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）

2.5　臨床に関する概括評価

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
略号一覧表 4
2.5 臨床に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 フチバチニブ（TAS-120）：申請医薬品の薬理学的特性 7
2.5.1.2 開発経緯について 7
2.5.1.3 *FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する胆道癌について 8
2.5.1.4 胆管癌の背景 9
2.5.1.5 アンメットメディカルニーズ 11
2.5.1.6 フチバチニブの臨床開発計画 11
2.5.1.7 胆道癌における申請の根拠 14
2.5.1.8 臨床データパッケージ 14
2.5.1.9 参考文献 17
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 20
2.5.2.1 製剤開発の外観 20
2.5.2.2 製剤の生物薬剤学評価 20
2.5.2.3 フチバチニブの薬物動態に対する食事の影響 21
2.5.2.4 フチバチニブとプロトンポンプ阻害薬との相互作用 21
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 22
2.5.3.1 フチバチニブの吸収，分布，代謝及び排泄の要約 22
2.5.3.2 内因性及び外因性要因の影響 23
2.5.3.3 薬物動態ー薬力学解析 24
2.5.4 有効性の概括評価 26
2.5.4.1 TAS-120-101 試験 26
2.5.4.2 Phase 2 パート（TAS-120-101 試験） 26
2.5.4.3 Phase 1 Expansion パート（TAS-120-101 試験） 34
2.5.4.4 有効性の結論 35
2.5.5 安全性の概括評価 36
2.5.5.1 緒言 36
2.5.5.2 安全性データの概要 36
2.5.5.3 販売後安全性データ 44
2.5.5.4 日本人の安全性 44
2.5.5.5 安全性の結論 47
2.5.5.6 参考文献 49
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 50
2.5.6.1 治療の背景 50
2.5.6.2 ベネフィット 51
2.5.6.3 リスク 52

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 54
2.5.6.5　参考文献 56
2.5.7　参考文献 57

図一覧

図 2.5.1.6.2-1　TAS-120-301 試験の概要....13
図 2.5.4.2.2-1　ベースラインからの変化率及び最良効果の Waterfall plot 30
図 2.5.4.2.2-2　IRC 判定による ORR（サブグループ解析） 31

表一覧

表 2.5.1.6.3-1　PMDA との相談等の概略 13
表 2.5.1.8-1　臨床データパッケージ....15
表 2.5.4.2.1-1　患者の内訳及び投与中止理由（安全性解析対象集団） 27
表 2.5.4.2.1-2　人口統計学的及び他の基準値の特性....28
表 2.5.4.2.2-1　IRC 判定による腫瘍縮小効果 30
表 2.5.4.2.3.1-1　効果判定までの期間及び効果持続期間....32
表 2.5.5.2.1-1　投与期間及び曝露状況....37
表 2.5.5.2.2.1-1　有害事象の要約....38
表 2.5.5.2.2.2-1　発現割合が 15%以上の有害事象 39
表 2.5.5.2.5-1　特に注目すべき有害事象の概要....40
表 2.5.5.2.6-1　有害事象によるフチバチニブの減量レベル....42
表 2.5.5.4.4-1　特に注目すべき有害事象の概要（日本人と外国人） 45
表 2.5.6.2-1　胆道癌又は胆管癌に対する抗悪性腫瘍剤及びフチバチニブの試験結果 52

略号一覧表

略号	内容
^{14}C	Carbon 14 isotope：炭素 14 同位体
AESI	Adverse events of special interest：特に注目すべき有害事象
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AME	Absorption, metabolism, and excretion：吸収，代謝及び排泄
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity： 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
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable plasma concentration： 投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{tau}	Area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval：1 投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{ss}	Area under the plasma concentration-time curve at steady state：定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability：バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク質
BICC1	BicC family RNA binding protein 1
CCA	Cholangiocarcinoma：胆管癌
CDDP	Cisplatin：シスプラチン
CI	Confidence interval：信頼区間
CL/F	Oral clearance：経口クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	Maximum plasma concentration at steady state：定常状態における最高血漿中濃度
$C_{min,ss}$	Minimum plasma concentration at steady state：定常状態における最低血漿中濃度
CR	Complete response：完全奏効（抗腫瘍効果の奏効度）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CV	Coefficient of variation：変動係数
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
DCR	Disease control rate：病勢コントロール率
DNA	Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
eCCA	Extra-hepatic cholangiocarcinoma：肝外胆管癌
ECG	Electrocardiogram：心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30

略号	内容
EQ VAS	EuroQoL visual analog scale：視覚的アナログ尺度
ERK	Extracellular signal-regulated kinase：細胞外シグナル制御キナーゼ
ESMO	European Society for Medical Oncology：欧州臨床腫瘍学会
FCT	Film-coated tablet：フィルムコーティング錠
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
FMI	Foundation Medicine Inc.
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
FRS2	Fibroblast growth factor receptor substrate 2：線維芽細胞増殖因子受容体基質 2
gCV	Geometric coefficient of variation：幾何変動係数
Gem	Gemcitabine：ゲムシタビン
GGT	Gamma-glutamyltransferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GST	Glutathione S-transferase：グルタチオン S 転移酵素
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
iCCA	Intra-hepatic cholangiocarcinoma：肝内胆管癌
IRC	Independent review committee：独立中央画像判定委員会
ISS	Integrated Summary of Safety
LFHC	Liquid-filled hard capsule：液体充塡硬カプセル剤
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein：多剤・毒物排泄タンパク質
Max	Maximum
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MEK	Mitogen-activated protein kinase kinases
Min	Minimum
MTD	Maximum tolerated dose：最大耐量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network：全米総合がん情報ネットワーク
NCI	National Cancer Institute
NE	Not evaluable：評価不能
NGS	Next-generation sequencing：次世代シーケンシング
NTRK	Neurotrophic receptor tyrosine kinase
OAT	Organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
ORR	Objective response rate：客観的奏効率
OS	Overall survival：全生存期間
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetics：生理学的薬物速度論
PD	Progressive disease：疾患進行（抗腫瘍効果の奏効度）

略号	内容
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
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：医薬品医療機器総合機構
PopPK	Population pharmacokinetic(s)：母集団薬物動態
PPES	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome：手掌・足底発赤知覚不全症候群
PPI	Proton pump inhibitor：プロトンポンプ阻害薬
PR	Partial response：部分奏効（抗腫瘍効果の奏効度）
PROs	Patient-reported outcomes
PS	Performance status
PT	Preferred term：基本語
QD	Once daily：1 日 1 回
QOD	Every other day (Monday, Wednesday, and Friday of each week) :週 3 回（月曜，水曜及び金曜に投与）
QOL	Quality of life：生活の質
QTc	Corrected QT interval：補正 QT 間隔
Rb	Blood to plasma concentration ratio：血液－血漿中濃度比
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROI	Region of interest (% contribution of the component to the total sample radioactivity)：関心領域（試料の総放射能に対する構成成分の割合）
ROW	Rest of world
S-1	An oral fluoride-derived pyrimidine anticancer agent; consisting of tegafur combined with Gimeracil and Oteracil：テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
SAE	Serious adverse event：重篤な有害事象
SD	Standard deviation：標準偏差
SDG1	Safety Data Group 1：安全性統合解析データグループ 1
SDG2	Safety Data Group 2：安全性統合解析データグループ 2
SDG3	Safety Data Group 3：安全性統合解析データグループ 3
SHP2	Src homology region 2-containing protein tyrosine phosphatase 2
TEAE	Treatment-emergent adverse event：試験治療下での有害事象
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
TQT	Thorough QT
Vc/F	Apparent central volume of distribution：中心コンパートメントの見かけの分布容積

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

FGFR 及び 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/FGFR* 遺伝子異常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，胃癌，肺癌，膀胱癌，乳癌，胆道癌，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 [1,2,3].

胆道癌において，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）の頻度が肝外胆管癌（eCCA），胆嚢癌，乳頭部癌と比べて肝内胆管癌（iCCA）で最も高い [4]．*FGFR2* 融合遺伝子を含む遺伝子再構成を有する胆道癌において，*FGFR2* が「がんドライバー」となっていることが示唆されているが [3]，胆道癌の治療体系が胆管癌（CCA），胆嚢癌，乳頭部癌で共通している．*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）の頻度は iCCA に比べて，eCCA，胆嚢癌，乳頭部癌では極めて低い（第 2.5.1.3.2 項）．また，*FGFR2* 融合遺伝子を含む遺伝子再構成を有する胆道癌患者に対して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．

上記を考慮し，*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フチバチニブ（TAS-120，以下，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ことから，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，類薬のペミガチニブ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．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．

2.5.1.1　フチバチニブ（TAS-120）：申請医薬品の薬理学的特性

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 [5].

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選択性をもたらす．

In vitro 試験では，本剤は 4 種の FGFR（FGFR1～4）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（第 2.6.2.2.1 項）．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内 *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 [5,6]．In vivo 試験では，本剤は FGFR シグナル伝達を持続的に阻害して強い抗腫瘍効果を示した．また，*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効果を示した [5].

上記より，本剤はヒトにおける FGFR の遺伝子異常を有する腫瘍細胞に対して有効性が期待される．

2.5.1.2　開発経緯について

本剤は，*FGFR2* 融合遺伝子を有する患者由来の iCCA 細胞株 ICC13-7 細胞（*FGFR2-OPTN* 融合遺伝子）に対して，強力な細胞増殖抑制効果を示した（IC_{50}：1.5 nmol/L）[7]．本剤による癌細胞増殖抑制効果は，*FGFR2* 融合遺伝子を持つ細胞株に選択的であり，*FGFR2* 融合遺伝子を持たない細胞株に対しては，効果を示さなかった．このことは，*FGFR2* 融合遺伝子が細胞癌化や癌細胞の増殖・生存維持に重要な役割を果たしていることを示唆する．

本剤は，*FGFR2* 融合遺伝子を持つ iCCA 細胞株 ICC13-7 細胞において，FGFR 下流のシグナル伝達に重要な FRS2，SHP2，MEK1/2 や ERK1/2 のリン酸化を濃度依存的に阻害し，これが癌細胞の強力な増殖抑制の機序と考えられた [7]．本剤は，iCCA 由来の patient-derived xenograft モデルにおいても，腫瘍増殖を停止し腫瘍を退縮させた [7]．*FGFR2-KIAA1217* 融合遺伝子を持つ iCCA 患者由来の組織片をマウス皮下に移植した後，本剤を 25 mg/kg の用量で 14 日間，連日経口投与したところ，腫瘍内の増殖マーカーである Ki67 の消失を伴う腫瘍退縮が認められた [7]．また，本剤を 3 日間経口投与した後の移植腫瘍片において，細胞レベルと同様，FGFR 下流のシグナル伝達分子のリン酸化阻害が確認された [7]．また，Cre リコンビナーゼによって *FGFR3-TACC3* 融合遺伝子が発現誘導されるコンディショナルノックインマウスを作成し，Cre リコンビナーゼを発現誘導するアデノウイルスベクターを気管支内に投与したところ，肺腺癌の形成が認められた [8]．*FGFR* 融合遺伝子は，上記のトランスジェニックマウスを用いた実験結果により，細胞癌化を引き起こす本体であることが示唆されており，この際に FGFR3 の発現が認められ，FGFR の下流にある ERK のリン酸化が亢進しており MAPK パスウエイの活性化が確認された [8]．

以上の結果から，*FGFR2* 融合遺伝子を有する iCCA において，*FGFR2* が「がんドライバー」として働いており，FGFR 阻害剤である本剤は，iCCA の非臨床薬効モデルにおいて，FGFR キナーゼの活性を阻害することにより抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった [9]．

2019 年，Goyal らは，*FGFR* 融合遺伝子陽性の iCCA 患者が FGFR 阻害剤投与後に病態進行した際，循環腫瘍 DNA や腫瘍生検において FGFR の獲得耐性変異が生じていることを報告した [7]．報告された変異は，*FGFR2* 遺伝子のキナーゼ領域において認められ，ATP 競合型の FGFR 阻害剤である BGJ398 の耐性変異として N550K，V565F，E566A，K660M 及び K715R 変異が同定された [7]．同じ ATP 競合型の Debio 1347 においては，M538I 及び H683L 変異が，BGJ398 と Debio 1347 の共通の耐性変異として N550H 及び L618V 変異が報告された [7]．一方，共有結合型の FGFR 阻害剤である本剤は，V565F 変異以外の耐性変異に対しては，野生型と同程度の強い阻害活性を示した [7]．

以上より，共有結合型 FGFR 阻害剤である本剤は，ATP 競合型阻害剤に耐性となった多くの FGFR 獲得耐性変異に対し効果を示し，FGFR 変異に起因する薬剤耐性が生じにくいことが期待される．実際，ATP 競合型 FGFR2 阻害剤に耐性となった iCCA 患者に対して，本剤の臨床効果を示すことが報告されている [7]．また，*FGFR2* 融合遺伝子を含む遺伝子再構成を有する iCCA においては，*FGFR2* が「がんドライバー」となっていることが示唆されており，本剤の投与により抗腫瘍効果を示すことが確認され，CCA で臨床開発することとした．

2.5.1.3 *FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する胆道癌について

2.5.1.3.1 本邦における胆道癌の疫学

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[10]．解剖学的にCCA は eCCA（全体の 80%～90%を占める）と iCCA に分類され[11]，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．

癌の発生部位別集計によると，2018 年の胆嚢・胆管（eCCA，胆嚢癌，乳頭部癌及び部位不明の胆道癌）の癌患者数は約 22200 人である（男性約 11900 人，女性約 10300 人）[12]．原発性肝癌に占める iCCA の割合は約 6%と報告されており[13]，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[12]の約 6%が iCCA の患者数に相当すると仮定すると，iCCA の年間患者数は約 2300 人（男性約 1570 人，女性約 730 人）と考えられる．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．

2.5.1.3.2 目標適応症である，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する胆道癌について

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[14,15]，eCCA 患者ではその割合はかなり低い[3,15]．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[4]．

2.5.1.4 胆管癌の背景

2.5.1.4.1 病態及び疫学

CCA は全体的に予後不良であり，治療選択肢が限られている浸潤性の悪性腫瘍である[14,16]．切除不能な CCA 患者に対しては胆道癌患者と同様に化学療法が治療の主体となっている．また，CCA は胆管細胞分化によって肝又は大型胆管から発生する多様な上皮性腫瘍である．CCA は eCCA と iCCA に分類され，CCA は進行期に至るまで明確な症状が認められないことが多く，患者のほとんど（65%超）が診断時には既に切除不能な状態である[17]．

CCA の罹患率には地域差があり，米国及び欧州などの地域では 10 万人あたり 1～3 人とされているが，アジアでは高い傾向があり，本邦が 3～4 人，台湾が 5 人，韓国が 7～8 人，及びタイ北部と中部が 14～15 人，タイ東北部が 85 人である[18,19]．タイにおいては肝吸虫及び他の寄生虫が罹患率を高めている．iCCA と eCCA において iCCA の罹患率は本邦及びアメリカ，イギリス，イタリア，ドイツ，韓国，タイにおいて増加傾向であり，デンマークでは減少傾向である．また，eCCA の罹患率には地域差がある[18]．一方，CCA の死亡率は，米国及び欧州においては 10 万人あたり 1～3 人であるが，中国（香港）が 4 人，オーストラリアが 4 人，本邦が 6 人であった[17]．以上より，地域による差はあるものの，CCA（特に iCCA）の罹患率及び死亡率は，過去数十年間に世界的に増加している[17]．CCA 発生と明らかに関連しているとされる危険因子及び病態として，感染症や炎症性疾患などが知られている[17,18]．

本邦における iCCA と eCCA の詳細は次のとおりであった．iCCA の年齢調整罹患率は 10 万人あたり男性で 1.25 人，女性で 0.77 人であり，男性は 1985 年から 2007 年の間で 9.1%増加，女性は 1985 年から 1998 年の間で 12.9%増加している．eCCA の年齢調整罹患率は 10 万人あたり男性で 6.69 人，女性で 2.98 人であり，男性は 1985 年から 2007 年の間で 0.4%増加，女性は 1985 年か

ら 1998 年の間で 5.6%増加している．また，iCCA 年齢調整死亡率は，10 万人あたり男性で 0.9 人，女性で 0.5 人であり，男性では 1996 年から 2011 年の間に 1.8%増加，女性は同時期に 1.2%増加している．eCCA の年齢調整死亡率は，10 万人あたり男性で 4.4 人，女性で 2.5 人であり，男性では 1992 年から 2011 年の間に 0.9%減少，女性は同時期に 1.9%減少している [20].

2.5.1.4.1.1　　*FGFR2* 遺伝子再構成について

希少疾病のため，本邦のデータはなく，海外データになるが，*FGFR2* 遺伝子再構成を有する CCA 患者と有さない CCA 患者では明らかに異なり，前者では年齢中央値は 52 歳と低く，後者は 63 歳であり，*FGFR2* 遺伝子再構成を有する CCA 患者は女性が多かった（女性 13%，男性 4%）[21]．更に，レトロスペクティブ研究では，*FGFR* 遺伝子異常を有する CCA 患者の生存期間の延長が示されており，予後マーカーとして *FGFR* 遺伝子異常を確認することの潜在的有用性が示唆されている [15,21]．この研究において，*FGF* 又は *FGFR* 遺伝子異常を有する CCA 患者のうち，*FGFR2* 遺伝子再構成が 66%（63/95 名）含まれていた [19].

2.5.1.4.2　　現行の治療法

国内の胆道癌診療ガイドライン [10]，海外の全米総合がん情報ネットワーク（NCCN）ガイドライン [22] 及び欧州臨床腫瘍学会（ESMO）ガイドライン [23] において，切除不能又は転移性病変を有する胆道癌患者に対する治療は，胆道癌の分類ごと（CCA，胆嚢癌，乳頭部癌）又は地域ごとで基本的な治療体系に違いはなく，一次療法には標準的な化学療法はあるが，二次療法においては標準的な化学療法は確立されていない．また，近年 *FGFR* 遺伝子再構成（融合を含む），*NTRK* 融合遺伝子や高頻度マイクロサテライト不安定性などの特定の遺伝子異常に対する薬剤が承認されている．以上より，切除不能又は転移性病変を有する CCA の治療法は国内外で明らかな差はないと考えられた.

