

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関する注意の項を申請どおり設定した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した FGFR2 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌」と設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

最新の国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、治癒切除不能な胆道癌に対する本薬投与に関する記載は認められなかった。

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

201 試験の結果等から、本薬は化学療法歴のある FGFR2 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆管癌患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。なお、201 試験に組み入れられた肝門部胆管癌患者（2 例）において確定奏効は認められなかったものの、1 例に PR（非確定奏効）が認められ、2 例とも腫瘍の縮小傾向（それぞれ-6.7% 及び-31.8%）が認められたことを考慮すると、肝門部胆管癌患者においても本薬の有効性は期待されると考える。

胆道癌のうち、201 試験の対象とされなかつた遠位胆管癌、胆囊癌及び乳頭部癌の患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、治癒切除不能な肝内胆管癌及び肝門部胆管癌と、遠位胆管癌、胆囊癌及び乳頭部癌の治療体系は同様であること、FGFR2 融合遺伝子陽性の遠位胆管癌、胆囊癌及び乳頭部癌は極めて希少であり（Hepatology 2014; 59: 1427-34、J Gastroenterol 2021; 56: 250-60 等）、原発部位別に試験を実施することが困難であることを考慮すると、当該患者に対し本薬を投与することは許容されると考える。ただし、遠位胆管癌、胆囊癌及び乳頭部癌に対する本薬の有効性は確立していないことから、当該内容を熟知した上で本薬の投与対象を選択する必要があると考える。

また、201 試験の対象患者は化学療法歴のある患者であり、化学療法歴のない患者における本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことを考慮すると、本薬の投与対象ががん化学療法歴のある患者である旨については、効能・効果において明確にする必要があると考える。

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

以上より、添付文書の臨床成績の項において 201 試験の対象患者の詳細（原発部位等）について記載し、効能・効果に関する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法歴のある FGFR2 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌」と設定した。

- ・ 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

また、化学療法歴のある FGFR2 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌患者における、本薬とペミガチニブ及びフチバチニブとの使い分けについては、本薬とペミガチニブ又はフチバチニブの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから現時点で不明であり、各薬剤の臨床薬理学的特徴等を考慮して選択されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、化学療法歴のある治癒切除不能な胆道癌患者に対する治療は、化学療法後に増悪した患者が対象とされることから、本邦で既承認の FGFR 阻害剤の効能・効果と同様に、がん化学療法後に増悪した患者が本薬投与の対象である旨を効能・効果で明記することが適切と判断した。

以上より、添付文書の臨床成績の項において 201 試験の対象患者の詳細（原発部位等）について記載し、効能・効果に関する注意の項を申請どおり設定した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌」と設定することが適切と判断した。

7.R.4.2 *FGFR2* 融合遺伝子の検査について

本薬の適応判定の補助を使用目的とするコンパニオン診断薬等として、日本ステリ株式会社より、「AmoyDx *FGFR2* Gene Break-apart FISH プローブキット」が申請されている。申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する *FGFR2* 融合遺伝子の検査について、以下のように説明している。

201 試験では、Amoy Diagnostics 社の「AmoyDx *FGFR2* Gene Break-apart FISH プローブキット」を用いて *FGFR2* 融合遺伝子陽性と判定された患者を対象としていることから、本薬の使用にあたっては「AmoyDx *FGFR2* Gene Break-apart FISH プローブキット」を用いて患者を選択することが適切であり、当該内容について効能・効果に関する注意の項で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人には、タスルグラチニブとして 1 日 1 回 140 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関する注意の項において、以下の内容が設定されていた。

- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 高脂肪食の食後に本薬を投与した場合、絶食下と比較して本薬の C_{max} 及び AUC が低下するとの報告があることから、高脂肪食後の服用は避けること。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について（7.R.5.2 参照）

機構は、「6.R.1 食事の影響について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人には、タスルグラチニブとして 1 日 1 回 140 mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 食後に本薬を投与した場合、本薬の C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について（7.R.5.2 参照）

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

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

下記の臨床試験成績等を基に設定した用法・用量で 201 試験が実施され、当該試験の対象患者に対する本薬の一定の有効性及び安全性が示されたことから、201 試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

