

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤 /FGFR^注 阻害剤

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** フチバチニブ錠

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

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	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）
規格・含量	1錠中 フチバチニブ 4mg
一般名	和名：フチバチニブ（JAN） 洋名：Futibatinib（JAN） futibatinib（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2023年6月26日 薬価基準収載年月日：2023年8月30日 販売開始年月日：2023年9月7日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大鵬薬品工業株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課 TEL：0120-20-4527 （土・日・祝日・当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.taiho.co.jp/

本 IF は 2023 年 6 月作成の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 2
3. 製品の製剤学的特性…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 3
6. RMPの概要…………… 3

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 4
2. 一般名…………… 4
3. 構造式又は示性式…………… 4
4. 分子式及び分子量…………… 4
5. 化学名（命名法）又は本質…………… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 7
4. 力価…………… 7
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 8
9. 溶出性…………… 8
10. 容器・包装…………… 8
11. 別途提供される資材類…………… 8
12. その他…………… 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 9
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 9
3. 用法及び用量…………… 10
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 11
5. 臨床成績…………… 12

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物
又は化合物群…………… 19
2. 薬理作用…………… 19

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 25
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 28
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 28
4. 吸 収…………… 29
5. 分 布…………… 30
6. 代 謝…………… 31
7. 排 泄…………… 32
8. トランスポーターに関する情報…………… 32
9. 透析等による除去率…………… 32
10. 特定の背景を有する患者…………… 33
11. その他…………… 33

VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目

1. 警告内容とその理由…………… 34
2. 禁忌内容とその理由…………… 34
3. 効能又は効果に関連する
注意とその理由…………… 34
4. 用法及び用量に関連する
注意とその理由…………… 34
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 35
6. 特定の背景を有する
患者に関する注意…………… 35

7. 相互作用	37
8. 副作用	38
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	44
10. 過量投与	44
11. 適用上の注意	44
12. その他の注意	44

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	45
2. 毒性試験	45

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	48
2. 有効期間	48
3. 包装状態での貯法	48
4. 取扱い上の注意	48
5. 患者向け資材	48
6. 同一成分・同効薬	48
7. 国際誕生年月日	48
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	48

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	48
10. 再審査結果、再評価結果 公表年月日及びその内容	49
11. 再審査期間	49
12. 投薬期間制限に関する情報	49
13. 各種コード	49
14. 保険給付上の注意	49

XI. 文献

1. 引用文献	50
2. その他の参考文献	51

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	52
2. 海外における臨床支援情報	52

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	56
2. その他の関連資料	57

略語表

略号 (用語)	内 容 (定義)
ABC	ATP binding cassette : ATP 結合カセット
AKT	v-akt murine thymoma viral oncogene homolog
ALT	Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
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 ₀₋₂₄	投与 0 時間から 24 時間までの AUC
AUC _{inf}	投与 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC _{last}	投与 0 時間から最終濃度検出時間までの AUC
AUC _{ss}	定常状態における AUC
AUC _{tau}	1 投与間隔の AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein : 乳癌耐性タンパク質
CI	Confidence interval : 信頼区間
CL _{cr}	Creatinine clearance : クレアチニン・クリアランス
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
DLT	Dose limiting toxicity : 用量制限毒性
DOR	Duration of response : 奏効期間
eCCA	Extra-hepatic cholangiocarcinoma : 肝外胆管癌
ECG	Electrocardiogram : 心電図
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
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
FGF、 <i>FGF</i>	Fibroblast growth factor : 線維芽細胞増殖因子
FGFR、 <i>FGFR</i>	Fibroblast growth factor receptor : 線維芽細胞増殖因子受容体
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
GI ₅₀	50% cell growth-inhibitory concentration : 50%細胞増殖抑制濃度
GMR	Geometric mean ratio : 幾何平均値の比
HEK	Human embryonic kidney : ヒト胎児腎
IC ₅₀	50% inhibitory concentration : 50%阻害濃度
iCCA	Intra-hepatic cholangiocarcinoma : 肝内胆管癌
IP	Inorganic phosphorus : 無機リン
LFHC	Liquid-filled hard capsule : 液体充填硬カプセル剤
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein : 多剤・毒物排泄タンパク質
mRNA	Messenger ribonucleic acid : メッセンジャーリボ核酸
MTD	Maximum tolerated dose : 最大耐量
NCI	National Cancer Institute : 米国国立がん研究所
NCI-ODWG	National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group

略号 (用語)	内 容 (定義)
NE	Not evaluable : 評価不能
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
PD	Progressive disease : 疾患進行 (抗腫瘍効果の奏効度)
PFS	Progression-free survival : 無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein : P 糖タンパク
PGx	Pharmacogenomic (s) : ゲノム薬理学
PK	Pharmacokinetic (s) : 薬物動態
PopPK	Population pharmacokinetic (s) : 母集団薬物動態
PR	Partial response : 部分奏効 (抗腫瘍効果の奏効度)
PROs	Patient-reported outcomes : 患者報告アウトカム
PTP	Press through pack
QD	Once daily (Quaque Die) : 1 日 1 回
QOD	Every other day (Quaque Otra Die) : 隔日
QTc	Corrected QT interval : 補正 QT 間隔
QTcF	Corrected QT interval using Fridericia's formula : Fridericia 補正法を用いた補正 QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RTV	Relative tumor volume : 相対腫瘍体積
SD	Stable disease : 安定 (抗腫瘍効果の奏効度)
T _{1/2}	Terminal elimination half-life : 消失半減期
TIW	Three times weekly : 週 3 回 (月曜、水曜及び金曜に投与)
T _{max}	Time to reach maximum plasma concentration : 最高血漿中濃度到達時間
TV	Tumor volume : 腫瘍体積

斜体表記は遺伝子表記であることを示す。

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リトゴビ®錠（一般名：フチバチニブ、以下本剤）は、大鵬薬品工業株式会社が創製した共有結合を介する線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤である。FGFR1～4の4種類すべてを選択的かつ不可逆的に阻害し、抗腫瘍効果を示すと考えられている。

FGFRは、通常、線維芽細胞増殖因子（FGF）と結合して、細胞内シグナル伝達を活性化し、細胞の増殖、分化、遊走及び生存に関与する。*FGFR* 遺伝子に異常が起こると、下流のシグナル伝達が恒常的に活性化され、癌化及び癌の進行が促進されることが考えられている。実際に、胆道癌、胃癌、肺癌、膀胱癌、乳癌、骨髄腫等では、FGFR1～4に対する遺伝子増幅、変異、融合又は再構成等の様々な異常がみられている¹⁾。

胆道癌のうち、特に肝内胆管癌（iCCA）では、*FGFR2* 融合遺伝子又は*FGFR2* 遺伝子再構成の存在が確認されており、癌化及び癌の進行に関与するドライバー遺伝子であることが示唆されている²⁾。胆道癌は予後不良で治療選択肢も限られているため、*FGFR2* 融合遺伝子又は*FGFR2* 遺伝子再構成を標的とする効果的な治療法が求められていた。

2014年より、FGF/FGFRの異常を伴う進行固形癌患者を対象とした本剤の国際共同第I/II相試験（TAS-120-101試験）の第I相パートが実施され、安全性及び有効性などが検討された。そして、この結果を受けて、2017年より、化学療法歴のある*FGFR2* 融合遺伝子又は*FGFR2* 遺伝子再構成を有するiCCA患者を対象とした第II相パートが実施され、日本を含む複数の国・地域でiCCAに対する有効性及び安全性が検討された。また、2014年より、日本人で標準治療後の進行固形癌患者を対象とした国内第I相試験（10059010試験）が実施され、日本人における安全性及び有効性などが検討された。

以上の結果から、2023年6月に「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」を効能又は効果として、本剤の製造販売承認を取得した。

効能又は効果の*FGFR2* 融合遺伝子：

狭義の*FGFR2* 融合遺伝子（*FGFR2* 遺伝子のイントロン17又はエクソン18の境界領域周辺に切断点を有し、パートナー遺伝子のリーディングフレームが*FGFR2* 遺伝子と一致している場合）及び*FGFR2* 遺伝子再構成を含めた広義の*FGFR2* 融合遺伝子と定義された。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、不可逆的な阻害作用を持つFGFR阻害剤である
 - ・FGFRに対して選択的かつ不可逆的な阻害作用を示す。[p19、20参照]
 - ・様々なFGFR遺伝子異常を有するヒト癌細胞株において、細胞増殖抑制作用を示した (*in vitro*)。[p20参照]
- (2) 1日1回20mgを空腹時に投与する経口薬である [p10参照]
- (3) FGFR2 遺伝子の融合/再構成を有するiCCAにおいて、客観的奏効率 (ORR) は41.7%であった
 - ・化学療法歴のあるFGFR2 融合遺伝子又はFGFR2 遺伝子再構成を有する切除不能なiCCA患者を対象とした国際共同第I/II相試験 (TAS-120-101試験) 第II相パートにおいて、主要評価項目であるORRは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の20%を上回った (検証的な解析結果)。[p16参照]
 - ・副次評価項目である奏効期間 (DOR) 中央値は9.69ヵ月、病勢コントロール率 (DCR) は82.5% (95%CI : 73.8-89.3)、無増悪生存期間 (PFS) 中央値は9.0ヵ月、全生存期間 (OS) 中央値は21.7ヵ月であった。[p16、17参照]
- (4) 安全性
 - ・重大な副作用として、網膜剥離 (漿液性網膜剥離 [1.0%]、網膜色素上皮剥離 [1.0%] 等)、高リン血症 (91.3%) が報告されている (承認時)。[p38、39参照]
 - ・主な副作用 (20%以上) は、高リン血症 (91.3%)、爪の異常 (46.6%)、脱毛症 (33.0%)、口内乾燥 (30.1%)、下痢、皮膚乾燥、疲労、手掌・足底発赤知覚不全症候群、口内炎、味覚異常であった* (承認時)。[p38、39参照]
 - ・電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照。
*リトゴビ錠4mg電子添文「11. 副作用」より20%以上の事象を記載

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料・最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料：適正使用ガイド 患者向け資料：リトゴビを服用される方へ (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価 (薬価基準) の一部改正等について (令和5年8月29日保医発0829第6号) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

(2024年9月時点)

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

- 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。
- 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

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】
<ul style="list-style-type: none"> ・高リン血症 ・網膜剥離 	<ul style="list-style-type: none"> ・胚・胎児毒性 ・爪障害 ・手掌・足底発赤知覚不全症候群 ・眼障害（網膜剥離を除く） ・急性腎障害 ・肝機能障害患者への使用 	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

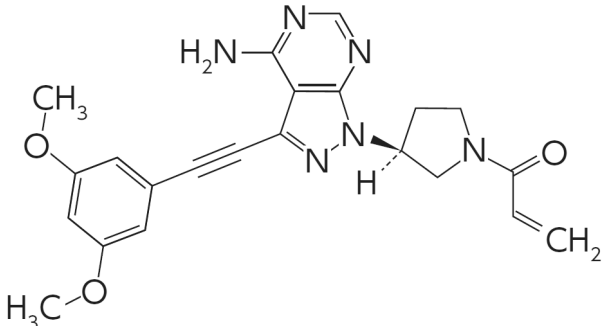
医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査（全例調査）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成、配布 ・患者向け資料（リトゴビを服用される方へ）の作成、配布

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	リトゴビ®錠 4mg
(2) 洋名	LYTGOBI® tablets
(3) 名称の由来	Inspired by "guiding patients," or a guiding light showing patients the way out of the dark, to a better life より「LYTGOBI」及び「リトゴビ」と命名
2. 一般名	
(1) 和名（命名法）	フチバチニブ（JAN）
(2) 洋名（命名法）	Futibatinib（JAN） futibatinib（INN）
(3) ステム	チロシンキナーゼ阻害剤：-tinib
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O ₃ 分子量：418.45
5. 化学名（命名法） 又は本質	1-[(3 <i>S</i>)-3-{4-Amino-3-[(3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl]-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidin-1-yl}pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-one (IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、 記号番号	TAS-120、TAS-06-02985

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度 (20°C±1°C)

溶媒	溶解度 (mg/mL) *	日局の溶解性表記
水	8.08×10 ⁻⁴	ほとんど溶けない
エタノール (99.5)	6.98×10 ⁻¹	極めて溶けにくい
メタノール	1.62	溶けにくい
アセトニトリル	2.10	溶けにくい
0.1mol/L 塩酸	2.48×10 ⁻¹	極めて溶けにくい
0.1mol/L 水酸化ナトリウム液	7.01×10 ⁻⁴	ほとんど溶けない
ジメチルスルホキシド	8.83×10	やや溶けやすい

*水、0.1mol/L 塩酸、0.1mol/L 水酸化ナトリウム液は 2 時間振り混ぜた後の溶解度、その他の溶媒は 6 時間振り混ぜた後の溶解度を測定した。

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度 (20°C±1°C)

溶媒	溶解度 (mg/mL) *	日局の溶解性表記
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 2)	2.07×10 ⁻²	ほとんど溶けない
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 4)	1.02×10 ⁻³	ほとんど溶けない
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 6)	8.02×10 ⁻⁴	ほとんど溶けない
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 8)	7.80×10 ⁻⁴	ほとんど溶けない
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 10)	7.43×10 ⁻⁴	ほとんど溶けない
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 12)	7.24×10 ⁻⁴	ほとんど溶けない

* Britton-Robinson 緩衝液 (pH 2、pH 4、pH 6、pH 8、pH 10 及び pH 12) は 2 時間振り混ぜた後の溶解度を測定した。

(3) 吸湿性

吸湿性なし (25°C/5~95%RH)

(4) 融点 (分解点)、 沸点、凝固点

融点 : 168°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.24 (キャピラリー電気泳動法)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6) 分配係数

フチバチニブと Britton-Robinson 緩衝液を用いて、1-オクタノールとの分配係数を求めた。

測定温度：25℃

溶媒	分配係数 (1-オクタノール/水系)
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 2)	108
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 4)	1,800
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 6)	2,020
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 7)	2,020
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 8)	2,400
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 10)	2,580
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 12)	2,920

(7) その他の主な示性値

紫外吸収 (極大)：275.0nm 及び 301.0nm (メタノール溶液 10µg/mL)
旋光度：+185° [3mg/mL、エタノール (99.5) / 水混液 (4 : 1)、20℃]

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃、60%RH	二重ポリエチレン袋、結束バンド及びポリエチレンドラム	48ヵ月	規格内	
		三重ポリエチレン袋、結束バンド及びポリエチレンドラム	12ヵ月	規格内	
加速試験	40℃、75%RH	二重ポリエチレン袋、結束バンド及びポリエチレンドラム	6ヵ月	規格内	
苛酷試験	熱	60℃	ガラスシャーレ開放	3ヵ月	規格内
	熱及び湿度	40℃、75%RH		3ヵ月	規格内
	光	2,000lx (D65ランプ)、25℃		120万lx・hr	規格内