2.5.1.4.2.1　　化学療法

CCA が完全治癒する可能性のある治療法は, 非常に限られた症例における肝移植を含む腫瘍の完全切除を伴う手術のみであるが [17,24]，再発率は高い．切除不能の場合，現時点では緩和的治療の選択肢しかなく，患者の予後は不良である [10,16]．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 [17].

一次化学療法には，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，又は Gem + CDDP + S-1 併用療法がある [25,26,27]．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 [25]．Gem + CDDP 併用療法は，ABC-02 試験 [25] 及び本邦で行われた BT22 試験 [28] で Gem 単剤と比較して生存期間の延長が示されている．更に，本邦において Gem + S-1 併用療法は，第 3 相試験で Gem + CDDP 併用療法に対する非劣性が証明され [29]，その後実施された Gem + CDDP + S-1 併用療法と Gem + CDDP 併用療法の第 3 相試験により, Gem + CDDP + S-1 併用療法の優越性が示されている [26]．これらの結果から，本邦では Gem + CDDP 併用療法に加え，Gem + S-1 併用療法，Gem + CDDP + S-1 併用療法が切除不能胆道癌の一次治療として推奨されている.

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[30]．本邦においては第 3 相ランダム化比較試験によって生存期間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[10]．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[17,22,31]．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[31]．

2.5.1.4.2.2　*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 CCA 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[32]，二次治療の化学療法を受けている CCA 患者全体で報告されている PFS とほぼ同じであった[30]．更に，二次治療の化学療法を受けた *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[7]．

近年では，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する二次治療の 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[33,34]．ペミガチニブは FGFR1，FGFR2 及び FGFR3 の低分子チロシンキナーゼ阻害剤であり，第 2 相試験の中に設けられた化学療法後の *FGFR2* 融合遺伝子/再構成陽性を有する CCA 患者を対象としたコホートにおいて 107 名の患者が登録され，ORR が 35.5%（95% CI：26.5，45.4），奏効期間の中央値は 7.5 ヶ月（95% CI：5.7，14.5），PFS の中央値が 6.9 ヶ月（95% CI：6.2，9.6），OS の中央値が 21.1 ヶ月［95% CI：14.8，評価不能（NE）］であった[33]．上記の結果から *FGFR2* 融合遺伝子陽性の切除不能な胆道癌を効能効果として本邦で承認された．また，米国（迅速承認），欧州（条件付き承認）においても承認された．

また，インフィグラチニブは，FGFR1，FGFR2，FGFR3 及び FGFR4 の低分子チロシンキナーゼ阻害剤であり，化学療法後の *FGFR2* 融合遺伝子又は遺伝子再構成を有する CCA 患者 108 名を対象とした単群第 2 相試験の結果は，ORR が 23.1%（95% CI :15.6，32.2），奏効期間の中央値は 5.0 ヶ月（範囲：0.9-19.1），PFS の中央値は 7.3 ヶ月（95% CI：5.6，7.6），OS の中央値は 12.2 ヶ月（95% CI：10.7，14.9）であった[34]．上記の結果から *FGFR2* 融合遺伝子又は遺伝子再構成を有する既治療の切除不能な局所進行又は転移性 CCA 患者に対する二次治療として，米国（迅速承認）で承認されたが，本邦及び欧州では承認されていない．

2.5.1.5　アンメットメディカルニーズ

現在，本邦では，ATP 競合的 FGFR 阻害薬であるペミガチニブが FGFR を標的とした胆道癌の二次化学療法以降の治療法として承認されており，米国では，ペミガチニブ及び同じ ATP 競合的 FGFR 阻害薬であるインフィグラチニブが二次化学療法以降の CCA 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．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[33,34]が，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．

また，FGFR2 キナーゼドメインの変異により ATP ポケットの構造が変化し，ATP 競合的 FGFR 阻害薬に対して耐性となった患者に対する新たな治療選択肢の開発が望まれている [5,7].

2.5.1.6　フチバチニブの臨床開発計画

2.5.1.6.1　フチバチニブの臨床開発計画の概略

第 2.5.1.1 項並びに第 2.4 項に示した in vitro 及び in vivo での良好な抗腫瘍効果に加え，許容可能であった非臨床の毒性試験結果に基づいて，本剤の臨床開発が開始された．2021 年 1 月 23 日時点で，[redacted]試験が完了，[redacted]試験が進行中であり，合計 715 名（癌患者 526 名，肝機能障害試験の被験者 10 名，臨床薬理試験の健康成人被験者 179 名）が本剤の投与を受けている．本剤の臨床開発プログラムでは，[redacted]に焦点をあてるとともに，[redacted]にも取り組んでいる．

日本人進行固形癌患者を対象とした第 1 相試験（10059010 試験）では，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 相試験部分では，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 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，本剤単剤の有効性評価を主目的として非盲検，国際共同，非対照デザインで実施した．主要評価項目は，Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）version 1.1 に従って，独立中央画像判定委員会（IRC）で評価された ORR であった．TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの有効性及び安全性データは，アンメットメディカルニーズが存在する融合遺伝子を含む *FGFR2* 遺伝子再構成を有する iCCA に対する本剤の使用を支持している（詳細については，第 2.5.4 項 有効性の概括評価及び第 2.7.3 項 臨床的有効性の概要参照）．

2.5.1.6.1.1　TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの主要評価項目の妥当性

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの主要評価項目は，RECIST version 1.1 に従って，IRC が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と判定した患者の割合（ORR）とした．癌は自然退縮がまれであることから，腫瘍縮小は抗悪性腫瘍薬の薬理活性を反映していると考えられる．二次治療に関して，CCA を含む進行性胆道癌患者 761 名を後ろ向きに評価した報告では，ORR（中央値）が 7.7%，PFS（中央値）が 3.2 ヶ月であり [30]，治療効果は芳しくない結果であった．レトロスペクティブな解析では，*FGFR2* 遺伝子の融合又は再構成を有する CCA 患者における一次化学療法後の転帰は，奏効率が 6%未満であることも含め，全体集団と同様，不良であることが示されている [32,35]．そのため，本剤により腫瘍縮小が認められた場合には，腫瘍の増大に伴う閉塞性黄疸の発現を遅らせること等が期待でき，臨床的な意義があると考えられる．

以上のことから，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する iCCA においては，ORR を評価することで本剤の臨床的意義を客観的に評価できると考えた．

2.5.1.6.2　実施中又は計画中の試験

CCA 患者に対しては，融合遺伝子を含む *FGFR2* 遺伝子再構成を有する未治療の進行 iCCA 患者を対象とした検証的，ランダム化比較，非盲検第 3 相試験（TAS-120-301 試験）が実施中である（図 2.5.1.6.2-1）．最初の患者の初回来院は 20[redacted] 年[redacted] 月であった．本試験は，フチバチニブ群又は現在の標準治療である Gem + CDDP 併用療法群に，計 216 名の患者を 1:1 の割合でランダム化割付するデザインである．主目的は，IRC 判定による PFS の 2 群間比較である．ランダム化の層別因子は，病期（局所進行，転移性），原発腫瘍の手術歴（あり，なし）及び地域（アジア，その他の地域）とした．本剤 20 mg QD の投与は，原疾患の増悪，忍容できない毒性又はその他の投与中止基準に該当するまで継続することとした．対照群は，Gem + CDDP 併用療法を最大 8 サイクル施行することとした．Gem + CDDP 併用群で増悪により投与を中止した患者は，本剤投与へのクロスオーバーを許容することとした．

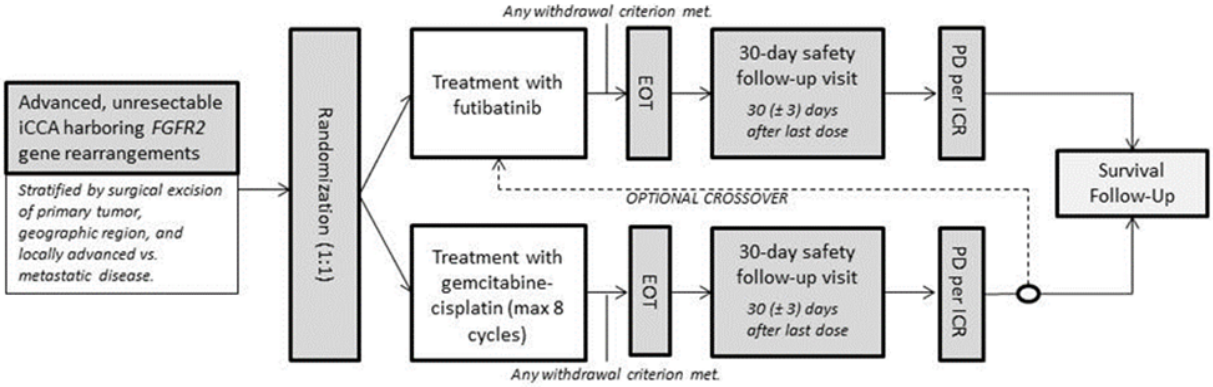


図 2.5.1.6.2-1　TAS-120-301 試験の概要

上記以外に肝機能障害のある被験者を対象として本剤の PK を評価する第 1 相 PK 試験（TAS-120-108 試験）及び[redacted]を対象とした[redacted]を実施中である．[redacted].

2.5.1.6.3　規制当局からの助言

医薬品医療機器総合機構（PMDA）と 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談[redacted]，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談[redacted]を実施した．PMDA との相談等の概略を表 2.5.1.6.3-1 に示す．

表 2.5.1.6.3-1　PMDA との相談等の概略

相談・助言	相談日	主な相談内容
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] について [redacted]について
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] [redacted] [redacted]について
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] について [redacted]について

上記の PMDA との相談等の結果，[redacted]との見解を得た．

2.5.1.7　胆道癌における申請の根拠

本申請資料の主たる評価試験である 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 iCCA 患者を対象として実施した．*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胆道癌のうち，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの対象とされなかった胆道癌（eCCA，胆嚢癌及び乳頭部癌）の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が，治癒切除不能な iCCA と iCCA 以外の胆道癌の患者に対する治療体系は同様であり [10]，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する iCCA 以外の胆道癌の患者は極めてまれであり [4,9,36]，同様な薬理作用が期待できることも考慮すると胆道癌の患者に対して，本剤を投与することにより同様な有効性や安全性が得られると考えられる．

また，本邦ではがん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性を伴う局所進行又は転移性胆道癌患者に対してペミガチニブが使用できるが，本剤は ATP 競合型ではなく共有結合型の不可逆的な FGFR 阻害剤であるため耐性化しにくいと考えられるため，前治療のある *FGFR2* 融合遺伝子を含む遺伝子再構成を伴う胆道癌患者に対する本剤の有効性と安全性は臨床的に意義があると考えた．以上より，ペミガチニブと同様の適応症であるがん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌に対する本剤の承認申請を行うこととした．

2.5.1.8　臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージを表 2.5.1.8-1 に示した．

すべての試験は，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則，医薬品医療機器等法（薬機法），薬機法施行規則及び医薬品の臨床試験の実施基準並びに実施国の法律及び規制を準拠して実施された．

表 2.5.1.8-1　臨床データパッケージ

試験の種類	試験番号（地域）（添付場所）	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び投与方法	被験者数	対象	治療期間	資料区分
食事の影響	TAS-120-102（海外）（5.3.1.1.1）	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.	非盲検，ランダム化，単回投与，二群クロスオーバー試験	フチバチニブ： Day 1 及び Day 8 の空腹時又は食後に 20 mg を投与	17 名	18 歳以上 55 歳以下の健康成人	最長 6 週間	評価
BA	10059020（国内）（5.3.1.2.1）	錠剤及び LFHC 製剤の PK パラメータを評価及び比較する.	非盲検，ランダム化，2 期，2 投与順序，クロスオーバー試験	A 群 Day 1 にフチバチニブ 20 mg 錠を投与し，Day 8 にフチバチニブ 20 mg LFHC 製剤を投与する. B 群 Day 1 にフチバチニブ 20 mg LFHC 製剤を投与し，Day 8 にフチバチニブ 20 mg 錠を投与する.	24 名	20 歳以上 39 歳以下の健康な日本人男性	約 14 日間	参考
AME／マスバランス	TAS-120-106（海外）（5.3.3.1.1）	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.	非盲検，単回投与試験	Day 1 の Hour 0 に 20 mg（約 100 μCi）の[^{14}C]フチバチニブ（20 mg/45 mL 経口溶液）を経口投与する.	6 名	19 歳以上 55 歳以下の健康な男性	約 31 日間	参考
TQT	TAS-120-107（海外）（5.3.3.1.2）	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.	ランダム化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，単回投与，4 期クロスオーバー試験	投与 A フチバチニブ 20 mg 投与 B フチバチニブ 80 mg 投与 C プラセボ 投与 D モキシフロキサシン 400 mg	48 名	18 歳以上 55 歳以下の健康成人	27～73 日	参考
第 1 相 PK	10059010（国内）（5.3.3.2.1）	Dose Escalation パート：フチバチニブの MTD 及び／又は Phase 2 の推奨用量を決定する.	非盲検，非ランダム化，用量漸増試験	フチバチニブ 8～160 mg QOD 及び 16～20 mg QD の用量を漸増	QOD：29 名 QD：10 名	20 歳以上の日本人進行固形癌患者	患者は中止基準に該当するまで継続することができる.	評価
		Expansion パート：安全性，有効性，PK 及び Pharmacodynamics を評価する.	非盲検，非ランダム化試験	フチバチニブ 56～120 mg QOD 及び 16～20 mg QD	QOD：11 名 QD：33 名	20 歳以上の FGFR2 異常を有する日本人胃癌患者及びその他の FGFR 異常を有する日本人固形癌患者	患者は中止基準に該当するまで継続することができる.	評価

表 2.5.1.8-1　臨床データパッケージ（続き）

試験の種類	試験番号（地域）（添付場所）	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び投与方法	被験者数	対象	治療期間	資料区分
薬物相互作用	TAS-120-103（海外）（5.3.3.4.1）	強い CYP3A4 及び P-gp 阻害薬並びに強い CYP3A4 及び P-gp 誘導薬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.	非盲検，固定順序，2 期試験	パート 1 フチバチニブ 20 mg を第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 5 に投与 イトラコナゾール 200 mg を第 2 期の Day 1～Day 6 に QD 投与 パート 2 フチバチニブ 20 mg を第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 8 に投与 リファンピシン 600 mg を第 2 期の Day 1～Day 9 に QD 投与	パート 1：20 名 パート 2：20 名	18 歳以上 55 歳以下の健康成人	パート 1：約 45 日間 パート 2：約 61 日間	評価
薬物相互作用	TAS-120-104（海外）（5.3.3.4.2）	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.	非盲検，固定順序，2 期試験	第 1 期 フチバチニブ 20 mg を Day 1 に投与し，その後 2 日間のウォッシュアウト期間を設定する. 第 2 期 Day 1～Day 5 にランソプラゾール 60 mg を QD 投与し，Day 5 にフチバチニブ 20 mg 単回投与する.	20 名	18 歳以上 55 歳以下の健康成人	約 41 日間	参考
薬物相互作用	TAS-120-105（海外）（5.3.3.4.3）	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.	非盲検，固定順序，2 期試験	第 1 期 ミダゾラム： Day 1 に 2 mg 第 2 期 フチバチニブ： Day 1～Day 7 に 20 mg を QD 投与する. ミダゾラム： Day 7 に 2 mg	24 名	19 歳以上 55 歳以下の健康成人	約 36 日間	参考
有効性・安全性	TAS-120-101 Phase 1 パート（海外）（5.3.5.2.1）	Phase 1 Dose Escalation： MTD/Phase 2 の推奨用量を確定する.	非盲検，非ランダム化試験	フチバチニブ： 8～200 mg QOD 及び 4～24 mg QD の用量を漸増	QOD：42 名 QD：44 名	18 歳以上の進行性固形腫瘍の患者	患者は中止基準に該当するまで継続することができる.	参考
		Phase 1 Expansion： フチバチニブの安全性及び有効性を評価する.	非盲検，非ランダム化試験	フチバチニブ： 16 又は 20 mg QD（連日投与）	16 mg：27 名 20 mg：170 名	18 歳以上で特定の *FGF/FGFR* 異常を有する固形腫瘍の患者	患者は中止基準に該当するまで継続することができる.	評価
	TAS-120-101 Phase 2 パート（国際共同）（5.3.5.2.2）	フチバチニブの抗腫瘍効果（ORR）及び安全性を評価する.	非盲検，非ランダム化試験	フチバチニブ： 20 mg QD（連日投与）	103 名	18 歳以上の *FGFR2* 遺伝子再構成を有する iCCA 患者	患者は中止基準に該当するまで継続することができる.	評価

2.5.1.9　参考文献

1. Babina IS, Turner NC. Advances and challenges in targeting FGFR signaling in cancer. Nat Rev Cancer. 2017;17:318-332.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Blechacz B, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. Hepatology. 2008;48:308-321.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

15. 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.
16. Rizvi S, Gores GJ. Emerging molecular therapeutic targets for cholangiocarcinoma. J Hepatol. 2017;67:632-644.
17. 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.
18. 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.
19. Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. Liver Int. 2019;39 (Suppl 1):19-31.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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 (Suppl 5):v28-v37.
24. Buettner S, van Vugt JLA, IJzermans JN, Koerkamp BG. Intrahepatic cholangiocarcinoma: current perspectives. Onco Targets Ther. 2017;10:1131-1142.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Lamarca A, Hubner RA, Ryder WD, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. Ann Oncol. 2014;25:2328-2338.

31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Javle M. Biliary cancer: utility of next-generation sequencing for clinical management. Cancer. 2016; 122(24): 3838–3847.
36. 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.