- 101 試験のパート 1において、1~180 mg QD 投与のうち、180 mg QDにおいて DLT が 2 例中 1 例 (Grade 3 の ALT 増加及び AST 増加) に認められたものの、MTD は決定されなかった。
- 101 試験のパート 2 の FGFR2 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌患者において、本薬 140 mg QD 投与の忍容性及び一定の有効性⁶¹⁾ が確認された。

201 試験開始時点においては、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討する国内第 I 相試験（003 試験）のパート A の結果は得られていなかったことから、201 試験では本薬を空腹時に投与する設定としたものの、下記の点等を踏まえると、用法・用量において食事と本薬投与とのタイミングを規定する必要はないと考える。

- 国内第 I 相試験（003 試験）のパート Aにおいて、本薬 140 mg の高脂肪食後投与の曝露量は空腹時投与と比較して低下することが示されたことから（6.1.1.1 参照）、高脂肪食後の本薬投与は推奨されないと考えるものの、本薬の曝露量と有効性に明確な関連は認められておらず、高脂肪食後投与時に認められた本薬の曝露量の低下が本薬の有効性に及ぼす影響は限定的であると考えること
- 低脂肪食が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていないものの、低脂肪食が本薬の PK に及ぼす影響は高脂肪食と比べて小さいと考えること

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

以上より、用法・用量に関する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人には、タスルグラチニブとして 1 日 1 回 140 mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切と判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 食後に本薬を投与した場合、本薬の C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

⁶¹⁾ 6 例中 4 例に確定奏効が認められた。

201 試験では、本薬の用量調節基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の一定の有効性及び安全性が示されたことから、用法・用量に関する注意の項において、201 試験の設定に準じた用量調節基準を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。

減量の目安

減量レベル	投与量
通常投与量	140 mg
1段階減量	105 mg
2段階減量	70 mg
3段階減量	35 mg
4段階減量	投与中止

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度*	処置
高リン血症	血清リン濃度が 5.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下	食事療法や高リン血症治療剤の投与を行う。
	血清リン濃度が 7.1 mg/dL 以上 9.0 mg/dL 以下	食事療法や高リン血症治療剤の投与を行う。 血清リン濃度が 7.1 mg/dL 以上が 2 週間継続する場合、7.0 mg/dL 以下に回復するまで休薬する。その後、本薬の投与を再開する場合、1段階減量する。
	血清リン濃度が 9.1 mg/dL 以上	食事療法や高リン血症治療剤の投与を行う。 血清リン濃度が 7.0 mg/dL 以下に回復するまで休薬する。本薬の投与を再開する場合、1段階減量する。
角膜障害及び網膜障害	忍容性がない Grade 2 又は Grade 3	本薬の投与開始前の状態又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 本薬の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4	投与を中止する。
血液障害	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 本薬の投与を再開する場合、同一用量とする。
	Grade 4	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 本薬の投与を再開する場合、1段階減量する。
上記以外の副作用	忍容性がない Grade 2	本薬の投与開始前の状態又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 本薬の投与を再開する場合、1段階減量する。 ただし、初回減量時（140 mg から 105 mg）には、休薬せずに減量可能である。
	Grade 3	本薬の投与開始前の状態又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 本薬の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4（生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3 と同じ処置とする）	投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

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

本調査の安全性検討事項については、201 試験における有害事象の発現状況を踏まえ、本薬投与時に特に注意が必要と考える事象である高リン血症、網膜障害及び眼障害（網膜障害を除く）を設定した。

目標症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する各事象の 201 試験における発現状況を考慮し、それぞれ 62 例及び 1 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由から、製造販売後の使用実態下での本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

- 海外を含め、本薬の製造販売後の使用経験及び安全性情報は得られていないこと
- 有効性及び安全性に関する評価資料として提出された臨床試験において、本薬が投与された症例数（日本人患者を含む）は、ペミガチニブ及びフチバチニブと比較して少なく、重大な副作用である網膜剥離を含めた本薬の安全性プロファイルについてさらに明らかにする必要があること

ただし、下記の点を考慮すると、本薬を全例調査方式の製造販売後調査とする必要性は低いと判断した。

- 本邦で既承認の FGFR 阻害剤について、国内外での使用実績から一定の安全性情報が得られており、当該薬剤と本薬との間に明確な差異は認められていないこと
- 日本人患者に対する本薬の安全性情報は限られているものの、安全性の国内外差の懸念は認められていないこと（7.R.3.2 参照）

