タスフィゴ錠３５ｍｇ

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエーザイ株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

エーザイ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

タスルグラチニブコハク酸塩（以下本薬）は，エーザイ株式会社筑波研究所で創製された経口投与可能な Fibroblast growth factor receptor（FGFR，線維芽細胞増殖因子受容体）1，2，3 に対する選択的チロシンキナーゼ阻害剤である（Miyano, et al., 2016）。

がん細胞では，Fibroblast growth factor（FGF）あるいは FGFR の発現上昇やがん組織周囲からの FGF の供給などにより，FGFR シグナルが活性化するだけでなく，遺伝子融合を含む転座，点変異，増幅など種々の *FGFR* 遺伝子異常によって FGFR の恒常的活性化が引き起こされる。それに伴う造腫瘍性の付与，転移・浸潤能の増加，薬剤耐性化等が報告されている（Haugsten, et al., 2010; Turner, et al., 2010; Dieci, et al., 2013）。

本薬は FGFR の融合，変異，増幅などにより FGFR の恒常的活性化がみられる各種ヒトがん細胞株に対し，in vitro において強力な増殖抑制作用を示し，ヌードマウス皮下移植モデルにおいても有意な抗腫瘍効果を発揮した（Miyano, et al., 2016）。*FGFR2* 融合遺伝子は胆道癌における oncogenic driver であることが示唆されており，FGFR 選択的阻害剤である本薬は胆道癌に対する有望な治療法になりうることが期待される。

First in Human 試験である国内第 1 相試験（E7090-J081-101：101 試験）において，本薬 140 mg までの 1 日 1 回投与の忍容性及び安全性が確認された。また，140 mg において *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者 6 例のうち，最良総合効果として 5 例に部分奏功（PR）が認められ，高い有効性が認められた。本結果をもとに，ゲムシタビン併用化学療法後の *FGFR2* 融合遺伝子を有する切除不能進行又は転移性の胆管癌を対象とした国際共同第 2 相試験（E7090-J000-201：201 試験）が日本及び中国で実施中であり，20[redacted] 年 [redacted] 月末に行われた主要解析の結果，本薬の有効性が示された。また，発現した副作用は，減量又は休薬等の適切な処置により管理可能であった。本申請は，「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」を予定効能・効果とした医薬品製造販売承認申請である。

1.5.2 胆道癌の現状及び治療法

1.5.2.1 胆道癌の現状

胆道癌は胆管癌（肝内・肝外），胆のう癌及び乳頭部癌に分類される。肝内胆管癌は原発性肝悪性腫瘍の 5～30%を占め，初期段階では自覚症状がほとんどなく進行した状態で発見されることが多いため，死亡率が非常に高いことが知られている（Yao, et al., 2014; Ronnekleiv-Kelly, et al., 2017; Zeng, et al., 2015）。治癒のための唯一の手段は完全切除であるが，切除可能な初期段階の患者はわずか 10%である（Hezel, et al., 2008）。切除不能又は転移性の胆管癌患者の予後は不良であり，5 年生存率は 20%に満たないことが報告されている（Yusoff, et al., 2012; Pattanathien, et al., 2013; Thunyaharn, et al., 2013; Luo, et al., 2014; Sriputtha, et al., 2013）。

最新（2023 年 2 月 10 日公開）の政府統計（e-Stat）によれば「肝及び肝内胆管の悪性新生物」の国内総患者数は 89,000 人と報告されている。また，がん診療連携拠点病院等院内がん登録 2021 年全国集計報告書によると，肝及び肝内胆管癌のうち肝内胆管癌の割合は 17.3%と報告されている（2021 年がん診療連携拠点病院等院内がん登録全国集計報告書）ため，日本における肝内胆管癌患者数は約 15,000 人と推定される。

1.5.2.2 胆道癌における *FGFR2* 融合遺伝子

胆道癌においては近年，isocitrate dehydrogenase（*IDH*）及び *FGFR* 等の遺伝子異常（変異，増幅，融合）が特定されており（Borger, et al., 2012; Arai, et al., 2014; Nakamura, et al., 2015; Krook, et al., 2020），*FGFR2* 融合遺伝子は，肝内胆管癌の約 13%の頻度で検出されている（Arai, et al., 2014; Graham, et al., 2014）。日本においても，肝内胆管癌及び肝門部胆管癌で，*FGFR2* 融合遺伝子はそれぞれ 7.4%及び 3.6%と報告され，それ以外の胆道癌では見つかっていない（Maruki, et al., 2021）。さらに，非臨床試験から，肝内胆管癌で検出される *FGFR2* 融合遺伝子の機能に関して，*FGFR2* 融合遺伝子の発現によりコロニー形成能及びマウスにおける造腫瘍性の付与が認められ，それらは FGFR 阻害剤投与によって抑制されることが確認された（Arai, et al., 2014; Cristinziano, et al., 2021）。

また，胆道癌において *FGFR2* 融合遺伝子は *KRAS*，*BRAF*，*IDH1/2* の遺伝子異常とは排他的であることが報告されている（Farshidfar, et al., 2017; Arai, et al., 2014）。これらのことから，*FGFR2* 融合遺伝子は胆道癌における oncogenic driver であることが示唆されており，FGFR 阻害剤の有望な分子標的であると考えられている（Mahipal, et al., 2019）。

1.5.2.3 胆道癌の治療

胆道癌に対する根治的治療法は外科的切除であるが，外科的切除に不耐な全身状態や肝予備能低下等の患者因子や，遠隔転移等を伴う腫瘍因子等によっては切除不能と判定される。切除不能な患者に対しては，胆道ドレナージ，胆管ステント，化学療法，放射線治療，化学放射線治療及び緩和治療等が選択肢となる（胆道癌診療ガイドライン第 3 版）。

胆道癌の一次治療として，ゲムシタビンとシスプラチンを併用する GC 療法がゲムシタビン単剤療法に対して，有意に全生存期間（OS）を延長することが示された（OS の中央値；11.7 ヵ月対 8.1 ヵ月，Hazard Ratio (HR) 0.64，95% Confidence Interval (CI) 0.52-0.80，P<0.001）ことから（Valle, et al., 2010），標準的な一次治療として使用されている。また，最新の NCCN ガイドラインでは，GC 療法とデュルバルマブの併用療法が GC 療法に対して優越性（OS の中央値；12.8 ヵ月対 11.5 ヵ月，HR 0.80，95% CI 0.66-0.97，P=0.021）を示し（Oh, et al., 2022），切除不能胆道癌の一次治療として強く推奨されている（NCCN guidelines v2.2023）。

国内においては，GC 療法に加え，ゲムシタビンとテガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合薬（S-1）併用（以下，GS）療法及び GC 療法に S-1 を併用した GCS 療法が胆道癌に対する一次治療として強く推奨されている（胆道癌診療ガイドライン第 3 版; Okusaka, et al., 2010; Morizane, et al., 2019; Ioka, et al., 2023）。

二次治療に関しては，GC 治療後に増悪の認められた胆道癌を対象にフルオロウラシル・レボホリナート・オキサリプラチン（以下，FOLFOX）併用療法が推奨されているものの（NCCN guidelines v2.2023），日本においては未承認である。

国内においては，ゲムシタビンベースの併用化学療法後の二次治療としてフルオロピリミジン系抗がん剤を中心としたレジメンが最も多く検討されており，実臨床においては S-1 が二次治療として広く用いられているが推奨レベルは低い（胆道癌診療ガイドライン第 3 版）。

近年，胆道癌ではゲノム異常に基づく分子標的治療薬の開発が多く検討されている。高頻度マイクロサテライト不安定性（microsatellite instability-high，以下，MSI-H）固形腫瘍に対するペ

ムブロリズマブ（Le, et al., 2017），胆道癌を含む *NTRK*（*neurotrophic tyrosine receptor kinase*）融合遺伝子を有する固形がんに対するエヌトレクチニブ及びラロトレクチニブ（Doebele, et al., 2020; Drilon, et al., 2018），*IDH1* 変異を有する胆道癌に対するイボシデニブ（Abou-Alfa, et al., 2020a），*FGFR2* 融合遺伝子又は遺伝子再構成陽性を有する肝内胆管癌に対するペミガチニブ及びフチバチニブ（Abou-Alfa, et al., 2020b; Goyal, et al., 2023）が，NCCN ガイドラインにおいても推奨されている（NCCN guidelines v2.2023）。

このように，胆道癌の二次治療において，国際的に強く推奨される標準的な治療は存在せず，治療の選択肢も少ない。そのため，いまだに予後不良であり，アンメットメディカルニーズの非常に高い疾患であるため，新たな治療法の開発が求められている。

1.5.3 開発の経緯（品質及び非臨床）

本薬の開発において品質及び非臨床試験は 20[redacted] 年より開始された。これらの経緯図を以下の図 1.5.3-1 に示す。

試験の種類／内容	[redacted]
構造決定，物性並びに規格及び試験方法	
安定性 原薬 製剤	
薬理 効力を裏付ける試験 副次的薬理 安全性薬理	
薬物動態	
毒性 単回/反復 遺伝 生殖発生 その他	

