目次

略号一覧 6
1. 背景及び概観 8
2. 個々の試験結果の要約 8
2.1. 進行性悪性腫瘍患者を対象とした第 1/2 相試験 8
2.1.1. *FGFR1* 再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者を対象とした第 2 相有効性及び安全性評価試験（INCB 54828-203 試験） 8
2.1.2. 進行性悪性腫瘍を有する日本人患者を対象とする第 1 相、用量漸増及び用量拡大試験（INCB 54828-102 試験） 9
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 12
3.1. 母集団薬物動態解析 12
3.2. ペミガチニブの薬物動態に影響する内因性要因 18
3.2.1. 健康被験者及び進行性悪性腫瘍患者における薬物動態 18
3.2.2. 性別 20
3.2.3. 年齢 20
3.2.4. 体重 21
3.2.5. 人種 22
3.2.6. 臨床検査値 24
3.3. ペミガチニブの薬物動態に影響を及ぼす外因性因子 24
3.3.1. 食事の影響 24
3.3.2. CYP3A4 の阻害剤又は誘導剤の影響 24
3.3.3. 胃 pH 調整剤の影響 24
3.3.4. リン酸吸着剤の影響 24
3.4. ペミガチニブの薬物動態に影響を及ぼす疾患関連因子 25
3.4.1. 肝機能障害 25
3.4.2. 腎機能障害 25
3.4.3. 腫瘍の種類及び *FGFR* の状態 26
3.5. その他の薬剤の薬物動態に対するペミガチニブの影響 27
3.6. 心臓安全性に対する曝露量-反応関係 27
3.7. 胆管癌患者を対象とした曝露量-反応関係 27
3.7.1. データ 27
3.7.2. ペミガチニブの曝露量と血清リン酸濃度のベースラインからの変化量の関係 30
3.7.3. 血清リン酸濃度のベースラインからの変化量と客観的奏効率の関係 31
3.7.4. ペミガチニブの曝露量と客観的奏効率の関係 32
3.7.5. 血清リン酸濃度のベースラインからの変化量と無増悪生存期間の関係 33

3.7.6. ペミガチニブの曝露量と無増悪生存期間の関係 34
3.7.7. ペミガチニブの曝露量と血清クレアチニン濃度のベースラインからの変化率の関係 35
3.7.8. ペミガチニブ曝露量と治験薬と関連する有害事象の関係 37
3.8. *FGFR1* 再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者を対象とした曝露量-反応関係 38
3.8.1. データ 38
3.8.2. 有効性の曝露量-反応解析の結果 38
3.8.2.1. 完全奏効 38
3.8.2.2. 細胞遺伝学的完全奏効 41
3.8.2.3. 無増悪生存期間 44
3.8.2.4. 完全奏効期間 48
3.8.2.5. ペミガチニブの曝露量と血清リン酸濃度のベースラインからの変化量の関係 52
3.8.2.6. 要約 53
3.8.3. 安全性の曝露量-反応解析の結果 54
3.8.3.1. 高リン血症 54
3.8.3.2. 口内乾燥 55
3.8.3.3. 爪毒性 57
3.8.3.4. 脱毛症 59
3.8.3.5. 口内炎 61
3.8.3.6. 疲労 63
3.8.3.7. 下痢 64
3.8.3.8. 血清クレアチニン濃度の変化率 65
3.8.3.9. 要約 66
4. 参考文献 68

表一覧

Table 1: INCB 54828-102 試験におけるサイクル 1 の投与 1 日目の薬物動態パラメータの概要（パート 1 及びパート 2） 11
Table 2: INCB 54828-102 試験で認められた定常状態での薬物動態パラメータの概要（パート 1 及びパート 2） 11
Table 3: ペミガチニブの母集団 PK 最終モデルにおける PK パラメータ推定値 14
Table 4: 単剤療法時の健康被験者及び癌患者におけるペミガチニブの薬物動態パラメータの比較 19

図一覧

Figure 1: INCB 54828-102 試験においてペミガチニブを 1 日 1 回投与した患者におけるペミガチニブの血漿中濃度（平均値 ± SE）：A）サイクル 1 の投与 1 日目、B）定常状態（サイクル 1 の投与 14 日目）.....10

Figure 2: ペミガチニブの見かけのクリアランスに与える共変量の影響.....16

Figure 3: 性別のペミガチニブの薬物動態.....20

Figure 4: 年齢別のペミガチニブの薬物動態：A）CL/F、B）V_c/F.....21

Figure 5: 体重別のペミガチニブの薬物動態：A）V_c/F、B）V_p/F、C）CL/F 22

Figure 6: 人種別のペミガチニブのクリアランス.....23

Figure 7: INCB 54828-101 試験及び INCB 54828-102 試験間におけるペミガチニブ 13.5 mg 1 日 1 回投与の定常状態の C_{max} と $AUC_{0\text{-}24}$ の比較.....23

Figure 8: リン酸吸着剤併用の有無別のペミガチニブの経口クリアランス.....24

Figure 9: A）腫瘍の種類及び B）FGFR の状態別のペミガチニブのクリアランス.....26

Figure 10: INCB 54828-202 試験におけるペミガチニブ 13.5 mg の間欠投与後の各サイクルの投与 1 日目の血清リン酸濃度（平均値 ± SE） 28

Figure 11: ペミガチニブの投与後の血清クレアチニン濃度（平均値 ± SE） 29

Figure 12: 単剤療法としてペミガチニブの 1 日 1 回投与後のサイクル 1 投与 8 日目及び投与 15 日目の血清リン酸濃度のベースラインからの平均変化量のモデル予測値と実測値の比較.....30

Figure 13: ペミガチニブ 13.5 mg の 1 日 1 回投与後のサイクル 1 の投与 8 日目及び投与 15 日目の血清リン酸濃度のベースラインからの平均変化量と客観的奏効率の関係 32

Figure 14: ペミガチニブ 13.5 mg の 1 日 1 回投与後のペミガチニブの AUC_{ss} と客観的奏効率の関係.....33

Figure 15: ペミガチニブ 13.5 mg の 1 日 1 回投与後の血清リン酸濃度のベースラインからの変化量と無増悪生存期間の関係.....34

Figure 16: ペミガチニブ 13.5 mg の 1 日 1 回投与後のペミガチニブの定常状態での AUC と無増悪生存期間の関係 35

Figure 17: 単剤療法としてペミガチニブの 1 日 1 回投与後の血清クレアチニン濃度のベースラインからの変化率のモデル予測値と実測値の比較.....36

Figure 18: 単剤療法としてペミガチニブを 1 日 1 回投与した時の臨床的に注目すべき高リン血症発現割合とペミガチニブの定常状態での AUC の関係.....37

Figure 19: 曝露量と CRC 評価に基づく完全奏効の関係の単変量ロジスティック回帰分析：AUC_99 別 39

Figure 20: 曝露量と CRC 評価に基づく完全奏効の関係の単変量ロジスティック回帰分析：血清リン酸濃度の変化量別.....39

Figure 21: 曝露量と治験責任（分担）医師判定による完全奏効の関係の単変量ロジスティック回帰分析：AUC_99 別 40

Figure 22: 曝露量と治験責任（分担）医師判定による完全奏効の関係の単変量ロジスティック回帰分析：血清リン酸濃度の変化量別.....41

Figure 23: 曝露量と CRC 評価に基づく細胞遺伝学的完全奏効の関係の単変量ロジスティック回帰分析：AUC_99 別 42
Figure 24: 曝露量と CRC 評価に基づく細胞遺伝学的完全奏効の関係の単変量ロジスティック回帰分析：血清リン酸濃度の変化量別 42
Figure 25: 曝露量と治験責任（分担）医師判定による細胞遺伝学的完全奏効の関係の単変量ロジスティック回帰分析：AUC_99 別 43
Figure 26: 曝露量と治験責任（分担）医師判定による細胞遺伝学的完全奏効の関係の単変量ロジスティック回帰分析：血清リン酸濃度の変化量別 44
Figure 27: 曝露量と CRC 評価に基づく無増悪生存期間の関係のカプランマイヤー曲線：AUC_99 別 45
Figure 28: 曝露量と CRC 評価に基づく無増悪生存期間の関係のカプランマイヤー曲線：血清リン酸濃度の変化量別 46
Figure 29: 曝露量と治験責任（分担）医師判定による無増悪生存期間の関係のカプランマイヤー曲線：AUC_99 別 47
Figure 30: 曝露量と治験責任（分担）医師判定による無増悪生存期間の関係のカプランマイヤー曲線：血清リン酸濃度の変化量別 48
Figure 31: 曝露量と CRC 評価に基づく完全奏効期間の関係のカプランマイヤー曲線：AUC_99 別 49
Figure 32: 曝露量と CRC 評価に基づく完全奏効期間の関係のカプランマイヤー曲線：血清リン酸濃度の変化量別 50
Figure 33: 曝露量と治験責任（分担）医師判定による完全奏効期間の関係のカプランマイヤー曲線：AUC_99 別 51
Figure 34: 曝露量と治験責任（分担）医師判定による完全奏効期間の関係のカプランマイヤー曲線：血清リン酸濃度の変化量別 52
Figure 35: 血清リン酸濃度の変化量と定常状態での AUC の関係 53
Figure 36: 安全性評価項目の単変量ロジスティック回帰分析：高リン血症 54
Figure 37: 安全性評価項目に対する共変量の影響：高リン血症（最終モデル） 55
Figure 38: 安全性評価項目の単変量ロジスティック回帰分析：口内乾燥 56
Figure 39: 安全性評価項目に対する共変量の影響：口内乾燥（最終モデル） 57
Figure 40: 安全性評価項目の単変量ロジスティック回帰分析：爪毒性 58
Figure 41: 安全性評価項目に対する共変量の影響：爪毒性（最終モデル） 59
Figure 42: 安全性評価項目の単変量ロジスティック回帰分析：脱毛症 60
Figure 43: 安全性評価項目に対する共変量の影響：脱毛症（最終モデル） 61
Figure 44: 安全性評価項目の単変量ロジスティック回帰分析：口内炎 62
Figure 45: 安全性評価項目に対する共変量の影響：口内炎（最終モデル） 63
Figure 46: 安全性評価項目の単変量ロジスティック回帰分析：疲労 64
Figure 47: 安全性評価項目の単変量ロジスティック回帰分析：下痢 64
Figure 48: 安全性評価項目に対する共変量の影響：下痢（最終モデル） 65

Figure 49: 血清クレアチニン濃度の変化率と定常状態での AUC の関係.....66

略号一覧

用語	定義
AIC	赤池情報量基準
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_21	事象の発現日前21日間の1日平均投与量から予想される1日あたりの濃度-時間曲線下面積
AUC_99	投与1日目から有効性又は安全性のいずれかの事象の発現日までの1日平均投与量から予想される1日あたりの濃度-時間曲線下面積
AUC_{ss}	定常状態での血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{ss,0-24}$	定常状態での0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CI	信頼区間
CL/F	見かけの経口クリアランス
CL_{ss}/F	定常状態での経口クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	定常状態での最高血漿中濃度
C_{min}	トラフ濃度
$C_{min,ss}$	定常状態でのトラフ濃度
CRC	中央判定委員会
CTD	承認申請資料（コモン・テクニカル・ドキュメント）
CV	変動係数
CYP	チトクロムP450
D1	吸収の0次過程
DDI	薬物相互作用
DOCR	完全奏効期間
EC_{50}	50%効果濃度
eGFR	推算糸球体濾過量
E_{max}	最大効果
ESRD	末期腎不全
FGF	線維芽細胞増殖因子

用語	定義
FGFR	線維芽細胞増殖因子受容体
f_u	非結合型分率
h	時間
H2	ヒスタミンH2
IC_{50}	50%阻害濃度
k_a	吸収速度定数
K_i	阻害定数
MedDRA	医薬品規制用語集
NCA	ノンコンパートメント解析
ORR	奏効率
PFS	無増悪生存期間
PK	薬物動態
PPI	プロトンポンプ阻害剤
Q/F	コンパートメント間の見かけのクリアランス
QD	1日1回
RSE	相対標準誤差
SD	標準偏差
SE	標準誤差
$t_{1/2}$	消失半減期
TEAE	治験薬投与後に発現した有害事象
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間
V_c/F	中心コンパートメントの見かけの分布容積
V_p/F	組織（末梢）コンパートメントの見かけの分布容積
V_z/F	分布容積
μCi	マイクロキュリー

1. 背景及び概観

ペミガチニブは、線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）ファミリー受容体チロシンキナーゼの阻害剤であり、米国及びEUでは*FGFR2*遺伝子の再構成を有する胆管癌、日本では2021年にFGFR2融合遺伝子陽性の胆道癌に対して承認されている。

本製造販売承認事項一部変更申請（一変申請）では、更新した母集団薬物動態（PK）解析及び*FGFR1*遺伝子の再構成又は*FGFR1*融合遺伝子を有する骨髄性／リンパ性腫瘍患者を対象とした曝露量-反応解析により、ペミガチニブ13.5 mgの連日投与の薬物動態及び有効性に及ぼす影響を評価した。更新した母集団PK解析には、初回製造販売承認申請（初回申請）時に提出した母集団PK解析に含めた3試験（INCB 54828-101試験、INCB 54828-102試験及びINCB 54828-202試験）から得られた追加データを加えた。さらに、新たに4試験（INCB 54828-104試験、INCB 54828-105試験、INCB 54828-106試験及びINCB 54828-203試験）から得られたデータを追加した。なお、進行性固形腫瘍を有する日本人患者を対象としたペミガチニブの非盲検、用量漸増及び用量拡大試験であるINCB 54828-102試験の結果は、初回申請時には中間データを提出していたが、本一変申請にて最終データを提出する。

線維芽細胞増殖因子受容体1（*FGFR1*）遺伝子再構成を伴う骨髄性又はリンパ性腫瘍（MLN）患者に対するペミガチニブ13.5 mgを連日投与した際の有効性の曝露量-反応解析には、INCB 54828-203試験の被験者34例から得られたデータを用いた（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。安全性の曝露量-反応解析には、INCB 54828-203試験の34例及びINCB 54828-101試験の123例の計157例の被験者から得られたデータを用いた。

ペミガチニブの薬物動態に影響する内因性要因、外因性因子及び疾患関連因子の評価については、更新した母集団PK解析結果及び追加データに基づき更新した。さらに、胆管癌患者を対象とした曝露量-反応解析結果は、初回申請時に提出済であるが、最新の母集団PKモデル予測に基づいて更新したペミガチニブ曝露量の事後推定値を用いて再解析した結果を示す。

その他初回申請時に含めた臨床薬理評価の結果については、再掲しなかった。

2. 個々の試験結果の要約

ペミガチニブの*in vitro*での代謝試験及び薬物相互作用試験、*in vitro*トランスポーター試験及び臨床薬理試験の要約は、初回申請時に提出済である［初回申請時承認申請資料（CTD）、モジュール2.7.2、第2項を参照］。

2.1. 進行性悪性腫瘍患者を対象とした第1/2相試験

2.1.1. *FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者を対象とした第2相有効性及び安全性評価試験（INCB 54828-203試験）

INCB 54828-203試験は*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者を対象としたペミガチニブの非盲検、単剤療法試験である。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で合計34例が本試験に登録された。被験者に間欠投与スケジュールでペミガチニブ13.5 mgを1日1回（QD）投与した。治験実施計画書改訂第3版により投与スケジュールが変更され、以降に登録された被験者にはペミガチニブ 13.5 mgを連日投与（休薬なし）することとした。治験実施計画書改訂第3版より前に本薬の投与を開始していた被験者は、治験薬と関連のあるGrade 2以上の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が継続していなければ、少なくとも3サイクルの完了後に連日投与に変更可能とした。治験実施計画書改訂第4版では、1サイクル以上の治験薬の投与を受け、治験薬の服薬を遵守しており、治験薬と関連のあるGrade 2以上のTEAEが継続しておらず、血清リン酸濃度が5.5 mg/dLを超える高リン血症が認められない被験者に対して18 mg QDへの増

量を可能とした（実際に18 mg QDに増量された被験者はいかなった）。サイクル1の投与1日目及び投与8日目の投与前、投与1、2時間後及び投与4～12時間後に少数のPK解析用検体を採取した。INCB 54828-203試験から得られたPKデータを最新の母集団PK解析に使用した（詳細な結果については3.1項及び母集団PK報告書【DMB-21.147】を参照）。

2.1.2. 進行性悪性腫瘍を有する日本人患者を対象とする第1相、用量漸増及び用量拡大試験（INCB 54828-102試験）

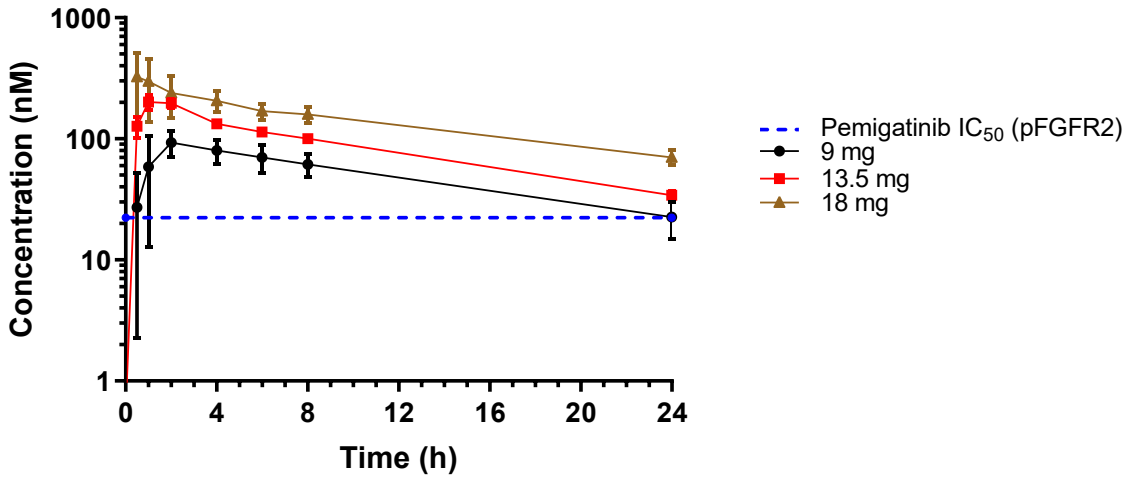
INCB 54828-102試験は進行性固形腫瘍を有する日本人患者を対象とした非盲検、用量漸増及び用量拡大試験であった。本試験は2つのパートに分けて実施した。パート1は標準的な3 + 3デザインにより間欠投与スケジュールで9 mg QDから用量を漸増させてペミガチニブの安全性、忍容性及び薬力学を評価した。パート2では、進行性固形悪性腫瘍を有し線維芽細胞増殖因子（*FGF*）又は*FGFR*遺伝子の異常が確認された患者にパート1で選択した用量を投与し、ペミガチニブの安全性、忍容性、有効性、PK及び薬力学を評価した。初回申請時には、43例の患者に基づく中間のPK解析結果を示した。本一変申請では、44例の患者から得られた最終データを用い、更新したPK解析結果を示す。

間欠投与もしくは連日投与スケジュールでペミガチニブ9、13.5、18 mgのいずれかをQD投与した44例について、サイクル1の投与1日目及びサイクル1の投与14日目（定常状態）のPKを評価した。Figure 1にペミガチニブ単剤のQD投与後のペミガチニブの血漿中濃度（平均値 ± SE）-時間プロファイルを示す。サイクル1の投与1日目及び14日目（定常状態）におけるペミガチニブのPKパラメータの要約統計量をTable 1及びTable 2に示す。ペミガチニブを経口投与後、サイクル1の投与1日目及び定常状態の両方において、T_{max}中央値約1時間でピーク血漿中濃度に達した。臨床推奨用法用量であるペミガチニブ13.5 mgをQDで投与した時の投与14日目の終末相消失半減期の幾何平均値は13.6時間であった。

有効半減期が14時間であることから、1日1回投与では4日後に定常状態に達すると予想された。定常状態でのC_{max}及び$AUC_{ss,0-24}$の幾何平均値［変動係数（CV）%］は、13.5 mg（N = 33）でそれぞれ195 nM（77.8%）及び2,720 h·nM（55.5%）であった。ペミガチニブの定常状態での経口クリアランス（CL_{ss}/F）の幾何平均値は10.2 L/hと低く、見かけの分布容積（V_z/F）の幾何平均値は201 Lであり分布容積は中等度であった。ペミガチニブ9 mg及び18 mgを投与された症例数が少数で限定的であったために線形性について結論づけることは困難であった。薬物蓄積の程度を、蓄積係数［サイクル1の投与14日目の$AUC_{ss,0-24}$/サイクル1の投与1日目のAUC_{0-24}］として計算した結果、13.5 mg投与時の蓄積係数の幾何平均値比は1.43であった。

Figure 1: **INCB 54828-102試験においてペミガチニブを1日1回投与した患者におけるペミガチニブの血漿中濃度（平均値＋SE）：A）サイクル1の投与1日目、B）定常状態（サイクル1の投与14日目）**

A）



B）

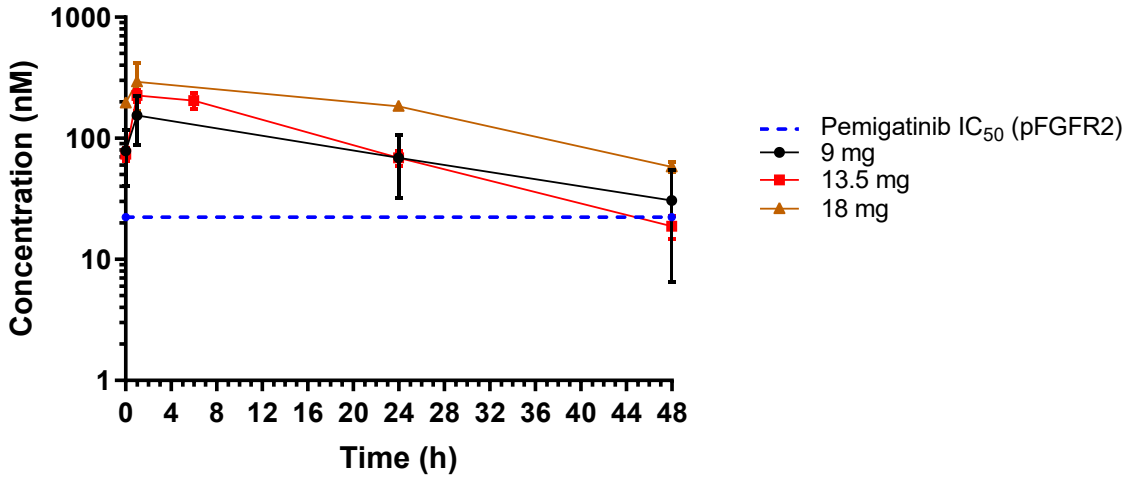


Table 1: INCB 54828-102試験におけるサイクル1の投与1日目の薬物動態パラメータの概要（パート1及びパート2）

Dose	No. of Participants	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*nM)	AUC_{0-24h} (h*nM)
9 mg	3	114 ± 35.3 110 (32.1)	1.90 (0.783, 3.95)	1120 ± 125 1120 (11.6)	1130 ± 133 1120 (12.2)
13.5 mg	36	260 ± 136 216 (77.0)	1.43 (0.500, 6.00)	1990 ± 748 1850 (41.2)	2020 ± 762 1880 (41.2)
18 mg	5	431 ± 272 344 (96.7)	1.02 (0.467, 6.02)	3380 ± 1010 3240 (34.3)	3450 ± 1020 3310 (33.7)

注：値は平均値 ± SD及び幾何平均値（CV%）であるが、T_{max}は中央値（範囲）で示した。

Table 2: INCB 54828-102試験で認められた定常状態での薬物動態パラメータの概要（パート1及びパート2）

Dose	No. of Participants	$C_{max,ss}$ (nM)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	$C_{min,ss}$ (nM)	$AUC_{ss,0-24h}$ (h*nM)	CL_{ss}/F (L/h)	V_z/F (L)	Accumulation Ratio
9 mg	3	155 ± 117 127 (89.9)	0.967 (0.917, 1.00)	17.1 ± 7.44 16.1 (43.6)	74.7 ± 60.0 60.4 (92.9)	2540 ± 2100 2050 (91.0)	10.6 ± 6.31 8.99 (91.0)	224 ± 104 209 (48.1)	2.43 ± 2.29 1.83 (111)
13.5 mg	33	238 ± 139 195 (77.8)	1.02 (0.750, 24.0)	15.4 ± 9.03 13.6 (49.2)	66.2 ± 45.2 56.0 (61.0)	3090 ± 1680 2720 (55.5)	11.6 ± 6.52 10.2 (55.5)	258 ± 216 201 (76.9)	1.59 ± 0.767 1.43 (52.3)
18 mg	3	450 ± 285 385 (81.1)	0.833 (0.000, 1.00)	20.7 ± 11.2 18.9 (54.3)	203 ± 52.1 199 (24.7)	6950 ± 2780 6560 (43.8)	5.96 ± 2.50 5.63 (43.8)	205 ± 188 154 (116)	1.86 ± 0.456 1.83 (23.5)

注：値は平均値 ± SD及び幾何平均値（CV%）であるが、T_{max}は中央値（範囲）で示した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 母集団薬物動態解析

本薬の初回申請時には、進行性悪性腫瘍患者を対象に血漿中濃度データに対してNONMEM（v7.4, ICON Development Solutions, Ellicott City, MD）を使用してペミガチニブの母集団PK解析を実施した結果を提出した。母集団PK解析には、INCB 54828-101試験［食事の影響コホート（サイクル2の投与14日目、摂食下）を除く］、INCB 54828-102試験及びINCB 54828-202試験から得られたPKデータを使用した。INCB 54828-101試験に登録された進行性悪性腫瘍患者157例から合計2,461点の血漿中ペミガチニブ濃度、INCB 54828-102試験に登録された日本人の進行性悪性腫瘍患者25例から合計297の血漿中ペミガチニブ濃度の記録及びINCB 54828-202試験に登録された胆管癌患者136例から合計392の血漿中ペミガチニブ濃度の記録が母集団PKモデリングに利用可能であり、この旧母集団PKモデルには、線形の吸収及び消失を伴う2-コンパートメントモデルを用いた。

本一変申請では、追加で臨床試験4試験（INCB 54828-104試験、INCB 54828-105試験、INCB 54828-106試験及びINCB 54828-203試験）のデータ、並びにINCB 54828-101試験、INCB 54828-102試験及びINCB 54828-202試験の追加データを使用して、母集団PK解析を更新した（【DMB-21.147】）。合計467例を母集団PKデータセットに含め、4,552点の測定可能なPK濃度を得た。データセットに含まれた投与回数は合計1,229回であり、投与1回当たりの用量範囲は1～20 mgであった。データセットには、被験者固有の共変量［年齢、性別、人種、腎機能障害、肝機能障害、腫瘍の種類（又は健康被験者）、併用薬、ベースライン時の体重、ベースライン時のアルブミン濃度及びベースライン時のその他の臨床検査値等］を含めた。

旧母集団PK解析の構造モデルを出発点として用いた。旧モデルでは、吸収をラグタイムのない1次過程として記述した。薬物吸収についてより適合性が高いモデルを探索するため、以下の吸収モデルを検討した。0次吸収（ラグタイム有り及び無し）、1次吸収（ラグタイム有り及び無し）、0次及び1次の同時吸収並行（ラグタイム有り及び無し）、独立した0次及び1次逐次吸収（ラグタイム有り及び無し）、0次及び1次連結逐次吸収（ラグタイム有り及び無し）、トランジットコンパートメントモデル及び疑似乱数によるシミュレーテッド逐次吸収（擬逐次吸収モデル）。これらのうち、擬逐次吸収モデルは、旧母集団PKモデルと比較してモデル適合性が大幅に改善され、かつ安定したモデルであった。本モデルでは、吸収の0次過程（D1）及び1次吸収速度定数（k_aの形）を用いてラグタイムを推定した。1次吸収過程を伴う母集団PKモデル（基準モデル）及び擬逐次吸収モデルの目的関数値はそれぞれ−872.76及び−2262.23であり、目的関数値は1389.47ポイント減少した。従って、最新の基本モデルは、擬逐次吸収及び線形消失を伴い、対数尺度の絶対誤差モデルを含む2-コンパートメントモデルとした。見かけの経口クリアランス（CL/F）、中心コンパートメントの見かけの分布容積（V_c/F）、組織（末梢）コンパートメントの見かけの分布容積（V_p/F）、吸収速度定数（k_a）及びD1の個体間変動を推定した。基本モデルに組み込むべき分散-共分散関係は認められなかった。基本モデルによるパラメータの推定値は全て良好な精度で算出され、各パラメータ推定値の%相対標準誤差（RSE）の最大値はV_p/Fの個体間変動でみられた22.2%であった。個体間変動の推定値の最大値は1次k_aにおける個体間変動で136.6%であった。

基本モデルの構築に続いて、ステップワイズ法による共変量モデルを構築した。ステップワイズ法による共変量評価では、年齢、性別、ベースライン時の体重、リン酸吸着剤の併用、チトクロムP450（CYP）3A4誘導剤の使用、CYP3A4阻害剤の使用、腫瘍の種類、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、併用療法、プロトンポンプ阻害剤（PPI）の使用及びヒスタミンH2（H2）受容体拮抗薬の使用の影響の有無を評価した。変数増加法及び変数減少法をそれぞれ有意水準0.05及び0.005で実施した結果、有意な共変量として、性別、リン酸吸着剤の併用及び腫瘍の種類によるCL/Fへの影響、PPIの使用及び性別によるk_aへの影響、H2受容体拮抗薬の使用に

よるD1への影響、並びにベースライン時の体重によるV_c/F及びV_p/Fへの影響が認められた。概して、最終的な共変量モデルにおける共変量の種類は旧モデルの共変量解析結果と一致していた。

最終的な母集団PKモデルを構築するため、共変量フルモデルに対し以下の複数の改良を行った。V_p/Fの個体間変動及びCL/Fに対する腫瘍の種類の95%信頼区間は0を含んでいたため、V_p/Fの個体間変動を0に固定し、CL/Fに対する腫瘍の種類は共変量から除外した。さらに、CL/FとV_c/Fの個体間変動の間に相関が認められたため、部分的なオメガブロックを導入したところ、目的関数値は約29ポイント減少した。その結果、正常に収束し、有意な共変量の影響のみがモデルに組み込まれ、バイアスのない診断プロットを示す予測精度の高い最終モデルが得られた。

最終母集団PKモデルにおけるCL/F及びコンパートメント間の見かけのクリアランス（Q/F）の母集団平均値はそれぞれ10.7 L/h及び25.2 L/hであった（Table 3）。分布容積の母集団平均値は118 L（V_c/F）及び95.0 L（V_p/F）であった。推定された分布容積の母集団平均値が高かったことから、ペミガチニブの高い組織分布が示された。指数誤差モデルを用いて、k_a、D1、CL/F及びV_c/Fの個体間変動を推定した。η CL/Fとη V_c/Fの間に強い相関（相関係数は0.659）が認められたことから、CL/F及びV_c/Fに対する個体間差の変量効果の共分散も推定した。有意な共変量の影響を組み込んだ後に推定された4つのパラメータの個体間変動（k_a：129.9 %CV、D1：60.9 %CV、CL/F：44.8 %CV、V_c/F：43.8 %CV）は、モデル構築に用いたPKデータの構成から予想される個体間変動の大きさと同程度であった。概して、固定効果及び変量効果パラメータの推定値は、1つの固定効果パラメータ（H2受容体拮抗薬の使用によるD1への影響の係数）を除き、高い精度（%RSE < 19%）で推定された。H2受容体拮抗薬の使用の%RSEは38.9%であり、これは本データセットにおいてH2受容体拮抗薬を使用した被験者数が少なかった（467例中39例）ためと考えられた。

最終モデルのパラメータ推定値から、リン酸吸着剤の併用によりペミガチニブの全身CL/Fが15.5%低下することが示された。また、性別もペミガチニブのCL/Fに影響を及ぼし、男性のCL/Fは女性より約26.2%高いと推定された（Figure 2を参照。この図にはCL/Fの事後推定値に対する種々の共変量の影響も併記）が、臨床的に意味のある影響はないと考えられた。なお、CL/Fで認められた性差は男性被験者の体重が高かったことに一部起因する可能性もがあるが、体重はCL/Fの有意な変動因子ではなかった。リン酸吸着剤の併用による標準的な被験者への影響をシミュレーションした結果、予想されるペミガチニブの$C_{max,ss}$はリン酸吸着剤の併用時に約6%増加することが示された。リン酸吸着剤の併併用によるペミガチニブのCL/Fの低下の要因は不明であるが、上記のCL/Fの変化量に臨床的意義はないと考えられる。

Table 3: ペミガチニブの母集団PK最終モデルにおけるPKパラメータ推定値

Parameter	**Estimates**	**%RSE**	**95% CI**	**-**
CL/F (L/h)	10.7	2.7	10.1, 11.3	-
V_c/F (L)	118	3.4	110, 125	-
V_p/F (L)	95.0	3.0	89.4, 101	-
Q/F (L/h)	25.2	7.7	21.4, 29.0	-
k_a (1/h)	3.67	12.2	2.79, 4.55	-
D1 (h)	0.810	3.0	0.763, 0.857	-
Binder effect on CL/F – binder used (%)	-15.5%	14.6	-19.9, -11.1	-
Sex effect on CL/F – male (%)	26.2%	18.5	16.7, 35.8	-
PPI effect on k_a – PPI used (%)	-62.0%	12.2	-76.8, -47.2	-
Sex effect on k_a –male (%)	-58.3%	11.1	-71.0, -45.6	-
H2 antagonist effect on D1 –H2B (%)	-33.4%	38.9	-58.9, -8.00	-
Baseline body weight effect on V_c/F	0.842	14.3	0.605, 1.08	-
Baseline body weight effect on V_p/F	1.13	13.0	0.842, 1.42	-
Random Effects	**Estimates (%CV)**	**%RSE**	**95% CI**	**Shrinkage (%)**
IIV on CL/F	44.8	4.6	40.6, 48.7	4.84
IIV on V_c/F	43.7	8.3	35.9, 50.4	20.6
CL/F_V_c/F correlation coefficient (reported as CV)	0.659	6.6	-	-
IIV on V_p/F	Fixed to zero	Not applicable	Not applicable	-
IIV on Q/F	Fixed to zero	Not applicable	Not applicable	-
IIV on k_a	130	6.0	113, 144	27.7
IIV on D1	60.9	5.2	54.4, 66.8	45.0
Residual Error	**Estimates**	**%RSE**	-	-
Residual error variability (%)	32.3	3.0	30.4, 34.1	12.0

CL/F_V_c/F covariance = 0.129 with %RSE= 13.6.
% RSE = %相対標準誤差
k_a = 吸収速度定数
CL/F = 見かけの経口クリアランス
Vc/F = 中心コンパートメントの見かけの分布容積
Vp/F = 末梢コンパートメントの見かけの分布容積
Q/F = コンパートメント間の見かけのクリアランス
Source:【DMB-21.147 Table 10】

また、k_aも女性と比較して男性で約58%低いと推定された。曝露量（$C_{min,ss}$及び$C_{max,ss}$）を推定した結果、男性より女性でそれぞれ約16%及び35%高かった。体重が重いほど、中心コンパートメントの分布容積の母集団平均値が大きく、体重は中心コンパートメントの分布容積の変動因子であったことから、体重の性差（女性より男性で体重が重い）の交絡が曝露量の差の一因である可能性が示唆された。

併用薬の影響の検討結果より、H2受容体拮抗薬の使用によるD1への有意な影響が認められ、D1は推定で約33%減少した。同様に、PPIの使用によりk_aは推定で62%減少した。解析に用いたデータセットに含まれた被験者を対象とした曝露量推定値の単変量評価では、PPIの併用により$C_{max,ss}$は約20%減少するが、$C_{min,ss}$は9%増加すると予測された。集団内における潜在的な交絡因子の影響を除外するため、PPI若しくはH2受容体拮抗薬のどちらかを使用中又はいずれも使用していない標準的な被験者に対する追加のシミュレーションを実施した。$C_{max,ss}$の推定値は、標準的な非使用者と比較しPPI使用者では12%低く、H2受容体拮抗薬使用者では1.1%高かったが、$C_{min,ss}$は全て同程度であった。従って、PPI又はH2受容体拮抗薬の使用の有無による定常状態での曝露量の差は有意ではないと判断され、エソメプラゾール又はラニチジン併用時にペミガチニブの総曝露量に僅かな影響が認められた臨床薬物相互作用（DDI）試験（INCB 54828-106試験）の結果と概して一致していた。母集団PK解析対象集団における少数回の検体採取による限界及びH2受容体拮抗薬を使用していた被験者数の少なさを考慮すると、INCB 54828-106試験で得られたPPI又はH2受容体拮抗薬服用時の結果をより重視すべきである。従って、ペミガチニブはPPIやH2受容体拮抗薬服用時にも投与することができると考えられた。

共変量解析により、軽度及び中等度の腎機能障害はCL/Fの統計学的に有意な変動因子ではないことが示されたが、本解析時に重度の腎機能障害の評価に必要なPK成績は得られていなかった。

共変量解析により、軽度の肝機能障害はCL/Fの統計学的に有意な変動因子ではないことが示されたが、本解析時に中等度の肝機能障害の評価に必要なデータは十分ではなく、重度の肝機能障害に関するPK成績は得られていなかった。

臨床DDI試験でイトラコナゾール併用時に有意な曝露量変動がみられたにも関わらず、母集団PK解析の共変量解析結果より中等度及び弱いCYP3A4阻害剤はペミガチニブのCL/Fの変動因子ではなかった。その原因として、中等度と弱いCYP3A4阻害剤の使用有無を1カテゴリーとして評価しており弱い阻害剤で予測される影響が小さかったこと、解析対象となった中等度のCYP3A4阻害剤を併用中の被験者が14例のみであったこと、及び併用中の被験者における1人あたりの検体採取が少数であったことが考えられた。

同様に、弱い及び／又は中等度のCYP3A4誘導剤はペミガチニブのCL/Fの変動因子ではなかったが、その原因として、中等度と弱いCYP3A4誘導剤の使用有無を1カテゴリーとして評価しており、弱い誘導剤で予測される影響が小さかったこと、及び解析対象となった中等度の誘導剤を併用中の被験者が1例のみであったことが考えられた。

ペミガチニブの曝露量に対する年齢、性別、腫瘍の種類、体重、人種／民族（日本人）、クレアチニンクリアランス、臨床検査値［アルブミン、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアルカリホスファターゼ（ALP）］、併用薬（弱いCYP3A4阻害剤、利尿薬、PPI及びH2受容体拮抗薬）、腎及び肝機能障害（軽度、中等度）並びに*FGFR2*融合遺伝子又は*FGFR2*遺伝子の再構成の影響は臨床的に意義があるものではなかった。