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、鏡像異性体、水分、定量法、結晶形、微生物限度*

*長期保存試験及び加速試験のみ実施

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- (3) 液体クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

表示部位：錠剤表面、PTPシート
表示内容：FBN

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分） の含量及び添加剤

販売名	リトゴビ錠 4mg
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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成 及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある 夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分由来の合成不純物及び分解物である。

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	—	PTP	36 ヶ月	規格内	
加速試験	40℃	75%RH		PTP	6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	熱	50℃		—	プラスチック容器開放	3 ヶ月	規格内
	熱及び湿度	40℃		75%RH	プラスチック容器開放	1 ヶ月	規格内
苛酷試験	光	25℃		60%RH	蛍光灯 + 近紫外線ランプ 曝光：ガラスシャーレを開放 対照（遮光）：ガラスシャーレをアルミホイルで被覆	120 万 lx・hr 及び 200W・hr/m ²	規格内

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、微生物限度*、溶出性、定量法

*長期保存試験及び加速試験のみ実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

ポリソルベートを含むリン酸塩緩衝液に水を加えた試験液 900mL を用い、日本薬局方 一般試験法 溶出試験法のパドル法により、50 回転/分で試験を行うとき、本品の 30 分間の Q 値は 80% である。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

PTP 包装：35 錠（5 錠×7）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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療切除不能な胆道癌

〈解説〉

ゲムシタビン及びプラチナ製剤を用いた全身化学療法の治療歴を有し、*FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子再構成を有する切除不能な iCCA 患者を対象とした日本を含む国際共同第 I / II 相試験 (TAS-120-101 試験) 第 II 相パート³⁾において、主要評価項目である本剤の客観的奏効率 (ORR) が帰無仮説及び事前に設定された目標 ORR を上回り、臨床的有用性が示された。

また、同試験第 I 相パート³⁾の対象に少数例の肝外胆管癌 (eCCA) 患者が含まれていたこと、切除不能な胆道癌では発生部位にかかわらず治療体系が同様であることから、iCCA 以外の胆道癌患者においても同様の薬理作用及び有効性が期待できると考えられた。以上より、「がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治療切除不能な胆道癌」を効能又は効果とした。

効能又は効果の *FGFR2* 融合遺伝子：

狭義の *FGFR2* 融合遺伝子 (*FGFR2* 遺伝子のイントロン17又はエクソン18の境界領域周辺に切断点を有し、パートナー遺伝子のリーディングフレームが *FGFR2* 遺伝子と一致している場合) 及び *FGFR2* 遺伝子再構成を含めた広義の *FGFR2* 融合遺伝子と定義された。

2. 効能又は効果に関連する注意

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>

〈解説〉

- 5.1 本剤の胆道癌に対する一次治療に関する臨床試験成績は得られていないことから設定した。
- 5.2 本剤の胆道癌に対する術後補助化学療法に関する臨床試験成績は得られていないことから設定した。
- 5.3 本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うことが必要と考え、設定した。
- 5.4 本剤の作用機序から、本剤により期待される効果を得るためには、*FGFR2* 融合遺伝子を適切な検査により確認することが重要であると考え、設定した。

効能又は効果の *FGFR2* 融合遺伝子：

狭義の *FGFR2* 融合遺伝子 (*FGFR2* 遺伝子のイントロン17又はエクソン18の境界領域周辺に切断点を有し、パートナー遺伝子のリーディングフレームが *FGFR2* 遺伝子と一致している場合) 及び *FGFR2* 遺伝子再構成を含めた広義の *FGFR2* 融合遺伝子と定義された。

V. 治療に関する項目

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の 設定経緯・根拠

日本人進行固形癌患者を対象とした国内第I相試験(10059010試験)⁴⁾、及び*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I/II相試験(TAS-120-101試験)第I相パート³⁾の結果より、21日間を1サイクルとした20mgの1日1回連日投与は安全で忍容性があり、予測可能及び管理可能な安全性プロファイルを有することが示された。同用法及び用量で、*FGFR2* 融合遺伝子又は*FGFR2* 遺伝子再構成を有するiCCA患者を対象とした国際共同第I/II相試験(TAS120-101試験)の第II相パート³⁾において臨床的有効性が示され、副作用は休薬や減量で管理可能であることが確認された。

一方、健康成人を対象としたTAS-120-102試験⁵⁾において、本剤を食後(高脂肪食、高カロリー食)に単回経口投与したとき、空腹時投与と比べてC_{max}及びAUCは低下することが確認された。以上のことから、本用法及び用量を設定した。(「VII. 1. 血中濃度の推移 (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)

注) 本剤の承認された効能又は効果は「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」である。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

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	—	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade 1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。
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤の投与を中止する。

注) GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

〈解説〉

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用時の有効性及び安全性を評価する臨床試験を実施していないため、設定した。
- 7.2 健康成人を対象としたTAS-120-102試験⁵⁾において、本剤を食後(高脂肪食、高カロリー食)に単回経口投与したとき、空腹時投与と比べて C_{max} 及びAUCは低下することが確認されたため、設定した。
- 7.3 Company Core Data Sheet (CCDS) の用量変更基準を踏まえて設定した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データ パッケージ

治験の種類	試験番号	試験の主目的	試験デザイン	対 象	資料 区分
海外 第 I 相試験	TAS-120-102	食事の影響	非盲検、ランダム化、クロスオーバー	健康成人17例	◎
	TAS-120-106	薬物動態の評価	非盲検	健康成人6例	○
	TAS-120-107	QTc、ECGパラメータ、薬物動態の影響	二重盲検、ランダム化、クロスオーバー	健康成人48例	○
	TAS-120-103	薬物相互作用 (CYP3A4/P-gp阻害剤、CYP3A4/P-gp誘導剤の影響)	非盲検	健康成人20例	◎
	TAS-120-104	薬物相互作用 (プロトンポンプ阻害剤の影響)	非盲検	健康成人20例	○
	TAS-120-105	薬物相互作用 (CYP3A基質の影響)	非盲検	健康成人24例	○
国内 第 I 相試験	10059010 ; Dose Escalationパート	MTD、推奨用量の決定	非盲検、非ランダム化、用量漸増	20歳以上の日本人進行固形癌患者39例	◎
	10059010 ; Expansionパート	安全性、有効性、PK及びPharmacodynamicsの評価	非盲検、非ランダム化	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44例	◎
国際共同 第 I/II 相試験	TAS-120-101 第 I 相 ; Dose Escalationパート	MTD、推奨用量の確定	非盲検、非ランダム化	18歳以上の進行性固形腫瘍の患者86例	○
	TAS-120-101 第 I 相 ; Expansionパート	安全性、有効性の評価	非盲検、非ランダム化	18歳以上で特定のFGF/FGFR 遺伝子異常を有する固形腫瘍の患者197例	◎
	TAS-120-101 第 II 相パート	抗腫瘍効果(ORR)、安全性の評価	非盲検、非ランダム化	18歳以上のFGFR2 遺伝子再構成を有するiCCA患者103例	◎

◎ : 評価資料 ○ : 参考資料

注) 本剤の承認された効能又は効果は「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」、本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

- 1) 10059010試験；Dose Escalation パート⁴⁾
日本人進行固形癌患者39例を対象に、本剤8～160mgを週3回（月曜、水曜及び金曜）（TIW）投与又は16～20mgを1日1回（QD）投与した結果、用量制限毒性（DLT）は認められず、本剤の忍容性が確認された。
また、血清中FGF23、血清中無機リン（IP）、尿中Pi及び尿中カルシウム濃度を本剤投与後に測定した結果、FGF23濃度の動的变化及び血清中Pi濃度の上昇が認められ、本剤のFGFR阻害活性が示された。
- 2) TAS-120-101試験；第I相Dose Escalationパート³⁾
進行固形癌患者86例を対象に、本剤8～200mgをTIW投与又は4～24mgをQD投与した結果、8mgをTIW投与した6例中1例、24mgをQD投与した9例中3例でDLTが認められた。その他の用量でDLTは認められなかったため、本剤のMTDはTIW投与で決定せず、QD投与で20mgに決定した。
- 3) TAS-120-107試験⁶⁾
健康成人48例を対象に、本剤20mg、80mg及びプラセボの単回投与前から投与後24時間までの心電図（ECG）を測定した結果、本剤とプラセボの各ベースラインからの変化量（dQTcF）の最小二乗平均値差の両側90%CI上限値は、いずれの測定時点でも10msecを下回ったことから、本剤に臨床的に意味のあるQTc延長作用はないと判断した。

注）本剤の承認された効能又は効果は「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」、本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

TAS-120-101 試験；第 I 相 Dose Escalation パート³⁾

試験デザイン	海外、第 I 相、非盲検、非ランダム化
対象	標準治療の選択肢がない進行固形癌患者86例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・組織検査又は細胞診で進行又は転移性固形癌と確認されている ・RECIST v1.1に基づく測定可能又は測定不能病変を有する
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床的に重要なカルシウムとリン酸の恒常性に変化が認められる ・臨床的に重要な石灰化が認められる ・網膜検査で臨床的に重要な網膜障害が認められる
試験方法	標準的な3+3デザインにより用量漸増し、本剤8、16、24、36、56、80、120、160、200mgをTIW投与した。また、56mg TIW投与に達した時点で、4、8、16、20、24mgをQD投与した。21日間を1サイクルとし、投与中止基準に該当するまで本剤の投与を継続した。
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性：有害事象、副作用、臨床検査値、バイタルサイン、DLT ・有効性：ORR、奏効期間 ・PK データ、薬力学データ
結果	<p>〈安全性〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤8mgをTIW投与した6例中1例、24mgをQD投与した9例中3例でDLTが認められた。 ・死亡に至った副作用は認められなかった。 ・重篤な副作用は患者3例で4件発現し、120mgTIW投与1例で悪心及び嘔吐、16mgQD投与2例で脱水、爪囲炎が認められた。 ・主な副作用は、TIW投与で高リン酸血症21例（50.0%）、下痢14例（33.3%）、口内乾燥11例（26.2%）、悪心9例（21.4%）、皮膚乾燥7例（16.7%）であり、QD投与で高リン酸血症30例（68.2%）、下痢12例（27.3%）、口内乾燥10例（22.7%）であった。 <p>〈有効性〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・RECISTによる部分奏効（PR）は86例中5例に認められ、ORRは5.8%であった。PRが認められた患者は、何らかの<i>FGFR</i> 遺伝子異常を有しており、4例はQD投与で、16mg以上の用量であった。 ・奏効期間の範囲は5.6～14.5ヵ月であった。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「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胆道癌」、本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験 (つづき)

10059010 試験 ; Dose Escalation パート、Expansion パート⁴⁾

試験デザイン	国内、第 I 相、非盲検、非ランダム化																																
対象	Dose Escalation パート ; 標準治療の選択肢がない進行固形癌患者 39 例 Expansion パート ; FGFR 異常が確認された胃癌患者、又は FGF/FGFR 異常が確認された進行固形癌患者 44 例																																
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 標準治療の選択肢がない進行又は転移性固形癌 ・ RECIST v1.1 に基づく測定可能病変を 1 つ以上有する (ただし、胃癌の場合は測定不能病変を有する患者も適格とした) 																																
試験方法	<p>本試験は、Dose Escalation パート及び Expansion パートの 2 段階で実施した。本剤 4mg 又は 20mg を含有する液体充填硬カプセル剤 (LFHC) 又は錠剤を用いた。</p> <p>Dose Escalation パート ; Accelerated Titration 法により用量漸増し、本剤 8、16、24、36、56mg を TIW 投与した。その後、標準的な 3+3 デザインに切り替えて増量し、80、120、160mg を TIW 投与し、16、20mg を QD 投与した。</p> <p>Expansion パート ; Dose Escalation パートでの推奨用量又はそれより低い用量として、本剤 56、80、120mg を TIW 投与、又は 16、20mg を QD 投与した。</p> <p>いずれのパートも、21 日間を 1 サイクルとし、投与中止基準に該当するまで本剤の投与を継続した。</p>																																
主要評価項目	Dose Escalation パート ; DLT																																
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ PK データ、薬力学データ、ゲノム薬理学 (PGx) データ ・ 安全性 : 有害事象、副作用、臨床検査値、バイタルサイン ・ 有効性 : 奏効率、病勢コントロール率 (Expansion パートでは PFS 及び OS も評価) 																																
結果	<p>〈主要評価項目〉 評価した本剤の最高用量である 160mg TIW 投与、及び 20mg QD 投与において、DLT は認められず、MTD に達しなかった。</p> <p>〈副次評価項目〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性 : 死亡及び試験中止に至った副作用は認められなかった。重篤な副作用は患者 2 例に 3 件発現し、160mg TIW 投与患者 1 例に口内炎、20mg QD 投与患者 1 例に食欲減退及び低ナトリウム血症が発現した。休薬又は減量に至った副作用のうち、最も多く報告されたのは高リン酸塩血症及び食欲減退であった。主な副作用は、TIW 投与で高リン酸塩血症 33 例 (82.5%)、QD 投与で高リン酸塩血症 43 例 (100%)、食欲減退 19 例 (44.2%) であった。 ・ 有効性 : 各パートの有効性の結果は以下のとおりであった。 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Dose Escalation パート</th> <th colspan="2">Expansion パート</th> </tr> <tr> <th>TIW (n=29)</th> <th>QD (n=10)</th> <th>TIW (n=10)</th> <th>QD (n=33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ORR (95%CI)</td> <td>3.4% (0.1-17.8)</td> <td>10.0% (0.3-44.5)</td> <td>0%</td> <td>12.1% (3.4-28.2)</td> </tr> <tr> <td>DCR (95%CI)</td> <td>27.6% (12.7-47.2)</td> <td>50.0% (18.7-81.3)</td> <td>30.0% (6.7-65.2)</td> <td>33.3% (18.0-51.8)</td> </tr> <tr> <td>PFS 中央値 (95%CI)</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>2.1 ヵ月 (1.1-11.0)</td> <td>1.8 ヵ月 (1.0-3.0)</td> </tr> <tr> <td>OS 中央値 (95%CI)</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>4.5 ヵ月 (2.9-未算定)</td> <td>5.8 ヵ月 (3.8-8.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>本試験とグローバル試験 (TAS-120-101 試験) の結果から、本剤の推奨用量は、TIW 投与で 160mg、QD 投与で 20mg に決定した。</p>					Dose Escalation パート		Expansion パート		TIW (n=29)	QD (n=10)	TIW (n=10)	QD (n=33)	ORR (95%CI)	3.4% (0.1-17.8)	10.0% (0.3-44.5)	0%	12.1% (3.4-28.2)	DCR (95%CI)	27.6% (12.7-47.2)	50.0% (18.7-81.3)	30.0% (6.7-65.2)	33.3% (18.0-51.8)	PFS 中央値 (95%CI)	—	—	2.1 ヵ月 (1.1-11.0)	1.8 ヵ月 (1.0-3.0)	OS 中央値 (95%CI)	—	—	4.5 ヵ月 (2.9-未算定)	5.8 ヵ月 (3.8-8.7)
	Dose Escalation パート		Expansion パート																														
	TIW (n=29)	QD (n=10)	TIW (n=10)	QD (n=33)																													
ORR (95%CI)	3.4% (0.1-17.8)	10.0% (0.3-44.5)	0%	12.1% (3.4-28.2)																													
DCR (95%CI)	27.6% (12.7-47.2)	50.0% (18.7-81.3)	30.0% (6.7-65.2)	33.3% (18.0-51.8)																													
PFS 中央値 (95%CI)	—	—	2.1 ヵ月 (1.1-11.0)	1.8 ヵ月 (1.0-3.0)																													
OS 中央値 (95%CI)	—	—	4.5 ヵ月 (2.9-未算定)	5.8 ヵ月 (3.8-8.7)																													