試験期間，図中の数字は月を示す。

図 1.5.3-1 開発の経緯図（品質・非臨床試験）

1.5.3.1 品質に関する試験

原薬（タスルグラチニブコハク酸塩）の化学構造の決定及び物性に関する検討はエーザイ株式会社において，製造方法に関する検討は[redacted]，[redacted]及びエーザイ株式会社において，規格及び試験方法に関する検討及び安定性試験は[redacted]及びエーザイ株式会社において実施した。長期保存試験は[redacted]箇月までの予定で試験を継続中であり，申請時には 12 箇月までの結果を得ている。

製剤（タスフィゴ錠 35 mg）の処方，製造方法並びに規格及び試験方法に関する検討及び安定性試験はエーザイ株式会社において実施した。長期保存試験は[redacted]箇月までの予定で試験を継続

中であり，申請時には 12 箇月までの結果を得ている。

1.5.3.2 非臨床試験

1.5.3.2.1 薬理

本薬の薬理試験は 20[redacted]年 12 月から 20[redacted]年 9 月に実施した。

In vitro 試験では，無細胞系において本薬の各種キナーゼに対する阻害作用を評価した。また細胞系において，FGFR が恒常的活性化していることが知られている各種ヒト癌細胞株（SNU-16，NCI-H1581，AN3 CA 及び RT112/84）の細胞増殖に対する抑制作用を評価した。この細胞増殖抑制作用が，本薬による FGFR のリン酸化阻害に基づくものであることを SNU-16 細胞内 FGFR の自己リン酸化阻害作用の評価により確認した。またヒト血管内皮細胞の塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）誘導細胞増殖に対する本薬の抑制作用を評価した。

In vivo 試験では，FGFR 恒常的活性化ヒト癌細胞株（SNU-16，NCI-H1581）のマウス移植モデルにおける本薬の抗腫瘍効果を評価した。また *FGFR2* 融合遺伝子である *FGFR2-KCTD1* を発現させた NIH/3T3 のマウス移植モデル並びに *FGFR2* 融合遺伝子である *FGFR2-BICC1* を有する胆管癌患者由来腫瘍片 CC6204 のマウス移植モデルにおける抗腫瘍効果も評価した。

副次的薬理試験として，各種受容体，トランスポーター及びイオンチャネルからなる 86 種類の分子パネルのリガンド結合に対する本薬の影響を，標識リガンド結合アッセイで評価した。

安全性薬理試験として，本薬の心血管系に及ぼす影響について，ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）導入チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた電気生理学的 in vitro 試験，テレメトリー送信機を埋め込んだ覚醒イヌの単回経口投与試験及びイヌ反復投与毒性試験に組み込んだ心電図検査で評価を行った。中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響については，ラット反復投与毒性試験に組み込んだ機能観察総合評価及び呼吸機能測定で評価を行った。

1.5.3.2.2 薬物動態

本薬の薬物動態（PK）試験は 20[redacted]年 8 月から 20[redacted]年 5 月に実施した。

本薬の PK 試験で用いた動物種（系統）は，ラット（Wistar Hannover）及びイヌ（ビーグル）であった。ラット（Wistar Hannover）及びイヌ（ビーグル）は毒性試験で用いられている動物種（系統）であり，単回経口投与時の PK は，ラット（Wistar Hannover）及びイヌ（ビーグル）での毒性試験時のトキシコキネティクス（TK）の投与 1 日目の結果を利用した。反復経口投与時の PK は，ラット（Wistar Hannover，Sprague Dawley［SD］）及びイヌ（ビーグル）での毒性試験時の TK の結果を利用した。白色ラット（SD），有色ラット（Lister-Hooded）又はイヌ（ビーグル）の吸収，分布，代謝又は排泄は，^{14}C 標識-本薬（[^{14}C]本薬）を用いて評価した。血漿タンパク結合率及び血球移行性は，in vitro 試験で評価した。代謝については，肝細胞，遺伝子組換えヒトチトクローム P450（rCYP）又は肝ミクロソームを用いた in vitro 試験系により評価した。チトクローム P450（CYP）誘導作用はヒト肝細胞を用いて評価し，CYP 阻害作用はヒト肝ミクロソーム又は rCYP を用いて評価した。薬物トランスポーターに対する基質認識性及び阻害作用は，トランスポーター発現細胞及び Caco-2 細胞を用いて評価した。

1.5.3.2.3 毒性

本薬の毒性試験は 20[redacted]年 11 月から 20[redacted]年 4 月に実施した。

本薬の毒性を評価するため，ラット及びイヌを用いた 13 週までの経口投与による反復投与毒性試験，in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験，ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定毒性試験及び in vitro 光毒性試験を実施した。

その結果，ラットの 4 週間反復投与毒性試験（投与量：タスルグラチニブコハク酸塩として 0, 2, 7, 27 mg/kg）では，2 mg/kg 以上で薬理作用に起因すると考えられる血中無機リンの上昇と角膜における石灰沈着，7 mg/kg 以上で種々の組織における上皮の萎縮や石灰沈着，切歯の異形成，27 mg/kg で死亡例，体重増加抑制，摂餌量減少，骨軟骨異形成や被毛の伸長による毛並みの乱れがみられた。4 週間の休薬後は，被毛の異常及び石灰沈着の残存がみられたが，その他の変化については回復性が確認された。

ラットの 13 週間反復投与毒性試験（投与量：タスルグラチニブコハク酸塩として 0, 0.6, 2, 5 mg/kg）では，2 及び 5 mg/kg での血中無機リンの上昇と切歯の形成異常，5 mg/kg での上皮萎縮及び骨軟骨異形成，血中無機リン上昇に伴う種々の組織における石灰沈着など，主要な変化は薬理作用に関連したものであった。0.6 mg/kg では毒性変化はみられなかった。

イヌの 4 週間反復投与毒性試験（投与量：タスルグラチニブコハク酸塩として 0, 1.5, 5.4, 27 mg/kg）では，1.5 mg/kg より薬理作用に起因すると考えられる骨軟骨異形成と胃の粘液分泌の増加，5.4 mg/kg 以上では血中無機リンの上昇，複数の組織における石灰沈着又は腺上皮の萎縮，動脈病変，被毛の伸長による毛並みの乱れ等がみられた。27 mg/kg では便の異常（水様便，粘液便）と組織学的変化を伴う重篤な消化管毒性がみられ，体重及び摂餌量の著しい減少，活動性の低下を呈し，瀕死例がみられたことから，投与期間を 13 日間に短縮した。4 週間の休薬により被毛の異常，石灰沈着及び骨の変化は残存してみられたが，動物の一般状態及びその他の毒性変化については回復性が認められた。

イヌの 13 週間反復投与毒性試験（投与量：タスルグラチニブコハク酸塩として 0, 0.5, 1, 2 mg/kg）では，被験物質に関連した変化は，2 mg/kg での爪床，角膜，舌の重層上皮の萎縮，並びに 1 mg/kg 以上での被毛の乱れと血中無機リンのわずかな上昇であった。0.5 mg/kg では毒性学的な変化はみられなかった。

以上，ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において，本薬の投与により，種々の組織に FGFR 阻害作用に起因する変化がみられたが，石灰沈着，被毛の伸長を除いていずれの動物種においても 4 週間の休薬後に回復性が認められた。

復帰突然変異試験ではタスルグラチニブコハク酸塩の 5000 μg/plate までの用量をネズミチフス菌 TA100，TA1535，TA98，TA1537 及び大腸菌 WP2 *uvrA* に，S9 mix 存在下あるいは非存在下で処理した結果，遺伝子突然変異誘発作用はみられなかった。さらに，ヒトリンパ芽球 TK6 細胞を用いた in vitro 小核試験やラットを用いた小核試験においても陰性であり，染色体異常あるいは異数性誘発作用を示さなかった。これらのデータから，本薬は遺伝毒性の潜在的リスクはないことが示唆された。

ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験の用量設定試験（投与量：タスルグラチニブコハク酸塩として 0.6，2，5 mg/kg）の結果，母動物への影響はどの投与量でもみられなかった。胎児では体重の低値，着床後吸収胚の増加，外表異常，内臓異常，骨格・骨化異常所見が 5 mg/kg で，

内臓異常が 2 mg/kg でみられ，本薬が催奇形性を有することが示唆された。0.6 mg/kg では胎児に変化はみられなかった。FGFR 阻害による催奇形性は同様なメカニズムを有する他の化合物でもみられており，薬理作用に起因した影響であると考えられた。

光毒性についてマウス線維芽細胞 BALB/3T3 を用いた in vitro 光毒性試験を行った結果，本薬には光毒性のポテンシャルがないことが示された。

1.5.4 臨床試験（臨床試験）

1.5.4.1 今回の承認申請に用いる臨床試験パッケージ

本承認申請における臨床試験パッケージを表 1.5.4-1 に，臨床開発経緯を図 1.5.4-1 に示した。

表 1.5.4-1　臨床試験パッケージ

試験の種類	試験名	対象	試験の主な目的	本薬の投与方法	被験者数	資料区分
第 1 相	101 試験	Part 1：固形がん Part 2：*FGFR2* 遺伝子増幅を有する又は FGFR2 タンパクを高発現する胃癌患者，*FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者	忍容性，安全性の検討 Part 1：最大耐量（MTD）の推定 Part 2：安全性及び予備的な有効性の検討	Part 1： 1～180 mg QD 経口投与 Part 2： 140 mg QD 経口投与	Part 1：24 例 Part 2：16 例 （胆管癌：6 例，胃癌：10 例） 計 40 例	評価
第 2 相	201 試験	進行又は転移性の *FGFR2* 融合遺伝子を有する切除不能な胆管癌患者	有効性（客観的奏効率［ORR］），安全性の評価	140 mg QD 経口投与	63 例	評価
第 1 相	002 試験	健康成人	マスバランス	^{14}C 標識された本薬 35 mg 単回経口投与	8 例	評価
第 1 相	003 試験	健康成人	薬物動態に及ぼす食事の影響及び薬物相互作用	35 mg 単回経口投与	42 例	評価

