

審議結果報告書

令和 3 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ペマジール錠4.5 mg
[一般名] ペミガチニブ
[申請者名] インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
[申請年月日] 令和2年9月14日

[審議結果]

令和3年2月22日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、製剤は劇薬に該当するとされた。

なお、ペミガチニブは、「*FGFR2* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性胆管癌」を予定される効能・効果として令和2年8月に希少疾病用医薬品に指定され（指定番号（R2薬）第483号）、その後、「*FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌」を予定される効能・効果として、令和3年2月19日に希少疾病用医薬品に指定された（指定番号（R3薬）第505号）。

[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。

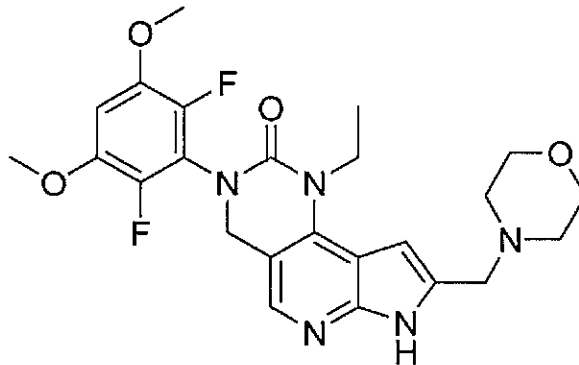
審査報告書

令和3年2月9日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ペマジール錠 4.5 mg
[一般名] ペミガチニブ
[申請者] インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
[申請年月日] 令和2年9月14日
[剤形・含量] 1錠中にペミガチニブ 4.5 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{24}H_{27}F_2N_5O_4$

分子量： 487.5

化学名：

(日本名) 3-(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-エチル-8-[(モルホリン-4-イル)メチル]-1,3,4,7-テトラヒドロ-2H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-オン

(英名) 3-(2,6-Difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-ethyl-8-[(morpholin-4-yl)methyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-one

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号： (R2 薬) 第 483 号、令和 2 年 8 月 17 日付け薬生薬
審発 0817 第 5 号)

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、高リン血症、網膜剥離、眼障害（網膜剥離を除く）、爪障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び急性腎障害について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[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、ペミガチニブとして1日1回13.5 mg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。

[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。

審査報告(1)

令和3年1月13日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	ペマジール錠 4.5 mg
[一般名]	ペミガチニブ
[申請者]	インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
[申請年月日]	令和2年9月14日
[剤形・含量]	1錠中にペミガチニブ 4.5 mg を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]	FGFR2 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性胆管癌
[申請時の用法・用量]	通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回 13.5 mg 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。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	19
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	28
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	55
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	55

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

受容体型チロシンキナーゼである FGFR2 は、FGF リガンドと結合し、二量体を形成することにより活性化され、MAPK 経路等の下流シグナル伝達経路の活性化を介して、細胞の増殖、生存等に関与すると考えられている (Nat Rev Cancer 2017; 17: 318-32, Cytokine Growth Factor Rev 2005; 16: 233-47 等)。また、FGFR2 遺伝子と他の遺伝子との融合が認められる腫瘍細胞では、リガンド非依存的に FGFR2 が二量体を形成することにより、下流のシグナル伝達経路が恒常的に活性化され、細胞の増殖が促進されると考えられている (Cytokine Growth Factor Rev 2015; 26: 425-49, J Biol Chem 2006; 281: 15694-700 等)。

本薬は、申請者により創製された、FGFR に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、FGFR2 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、FGFR2 融合遺伝子等を有する腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、申請者により、2015 年 2 月から進行固形癌患者を対象とした第 I/II 相試験 (101 試験) が実施された。その後、申請者により、2017 年 1 月から化学療法歴のある FGFR2 融合遺伝子又は FGFR2 遺伝子の再構成¹⁾ を有する治癒切除不能な胆管癌患者等を対象とした国際共同第 II 相試験 (202 試験) が実施された。

米国及び EU では、202 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2019 年 9 月及び 11 月に申請が行われ、米国では 2020 年 4 月に「PEMAZYRE is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adults with previously treated, unresectable locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or other rearrangement as detected by an FDA-approved test. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).」を効能・効果として承認され、EU では現在審査中である。

なお、2020 年 11 月時点において、本薬は FGFR2 融合遺伝子又は FGFR2 遺伝子の再構成を有する治癒切除不能な胆管癌に関する効能・効果にて、米国においてのみ承認されている。

本邦においては、申請者により、2017 年 8 月から進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (102 試験) が実施された。また、20■年■月から 202 試験への患者登録が開始された。

今般、202 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

なお、本薬は、2020 年 8 月に「FGFR2 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性胆管癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品 (指定番号: (R2 薬) 第 483 号) に指定されている。

¹⁾ FGFR2 遺伝子の切断点がイントロン 17 とエクソン 18 の境界領域周辺にあり、パートナー遺伝子が公表論文等で報告されている場合又はパートナー遺伝子にフレームシフトが生じていない場合に「FGFR2 融合遺伝子」、FGFR2 遺伝子の切断点がイントロン 17 とエクソン 18 の境界領域周辺にあり、「FGFR2 融合遺伝子」には該当しない場合 (パートナー遺伝子にフレームシフトが生じている場合等) に「FGFR2 遺伝子再構成」と定義された。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色の固体であり、性状、吸湿性、溶解性、融点、酸解離定数及び分配係数について検討されている。原薬には、溶媒和物を含む、計 26 種類の結晶形及び 1 種類の非晶質の存在が確認されているものの、実生産においては Form I () が生成されること及び安定性試験において Form I は変化しないことが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、NMR (¹H-、¹³C-及び¹⁹F-NMR)、質量スペクトル及び UV/VIS により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は を出発物質として合成される。なお、 において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定。

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
	、
	、
	、
	、
	、
	、
	、
	、
	、
	、
	、
	、

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR 及び LC)、結晶形 (粉末 X 線回折)、純度試験 ((誘導結合プラズマ質量分析法)、類縁物質 (LC)、残留溶媒 (GC)、水分、強熱残分、粒子径及び定量法 (LC) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール： 3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋 (二重) + 高密度ポリ エチレン製ドラム	24 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレン製ドラムで室温保存するとき、■カ月と設定された。なお、長期保存試験は少なくとも■カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬 4.5 mg を含有する即放性の素錠である。製剤には、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及び結晶セルロースが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、混合・粉碎、■、打錠及び包装・表示からなる工程により製造される。QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 3)。

- CQA の特定。
- 実験計画法等に基づく製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
■	■、■
■	■、■
■	■
■	■
■	■
■	■、■
■	■
■	■、■

重要工程は、■及び■工程とされ、■工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (UV/VIS 及び LC)、純度試験 (類縁物質 (LC))、水分、製剤均一性 (含量均一性試験 (LC))、溶出性 (LC) 及び定量法 (LC) が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール： 3 ロット	25°C	60%RH	PTP (ポリ塩化ビニル / ポリクロトリフルオロエチレン及びアルミニウム箱)	24 カ月
加速試験		40°C	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン及びアルミニウム箔）に包装して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は少なくとも ■ カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 FGFR のキナーゼ活性に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-1）

ヒト FGFR1～4（組換えタンパク）のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、FRET 法により検討された。その結果、各種 FGFR に対する本薬の IC₅₀ 値は、表 5 のとおりであった。

表 5 ヒト FGFR1～4 に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
FGFR1	5	0.38±0.057
FGFR2	5	0.43±0.10
FGFR3	5	1.2±0.19
FGFR4	20	31±22

平均値±標準偏差

FGFR2 遺伝子増幅を有するヒト胃癌由来 KATOIII 細胞株を用いて、FGFR2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値（平均値±標準偏差、n=8）は、3.5±2.1 nmol/L であった。

TEL-FGFR1²⁾ 又は TEL-FGFR3³⁾ 融合遺伝子を導入したマウス pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株を用いて、FGFR1 及び FGFR3 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、FGFR1 及び FGFR3 のリン酸化に対する本薬の IC₅₀ 値（平均値±標準偏差、n=3）は、それぞれ 3.2±0.6 及び 3.7±1.8 nmol/L であった。

3.1.2 FGFR 以外のキナーゼ活性に対する阻害作用（CTD 4.2.1.2-2、4.2.1.2-3）

FGFR1～4 以外の 186 種類のキナーゼ（組換えタンパク）に対する本薬の阻害作用が、リン酸化される基質の蛍光強度を指標に検討された。その結果、本薬 100 nmol/L により 50%以上の阻害が認められたキナーゼはなかった。

FGFR1～4 以外の 56 種類のキナーゼ（組換えタンパク）に対する本薬の阻害作用が、FRET 法により検討された。その結果、AURKA、VEGFR-2、KIT、PDGFR-β 及び TEK に対する本薬の IC₅₀ 値（n=1）は、それぞれ 12.829、0.182、0.266、1.787 及び 11.201 μmol/L であった。

3.1.3 FGFR シグナル伝達分子のリン酸化に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-1）

FGFR1OP2-FGFR1⁴⁾ 融合遺伝子を有するヒト AML 由来 KG-1A 細胞株を用いて、FGFR1 及び下流のシグナル伝達分子（ERK1/2 及び STAT5）のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット

²⁾ TEL 遺伝子のエクソン 5 と FGFR1 遺伝子のエクソン 10 が融合。

³⁾ TEL 遺伝子のエクソン 5 と FGFR3 遺伝子のエクソン 9 が融合。

⁴⁾ FGFR1OP2 遺伝子のエクソン 4 と FGFR1 遺伝子のエクソン 10 が融合。

法により検討された。その結果、FGFR1、ERK1/2 及び STAT5 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

3.1.4 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.4.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-1)

FGFR1 融合遺伝子又は FGFR3 融合遺伝子を有するヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標として検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は表 6 のとおりであった。

表 6 各種細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	融合遺伝子	癌腫	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
KG-1A	FGFR1OP2-FGFR1	AML	3	2.9±1.1
RT-112	FGFR3-TACC3*1	膀胱癌	14	7.1±3.4
RT-4	FGFR3-TACC3*2		2	5.6、19.2

平均値±標準偏差、n=2 の場合は個別値、*1: FGFR3 遺伝子のエクソン 17 と TACC3 遺伝子のエクソン 11 が融合、*2: FGFR3 遺伝子のエクソン 17 と TACC3 遺伝子のエクソン 4 が融合

ヒト FGFR1 融合遺伝子又は FGFR2 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標として検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は表 7 のとおりであった。

表 7 各種細胞株に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用

融合遺伝子	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
FGFR1-ZNF198*1	6	0.9±0.4
FGFR2-CCDC6*2	6	1.2±0.2
FGFR2-AHCYL*3	7	1.1±0.3

平均値±標準偏差、*1: FGFR1 遺伝子のエクソン 18 と ZNF198 遺伝子のエクソン 1 が融合、*2: FGFR2 遺伝子のエクソン 17 と CCDC6 遺伝子のエクソン 2 が融合、*3: FGFR2 遺伝子のエクソン 17 と AHCYL 遺伝子のエクソン 2 が融合

3.1.4.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-3、4.2.1.1-5、4.2.1.1-6)

FGFR2-TRA2B⁵⁾ 融合遺伝子を有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 (12 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 150~300 mm³ に達した時点を試験開始日 (第 0 日) として、本薬 0.3 又は 1 mg/kg が QD で 42 日間経口投与され、第 41 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、対照⁶⁾ 群と比較して、本薬 1 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

⁵⁾ FGFR2 遺伝子のエクソン 17 と TRA2B 遺伝子のエクソン 2 が融合。

⁶⁾ 5%ジメチルアセトアミド及び 0.475%メチルセルロース溶液。

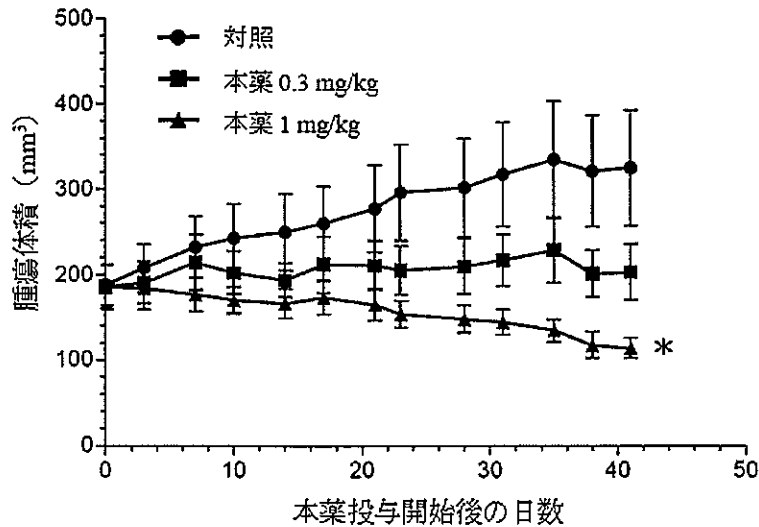


図1 CTG-0997 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
n=12、平均値±標準誤差、*：対照群に対して $p < 0.01$ （一元配置分散分析）

FGFR3-TACC3 融合遺伝子を有する RT-112 細胞株を皮下移植したラット（8 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日（第 0 日）として、腫瘍体積が平均 335 mm³ に達した時点（第 8 日目）から、本薬 0.3 又は 1 mg/kg が QD で 13 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 21 日目において、対照⁶⁾ 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（いずれも $p < 0.005$ 、二元配置分散分析）。

FGFR1OP2-FGFR1 融合遺伝子を有するヒト AML 由来 KG-1 細胞株を皮下移植した NSG マウス⁷⁾（6 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日（第 0 日）として、腫瘍体積が平均 350 mm³ に達した時点（第 7 日目）から、本薬 0.3 mg/kg が、QD で 16 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 22 日目において、対照⁶⁾ 群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（ $p < 0.05$ 、二元配置分散分析）。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、酵素及びイオンチャンネルに及ぼす影響（CTD 4.2.1.2-1）

70 種類の受容体、酵素及びイオンチャンネルに対する本薬 0.1 及び 1 μmol/L の阻害作用が、ラジオレセプター法等により検討された。その結果、いずれの受容体等に対しても、本薬 0.1 及び 1 μmol/L により 50% 以上の結合阻害は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-2）

ラット（12 例/群）に本薬 0.5、1.5 又は 10 mg/kg が単回経口投与され、中枢神経系に対する影響が、Irwin 変法により検討された。その結果、本薬 10 mg/kg 群で立毛及び触反応の増加が認められた。

⁷⁾ NOD/SCID マウスを背景系統とし、IL-2 受容体 γ 鎖の欠損を有するマウス。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-1)

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 3 及び 8 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、本薬 3 及び 8 $\mu\text{mol/L}$ による hERG カリウム電流の阻害率 (平均値 \pm 標準誤差、 $n=3$) は、それぞれ 5.8 ± 0.3 及び $14.1\pm 0.2\%$ であった。

3.3.2.2 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-5)

サル (4 例) に本薬 0.33、1 又は 5 mg/kg が単回経口投与され、血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び脈圧)、心拍数及び心電図 (RR 間隔、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔及び QTc 間隔) に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-4)

ラット (16 例/群) に本薬 0.5、1.5 又は 10 mg/kg が単回経口投与され、呼吸数、一回換気量及び分時換気量に対する影響が検討された。その結果、本薬 1.5 及び 10 mg/kg 群で投与 0~15 分後に呼吸数の減少、並びに本薬 10 mg/kg 群で投与 316~330 分後に呼吸数の増加が認められたが、一回換気量及び分時換気量に対する本薬の影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌に対する有効性について、以下のよう

に説明している。
FGFR ファミリータンパク (*FGFR1~4*) は、いずれも *FGF* リガンドと結合し、下流のシグナル伝達分子 (*PLC- γ* 、*STAT*、*PI3K/AKT*、*MAPK* 等) を介して腫瘍増殖に関与することが報告されている (*Cytokine Growth Factor Rev* 2015; 26: 425-49、*J Biol Chem* 2006; 281: 15694-700 等)。

FGFR 遺伝子が他の遺伝子と融合することにより、*MAPK* 経路等の下流シグナル伝達経路を恒常的に活性化する *FGFR* 融合タンパクが産生される (*Nat Rev Cancer* 2017; 17: 318-32、*Nat Rev Cancer* 2010; 10: 116-29 等)。加えて、下記の点等を考慮すると、*FGFR* 融合遺伝子は、腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogene driver) であることが示唆されている。

- Cre リコンビナーゼによって *FGFR3-TACC3* 融合遺伝子が発現誘導されるコンディショナルノックインマウスにおいて、CMV 由来のプロモーター下で Cre リコンビナーゼの発現が誘導されるアデノウイルスベクターの気管内投与後に肺腺癌の形成が認められたこと (*Oncogene* 2018; 37: 6096-104)。

本薬は、*FGFR* 融合タンパクのリン酸化を阻害し (3.1.1 参照)、下流のシグナル伝達分子 (*ERK1/2*、*STAT5* 等) のリン酸化を阻害することにより (3.1.3 参照)、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。また、*FGFR* 融合遺伝子による発癌等の機序及び下記の点等を考慮すると、*FGFR2* 融合遺伝子陽性の胆管癌に対する本薬の有効性が期待できると考える。

- *FGFR2-TRA2B* 融合遺伝子を有する胆管癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおいて、本薬は腫瘍増殖抑制作用を示したこと (3.1.4.2 参照)。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、ラット、イヌ等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性ラットに本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与又は本薬 2 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 8)。本薬を経口投与した際の BA は、100%超であった。

表 8 本薬の PK パラメータ (雄性ラット、単回静脈内又は経口投与)

投与量 (投与経路)	n	C _{max} (μmol/L)	t _{max} [*] (h)	AUC _{inf} (μmol·h/L)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)
1 mg/kg (静脈内)	4	—	—	2.03±0.28	4.0±1.0	1.03±0.16	1.85±0.13
2 mg/kg (経口)	4	2.26±0.55	0.5 (0.25, 1.0)	7.67±1.2	2.2±0.5	—	—

