

貯 法：室温保存
有効期間：48箇月

承認番号	30500AMX00132000
販売開始	—

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。
上記以外の副作用	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。
	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、血液毒性については、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、副作用が強くなるおそれがある。[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ヤ法（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ため、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ため、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

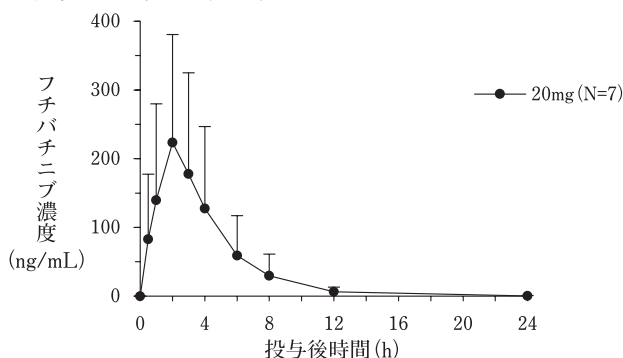
反復投与毒性試験（ラット及びイヌ）において、種々の器官及び組織の異所性石灰化、骨・軟骨形成異常等の変化が臨床曝露量未満に相当する用量で認められた³⁾。[9.6 参照]

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パ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パ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パチニブの蓄積率は、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パチニブの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

フチパ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α₁酸性糖タンパク質と結合した²⁾ (*in vitro*)。

16.4 代謝

フチパチニブは主にCYP3Aによって代謝される²⁾ (*in vitro*)。健康成人6例に¹⁴C標識体を含むフチパチニブ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¹⁴C標識体を含むフチパチニブ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）におけるフチパチニブの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）の非結合形フチパチニブの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パチニブの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）併用投与時のフチパチニブの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）併用投与時のフチパチニブの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パチニブの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）併用投与時のフチパチニブの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）併用投与時のフチパチニブの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パチニブの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) フチパチニブはCYP1A2の誘導作用を示した²⁾ (*in vitro*)。

(4) フチパチニブは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

フチパチニブは、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。フチパチニブは、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 (Futibatib) (JAN)

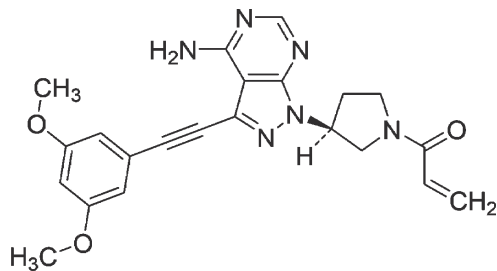
化学名：1-[(3S)-3-[4-Amino-3-[(3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-one

分子式：C₂₂H₂₂N₆O₃

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、薬価基準収載日の翌月初日から起算して1年を経過するまでは、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