QD = 1 日 1 回

試験名	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
101 試験	10 ◀	―	―	―	―	―	―	― ▶ 9		
201 試験							1 ◀	―	■	■
002 試験							9 ◀▶ 10			
003 試験							10 ◀ ― ▶ 3			

◀▶ 総括報告書記載の試験期間。
201 試験は投与継続例が含まれるため，図中の数字は開始月～カットオフ時点の月を示す。

図 1.5.4-1 開発経緯図

1.5.4.2 E7090-J081-101 試験（第 1 相試験：101 試験）

本治験は固形がん患者を対象とした第 1 相試験であり，用量漸増パート（Part 1）と拡張パート（Part 2）の 2 つのパートから構成されている。Part 1 において本薬の安全性及び忍容性を評価し，Part 2 の推奨用量を 140 mg 1 日 1 回（QD）に決定した。Part 2 においては，固形がん患者のうち *FGFR2* 遺伝子増幅を有する又は FGFR2 タンパクが高発現している胃癌患者並びに *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者を対象とし，本薬 140 mg QD を投与し，安全性及び予備的な有

効性を評価した。その結果，胆管癌患者（6 例）において主治医判定による PR が 5 例（うち 4 例は confirmed PR）認められ，奏効率（ORR）は 83.3%であった。また，発現した副作用は，減量又は休薬等の適切な処置により管理可能であった。本治験では薬物動態及び血中薬力学マーカーも評価した。

1.5.4.3 E7090-J000-201 試験（第 2 相試験：201 試験）

本治験は，*FGFR2* 融合遺伝子を有する切除不能進行性又は転移性の胆管癌患者を対象とした，多施設共同，非盲検，単群の国際共同（日本，中国）第 2 相試験であり，本薬の有効性及び安全性を評価した。本治験の主要評価項目は，独立画像判定に基づく ORR とした。

ゲムシタビン併用化学療法歴のある *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者に対し，本薬 140 mg QD が投与された。その結果，独立画像判定による ORR は 30.2%（90%信頼区間：20.7, 41.0）であり，90%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値（15%）を上回り，本薬は臨床的意義のある抗腫瘍効果を示した。また，発現した副作用は，減量又は休薬等の適切な処置により管理可能であった。本治験では薬物動態，血中薬力学マーカー及び心室再分極への影響も評価した。

1.5.4.4 臨床薬理試験

101 試験及び 201 試験に加えて臨床薬理試験 2 試験を実施し，マスバランス（002 試験）及び食事の影響，胃酸分泌抑制剤との相互作用及びチトクローム P450（CYP）3A 誘導剤との相互作用（003 試験）を検討した。

1.5.5 対面助言

1.5.5.1 [redacted]相談

201 試験実施に際し，20[redacted]年[redacted]月に[redacted]を実施し，[redacted]の協議を行った。

1.5.5.2 [redacted]相談

201 試験結果に基づく申請に際し，20[redacted]年[redacted]月に[redacted]を実施し，[redacted]の確認を行った。

1.5.6 先駆け審査指定制度

2019 年 4 月 8 日付で「*FGFR2* 融合遺伝子を有する切除不能な胆道癌」に対する先駆け審査指定制度の対象品目の指定を受けたものの（先駆審査［31 薬］第 5 号），ペマジール錠（一般名：ペミガチニブ）が 2021 年 3 月 23 日に承認されたことに伴い先駆け指定要件を満たさなくなったため，2021 年 6 月 30 日の薬事・食品衛生審議会薬事分科会で指定は取り消されている。

1.5.7 希少疾病用医薬品指定制度

本薬は 2021 年 2 月 19 日付で「*FGFR2* 融合遺伝子を有する切除不能な胆道癌」に対する希少疾病用医薬品の指定を受けている（指定番号［R3 薬］第 503 号）。

1.5.8 まとめ

201 試験の結果，有効性の主要評価項目である独立画像判定による ORR において，本薬は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管癌患者に対する有効性が示された。また，発現した副作用は，休薬・減量等により管理可能であった。

以上より，本薬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に対する承認申請に必要な試験成績が十分に得られていると判断し，以下の効能・効果及び用法・用量にて製造販売承認申請を行うこととした。

効能又は効果：がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌
用法及び用量：通常，成人には，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。

1.5.9 参考文献

Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study Lancet Oncol. 2020a;21:796–807.

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. 2020b;21:671–84.

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;59:1427–34.

Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, Lopez HU, Fantin VR, Straley KS, et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. Oncologist. 2012;17:72–9.

Cristinziano G, Porru M, Lamberti D, Buglioni S, Rollo F, Amoreo CA, et al. FGFR2 fusion proteins drive oncogenic transformation of mouse liver organoids towards cholangiocarcinoma. J Hepatology. 2021;75:351–62.

Dieci MV, Arnedos M, Andre F, Soria JC. Fibroblast growth factor receptor inhibitors as a cancer treatment: from a biologic rationale to medical perspectives. Cancer Discov. 2013;3:264–79.

Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. Lancet Oncol. 2020;21:271–82.

Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion–positive cancers in adults and children. N Engl J Med. 2018;378:731–9.

Farshidfar F, Zheng S, Gingras MC, Newton Y, Shih J, Robertson AG, et al. Integrative genomic analysis of cholangiocarcinoma identifies distinct IDH-mutant molecular profiles. Cell Rep. 2017;18:2780–94.

Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB, et al. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma. N Engl J Med. 2023;388:228–39.

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;45:1630–8.

Haugsten EM, Wiedlocha A, Olsnes S, Wesche J. Roles of Fibroblast growth factor receptors in carcinogenesis. Mol Cancer Res. 2010;8:1439–52.

Hezel AF, Zhu AX. Systemic therapy for biliary tract cancer. The Oncologist. 2008;13:415–23.

Ioka T, Kanai M, Kobayashi S, Sakai D, Eguchi H, Baba H, et al. Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 versus gemcitabine, cisplatin for advanced biliary tract cancer (KHBO1401- MITSUBA). J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2023;30:102–10.

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. Cancer Ther. 2020;19:847–57.

Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017;357:409–13.

Luo X, Yuan L, Wang Y, Ge R, Sun Y, Wei G. Survival outcomes and prognostic factors of surgical therapy for all potentially resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a large single-center cohort study. J Gastrointest Surg. 2014;18:562–72.

Mahipal A, Tella SH, Kommalapati A, Anaya D, Kim R. FGFR2 genomic aberrations: Achilles heel in the management of advanced cholangiocarcinoma. Cancer Treat Rev. 2019;78:1–7.

Maruki Y, Morizane C, Arai Y, Ikeda M, Ueno M, Ioka T, et al. Molecular detection and clinicopathological characteristics of advanced/recurrent biliary tract carcinomas harboring the FGFR2 rearrangements: a prospective observational study (PRELUDE Study). J Gastroenterol. 2021;56:250–60.

Miyano SW, Yamamoto Y, Kodama K, Miyajima Y, Mikamoto M, Nakagawa T, et al. E7090, a novel selective inhibitor of fibroblast growth factor receptors, displays potent antitumor activity and prolongs survival in preclinical models. Molecular Cancer Therapeutics. 2016;15:2630–9.

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(12):1950–8.

Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, Shirota T, Elzawahry A, Kato M, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. Nat Genet. 2015;47:1003–10.

NCCN. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Biliary Tract Cancers Version 2.2023.

Oh DY, He AR, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. NEJM Evid. 2022;1.

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;103:469–74.

Pattanathien P, Khuntikeo N, Promthet S, Kamsa-ard S. Survival rate of extrahepatic cholangiocarcinoma patients after surgical treatment in Thailand. Asian Pacific J Cancer Prev. 2013;14:321–4.

Ronnekleiv-Kelly SM, Pawlik TM. Staging of intrahepatic cholangiocarcinoma. Hepatobiliary Surg Nutr. 2017;6:35–43.

Sriputtha S, Khuntikeo N, Promthet S, Kamsa-ard S. Survival rate of intrahepatic cholangiocarcinoma patients after surgical treatment in Thailand. Asian Pacific J Cancer Prev. 2013;14:1107–10.

Thunyaharn N, Promthet S, Wiangnon S, Suwanrungruang K, Kamsa-ard S. Survival of cholangiocarcinoma patients in northeastern Thailand after supportive treatment. Asian Pacific J Cancer Prev. 2013;14:7029–32.

Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. Nat Rev Cancer. 2010;10:116–29.

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;362:1273–81.

Yao D, Kunam VK, Li X. A review of the clinical diagnosis and therapy of cholangiocarcinoma. J Int Med Res. 2014;42:3–16.

Yusoff AR, Razak MM, Yoong BK, Vijeyasingam R, Siti ZM. Survival analysis of cholangiocarcinoma: A 10-year experience in Malaysia. World J Gastroenterol. 2012;18:458–65.

