リトゴビ錠 4 mg

（フチバチニブ）

第 2 部（モジュール 2）:
CTD の概要（サマリー）

2.2　緒言

大鵬薬品工業株式会社

2.2 緒言

フチバチニブ（TAS-120，以下，本剤）は，線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）の FGFR 1～4 の強力かつ選択性の高い新規のキナーゼ阻害剤であり，共有結合により線維芽細胞増殖因子（FGF）/FGFR シグナル伝達を不可逆的に遮断する[1].

本剤は，FGFR チロシンキナーゼドメインのアデノシン三リン酸（ATP）結合ポケットに存在する P-ループを標的とし，接触すると特定のシステインと速やかに共有結合による付加体を形成する．ATP 結合ポケットに化合物が立体構造的にフィットするような結合と比較して，共有結合はより高い活性と選択性をもたらす.

In vitro 試験では，本剤は 4 種の FGFR（FGFR 1～4）を同等の 50%阻害濃度（IC_{50}）（1.4～3.7 nmol/L）で強力に阻害し，287 種類のキナーゼパネルの試験では高い選択性をもって FGFR を阻害した．また，本剤は様々な *FGFR* 遺伝子異常を有する腫瘍細胞株に対して，細胞増殖を抑制した[1]．FGFR の P-ループは非常に柔軟性が高いため多くのコンフォメーションをとるが，本剤は共有結合によりそれらと結合することができ，耐性に関わるキナーゼドメインでの *FGFR2* 遺伝子変異（N549K/D/H，V564I/L，E565G，K659M）を有する癌細胞株に対しても効果が認められている[1,2]．In vivo 試験では，本剤は FGFR シグナル伝達を持続的に抑制して強い抗腫瘍活性を示した．*FGFR* 遺伝子異常を有するヒト腫瘍を皮下移植したモデルマウスにおいて，本剤は 1 日 1 回（QD）投与で統計学的に有意かつ用量依存的な抗腫瘍活性を示した[1].

本剤の臨床開発では，日本人進行固形癌患者を対象とした第 1 相試験（10059010 試験）で本剤の安全性，薬物動態（PK）及び予備的な有効性を評価した．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を評価した．両試験の第 1 相試験で，本剤の 20 mg QD 投与は忍容性があり，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．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）を有する肝内胆管癌（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．また，TAS-120-101 試験 Phase 1 Expansion パートでは *FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する肝外胆管癌（eCCA）患者が 1 名登録され，部分奏効（PR）（治験担当医師判定）となり，その奏効期間は 3.5 ヶ月であった.

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，前治療としてゲムシタビンとプラチナ製剤を含む全身化学療法を 1 レジメン以上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．本邦は，第 1 相試験（10059010 試験）において推奨用量が 20 mg QD に決定後，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートに参加した．TAS-120-101 試験 Phase 2 パートには 103 名が登録され，そのうち日本人は 14 名であった．TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの主要評価項目である客観的奏効率（ORR）は，独立中央画像判定委員会（IRC）による画像の独立評価（IRC 判定）において，RECIST version 1.1 に従って完全奏効（CR）又は PR と判定された患者の割合と定義した．IRC 判定による ORR の解析では，最良効果は CR が 1 名，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．また，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）であり，奏効例 43 名のうち，奏効期間が 6 ヶ月以上持続した患者は 31 名（72.1%），12 ヶ月以上持続した患者は 6 名（14.0%）であった．データカットオフ時点で 13 名（30.2%）の患者が 6 ヶ月以上の腫瘍縮小効果を継続した．

安全性は，主として TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの安全性データを元に評価し，TAS-120-101 試験の Phase 1 パート（Dose Escalation パート及び Expansion パート）及び Phase 2 パート，並びに固形癌患者を対象に実施した国内第 1 相 10059010 試験の安全性データを統合した解析結果も考慮した．安全性統合解析の本剤 20 mg QD 投与患者の安全性プロファイルは，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートとほぼ一致していた．

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートにおいて，日本人集団での評価では，全体集団と同様の有効性が認められ，日本人と外国人での安全性プロファイルに明らかな差は認められなかった．

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは *FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する iCCA を対象としており，iCCA 以外の胆道癌（eCCA，胆嚢癌及び乳頭部癌）患者に対する本剤の有効性及び安全性を示す臨床試験は，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や，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する iCCA 以外の胆道癌患者は極めて稀であること [3,4,5] 及び iCCA 以外の胆道癌患者に対しても同様な薬理作用が期待できることを考慮すると，胆道癌患者に対して本剤を投与することは許容されると考えた．

以上より，*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対して治療効果のベネフィットをもたらし，治療選択肢の一つとなると考え，医薬品製造販売承認申請に至った．

2.2.1　参考文献

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.