Figure 2: ペミガチニブの見かけのクリアランスに与える共変量の影響

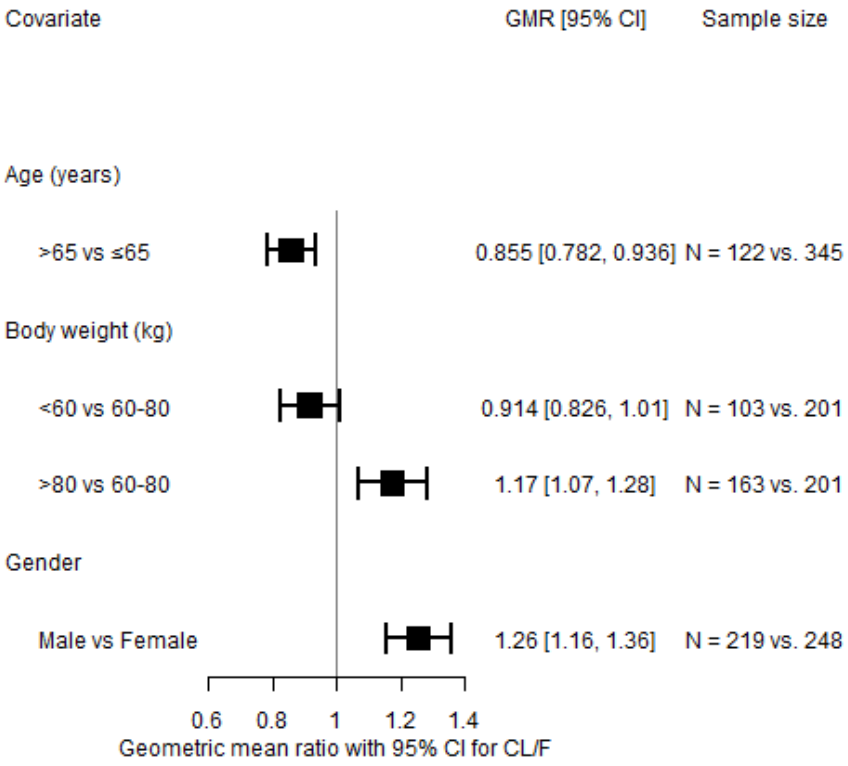
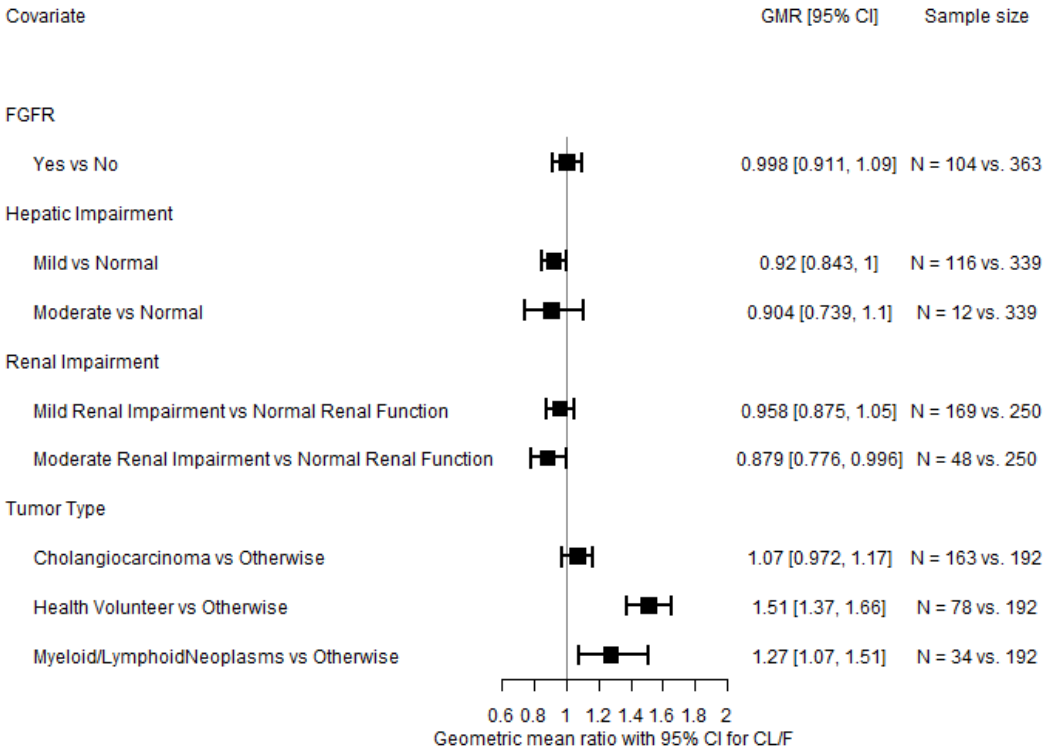
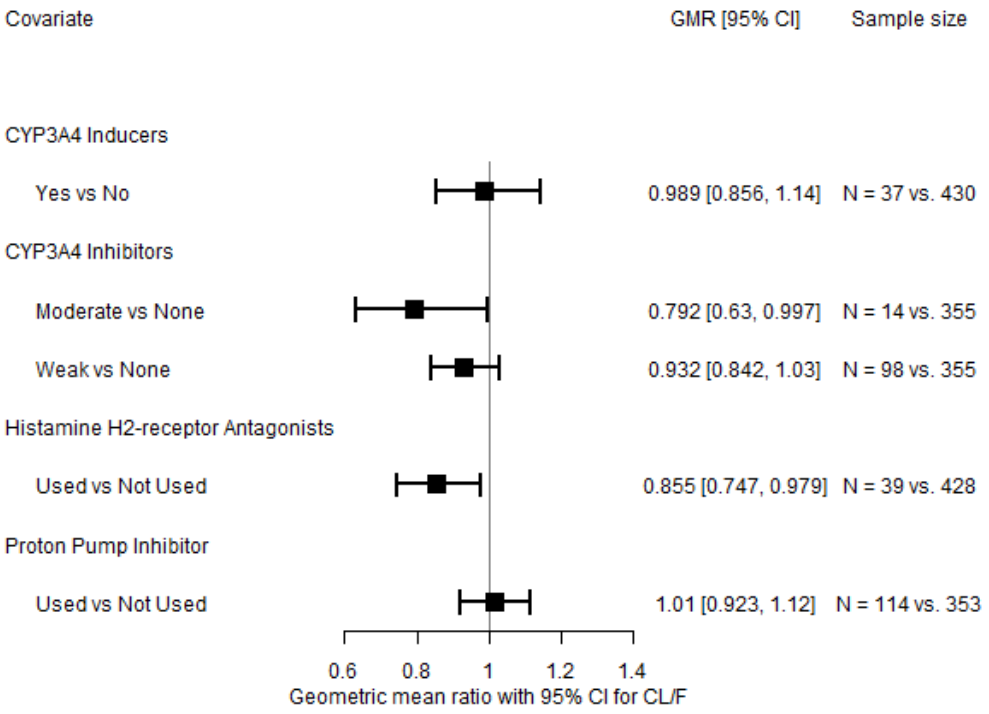


Figure 2: ペミガチニブの見かけのクリアランスに与える共変量の影響（続き）





Source:【DMB-21.147 Figure 10】

3.2. ペミガチニブの薬物動態に影響する内因性要因

3.2.1. 健康被験者及び進行性悪性腫瘍患者における薬物動態

5つの臨床薬理試験（INCB 54828-104試験、INCB 54828-105試験、INCB 54828-106試験、INCB 54828-107試験及びINCB 54828-108試験）の健康被験者並びに2つの第1相試験（INCB 54828-101試験及びINCB 54828-102試験）及び2つの第2相試験（INCB 54828-202試験及びINCB 54828-203試験）の進行性悪性腫瘍患者を対象にペミガチニブのPKを評価した。健康被験者を対象としたINCB 54828-104試験では、コホート1の第1期及びコホート2の第1期にそれぞれペミガチニブ4.5 mg及び13.5 mg単剤を単回経口投与した。INCB 54828-105試験では、男性被験者7名それぞれに[^{14}C] ペミガチニブ経口液剤（約250 μCi）と共にペミガチニブ11 mgを単回経口投与した。また、INCB 54828-106試験では、健康被験者にコホート1及びコホート2の両方の第1期にペミガチニブ 13.5 mg単剤を単回経口投与した。INCB 54828-107試験では、中等度及び重度の肝機能障害者と1対1で背景因子をマッチングさせた健康被験者にペミガチニブ9 mg（4.5 mg錠を2錠）を単回経口投与した。INCB 54828-108試験では、重度の腎機能障害者及び末期腎不全患者と1対1でマッチングさせた健康被験者にペミガチニブ9 mg（4.5 mg錠を2錠）を単回経口投与した。
INCB 54828-101試験では、進行性悪性腫瘍を有する被験者に間欠投与又は連日投与スケジュールで1～20 mgの用量範囲でペミガチニブをQD投与した。INCB 54828-102試験では、進行性悪性腫瘍を有する日本人被験者にペミガチニブ9 mg又は13.5 mgをQD投与した。INCB 54828-202試験では、胆管癌患者に間欠投与スケジュールでペミガチニブ 13.5 mgをQD投与した。INCB 54828-203試験では、線維芽細胞増殖因子受容体1（*FGFR1*）再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍を有する被験者に間欠投与スケジュールでペミガチニブ13.5 mgをQD投与した。治験実施計画書改訂第3版で投与スケジュールが変更され、新たに登録された被験者にはペミガチニブ13.5 mgを連日投与スケジュール（休薬予定なし）でQD投与した。改訂第3版より前にペミガチニブの投与を開始していた被験者は、Grade2以上の治験薬と関連のある有害事象が継続していなければ、少なくとも3サイクル完了後に連日投与に切替え可能であった。

少数回の検体採取であったINCB 54828-202試験及びINCB 54828-203試験以外の試験では、PK解析用検体を多数採取した。経時的に検体を採取できた個々の試験のPKパラメータはノンコンパートメント解析（NCA）法（Table 4を参照）により算出した。最新の母集団PKモデル（DMB-21.147）により予測された事後PKパラメータを用いて、INCB 54828-101試験、102試験、202試験及び203試験の個別の事後PKプロファイルをシミュレーションした後、シミュレーションしたPKプロファイルを用いてNCA法によりCL/F、消失半減期（$t_{1/2}$）、V_z/F及び最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）を算出した（Table 4を参照）。

絶食下での単回投与では、健康被験者及び進行性悪性腫瘍患者の両者においてペミガチニブは通常投与1～2時間後（T_{max}中央値）にピーク血漿濃度に達したことから、吸収速度は同程度であると示唆された。V_z/Fは健康被験者及び進行性悪性腫瘍患者で同程度であった。CL/Fの幾何平均値は、健康被験者では13.7～18.3 L/hの範囲内であり、進行性固形悪性腫瘍患者又は骨髄性／リンパ性腫瘍患者では9.40～13.4 L/hの範囲内であった。全体的に、健康被験者のCL/Fは進行性悪性腫瘍患者と比べて約50%高かった。CL/Fの個人間変動は健康被験者（28～36%）より癌患者（40～55%）の方が大きかった。終末相半減期の幾何平均値は健康被験者では9.69～14.2時間の範囲内であり、癌患者では12.7～15.4時間の範囲内であり、健康被験者の終末相半減期は癌患者と比べて短かった。健康被験者と比べて、癌患者におけるCL/Fは全体的に低く、半減期は長く、V_z/Fは同程度であったことから、進行性固形悪性腫瘍患者又は骨髄性／リンパ性腫瘍患者では肝固有クリアランスが低いことが示唆された。

Table 4: 単剤療法時の健康被験者及び癌患者におけるペミガチニブの薬物動態パラメータの比較

Study/Analysis Method	Dose (mg)	Number of Participants	CL/F (L/h)	$t_{1/2}$ (h)	V_z/F (L)	t_{max} (1/h)
INCB 54828-104 (NCA)	4.5 (Cohort 1)	N = 18	14.5 ± 4.55 13.7 (31.5)	12.1 ± 2.74 11.8 (22.7)	244 ± 75.8 233 (31.1)	2.00 (1.00, 4.00)
	13.5 (Cohort 2)	N = 18	14.8 ± 4.86 14.1 (32.9)	12.9 ± 2.90 12.7 (22.5)	267 ± 73.1 258 (27.4)	1.50 (0.50, 3.00)
INCB 54828-105 (NCA)	11	N = 7	19.1 ± 6.33 18.3 (33.2)	9.82 ± 1.68 9.69 (17.1)	261 ± 59.0 256 (22.6)	2.00 (0.750, 3.00)
INCB 54828-106 (NCA)	13.5 (Cohort 1)	N = 17	18.3 ± 5.26 17.6 (28.7)	10.3 ± 1.60 10.2 (15.5)	267 ± 69.3 259 (26.0)	1.10 (0.5, 2.03)
	13.5 (Cohort 2)	N = 18	18.5 ± 5.71 17.8 (30.9)	12.2 ± 2.98 11.9 (24.5)	327 ± 147 305 (45.0)	1.08 (0.5, 12.0)
INCB 54828-107 (NCA)	Healthy match for Group 2 assessments (moderate impairment)	N = 8	19.4 ± 9.9 17.5 (51.0)	13.8 ± 4.2 13.3 (30.3)	346 ± 93.8 336 (27.1)	1.00 (1.00, 2.00)
	Healthy match for Group 1 assessments (severe impairment)	N = 7	18.8 ± 10.7 16.7 (57.2)	14.0 ± 4.4 13.4 (31.7)	336 ± 105 323 (31.2)	1.00 (1.00, 2.00)
INCB 54828-108 (NCA)	Healthy match for Group 4 assessments (severe impairment)	N = 8	18.4 ± 7.13 17.1 (38.8)	14.1 ± 5.22 13.3 (37.2)	332 ± 57.2 329 (17.2)	1.00 (1.00, 3.00)
	Healthy match for Group 5 assessments (ESRD)	N = 7	16.2 ± 5.22 15.5 (32.1)	15.3 ± 7.26 14.2 (47.4)	328 ± 88.6 318 (27.1)	1.00 (1.00, 3.00)
INCB 54828-101 (NCA)	13.5 (Parts 1 and 2)	N = 57	11.9 ± 5.72 10.6 (54.1)	17.4 ± 9.64 15.4 (51.6)	274 ± 165 235 (60.8)	1.13 (0.500, 6.00)
INCB 54828-101 (PopPK)	All doses	N = 174	11.3 ± 7.47 10.0 (50.7)	17.5 ± 6.56 16.4 (37.4)	253 ± 92.9 237 (37.3)	2.10 (0.500, 8.00)
INCB 54828-102 (NCA)	13.5	N = 33	11.6 ± 6.52 10.2 (55.5)	15.4 ± 9.03 13.6 (49.2)	258 ± 216 201 (76.9)	1.02 (0.75, 24.0)
INCB 54828-102 (PopPK)	All doses	N = 44	10.1 ± 3.77 9.40 (39.8)	14.0 ± 5.68 13.1 (36.8)	187 ± 66.7 177 (32.8)	2.64 (0.750, 8.00)
INCB 54828-202 (PopPK)	13.5	N = 137	12.6 ± 5.70 11.5 (45.3)	15.1 ± 5.54 14.2 (36.4)	247 ± 83.7 234 (33.2)	2.18 (0.500, 8.00)
INCB 54828-203 (PopPK)	13.5	N = 34	15.4 ± 12.5 13.4 (81.1)	13.5 ± 4.90 12.7 (36.3)	258 ± 99.3 245 (38.4)	1.25 (1.00, 6.00)

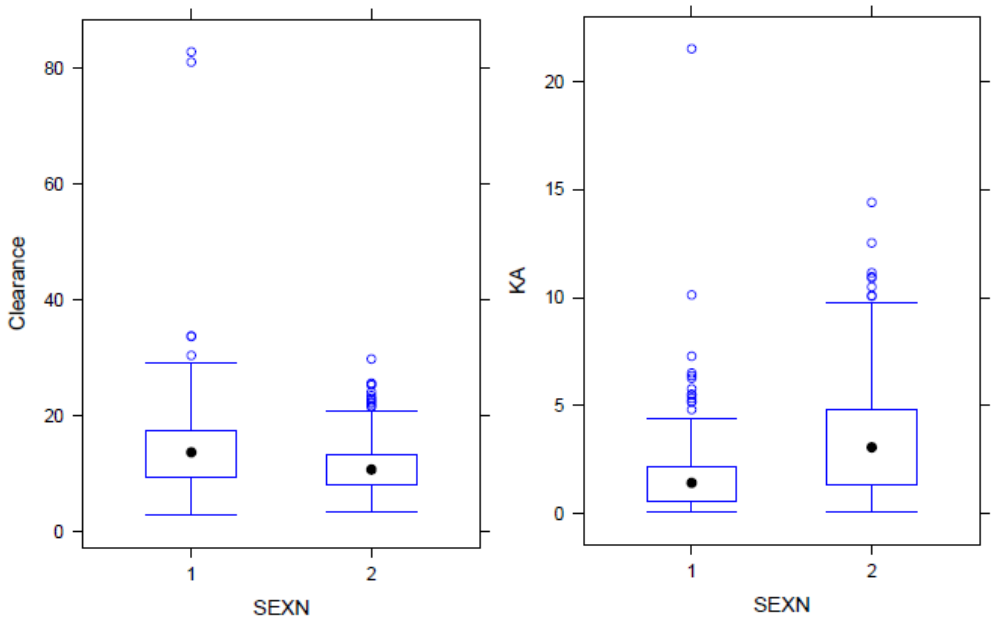
値は平均値 ± SD及び幾何平均値（CV%）であるが、T_{max}は中央値（範囲）で示した。

3.2.2. 性別

母集団PK解析でペミガチニブのPKに対する性別の影響を評価した（第3.1項を参照）。ペミガチニブの母集団PK解析に含まれた合計467例の悪性腫瘍患者のうち男性が46.9%であった。性別がk_a及びCL/Fの有意な変動因子であることが分かった。女性被験者ではペミガチニブのk_a及びCL/Fの母集団平均値はそれぞれ3.67 1/h及び10.7 L/hと推定された。男性被験者については、女性被験者と比較してCL/Fの母集団平均値は26.2%高く、k_aの母集団平均値は58.3%低い（Figure 3を参照）。CL/Fの変化に対する性別の寄与率は30%未満であり、臨床的に意味のある影響はない。

C_{max}はk_aにより大きな影響を受ける可能性があるが、母集団PK解析データセットの男性被験者の$C_{max,ss}$の事後推定値（192 nM）と比べて、女性被験者の$C_{max,ss}$は35%高い259 nMと予測された。体重が重いほど、中心コンパートメントの分布容積の母集団平均値が大きく、体重は中心コンパートメントの分布容積の変動因子であったことから、体重の性差（女性より男性の方が体重が重い）の交絡が曝露量の差の一因である可能性があった。したがって、性別による用量調整は不要であると考えられた。

Figure 3: 性別のペミガチニブの薬物動態



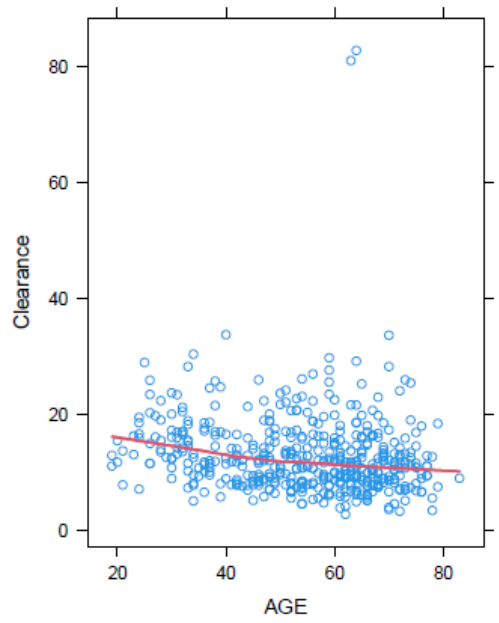
注：SEXN = 性別、1 = 男性、2 = 女性、クリアランスの単位：L/h、k_aの単位：1/h

3.2.3. 年齢

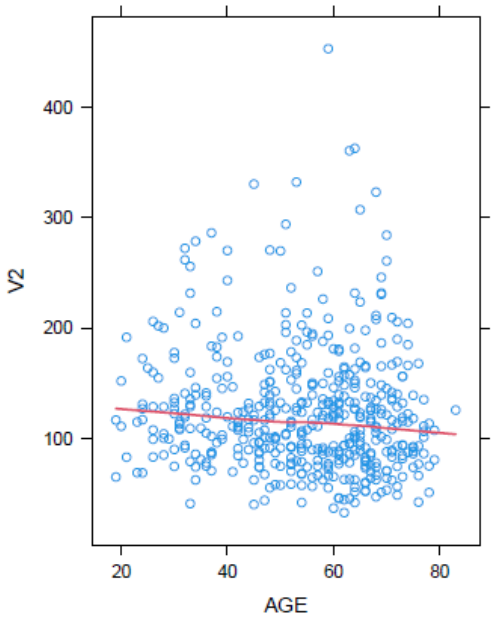
母集団PK解析でペミガチニブのPKに対する年齢の影響を評価した結果、有意な影響はないと判断された（第3.1項を参照）。ペミガチニブの母集団PK解析に含まれた被験者（N = 467）の年齢中央値は56歳（19～83歳）であり、Figure 4に示すように、年齢とPKパラメータとの間に相関はみられなかった。

Figure 4:　　年齢別のペミガチニブの薬物動態：A）CL/F、B）V_c/F

A）



B）



注：クリアランスの単位：L/h、年齢の単位：年

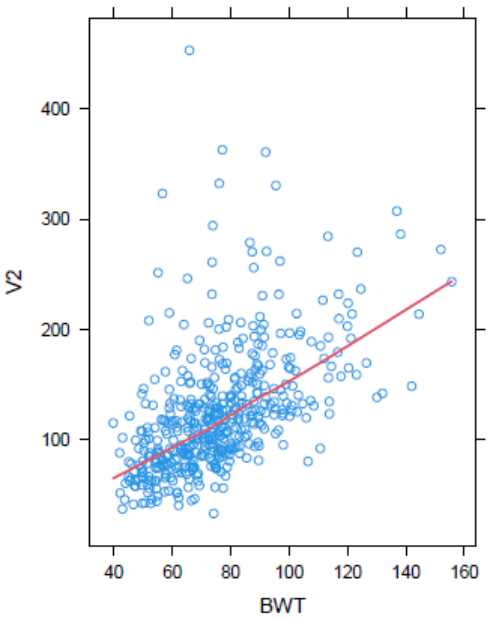
3.2.4.　　体重

母集団PK解析においてペミガチニブのPKに対する体重の影響を評価した（第3.1項）。ペミガチニブの母集団PK解析に含まれた被験者（N＝467）の体重中央値（範囲）は73.9 kg（39.8～156 kg）であった。CL/Fに対する性別の影響を含めた場合、体重はペミガチニブのCL/Fの被験者間変動に対して統計学的に有意ではないと判断されたが、体重が重い被験者ほどCL/Fが高い傾向が見られたことは注目すべきである（Figure 5を参照）。

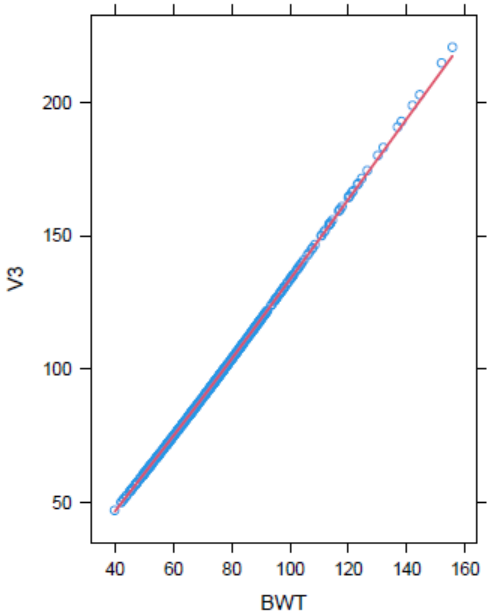
体重はV_c/FV_p/Fの変動因子として最終モデルに含めた。体重が73.9 kgの被験者ではV_c/F及びV_p/Fの母集団平均値は、それぞれ118 L及び95.0 Lと推定された。体重が第1四分位及び第4四分位の被験者における$C_{max,ss}$は、$C_{max,ss}$の事後推定値の平均値（228 nM）と比較してそれぞれ約22%高値及び低値であった。一方、ベースライン時の体重による$C_{min,ss}$の事後推定値と体重との相関は認められず、体重の四分位全体で、$C_{min,ss}$の増減は5%未満であった。体重分布に起因する定常状態での最高曝露量又はトラフ曝露量のこれらの変化に臨床的意義はないと判断された。したがって、体重による用量調整は不要であると考えられる。

Figure 5:　体重別のペミガチニブの薬物動態：A）V_c/F、B）V_p/F、C）CL/F

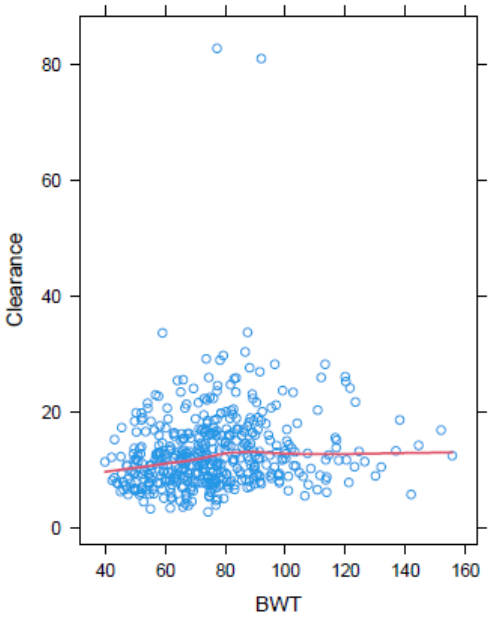
A）



B）



C）

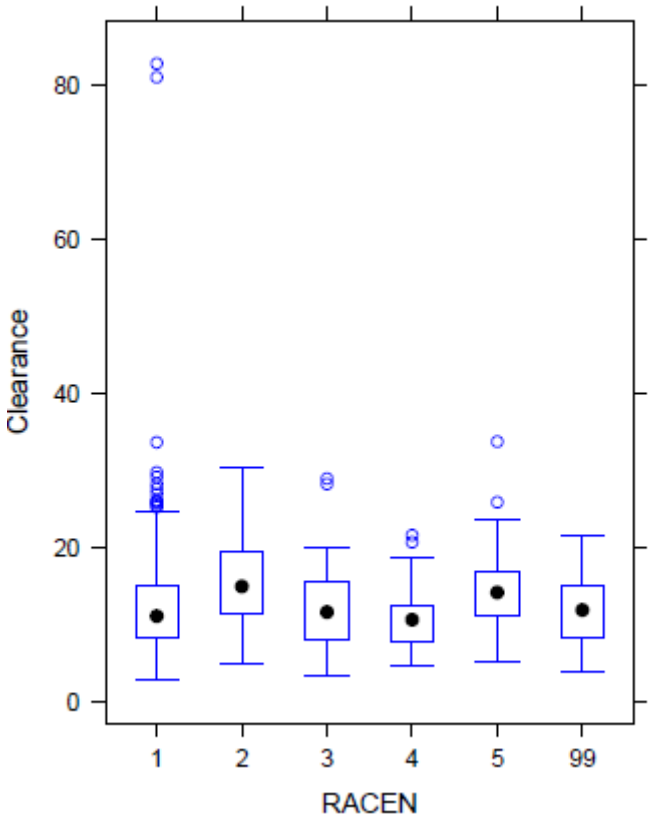


注：V2 = V_c/F、V3 = V_p/F、V2及びV3の単位：L、クリアランスの単位：L/h、BWT = 体重（kg）

3.2.5.　人種

母集団PK解析においてペミガチニブのPKに対する人種の影響を評価した（第3.1項を参照）。PK解析集団は白人267例（57.2%）、黒人／アフリカ系アメリカ人45例（9.6%）、日本人以外のアジア人28例（6.0%）、日本人47例（10.1%）、ヒスパニック系60例（12.8%）及びその他又は不明に分類された被験者20例（4.3%）で構成された。人種はCL/Fの重要な変動因子ではないと判断された（Figure 6を参照）。特にCL/Fのベイズ事後推定値を比較したところ、日本人被験者と欧米人被験者のCL/Fは同程度であった（CL/Fの幾何平均値比 = 0.998）。

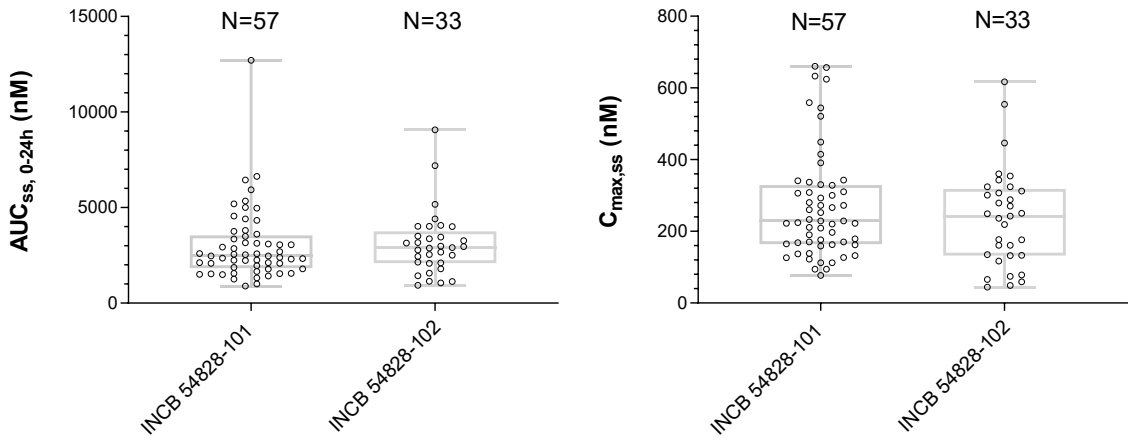
Figure 6: 人種別のペミガチニブのクリアランス



注：RACEN = 人種、1 = 白人、2 = 黒人／アフリカ系アメリカ人、3 = 日本人以外のアジア人、4 = 日本人、5 = ヒスパニック、99 = その他、クリアランスの単位：L/h

母集団PK解析の結果より、日本人集団と欧米人集団の体重差は総曝露量に大きく影響しないことが示唆された（Figure 6）。また、CYP3A4のタンパク質レベルや活性は、白人集団と日本人集団で重大な民族差はないと報告されていることから（Tateishi 1999）、ペミガチニブのPKは、この2つの母集団間で同様であると考えられた。特にペミガチニブ13.5 mgについては、INCB 54828-102試験における日本人の定常状態での曝露量（C_{max}及びAUC）はINCB 54828-101試験で得られた日本人以外のデータと同程度であった（Figure 7）。

Figure 7: INCB 54828-101試験及びINCB 54828-102試験間におけるペミガチニブ13.5 mg 1日1回投与の定常状態のC_{max}とAUC_{0-24}の比較



3.2.6. 臨床検査値

母集団PK解析においてペミガチニブのPKに対する臨床検査値（クレアチニンクリアランス、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、及びALP）の影響を評価した（初回申請時CTD、モジュール2.7.2、第3.3.6項を参照）。これらの臨床検査値はいずれもPKパラメータの変動因子であるとは判断されなかった。

3.3. ペミガチニブの薬物動態に影響を及ぼす外因性因子

3.3.1. 食事の影響

ペミガチニブの薬物動態に対する食事の影響については、初回申請時に提出済である（初回申請時CTD、モジュール2.7.2、第3.4.1項を参照）。

3.3.2. CYP3A4の阻害剤又は誘導剤の影響

ペミガチニブ曝露量に対するCYP3A4の阻害又は誘導の影響については、初回申請時に提出済である（初回申請時CTD、モジュール2.7.2、第3.4.2項を参照）。

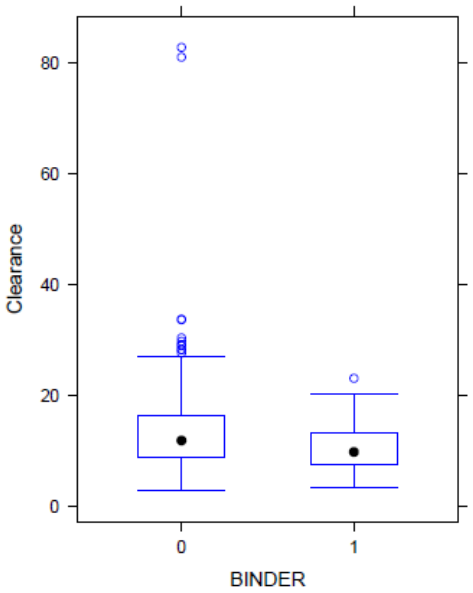
3.3.3. 胃pH調整剤の影響

ペミガチニブ曝露量に対する胃pH調整剤の影響については、初回申請時に提出済である（初回申請時CTD、モジュール2.7.2、第3.4.3項を参照）。

3.3.4. リン酸吸着剤の影響

高リン血症はFGFR阻害により予測される標的薬理作用である。母集団PK解析に含まれた悪性腫瘍患者の70.4%において、ペミガチニブ投与後に低リン酸食やリン酸吸着剤により管理される高リン血症（ベースライン後の血清リン酸濃度が5.5 mg/dL超と定義）が認められた。従って、母集団PK解析においてペミガチニブのPKに対するリン酸吸着剤の併用の影響を評価した。共変量解析から、リン酸吸着剤の併用投与によりペミガチニブのCL/Fの母集団平均値は15.5%低下することが示された（Figure 8を参照）が、その影響は臨床的に重要ではなく、ペミガチニブとリン酸吸着剤の併用投与時に用量調整は不要であると考えられた。

Figure 8: リン酸吸着剤併用の有無別のペミガチニブの経口クリアランス



注：BINDR= リン酸吸着剤、0＝吸着剤の併用なし、1＝吸着剤の併用あり、クリアランスの単位：L/h

3.4. ペミガチニブの薬物動態に影響を及ぼす疾患関連因子

3.4.1. 肝機能障害

*In vitro*代謝試験から、ペミガチニブは主にCYP3A4により代謝されることが示されている（初回申請時CTD、モジュール2.7.2、第2.1.3項を参照）。ヒトマスバランス試験（INCB 54828-105試験）において、投与した放射性ペミガチニブの82.4%が糞便中に排泄されたことから、肝クリアランスがペミガチニブの主な消失経路であることが確認された（初回申請時CTD、モジュール2.7.2、第2.2項を参照）。肝代謝がペミガチニブの主な消失経路であるため、中等度～重度の肝機能障害があるとペミガチニブの血漿中濃度が上昇する可能性がある。母集団PK解析を目的とした臨床試験に含まれた被験者の大半（90%超）では肝機能が正常又は軽度の肝機能障害であり、除外基準に基づきこれらの試験には重度の肝機能障害患者は登録されなかった。母集団PK解析において、軽度（N = 116、24.8%）及び中等度（N = 12、2.6%）の肝機能障害は、CL/Fの統計学的に有意な変動因子ではなかった。肝機能障害と正常な肝機能との間でCL/Fのベイズ事後推定値を比較したところ、軽度肝機能障害と正常肝機能、中等度肝機能障害と正常肝機能の幾何平均値比及び90%信頼区間（CI）は、それぞれ0.920（0.843～1.00)及び0.904（0.739～1.10）であった（第3.1項を参照）。

INCB 54828-107試験を実施して肝機能の正常な健康被験者並びに中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者を対象にペミガチニブ9 mgを単回経口投与した。重度の肝機能障害者（Child-Pugh分類C）では、対照健康被験者と比較して、AUCの臨床的に意味のある増加（74%）が示された。中等度の肝機能障害者（Child-Pugh分類B）におけるペミガチニブのAUCは対照健康被験者と比較して46%高かったが、曝露量の差は被験者間変動及び許容曝露量範囲内であり、臨床的に意味はないとみなされた。タンパク結合率のデータから、ペミガチニブのタンパク結合率は肝機能に依存せず、*in vitro*タンパク結合率［非結合型分率（f_u）＝9.4%］と類似していることが示された［DMB-14.71.1（初回申請時に提出済み）を参照］。

従って、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対して用量調整は不要であり、重度の肝機能障害患者ではペミガチニブの用量を13.5 mgから9 mgに減量する必要があると考えられた。

3.4.2. 腎機能障害

INCB 54828-105試験において、投与された放射能のうち未変化体（投与量の1%）又は代謝物として尿中に排泄された量は低く（投与量の12.6%）、腎排泄はペミガチニブの主な消失経路ではないことが示された（初回申請時CTD、モジュール2.7.2、第2.2項を参照）。但し、腎クリアランスが主な消失経路でない薬物の場合においても、腎機能障害を有する患者では用量調節が依然必要である可能性があると考えられる。母集団PK解析に用いられた臨床試験には重度の腎機能障害も末期腎疾患患者も含まれなかったが、母集団PK解析の結果より、軽度（N = 169、36.2%）及び中等度（N = 48、10.3%）の腎機能障害はCL/Fの統計学的に有意な変動因子ではなかった。腎機能障害と正常な腎機能との間でCL/Fのベイズ事後推定値を比較したところ、軽度腎機能障害と正常腎機能、中等度腎機能障害と正常腎機能の幾何平均値比及び90% CIは、それぞれ0.958（0.875～1.05）及び0.879（0.776～0.996）であった（初回申請時CTD、モジュール2.7.2、第3.1項を参照）。

INCB 54828-108試験を実施し、重度［推算糸球体濾過量（eGFR）が30 mL/min/1.73m^{2}未満］の腎機能障害を有する被験者、血液透析を受けている末期腎不全（ESRD）患者を対象にペミガチニブ 9 mgを単回経口投与した時の曝露量を腎機能の正常な健康被験者と比較評価した。重度の腎機能障害者では、対照健康被験者と比較して、AUCの臨床的に意味のある増加（59%）が示された。血液透析を受けている患者における血液透析前後のペミガチニブの曝露量は、腎機能が正常な被験者と比べていずれも有意差は認められず、ペミガチニブは透析のタイミングにかかわらずESRD患者に投与が可能であることが示唆された。重度の腎機能障害者におけるペミガチニブの腎クリアランスの幾何平均値（0.130 L/h）は、腎機能が正常な健康被験者（0.139 L/h）と類

似していた。ESRD患者における透析クリアランスの幾何平均値（0.962 L/h）は、腎機能が正常な健康被験者の尿中クリアランス（0.139 L/h）の6.9倍高かったが、ESRD患者において、透析によるペミガチニブの消失は投与量の約6%と僅かであった。タンパク結合率のデータから、ペミガチニブのタンパク結合率は腎機能に依存せず、DMB-14.71.1（初回申請時に提出済み）で報告されている*in vitro*タンパク結合率（f_u = 9.4%）と類似していることが示された。

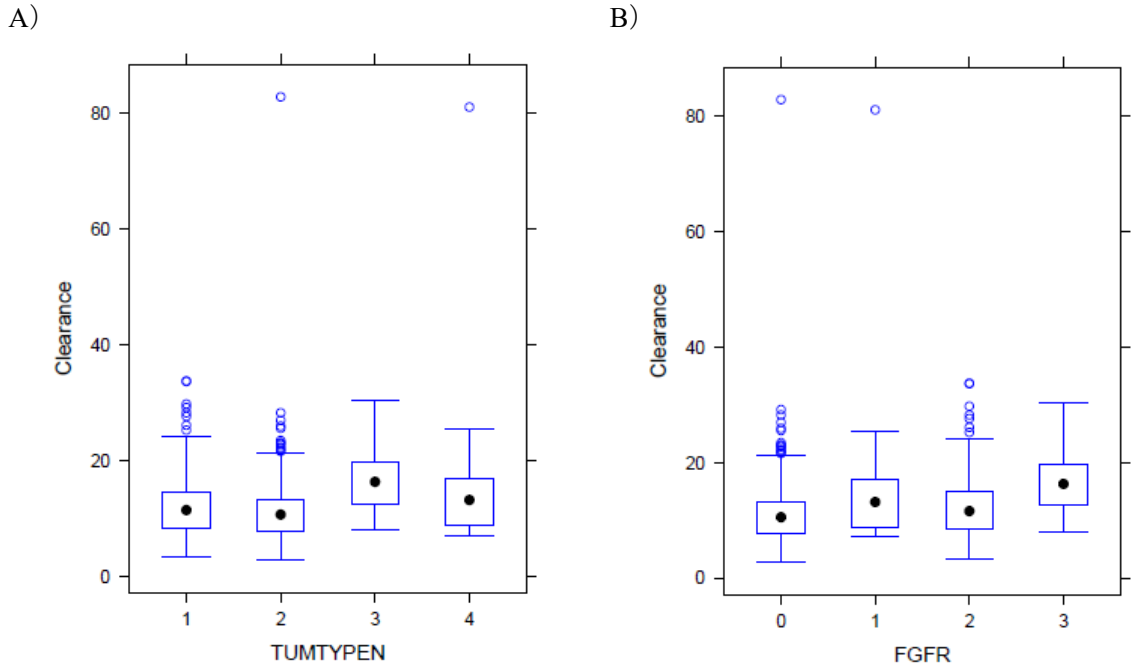
従って、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者及びESRD患者に対して用量調整は不要であり、重度の腎機能障害患者ではペミガチニブの用量を13.5 mgから9 mgに減量する必要があると考えられた。

3.4.3. 腫瘍の種類及び*FGFR*の状態

ペミガチニブのクリアランスを腫瘍の種類別及びFGFRの状態別にFigure 9に示す。腫瘍の種類（健康被験者のカテゴリーを含む）及び*FGFR2*融合遺伝子又は*FGFR2*遺伝子の再構成はPKパラメータの変動因子として特定されず、腫瘍の種類別もしくはFGFRの状態別のペミガチニブのクリアランスの分布範囲に明らかな差はみられなかったが、健康被験者のクリアランスは参照群（すなわち、胆管癌以外の固形悪性腫瘍患者）より51%高かった。さらに、CL/Fのベイズ事後推定値を比較したところ、胆管癌患者と胆管癌以外の固形悪性腫瘍患者のCL/Fは同程度であった（CL/Fの幾何平均値比 = 1.07）。*FGFR2*遺伝子の再構成が認められないが*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者では、胆管癌以外の固形悪性腫瘍患者と比較してCL/Fが僅かに高かった（CL/Fの幾何平均値比 = 1.27）。