平均値±標準偏差、*：中央値 (範囲)、—：算出せず

4.1.2 反復投与

雌雄ラットに、21 日間を 1 サイクルとし、本薬 0.27、0.54 又は 1.05 mg/kg を QD で各サイクルの第 1 日目～14 日目に反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 9)。検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} は概ね用量に比例して増加した。反復投与に伴う本薬の曝露量の明確な増加は認められなかった。本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} は雄と比較して雌で高値を示す傾向が認められた。申請者は、本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} に性差が認められた理由について、本薬は代謝により消失すること (4.3.1 参照) を考慮すると、ラットにおいて発現する CYP 分子種の発現量の性差 (Arch Biochem Biophys 1997; 337: 62-8) が影響を及ぼした可能性がある旨を説明している。

表 9 本薬の PK パラメータ^{*1} (雌雄ラット、6 週間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (μmol/L)		t _{max} (h)		AUC _{24h} (μmol·h/L)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
0 ^{*2}	0.27	0.0905	0.152	1.00	1.00	0.339	1.05
	0.54	0.191	0.385	1.00	2.00	0.794	2.31
	1.05	0.565	0.976	1.00	2.00	2.09	4.59
31	0.27	0.125	0.190	1.00	1.00	0.414	0.972
	0.54	0.260	0.398	1.00	1.00	0.961	2.06
	1.05	0.876	0.840	1.00	2.00	2.88	3.39

*1：各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値 (n=3) に基づき算出、*2：初回投与日

4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 50 μmol/L の P_{app A→B} は、11×10⁻⁶ cm/秒であった。申請者は、低膜透過性のナドロール 50 μmol/L 及び高膜透過性の

メトプロロール 50 $\mu\text{mol/L}$ の $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ は、それぞれ 0.22×10^{-6} 及び 15×10^{-6} cm/秒 であったことを考慮すると、本薬の膜透過性は高いと考える旨を説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性有色ラット及び雄性アルビノラットに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法により、放射能の組織分布が検討された。その結果、有色ラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織での組織中放射能濃度は投与 1 時間後までに最高値を示した。有色ラットにおいて、①ぶどう膜、②胃、③肝臓、④有色皮膚、⑤副腎皮質、⑥小腸、⑦副腎髄質、⑧ハーダー腺、⑨盲腸及び⑩大動脈における組織中放射能濃度の最大値（それぞれ①110、②45.5、③38.4、④19.6、⑤19.0、⑥17.3、⑦17.0、⑧14.9、⑨14.4 及び⑩14.3 $\mu\text{g Eq./g}$ ）は、血液中放射能濃度の最大値（2.96 $\mu\text{g Eq./g}$ ）と比較して特に高値を示した。アルビノラットにおける放射能の組織分布は、ぶどう膜及び有色皮膚等の色素含有組織を除き、有色ラットと同様であった。ぶどう膜における組織中放射能濃度の最高値は、アルビノラット（1.65 $\mu\text{g Eq./g}$ ）と比較して有色ラットで顕著に高かった。また、有色ラットにおいて、有色皮膚における組織中放射能濃度は、非有色皮膚（3.5 $\mu\text{g Eq./g}$ ）と比較して顕著に高かった。以上より、申請者は、本薬又は本薬の代謝物がメラニンに結合することが示唆された旨を説明している。

なお、臨床試験における眼障害及び皮膚障害の発現状況を踏まえた本薬投与による眼障害及び皮膚障害に関する機構の判断は、「7.R.3.4 漿液性網膜剥離」、「7.R.3.5 眼障害（漿液性網膜剥離を除く）」及び「7.R.3.6 皮膚障害（爪毒性を含む）」の項に記載する。

4.2.2 血漿タンパク結合

ラット、サル及びヒトの血漿と本薬（1.0～10 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C で 2 時間インキュベートし、平衡透析法により、本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、ラット、サル及びヒトにおける本薬の血漿タンパク非結合率は、検討された濃度範囲で概ね一定であり、それぞれ 3.0～3.5、8.0～10.6 及び 10.9～11.3% であった。

ヒト血清アルブミン（40 mg/mL ）又はヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパク（2 mg/mL ）と本薬（1.0～10 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C で 2 時間インキュベートし、平衡透析法により、本薬のヒト血清アルブミン及びヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパクに対する結合が検討された。その結果、ヒト血清アルブミン及びヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパクとインキュベートした際の本薬の非結合率は、それぞれ 8.4～8.7 及び 42.8～45.3% であった。以上より、申請者は、ヒト血漿中において、本薬は主に血清アルブミンに結合すると考える旨を説明している。

4.2.3 血球移行性

ラット及びイヌに ^{14}C 標識体を経口投与⁸⁾ することにより、本薬の血球移行性が検討された。その結果、ラットにおける ^{14}C 標識体投与 1～8 及び 24 時間後の血液/血漿中放射能濃度比は、それぞれ 0.65～0.94 及び 4.15 であった。イヌにおける ^{14}C 標識体投与 120 時間後までの血液/血漿中放射能濃度比は、0.593～0.755 であった。

⁸⁾ ラット及びイヌにそれぞれ ^{14}C 標識体 10 及び 5 mg/kg を単回経口投与した。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。申請者は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児に対する催奇形性等が認められていること（5.5 参照）から、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある旨を説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム又は肝 S9 画分と本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ を 37°C で 1 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、いずれの動物種及びヒトにおいても、主に M6（酸化体）、M2（O-脱メチル体）、M3（モルホリン環の酸化を伴う O-脱メチル体）及び M4（モルホリン環の開裂を伴う脱アルキル体）が検出された。

申請者は、以下の結果等から、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与すると考える旨を説明している。なお、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.1 イトラコナゾール又はリファンピシンの薬物相互作用試験」の項に記載する。

- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）と本薬（1.0 $\mu\text{mol/L}$ ）を NADPH 存在下、37°C で 30 分間インキュベートした。その結果、本薬の残存率は、CYP3A4 存在下で 14%であった一方で、検討された他の CYP 分子種の存在下で 88~96%であった。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ挿入施術後の雄性イヌに ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 投与 24 時間後の血漿中には、主に未変化体及び M10（水酸化体）が認められた（血漿中の総放射能に対する割合は 51.7 及び 14.3%）。
- 投与 48 時間後の尿中には、主に未変化体、M4、M6 及び M7（グルクロン酸抱合体）が認められた（投与放射能に対する割合は、1.7、1.1、1.3 及び 1.1%）。
- 投与 48 時間後の糞中には、主に未変化体、M2 及び M4 が認められた（投与放射能に対する割合は、4.4、1.4 及び 1.5%）。
- 投与 48 時間後の胆汁中には、主に未変化体及び M6 が認められた（投与放射能に対する割合は、8.1 及び 16.9%）。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

申請者は、以下の検討結果等から、本薬及び本薬の代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考える旨を説明している。

- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性イヌに① ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与又は② ^{14}C 標識体 4 mg/kg を単回静脈内投与した際の投与 120 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ①9.52、24.6 及び 61.9%、並びに②8.28、17.3 及び 67.5%であった。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。申請者は、本薬の物理化学的性質 (logP 値 : 2.2、分子量 : 487.5 等) を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、以下の検討結果に加えて、本薬の血漿タンパク結合率 (4.2.2 参照)、本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬の C_{max} (0.236 $\mu\text{mol/L}$)⁹⁾等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.1~25 $\mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の各基質¹⁰⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、検討された各 CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 (1~25 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種 (2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質¹¹⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬の時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、検討された CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

申請者は、以下の検討結果に加えて、本薬の血漿タンパク結合率 (4.2.2 参照)、本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬の C_{max} ⁹⁾等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2B6 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- ヒト初代培養肝細胞を本薬 (0.3~3 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で 2 日間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。その結果、本薬は、CYP2B6 の mRNA 発現に対して、陽性対照¹²⁾ の最大 42% の誘導作用を示した。一方、CYP1A2 及び 3A4 の mRNA 発現、並びに各 CYP 分子種の酵素活性に対して、本薬は明確な誘導作用を示さなかった。

4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果等から、本薬は、OCT1、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP の基質ではなく、P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。しかしながら、国際共同第 II 相試験 (201 試験及び 202 試験) 等において、本薬と P-gp 又は BCRP 阻害剤との併用投与時の安全性に特段の懸念は認められなかったこと

⁹⁾ 海外第 I / II 相試験 (101 試験) において、本薬 13.5 mg を QD で経口投与した際の定常状態における C_{max} の値。

¹⁰⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれエトキシレゾルフィン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びブフラロール、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

¹¹⁾ CYP2C9、2C19、2D6 及び 3A の基質として、それぞれジクロフェナク、S-メフェニトイン、ブフラロール及びミダゾラムが用いられた。

¹²⁾ CYP1A2、2B6 及び 3A の陽性対照として、それぞれオメプラゾール (50 $\mu\text{mol/L}$)、フェノバルビタール (1,000 $\mu\text{mol/L}$) 及びリファンピシン (10 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

等を考慮すると、本薬と P-gp 又は BCRP 阻害剤との併用が臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

- Caco-2 細胞株を用いて、P-gp を介した本薬 (0.01~0.1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、本薬の efflux ratio は、P-gp 阻害剤 (シクロスポリン A、5 $\mu\text{mol/L}$) 非存在下及び存在下で、それぞれ 3.3~4.0 及び 0.93~1.4 であった。
- ヒト BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株及びヒト BCRP が発現していない MDCK II 細胞株を用いて、BCRP を介した本薬 (2 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、細胞株における efflux ratio は、それぞれ 5.5 及び 1.6 であった。
- ヒト OCT1 を発現させた MDCK II 細胞株及びヒト OCT1 が発現していない MDCK II 細胞株を用いて、OCT1 を介した本薬 (0.1~1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、本薬の細胞への取込みは、上記の細胞株間で明確な差異は認められなかった。
- ヒト OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来 CHO 細胞株並びに OATP1B1 及び OATP1B3 が発現していない CHO 細胞株を用いて、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、本薬の細胞への取込みは、上記の細胞株間で明確な差異は認められなかった。
- ヒト BSEP を発現させた HEK293 細胞株から調製した膜小胞を用いて、BSEP を介した本薬 (1~10 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、本薬の膜小胞への取込みは、AMP 存在下と ATP 存在下との間で明確な差異は認められなかった。

また、申請者は、以下の検討結果に加えて、本薬の血漿タンパク結合率 (4.2.2 参照)、本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬の C_{max} ⁹⁾、消化管における本薬濃度の推定値 (最大 111 $\mu\text{mol/L}$) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、BSEP、MATE1 及び MATE2-K の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- Caco-2 細胞株、ヒト BCRP、OCT1、MATE1 及び MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株、ヒト OAT1、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させた CHO 細胞株、ヒト OAT3 を発現させた HEK293 細胞株、並びにヒト肝細胞を用いて、各トランスポーターの基質¹³⁾の輸送に対する本薬¹⁴⁾の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp、OCT2、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送を阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 4.8、0.075、3.0、1.1 及び 15.3 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OATP1B1 及び BSEP の基質の輸送に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

¹³⁾ P-gp、BCRP、OAT1、OCT1、OCT2、OATP1B3 及び BSEP の基質としてそれぞれジゴキシン (5 $\mu\text{mol/L}$)、プラゾシン (1 $\mu\text{mol/L}$)、³H 標識したパラアミノ馬尿酸 (1 $\mu\text{mol/L}$)、1-methyl-4-phenylpyridinium (2 $\mu\text{mol/L}$)、¹⁴C 標識したメトホルミン (10 $\mu\text{mol/L}$)、³H 標識したエストラジオール-17 β -グルクロニド (0.2 $\mu\text{mol/L}$) 及びコール酸 (10 $\mu\text{mol/L}$)、OAT3 及び OATP1B1 の基質として ³H 標識したエストロン-3-硫酸塩 (それぞれ 0.24 及び 0.1 $\mu\text{mol/L}$)、MATE1 及び MATE2-K の基質としてメトホルミン (それぞれ 1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

¹⁴⁾ P-gp、BCRP、OCT1 及び BSEP の検討はそれぞれ 0.1~50、5~30、0.01~50 及び 0.1~100 $\mu\text{mol/L}$ 、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 の検討は 0.005~33 $\mu\text{mol/L}$ 、MATE1 及び MATE2-K の検討は 0.015~33.3 $\mu\text{mol/L}$ で行われた。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項の *in vivo* 試験の対照群では 0.5%メチルセルロース含有 50 mmol/L クエン酸緩衝液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた本薬の単回経口投与毒性試験が実施された (表 10)。その結果、本薬の概略の致死量はラット及びカニクイザルでそれぞれ 300 mg/kg 及び 10 mg/kg 超であった。

表 10 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	0、30、100、300	≥ 100 mg/kg : 体重減少、血中 SDH・尿素窒素・ビリルビンの増加 ≥ 30 mg/kg : 自発運動低下、消瘦、体温低下・蒼白、呼吸数減少、異常便・尿、被毛粗剛、血中 ALP・ALT・AST・リンの増加、ブドウ糖・トリグリセリド・総コレステロール・アルブミンの減少 300 : 死亡 (雄 2/6 例、雌 1/6 例)	300	4.2.3.1-1 4.2.3.1-2 参考
雌雄 カニクイザル	経口	4、6、8、10 ^{a)}	≥ 4 mg/kg : 血中リン増加	> 10	4.2.3.1-5 4.2.3.1-6 参考

a) 約 1 週間の投与間隔にて、用量漸増された

5.2 反復投与毒性試験

ラット (9 日間、4 及び 13 週間) 及びカニクイザル (10 日間、4 及び 13 週間) を用いた本薬の反復投与毒性試験が実施された (表 11)。その結果、高リン酸血症、軟骨異形成及び骨端軟骨異形成、各種軟組織における石灰化等が認められ、本薬の薬理作用に起因した変化と判断された。

ラット及びカニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験における無毒性量 (①ラット : 0.27 mg/kg/日未満、②カニクイザル : 0.1 mg/kg/日) における本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24h}) は、それぞれ結合型で①0.221 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.977 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ 、②0.037 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.117 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ 、非結合型で①0.009 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.039 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ 、②0.003 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.010 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ であり、臨床曝露量¹⁵⁾と比較して、それぞれ結合型で①1.14 倍及び 0.39 倍、②0.19 及び 0.05 倍、非結合型で①0.50 倍未満及び 0.17 倍未満、②0.17 倍及び 0.04 倍であった。

表 11 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	9 日間 (QD)	0、0.3、0.75、2	≥ 0.75 : 血中リン増加、大腿骨成長板肥大、腺胃粘膜石灰化	0.75	4.2.3.2-3 4.2.3.1-4 参考

¹⁵⁾ 国内第 I 相試験 (102 試験) において、本薬 13.5 mg を QD で経口投与した際の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、それぞれ結合型で 0.194 $\mu\text{mol/L}$ 及び 2.50 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ 、非結合型でそれぞれ 0.018 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.235 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ であった。

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				2: 体重増加量減少、腺胃・前胃粘膜/筋層・腸間膜・胃・肺動脈・大動脈・腎臓遠位尿管/皮髄境界部の石灰化		
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	4週間 (2週間投与+1週間休薬+2週間投与、QD) + 1及び4週間休薬	0、0.27、0.54、1.05	<p>≥0.27: 血中リンの増加、血中アルブミンの減少、角膜結晶の増加、角膜・腎尿管内腔・腎移行上皮・咽頭粘膜下腺・胃粘膜の石灰化</p> <p>≥0.54: 血中 ALT・AST・コレステロールの増加、血中 A/G 比・総タンパクの減少</p> <p>1.05: 体重増加量の減少、骨端軟骨肥厚</p> <p>回復性: 角膜結晶、上記の軟組織の石灰化を除き、回復性あり</p>	1.05 ^{a)}	4.2.3.2-7 4.2.3.2-8
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	13週間 (QD) + 6週間休薬	0、0.27、0.54、1.05	<p>死亡又は切迫安楽死: 1.05 (雄 2/10 例、雌 4/10 例)^{b)}</p> <p>≥0.27: 下顎・上顎切歯の菲薄化、下顎・上顎切歯の白色化、血中リンの増加、血中尿素窒素の減少、角膜結晶の増加、大腿骨成長板骨端軟骨・関節軟骨の異形成、切歯の骨リモデリング・異形成の増加、肺胞マクロファージの増加、舌血管石灰化</p> <p>≥0.54: 削瘦、被毛粗剛、皮膚の弛緩、眼・鼻・口・頸部腹側・泌尿生殖器部分・肛門生殖器部分・後肢・前肢・体幹腹側周囲の赤色・透明・黄色物質の付着、切歯リモデリング増加、血中プロトンビンの増加、血中アルブミン・A/G 比の減少、大腿骨骨髄の線維化・細胞密度の減少、椎骨の骨端軟骨異形成・軟骨の変性、腎臓・喉頭上皮・腺胃・心臓血管・腸間膜リンパ節血管・舌血管の石灰化</p> <p>1.05: 一般状態悪化、後肢の動きの異常、体重増加量の減少、摂餌量の減少、血小板数・血小板容積の増加、血中カルシウム・トリグリセリド・ALP の増加、血中総タンパク・グルコース・クロールの減少、尿比重の低下、尿量の増加、骨の軟化・結節・肥厚した白色化内容物・変色 (白色)、胸骨骨端軟骨異形成、腺胃・気管・肺・眼球・大動脈・結腸・十二指腸・脾臓・下顎唾液腺・咽頭・骨格筋・脊髄・大静脈の石灰化</p> <p>回復性: 下顎・上顎切歯の菲薄化、上顎切歯の破折、切歯の異形成、大腿骨骨端軟骨・関節軟骨の異形成、腎臓の石灰化を除き、回復性あり</p>	<0.27 ^{c)}	4.2.3.2-12 4.2.3.2-13
雌雄カニクイザル	経口	10日間 (QD)	0、1、3	<p>切迫安楽死: 3 (雄 4/6 例)、顔面腫脹、活動低下、体温上昇、摂餌量・体重の減少</p> <p>≥1: 好中球数・白血球数の増加、リンパ球減少、血中リン増加、胸腺重量減少</p> <p>3: 血中 ALT・AST・LDH・トリグリセリド・グロブリンの増加、血中 GGT の減少、肝臓・腎臓重量の増加、腎臓・胃・心臓・大動脈・肺・卵巣の石灰化、骨髄炎症を伴う/伴わない骨髄細胞密度の増加</p>	1	4.2.3.2-15 4.2.3.2-16 参考
雌雄カニクイザル	経口	4週間 (QD) + 4週間休薬	0、0.1、0.33、1	<p>≥0.33: 血中 ALT・AST・リンの増加、水晶体混濁、大腿骨骨端軟骨異形成</p> <p>1: 網膜血管の狭細化、胸骨軟骨異形成</p> <p>回復性: 網膜血管の狭細化及び水晶体混濁を除き、回復性あり (網膜血管の狭細化及び水晶体混濁は、</p>	1	4.2.3.2-5 4.2.3.2-6