Zeng X, Tao H. Diagnostic and prognostic serum marker of cholangiocarcinoma (review). Oncol Letters. 2015;9:3–8.

2021 年がん診療連携拠点病院等院内がん登録全国集計報告書

日本肝胆膵外科学会 胆道癌診療ガイドライン　改訂第 3 版. 2019.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認・許可状況

2023 年 11 月現在，本薬は世界のいずれの国においても承認されていない。

1.7. 同種同効品一覧表

タスルグラチニブ

同種同効品一覧表

表 1　同種同効品一覧表

販売名	タスフィゴ錠 35 mg	ペマジール錠 4.5 mg	リトゴビ錠 4 mg
一般名	タスルグラチニブコハク酸塩	ペミガチニブ	フチバチニブ
会社名	エーザイ株式会社	インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社	大鵬薬品工業株式会社
効能又は効果	がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌	がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌 *FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍	がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌
添付文書改訂日	-	2023 年 10 月	2023 年 6 月

**2023年10月改訂（第5版）
*2023年3月改訂（第4版、効能又は効果、用法及び用量変更）
貯法：室温保存
**有効期間：48カ月

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	30300AMX00259000
販売開始	2021年6月

抗悪性腫瘍剤/FGFR阻害剤
劇薬、処方箋医薬品[注)]
ペミガチニブ錠

ペマジール®錠4.5mg

Pemazyre® Tablets

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4．効能又は効果

○がん化学療法後に増悪した*FGFR2*融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌
＊○*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍

＊5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉
5.1「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]
〈がん化学療法後に増悪した*FGFR2*融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌〉
5.2 本剤の一次治療としての有効性及び安全性は確立していない。
5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.4 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*FGFR2*融合遺伝子が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
〈*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍〉
5.5 染色体検査又は遺伝子検査により8p11染色体領域の転座が確認され、*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍と診断された患者に投与すること。なお、*FGFR1*融合遺伝子陽性の確認は、十分な経験を有する検査施設において実施すること。

6．用法及び用量

〈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〉
通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを14日間経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
＊〈*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍〉
通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。[8.1、8.2、11.1、11.2参照]
＊減量の目安

減量レベル	投与量	
	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	*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍
通常投与量	13.5mg	13.5mg
1段階減量	9mg	9mg
2段階減量	4.5mg	4.5mg
3段階減量	投与中止	原則投与中止[注)]

注）2段階減量時点で奏効が認められ、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、4.5mgを14日間投与後に7日間休薬を1サイクルとして投与を継続することができる。4.5mgを14日間投与後に7日間休薬で副作用が発現した場合には投与を中止すること。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度[注1)]	処置
網膜剥離	—	・症状がある場合又は検査で異常が認められた場合は、本剤を休薬する。 ・休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。改善しない場合は、本剤の投与を中止する。

エーザイ株式会社

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

注1）GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 網膜剥離があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に眼科検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[7.2、11.1.1 参照]

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

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

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B又はC）

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

9.4 生殖能を有する者

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

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

9.5 妊婦

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

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4で代謝される。[16.4 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 網膜剥離（6.1%）

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

＊11.1.2 高リン血症（59.5%）

[7.2、8.2 参照]

＊11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満
血液及びリンパ系障害		貧血	血小板数減少、白血球数減少、好中球数減少、血中クレアチニン増加
眼障害	ドライアイ(33.8%)、睫毛乱生、角膜障害、結膜炎	霧視	眼痛、羞明
胃腸障害	下痢（42.6%）、口内炎(45.3%)、口内乾燥（35.1%）、悪心、便秘、腹痛	嘔吐	腹部膨満、消化不良、胃食道逆流性疾患、嚥下障害
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労（36.5%）、体重減少	末梢性浮腫	
肝胆道系障害		ALP増加	高ビリルビン血症、ALT増加、AST増加、トランスアミナーゼ上昇
感染症及び寄生虫症			爪真菌症、尿路感染
代謝及び栄養障害	食欲減退、低リン血症	高カルシウム血症、ビタミンD減少	脱水、低ナトリウム血症
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、四肢痛	筋肉痛	背部痛、筋痙縮、筋骨格痛、筋力低下
神経系障害	味覚障害(39.2%)	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、頭痛	錯感覚、記憶障害
腎及び尿路障害			急性腎障害、排尿困難

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血、鼻乾燥	口腔咽頭痛、呼吸困難、鼻閉
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症(56.8%)、爪の障害(49.3%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乾燥	発疹、爪囲炎、紅斑	ざ瘡様皮膚炎、そう痒症、毛髪成長異常、陥入爪、皮膚潰瘍
その他			血中副甲状腺ホルモン減少

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

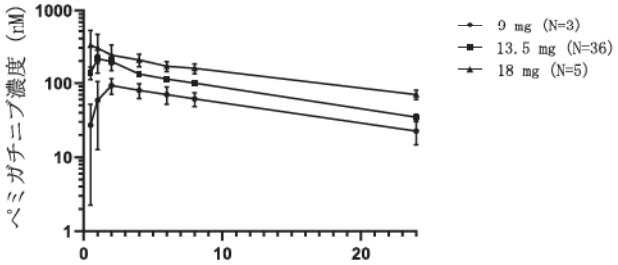
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

＊16.1.1 単回投与及び反復投与

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

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



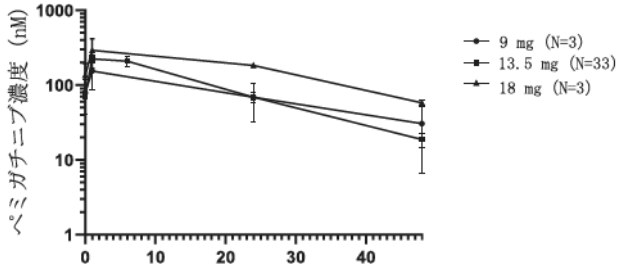
投与後時間（h）

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

投与量（症例数）	C_{max}（nM）	T_{max}（h）	AUC_{0-24}（h・nM）
9mg（n=3）	110（32.1）	1.90（0.783, 3.95）	1120（12.2）
13.5mg（n=36）	216（77.0）	1.43（0.50, 6.00）	1880（41.2）
18mg（n=5）	344（96.7）	1.02（0.467, 6.02）	3310（33.7）

値は幾何平均値（幾何変動係数%）、T_{max}は中央値（範囲）で示した。

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



投与後時間（h）

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

投与量（症例数）	$C_{max,ss}$（nM）	T_{max}（h）	$C_{min,ss}$（nM）	CL_{ss}/F（L/h）	V_z/F（L）	$AUC_{ss,0-24}$（h・nM）	$t_{1/2}$（h）
9mg（n=3）	127（89.9）	0.967（0.917, 1.00）	60.4（92.9）	8.99（91.0）	209（48.1）	2050（91.0）	16.1（43.6）
13.5mg（n=33）	195（77.8）	1.02（0.75, 24.0）	56.0（61.0）	10.2（55.5）	201（76.9）	2720（55.5）	13.6（49.2）
18mg（n=3）	385（81.1）	0.83（0.00, 1.00）	199.0（24.7）	5.63（43.8）	154（116）	6560（43.8）	18.9（54.3）

値は幾何平均値（幾何変動係数%）、T_{max}は中央値（範囲）で示した。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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

16.3 分布

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

16.4 代謝

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

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

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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

16.6.2 肝機能障害患者

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

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

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

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

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

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

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

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

注2）本剤の承認された用量は13.5mgである。

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
〈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〉

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（INCB 54828-202試験）
化学療法歴のある*FGFR2*融合遺伝子陽性[注3)]の治癒切除不能な胆管癌患者を対象としたコホートにおいて、107例（うち日本人患者2例）に本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与を継続した。主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づく独立評価判定による奏効率（%）は、35.5（95%信頼区間（CI）：26.5-45.4）であった[14]。

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

本剤が投与された107例中101例（94.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、脱毛症60例（56.1%）、高リン血症54例（50.5%）、味覚異常47例（43.9%）、下痢44例（41.1%）等であった。[5.1 参照]

〈*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍〉

＊17.1.2 国際共同第Ⅱ相試験（INCB 54828-203試験）
*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍[注4)、注5)]を有する患者41例（うち日本人患者2例）に本剤13.5mgを経口で1日1回連日投与又は間欠投与[注6)]した。主要評価項目である治験担当医師判定による完全奏効率（%）は、62.5（95%CI：45.8-77.3）（25/40例）であった。連日投与が行われた集団（27例）における完全奏効率（%）は66.7（95%CI：46.0-83.5）（18/27例）であった（2021年6月30日データカットオフ）[15]。

注4）試験への組入れ時点で、同種造血幹細胞移植に適格かつドナーが存在し、同種造血幹細胞移植の実施が可能である患者は除外された。

注5）病型として、骨髄増殖性腫瘍、前駆リンパ性腫瘍、急性骨髄性白血病、系統不明な急性白血病、骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍が含まれていた。

注6）14日間投与後に7日間休薬を1サイクルとして投与を繰り返す。*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍に対して承認された用法は連日投与である。

本剤が投与された41例中40例（97.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、高リン血症が29例（70.7%）、脱毛症が23例（56.1%）、下痢が18例（43.9%）及び口内炎が18例（43.9%）等であった。[5.1 参照]

