on the Pharmacokinetics of Futibatinib in Healthy Adult Subjects	参考	無
5.3.3.4.3	TAS-120-105	A Phase 1 Study to Assess the Effects of Futibatinib on the Pharmacokinetics of Midazolam in Healthy Adult Subjects	参考	無
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書				
5.3.3.5.1	TONC-PMX-TAS-120-1718	Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationships for TAS-120 (Futibatinib) in Cholangiocarcinoma	評価	有
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書				
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				
5.3.4.2.1	20DC01	Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling Using Simcyp to Evaluate Drug-Drug Interaction Potential of TAS-120 as a Victim of CYP3A Inhibitors and Inducers	評価	有
5.3.4.2.2	20DC09	Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling Using Simcyp to Evaluate Drug-Drug Interaction Potential of TAS-120 as a Perpetrator of P-gp and BCRP Substrates	評価	有
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5.2　非対照試験報告書				
5.3.5.2.1	TAS-120-101 Phase 1	Phase 1/2 Study of TAS-120 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring FGF/FGFR Aberrations	Phase 1 Dose Escalation 参考	有
			Phase 1 Expansion 評価	有
5.3.5.2.2	TAS-120-101 Phase 2	Phase 1/2 Study of TAS-120 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring FGF/FGFR Aberrations	評価	有

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	評価／参考 の別	申請電子データ 提出有無
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書				
5.3.5.3.1	－	Integrated Summary of Safety, 国内サブグループ解析	–	有
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録				
5.3.7.1	－	TAS-120-102　患者データ一覧表	–	–
5.3.7.2	－	10059020　患者データ一覧表	–	–
5.3.7.3	－	TAS-120-106　患者データ一覧表	–	–
5.3.7.4	－	TAS-120-107　患者データ一覧表	–	–
5.3.7.5	－	10059010　患者データ一覧表	–	–
5.3.7.6	－	TAS-120-103　患者データ一覧表	–	–
5.3.7.7	－	TAS-120-104　患者データ一覧表	–	–
5.3.7.8	－	TAS-120-105　患者データ一覧表	–	–
5.3.7.9	－	TAS-120-101 Phase 1　患者データ一覧表	–	–
5.3.7.10	－	TAS-120-101 Phase 2　患者データ一覧表	–	–
5.3.7.11	－	TAS-120-108　患者データ一覧表	–	–

5.4 参考文献

CTD 資料番号	著者／表題／掲載誌・その他
エビデンスに基づいた胆道癌診療GL改訂第3版	日本肝胆膵外科学会 胆道癌診療ガイドライン作成委員会編．エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン改訂第3版．東京：医学図書出版；2020.
全国がん罹患データ(2016～2018年)	国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）．全国がん罹患データ（2016～2018年）．https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html#a14. Updated 5 Jul 2021. Accessed 01 Feb 2022.
Abou-Alfa-2020	Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21:671-684.
Alekseev-2021	Alekseev O, Ojuok E, Cousins S. Multifocal serous retinopathy with pemigatinib therapy for metastatic colon adenocarcinoma. Int J Retina Vitreous. 2021;7:34.
Arai-2014	Arai Y, Totoki Y, Hosoda F, Shirota T, Hama N, Nakamura H, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma. Hepatology. 2014;59:1427-1434.
Babina-2017	Babina IS, Turner NC. Advances and challenges in targeting FGFR signaling in cancer. Nat Rev Cancer. 2017;17:318-332.
Banales-2016	Banales JM, Cardinale V, Carpio G, Marzioni M, Andersen JB, Invernizzi P, et al. Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13:261-280.
Banales-2020	Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17:557-588.
Best-2018	Best SA, Harapas CR, Kersbergen A, Rathi V, Asselin-Labat ML, Sutherland KD. FGFR3-TACC3 is an oncogenic fusion protein in respiratory epithelium. Oncogene. 2018;37:6096-6104.
Bibeau-2020	Bibeau K, Feliz L, Barrett S, Na L, Francis Lihou C, Asatiani E. Progression-free survival in patients with cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: an exploration of response to systemic therapy. J Clin Oncol. 2020;38 (Suppl 4):Abstract 588.
Blechacz-2008	Blechacz B, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. Hepatology. 2008;48:308-321.
Borad-2022	Borad MJ, Paine A, Wacheck V, He Y, Kazerooni R, Salimi T, et al. Indirect treatment comparison of futibatinib with chemotherapy and pemigatinib in cholangiocarcinoma with *FGFR2* fusions/rearrangements. Journal of Clinical Oncology. 2022;40:4(Suppl 4):Abstract 440.
Buettner-2017	Buettner S, van Vugt JLA, IJzermans JN, Koerkamp BG. Intrahepatic cholangiocarcinoma: current perspectives. Onco Targets Ther. 2017;10:1131-1142.
Degirolamo-2016	Degirolamo C, Sabbà C, Moschetta A. Therapeutic potential of the endocrine fibroblast growth factors FGF19, FGF21 and FGF23. Nat Rev Drug Discov. 2016;15:51-69.

