

tasurgratinib succinate（JAN）

タスグラチニブコハク酸塩

抗悪性腫瘍剤/FGFR阻害剤

429

【基本電子添文】 タスフィゴ錠2024年9月作成

【製品】 規制等：〔劇〕〔処方〕 《タスフィゴ錠35mg
2024.09.24承認》
タスフィゴ Tasfygo 錠35mg（エーザイ）

【組成】 〔錠剤〕：1錠中タスグラチニブとして35mg
タスグラチニブコハク酸塩45.5mgはタスグラチニブ
35mgに相当

【効能・効果】 がん化学療法後に増悪したFGFR2融合遺伝子陽性の治癒切除不能胆道癌

効能関連注意 ①本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない ②本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない ③臨床試験に組み入れられた患者の原発部位等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う（臨床成績参照） 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。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。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、PMDAのウェブサイトから入手可能である

【用法・用量】 タスグラチニブとして1日1回140mgを空腹時に経口投与。なお、患者の状態により適宜減量

用法関連注意 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 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（薬物動態②参照） ③本剤により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して休薬・減量・中止する（重要な基本的注意①②、重大な副作用③④参照）

《減量の目安》

減量レベル	通常投与量	1段階減量	2段階減量	3段階減量	4段階減量
投与量	140mg	105mg	70mg	35mg	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。その後、本剤を再開する場合、1段階減量
	血清リン濃度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 ・本剤を再開する場合、1段階減量
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 ・本剤を再開する場合、1段階減量
	Grade 4	中止
血液障害	Grade 3	・Grade 2以下に回復するまで休薬 ・本剤を再開する場合、同一用量とする
	Grade 4	・Grade 2以下に回復するまで休薬 ・本剤を再開する場合、1段階減量
前記以外の副作用	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 ・本剤を再開する場合、1段階減量 ・ただし、初回減量時（140mgから105mg）には、休薬せずに減量可能
	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 ・本剤を再開する場合、1段階減量
	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）	・中止

※：GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる

【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。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

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①高リン血症が現れることがあるので、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（用法関連注意③、重大な副作用③参照） ②網膜剥離が現れることがあるので、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。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（用法関連注意③、重大な副作用④参照） 【特定背景関連注意】 ①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 ②生殖能を有する者 ③妊娠する可能性のある女性には、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（特定背景関連注意③参照） ④男性には、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（特定背景関連注意③参照） 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。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（特定背景関連注意②③④参照）
④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（その他の注意参照）
⑤小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ①高リン血症（82.6%）：（用法関連注意③、重要な基本的注意①参照） ②網膜剥離：網膜剥離（8.7%）、漿液性網膜剥離（8.7%）等が現れることがある。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、中止するなど適切な処置を行う（用法関連注意③、重要な基本的注意②参照）

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、痒痒症、皮膚亀裂
その他			高血圧

【その他の注意】 非臨床試験に基づく情報：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（特定背景関連注意④参照）

【保存等】 室温保存。有効期間：3年 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】 ①血中濃度 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回反復経口投与時の、投与8日目の血漿中タスグラチニブ及びM2（主要な活性代謝物）の濃度推移は電子添文参照、初回投与後及び反復投与8日目の薬物動態パラメータは次表のとおり。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、タスグラチニブ及びM2のAUC_{0-24h}の累積係数の平均値は1.97及び2.35

	未変化体 単回	未変化体 反復8日目	M2 単回	M2 反復8日目
C _{max} (ng/mL)	227 (118)	372 (173)	63.8 (36.1)	106 (51.8)
t _{max} (h)	4.88 (3.00, 5.08)	5.00 (2.98, 5.08)	5.00 (4.88, 5.08)	5.00 (2.98, 5.08)
AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	2,460 (1,580)	4,800 (3,480)	741 (290)	1,620 (460)
t _{1/2} (h)	18.3 (5.13)	-	26.0 (8.52)	-

平均値（標準偏差）。t_{max}は中央値（最小値，最大値）

②吸収 食事の影響：健康成人14例に本剤35mgを単回経口投与時、空腹時投与に対する高脂肪食（約800-1,000kcal、脂質含量約50%）後投与におけるタスグラチニブの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、t_{max}は1時間遅延。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、t_{max}は空腹時投与と高脂肪

食後投与で同程度（用法関連注意②参照） ③分布：タスグラチニブ及び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：100～3,000ng/mL）及び約90.0%（検討濃度：30～1,000ng/mL）。タスグラチニブ及びM2は、アルブミン、 α 1-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 ④代謝（外国人データ）：タスグラチニブは、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*）。健康成人8例に

¹⁴C-標識体を含む本剤35mgを単回経口投与後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）を検出（血漿中の割合は、それぞれ30.9、20.6及び12.3%） ⑤排泄（外国人データ）：健康成人8例に¹⁴C-標識体を含む本剤35mgを単回投与後672時間までに79.7%が糞中、5.84%が尿中に排泄、糞及び尿における未変化体の割合は、それぞれ32.08及び2.05%、主な代謝物であるM2の割合は、それぞれ30.53及び2.55% ⑥薬物相互作用 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を単回経口投与時、本剤単独投与時に対するラベプラゾール併用時のタスグラチニブの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、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 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を単回経口投与時、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用時のタスグラチニブの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 ③その他：タスグラチニブ及びM2はP-gpの基質である。また、タスグラチニブはCYP3A、CYP4F12及びMATE1を阻害し、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3Aを誘導。更に、タスグラ

チニブがP-gp及びBCRPを阻害する可能性を示唆。M2はMATE1を阻害 (*in vitro*) 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 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〔*FGFR2* 融合遺伝子は、FISH法 (Break-apart法) を用いて検査〕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 ①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) ②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 (効能関連注意③参照) 【薬効薬理】 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。FGFR融合蛋白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 ②抗腫瘍効果: FGFR融合蛋白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で、腫瘍増殖抑制作用を示した

【性状】 タスルグラチニブコハク酸塩は白色の粉末である。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。融点: 185°C

【備考】 再審査期間中 (2024年9月24日から10年)