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、高リン血症、網膜剥離、眼障害（網膜剥離を除く）、爪障害及び手掌・足底発赤知覚不全症候群を設定した上で、肝機能障害患者における本薬の安全性情報を含めて情報収集することが適切であると判断した。

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

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.2.1 国内第 I 相試験（101 試験）

7.2.1.1 パート 1

有害事象は、①1 mg 群で 2/2 例（100%）、②2 mg 群で 1/2 例（50.0%）、③4 mg 群で 1/2 例（50.0%）、④8 mg 群で 2/2 例（100%）、⑤16 mg 群で 2/2 例（100%）、⑥30 mg 群で 2/2 例（100%）、⑦60 mg 群で 3/3 例（100%）、⑧100 mg 群で 3/3 例（100%）、⑨140 mg 群で 3/3 例（100%）、⑩180 mg 群で 3/3 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①0/2 例、②1/2 例（50.0%）、③1/2 例（50.0%）、④1/2 例（50.0%）、⑤2/2 例（100%）、⑥1/2 例（50.0%）、⑦3/3 例（100%）、⑧3/3 例（100%）、⑨3/3 例（100%）、⑩3/3 例（100%）に認められた。各群で発現割合が 50%以上の有害事象は、①便秘、不眠症、性器出血及び皮膚乾燥各 1 例（50.0%）、②恶心、便秘、嘔吐、腹部膨満、食欲減退、無気肺及び発疹各 1 例（50.0%）、③腹部膨満及び上気道感染各 1 例（50.0%）、④腫瘍疼痛 2 例（100%）、便秘、疲労、挫傷、血中クレアチニン増加、不眠症、咳嗽及び呼吸困難各 1 例（50.0%）、⑤白血球減少症、疲労、発熱、血中クレアチニン増加、リバーゼ増加、高カルシウム血症、低リン血症、

腫瘍疼痛及び激越各 1 例 (50.0%)、⑥悪心 2 例 (100%)、発熱、疲労、皮膚感染、血小板数減少、頸部痛及び腫瘍疼痛各 1 例 (50.0%)、⑦下痢及び血中クレアチニン增加各 2 例 (66.7%)、⑧高リン血症 3 例 (100%)、漿液性網膜剥離及び発熱各 2 例 (66.7%)、⑨血中クレアチニン增加、ALT 増加及び高リン血症各 3 例 (100%)、下痢、AST 増加、血中 ALP 増加及び味覚不全各 2 例 (66.7%)、⑩下痢及び高リン血症各 3 例 (100%)、悪心、ALT 増加、AST 増加、好中球数減少及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 2 例 (66.7%) であった。

重篤な有害事象は、①～③0 例、④2/2 例 (100%)、⑤0 例、⑥1/2 例 (50.0%)、⑦～⑩0 例に認められた。認められた重篤な有害事象は、④腫瘍疼痛及び呼吸困難各 1 例 (50.0%)、⑥発熱 1 例 (50.0%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.1.2 パート 2

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。胃癌又は胆管癌患者で発現割合が 30%以上の有害事象は、表 50 のとおりであった。

表 50 胃癌又は胆管癌患者で発現割合が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	胃癌患者 10 例		胆管癌患者 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	10 (100)	7 (70.0)	6 (100)	4 (66.7)
血液およびリンパ系障害				
貧血	4 (40.0)	2 (20.0)	0	0
眼障害				
ドライアイ	0	0	2 (33.3)	0
胃腸障害				
下痢	2 (20.0)	0	4 (66.7)	1 (16.7)
口内炎	3 (30.0)	0	3 (50.0)	0
腹部膨満	3 (30.0)	1 (10.0)	1 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	1 (10.0)	0	2 (33.3)	0
感染症および寄生虫症				
爪周炎	5 (50.0)	0	4 (66.7)	0
臨床検査				
血中クレアチニン増加	3 (30.0)	0	2 (33.3)	0
AST 増加	3 (30.0)	2 (20.0)	1 (16.7)	0
ALT 増加	3 (30.0)	1 (10.0)	0	0
血中 ALP 増加	3 (30.0)	2 (20.0)	0	0
リバーゼ増加	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)
代謝および栄養障害				
高リン血症	10 (100)	0	6 (100)	0
食欲減退	5 (50.0)	1 (10.0)	2 (33.3)	1 (16.7)
低アルブミン血症	3 (30.0)	1 (10.0)	0	0
低リン血症	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)
神経系障害				
味覚不全	4 (40.0)	0	2 (33.3)	0
頭痛	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (40.0)	0	6 (100)	0
皮膚乾燥	0	0	3 (50.0)	0