CTD 資料番号	著者／表題／掲載誌・その他
Dienstmann-2014	Dienstmann R, Rodon J, Prat A, Perez-Garcia J, Adamo B, Felip E, et al. Genomic aberrations in the FGFR pathway: opportunities for targeted therapies in solid tumors. Ann Oncol. 2014;25:552-563.
FDA-Drug development and drug interactions-May 2022	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Drug development and drug interactions: Table of substrates, inhibitors and inducers. https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers. Updated 10 Mar 2020. Accessed 30 May 2022.
FDA-Guidance for industry-Dec.2017	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for industry. Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. December 2017.
FDA-Guidance for industry-Jan. 2020	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for industry. In vitro drug interaction studies - Cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug Interactions. January 2020.
FDA-Guidance for industry-Sep. 2020	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for industry. Pharmacokinetics in patients with impaired renal function. Study design, data analysis, and impact on Dosing. Draft Guidance. September 2020.
Goyal-2019	Goyal L, Shi L, Liu LY, Fece de la Cruz F, Lennerz JK, Raghavan S, et al. TAS-120 overcomes resistance to ATP-competitive FGFR inhibitors in patients with FGFR2 fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. Cancer Discov. 2019;9:1064-1079.
Goyal-2021	Goyal L, Kongpetch S, Crolley VE, Bridgewater J. Targeting FGFR inhibition in cholangiocarcinoma. Cancer Treat Rev. 2021;95:102170.
Graham-2014	Graham RP, Barr Fritcher EG, Pestova E, Schulz J, Sitailo LA, Vasmatzis G, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma. Hum Pathol. 2014;45:1630-1638.
Hallinan-2016	Hallinan N, Finn S, Cuffe S, Rafee S, O'Byrne K, Gately K. Targeting the fibroblast growth factor receptor family in cancer. Cancer Treat Rev. 2016;46:51-62.
Hierro-2015	Hierro C, Rodon J, Tabernero J. Fibroblast growth factor (FGF) receptor/FGF inhibitors: novel targets and strategies for optimization of response of solid tumors. Semin Oncol. 2015;42:801-819.