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				投与期間終了時に剖検がなされ、回復性は評価されていない)		
雌雄 カニクイ ザル	経口	13週間 (QD) + 6週間休薬	0、0.1、0.33、 1	≥0.1：大腿骨骨端軟骨・胸骨軟骨の異形成 1：血中 ALT・リンの増加 回復性：大腿骨骨端軟骨・胸骨軟骨の異形成以外は回復性あり（大腿骨成長板骨端軟骨・胸骨軟骨板の異形成は回復傾向が認められたものの、≥0.33で残存）	0.1 ^{d)}	4.2.3.2-9 4.2.3.2-10

a) 回復性試験において、いずれの所見も回復したことから、無毒性量は 1.05 mg/kg/日と判断された、b) 死亡又は切迫安楽死に伴い、投与 8 週目に投与が中止され、その他の動物について 6 週間の回復性試験に供された、c) 回復性試験において、0.27 mg/kg/日群における切歯の異形成に回復性が認められなかったことから、無毒性量は 0.27 mg/kg/日未満と判断された、d) 回復性試験において、0.33 mg/kg/日以上の群で大腿骨成長板骨端軟骨及び胸骨軟骨板の異形成が残存したことから、無毒性量は 0.1 mg/kg/日と判断された

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験として、ラット骨髄を用いた小核試験が実施された（表 12）。いずれの試験においても結果は陰性であり、本薬が生体内で遺伝毒性を誘発する可能性は低いと判断された。

表 12 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 ^{a)} 又は用量 ^{b)}	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9-/+	0 ^{c)} 、15、50、150、 500、1,500、5,000	陰性	4.2.3.3.1-1
	ほ乳類細胞を用いる染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9+ (4時間)	0 ^{d)} 、10、30、40	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9- (4時間)	0 ^{d)} 、10、30、40	陰性	
			S9- (20時間)	0 ^{d)} 、1、10、30	陰性	
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いる小核試験	雄ラット (Sprague Dawley) 骨髄	/	0、25、50、100	陰性	4.2.3.3.2-1

a) µg/plate 又は µg/mL、b) mg/kg、c) ジメチルホルムアミド、d) ジメチルスルホキシド

5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていないものの、申請者は、本薬の反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験の結果から、雌雄の受胎能及び着床までの初期胚発生において本薬が悪影響を及ぼす可能性は低い旨を説明している。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施され（表 13）、胎児死亡及び催奇形性（骨格異常）が認められた。ラットの胚・胎児発生に対する無毒性量（0.1 mg/kg/日未満）における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、それぞれ結合型で 0.064 µmol/L 及び 0.558 µmol/L・h、非結合型で 0.003 µmol/L 及び 0.022 µmol/L・h であり、臨床曝露量¹⁵⁾と比較して、それぞれ 0.33 倍未満及び 0.22 倍未満、非結合型で 0.17 倍未満及び 0.09 倍未満であった。

表 13 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児の発生に関する試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 6 日～17 日 (QD)	0、0.1、0.3、1	母動物： ≥0.1：子宮重量減少 ^{a)} ≥0.3：体重減少 ^{a)} 、体重増加量減少、全胎児損失 1：赤色腔分泌物、肛門生殖器部位に乾燥赤色物質 胎児： 0.1：体重減少、骨格異常（肋骨関連の異常を伴う又は伴わない椎骨異常、肋骨 12 対のみ）、内臓変異（大血管変異）、骨格変異（第 13 肋骨の骨化減少、第 27 仙前椎、第 7 頸肋） ≥0.3：生存胎児が認められなかったため評価できず	胎児：<0.1	4.2.3.5.2-1 参考

a) 胎児体重の減少又は全胎児損失に起因した変化であり、母動物の一般状態、胎児重量を除いた正味体重及び体重増加量、摂餌量には影響は認められていない

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 光安全性試験

マウス線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施され、本薬は光毒性を有しないと判断された（表 14）。

表 14 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞株 Balb/c 3T3	0.0562～3.17 µg/mL (紫外線照射あり ^{a)}) 0.0562～3.17 µg/mL (紫外線照射なし)	光毒性なし	4.2.3.7.6-1

a) UVA (5 J/cm²) 及び UVB (21 mJ/cm²) を 30 分程度照射した

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、臨床曝露量を下回る本薬の曝露量で胎児死亡及び催奇形性が認められていること（5.5 参照）に加え、FGF-FGFR シグナル伝達が胚発生に必要不可欠で

ある旨の知見（Cytokine Growth Factor Rev 2005;16:139-49）等を踏まえると、本薬を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与した場合には、本薬の薬理作用に起因して、胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性があることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与は推奨されない。しかしながら、胆道癌は予後不良な疾患であること等を考慮すると、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、患者及びその家族に対して本薬投与による胎児への潜在的リスクについて十分に説明がなされることを前提として、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本薬を慎重に投与することは許容されると考える。以上より、当該内容について添付文書で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性に対する本薬の投与について

申請者は、パートナーが妊娠する可能性のある男性に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

本薬について、遺伝毒性及び雄性生殖器毒性は認められなかったものの、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において本薬の薬理作用に関連する催奇形性が認められたこと（5.5 及び 5.R.1 参照）、催奇形性の発現用量における本薬の曝露量が臨床曝露量を下回ったこと（5.5 参照）等を踏まえると、本薬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る。以上より、添付文書等を用いて、本薬の投与中及び最終投与後の一定期間、パートナーが妊娠する可能性のある男性は避妊を行う必要がある旨を医療現場に適切に注意喚起する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明に加え、下記の点等を考慮すると、本薬が投与された男性患者の精液を介した催奇形性リスクは否定できないと考えることから、上記の申請者の予定する注意喚起は適切であると判断した。なお、パートナーが妊娠する可能性のある男性は、精液を介した本薬の経膣吸収を防ぐために、避妊法としてバリア法（コンドーム）を選択する必要があると判断した。

- ラットを用いた胚・胎児発生試験における結果（5.5 参照）から、本薬の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ること。
- 本薬と同様に FGFR 阻害作用を有する erdafitinib の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知られていること¹⁶⁾。

5.R.3 本薬の眼に対する影響について

機構は、本薬の臨床試験において眼障害が認められていること（7.R.3.4 及び 7.R.3.5 参照）、及び本薬のカニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験において眼に関連する所見（網膜血管の狭細化及び水晶体混濁）が認められていることを踏まえ、ヒトに対する安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

カニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験において、網膜及び水晶体における変化は認められなかったことに加え、カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験で認められた網膜血管の狭細化と

¹⁶⁾ Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 212018Orig1s000; Multi-discipline review. From FDA website. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212018Orig1s000MultidisciplineR.pdf. (最終確認日：2020 年 12 月 18 日)

ヒトで認められた網膜色素上皮剥離には病理学的な関連がないこと等を考慮すると、網膜及び水晶体における変化のいずれも毒性所見とは判断しなかった。しかしながら、①FGFR 遺伝子が網膜及び水晶体に発現していること (Exp Eye Res 1994;58:649-58)、②本薬の臨床試験において眼障害が認められていること、③本薬と同様に FGFR 阻害作用を有する erdafitinib の臨床試験において網膜病変を含む眼障害が認められた旨が報告されていること¹⁶⁾等を考慮すると、本薬がヒトの眼に対して悪影響を及ぼす可能性はあると考える。以上より、定期的に眼科学的検査を行う必要がある旨を添付文書において適切に注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、散剤、液剤及び錠剤 (0.5 mg 錠、2 mg 錠及び 4.5 mg 錠) があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された (表 15)。なお、市販予定製剤は 4.5 mg 錠である。申請者は、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討した 101 試験のパート 2 で使用した 0.5 及び 2 mg 錠と市販予定製剤は賦形剤の含有率が異なるものの、設定された溶出試験において当該製剤間の溶出挙動に明確な差異は認められなかったこと等から、製剤間の賦形剤の含有率の差異が本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的であるとする旨を説明している。

表 15 各臨床試験で使用された経口製剤

製剤	試験名
¹⁴ C 標識体を含む散剤	海外第 I 相試験 (105試験)
¹⁴ C 標識体を含む経口液剤	海外第 I 相試験 (105試験)
錠剤 (0.5、2及び4.5 mg)	国内第 I 相試験 (102試験 ^{*1})、国際共同第 II 相試験 (201試験 ^{*1} 及び202試験 ^{*1})、海外第 I 相試験 (104試験 ^{*2} 、105試験 ^{*1} 、106試験 ^{*2} 、107試験 ^{*2} 及び108試験 ^{*2})、海外第 I/II 相試験 (101試験)、海外第 II 相試験 (203試験 ^{*1})

*1 : 2 及び 4.5 mg 錠が使用された、*2 : 4.5 mg 錠のみが使用された

6.1.1 定量法

ヒト血漿中における本薬の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値は 1.00 nmol/L であった。

6.1.2 海外臨床試験

6.1.2.1 海外第 I/II 相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : 101 試験パート 1 及び 2 <2015 年 2 月～実施中 [データカットオフ日 : 2019 年 2 月 19 日] >)

進行固形癌患者 116 例 (PK 解析対象は 116 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、本薬 1、2、4、6、9、13.5 若しくは 20 mg を QD 間欠投与 (QD で 14 日間連続経口投与後 7 日間休薬) 又は本薬 9、13.5 若しくは 20 mg を QD 連日投与することとされ、血漿中本薬濃度等が検討された。また、本薬の PK に及ぼす食事の影響が、パート 2 に組み入れられた患者のうち 12 例において検討された。当該患者における用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、本薬 13.5 mg を QD 間欠投与又は QD 連日投与し、第 1 サイクル第

14 日目及び第 2 サイクル第 14 日目では、それぞれ空腹時¹⁷⁾ 及び高脂肪食¹⁸⁾ の摂取 30 分後に投与することとされ、血漿中本薬濃度等が検討された。

本薬の PK パラメータは表 16 のとおりであった。定常状態における本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} は、検討された用量範囲では概ね用量に比例して増加した。本薬 13.5 mg を QD で経口投与した際の本薬の蓄積率¹⁹⁾ は 1.61 であった。また、本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} について、空腹時投与に対する高脂肪食後投与の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.817 [0.648, 1.03] 及び 1.11 [0.935, 1.31] であった。以上より、申請者は本薬について食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能である旨を説明している。

表 16 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	測定日	例数	C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	t_{max} *1 (h)	AUC_{24h} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	$t_{1/2}$ (h)
1	1	1	0.0253	1.00	0.191	—
	8	1	0.0262	1.07	0.208	10.9
2	1	1	0.0136	5.92	—	—
	8	1	0.0229	3.98	0.322	18.1
4	1	1	0.109	2.02	1.01	—
	8	1	0.103	2.02	1.38	30.4
6	1	4	0.0756 (14.2)	1.14 (1.00, 2.08)	0.816 (17.8)	—
	8*2	4	0.0788 (54.3)	1.58 (0.983, 23.7)	1.05 (27.6)	14.5 (119)
9	1	21	0.120 (60.6)	1.17 (0.500, 2.13)	1.02 (59.2)	—
	14	18	0.162 (72.0)	1.00 (0.500, 6.10)	1.67 (95.1)	14.7 (66.3)
13.5	1	69	0.161 (73.7)	1.20 (0.400, 26.1)	1.61 (52.9)	—
	14	57	0.236 (56.4)	1.13 (0.500, 6.00)	2.62 (54.1)	15.4 (51.6)
20	1	19	0.265 (59.6)	1.98 (0.500, 22.9)	2.68 (37.4)	—
	14	13	0.421 (38.7)	1.12 (0.517, 5.90)	4.15 (32.1)	12.1 (40.3)

幾何平均値 (幾何変動係数%) (n=1 の場合は個別値)、*1: 中央値 (範囲)、*2: 1 例は 14 日目のパラメータであった、—: 算出せず

6.1.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-28 : 106 試験<2018 年 3 月~6 月>)

健康成人 36 例 (PK 解析対象は 35 例) を対象に、プロトンポンプ阻害剤 (エソメプラゾール) 及び H_2 受容体拮抗薬 (ラニチジン) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

コホート 1: 第 1 及び 8 日目に本薬 13.5 mg を単回経口投与するとともに、第 3~8 日目にエソメプラゾール 40 mg を QD で経口投与²⁰⁾。

コホート 2: 第 1 及び 6 日目に本薬 13.5 mg を単回経口投与するとともに、第 3~6 日目にラニチジン 150 mg を経口投与²¹⁾。

その結果、本薬単独投与時に対する①エソメプラゾール及び②ラニチジン併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.653 [0.547, 0.780] 及び 0.921 [0.886, 0.958]、並びに②0.979 [0.770, 1.24] 及び 1.03 [0.931, 1.14] であった。以上より、申請者はプロトンポンプ阻害剤又は H_2 受容体拮抗薬の投与等に伴う胃内 pH の上昇が本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的であると考える旨を説明している。

17) 8 時間以上絶食後に投与し、投与後 1 時間以上絶食した。

18) 総カロリー約 1,000 kcal のうち脂質を約 50% の割合で含む。

19) 初回投与後の AUC_{24h} に対する第 14 日目の AUC_{24h} の比。

20) 第 3~7 日目は食後に QD、第 8 日目は空腹時に単回経口投与することとされた。

21) 第 3~5 日目は食後に BID、第 6 日目は空腹時に単回経口投与することとされた。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及び癌患者における本薬の PK が、本薬単独投与時及びイトラコナゾール又はリファンピシンの併用投与時について検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-101 : 102 試験<2017年8月~実施中 [データカットオフ日: 20 年 月 日] >)

進行固形癌患者 43 例 (PK 解析対象は 43 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 9、13.5 若しくは 18 mg を QD 間欠投与又は QD 連日投与することとされ、血漿中本薬濃度等が検討された。

本薬の PK パラメータは表 17 のとおりであった。本薬の C_{max} 及び AUC_{last} は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。

表 17 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	測定日	例数	C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	t_{max} (h)	AUC_{24h} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	$t_{1/2}$ (h)
9	1	3	0.110 (32.1)	1.90 (0.783, 3.95)	1.12 (11.6)	—
	14	3	0.127 (89.9)	0.967 (0.917, 1.00)	2.05 (91.0)	16.1 (43.6)
13.5	1	36	0.216 (77.0)	1.43 (0.500, 6.00)	1.68 (53.2)	—
	14	32	0.194 (79.1)	1.03 (0.750, 24.0)	2.50 (53.8)	12.9 (43.6)
18	1	4	0.308 (111)	2.46 (0.483, 6.02)	3.08 (37.3)	—
	14	2	0.182, 0.418	0.00, 0.833	4.26, 6.77	33.5, 16.0

幾何平均値 (幾何変動係数%) (n=2 の場合は個別値)、*: 中央値 (範囲)、—: 算出せず

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-2 : 105 試験<2018年3月~5月>)

健康成人 7 例 (PK 解析対象は 7 例) を対象に、本薬のマスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 11 mg を空腹時に単回経口投与した 10 分後に ^{14}C 標識体 2 mg を単回経口投与することとされ、血液、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 24 時間後までの血漿中において、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%)。また、投与 36 時間後までの血液/血漿中放射能濃度比は、0.778~0.875 であったことから、申請者は本薬及び本薬の代謝物は主に血漿に分布すると考える旨を説明している。

投与 240 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 12.6 及び 82.4% であった。投与 48 時間後までの尿中において、主に M7 及び M9 (O-脱メチル体) が認められ、未変化体も検出された (投与放射能に対する割合はそれぞれ 4.4、2.1 及び 1.0%)。投与 144 時間後までの糞中において、主に M2 が認められ、未変化体も検出された (投与放射能に対する割合はそれぞれ 44.4 及び 1.4%)。

6.2.3 薬物相互作用試験

6.2.3.1 イトラコナゾール又はリファンピシンの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-2 : 104 試験<2018年3月~5月>)

健康成人 36 例 (PK 解析対象は 36 例) を対象に、イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤) 及びリファンピシン (強い CYP3A 誘導剤) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

コホート 1 : 第 1 及び 8 日目に本薬 4.5 mg を単回経口投与するとともに、第 4~11 日目にイトラコナゾール 200 mg を QD で経口投与。

コホート 2 : 第 1 及び 11 日目に本薬 13.5 mg を単回経口投与するとともに、第 4~12 日目にリファンピシン 600 mg を QD で経口投与。

その結果、本薬単独投与時に対する①イトラコナゾール及び②リファンピシン併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.17 [1.07, 1.29] 及び 1.88 [1.75, 2.03]、並びに②0.38 [0.332, 0.435] 及び 0.149 [0.139, 0.161] であった。

6.2.4 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-31 : 107 試験<2019年2月~2019年8月>)

中等度 (Child-Pugh 分類 B) 又は重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を有する患者 15 例 (PK 解析対象は 15 例)、並びに中等度及び重度の肝機能障害を有する患者と被験者背景 (年齢、性別及び BMI) を対応させた健康成人 9 例 (PK 解析対象は 9 例) を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 9 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