18. 薬効薬理
18.1 作用機序
ペミガチニブは、線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）のチロシンキナーゼ活性を阻害する低分子化合物である。ペミガチニブは、FGFR融合タンパク等のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[16]。

＊18.2 抗腫瘍効果
ペミガチニブは、FGFR融合タンパクを発現する胆管癌患者由来CTG-0997腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス及びFGFR融合タンパクを発現するヒト急性骨髄性白血病由来KG-1細胞株を皮下移植したインターロイキン2受容体γ鎖の欠損を有する非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[17]。

19. 有効成分に関する理化学的知見
一般的名称：ペミガチニブ（Pemigatinib）（JAN）

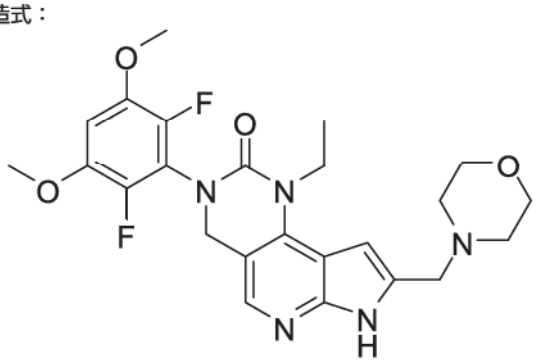
化学名：3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-ethyl-8-(morpholin-4-ylmethyl)-1,3,4,7-tetrahydro-*2H*-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-2-one

分子式：$C_{24}H_{27}F_2N_5O_4$

分子量：487.5

性　状：白色の固体である。

化学構造式：



融　点：284.3℃.

21. 承認条件
21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

22. 包装
42錠［14錠（PTP）×3］
14錠［14錠（PTP）×1］

＊23. 主要文献

1) 社内資料：生殖発生毒性（2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.6）
2) 社内資料：反復投与毒性試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.3）
3) 社内資料：進行性悪性腫瘍を有する日本人患者を対象とする第1相、用量漸増及び用量拡大試験（INCB 54828-102試験）（2023年3月27日承認、CTD 2.7.2.2.1.2）
4) 社内資料：食事の影響に関する試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.6.1.2）
5) 社内資料：タンパク結合（2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.4.3）
6) 社内資料：代謝*In vitro*試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.5.1）
7) 社内資料：ヒトでの吸収、代謝及び排泄試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.2）

8) 社内資料：腎機能障害患者における試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.5.2）
9) 社内資料：肝機能障害患者における試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.5.1）
10) 社内資料：CYP3A4を介した薬物相互作用試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.3.1）
11) 社内資料：モデルの適用（2021年3月23日承認、CTD2.7.2.2.4.2）
12) 社内資料：胃pH調整剤を介した薬物相互作用試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.3.2）
13) 社内資料：吸収*In vitro*試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.3.1）
14) Abou-Alfa GK, et al.：Lancet Oncol.2020 May 01.21 (5)：671-684
15) 社内資料：INCB 54828-203試験（2023年3月27日承認、CTD 2.7.6.2）
16) 社内資料：*In vitro*薬理試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.2）
17) 社内資料：*In vivo*薬理試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

2023年6月作成（第1版）

日本標準商品分類番号	874291

貯　　法：室温保存
有効期間：48箇月

承認番号	30500AMX00132000
販売開始	2023年9月

抗悪性腫瘍剤/FGFR[注] 阻害剤

フチバチニブ錠

劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

リトゴビ®錠4mg

LYTGOBI® tablets

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

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した*FGFR2*融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の一次治療としての有効性及び安全性は確立していない。

5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

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

減量の目安

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

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度[注]	処置
網膜剥離	－	・症状がある場合又は検査で悪化が認められた場合は、本剤を休薬する。 ・休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。改善しない場合は、本剤の投与を中止する。
高リン血症	血清リン濃度5.5mg/dL以上～7mg/dL以下	・リン制限食に加え、高リン血症治療剤を投与する。
	血清リン濃度7mg/dL超～10mg/dL以下	・リン制限食に加え、1段階減量し、高リン血症治療剤を投与する。 ・1段階減量後2週間以内に血清リン濃度が7mg/dL以下に改善した場合は、1段階減量の用量で本剤の投与を継続できる。 ・1段階減量後2週間以内に血清リン濃度が7mg/dL以下に改善しない場合は、さらに1段階減量する。 ・2段階減量後2週間以内に血清リン濃度が7mg/dL以下に改善しない場合は、7mg/dL以下になるまで本剤を休薬する。休薬後7mg/dL以下に改善した場合は、休薬前の用量で本剤の投与を再開できる。
	血清リン濃度10mg/dL超	・リン制限食に加え、高リン血症治療剤を投与する。 ・血清リン濃度が7mg/dL以下になるまで本剤を休薬する。休薬後7mg/dL以下に改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。 ・2段階減量後、血清リン濃度が10mg/dLを超えた場合は、本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade3	・Grade1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、1段階減量して本剤の投与を再開できる。なお、血液毒性について、1週間以内に回復した場合は、同一用量で本剤の投与を再開できる。
	Grade4	・本剤の投与を中止する。

注）GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B又はC）

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

9.4 生殖能を有する者

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

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 網膜剥離

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

11.1.2 高リン血症（91.3%）

[7.3、8.2 参照]

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

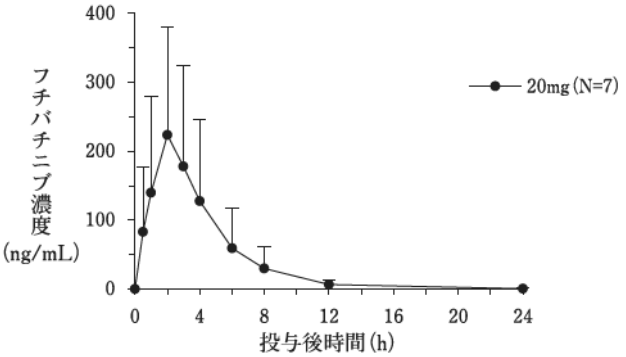
反復投与毒性試験（ラット及びイヌ）において、種々の器官及び組織の異所性石灰化、骨・軟骨形成異常等の変化が臨床曝露量未満に相当する用量で認められた[3]。[9.6 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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



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

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

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

値は平均値±標準偏差、T_{max}は中央値（最小値、最大値）で示した。

16.1.2 反復投与

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

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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

16.3 分布

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

16.4 代謝

フチバチニブは主にCYP3Aによって代謝される[2]（*in vitro*）。

健康成人6例に^{14}C標識体を含むフチバチニブ20mgの溶液を単回経口投与したとき、血漿中の主な本剤由来成分は未変化体であった（血漿中総放射能に対する割合は59.19%）[7]。血漿中における主な代謝物はシステイニルグリシン抱合体であった（外国人データ）。[10. 参照]

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

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

16.7.2 カルバマゼピン、エファビレンツ

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

16.7.3 イトラコナゾール

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

16.7.4 クラリスロマイシン、フルコナゾール

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

16.7.5 ジゴキシン、ロスバスタチン

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

16.7.6 その他

(1) ランソプラゾール

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

(2) ミダゾラム

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

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

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（TAS-120-101試験）

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

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

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フチバチニブは、線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）のチロシンキナーゼ活性を不可逆的に阻害する低分子化合物である。フチバチニブは、FGFR融合タンパク等のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[15]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：フチバチニブ（Futibatinib）（JAN）

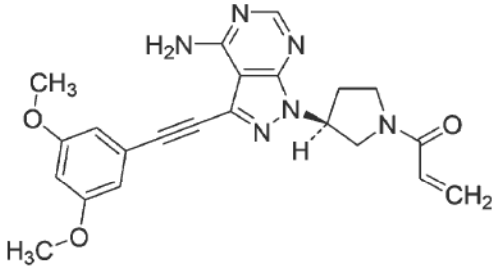
化学名：1-[(3S)-3-{4-Amino-3-[(3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl}pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-one

分子式：$C_{22}H_{22}N_6O_3$

分子量：418.45

性　状：白色の結晶性の粉末である。

化学構造式：



21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

22．包装

PTP包装：35錠（5錠×7）

23．主要文献

1) 胚・胎児発生に関する試験（2023年6月26日承認、CTD 2.6.6.6）
2) 薬物動態試験（2023年6月26日承認、CTD 2.7.2.1.2）
3) 反復投与毒性試験（2023年6月26日承認、CTD 2.6.6.3）
4) 臨床薬理試験（2023年6月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.2）
5) 臨床薬理試験（2023年6月26日承認、CTD 2.7.2.3.1.2）
6) 臨床薬理試験（2023年6月26日承認、CTD 2.7.2.2.3.2）
7) 薬物動態試験（2023年6月26日承認、CTD 2.7.2.2.3.4.2）
8) 社内資料：薬物動態試験，研究報告書No.RR23PK001
9) 臨床薬理試験（2023年6月26日承認、CTD 2.7.2.2.4.1）
10) 臨床薬理試験（2023年6月26日承認、CTD 2.7.2.2.4.2）
11) 薬物動態試験（2023年6月26日承認、CTD 2.7.2.2.5）
12) 臨床薬理試験（2023年6月26日承認、CTD 2.7.2.2.3.3）
13) 臨床薬理試験（2023年6月26日承認、CTD 2.7.2.2.4.3）
14) TAS-120-101試験第Ⅱ相パート（2023年6月26日承認、CTD 2.7.6.9.2）
15) Goyal, L, et al. : Cancer Discov. 2019 ; 9 (8) : 1064-1079