*FGFR2*融合遺伝子又は*FGFR2*遺伝子の再構成を有する被験者（すなわち、INCB 54828-202試験の全被験者）と母集団PK解析対象集団に含まれたその他全ての被験者のCL/Fの幾何平均値比が0.998であったことから（Figure 2を参照）、腫瘍の種類や*FGFR*遺伝子の再構成又は*FGFR*融合遺伝子の有無はペミガチニブの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

Figure 9: A）腫瘍の種類及びB）FGFRの状態別のペミガチニブのクリアランス



注：TUMTYPE：腫瘍の種類、1 = 胆管癌患者、2 = 胆管癌以外の固形悪性腫瘍患者、3 = 骨髄性／リンパ性腫瘍患者、4 = 健康被験者。FGFR：*FGFR*の状態、0 = 陰性又は不明（INCB 54828-101及びINCB 54828-102試験）、1 = *FGFR1*遺伝子の再構成（INCB 54828-203試験）、2 = *FGFR2*融合遺伝子又は*FGFR2*遺伝子の再構成（INCB 54828-202試験）、3 = 健康被験者（INCB 54828-104、INCB 54828-105及びINCB 54828-106試験）。クリアランスの単位：L/h

3.5. その他の薬剤の薬物動態に対するペミガチニブの影響

その他の薬剤の薬物動態に対するペミガチニブの影響については、初回申請時に提出済である（初回申請時CTD、モジュール2.7.2、第3.6項を参照）。

3.6. 心臓安全性に対する曝露量-反応関係

心臓安全性に対する曝露量-反応関係の結果は、初回申請時に提出済である初回申請時CTD、モジュール2.7.2、第3.7項を参照）。

3.7. 胆管癌患者を対象とした曝露量-反応関係

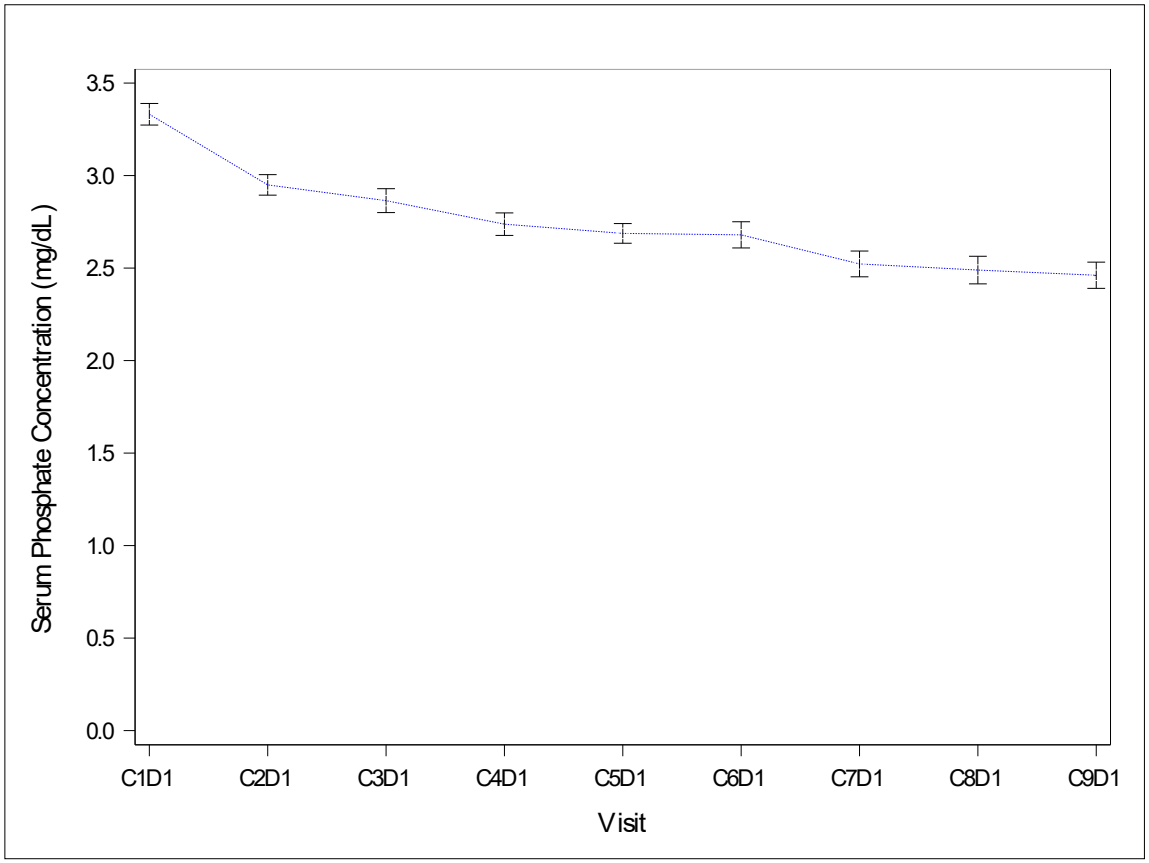
胆管癌患者を対象とした曝露量-反応解析結果は、初回申請時に提出しているが、最新の母集団PKモデル予測に基づいて更新したペミガチニブ曝露量の事後推定値を用いて更新された。詳細は曝露量-反応解析報告書に示す（【DMB-21.146】を参照）。血清リン酸濃度の上昇はFGFR阻害により予測される標的薬理作用である。従って、血清リン酸濃度をペミガチニブ投与後のバイオマーカーとみなした。ペミガチニブ投与後のペミガチニブの曝露量と血清リン酸濃度の上昇との関係を評価し、有効性及び安全性の指標としての血清リン酸塩の可能性を判定した。*FGFR2*融合遺伝子又は*FGFR2*遺伝子の再構成を有する胆管癌患者を対象にペミガチニブ投与後の血清リン酸濃度の上昇又は定常状態でのペミガチニブの血漿中曝露量（$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$及びAUC_{ss}）と有効性評価項目［奏効率（ORR）及び無増悪生存期間（PFS）］との関係を分析した。単剤療法で得られた定常状態でのペミガチニブのPK曝露量及び臨床安全性データを特定の安全性評価項目に用いた。また、ペミガチニブはOCT2/MATE1の阻害剤であるため、OCT2/MATE1の阻害が血清クレアチニン濃度を上昇させる可能性がある（Chu 2016）。従って、ペミガチニブの曝露量と血清クレアチニン濃度の上昇との関係を評価した。

3.7.1. データ

ペミガチニブ投与後の血清リン酸塩のトラフ濃度の時間的経過から着実な低下傾向が示されている（Figure 10を参照）。さらに、INCB 54828-101試験のサイクル1の血清リン酸濃度の変化量はペミガチニブの血漿中濃度と良好な相関を示している（初回申請時CTD、モジュール2.7.2、第2.6.1.3項を参照）。従って、サイクル1の投与8日目及び投与15日目の平均血清リン酸濃度のベースラインからの変化率を曝露量-有効性及び曝露量-安全性解析に用いた。INCB 54828-101試験、INCB 54828-102試験及びINCB 54828-202試験から得られたデータを曝露量-安全性解析に用い、INCB 54828-202試験の*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から得られたデータを曝露量-有効性解析に用いた。

ペミガチニブの1日1回投与後、血清クレアチニン濃度は上昇し、サイクル1の投与8日目頃に定常状態に達し、休薬期間中に低下した（Figure 11を参照）。また、INCB 54828-101試験ではサイクル6までの投与8日目及び15日目、INCB 54828-102試験及び-202試験ではサイクル1の投与8日目及び15日目に血液生化学検体を採取した。従って、INCB 54828-101試験、INCB 54828-102試験及びINCB 54828-202試験の単剤療法におけるベースラインからサイクル1投与8日目及び投与15日目までの血清クレアチニン濃度の平均変化量を曝露量-反応解析の評価に用いた。

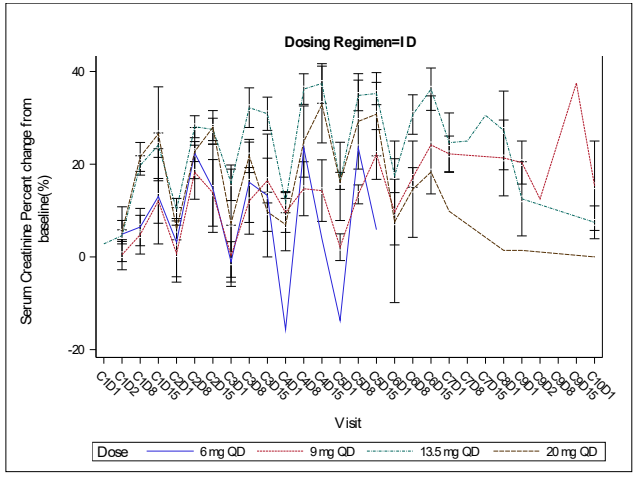
Figure 10: **INCB 54828-202試験におけるペミガチニブ13.5 mgの間欠投与後の各サイクルの投与1日目の血清リン酸濃度（平均値 ± SE）**



Source:【DMB-21.146 Figure 13】

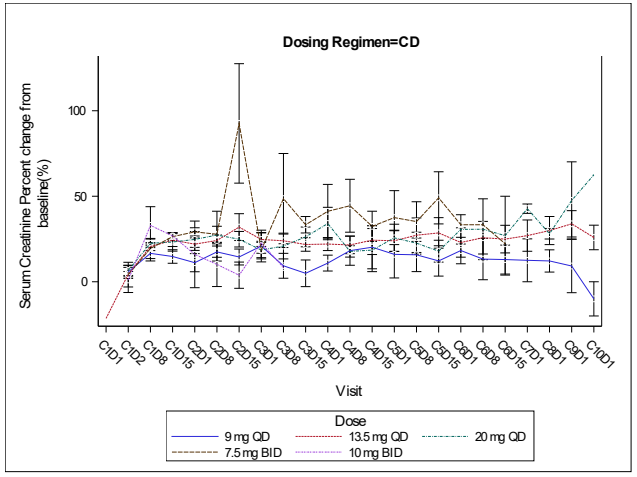
Figure 11: ペミガチニブの投与後の血清クレアチニン濃度（平均値 ± SE）

A



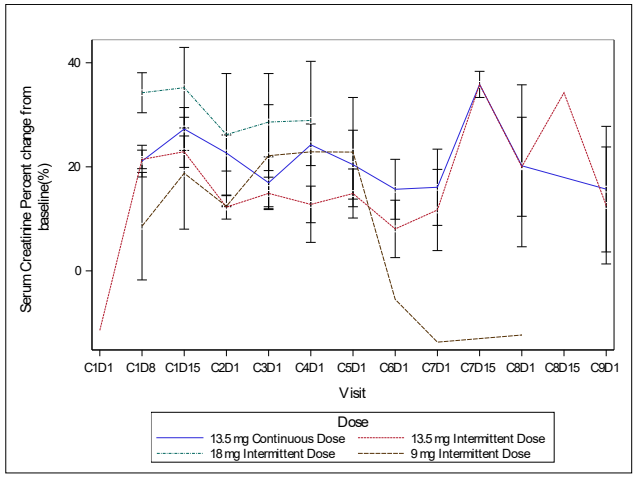
Number of participants was 4, 7, 50, and 6 for 6, 9, 13.5, and 20 mg QD, respectively.

B



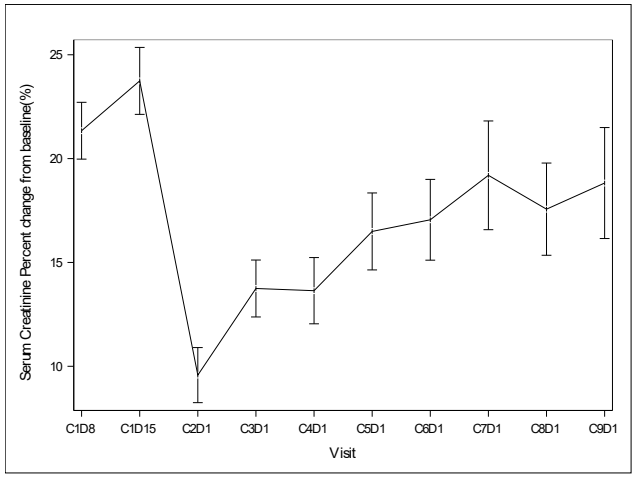
Number of participants was 14, 29, and 15 for 9, 13.5, and 20 mg QD, respectively, and 4 and 3 for 7.5 and 10 mg BID, respectively.

C



Number of participants was 3 for 9 mg QD intermittent, 13 for 13.5 mg QD continuous, 23 for 13.5 mg QD intermittent, and 5 for 18 mg QD intermittent.

D



Number of participants was 147 for 13.5 mg QD intermittent.

注：A）INCB 54828-101試験間欠投与、B）INCB 54828-101試験連日投与、C）INCB 54828-102試験、D）INCB 54828-202試験

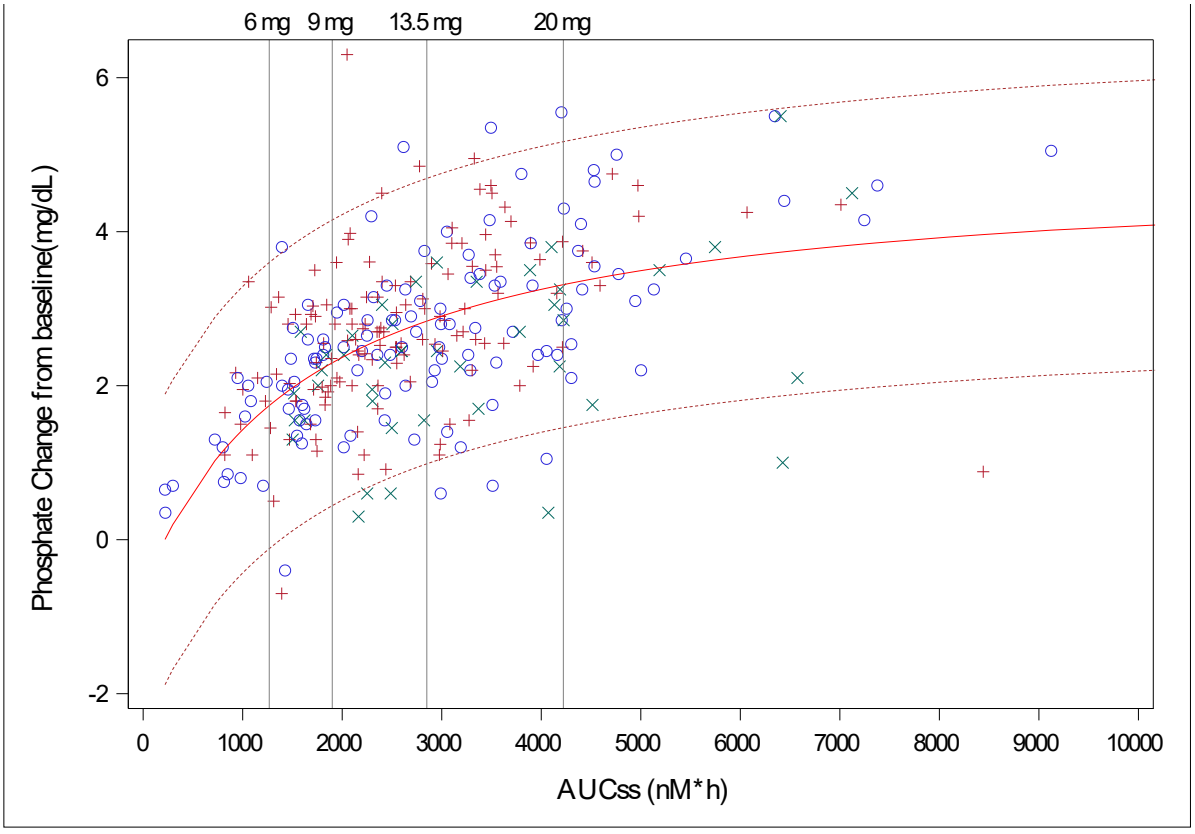
Source:【DMB-21.146 Figure 14】

3.7.2. ペミガチニブの曝露量と血清リン酸濃度のベースラインからの変化量の関係

INCB 54828-101試験、INCB 54828-102試験及びINCB 54828-202試験においてペミガチニブ単剤療法を受けた被験者300例から得られたデータを用いて、ペミガチニブの定常状態での曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$及び$C_{min,ss}$）と血清リン酸濃度（サイクル1の投与8日目及び投与15日目の平均値）の関係を評価した。ペミガチニブの全曝露パラメータが血清リン酸濃度と関連していることが最大効果（E_{max}）モデルにより説明できるが、AUC_{ss}は目的関数基準に基づくと血清リン酸塩のベースラインからの変化量と最も強い関係が認められた（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$及び$C_{min,ss}$はそれぞれ266.8、290.6及び281.8）。

血清リン酸濃度のベースラインからの変化量とペミガチニブのAUC_{ss}との相関評価に用いたE_{max}モデルでは、エンドポイントとの関連性に基づき、ベースライン時の血清リン酸濃度も共変量に含めた。ベースライン時の血清リン酸濃度の実測平均値である3.46 mg/dを基準にした場合のペミガチニブのAUC_{ss}と血清リン酸濃度のベースラインからの変化量の推定値と実測値との関係をFigure 12に示す。

Figure 12: **単剤療法としてペミガチニブの1日1回投与後のサイクル1投与8日目及び投与15日目の血清リン酸濃度のベースラインからの平均変化量のモデル予測値と実測値の比較**



注：シミュレーションの平均値＝赤色の実線、シミュレーションの5%及び95%値＝赤色の破線、青○＝INCB 54828 101試験、赤＋＝INCB 54828 202試験、緑×＝INCB 54828 102試験
Source:【DMB-21.146 Figure 1】

モデルからペミガチニブ投与後に認められた血清リン酸濃度の上昇は曝露量に依存しており、シグモイド型の相関を示すことが明らかになった。ペミガチニブ投与後の血清リン酸濃度のベースラインからの最大変化量（E_{max}）は5.51 mg/dLと推定された。50%効果濃度（EC_{50}）推定値

は1,665 h·nM（ペミガチニブのAUC_{ss}）であり、ペミガチニブのPKの用量比例性及び13.5 mg QD投与時のAUC_{ss}（2,850 h·nM）を踏まえると、この推定値はペミガチニブ 8 mg投与時に予想される$AUC_{0\text{-}24h}$の平均値にほぼ相当する。共変量であるベースライン時の血清リン酸濃度の係数は−0.185 $(mg/dL)^{-1}$と推定された。すなわち、被験者にペミガチニブをQD投与した時の血清リン酸濃度のベースラインからの変化量は、全く同じペミガチニブの投与を受けたが、ベースライン時の血清リン酸濃度が1 mg/dL高かった仮想上の一卵性双生児より0.185 mg/dL低いと推定された。

ベースライン時の血清リン酸濃度の実測平均値は3.46 mg/dLであり、ペミガチニブ投与後に推定される最高血清リン酸濃度は8.33 mg/dLであった
（3.46 mg/dL + 5.51 mg/dL + (−0.185) × 3.46 mg/dLとして算出）。ベースライン時の血清リン酸濃度を3.46 mg/dLとした場合、6、9、13.5及び20 mg投与時の定常状態での血清リン酸濃度のベースラインからの変化量は、13.5 mg QD群におけるAUC_{ss}の事後平均値及びその他の用量群（6、9及び20 mg）における用量換算したAUC_{ss}の事後平均値から、それぞれ1.74、2.30、2.84及び3.31 mg/dLと推定された。

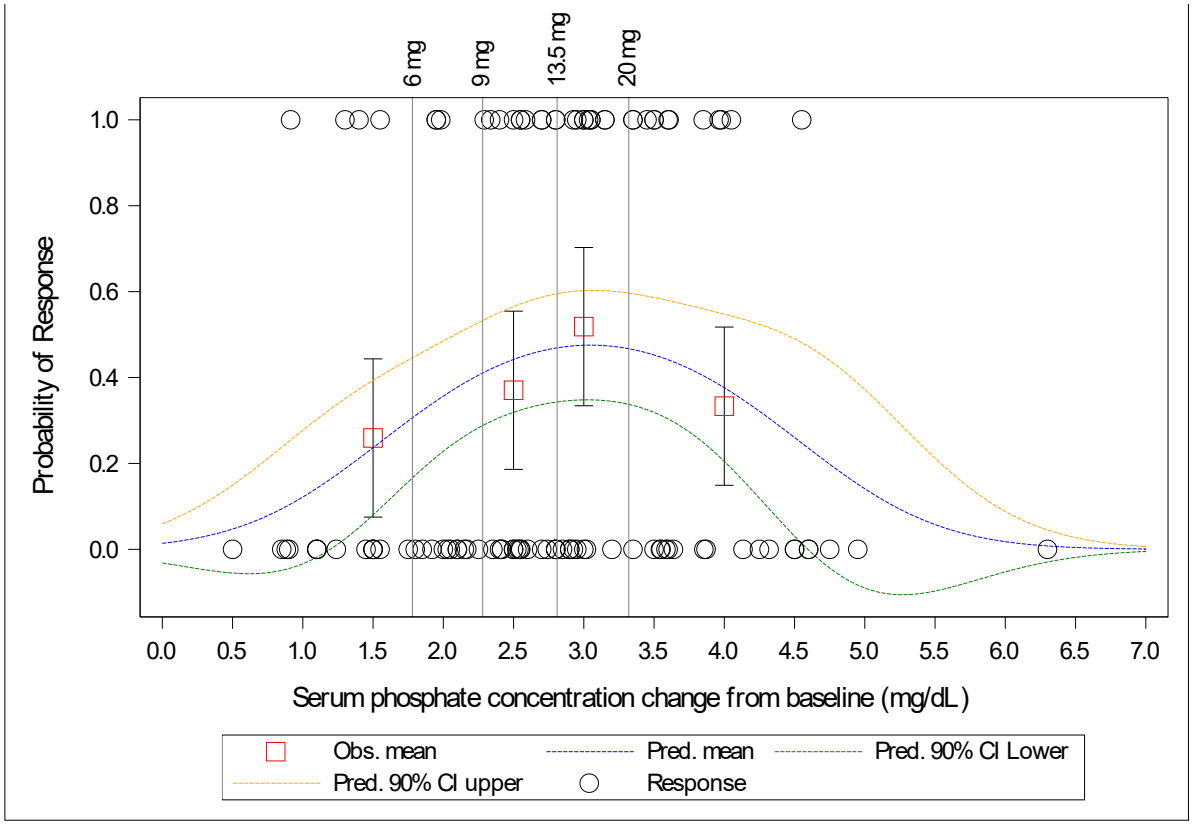
ベースライン時の血清リン酸濃度の実測平均値は3.46 mg/dLであり、ペミガチニブ投与後に推定される最高血清リン酸濃度は8.33 mg/dLであった
（3.46 mg/dL + 5.51 mg/dL + (−0.185) × 3.46 mg/dLとして算出）。ベースライン時の血清リン酸濃度を3.46 mg/dLとした場合、13.5 mg QD群におけるAUC_{ss}の事後平均値及びその他の用量群（6、9及び20 mg）における用量換算したAUC_{ss}の事後平均値に基づき、6、9、13.5及び20 mg投与時の定常状態での血清リン酸濃度のベースラインからの変化量は、それぞれ1.74、2.30、2.84及び3.31 mg/dLと推定された。

3.7.3. 血清リン酸濃度のベースラインからの変化量と客観的奏効率の関係

INCB 54828-202試験のコホートAの被験者108例（*FGFR2*融合遺伝子又は*FGFR2*遺伝子の再構成を有する胆管癌）から得られたデータを用いて、ORRとサイクル1の投与8日目及び投与15日目における血清リン酸濃度のベースラインからの平均変化量の関係を評価した結果、ベル型の相関関係を示し（Figure 13を参照）、二次関数を用いた二項ロジスティック回帰モデルを当てはめた。サイクル1の投与15日目の血清リン酸濃度、サイクル1の投与8日目及び投与15日目の最高血清リン酸濃度並びにサイクル1の投与15日目の血清リン酸濃度のベースラインからの変化量等のその他の予測因子も探索したが、曝露量-反応関係に明確なパターンは特定されなかった。

INCB 54828-202試験のコホートAにおける血清リン酸濃度のベースラインからの変化量は0.5～6.3 mg/dLの範囲内であった。モデルで予測された6、9、13.5及び20 mgの用量でのORRはそれぞれ29.7%、41.4%、47.1%及び46.8%であり、13.5 mg QDが有効用量であることが裏付けられた。ベル型のリン酸塩反応関係は、血清リン酸濃度のベースラインからの変化量が2.7 mg/dLを超えるとAUC_{ss}が高くなり、投与中断及び用量減量の発生割合が比較的高かったことによるものと考えられる。

Figure 13: **ペミガチニブ 13.5 mgの1日1回投与後のサイクル1の投与8日目及び投与15日目の血清リン酸濃度のベースラインからの平均変化量と客観的奏効率の関係**

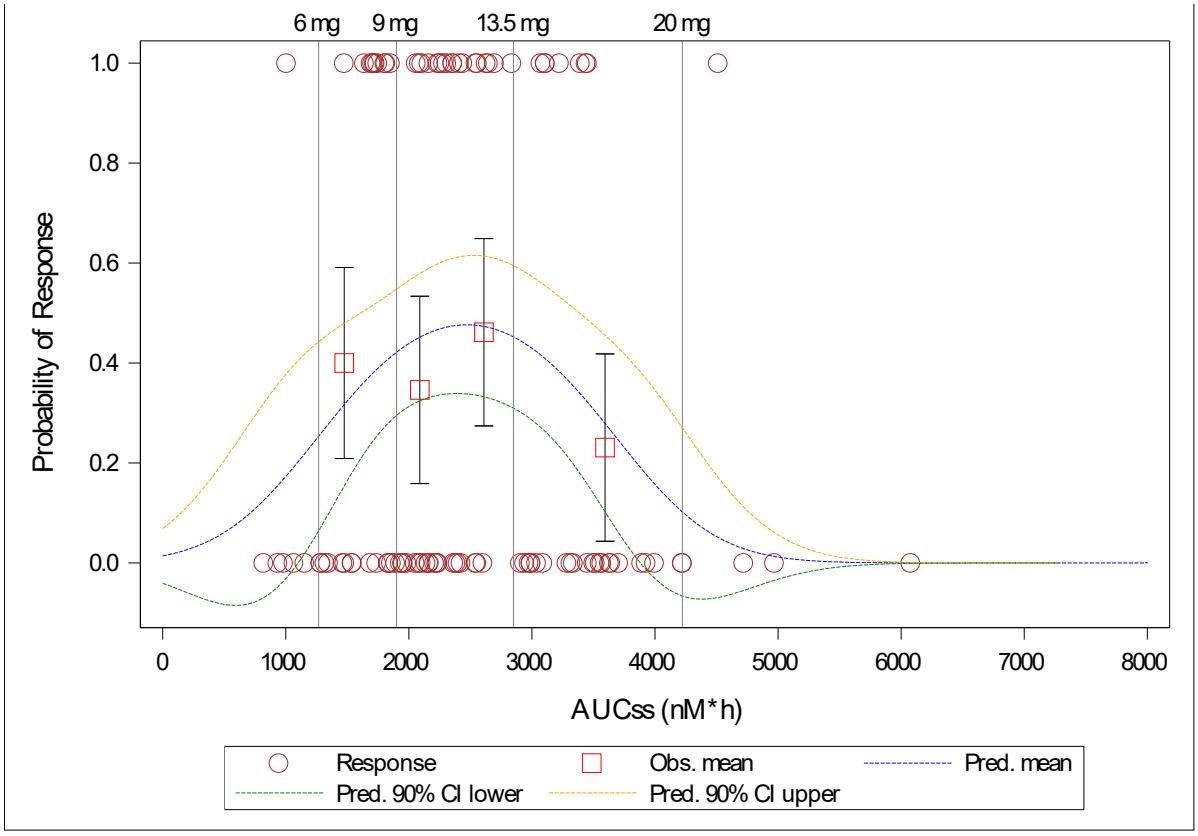


注：赤色の四角は、血清リン酸濃度実測値のベースラインからの変化量の第1四分位（0.5～2.1 mg/dL）、第2四分位（2.1～2.7 mg/dL）、第3四分位（2.7～3.5 mg/dL）及び第4四分位（3.5～6.3 mg/dL）を表す。
Source:【DMB-21.146 Figure 2】

3.7.4. ペミガチニブの曝露量と客観的奏効率の関係

INCB 54828-202試験のコホートAの被験者103例（*FGFR2*融合遺伝子又は*FGFR2*遺伝子の再構成を有する胆管癌）から得られたデータを用いて、ORRとペミガチニブの曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$及び$C_{min,ss}$）の関係を評価した。AUC_{ss}、$C_{max,ss}$及び$C_{min,ss}$とORRの関係はベル型の相関関係を示し、二次関数を用いた二項ロジスティック回帰モデルにより関係を評価した（Figure 14を参照）。AUC_{ss}は赤池情報量基準（AIC）に基づくとORRと最も強い関連が見られた（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$及び$C_{min,ss}$はそれぞれ132.1、134.4及び137.3）が、AUC_{ss}と$C_{max,ss}$の間のAICに関する差は有意ではなかった。また、AUC_{ss}又は$C_{max,ss}$の曝露パラメータを有するモデルの推定値は統計学的に有意であったが、$C_{min,ss}$では有意ではなかった。ペミガチニブのAUC_{ss}とORRのモデル予測値と実測値との関係をFigure 14に示す。INCB 54828-202試験のコホートAでは、母集団PKモデルで予測されたペミガチニブのAUC_{ss}は817～8446 h·nMの範囲であった。モデルで予測された13.5 mg QD投与でのORR推定値は、AUC_{ss} 平均値2850 h·nMに基づき45.2%であった。

Figure 14: ペミガチニブ 13.5 mgの1日1回投与後のペミガチニブのAUC_{ss}と客観的奏効率の関係

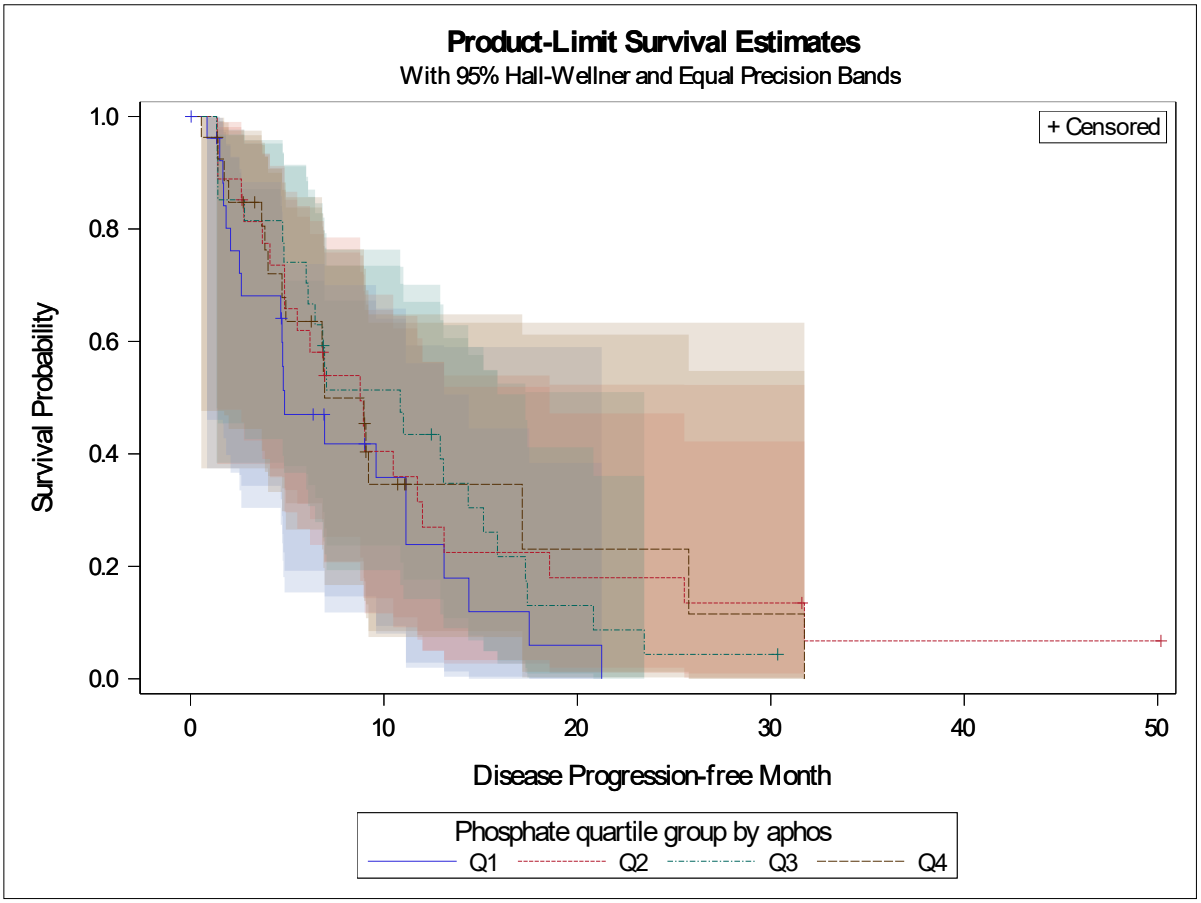


注：赤色の四角は、ペミガチニブの$C_{max,ss}$の第1四分位（817～1828 h·nM）、第2四分位（1828～2351 h·nM）、第3四分位（2351～3104 h·nM）及び第4四分位（3104～8446 h·nM）を表す。
Source:【DMB-21.146 Figure 3】

3.7.5. 血清リン酸濃度のベースラインからの変化量と無増悪生存期間の関係

INCB 54828-202試験のコホートAの被験者108例（*FGFR2*融合遺伝子又は*FGFR2*遺伝子の再構成を有する胆管癌）から得られたデータを用いて、PFSとサイクル1の投与8日目及び投与15日目における血清リン酸濃度のベースラインからの変化量との関係を評価した。カプランマイヤー推定値を用いて、血清リン酸濃度のベースラインからの変化量の四分位別にPFSを検討した（Figure 15を参照）。ログランク検定では4つの四分位間でPFSについて有意差は示されなかった（p = 0.4560）。コックス比例ハザードモデルでも影響は認められなかった。

Figure 15: ペミガチニブ 13.5 mgの1日1回投与後の血清リン酸濃度のベースラインからの変化量と無増悪生存期間の関係

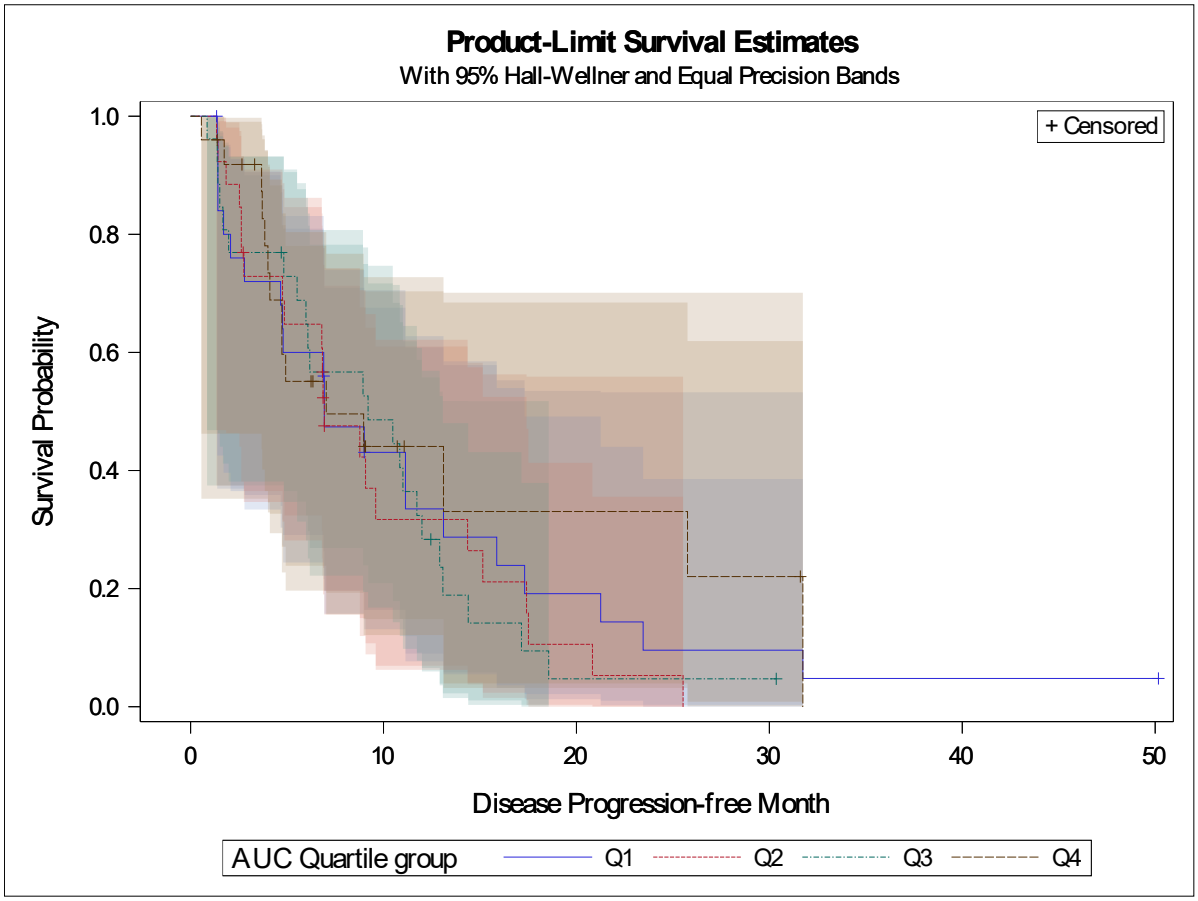


注：Q1、Q2、Q3及びQ4は、血清リン酸濃度のベースラインからの変化量の第1四分位（0.5～2.1 mg/dL）、第2四分位（2.1～2.7 mg/dL）、第3四分位（2.7～3.5 mg/dL）及び第4四分位（3.5～6.3 mg/dL）を表す。
Source:【DMB-21.146 Figure 4】

3.7.6. ペミガチニブの曝露量と無増悪生存期間の関係

INCB 54828-202試験のコホートAの被験者103例（*FGFR2*融合遺伝子又は*FGFR2*遺伝子の再構成を有する胆管癌）から得られたデータを用いて、PFSとペミガチニブの曝露量の関係を評価した。ペミガチニブの曝露量の四分位別のPFSを推定するためカプランマイヤー解析を使用した。ログランク検定ではペミガチニブの曝露量の四分位間のPFSについて有意差は示されなかった（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$及び$C_{min,ss}$についてそれぞれp値は0.6749、0.4423及び0.4617）。ペミガチニブのAUC_{ss}の第3四分位におけるPFS中央値の推定値（9.20ヵ月）は、第1四分位（6.93ヵ月）、第2四分位（6.93ヵ月）及び第4四分位（7.03ヵ月）と比較して長かった（Figure 16を参照）。コックス比例ハザードモデルでもペミガチニブのPK曝露量による影響は認められなかった。

Figure 16: ペミガチニブ 13.5 mgの1日1回投与後のペミガチニブの定常状態でのAUCと無増悪生存期間の関係



注：Q1、Q2、Q3及びQ4は、ペミガチニブのAUC_{ss}の第1四分位（817～1828 h·nM）、第2四分位（1833～2351 h·nM）、第3四分位（2352～3104 h·nM）及び第4四分位（3219～8446 h·nM）を表す。
Source:【DMB-21.146 Figure 5】