注) 本剤の承認された効能又は効果は「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胆道癌」、本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、フチパチニブとして 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。」である。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

TAS-120-101 試験；第Ⅱ相パート³⁾

試験デザイン	国際共同、非盲検、非ランダム化、非対照第Ⅱ相試験																																															
対象	<i>FGFR2</i> 融合遺伝子又は <i>FGFR2</i> 遺伝子再構成を有するiCCA患者103例																																															
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・組織検査又は細胞診で局所進行又は転移性の切除不能なiCCAと診断された患者 ・ゲムシタピン及びプラチナ製剤を含む全身化学療法による治療歴が1レジメン以上ある患者 ・FGFR阻害剤の治療歴がない患者 																																															
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床的に重要なカルシウムとリン酸の恒常性に変化が認められる患者 ・網膜検査で臨床的に重要な網膜障害が認められる患者 ・FGFRを標的とした治療を受けたことがある患者 																																															
試験方法	本剤20mgを1日1回連日投与した。21日間を1サイクルとして、投与中止基準に該当するまで本剤の投与を継続した。画像評価は、サイクル4まで2サイクル終了ごと、それ以降は3サイクルごと又は临床上必要な場合に、疾患進行を認める又は新規抗癌療法を開始するまで実施した。																																															
主要評価項目	客観的奏効率（ORR）〔検証的な解析項目〕																																															
副次評価項目	重要な副次評価項目：奏効期間（DOR） その他の副次評価項目：無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、病勢コントロール率（DCR）、患者報告アウトカム（PROs：EQ-5D-3L、EORTC QLQ-C30）																																															
結果	<p>〈主要評価項目・検証的な解析結果〉</p> <p>最良総合効果に基づくORRは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の20%を上回った（検証的な解析結果）。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>全体（n=103）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">ORR [95%CI] *</td> <td>43 (41.7%) [32.1-51.9]</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">最良総合効果</td> <td>CR</td> <td>1 (1.0%)</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>42 (40.8%)</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>42 (40.8%)</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>16 (15.5%)</td> </tr> <tr> <td>評価不能</td> <td>2 (1.9%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>RECIST v1.1に従い評価した。 * 95%CIは、Clopper-Pearson法により算出した。</p> <p>〈重要な副次評価項目〉</p> <p>奏効が得られた43例におけるDOR中央値は、9.69ヵ月（95%CI：7.62-17.05）であった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>At risk</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>打ち切り</td> <td>43</td> <td>42</td> <td>31</td> <td>12</td> <td>6</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>—</td> <td>1</td> <td>5</td> <td>9</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>			全体（n=103）	ORR [95%CI] *		43 (41.7%) [32.1-51.9]	最良総合効果	CR	1 (1.0%)	PR	42 (40.8%)	SD	42 (40.8%)	PD	16 (15.5%)	評価不能	2 (1.9%)	At risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	打ち切り	43	42	31	12	6	5	1	1	0		—	1	5	9	3	0	2	0	1
		全体（n=103）																																														
ORR [95%CI] *		43 (41.7%) [32.1-51.9]																																														
最良総合効果	CR	1 (1.0%)																																														
	PR	42 (40.8%)																																														
	SD	42 (40.8%)																																														
	PD	16 (15.5%)																																														
	評価不能	2 (1.9%)																																														
At risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24																																							
打ち切り	43	42	31	12	6	5	1	1	0																																							
	—	1	5	9	3	0	2	0	1																																							

V. 治療に関する項目

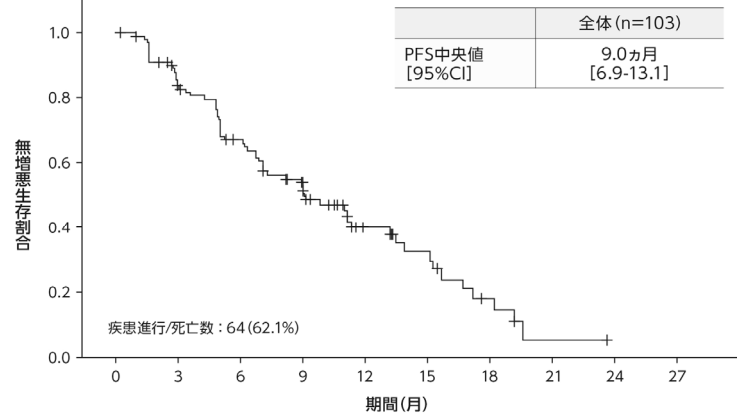
(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験 (つづき)

結果
(つづき)

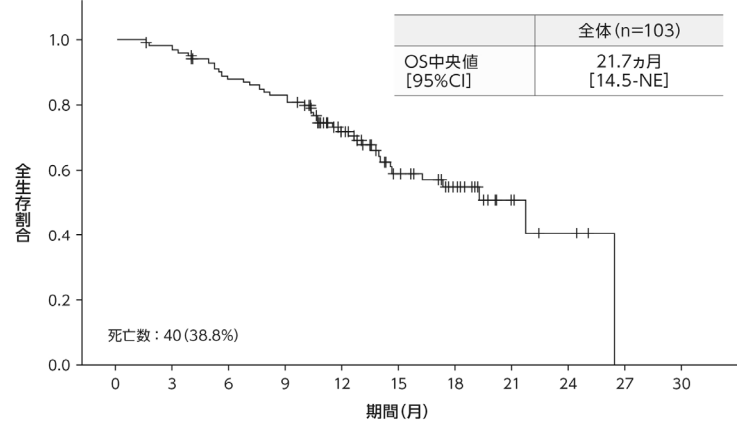
〈その他の副次評価項目〉

- ・ PFS中央値は、9.0ヵ月（95%CI：6.9-13.1）であった。



At risk	103	79	61	36	19	12	5	1	0
打ち切り	—	7	2	11	11	4	2	1	1

- ・ OS中央値は、21.7ヵ月（95%CI：14.5-NE）であった。



At risk	103	99	88	81	55	31	21	6	3	0
打ち切り	—	1	2	0	18	16	8	14	2	2

- ・ DCRは82.5%（95%CI：73.8-89.3）であった。
- ・ PROsデータのうち、QOLの指標であるEORTC QLQ-C30の健康状態全般スコア及びEQ VASスコアは、ベースラインと比較して10ポイント以上の変化が認められなかった。

〈副作用〉

- ・ 副作用発現率は99.0%（102/103例）であった。

主な副作用（20%以上発現） MedDRA (v22.0)	全体 (n=103)
高リン酸塩血症	88 (85.4%)
脱毛症	34 (33.0%)
口内乾燥	31 (30.1%)
下痢	29 (28.2%)
皮膚乾燥	28 (27.2%)
疲労	26 (25.2%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	22 (21.4%)
口内炎	21 (20.4%)

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験 (つづき)

結 果
(つづき)

- ・高リン血症（高リン酸塩血症、血中リン増加）が94例（91.3%）、爪の異常（爪甲剥離症、爪の障害、爪甲脱落症、爪変色、爪囲炎、爪ジストロフィー、爪痛、爪破損、爪肥厚、爪色素沈着、爪毒性、爪真菌症）が48例（46.6%）、網膜剥離を除く眼障害（ドライアイ、霧視、長睫毛症、眼瞼炎、流涙増加、睫毛乱生、視力障害、白内障、結膜充血、眼脂、眼痛、睫毛剛毛化、目の異物感、睫毛の成長、角膜炎、眼部不快感、眼充血、光線角膜炎、羞明、点状角膜炎、眼瞼腫脹、潰瘍性角膜炎）が32例（31.1%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群が22例（21.4%）、網膜剥離（網膜下液、網脈絡膜症、網膜色素上皮剥離、黄斑症、漿液性網膜剥離）が8例（7.8%）、急性腎障害（血中クレアチニン増加、腎クレアチニン・クリアランス減少）が8例（7.8%）に認められた。
- ・重篤な副作用は10例（9.7%）に認められ、片頭痛が2例、貧血、悪心、食道炎、上部消化管出血、嘔吐、発熱、胆管炎、蜂巣炎、感染、尿路感染、四肢痛、一過性脳虚血発作、肺臓炎が各1例であった。
- ・投与中止に至った副作用は2例（1.9%）に認められ、食道炎、口腔知覚不全、口内炎、咽頭の炎症が各1例であった。
- ・死亡に至った副作用は認められなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

以下の一般使用成績調査を実施する。

[一般使用成績調査（全例調査）]

安全性検討事項	高リン血症、網膜剥離、爪障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群、眼障害（網膜剥離を除く）、急性腎障害、肝機能障害患者への使用
目的	本調査は、以下の事項を把握することを主な目的とし、使用実態の把握や医薬品を有効かつ安全に使用するための情報の収集を本剤が投与された全症例を対象に行う。 1) 使用実態下における副作用の発生状況及び未知の副作用 2) 安全性、有効性等に影響を与えらるる要因
目標症例数	がん化学療法後に増悪した <i>FGFR2</i> 融合遺伝子陽性の治療切除不能な胆道癌107例
実施方法	中央登録方式
観察期間	投与開始から1年(365日)間

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある
化合物又は化合物群

FGFR 阻害剤；ペミガチニブ

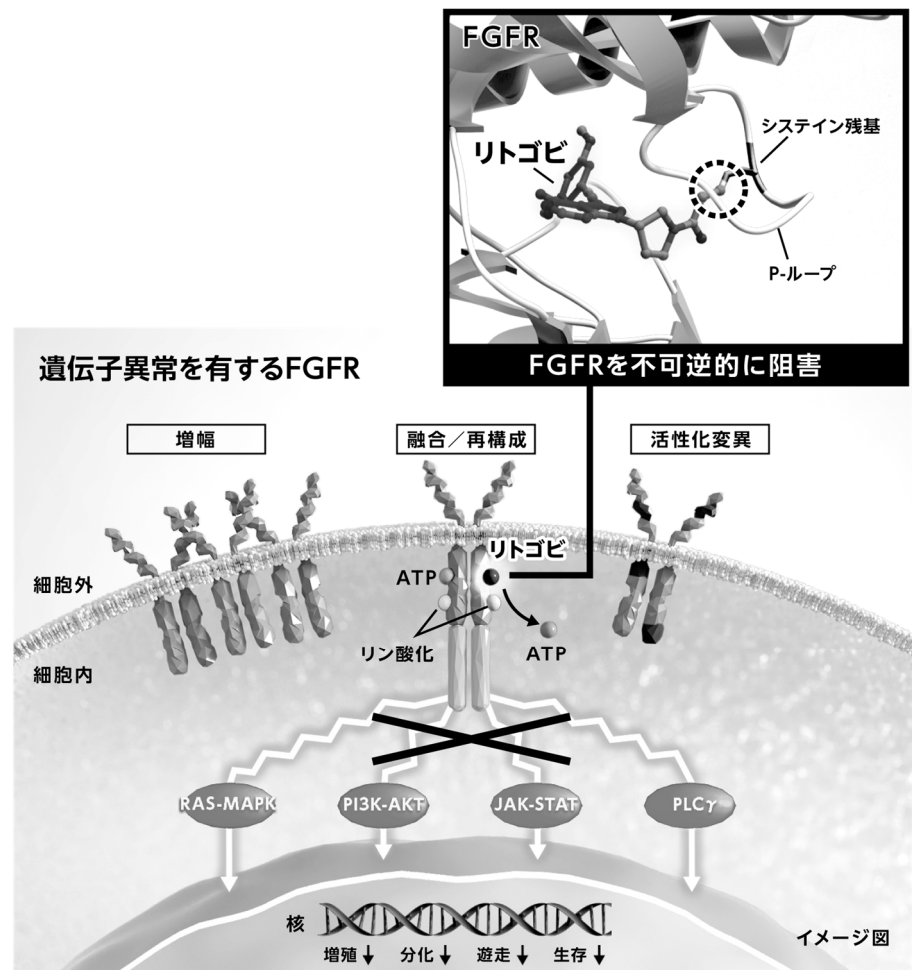
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）は、線維芽細胞増殖因子（FGF）と結合して、細胞内シグナル伝達を活性化し、細胞の増殖、分化、遊走及び生存に関与する受容体型チロシンキナーゼである。*FGFR* 遺伝子に異常が起こると、下流のシグナル伝達が恒常的に活性化され、癌化及び癌の進行が促進され则认为られている。実際に、胆道癌、胃癌、肺癌、膀胱癌、乳癌、骨髄腫等では、FGFR1～4に対する遺伝子増幅、変異、融合又は再構成等の様々な異常がみられている¹⁾。

本剤は、キナーゼドメイン内にあるP-ループのシステイン残基と共有結合するFGFR阻害剤で²⁾、FGFR1～4の4種類すべてを選択的かつ不可逆的に阻害する。*FGFR* 遺伝子増幅、変異、融合又は再構成等の異常を有する癌細胞において細胞内シグナル伝達を抑制し、抗腫瘍効果を発揮すると考えられている³⁾。



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績

- 1) FGFR1、FGFR2、FGFR3 及び FGFR4 のキナーゼ活性に対するフチバチニブの阻害活性 (*in vitro*)⁹⁾
ヒトFGFRファミリーキナーゼであるFGFR1、FGFR2、FGFR3及びFGFR4に対するフチバチニブの阻害活性を評価した。N末端グルタチオンS-トランスフェラーゼ融合タンパク質として発現させたヒト組換えFGFR1~4タンパク質の細胞内ドメインに対するフチバチニブの50%阻害濃度 (IC₅₀、平均値±標準偏差) は以下のとおりであった。フチバチニブは4種のFGFRすべてを阻害することが示された。