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

25．保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2024年8月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

最新の添付文書を参照すること

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号

貯　　法：室温保存
有効期間：3 年

処方箋医薬品[注)]

承認番号	
販売開始	年　月

抗悪性腫瘍剤／FGFR 阻害剤
タスルグラチニブコハク酸塩錠

タスフィゴ錠 35mg　（案）

TASFYGO Tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タスフィゴ錠35mg
有効成分	1錠中にタスルグラチニブコハク酸塩45.5mg（タスルグラチニブとして35mg）
添加剤	黄色三二酸化鉄、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒプロメロース、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000

3.2 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外形			色
		表	裏	側面	
タスフィゴ錠 35 mg	フィルムコーティング錠				黄色
	TAS Є35	直径（mm）・質量（mm）・厚さ（mm） 8.1　206.0　4.2			

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した*FGFR2*融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

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

減量の目安

減量レベル	投与量
通常投与量	140mg
1 段階減量	105mg
2 段階減量	70mg
3 段階減量	35mg
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 5.5mg/dL 以上 7.0mg/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 7.1mg/dL 以上 9.0mg/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 7.1mg/dL 以上が 2 週間継続する場合、7.0mg/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 9.1mg/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 7.0mg/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（140mg から 105mg）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。

8. 重要な基本的注意

8.1 高リン血症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血清リン濃度を測定し、血清リン濃度の変動に注意すること。［7.3、11.1.1 参照］

8.2 網膜剥離があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に眼科検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。［7.3、11.1.2 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5参照］

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後6日間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で催奇形性（骨格、内臓及び外表異常等）が報告されている。［9.4.1、9.4.2参照］

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 高リン血症（82.6%）

［7.3、8.1参照］

11.1.2 網膜剥離

網膜剥離（8.7%）、漿液性網膜剥離（8.7%）等があらわれることがある。霧視、飛蚊症、視野欠損、光視症、視力低下等が認められた場合には、眼科検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［7.3、8.2 参照］

11.2 その他の副作用

	20%以上	5～20%未満	5%未満
血液及びリンパ系障害		血小板減少、白血球減少、好中球減少	リンパ球減少、ヘモグロビン減少
眼障害		ドライアイ、角膜炎、角膜上皮欠損、眼球乾燥症、黄斑浮腫、霧視、網膜下液	白内障、角膜混濁、角膜障害、黄斑変性、点状角膜炎
胃腸障害	下痢（33.3%）、口内炎（24.6%）	口内乾燥、便秘、悪心、嘔吐	腹痛、口腔内潰瘍形成、腹部膨満、食道炎
一般・全身障害		倦怠感	疲労、口渇
肝胆道系障害		AST増加、ALT増加、ALP増加、血中ビリルビン増加	肝損傷、抱合ビリルビン増加、γ-GTP増加
感染症	爪囲炎（26.1%）		咽頭炎、鼻炎
代謝及び栄養障害		リパーゼ増加、食欲減退、高カルシウム血症、高尿酸血症	低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン血症、低アルブミン血症、低クロール血症、低カリウム血症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	CK増加
神経系障害	味覚障害（24.6%）		
精神障害			不眠症
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	尿中蛋白陽性、尿中白血球陽性
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血、鼻乾燥	
皮膚及び皮下組織障害	爪障害（72.5%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（49.3%）	脱毛症、皮膚乾燥、発疹	過角化、瘙痒症、皮膚亀裂
その他			高血圧

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

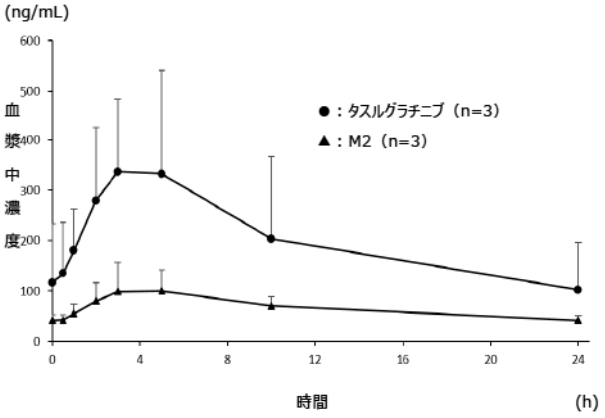
本剤のラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、種々の組織における異所性石灰化、上皮の萎縮、骨・軟骨形成異常等の変化が臨床曝露量未満に相当する用量で認められた。［9.6 参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

日本人進行固形癌患者 3 例に本剤 140mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの、投与 8 日目の血漿中タスルグラチニブ及び M2（タスルグラチニブの主要な活性代謝物）の濃度推移を図に、初回投与後及び反復投与 8 日目の薬物動態パラメータを表に示した。反復投与 8 日目の薬物動態は、初回投与の結果から推測可能であり、タスルグラチニブ及び M2 の $AUC_{(0\text{-}24h)}$の累積係数の平均値は 1.97 及び 2.35 であった [1)]。



進行固形癌患者に本剤 140mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの投与 8 日目の血漿中タスルグラチニブ及び M2 濃度（平均値+標準偏差）

進行固形癌患者に本剤 140mg を単回及び 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中タスルグラチニブ及び M2 の薬物動態パラメータ

投与時期	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0-24h)}$ (ng•h/mL)	$t_{½}$ (h)
タスルグラチニブ					
単回投与	3	227 (118)	4.88 (3.00、5.08)	2460 (1580)	18.3 (5.13)
反復投与 8 日目	3	372 (173)	5.00 (2.98、5.08)	4800 (3480)	―
M2					
単回投与	3	63.8 (36.1)	5.00 (4.88、5.08)	741 (290)	26.0 (8.52)
反復投与 8 日目	3	106 (51.8)	5.00 (2.98、5.08)	1620 (460)	―

平均値（標準偏差）、ただし t_{max} は中央値（最小値、最大値）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人14例に本剤35mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食（約800-1000kcal、脂質含量約50%）後投与におけるタスクルグラチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.672及び0.771であり、t_{max}は1時間遅延した。また、M2のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.532及び0.702であり、t_{max}は空腹時投与と高脂肪食後投与で同程度であった[2]。［7.2参照］

16.3 分布

タスルグラチニブ及びM2のヒト血漿蛋白結合率（*in vitro*）は、それぞれ約93.7%（検討濃度：100～3000ng/mL）及び約90.0%（検討濃度：30～1000ng/mL）であった。タスルグラチニブ及びM2は、アルブミン、α1-酸性糖蛋白質及びγ-グロブリンのうち、アルブミンに対して最も強い結合を示した[3]。

16.4 代謝

タスルグラチニブは、主としてCYP4F12を介してM2に代謝され、CYP2J2及びCYP3A4によっても代謝された。M2はCYP2J2、CYP3A4及びCYP4F12によって代謝された（*in vitro*）[4]。健康成人8例に^{14}C標識体を含む本剤35mgを単回経口投与したとき、投与後48時間までの血漿中において主に未変化体、M2及びM9（M2の酸化誘導体）が検出された（血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ30.9、20.6及び12.3%）（外国人データ）[5]。

16.5 排泄

健康成人8例に^{14}C標識体を含む本剤35mgを単回投与したとき、投与後672時間までに投与した放射能の79.7%が糞中、5.84%が尿中に排泄された。投与後672時間までの糞及び尿中における未変化体の割合（投与放射能に対する割合）は、それぞれ32.08及び2.05%であった。また、糞及び尿中における主な代謝物としてM2が検出された（投与放射能に対する割合は、それぞれ30.53及び2.55%）（外国人データ）[5]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ラベプラゾール

健康成人14例にラベプラゾール20mgを1日1回反復経口投与し、本剤35mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するラベプラゾール併用時のタスルグラチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.07及び1.08であり、M2のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.09及び1.18であった。

16.7.2 リファンピシン

健康成人14例にリファンピシン600mgを1日1回反復経口投与し、本剤35mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用時のタスルグラチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.02及び0.841であり、M2のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.25及び0.878であった。

16.7.3 その他

タスルグラチニブ及びM2はP-gpの基質である。また、タスルグラチニブはCYP3A、CYP4F12及びMATE1を阻害し、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3Aを誘導した。さらに、タスルグラチニブがP-gp及びBCRPを阻害する可能性が示唆された。M2はMATE1を阻害した（*in vitro*）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（E7090-J000-201試験）

化学療法歴のある*FGFR2*融合遺伝子陽性[注)]の治癒切除不能な胆管癌（肝内胆管癌又は肝門部胆管癌）患者63例（うち日本人患者28例）に、本剤140mgを1日1回空腹時に経口投与した。主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づく独立評価判定による奏効率（%）は、30.2（90%信頼区間：20.7-41.0）であった[6]。

注）*FGFR2*融合遺伝子は、FISH法（Break-apart法）を用いて検査された。

本剤が投与された63例中61例（96.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、高リン血症51例（81.0%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群28例（44.4%）、下痢20例（31.7%）、爪囲炎、口内炎14例（各22.2%）等であった。［5.3 参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タスルグラチニブは、線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）のチロシンキナーゼ活性を阻害する低分子化合物である。タスルグラチニブは、FGFR融合タンパク等のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[7)、8)]。