3.7.7. ペミガチニブの曝露量と血清クレアチニン濃度のベースラインからの変化率の関係

*In vitro*試験により、ペミガチニブがOCT2［50%阻害濃度（IC_{50}）＝0.075 µM］及びMATE1（IC_{50} = 1.1 µM）の阻害剤であることが示された。クレアチニンは主に腎臓の糸球体でろ過されるが、約10～40%はトランスポーターを介する能動的取り込み及び排出を通して近位尿細管細胞により能動的に分泌される（Chu 2016）。従って、ペミガチニブによるOCT2/MATE1の阻害は血清クレアチニン濃度を上昇させる可能性がある。ペミガチニブの1日1回投与後、血清クレアチニン濃度は上昇し、サイクル1の投与8日目頃に定常状態に達し、休薬期間中に低下した（Figure 11を参照）。ペミガチニブ 13.5 mg又は20 mgのQD投与後、血清クレアチニン濃度は最大で20～30%上昇した。

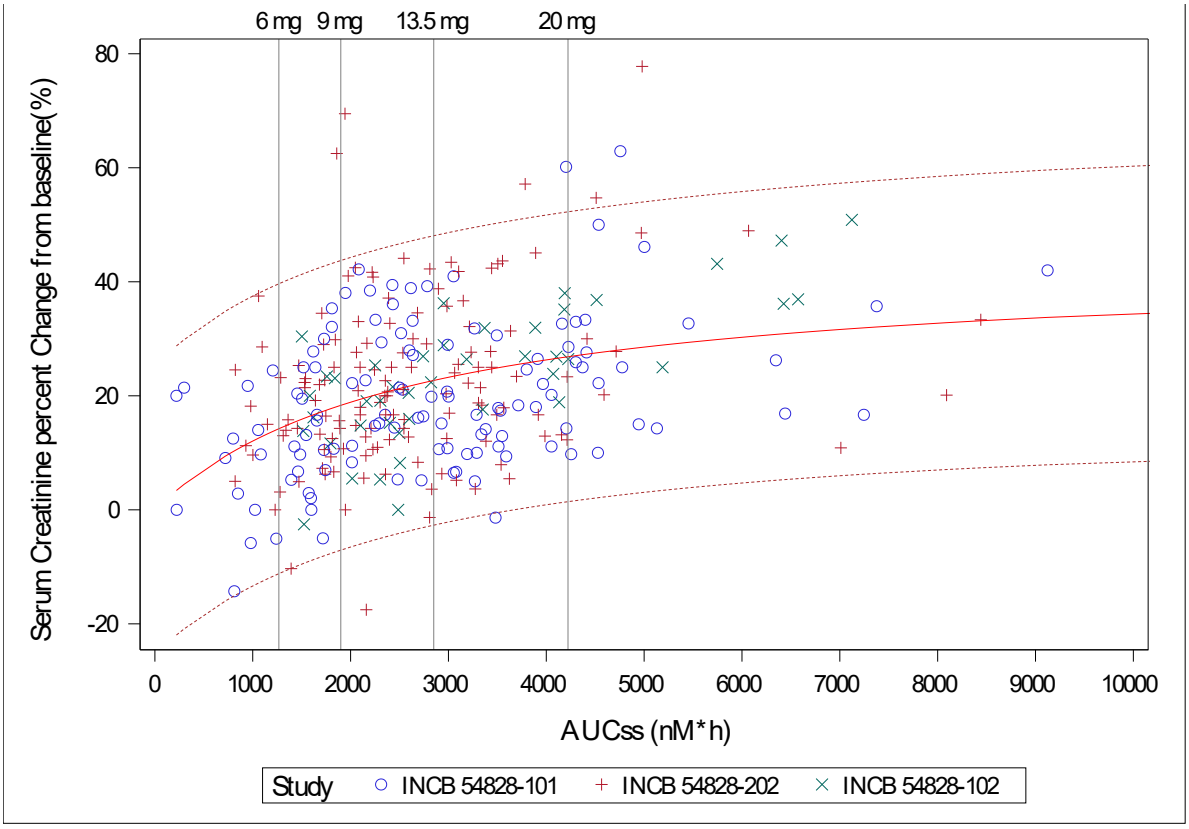
INCB 54828-101試験、INCB 54828-102試験及びINCB 54828-202試験でペミガチニブ単剤療法を受けた被験者300例から得られたデータを用いて、ペミガチニブ曝露量と血清クレアチニン濃度のベースラインからの変化率の関係を評価した。この関係の評価をするためにE_{max}モデルを構築した。定常状態におけるすべてのペミガチニブ曝露量指標は有意に血清クレアチニン濃度変化と相関があることが明らかになったが、その中でもAUC_{ss}が血清クレアチニン濃度のベースラインからの変化量と最も強い関連を示すことが確認された。ペミガチニブの定常状態でのAUC_{ss}と血

清クレアチニン濃度のベースラインからの変化率のモデル予測値と実測値の関係をFigure 17に示す。

ペミガチニブ投与後に認められた血清クレアチニン増加は曝露量に依存しており、モデルからシグモイド型相関を示すことが明らかになった。ペミガチニブ投与後の血清クレアチニン濃度のベースラインからの変化率は最大で43.4%と推定された。EC_{50}推定値は2,595 h·nMであった。13.5 mg QD投与での事後AUC_{ss}平均値並びに6、9及び20 mgの用量で換算した事後AUC_{ss}平均値に基づき、6、9、13.5及び20 mgでの血清クレアチニン濃度のベースラインからの変化率は、それぞれ14.2%、18.3%、22.7%、及び26.9%と推定された。

一過性の中等度のクレアチニン濃度の変化が認められたことから、腎排泄トランスポーターの可逆的な阻害が示唆され、E_{max}モデルによりクレアチニンとペミガチニブ曝露量との相関を説明できる。ペミガチニブ 13.5 mg又は20 mgのQD投与後に認められた血清クレアチニン濃度のベースラインからの上昇率はシメチジン400 mgの1日4回投与による血清クレアチニン濃度の上昇と同程度である（Hilbrands 1991）。但し、生理学的薬物動態モデリングでは、最悪シナリオ［阻害定数（K_i）測定値の10分の1及びペミガチニブ 20 mg QD］でのメトホルミン濃度の上昇（40%）はごく僅かであることが示された。概して、クレアチニン上昇のパターン（一過性、軽度、遍在性）は、OCT 2/MATEクリアランス経路を介したクレアチニンへの影響と一致している。

Figure 17: **単剤療法としてペミガチニブの1日1回投与後の血清クレアチニン濃度のベースラインからの変化率のモデル予測値と実測値の比較**



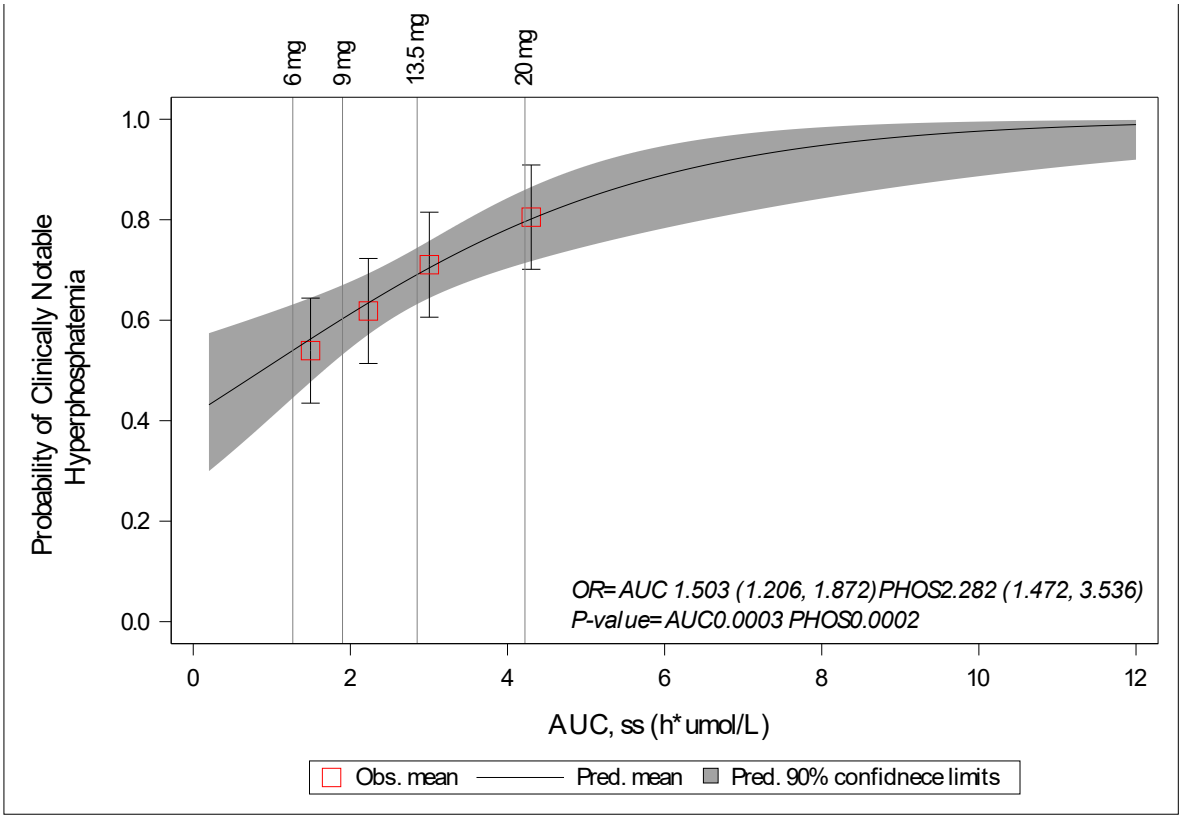
注：シミュレーションの平均値＝赤色の実線、シミュレーションの5%及び95%値＝赤色の破線、青○＝INCB 54828 101試験、赤＋＝INCB 54828 202試験、緑×＝INCB 54828 102試験
Source:【DMB-21.146 Figure 6】

3.7.8. ペミガチニブ曝露量と治験薬と関連する有害事象の関係

発現率が20%を超える重篤なTEAEは認められなかった。従って、INCB 54828-101試験、INCB 54828-102試験及びINCB 54828-202試験でペミガチニブの単剤療法を受けた被験者305例から得られた発現率が20%を超えるTEAE及び臨床的に重要な有害事象（【DMB-21.146】を参照）を用いてペミガチニブの定常状態での曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$及び$C_{min,ss}$）と有害事象発現との関係を評価した。関係性の評価には段階的ロジスティック回帰を用いた。2つ以上の曝露指標が有害事象の発現と関連し、p値が0.05未満であった場合は、段階的ロジスティック回帰を用いて曝露指標を選択した。

単変量の有意水準を0.05としてペミガチニブの定常状態での曝露量と有害事象との間に統計学的に有意な相関があるかどうかを評価した結果、ペミガチニブ曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$及び$C_{min,ss}$）と医薬品規制用語集（MedDRA）の基本語である高リン血症、口内炎、食欲減退、悪心及び治験依頼者が臨床的に注目すべき高リン血症との間に有意な相関が認められた。それ以外の有害事象との間には有意な相関は認められなかった。段階的ロジスティック回帰解析による唯一の予測因子としてAUC_{ss}を選択したのは、探索した3つの曝露量指標のうち、AUC_{ss}と高リン血症との間に最も強い関連性（最低AIC）が認められたためである（Figure 18を参照）。臨床的に注目すべき高リン血症発現のオッズ比はAUC_{ss}が211 h·nM増加（用量の1 mgの増加に相当）する毎に9.0%上昇すると予測された。6 mg、9 mg、13.5 mg及び20 mgの用量での臨床的に注目すべき高リン血症発現の確率はそれぞれ53.2%、59.4%、68.0%及び78.5%と推定される。ペミガチニブの曝露量と統計学的に有意な関連性があると特定されたその他の有害事象（食欲減退、悪心、口内炎など）については、ペミガチニブの曝露量との関連性は概して低く、ペミガチニブを1 mg増量するごとの推定オッズ比の上昇は5.2%以下であった。

Figure 18: 単剤療法としてペミガチニブを1日1回投与した時の臨床的に注目すべき高リン血症発現割合とペミガチニブの定常状態でのAUCの関係



注：赤色の四角は、ペミガチニブのAUC_{ss}の第1四分位（0.220-1.83 h × μM）、第2四分位（1.83-2.55 h × μM）、第3四分位（2.55-3.51 h × μM）及び第4四分位（3.51-11.9 h × μM）を表す。
Source:【DMB-21.146 Figure 8】

3.8. *FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者を対象とした曝露量-反応関係

3.8.1. データ

INCB 54828-203試験の被験者34例を有効性の曝露量-反応解析対象集団とし、全34例を対象に全ての有効性評価項目を評価した。被験者の半数以上は女性（58.8%）であり、年齢は36～78歳、ベースライン時の体重は45.4～137 kg、アルブミンは23～46 g/L、ALPは34～319 U/L、ALTは7～116 U/L、ASTは7～88 U/L、ビリルビンは44～137 μM、eGFRは44～137 mL/min/1.73m^{2}であった。

合計157例の被験者（INCB 54828-203試験の34例及びINCB 54828-101試験の123例）を安全性の曝露量-反応解析対象集団とした。被験者は主に女性（60.5%）であり、年齢は21～83歳、ベースライン時の体重は45.2～152 kg、アルブミンは23～68 g/L、ALPは34～1440 U/L、ALTは6～142 U/L、ASTは7～145 U/L、ビリルビンは1.71～53 mg/dL、eGFRは33～201 mL/min/1.73m^{2}であった。

3.8.2. 有効性の曝露量-反応解析の結果

中央判定委員会（CRC）の評価に基づく完全奏効率及び細胞遺伝学的完全奏効率はそれぞれ76.5%及び73.5%であった。治験責任（分担）医師の評価に基づく完全奏効率及び細胞遺伝学的完全奏効率はそれぞれ64.7%及び70.6%であり、CRC評価と比較して僅かに低かった。PFSの評価では、CRC評価及び治験責任（分担）医師評価のいずれも5件のイベントが認められた。完全奏効期間（DOCR）の評価では、CRC評価で10件、治験責任（分担）医師評価で17件のイベントが認められた。

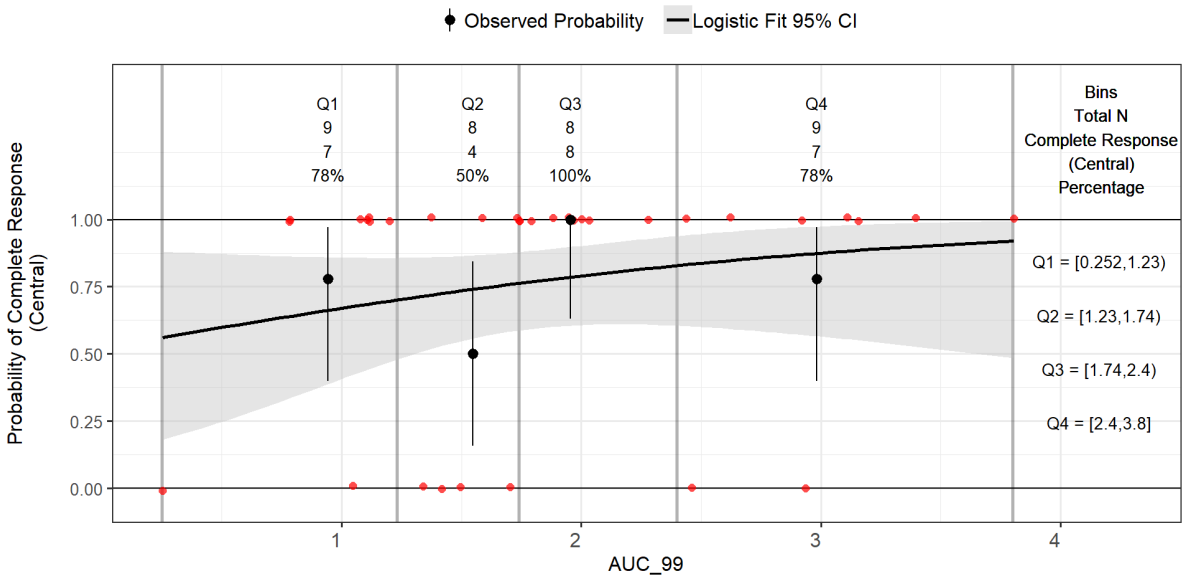
単変量ロジスティック回帰により、規定の有効性評価項目のフルモデル構築に用いる曝露量を選択した。4つの有効性評価項目に対する6つの曝露量指標（DOCRには指標を2つ追加）の間でモデルのAICに有意差は認められなかった。事象の発現日前21日間の1日平均投与量から予想される1日あたりの濃度-時間曲線下面積をAUC_21、投与1日目から有効性又は安全性のいずれかの事象の発現日までの1日平均投与量から予想される1日あたりの濃度-時間曲線下面積をAUC_99として評価した。ほとんどの場合、AUC_21及びAUC_99並びにそれらの対数変換値はAUC_{ss}より曝露量指標として優れていた。AUC_99には投与1日目からイベント／観察日までの全投与歴が反映されているため、全有効性評価項目において、AUC_99を曝露量による予測因子として用いた。両曝露量指標とも間欠投与と連日投与の差を考慮している。また、全有効性評価項目の曝露量-反応解析において、サイクル1の投与8日目及び投与15日目の血清リン酸濃度のベースラインからの平均変化量も曝露量指標として評価した。

3.8.2.1. 完全奏効

3.8.2.1.1. 中央判定委員会による評価

CRCによる評価では、AUC_99の増加に伴い完全奏効の割合が僅かに上昇する傾向が認められた（Figure 19を参照）。しかし、この傾向は統計学的に有意ではなく、Q2の完全奏効率が比較的低かったこと及びQ3の完全奏効率が高かった（100%）ことに加えて、症例数が34例と十分な大きさではないことが影響したと考えられた（【DMB-21.148】参照）。

Figure 19: **曝露量とCRC評価に基づく完全奏効の関係の単変量ロジスティック回帰分析：AUC_99別**

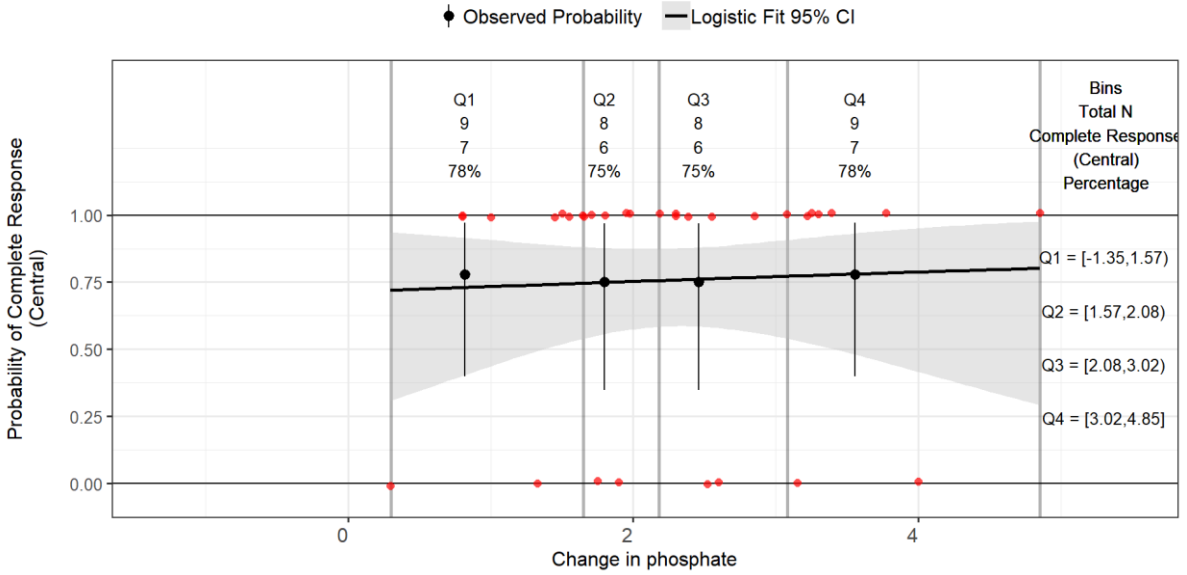


注：赤点は個別の観測値（完全奏効又はノンレスポンダー）の状態を示す。縦線入りの黒点は各曝露量四分位値における完全奏効率の中央値及び信頼区間を示す。黒色の実線及び網掛け部分は予測曲線及び95%信頼区間を示す。

Source:【DMB-21.148 Figure 7】

血清リン酸濃度の変化量の単変量モデルを視覚的に評価した結果、CRC評価に基づく完全奏効率との間に比較的平坦な関係が認められた（Figure 20を参照）。

Figure 20: **曝露量とCRC評価に基づく完全奏効の関係の単変量ロジスティック回帰分析：血清リン酸濃度の変化量別**



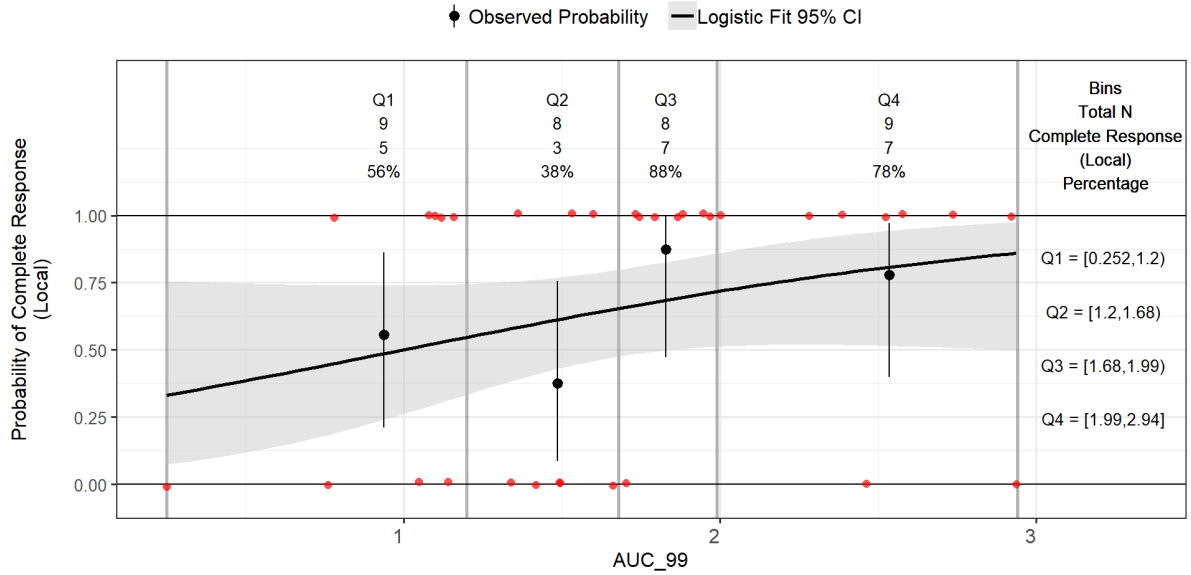
注：赤点は個別の観測値（完全奏効又はノンレスポンダー）の状態を示す。縦線入りの黒点は各曝露量四分位値における完全奏効率の中央値及び信頼区間を示す。黒色の実線及び網掛け部分は予測曲線及び95%信頼区間を示す。

Source:【DMB-21.148 Figure 8】

3.8.2.1.2. 治験責任（分担）医師判定

治験責任（分担）医師判定では、曝露量の増加に伴い完全奏効の確率が全体的に上昇することがAUC_99の単変量モデルの視覚的評価により示されたが、この傾向は統計学的に有意ではなかった（Figure 21を参照）。CRCによる評価で認められた傾向と同様、完全奏効の治験責任（分担）医師判定でもQ2の奏効率が比較的低く、Q3の奏効率が高いという傾向が示された。

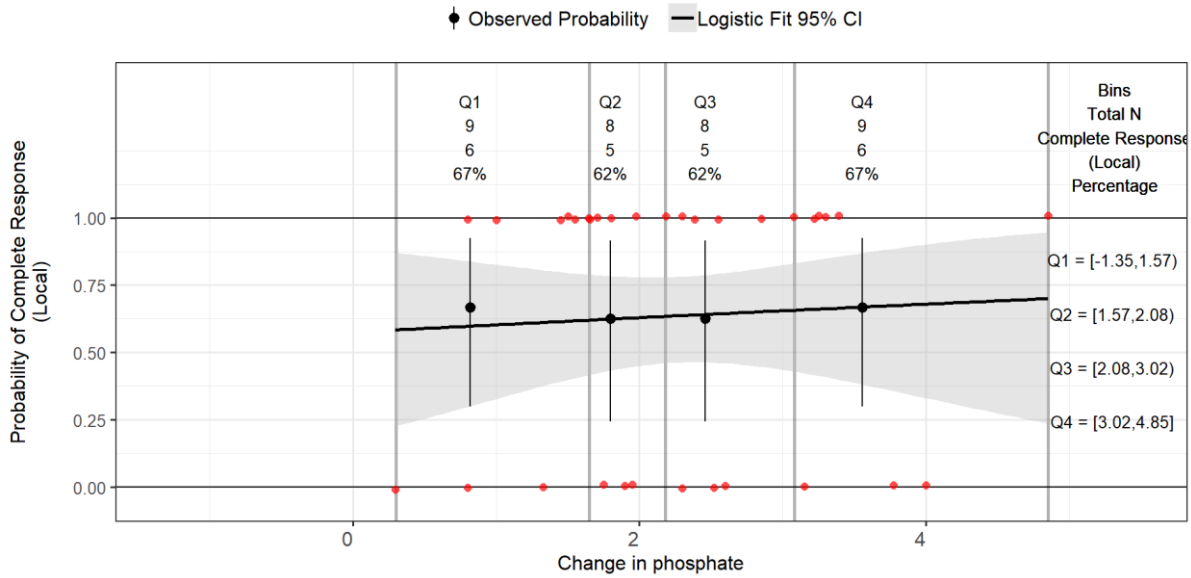
Figure 21: **曝露量と治験責任（分担）医師判定による完全奏効の関係の単変量ロジスティック回帰分析：AUC_99別**



注：赤点は個別の観測値（完全奏効又はノンレスポンダー）の状態を示す。縦線入りの黒点は各曝露量四分位値における完全奏効率の中央値及び信頼区間を示す。黒色の実線及び網掛け部分は予測曲線及び95%信頼区間を示す。
Source:【DMB-21.148 Figure 9】

血清リン酸濃度の変化量の単変量モデルを視覚的に評価した結果、治験責任（分担）医師判定による完全奏効率との間に比較的平坦な関係が認められた（Figure 22を参照）。

Figure 22: **曝露量と治験責任（分担）医師判定による完全奏効の関係の単変量ロジスティック回帰分析：血清リン酸濃度の変化量別**



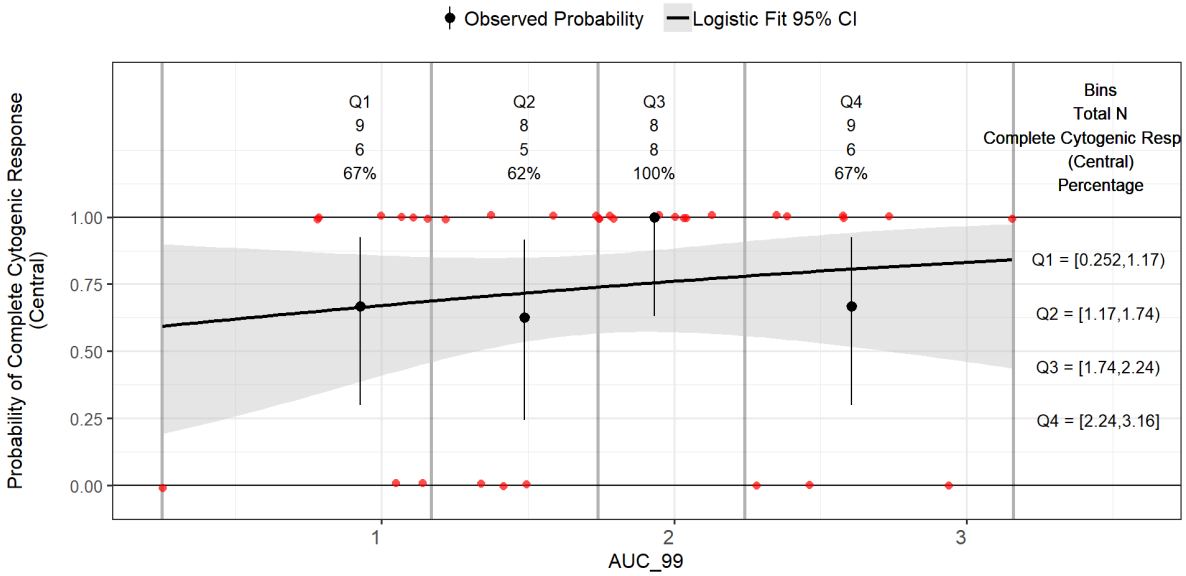
注：赤点は個別の観測値（完全奏効又はノンレスポンダー）の状態を示す。縦線入りの黒点は各曝露量四分位値における完全奏効率の中央値及び信頼区間を示す。黒色の実線及び網掛け部分は予測曲線及び95%信頼区間を示す。
Source:【DMB-21.148 Figure 10】

3.8.2.2. 細胞遺伝学的完全奏効

3.8.2.2.1. 中央判定

CRC評価では、曝露量の増加に伴い細胞遺伝学的完全奏効の割合が全体的に上昇することがAUC_99の単変量モデルの視覚的評価により示されたが、この傾向は統計学的に有意ではなかった（Figure 23を参照）。

Figure 23: **曝露量とCRC評価に基づく細胞遺伝学的完全奏効の関係の単変量ロジスティック回帰分析：AUC_99別**

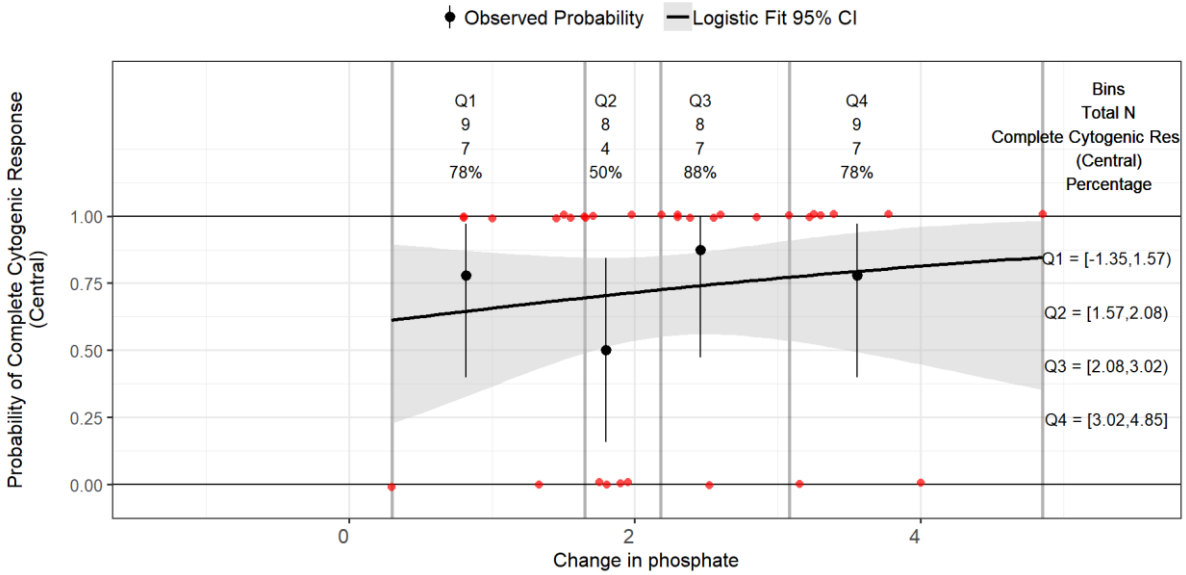


注：赤点は個別の観測値（完全奏効又はノンレスポンダー）の状態を示す。縦線入りの黒点は各曝露量四分位値における完全奏効率の中央値及び信頼区間を示す。黒色の実線及び網掛け部分は予測曲線及び95%信頼区間を示す。

Source:【DMB-21.148 Figure 11】

CRC評価では、血清リン酸濃度の変化量の増加に伴い細胞遺伝学的完全奏効の確率が上昇することが血清リン酸濃度の変化量の単変量モデルの視覚的評価により示されたが、この傾向は統計学的に有意ではなかった（Figure 24を参照）。

Figure 24: **曝露量とCRC評価に基づく細胞遺伝学的完全奏効の関係の単変量ロジスティック回帰分析：血清リン酸濃度の変化量別**



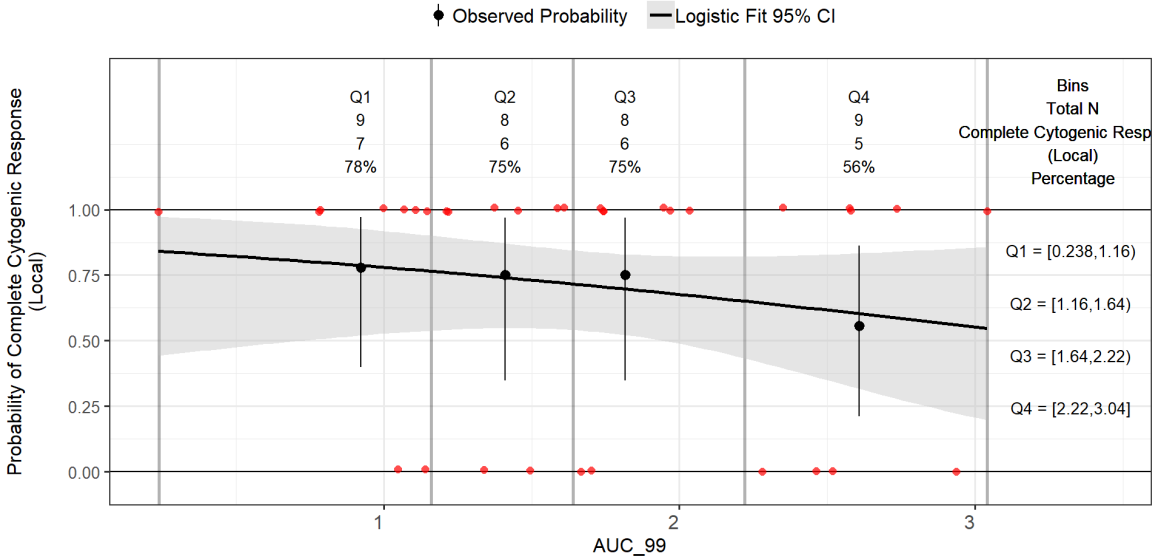
注：赤点は個別の観測値（完全奏効又はノンレスポンダー）の状態を示す。縦線入りの黒点は各曝露量四分位値における完全奏効率の中央値及び信頼区間を示す。黒色の実線及び網掛け部分は予測曲線及び95%信頼区間を示す。

Source:【DMB-21.148 Figure 12】

3.8.2.2.2. 治験責任（分担）医師判定

治験責任（分担）医師判定では、曝露量の増加に伴い細胞遺伝学的完全奏効の割合が全体的に低下することがAUC_99の単変量モデルの視覚的評価により示され（Figure 25を参照）、一部の被験者が下位の曝露量で完全奏効を達成したことが影響したものと考えられた。なお、この傾向は統計学的に有意ではなかった。

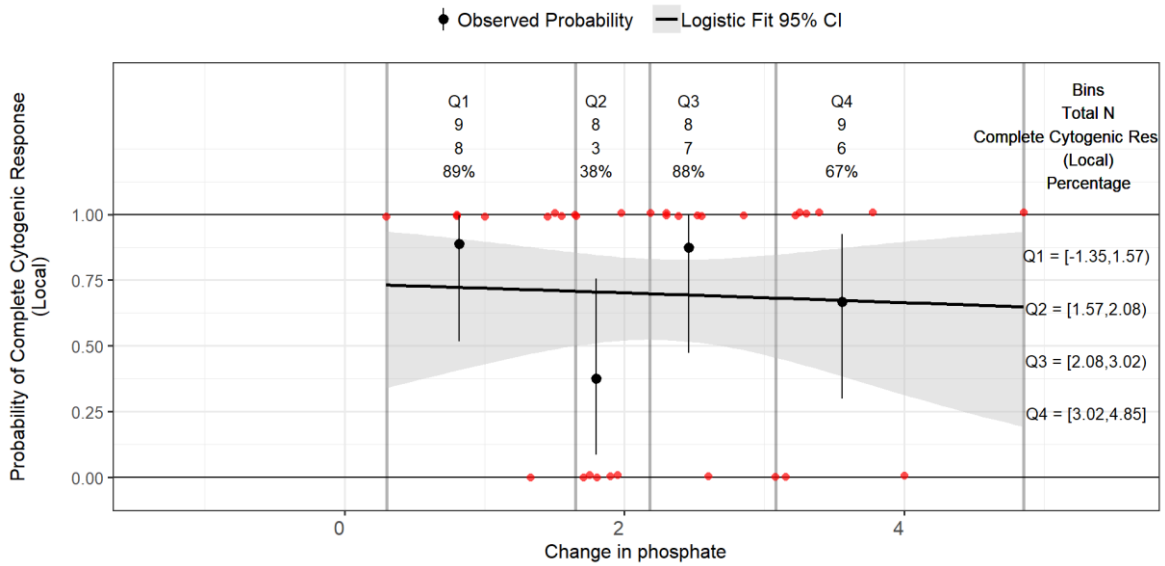
Figure 25: **曝露量と治験責任（分担）医師判定による細胞遺伝学的完全奏効の関係の単変量ロジスティック回帰分析：AUC_99別**



注：赤点は個別の観測値（完全奏効又はノンレスポンダー）の状態を示す。縦線入りの黒点は各曝露量四分位値における完全奏効率の中央値及び信頼区間を示す。黒色の実線及び網掛け部分は予測曲線及び95%信頼区間を示す。
Source:【DMB-21.148 Figure 13】

治験責任（分担）医師判定では、曝露量の増加に伴い細胞遺伝学的完全奏効の割合が全体的に低下することが血清リン酸濃度の変化量の単変量モデルの視覚的評価により示され（Figure 26を参照）、血清リン酸濃度の変化量が小さかった一部の被験者が完全奏効を達成したことが影響したものと考えられた。なお、この傾向は統計学的に有意ではなかった。

Figure 26: **曝露量と治験責任（分担）医師判定による細胞遺伝学的完全奏効の関係の単変量ロジスティック回帰分析：血清リン酸濃度の変化量別**



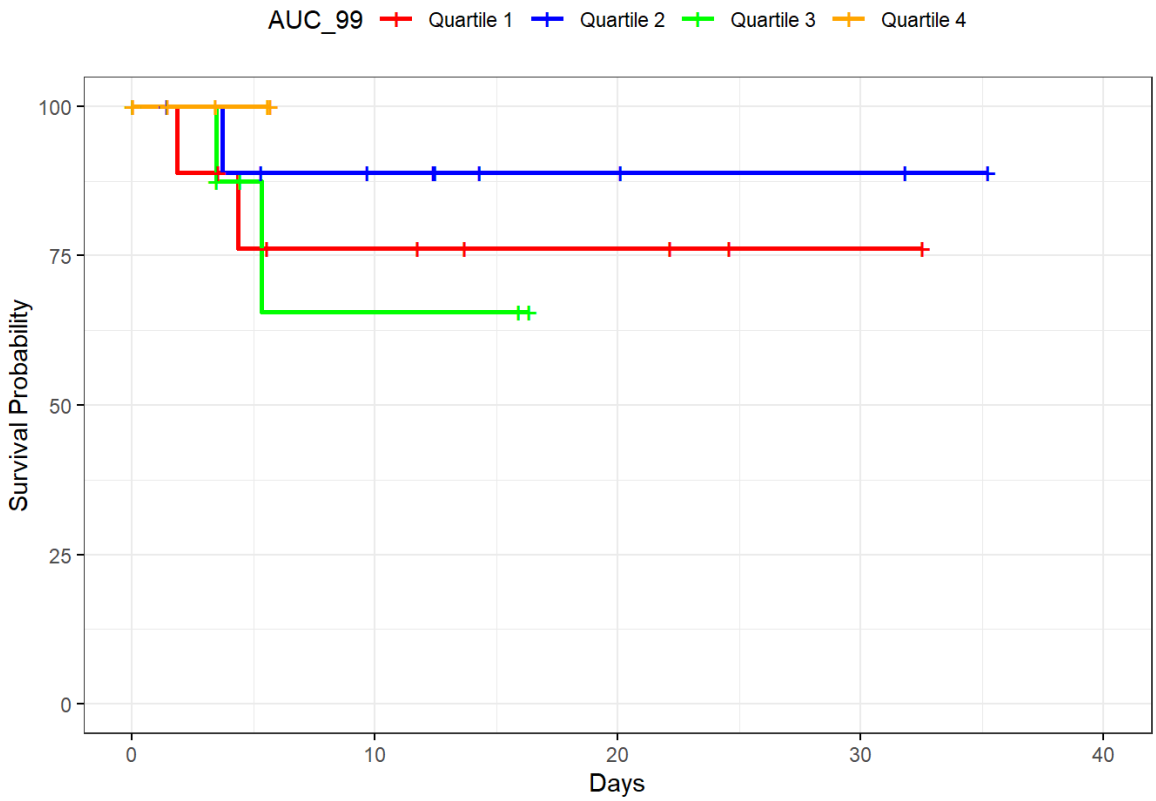
注：赤点は個別の観測値（完全奏効又はノンレスポンダー）の状態を示す。縦線入りの黒点は各曝露量四分位値における完全奏効率の中央値及び信頼区間を示す。黒色の実線及び網掛け部分は予測曲線及び95%信頼区間を示す。
Source:【DMB-21.148 Figure 14】