健康成人に対する①中等度及び②重度の肝機能障害を有する患者の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.967 [0.594, 1.57] 及び 1.46 [1.00, 2.12]、並びに②0.942 [0.689, 1.29] 及び 1.74 [1.16, 2.61] であった。

6.2.5 腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-2 : 108 試験<2019年2月~2019年6月>)

重度の腎機能障害を有する患者 (eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満) 又は血液透析を受けている末期腎不全患者 19 例 (PK 解析対象は 15 例)、並びに重度の腎機能障害を有する患者及び血液透析を受けている末期腎不全患者と被験者背景 (年齢、BMI 及び性別) を対応させた健康成人 12 例 (PK 解析対象は 12 例) を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 9 mg を単回経口投与することとされた。なお、血液透析を受けている末期腎不全患者においては、血液透析の実施 4 時間前又は 1 時間後に本薬を投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

健康成人に対する①重度の腎機能障害を有する患者、及び②血液透析の実施 4 時間前又は③1 時間後に本薬を投与された血液透析を受けている末期腎不全患者における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.646 [0.441, 0.944] 及び 1.59 [0.954, 2.64]、②0.775 [0.512, 1.18] 及び 0.768 [0.540, 1.09]、並びに③0.900 [0.593, 1.37] 及び 0.913 [0.641, 1.30] であった。

6.2.6 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 I / II 相試験 (101 試験) において、心電図測定時点の血漿中本薬濃度が測定可能であった 113 例を対象に、血漿中本薬濃度と Δ QTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。

その結果、血漿中本薬濃度と Δ QTcF との間に明確な関連は認められなかった。また、本薬 20 mg を QD で経口投与した際の定常状態の C_{max} における Δ QTcF の 90%CI の上限値は、9.22 ms と推定された。以上より、申請者は申請用法・用量で投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.7 PPK 解析

国内第 I 相試験 (102 試験)、国際共同第 II 相試験 (202 試験) 及び海外第 I / II 相試験 (101 試験) で得られた本薬の PK データ (318 例、3,150 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.4)。本薬の PK は 1 次吸収及び線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の① k_a 、②CL/F、③ V_c/F 及び④ V_p/F に対する共変量として、年齢、体重、BMI、性別、人種、併用薬の有無、併用薬²²⁾、癌種、*FGFR2* 遺伝子変異²³⁾ の有無、腎機能障害²⁴⁾、肝機能障害²⁵⁾、CrCL、血清アルブミン、総ビリルビン、ALP、ALT 及び AST が検討された。その結果、上記①～④に対する有意な共変量として、それぞれ①性別、②併用薬 (CYP3A 誘導剤及びリン吸着剤) 及び性別、③体重及び併用薬 (プロトンポンプ阻害剤)、並びに④体重が選択された。その結果、各共変量が本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的であったことから、申請者は各共変量が本薬の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.8 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第 II 相試験 (202 試験) から得られたデータに基づき、*FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する胆管癌患者における本薬の曝露量 (定常状態における AUC、 C_{max} 及び C_{min})²⁶⁾ と奏効率及び PFS との関連が検討された。その結果、概ね C_{max} の第 2 四分位点まで (0.0493~0.185 $\mu\text{mol/L}$) は C_{max} の増加に伴い奏効率が上昇し、 C_{max} の第 2 四分位点以降 (0.185~0.492 $\mu\text{mol/L}$) では C_{max} の増加に伴い奏効率が低下する傾向が認められた。また、AUC 及び C_{min} についても C_{max} と同様の傾向が認められた。当該傾向が認められた理由について、申請者は、高い曝露量が得られた患者において有害事象の発現により休薬又は減量された患者の割合が高かったことに伴い、奏効率が低下した可能性がある旨を説明している。なお、曝露量と PFS との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

国内第 I 相試験 (102 試験)、国際共同第 II 相試験 (202 試験) 並びに海外第 I / II 相試験 (101 試験) のパート 1 及びパート 2 から得られたデータに基づき、本薬の曝露量 (定常状態における AUC、 C_{max} 及

²²⁾ CYP3A 阻害剤及び誘導剤、リン吸着剤、利尿剤、プロトンポンプ阻害剤並びに H₂ 受容体拮抗剤。

²³⁾ *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成。

²⁴⁾ MDRD 式による eGFR に基づき分類された。

²⁵⁾ NCI-Organ Dysfunction Working Group 基準に基づき分類された。

²⁶⁾ PPK 解析 (6.2.7 参照) により、AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)、 C_{max} ($\mu\text{mol/L}$) 及び C_{min} ($\mu\text{mol/L}$) の範囲はそれぞれ 0.837~7.69、0.0493~0.492 及び 0.0137~0.209 と推定された。

び C_{min})²⁶⁾ と当該試験で発現率が 20%を超える本薬と因果関係のある有害事象等（高リン酸塩血症、下痢、脱毛、疲労、口内炎、味覚異常、便秘、口内乾燥、悪心、食欲減退、嘔吐、漿液性網膜剥離、爪毒性等）との関連が検討された。その結果、曝露量の増加に伴い、高リン酸塩血症の発現率が上昇することが示唆された。

6.2.9 PKの国内外差

申請者は、国内第 I 相試験（102 試験）（6.2.1.1 参照）及び海外第 I / II 相試験（101 試験）（6.2.2.1 参照）において、本薬 13.5 mg を QD で経口投与した際の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{24h} ）に明確な差異は認められなかったこと等から、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、①軽度及び中等度並びに②重度の肝機能障害²⁵⁾を有する患者に対する本薬の投与について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 海外第 I 相試験（107 試験）において、健康成人と比較して、中等度の肝機能障害を有する患者で本薬の曝露量（ AUC_{inf} ）は増加した（6.2.4 参照）。しかしながら、国内第 I 相試験（102 試験）、国際共同第 II 相試験（201 試験及び 202 試験）、海外第 I / II 相試験（101 試験）及び海外第 II 相試験（203 試験）の統合解析の結果、肝機能が正常の患者（346 例）並びに軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者（それぞれ 107 及び 12 例）における（i）Grade 3 以上の有害事象、（ii）重篤な有害事象、（iii）休薬に至った有害事象、（iv）減量に至った有害事象及び（v）投与中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ（i）60.1、62.6 及び 75.0%、（ii）39.6、45.8 及び 66.7%、（iii）42.8、45.8 及び 41.7%、（iv）15.9、12.1 及び 16.7%、並びに（v）9.2、10.3 及び 16.7%であり、肝機能障害と有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかったこと、忍容可能な安全性プロファイルが示された海外第 I / II 相試験（101 試験）における本薬の曝露量（6.1.2.1 参照）等を考慮すると、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要であると考えられる。
- ② 海外第 I 相試験（107 試験）の結果、健康成人と比較して重度の肝機能障害を有する患者の AUC_{inf} が 1.74 倍増加したこと（6.2.4 参照）等を考慮すると、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与に注意が必要である。また、重度の肝機能障害を有する患者に対する用量については、申請用量から一段階減量した 9.0 mg と設定することにより、忍容可能な安全性プロファイルが示された海外第 I / II 相試験（101 試験）における本薬の曝露量（6.2.2.1 参照）の範囲内になると予測されることから、当該用量を設定することが適切であると考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

軽度の肝機能障害を有する患者については、上記の申請者の説明を了承した。

中等度及び重度の肝機能障害を有する患者における本薬の曝露量の増加の程度（6.2.4 参照）等を考慮すると、当該患者に対して本薬を投与する際には、本薬の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、有害事象の発現に十分注意する必要がある。ただし、重度の肝機能障害を有する患者に

対する用量を 9.0 mg とした際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、当該患者に対する用量の適切性を判断することは困難である。したがって、海外第 I 相試験（107 試験）で得られた本薬の PK の結果について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供した上で、添付文書において下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 中等度以上の肝機能障害患者では、本薬の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。本薬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。

6.R.2 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、①中等度以下及び②重度の腎機能障害²⁴⁾を有する患者、並びに③血液透析を受けている末期腎不全患者に対する本薬の投与について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 国内第 I 相試験（102 試験）、国際共同第 II 相試験（201 試験及び 202 試験）、海外第 I / II 相試験（101 試験）及び海外第 II 相試験（203 試験）の統合解析の結果、腎機能が正常の患者（146 例）並びに軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者（それぞれ 172 及び 138 例）における（i）Grade 3 以上の有害事象、（ii）重篤な有害事象、（iii）休薬に至った有害事象、（iv）減量に至った有害事象及び（v）投与中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ（i）61.0、57.0 及び 64.5%、（ii）39.7、43.6 及び 39.9%、（iii）41.8、43.0 及び 44.2%、（iv）8.2、17.4 及び 18.1%、並びに（v）11.6、7.0 及び 10.9%であり、腎機能障害と有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかったこと等を考慮すると、中等度以下の腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要であると考ええる。
- ② 海外第 I 相試験（108 試験）の結果、健康成人と比較して重度の腎機能障害を有する患者の AUC_{inf} が 1.59 倍増加したこと（6.2.5 参照）等を考慮すると、重度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与に注意が必要である。また、重度の腎機能障害を有する患者に対する用量については、申請用量から一段階減量した 9.0 mg と設定することにより、忍容可能な安全性プロファイルが示された海外第 I / II 相試験（101 試験）における本薬の曝露量（6.1.2.1 参照）の範囲内になると予測されることから、当該用量を設定することが適切であると考ええる。
- ③ 海外第 I 相試験（108 試験）の結果、健康成人と血液透析を受けている末期腎不全患者の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{inf} ）に明確な差異は認められなかったこと（6.2.5 参照）等から、血液透析を受けている末期腎不全患者に対する本薬の用量調整は不要であると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

中等度以下の腎機能障害を有する患者及び血液透析を受けている末期腎不全患者については、上記の申請者の説明を了承した。

重度の腎機能障害を有する患者における本薬の曝露量の増加の程度（6.2.5 参照）等を考慮すると、当該患者に対して本薬を投与する際には、本薬の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、有害事象の発現に十分注意する必要がある。ただし、重度の腎機能障害を有する患者に対して本薬の用量を 9.0 mg とした際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、当該患者に対する用量の適切性を判断することは困難である。したがって、海外第 I 相試験（108 試験）で得られた本薬の PK の結果について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供した上で、添付文書において下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 重度の腎機能障害患者では、本薬の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。本薬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。

6.R.3 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (104 試験) において、イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤) 及びリファンピシン (強い CYP3A 誘導剤) との併用投与が本薬の曝露量に影響を及ぼしたこと (6.2.3.1 参照) から、PBPK モデルを用いて、中程度及び弱い CYP3A 阻害剤、並びに中程度の CYP3A 誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響を検討した。

PBPK モデル解析には、Simcyp version 17 を使用した。吸収モデルには ADAM absorption モデル、分布モデルには minimal PBPK モデルが選択された。また、代謝における CYP3A の寄与率は、海外第 I 相試験 (104 試験) の結果等から 55% と設定された。なお、下記の点等から、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定に使用した PBPK モデルは適切であると考えられる。

- 本薬 6、9、13.5 又は 20 mg を QD 投与した際の本薬の曝露量について、海外第 I / II 相試験 (101 試験) で得られた実測値と上記の PBPK モデル解析により得られた推定値は概ね一致し、血漿中濃度推移も実測値と推定値で同様であることが確認されたこと。
- ミダゾラム等の CYP3A 基質単独投与時に対する CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与時における当該基質の曝露量の比について、実測値 (Br J Clin Pharmacol 1995; 40: 270-2 等) と上記の PBPK モデル解析により得られた推定値は概ね一致したこと。
- 本薬の単独投与時に対する、イトラコナゾール又はリファンピシンとの併用投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比について、海外第 I / II 相試験 (104 試験) において確認された実測値及び上記の PBPK モデル解析により得られた推定値は表 18 のとおりであったこと。

表 18 CYP3A 阻害剤又は誘導剤による本薬の PK に及ぼす影響

併用薬	C_{max} の幾何平均比		AUC_{inf} の幾何平均比	
	推定値	実測値	推定値	実測値
イトラコナゾール	1.22	1.17	1.98	1.88
リファンピシン	0.604	0.380	0.323	0.149

上記のモデルを用いて、癌患者を対象に①エリスロマイシン (中程度の CYP3A 阻害剤) 500 mg を BID、②ジルチアゼム (中程度の CYP3A 阻害剤) 60 mg を TID、③フルボキサミン (弱い CYP3A 阻害剤) 50 mg を QD、及び④エファビレンツ (中程度の CYP3A 誘導剤) 600 mg を QD 投与との併用で 13.5 mg を単回経口投与した際の本薬の曝露量を推定した。その結果、本薬の単独投与時に対する上記薬剤の併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.16 [1.14, 1.17] 及び 1.66 [1.59, 1.73]、②1.13 [1.12, 1.14] 及び 1.51 [1.46, 1.56]、③1.05 [1.04, 1.05] 及び 1.08 [1.08, 1.09]、並びに④0.758 [0.736, 0.781] 及び 0.482 [0.455, 0.512] であった。

海外第 I 相試験 (104 試験) (6.2.3.1 参照)、上記の PBPK モデル解析により得られた推定値等を踏まえ、本薬と①CYP3A 阻害剤及び②CYP3A 誘導剤との併用投与について、下記のように考える。

- ① CYP3A 阻害剤との併用について：

海外第 I 相試験 (104 試験) 及び上記の PBPK モデル解析での本薬単独投与時に対するイトラコナゾール、並びにエリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用投与時における本薬の AUC の幾何平均値の比を考慮すると、中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用投与により本薬の曝露量が増加する可能性があることから、中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用投与について注意が必要である。また、中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用投与における本薬の用量については、申請用量から一段階減量した 9.0 mg と設定することにより、忍容可能な安全性プロファイルが示された海外第 I / II 相試験 (101 試験) における本薬の曝露量 (6.2.2.1 参照) の範囲内になると予測されることから、当該用量を設定することが適切であると考えられる。

一方で、弱い CYP3A 阻害剤との併用投与時の本薬の曝露量の増加は限定的であったことから、弱い CYP3A 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要であると考えられる。

② CYP3A 誘導剤との併用について :

海外第 I 相試験 (104 試験) 及び上記の PBPK モデル解析での本薬単独投与時に対するリファンピシン及びエファビレンツとの併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比を考慮すると、中程度以上の CYP3A 誘導剤との併用投与により本薬の曝露量が低下する可能性があることから、中程度以上の CYP3A 誘導剤との併用投与は禁忌とする必要があると考えられる。なお、臨床試験において、本薬と中程度以上の CYP3A 誘導剤を併用投与した際の有効性及び安全性の成績は得られていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

弱い CYP3A 阻害剤との併用投与については、上記の申請者の説明を概ね了承した。

中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用投与については、本薬の曝露量の増加の程度を考慮すると、中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分に注意する必要があると考えられることから、当該内容について添付文書で注意喚起する必要がある。ただし、中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用投与時に本薬の用量を 9.0 mg とした際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用投与時における適切な本薬の用量を判断することは困難である。

CYP3A 誘導剤との併用投与については、上記の PBPK モデル解析により推定したリファンピシンとの併用投与時の本薬の曝露量の減少の程度は実測値の減少の程度を下回ったことから、当該 PBPK モデルにおいて CYP3A 誘導剤の影響が過小評価される傾向があることに留意する必要があると考えられる。しかしながら、当該モデルを用いて中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与時における本薬の曝露量を推定した場合にも本薬の曝露量について一定の減少が認められたことを考慮すると、中程度以上の CYP3A 誘導剤との併用は可能な限り避けるべきであり、当該内容について添付文書で注意喚起する必要があると考えられる。ただし、中程度以上の CYP3A 誘導剤と併用した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は現時点で得られていないこと等から、当該併用を禁忌と設定する必要はないと判断した。

なお、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は、CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与に関する注意喚起の適切性を確認するために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 19 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国際共同第 II 相試験 1 試験、及び海外第 I 相試験 4 試験の計 6 試験が提出された。また、参考資料として、表 19 に示す国際共同第 II 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 1 試験、海外第 I / II 相試験 1 試験、及び海外第 II 相試験 1 試験の計 4 試験が提出された。

表 19 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	102 試験	I	パート 1： 進行固形癌患者 パート 2： FGF 又は FGFR 遺伝子異常を有する進行固形癌患者	パート 1： 43 パート 2： 13 パート 2： 30	パート 1： 21 日間を 1 サイクルとして、本薬 9、13.5 又は 18 mg を QD 間欠投与 パート 2： 21 日間を 1 サイクルとして、本薬 13.5 mg を QD 間欠投与又は QD 連日投与	安全性 忍容性 PK
	国際共同	202 試験	II	化学療法歴のある治療切除不能な胆管癌患者 コホート A： FGFR2 融合遺伝子又は FGFR2 遺伝子の再構成を有する患者 コホート B： コホート A の対象患者に該当しない FGF 又は FGFR 遺伝子異常を有する患者 コホート C (米国のみ)： FGF 及び FGFR 遺伝子異常を有しない患者	146 コホート A： 107 コホート B： 20 コホート C： 18 その他： 1	21 日間を 1 サイクルとして、本薬 13.5 mg を QD 間欠投与	有効性 安全性
	海外	104 試験	I	健康成人	36 コホート 1： 18 コホート 2： 18	コホート 1： 第 1 及び 8 日目に本薬 4.5 mg を QD 経口投与するとともに、第 4~11 日目にイトラコナゾール 200 mg を QD 経口投与 コホート 2： 第 1 及び 11 日目に本薬 13.5 mg を QD 経口投与するとともに、第 4~12 日目にリファンピシン 600 mg を QD 経口投与	PK
		106 試験	I	健康成人	35 コホート 1： 17 コホート 2： 18	コホート 1： 第 1 及び 8 日目に本薬 13.5 mg を単回経口投与するとともに、第 3~8 日目にエソメプラゾール 40 mg を QD 経口投与 コホート 2： 第 1 及び 6 日目に本薬 13.5 mg を単回経口投与するとともに、第 3~6 日目にラニチジン 150 mg を経口投与	PK
		107 試験	I	健康成人及び肝機能障害を有する患者	24	本薬 9 mg を単回経口投与	PK
		108 試験	I	健康成人及び腎機能障害を有する患者	31	本薬 9 mg を単回経口投与	PK
参考	国際共同	201 試験	II	化学療法歴のある FGFR3 遺伝子変異又は FGFR3 融合遺伝子等を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者	184	21 日間を 1 サイクルとして、本薬 13.5 mg を QD 間欠投与又は QD 連日投与	有効性 安全性
	海外	105 試験	I	健康成人	7	本薬 11 mg を単回経口投与した 10 分後に ¹⁴ C 標識体 2 mg を単回経口投与	PK