重篤な有害事象は、胃癌患者で 4/10 例（40.0%）、胆管癌患者で 1/6 例（16.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、胃癌患者で発熱、急性胆囊炎、肺炎、敗血症ショック、食欲減退、腫瘍性閉塞、腫瘍疼痛及び意識レベルの低下各 1 例（10.0%）、胆管癌患者でイレウス、胆管炎及び遊走性血栓静脈炎各 1 例（16.7%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、胃癌患者で 1/10 例（10.0%）、胆管癌患者で 0 例に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、胃癌患者で急性胆囊炎及び敗血症性ショック各 1 例（10.0%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2.2 国際共同第Ⅱ相試験（201 試験）

有害事象は、全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 61/63 例（96.8%）に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は、表 51 のとおりであった。

表 51 発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	63 (100)	35 (55.6)
眼障害		
角膜炎	13 (20.6)	0
ドライアイ	9 (14.3)	0
角膜上皮欠損	8 (12.7)	1 (1.6)
眼球乾燥症	8 (12.7)	1 (1.6)
黄斑浮腫	7 (11.1)	0
胃腸障害		
下痢	23 (36.5)	0
口内炎	16 (25.4)	1 (1.6)
口内乾燥	14 (22.2)	0
便秘	8 (12.7)	0
恶心	8 (12.7)	0
嘔吐	8 (12.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	14 (22.2)	0
感染症および寄生虫症		
爪園炎	14 (22.2)	0
臨床検査		
AST 増加	20 (31.7)	2 (3.2)
ALT 増加	18 (28.6)	2 (3.2)
血中 ALP 増加	13 (20.6)	2 (3.2)
血中クレアチニン増加	13 (20.6)	0
リバーゼ増加	13 (20.6)	5 (7.9)
好中球数減少	10 (15.9)	2 (3.2)
白血球数減少	10 (15.9)	1 (1.6)
GGT 増加	9 (14.3)	5 (7.9)
血小板数減少	7 (11.1)	1 (1.6)
代謝および栄養障害		
高リン血症	51 (81.0)	3 (4.8)
食欲減退	9 (14.3)	1 (1.6)
低ナトリウム血症	8 (12.7)	3 (4.8)
高カルシウム血症	7 (11.1)	2 (3.2)
高尿酸血症	7 (11.1)	0
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	7 (11.1)	1 (1.6)
神経系障害		
味覚不全	11 (17.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
鼻出血	9 (14.3)	0
皮膚および皮下組織障害		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	28 (44.4)	2 (3.2)
爪変色	12 (19.0)	0
爪甲剥離症	12 (19.0)	0
爪床出血	10 (15.9)	0
脱毛症	8 (12.7)	0
爪甲脱落症	7 (11.1)	0

重篤な有害事象は、22/63 例 (34.9%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肝機能異常 3 例 (4.8%)、死亡及び癌疼痛各 2 例 (3.2%) であり、うち、肝機能異常 1 例 (1.6%) は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、6/63 例（9.5%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した FGFR2 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、FGFR のチロシンキナーゼに対する阻害作用を有すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、がん化学療法後に増悪した FGFR2 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌に対する治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考える。また、機構は、有効性、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告（2）

令和6年7月17日

申請品目

[販売名]	タスフィゴ錠 35 mg
[一般名]	タスルグラチニブコハク酸塩
[申請者]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	令和5年12月18日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のあるFGFR2融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆管癌（肝内胆管癌又は肝門部胆管癌）患者を対象とした国際共同第II相試験（201試験）において、主要評価項目とされたRECIST ver.1.1に基づくIIR判定による奏効率[90%CI]（%）は、30.2[20.7,41.0]（19/63例）であったことに加え、FGFR2融合遺伝子の腫瘍生物学的な意義（7.R.2.1参照）等を考慮し、化学療法歴のあるFGFR2融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆管癌患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、高リン血症、網膜剥離、眼障害（網膜剥離を除く）、爪障害及び手掌・足底発赤知覚不全症候群であると判断した。