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤開発の外観

本剤の臨床試験では，即放性の液体充塡硬カプセル剤（LFHC）及び 2 種類の即放性のフィルムコーティング錠（FCT）を使用した（第 2.7.1.1.2 項）．以下，これらの製剤について要約する．

即放性の液体充塡硬カプセル剤（LFHC，「開発初期製剤」）

2 含量（4 mg 及び 20 mg）の「開発初期製剤」を用いて TAS-120-101 試験 Phase 1 パートを開始した．本製剤は，TAS-120-101 試験，10059010 試験及び 10059020 試験で使用した．

即放性のフィルムコーティング錠（FCT，「開発後期製剤」）

市販化を見据え，2 含量（4 mg 及び 20 mg）の FCT 製剤を開発した．本製剤は，TAS-120-101 試験，10059010 試験，10059020 試験，TAS-120-102 試験，TAS-120-103 試験，TAS-120-104 試験，TAS-120-105 試験で使用した．

即放性のフィルムコーティング錠（FCT，「市販予定製剤」）

「市販予定製剤」は，1 含量（4 mg）のみを開発し，「開発後期製剤」の[redacted]に 2 つの軽微な変更を加えた．「開発後期製剤」4 mg 錠及び 20 mg 錠の区別のために使用していた着色剤（[redacted]）を除いたこと，[redacted]工程での製造適性の観点から光沢化剤（ステアリン酸マグネシウム）を[redacted]したことである．なお，「開発後期製剤」4 mg 錠と「市販予定製剤」4 mg 錠間で，[redacted]の[redacted]及び[redacted]に変更はない．本製剤は，TAS-120-107 試験で使用した．

2.5.2.2　製剤の生物薬剤学評価

臨床試験に使用した製剤間の生物薬剤学評価手法を，以降に記載する．

なお，「開発初期製剤」は，TAS-120-101 試験の Phase 1 Dose Escalation パートでのみ使用し，フチバチニブの有効性評価を主目的としたその後の試験では使用しなかったため，「開発初期製剤」の 2 含量製剤間の比較は不要と考えた．

2.5.2.2.1　開発初期製剤と開発後期製剤の比較

製剤変更（「開発初期製剤」及び「開発後期製剤」）が TAS-120 の PK に及ぼす影響を評価するために，10059020 試験で「開発後期製剤」20 mg 錠と「開発初期製剤」20 mg カプセルの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（C_{max}）を比較した．クロスオーバー分散分析の結果から，「開発後期製剤」と「開発初期製剤」の PK パラメータに統計学的有意差は認められなかった（$p > 0.05$）．したがって，「開発初期製剤」と「開発後期製剤」のバイオアベイラビリティ（BA）は統計学的に同等であると評価した（第 2.7.1.2.1 項）．

2.5.2.2.2　開発後期製剤 4 mg 錠と 20 mg 錠の比較

「開発後期製剤」の 4 mg 錠と 20 mg 錠の BA を比較するために，10059010 試験 Dose Escalation Phase パートの QD 及び週 3 回（月曜，水曜及び金曜に投与）（QOD）投与で得られた PK データを用いて用量比例性を評価した．両製剤間で，PK パラメータ［C_{max}/Dose，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（AUC_{inf}）/Dose 及び最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）］に

顕著な差は認められなかった．10059010 試験では 8 mg～160 mg の用量範囲で用量比例性が示されたため，PK パラメータ比較における C_{max} 及び AUC_{inf} の用量補正処理に問題はないと判断した．

また，「開発後期製剤」4 mg 錠及び 20 mg 錠について，規格試験条件で溶出挙動を比較した．各測定点（[redacted]分，[redacted]分及び[redacted]分）における両製剤の平均溶出率の差は[redacted]%以下に収まった．

これらの結果から，「開発後期製剤」2 含量製剤間で，BA に明確な違いはないと考えられた（第 2.7.1.3.1.2 項）．

2.5.2.2.3　開発後期製剤と市販予定製剤の比較

[redacted]の軽微な処方変更を除き，「市販予定製剤」と「開発後期製剤」の[redacted]は同一である．そこで，「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」［平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号（一部改正令和 2 年 3 月 19 日薬生薬審発 0319 第 1 号)］に準じて，「市販予定製剤」の規格試験条件で両製剤の溶出挙動を比較した．「開発後期製剤」4 mg 錠を標準製剤としたとき，標準製剤は[redacted]分で平均溶出率が[redacted]%以上溶出することから，平均溶出率が約[redacted]%及び[redacted]%付近となる適当な 2 時点（[redacted]分及び[redacted]分）における試験製剤「市販予定製剤」4 mg 錠との平均溶出率を比較した．試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±[redacted]% の範囲に収まり，また試験製剤の個々の溶出率も同等性の判定基準に適合した．よって，「市販予定製剤」4 mg 錠は「開発後期製剤」4 mg 錠と生物学的に同等であると判断した．

また，製剤変更（「開発後期製剤」及び「市販予定製剤」）が TAS-120 の PK に及ぼす影響を評価するために，複数の試験で得られた「開発後期製剤」（5 × 4 mg 錠）と「市販予定製剤」（5 × 4 mg 錠）の AUC_{inf}，C_{max} 及び T_{max} を比較した．「開発後期製剤」は，TAS-120-102 試験，TAS-120-103 試験及び TAS-120-104 試験で使用した．「市販予定製剤」は TAS-120-107 試験のみで使用した．C_{max}，AUC_{inf} 及び T_{max} は試験間で同程度であった．C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何変動係数（gCV）（%）も試験間で同程度であった（第 2.7.1.3.1.3 項）．

上記 PK パラメータの比較結果は，溶出同等性評価により判断した「市販予定製剤」4 mg 錠と「開発後期製剤」4 mg 錠が生物学的に同等であるとの結論を裏付けるものと考えられた．

2.5.2.3　フチバチニブの薬物動態に対する食事の影響

食事の影響試験（TAS-120-102 試験）の結果から，高脂肪・高カロリー食によって本剤 20 mg の単回投与時の PK は影響を受け，経口 BA は低下し［C_{max}，投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）及び AUC_{inf} はそれぞれ約 42%, 14%及び 11%低下］, T_{max} は遅延する（中央値 2.5 時間）ことが示された（第 2.7.1.2.2 項）．しかし，これらの差に臨床的な意味はないと考えた．

2.5.2.4　フチバチニブとプロトンポンプ阻害薬との相互作用

健康成人被験者 20 名を対象に，プロトンポンプ阻害薬（PPI）であるランソプラゾールの 60 mg 反復投与が本剤 20 mg（「開発後期製剤」5 × 4 mg 錠）単回投与時の PK に及ぼす影響を検討した（第 2.7.1.2.3 項）．血漿中 TAS-120 の PK パラメータの統計学的比較（本剤の単回投与とランソプラゾールとの併用投与の比較）から，AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均の比（90% CI）は，それぞれ 105%（95%，116%），105%（95%，116%）及び 108%（98%，120%）であった．これらの結果から，PPI は TAS-120 の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された．したがって，本剤は胃内 pH を上昇させる薬剤との併用を制限する必要はないと考えた（第 2.7.1.2.3 項）．

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

本剤の推奨用量は，食事の有無にかかわらず，20 mg（4 mg 錠 × 5 ）の QD 経口投与である．

本剤の 20 mg QD 投与の選択は，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートで観察された有効性データ及び管理可能な安全性プロファイルに加え，モデルに基づいた用量予測に裏付けられている．

2.5.3.1　フチバチニブの吸収，分布，代謝及び排泄の要約

吸収

単回投与及び定常状態時の本剤の曝露量（AUC 及び C_{max}）は，4～24 mg QD の範囲で用量に比例して増加した（TAS-120-101 試験 Phase 1 Dose Escalation パート）（第 2.7.2.2.2.1.1 項）．癌患者に本剤 20 mg QD を反復経口投与したときの本剤の曝露量を母集団薬物動態（PopPK）解析により予測した（TONC-PMX-TAS120-1718 試験）．定常状態における最低血漿中濃度（$C_{min,ss}$），定常状態における最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）及び定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{ss}）の幾何平均値（gCV%）は，それぞれ 1.68 ng/mL（117%），144 ng/mL（50.3%）及び 790 ng·hr/mL（44.7%）であった．PopPK 解析で本剤の 1 投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{tau}）は蓄積しないと予測された．定常状態における T_{max} の中央値は 2 時間（範囲：1.2～22.8）であった（第 2.7.2.3.1.2 項）．

健康成人被験者において，高脂肪・高カロリー食（900～1000 カロリー，食事の総カロリー量の約 50%は脂肪由来）の摂取により本剤の C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} がそれぞれ約 42%，14%及び 11%低下し，これらは統計学的に有意であった（TAS-120-102 試験）．しかし，PK の変動及び曝露量有効性反応解析の結果を考慮すると，観察された食事の影響は臨床的に意味のある影響を及ぼさないと予想されるため，本剤は食事に関係なく投与することが可能と考える．健康成人被験者では，本剤の開発初期に使用した LFHC 及びその後の FCT の BA は同等であった．本剤の Caco-2 細胞単層の膜透過性は高かった（第 2.7.2.3.2.1 項）．

分布

PopPK 解析から，中心コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F）の幾何平均値（gCV%）は 66.1 L（17.5%）と予測された（第 2.7.2.3.1.2 項）．In vitro では，本剤は主にヒト血液中の血漿に分布し，ヒト血球への分布は低かった［血液－血漿中濃度比（Rb）＜0.67］．ヒト血漿中における本剤のタンパク結合率は高く，本剤の濃度にかかわらず約 95%であった（主にヒト血清アルブミン及び α1 酸性糖タンパク質と結合）（第 2.7.2.3.2.2 項）．

代謝

ヒト肝試料を用いた in vitro 試験から，本剤が主にチトクローム P450（CYP）3A によって代謝されることが示された［副次的に代謝に関する酵素：グルタチオン S 転移酵素（GST）］．健康成人男性被験者に[^{14}C]フチバチニブ溶液（20 mg，約 100 μCi）を単回経口投与したとき，血漿中の主成分は本剤の未変化体であり［関心領域（試料の総放射能に対する構成成分の割合：ROI）の 59.19%］，血漿中の主要循環代謝物として一水酸化フチバチニブのグルクロン酸抱合体（ROI の 8.97%），システイン抱合体（TAS-06-22947）（ROI の 8.68%）及びシステイニルグリシン抱合体（TAS-06-22952）（ROI の 13.37%）が認められた（第 2.7.2.3.2.3 項）．TAS-06-22947 及び TAS-06-22952 の in vitro での有効性は本剤よりはるかに低く，ヒト FGFR1，FGFR2，FGFR3 及び FGFR4 に対する IC_{50} 値は本剤と比較して約 70 倍高いことが示された（第 2.7.2.2.1.5 項）．

排泄

癌患者に本剤 20 mg を単回経口投与したとき，平均終末相消失半減期［変動係数（CV）%］は 2.94 時間（26.5%）であった（第 2.7.2.2.2.1.1 項）．PopPK 解析から，経口クリアランス（CL/F）の幾何平均値（gCV%）は 19.8 L/hr（23.0%）と予測された（第 2.7.2.3.1.2 項）．健康成人男性被験者に[^{14}C]フチバチニブ溶液（20 mg，約 100 μCi）を単回経口投与後，投与した放射能の平均 70%が回収され，そのうち約 64%が糞便中に回収された．投与した放射能の 6%のみが尿中に回収された．本剤が未変化体として尿中に排泄される割合は極めて低く，尿中排泄は主な消失経路ではないことが示された．（第 2.7.2.3.2.4 項）．

2.5.3.2　内因性及び外因性要因の影響

固形癌患者 318 名及び健康成人被験者 173 名から得られた合計 6433 の TAS-120 の血漿中濃度を用いた PopPK 解析により，内因性要因が本剤の PK に及ぼす影響を評価した．本剤の相対 BA は試験間で異なっていることが明らかになった．内因性要因として血清アルブミン及び体重による影響がそれぞれ CL/F 及び Vc/F に認められたが，血清アルブミン（21～53 g/L）及び体重（36.0～152 kg）のいずれについても，本剤を 20 mg で QD 投与したときの被験者間の曝露量のばらつきと比較して，これらの因子が TAS-120 の曝露量に及ぼす影響が大きくないため，臨床的に意味のある影響とは考えなかった．年齢（18～82 歳），被験者の状態（健康成人被験者 vs. 進行固形癌患者），肝酵素，性別，人種，癌腫，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（PS），サイクル，*FGFR* 遺伝子異常，肝機能障害（軽度）及び腎機能障害（軽度及び中等度）は，本剤の PK の予測因子とならなかった（第 2.7.2.2.6.1 項）．本剤を患者に 20 mg QD で投与したときの定常状態の PK を最終モデルにより予測し，アジア人患者 49 名と非アジア人患者 154 名で比較した結果，明らかな差を認めなかった（第 2.7.2.3.3.1.3 項）．PopPK 解析の結果に基づき，軽度の肝機能障害患者並びに軽度及び中等度の腎機能障害患者に対する用量調節は不要と考えた．重度の腎機能障害，末期腎疾患における腎透析又は中等度若しくは重度の肝機能障害が本剤の曝露量に及ぼす影響は不明である（第 2.7.2.2.6.1 項）．

日本人患者 7 名（10059010 試験）及び外国人患者 7 名（TAS-120-101 試験）に本剤を 20 mg で QD 投与したときのサイクル 1 Day 1 の PK パラメータを比較した．日本人患者及び外国人患者において，C_{max} の平均値（CV%）がそれぞれ 253 ng/mL（63.4%）及び 256.703 ng/mL（27.3%），AUC_{last} の平均値（CV%）がそれぞれ 977 ng･hr/mL（73.0%）及び 1189.003 ng･hr/mL（54.5%）であった．これらの PK パラメータは両試験で大きな差はなく，比較的大きい個体間変動を示した．以上の結果から日本人患者及び外国人患者において TAS-120 の PK に明らかな差は認められなかった（第 2.7.2.3.3.1.3 項）．

本剤 20 mg の単回投与と，CYP3A 及び P 糖タンパク質（P-gp）の強力な阻害薬であるイトラコナゾール（200 mg QD）を併用した場合，本剤の単回投与のみと比較して，本剤の C_{max} が約 51%上昇し，AUC が約 41%増加した（TAS-120-103 試験）．生理学的薬物速度論（PBPK）解析の結果，中程度の CYP3A 阻害薬（フルコナゾール及びフルボキサミン）は，本剤 20 mg QD 投与時の AUC_{tau} を 25%から 40%増加させると予測された．シメチジン等の弱い CYP3A 阻害薬は，本剤の AUC_{tau} を 10%程度増加させると予測された．本剤 20 mg の単回投与と，CYP3A 及び P-gp の強力な誘導薬であるリファンピシン（600 mg QD）を併用した場合，本剤 20 mg を単独で投与したときと比較して本剤の C_{max} が約 53%低下し，AUC が約 64%減少した．中程度の CYP3A 誘導薬（エファビレンツ）は，本剤 20 mg QD 投与時の AUC_{tau} を約 50%減少させると予測された．したがっ

て，癌患者が本剤を服薬する場合には，中程度から強力な CYP3A 阻害薬及び中程度から強力な CYP3A 誘導薬との併用を避ける必要があると考えた（第 2.7.2.1.2 項）．

本剤の臨床用量の血漿中濃度において，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 又は CYP3A の可逆的な阻害及び CYP1A2，CYP2B6 又は CYP3A4 の誘導は認められなかった．一方，本剤は in vitro で CYP3A 酵素の時間依存的阻害薬であるが，本剤 20 mg QD の経口投与は CYP3A の高感度基質であるミダゾラムの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（第 2.7.2.1.2 項）．

本剤の溶解度は溶液の pH に依存するため，本剤の吸収が pH に依存する可能性があったが，健康成人被験者において PPI であるランソプラゾール 60 mg QD の投与は本剤の吸収に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（第 2.7.2.3.2.1 項）．

本剤は，in vitro では排出トランスポーターである P-gp 及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質であり，また両トランスポーターの阻害薬であった．TAS-120-106 試験の結果から本剤の吸収率は高い（70%以上）と予想されるため，P-gp 及び BCRP の阻害薬は，本剤の BA に有意な影響を及ぼさないと予想した（第 2.7.2.3.3.2.4 項）．

本剤は，臨床用量の濃度で，有機アニオントランスポーター（OAT）1，OAT3，有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1，OATP1B3，有機カチオントランスポーター（OCT）2，多剤・毒物排泄タンパク質（MATE）1 及び MATE2K を阻害しなかった（第 2.7.2.3.3.2.4 項）．

2.5.3.3　薬物動態ー薬力学解析

健康成人被験者では，本剤による臨床的に意味のある補正 QT 間隔（QTc）延長作用は認められず，本剤の血漿中濃度と QTc に対する影響との間に臨床的に意味のある関係は認められなかった（第 2.7.2.1.2 項）．

曝露-有効性解析は，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートにおける *FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を伴う CCA 患者 98 名を対象に実施した．曝露-有効性解析データセットは本剤を 20 mg QD で投与した患者のみで構成された．曝露量としてサイクル 1 Day 1 及び定常状態における個体別の最低血漿中濃度，C_{max}，AUC 並びに平均血漿中濃度を推定して用いた．その解析結果より，ORR，病勢コントロール率，奏効期間，OS，PFS 又は腫瘍サイズの変化については，曝露量と有効性の間に統計学的に有意な関係は認められなかった．しかし，統計学的に有意ではないが（$p = 0.145$），$C_{min,ss}$ の上昇に伴って ORR が高くなる傾向が認められた（第 2.7.2.2.6.2.1 項）．

TAS-120-101 試験 Phase 1 Dose Escalation パートで検討された平均血清リン濃度と用量又は AUC_{inf} との間の用量反応関係は，QD 投与（4～24 mg）の方が QOD 投与（8～200 mg）よりも急な傾きの関係を示した（第 2.7.2.2.2.1.5 項）．TONC-PMX-TAS120-1718 試験では，曝露量と安全性の関係も詳細に検討された．曝露-安全性データセットは，被験者 318 名（10059010 試験 39 名，TAS-120-101 試験 279 名）で構成された．QD 投与では，全グレード及びグレード 3 以上の高リン血症及び全グレードの爪の障害について，曝露量と安全性の間に統計学的に有意な関係が認められた（第 2.7.2.2.6.2.2 項及び第 2.7.2.3.4.3 項）．一方，全グレードの高カルシウム血症，肝毒性，手掌・足底発赤知覚不全症候群（PPES），発疹と評価した曝露指標の間に関係性は認められなかった．ベースラインの体重，年齢（65 歳未満及び 65 歳以上）及び人種は，曝露量と安全性の関係に影響を及ぼさなかった（第 2.7.2.2.6.3 項）．

TONC-PMX-TAS120-1718 試験でのモデルに基づく用量予測から，16～24 mg QD の用量範囲でわずかではあるが ORR の増加（3%未満）が示された．20 mg QD 投与時は，高リン血症はグレー

ドを問わず許容できる程度であったが，24 mg QD 投与時では 20 mg QD 投与時と比較してグレード 3 以上の高リン血症が大幅に増加した（51.2%対 24.9%）．以上より，これらの解析結果は 20 mg QD の投与法の選択の妥当性を支持する結果であったと考えた（第 2.7.2.3.4.4 項）．

2.5.4 有効性の概括評価

融合遺伝子を含む *FGFR2* 遺伝子再構成を有する既治療の局所進行又は転移性 iCCA 患者に対する本剤の有効性は，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの有効性の結果に基づき評価した（第 2.5.4.2 項）.

eCCA 患者を含む *FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する CCA 患者に対する本剤の有効性は，TAS-120-101 試験 Phase 1 Expansion パートに基づき評価した（第 2.5.4.3 項）.