ヒトFGFR1、FGFR2、FGFR3及びFGFR4に対するフチバチニブのIC₅₀ (n=3)

	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4
IC ₅₀ (nmol/L)	1.8±0.4	1.4±0.3	1.6±0.1	3.7±0.4

平均値±標準偏差

- 2) FGFRファミリーキナーゼに対するフチバチニブの選択性 (*in vitro*)¹⁰⁾
FGFR以外の287種のヒトセリン/スレオニン及びチロシンタンパク質キナーゼに対するフチバチニブの阻害活性を評価した。フチバチニブの濃度を、FGFR1~3に対するIC₅₀の50倍超に相当する100nmol/Lとして検討した結果、RET (S891A変異) のみ70%超の阻害がみられた。

- 3) ヒト癌細胞株の増殖に対するフチバチニブの阻害作用 (*in vitro*)¹¹⁾
様々なFGFR遺伝子異常を有するヒト癌細胞株に対して、フチバチニブの細胞増殖に対する効果を評価した。各癌細胞株にフチバチニブを3日間曝露させた後、50%細胞増殖抑制濃度 (GI₅₀) を算出した。フチバチニブは、FGFR遺伝子異常を有するヒト胃癌株、乳癌株、肺癌株、子宮内膜癌株及び膀胱癌株の増殖をすべて阻害し、GI₅₀は1.07~10.3nmol/Lであった。一方、FGFR遺伝子異常を有さないヒト胃癌株、乳癌株の増殖には影響を及ぼさず、GI₅₀はいずれも1,000nmol/L超であった。

ヒト癌細胞株に対するフチバチニブのGI₅₀ (n=3)

癌種/細胞株	FGFR ステータス	GI ₅₀ 値 (nmol/L)
胃癌/SNU-16	FGFR2 遺伝子増幅	1.40±0.19
乳癌/MFM-223	FGFR2 遺伝子増幅	1.07±0.04
肺癌/DMS 114	FGFR1 遺伝子増幅	2.22±0.61
子宮内膜癌/AN3 CA	FGFR2 遺伝子変異 (K310R 及び N549K)	3.65±0.48
膀胱癌/RT4	FGFR3-TACC3 融合遺伝子、FGFR3 タンパク質過剰発現	10.3±4.2
胃癌/MKN45	FGFR 遺伝子異常なし	>1,000
乳癌/MCF-7	FGFR 遺伝子異常なし	>1,000

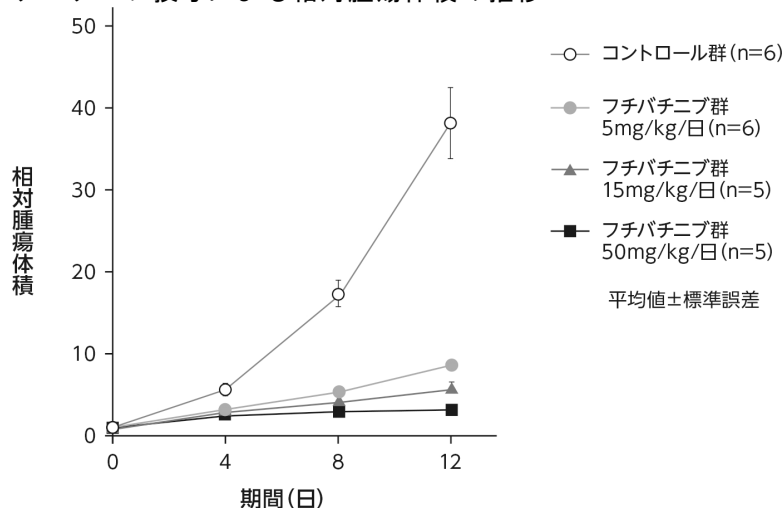
平均値±標準偏差

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績 (つづき)

4) ヒト子宮内膜癌細胞株 AN3 CA に対する抗腫瘍作用 (マウス)¹²⁾
 FGFR2変異 (K310R及びN549K) を有するヒト子宮内膜癌細胞株 AN3 CAのヌードマウス皮下移植モデルを用いて、フチバチニブの抗腫瘍効果を評価した。群分け日をDay 0とし、フチバチニブを5、15及び50mg/kg/日の用量で1日1回11日間経口投与した。いずれの用量においてもフチバチニブに起因する死亡、20%以上の体重減少及びその他の観察所見は認められず、忍容性が確認された。Day 0に対するDay 12の相対腫瘍体積 (RTV) は、フチバチニブ群で対照群と比べて低く、有意差が認められた ($p < 0.01$ [片側]、Williams検定)。Treatment/Control (T/C、%) はフチバチニブ5、15及び50mg/kg/日でそれぞれ22.4%、15.5%及び8.0%であった。いずれの用量においてもフチバチニブの抗腫瘍効果が認められた。

ヒト子宮内膜癌細胞株 AN3 CA のヌードマウス皮下移植モデルにおけるフチバチニブ投与による相対腫瘍体積の推移



ヒト子宮内膜癌細胞株 AN3 CA のヌードマウス皮下移植モデルにおけるフチバチニブの抗腫瘍効果 (Day 12)

		腫瘍体積 (TV) (mm ³)	RTV	T/C (%)
コントロール群 (n=6)		3,111.69±309.80	38.16±4.37	100.0
フチバチニブ群	5mg/kg/日 (n=6)	714.39±108.18	8.53±0.71***	22.4
	15mg/kg/日 (n=5)	516.13±33.49	5.90±0.55***	15.5
	50mg/kg/日 (n=5)	249.23±31.68	3.07±0.53***	8.0

コントロール群：0.5w/v%HPMC水溶液を投与

TV (mm³) = (長径) × (短径) × (短径) / 2

RTV = (Day 12のTV) / (Day 0のTV)

T/C (%) = (フチバチニブ群の平均RTV) / (コントロール群の平均RTV) × 100

平均値±標準誤差

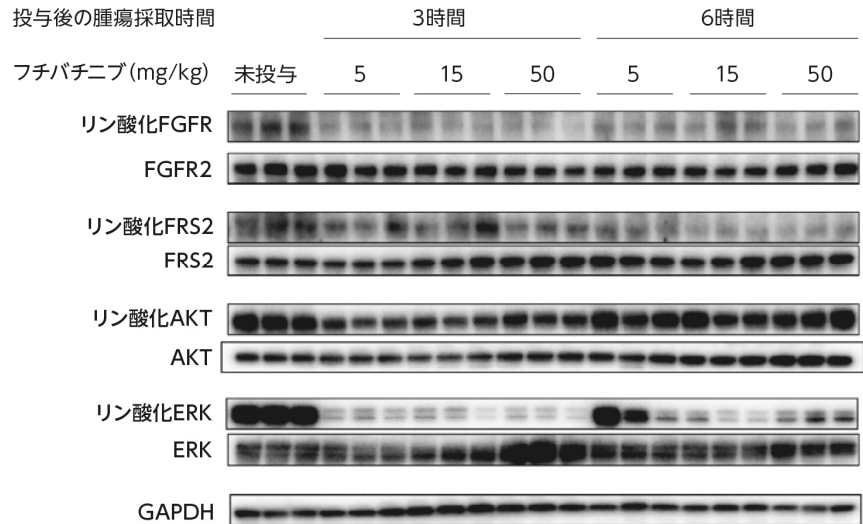
***p < 0.001 (片側) Williams検定 (vs. コントロール群)

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績 (つづき)

5) ヒト子宮内膜癌細胞株 AN3 CA における FGFR 関連シグナルへの阻害 (マウス)¹³⁾
 FGFR2 変異を有するヒト子宮内膜癌細胞株 AN3 CA のヌードマウス皮下移植モデルを用いて、フチバチニブによる FGFR 関連シグナルの阻害作用を評価した。群分け後、フチバチニブを 5、15 及び 50mg/kg の用量で投与し、投与後 3 及び 6 時間時点の腫瘍試料を採取して、FGFR2、FRS2、AKT 及び ERK のタンパク発現量とリン酸化量をウエスタンブロット法で測定した。総タンパク発現量はすべての試料でほぼ同程度であり、リン酸化量は FGFR、FRS2 及び ERK で投与後 6 時間まで低下し、AKT では投与後 3 時間までわずかに低下したものの、6 時間時点で回復した。以上より、フチバチニブは、FGFR 及びその下流シグナル、特に FRS2 及び ERK のリン酸化に代表される下流シグナルを阻害することが示された。

AN3 CA 皮下移植腫瘍におけるフチバチニブ投与による FGFR のリン酸化及びその下流シグナルの阻害

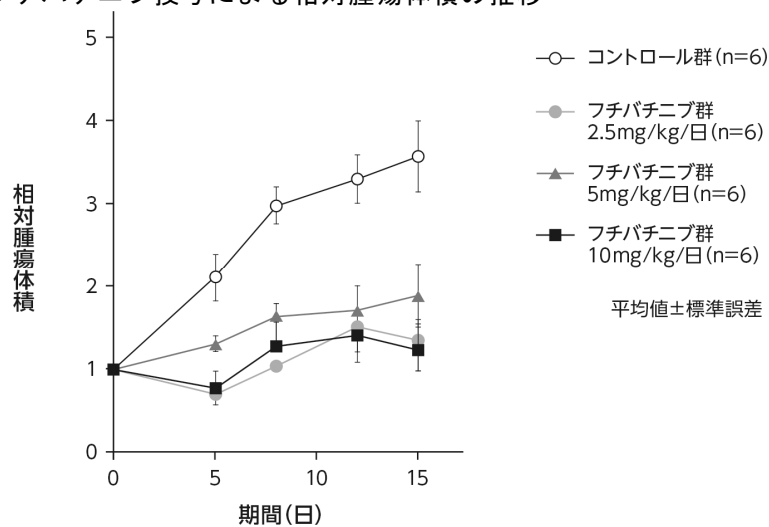


VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績 (つづき)

6) ヒト胃癌細胞株 SNU-16 に対する抗腫瘍作用 (ラット)¹⁴⁾
FGFR2 遺伝子増幅を有するヒト胃癌細胞株 SNU-16 のヌードラット皮下移植モデルを用いて、フチバチニブの抗腫瘍効果を評価した。群分け日を Day 0 とし、フチバチニブを 2.5、5 及び 10 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 14 日間経口投与した。いずれの用量においても死亡、20% 以上の体重減少及びフチバチニブに起因するその他の観察所見は認められず、忍容性が確認された。Day 0 に対する Day 15 の相対腫瘍体積 (RTV) は、フチバチニブ 2.5 mg/kg/日 投与群でも対照群と比べて低く、有意差が認められた ($p < 0.025$ [片側]、Williams 検定)。Treatment/Control (T/C、%) はフチバチニブ 2.5、5 及び 10 mg/kg/日 でそれぞれ 37.9%、53.1% 及び 34.8% であった。フチバチニブのいずれの用量においても抗腫瘍効果が認められた。

ヒト胃癌細胞株 SNU-16 のヌードラット皮下移植モデルにおけるフチバチニブ投与による相対腫瘍体積の推移



ヒト胃癌細胞株 SNU-16 のヌードラット皮下移植モデルにおけるフチバチニブの抗腫瘍効果 (Day 15)

		腫瘍体積 (TV) (mm ³)	RTV	T/C (%)
コントロール群 (n=6)		1,615.88±331.23	3.56±0.42	100.0
フチバチニブ群	2.5mg/kg/日 (n=6)	558.40±95.80	1.35±0.25 *	37.9
	5mg/kg/日 (n=6)	790.71±133.36	1.89±0.36 *	53.1
	10mg/kg/日 (n=6)	549.20±123.27	1.24±0.26 **	34.8

コントロール群：0.5w/v% HPMC 水溶液を投与

TV (mm³) = (長径) × (短径) × (短径) / 2

RTV = (Day 15 の TV) / (Day 0 の TV)

T/C (%) = (フチバチニブ群の平均 RTV) / (コントロール群の平均 RTV) × 100

平均値 ± 標準誤差

* $p < 0.025$ (片側)、** $p < 0.005$ (片側) Williams 検定 (vs. コントロール群)

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績 (つづき)

7) 参考情報：FGFR2 変異体に対する阻害活性 (*in vitro*)¹⁵⁾

FGFR2変異体に対するフチバチニブの阻害活性を検討するため、4種のFGFR2変異体 (N550H、V565I、E566G、K660M) 及び野生型FGFR2をHEK293細胞株に導入し、FGFR2のリン酸化への影響を酵素結合免疫吸着法により評価した。その結果、フチバチニブはすべての変異体のリン酸化に対して野生型と同程度の阻害活性を示し、フチバチニブのIC₅₀は野生型で3.1nmol/L、変異体で5.5～12nmol/Lであった。

野生型FGFR2及びFGFR2変異体のリン酸化に対するIC₅₀ (n=3)

	IC ₅₀ (nmol/L)				
	野生型	N550H	V565I	E566G	K660M
フチバチニブ	3.1±1.3	12±5	8.4±3.1	5.5±4.7	9.2±7.0

N550H、E566G：FGFR阻害剤で報告されている耐性遺伝子変異

V565I：薬剤耐性腫瘍で高頻度にみられるゲートキーパー変異(阻害剤の結合部位に生じる遺伝子変異)

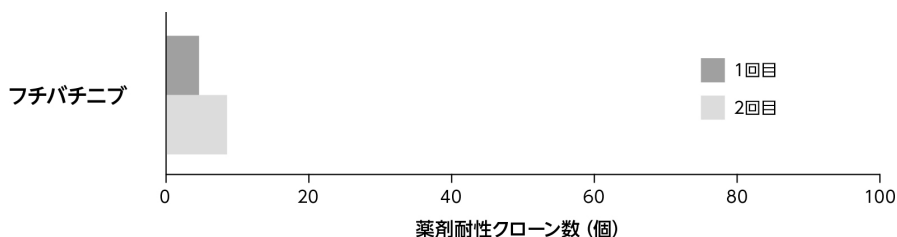
K660M：子宮頸癌で報告されている遺伝子変異

平均値±標準偏差

8) 参考情報：薬剤耐性クローンの出現頻度 (*in vitro*)⁸⁾

フチバチニブ持続曝露による薬剤耐性クローンの出現頻度について検討した。*FGFR2* 遺伝子増幅を有する胃癌細胞株 OCUM-2MD3 に、フチバチニブを 10 週間以上かけて 20nmol/L (野生型 FGFR2 に対する IC₅₀ の 13 倍) まで段階的に増量しながら持続曝露した。最終濃度における薬剤耐性クローン数の独立 2 試験での合計は 12 個であった。