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		101試験	I/II	パート1： 進行固形癌患者 パート2： FGF又はFGFR遺伝子異常を有する進行固形癌患者 パート3a： 進行固形癌患者 パート3b： FGF又はFGFR遺伝子異常を有する進行固形癌患者	160 パート1： 45 パート2： 71 パート3a及び3b： 44	パート1： ① 21日間を1サイクルとして、本薬1、2、4、6、9、13.5又は20mgをQD間欠投与 ② 21日間を1サイクルとして、本薬9、13.5又は20mgをQD連日投与 パート2： ① 21日間を1サイクルとして、本薬9又は13.5mgをQD間欠投与 ② 21日間を1サイクルとして、本薬9、13.5又は20mgをQD連日投与 パート3a及び3b： 他の抗悪性腫瘍剤*との併用で、21日間を1サイクルとして、本薬9又は13.5mgをQD間欠投与又はQD連日投与	安全性 忍容性
		203試験	II	FGFR1遺伝子の再構成を有する標準的治療に応答又は不耐の造血器悪性腫瘍患者	15	21日間を1サイクルとして、本薬13.5mgをQD間欠投与又はQD連日投与	有効性 安全性

*：GEM/CDDP、トラスツズマブ、ドセタキセル、ペムプロリズマブ又はINCMGA00012

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PKに関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

健康成人、肝機能障害を有する患者又は腎機能障害を有する患者を対象とした以下の臨床薬理試験4試験が提出され（6.1及び6.2参照）、当該試験において治験薬投与期間中の死亡は認められなかった。

7.1.1.1 海外第I相試験（CTD 5.3.3.4-2：104試験＜2018年3月～5月＞）

7.1.1.2 海外第I相試験（CTD 5.3.3.4-28：106試験＜2018年3月～6月＞）

7.1.1.3 海外第I相試験（CTD 5.3.3.3-31：107試験＜2019年2月～8月＞）

7.1.1.4 海外第I相試験（CTD 5.3.3.3-2：108試験＜2019年2月～6月＞）

7.1.2 国内試験

7.1.2.1 国内第I相試験（CTD 5.3.3.2-101：102試験＜2017年8月～実施中 [データカットオフ日：20██年██月██日] >）

進行固形癌患者等²⁷⁾（目標症例数：パート1：約24例、パート2：約30例）を対象に、本薬の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内10施設で実施された。

用法・用量は、以下のとおりとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

²⁷⁾ パート1及び2から構成され、パート1では進行固形癌患者、パート2ではFGF又はFGFR遺伝子異常を有する進行固形癌患者が組み入れられた。FGF又はFGFR遺伝子異常は、治験実施医療機関の検査結果に基づいて組み入れられた後に、中央検査機関において確認することとされ、中央検査機関における検査として、Foundation Medicine社の「FoundationOne臨床試験用アッセイ」が使用された。

<パート1：用量漸増パート>

21 日間を 1 サイクルとして、本薬 9、13.5 又は 18 mg を QD 間欠投与。

<パート2：用量拡大パート>

21 日間を 1 サイクルとして、本薬 13.5 mg²⁸⁾ を QD 間欠投与又は QD 連日投与。

本試験に登録された 43 例（パート1：13 例、パート2：30 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、パート2に登録された 30 例がパート2の有効性の解析対象とされ、13.5 mg QD 間欠投与群及び連日投与群に割り付けられた患者はそれぞれ 17 例及び 13 例であった。

パート1において、第1サイクル21日間がDLT評価期間とされた。その結果、DLTは認められず、海外第I/II相試験（101試験）において13.5 mg QD 間欠投与がRP2Dとして選択されたことも考慮し、RP2Dは13.5 mg QD 間欠投与に決定された。

パート2の有効性評価項目として、RECIST ver.1.1に基づく治験責任医師判定による奏効率等が設定された。なお、有効性について、統計学的な仮説検定に基づく評価は設定されておらず、本申請におけるデータカットオフ時点（20■年■月■日データカットオフ）において、有効性の解析は行われなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、3/43例（7.0%）（パート2のQD 間欠投与群3/17例（17.6%））に認められた。疾患進行による死亡例2例を除く患者の死因は呼吸困難1例であり、本薬との因果関係は否定された。

7.1.3 国際共同試験

7.1.3.1 国際共同第II相試験（CTD 5.3.5.2-109：202試験<2017年1月～実施中[データカットオフ日：2019年3月22日]>）

化学療法歴のある*FGFR2*融合遺伝子又は*FGFR2*遺伝子の再構成¹⁾を有する治癒切除不能な胆管癌患者等²⁹⁾（目標症例数：コホートA 100例、コホートB 20例、コホートC 20例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む12の国又は地域、67施設で実施された（以下、202試験の有効性の結果についてはコホートAについて記載する）。

用法・用量は、21日間を1サイクルとし、本薬13.5 mgをQD 間欠投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

²⁸⁾ 本薬13.5 mg QD 間欠投与又はQD 連日投与が1サイクル以上実施された患者のうち、①本薬との因果関係が否定できないGrade 2以上の有害事象及び②5.5 mg/dL超の血清リン濃度上昇が認められない患者において、治験依頼者と協議の上、本薬の用量を18 mgに増量することが可能とされた（治験実施計画書改訂第6版（2018年11月6日付け））。なお、102試験において本薬の用量が18 mgに増量された患者はいなかった。

²⁹⁾ コホートA、B及びCから構成され、コホートAでは*FGFR2*融合遺伝子又は*FGFR2*遺伝子の再構成を有する患者、コホートBではコホートAの対象患者に該当しない*FGF*又は*FGFR*遺伝子異常を有する患者、コホートCでは*FGF*及び*FGFR*遺伝子異常を有しない患者が組み入れられた。*FGF*又は*FGFR*遺伝子異常は、中央検査機関における検査結果に加え、治験実施医療機関の検査結果に基づいて組み入れることが可能とされた（治験実施計画書改訂第4版（2017年3月21日付け））。有効性の解析時のコホートは、中央検査機関において確認された検査結果に基づいて割り付けられることとされ、中央検査機関における検査として、Foundation Medicine社の「FoundationOne 臨床試験用アッセイ」が使用された。

本試験に登録された146例（コホートA：107例、コホートB：20例、コホートC：18例³⁰⁾、その他：1例³¹⁾）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は2例）。また、本試験のコホートAに登録された107例全例が有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は2例）。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1に基づくIRC判定による奏効率とされ、コホートAの閾値奏効率は15%³²⁾と設定された。また、無益性評価を目的とした中間解析が計画され、中間解析は25例の患者で1回以上の腫瘍評価が行われた時点又は本薬の投与が中止となった時点で行うこととされた。なお、目標症例数について、試験開始時には奏効率の95%CIの下限值が閾値奏効率を上回る確率が80%以上となるように60例と設定されたものの、治験実施計画書改訂第5版（2017年10月3日付け）において、当該確率が95%以上となるように100例に変更された。

有効性について、主要評価項目とされたRECIST ver.1.1に基づくIRC判定による奏効率（2019年3月22日データカットオフ）の結果は、表20のとおりであり、95%CIの下限値は、事前に設定された閾値奏効率（15%）を上回った。また、202試験のコホートAに組み入れられた日本人患者2例における最良総合効果はSD及びPDであったものの、データカットオフ以降に組み入れられた1例においてPRが認められた。

表 20：最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、IRC判定、有効性の解析対象、2019年3月22日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)		
	コホート A 全体 107 例	FGFR2 融合遺伝子 92 例	FGFR2 遺伝子の再構成 15 例
CR	3 (2.8)	2 (2.2)	1 (6.7)
PR	35 (32.7)	30 (32.6)	5 (33.3)
SD	50 (46.7)	43 (46.7)	7 (46.7)
PD	16 (15.0)	15 (16.3)	1 (6.7)
NE	3 (2.8)	2 (2.2)	1 (6.7)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI]* (%))	38 (35.5 [26.5, 45.4])	32 (34.8 [25.2, 45.4])	6 (40.0 [16.3, 67.7])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は6/146例（4.1%）（コホートA：3/107例（2.8%）、コホートB：2/20例（10%）、コホートC：1/18例（5.6%））（うち、日本人患者における死亡は認められなかった）に認められた。患者の死因は、コホートAで成長障害2例及び胆管閉塞1例、コホートBで敗血症及び胸水各1例、コホートCで胆管炎1例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験1試験が提出され（6.2参照）、当該試験において治験薬投与期間中の死亡は認められなかった。

³⁰⁾ 治験実施医療機関においてFGF又はFGFR遺伝子異常なしと判定されたものの、中央検査機関において当該遺伝子異常なしと判定されなかった1例を含む。

³¹⁾ 組入れ時の治験実施医療機関の検査において検出されたFGFR2遺伝子異常が中央検査機関で確認されなかったことから、有効性の解析対象から除外された。

³²⁾ 治癒切除不能な胆管癌に対するフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法等の二次治療を検討した第II相試験を含む22報告の統合解析において、当該二次治療の奏効率が7.7%と報告されていること（Ann Oncol 2014; 25: 2328-38）等を参考として設定された。なお、臨床的意義等を考慮して期待奏効率は33%と設定された。

7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-2 : 105 試験<2018 年 3 月～5 月>)

7.2.2 国際共同試験

7.2.2.1 国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 201 試験<2017 年 1 月～実施中 [データカットオフ日 : 2019 年 2 月 22 日] >)

化学療法歴のある³³⁾ *FGFR3* 遺伝子変異又は *FGFR3* 融合遺伝子異常等³⁴⁾ を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者 (目標症例数 : 最大 240 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 11 カ国、61 施設で実施された。

本試験に登録された 184 例のうち、本薬の投与を 1 サイクル以上受けた 182 例 (うち、日本人患者は 3 例) が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 20/182 例 (11.0%) に認められた (日本人患者における死亡は認められなかった)。疾患進行による死亡例 2 例を除く患者の死因は、全身健康状態悪化 8 例、心不全、腸梗塞、腸閉塞、肺炎、敗血症性ショック、肝酵素上昇/認知障害、脳血管発作、脊髄圧迫、急性腎障害及び呼吸困難各 1 例であり、うち、脳血管発作 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3 海外試験

7.2.3.1 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : 101 試験<2015 年 2 月～実施中 [データカットオフ日 : 2019 年 2 月 19 日] >)

進行固形癌患者等³⁵⁾ (目標症例数 : 約 325 例) を対象に、本薬の忍容性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 14 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬³⁶⁾ が投与された 160 例 (パート 1 : 45 例、パート 2 : 71 例、パート 3a 及び 3b : 44 例) が、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 12/160 例 (7.5%) (パート 1 : 7/45 例 (15.6%)、パート 2 : 3/71 例 (4.2%)、パート 3 : 2/44 例 (4.5%)) に認められた。疾患進行による死亡例 5 例 (パート 1 : 3 例、パート 2 : 1 例、パート 3 : 1 例) を除く患者の死因は、パート 1 では肺炎 (13.5 mg QD 間欠投与)、脳血管発作 (20 mg QD 間欠投与)、頭蓋内出血 (13.5 mg QD 間欠投与) 及び呼吸不全 (9 mg QD 連日投与) 各 1 例、パート 2 では多臓器機能不全症候群 (13.5 mg QD 連日投与)

³³⁾ 1 つ以上の化学療法歴がある又は白金系抗悪性腫瘍剤に不適格な患者が対象とされた。

³⁴⁾ コホート A 及び B から構成され、コホート A では、*FGFR3* 遺伝子変異又は *FGFR3* 融合遺伝子を有する患者、コホート B では、コホート A の対象患者に該当しない *FGF* 又は *FGFR* 遺伝子異常を有する患者が組み入れられた。

³⁵⁾ パート 1、2、3a 及び 3b から構成され、それぞれ以下の患者が組み入れられた。

パート 1 : 進行固形癌患者。

パート 2 : *FGF* 又は *FGFR* 遺伝子異常を有する進行固形癌患者。

パート 3a : GEM/CDDP、DTX、トラスツズマブ、ペムプロリズマブ又は INCMGA00012 による治療の対象となる進行固形癌患者。

パート 3b : GEM/CDDP、DTX、トラスツズマブ、ペムプロリズマブ又は INCMGA00012 による治療の対象となる、*FGF* 又は *FGFR* 遺伝子異常を有する進行固形癌患者。

³⁶⁾ 各パートにおいて、21 日間を 1 サイクルとして、それぞれ以下の治験薬が投与された。

パート 1 : ①本薬 1、2、4、6、9、13.5 又は 20 mg を QD 間欠投与又は②本薬 9、13.5 又は 20 mg を QD 連日投与。

パート 2 : ①本薬 9 又は 13.5 mg を QD 間欠投与又は②本薬 9、13.5 又は 20 mg を QD 連日投与。

パート 3a 及び 3b : GEM/CDDP、DTX、トラスツズマブ、ペムプロリズマブ又は INCMGA00012 との併用で、本薬 9 又は 13.5 mg を QD 間欠投与又は QD 連日投与。

及び急性呼吸不全（13.5 mg QD 間欠投与）各 1 例、パート 3 では自殺既遂（本薬 9 mg QD 間欠投与とベムプロリズマブとの併用）1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2.3.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-204：203 試験＜2017 年 4 月～実施中 [データカットオフ日：2019 年 1 月 11 日] >）

FGFR1 遺伝子の再構成を有する標準的治療に不応又は不耐の³⁷⁾ 造血器悪性腫瘍を有する患者（目標症例数：46 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 9 施設で実施された。

本試験に登録された 15 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 3/15 例（20%）に認められた。疾患進行による死亡例 1 例を除く患者の死因は、急性腎障害及び多臓器機能不全症候群各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、化学療法歴のある *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する治癒切除不能な胆管癌患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅱ相試験（202 試験）のコホート A であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。ただし、202 試験の結果に基づく本薬の有効性については、事前に規定された主要な解析対象であるコホート A の全体集団の結果に加え、*FGFR2* 融合遺伝子及び *FGFR2* 遺伝子の再構成の腫瘍生物学的な意義等も考慮した上で、*FGFR2* 融合遺伝子を有する患者集団及び *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する患者集団において、それぞれ検討する必要があると判断した。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のある *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する治癒切除不能な胆管癌患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び有効性の評価結果について

申請者は、202 試験のコホート A における主要評価項目及び *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する治癒切除不能な胆管癌患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

202 試験では、*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遺伝子の融合が生じたもののうち、*FGFR2* 遺伝子と既知又は新規のパートナー遺伝子との間でリーディングフレームが一致する場合に「*FGFR2* 融合遺伝子」、(i) *FGFR2* 遺伝子とパートナー遺伝子でリーディングフレームが一致しない場合又は (ii) 遺伝子間領域との融合が認められる場合に「*FGFR2* 遺伝子の再構成」を有するとそれぞれ判定された。*FGFR2* 融合遺伝子及び *FGFR2* 遺伝子の再構成では、パートナー遺伝子との融合の仕方等は異なるものの、いずれもエクソン 9～17 にコードされるキナーゼドメインは保存されており、二量体化の抑制に必要な C 末端領域を欠失することにより下流のシグナル伝達経路が恒常的に

³⁷⁾ 幹細胞移植後の再発若しくは幹細胞移植の適応とならない患者、又はその他の標準的治療に不応又は不耐の患者が対象とされた。

活性化されると考えられている (JBiol Chem 2009; 284: 6227-40 等) 点でも同様であることから、*FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する胆管癌患者を一つの集団として本薬の有効性を評価することは可能と考えた。

また、化学療法歴のある治癒切除不能な胆管癌患者においては、奏効が得られることにより腫瘍の増大に伴う閉塞性黄疸等の発現を遅らせること等が期待でき、当該患者において奏効が得られることには臨床的な意義があると考えことから、202 試験のコホート A における主要評価項目として奏効率を設定し、本薬の有効性を評価することとした。

その結果、コホート A の全体集団における奏効率 [95%CI] (%) は 35.5 [26.50, 45.35] であり、治癒切除不能な胆管癌患者に対する二次治療における奏効率に基づき設定された閾値奏効率 (15%) を上回った (7.1.3.1 参照) こと、及び当該奏効率は臨床的に意義があると考えことから、コホート A の対象患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

その上で、① *FGFR2* 融合遺伝子を有する治癒切除不能な胆管癌患者及び② *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する治癒切除不能な胆管癌患者に対する本薬の有効性については、それぞれ下記のとおり考える。

① *FGFR2* 融合遺伝子を有する治癒切除不能な胆管癌患者に対する有効性：

202 試験のコホート A に組み入れられた *FGFR2* 融合遺伝子を有する患者集団における奏効率 [95%CI] (%) は 34.8 [25.2, 45.4] であり (7.1.3.1 参照)、当該奏効率は臨床的に意義があると考えることに加え、*FGFR2* 融合遺伝子が腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogene driver) であると考えられていること (3.R.1 参照) 等を考慮すると、化学療法歴のある *FGFR2* 融合遺伝子を有する治癒切除不能な胆管癌患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

なお、202 試験のコホート A に組み入れられた *FGFR2* 融合遺伝子を有する患者集団における、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による腫瘍径 (標的病変) の最良変化率は図 2 のとおりであった。また、奏効 (CR 又は PR) が確定した 32 例における奏効持続期間³⁸⁾ の中央値 [95%CI] (カ月) は、7.5 [5.7, 14.5] であった。