2.5.4.1 TAS-120-101 試験

TAS-120-101 試験は，以下の 3 つのパートからなる国際共同，非盲検，非ランダム化，第 1/2 相試験であった：

- Phase 1 Dose Escalation パート：進行固形癌患者を対象として本剤単剤を 8～200 mg QOD 及び 4～24 mg QD で用量漸増して安全性・忍容性を評価した
- Phase 1 Expansion パート：特定の *FGF/FGFR* 遺伝子異常を伴う腫瘍を有する患者を対象に本剤の有効性と安全性を評価した
- Phase 2 パート：*FGFR2* 遺伝子再構成を伴う iCCA 患者を対象に本剤の ORR を確認した

TAS-120-101 試験のデザインの詳細を第 2.7.3 項に示した.

2.5.4.2 Phase 2 パート（TAS-120-101 試験）

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートは, *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，Gem 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に，本剤の有効性及び安全性を評価する国際共同，非盲検，非ランダム化，非対照第 2 相試験であった．主要評価項目は，RECIST version 1.1 に従った IRC による画像の独立評価（IRC 判定）に基づく ORR とした．重要な副次評価項目は奏効期間とした．その他の副次的評価項目として，PFS，OS，病勢コントロール率，Patient-reported outcomes（PROs）を設定した．PROs には，European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire- Core 30（EORTC-QLQ-C30：5 つの機能的活動及び 9 つの身体的活動）及び健康関連 QOL EQ-5D-3L の EuroQol-5D 活動（移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み/不快感，不安/ふさぎ込み）を設定した.

適格性を満たした患者には，21 日間を 1 サイクルとして，疾患進行，許容できない副作用の発現又はその他の中止基準に該当するまで本剤 20 mg を連日経口投与した．腫瘍評価は，スクリーニング時に実施後，サイクル 4 まで 2 サイクル終了ごと，サイクル 4 以降は 3 サイクルごと又は臨床上必要な場合に，画像評価による疾患進行（PD）を認める時点又は新規抗癌療法の開始時点（いずれか早い方）まで実施した.

主要評価解析の感度分析（事後感度分析を含む）及びサブグループでの有効性解析により，主要評価解析結果の頑健性及び治療効果の一貫性を評価した．解析の対象と評価項目を以下に示した.

主要評価項目の感度分析として以下を解析した.

登録された患者（103 名）を対象とした治験担当医師判定による ORR

Per-protocol 集団（100 名）を対象とした IRC 判定による ORR

主要評価項目の事後感度分析として以下を解析した.

投与量変更（減量又は休薬）が行われた患者（90 名）を対象とした IRC 判定による ORR
サブグループでの有効性評価として，以下の集団を対象とした IRC 判定による ORR を解析した．
Foundation Medicine Inc.（FMI）（中央検査及び施設の外注検査）報告書が利用可能であった患者（93 名）
中央検査の FMI で測定した患者（68 名）
検出可能なパートナー遺伝子と *FGFR2* 遺伝子が融合していた患者（80 名）
有効性の一貫性を評価するため，以下を解析した．
登録された患者（103 名）において特定の背景因子別の患者集団を対象とした IRC 判定による ORR

本試験は 13 ヶ国 48 施設で実施された．TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの解析のデータカットオフ日は 2020 年 10 月 1 日である．

2.5.4.2.1　患者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性

患者の内訳を表 2.5.4.2.1-1 に示した．

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは，本剤が 1 回以上投与された患者数は計 103 名であった．データカットオフ日時点で，本剤 20 mg QD を投与された患者の 69.9%（72 名）が投与中止しており，主な中止理由は画像上（57.3%）又は臨床的（4.9%）な疾患の増悪であった．死亡，妊娠，追跡不能により投与を中止した患者はいなかった．データカットオフ日時点で 30.1%（31 名）の患者が本剤の投与を継続していた．

表 2.5.4.2.1-1　患者の内訳及び投与中止理由（安全性解析対象集団）

	All Treated Patients (N=103) n (%)
All Treated	
Treatment Ongoing at Data Cutoff Date	31 (30.1)
Discontinued Treatment	72 (69.9)
Primary Reason for Discontinuation from Treatment	
Adverse Event/Serious Adverse Event	5 (4.9)
Radiologic Progression	59 (57.3)
Clinical Disease Progression	5 (4.9)
Patient Withdrew Consent	2 (1.9)
Investigator Decision	1 (1.0)

第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 CSR Part 2 Table 14b.1.2.1

人口統計学的特性を表 2.5.4.2.1-2 に示した．

患者の年齢の中央値は 58 歳（範囲 : 22～79 歳）で，56.3%が女性であった．ほとんどの患者はコーカソイド/白人（49.5%）又はアジア人/東洋人（29.1%）であり，地域分布は北米（45.6%）及び欧州（27.2%）などであった．ECOG の PS は半数以上が PS 1（53.4%）であった．

すべての患者は少なくとも 1 レジメンの前治療歴を有し，半数以上の患者は 2 レジメン以上の前治療歴を有していた．ほとんどの患者（101 名/103 名）は進行性又は転移性腫瘍に対して少なくとも 1 レジメンの前治療歴を有しており，Gem + CDDP 併用療法を受けたことがある患者は 91.3%であった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 CSR Part 2 Table 14b.1.10.6 ）.

表 2.5.4.2.1-2　人口統計学的及び他の基準値の特性

	All Treated Patients (N=103) n (%)
Age (years)	
N	103
Mean (SD)	55.7 (12.23)
Median (min, max)	58.0 (22, 79)
Age Groups	
<65 years	80 (77.7)
≥65 years	23 (22.3)
Sex, n (%)	
Male	45 (43.7)
Female	58 (56.3)
Race, n (%)	
Caucasian/White	51 (49.5)
Black or African American	8 (7.8)
Asian/Oriental	30 (29.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1.0)
Unknown	13 (12.6)
Region, n (%)	
North America	47 (45.6)
Europe	28 (27.2)
Asia Pacific[a]	14 (13.6)
Japan	14 (13.6)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	2 (1.9)
Not Hispanic or Latino	89 (86.4)
Unknown	12 (11.7)

表 2.5.4.2.1-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

	All Treated Patients (N=103) n (%)
ECOG Performance Status, n (%)	
0	48 (46.6)
1	55 (53.4)
No. of prior regimens of anticancer therapy	
1	48 (46.6)
2	31 (30.1)
≥3	24 (23.3)

a：Excluding Japan
第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 CSR Part 2 Table 14b.1.5.1 及び Table 14b.1.10.1

疾患の特性及びベースライン時の特性の詳細を第 2.7.3.2.1.1 項に示した．

2.5.4.2.1.1　ベースライン時の線維芽細胞増殖因子受容体の異常

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでベースライン時の *FGFR2* 遺伝子異常の種類を以下に要約した．

登録された 103 名の患者のうち，FMI 報告書が利用可能であった 93 名を含む 102 名は，次世代シーケンシング（NGS）の結果により *FGFR2* 遺伝子異常が判定された．*FGFR2* 遺伝子異常を TAS-120-101 試験内の中央検査の FMI（Clinical Trial Assay）で測定した患者は 68 名で，TAS-120-101 試験とは別に施設の外注検査の FMI（F1CDx Assay）で測定した患者は 25 名であった．また，施設の外注検査の FMI で測定した患者のうち 1 名は FMI 報告書を入手できなかった．*FGFR2* 遺伝子異常を FMI 検査以外の NGS で測定した患者は 5 名，蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法により測定した患者は 1 名，血中循環 DNA を用いて NGS で測定した患者は 3 名であった．検出可能なパートナー遺伝子と *FGFR2* 融合を有していた患者は 80 名（77.7%）であり，パートナー遺伝子が検出されず融合以外の *FGFR2* 遺伝子再構成を有していた患者は 23 名（22.3%）であった．最も頻繁に同定された *FGFR2* 融合パートナーは *BICC1* で，24 名の患者で報告された．*BICC1* 以外の検出可能なパートナー遺伝子を有している患者は 56 名であった．ベースライン時の *FGFR2* 遺伝子異常の詳細は第 2.7.3.2.1.1.3 項に示した．

2.5.4.2.2　有効性の主要評価項目：IRC 判定による ORR

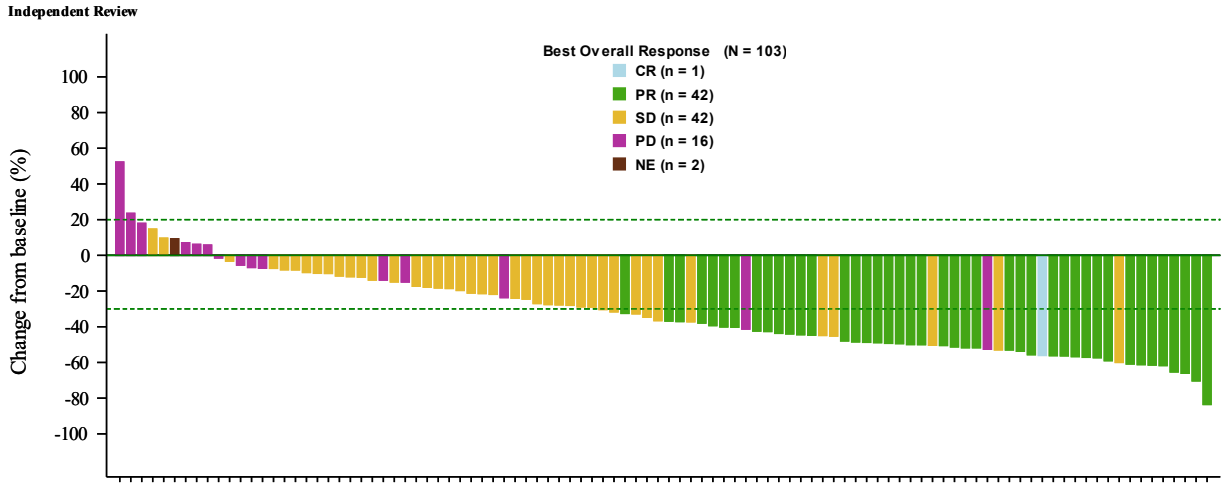
TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの主要評価項目である ORR は，IRC 判定において，RECIST version 1.1 に従って CR 又は PR と判定された患者の割合と定義した．ORR の結果を表 2.5.4.2.2-1 及び図 2.5.4.2.2-1 に示した．

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% 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．

表 2.5.4.2.2-1　IRC 判定による腫瘍縮小効果

	Independent Review (N=103) n (%)
Best overall response, n (%)	
Complete response (CR)	1 (1.0)
Partial response (PR)	42 (40.8)
Stable disease	42 (40.8)
Progressive disease (PD)	16 (15.5)
Not evaluable	2 (1.9)
Unconfirmed CR or PR	7 (6.8)
Objective response rate (ORR), n (%)	43 (41.7)
95% CI	(32.1, 51.9)
99% CI	(29.4, 54.9)
Disease control rate (DCR), n (%)	85 (82.5)
95% CI	(73.8, 89.3)

Notes: Objective response rate is based on confirmed PR/CR. Disease control rate is based on confirmed PR/CR/Stable disease. The exact 95% and 99% CIs of tumor response rate are 2-sided and calculated using the Clopper–Pearson method.
第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 CSR Part 2 Table 14b.2.1.1



Note: The one patient with CR had one remaining nodal lesion which was found to be PET-CT negative.
第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 CSR Part 2 Figure 14b.2.1.1

図 2.5.4.2.2-1　ベースラインからの変化率及び最良効果の Waterfall plot

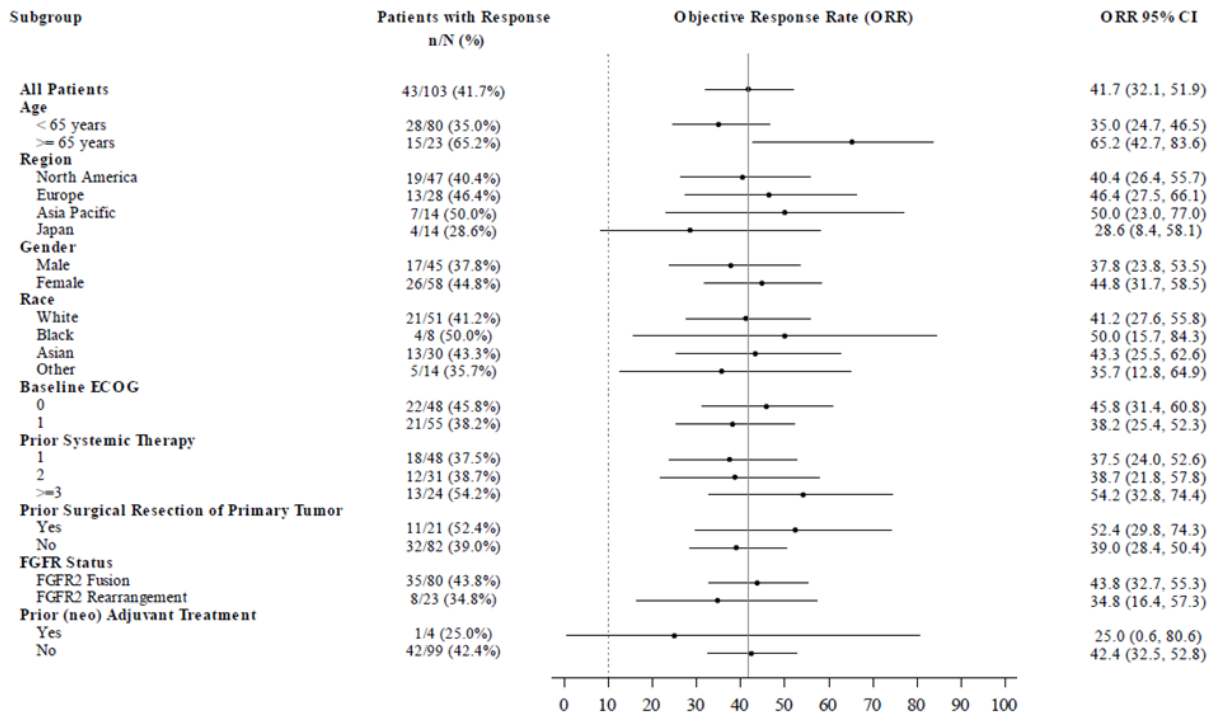
感度分析

事前に規定した主要評価項目の感度分析で，治験担当医師の判定に基づく ORR は 36.9%（95% CI：27.6，47.0），Per-protocol 集団を対象とした IRC 判定の ORR は 43.0%（95% CI：33.1，53.3）であった．また，事後感度分析である投与量変更（減量又は休薬）が行われた患者の IRC 判定の ORR は 40.0%（95% CI：29.8，50.9）であった．これらの結果から主要評価解析の頑健性が確認された．感度分析結果の詳細は，第 2.7.3.2.1.2.1 項に示した．

サブグループ及び背景因子別の有効性

FMI の結果にて *FGFR2* 遺伝子再構成（21 名）又は *FGFR2* 融合遺伝子（72 名）を認めた患者 93 名を対象として主要評価項目のサブグループ解析を実施した．*FGFR2* 遺伝子再構成が認められた患者の ORR は 33.3%（95% CI：14.6，57.0），*FGFR2* 融合遺伝子が認められた患者の ORR では 45.8%（95% CI：34.0，58.0）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．FMI Clinical Trial Assay にて中央測定した結果，*FGFR2* 融合遺伝子又は遺伝子再構成が陽性であった患者 68 名のサブグループにおける IRC 判定による ORR は 39.7%（95% CI :28.0, 52.3）であった．検出可能なパートナー遺伝子と *FGFR2* 遺伝子が融合していた患者（80 名）のうち，最も頻繁に同定された *FGFR2* 融合パートナーは *BICC1* で，ORR は 41.7%（10/24 名）であった．また，*BICC1* 以外の検出可能なパートナー遺伝子を有していた患者の ORR は 44.6%（25/56 名）であり，*FGFR2* 融合パートナーが *BICC1* と *BICC1* 以外の集団で ORR に大きな差異はなかった．背景因子別の治療効果の一貫性を評価するため，年齢，地域，性別，人種，ベースラインの ECOG PS，前治療レジメン数，原発腫瘍の外科的切除歴，前治療（ネオ）アジュバント療法歴別に IRC 判定による ORR を解析し，図 2.5.4.2.2-2 の Forest plot に示した．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．

IRC 判定による ORR は，すべてのサブグループでおおむね一致していた．



第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 CSR Part 2 Figure 14b.2.3.1

図 2.5.4.2.2-2　IRC 判定による ORR（サブグループ解析）

感度分析，サブグループ及び背景因子別の解析の結果は IRC 判定による ORR とおおむね一致していた．感度分析及びサブグループ解析の詳細は第 2.7.3.2.1.2.1 項，第 2.7.3.2.1.2.2 項，及び第 2.7.3.2.1.2.3 項に示した．

2.5.4.2.3　副次評価項目

2.5.4.2.3.1　奏効期間

IRC 判定により奏効と判断された患者 43 名を対象に，Kaplan-Meier 解析を用いて算出した奏効期間の中央値は 9.69 ヶ月（95% CI：7.62，17.05）であった（表 2.5.4.2.3.1-1）．奏効例のほとんどの患者［31 名（72.1%）］で，データカットオフ時点の奏効期間が 6 ヶ月以上であった．奏効までの期間の中央値は 2.5 ヶ月（範囲：0.7～7.4 ヶ月）であり，奏効期間の中央値は 11.76 ヶ月（範囲：4.6～26.0 ヶ月：第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 CSR Part 2 Table 14b.6.2）であった．観察期間の中央値は 17.1 ヶ月（範囲：10.1～29.6 ヶ月）であった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 別表 14b.6.1）．