薬剤耐性クローンの出現頻度



(3) 作用発現時間・ 持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な
血中濃度

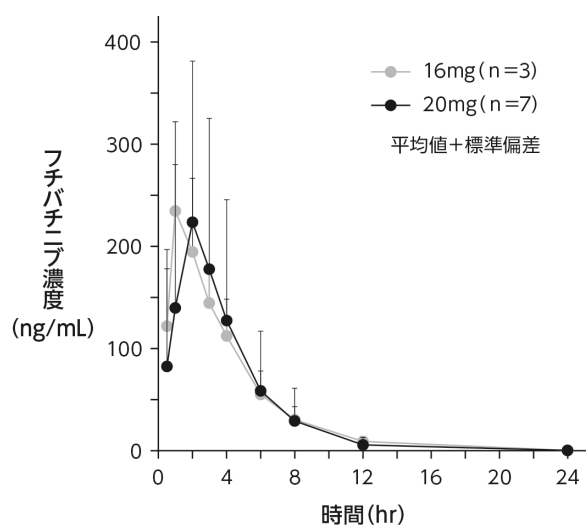
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認さ
れた血中濃度

1) 単回投与（日本人進行固形癌患者）⁴⁾

国内第 I 相試験（10059010試験）に登録された日本人進行固形癌患者10例に本剤16mg又は20mgを単回経口投与したとき、本剤の平均血漿中濃度推移及びPKパラメータは以下のとおりであった。

日本人進行固形癌患者に本剤16mg又は20mgを
単回経口投与したときの血漿中濃度推移



日本人進行固形癌患者に本剤16mg又は20mgを単回経口投与したときの
PKパラメータ

投与量 (症例数)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
16mg (n=3)	235±87	0.95 (0.95、 0.95)	1,015±322	1,018±324	2.68±0.48
20mg (n=7)	253±161	2.00 (1.00、 3.95)	981±716	983±717	2.18±0.83

平均値±標準偏差、T_{max}のみ中央値（最小値、最大値）

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 臨床試験で確認された血中濃度 (つづき)

2) 反復投与 (日本人及び外国人進行固形癌患者) ¹⁶⁾

国際第 I / II 相試験 (TAS-120-101試験) において、外国人進行固形癌患者にフチバチニブ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。また、TAS-120-101試験、海外第 I 相試験 (TAS-120-102、TAS-120-103、TAS-120-104、TAS-120-105及びTAS-120-107試験) 及び国内第 I 相試験 (10059010試験及び10059020試験) を併合したデータを用いた母集団薬物動態 (popPK) 解析試験 (TONC-PMX-TAS120-1718試験) において、日本人及び外国人進行固形癌患者203例に本剤20mgを1日1回反復経口投与したときの予測PKパラメータは以下のとおりであった。

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予測PKパラメータ

投与量 (症例数)	C _{min, ss} (ng/mL)	C _{max, ss} (ng/mL)	T _{max, ss} (hr)	AUC _{ss} (ng・hr/mL)
20mg (n=203)	1.68 (117)	144 (50.3)	2.00 (1.20, 22.8)	790 (44.7)

幾何平均値 (gCV%)、T_{max}のみ中央値 (最小値、最大値)

(3) 中毒域

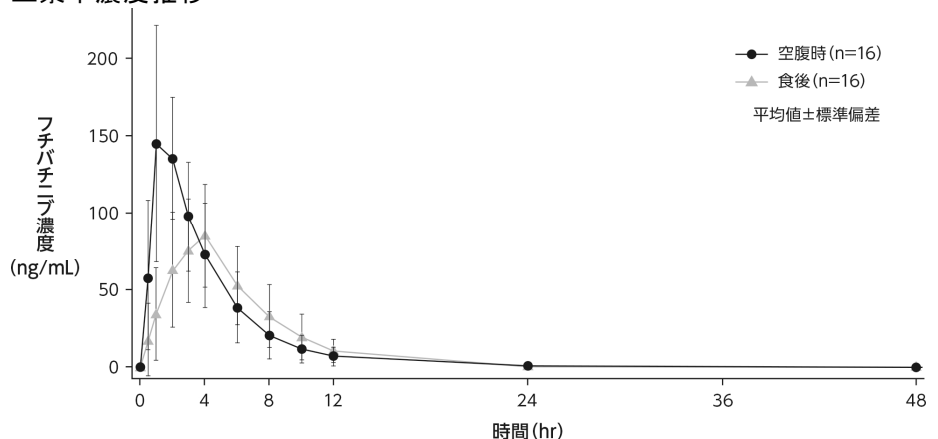
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ) ⁵⁾

海外第 I 相試験 (TAS-120-102試験) に登録された健康成人被験者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C_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.576、0.862及び0.888であった。

健康成人被験者に空腹時及び食後に本剤20mgを単回経口投与したときの血漿中濃度推移



健康成人被験者に空腹時及び食後に本剤20mgを単回経口投与したときのPKパラメータ

食事の条件 (症例数)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{last} (ng・hr/mL)	AUC _{inf} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
空腹時 (n=16)	154.6 (35.3)	1.0 (1.0, 3.0)	617.8 (40.6)	625.7 (40.4)	2.426 (36.2)
食後 (n=16)	91.15 (36.2)	4.0 (2.0, 8.0)	529.4 (42.7)	551.1* (41.9)	2.412* (34.4)

幾何平均値 (gCV%)、T_{max}のみ中央値 (最小値、最大値)、*n=15

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響 (つづき)

2) 併用薬の影響

① CYP3A 誘導剤との相互作用 (外国人データ) ^{17,18)}

海外第 I 相試験 (TAS-120-103 試験) に登録された健康成人被験者 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。

リファンピシン 600mg 1 日 1 回投与の併用下及び非併用下で本剤 20mg を投与したときのフチバチニブの PK パラメータ及び幾何平均値の比

パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何平均値の比 (%) [90%CI]
	リファンピシン + 本剤 (n=20)	本剤単独 (n=20)	
AUC_{last} (ng · hr/mL)	340.6	946.7	35.98 [30.51-42.42]
AUC_{inf} (ng · hr/mL)	344.4	954.9	36.06 [30.54-42.59]
C_{max} (ng/mL)	105.0	222.4	47.24 [41.10-54.30]

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。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 (「VIII. 7. 相互作用」の項参照)。

② CYP3A 阻害剤との相互作用 (外国人データ) ^{17,18)}

海外第 I 相試験 (TAS-120-103 試験) に登録された健康成人被験者 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。

イトラコナゾール 200mg 1 日 1 回投与の併用下及び非併用下で本剤 20mg を投与したときのフチバチニブの PK パラメータ及び幾何平均値の比

パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何平均値の比 (%) [90%CI]
	イトラコナゾール + 本剤 (n=20)	本剤単独 (n=20)	
AUC_{last} (ng · hr/mL)	950.7	673.9	141.07 [122.37-162.62]
AUC_{inf} (ng · hr/mL)	956.5	679.0	140.86 [122.15-162.45]
C_{max} (ng/mL)	253.1	167.3	151.28 [127.63-179.31]

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。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 (「VIII. 7. 相互作用」の項参照)。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響 (つづき)	<p>③ プロトンポンプ阻害剤との相互作用 (外国人データ) ¹⁹⁾ 海外第 I 相試験 (TAS-120-104 試験) に登録された健康成人被験者 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。</p> <p>④ CYP3A 基質との相互作用 (外国人データ) ²⁰⁾ 海外第 I 相試験 (TAS-120-105 試験) に登録された健康成人被験者 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。 「VII. 6. 代謝 (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率」の項、「VII. 8. トランスポーターに関する情報」の項参照</p>
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	popPK 解析ではフチバチニブの血漿中濃度は 2 コンパートメントモデルで記述された。
(2) 吸収速度定数	popPK 解析における見かけの 1 次吸収速度定数は、空腹時で 1.55 hr^{-1} であった。
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	popPK 解析における見かけの経口クリアランス (CL/F) は 21.2 L/hr (個体間変動=28.9%)、コンパートメント間の見かけのクリアランス (Q/F) は 1.18 L/hr であった ¹⁶⁾ 。
(5) 分布容積	popPK 解析における中心コンパートメントの見かけの分布容積 (V_c/F) は 66.0 L (個体間変動=28.4%)、末梢コンパートメントの見かけの分布容積 (V_p/F) は 16.4 L であった ¹⁶⁾ 。
(6) その他	該当しない
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	
(1) 解析方法	7つの第 I 相試験 (TAS-120-102、TAS-120-103、TAS-120-104、TAS-120-105、TAS-120-107、10059010 及び 10059020 試験) と 1 つの第 I/II 相試験 (TAS-120-101 試験) のデータ (491 例から得られた 6,433 点の血漿中濃度) を用いて popPK 解析を実施した。フチバチニブの血漿中濃度プロファイルは、連続的な 0 次及び 1 次吸収と 1 次消失を組み合わせた 2 コンパートメントモデルで記述された。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) パラメータ変動要因

1) 内因性要因²¹⁾

① 体重

V_c/Fは体重の増加に伴って増加したが、20mgQD投与では低体重のサブグループと高体重のサブグループとの間で本剤の曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった。

② 血清アルブミン

アルブミンはCL/Fの有意な共変量であったが、20mgQD投与時のアルブミン低値と高値のサブグループ間のC_{max,ss}及びAUC_{ss}のGMRは80%~125%の範囲内であった。C_{min,ss}の幾何平均値の差は30%であり、gCV%値の117%より小さかったことから、臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

③ 人種

TAS-120-101試験の第I相Dose Escalationパートの外国人患者及び10059010試験の日本人患者において、C_{max}の算術平均値(CV%)はそれぞれ253ng/mL(63.4%)及び257ng/mL(27.3%)、AUC_{last}の算術平均値(CV%)はそれぞれ977ng·hr/mL(73.0%)及び1,189ng·hr/mL(54.5%)であり、明らかな差は認められなかった。

popPK解析の結果、人種は本剤のPKの予測因子ではなく、アジア人患者及び非アジア人患者において、本剤のPKに明らかな差は認められなかった。

④ 肝機能

ALT、AST、総ビリルビン及び肝機能障害(NCI-ODWGによる分類)は、CL/Fの有意な共変量ではなかった。また、本剤の曝露量は軽度肝機能障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者との間で同程度であった。中等度肝機能障害に分類されたのは(20mgQD投与を受けた203例中)1例のみであり、曝露量は肝機能が正常な被験者と同程度であった。

⑤ 腎機能

マスバランス試験(TAS-120-106試験)の結果から、[¹⁴C]フチバチニブ溶液(20mg)単回投与後336時間の放射能の平均尿中回収率は投与量の約6.5%であった。同様に、進行固形癌患者に本剤8~200mg TIWを単回投与したところ、尿中に未変化体として排泄されたのは投与量の0.1%未満であった。これらの結果は、尿中排泄が本剤及びその代謝物の重要な消失機序ではないことを示しているため、腎機能の変化は本剤のPKに臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた。

2) 外因性要因²²⁾

① CYP3A及びP-gpの阻害剤及び誘導剤

② CYP3A基質

③ 他のCYP酵素

④ プロトンポンプ阻害剤

「VII. 1. 血中濃度の推移(4) 食事・併用薬の影響」の項参照

⑤ トランスポーター

「VII. 8. トランスポーターに関する情報」の項参照

4. 吸収

吸収率²³⁾

TAS-120-106試験において、[¹⁴C]フチバチニブ(20mg溶液)の単回経口投与を受けた健康成人被験者から採取した尿及び糞便試料中の代謝物プロファイリングの結果から、未変化体として排泄されたフチバチニブの量はごくわずかであることが示された。1例の外れ値を除いて、[¹⁴C]フチバチニブの総回収率が77%~85%であったことを考慮すると、フチバチニブの吸収率は70%を超えると予想される。

VII. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液－脳関門 通過性

TAS-120-101 試験第 I 相 Expansion パート³⁾において、原発性中枢神経系腫瘍の患者 1 例から脳脊髄液試料を採取した。サイクル 2 の 1 日目の本剤投与後 2 時間の血漿及び脳脊髄液中薬物濃度は、それぞれ 50.067ng/mL 及び 0.511ng/mL であり、脳脊髄液・血漿薬物濃度比は 0.01 であった。

(2) 血液－胎盤関門 通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への 移行性

1) 組織中放射能濃度²⁴⁾

〈参考：ラット〉

雄性 SD ラット（アルビノラット）に [¹⁴C] フチバチニブを 10mg/kg で単回経口投与したとき、放射能は広く分布し、多くの組織において投与後 1 又は 5 時間で最高値を示した。小腸及び肝臓では放射能が高濃度に認められたが、脳及び眼球では検出されなかった。投与後 48 時間で、ほとんどの組織の放射能は消失したが、皮膚には比較的高い放射能が残存した。

雄性有色ラットに [¹⁴C] フチバチニブを 10mg/kg で単回経口投与したとき、投与後 336 時間でもブドウ膜及び網膜上皮細胞で比較的高い放射能が残存した。

2) 血球移行性 (*in vitro*)²⁵⁾

フチバチニブのヒトにおける血液/血漿中濃度比は 0.2～5μmol/L の範囲で 0.554～0.664 であり、フチバチニブは主に血漿に分布すると考えられた。

(6) 血漿タンパク結合率

ヒトにおけるフチバチニブの *in vitro* 血漿タンパク結合率を平衡透析法により測定した。フチバチニブの *in vitro* 血漿タンパク結合率は、0.2～5μmol/L の範囲で 95.17%～95.59%であった。ヒト血漿での主要結合タンパクは、主にアルブミン及び α₁ 酸性糖タンパク質であった²⁵⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