CTD 資料番号	著者／表題／掲載誌・その他
Jain-2018	Jain A, Borad MJ, Kelley RK, Wang Y, Abdel-Wahab R, Meric-Bernstam F, et al. Cholangiocarcinoma with FGFR genetic aberrations: a unique clinical phenotype. JCO Precis Oncol. 2018; 2:1-12.
Javle-2016	Javle M. Biliary cancer: utility of next-generation sequencing for clinical management. Cancer. 2016;122(24): 3838–3847.
Javle-2018	Javle M, Lowery M, Shroff RT, Weiss KH, Springfeld C, Borad MJ, et al. Phase II study of BGJ398 in patients with FGFR-altered advanced cholangiocarcinoma. J Clin Oncol. 2018;36:276-282.
Javle-2019	Javle MM, Murugesan K, Shroff RT, Borad MJ, Abdel-Wahab R, Schrock AB, et al. Profiling of 3,634 cholangiocarcinomas (CCA) to identify genomic alterations (GA), tumor mutational burden (TMB), and genomic loss of heterozygosity (gLOH). Journal of Clinical Oncology. 2019;37(Suppl 15):Abstract 4087.
Javle-2020	Javle MM, Sadeghi S, El-Khoueiry AB, Goyal L, Philip PA, Kelly RK, et al. A retrospective analysis of post second-line chemotherapy treatment outcomes for patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma and FGFR2 fusions. J Clin Oncol. 2020;38 (Suppl 15):4591.
Javle-2021	Javle MM, Roychowdhury S, Kelley RK, Sadeghi S, Macarulla T, Waldschmidt DT, et al. Final results from a phase II study of infigratinib (BGJ398), an FGFR-selective tyrosine kinase inhibitor, in patients with previously treated advanced cholangiocarcinoma harboring an FGFR2 gene fusion or rearrangement. J Clin Oncol. 2021;39 (Suppl 3):Abstract 265.
Khan-2019	Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. Liver Int. 2019;39 (Suppl 1):19-31.
Krook-2020	Krook MA, Lenyo A, Wilberding M, Barker H, Dantuono M, Bailey KM, et al. Efficacy of FGFR inhibitors and combination therapies for acquired resistance in FGFR2-fusion cholangiocarcinoma. Mol Cancer Ther. 2020;19:847-857.
Kudo-2020	日本肝癌研究会追跡調査委員会．工藤　正俊，泉　並木，久保　正二，國土　典宏，坂元　亨宇，他．第21回全国原発性肝癌追跡調査報告（2010～2011）．肝臓．2020;61:645-691.
Lamarca-2014	Lamarca A, Hubner RA, Ryder WD, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. Ann Oncol. 2014;25:2328-2338.
Lamarca-2021	Lamarca A, Palmer DH, Singh Wasan H, Ross PJ, Ting Ma Y, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet. 2021;22:690-701.
Martin-2012	Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. Physiol Rev. 2012;92:131-155.
Maruki-2021	Maruki Y, Morizane C, Arai Y, Ikeda M, Ueno M, Ioka T, et al. Molecular detection and clinicopathological characteristics of advanced/recurrent biliary tract carcinomas harboring the FGFR2 rearrangements: a prospective observational study (PRELUDE Study). J Gastroenterol. 2021;56:250-260.
Mazzaferro-2019	Mazzaferro V, El-Rayes BF, Droz dit Busset M, Cotsoglou C, Harris WP, Damjanov N, et al. Derazantinib (ARQ 087) in advanced or inoperable FGFR2 gene fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. Br J Cancer. 2019;120:165-171.
Mizusawa-2016	Mizusawa J, Morizane C, Okusaka T, Katayama H, Ishii H, Fukuda H, et al. Randomized phase Ⅲ study of gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin in advanced biliary tract cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1113, FUGA-BT). Jpn J Clin Oncol. 2016;46:385-388.