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した FGFR2 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌」と設定することが適切と判断した。

＜効能・効果に関する注意＞

- ・ 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- ・ 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、FGFR2 融合遺伝子が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人には、タスルグラチニブとして 1 日 1 回 140 mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切と判断した。

＜用法・用量に関する注意＞

- ・ 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 食後に本薬を投与した場合、本薬の C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
- ・ 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。

減量の目安

減量レベル	投与量
通常投与量	140 mg
1段階減量	105 mg
2段階減量	70 mg
3段階減量	35 mg
4段階減量	投与中止

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度*	処置
高リン血症	血清リン濃度が 5.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下	食事療法や高リン血症治療剤の投与を行う。
	血清リン濃度が 7.1 mg/dL 以上 9.0 mg/dL 以下	食事療法や高リン血症治療剤の投与を行う。 血清リン濃度が 7.1 mg/dL 以上が 2 週間継続する場合、7.0 mg/dL 以下に回復するまで休薬する。その後、本薬の投与を再開する場合、1段階減量する。
	血清リン濃度が 9.1 mg/dL 以上	食事療法や高リン血症治療剤の投与を行う。 血清リン濃度が 7.0 mg/dL 以下に回復するまで休薬する。本薬の投与を再開する場合、1段階減量する。
角膜障害及 び網膜障害	忍容性がない Grade 2 又は Grade 3	本薬の投与開始前の状態又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 本薬の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4	投与を中止する。
血液障害	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 本薬の投与を再開する場合、同一用量とする。
	Grade 4	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 本薬の投与を再開する場合、1段階減量する。
上記以外の 副作用	忍容性がない Grade 2	本薬の投与開始前の状態又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 本薬の投与を再開する場合、1段階減量する。 ただし、初回減量時（140 mg から 105 mg）には、休薬せずに減量可能である。
	Grade 3	本薬の投与開始前の状態又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 本薬の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4 (生命を脅かさない臨床 検査値異常の場合は、Grade 3 と 同じ処置とする)	投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、安全性検討事項を高リン血症、網膜障害及び眼障害（網膜障害を除く）、調査予定症例数を 62 例、観察期間を 1 年間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、海外を含め、本薬の製造販売後の使用経験及び安全性情報は得られていないこと等から、製造販売後の使用実態下での本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。ただし、以下の点を考慮すると、本調査を全例調査方式の製造販売後調査とする必要性は低いと判断した。

- 本邦で既承認の FGFR 阻害剤について、国内外での使用実績から一定の安全性情報が得られており、当該薬剤と本薬との間に明確な差異は認められていないこと
- 日本人患者に対する本薬の安全性情報は限られているものの、安全性の国内外差の懸念は認められていないこと

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- ・ 本調査の安全性検討事項については、高リン血症、網膜剥離、眼障害（網膜剥離を除く）、爪障害及び手掌・足底発赤知覚不全症候群を設定した上で、肝機能障害患者における本薬の安全性情報も収集することが適切である。
- ・ 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

- ・ 本調査の安全性検討事項として高リン血症、網膜剥離、眼障害（網膜剥離を除く）、爪障害及び手掌・足底発赤知覚不全症候群を設定し、肝機能障害患者における本薬の安全性情報も情報収集する計画とする。
- ・ 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮し、それぞれ 60 例及び 1 年間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論等を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 52 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 53 及び表 54 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 52 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 高リン血症 ・ 網膜剥離	・ 眼障害（網膜剥離を除く） ・ 爪障害 ・ 手掌・足底発赤知覚不全症候群 ・ 肝機能障害患者への使用 ・ 胚・胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 53 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

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

表 54 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された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
観察期間	1年間
調査予定症例数	60 例
主な調査項目	安全性検討事項：高リン血症、網膜剥離、眼障害（網膜剥離を除く）、爪障害及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 上記以外の主要な調査項目：患者背景（年齢、性別、原発部位、前治療歴、既往歴又は合併症、肝機能障害の重症度等）、本薬の投与状況、有害事象等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