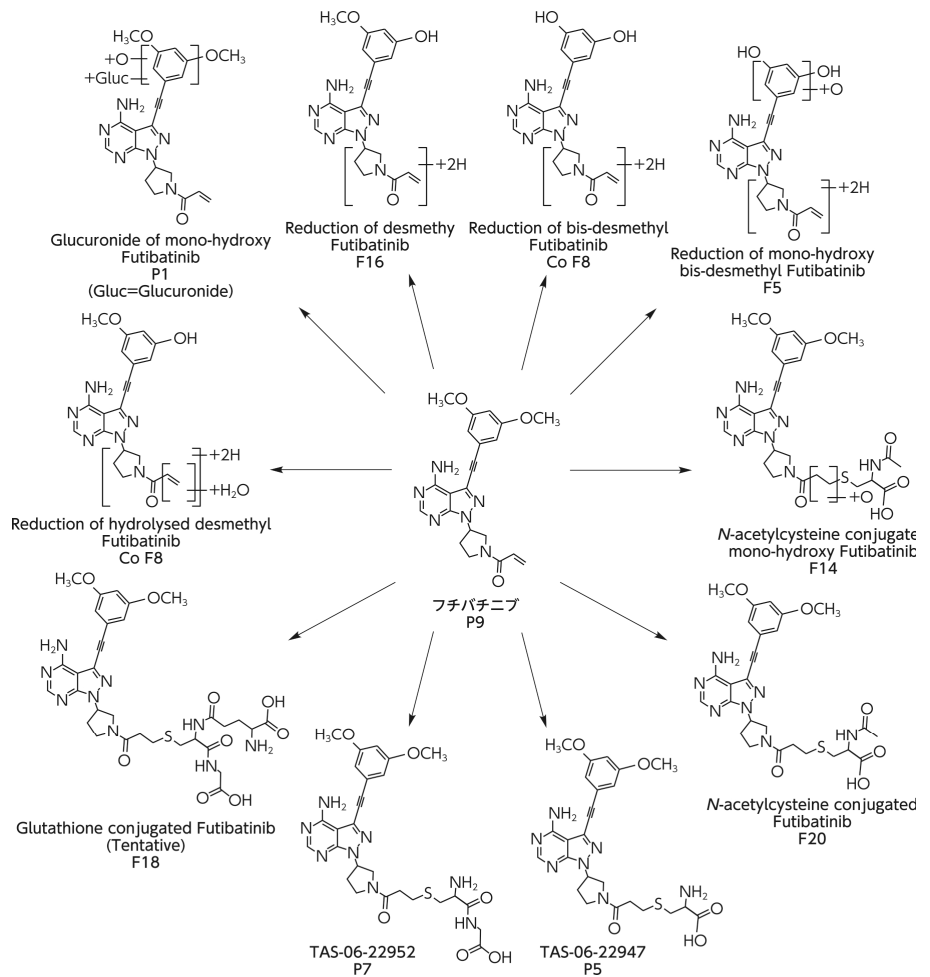
(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓と推定される²⁶⁾。

海外第 I 相試験（TAS-120-106試験）に登録された健康成人男性被験者 6例に $[^{14}\text{C}]$ フチバチニブ 20mg の溶液を単回投与したとき、血漿中の主成分はフチバチニブの未変化体であり、血漿中総放射能に対する割合は 59.19%であった。また、血漿中の主な代謝物はシステニルグリシン抱合体（TAS-06-22952）、一酸化体のグルクロン酸抱合体、システイン抱合体（TAS-06-22947）であり、総放射能に対する割合はそれぞれ 13.37%、8.97%、8.68%であった。

推定代謝経路は以下に示すとおりである。

フチバチニブの推定代謝経路



注) 本剤の承認された効能又は効果は「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」、本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する 酵素（CYP等） の分子種、寄与率	<p>1) 代謝に関与する酵素・寄与率²⁶⁾ 特異的なCYP阻害剤の存在下で、組換えヒトCYP酵素及びヒト肝ミクロソームを用いた実験により、フチバチニブの代謝に関与する主要なCYP酵素はCYP3Aであることが示された。</p> <p>2) 代謝酵素に対する阻害作用・誘導作用²⁷⁾ ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3Aに対するフチバチニブの可逆的阻害能を評価したところ、CYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19の可逆的阻害がみられた。また、ヒト肝ミクロソームを用いて、これら7種類のCYP分子種に対するフチバチニブの時間依存的阻害能を評価したところ、CYP3Aに対する時間依存的阻害がみられた。 凍結ヒト肝細胞を用いて、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4のmRNA発現に対するフチバチニブの誘導能を評価したところ、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4の弱い誘導能を有することが示された。しかし、肝臓で予想されるフチバチニブ濃度を考慮すると、本剤がCYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4の基質のPKに臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。</p>
(3) 初回通過効果の 有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の 有無及び活性比、 存在比率	該当資料なし
7. 排 泄	<p>海外第 I 相試験（TAS-120-106試験）に登録された健康成人男性被験者6例に [14C] フチバチニブ20mgの溶液を単回投与したとき、投与336時間までに投与した放射能の63.6%が糞便中、6.47%が尿中に回収されたことから、尿中排泄は主な消失経路ではないことが示された。尿中及び糞中に未変化体はほとんど排泄されなかった²⁸⁾。</p>
8. トランスポーターに 関する情報	<p>ABCトランスポーター（P-gp、BCRP）及びSLCトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2K）に対するフチバチニブの阻害能を評価したところ、P-gp及びBCRP、さらにOATP1B1、OATP1B3、MATE1及びMATE2Kを阻害することが示された。しかし、本剤20mgQD投与では、OATP1B1、OATP1B3、MATE1及びMATE2Kの基質の曝露量に臨床的に意味のある増加が生じる可能性は低いと考えられた²⁹⁾。P-gp及びBCRPについては、生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションで更に評価し、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フチバチニブ20mg併用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³⁰⁾。また、フチバチニブはP-gp及びBCRPの基質であり、OATP1B1及びOATP1B3の基質ではないことが示された。</p>
9. 透析等による除去率	該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能障害患者における検討¹⁶⁾

日本人及び外国人進行固形癌患者のデータを用いた母集団薬物動態 (popPK) 解析において、本剤を単回経口投与したとき、Cockcroft-Gault式の種類で軽度 (CLcr : 60~90mL/min未満) の腎機能障害患者127例及び中等度 (CLcr : 30~60mL/min未満) の腎機能障害患者36例に本剤を単回経口投与したとき、腎機能が正常 (CLcr : 90mL/min以上) な癌患者と比較してフチバチニブのPKに影響は認められなかった。なお、重度の腎障害患者及び透析中の患者のデータは得られていない。

2) 肝機能障害患者における検討³¹⁾

軽度 (Child-Pugh分類A) の肝機能障害患者8例、中等度 (Child-Pugh分類B) の肝機能障害患者8例及び重度 (Child-Pugh分類C) の肝機能障害患者6例にフチバチニブ20mgを単回投与したとき、肝機能正常被験者16例に対するフチバチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、軽度の肝機能障害患者で1.14及び0.857、中等度の肝機能障害患者で1.18及び1.22、重度の肝機能障害患者で1.18及び1.19であった。また、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、軽度の肝機能障害患者で1.21及び0.937、中等度の肝機能障害患者で1.50及び1.56、重度の肝機能障害患者で2.30及び2.32であった。

肝機能障害の重症度別のフチバチニブのPKパラメータ

肝機能障害の重症度	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害を有する患者/健康成人)	
				C _{max}	AUC _{inf}
結合形+非結合形					
正常	16	108 (53.3)	417 (99.0)	—	—
軽度	8	123 (40.5)	357 (47.7)	1.14 [0.825, 1.56]	0.857 [0.547, 1.34]
中等度	8	128 (51.1)	511 (108)	1.18 [0.820, 1.69]	1.22 [0.645, 2.33]
重度	6	128 (29.9)	494 (68.6)	1.18 [0.874, 1.59]	1.19 [0.675, 2.08]
非結合形					
正常	16	1.96 (50.8)	7.54 (94.8)	—	—
軽度	7	2.37 (28.1)	7.06 (42.0)	1.21 [0.922, 1.59]	0.937 [0.608, 1.44]
中等度	8	2.95 (43.7)	11.8 (95.0)	1.50 [1.08, 2.09]	1.56 [0.861, 2.84]
重度	6	4.51 (28.9)	17.5 (79.6)	2.30 [1.73, 3.07]	2.32 [1.27, 4.24]

幾何平均値 (幾何変動係数%)、— : 算出せず

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

〈解説〉

患者の安全確保及び適正使用の推進のために、抗悪性腫瘍剤の一般的な記載に準じて設定した。

2. 禁忌内容とその理由

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

〈解説〉

過敏症が発現する可能性があるため、医薬品の一般的な注意事項に準じて設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

VIII. 安全性(注意事項等情報等)に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

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〕

〈解説〉

- 8.1 網膜剥離はFGFR阻害剤のクラスエフェクトであり、TAS-120-101試験第Ⅱ相パート³⁾において、本剤投与により一定の発現頻度で認められている。患者の日常生活へ影響を与える可能性があること、休薬及び／又は減量に至った事象が認められたことから、投与期間中は定期的に検査を実施する必要があるため設定した。
- 8.2 高リン血症はFGFR阻害剤のクラスエフェクトであること、TAS-120-101試験第Ⅱ相パート³⁾において本剤投与により高頻度で発現しており、休薬及び／又は減量に至った事象が認められたことから、投与期間中は定期的に検査を実施する必要があるため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

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〕

〈解説〉

- 9.3.1 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副作用発現が懸念される。しかし、TAS-120-101試験第Ⅱ相パート³⁾では、中等度以上の肝機能障害を有する患者は除外されていた。また、肝機能障害患者を対象としたTAS-120-108試験³¹⁾では、健康成人に対する肝機能障害患者の非結合形本剤のC_{max}及びAUC_{0-inf}は肝機能の低下に伴い増加した。
- 中等度以上の肝機能障害を有する患者に本剤を投与した場合、本剤の曝露量が増加する可能性があることから設定した。
- 「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

VIII. 安全性(注意事項等情報等)に関する項目

(4) 生殖能を有する者

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]

〈解説〉

9.4.1 ラットを用いた生殖発生毒性試験の結果、ラット胚・胎児の正常な発生を抑制し、胚・胎児への致死作用を示したことから設定した。避妊期間は遺伝毒性がないため、FDAとClinical Trials Facilitation and Coordination Group (CTFG)のガイダンスに従い、最終投与 $T_{1/2}$ の5倍の時間より長い一週間を設定した。CCDSでも同様に設定している。

また、令和5年2月16日の通知「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」に従い適切な避妊の必要性を明記した。

9.4.2 遺伝毒性は認められなかったものの、ラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する投与量で催奇形性を認めたこと、胚・胎児発生に関する試験では無毒性量が定まっていないことを考慮すると、本剤が投与された男性患者の精液を介して催奇形性を誘発する可能性を否定できないと考えられたことから設定した。避妊期間は遺伝毒性がないため、FDAとCTFGの避妊期間のガイダンスに従い、最終投与 $T_{1/2}$ の5倍の時間より長い一週間を設定した。CCDSでも同様に設定している。

また、令和5年2月16日の通知「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」に従い、バリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性を明記した。

「IX. 2. 毒性試験 (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

〈解説〉

ラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で胎児の内臓及び骨格異常の発生が報告されている。しかしながら、切除不能な胆道癌患者の予後は不良であること、*FGFR2* 融合遺伝子又は遺伝子再構成を有する胆道癌患者における二次治療の選択肢が限られていることを考慮し、設定した。

「IX. 2. 毒性試験 (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

VIII. 安全性(注意事項等情報等)に関する項目

(6) 授乳婦	<p>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]</p> <p>〈解説〉 本剤の乳汁移行に関するデータはないこと、臨床試験で授乳婦への投与経験がないことから、哺乳中の小児における影響は不明である。しかしながら、本剤はbreast cancer resistance protein (BCRP) の基質であるため、乳汁中に移行する可能性が考えられた。また、ラットを用いた生殖発生毒性試験から、催奇形性が発現しない曝露量は臨床曝露量を大きく下回ることが想定され、発達段階にある乳児に有害な影響を及ぼす懸念があるため、本剤の投与中は授乳しないことが望ましいと考えられたことから、設定した。</p>
(7) 小児等	<p>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。</p> <p>〈解説〉 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。</p>
(8) 高齢者	設定されていない
7. 相互作用	
(1) 併用禁忌とその理由	設定されていない

VIII. 安全性(注意事項等情報等)に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10. 相互作用

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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。

〈解説〉

本剤の非臨床試験及び臨床薬理試験の結果から、CYP3A の強い阻害剤及び誘導剤との相互作用が示され、生理学的薬物速度論解析の結果から、CYP3A の中程度の阻害剤及び誘導剤との相互作用の可能性が予測された。また、本剤の非臨床試験の結果から、P-gp/BCRP の基質との相互作用が示され、生理学的薬物速度論解析の結果から、P-gp/BCRP の基質との相互作用の可能性が予測された。

「VII. 1. 血中濃度の推移 (4) 食事・併用薬の影響」の項、「VII. 8. トランスポーターに関する情報」の項参照

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と 初期症状

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]

VIII. 安全性(注意事項等情報等)に関する項目

(1) 重大な副作用と
初期症状
(つづき)

〈解説〉

- 11.1 頻度はTAS-120-101試験第II相パート³⁾の103例で発現した副作用に基づき記載した。
- 11.1.1 網膜剥離はFGFR阻害剤のクラスエフェクトであり、TAS-120-101試験第II相パートにおいて、本剤投与により一定の発現頻度で認められている。患者の日常生活へ影響を与える可能性があること、休薬及び／又は減量に至った事象が認められたことから、投与期間中は定期的な検査の実施及び適切な処置を促す必要があるため設定した。
- 11.1.2 高リン血症はFGFR阻害剤のクラスエフェクトであること、TAS-120-101試験第II相パートにおいて、本剤投与により高頻度で発現しており、休薬及び／又は減量に至った事象が認められたことから、投与期間中は定期的な検査の実施及び適切な処置を促す必要があるため設定した。

(2) その他の副作用

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

〈解説〉

TAS-120-101試験第II相パート³⁾及びCompany Core Data Sheet (CCDS)を基に設定した。

VIII. 安全性(注意事項等情報等)に関する項目

(2) その他の副作用
(つづき)