3.8.2.3. 無増悪生存期間

3.8.2.3.1. 中央判定委員会に基づく評価

AUC_99はPFSの有意な予測因子ではなかった。AUC_99の四分位別の奏効確率のカプランマイヤー曲線をFigure 27に示す。AUC_99の四分位とPFSとの間に明らかな関係は認められなかった。

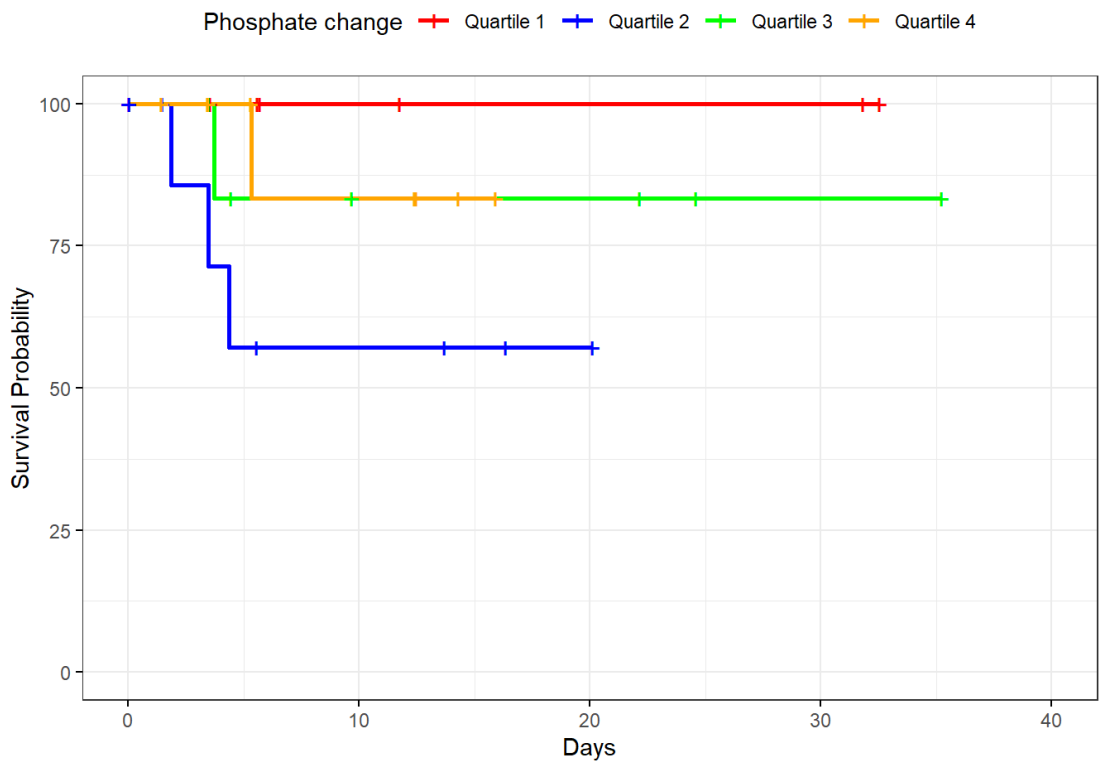
Figure 27: **曝露量とCRC評価に基づく無増悪生存期間の関係のカプランマイヤー曲線：AUC_99別**



Source:【DMB-21.148 Figure 15】

血清リン酸濃度の変化量はPFSの有意な予測因子ではなかった。血清リン酸濃度の変化量の四分位と奏効確率のカプランマイヤー曲線をFigure 28に示す。血清リン酸濃度の変化量の四分位とPFSとの間に明らかな関係は認められなかった。

Figure 28: **曝露量とCRC評価に基づく無増悪生存期間の関係のカプランマイヤー曲線：血清リン酸濃度の変化量別**

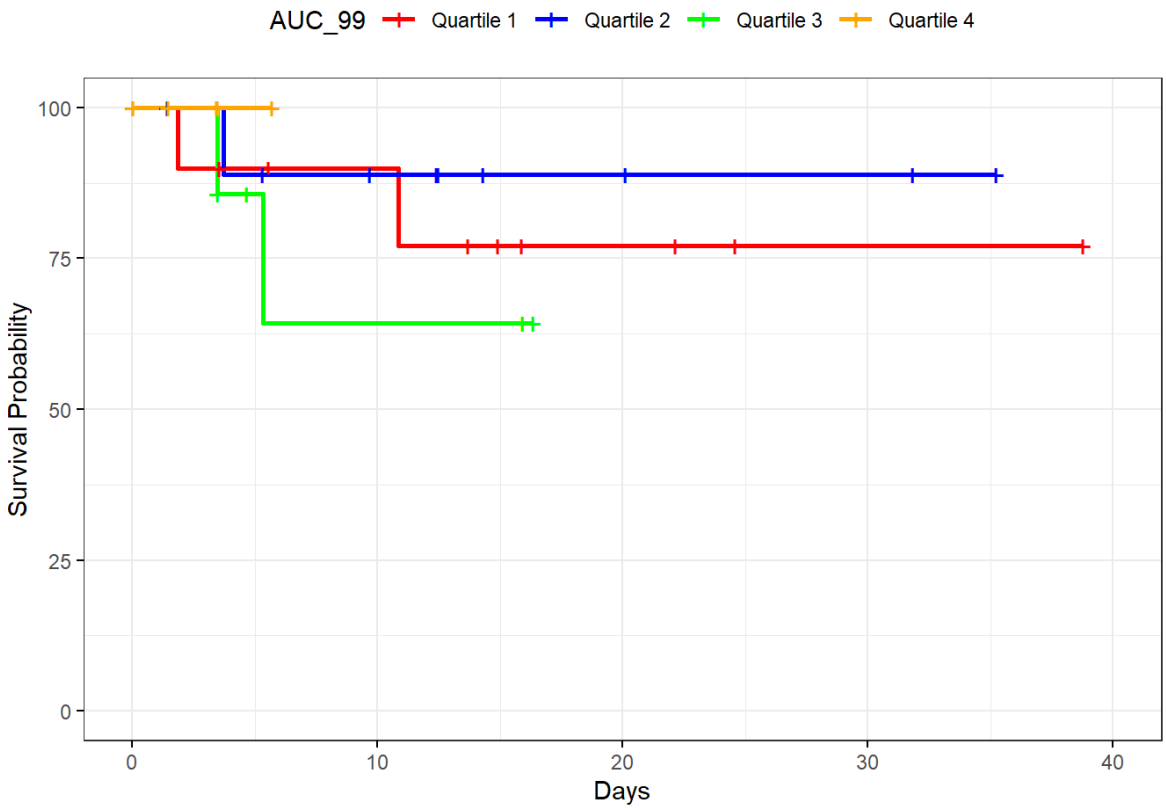


Source:【DMB-21.148 Figure 16】

3.8.2.3.2. 治験責任（分担）医師判定

AUC_99の四分位と奏効確率のカプランマイヤー曲線をFigure 29に示す。AUC_99の四分位とPFSとの間に明らかな関係は認められなかった。

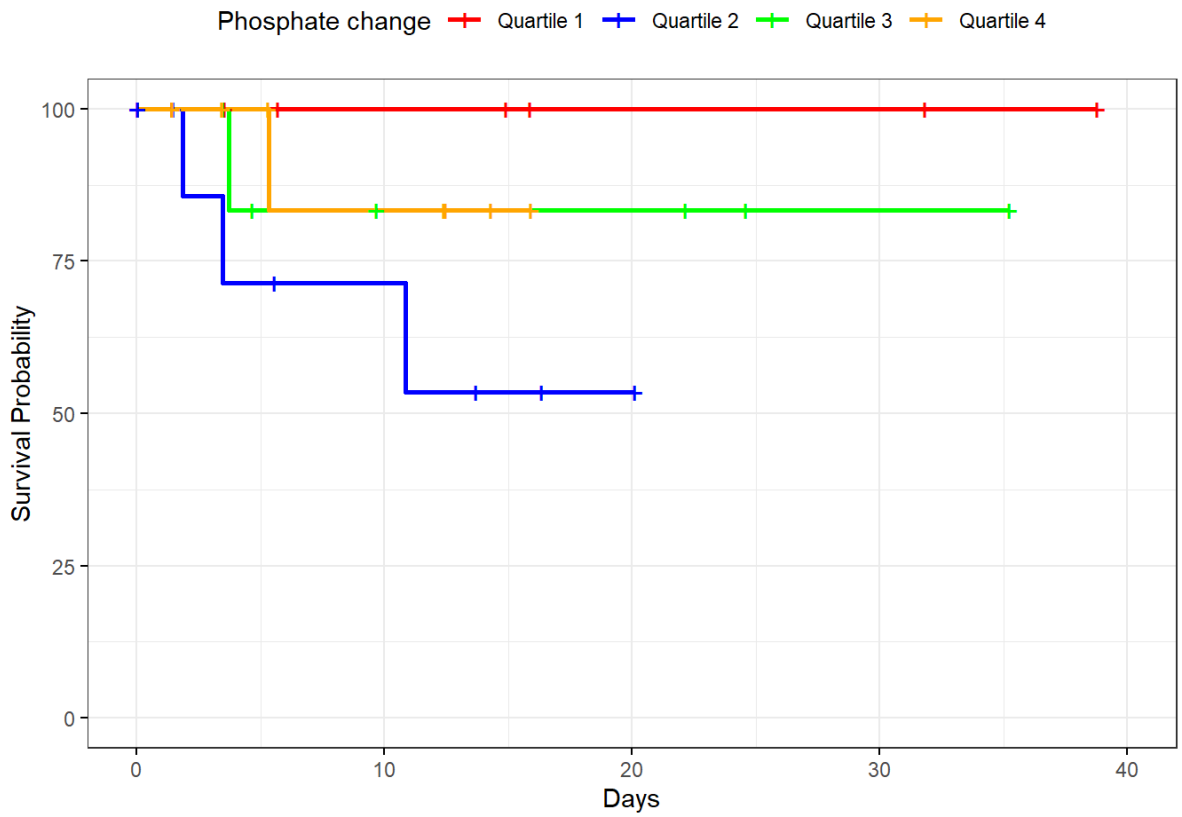
Figure 29: **曝露量と治験責任（分担）医師判定による無増悪生存期間の関係のカプランマイヤー曲線：AUC_99別**



Source:【DMB-21.148 Figure 17】

血清リン酸濃度の変化量の四分位と奏効確率のカプランマイヤー曲線をFigure 30に示す。血清リン酸濃度の変化量の四分位とPFSとの間に明らかな関係は認められなかった。

Figure 30: **曝露量と治験責任（分担）医師判定による無増悪生存期間の関係のカプランマイヤー曲線：血清リン酸濃度の変化量別**



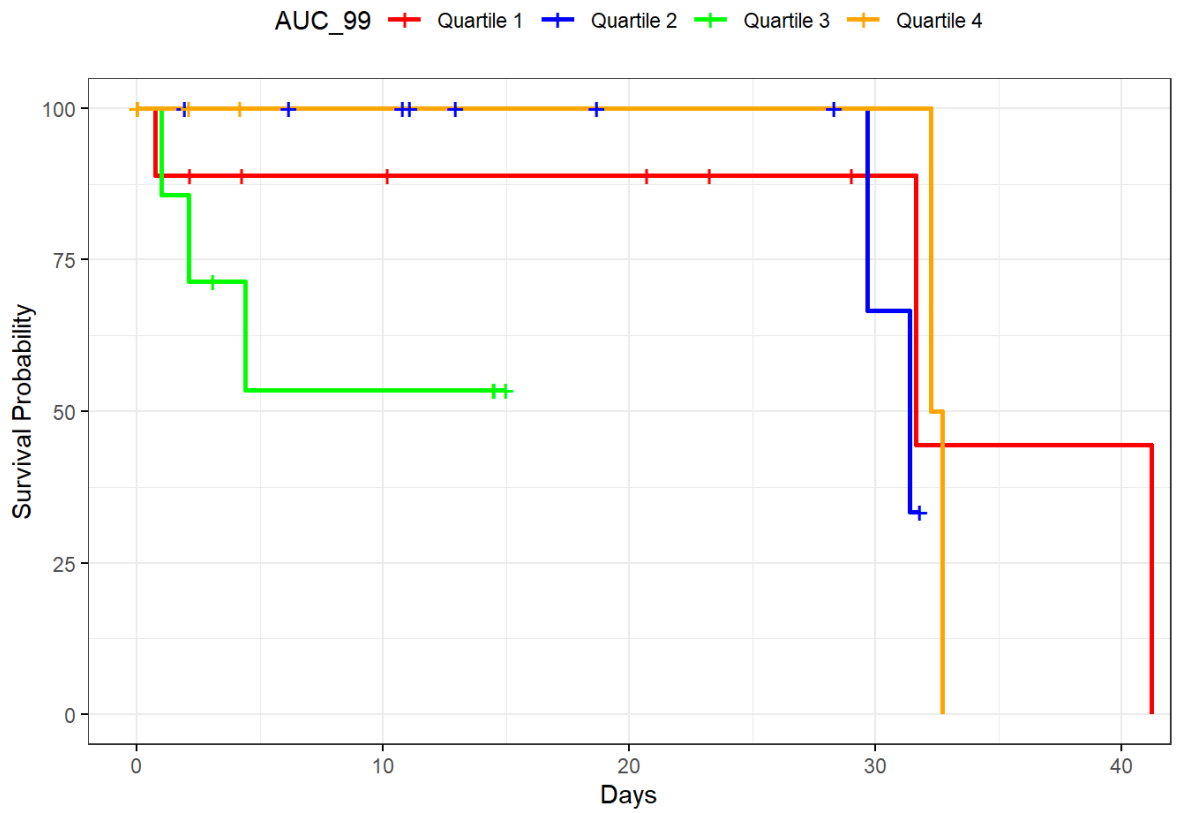
Source:【DMB-21.148 Figure 18】

3.8.2.4. 完全奏効期間

3.8.2.4.1. 中央判定委員会に基づく評価

AUC_99は奏効期間の有意な予測因子ではなかった。AUC_99と奏効確率のカプランマイヤー曲線をFigure 31に示す。AUC_99の四分位とDOCRとの間に明らかな関係は認められなかった。

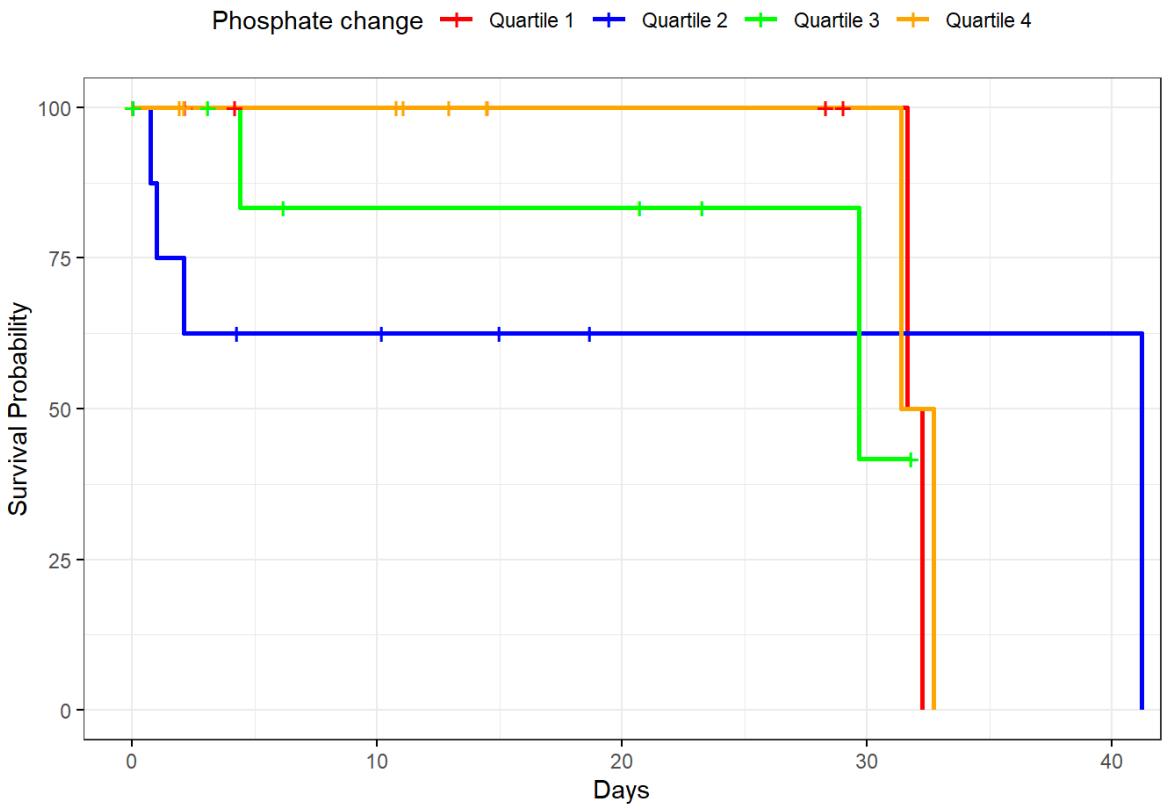
Figure 31: **曝露量とCRC評価に基づく完全奏効期間の関係のカプランマイヤー曲線：AUC_99別**



Source:【DMB-21.148 Figure 19】

血清リン酸濃度の変化量と奏効確率のカプランマイヤー曲線をFigure 32に示す。血清リン酸濃度の変化量の四分位とDOCRとの間に明らかな関係は認められなかった。

Figure 32: **曝露量とCRC評価に基づく完全奏効期間の関係のカプランマイヤー曲線：血清リン酸濃度の変化量別**

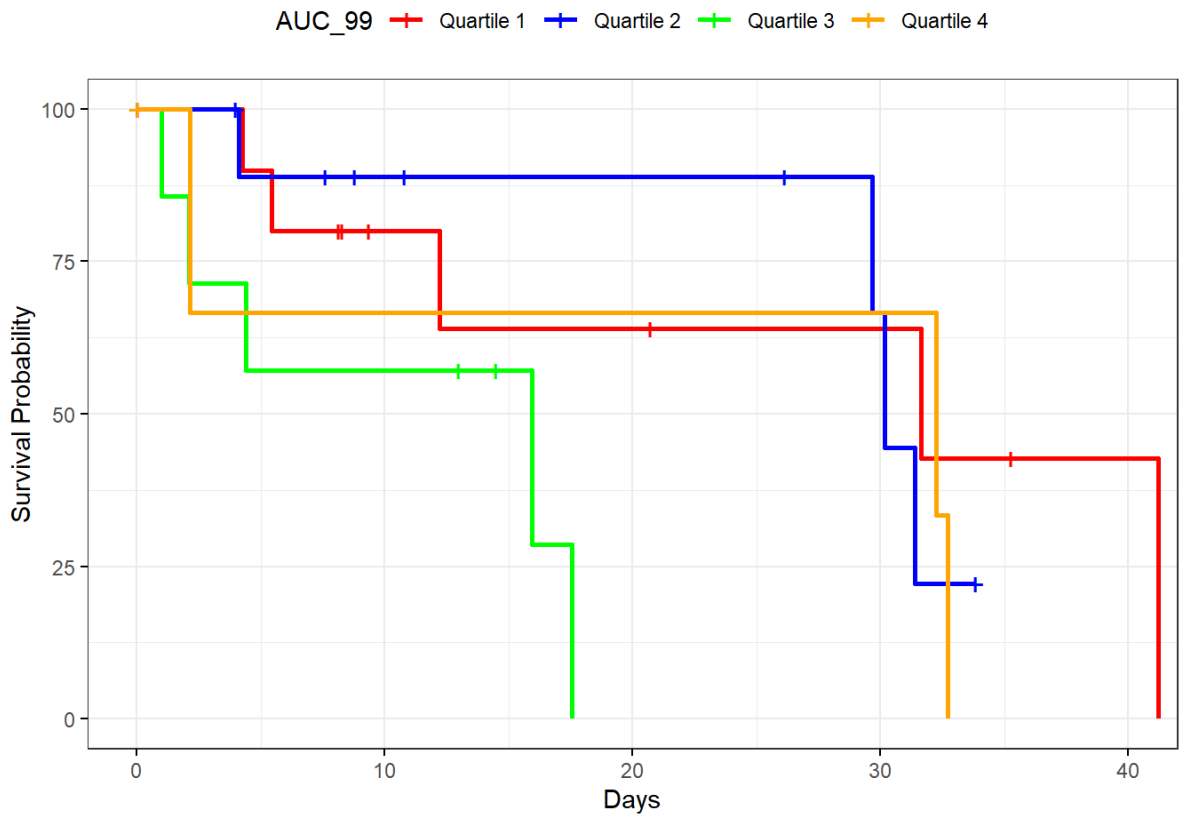


Source:【DMB-21.148 Figure 20】

3.8.2.4.2. 治験責任（分担）医師判定

AUC_99と奏効確率のカプランマイヤー曲線をFigure 33に示す。AUC_99の四分位とDOCRとの間に明らかな関係は認められなかった。

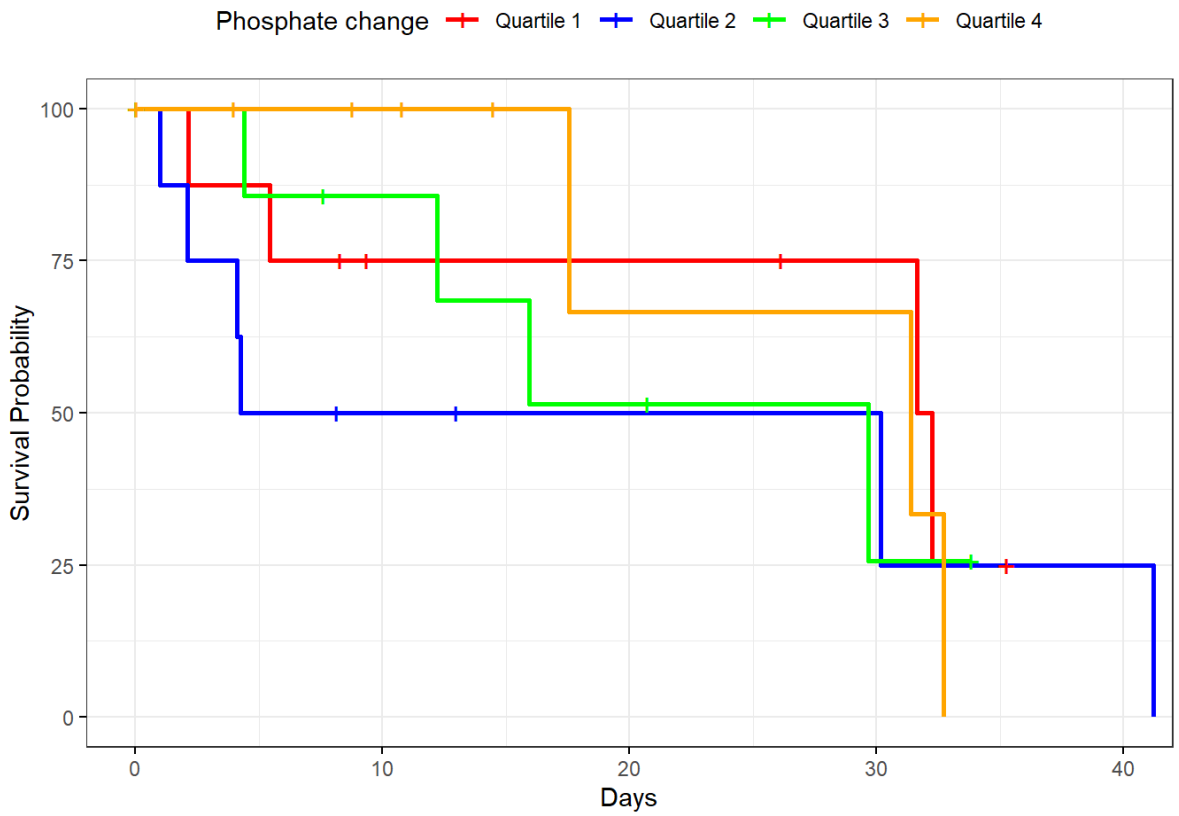
Figure 33: **曝露量と治験責任（分担）医師判定による完全奏効期間の関係のカプランマイヤー曲線：AUC_99別**



Source:【DMB-21.148 Figure 21】

血清リン酸濃度の変化量と奏効確率のカプランマイヤー曲線をFigure 34に示す。血清リン酸濃度の変化量の四分位とDOCRとの間に明らかな関係は認められなかった。

Figure 34: **曝露量と治験責任（分担）医師判定による完全奏効期間の関係のカプランマイヤー曲線：血清リン酸濃度の変化量別**

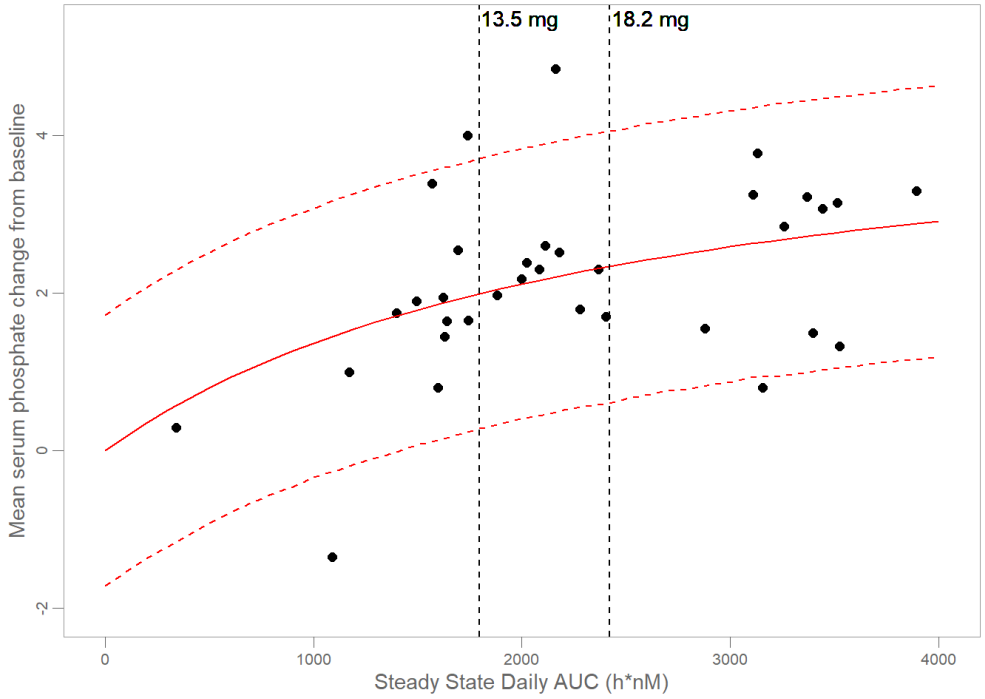


Source:【DMB-21.148 Figure 22】

3.8.2.5. ペミガチニブの曝露量と血清リン酸濃度のベースラインからの変化量の関係

AUC_{ss}と血清リン酸濃度の変化量の関係をE_{max}モデルによりモデル化した。予測された関係及び信頼区間のシミュレーション値をFigure 35に示す。

Figure 35: 血清リン酸濃度の変化量と定常状態でのAUCの関係



注：被験者の実データは黒色の点で示す。予測曲線を赤色の実線、90%信頼区間を赤色の破線で示す。90%信頼区間は、モデルの残差標準誤差を用いてシミュレーションした被験者のデータより算出した。垂直の破線は規定用量を投与した時の曝露量を示す。
Source:【DMB-21.148 Figure 23】

ペミガチニブ投与後の血清リン酸濃度のベースラインからのE_{max}は4.68 mg/dLと推定された。EC_{50}推定値は2,424 h·nM（ペミガチニブのAUC_{ss}）であり、ペミガチニブ18.2 mgによるAUC_{ss}の平均値に相当する。ベースライン時の血清リン酸濃度の平均値は2.16 mg/dLであり、ペミガチニブ投与後に推定される最高血清リン酸濃度（ベースライン＋E_{max}）は6.84 mg/dLであった。

3.8.2.6. 要約

- 2値変数の評価項目である完全奏効及び細胞遺伝学的完全奏効に関する有効性の曝露量-反応解析により、多くの被験者でCRC評価及び治験責任（分担）医師評価に基づく奏効が得られたことが示された。CRC評価に基づく完全奏効率及び細胞遺伝学的完全奏効率はそれぞれ76.5%及び73.5%であった。治験責任（分担）医師評価に基づく完全奏効率及び細胞遺伝学的完全奏効率はそれぞれ64.7%及び70.6%であり、CRC評価と比較して僅かに低かった。しかし、奏効をモデル化したところ、薬物曝露量はペミガチニブ 13.5 mg QD投与時の奏効の予測因子ではなかった。血清リン酸濃度のベースラインからの変化量も奏効の予測因子ではなかった。
- イベント発生までの期間の評価項目であるPFS及びDOCRに関する有効性の曝露量-反応解析により、曝露量はペミガチニブ 13.5 mg QD投与時のCRC評価及び治験責任（分担）医師評価に基づく奏効の予測因子ではないことが示された。血清リン酸濃度のベースラインからの変化量も奏効の予測因子ではなかった。
- E_{max}モデルにより、血清リン酸濃度のベースラインからの変化量と定常状態でのAUCの関係をモデル化した。EC_{50}推定値は2,424 h·nMであり、ペミガチニブ 18.2 mg投与時の母集団平均値に相当する。ペミガチニブ投与後の血清リン酸濃度のベースラインからの最大変化量は4.68 mg/dLと推定された。

3.8.3. 安全性の曝露量-反応解析の結果

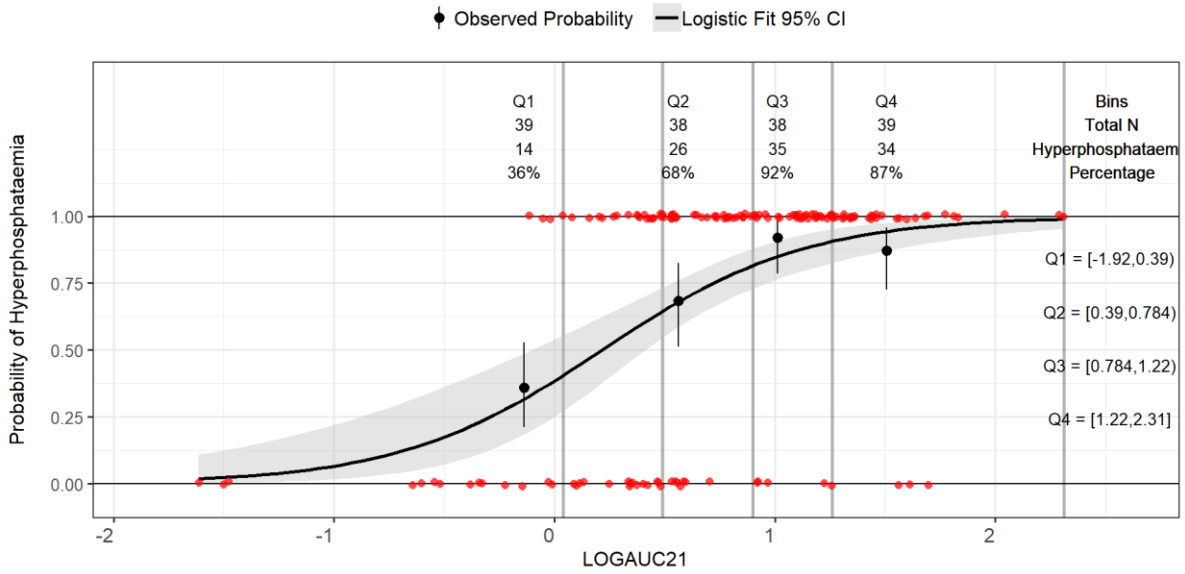
安全性評価項目の高リン血症、口内乾燥、爪毒性、脱毛症及び口内炎は、発現割合が20%以上であったため解析に含めた。安全性評価項目の疲労及び下痢は発現割合が約20%であり、臨床的重要性を考慮して解析に含めた。

単変量ロジスティック回帰により、規定の安全性評価項目のフルモデル構築に用いる曝露量を選択した。全評価項目で、AUC_21の対数変換値を最良の曝露量として選択し使用した。

3.8.3.1. 高リン血症

基本モデルによる曝露量と安全性評価項目の高リン血症との関係をFigure 36に示す。

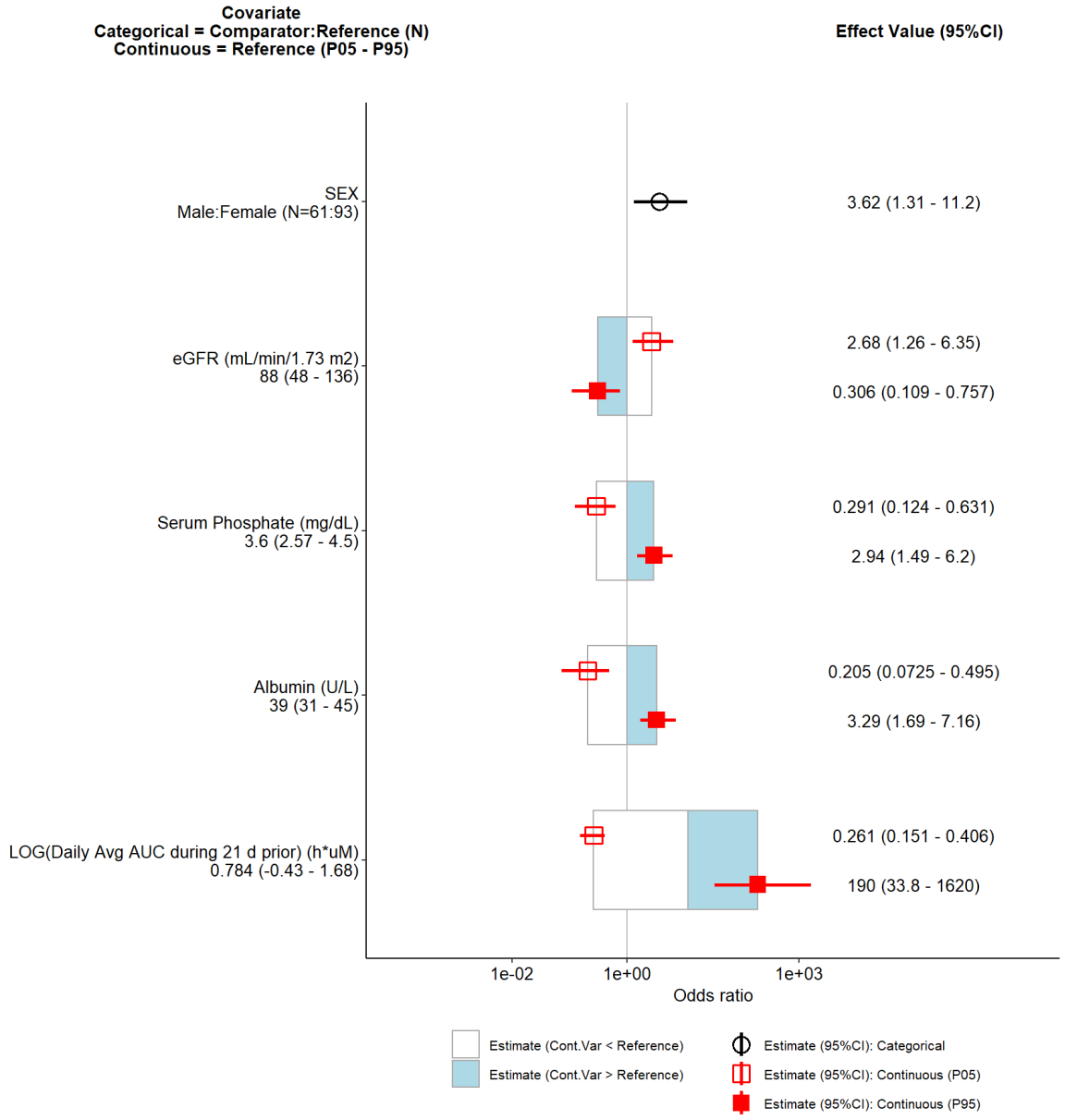
Figure 36: 安全性評価項目の単変量ロジスティック回帰分析：高リン血症



注：赤点は個別の観測値（完全奏効又はノンレスポンダー）の状態を示す。縦線入りの黒点は各曝露量四分位値における完全奏効率の中央値及び信頼区間を示す。黒色の実線及び網掛け部分は予測曲線及び95%信頼区間を示す。
Source:【DMB-21.148 Figure 26】

高リン血症の発現リスクに対する共変量の影響をFigure 37に要約する。男性における高リン血症の発現リスクは女性の約3.6倍である。ベースライン時のeGFRが低かった被験者は高リン血症の発現リスクが高いと推定され、実測値が5パーセンタイル値（48 mL/min/1.73m^2）の被験者における、参照群の被験者（eGFR = 88 mL/min/1.73m^2）に対するオッズ比は2.7であった。一方、ベースライン時の血清リン酸濃度及びアルブミン濃度の上昇に伴い高リン血症の発現割合は上昇し、ベースライン時の血清リン酸濃度及びアルブミン濃度の実測値が95パーセンタイル値（それぞれ4.5 mg/dL及び45 U/L）の被験者における、参照群の被験者（リン酸塩 = 3.5 mg/dL、アルブミン = 39 U/L）に対するオッズ比はそれぞれ2.94及び3.29であった。

Figure 37:　　安全性評価項目に対する共変量の影響：高リン血症（最終モデル）



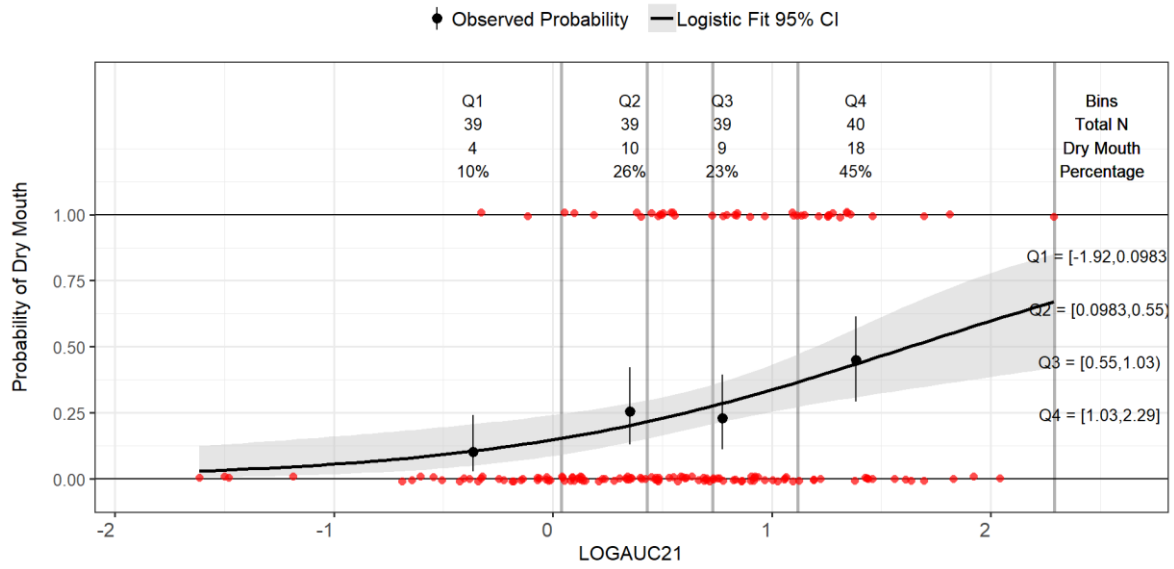
注：基準とする被験者は6[redacted]歳の[redacted]性で、体重は7[redacted]kg、ASTは26 U/L、アルブミンは38.5 g/L、総ビリルビンは8.55 µM、eGFRは88 mL/min/1.73 m^2とした。AUC_21の対数変換値におけるオッズ比は、基準とする被験者に対して正規化していない。
Source:【DMB-21.148 Figure 28】