18.2 抗腫瘍効果

タスルグラチニブは、FGFR融合タンパクを発現する胆管癌患者由来CC6204腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[9)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：タスルグラチニブコハク酸塩（Tasurgratinib Succinate）

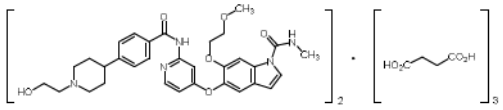
化学名：5-[2-({4-[1-(2-Hydroxyethyl)piperidin-4-yl]benzoyl}amino) pyridin-4-yl]oxy-6-(2-methoxyethoxy)-*N*-methyl-1*H*-indole-1-carboxamide sesquisuccinate

分子式：$(C_{32}H_{37}N_5O_6)_2 \cdot (C_4H_6O_4)_3$

分子量：1529.60

性状：白色の粉末である。
N-メチルピロリドンに溶けやすく、水又はメタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

構造式：



融点：185℃

分配係数：4.0

22. 包装

56錠［14錠（PTP）×4］

23. 主要文献

1）社内資料：固形がん患者における単回及び反復投与試験（101試験）
（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2.2.1）　[XXX-XXXX]

2）社内資料：健康成人を対象とした食事の影響試験（003試験、Part A）
（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.1.2.2）　[XXX-XXXX]

3）社内資料：*In vitro*血漿タンパク結合率
（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.4.2）　[XXX-XXXX]

4）社内資料：代謝に関与するCYP
（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.5.4）　[XXX-XXXX]

5）社内資料：マスバランス試験（002試験）
（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2.2.3）　[XXX-XXXX]

6）社内資料：国際共同第II相試験（201試験）
（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.4）　[XXX-XXXX]
7）社内資料：*In vitro*試験（作用機序）
（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.1）　[XXX-XXXX]
8）Miyano, SW, et al. : Mol Cancer Ther. 2016 ; 15 (11) : 2630-2639
[XXX-XXXX]
9）社内資料：*In vivo*試験（抗腫瘍効果）
（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.2）　[XXX-XXXX]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社　hhcホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル　0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

1.8.2 効能・効果，用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果とその設定根拠

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

【効能又は効果の設定根拠】

国際共同第 2 相試験（E7090-J000-201 試験，以下 201 試験）の成績に基づき，本薬の効能又は効果を上記のとおり設定した。設定根拠を以下に示す。

201 試験は，ゲムシタビン併用化学療法後の *FGFR2* 融合遺伝子を有する切除不能進行性又は転移性の胆管癌患者を対象とした多施設共同，非盲検，単群の第 2 相試験であり，主要評価項目は独立画像判定による客観的奏効率（ORR），副次評価項目は独立画像判定による PFS 及び OS 等であった。有効性解析集団 63 例において，独立画像判定による ORR は 30.2%（90%信頼区間：20.7%，41.0%）であった。90%信頼区間の下限値は，事前に規定した閾値 15%を上回り，本薬の有効性が示された。また，発現した副作用は，減量又は休薬等の処置により管理可能であった。さらに，国内第 1 相試験（E7090-J081-101 試験，以下 101 試験）の拡張パート（Part 2）においても，*FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌に対して，主治医判定による ORR は 83.3%（5/6 例，confirmed PR 4 例を含む）であり，両試験で一貫して良好な有効性結果が得られた。

201 試験は *FGFR2* 融合遺伝子を有する切除不能進行性又は転移性の胆管癌を対象とした試験であったものの，国内における胆のう癌及び乳頭部癌の治療体系は胆管癌と同様であり，二次治療以降は未だ十分なエビデンスは構築されておらず，*FGFR2* 融合遺伝子を有する胆のう癌及び乳頭部癌は極めて稀であることから，*FGFR2* 融合遺伝子を有する胆道癌患者に対して本薬を投与することは可能であると考えた。

以上のことから，本医薬品製造販売承認申請の効能又は効果を「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」と設定した。

1.8.2.2 効能又は効果に関連する注意及びその設定根拠

【効能又は効果に関連する注意】
5.1 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。
5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.3 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1 参照］
5.4 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*FGFR2* 融合遺伝子が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

【効能又は効果に関連する注意の設定根拠】

5.1 及び 5.2 について

本薬の胆道癌に対する一次治療及び術後補助療法としての有効性及び安全性データが得られていないことから，有効性及び安全性は確立していないと考え，設定した。

5.3 について

201 試験に組み入れられた *FGFR2* 融合遺伝子陽性の胆管癌以外の患者に対する有効性及び安全性は確立されておらず，患者の原発部位等について「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うことが必要であると判断し，設定した。

5.4 について

本薬の適応となる患者の選択に際して，期待される臨床効果を得るためには，適切な検査により *FGFR2* 融合遺伝子陽性を確認することが重要であると考え，設定した。

1.8.2.3 用法及び用量とその設定根拠

【用法及び用量】
通常、成人には、タスルグラチニブとして 1 日 1 回 140mg 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。

【用法及び用量の設定根拠】

本薬の用法及び用量は，201 試験の結果に基づいて設定した。201 試験の用法及び用量は，国内第 1 相試験（101 試験）の結果を基に設定した。以下に設定根拠を示す。

101 試験は固形がん患者を対象とした第 1 相試験であり，用量漸増パートと拡張パートの 2 つのパート（Part 1 及び Part 2）から構成された。Part 1 において本薬の安全性及び忍容性を初回投与量 1 mg から 180 mg まで 1 日 1 回（QD）で検討した結果，180 mg の 1 例に用量制限毒性（DLT）として Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が発現したものの最大耐量（MTD）は決定されなかった。C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$などの PK パラメータは 140 mg まで用量増加に伴って増加した。また，FGF/FGFR シグナル経路の血中 PD マーカーである血中リン，FGF23 及び 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D 値は本薬の投与量の増加に伴い上昇する傾向が認められ，100～140 mg において最大に到達した。安全性，PK 及び PD データを考慮し，Part 2 の推奨用量は 140 mg QD に決定した。Part 2 においては，固形がん患者のうち *FGFR2* 遺伝子増幅を有する又は FGFR2 タンパクが高発現している胃癌患者並びに *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者を対象とし，本薬 140 mg QD を投与し，安全性及び予備的な有効性を評価した。その結果，胆管癌患者（6 例）において主治医判定による PR が 5 例（うち 4 例は confirmed PR）認められ，ORR は 83.3%であった。また，発現した副作用は，減量又は休薬等の適切な処置により管理可能であった。

201 試験は，*FGFR2* 融合遺伝子を有する切除不能進行性又は転移性の胆管癌患者を対象とした国際共同第 2 相試験であり，本薬の有効性及び安全性を評価した。ゲムシタビン併用化学療法歴のある *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者に対し，本薬 140 mg QD が絶食下（朝食の 2 時間以上後に投与し，投与後 1 時間は摂食禁止）で投与された。その結果，独立画像判定による ORR は 30.2%（95%信頼区間：19.2，43.0；90%信頼区間：20.7，41.0）であり，90%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値（15%）を上回り，本薬は臨床的意義のある抗腫瘍効果を示した。また，発現した副作用は，減量又は休薬などの処置により管理可能であった。さらに，母集団薬物動態モデルから推定した暴露量と血中 PD マーカーの関係を評価したところ，臨床推奨用量 140 mg QD は，血中 PD マーカーの概ね最大上昇が期待できる用量であることが明らかとなった。

以上の結果から，140 mg QD を空腹時に経口投与することを用法及び用量として設定した。なお，上記試験において，減量又は休薬などの基準を設定して副作用管理をしていたことから，患者の状態により適宜減量することを設定した。

1.8.2.4 用法及び用量に関連する注意とその設定根拠

【用法及び用量に関連する注意】

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

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

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

減量の目安

減量レベル	投与量
通常投与量	140mg
1 段階減量	105mg
2 段階減量	70mg
3 段階減量	35mg
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 5.5mg/dL 以上 7.0mg/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 7.1mg/dL 以上 9.0mg/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 7.1mg/dL 以上が 2 週間継続する場合、7.0mg/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 9.1mg/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 7.0mg/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（140mg から 105mg）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 の副作用と同じ処置とする）	投与を中止する。

＊：Grade は NCI-CTCAE ver. 4.03 に準じる。

【用法及び用量に関連する注意の設定根拠】

7.1 の設定根拠

201 試験において，本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用は禁止されており，併用における安全性及び有効性が確認されていないことから設定した。

7.2 の設定根拠

本薬を投与した際の食事の影響を評価した 003 試験において，高脂肪食（約 800-1000 kcal，脂質含有約 50%）摂取後に本薬 35 mg を投与した結果，本薬の血漿中の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$はそれぞれ約 33%及び約 23%低下し，t_{max} は約 1.0 時間遅延した。また，活性代謝物 M2 の血漿中の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$はそれぞれ約 47%及び約 30%低下し，t_{max} は高脂肪食摂取後と絶食下で同程度であった。また，201 試験において，本薬 140 mg QD が絶食下（朝食の 2 時間以上後に投与し，投与後 1 時間は摂食禁止）で投与された結果，臨床的意義のある抗腫瘍効果が得られた。これらの結果に基づき，本薬の投与は食事の影響を受ける可能性が示唆されたことから，用法及び用量に関連する注意に設定した。