副作用発現頻度一覧表

国際共同第 I / II 相試験 (TAS-120-101 試験) 第 II 相パートで本剤を投与した患者 (n=103)³⁾

MedDRA (v22.0) 器官別大分類/基本語	発現例数 (%)	
	全 Grade	≥ Grade 3
全副作用	102 (99.0%)	59 (57.3%)
血液およびリンパ系障害	20 (19.4%)	4 (3.9%)
貧血	7 (6.8%)	2 (1.9%)
白血球減少症	1 (1.0%)	0
リンパ球減少症	2 (1.9%)	0
好中球減少症	2 (1.9%)	0
血小板減少症	9 (8.7%)	2 (1.9%)
心臓障害	5 (4.9%)	0
第一度房室ブロック	1 (1.0%)	0
徐脈	1 (1.0%)	0
洞性不整脈	1 (1.0%)	0
洞性徐脈	3 (2.9%)	0
耳および迷路障害	3 (2.9%)	0
耳鳴	1 (1.0%)	0
回転性めまい	2 (1.9%)	0
内分泌障害	1 (1.0%)	0
バセドウ病	1 (1.0%)	0
眼障害	38 (36.9%)	1 (1.0%)
眼瞼炎	3 (2.9%)	0
白内障	1 (1.0%)	0
網脈絡膜症	2 (1.9%)	0
結膜充血	1 (1.0%)	0
網膜色素上皮剥離	1 (1.0%)	0
ドライアイ	18 (17.5%)	1 (1.0%)
眼脂	1 (1.0%)	0
眼痛	1 (1.0%)	0
睫毛剛毛化	1 (1.0%)	0
眼の異物感	1 (1.0%)	0
睫毛の成長	1 (1.0%)	0
角膜炎	1 (1.0%)	0
流涙増加	3 (2.9%)	0
黄斑症	1 (1.0%)	0
眼部不快感	1 (1.0%)	0
眼充血	1 (1.0%)	0
光線角膜炎	1 (1.0%)	0
羞明	1 (1.0%)	0
点状角膜炎	1 (1.0%)	0
漿液性網膜剥離	1 (1.0%)	0
網膜下液	3 (2.9%)	0
眼瞼腫脹	1 (1.0%)	0
睫毛乱生	2 (1.9%)	0
長睫毛症	5 (4.9%)	0
潰瘍性角膜炎	1 (1.0%)	0
霧視	6 (5.8%)	0
視力障害	2 (1.9%)	0
胃腸障害	72 (69.9%)	8 (7.8%)
腹部膨満	2 (1.9%)	0
腹痛	2 (1.9%)	0
上腹部痛	2 (1.9%)	0
肛門出血	1 (1.0%)	0
口角口唇炎	1 (1.0%)	0
便秘	17 (16.5%)	0
下痢	29 (28.2%)	0
口内乾燥	31 (30.1%)	0
消化不良	3 (2.9%)	0
腸膀胱痙	1 (1.0%)	0
胃炎	1 (1.0%)	0
消化器痛	1 (1.0%)	0
胃食道逆流性疾患	4 (3.9%)	0
舌炎	1 (1.0%)	0

VIII. 安全性(注意事項等情報等)に関する項目

(2) その他の副作用 (つづき)

MedDRA (v22.0) 器官別大分類/基本語	発現例数 (%)	
	全 Grade	≥Grade 3
痔核	1 (1.0%)	0
口の感覚鈍麻	1 (1.0%)	0
口腔内潰瘍形成	3 (2.9%)	0
悪心	12 (11.7%)	2 (1.9%)
食道炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)
口腔知覚不全	1 (1.0%)	1 (1.0%)
口腔内痛	1 (1.0%)	0
口の錯感覚	1 (1.0%)	0
口内炎	21 (20.4%)	6 (5.8%)
舌潰瘍	1 (1.0%)	0
上部消化管出血	1 (1.0%)	0
嘔吐	8 (7.8%)	1 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (31.1%)	7 (6.8%)
無力症	2 (1.9%)	0
悪寒	1 (1.0%)	0
疲労	26 (25.2%)	6 (5.8%)
倦怠感	1 (1.0%)	1 (1.0%)
粘膜の炎症	1 (1.0%)	0
末梢性浮腫	1 (1.0%)	0
疼痛	1 (1.0%)	0
発熱	3 (2.9%)	0
肝胆道系障害	3 (2.9%)	0
胆管炎	1 (1.0%)	0
高ビリルビン血症	2 (1.9%)	0
感染症および寄生虫症	19 (18.4%)	3 (2.9%)
カンジダ感染	1 (1.0%)	0
蜂巣炎	1 (1.0%)	0
感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)
食道カンジダ症	1 (1.0%)	0
爪真菌症	1 (1.0%)	0
外耳炎	1 (1.0%)	0
爪囲炎	8 (7.8%)	1 (1.0%)
皮膚感染	1 (1.0%)	0
上気道感染	1 (1.0%)	0
尿路感染	4 (3.9%)	1 (1.0%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0%)	0
皮膚擦過傷	1 (1.0%)	0
臨床検査	44 (42.7%)	13 (12.6%)
活性化部分トロンボプラスチン時間	1 (1.0%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (14.6%)	5 (4.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (18.4%)	7 (6.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (5.8%)	2 (1.9%)
血中ビリルビン増加	5 (4.9%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (6.8%)	2 (1.9%)
血中クレアチニン増加	8 (7.8%)	0
血中リン増加	9 (8.7%)	1 (1.0%)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (1.0%)	0
心電図 QT 延長	2 (1.9%)	0
国際標準比増加	2 (1.9%)	0
眼圧上昇	1 (1.0%)	0
リンパ球数減少	2 (1.9%)	1 (1.0%)
好中球数減少	5 (4.9%)	1 (1.0%)
血小板数減少	2 (1.9%)	0
甲状腺機能検査異常	1 (1.0%)	0
トロポニン I 増加	1 (1.0%)	0
トロポニン T 増加	4 (3.9%)	0
体重減少	7 (6.8%)	2 (1.9%)
白血球数減少	3 (2.9%)	1 (1.0%)
代謝および栄養障害	93 (90.3%)	32 (31.1%)
食欲減退	13 (12.6%)	0
脱水	3 (2.9%)	1 (1.0%)
高カルシウム血症	5 (4.9%)	0
高血糖	1 (1.0%)	0
高カリウム血症	1 (1.0%)	0

VIII. 安全性(注意事項等情報等)に関する項目

(2) その他の副作用 (つづき)

MedDRA (v22.0) 器官別大分類/基本語	発現例数 (%)	
	全 Grade	≥Grade 3
高リン酸血症*	88 (85.4%)	31 (30.1%)
低カルシウム血症	1 (1.0%)	0
低カリウム血症	2 (1.9%)	0
低マグネシウム血症	2 (1.9%)	0
低ナトリウム血症	3 (2.9%)	3 (2.9%)
低リン酸血症	1 (1.0%)	0
筋骨格系および結合組織障害	28 (27.2%)	2 (1.9%)
関節痛	10 (9.7%)	0
関節炎	1 (1.0%)	0
骨梗塞	1 (1.0%)	0
筋痙縮	10 (9.7%)	1 (1.0%)
筋力低下	2 (1.9%)	0
筋骨格痛	1 (1.0%)	0
筋骨格硬直	1 (1.0%)	0
筋肉痛	12 (11.7%)	0
四肢痛	4 (3.9%)	1 (1.0%)
神経系障害	35 (34.0%)	2 (1.9%)
味覚消失	1 (1.0%)	0
浮動性めまい	3 (2.9%)	0
味覚異常	19 (18.4%)	0
頭痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)
感覚鈍麻	4 (3.9%)	0
記憶障害	1 (1.0%)	0
片頭痛	2 (1.9%)	0
神経痛	1 (1.0%)	0
末梢性ニューロパチー	5 (4.9%)	0
錯感覚	2 (1.9%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	4 (3.9%)	0
傾眠	1 (1.0%)	0
失神	1 (1.0%)	1 (1.0%)
味覚障害	4 (3.9%)	0
一過性脳虚血発作	1 (1.0%)	0
振戦	2 (1.9%)	0
精神障害	3 (2.9%)	0
錯乱状態	1 (1.0%)	0
うつ病	1 (1.0%)	0
不眠症	1 (1.0%)	0
腎および尿路障害	2 (1.9%)	0
着色尿	1 (1.0%)	0
尿路痛	1 (1.0%)	0
生殖系および乳房障害	2 (1.9%)	0
勃起不全	1 (1.0%)	0
不規則月経	1 (1.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (10.7%)	1 (1.0%)
呼吸困難	3 (2.9%)	0
鼻出血	3 (2.9%)	0
鼻乾燥	2 (1.9%)	0
口腔咽頭痛	2 (1.9%)	0
咽頭の炎症	1 (1.0%)	0
肺臓炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害	72 (69.9%)	6 (5.8%)
脱毛症	34 (33.0%)	0
水疱	1 (1.0%)	0
皮膚炎	1 (1.0%)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.0%)	0
水疱性皮膚炎	2 (1.9%)	0
皮膚乾燥	28 (27.2%)	0
毛髪障害	1 (1.0%)	0
毛質異常	1 (1.0%)	0
多毛症	1 (1.0%)	0
毛孔性角化症	1 (1.0%)	0
睫毛眉毛脱落症	1 (1.0%)	0
爪変色	14 (13.6%)	0
爪の障害	16 (15.5%)	0

* 治験実施計画書に規定された血清リン濃度に基づく高リン血症毒性 Grade により判定した

VIII. 安全性(注意事項等情報等)に関する項目

(2) その他の副作用
(つづき)

MedDRA (v22.0) 器官別大分類/基本語	発現例数 (%)	
	全 Grade	≥Grade 3
爪ジストロフィー	3 (2.9%)	0
爪肥厚	1 (1.0%)	0
爪色素沈着	1 (1.0%)	0
爪毒性	1 (1.0%)	0
爪痛	2 (1.9%)	0
爪破損	2 (1.9%)	0
爪甲剥離症	16 (15.5%)	0
爪甲脱落症	14 (13.6%)	1 (1.0%)
皮膚疼痛	1 (1.0%)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	22 (21.4%)	5 (4.9%)
そう痒症	6 (5.8%)	0
発疹	3 (2.9%)	0
皮膚障害	1 (1.0%)	0
皮膚剥脱	1 (1.0%)	0
皮膚亀裂	2 (1.9%)	0
皮膚硬結	1 (1.0%)	0
蕁麻疹	3 (2.9%)	0
血管障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)
高血圧	1 (1.0%)	1 (1.0%)
起立性低血圧	1 (1.0%)	0

Grade は CTCAE v4.03 に準じる

VIII. 安全性(注意事項等情報等)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響	設定されていない
10. 過量投与	設定されていない
11. 適用上の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>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。</p> </div> <p>〈解説〉 日本製薬団体連合会の申し合わせ事項に基づき設定した。</p>
12. その他の注意	
(1) 臨床使用に基づく情報	設定されていない
(2) 非臨床試験に基づく情報	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>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。 [9.6 参照]</p> </div> <p>〈解説〉 本剤の非臨床試験の結果に基づき記載した。 「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意（4）生殖能を有する者」及び「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意（5）妊婦」の項参照</p>

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験³²⁾

安全性薬理試験として、心血管系、中枢神経系及び呼吸器系に及ぼすフチバチニブの影響を評価した。

安全性薬理試験

評価対象となる器官	細胞種又は動物種	投与方法	性別及び数/群	投与量	特記すべき所見
心血管系 (hERG)	HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	n=5	0、1、10、30µmol/L	10及び30µmol/LでhERG電流阻害 IC ₅₀ : 7.42µmol/L
心血管系	イヌ/ビーグル	経口	雄4	0、1、3、10mg/kg	影響なし
中枢神経系	ラット/SD	経口	雄5	0、3、10、30mg/kg	影響なし
呼吸器系	ラット/SD	経口	雄6	0、3、10、30mg/kg	影響なし

hERG：ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子

SD：Sprague Dawley

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

フチバチニブの単回投与毒性試験は実施していないため、参考として、SDラット及びイヌに3週間又は4週間フチバチニブを反復投与した試験³³⁾から、死亡又は瀕死に関連する結果を以下に示す。これらの亜急性毒性試験における概略の致死量は、ラットで60mg/kg (QOD) 及び20mg/kg (QD)、イヌで>30mg/kg (QOD) 及び30mg/kg (QD) であった。

なお、本薬の急性毒性の特徴として、反復投与した場合、さらに投与間隔に依存して毒性発現用量に大きな相違があると考えられ、単回投与における忍容性は反復投与よりも高いと考えられた。

<参考>

動物種	性別及び数/群	投与経路/投与期間 (回復期間)	投与量 (mg/kg) 及び投与間隔	特記すべき所見	反復投与の概略の致死量
ラット /SD	雄5	経口/3週間	0、30、60 (QOD) 10、20、30 (QD)	QOD投与では、60mg/kgで投与20日目に1例が摂餌量及び体重減少を経て瀕死となった QD投与では、20mg/kgで投与7日目に1例、投与13日目に2例、投与17日目に2例が摂餌量及び体重減少を経て瀕死となった フチバチニブの毒性は、QD投与群と比較して、QOD投与群において軽度であった	60mg/kg (QOD) 20mg/kg (QD)
	雄雌各10	経口/4週間 (4週間)	0、3、10、30 (QOD) 3 (QD)	死亡及び瀕死動物はみられなかった	
イヌ/ビーグル	雄2	経口/3週間	0、10、30 (QOD) 5、10、30 (QD)	30mg/kg (1日1回) 群の2例が、投与9日目で死亡した	>30mg/kg (QOD) 30mg/kg (QD)
	雄雌各3	経口/4週間 (4週間)	0、1、3、10 (QOD) 0.3、3 (QD)	死亡及び瀕死動物はみられなかった	

SD：Sprague Dawley

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与 毒性試験³³⁾

動物種/系統/ 性別及び 数/群	投与方法/回復期間 投与量 (mg/kg)	主な毒性所見
ラット/ SD/ 雄雌各10 (回復：各6)	4週間反復経口投与/ 回復期間4週間 0、3、10、30 (QOD) 3 (QD)	<p>(QOD) $\geq 3\text{mg/kg}$: 尿中無機リン及びカルシウムの増加、骨/軟骨病変、角膜病変、異所性石灰化 $\geq 10\text{mg/kg}$: 血漿中クレアチニン増加、総タンパク質及びアルブミン減少 30mg/kg : 摂餌量減少、体重増加抑制、血漿中無機リン、BUN、ALP及び総コレステロールの増加</p> <p>(QD) 3mg/kg : QOD投与群と同種の毒性が発現。毒性変化の重症度は10mg/kgQOD投与群よりも重度であり、30mg/kg群と同等かそれ以下であった</p> <p>回復群において異所性石灰化を除く毒性所見の可逆性が確認された</p>
ラット/ SD/ 雄雌各10	13週間反復経口投与/ 0、1、3、10 (QOD)	4週間反復投与毒性試験と比較して、新たな毒性発現はみられず、顕著な毒性の重篤化はみられなかった
イヌ/ ビーグル/ 雌雄各3 (回復：各2)	4週間反復経口投与/ 回復期間4週間 0、1、3、10 (QOD) 0.3、3 (QD)	<p>(QOD) $\geq 1\text{mg/kg}$: 血中トリグリセリド減少、骨/軟骨病変 $\geq 3\text{mg/kg}$: 摂餌量減少、体重増加抑制、血漿中無機リン増加、異所性石灰化 10mg/kg : 一過性起立不能 (1回)、大動脈基部における中等度の石灰化</p> <p>(QD) $\geq 0.3\text{mg/kg}$: 異所性石灰化、骨病変 3mg/kg : 自発運動減少、体重及び摂餌量減少、血漿中無機リン増加、大動脈基部における中等度の石灰化</p> <p>回復群において異所性石灰化を除く毒性所見の可逆性が確認された</p>
イヌ/ ビーグル/ 雌雄各3	13週間反復経口投与/ 0、0.3、1、3 (QOD)	4週間反復投与毒性試験と比較して、新たな毒性発現はみられず、顕著な毒性の重篤化はみられなかった