³⁸⁾ 奏効 (CR 又は PR) が確定した患者において、最初に奏効が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義された。PD 又は死亡のイベントが認められなかった場合及び後治療を開始した場合には、最終の画像評価時点を打ち切りとされた。

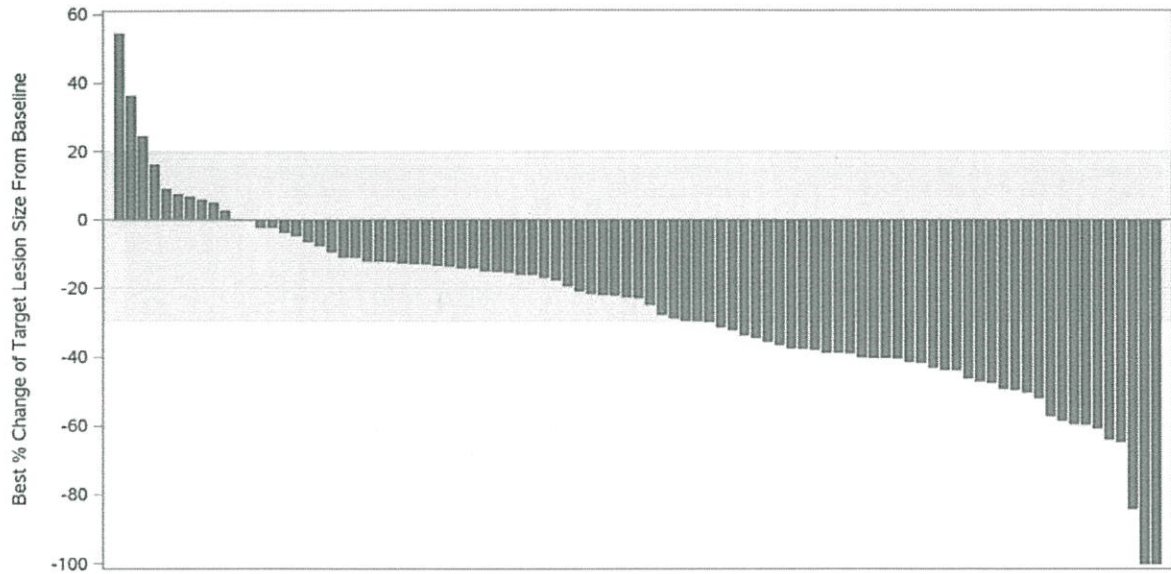


図2 腫瘍径（標的病変）の最良変化率
 (RECIST ver.1.1、202 試験のコホート A、*FGFR2* 融合遺伝子を有する患者集団、IRC 判定)

② *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する治癒切除不能な胆管癌患者に対する有効性：

202 試験のコホート A に組み入れられた *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する患者集団における奏効率 [95%CI] (%) は 40.0 [16.3, 67.7] (7.1.3.1 参照) であり、臨床的に意義があると考えられることから、*FGFR* 阻害剤である本薬について、化学療法歴のある *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する治癒切除不能な胆管癌患者に対する有効性は期待できると考える。

なお、202 試験のコホート A に組み入れられた *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する患者集団における、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による腫瘍径（標的病変）の最良変化率は図 3 のとおりであった。また、奏効 (CR 又は PR) が確定した 6 例における奏効持続期間³⁸⁾の中央値 [95%CI] (カ月) は、8.9 [5.7, 19.6] であった。

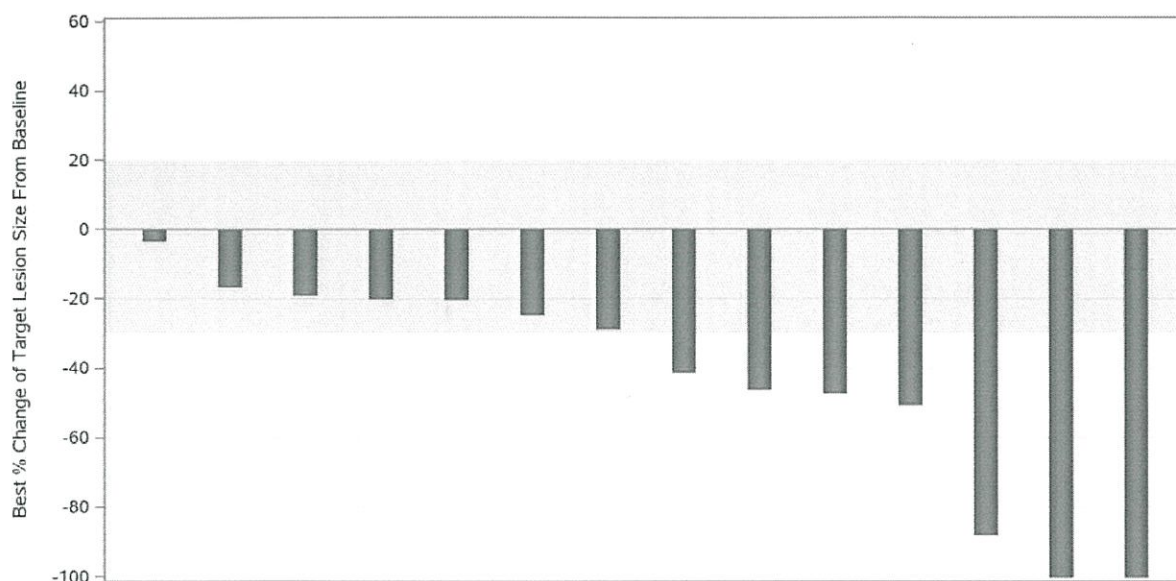


図3 腫瘍径（標的病変）の最良変化率
 (RECIST ver.1.1、202 試験のコホート A、*FGFR2* 遺伝子の再構成を有する患者集団、IRC 判定)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

202 試験のコホート A を主要な臨床試験とした *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する治癒切除不能な胆管癌患者における本薬の有効性の評価・結果解釈にあたっては、下記の点から限界がある。

- 真のエンドポイントである OS と奏効率との関係は明らかではなく、202 試験のコホート A の主要評価項目とされた奏効率の結果に基づき、当該患者における本薬の延命効果に関する評価を行うことは困難であること。

また、*FGFR2* 融合遺伝子及び *FGFR2* 遺伝子の再構成について、当該遺伝子異常による腫瘍細胞の増殖への寄与及び当該遺伝子異常を有する腫瘍細胞に対する本薬による増殖抑制効果の差異が、本薬の有効性評価に及ぼす影響は不明であり、本薬の有効性評価にあたってコホート A の全体集団を一つの集団とみなすことの妥当性は不明であると考ええる。

しかしながら、*FGFR2* 融合遺伝子については腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogene driver) であると考えられ (3.R.1 参照)、本薬が *FGFR* に対する阻害作用を有する薬剤であること等を考慮すると、202 試験のコホート A の結果に基づき、化学療法歴のある *FGFR2* 融合遺伝子を有する治癒切除不能な胆管癌患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

一方、*FGFR2* 遺伝子の再構成については、当該遺伝子異常による腫瘍細胞の増殖への寄与等に係る情報は限定的であり、腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogene driver) であると考えられるか否かは不明であるものの、以下の点等を考慮すると、化学療法歴のある *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する治癒切除不能な胆管癌患者に対して、本薬の一定の有効性は期待できると判断した。

- 202 試験のコホート A に組み入れられた *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する患者の症例数は限られるものの、臨床的に意義のある奏効率が得られ、かつ、*FGFR2* 遺伝子の再構成を有する患者と *FGFR2* 融合遺伝子を有する患者との間で、奏効率に明確な差異は認められなかったこと (7.1.3.1 参照)。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のある *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する治癒切除不能な胆管癌患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、高リン血症、漿液性網膜剥離、眼障害（漿液性網膜剥離を除く）、皮膚障害（爪毒性含む）及び急性腎障害であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

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

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、202 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

202 試験における安全性の概要は、表 21 のとおりであった。

	例数 (%)
	146 例
全有害事象	146 (100)
Grade 3 以上の有害事象	93 (63.7)
死亡に至った有害事象	6 (4.1)
重篤な有害事象	65 (44.5)
投与中止に至った有害事象	13 (8.9)
休薬に至った有害事象	62 (42.5)
減量に至った有害事象	20 (13.7)

202 試験において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、高リン酸塩血症 85 例 (58.2%)、脱毛症 72 例 (49.3%)、下痢 68 例 (46.6%)、疲労 62 例 (42.5%)、味覚異常 59 例 (40.4%)、悪心 58 例 (39.7%)、便秘及び口内炎各 51 例 (34.9%)、口内乾燥 49 例 (33.6%)、食欲減退 48 例 (32.9%)、嘔吐 40 例 (27.4%)、ドライアイ 37 例 (25.3%)、関節痛 36 例 (24.7%)、腹痛 33 例 (22.6%) 及び低リン酸血症 32 例 (21.9%) であった。同様に、発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、低リン酸血症 18 例 (12.3%)、関節痛 9 例 (6.2%)、低ナトリウム血症及び口内炎各 8 例 (5.5%)、発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、腹痛及び発熱各 7 例 (4.8%)、胆管炎及び胸水各 5 例 (3.4%)、小腸閉塞、感染性胆管炎、尿路感染、成長障害、高カルシウム血症、低ナトリウム血症及び急性腎障害各 3 例 (2.1%)、発現率が 2%以上の休薬に至った有害事象は、口内炎 11 例 (7.5%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 8 例 (5.5%)、関節痛 7 例 (4.8%)、疲労 6 例 (4.1%)、腹痛 4 例 (2.7%)、小腸閉塞、無力症、発熱、胆管炎、ALT 増加、AST 増加及び血中 ALP 増加各 3 例 (2.1%)、発現率が 2%以上の減量に至った有害事象は、口内炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び関節痛各 5 例 (3.4%) であった。発現率が 2%以上の死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

202 試験において発現率が高かった有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象については、本薬投与時に発現する可能性が高いため、投与時には本薬との関連も考慮しつつ注意して観察する必要があるものの、多くは本薬の休薬・減量等により対処可能であった。以上の点等を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本薬の休薬・減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、202 試験及び 102 試験において認められた安全性情報を基に、本薬 13.5 mg を QD 間欠投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

202 試験及び 102 試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 22 のとおりであった。

表 22 安全性の概要 (202 試験及び 102 試験)

	例数 (%)	
	外国人患者 202 試験	日本人患者 102 試験 (13.5 mg QD 間欠投与)
	144 例	23 例
全有害事象	144 (100)	23 (100)
Grade 3 以上の有害事象	91 (63.2)	11 (47.8)
死亡に至った有害事象	6 (4.2)	3 (13.0)
重篤な有害事象	63 (43.8)	11 (47.8)
投与中止に至った有害事象	12 (8.3)	4 (17.4)
休薬に至った有害事象	61 (42.4)	9 (39.1)
減量に至った有害事象	19 (13.2)	3 (13.0)

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、高リン酸塩血症 (日本人患者 : 18 例 (78.3%)、外国人患者 : 85 例 (59.0%)、以下、同順)、AST 増加 (4 例 (17.4%)、10 例 (6.9%))、漿液性網膜剥離 (3 例 (13.0%)、0 例)、腫瘍疼痛 (3 例 (13.0%)、0 例) であった。日本人患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、胆管炎 (2 例 (8.7%)、3 例 (2.1%))、悪性新生物進行 (2 例 (8.7%)、1 例 (0.7%)) であった。同様に、日本人患者で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、胆管炎 (2 例 (8.7%)、4 例 (2.8%))、悪性新生物進行 (2 例 (8.7%)、1 例 (0.7%))、日本人患者で発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、高リン酸塩血症 (2 例 (8.7%)、2 例 (1.4%))、漿液性網膜剥離 (2 例 (8.7%)、0 例) であった。日本人患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、202 試験及び 102 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった事象が認められており、これらの事象については本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象が認められていないこと、及び外国人患者と比較して日本人患者で重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められていないことに加え、本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されること等を考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、202 試験及び 102 試験における安全性の結果を基に、本薬で発現率の高かった有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.3 高リン血症

申請者は、本薬投与による高リン血症について、以下のように説明している。

高リン血症として、MedDRA PT の「高リン酸塩血症」及び「血中リン増加」に該当する事象を集計した。

202 試験及び 102 試験における高リン血症の発現状況は表 23 のとおりであった。

表 23 高リン血症の発現状況 (202 試験及び 102 試験)

PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)			
	202 試験 146 例		102 試験 (13.5 mg QD 間欠投与) 23 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高リン血症	88 (60.3)	0	18 (78.3)	0
高リン酸塩血症	85 (58.2)	0	18 (78.3)	0
血中リン増加	4 (2.7)	0	0	0

202 試験において、本薬の休薬に至った高リン血症は 2/146 例 (1.4% : 高リン酸塩血症 2 例) に認められた。本薬の減量に至った高リン血症は 1/146 例 (0.7% : 高リン酸塩血症) に認められた。死亡に至った高リン血症、重篤な高リン血症及び本薬の投与中止に至った高リン血症は認められなかった。

102 試験において、本薬の休薬に至った高リン血症は 2/23 例 (8.7% : 高リン酸塩血症 2 例) に認められた。死亡に至った高リン血症、重篤な高リン血症、本薬の投与中止に至った高リン血症及び本薬の減量に至った高リン血症は認められなかった。

202 試験及び 102 試験における、高リン血症の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 8.0 (3~422) 日及び 8.0 (3~15) 日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な高リン血症を発現した患者の詳細は表 24 のとおりであった。なお、海外の製造販売後においては、本薬との因果関係が否定できない重篤な高リン血症は認められなかった。

表 24 重篤な高リン血症 (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	原疾患	PT (MedDRA ver.21.1)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
201 試験	6	男	外国人	尿路上皮癌	高リン酸塩血症	3	17	7	休薬	回復

機構は、本薬投与による高リン血症の発現機序及び管理法について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

血清リン濃度は、主に食物摂取によるリンの消化管からの吸収、骨からの遊離、骨への取り込み、腎臓における再吸収及び尿中への排泄により調整されており、FGFR 阻害剤は、腎臓に発現している FGFR1 のリン酸化を阻害することで、FGF23 リガンドによる FGFR1 の活性化を抑制し、FGF23 によるリン尿中排泄作用を阻害することにより、血清リン濃度を上昇させると考えられている (Kidney Int 2005; 68: 1148-53 等)。202 試験及び 102 試験において、本薬投与開始後に多くの患者で血清リン濃度の上昇が認

められたものの、大部分が Grade 2 以下であり、リン制限食及び炭酸ランタン水和物、セベラマー塩酸塩等の高リン血症治療剤の投与を含む治験実施計画書に規定された管理法（7.R.5.2 参照）に従い対応が行われたことにより、本薬の投与中止に至った高リン血症は認められず、管理可能であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬投与により発現した高リン血症の多くは Grade 2 以下であったものの、高リン血症に対する管理法が設定された上で臨床試験が実施されていたこと、高リン血症は本薬を含む FGFR 阻害剤に特徴的な有害事象であること等を考慮すると、本薬投与に際しては高リン血症の発現に注意が必要である。したがって、医療現場に対し、臨床試験における高リン血症の発現状況について添付文書等を用いて注意喚起するとともに、臨床試験において設定された管理法についても情報提供が必要であると判断した。

7.R.3.4 漿液性網膜剥離

申請者は、本薬投与による漿液性網膜剥離について、以下のように説明している。

漿液性網膜剥離として、MedDRA PT の「網脈絡膜症」、「網膜色素上皮剥離」、「黄斑症」、「網膜剥離」、「網膜障害」、「網膜肥厚」、「網膜症」、「漿液性網膜剥離」及び「網膜下液」に該当する事象を集計した。

202 試験及び 102 試験における漿液性網膜剥離の発現状況は表 25 のとおりであった。

PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)			
	202 試験 146 例		102 試験 本薬 13.5 mg QD 間欠投与 23 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
漿液性網膜剥離	5 (3.4)	1 (0.7)	6 (26.1)	0
網膜剥離	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0
漿液性網膜剥離	0	0	3 (13.0)	0
網膜下液	1 (0.7)	0	2 (8.7)	0
黄斑症	1 (0.7)	0	0	0
網膜肥厚	1 (0.7)	0	0	0
網脈絡膜症	0	0	1 (4.3)	0

202 試験において、重篤な漿液性網膜剥離は 1/146 例（0.7%：網膜剥離）に認められ、本薬との因果関係は否定された。本薬の休薬に至った漿液性網膜剥離は 1/146 例（0.7%：網膜剥離）に認められた。死亡に至った漿液性網膜剥離、本薬の投与中止に至った漿液性網膜剥離及び本薬の減量に至った漿液性網膜剥離は認められなかった。

102 試験において、本薬の休薬に至った漿液性網膜剥離は 2/23 例（8.7%：漿液性網膜剥離 2 例）に認められた。死亡に至った漿液性網膜剥離、重篤な漿液性網膜剥離、本薬の投与中止に至った漿液性網膜剥離及び本薬の減量に至った漿液性網膜剥離は認められなかった。

202 試験及び 102 試験における、漿液性網膜剥離の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ 54.0（50～290）日及び 55.5（35～112）日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な漿液性網膜剥離を発現した患者の詳細は表 26 のとおりであった。

表 26 重篤な漿液性網膜剥離（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	原疾患	PT (MedDRA ver.21.1)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
201 試験	7■	男	外国人	尿路上皮癌	網膜色素上皮剥離	3	35	24	中止	回復
海外製造販売後	6■	女	外国人	胆管癌	網膜剥離	不明	79	不明	不明	不明