7.3 の設定根拠

FGFR2 融合遺伝子を有する切除不能進行性又は転移性の胆管癌患者を対象とした 201 試験において設定した休薬・減量基準に基づき，減量，休薬及び中止基準を設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意案及びその設定根拠を記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。	本薬の使用にあたっては，がん化学療法に十分な知識と経験が必要であること，及び治療開始に先立ち，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必要があることから設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本薬の投与によって過敏症があらわれる可能性があるため設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 高リン血症があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に血清リン濃度を測定し，血清リン濃度の変動に注意すること。［7.3，11.1.1 参照］ 8.2 網膜剥離があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に眼科検査を行うなど観察を十分に行うこと。また，眼の異常が認められた場合には，速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。［7.3，11.1.2 参照］	本薬の臨床試験において，高リン血症が報告されていることから，未然防止を目的として定期的な血清リン濃度の測定について設定した。 本薬の臨床試験において，網膜剝離が報告されていることから，未然防止を目的として定期的な眼科検査の実施について設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.3 肝機能障害患者 本剤は主に肝臓で代謝されるため，血中濃度が上昇する可能性がある。なお，肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。 9.4 生殖能を有する者 9.4.1 妊娠する可能のある女性には，本剤投与中及び最終投与後 6 日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］ 9.4.2 男性には，本剤投与中及び最終投与後 6 日間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［9.5 参照］ 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた生殖発生毒性試験において，臨床曝露量未満に相当する用量で催奇形性（骨格，内臓及び外表異常等）が報告されている。［9.4.1，9.4.2 参照］ 9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり，乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合，乳	本薬は肝臓で代謝されるが，血中濃度が上昇する可能性は否定できないため設定した。 臨床試験において，妊婦による使用経験がなく安全性が確立していないため設定した。 精液を介した催奇形性を否定することはできないことから設定した。 本項における最終投与後の避妊期間については，本薬及び M2 の血中半減期をもとに設定した。 非臨床試験（ラット）において，臨床暴露量未満に相当する用量で催奇形性（骨格，内臓及び外表異常等）が報告されていることから設定した。 非臨床試験等のデータがなく，ヒトで哺乳中の児における影響は不明で

<table>
<tr>
<td>児に重篤な副作用が発現するおそれがある。［15.2 参照］

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td>
<td>あるが，乳汁を介し乳児が本薬を摂取した場合に，本薬の副作用が発現する可能性があることから設定した。

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>11．副作用
次の副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 高リン血症（82.6%）
［7.3，8.1 参照］
11.1.2 網膜剥離
網膜剥離（8.7%），漿液性網膜剥離（8.7%）等があらわれることがある。霧視，飛蚊症，視野欠損，光視症，視力低下等が認められた場合には，眼科検査を実施し，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［7.3，8.2 参照］
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>20%以上</th><th>5～20%未満</th><th>5%未満</th></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td>血小板減少，白血球減少，好中球減少</td><td>リンパ球減少，ヘモグロビン減少</td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td></td><td>ドライアイ，角膜炎，角膜上皮欠損，眼球乾燥症，黄斑浮腫，霧視，網膜下液</td><td>白内障，角膜混濁，角膜障害，黄斑変性，点状角膜炎</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>下痢（33.3%），口内炎（24.6%）</td><td>口内乾燥，便秘，悪心，嘔吐</td><td>腹痛，口腔内潰瘍形成，腹部膨満，食道炎</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害</td><td></td><td>倦怠感</td><td>疲労，口渇</td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td></td><td>AST 増加，ALT 増加，ALP 増加，血中ビリルビン増加</td><td>肝損傷，抱合ビリルビン増加，γ-GTP 増加</td></tr>
<tr><td>感染症</td><td>爪囲炎</td><td></td><td>咽頭炎，鼻</td></tr>
</table>
</td>
<td>国内 101 試験及び国際共同 201 試験で認められた副作用を集計し記載した。</td>
</tr>
</table>

	(26.1%)		炎
代謝及び栄養障害		リパーゼ増加，食欲減退，高カルシウム血症，高尿酸血症	低マグネシウム血症，低ナトリウム血症，低リン血症，低アルブミン血症，低クロール血症，低カリウム血症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	CK 増加
神経系障害	味覚障害(24.6%)		
精神障害			不眠症
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	尿中蛋白陽性，尿中白血球陽性
呼吸器，胸郭及び縦隔障害		鼻出血，鼻乾燥	
皮膚及び皮下組織障害	爪障害（72.5%），手掌・足底発赤知覚不全症候群(49.3%)	脱毛症，皮膚乾燥，発疹	過角化，瘙痒症，皮膚亀裂
その他			高血圧

14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。	「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号）及び「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」（平成 31 年 1 月 17 日付 日薬連発第 54 号）に基づき設定した。
15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報 本剤のラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において，種々の組織における異所性石灰化，上皮の萎縮，	非臨床試験で，ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において，報告されたことから設定した。

骨・軟骨形成異常等の変化が臨床曝露量未満に相当する用量で認められた。［9.6 参照］	

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 一般的名称に係る文書

2021 年 12 月 16 日に医薬品一般的名称届出書（登録番号 303-5-B4）を提出し，2022 年 6 月 22 日付薬生薬審発 0622 第 1 号にて，以下のとおり通知された。

一般的名称（JAN）

英名：Tasurgratinib Succinate

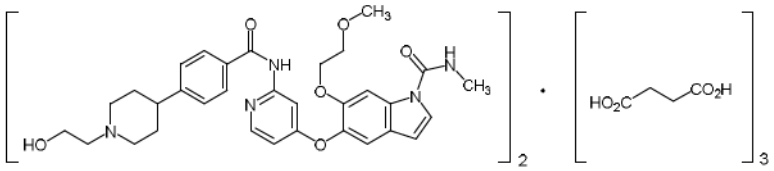
和名：タスルグラチニブコハク酸塩

化学名

英名：5-[2-({4-[1-(2-Hydroxyethyl)piperidin-4-yl]benzoyl}amino)pyridin-4-yl]oxy-6-(2-methoxyethoxy)-*N*-methyl-1*H*-indole-1-carboxamide sesquisuccinate

和名：5-[2-({4-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]ベンゾイル}アミノ)ピリジン-4-イル]オキシ-6-(2-メトキシエトキシ)-*N*-メチル-1*H*-インドール-1-カルボキシアミド セスキコハク酸塩

構造式



1.9.2 WHO drug information

Recommended International Nonproprietary Names (Rec.INN) List86, Page817 (WHO Drug Information, Vol.35, No.3, 2021) に以下のとおり収載された。

一般的名称（INN）：tasurgratinib

化学名：1^{1}-(2-hydroxyethyl)-7^{6}-(2-methoxyethoxy)-*N*-methyl-3-oxo-7^{1}*H*-6-oxa-4-aza-7(5)-indola-5(2,4)-pyridina-1(4)-piperidina-2(1,4)-benzenahepta-phane-7^{1}-carboxamide

薬生薬審発 0622 第 1 号
令 和 4 年 6 月 22 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添１のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

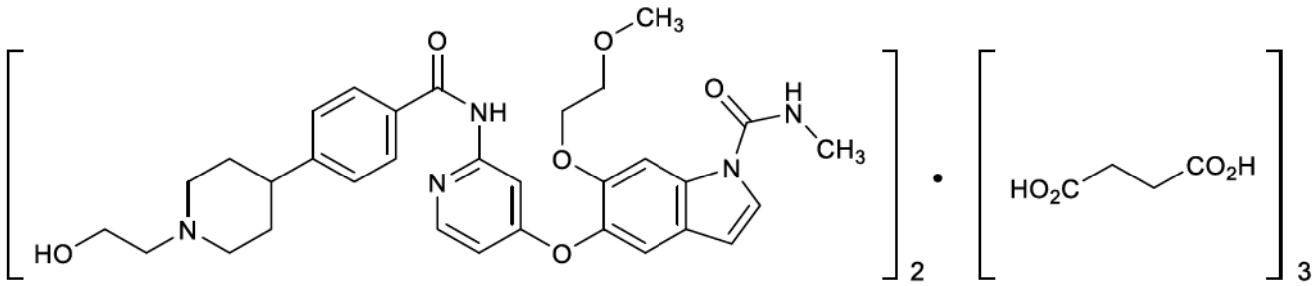
また、「医薬品の一般的名称の変更について」（薬生薬審発0418第1号令和4年4月18日厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の別紙１及び参考中の記載内容について、別添２のとおり訂正するので併せて御留意願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　303-5-B4

JAN（日本名）：タスルグラチニブコハク酸塩

JAN（英　名）：Tasurgratinib Succinate



$(C_{32}H_{37}N_5O_6)_2 \cdot (C_4H_6O_4)_3$

5-[2-({4-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]ベンゾイル}アミノ)ピリジン-4-イル]オキシ-6-(2-メトキシエトキシ)-*N*-メチル-1*H*-インドール-1-カルボキシアミド　セスキコハク酸塩

5-[2-({4-[1-(2-Hydroxyethyl)piperidin-4-yl]benzoyl}amino)pyridin-4-yl]oxy-6-(2-methoxyethoxy)-*N*-methyl-1*H*-indole-1-carboxamide sesquisuccinate