CTD 資料番号	著者／表題／掲載誌・その他
Morales-Barrera-2020	Morales-Barrera R, Suárez C, González M, Valverde C, Serra E, Mateo J, et al. The future of bladder cancer therapy: optimizing the inhibition of the fibroblast growth factor receptor. Cancer Treat Rev. 2020;86:102000.
Morizane-2019	Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, Katayama H, Ueno M, Ikeda M, et al. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial. Ann Oncol. 2019;30:1950-1958.
Nakamura-2015	Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, Shirota T, Elzawahry A, Kato M, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. Nat Genet. 2015;47:1003-1010.
NCCN GL-Hepatobiliary Cancer-Ver.1-2022	NCCN Guidelines. Hepatobiliary Cancers Version 1. 2022. National Comprehensive Cancer Network Web site. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1438. Updated 29 Mar 2022. Accessed 18 Apr 2022.
Okusaka-2010	Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. Br J Cancer. 2010;103:469-474.
Rizvi-2017	Rizvi S, Gores GJ. Emerging molecular therapeutic targets for cholangiocarcinoma. J Hepatol. 2017;67:632-644.
Sakai-2018	Sakai D, Kanai M, Kobayashi S, Eguchi H, Baba H, Seo S, et al. Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 (GCS) versus gemcitabine, cisplatin (GC) for advanced biliary tract cancer (KHBO1401-MITSUBA). Ann Oncol. 2018;29 (Suppl 8):Abstract 615O.
Sootome-2020	Sootome H, Fujita H, Ito K, Ochiiwa H, Fujioka Y, Ito K, et al. Futibatinib is a novel irreversible FGFR 1-4 inhibitor that shows selective antitumor activity against FGFR-deregulated tumors. Cancer Res. 2020;80:4986-4997.
Sootome-2021	Sootome H, Kato S, Kato M, Hirai H. Acquired resistance to ATP-competitive and irreversible FGFR inhibitors (FGFRi's): A library-based approach. Presented at the American Association for Cancer Research annual meeting, Philadelphia, PA, April 10-15 and May 17-21, 2021. Abstract 1117.
Turner-2010	Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. Nat Rev Cancer. 2010;10:116-129.
Utada-2014	Utada M, Ohno Y, Tamaki T, Sobue T, Endo G. Long-term trends in incidence and mortality of intrahepatic and extrahepatic bile duct cancer in Japan. J Epidemiol. 2014;24:193-199.
Valle-2010	Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med. 2010;362:1273-1281.
Valle-2016	Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27:v28-v37.

CTD 資料番号	著者／表題／掲載誌・その他
Valle-2021	Valle JW, Hollebecque A, Furuse, J, Goyal L, Meric-Bernstam F, Epsteinet RS et al. Foenix-CCA2 quality-of-life data for futibatinib-treated intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) patients with *FGFR2* fusions/rearrangements. Poster presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2021 Annual Meeting, Online, 04-08 June, 2021. Abstract 4097.
Verlingue-2017	Verlingue L, Hollebecque A, Boige V, Ducreux M, Malka D, Ferté C. Matching genomic molecular aberrations with molecular targeted agents: Are biliary tract cancers an ideal playground? Eur J Cancer. 2017;81:161-173.
Wöhrle-2011	Wöhrle S, Bonny O, Beluch N, Gaulis S, Stamm C, Scheibler M, et al. FGF receptors control vitamin D and phosphate homeostasis by mediating renal FGF-23 signaling and regulating FGF-23 expression in bone. J Bone Miner Res. 2011;26:2486-2497.

提出すべき資料がない項目リスト

3.2.A その他
3.2.R 各極の要求資料

4.2.1 薬理試験
- 4.2.1.2 副次的薬理試験
- 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

4.2.2 薬物動態試験
- 4.2.2.2 吸収
- 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
- 4.2.2.7 その他の薬物動態試験

4.2.3 毒性試験
- 4.2.3.1 単回投与毒性試験
- 4.2.3.4 がん原性試験
  - 4.2.3.4.1 長期がん原性試験
  - 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
  - 4.2.3.4.3 その他の試験
- 4.2.3.5 生殖発生毒性試験
  - 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
  - 4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
  - 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
- 4.2.3.6 局所刺激性試験
- 4.2.3.7 その他の毒性試験
  - 4.2.3.7.1 抗原性試験
  - 4.2.3.7.2 免疫毒性試験
  - 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
  - 4.2.3.7.4 依存性試験
  - 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
  - 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

5.3 臨床試験報告書
- 5.3.1 生物薬剤学試験報告書
  - 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
- 5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書
  - 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
- 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
  - 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書
  - 5.3.5.4 その他の臨床試験報告書
- 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書