最終モデルでは、連日投与スケジュールと仮定して参照群の被験者に6、9、13.5及び20 mgの用量で投与した時の高リン血症の発現割合の推定値はそれぞれ33.3%、63.9%、86.2%及び95.5%であった。間欠投与スケジュールと仮定して参照群の被験者に6、9、13.5及び20 mgの用量で投与した時の高リン血症の発現割合の推定値はそれぞれ12.3%、33.3%、63.9%及び85.5%であった。

3.8.3.2.　口内乾燥

基本モデルによる曝露量と安全性評価項目の口内乾燥との関係をFigure 38に示す。

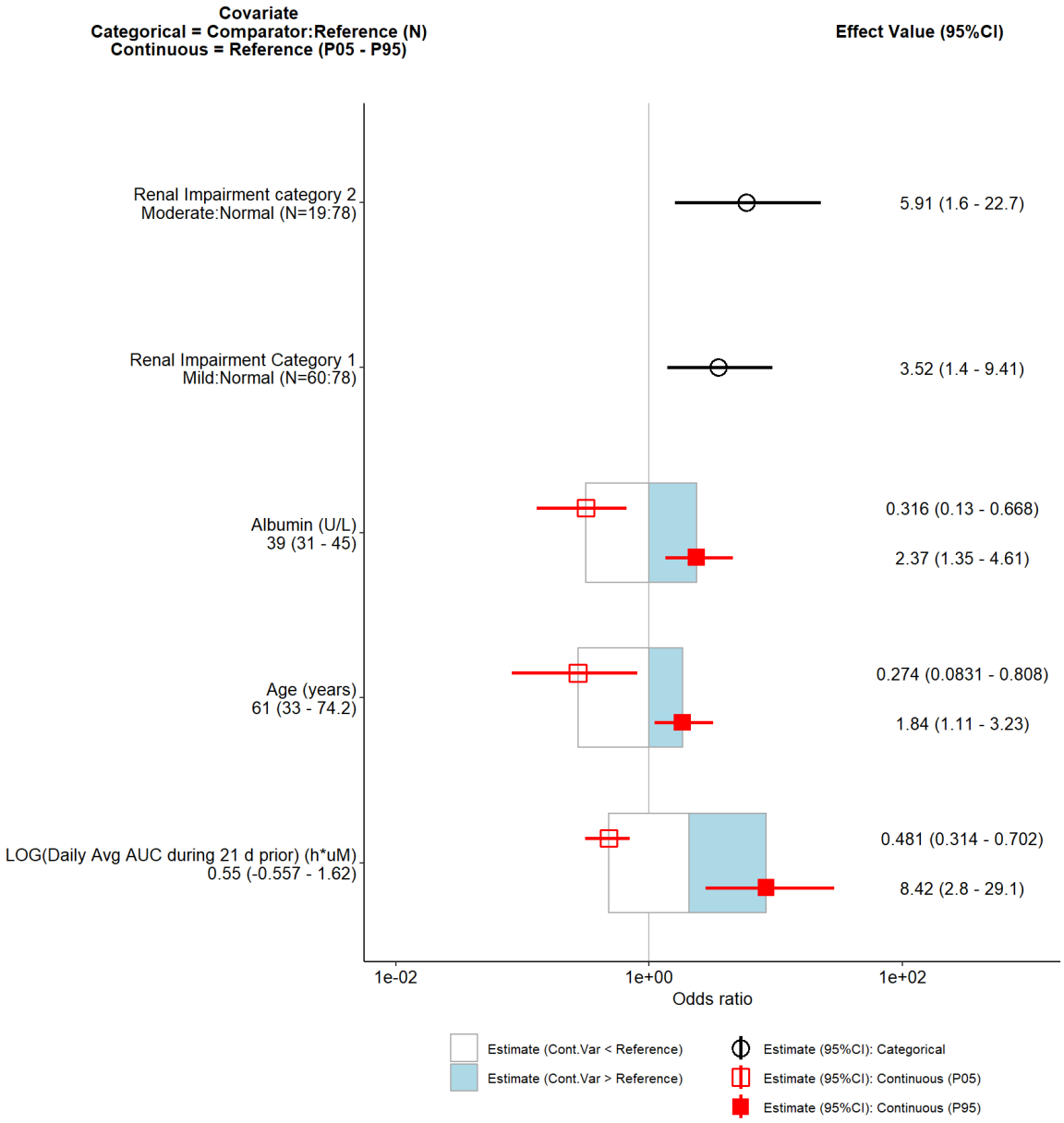
Figure 38:　安全性評価項目の単変量ロジスティック回帰分析：口内乾燥



注：赤点は個別の観測値（完全奏効又はノンレスポンダー）の状態を示す。縦線入りの黒点は各曝露量四分位値における完全奏効率の中央値及び信頼区間を示す。黒色の実線及び網掛け部分は予測曲線及び95%信頼区間を示す。
Source:【DMB-21.148 Figure 29】

口内乾燥の発現リスクに対する共変量の影響をFigure 39に要約する。口内乾燥の発現リスクは腎機能障害の重症度と共に上昇すると推定された。軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者における、腎機能が正常な被験者に対するオッズ比はそれぞれ3.52及び5.91であった。同様に、ベースライン時の血清アルブミン濃度及び年齢の上昇と共に口内乾燥の発現割合が上昇する傾向がみられ、ベースライン時の血清アルブミン濃度及び年齢の実測値が95パーセンタイル値（それぞれ45 U/L及び74歳）の被験者における、参照群の被験者（アルブミン＝39 U/L、年齢＝61歳）に対するオッズ比はそれぞれ2.37及び1.84であった。

Figure 39:　安全性評価項目に対する共変量の影響：口内乾燥（最終モデル）



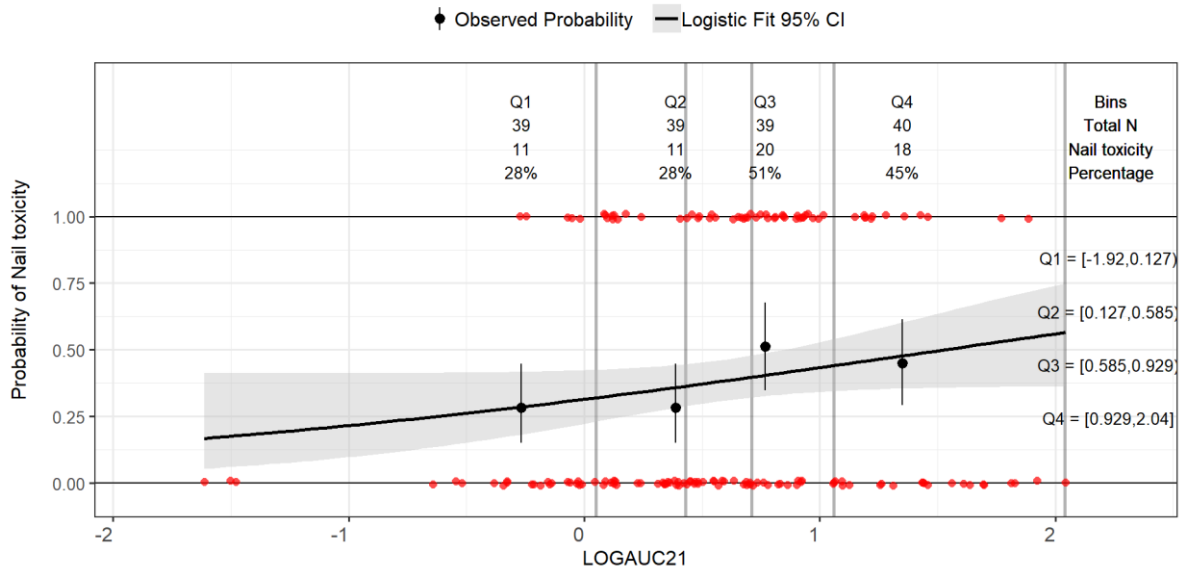
注：基準とする被験者は6[redacted]歳の[redacted]性で、体重は7[redacted]kg、ASTは26 U/L、アルブミンは38.5 g/L、総ビリルビンは8.55 µM、eGFRは88 mL/min/1.73 m^2とした。AUC_21の対数変換値におけるオッズ比は、基準とする被験者に対して正規化していない。
Source:【DMB-21.148 Figure 31】

連日投与スケジュールと仮定して参照群の被験者に6、9、13.5及び20 mgの用量で投与した時の口内乾燥の発現割合の推定値はそれぞれ7.95%、12.8%、20.1%及び29.6%である。間欠投与スケジュールと仮定して参照群の被験者に6、9、13.5及び20 mgの用量で投与した時の口内乾燥の発現割合の推定値はそれぞれ4.82%、7.95%、12.8%及び19.8%である。

3.8.3.3.　爪毒性

基本モデルによる曝露量と安全性評価項目の爪毒性との関係をFigure 40に示す。

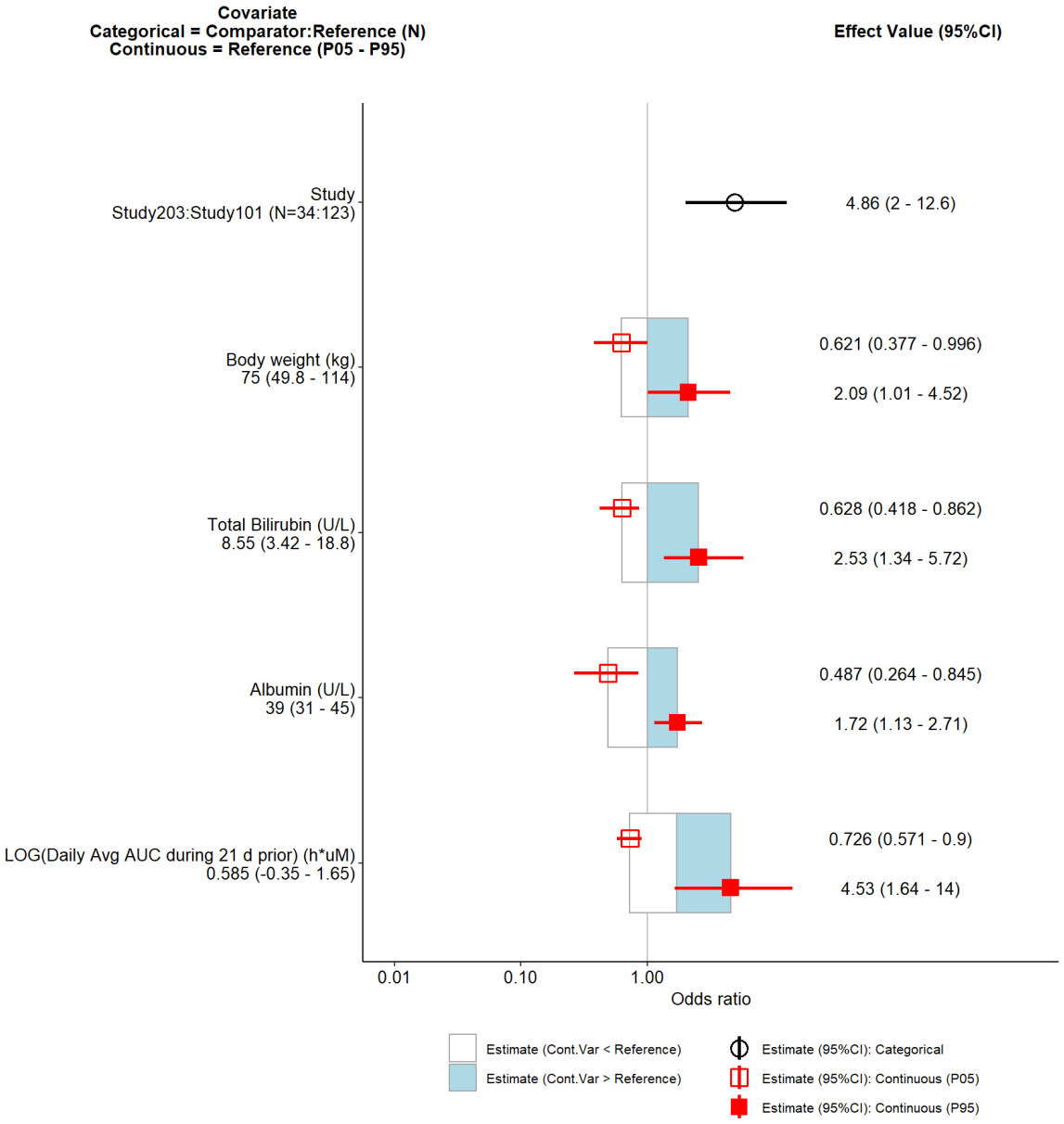
Figure 40:　安全性評価項目の単変量ロジスティック回帰分析：爪毒性



注：赤点は個別の観測値（完全奏効又はノンレスポンダー）の状態を示す。縦線入りの黒点は各曝露量四分位値における完全奏効率の中央値及び信頼区間を示す。黒色の実線及び網掛け部分は予測曲線及び95%信頼区間を示す。
Source:【DMB-21.148 Figure 32】

爪毒性の発現リスクに対する共変量の影響をFigure 41に要約する。爪毒性の発現リスクは、体重、ビリルビン濃度及びアルブミン濃度の上昇と共に上昇すると推定された。これらの共変量の実測値が95パーセンタイル値（体重＝114 kg、ビリルビン＝18.8 U/L及びアルブミン＝45 U/L）の被験者における、参照群の被験者（体重＝75 kg、ビリルビン＝8.55 U/L及びアルブミン＝39 U/L）に対するオッズ比はそれぞれ2.09、2.53及び1.72であった。INCB 54828-203試験の被験者は、INCB 54828-101試験の被験者と比較して爪毒性の発現リスクが高く、オッズ比は4.86と推定された。

Figure 41:　安全性評価項目に対する共変量の影響：爪毒性（最終モデル）



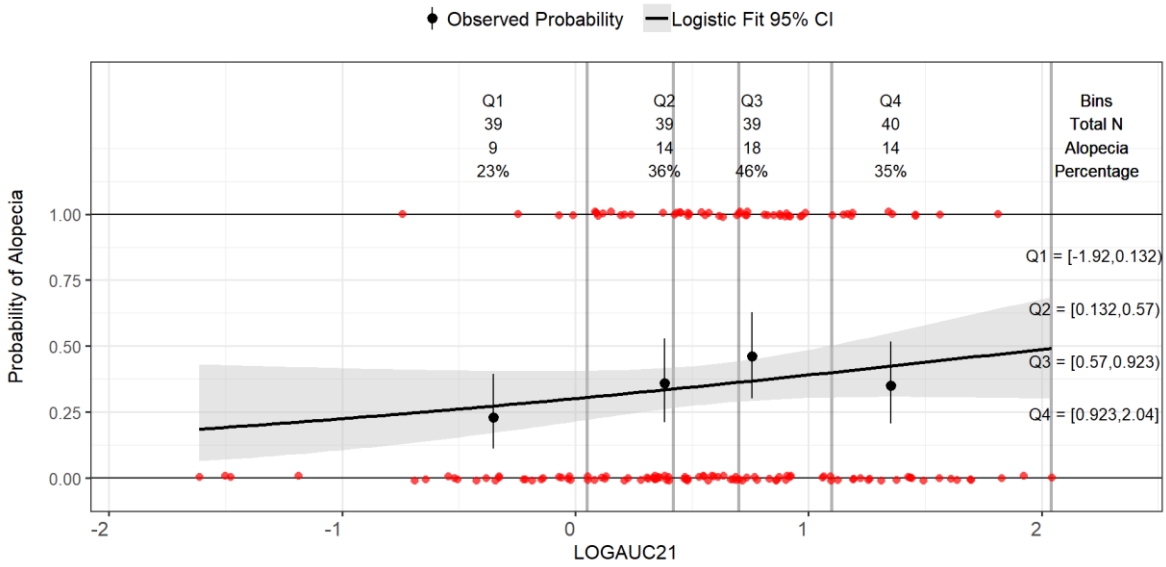
注：基準とする被験者は6[redacted]歳の[redacted]性で、体重は7[redacted]kg、ASTは26 U/L、アルブミンは38.5 g/L、総ビリルビンは8.55 µM、eGFRは88 mL/min/1.73 m^2とした。AUC_21の対数変換値におけるオッズ比は、基準とする被験者に対して正規化していない。
Source:【DMB-21.148 Figure 34】

連日投与スケジュールと仮定して参照群の被験者に6、9、13.5及び20 mgの用量で投与した時の爪毒性の発現割合の推定値はそれぞれ19.7%、26.2%、33.9%及び42.4%である。間欠投与スケジュールと仮定して参照群の被験者に6、9、13.5及び20 mgの用量で投与した時の爪毒性の発現割合の推定値はそれぞれ14.4%、19.7%、26.2%及び33.7%である。

3.8.3.4.　脱毛症

基本モデルによる曝露量と安全性評価項目の脱毛症との関係をFigure 42に示す。

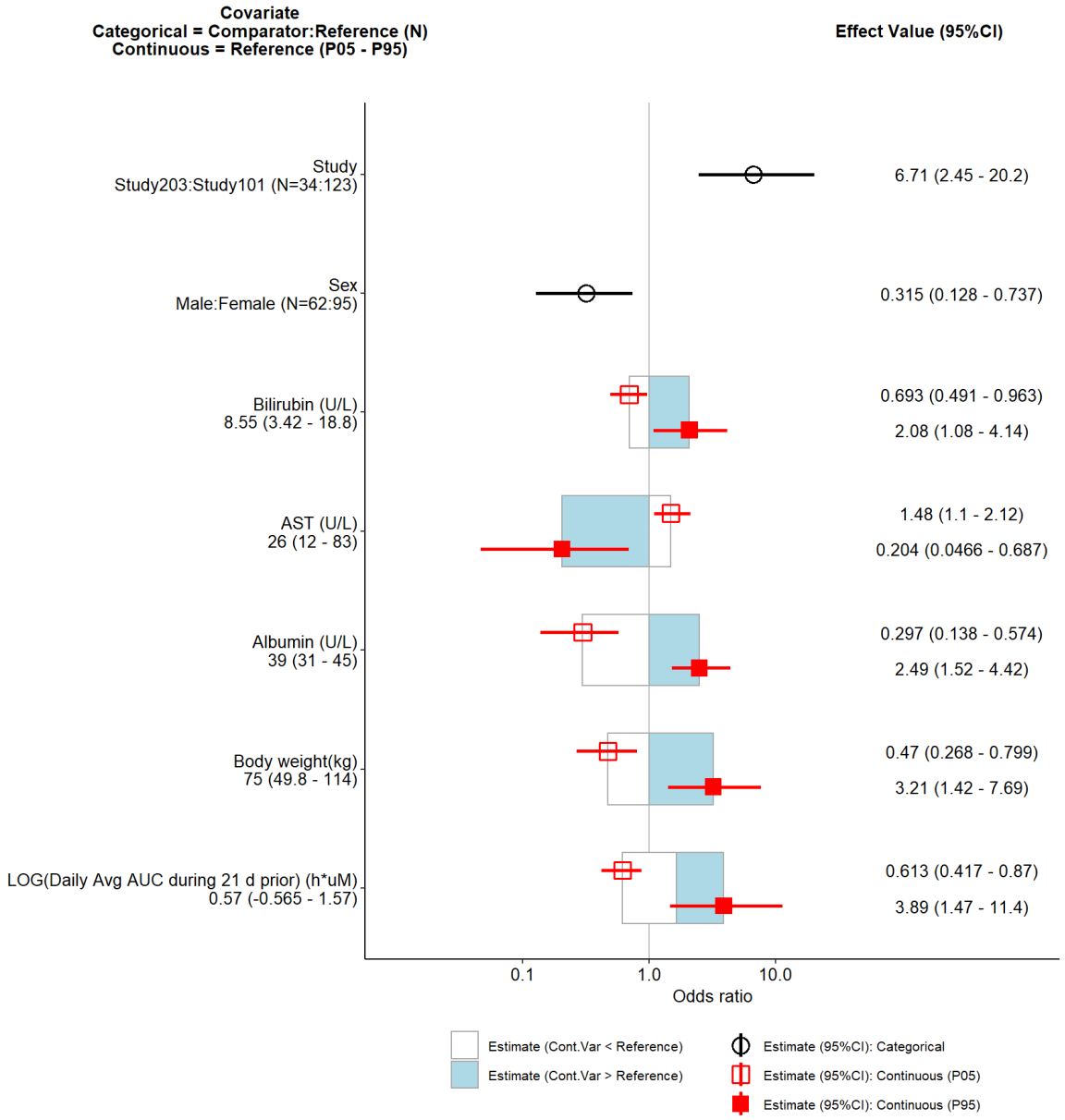
Figure 42:　安全性評価項目の単変量ロジスティック回帰分析：脱毛症



注：赤点は個別の観測値（完全奏効又はノンレスポンダー）の状態を示す。縦線入りの黒点は各曝露量四分位値における完全奏効率の中央値及び信頼区間を示す。黒色の実線及び網掛け部分は予測曲線及び95%信頼区間を示す。
Source:【DMB-21.148 Figure 35】

脱毛症の発現リスクに対する共変量の影響をFigure 43に要約する。脱毛症の発現リスクは女性の方が高いと推定され、男性に対するオッズ比は3.17であった。ベースライン時のASTが低かった被験者も脱毛症の発現リスクが高く、実測値が5パーセンタイル値（12 U/L）の被験者における、参照群の被験者（26 U/L）に対するオッズ比は1.48と推定された。一方、脱毛症の発現リスクは、ベースライン時のビリルビン濃度、アルブミン濃度及び体重と共に上昇すると推定された。これらの共変量の実測値が95パーセンタイル値（ビリルビン＝18.8 U/L、アルブミン＝45 U/L、体重＝114 kg）の被験者における、参照群の被験者（ビリルビン＝8.55 U/L、アルブミン＝39 U/L、体重＝75 kg）に対するオッズ比はそれぞれ2.08、2.49及び3.21と推定された。INCB 54828-203試験の被験者は、INCB 54828-101試験の被験者と比較して脱毛症の発現リスクが高く、オッズ比は6.71と推定された。

Figure 43: 安全性評価項目に対する共変量の影響：脱毛症（最終モデル）



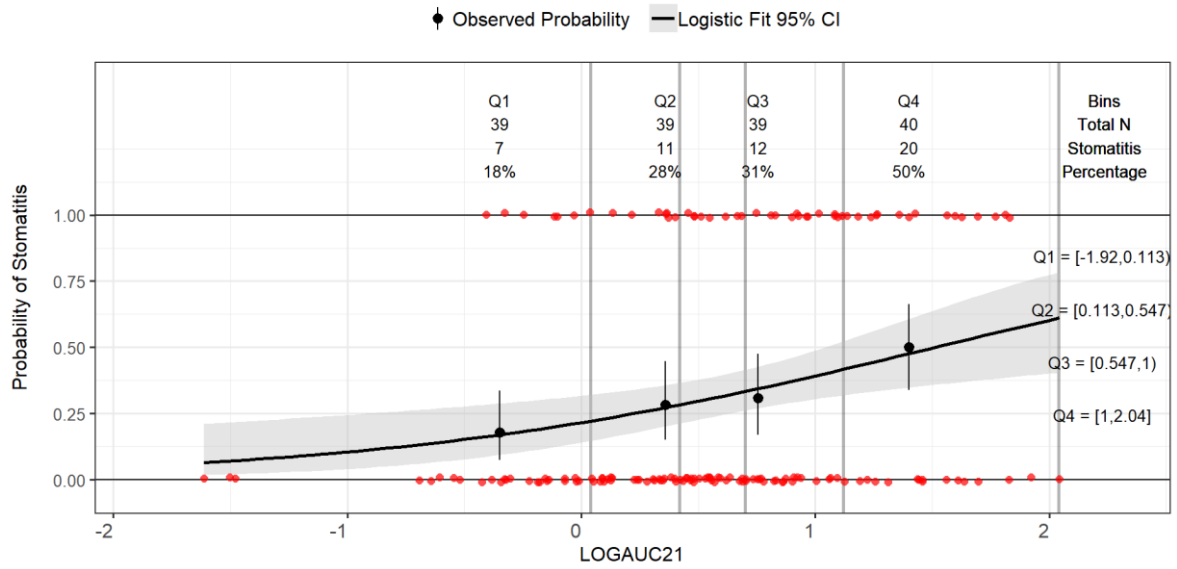
注：基準とする被験者は6[redacted]歳の[redacted]性で、体重は7[redacted] kg、ASTは26 U/L、アルブミンは38.5 g/L、総ビリルビンは8.55 µM、eGFRは88 mL/min/1.73 m^2とした。AUC_21の対数変換値におけるオッズ比は、基準とする被験者に対して正規化していない。
Source:【DMB-21.148 Figure 37】

連日投与スケジュールと仮定して参照群の被験者に6、9、13.5及び20 mgの用量で投与した時の脱毛症の発現割合の推定値はそれぞれ10.5%、14.3%、19.1%及び24.9%である。間欠投与スケジュールと仮定して参照群の被験者に6、9、13.5及び20 mgの用量で投与した時の脱毛症の発現割合の推定値はそれぞれ7.62%、10.5%、14.3%及び19.0%である。

3.8.3.5. 口内炎

基本モデルによる曝露量と安全性評価項目の口内炎との関係をFigure 44に示す。

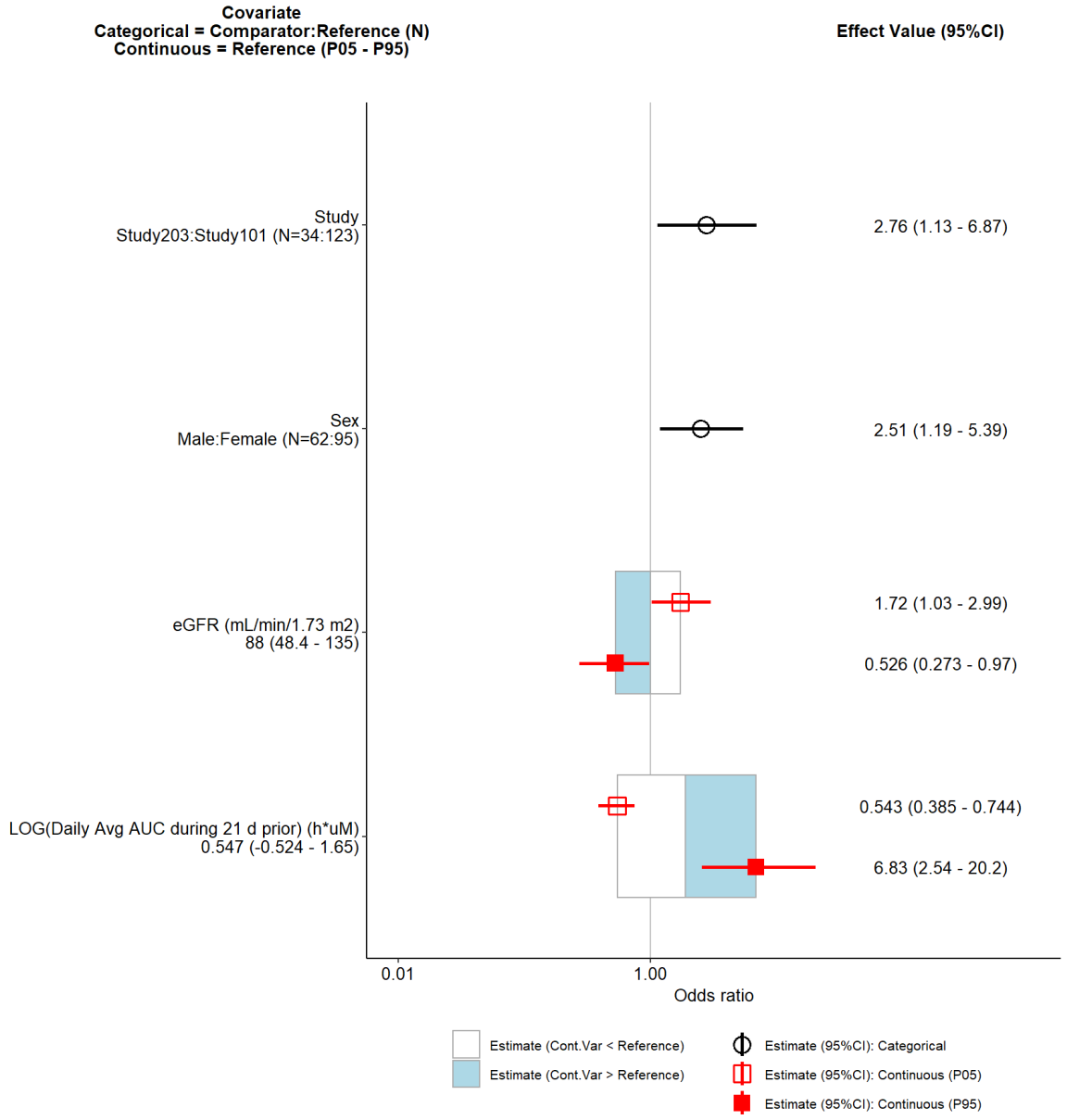
Figure 44: 安全性評価項目の単変量ロジスティック回帰分析：口内炎



注：赤点は個別の観測値（完全奏効又はノンレスポンダー）の状態を示す。縦線入りの黒点は各曝露量四分位値における完全奏効率の中央値及び信頼区間を示す。黒色の実線及び網掛け部分は予測曲線及び95%信頼区間を示す。
Source:【DMB-21.148 Figure 38】

口内炎の発現リスクに対する共変量の影響をFigure 45に要約する。口内炎の発現リスクは男性の方が高いと推定され、女性に対するオッズ比は2.51であった。ベースライン時のeGFRが低かった被験者は口内炎の発現リスクが高いと推定され、実測値が5パーセンタイル値（48 mL/min/1.73m^2）の被験者における、参照群の被験者（eGFR = 88 mL/min/1.73m^2）に対するオッズ比は1.72であった。INCB 54828-203試験の患者は、INCB 54828-101試験の被験者と比較して口内炎の発現リスクが高く、オッズ比は2.76と推定された。

Figure 45:　　安全性評価項目に対する共変量の影響：口内炎（最終モデル）



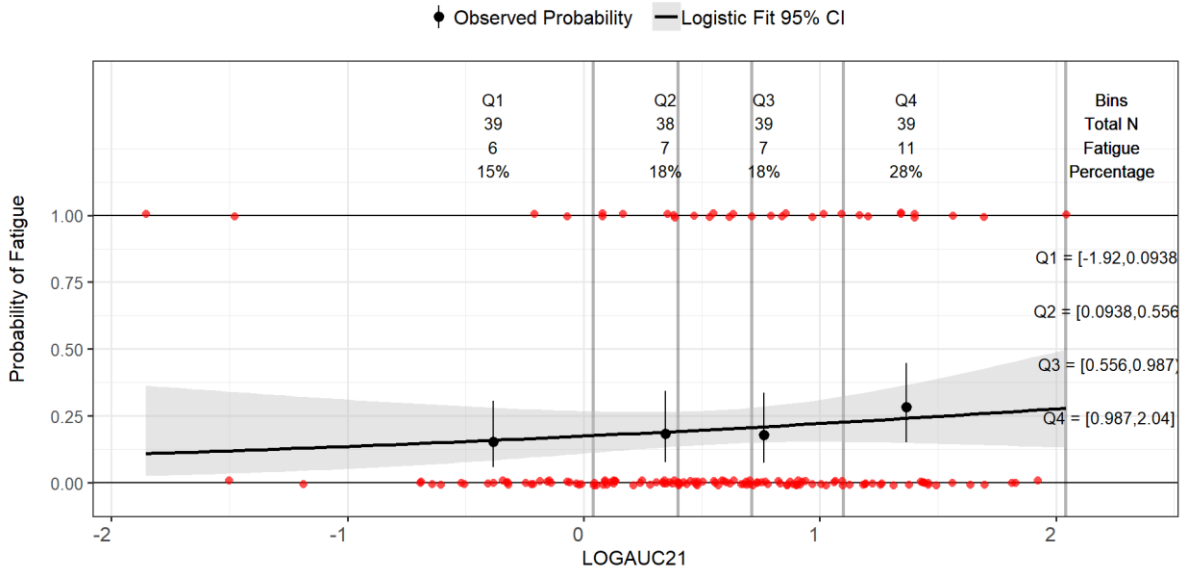
注：基準とする被験者は6[redacted]歳の[redacted]性で、体重は7[redacted] kg、ASTは26 U/L、アルブミンは38.5 g/L、総ビリルビンは8.55 µM、eGFRは88 mL/min/1.73 m^2とした。AUC_21の対数変換値におけるオッズ比は、基準とする被験者に対して正規化していない。
Source:【DMB-21.148 Figure 40】

連日投与スケジュールと仮定して参照群の被験者に6、9、13.5及び20 mgの用量で投与した時の口内炎の発現割合の推定値はそれぞれ26.6%、36.7%、48.2%及び59.5%であった。間欠投与スケジュールと仮定して参照群の被験者に6、9、13.5及び20 mgの用量で投与した時の口内炎の発現割合の推定値はそれぞれ18.4%、26.6%、36.7%及び47.8%であった。

3.8.3.6.　疲労

基本モデルによる曝露量と安全性評価項目の疲労との関係をFigure 46に示す。

Figure 46:　安全性評価項目の単変量ロジスティック回帰分析：疲労



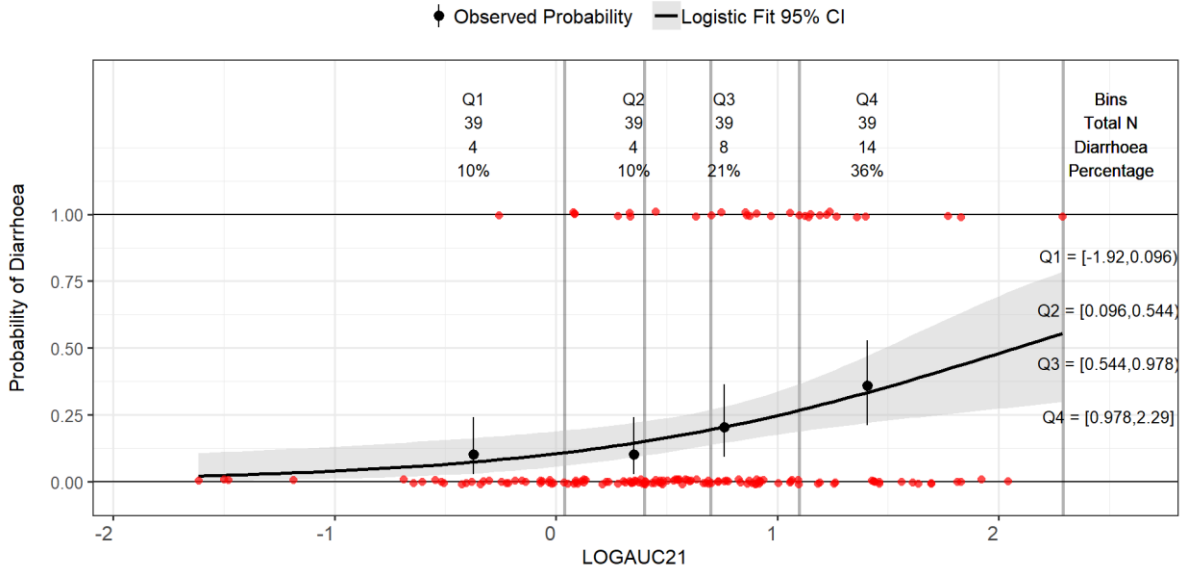
注：赤点は個別の観測値（完全奏効又はノンレスポンダー）の状態を示す。縦線入りの黒点は各曝露量四分位値における完全奏効率の中央値及び信頼区間を示す。黒色の実線及び網掛け部分は予測曲線及び95%信頼区間を示す。
Source:【DMB-21.148 Figure 41】

曝露量は疲労の有意な予測因子ではなかったため、これ以上のモデリングは実施しなかった。

3.8.3.7.　下痢

基本モデルによる曝露量と安全性評価項目の下痢との関係をFigure 47に示す。

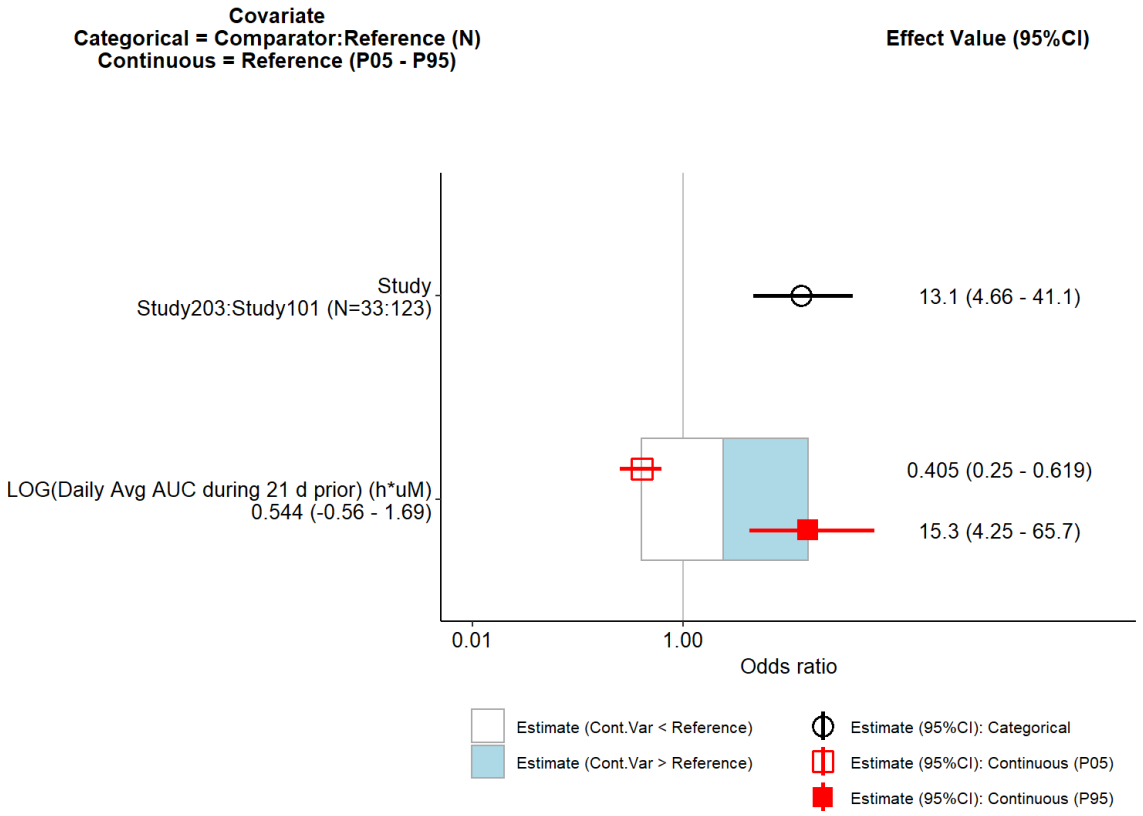
Figure 47:　安全性評価項目の単変量ロジスティック回帰分析：下痢



注：赤点は個別の観測値（完全奏効又はノンレスポンダー）の状態を示す。縦線入りの黒点は各曝露量四分位値における完全奏効率の中央値及び信頼区間を示す。黒色の実線及び網掛け部分は予測曲線及び95%信頼区間を示す。
Source:【DMB-21.148 Figure 42】

下痢の発現リスクに対する共変量の影響をFigure 48に要約する。曝露量に加えて、試験が有意な予測因子として特定され、下痢の発現リスクはINCB 54828-101試験よりINCB 54828-203試験で高く、INCB 54828-101試験に対するオッズ比は13.1と推定された。すなわち、骨髄性／リンパ性腫瘍患者（INCB 54828-203試験）は、進行性固形悪性腫瘍患者（INCB 54828-101試験）より下痢の発現割合確率が大幅に高かった。