表 2.5.4.2.3.1-1　効果判定までの期間及び効果持続期間

	Independent Review (N=43) n (%)
Duration of response (months)	
n	43
Mean (SD)	8.35 (4.401)
Median[a] (min, max)	7.56 (2.1, 22.5)
Kaplan-Meier Analysis	
Median (95% CI)	9.69 (7.62, 17.05)
Time to response (months)	
n	43
Mean (SD)	2.63 (1.659)
Median[a] (min, max)	2.50 (0.7, 7.4)
Number of patients with duration of response of at least (%)	
3 Months	42 (97.7)
6 Months	31 (72.1)
12 Months	6 (14.0)
Patients with ongoing response of duration ≥4 months[b]	**15 (34.9)**
Patients with ongoing response of duration ≥6 months[b]	**13 (30.2)**

Note: Responders are patients with confirmed partial response or complete response.
[a] Median is derived from univariate descriptive statistics.
[b] Patients with ongoing response consist of responders who had neither progressed nor initiated other anticancer therapy.
第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 CSR Part 2 Table 14b.2.1.3

2.5.4.2.3.2　その他の副次評価項目

その他の副次評価項目として，PFS，OS，病勢コントロール率，PROs を設定し，データカットオフ日時点での各評価項目の結果を以下に示した．各評価項目の詳細は第 2.7.3.2.1.3 項に示した．

PFS

PFS の中央値は 9.0 ヶ月（95% CI：6.9，13.1）であった．6 ヶ月時点及び 12 ヶ月時点での無増悪であった患者の割合はそれぞれ 66.1%及び 40.0%であった．

OS

OS の中央値は 21.7 ヶ月［95% CI :14.5，推定不能］であった．6 ヶ月及び 12 ヶ月時点での OS は，それぞれ 88.1%及び 72.2%であった．

病勢コントロール率

IRC 判定の病勢コントロール率は 82.5%（95% CI :73.8，89.3）であった．治験担当医師判定の病勢コントロール率は 86.4%（95% CI：78.2，92.4）であった．

PROs

EORTC QLQ-C30 の健康状態全般のベースライン時の平均（標準偏差）スコアは 70.1（19.4），視覚的アナログ尺度（EQ VAS）のスコアは 71.7（20.3）であった．詳細を第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 CSR Part 2 に記載した．ベースラインと比較し，全体的に生活の質（QOL）は安定しており，臨床的に意義のある変化はなく，本剤投与中も身体機能，認知機能，感情をはじめとする全般的な健康状態は維持されていた．

2.5.4.2.4　日本人患者での有効性

2.5.4.2.4.1　患者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性（日本人）

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートに登録された日本人は 14 名で，すべての患者に本剤が 1 回以上投与された．データカットオフ日時点で 14 名中 11 名（78.6%）が本剤の投与を中止しており，中止理由は，画像上の疾患の増悪（10 名）又は有害事象（1 名）であった．死亡，妊娠，追跡不能により投与を中止した患者はいなかった．データカットオフ日時点で 14 名中 3 名（21.4%）の患者が本剤の投与を継続していた．詳細は第 2.7.3.2.1.4.1 項に記載した．

患者背景

日本人集団の年齢の中央値は 59.0 歳（範囲:41～74 歳）で，3 名（21.4%）が女性であった．ECOG PS は PS 0 が 13 名（92.9%），PS 1 が 1 名（7.1%）であった（第 2.7.3.2.1.4.1 項）．

前治療

日本人集団ではすべての患者が少なくとも 1 レジメンの化学療法歴を有していた．進行性又は転移性腫瘍に対する治療が 13 名（92.9%）に行われ，治療の理由として最も多かった．前治療のレジメン数は，1 レジメンが 6 名（42.9%），2 レジメンが 5 名（35.7%），3 レジメン以上が 3 名（21.4%）であった（第 2.7.3.2.1.4.1 項）．

ベースライン時の *FGFR2* 遺伝子の異常

日本人集団で検出可能なパートナー遺伝子と *FGFR2* 遺伝子が融合していた患者は 10 名（71.4%）であり，そのうち中央検査の FMI 及び外注検査の FMI で測定された患者は 9 名であった．最も頻度が高い *FGFR2* のパートナー遺伝子は *BICC1* であり，21.4%（3 名）の患者で報告された．また，パートナー遺伝子が検出されず融合以外の *FGFR2* 遺伝子再構成を有していた患者は 4 名であり，すべての患者が中央検査の FMI で測定された（第 2.7.3.2.1.4.1 項）．

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートに登録された日本人集団の患者背景，ベースライン時の *FGFR2* の異常，前治療について，ECOG PS と性別の割合は全体集団と差異があるものの，全体として大きな相違はなかった．

2.5.4.2.4.2　主要評価項目（日本人）

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．

サブグループにおける ORR

中央検査の FMI で *FGFR2* 融合遺伝子又は遺伝子再構成が陽性であった患者 13 名の IRC 判定による ORR が 30.8%（95% CI：9.1，61.4）であり，その最良総合効果の内訳は PR が 4 名，CR が 0 名であった．日本人集団でも全体集団と同様に有効な患者が認められた．

日本人集団での前治療レジメン数別の ORR は 1 次治療後が 33.3%，2 次治療後が 20.0%，3 次治療以降が 33.3%であった．日本人集団での 2 次治療以降の ORR は全体集団より低い傾向であったが，レジメン数の違いによる ORR の大きな差異はなかった．

日本人集団において，中央検査の FMI 又は外注検査の FMI で *FGFR2* 遺伝子再構成（4 名）又は *FGFR2* 融合遺伝子（9 名）を認めた患者 13 名を対象として，主要評価項目のサブグループ解析を実施した．IRC 判定では，*FGFR2* 遺伝子再構成を有していた患者の ORR は 0%，病勢コントロール率は 75.0%（95% CI：19.4，99.4）であり，*FGFR2* 融合遺伝子を有していた患者の ORR は 44.4%（95% CI：13.7，78.8），病勢コントロール率は 100%（95% CI：66.4，100.0）であったことから，日本人集団でも全体集団と同様に有効な患者が認められた．

FGFR2 のパートナー遺伝子が *BICC1* の日本人集団での ORR は 66.7%（2/3 名）であり，日本人集団の患者数は限られているが，日本人集団でも全体集団と同様に有効な患者が認められた．更に，*BICC1* 以外に検出可能なパートナー遺伝子を有していた患者においても，日本人集団での奏効例は 2/7 名と限られているが，全体集団と同様に有効な患者が認められた．以上のように，*BICC1* と *BICC1* 以外の融合遺伝子を有する集団で，日本人集団でも全体集団と類似した有効性の結果が得られた．

日本人集団での主要評価項目の詳細は第 2.7.3.2.1.4.2 項に示した．

2.5.4.2.4.3　副次評価項目（日本人）

日本人集団の奏効例 4 名のうち 3 名の患者は奏効期間が 6 ヶ月以上で，奏効期間の中央値は 4.86 ヶ月（範囲：1.4～5.0 ヶ月）であった．日本人集団の奏効例 4 名の Kaplan-Meier 解析による奏効期間の中央値は NE（95% CI：7.62，NE）であった．

日本人集団での PFS は 9.0 ヶ月（95% CI：4.9，NE），OS は 14.6 ヶ月（95% CI：8.0，NE），病勢コントロール率は 92.9%（95% CI：66.1，99.8）であった．PROs は，EORTC QLQ-C30 で機能評価項目に臨床的に意味のある変化は認められず症状スケールも安定しており，更に EQ VAS は正常基準値範囲内で維持されていた．

有効性の各副次評価項目の結果は全体集団と日本人集団でおおむね一致していた．

日本人集団での副次評価項目の詳細は第 2.7.3.2.1.4.3 項に示した．

2.5.4.3　Phase 1 Expansion パート（TAS-120-101 試験）

iCCA 患者を対象とした Phase 2 パートにおける本剤の有効性の主要解析結果を裏付けるデータとして，TAS-120-101 試験 Phase 1 Expansion パートの CCA 患者の結果の要約を以下に示した．

TAS-120-101 試験 Phase 1 Expansion パートでは，*FGF*/*FGFR* 遺伝子に関連する異常を伴う，すべての標準治療が不応又は標準治療がないか標準治療に不耐となった固形癌患者を対象とした．患者は，癌腫，*FGFR* 遺伝子異常，及び前治療歴に基づき，いずれかのコホートに割り付けられた．TAS-120-101 試験 Phase 1 Expansion パートの主要評価項目は，RECIST version 1.1 に基づく ORR であった．本剤の安全性と忍容性が確認された後，疾患進行，許容できない副作用の発現，又はその他の中止基準に該当するまで，本剤 20 mg QD を経口投与された．

iCCA 患者 61 名及び eCCA 患者 3 名を含む 170 名は，開始用量 20 mg QD で本剤が投与された．

iCCA 患者 61 名のうち *FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を認めたのは 42 名であり，RECIST version 1.1 に基づく ORR は 14.3%（6 名）であった．*FGFR2* 遺伝子再構成を伴う iCCA 患者で，Gem + CDDP 併用療法を 1 レジメン以上受けたことがある FGFR 阻害剤の治療歴のない患者 19 名（Phase 2 パートの患者集団と同等の集団）での，Kaplan-Meier 解析による奏効期間の中央値は 5.2 ヶ月（95% CI：3.5，6.9），ORR は 21.1%（95% CI：6.1，45.6）であった．
TAS-120-101 試験 Phase 1 Expansion パートの eCCA 患者 3 名のうち，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）が認められた 1 名が 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［第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 CSR Part 1 Listing 16A.2.6.1.5 ］．他の 2 名の eCCA 患者は *FGFR2* 遺伝子再構成以外の *FGF/FGFR* 異常を有していた．

TAS-120-101 試験 Phase 1 Expansion パートの結果の詳細を第 2.7.3.2.2 項に示した．

2.5.4.4　有効性の結論

TAS-120-101 試験 Phase 2 パート及び Phase 1 Expansion パートの成績より，化学療法治療歴を有する *FGFR2* 融合遺伝子を含む遺伝子再構成を伴う局所進行又は転移性 CCA 患者に対して全体集団で奏効が得られ，持続的な抗腫瘍効果が認められたことから本剤 20 mg 投与時の有効性が示唆された．また，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートから，サブグループ解析であり患者数が限られているものの，日本人集団でも全体集団と同様に奏効が得られ，持続的な抗腫瘍効果が認められたことから，日本人集団においても本剤 20 mg 投与時の有効性が示唆された．

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　緒言

FGFR2 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する iCCA 患者に対する本剤の安全性プロファイルは，主として TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの安全性データを評価した（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 Part 2　総括報告書）.

安全性をサポートするデータは，TAS-120-101 試験の Phase 1 パート（Dose Escalation パート及び Expansion パート）及び固形癌患者を対象に実施した国内第 1 相 10059010 試験の安全性解析対象集団を TAS-120-101 試験 Phase 2 パートと統合解析したデータとした．これにより，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートのみに比べて，より幅広い患者を対象に，本剤 20 mg QD 投与の安全性を評価することが可能となった．本剤 20 mg QD 投与の iCCA 患者 145 名［以下，安全性統合解析データグループ 1（SDG1）］及び本剤 20 mg QD 投与の固形癌患者 318 名［以下，安全性統合解析データグループ 2（SDG2）の本剤 20 mg 投与集団］の安全性統合解析結果を以下に示した．更に，試験が終了している臨床薬理試験 7 試験（第 2.5.3 項）で本剤を投与した健康成人［以下，安全性統合解析データグループ 3（SDG3）］の安全性データも統合解析した．安全性の統合解析集団及びその結果は，それぞれ第 5.3.5.3.1 項 ISS　統計解析計画書及び第 2.7.4 項に示した．

有害事象は，投与期間中又は追跡調査中の来院時に評価した．血液学的及び生化学的検査は，少なくとも各サイクルの投与開始前に評価した．眼科検査は，スクリーニング時及び本剤投与開始後に定期的に実施し，試験中は必要に応じて検査を追加した．

2.5.5.2　安全性データの概要

2.5.5.2.1　曝露状況

本剤の曝露状況の概要を表 2.5.5.2.1-1 に示した．

TAS-120-101 試験 Phase 2 パート（103 名）の投与期間の中央値は 9.07 ヶ月であった．投与サイクル数の中央値は 13.0 サイクルで，投与期間が 6 ヶ月以上の患者は 72 名（69.9%），投与期間が 12 ヶ月以上の患者は 25 名（24.3%）であった．相対的用量強度の中央値は 85.71%であった．

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートと SDG1 の本剤の曝露状況は同程度であった．SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団（318 名）は全体的に投与期間が短く（中央値 3.65 ヶ月），CCA 以外の癌腫では抗腫瘍効果が低いこととおおむね整合する結果であった．しかし，本剤の相対的用量強度の中央値は，TAS-120-101 試験 Phase 2 パート（85.71%）と SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団（90.29%）で同程度であった．

治験薬曝露状況の詳細は第 2.7.4.1.2 項に示した．

表 2.5.5.2.1-1　投与期間及び曝露状況

	TAS-120-101 Phase 2 (iCCA) 20 mg QD (N=103)	SDG1 (iCCA) 20 mg QD (N=145)	SDG2 (Any Tumor Type) 20 mg QD (N=318)
Duration of Treatment (months)			
Mean (SD)	9.35 (5.274)	8.82 (5.763)	5.91 (5.829)
Median (Min, Max)	9.07 (0.5, 24.5)	8.87 (0.5, 31.7)	3.65 (0.1, 34.5)
No. of Cycles Treated			
Mean (SD)	13.4 (7.41)	12.7 (8.14)	8.6 (8.18)
Median (Min, Max)	13.0 (1, 36)	12.0 (1, 46)	5.0 (1, 49)
Number of Patients with Duration of Treatment, n (%)			
≥ 6 months	72 (69.9)	92 (63.4)	116 (36.5)
≥ 12 months	25 (24.3)	34 (23.4)	41 (12.9)
≥ 18 months	9 (8.7)	12 (8.3)	17 (5.3)
≥ 24 months	1 (1.0)	2 (1.4)	5 (1.6)
Relative Dose Intensity (%)			
N	103	145	318
Mean (SD)	83.26 (15.675)	84.77 (15.383)	84.64 (16.965)
Median (Min, Max)	85.71 (46.3, 100.0)	88.37 (41.1, 100.0)	90.29 (19.0, 100.0)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.1.1 及び Table 14.3.1.2 改変

2.5.5.2.2　有害事象

2.5.5.2.2.1　有害事象の概要

TAS-120-101 試験 Phase 2 パート及び安全性の統合解析集団における有害事象の要約を表 2.5.5.2.2.1-1 に示した.

TAS-120-101 試験 Phase 2 パート（103 名）では，すべての患者に有害事象が発現し，グレード 3 以上の有害事象の発現割合は 76.7%であった. 最も発現割合の高かった有害事象は高リン血症であった（第 2.5.5.2.5.2 項）. 重篤な有害事象（SAE）が発現した患者は 40 名（38.8%）で，このうち副作用（治験担当医師が治験薬との因果関係ありと判定）は 10 名（9.7%）であった. 投与中止に至った有害事象が発現した患者は 8 名（7.8%）で，このうち副作用とされた患者は 2 名（1.9%）であった. 本剤を休薬した患者は 68 名（66.0%），減量した患者は 60 名（58.3%）であった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 11.2.1）.

有害事象（グレード 3 以上を含む），SAE 及び投与中止に至った有害事象の発現割合は，すべての集団で同程度であった（表 2.5.5.2.2.1-1）. SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団（318 名）では，休薬又は減量に至った有害事象の発現割合が低かったが，これは iCCA 患者に比べておおむね抗腫瘍効果が低く，投与期間が短いことが一因だと考えられる.

死亡に至った有害事象が発現した患者は，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは 5 名（4.9%），SDG1 では 7 名（4.8%），SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団では 27 名（8.5%）であった. 治験担当医師は，これらすべての有害事象を治験薬との因果関係なしと判定した.