機構は、本薬投与による漿液性網膜剥離の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

網膜剥離等の網膜下液の貯留に関連する有害事象は、FGFR を介する MAPK 経路が阻害されることで発生すると考えられており、MEK 及び MAPK を阻害する薬剤の投与で認められることが報告されている（Cancer Treat Rev 2013; 39: 664-72 等）。網膜に発現する FGFR1 又は FGFR2 は、網膜色素上皮細胞の機能において重要な役割を果たしており、本薬投与により FGFR1 又は FGFR2 を阻害することで、網膜色素上皮の外側血液網膜閉鎖の機能が妨害され、網膜下液の貯留をきたす可能性が示唆されている。一方、本薬投与による漿液性網膜剥離のリスク因子については明確ではない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な漿液性網膜剥離が認められていること等を考慮すると、本薬投与に際しては漿液性網膜剥離の発現に注意が必要である。当該事象は可逆的な場合が多く、早期の発見と適切な対処により回復が期待できることから、臨床試験における漿液性網膜剥離の発現状況、定期的な眼科検査の実施、発現時の対応等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 眼障害（漿液性網膜剥離を除く）

申請者は、本薬投与による眼障害（漿液性網膜剥離を除く、以下同様）について、以下のように説明している。

眼障害として、MedDRA SOC の「眼障害」に該当する事象³⁹⁾を集計した。

202 試験及び 102 試験における眼障害の発現状況は表 27 のとおりであった。

³⁹⁾ MedDRA PT の「網脈絡膜症」、「網膜色素上皮剥離」、「黄斑症」、「網膜剥離」、「網膜障害」、「網膜肥厚」、「網膜症」、「漿液性網膜剥離」及び「網膜下液」を除外した。

表 27 いずれかの試験で3%以上に認められた眼障害の発現状況 (202 試験及び 102 試験)

PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)			
	202 試験 146 例		102 試験 本薬 13.5 mg QD 間欠投与 23 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害	73 (50.0)	3 (2.1)	9 (39.1)	1 (4.3)
ドライアイ	37 (25.3)	1 (0.7)	2 (8.7)	0
睫毛乱生	12 (8.2)	0	2 (8.7)	0
点状角膜炎	9 (6.2)	0	1 (4.3)	1 (4.3)
睫毛の成長	8 (5.5)	0	0	0
流涙増加	6 (4.1)	0	1 (4.3)	0
眼充血	6 (4.1)	0	0	0
眼瞼炎	5 (3.4)	0	0	0
眼痛	5 (3.4)	0	0	0
硝子体浮遊物	5 (3.4)	0	0	0
角膜炎	4 (2.7)	1 (0.7)	2 (8.7)	0
霧視	4 (2.7)	1 (0.7)	1 (4.3)	0
眼脂	1 (0.7)	0	1 (4.3)	0
眼瞼浮腫	1 (0.7)	0	1 (4.3)	0
黄斑浮腫	0	0	1 (4.3)	0

202 試験において、重篤な眼障害は 2/146 例 (1.4%：虚血性視神経症及び網膜動脈閉塞各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。本薬の休薬に至った眼障害は 1/146 例 (0.7%：網膜色素上皮裂孔) に認められた。本薬の減量に至った眼障害は 1/146 例 (0.7%：ドライアイ及び角膜炎各 1 例 (重複あり)) に認められた。死亡に至った眼障害及び本薬の投与中止に至った眼障害は認められなかった。

102 試験において、本薬の休薬に至った眼障害は 2/23 例 (8.7%：角膜炎及び点状角膜炎各 1 例) に認められた。本薬の減量に至った眼障害は 1/23 例 (4.3%：点状角膜炎) に認められた。死亡に至った眼障害、重篤な眼障害及び本薬の投与中止に至った眼障害は認められなかった。

202 試験及び 102 試験における、眼障害の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 43.0 (1~310) 日及び 58.0 (6~165) 日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害を発現した患者の詳細は表 28 のとおりであった。なお、海外の製造販売後においては、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害は認められなかった。

表 28 重篤な眼障害 (漿液性網膜剥離を除く) (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	原疾患	PT (MedDRA ver.21.1)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
201 試験	6■	男	外国人	尿路上皮癌	視神経症	2	112	86	休薬	後遺症あり

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害の発現例数は限られているものの、本薬投与により一定の発現率で眼障害が認められていること等を考慮すると、本薬投与に際しては眼障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における眼障害の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.6 皮膚障害（爪毒性を含む）

申請者は、本薬投与による皮膚障害（爪毒性を含む、以下同様）について、以下のように説明している。

皮膚障害として、MedDRA SOCの「皮膚及び皮下組織障害」に該当する事象を集計した。

202試験及び102試験における皮膚障害の発現状況は表29のとおりであった。

表29 いずれかの試験で3%以上に認められた皮膚障害（爪毒性を含む）の発現状況（202試験及び102試験）

PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)			
	202試験 146例		102試験 本薬13.5 mg QD 間欠投与 23例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
皮膚障害	107 (73.3)	8 (5.5)	13 (56.5)	0
脱毛症	72 (49.3)	0	7 (30.4)	0
皮膚乾燥	29 (19.9)	1 (0.7)	1 (4.3)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	22 (15.1)	6 (4.1)	2 (8.7)	0
爪変色	14 (9.6)	1 (0.7)	1 (4.3)	0
爪甲脱落症	14 (9.6)	0	2 (8.7)	0
爪甲剥離症	13 (8.9)	0	1 (4.3)	0
そう痒症	12 (8.2)	0	1 (4.3)	0
発疹	11 (7.5)	0	1 (4.3)	0
爪ジストロフィー	11 (7.5)	0	0	0
爪破損	9 (6.2)	1 (0.7)	0	0
紅斑	8 (5.5)	1 (0.7)	0	0
皮膚剥脱	7 (4.8)	1 (0.7)	0	0
爪の障害	5 (3.4)	1 (0.7)	0	0
皮膚亀裂	5 (3.4)	0	0	0
褥瘡性潰瘍	3 (2.1)	0	1 (4.3)	0
爪線状隆起	3 (2.1)	0	1 (4.3)	0
接触皮膚炎	1 (0.7)	0	1 (4.3)	0

202試験において、本薬の休薬に至った皮膚障害は14/146例（9.6%：手掌・足底発赤知覚不全症候群8例、爪甲脱落症2例、皮膚乾燥、爪ジストロフィー、爪毒性、爪破損、そう痒性皮疹、皮膚亀裂、皮膚病変、皮膚毒性及び皮膚潰瘍各1例（重複あり））に認められた。本薬の減量に至った爪毒性は9/146例（6.2%：手掌・足底発赤知覚不全症候群5例、爪甲脱落症2例、皮膚乾燥、多毛症、爪ジストロフィー、爪毒性及び皮膚剥脱各1例（重複あり））に認められた。死亡に至った皮膚障害、重篤な皮膚障害及び本薬の投与中止に至った皮膚障害は認められなかった。

102試験において、本薬の休薬に至った皮膚障害は1/146例（4.3%：爪甲脱落症）に認められた。本薬の減量に至った皮膚障害は1/146例（4.3%：脱毛症及び爪甲剥離症各1例（重複あり））に認められた。死亡に至った皮膚障害、重篤な皮膚障害及び本薬の投与中止に至った皮膚障害は認められなかった。

202試験及び102試験における、皮膚障害の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ22.0（1～267）日及び23.0（3～104）日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害を発現した患者の詳細は表30のとおりであった。なお、海外の製造販売後においては、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害は認められなかった。

表 30 重篤な皮膚障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	原疾患	PT (MedDRA ver.21.1)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
201 試験	7■	女	外国人	尿路上皮癌	血管浮腫	3	11	4	休薬	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害の発現例数は限られているものの、本薬投与により一定の発現率で爪毒性、手掌・足底発赤知覚不全症候群等の皮膚障害が認められていること等を考慮すると、本薬投与に際しては爪毒性、手掌・足底発赤知覚不全症候群等の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における爪毒性及び手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.7 急性腎障害

申請者は、本薬投与による急性腎障害について、以下のように説明している。

急性腎障害として、MedDRA SMQ の「急性腎障害（狭域）」に該当する事象を集計した。

202 試験及び 102 試験における急性腎障害の発現状況は表 31 のとおりであった。なお、102 試験において、急性腎障害は認められなかった。

表 31 急性腎障害の発現状況（202 試験及び 102 試験）

PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)	
	202 試験 146 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
急性腎障害	11 (7.5)	3 (2.1)
急性腎障害	11 (7.5)	3 (2.1)

202 試験において、重篤な急性腎障害は 3/146 例（2.1%：急性腎障害 3 例）に認められ、うち、1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った急性腎障害は 2/146 例（1.4%：急性腎障害 2 例）に認められた。本薬の休薬に至った急性腎障害は 2/146 例（1.4%：急性腎障害 2 例）に認められた。死亡に至った急性腎障害及び本薬の減量に至った急性腎障害は認められなかった。

202 試験における、急性腎障害の初回発現時期の中央値（範囲）は、15.0（3～176）日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な急性腎障害を発現した患者の詳細は表 32 のとおりであった。なお、海外の製造販売後においては、本薬との因果関係が否定できない重篤な急性腎障害は認められなかった。

表 32 重篤な急性腎障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	原疾患	PT (MedDRA ver.21.1)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬 の 処置	転帰
202 試験	5■	女	外国人	胆管癌	急性腎障害	3	46	—	中止	未回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な急性腎障害が認められていること等から、本薬の投与に際して急性腎障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験におけ

る急性腎不全の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、本申請後に申請者より修正する旨が説明され、本薬の効能・効果は、「*FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する局所進行又は転移性胆道癌」と設定された。また、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨が設定された。

- 本薬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。
- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた癌腫以外の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成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。

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

- 本薬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。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*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。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、治癒切除不能な胆道癌に対する本薬の記載内容は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.5.2020) :
FGFR2 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する胆管癌患者に対する二次治療として、本薬投与が推奨される。

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

202 試験のコホート A の結果に加え、下記の点を考慮すると、本薬は、「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」により *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成を有すると判定されたがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な胆管癌患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。

- *FGFR2* 融合遺伝子が、腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogene driver) であると考えられていること (3.R.1 及び 7.R.2.1 参照)。
- 以下の点等より、本薬の投与対象とされる *FGFR2* 遺伝子の再構成については、腫瘍の増殖に寄与している可能性が示唆されており、*FGFR2* 遺伝子の再構成を有する胆管癌患者に対して、*FGFR2* タンパクのチロシンキナーゼ活性を阻害する本薬の有効性が期待できると考えられること。
 - C 末端領域の欠損により、*FGFR2* タンパクの二量体化を抑制する Grb2 タンパクの結合領域が欠損し、*FGFR2* タンパクの二量体化が促進され、MAPK 経路等の下流シグナル伝達経路が活性化すると考えられていること (Nat Rev Cancer 2017; 17: 318-32)。
 - 2 種のヒト胃癌由来細胞株において、選択的スプライシングにより上記の C 末端領域を欠損した *FGFR2* タンパクの発現が認められており、当該タンパクが腫瘍細胞の増殖に寄与していること、並びに C 末端領域の欠損が *FGFR2* タンパクの分解抑制及び MAPK 経路等の下流シグナル伝達経路の活性維持に寄与していることが報告されていること (Cancer Res 1994; 54: 3237-41)。

また、胆道癌のうち、202 試験の対象とされなかった胆嚢癌及び乳頭部癌の患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、治癒切除不能な胆管癌と胆嚢癌及び乳頭部癌の治療体系は同様であり、*FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する胆嚢癌及び乳頭部癌は極めて希少であること (Nat Genetics 2015; 47: 1003-10、Eur J Cancer 2017; 81: 161-73 等) も考慮すると、当該患者に対し本薬を投与することは許容され则认为。

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

以上より、添付文書の臨床成績の項において、202 試験のコホート A の対象とされた患者の詳細 (原発巣の部位等) について記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「*FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する局所進行又は転移性胆道癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬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。
- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた癌腫以外の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

FGFR2 融合遺伝子を有する胆道癌患者について、申請者の説明を了承した。

FGFR2 遺伝子の再構成を有する胆道癌患者について、当該遺伝子の再構成が *FGFR2* 融合遺伝子と同様に腫瘍細胞の増殖に寄与するかは不明であるものの、申請者の説明に加えて下記の点等を考慮すると、当該患者に対する本薬の投与は許容されると判断した。

- 202 試験のコホート A に組み入れられた *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する治癒切除不能な胆管癌患者において、臨床的に意義のある奏効率が認められたこと (7.R.2.1 参照)。
- がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な胆道癌に対して標準的治療は確立しておらず、当該患者に対する治療選択肢は極めて限られていること。

- 下記の点を考慮すると、*FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する胆道癌の患者数は限られていることに加え、当該患者において *FGFR2* 遺伝子と融合が認められる遺伝子又は遺伝子間領域の種類は多岐にわたることから、これらの遺伝子異常を有する患者に対する本薬の有効性を個別に検討することは困難であると考えられること。
 - *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する胆道癌の頻度は、肝内胆管癌の 5.5～13.6%、及び肝門部胆管癌の 3.6%と報告されていること (Nat Genet 2015; 47: 1003-10, Hepatology 2014; 59: 1427-34 等)。
 - 4,371 例の肝内胆管癌患者における遺伝子解析の結果、11%の患者で *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成が確認され、144 種類のパートナー遺伝子が同定されており、このうち 131 種類のパートナー遺伝子については該当患者数が 5 例未満であったことが報告されていること (J Clin Oncol 2019; 37: 4087)。

また、202 試験では、NGS 法を用いた「FoundationOne CDx 臨床試験用アッセイ」により、*FGFR2* 遺伝子とパートナー遺伝子との間でリーディングフレームが一致する遺伝子異常が融合遺伝子（狭義の融合遺伝子）と定義され、遺伝子の再構成と区別して判定された（7.R.2.1 参照）ものの、FISH 法、IHC 法及び RT-PCR 法により投与対象を特定し開発された既承認の医薬品については、その測定原理から上記の融合遺伝子と遺伝子の再構成を区別することが困難であり、いずれも「融合遺伝子」（広義の融合遺伝子）と判定され、有効性及び安全性が検討されてきたと考えられる。本薬については、202 試験の結果等に基づく検討の結果、狭義の *FGFR2* 融合遺伝子及び *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する胆道癌患者が投与対象となることから、既承認の医薬品の効能・効果と同様に、両者を含めた広義の *FGFR2* 融合遺伝子の意図で、「*FGFR2* 融合遺伝子」陽性の治癒切除不能な胆道癌を効能・効果として設定することが適切であると判断した。

加えて、202 試験の対象患者は、化学療法歴のある患者であり、化学療法歴のない患者における本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、本薬の投与対象ががん化学療法後に増悪した患者である旨に関しては、効能・効果において明確にする必要があると判断した。

さらに、本邦において胆道癌患者に対する術前化学療法は標準的な治療と位置付けられてはいないものの、術後補助化学療法は治療選択肢の一つとして国内外の診療ガイドラインに記載されていることから、本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切であると判断した。なお、臨床試験に組み入れられた癌腫以外の患者に対する有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起については、202 試験のコホート A の対象とされた患者の詳細（原発巣の部位等）に関して添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨の注意喚起を行うことで、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により適切に対応されると考えられることから、効能・効果に関連する注意の項に設定する必要はないと判断した。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬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。

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.2 *FGFR2* 融合遺伝子の検査について

申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する *FGFR2* 融合遺伝子の検査について、以下のよう
に説明している。

202 試験では、中央検査機関において Foundation Medicine 社の「FoundationOne 臨床試験用アッセイ」
により *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成を有すると判定され、コホート A に割り付けられ
た患者集団において、本薬の有効性及び安全性が検討された (7.1.3.1、7.R.2.1 及び 7.R.4.1 参照)。

以上より、本薬の使用にあたっては「FoundationOne 臨床試験用アッセイ」と同一の検査法である中外
製薬株式会社の「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」を用いて患者を選択することが適切で
あり、当該内容について効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5 mg 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。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項では以下の旨が設定されていた。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討等
の結果、用法・用量に関連する注意の項において申請時に設定されていた本薬の用量調節基準を整備し
た上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5 mg 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。」と設定することが適切であると判断した。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

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

下記の臨床試験成績等を基に設定した用法・用量で 202 試験のコホート A が実施され、当該試験の対
象患者に対する本薬の一定の有効性及び安全性が示されたことから、202 試験のコホート A における設
定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

- 海外第 I / II 相試験 (101 試験) のパート 1 において、本薬 13.5 mg を QD 間欠投与した結果、DLT
の発現は認められず、忍容性も良好であったこと (7.2.3.1 参照)。
- 101 試験において、本薬 13.5 mg QD 間欠投与された *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者におい
て、PR が認められたこと。
- 休薬期間の間に血清リン濃度が低下することから、QD 間欠投与により高リン血症の管理が安全に
行えると考えられたこと。

なお、現時点において、本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

202 試験のコホート A では、本薬の用量調節基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の一定の有効性及び安全性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、202 試験のコホート A の設定に準じた本薬の用量調節基準を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

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

表 33 本薬の減量の目安

減量レベル	投与量
通常投与量	13.5 mg
1 段階減量	9 mg
2 段階減量	4.5 mg
3 段階減量	投与中止

表 34 副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度*	処置
網膜剥離	—	<ul style="list-style-type: none"> 症状がある場合又は検査で異常が認められた場合は、本薬を休薬する。 休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本薬の投与を再開できる。改善しない場合は、投与を中止する。
高リン血症	血清リン濃度 5.5 mg/dL 超～7 mg/dL 以下	<ul style="list-style-type: none"> リン制限食を開始する。
	血清リン濃度 7 mg/dL 超～10 mg/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、本薬を休薬する。 休薬後 7 mg/dL 未満まで改善した場合は、同一用量で本薬の投与を再開できる。 再発が認められた場合は、1 段階減量して本薬の投与を再開する。
	血清リン濃度 10 mg/dL 超	<ul style="list-style-type: none"> 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、本薬を休薬する。 休薬後 7 mg/dL 未満まで改善した場合は、1 段階減量して本薬の投与を再開できる。
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薬を休薬し、回復後、1 段階減量して本薬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、本薬の投与を中止する。
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> 本薬の投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

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

本調査の安全性検討事項については、102試験及び202試験における有害事象の発現状況等を考慮し、網膜色素上皮剥離を設定した。

調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の102試験における発現率等を考慮し、60例と設定した。