Figure 48:　　安全性評価項目に対する共変量の影響：下痢（最終モデル）



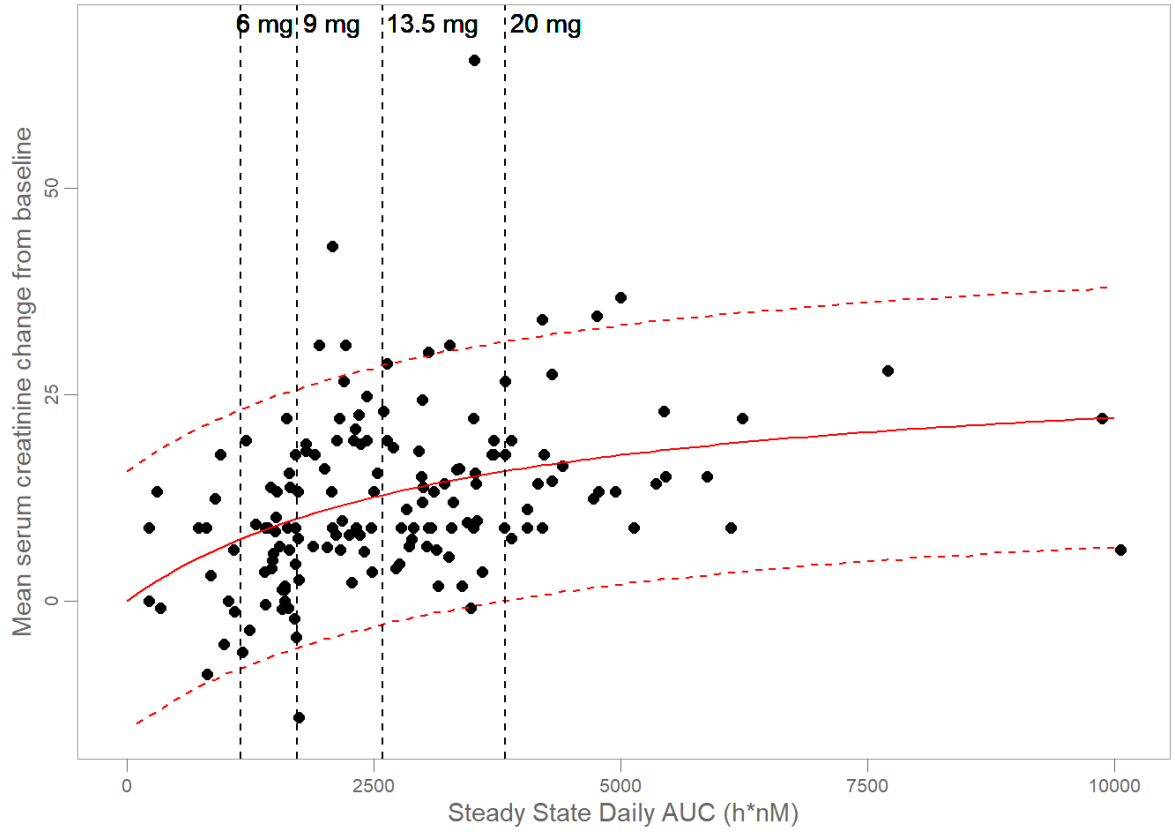
注：基準とする被験者は6[redacted]歳の[redacted]性で、体重は7[redacted] kg、ASTは26 U/L、アルブミンは38.5 g/L、総ビリルビンは8.55 µM、eGFRは88 mL/min/1.73 m^2とした。AUC_21の対数変換値におけるオッズ比は、基準とする被験者に対して正規化していない。
Source:【DMB-21.148 Figure 44】

連日投与スケジュールと仮定して参照群の被験者に6、9、13.5及び20 mgの用量で投与した時の下痢の発現割合の推定値はそれぞれ4.17%、7.72%、13.9%及び23.3%である。間欠投与スケジュールと仮定して参照群の被験者に6、9、13.5及び20 mgの用量で投与した時の下痢の発現割合の推定値はそれぞれ2.21%、4.17%、7.73%及び13.6%である。

3.8.3.8.　血清クレアチニン濃度の変化率

AUC_{ss}と、サイクル1の投与8日目及び投与15日目の血清クレアチニン濃度のベースラインからの平均変化率との関係をE_{max}モデルによりモデル化した。予測された関係及び信頼区間のシミュレーション値をFigure 49に示す。E_{max}モデルによりAUC_{ss}と血清クレアチニン濃度のベースラインからの変化率の関係がモデル化され、ベースラインからの変化率のE_{max}は29.7%、EC_{50}は3,420 h·nMであった。6、9、13.5及び20 mgでの血清クレアチニン濃度のベースラインからの変化率は、各投与群のペミガチニブ曝露量平均値に基づきそれぞれ7.5%、10%、12.8%及び15.7%と推定された。

Figure 49:　　血清クレアチニン濃度の変化率と定常状態でのAUCの関係



注：被験者の実データは黒色の点で示す。予測曲線を赤色の実線、90%信頼区間を赤色の破線で示す。90%信頼区間は、モデルの残差標準誤差を用いてシミュレーションした被験者のデータより算出した。垂直の破線は規定用量を投与した時の曝露量を示す。Y軸のラベルは、正しくは「Mean serum creatinine percent change from baseline」である。
Source:【DMB-21.148 Figure 45】

3.8.3.9.　要約

- 全安全性評価項目における曝露量－反応モデル構築において、対象事象の発現日の21日前から対象事象の発現日までの平均1日投与量に基づく推定AUCの対数変換値を曝露量指標として用いた。
- 高リン血症、口内乾燥、爪毒性、脱毛症、口内炎、疲労及び下痢は、発現割合が20%超又は約20%であったTEAEであり、安全性評価項目とした。
- 発現割合が20%超又は約20%であったTEAEに関する安全性の曝露量-反応解析では、疲労を除き、曝露量増加に伴い全体的な発現割合の上昇が示唆された。
- 高リン血症の有意な予測因子は、ベースライン時のアルブミン濃度、血清リン酸濃度、eGFR及び性別であった。
- 口内乾燥の有意な予測因子は、年齢、ベースライン時のアルブミン濃度及び腎機能分類であった。
- 爪毒性の有意な予測因子は、体重、ベースライン時のアルブミン濃度、総ビリルビン濃度及び試験であった。
- 脱毛症の有意な予測因子は、体重、ベースライン時のアルブミン濃度、ベースライン時のAST値、総ビリルビン濃度、性別及び試験であった。

- 口内炎の有意な予測因子は、eGFR、性別及び試験であった。
- 疲労の有意な予測因子は特定されなかった。
- 下痢の有意な予測因子は、悪性腫瘍の種類（すなわち、INCB 54828-101試験の固形悪性腫瘍又はINCB 54828-203試験の骨髄性／リンパ性腫瘍）であった。
- E_{max}モデルにより、血清クレアチニン濃度のベースラインからの変化率と定常状態でのAUCの関係をモデル化した。EC_{50}の推定値は3,420 h·nMであり、ベースラインからの変化率のE_{max}は29.7%であった。

4. 参考文献

Chu X, Bleasby K, Chan GH, Nunes I, Evers R. The complexities of interpreting reversible elevated serum creatinine levels in drug development: does a correlation with inhibition of renal transporters exist? Drug Metab Dispos 2016;44:1498-1509.

Hilbrands LB, Artz MA, Wetzels JF, Koene RA. Cimetidine improves the reliability of creatinine as a marker of glomerular filtration. Kidney Int 1991;40:1171-1176.

Tateishi T, Watanabe M, Moriya H, Yamaguchi S, Sato T, Kobayashi S. No ethnic difference between Caucasian and Japanese hepatic samples in the expression frequency of CYP3A5 and CYP3A7 proteins. Biochem Pharmacol 1999;57:935-939.

目次

略号一覧 3
1. 背景及び概観....4
1.1. 有効性評価に用いた臨床試験....4
1.2. 試験デザイン....6
1.3. 評価項目及び解析方法....7
2. 個々の試験結果の要約....9
3. 全試験を通しての結果の比較と解析....10
3.1. 試験対象集団....10
3.1.1. 被験者の内訳....10
3.1.2. 人口統計学的特性及びベースラインの特性....11
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討....16
3.2.1. 完全奏効率（CRR）及び全奏効率（ORR）....16
3.2.1.1. 中央判定委員会（CRC）による完全奏効（CR）基準に基づく評価....21
3.2.2. 完全奏効期間（DOCR）....23
3.2.3. 奏効期間（DOR）....27
3.2.4. 細胞遺伝学的部分奏効率（CCyRR）及び細胞遺伝学的部分奏効率（PCyRR）....29
3.2.5. 無増悪生存期間（PFS）....30
3.2.6. 全生存期間（OS）....32
3.2.7. その他の有効性評価項目....33
3.2.8. 本薬の投与後の幹細胞移植（SCT）....33
3.3. 部分集団における結果の比較....34
3.4. 日本人における有効性....34
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析....34
5. 効果の持続、耐薬性....35
6. 結論....35
7. 参考文献....37
APPENDIX 1. *FGFR1* 再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍の治療効果判定基準....38

表一覧

Table 1: 有効性評価に用いた臨床試験....5
Table 2: 被験者の内訳（有効性評価可能集団）....11
Table 3: 人口統計学的特性及びベースラインの特性（有効性評価可能集団）....12
Table 4: ベースラインの疾患特性及び治療歴（有効性評価可能集団）....14

Table 5: CRC の評価に基づくベースライン時の病態（慢性期、急性期、細胞遺伝学的異常のみ）（有効性評価可能集団）.....16
Table 6: 治験責任（分担）医師の評価に基づく CRR 及び ORR（有効性評価可能集団）.....17
Table 7: 治験責任（分担）医師の評価に基づく CRR 及び ORR（Per Protocol 集団）.....18
Table 8: CRC の評価に基づく CRR 及び ORR（有効性評価可能集団）.....19
Table 9: CRC の評価に基づく CRR 及び ORR（Per Protocol 集団）.....20
Table 10: 治験責任（分担）医師の評価に基づく CR に至る期間（有効性評価可能集団）.....20
Table 11: CRC による骨髄／末梢血の評価に基づき CR_h 又は CR_i と判定された被験者及び関連する臨床データ.....21
Table 12: 治験責任（分担）医師の評価に基づく DOCR（有効性評価可能集団）.....25
Table 13: 治験責任（分担）医師の評価に基づく DOR（有効性評価可能集団）.....28
Table 14: 治験責任（分担）医師の評価に基づく CCyRR 及び PCyRR（有効性評価可能集団）.....29
Table 15: 治験責任（分担）医師の評価に基づく PFS（有効性評価可能集団）.....31
Table 16: SCT の実施状況（有効性評価可能集団）.....33
Table 17: 治療効果判定基準.....38
Table 18: 髄外病変の治療効果判定基準.....40
Table 19: 安定の特性.....41

図一覧

Figure 1: 試験デザイン.....7
Figure 2: 治験責任（分担）医師の評価に基づく DOCR のカプランマイヤー曲線（有効性評価可能集団）.....25
Figure 3: CRC の評価に基づく DOCR のカプランマイヤー曲線（有効性評価可能集団）.....27
Figure 4: 治験責任（分担）医師の評価に基づく PFS のカプランマイヤー曲線（有効性評価可能集団）.....31

略号一覧

略号	定義	
BOR	best overall response	最良総合効果
CCyR	complete cytogenetic response	細胞遺伝学的完全奏効
CCyRR	complete cytogenetic response rate	細胞遺伝学的完全奏効率
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CRC	Central Review Committee	中央判定委員会
CR_h	complete response with partial hematologic recovery	造血機能の部分的な回復を伴う完全奏効
CR_i	complete response with incomplete hematologic response	造血機能の回復が不十分な完全奏効
CRR	complete response rate	完全奏効率
CSR	clinical study report	治験総括報告書
DOCR	duration of complete response	完全奏効期間
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
FGFR1	fibroblast growth factor receptor 1	線維芽細胞増殖因子受容体1
FISH	fluorescence in situ hybridization	蛍光in situハイブリダイゼーション法
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
NE	not evaluable	評価不能
ORR	overall response rate	全奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PCyR	partial cytogenetic response	細胞遺伝学的部分奏効
PCyRR	partial cytogenetic response rate	細胞遺伝学的部分奏効率
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
QD	once daily	1日1回
SCT	stem cell transplantation	幹細胞移植
SD	stable disease	安定

1. 背景及び概観

1.1. 有効性評価に用いた臨床試験

線維芽細胞増殖因子受容体1（*FGFR1*）融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍に対するペミガチニブ（本薬）の有効性は、日本を含む国際共同試験として実施中の第2相試験（INCB 54828-203試験、203試験）の結果に基づき評価した。203試験の概要をTable 1に示す。

なお、本資料に示した203試験の成績は、2021年6月30日のカットオフデータに基づくものであり、中間解析結果を記載する。

Table 1:　有効性評価に用いた臨床試験

資料区分	実施地域	試験番号 開発相	試験デザイン 対象患者	登録例数 有効性評価対象例数	用法・用量	主な有効性評価項目	治験総括報告書の添付場所
評価	国際共同	INCB 54828-203 第2相	非盲検、単剤療法、多施設共同 *FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者	41例 40例	13.5 mg QDの2週間投与／1週間休薬のID投与（治験実施計画書改訂第3版の発行前に登録された被験者） 又は 13.5 mg QDのCD投与（治験実施計画書改訂第3版の発行以降に新たに登録された被験者）。 治験実施計画書で規定した基準を満たした被験者は、18 mgへの増量が可能であった。	CRR、ORR、DOCR、DOR、CCyRR、PCyRR、PFS、OS	【モジュール 5.3.5.2】

CCyRR = 細胞遺伝学的完全奏効率、CD投与 = 連日投与スケジュール、CRR = 完全奏効率、DOCR = 完全奏効期間、DOR = 奏効期間、FGFR1 = 線維芽細胞増殖因子受容体1、ID投与 = 間欠投与スケジュール、ORR = 全奏効率、OS = 全生存期間、PCyRR = 細胞遺伝学的部分奏効率、PFS = 無増悪生存期間、QD = 1日1回

1.2. 試験デザイン

203試験は、*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍を有する患者を対象として本薬の有効性及び安全性を評価する、非盲検、単剤療法、国際共同第2相試験である。

約46例の登録を計画した。21日を1サイクルとし、本薬13.5 mgを1日1回（QD）2週間経口投与し、その後1週間休薬した。治験実施計画書改訂第3版の発行以降に新たに登録された被験者には、本薬13.5 mgを連日投与（予定休薬なし）するよう投与スケジュールを変更した。治験実施計画書改訂第3版の発行前に登録され、投与を受けていた被験者は、本薬と関連ありと判断されたGrade 2以上の治験薬投与後に発現した有害事象が持続していなければ、少なくとも3サイクルを完了後に連日投与に切り替え可能とした。

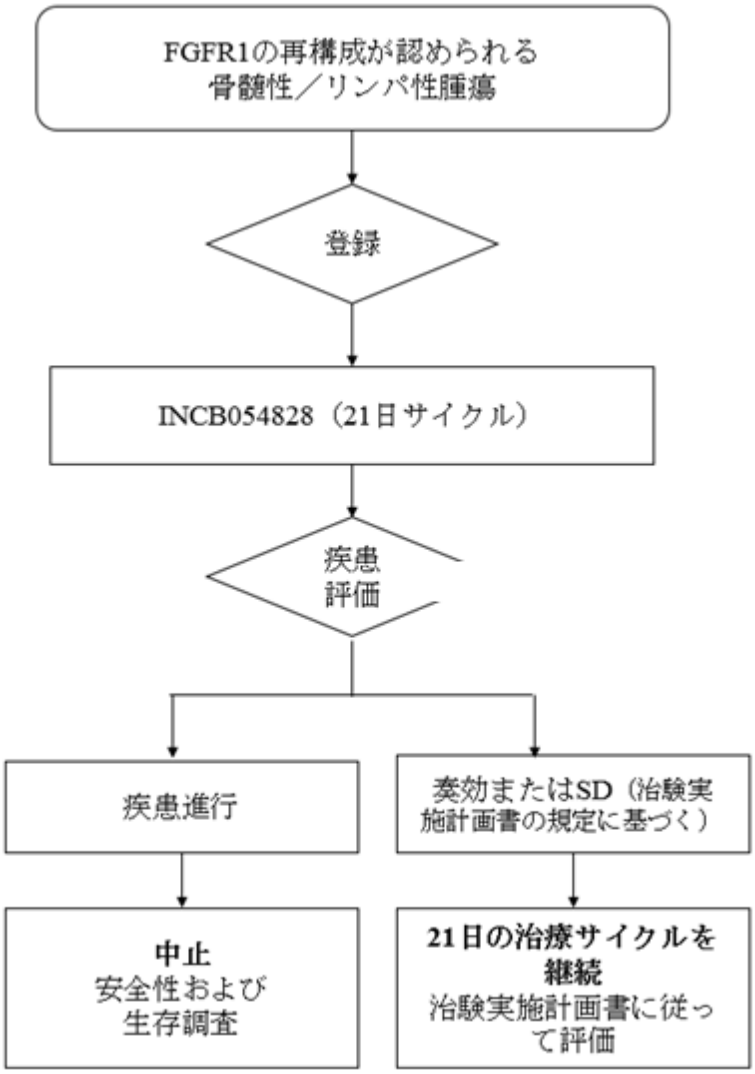
治験実施計画書改訂第4版では、本薬の用量漸増を導入した。血清リン酸濃度が5.5 mg/dL以下であった全ての被験者に対し、治験責任（分担）医師が1日量を18 mgに増量可能とした。ただし、メディカルモニターの承認が得られていること、患者が本薬の投与を少なくとも1サイクルは完了していること、本薬の服用を遵守していること並びに本薬と関連ありと判断されたGrade 2以上の治験薬投与後に発現した有害事象が持続していないことを条件とした。

全ての候補患者は、FGFR1を活性化することが知られている8p11転座が実施医療機関で記録されていることとした。遺伝子変異の確認後はスクリーニングを実施して残りの選択／除外基準への適合の有無を確認した。スクリーニングを完了して本試験に登録された被験者はサイクル1の投与1日目に投与を開始した。被験者は治験治療期間中、定期的に有効性評価及び安全性評価を受けた。本試験の当初の主要評価項目は完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、血液学的完全奏効、細胞遺伝学的効果、骨髄反応又は臨床的有用性のいずれか1つを達成することによって、有用率を決定することとしていた。専門家の意見によると、有用率が15%未満の場合は無効と判断され、35%を超える場合は既存の治療法を上回る改善を示し、臨床的に意味があるとのことであったため、主要評価項目の閾値は15%、期待値は35%と決定した。主要評価項目は、試験開始後に有用率から効果判定基準に基づき治験責任（分担）医師が判定した完全奏効率（CRR）に変更した。主要評価項目を変更した当時に入手可能であった文献には、*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍の65症例のレビュー及び解析が含まれていた。これらの報告によると、急性リンパ芽球性リンパ腫、急性骨髄性白血病及び慢性骨髄増殖性腫瘍の治療に用いられるレジメンによるCRRは27%（Jackson et al 2010）であったため、主要評価項目の閾値及び期待値は変更しなかった。また、本試験の副次評価項目は、効果判定基準に基づき治験責任（分担）医師が判定した全奏効率（ORR）、完全奏効期間（DOCR）、奏効期間（DOR）、細胞遺伝学的完全奏効率（CCyRR）、細胞遺伝学的部分奏効率（PCyRR）、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）並びに安全性及び忍容性とした。

被験者は、治験治療の中止基準に該当するまで、21日サイクルで投与を継続して受けることができた。

本試験の試験デザインをFigure 1に示す。

Figure 1: **試験デザイン**



1.3. 評価項目及び解析方法

解析対象集団

*FGFR1*再構成が認められ、本薬の投与を1回以上受けた全被験者を有効性評価可能集団とし、本概要における主な評価対象とした。本概要では、有効性評価可能集団の被験者全体の結果に加え、初回の投与方法によって、間欠投与スケジュール（ID投与）及び連日投与スケジュール（CD投与）別の結果も示す。また、有効性評価可能集団のうち、治験実施計画書を遵守していた全被験者をPer Protocol集団とし、感度分析の対象とした。なお、これらの203試験の有効性の結果は、治験総括報告書（CSR）では[redacted]として記載されている。

腫瘍縮小効果の判定

腫瘍縮小効果は、Appendix 1に記載の治療効果判定基準に基づき判定された。本試験で用いた治療効果判定基準の一部は、国際コンソーシアムで提唱された骨髄異形成症候群／骨髄増殖性腫瘍に対する改変治療効果判定基準（Savona et al 2015）に基づいて作成した。この判定基準は、疾患の臨床的側面及び形態学的側面を考慮に入れている。また、髄外病変が存在する場合は髄外病変の治療効果判定にLugano分類（Cheson et al 2014）を用いた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Appendix 16.1.1、Protocol Appendix D】）。治験責任（分担）医師は、実施医療機関にて末梢血での局部的評価、骨髄の病理検査及び遺伝学的検査並びに画像検査（該当する場合）を治験実施計画書で規定した頻度で実施し、治療効果を評価した。

また、治験実施計画書で規定したこれらの治療効果判定基準を補完する目的で、血液病理専門医及び血液専門医から成る中央判定委員会（CRC）は、ベースライン時の疾患カテゴリ（「慢性期、髄外病変あり」、「慢性期、髄外病変なし」、「急性期、髄外病変あり」、「急性期、髄外病変なし」、「髄外病変のみ」、「形態学的／放射線学的な腫瘍の所見は認められない既治療の骨髄性／リンパ性腫瘍であるが、8p11転座及び／又は*FGFR1*再構成が持続」）を定義し、これらの病態に基づく包括的な治療効果判定基準を作成した。CRCは、ベースライン時の診断、ベースライン時の疾患カテゴリ、疾患カテゴリ別の治療効果判定基準に基づく治療効果、及び細胞遺伝学的奏効を後ろ向きに審査及び判定した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Appendix 16.1.4.3】）。

CR及びPRに関して治験責任（分担）医師とCRCが用いた治療効果判定基準の違いは、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR第4.2.1項】に示した。また、CRCが用いた効果判定基準の詳細は【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Appendix 16.1.4.3】に示した。

慢性期の疾患に対して治験責任（分担）医師及びCRCが用いた治療効果判定基準は類似しているが、CRCの判定基準には、慢性期疾患を対象として、骨髄及び末梢血の評価に基づき、細胞充実度及び好中球前駆細胞を規定せず、ヘモグロビン、好中球及び血小板に関する基準を緩和した完全奏効［造血機能の部分的な回復を伴う完全奏効（CR_h）］の分類が追加されている。ただし、芽球数、骨髄線維症及び他の末梢血球数はCRと同じ基準が設定されている。骨髄及び末梢血のCR_hは、CRとPRの中間にあたる奏効分類である。CR_hは他の慢性骨髄性悪性腫瘍（例：全身性肥満細胞症）の治療効果判定基準に取り入れられている。また、もう1点の主な違いとして、治験実施計画書で規定した治療効果判定基準では、急性期の疾患に対する独立した基準を設けていないことがあげられる。一方、CRCが定義した治療判定基準には、骨髄性及びリンパ性白血病の領域で広く受け入れられている基準を反映し、骨髄芽球数、末梢血芽球数、好中球数及び血小板数のみに焦点を当てた、急性期に特異的な基準が含まれ、血小板及び好中球の基準を緩和した完全奏効［造血機能の回復が不十分な完全奏効（CR_i）］が追加されている。

完全奏効率（CRR）

CRRは、有効性評価可能集団において、最良総合効果（BOR）がCRである被験者の割合と定義した。ベースライン時又は試験期間中の治療効果判定に関する情報が不十分で、奏効の状態を十分に評価できない被験者はCRRの算出時に分母に含めることとした。CRRの95%信頼区間（CI）はClopper-Pearson法により算出した。

全奏効率（ORR）

ORRは、有効性評価可能集団において、BORがCR又はPRである被験者の割合と定義し、95% CIと共に算出した。

完全奏効期間（DOCR）

DOCRは、CRが確認された日から進行（PD）又は死亡までのいずれか早い時点までの期間と定義した。DOCRの打ち切りの定義は以下のとおりとした。

- データカットオフ時点で生存しており、PDが確認されなかった被験者は、データカットオフ日前の最後の腫瘍評価日にて打ち切り
- 他の薬剤による治療を開始した被験者又は幹細胞移植（SCT）を受けた被験者は、他の薬剤による治療開始前又はSCT前の最後の腫瘍評価日にて打ち切り

DOCRはカプランマイヤー法を用いて推定した。95% CIはBrookmeyer and Crowley法により推定した。

奏効期間（DOR）

DORは、奏効（CR又はPR）が確認された日からPD又は死亡までのいずれか早い時点までの期間と定義した。DORの打ち切りの定義はDOCRと同様とした。

DORはカプランマイヤー法を用いて推定した。95% CIはBrookmeyer and Crowley法により推定した。

細胞遺伝学的完全奏効率（CCyRR）

CCyRRは、有効性評価可能集団において、BORが細胞遺伝学的完全奏効（CCyR）である被験者の割合と定義し、95% CIと共に算出した。

細胞遺伝学的部分奏効率（PCyRR）

PCyRRは、有効性評価可能集団において、BORが細胞遺伝学的部分奏効（PCyR）である被験者の割合と定義し、95% CIと共に算出した。

無増悪生存期間（PFS）

PFSは、本薬の投与開始から死亡又はPDと判定された日までのいずれか早い時点までの期間とした。PFSの打ち切りの定義はDOCRと同様とした。

PFSはカプランマイヤー法を用いて推定した。95% CIはBrookmeyer and Crowley法により推定した。

全生存期間（OS）

OSは、本薬の投与開始から死亡日（理由は問わない）までの期間と定義した。データカットオフ時点で生存していた被験者は生存が確認された最後の日にて打ち切りとした。

OSはカプランマイヤー法を用いて推定した。95% CIはBrookmeyer and Crowley法により推定した。

2. 個々の試験結果の要約

203試験の結果は第3項に示す。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 試験対象集団

3.1.1. 被験者の内訳

データカットオフ時点（2021年6月30日）で41例が203試験に登録され、本薬の単剤療法による治療を1回以上受けた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSRAddendum、Table 1.1.1】）。本試験への登録の可否は、実施医療機関で記録された細胞遺伝学的検査の結果に基づき判断した。

米国、フランス、ドイツ、イタリア、日本、スペイン、英国及びカナダの19施設で被験者を登録した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSRAddendum、Table 1.1.3.2】）。データカットオフ時点で本試験は被験者の登録を継続していた。

*FGFR1*再構成が認められ、本薬の投与を1回以上受けた40例（97.6%）を有効性評価可能集団とした。*FGFR1*再構成が認められなかった1例（被験者[redacted]）は有効性評価可能集団から除外した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.3.1】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.4.2.1.2】）。

また、有効性評価可能集団（40例）のうち、治験実施計画書を遵守していた35例（87.5%）をPer Protocol集団とした。Per Protocol集団から除外した5例の内訳は以下のとおりであった。

- 1例は投与開始後1年間の画像検査が実施されていなかった。
- 1例は骨髄検査を複数回受けることを拒否した。
- 1例はベースライン時の陽電子放出断層撮影法（PET-CT）及びコンピューター断層撮影法（CT）が実施されておらず、マンモグラフィ検査で胸部の髄外病変が評価された後、再評価が実施されていなかった。
- 1例はベースライン時に認められた髄外病変が再評価されておらず、追跡調査で細胞遺伝学的検査が実施されていなかった。
- 1例はベースライン時に髄外病変が認められたが、標的病変及び非標的病変の記録又は追跡調査が実施されていなかった。

データカットオフ時点で、有効性評価可能集団（40例）の47.5%が本薬の投与を継続していた。多くみられた投与中止の主な理由は、移植への移行（20.0%）及び疾患進行（15.0%）であった（Table 2）。

初回の投与スケジュール別では、ID投与の被験者（13例）の30.8%、CD投与の被験者（27例）の55.6%がデータカットオフ時点で本薬の投与を継続していた。多くみられた投与中止の主な理由は、ID投与では移植への移行（30.8%）及び疾患進行（30.8%）、CD投与では移植への移行（14.8%）であった（Table 2）。

Table 2:　被験者の内訳（有効性評価可能集団）

項目、n (%)	ペミガチニブ13.5 mg QD[a]		
	ID投与 (N = 13)	CD投与 (N = 27)	全体 (N = 40)
投与を受けた被験者	13 (100.0)	27 (100.0)	40 (100.0)
投与を継続している被験者	4 (30.8)	15 (55.6)	19 (47.5)
投与を中止した被験者	9 (69.2)	12 (44.4)	21 (52.5)
投与中止の主な理由			
移植への移行	4 (30.8)	4 (14.8)	8 (20.0)
疾患進行	4 (30.8)	2 (7.4)	6 (15.0)
有害事象	1 (7.7)	2 (7.4)	3 (7.5)
医師による判断	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (5.0)
死亡	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.5)
被験者からの要望	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.5)
試験を継続している被験者	6 (46.2)	21 (77.8)	27 (67.5)
試験を中止した被験者	7 (53.8)	6 (22.2)	13 (32.5)
試験中止の主な理由			
死亡	6 (46.2)	3 (11.1)	9 (22.5)
被験者による参加中止	1 (7.7)	3 (11.1)	4 (10.0)

[a] 本薬13.5 mg QDをID投与（2週間投与／1週間休薬）又はCD投与した。
出典：203試験CSR Addendum Table 1.99.1.2.3

登録された41例全てがID投与（14例）又はCD投与（27例）で本薬13.5 mgのQD投与を受けた。本薬13.5 mgのCD投与は、治験実施計画書改訂第3版から導入された。14例（34.1%）がID投与で本薬の投与を開始し（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.1.1】）、うち3例はCD投与に切り替えた。27例（65.9%）はCD投与で本薬の投与を開始した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.5.2】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.99.6.1】）。本薬の投与期間の中央値は全体で191.0日（範囲：15～1528日）であり、CD投与（232.0日、範囲：15～871日）の方がID投与（119.0日、範囲：36～1528日）より長かった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.1.1】）。主に毒性の管理を目的とした用量調整として、投与中断が全体の65.9%（CD投与の77.8%、ID投与の42.9%）で、減量が全体の63.4%（CD投与の81.5%、ID投与の28.6%）で行われた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.1.3】）。なお、本薬の1日量を18 mgに増量した被験者はいなかった。

3.1.2.　人口統計学的特性及びベースラインの特性

有効性評価可能集団（40例）の平均年齢は58.2歳（範囲：23～78歳）であり、男性が45.0%、女性が55.0%であった。被験者の65.0%は白人であった。治験実施計画書の規定どおり、米国東海岸癌臨床

試験グループ（ECOG）のパフォーマンスステータスは全ての被験者で0（35.0%）、1（52.5%）又は2（12.5%）であった（Table 3）。

初回の投与スケジュール別では、ID投与の被験者（13例）の平均年齢は57.5歳（範囲：39～78歳）であり、男性が46.2%、女性が53.8%であった。全被験者が白人であった。ECOGのパフォーマンスステータスは全ての被験者で0（38.5%）、1（53.8%）又は2（7.7%）であった。また、CD投与の被験者（27例）の平均年齢は58.5歳（範囲：23～74歳）であり、男性が44.4%、女性が55.6%であった。被験者の48.1%が白人であった。ECOGのパフォーマンスステータスは全ての被験者で0（33.3%）、1（51.9%）又は2（14.8%）であった（Table 3）。

Table 3: 人口統計学的特性及びベースラインの特性（有効性評価可能集団）

項目	ペミガチニブ13.5 mg QD[a]		
	ID投与 (N = 13)	CD投与 (N = 27)	全体 (N = 40)
年齢（歳）			
平均（標準偏差）	57.5 (12.41)	58.5 (13.95)	58.2 (13.32)
中央値	60.0	63.0	62.5
最小値、最大値	39, 78	23, 74	23, 78
性別、n (%)			
男性	6 (46.2)	12 (44.4)	18 (45.0)
女性	7 (53.8)	15 (55.6)	22 (55.0)
民族、n (%)			
ヒスパニック／ラテン系	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.5)
非ヒスパニック／非ラテン系	9 (69.2)	18 (66.7)	27 (67.5)
欠測	2 (15.4)	6 (22.2)	8 (20.0)
その他	2 (15.4)	2 (7.4)	4 (10.0)
人種、n (%)			
白人	13 (100.0)	13 (48.1)	26 (65.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (5.0)
アジア人	0 (0.0)	4 (14.8)	4 (10.0)
その他	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.5)
欠測	0 (0.0)	5 (18.5)	5 (12.5)
ベースライン時のECOGのパフォーマンスステータス、n (%)			
0	5 (38.5)	9 (33.3)	14 (35.0)
1	7 (53.8)	14 (51.9)	21 (52.5)
2	1 (7.7)	4 (14.8)	5 (12.5)

[a] 本薬13.5 mg QDをID投与（2週間投与／1週間休薬）又はCD投与した。
出典：モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum Table 1.99.2.1.3

骨髄性／リンパ性腫瘍の初回診断から本試験に登録されるまでの平均期間は8.2ヵ月（範囲：0.9～45.6ヵ月）であった。初回診断時の疾患特性は、骨髄増殖性腫瘍が35.0%、その他が32.5%、前駆リンパ性腫瘍が20.0%であった（Table 4）。

初回の投与スケジュール別では、初回投与骨髄性／リンパ性腫瘍の初回診断から本試験に登録されるまでの平均期間はID投与（13例）で8.1ヵ月（範囲：1.4～17.3ヵ月）、CD投与（27例）で8.3ヵ月（範囲：0.9～45.6ヵ月）であった。初回診断時の疾患特性は、ID投与で急性骨髄性白血病（30.8%）、その他（30.8%）及び前駆リンパ性腫瘍（23.1%）が、CD投与で骨髄増殖性腫瘍（44.4%）、その他（33.3%）及び前駆リンパ性腫瘍（18.5%）が多くみられた（Table 4）。

スクリーニング時の疾患特性は、骨髄増殖性腫瘍が32.5%、その他が25.0%、前駆リンパ性腫瘍が25.0%であった（Table 4）。スクリーニング時、髄外病変が40.0%で認められ、臓器肥大症が22.5%、急性期が20.0%、好酸球増多症が27.5%、単球増加症が37.5%で認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 1.3.1.1.3】）。

初回の投与スケジュール別では、スクリーニング時の疾患特性は、ID投与で急性骨髄性白血病（30.8%）、前駆リンパ性腫瘍（30.8%）及びその他（23.1%）が、CD投与で骨髄増殖性腫瘍（40.7%）、その他（25.9%）及び前駆リンパ性腫瘍（22.2%）が多くみられた（Table 4）。スクリーニング時、髄外病変がID投与の被験者の38.5%、CD投与の被験者の40.7%で認められた。スクリーニング時、ID投与及びCD投与でそれぞれ臓器肥大症が15.4%及び25.9%、急性期が23.1%及び18.5%、好酸球増多症が7.7%及び37.0%、単球増加症が23.1%及び44.4%で認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 1.99.3.1.1.3】）。

多くみられた8p11異常はt(8;13)(p11;q12) *ZMYM2-FGFR1*（42.5%）、t(8;22)(p11;q11) *BCR-FGFR1*（22.5%）及びその他（22.5%）であった（Table 4）。

トリソミー8を有する1例（被験者[redacted]）が誤って8p11再構成と診断された。このことは当該被験者が本薬の投与を開始した後に発覚し（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR、第7.6項】）、その後、本薬の投与が中止された。中止理由は「医師による判断」と報告された。当該被験者は有効性評価可能集団から除外した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.1.1.2】）。

初回の投与スケジュール別で多くみられた8p11異常は、ID投与でt(8;13)(p11;q12) *ZMYM2-FGFR1*（46.2%）、t(8;22)(p11;q11) *BCR-FGFR1*（30.8%）及びその他（23.1%）で、CD投与でt(8;13)(p11;q12) *ZMYM2-FGFR1*（40.7%）、その他（22.2%）及びt(8;22)(p11;q11) *BCR-FGFR1*（18.5%）であった（Table 4）。

有効性評価可能集団（40例）のうち35例（87.5%）が過去に抗がん剤の全身療法を受けており（Table 4）、このうち3例はSCTを受けていた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.4.6.2】）。有効性評価可能集団の50.0%は過去の全身療法の治療回数が1回であり、22.5%は治療歴がヒドロキシ尿素のみであった（Table 4）。

初回の投与スケジュール別では、ID投与の被験者（13例）のうち12例（92.3%）、CD投与の被験者（27例）のうち23例（85.2%）が過去に抗がん剤の全身療法を受けており（Table 4）、ID投与の3例はSCTを受けていた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.4.6.2】）。ID投与及びCD投与のそれぞれ30.8%及び59.3%は過去の全身療法の治療回数が1回であり、15.4%及び25.9%は治療歴がヒドロキシ尿素のみであった（Table 4）。

前治療薬として最も多く使用された（25%以上）薬剤クラスは、その他の抗悪性腫瘍薬（60.0%）、アントラサイクリンと関連物質（40.0%）、グルココルチコイド（35.0%）、ピリミジン類似体（35.0%）、ナイトロジェンマスタード類似体（30.0%）、プロテインキナーゼ阻害薬（27.5%）、

プリン類似体（27.5%）及びビンカアルカロイドと類似体（25.0%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 1.3.2.3】）。

初回の投与スケジュール別では、前治療薬として最も多く使用された（25%以上）薬剤クラスは、ID投与ではアントラサイクリンと関連物質（61.5%）、プリン類似体（53.8%）、ピリミジン類似体（53.8%）、ナイトロジェンマスタード類似体（46.2%）、その他の抗悪性腫瘍薬（46.2%）、グルココルチコイド（38.5%）及びビンカアルカロイドと類似体（30.8%）、CD投与ではその他の抗悪性腫瘍薬（66.7%）、グルココルチコイド（33.3%）、アントラサイクリンと関連物質（29.6%）、プロテインキナーゼ阻害薬（29.6%）及びピリミジン類似体（25.9%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 1.99.3.2.3】）。

前治療薬として最も多く使用された（15%以上）抗がん剤は、ヒドロキシカルバミド（47.5%）、シタラビン（35.0%）、シクロホスファミド（27.5%）、prednisone（22.5%）、ポナチニブ（20.0%）、ビンクリスチン（20.0%）、デキサメタゾン（17.5%）、フルダラビン（17.5%）及びイダルビシン（15.0%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 1.3.2.3】）。

初回の投与スケジュール別では、前治療薬として最も多く使用された（15%以上）抗がん剤は、ID投与ではシタラビン（53.8%）、フルダラビン（46.2%）、シクロホスファミド（38.5%）、ヒドロキシカルバミド（38.5%）、ダウノルビシン（30.8%）、prednisone（30.8%）、ブスルファン（23.1%）、イダルビシン（23.1%）、ミトキサントロン（23.1%）、デキサメタゾン（23.1%）、エトポシド（23.1%）、ポナチニブ（23.1%）、ビンクリスチン（23.1%）、メトトレキサート（15.4%）、ブリナツモマブ（15.4%）及びリツキシマブ（15.4%）、CD投与ではヒドロキシカルバミド（51.9%）、シタラビン（25.9%）、シクロホスファミド（22.2%）、prednisone（18.5%）、ポナチニブ（18.5%）及びビンクリスチン（18.5%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 1.99.3.2.3】）。

Table 4: ベースラインの疾患特性及び治療歴（有効性評価可能集団）

項目	ペミガチニブ13.5 mg QD[a]		
	ID投与 (N = 13)	CD投与 (N = 27)	全体 (N = 40)
初回診断からの期間（ヵ月）			
平均（標準偏差）	8.1 (6.10)	8.3 (10.53)	8.2 (9.24)
中央値	6.1	4.3	4.9
最小値、最大値	1.4, 17.3	0.9, 45.6	0.9, 45.6
初回診断時の疾患特性[b]、n (%)			
急性骨髄性白血病	4 (30.8)	0 (0.0)	4 (10.0)
系統不明な急性白血病	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.5)
前駆リンパ性腫瘍	3 (23.1)	5 (18.5)	8 (20.0)
骨髄異形成症候群	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (5.0)
骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍	2 (15.4)	2 (7.4)	4 (10.0)
骨髄増殖性腫瘍	2 (15.4)	12 (44.4)	14 (35.0)
その他	4 (30.8)	9 (33.3)	13 (32.5)
スクリーニング時の疾患特性［治験責任（分担）医師の評価］[b]、n (%)			
急性骨髄性白血病	4 (30.8)	3 (11.1)	7 (17.5)
系統不明な急性白血病	1 (7.7)	3 (11.1)	4 (10.0)