表 2.5.5.2.2.1-1　有害事象の要約

Patients with:	TAS-120-101 Phase 2 (iCCA) 20 mg QD (N=103) n (%)	SDG1 (iCCA) 20 mg QD (N=145) n (%)	SDG2 (Any Tumor Type) 20 mg QD (N=318) n (%)
TEAEs	103 (100.0)	145 (100.0)	316 (99.4)
Grade ≥ 3 TEAEs	79 (76.7)	111 (76.6)	228 (71.7)
SAEs	40 (38.8)	59 (40.7)	139 (43.7)
Outcome of Death	5 (4.9)	7 (4.8)	27 (8.5)
TEAEs leading to discontinuation	8 (7.8)	11 (7.6)	29 (9.1)
TEAEs leading to interruption	68 (66.0)	89 (61.4)	182 (57.2)
TEAEs leading to dose reduction	60 (58.3)	73 (50.3)	120 (37.7)

第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Table 14b.3.2.1.1，第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.1.1 及び Table 14.3.2.1.2 改変

有害事象の詳細は，第 2.7.4.2.1 項及び第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 11.2.1 章に示した．

2.5.5.2.2.2　よく見られる有害事象

TAS-120-101 試験 Phase 2 パート及び安全性の統合解析集団で発現割合の高い有害事象を表 2.5.5.2.2.2-1 に示した．

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは，発現割合が 20%以上の有害事象は高リン血症（85.4%），便秘（38.8%），下痢（35.9%），口内乾燥（35.0%），脱毛症及び疲労（各 34.0%），皮膚乾燥（29.1%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（25.2%），悪心及び口内炎（各 24.3%），食欲減退（23.3%），関節痛（22.3%），腹痛，ドライアイ及び PPES（各 21.4%），味覚異常（20.4%）であった．発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の有害事象は，高リン血症（30.1%），低ナトリウム血症（10.7%），AST 増加（9.7%），疲労（7.8%），口内炎及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（各 5.8%）であった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 11.2.2）．

発現割合が 20%以上の副作用は，高リン血症（85.4%），脱毛症（33.0%），口内乾燥（30.1%），下痢（28.2%），皮膚乾燥（27.2%）及び疲労（25.2%），PPES（21.4%），口内炎（20.4%）であった．発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の副作用は，高リン血症（30.1%），AST 増加（6.8%），並びに口内炎及び疲労（各 5.8%）であった．治験担当医師判定による副作用の詳細は，第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 11.2.3 に示した．

本剤の安全性プロファイルは，TAS-120-101 試験 Phase 2 パート（103 名），SDG1（145 名）及び SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団（318 名）でほぼ一致していた．TAS-120-101 試験 Phase 2 パートに比べ SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団では，一部の有害事象の発現割合が低く，発現割合の差が 10%を超えた事象は口内乾燥（TAS-120-101 試験 Phase 2 パート 35.0%，SDG2 22.0%，以下同順），脱毛症（34.0%，22.0%），皮膚乾燥（29.1%，17.9%）であった．SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団で一部の有害事象の発現割合が低かったのは，iCCA 患者に比べておおむね抗腫瘍効果が低く，投与期間が短いことが一因だと考えられる．

安全性の統合解析集団で報告された有害事象及び副作用の詳細を第 2.7.4.2.1.1 項に示した．

表 2.5.5.2.2.2-1　発現割合が 15%以上の有害事象

MedDRA PT	TAS-120-101 Phase 2 (iCCA) 20 mg QD (N=103)		SDG1 (iCCA) 20 mg QD (N=145)		SDG2 (Any Tumor Type) 20 mg QD (N=318)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Patients with Any AE	**103 (100)**	**79 (76.7)**	**145 (100)**	**111 (76.6)**	**316 (99.4)**	**228 (71.7)**
Hyperphosphataemia	88 (85.4)	31 (30.1)	124 (85.5)	39 (26.9)	271 (85.2)	72 (22.6)
Constipation	40 (38.8)	0	54 (37.2)	0	111 (34.9)	2 (0.6)
Diarrhoea	37 (35.9)	1 (1.0)	49 (33.8)	1 (0.7)	106 (33.3)	2 (0.6)
Dry mouth	36 (35.0)	0	45 (31.0)	0	70 (22.0)	0
Alopecia	35 (34.0)	0	51 (35.2)	0	70 (22.0)	0
Fatigue	35 (34.0)	8 (7.8)	45 (31.0)	11 (7.6)	84 (26.4)	17 (5.3)
Dry skin	30 (29.1)	0	40 (27.6)	0	57 (17.9)	0
Aspartate aminotransferase increased	26 (25.2)	10 (9.7)	39 (26.9)	13 (9.0)	83 (26.1)	22 (6.9)
Nausea	25 (24.3)	2 (1.9)	41 (28.3)	2 (1.4)	86 (27.0)	3 (0.9)
Stomatitis	25 (24.3)	6 (5.8)	36 (24.8)	9 (6.2)	58 (18.2)	11 (3.5)
Decreased appetite	24 (23.3)	3 (2.9)	29 (20.0)	3 (2.1)	79 (24.8)	8 (2.5)
Arthralgia	23 (22.3)	0	31 (21.4)	0	45 (14.2)	0
Abdominal pain	22 (21.4)	3 (2.9)	36 (24.8)	5 (3.4)	57 (17.9)	8 (2.5)
Dry eye	22 (21.4)	1 (1.0)	25 (17.2)	1 (0.7)	39 (12.3)	1 (0.3)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	22 (21.4)	5 (4.9)	33 (22.8)	8 (5.5)	47 (14.8)	11 (3.5)
Dysgeusia	21 (20.4)	0	26 (17.9)	0	42 (13.2)	0
Urinary tract infection	20 (19.4)	3 (2.9)	24 (16.6)	3 (2.1)	34 (10.7)	4 (1.3)
Vomiting	20 (19.4)	1 (1.0)	34 (23.4)	1 (0.7)	73 (23.0)	5 (1.6)
Weight decreased	19 (18.4)	4 (3.9)	27 (18.6)	5 (3.4)	44 (13.8)	5 (1.6)
Alanine aminotransferase increased	18 (17.5)	6 (5.8)	28 (19.3)	9 (6.2)	72 (22.6)	25 (7.9)
Back pain	17 (16.5)	2 (1.9)	24 (16.6)	3 (2.1)	32 (10.1)	3 (0.9)
Anaemia	16 (15.5)	5 (4.9)	24 (16.6)	8 (5.5)	53 (16.7)	19 (6.0)
Hypercalcaemia	16 (15.5)	2 (1.9)	25 (17.2)	3 (2.1)	39 (12.3)	5 (1.6)
Hyponatraemia	16 (15.5)	11 (10.7)	17 (11.7)	11 (7.6)	30 (9.4)	21 (6.6)
Nail disorder	16 (15.5)	0	18 (12.4)	0	28 (8.8)	1 (0.3)
Onycholysis	16 (15.5)	0	22 (15.2)	0	29 (9.1)	0

第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Table 14b.3.2.6.1，第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.2.1 及び Table 14.3.2.3.2.2 改変

2.5.5.2.3　死亡

TAS-120-101 試験 Phase 2 パート（103 名）では，投与期間中の死亡は認めなかったが，データカットオフ時点（2020 年 10 月 1 日）で，本剤の最終投与後 30 日以内に死亡した患者は 6 名（5.8%）であった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 11.2.4.1）．最も多い死因は，臨床上又は画像上の疾患進行（29.1%又は 5.8%）であった．

SDG1（145 名）及び SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団（318 名）では，投与期間中の死亡は認めなかったが，30 日間の安全性追跡調査期間中の死亡は SDG1 の 9 名（6.2%）及び SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団の 29 名（9.1%）に認め，疾患進行が主たる原因であった．SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団で有害事象により死亡した患者は 2 名（0.6%）で，急性肺水腫が 1 名，急性腎障害が 1 名であった（いずれも投与中止後の死亡）．治験担当医師は，いずれの事象も治験薬との因果関係なしと判定した．

安全性の統合解析集団で報告された死亡の詳細を第 2.7.4.2.1.2 項に示した．

2.5.5.2.4　その他の重篤な有害事象

TAS-120-101 試験 Phase 2 パート（103 名）では，SAE を 40 名（38.8%）に認め，このうちグレード 3 以上は 34 名（33.0%）であった．疾患進行を除き，発現割合の高かった SAE は，発熱（4 名，3.9%），腹水，上部消化管出血及び胆管閉塞（各 3 名，2.9%）であった．1 名に，副作用として食欲減退，脱水及び腹水が発現し，転帰が死亡であったが，死因は臨床的増悪であった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 Table 14b.3.2.5.8 及び Listing 16b.2.7.6）．重篤な副作用は 10 名（9.7%）に認め，このうちグレード 3 以上は 7 名（6.8%）であった．2 名以上に認めた重篤な副作用は，片頭痛（2 名，1.9%）のみであった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 11.2.4.2）．

SDG1（145 名）及び SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団（318 名）の SAE の発現割合（40.7%及び 43.7%）並びに重症度（グレード 3 以上：35.9%及び 38.1%）は，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートと同程度であった．

SAE の詳細を第 2.7.4.2.1.3 項に示した．

2.5.5.2.5　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象（AESI）とは，非臨床試験又は臨床試験で特定された安全性シグナル又は類薬に共通して認められる事象である．本剤の AESI は，網膜障害，高リン血症，肝毒性，爪の障害，PPES 及び発疹とした．各 AESI に含まれる基本語（PT）は表 2.7.4.2.1.4.1-1 に示した．

TAS-120-101 試験 Phase 2 パート及び安全性の統合解析集団で認めた AESI の発現割合を表 2.5.5.2.5-1 に示した．

表 2.5.5.2.5-1　特に注目すべき有害事象の概要

AESI	TAS-120-101 Phase 2 (iCCA) 20 mg QD (N=103)		SDG1 (iCCA) 20 mg QD (N=145)		SDG2 (Any Tumor Type) 20 mg QD (N=318)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Patients with AESI	**98 (95.1)**	**43 (41.7)**	**136 (93.8)**	**57 (39.3)**	**292 (91.8)**	**109 (34.3)**
Retinal Disorders	8 (7.8)	0	9 (6.2)	0	27 (8.5)	0
Hyperphosphataemia	94 (91.3)	32 (31.1)	130 (89.7)	40 (27.6)	280 (88.1)	75 (23.6)
Hepatotoxicity	28 (27.2)	13 (12.6)	42 (29.0)	18 (12.4)	94 (29.6)	38 (11.9)
Nail Disorders	48 (46.6)	2 (1.9)	64 (44.1)	2 (1.4)	94 (29.6)	4 (1.3)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPES)	22 (21.4)	5 (4.9)	33 (22.8)	8 (5.5)	48 (15.1)	11 (3.5)
Rash	9 (8.7)	0	13 (9.0)	0	27 (8.5)	0

第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Table 14b.3.2.1.1 及び Table 14b.3.2.5.2，第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.1.1, Table 14.3.2.5.1.2，Table 14.3.2.5.2.1 及び Table 14.3.2.5.2.2 改変

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの AESI の概要を以下に示した．AESI の発現割合及び重症度は，安全性の統合解析集団でも全体的に同程度であった．詳細は第 2.7.4.2.1.4.1 項に示した．

2.5.5.2.5.1　網膜障害

網膜障害は本剤の AESI であり，他の FGFR 阻害薬でも報告されている [1-3]．TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは，網膜障害が発現した患者は 8 名（7.8%）であった．詳細は，網膜下液が 3 名（2.9%），網脈絡膜症が 2 名（1.9%），網膜色素上皮剥離，黄斑症及び漿液性網膜剥離が各 1 名（1.0%）であった．グレード 3 以上の網膜障害は認めなかった．網膜障害を発現するまでの期間

の中央値は 42 日であった．グレード 2 の網膜障害を認めた 3 名（2.9%）では，減量及び／又は休薬によりすべての事象がグレード 1 以下に回復又は軽快した（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験総括報告書 Part 2 Listing 16b.2.7.7）．SAE 及び本剤の投与中止に至った有害事象はなかったが，休薬及び／又は減量に至った有害事象が発現した患者は 3 名（2.9%）であった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 総括報告書 Part 2 11.2.4.3.1.2）．

2.5.5.2.5.2　高リン血症

高リン血症は，FGFR 阻害薬の on-target 作用として既知の事象であり，FGFR 阻害がリン恒常性に与える作用に起因する[4,5]．TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは，最も発現割合の高かった AESI は高リン血症（94 名，91.3%）で，グレード 3 であった患者は 32 名（31.1%）であった．高リン血症の重症度は有害事象共通用語規準（CTCAE）基準ではなく，臨床症状の有無にかかわらず血清リン濃度が 7 mg/dL を超える場合をグレード 3 と定義した. 発現までの期間の中央値は 5.0 日（グレード 3 となるまでは 8.5 日）であった．グレード 3 から回復するまでの期間の中央値（範囲）は 7.0 日（2.0～26.0）で，すべて回復した．高リン血症は，高リン血症治療薬の投与（85.1%）及び／又は本剤の用量変更［減量（20.4%）及び／又は休薬（17.5%）］により管理可能であった．SAE 及び投与中止に至った高リン血症はなかった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験総括報告書 Part 2 11.2.4.3.1.1）．

2.5.5.2.5.3　肝毒性

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは，肝毒性が発現した患者は 28 名（27.2%）で，このうちグレード 3 以上は 13 名（12.6%）であった．1 名を除くすべての事象は非重篤であり，Hy's law 基準に該当する患者はいなかった．報告された事象はすべてトランスアミナーゼの増加であり，発現までの期間の中央値は 38 日（グレード 3 以上となるまでは 64 日）であった．グレード 3 以上の事象はすべて回復し，グレード 2 以下，グレード 1 以下及びグレード 0 となるまでの期間の中央値はそれぞれ 5.0 日，5.0 日及び 8.0 日であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.8.1 ）．1 名の患者に 3 件の重篤な肝毒性［グレード 3 の ALT 増加, グレード 3 の AST 増加及びグレード 2 の γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加］が発現したがすべて回復し，治験担当医師は治験薬との因果関係なしと判定した．減量に至った肝毒性が発現した患者は 7 名（6.8%），休薬に至った肝毒性が発現した患者は 13 名（12.6%）であった．多くの事象について，デチャレンジ又はリチャレンジの情報は得られなかったが，報告された中では，デチャレンジの多くは陽性であった［（ALT 増加：有害事象 18 名 53 件，デチャレンジ陽性 8 名 20 件，デチャレンジ陰性 4 名 5 件，以下同順），（AST 増加 : 26 名 61 件，8 名 20 件，2 名 4 件），（GGT 増加 : 2 名 5 件，2 名 4 件，0 名 0 件）］（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.6.1 ）．投与中止に至った肝毒性は認めなかった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 総括報告書 Part 2 11.2.4.3.1.3）．

2.5.5.2.5.4　爪の障害

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは，爪の障害が発現した患者は 48 名（46.6%）であった．発現割合の高かった事象は，爪甲剥離症及び爪の障害（各 16 名，15.5%），爪甲脱落症（15 名，14.6%）並びに爪変色（14 名，13.6%）であった．ほとんどの事象はグレード 1 又はグレード 2 であり，グレード 3 の事象は 2 名（1 名は爪甲脱落症，他の 1 名は爪囲炎）に認めた．爪変色などの事象は主にグレード 1（12 名，11.7%）であり，臨床的な影響はほとんどないと考えられる．発現までの期間の中央値は 106 日であった（グレード 3 までは 155.5 日，第 5.3.5.3.1 項 ISS Table

14.3.2.5.7.1)．爪の障害には，重篤な事象，投与中止に至った事象，グレード 4 又はグレード 5 の事象はなかった．爪の障害は，対症療法（87.5%）及び／又は本剤の用量変更（減量 6.8%／休薬 7.8%）により管理可能であった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 11.2.4.3.1.4 項）．

2.5.5.2.5.5　手掌・足底発赤知覚不全症候群

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは，PPES が発現した患者は 22 名（21.4%）で，このうちグレード 3 は 5 名（4.9%）であった．発現までの期間の中央値は 129 日（グレード 3 までは 190 日）であった．グレード 3 から回復するまでの期間の中央値は 7.0 日で，すべて回復した．PPES には，重篤な事象，投与中止に至った事象，グレード 4 又はグレード 5 の事象はなかった．PPES は，対症療法（95.5%）及び／又は本剤の用量変更（減量 9.7%／休薬 10.7%）により管理可能であった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 11.2.4.3.1.5）．

2.5.5.2.5.6　発疹

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは，発疹が発現した患者は 9 名（8.7%）であった．発現までの期間の中央値は 54 日であり，グレード 3 以上の事象，SAE，本剤の減量又は休薬に至った事象は認めなかった．対症療法が実施された患者は 9 名中 4 名（44.4%）であった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 11.2.4.3.1.5 ）．

2.5.5.2.6　フチバチニブの投与中止，減量又は休薬に至った有害事象

Phase 2 パートでは，治験実施計画書で規定された本剤の用量に耐えられない患者に対しては，用量の変更を認めていた．有害事象による減量は最大 2 段階とし，投与量は 1 段階減量時 16 mg，2 段階減量時 12 mg とし（表 2.5.5.2.6-1），添付文書案にも記載した．本剤 12 mg QD に不耐となった患者は，投与中止とした．すべての用量変更は，発現した有害事象の最悪グレードに基づいて行うこととした．有害事象がベースライン又はグレード 1 以下に回復又は軽快した場合は，治験実施計画書で規定した基準に従って，同量又は減量した投与量で投与を再開することとした．有害事象を管理するための用量変更基準表を治験実施計画書に示しており（第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1 16.1.1 項），添付文書案にも記載した．

表 2.5.5.2.6-1　有害事象によるフチバチニブの減量レベル

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

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

用量変更の結果を以下に示した．

投与中止に至った有害事象が発現した患者は 8 名（7.8%）で，このうち副作用が発現した患者は 2 名（1.9%）であった（食道炎，口腔知覚不全，口内炎及び咽頭の炎症，各 1 件計 2 名：第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.4.5.1 ）．投与中止に至った有害事象は，それぞれ 1 名に発現した．

休薬に至った有害事象が発現した患者は 68 名（66.0%）で，このうち副作用が発現した患者は 52 名（50.5%）であった．発現割合が 5%以上の休薬に至った有害事象は，高リン血症（15.5%），PPES（10.7%），ALT 増加（9.7%），AST 増加（8.7%）及び疲労（6.8%）であった．

減量に至った有害事象が発現した患者は 60 名（58.3%）で，このうち副作用が発現した患者は 56 名（54.4%）であった．発現割合が 5%以上の減量に至った有害事象は，高リン血症（19.4%）及び PPES（9.7%）であった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 11.2.4.3.2 項）．

SDG1 及び SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団では，投与中止に至った有害事象（7.6%及び 9.1%）又は用量変更に至った有害事象（72.4%及び 68.6%）の発現割合は，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートと同程度であった．解析結果は第 2.7.4.2.1.4.2 項及び第 2.7.4.2.1.4.3 項に示した．

2.5.5.2.7　臨床検査値

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは，治験薬投与後の血液学的検査でグレード 4 の検査値異常を認めた患者はいなかった．発現割合が 5%以上であったグレード 3 の検査値異常は，リンパ球数減少（12.0%），活性化部分トロンボプラスチン時間延長（8.0%）及び貧血（5.8%）であった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 11.2.5.1 項）．

治験薬投与後の生化学的検査で認めたグレード 4 の検査値異常は，ALT 増加，高カルシウム血症，低リン血症及び低ナトリウム血症，各 1 名であった．発現割合が 5%以上であったグレード 3 の検査値異常は，高リン血症（35.0%），低リン血症（19.2%），AST 増加（12.6%），低ナトリウム血症（15.5%），血中アルカリホスファターゼ増加（6.8%），ALT 増加及び高血糖（各 5.8%）であった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 11.2.5.2 項）．

安全性の統合解析集団における本剤 20 mg QD を投与した患者の臨床検査結果は，第 2.7.4.3 項に示した．

2.5.5.2.8　バイタルサイン

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは，心拍数，呼吸数，体重，収縮期血圧及び拡張期血圧，体温について，臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認めなかった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 11.2.6.1 項）．

バイタルサインのデータは，安全性の統合解析には含めなかった．

2.5.5.2.9　心電図

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは，スクリーニング時の心電図（ECG）検査で正常又は臨床的に意義のない異常と判定され，治験薬投与後に臨床的に意義のある異常と判定された患者は 9 名であった．臨床的に意義があると判定された ECG 異常は，治験担当医師により有害事象として報告された（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 11.2.6.4 項）．

ECG のデータは，安全性の統合解析には含めなかった．

2.5.5.2.10　その他の安全性情報

2.5.5.2.10.1　過量投与

TAS-120-101 試験では，本剤の過量投与が 5 名 5 件報告され，いずれも規定よりも高用量の本剤を 1 日服薬した（第 2.7.4.5.5 項）．過量投与に伴う有害事象は，1 名で報告された（グレード 1 の悪心）．この患者は，誤って 40 mg を 1 日服薬した．本事象は重篤なものではなく，翌日には後遺症なく回復した．

本剤の過量投与に対する解毒剤はない．

2.5.5.2.10.2　薬物乱用

該当なし．

2.5.5.2.10.3　離脱症状及び反跳現象

該当なし.