SD : Sprague Dawley

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

in vitro 及び *in vivo* の遺伝毒性試験 ³⁴⁾

試験の種類	細胞種又は動物種	投与期間及び投与経路	処理濃度/投与量	試験結果
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1537) 及び大腸菌 (WP2 <i>uvrA</i>)	51 時間 <i>in vitro</i>	39.1、78.1、156、313、625、1,250、2,500及び5,000µg/プレート (S9 mix存在下・非存在下)	陰性
染色体異常試験	チャイニーズ・ハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	短時間処理：6時間 <i>in vitro</i>	15.6、31.3、62.5、125、250及び500µg/mL (S9 mix存在下・非存在下)	陽性
		連続処理：24時間 <i>in vitro</i>	0.156、0.313、0.625、1.25、2.5、5、10、20µg/mL (S9 mix非存在下)	陰性
小核試験	ラット/SD	単回経口投与	0、30、100、300mg/kg	陰性
コメット試験	SD ラットの肝臓	2日間経口投与	0、30、100、300mg/kg	陰性

SD : Sprague Dawley

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

経口投与時の胚・胎児に対する毒性 ³⁵⁾

動物種/系統/投与方法	投与量 (mg/kg/日) 及び投与期間	性別及び数/群	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性所見
ラット/SD/QD 経口投与	0 0.05 0.15 0.5 妊娠 7~17 日目	雌 10 雌 8 雌 9 雌 10	母体 : 0.5 胎児 : <0.5	母体 : いずれの投与群においても、一般状態、体重、摂餌量、剖検所見及び帝王切開 (黄体数、着床数、着床前死亡率、着床死亡率、着床後死亡率など) に投与に関連した変化は認められなかった 胎児 : ≥0.05mg/kg : 心室中核膜性部欠損及び血管走行異常、椎骨又は肋骨の数的異常 0.5mg/kg : 泌尿生殖器の無形成又は低形成、胸骨分節、肋骨、頸椎、胸椎及び腰椎に癒合、欠損、配列異常又は形態異常、胸骨分節の二分骨化

SD : Sprague Dawley

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

光毒性試験 (*in vitro*) ³⁶⁾

3T3 マウス線維芽細胞ニュートラルレッド取り込み光毒性試験においてフチバチニブの光毒性を評価した結果、最高濃度 50µg/mL まで光毒性係数 (PIF) による判定基準に基づき、光毒性は陰性と判断された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	・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） ・有効成分 フチバチニブ：劇薬
2. 有効期間	有効期間：48 箇月（外箱に表示）
3. 包装状態での貯法	室温保存
4. 取扱い上の注意	該当資料なし
5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：有 くすりのしおり：有 その他の患者向け資材：リトゴビを服用される方へ、治療のてびき （「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同 効 薬：ペミガチニブ
7. 国際誕生年月日	2022 年 9 月 30 日（米国）
8. 製造販売承認年月日 及び承認番号、 薬価基準収載年月日、 販売開始年月日	承 認 年 月 日：2023 年 6 月 26 日 承 認 番 号：30500AMX00132000 薬価基準収載年月日：2023 年 8 月 30 日 販 売 開 始 年 月 日：2023 年 9 月 7 日
9. 効能又は効果追加、 用法及び用量変更 追加等の年月日及び その内容	該当しない

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価 結果公表年月日及び その内容	該当しない										
11. 再審査期間	8年（2023年6月26日～2031年6月25日）										
12. 投薬期間制限に関する 情報	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。										
13. 各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">販売名</th> <th style="width: 20%;">厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード</th> <th style="width: 20%;">個別医薬品 コード (YJコード)</th> <th style="width: 15%;">HOT（9桁） 番号</th> <th style="width: 30%;">レセプト電算処理 システム用コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リトゴビ 錠 4mg</td> <td>4291080F1029</td> <td>4291080F1029</td> <td>129448401</td> <td>622944801</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT（9桁） 番号	レセプト電算処理 システム用コード	リトゴビ 錠 4mg	4291080F1029	4291080F1029	129448401	622944801
販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT（9桁） 番号	レセプト電算処理 システム用コード							
リトゴビ 錠 4mg	4291080F1029	4291080F1029	129448401	622944801							
14. 保険給付上の注意	<p>本剤の効能又は効果に関連する注意において、「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、<i>FGFR2</i>融合遺伝子が確認された患者に投与すること。」とされているので、<i>FGFR2</i>融合遺伝子を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書に記載すること。</p> <p>なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。</p> <p>（令和5年8月29日 保医発0829第6号 使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について）</p>										

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Babina IS, et al.:Nat Rev Cancer., 2017. 17(5), 318-332. [PMID: 28303906]
- 2) Arai Y, et al.:Hepatology., 2014. 59(4), 1427-1434. [PMID: 24122810]
- 3) 社内資料：国際共同第 I / II 相試験 (TAS-120-101 試験) [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.6.9]
- 4) 社内資料：国内第 I 相試験 (10059010 試験) [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.6.5]
- 5) 社内資料：TAS-120-102 試験 [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.6.1]
- 6) 社内資料：TAS-120-107 試験 [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.6.4]
- 7) Kalyukina M, et al.:ChemMedChem., 2019. 14(4), 494-500. [PMID: 30600916]
- 8) Sootome H, et al.:Cancer Res., 2020. 80(22), 4986-4997. [PMID: 32973082]
- 9) 社内資料：FGFR1、FGFR2、FGFR3 及び FGFR4 のキナーゼ活性に対する作用 [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.2.3.1.1]
- 10) 社内資料：FGFR ファミリーキナーゼに対する作用 [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.2.3.1.2]
- 11) 社内資料：ヒト癌細胞株の増殖に対する阻害作用 [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.2.3.1.3]
- 12) 社内資料：ヒト子宮内膜癌細胞株 AN3 CA に対する抗腫瘍作用 [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.2.3.2.1]
- 13) 社内資料：ヒト子宮内膜癌細胞株 AN3 CA における薬力学解析 [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.2.3.2.2]
- 14) 社内資料：ヒト胃癌細胞株 SNU-16 に対する抗腫瘍作用 [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.2.3.2.3]
- 15) 社内資料：HEK293 細胞に導入した FGFR2 変異体の阻害 [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.2.3.1.4]
- 16) 社内資料：母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析試験 [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.1]
- 17) 社内資料：CYP3A 及び P-gp の強い阻害薬及び誘導薬との薬物相互作用 [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.6.6]
- 18) 社内資料：様々な CYP3A 阻害薬との生理学的薬物動態モデル解析 [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.4.2]
- 19) 社内資料：プロトンポンプ阻害薬との薬物相互作用 [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.6.7]
- 20) 社内資料：高感度 CYP3A 基質との薬物相互作用 [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.6.8]
- 21) 社内資料：内因性要因 [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.3.1]
- 22) 社内資料：外因性要因 [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.3.2]
- 23) 社内資料：TAS-120-106 試験 [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.6.3]
- 24) 社内資料：定量的全身オーラジオグラフィー [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.4.4.2.2]
- 25) 社内資料：分布 [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.1.2]
- 26) 社内資料：代謝 [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.2.3]
- 27) 社内資料：薬物動態学的薬物相互作用 [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.4.7]
- 28) 社内資料：排泄 [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.2.4]
- 29) 社内資料：*in vitro* でのトランスポーターとの相互作用 [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.1.4.3]
- 30) 社内資料：ヒト排出トランスポーターとの生理学的薬物動態モデル解析 [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.5]
- 31) 社内資料：TAS-120-108 試験、研究報告書 No.RR23PK001
- 32) 社内資料：安全性薬理試験 [2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.2.5]

XI. 文 献

1. 引用文献 (つづき)

- 33) 社内資料：反復投与毒性試験 [2023年6月26日承認、CTD2.6.6.3]
- 34) 社内資料：遺伝毒性試験 [2023年6月26日承認、CTD2.6.6.4]
- 35) 社内資料：生殖発生毒性試験 [2023年6月26日承認、CTD2.6.6.6]
- 36) 社内資料：光毒性試験 [2023年6月26日承認、CTD2.6.6.8.1]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は米国、欧州連合（EU）、イギリス、スイスで承認されており、米国とEUでの承認状況は以下のとおりである。

外国における承認状況（2024年11月時点）

国名 (販売名) 承認年月日	剤形・含量 (フチバチニブ)	効能又は効果 (概略)	用法及び用量 (概略)	備考
米国 (Lytgobi®) 2022年9月30日	錠剤 4mg	前治療歴を有する <i>FGFR2</i> 融合遺伝子またはその他の再構成を伴う切除不能な局所進行または転移性肝内胆管癌	20mg (4mg錠を5錠)を1日1回経口投与する。	米国食品医薬品局より優先審査指定
EU (Lytgobi®) 2023年7月4日		全身療法後に進行した <i>FGFR2</i> 融合または再構成を伴う局所進行または転移性の胆管癌		欧州委員会より条件付き販売承認

注) 本剤の承認された効能又は効果は「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」である。

2. 海外における 臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報

本邦における電子添文「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりで、米国の添付文書、EUの添付文書の記載とは異なる。

本邦の電子添文

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。[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]

2. 海外における
臨床支援情報
(つづき)

米国の添付文書 (2024 年 4 月版)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings in an animal study and its mechanism of action, LYTGObI can cause fetal harm or loss of pregnancy when administered to a pregnant woman [see *Clinical Pharmacology (12.1)*]. There are no available data on the use of LYTGObI in pregnant women. Oral administration of futibatinib to pregnant rats during the period of organogenesis at maternal plasma exposures below the human exposure at the clinical dose of 20 mg resulted in fetal malformations, fetal growth retardation, and embryo-fetal death (see *Data*). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

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

Data

Animal Data

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

2. 海外における
臨床支援情報
(つづき)

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

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

Pregnancy Testing

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

Contraception

Females

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

Males

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

EU の添付文書 (2023 年 10 月版)

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females

An effective method of contraception should be used in women of childbearing potential and in men with women partners of childbearing potential during treatment with Lytgobi and for 1 week following completion of therapy. Since the effect of futibatinib on the metabolism and efficacy of contraceptives has not been investigated, barrier methods should be applied as a second form of contraception to avoid pregnancy.

Pregnancy

There are no available data from the use of futibatinib in pregnant women. Studies in animals have shown embryo-foetal toxicity (see section 5.3). Lytgobi should not be used during pregnancy unless the potential benefit for the women justifies the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether futibatinib or its metabolites are excreted in human milk. A risk to the breast-fed newborns/infants cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Lytgobi and for 1 week after the last dose.

Fertility

There are no data on the effect of futibatinib on human fertility. Animal fertility studies have not been conducted with futibatinib (see section 5.3). Based on the pharmacology of futibatinib, impairment of male and female fertility cannot be excluded.

2. 海外における
臨床支援情報
(つづき)

2) 小児等に関する記載

本邦における電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりで、米国の添付文書、EU の添付文書の記載とは異なる。

本邦の電子添文の記載

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

米国の添付文書（2024 年 4 月版）

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

Animal Toxicity Data

In 4- or 13-week repeat-dose toxicology studies in adult rats and dogs, findings included increased inorganic phosphorus and calcium in plasma, ectopic mineralization in various organs and tissues, and lesions in bone/cartilage at futibatinib exposures lower than the human exposure at the clinical dose of 20 mg. Findings in rats also included corneal lesions. Evidence of recovery in rats and dogs was observed four weeks after cessation of dosing except for the ectopic mineralization.

EU の添付文書（2023 年 10 月版）

Paediatric population

The safety and efficacy of futibatinib in children less than 18 years of age have not been established. No data are available.

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に

際して臨床判断を行う

にあたっての参考情報

(1) 粉碎

本剤を粉碎して投与することは、承認外の用法となる。粉碎後の安定性等のデータはない。

本剤は錠剤をフィルムコーティングしており、粉碎することにより製剤の動態が変化する可能性がある。また、「IX. 2. 毒性試験 (5) 生殖発生毒性試験」に記載のとおり、ラットにおいて、臨床曝露量未満に相当する投与量で催奇形性を認めている。

調製者や患者が服用する際に、介護者・補助者及び周囲の方が曝露する可能性があることから粉碎は推奨していない。

(2) 崩壊・懸濁性及び 経管投与チューブ の通過性

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

I. 崩壊性及び懸濁性

方法：注入器内にリトゴビ錠4mgを5錠入れ、約55℃の水（温水）又は約22℃の水（常温水）20mLを吸入した後、筒先の蓋をして5分間静置後軽く振とうし、崩壊・懸濁性を目視にて確認した。

結果：温水では、錠剤が崩壊して均一に分散した。常温水では、錠剤の崩壊が不完全であったが、追加で5分間（計10分間）静置し、同様に軽く振とうしたところ、錠剤は完全に崩壊し、均一に分散した。

II. 経管投与チューブの通過性

方法：Iと同様に調整した懸濁液のカテーテルチューブへの通過性を検討した。

結果：12Frのカテーテルチューブは容易に通過したが、8Fr及び10Frでは閉塞を確認した。

(2) 崩壊・懸濁性及び
経管投与チューブ
の通過性
(つづき)

Ⅲ. 薬剤回収率

方法：Ⅱで懸濁液を押し出した後の注入器内及びカテーテル内を3回洗浄し、回収した懸濁液及び洗浄液中のフチバチニブ含量を測定して薬剤回収率を算出した。

結果：温水及び常温水ともに、洗浄1回目までで積算薬物回収率はほぼ100%となった。

懸濁液及び洗浄液の積算薬物含量値 (n=3)

	平均含量の積算値 (%)			
	懸濁液	洗浄1回目	洗浄2回目	洗浄3回目
温水	規格外	規格内	規格内	規格内
常温水	規格内	規格内	規格内	規格内

Ⅳ. 安定性評価

方法：Ⅰと同様に調製した懸濁液（温水又は常温水）を室温で0分、10分、1時間、2時間、6時間静置し、含量を測定した。

結果：温水及び常温水ともに、調製後6時間まで含量低下は認めなかった。

室温における懸濁液の含量 (n=3)

	平均含量値 (%)				
	0分	10分	1時間	2時間	6時間
温水	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
常温水	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：適正使用ガイド

患者向け資料：リトゴビを服用される方へ、治療のてびき

(医療従事者向けウェブサイト：

<https://www.taiho.co.jp/medical/brand/lytgobi/> 参照)