がん化学療法後に増悪した FGFR2 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌

[用法・用量]

通常、成人には、タスルグラチニブとして 1 日 1 回 140 mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警 告]

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

[禁 忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

1. 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
3. 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

4. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*FGFR2* 融合遺伝子が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

[用法・用量に関する注意]

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 食後に本剤を投与した場合、本剤の C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
- 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。

減量の目安

減量レベル	投与量
通常投与量	140 mg
1段階減量	105 mg
2段階減量	70 mg
3段階減量	35 mg
4段階減量	投与中止

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度*	処置
高リン血症	血清リン濃度が 5.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下	食事療法や高リン血症治療剤の投与を行う。
	血清リン濃度が 7.1 mg/dL 以上 9.0 mg/dL 以下	食事療法や高リン血症治療剤の投与を行う。 血清リン濃度が 7.1 mg/dL 以上が 2 週間継続する場合、7.0 mg/dL 以下に回復するまで休薬する。その後、本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	血清リン濃度が 9.1 mg/dL 以上	食事療法や高リン血症治療剤の投与を行う。 血清リン濃度が 7.0 mg/dL 以下に回復するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
角膜障害及び網膜障害	忍容性がない Grade 2 又は Grade 3	本剤の投与開始前の状態又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4	投与を中止する。
血液障害	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合、同一用量とする。
	Grade 4	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
上記以外の副作用	忍容性がない Grade 2	本剤の投与開始前の状態又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。 ただし、初回減量時（140 mg から 105 mg）には、休薬せずに減量可能である。
	Grade 3	本剤の投与開始前の状態又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4 (生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3 と同じ処置とする)	投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G 比	albumin-globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
AKT	protein kinase B	
AHCYL1	adenosylhomocysteinase like 1	
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BICC1	BicC family RNA binding protein 1	
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したタスルグラチニブ
CHO 細胞	chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DDR	discoidin domain receptor	
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
eGFR	estimated glomerular filtration rate	糸球体濾過量推定値
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
FGF	fibroblast growth factor	線維芽細胞増殖因子
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
FISH	fluorescence <i>in situ</i> hybridization	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HCl	hydrochloric acid	塩酸
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
5-HT	5-hydroxytryptamine	5-ヒドロキシトリプタミン
HUVEC	human umbilical vein endothelial cell	ヒト臍帯静脈内皮細胞
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）

略語	英語	日本語
ICH Q3A ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成14年12月16日付け医薬審発第1216001号)
ICH Q3B ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成15年6月24日付け医薬審発第0624001号)
IIR	independent imaging review	独立画像評価
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
KCTD1	potassium channel tetramerization domain containing 1	ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MAPK	mitogen-activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MPE	mean photo effect	光毒性係数
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NE	not evaluable	評価不能
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PIF	photo-irritancy factor	平均光作用
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase	
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	
QD	quaque die	1日1回
(Q) SAR	(quantitative)structure-activity relationship	(定量的)構造活性相関
QT	QT interval	QT間隔
QTc	QT interval corrected	補正したQT間隔

略語	英語	日本語
ΔQTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固体がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RET	rearranged during transfection	
RH	relative humidity	相対湿度
RP2D	recommended Phase 2 dose	第Ⅱ相試験推奨用量
RTRT	real time release testing	リアルタイムリリース試験
S-1		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
SD	stable disease	安定
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TACC3	transforming acidic coiled-coil containing protein 3	
TXLNA	taxilin alpha	
UV	ultraviolet	紫外線
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
V ₂ /F	apparent central volume of distribution	見かけの中心コンパートメント分布容積
V ₃ /F	apparent peripheral volume of distribution	見かけの末梢コンパートメント分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ゲムシタビン		ゲムシタビン塩酸塩
002 試験		E7090-E044-002 試験
003 試験		E7090-J081-003 試験
101 試験		E7090-J081-101 試験
201 試験		E7090-J000-201 試験
申請		製造販売承認申請
本薬		タスルグラチニブコハク酸塩
ラベプラゾール		ラベプラゾールナトリウム