2.5.5.2.10.4　特別な患者集団及び状況下における安全性

有害事象のサブグループ解析

有害事象のサブグループ解析は，年齢（65 歳未満，65 歳以上），性別（男性，女性），人種（白人，黒人，アジア／東洋人，その他），地域［北米，欧州，アジア太平洋（日本を除く），日本］，FGFR 阻害薬の前治療歴（あり，なし），全身療法の前治療レジメン数（1，2，3 以上），及び ECOG PS（0，1）のサブグループで実施した．結果を第 2.7.4.5.1 項及び第 2.7.4.5.2 項に示した．全体として，サブグループ間で有害事象の発現割合及び重症度に大きな差は認めなかった.

妊娠及び授乳時の使用

FGFR を介した FGF のシグナル経路は，脊椎動物の胚発生における中胚葉誘導や四肢形成などに関わることが知られており [6]，催奇形性は本剤の FGFR 阻害作用に関連している可能性が考えられる．非臨床において胚毒性/催奇形性は，FGFR 阻害剤で一般的に知られている毒性であり，ラットを用いた本剤の非臨床試験では，ヒトでの臨床用量より多い投与量（ヒト曝露量の約 3 倍）で胎児の死亡が認められた（第 2.6.6.6.2.1 項）．また，ヒトでの臨床用量より少ない投与量（ヒト曝露量の 0.15 倍）で催奇形性が認められた（第 2.6.6.6.2.2 項）．妊娠可能な患者及びそのパートナーには，本剤投与中及び投与終了後一週間は，適切な避妊を行うよう指導する必要がある．本剤の妊婦への使用経験はないが，胚･胎児に悪影響を及ぼす可能性があることから，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，本薬の投与は推奨されないと考える．しかしながら，切除不能な胆道癌は予後不良な疾患であり，更に二次治療の選択肢が限られていることを考慮すると，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．本剤のヒトでの乳汁移行に関するデータはないが，本剤が乳汁に移行する可能性があり，乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合，乳児に重篤な副作用が発現するおそれがあるため，本剤投与中の授乳しないことが望ましい（第 2.7.4.5.4 項）.

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

これまでに実施された臨床試験で，自動車運転及び機械操作に対する本剤の影響又は精神機能の障害は報告されていない（第 2.7.4.5.8 項）.

2.5.5.3　販売後安全性データ

本剤は，どの地域でもまだ承認，販売されておらず，市販後のデータは得られていない.

2.5.5.4　日本人の安全性

日本人を対象とした 10059010 試験で決定した推奨用量は，国際共同試験（TAS-120-101 試験）と同一で，20 mg QD であった.

日本人の安全性は，TAS-120-101 試験 Phase 2 パート（日本人 14 名，外国人 89 名）を中心に評価し，10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団（38 名）及び SDG2 の 20 mg QD 投与集団（日本人 52 名，外国人 266 名）で補足的に評価した．詳細は第 2.7.4.7 項に記載した.

2.5.5.4.1　曝露状況及び患者背景（日本人集団）

TAS-120-101 試験 Phase 2 パート及び SDG2 の 20 mg QD 投与集団の本剤の曝露状況は，日本人集団と外国人集団で大きな差はなかったが，患者背景は，日本人集団では男性の割合が高く（日

本人 78.6%，外国人 38.2%，以下同順），ECOG PS が 0 の割合が高かった（92.9%，39.3%）（第 2.7.4.7.1 項及び第 2.7.4.7.2 項）.

2.5.5.4.2　有害事象の概要及びよく見られる有害事象（日本人集団）

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの日本人及び外国人（14 名及び 89 名）で，有害事象や副作用の発現割合に大きな差はなかった（第 2.7.4.7.3 項）.

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの日本人（14 名）及び 10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団（日本人 38 名）のいずれの集団においても発現割合が 20%以上の有害事象は，高リン血症（100%，100%）及び便秘（50.0%，36.8%），下痢（35.7%，26.3%），食欲減退（28.6%，55.3%），悪心（21.4%，23.7%）であり，いずれの集団においても発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の有害事象は高リン血症（28.6%，5.3%），貧血（14.3%，10.5%），食欲減退（7.1%，5.3%），低アルブミン血症（7.1%，7.9%）及び低ナトリウム血症（7.1%，10.5%）であった.

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの日本人及び 10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団のいずれの集団においても発現割合が 20%以上の副作用は，高リン血症（100%，100%），食欲減退（28.6%，42.1%）であり，いずれの集団においても発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の副作用は高リン血症（28.6%，5.3%）であった.

2.5.5.4.3　死亡及びその他の重篤な有害事象（日本人集団）

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの日本人及び 10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団で，30 日間の安全性追跡期間中に死亡に至った有害事象が発現した患者は 4 名で，本剤と関連のある有害事象はなかった（第 2.7.4.7.4 項）.

SAE の発現割合は，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの日本人及び外国人（14 名及び 89 名）では 42.9%及び 38.2%，10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団（日本人 38 名）では 26.3%であった（第 2.7.4.7.5 項）. SAE の発現割合は，日本人と外国人に大きな違いはなかった．日本人で 2 名以上に発現した SAE は，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートではなく，10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団では胆管閉塞（2 名 5.3%）で，転帰は 1 名が未回復，1 名が軽快であった.

重篤な副作用の発現割合は，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの日本人及び外国人では 14.3%及び 9.0%，10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団では 2.6%であった．日本人に発現した重篤な副作用は，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは感染，食道炎，胆管炎及び発熱（各日本人 1 名，外国人 0 名），10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団では食欲減退及び低ナトリウム血症（各 1 名）で，いずれも回復した.

2.5.5.4.4　特に注目すべき有害事象（日本人集団）

本剤の AESI の日本人と外国人の発現割合を表 2.5.5.4.4-1 に示した.

表 2.5.5.4.4-1　特に注目すべき有害事象の概要（日本人と外国人）

	10059010 20 mg QD (N=38)		TAS-120-101 Phase 2 (iCCA) 20 mg QD				SDG2 20 mg QD			
			Japanese Patients (N=14)		ROW Patients (N=89)		Japanese Patients (N=52)		ROW Patients (N=266)	
AESI	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)
Subjects at least one AE	38 (100.0)	3 (7.9)	14 (100.0)	5 (35.7)	84 (94.4)	38 (42.7)	52 (100.0)	8 (15.4)	240 (90.2)	101 (38.0)

表 2.5.5.4.4-1　特に注目すべき有害事象の概要（日本人と外国人）（続き）

	10059010 20 mg QD (N=38)		TAS-120-101 Phase 2 (iCCA) 20 mg QD				SDG2 20 mg QD			
			Japanese Patients (N=14)		ROW Patients (N=89)		Japanese Patients (N=52)		ROW Patients (N=266)	
AESI	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)
Hepatotoxicity	9 (23.7)	1 (2.6)	1 (7.1)	1 (7.1)	27 (30.3)	12 (13.5)	10 (19.2)	2 (3.8)	84 (31.6)	36 (13.5)
Hyperphosphataemia	38 (100.0)	2 (5.3)	14 (100.0)	4 (28.6)	80 (89.9)	28 (31.5)	52 (100.0)	6 (11.5)	228 (85.7)	69 (25.9)
Nail Disorders	4 (10.5)	0	9 (64.3)	1 (7.1)	39 (43.8)	1 (1.1)	13 (25.0)	1 (1.9)	81 (30.5)	3 (1.1)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (2.6)	0	3 (21.4)	1 (7.1)	19 (21.3)	4 (4.5)	4 (7.7)	1 (1.9)	44 (16.5)	10 (3.8)
Rash	3 (7.9)	0	0	0	9 (10.1)	0	3 (5.8)	0	24 (9.0)	0
Retinal Disorders	10 (26.3)	0	1 (7.1)	0	7 (7.9)	0	11 (21.2)	0	16 (6.0)	0

第 5.3.5.3.1 項 国内サブグループ解析 Table 14e.3.2.5.2.1 改変
Adverse event includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug.
Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0 or higher.

2.5.5.4.4.1　網膜障害

網膜障害の発現割合は TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの日本人と外国人には大きな差異はないが，10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団で発現割合が高かった．これは，サイクルごとの眼科検査が，TAS-120-101 試験では規定されていないのに対し，10059010 試験は規定されていることに起因する可能性が考えられる．日本人と外国人ともに，グレード 3 以上の発現は認めず，多くの事象は回復又は軽快し，網膜障害は管理可能であった．

器官別大分類の眼障害についても，発現割合は，日本人と外国人で大きな違いはなかった．

2.5.5.4.4.2　高リン血症

高リン血症の発現割合は，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの日本人と外国人のいずれも高く，大きな差異はなかった．第 2.7.4.7.6.1.2 項で述べたように，高リン血症は，試験間でグレード分類の基準が異なっており，10059010 試験では CTCAE v4.03 に基づき，TAS-120-101 試験では治験実施計画書に規定した血清リン濃度に基づきグレード分類したため（第 2.7.6 項 表 2.7.6.9.2-2），単純に比較することはできないが，10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団や SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団においても，高リン血症の発現割合に日本人と外国人で大きな違いはなかった．

SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団の日本人で，本剤を 2 サイクル以上投与した患者を対象に，高リン血症治療薬の有効性を評価したところ，高リン血症治療薬の投与により血清リン値が低下し，多くの患者は血清リン値 5.5 mg/dL 未満となった（第 2.7.4.7.6.1.2 項）．本剤による高リン血症は，高リン血症治療薬の種類に関わらず，高リン血症治療薬の投与及び必要に応じて本剤を減量することにより管理可能であり，本剤の継続投与が可能であった．

2.5.5.4.4.3　その他の特に注目すべき有害事象

肝毒性，爪の障害，PPES，発疹は，TAS-120-101 試験 Phase 2 パート及び SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団で一貫して日本人で発現割合の高い傾向は認めず，日本人と外国人で発現割合に大きな違いはなかった．

2.5.5.4.5　フチバチニブの投与中止，減量又は休薬に至った有害事象（日本人集団）

TAS-120-101 試験 Phase 2 パート及び 10059010 試験 20 mg QD 投与集団で，投与中止，減量又は休薬に至った有害事象及び副作用の発現割合に日本人と外国人で大きな違いはなかった（第 2.7.4.7.6.2 項及び第 2.7.4.7.6.3 項）.

日本人に発現した投与中止に至った有害事象は，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは食道炎（日本人 7.1%, 外国人 0%）, 10059010 試験 20 mg QD 投与集団では肺腫瘍血栓性微小血管症（2.6%）であった．日本人に発現した投与中止に至った副作用は，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの食道炎（7.1%）のみであった.

日本人で発現割合が最も高い減量又は休薬に至った有害事象は，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは高リン血症（日本人 21.4%，外国人 30.3%，以下同順）及び食欲減退（21.4%，2.2%），10059010 試験 20 mg QD 投与集団では高リン血症（23.7%）であった．日本人で発現割合が最も高い減量又は休薬に至った副作用は，いずれの集団でも高リン血症（TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの日本人 21.4%，外国人 30.3%，10059010 試験 20 mg QD 投与集団 23.7%）であった.

2.5.5.5　安全性の結論

本剤 20 mg QD 投与時の安全性は，主として TAS-120-101 試験 Phase 2 パート（TAS-120-101 試験 Phase 2 パート）103 名を元に評価した．安全性をサポートするデータとして，より幅広い患者を対象とした本剤 20 mg QD 投与の iCCA 患者（SDG1）145 名及び本剤 20 mg QD 投与の固形癌患者（SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団）318 名の安全性統合解析結果を以下に示した．日本人の安全性は，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの日本人 14 名を中心に，10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団の日本人 38 名及び SDG2 の 20 mg QD 投与集団の日本人 52 名を含め，日本人集団と外国人集団の安全性を比較した.

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは，発現割合が 20%以上の有害事象は，高リン血症，便秘，下痢，口内乾燥，脱毛症，疲労，皮膚乾燥，AST 増加，悪心，口内炎，食欲減退，関節痛，腹痛，ドライアイ，PPES，味覚異常であった．発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の有害事象は，高リン血症，低ナトリウム血症，AST 増加，疲労，口内炎，ALT 増加であった．有害事象の発現割合及び重症度は，SDG1 及び SDG2 でも同程度であった.

いずれの集団においても，本剤投与による治療関連死を認めなかった.

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは，SAE を 38.8%（40 名）に認め，疾患進行を除き，発現割合の高かった SAE は，発熱（3.9%），腹水，上部消化管出血及び胆管閉塞（各 2.9%）であった．重篤な副作用を 9.7%（10 名）に認め，2 名以上に認めた重篤な副作用は，片頭痛（1.9%）のみであった．SAE の発現割合及び重症度は，SDG1 及び SDG2 でも同程度であった.

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは，投与中止に至った有害事象及び副作用の発現割合は 7.8%及び 1.9%で，副作用の内訳は食道炎，口腔知覚不全，口内炎，咽頭の炎症であった．投与中止に至った有害事象の発現割合は，SDG1 及び SDG2 でも同程度であった.

本剤の AESI は，網膜障害，高リン血症，肝毒性，爪の障害，PPES 及び発疹であり，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでの AESI の発現割合は 95.1%であった．グレード 3 以上の AESI の発現割合は 41.7%であり，最も発現割合が高い AESI は，高リン血症（全グレード 91.3%，グレード 3 以上 31.1%）であった．AESI の発現割合及び重症度は，SDG1 及び SDG2 でも全体的に同程度であった.

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでの網膜障害に関連した有害事象の発現割合は 7.8%で，詳細は，網膜下液が 2.9%，網脈絡膜症が 1.9%，網膜色素上皮剥離，黄斑症及び漿液性網膜剥離が各 1.0%であった．グレード 3 以上の事象，SAE 及び本剤の投与中止に至った事象はなかったが，休薬及び／又は減量に至った網膜障害の発現割合は 2.9%で，すべての事象がグレード 1 以下に回復又は軽快した．
TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは，高リン血症は，発現割合及びグレード 3 以上（血清リン濃度 7 mg/dL 超と定義）の発現割合がともに AESI の中で最も高かったが，グレード 4 又は 5 の事象は認めなかった．高リン血症は，高リン血症治療薬の投与及び／又は本剤の減量，休薬により管理可能であった．
TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでの肝毒性の発現割合は 27.2%で，このうちグレード 3 以上の発現割合は 12.6%であった．報告された事象はすべてトランスアミナーゼの増加であり，1 名を除くすべての事象は非重篤であり，投与中止又は Hy's law 基準に該当する患者はいなかった．
TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでの爪の障害，PPES 及び発疹の発現割合は，それぞれ 46.6%，21.4%，8.7%であった．重症度は主にグレード 1 又は 2 であり，重篤な事象又は投与中止に至った事象はなかった．
年齢（65 歳未満，65 歳以上），性別，人種，地域による安全性に大きな差は認めなかった．
日本人の安全性は，外国人と比較し，明らかな違いは認めなかった．

全体として，本剤 20 mg QD 投与時の忍容性に問題はなく，有害事象は管理可能であった．日本人の患者数は少ないものの，日本人と外国人で安全性プロファイルに明らかな差は認めなかった．

2.5.5.6 参考文献

1. Alekseev O, Ojuok E, Cousins S. Multifocal serous retinopathy with pemigatinib therapy for metastatic colon adenocarcinoma. Int J Retina Vitreous. 2021;7:34.
2. Goyal L, Kongpetch S, Crolley VE, Bridgewater J. Targeting FGFR inhibition in cholangiocarcinoma. Cancer Treat Rev. 2021;95:102170.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. Nat Rev Cancer. 2010;10:116-129.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

第 2.5.1 項に記載したとおり，本剤の承認申請の主たる試験である 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）を有する切除不能な iCCA 患者を対象に実施した．本剤は FGFR1～4 の強力かつ選択性の高いキナーゼ阻害薬であり，*FGFR* 遺伝子異常を有する腫瘍の細胞増殖を抑制する．胆道癌のうち，*FGFR2* 遺伝子再構成の割合は iCCA と比べて eCCA では低く [1,2]，更に CCA 以外の切除不能な胆道癌（胆嚢癌，乳頭部癌）では発現が認められなかったため [3]，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する胆嚢癌，乳頭部癌患者を対象とした臨床試験の実施は困難である．本項では *FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する CCA 患者を対象とした試験結果を中心に，本剤のベネフィット・リスクを評価した．

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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．本邦の胆道癌の患者数は年間約 24500 人であり，その中で最も患者数が多いのは CCA である．解剖学的には eCCA（CCA の 80%～90%を占める）と iCCA に分類される（第 2.5.1.3 項）．

CCA の危険因子はいくつか知られているが（例えば，肝硬変を含む慢性肝疾患，ウイルス感染症，寄生虫感染症），ほとんどの患者で特有の危険因子を同定できていない．CCA のうち，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）の陽性率は iCCA では 10%～16%であり [1,4]，eCCA ではその割合はかなり低い [1,2]．切除不能な胆道癌患者を対象とした報告では，*FGFR2* 遺伝子再構成は CCA のみで認められ，胆嚢癌，乳頭部癌では認められなかった [3]．

2.5.6.1.2 現行の治療及びメディカルニーズ

切除不能胆道癌に対する化学療法の第一選択は，本邦と海外に共通して Gem + CDDP 併用療法である [5,6]．上記に加えて，本邦では Gem + S-1 併用療法，又は Gem + CDDP + S-1 併用療法がある [7-9]．本邦で標準的な二次化学療法は確立されておらず，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 [10]．海外では 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 [11-13] が，臨床的有用性は十分ではない．

切除不能 CCA 患者の治療体系は，切除不能胆道癌患者と同様であり，化学療法が治療の主体となっているが，標準的な二次化学療法は確立されていない．近年，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する CCA 患者を対象とした第 2 相試験で，経口 ATP 競合的 FGFR1–3 阻害薬であるペミガチニブ及びインフィグラチニブがそれぞれ約 36%及び 23%の ORR を示した [14,15]．この結果に基づいて，ペミガチニブ及びインフィグラチニブは，*FGFR2* 遺伝子再構成／融合遺伝子を有する既治療の CCA に対して，ペミガチニブは 2020 年 4 月に米国で迅速承認，2021 年 3 月に欧州で条件付き承認を取得し，インフィグラチニブは 2021 年 5 月に米国で迅速承認を取得した．また，ペミガチニブは，がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌を適応症として，2021 年 3 月に本邦で承認を取得した．しかしながら，Gem + CDDP 併用療法後に増悪した *FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する進行 CCA 患者に対する新たな治療法は，依然としてアンメットメディカルニーズである．ペミガチニブ又はインフィグラチニブは腫瘍縮小効果が認められているものの，検証試験では有効性はいまだ証明されておらず，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する進行 CCA 患者に対して，パートナー遺伝子に依らず，抗腫瘍効果がより高く，より持続する新規薬剤が必要とされている．また，ATP 競合

型 FGFR 阻害薬によって FGFR2 キナーゼドメインが変異し ATP ポケットの構造が変化するため，耐性を示した CCA 患者に対する治療選択肢も必要とされている [16,17].