観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の102試験及び202試験における発現時期を考慮し、1年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施し、安全性情報等を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、高リン血症、網膜剥離、眼障害（網膜剥離を除く）、爪障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び急性腎障害を設定することが適切であると判断した。

調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記の事象の102試験における発現率に加え、202試験における発現率を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記の事象の102試験及び202試験における発現時期を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第I相試験（102試験）

有害事象は43/43例（100%）に認められた。本薬との因果関係が否定できない有害事象は42/43例（97.7%）に認められた。発現率が20%以上の有害事象は、高リン酸塩血症35例（81.4%）、味覚異常20例（46.5%）、口内炎18例（41.9%）、脱毛症17例（39.5%）、下痢16例（37.2%）、悪心及び食欲減退各15例（34.9%）、便秘13例（30.2%）であった。

重篤な有害事象は16/43例（37.2%）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、胆管炎、食欲減退及び悪性新生物進行の各2例（4.7%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、4/43例（9.3%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は腹水、遠隔転移を伴う脳悪性腫瘍、悪性新生物進行及び知覚過敏の各1例（2.3%）であり、うち、知覚過敏の1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国際共同第II相試験（202試験）

有害事象は146/146例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は134/146例

(91.8%) に認められた。発現率が20%以上の有害事象は表35のとおりであった。

表 35 発現率が 20%以上の有害事象 (202 試験)

SOC PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)	
	146 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	146 (100)	93 (63.7)
眼障害		
ドライアイ	37 (25.3)	1 (0.7)
胃腸障害		
下痢	68 (46.6)	4 (2.7)
悪心	58 (39.7)	3 (2.1)
口内炎	51 (34.9)	8 (5.5)
便秘	51 (34.9)	1 (0.7)
口内乾燥	49 (33.6)	0
嘔吐	40 (27.4)	2 (1.4)
腹痛	33 (22.6)	7 (4.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	62 (42.5)	7 (4.8)
代謝及び栄養障害		
高リン酸塩血症	85 (58.2)	0
食欲減退	48 (32.9)	2 (1.4)
低リン酸血症	32 (21.9)	18 (12.3)
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	36 (24.7)	9 (6.2)
神経系障害		
味覚異常	59 (40.4)	0
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	72 (49.3)	0

重篤な有害事象は、65/146 例 (44.5%) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は腹痛及び発熱の各 7 例 (4.8%)、胆管炎及び胸水の各 5 例 (3.4%) 及び小腸閉塞、感染性胆管炎、尿路感染、成長障害、高カルシウム血症、低ナトリウム血症及び急性腎障害の各 3 例 (2.1%)、貧血、腹水、胃腸出血、腸閉塞、悪寒、疲労、胆管閉塞、菌血症、肺炎、敗血症、血中クレアチニン増加、脱水、背部痛及び医療機器閉塞の各 2 例 (1.4%) であり、うち、貧血、腹痛、低ナトリウム血症及び急性腎障害の各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 13/146 例 (8.9%) に認められ、腸閉塞及び急性腎障害の各 2 例 (1.4%)、胃腸出血、胃閉塞、活動状態低下、胆管閉塞、胆管炎、高ビリルビン血症、悪性腹水、悪性新生物進行、塞栓性脳梗塞及び対麻痺の各 1 例 (0.7%) であり、うち、急性腎障害及び高ビリルビン血症の各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第 I 相試験 (104 試験)

有害事象は 13/36 例 (36.1%) に認められた。本薬との因果関係が否定できない有害事象は 6/36 例 (16.7%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は頭痛 7 例 (19.4%)、悪心 4 例 (11.1%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.4 海外第 I 相試験 (106 試験)

有害事象は 4/35 例 (11.4%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。発現率が 20%以上の有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.5 海外第 I 相試験 (107 試験)

有害事象は 2/24 例 (8.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、1/24 例 (4.2%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.6 海外第 I 相試験 (108 試験)

有害事象は 2/31 例 (6.5%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。発現率が 20%以上の有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.7 国際共同第 II 相試験 (201 試験)

有害事象は 179/182 例 (98.4%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 167/182 例 (91.8%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 36 のとおりであった。

表 36 発現率が 20%以上の有害事象 (201 試験)

SOC PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)	
	182 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	179 (98.4)	115 (63.2)
胃腸障害		
下痢	86 (47.3)	5 (2.7)
口内炎	67 (36.8)	12 (6.6)
口内乾燥	61 (33.5)	1 (0.5)
便秘	58 (31.9)	1 (0.5)
悪心	46 (25.3)	1 (0.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	61 (33.5)	10 (5.5)
無力症	41 (22.5)	5 (2.7)
感染症及び寄生虫症		
尿路感染	42 (23.1)	14 (7.7)
代謝及び栄養障害		
高リン酸塩血症	62 (34.1)	2 (1.1)
食欲減退	50 (27.5)	4 (2.2)
神経系障害		
味覚異常	55 (30.2)	0
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	78 (42.9)	1 (0.5)
皮膚乾燥	37 (20.3)	1 (0.5)

重篤な有害事象は、78/182 例 (42.9%) に認められ、4 例以上に認められた重篤な有害事象は尿路感染 10 例 (5.5%)、全身健康状態悪化 8 例 (4.4%)、急性腎障害 7 例 (3.8%)、血尿 6 例 (3.3%)、便秘 5 例 (2.7%)、背部痛、悪心及び尿路性敗血症の各 4 例 (2.2%) であり、うち、悪心 2 例 (1.1%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 17/182 例 (9.3%) に認められ、2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、全身健康状態悪化 2 例 (1.1%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.3.8 海外第 I 相試験 (105 試験)

有害事象は 6/7 例 (85.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 5/7 例 (71.4%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、便習慣変化 4 例 (57.1%)、口の感覚鈍麻 2 例 (28.6%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.9 海外第 I / II 相試験 (101 試験)

7.3.9.1 パート 1

有害事象は 44/45 例 (97.8%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 40/45 例 (88.9%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 37 のとおりであった。

表 37 発現率が 20%以上の有害事象 (101 試験パート 1)

SOC PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)	
	45 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	44 (97.8)	27 (60.0)
血液及びリンパ系障害		
貧血	10 (22.2)	3 (6.7)
胃腸障害		
口内乾燥	20 (44.4)	0
下痢	16 (35.6)	1 (2.2)
悪心	16 (35.6)	1 (2.2)
口内炎	15 (33.3)	4 (8.9)
便秘	13 (28.9)	1 (2.2)
嘔吐	9 (20.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	20 (44.4)	6 (13.3)
臨床検査		
体重減少	10 (22.2)	0
代謝及び栄養障害		
高リン酸塩血症	30 (66.7)	0
食欲減退	10 (22.2)	1 (2.2)
脱水	9 (20.0)	0
神経系障害		
味覚異常	13 (28.9)	0
皮膚及び皮下組織傷害		
脱毛症	15 (33.3)	0

重篤な有害事象は 19/45 例 (42.2%) に認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 5 例 (11.1%)、疾患進行 3 例 (6.7%)、背部痛 2 例 (4.4%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は 5/45 例 (11.1%) に認められ、2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.9.2 パート 2

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 62/71 例 (87.3%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 38 のとおりであった。

表 38 発現率が 20%以上の有害事象 (101 試験パート 2)

SOC PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)	
	71 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	71 (100)	39 (54.9)
胃腸障害		
口内乾燥	25 (35.2)	0
口内炎	22 (31.0)	2 (2.8)
下痢	19 (26.8)	1 (1.4)
便秘	19 (26.8)	1 (1.4)
腹痛	15 (21.1)	3 (4.2)
悪心	15 (21.1)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	26 (36.6)	4 (5.6)
代謝及び栄養障害		
高リン酸塩血症	50 (70.4)	2 (2.8)
食欲減退	16 (22.5)	0
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	22 (31.0)	0

重篤な有害事象は 28/71 例 (39.4%) に認められ、3 例以上に認められた重篤な有害事象は、急性腎障害、肺炎、低ナトリウム血症、小腸閉塞及び腹痛各 3 例 (4.2%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は 6/71 例 (8.5%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、肺炎及び小腸閉塞各 2 例 (2.8%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.3.9.3 パート 3

有害事象は①ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用群、②トラスツズマブとの併用群、③ドセタキセル水和物との併用群、④ペムプロリズマブとの併用群でそれぞれ全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ①7/8 例 (87.5%)、②5/6 例 (83.3%)、③7/7 例 (100%)、④20/23 例 (87.0%) に認められた。各コホートで発現率が 50%以上の有害事象は、①で貧血 8 例 (100%)、悪心、便秘、疲労及び血中クレアチニン増加各 5 例 (62.5%)、血小板減少症、下痢、ALT 増加、AST 増加、白血球数減少、高リン酸塩血症及び低ナトリウム血症各 4 例 (50.0%)、②で高リン酸塩血症及び脱毛症各 5 例 (83.3%)、口内乾燥及び咳嗽各 4 例 (66.7%)、下痢、副鼻腔炎及び食欲減退各 3 例 (50.0%)、③で下痢、高リン酸塩血症及び味覚異常各 6 例 (85.7%)、疲労及び脱水各 5 例 (71.4%)、悪心 4 例 (57.1%)、④で高リン酸塩血症 17 例 (73.9%) に認められた。

重篤な有害事象は①4/8 例 (50.0%)、③6/7 例 (85.7%)、④8/23 例 (34.8%) で認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、③で脱水 2 例 (28.6%) であり、うち、1 例は因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は①1/8 例 (12.5%)、③1/7 例 (14.3%)、④2/23 例 (8.7%) で認められた。各コホートで 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.10 海外第Ⅱ相試験 (203 試験)

有害事象は阻害コホートで 15/15 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 14/15 例 (93.3%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、高リン酸塩血症 11 例 (73.3%)、下痢 8 例 (53.3%)、貧血 6 例 (40.0%)、脱毛症 5 例 (33.3%) であった。

2 例以上に認められた重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

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

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

以上

審査報告 (2)

令和3年2月8日

申請品目

[販売名] ペマジール錠 4.5 mg
[一般名] ペミガチニブ
[申請者] インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
[申請年月日] 令和2年9月14日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

化学療法歴のある *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成¹⁾を有する治癒切除不能な胆管癌患者等²⁾を対象とした国際共同第II相試験(202試験)のコホートAにおける以下の結果に加えて *FGFR2* 融合遺伝子及び *FGFR2* 遺伝子の再構成の分子病態(7.R.4.1 参照)等を考慮すると、当該患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は、35.5 [26.5, 45.4] であり、閾値奏効率とされた 15% を上回ったこと。
- *FGFR2* 融合遺伝子を有する患者集団及び *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する患者集団における奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 34.8 [25.2, 45.4] (32/92 例) 及び 40.0 [16.3, 67.7] (6/15 例) であり、*FGFR2* 遺伝子の再構成を有する患者と *FGFR2* 融合遺伝子を有する患者との間で、奏効率に明確な差異は認められなかったこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴のある *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する治癒切除不能な胆管癌患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、高リン血症、漿液性網膜剥離、眼障害(漿液性網膜剥離を除く)、皮膚障害(爪毒性含む)及び急性腎障害であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬、減量等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

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

<効能・効果に関連する注意>

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5 mg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。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。

表 39 本薬の減量の目安

減量レベル	投与量
通常投与量	13.5 mg
1段階減量	9 mg
2段階減量	4.5 mg
3段階減量	投与中止

表 40 副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度*	処置
網膜剥離	—	<ul style="list-style-type: none"> • 症状がある場合又は検査で異常が認められた場合は、本薬を休薬する。 • 休薬後、改善した場合は、1段階減量して本薬の投与を再開できる。改善しない場合は、投与を中止する。
高リン血症	血清リン濃度 5.5 mg/dL 超～7 mg/dL 以下	<ul style="list-style-type: none"> • リン制限食を開始する。
	血清リン濃度 7 mg/dL 超～10 mg/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、本薬を休薬する。 • 休薬後 7 mg/dL 未満まで改善した場合は、同一用量で本薬の投与を再開できる。 • 再発が認められた場合は、1段階減量して本薬の投与を再開する。
	血清リン濃度 10 mg/dL 超	<ul style="list-style-type: none"> • 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、本薬を休薬する。 • 休薬後 7 mg/dL 未満まで改善した場合は、1段階減量して本薬の投与を再開できる。
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休薬し、回復後、1段階減量して本薬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、本薬の投与を中止する。
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • 本薬の投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、調査予定症例数を 60 例、観察期間を 1 年とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、高リン血症、網膜剥離、眼障害（網膜剥離を除く）、爪障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び急性腎障害を設定することが適切である。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の 102 試験及び 202 試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

- 本調査の安全性検討事項については、高リン血症、網膜剥離、眼障害（網膜剥離を除く）、爪障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び急性腎障害を設定する。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の 102 試験及び 202 試験における発現状況を考慮し、それぞれ 107 例及び 1 年と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 41 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 42 及び 43 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 41 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • 網膜剥離 • 高リン血症 	<ul style="list-style-type: none"> • 眼障害（網膜剥離を除く） • 爪障害 • 手掌・足底発赤知覚不全症候群 • 急性腎障害 • 肝機能障害患者への使用 • 腎機能障害患者への使用 • 胚・胎児毒性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 42 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査 • 一般使用成績調査（全例調査） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資材の作成及び提供 • 患者向け資材の作成及び提供

表 43 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	本薬の投与開始から 1 年
調査予定症例数	107 例
主な調査項目	安全性検討事項：網膜剥離、高リン血症、眼障害（網膜剥離を除く）、爪障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群、急性腎障害 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、原疾患名、前治療歴、既往歴又は合併症等）、本薬の投与状況、併用薬剤、有害事象等

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査

を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2-109) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者 (治験国内管理人) において以下の事項が認められたため、治験依頼者 (治験国内管理人) に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者 (治験国内管理人)

- 治験実施計画書の作成に関し、治験の対象とされる薬物である炭酸ランタン水和物⁴⁰⁾の概要を記載していなかった
- 炭酸ランタン水和物に係る治験薬概要書を作成していなかった
- 実施医療機関の長に、炭酸ランタン水和物に係る治験薬概要書を提出していなかった
- 炭酸ランタン水和物について、治験薬として管理・交付していなかった
- 炭酸ランタン水和物に係る治験薬の管理に関する手順書を作成していなかった
- 炭酸ランタン水和物に関する副作用情報等収集の一部が行われていなかった

3. 総合評価

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

[効能・効果]

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

[用法・用量]

通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5 mg 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。

[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

⁴⁰⁾ 炭酸ランタン顆粒分包 250 mg 「ニプロ」及び同顆粒分包 500 mg 「ニプロ」について「*FGFR* 阻害剤投与に伴う高リン血症の改善」に係る効能・効果を追加する一変申請において、202 試験が評価資料とされた。

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。

[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。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

1. 本剤の一次治療としての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. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
4. 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*FGFR2* 融合遺伝子が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

[用法・用量に関連する注意]

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

減量の目安

減量レベル	投与量
通常投与量	13.5 mg
1段階減量	9 mg
2段階減量	4.5 mg
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1)}	処置
網膜剥離	—	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。
高リン血症	血清リン濃度 5.5mg/dL 超～7mg/dL 以下	<ul style="list-style-type: none"> ・ リン制限食を開始する。
	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、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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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

		<ul style="list-style-type: none"> でも継続する場合は、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	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> 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。
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与を中止する。

注 1) Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADAM	advanced dissolution absorption and metabolism	
A/G 比	albumin-globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
AKT	protein kinase B	
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AMP	adenosine monophosphate	アデノシンリン酸
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
AURKA	aurora kinase A	
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1日2回
BMI	body mass index	体格指数
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CDx	companion diagnostics	コンパニオン診断薬等
CI	confidence interval	信頼区間
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチンクリアランス
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したペミガチニブ
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過速度
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
FGF	fibroblast growth factor	線維芽細胞増殖因子
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
FISH	fluorescence <i>in situ</i> hybridization	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
FRET	fluorescence resonance energy transfer	蛍光共鳴エネルギー移動
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
GEM/CDDP		GEM と CDDP との併用
GGT	γ -glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
IC ₅₀	concentration that results in 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)

IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
IL	interleukin	インターロイキン
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IRC	independent review committee	独立評価委員会
KIT	mast/stem cell growth factor receptor	幹細胞増殖因子受容体
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MAPK	mitogen-activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MEK	mitogen-activated protein kinase/ extracellular signal-regulated kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ/ 細胞外シグナル調節キナーゼキナーゼ
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオ チドリン酸
NCCN ガイド ライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancers	
NE	not evaluable	評価不能
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンサー
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficient mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウ ス
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
P _{appA→B}	apparent permeability in apical to basal direction	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係 数
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	progeressive disease	進行
PDGFR	platelet derived growth factor receptor	血小板由来増殖因子受容体
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド 1
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase	ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PLC-γ	phospholipase C-γ	ホスホリパーゼ C-γ
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1日1回
QD 間欠投与		QD で 14 日間連続経口投与後 7 日間休薬

QD 連日投与		QD で 21 日間連続投与
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定基規準
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SD	stable disease	安定
SDH	sorbitol dehydrogenase	ソルビトール脱水素酵素
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
STAT	signal transducer and activator of transcription	
TEK	TEK receptor tyrosine kinase	
TID	ter in die	1 日 3 回
UV/VIS	ultraviolet/visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		胆道癌診療ガイドライン 日本肝胆膵外科学会胆道癌診療ガイドライン作成委員会編
101 試験		INCB 54828-101 試験
102 試験		INCB 54828-102 試験
104 試験		INCB 54828-104 試験
105 試験		INCB 54828-105 試験
106 試験		INCB 54828-106 試験
107 試験		INCB 54828-107 試験
108 試験		INCB 54828-108 試験
201 試験		INCB 54828-201 試験
202 試験		INCB 54828-202 試験
203 試験		INCB 54828-203 試験
申請		製造販売承認申請
トラスツズマブ		トラスツズマブ (遺伝子組換え)
ペムプロリズマブ		ペムプロリズマブ (遺伝子組換え)
本薬		ペミガチニブ