2.5.6.2 ベネフィット

TAS-120-101 試験の結果から，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する既治療の局所進行又は転移性 CCA 患者に対する本剤のベネフィットが認められた.

- TAS-120-101 試験 Phase 2 パートにおいて RECIST version 1.1 に従って IRC で評価された本剤の ORR は 41.7%（95% CI：32.1，51.9）であった．本剤の ORR の 95% CI の下限は遺伝子異常によって選別されていない患者を対象とした二次治療に関するレトロスペクティブ解析に基づいて設定された閾値奏効率 10%[18] を上回り，臨床的に意義のあるベネフィットを示した.
- IRC で評価された本剤の ORR は背景因子に基づくサブグループ間でおおむね一貫しており，背景因子にかかわらず本剤の有効性が期待できると考えられた.
- TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの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（追跡期間の中央値は 11.76 ヶ月）．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%），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ていた.
- TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの副次評価項目である PFS 及び OS 中央値は 9.0 ヶ月，21.7 ヶ月であり，ORR で示された本剤の有効性を支持する結果を示した．また，QOL データから患者の全体的な健康状態は治験薬投与期間中維持されたことが示された.
  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 eCCA 患者 1 名が PR（治験担当医師判定）となり，で腫瘍縮小効果の持続（3.5 ヶ月）が認められた.
- TAS-120-101 試験 Phase 2 パートには 14 名の日本人が登録され，日本人集団では 4 名の PR が確認され，ORR は 28.6%（95% CI：8.4，58.1），奏効期間の中央値は NE（95% CI：7.62，NE）であった．また，奏効例 4 名のうち，奏効期間が 6 ヶ月以上持続した患者は 3 名おり，データカットオフ日時点で 3 名の患者が投与を継続していた．また，日本人集団での PFS は 9.0 ヶ月（95% CI：4.9，NE），OS は 14.6 ヶ月（95% CI：8.0，NE）であった．上記の結果から日本人集団でも全体集団と同様な有効性の結果が得られ，日本人集団における持続的な抗腫瘍効果が示唆された.

TAS-120-101 試験の結果から，本剤は肝内又は肝外にかかわらず *FGFR2* 遺伝子再構成を有する CCA 患者に対し，有効性を示す可能性があると考えられた.

既治療の *FGFR2* 融合遺伝子又は遺伝子再構成を有する CCA に対して良好な結果を示したペミガチニブ及びインフィグラチニブとの比較で，本剤の ORR はペミガチニブとインフィグラチニブの ORR を数値的に上回る結果を示した．また，本剤は二次治療以降の *FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する iCCA 患者を対象としたにもかかわらず，標準的な一次治療である Gem + CDDP 併用療法の ORR を上回る結果を示した．（表 2.5.6.2-1）

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートで観察された PFS 及び OS の中央値は，進行胆道癌に対する二次治療としての FOLFOX 療法の第 3 相臨床試験の PFS 及び OS の中央値と比較して良好である

と考えられた（表 2.5.6.2-1）．また，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する既治療の CCA 患者を対象とした試験の報告を用い，PFS や OS を間接的に比較した検討では，本剤は全身化学療法に比べて PFS と OS を延長することが示唆された [19]．

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートは非盲検，非対照試験であり，本試験で得られた試験結果を試験間で比較することには結果の解釈に限界があるが，既存の二次療法と比較して本剤の抗腫瘍効果は良好と考えられた．

表 2.5.6.2-1　胆道癌又は胆管癌に対する抗悪性腫瘍剤及びフチバチニブの試験結果

	N	ORR (95% CI)	Median PFS (95% CI)	Median OS (95% CI)
1st line therapy				
Gem + CDDP[7]	410	26.1%	8.0 months (6.6，8.6)	11.7 months (9.5，14.3)
Gem + S-1[8]	354	29.8%	6.8 months (5.4，8.0)	15.1 months (12.2，16.4)
Gem + CDDP + S-1[9]	246	41.5%	7.4 months	13.5 months
2nd line therapy				
TAS-120[a]	103	41.7% (32.1，51.9)	9.0 months (6.9，13.1)	21.7 months (14.5，NE)
FOLFOX 療法 [12]	81	5%	4.0 months (3.2，5.0)	6.2 months (5.4，7.6)
Pemigatinib[b,14]	146	35.5% (26.50，45.35)	6.93 months (6.18，9.59)	21.06 months (14.82，NE)
Infigratinib[c,15]	108	23.1% (15.6%，32.2)	7.3 months (5.6，7.6)	—

a：既治療の *FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する CCA 患者に対する試験結果
b：既治療の *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な CCA 患者に対する試験結果
c：既治療の *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な CCA 患者に対する試験結果

2.5.6.3　リスク

本剤の推奨用量である 20 mg を QD 投与した場合の安全性は TAS-120-101 試験 Phase 2 パートに登録された iCCA 患者（103 名）を主として評価し，安全性統合解析［SDG2 の本剤 20 mg 投与患者（318 名）］及び本邦で実施した 10059010 試験［本剤 20 mg 投与患者（38 名）］の結果も考慮した．

本剤の安全性プロファイルは，TAS-120-101 試験 Phase 2 パート，10059010 試験の本剤 20 mg 投与患者，SDG2 の本剤 20 mg 投与患者でほぼ一致していた．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，PPES，口内炎であった．有害事象により本剤の投与中止に至った患者の割合は低く，投与中止に至った有害事象及び副作用の発現割合は，TAS-120-101 試験 Phase 2 パート（103 名）では 7.8%及び 1.9%，10059010 試験の本剤 20 mg 投与患者（38 名）では 2.6%及び 0%，SDG2 の本剤 20 mg 投与患者（318 名）では 9.1%及び 2.5%であった．有害事象（疾患進行を除く）による死亡は，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは報告されず，10059010 試験の本剤 20 mg 投与患者では 1 名（2.6%），SDG2 の本剤 20 mg 投与患者では 2 名（0.6%）に報告された．治療関連死は認められなかった．有害事象の発現割合及び重症度は人種間で大きな差を認めなかった．また，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．

以上より，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．

特別な患者集団（軽度から中等度の腎機能障害，軽度の肝機能障害）における本剤の安全性に関するデータは限られている．重度の腎機能障害，中等度以上の肝機能障害を有する患者については，臨床試験の対象から除外されたためデータは得られていない．なお，肝機能障害被験者を対象に本剤の PK を検討する TAS-120-108 試験は現在実施中である（第 2.5.1.6.2 項）．

本剤の重要な特定されたリスクは高リン血症及び漿液性網膜剥離，重要な潜在的リスクは胚・胎児毒性であり，中等度以上の肝機能障害患者に本剤を投与した場合の安全性は重要な不足情報と判断した．また，本剤投与に伴う重要なリスクについては，情報提供及び注意喚起するために添付文書に記載するとともに，適正使用ガイドを作成し，医療従事者に情報提供することにより管理する．本剤のリスク管理方法の詳細は医薬品リスク管理計画書（案）に示した（第 1.11 項）．

2.5.6.3.1　重要な特定されたリスク

<u>高リン血症</u>

高リン血症は FGFR 阻害剤のクラスエフェクトとして知られている．本剤の推奨用量である 20 mg QD を投与した場合の高リン血症（血中リン増加も含む）の副作用（全グレード及びグレード 3 以上）は，既治療の iCCA 患者を対象とした TAS-120-101 試験 Phase 2 パート（血清リン濃度で分類した場合の評価）で全グレード：91.3%（94/103 名）及びグレード 3 以上：31.1%（32/103 名），日本で実施した 10059010 試験の本剤 20 mg 投与患者（CTCAE ver 4.03 による評価）で全グレード：100%（38/38 名）及びグレード 3 以上：5.3%（2/38 名），SDG2 の本剤 20 mg 投与患者（血清リン濃度で分類した場合の評価）で全グレード：88.1%（280/318 名）及びグレード 3 以上：23.6%（75/318 名）であった．SDG2 の本剤 20 mg 投与患者を含め，重篤な副作用は認められなかった．SDG2 の本剤 20 mg 投与患者では，高リン血症により投与中止に至った患者は認められなかったが，本剤の減量・休薬は約 10%～20%程度の患者に認められた．

本剤 20 mg QD を 2 サイクル以上投与し，高リン血症治療薬の投与を受けた SDG2 の日本人 47 名のうち，血清リン濃度が 5.5 mg/dL 未満に低下した患者の割合（達成率）は，本剤最終投与時が 72.3%（34/47 名），安全性追跡期間終了時が 97.9%（46/47 名），高リン血症治療薬最終投与時が 76.6%（36/47 名）であった．高リン血症治療薬を単剤投与した患者（37 名）を対象とした本剤最終投与時の達成率は 70.3%（26/37 名）であり，このうち，本剤を減量した患者（16 名）の達成率は 93.8%（15/16 名），本剤を減量しなかった患者（21 名）の達成率は 52.4%（11/21 名）であった．高リン血症は，高リン血症治療薬及び／又は本剤の休薬・減量で管理可能であった．

高リン血症の発現割合が高いこと，高リン血症治療薬の投与を要する患者が高い割合で認められたこと，減量･休薬を要する患者が一定の割合で認められたことから，高リン血症を重要な特定されたリスクとした．

<u>漿液性網膜剥離</u>

漿液性網膜剥離を含む網膜障害は，FGFR 阻害剤のクラスエフェクトである．これまで様々な FGFR 阻害剤の臨床試験で主たる網膜障害として漿液性網膜剥離が観察されている．

本剤の推奨用量である 20 mg QD を投与した場合の網膜障害の副作用は，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートで 8 名［漿液性網膜剥離：1 名（1.0%），網膜下液：3 名（2.9%），網膜色素上皮剥離：1 名（1.0%），黄斑症：1 名（1.0%），網脈絡膜症：2 名（1.9%）］，10059010 試験で 10 名［漿

液性網膜剥離：3 名（7.9%），網膜下液：4 名（10.5%），網膜色素上皮剥離：1 名（2.6%），黄斑浮腫：2 名（5.3%）］，SDG2 で 25 名［漿液性網膜剥離：5 名（1.6%），網膜下液：8 名（2.5%），網膜色素上皮剥離：2 名（0.6%），網膜剥離：4 名（1.3%），黄斑浮腫：2 名（0.6%），黄斑症：1 名（0.3%），網膜症：1 名（0.3%），網脈絡膜症：2 名（0.6%）］に報告されている．SDG2 の本剤 20 mg 投与患者（318 名）での解析結果を含め，グレード 3 以上の事象は認められなかった．重篤な副作用として，TAS-120-101 試験 Phase 1 Expansion パートの 1 名に網膜剥離（グレード 2）を認め，本剤の投与中止後に回復した．

漿液性網膜剥離関連の副作用が一定の発現割合で認められたこと，本剤で重篤例が認められていること，発現した場合には日常生活に影響を及ぼすこと，及び事象の性質を踏まえ，漿液性網膜剥離を重要な特定されたリスクとした．

2.5.6.3.2　重要な潜在的リスク

<u>胚・胎児毒性</u>

FGFR を介した FGF のシグナル経路は，脊椎動物の胚発生における中胚葉誘導や四肢形成などに関わることが知られており，催奇形性は本剤の FGFR 阻害作用に関連している可能性が考えられる．非臨床において胚毒性／催奇形性は，FGFR 阻害剤で一般的に知られている毒性であり，ラットを用いた本剤の非臨床試験では，ヒトでの臨床用量より多い投与量（ヒト曝露量の約 3 倍）で胎児の死亡が認められた．また，ヒトでの臨床用量より少ない投与量（ヒト曝露量の 0.15 倍）で催奇形性が認められた．

いずれの臨床試験においても，妊婦又は登録前の妊娠検査（尿又は血清）で陽性であった女性は除外基準により組み入れられていないこと，及び臨床試験の治験期間中に避妊を規定していたことから，妊娠した患者は報告されていないため，臨床における情報は得られていない．本剤による FGFR の阻害によりヒト胚・胎児発生影響を及ぼす可能性が示唆されている事から，胚・胎児毒性を重要な潜在的リスクとした．

2.5.6.3.3　重要な不足情報

<u>中等度以上の肝機能障害患者への投与</u>

本剤は主に肝臓で代謝排泄されるため，中等度以上の肝機能障害を有する場合，代謝機能の低下により本剤の毒性の発現が懸念される．TAS-120-101 試験では，組み入れ基準として AST 及び ALT は基準値上限の 3 倍以下，総ビリルビンは基準値上限の 1.5 倍以下と設定しており，NCI の肝機能分類基準における中等度及び重度の肝機能障害を有する患者は登録されなかった．PopPK 解析（固形癌患者 318 名及び健康成人被験者 173 名）において，軽度の肝機能障害を有する被験者は 56 名，中等度の肝機能障害の有する被験者は 3 名であったが，重度の肝機能障害はいなかった（肝機能は NCI の肝機能分類基準に基づいて分類した）．

20 mg QD 投与したときのフチバチニブの推定曝露は，軽度の肝機能障害（35 名）及び中等度の肝機能障害（3 名）と正常な肝機能を持つ被験者の間で同程度であり，肝機能が PK に与える有意な影響は認められなかった．中等度以上の肝機能障害被験者での本剤の PK の評価は十分ではなく，どのような影響を及ぼすか不明であるため，中等度以上の肝機能障害患者への投与を重要な不足情報とした．

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

一次治療が不応又は不耐となった *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 CCA 患者にとって，その後の治療選択肢は限られており，高いアンメットメディカ

ルニーズがある．本剤は，新規かつ選択性の高い FGFR1～4 阻害薬であり，共有結合することで FGFR のシグナル伝達を強力かつ不可逆的に遮断する．本剤は TAS-120-101 試験において以下のとおり，有効性及び安全性プロファイルを示した．

希少疾病である *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 患者を対象とした Phase 2 パートで，主要評価項目である ORR において，本剤は遺伝子異常によって選別されていない患者を対象とした二次治療のレトロスペクティブ解析結果の ORR の 4 倍を超え，またペミガチニブ及びインフィグラチニブの ORR を数値的に上回った．ORR に基づく本剤の有効性は意義のある臨床上のベネフィットを患者にもたらすと考える．本剤の腫瘍縮小効果に持続性があることは臨床的意義があり，患者背景によらず一定の ORR が得られたことは本剤が示すベネフィットの大きさを裏付けている．PFS 及び OS を含むその他の有効性に関する副次評価項目の結果は，ORR で認められた有効性の臨床的意義を支持している．

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 eCCA 患者 1 名が PR（治験担当医師判定）となり，腫瘍縮小効果の持続（3.5 ヶ月）が認められた．

本剤は推奨用量である 20 mg QD 投与は安全かつ忍容性があることを示し，癌患者における安全性プロファイルはモニタリング及び管理可能であった．有害事象は支持療法及び／又は本剤の用量変更で管理可能であった．副作用による投与中止はまれであった．

副次評価項目として測定した本剤投与期間中の患者報告アウトカムデータから，本剤は患者の QOL を低下させず，本剤投与中も全般的な健康状態は維持されることが示唆された．

作用機序並びに非臨床試験及び臨床試験の結果から，本剤は既治療の *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 CCA 患者に対し，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ことが示された．本剤の投与は全体として許容可能であり，モニタリング可能な安全性プロファイルが確認された．

本剤のベネフィットはリスクを上回り，本剤は既治療の *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 CCA 患者の治療選択肢の一つになりうると考えた．

本剤は *FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する CCA 患者を対象にベネフィット及びリスクを評価した．乳頭部癌や胆嚢癌など CCA 以外の胆道癌患者は TAS-120-101 試験の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．また，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する切除不能な乳頭部癌及び胆嚢癌は患者数が限られる [3] ことに加え，*FGFR2* 遺伝子と融合するパートナー遺伝子又は遺伝子間領域の種類は多岐にわたることがこれまでの報告 [14,20] 及び本試験（第 2.7.3.2.1.1.3 項）から示されており，これらの遺伝子異常を有する患者を対象として本剤の有効性を個別に検討することは困難である．本邦では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患者に対してペミガチニブが使用可能である．本剤は ATP 競合型ではなく共有結合型の不可逆的な FGFR 阻害剤であるため，耐性化しにくいと考えられる．以上より，本剤は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患者に対して有益な治療法になると考える．

2.5.6.5　参考文献

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.

14. 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.
15. 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.
16. Goyal L, Shi L, Liu LY, de la Cruz FF, 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.
17. 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.
18. Lamarca A, Hubner RA, Ryder WD, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. Ann Oncol. 2014;25:2328-2338.
19. 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.
20. 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.

2.5.7　参考文献

(1)　2.5.1 で引用した文献

第 2.5.1.9 項参照.

(2)　2.5.2 で引用した文献

該当なし.

(3)　2.5.3 で引用した文献

該当なし.

(4)　2.5.4 で引用した文献

該当なし.

(5)　2.5.5 で引用した文献

第 2.5.5.6 項参照.

(6)　2.5.6 で引用した文献

第 2.5.6.5 項参照.