項目	ペミガチニブ13.5 mg QD[a]		
	ID投与 (N = 13)	CD投与 (N = 27)	全体 (N = 40)
前駆リンパ性腫瘍	4 (30.8)	6 (22.2)	10 (25.0)
骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍	1 (7.7)	1 (3.7)	2 (5.0)
骨髄増殖性腫瘍	2 (15.4)	11 (40.7)	13 (32.5)
その他	3 (23.1)	7 (25.9)	10 (25.0)
スクリーニング時の髄外病変の有無、n (%)			
あり	5 (38.5)	11 (40.7)	16 (40.0)
なし	8 (61.5)	16 (59.3)	24 (60.0)
8p11転座／融合したパートナー遺伝子、n (%)			
t(8;22)(p11;q11) *BCR*	4 (30.8)	5 (18.5)	9 (22.5)
t(8;13)(p11;q12) *ZMYM2*	6 (46.2)	11 (40.7)	17 (42.5)
t(8;9)(p11;q33) *CEP110*	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.5)
t(8;12)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.5)
t(6;8)(q27;p11) *FGFR1OP*	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.5)
t(7;8)(q34;p11) *TRIM24*	1 (7.7)	1 (3.7)	2 (5.0)
その他[c]	3 (23.1)	6 (22.2)	9 (22.5)
その他の細胞遺伝学的異常の有無、n (%)			
あり	1 (7.7)	7 (25.9)	8 (20.0)
なし	12 (92.3)	20 (74.1)	32 (80.0)
過去の全身療法の有無、n (%)			
あり	12 (92.3)	23 (85.2)	35 (87.5)
なし	1 (7.7)	4 (14.8)	5 (12.5)
過去の全身療法の治療回数、n (%)			
0	1 (7.7)	4 (14.8)	5 (12.5)
1	4 (30.8)	16 (59.3)	20 (50.0)
2	3 (23.1)	4 (14.8)	7 (17.5)
3	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (2.5)
4	1 (7.7)	1 (3.7)	2 (5.0)
> 4	3 (23.1)	2 (7.4)	5 (12.5)
治療歴がヒドロキシ尿素のみの被験者、n (%)	2 (15.4)	7 (25.9)	9 (22.5)

[a] 本薬13.5 mg QDをID投与（2週間投与／1週間休薬）又はCD投与した。
[b] 同一の被験者が複数の疾患特性で集計される場合がある。
[c] 1例（被験者[redacted]）が「t(8;22)(p11;q11) *BCR*」と「その他：t(8;22)(p12;q11.2)」、1例（被験者[redacted]）が「t(7;8)(q34;p11) *TRIM24*」と「その他：t(7;8) *TIF1*」の両方で集計されている。
出典：モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum Table 1.99.3.1.1.3、Listing 2.4.2.1.2、Listing 2.4.3.2及びListing 2.5.2

CRCの評価に基づくベースライン時の病態をTable 5に示す。CRCの評価に基づく病態は、「慢性期、髄外病変あり」が3例（7.5%）、「慢性期、髄外病変なし」が21例（52.5%）、「急性期、髄外病変あり」が3例（7.5%）、「急性期、髄外病変なし」が6例（15.0%）、「形態学的な腫瘍の所見

は認められないが*FGFR1*再構成の所見あり」が2例（5.0%）、「髄外病変のみ」が5例（12.5%）であった。

初回の投与スケジュール別では、ID投与（13例）及びCD投与（27例）でそれぞれ「慢性期、髄外病変あり」が0例及び3例（11.1%）、「慢性期、髄外病変なし」が4例（30.8%）及び17例（63.0%）、「急性期、髄外病変あり」が1例（7.7%）及び2例（7.4%）、「急性期、髄外病変なし」が2例（15.4%）及び4例（14.8%）、「形態学的な腫瘍の所見は認められないが*FGFR1*再構成の所見あり」が2例（15.4%）及び0例、「髄外病変のみ」が4例（30.8%）及び1例（3.7%）であった。

CRCが後ろ向きに評価し判定したベースライン時の診断及び病態に関する詳細は、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 1.3.1.2.3】に示す。

Table 5: CRCの評価に基づくベースライン時の病態（慢性期、急性期、細胞遺伝学的異常のみ）（有効性評価可能集団）

項目	ペミガチニブ13.5 mg QD[a]		
	ID投与 (N = 13)	CD投与 (N = 27)	全体 (N = 40)
ベースライン時の病態、n (%)			
慢性期、髄外病変なし	4 (30.8)	17 (63.0)	21 (52.5)
慢性期、髄外病変あり	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.5)
急性期、髄外病変なし	2 (15.4)	4 (14.8)	6 (15.0)
急性期、髄外病変あり	1 (7.7)	2 (7.4)	3 (7.5)
髄外病変のみ	4 (30.8)	1 (3.7)	5 (12.5)
骨髄／末梢血／髄外病変を伴わない既治療の骨髄性／リンパ性腫瘍であるが、8p11転座及び／又は*FGFR1*再構成が持続	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (5.0)

[a] 本薬13.5 mg QDをID投与（2週間投与／1週間休薬）又はCD投与した。
出典：モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum Table 1.99.3.1.2.3

各被験者の病態については、有効性に関する叙述（【モジュール5.3.5.2】）に示した。

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

203試験の*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者から得られた有効性データを第3.2.1項～第3.2.8項に示す。

3.2.1. 完全奏効率（CRR）及び全奏効率（ORR）

203試験の主要有効性評価項目は、治験実施計画書で規定した*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍の治療効果判定基準に基づき治験責任（分担）医師が判定したCRRであった。また、ORRを副次評価項目とした。

各被験者の有効性に関する叙述を【モジュール5.3.5.2】に示した。

有効性評価可能集団（40例）において、治験責任（分担）医師の評価に基づくCRRは62.5%（95% CI：45.80%～77.27%）であり、ORRは72.5%（95% CI：56.11%～85.40%）であった（Table 6）。

初回の投与スケジュール別では、治験責任（分担）医師の評価に基づくCRRはID投与（13例）で53.8%（95% CI：25.13%～80.78%）、CD投与（27例）で66.7%（95% CI：46.04%～83.48%）であり、ORRはID投与で61.5%（95% CI：31.58%～86.14%）、CD投与で77.8%（95% CI：57.74%～91.38%）であった（Table 6）。治験責任（分担）医師の評価に基づくCRR及びORRは、ID投与よりもCD投与の方が高かった。

Table 6: 治験責任（分担）医師の評価に基づくCRR及びORR（有効性評価可能集団）

項目	ペミガチニブ13.5 mg QD[a]		
	ID投与 (N = 13)	CD投与 (N = 27)	全体 (N = 40)
BOR、n (%)			
CR	7 (53.8)	18 (66.7)	25 (62.5)
PR	1 (7.7)	3 (11.1)	4 (10.0)
SD	5 (38.5)	5 (18.5)	10 (25.0)
PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
欠測	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.5)
CRR、n (%)	7 (53.8)	18 (66.7)	25 (62.5)
95% CI[b]	25.13, 80.78	46.04, 83.48	45.80, 77.27
ORR[c]、n (%)	8 (61.5)	21 (77.8)	29 (72.5)
95% CI[b]	31.58, 86.14	57.74, 91.38	56.11, 85.40

[a] 本薬13.5 mg QDをID投与（2週間投与／1週間休薬）又はCD投与した。
[b] CIは二項分布に対する直接確率検定に基づき算出した。
[c] BORとしてCR又はPRが得られた被験者の割合。
SD = 安定
出典：モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum Table 2.99.1.1.1.3

Per Protocol集団を対象に、治験責任（分担）医師の評価に基づく奏効の感度分析を実施した。CRR及びORRのいずれについても、有効性評価可能集団とPer Protocol集団との間で差はみられなかった（Table 7）。

Table 7: 治験責任（分担）医師の評価に基づくCRR及びORR（Per Protocol集団）

項目	ペミガチニブ13.5 mg QD[a]		
	ID投与 (N = 12)	CD投与 (N = 23)	全体 (N = 35)
BOR、n (%)			
CR	6 (50.0)	16 (69.6)	22 (62.9)
PR	1 (8.3)	3 (13.0)	4 (11.4)
SD	5 (41.7)	4 (17.4)	9 (25.7)
PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CRR、n (%)	6 (50.0)	16 (69.6)	22 (62.9)
95% CI[b]	21.09, 78.91	47.08, 86.79	44.92, 78.53
ORR[c]、n (%)	7 (58.3)	19 (82.6)	26 (74.3)
95% CI[b]	27.67, 84.83	61.22, 95.05	56.74, 87.51

[a] 本薬13.5 mg QDをID投与（2週間投与／1週間休薬）又はCD投与した。
[b] CIは二項分布に対する直接確率検定に基づき算出した。
[c] BORとしてCR又はPRが得られた被験者の割合。
SD = 安定
出典：モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum Table 2.99.1.2.1.3

有効性評価可能集団（40例）において、CRCの評価に基づくCRRは70.0%（95% CI：53.47%～83.44%）であり、ORRは72.5%（95% CI：56.11%～85.40%）であった（Table 8）。

初回の投与スケジュール別では、CRCの評価に基づくCRRはID投与（13例）で46.2%（95% CI：19.22%～74.87%）、CD投与（27例）で81.5%（95% CI：61.92%～93.70%）であり、ORRはID投与で46.2%（95% CI：19.22%～74.87%）、CD投与で85.2%（95% CI：66.27%～95.81%）であった（Table 8）。CRCの評価に基づくCRR及びORRは、ID投与よりもCD投与の方が高かった。

Table 8: CRCの評価に基づくCRR及びORR（有効性評価可能集団）

項目	ペミガチニブ13.5 mg QD[a]		
	ID投与 (N = 13)	CD投与 (N = 27)	全体 (N = 40)
BOR、n (%)			
CR	6 (46.2)	22 (81.5)	28 (70.0)
PR	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.5)
SD	4 (30.8)	2 (7.4)	6 (15.0)
PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NE	3 (23.1)	1 (3.7)	4 (10.0)
欠測	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.5)
CRR、n (%)	6 (46.2)	22 (81.5)	28 (70.0)
95% CI[b]	19.22, 74.87	61.92, 93.70	53.47, 83.44
ORR[c]、n (%)	6 (46.2)	23 (85.2)	29 (72.5)
95% CI[b]	19.22, 74.87	66.27, 95.81	56.11, 85.40

[a] 本薬13.5 mg QDをID投与（2週間投与／1週間休薬）又はCD投与した。
[b] CIは二項分布に対する直接確率検定に基づき算出した。
[c] BORとしてCR又はPRが得られた被験者の割合。
NE = 評価不能、SD = 安定
出典：モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum Table 2.99.1.1.2.3

Per Protocol集団を対象に、CRCの評価に基づく奏効の感度分析を実施した。CRR及びORRのいずれについても、有効性評価可能集団とPer Protocol集団との間で差はみられなかった（Table 9）。

Table 9: CRCの評価に基づくCRR及びORR（Per Protocol集団）

項目	ペミガチニブ13.5 mg QD[a]		
	ID投与 (N = 12)	CD投与 (N = 23)	全体 (N = 35)
BOR、n (%)			
CR	5 (41.7)	20 (87.0)	25 (71.4)
PR	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (2.9)
SD	4 (33.3)	1 (4.3)	5 (14.3)
PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NE	3 (25.0)	0 (0.0)	3 (8.6)
欠測	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (2.9)
CRR、n (%)	5 (41.7)	20 (87.0)	25 (71.4)
95% CI[b]	15.17, 72.33	66.41, 97.22	53.70, 85.36
ORR[c]、n (%)	5 (41.7)	21 (91.3)	26 (74.3)
95% CI[b]	15.17, 72.33	71.96, 98.93	56.74, 87.51

[a] 本薬13.5 mg QDをID投与（2週間投与／1週間休薬）又はCD投与した。
[b] CIは二項分布に対する直接確率検定に基づき算出した。
[c] BORとしてCR又はPRが得られた被験者の割合。
NE = 評価不能、SD = 安定
出典：モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum Table 2.99.1.2.2.3

有効性評価可能集団（40例）のうち、25例（62.5%）が治験責任（分担）医師の評価に基づきCRを達成した（Table 10）。CRに至る期間の中央値はID投与（3.48ヵ月、範囲：1.4～5.7ヵ月）の方がCD投与（1.56ヵ月、範囲：1.3～14.3ヵ月）よりも長かった（Table 10）。CRの評価に基づくCRに至る期間も同様の結果であった。CRの評価に基づくCRに至る期間の中央値は被験者全体で1.46ヵ月（範囲：1.3～9.7ヵ月）であり、ID投与（3.52ヵ月、範囲：1.3～3.7ヵ月）の方がCD投与（1.45ヵ月、範囲：1.3～9.7ヵ月）よりも長かった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 2.99.3.2.3】）。

治験責任（分担）医師及びCRCの評価に基づきCRを達成した被験者における、CRを達成した時期に関するデータは、それぞれ【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.99.6.2.1】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSRAddendum、Listing 2.99.6.2.2】に示す。

Table 10: 治験責任（分担）医師の評価に基づくCRに至る期間（有効性評価可能集団）

項目	ペミガチニブ13.5 mg QD[a]		
	ID投与 (N = 13)	CD投与 (N = 27)	全体 (N = 40)
CRと判定された被験者数	7 (53.8)	18 (66.7)	25 (62.5)
CRに至る期間（ヵ月）[b]			
平均（標準偏差）	3.80 (1.480)	3.35 (3.310)	3.47 (2.890)
中央値	3.48	1.56	3.38
最小値、最大値	1.4, 5.7	1.3, 14.3	1.3, 14.3

[a] 本薬13.5 mg QDをID投与（2週間投与／1週間休薬）又はCD投与した。
[b] CRに至る期間（ヵ月） = （最初にCRと判定された日 - 初回投与日 + 1） / 30.4375
出典：モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum Table 2.99.3.1.3

治験責任（分担）医師の評価とCRCの評価で奏効率に差が生じた原因のひとつとして、第1.3項に示した治療効果判定基準の違いがあげられる。また、治験責任（分担）医師とCRCは異なるデータを用いて治療効果を判定したことも、奏効率に差が生じた原因としてあげられる。治験責任（分担）医師は実施医療機関で実施した臨床検査、病理学的データの評価、及び画像検査に基づき治療効果を判定した。また、細胞遺伝学的奏効は実施医療機関で記録した細胞遺伝学的データのみに基づき判定した。一方、CRCは実施医療機関で実施した臨床検査、中央で評価した病理学的データ、及び実施医療機関で測定した画像検査のデータに基づき治療効果を判定した。また、CRCは細胞遺伝学的奏効を判定する際、実施医療機関で記録した細胞遺伝学的データに加え、中央で測定した蛍光in situハイブリダイゼーション法（FISH）の結果も使用した。

3.2.1.1. 中央判定委員会（CRC）による完全奏効（CR）基準に基づく評価

臨床的ベネフィットの指標である骨髄／末梢血でのCR_hは、年齢補正した正常な細胞充実度、ヘモグロビン、血小板及び好中球以外の要件はCRと同一であることに留意する必要がある。すなわち、CR_hを達成するためには、骨髄芽球、骨髄線維症及び異形成、並びに他の末梢血球数（白血球、芽球、単球及び好酸球）についてCRと同じ基準を満たす必要がある。

CRCによる骨髄／末梢血の評価に基づき、CR_h又はCR_iと判定された13例の詳細をTable 11に示す。本表には、評価時点、判定理由、ベースライン時の血球数及び輸血に関する情報を含める。13例のうち8例（61.5%）は本薬の投与後の初期（サイクル3）の骨髄／末梢血の評価でCR_h又はCR_iと判定され、その後のサイクルの評価でCRと判定された。CR_h又はCR_iの判定と輸血の必要性との関連性に関して、9例はスクリーニング及び治験期間を通して輸血を要さなかった。3例はCR_h又はCR_iと判定される前に輸血（濃厚赤血球1単位が2例、血小板6単位及び濃厚赤血球3単位が1例）を要したが、その後は輸血を要さなかった。1例は効果が消失した後でのみ輸血を要した。

Table 11: CRCによる骨髄／末梢血の評価に基づきCR_h又はCR_iと判定された被験者及び関連する臨床データ

被験者 投与スケジュール	CR_h又はCR_iと判定された時点	CR_h又はCR_iの判定理由	補足情報
[redacted] CD投与	サイクル3の投与1日目	貧血、 骨髄の高細胞性	• 以降の骨髄／末梢血の評価（サイクル6の投与1日目～サイクル18の投与1日目）は全てCR。 • サイクル1の投与1日目のヘモグロビンは正常。輸血の実施はスクリーニング及び治験期間を通して報告されなかった。
[redacted] CD投与	サイクル3の投与1日目～サイクル15の投与1日目	貧血	• サイクル21の投与1日目以降、骨髄／末梢血が評価可能であった全ての時点で骨髄／末梢血の評価はCR。 • 登録時に貧血（ヘモグロビン7.6 g/dL）が認められ、サイクル2とサイクル3の間に濃厚赤血球1単位が投与された。これ以外の輸血の実施はスクリーニング及び治験期間を通して報告されなかった。

被験者 投与スケジュール	CR_h又はCR_iと判定された時点	CR_h又はCR_iの判定理由	補足情報
[redacted] CD投与	サイクル3の投与1日目	貧血、 血小板減少症	• 以降、サイクル6の投与1日目～サイクル25の投与1日目の評価はCR。サイクル32で骨髄／末梢血の評価がPRとなり、肝臓が触知可能であったため総合効果はPRとなった。ヘモグロビン及び血小板数は基準範囲内であった。 • 登録時に貧血（ヘモグロビン9.98 g/dL）が認められた。スクリーニングからサイクル2の投与1日目の間に複数回の輸血（血小板6単位及び濃厚赤血球3単位）が行われた。これ以外の輸血の実施は報告されなかった。
[redacted] CD投与	サイクル3の投与1日目	骨髄の高細胞性	• 以降の骨髄／末梢血の評価（サイクル6の投与1日目～サイクル18の投与1日目）は全てCR。 • 登録時にヘモグロビン上昇が認められた。輸血の実施はスクリーニング及び治験期間を通して報告されなかった。
[redacted] ID投与	サイクル3の投与1日目	貧血	• 次の骨髄／末梢血の評価（サイクル6の投与1日目）はCRであり、サイクル9の投与1日目の前に移植への移行を行った。 • 登録時のヘモグロビンは12.8 g/dL。輸血の実施はスクリーニング及び治験期間を通して報告されなかった。
[redacted] CD投与	サイクル3の投与1日目～サイクル9の投与1日目	貧血	• サイクル12の投与1日目の前に有害事象のため投与中止（骨髄／末梢血のCRは未達成）。 • 登録時のヘモグロビンは12.1 g/dLであり、サイクル1の投与8日目までに10.1 g/dLまで低下。輸血の実施はスクリーニング及び治験期間を通して報告されなかった。
[redacted] CD投与	サイクル3の投与1日目～サイクル15の投与1日目	貧血、 骨髄の低細胞性	• データカットオフ時点で他の骨髄／末梢血の評価は実施されていない（骨髄／末梢血のCRは未達成）。 • 登録時のヘモグロビンは9.6 g/dL。輸血の実施はスクリーニング及び治験期間を通して報告されなかった。
[redacted] ID投与	サイクル6の投与1日目	貧血、 血小板減少症	• サイクル3の投与1日目の骨髄／末梢血の評価はPR。サイクル6の投与1日目の評価はCR_i。3週間以内に効果の消失が認められた。 • 登録時のヘモグロビンは12.2 g/dL、血小板数は689×10^9/L。効果が消失した後で血小板1単位が輸血された。

被験者 投与スケジュール	CR_h又はCR_iと判定された時点	CR_h又はCR_iの判定理由	補足情報
[redacted] CD投与	サイクル6の投与1日目	貧血	• サイクル3の投与1日目の骨髄／末梢血の評価はCR。サイクル6の投与1日目の骨髄／末梢血の評価はCR_h。以降の骨髄／末梢血の評価は全てCR。 • 登録時のヘモグロビンは9.4 g/dL。サイクル2中に濃厚赤血球1単位が輸血された。これ以外の輸血の実施はスクリーニング及び治験期間を通して報告されなかった。
[redacted] CD投与	サイクル6の投与1日目	貧血	• サイクル3の投与1日目の骨髄／末梢血の評価はCR。サイクル6の投与1日目の骨髄／末梢血の評価はCR_h。以降の骨髄／末梢血の評価は全てCR。 • 登録時のヘモグロビンは正常（13.6 g/dL）。サイクル6の投与1日目のヘモグロビンは10.9 g/dLで、11 g/dLをわずかに下回った。輸血の実施はスクリーニング及び治験期間を通して報告されなかった。
[redacted] CD投与	サイクル3の投与1日目～サイクル9の投与1日目、 サイクル15の投与1日目	骨髄の高細胞性	• サイクル12の投与1日目及びサイクル18の投与1日目からデータカットオフ前の最終評価時点であるサイクル30の投与1日目まで骨髄／末梢血の評価はCR。 • 登録時のヘモグロビンは正常、血小板数はわずかに増加。輸血の実施はスクリーニング及び治験期間を通して報告されなかった。
[redacted] CD投与	サイクル3の投与1日目、サイクル30の投与1日目	骨髄の低細胞性、貧血	• サイクル3の投与1日目以降、サイクル30までの骨髄／末梢血が評価可能であった全ての時点で骨髄／末梢血の評価はCRであったが、サイクル30で軽度の貧血のため再びCR_hと判定された。 • 登録時のヘモグロビンは11.7 g/dL。輸血の実施はスクリーニング及び治験期間を通して報告されなかった。
[redacted] ID投与	サイクル3の投与1日目、サイクル9の投与1日目、サイクル21の投与1日目、 サイクル42の投与1日目	貧血	• 以降、データカットオフまでの骨髄／末梢血が評価可能であった全ての時点で骨髄／末梢血の評価はCR。 • 登録時のヘモグロビンは12.0 g/dL。輸血の実施はスクリーニング及び治験期間を通して報告されなかった。

出典：モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum Listing 2.6.2.3、Listing 2.6.3.3、Listing 2.6.15.3、Listing 2.8.1、Listing 2.11.4

3.2.2. 完全奏効期間（DOCR）

DOCRは、最初のCR判定から最初のCR消失又は何らかの原因による死亡までの期間と定義した。データカットオフ時点で、BORとしてCRが得られた有効性評価可能集団の被験者のうち、DOCRが

6ヵ月以上であった被験者の割合は治験責任（分担）医師及びCRCの評価でそれぞれ56.0%（14/25例）及び50.0%（14/28例）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.16.1.3】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.16.2.3】）。

有効性評価可能集団（40例）の被験者のうち、5例が本薬の治療によりCRを達成した後でSCTを受けた。SCT後のデータが得られた被験者の転帰は第3.2.8項及び有効性に関する叙述（【モジュール5.3.5.2】）に示した。

有効性評価可能集団（40例）のうち、25例（62.5%）が治験責任（分担）医師の評価に基づきCRを達成し、このうち5例にイベントが発生した。イベントはいずれもCRの消失であり、死亡した被験者はいなかった。CRを達成した被験者25例のDOCR中央値は未到達［95% CI：12.22ヵ月～評価不能（NE）］であった。カプランマイヤー法を用いて推定したDOCRは、3、6及び9ヵ月時点でそれぞれ90.7%（95% CI：67.6%～97.6%）、80.3%（95% CI：55.5%～92.1%）及び80.3%（95% CI：55.5%～92.1%）であった（Table 12及びFigure 2）。

治験責任（分担）医師の評価に基づきBORとしてCRが得られた25例のうち、DOCRが6ヵ月以上であった被験者は14例（56.0%）であった（DOCRの範囲：0.03～41.43ヵ月）（【モジュール5.3.5.2、203試験CSRAddendum、Listing 2.6.16.1.3】）。BORとしてCRが得られ、DOCRが6ヵ月未満であった11例の内訳は以下のとおりであった。

- 4例（被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）はCRを達成した後に移植への移行を行った（DOCRは3例が0.03ヵ月、1例が3.98ヵ月）（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.1.1.2】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.16.1.3】）。
- 3例（被験者[redacted]、[redacted]及び[redacted]）はCRを達成した後でCRが消失した（DOCRはそれぞれ2.14、4.11及び4.24ヵ月）（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.16.1.3】）。
- 1例（被験者[redacted]）はCRを達成した後でCRが消失し（DOCRは2.10ヵ月）、その後死亡した（OSは8.08ヵ月）（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.16.2.3】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSRAddendum、Listing 2.6.17.1.3】）。
- 3例（被験者[redacted]、[redacted]及び[redacted]）はCRを達成した後の追跡期間が6ヵ月未満であった。いずれの被験者もデータカットオフ前の最終評価時点でCRが持続していた（DOCRは2.10、4.17及び4.60ヵ月）（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.16.1.3】）。

初回の投与スケジュール別では、ID投与の被験者（13例）のうち、7例（53.8%）が治験責任（分担）医師の評価に基づきCRを達成し、このうち1例にイベント（CRの消失）が発生した。CRを達成した被験者7例のDOCR中央値は未到達（95% CI：12.22ヵ月～NE）であった。カプランマイヤー法を用いて推定したDOCRは、3、6及び9ヵ月時点のいずれも100.0%（95% CI：100.0%～100.0%）であった。また、CD投与の被験者（27例）のうち、18例（66.7%）が治験責任（分担）医師の評価に基づきCRを達成し、このうち4例にイベントが発生した。イベントはいずれもCRの消失であり、死亡した被験者はいなかった。CRを達成した被験者18例のDOCR中央値は未到達（95% CI：4.24ヵ月～NE）であった。カプランマイヤー法を用いて推定したDOCRは、3、6及び9ヵ月時点でそれぞれ87.8%（95% CI：59.5%～96.8%）、73.7%（95% CI：43.9%～89.3%）及び73.7%（95% CI：43.9%～89.3%）であった（Table 12）。

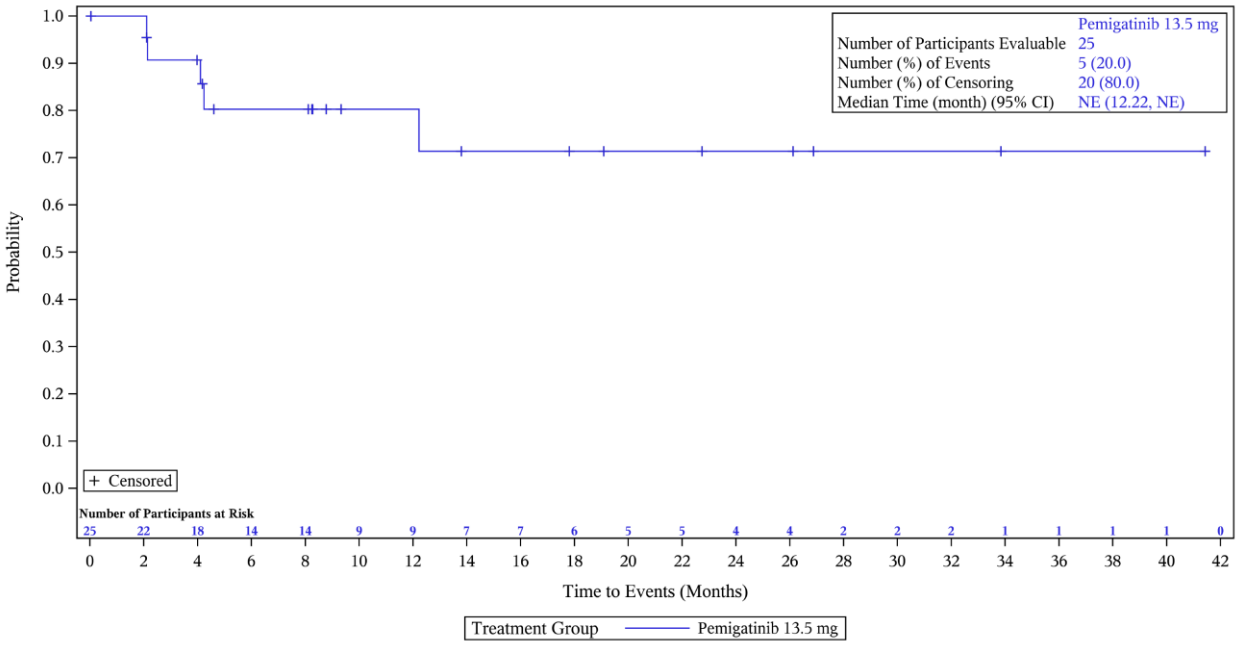
治験責任（分担）医師の評価に基づきBORとしてCRが得られ、DOCRが6ヵ月以上であった被験者は、ID投与で71.4%（5/7例）、CD投与で50.0%（9/18例）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.16.1.3】）。

Table 12: 治験責任（分担）医師の評価に基づくDOCR（有効性評価可能集団）

項目	ペミガチニブ13.5 mg QD[a]		
	ID投与 (N = 13)	CD投与 (N = 27)	全体 (N = 40)
CRと判定された被験者数	7	18	25
イベント発生例数(%)	1 (14.3)	4 (22.2)	5 (20.0)
PD	1 (14.3)	4 (22.2)	5 (20.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
打ち切りとなった被験者数(%)	6 (85.7)	14 (77.8)	20 (80.0)
DOCR中央値（ヵ月）(95% CI)[b]	NE (12.22, NE)	NE (4.24, NE)	NE (12.22, NE)
DOCRのカプランマイヤー推定値(95% CI)、n (%)			
3ヵ月	100.0 (100.0, 100.0)	87.8 (59.5, 96.8)	90.7 (67.6, 97.6)
6ヵ月	100.0 (100.0, 100.0)	73.7 (43.9, 89.3)	80.3 (55.5, 92.1)
9ヵ月	100.0 (100.0, 100.0)	73.7 (43.9, 89.3)	80.3 (55.5, 92.1)

[a] 本薬13.5 mg QDをID投与（2週間投与／1週間休薬）又はCD投与した。
[b] 95% CIはBrookmeyer and Crowley法を用いて算出した。
出典：モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum Table 2.99.2.1.1.3

Figure 2: 治験責任（分担）医師の評価に基づくDOCRのカプランマイヤー曲線（有効性評価可能集団）



注：本薬13.5 mg QDをID投与（2週間投与／1週間休薬）又はCD投与した。
注：95% CIはBrookmeyer and Crowley法を用いて算出した。
出典：モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum Figure 4.2.1.1.3

有効性評価可能集団（40例）のうち、28例（70.0%）がCRCの評価に基づきCRを達成した。CRを達成した被験者28例のDOCR中央値は未到達であった。カプランマイヤー法を用いて推定したDOCRは、3、6及び9ヵ月時点のいずれも92.0%（95% CI：71.5%～97.9%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSRAddendum、Table 2.2.1.2.3】）。

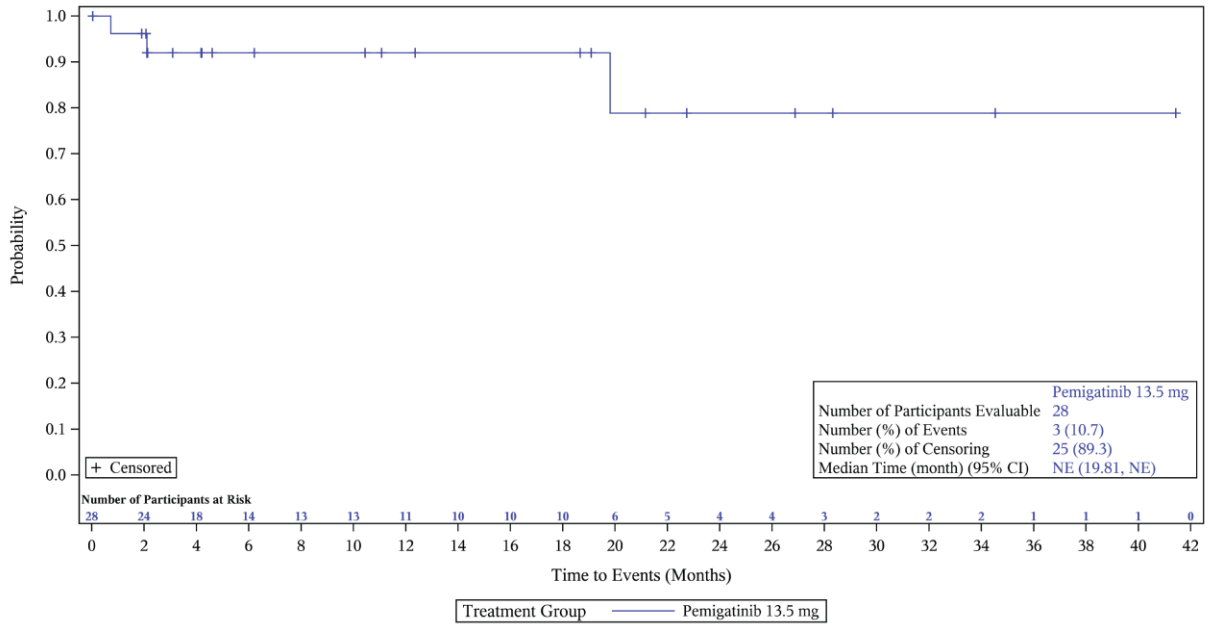
CRCの評価に基づきBORとしてCRが得られた28例のうち、DOCRが6ヵ月以上であった被験者は14例（50.0%）であった（DOCRの範囲：0.03～41.43ヵ月）（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.16.2.3】）。BORとしてCRが得られ、DOCRが6ヵ月未満であった14例の内訳は以下のとおりであった。

- 5例（被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）はCRを達成した後に移植への移行を行った（DOCRはそれぞれ0.03、0.03、1.91、2.10及び4.21ヵ月）（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.1.1.2】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.16.2.3】）。
- 4例（被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）はデータカットオフ前の最終評価時点でCRが持続していた（DOCRはそれぞれ2.07、2.10、4.17及び4.60ヵ月）（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.16.2.3】）。
- 1例（被験者[redacted]）はDOCRが0.72ヵ月であった。当該被験者は同種幹細胞移植を受け、その後原疾患のため死亡した（OSは10.84ヵ月）（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.15.3】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.16.2.3】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.17.1.3】）。
- 1例（被験者[redacted]）はCRを達成した後でCRが消失し（DOCRは2.10ヵ月）、その後死亡した（OSは8.08ヵ月）（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.16.2.3】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.17.1.3】）。
- 1例（被験者[redacted]）は被験者からの要望で本薬の投与を中止する前の最終評価時点でCRが持続していた（DOCRは2.14ヵ月）（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.1.1.2】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.16.2.3】）。
- 1例（被験者[redacted]）は有害事象のため本薬の投与を中止する前の最終評価時点でCRが持続していた（DOCRは3.09ヵ月）（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.1.1.2】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.16.2.3】）。
- 1例（被験者[redacted]）は心不全（本薬と関連なし）のため本薬の投与を中止する前までCRが持続していた（DOCRは4.17ヵ月）（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.6】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.16.2.3】）。

初回の投与スケジュール別では、ID投与の被験者（13例）のうち、6例（46.2%）がCRCの評価に基づきCRを達成した。CRを達成した被験者6例のDOCR中央値は未到達であった。カプランマイヤー法を用いて推定したDOCRは、3、6及び9ヵ月時点のいずれも80.0%（95% CI：20.4%～96.9%）であった。また、CD投与の被験者（27例）のうち、22例（81.5%）がCRCの評価に基づきCRを達成した。CRを達成した被験者22例のDOCR中央値は未到達であった。カプランマイヤー法を用いて推定したDOCRは、3、6及び9ヵ月時点のいずれも94.7%（95% CI：68.1%～99.2%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 2.99.2.1.2.3】）。

CRCの評価に基づきBORとしてCRが得られ、DOCRが6ヵ月以上であった被験者は、ID投与で50.0%（3/6例）、CD投与で50.0%（11/22例）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.16.2.3】）。

Figure 3: CRCの評価に基づくDOCRのカプランマイヤー曲線（有効性評価可能集団）



注：本薬13.5 mg QDをID投与（2週間投与／1週間休薬）又はCD投与した。
注：95% CIはBrookmeyer and Crowley法を用いて算出した。
出典：モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum Figure 4.2.1.2.3

3.2.3. 奏効期間（DOR）

DORは、最初のCR又はPR判定から最初の効果（CR又はPR）消失又は何らかの原因による死亡までの期間と定義した。

有効性評価可能集団（40例）のうち、29例（72.5%）が治験責任（分担）医師の評価に基づきCR又はPRを達成し、このうち6例にイベントが発生した。イベントは5例が効果の消失、1例が死亡であった。CR又はPRを達成した被験者29例のDOR中央値は未到達（95% CI：9.46ヵ月～NE）であった。カプランマイヤー法を用いて推定したDORは、3、6及び9ヵ月時点でそれぞれ91.5%（95% CI：70.0%～97.8%）、82.3%（95% CI：59.4%～93.0%）及び82.3%（95% CI：59.4%～93.0%）であった（Table 13）。

治験責任（分担）医師の評価に基づきBORとしてCR又はPRが得られた29例のうち、DORが6ヵ月以上であった被験者は17例（58.6%）であった（DORの範囲：0.03～41.43ヵ月）（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.16.1.3】）。DORが6ヵ月未満であった12例のうち、4例（被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）は移植への移行を行い、4例（被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）は奏効が消失、2例（被験者[redacted]及び[redacted]）は奏効が得られた後の追跡期間が6ヵ月未満、2例（被験者[redacted]及び[redacted]）は最初に奏効が確認された後、データカットオフまでに他の評価が実施されなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.1.3】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.16.1.3】）。

BORがPRであった4例のうち、2例（被験者[redacted]及び[redacted]）はDORが6ヵ月以上であり（DORは9.46及び18.66ヵ月）、2例（被験者[redacted]及び[redacted]）は最初に奏効が確認された後、データカットオフまでに他の評価が実施されなかった（DORはいずれも0.03ヵ月）。DORが9.46ヵ月であった1例（被験者[redacted]）は本薬の投与中止後、移植への移行を行い、その後原疾患のため死亡した。当該

被験者は投与中止時点で、治験責任（分担）医師の評価に基づきPCyRを達成していた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.1.3】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.16.1.3】）。

初回の投与スケジュール別では、ID投与の被験者（13例）のうち、8例（61.5%）が治験責任（分担）医師の評価に基づきCR又はPRを達成し、このうち2例にイベントが発生した。イベントは1例が効果の消失、1例が死亡であった。CR又はPRを達成した被験者8例のDOR中央値は未到達（95% CI：9.46ヵ月～NE）であった。カプランマイヤー法を用いて推定したDORは、3、6及び9ヵ月時点のいずれも100.0%（95% CI：100.0%～100.0%）であった。また、CD投与の被験者（27例）のうち、21例（77.8%）が治験責任（分担）医師の評価に基づきCR又はPRを達成し、このうち4例にイベントが発生した。イベントはいずれも効果の消失であった。CR又はPRを達成した被験者21例のDOR中央値は未到達（95% CI：4.24ヵ月～NE）であった。カプランマイヤー法を用いて推定したDORは、3、6及び9ヵ月時点でそれぞれ88.5%（95% CI：61.4%～97.0%）、75.9%（95% CI：47.7%～90.2%）及び75.9%（95% CI：47.7%～90.2%）であった（Table 13）。

治験責任（分担）医師の評価に基づきBORとしてCR又はPRが得られ、DORが6ヵ月以上であった被験者は、ID投与で75.0%（6/8例）、CD投与で52.4%（11/21例）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.16.1.3】）。

Table 13: 治験責任（分担）医師の評価に基づくDOR（有効性評価可能集団）

項目	ペミガチニブ13.5 mg QD[a]		
	ID投与 (N = 13)	CD投与 (N = 27)	全体 (N = 40)
CR又はPRと判定された被験者数	8	21	29
イベント発生例数(%)	2 (25.0)	4 (19.0)	6 (20.7)
PD	1 (12.5)	4 (19.0)	5 (17.2)
死亡	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.4)
打ち切りとなった被験者数(%)	6 (75.0)	17 (81.0)	23 (79.3)
DOR中央値（ヵ月）(95% CI)[b]	NE (9.46, NE)	NE (4.24, NE)	NE (9.46, NE)
DORのカプランマイヤー推定値(95% CI)、n (%)			
3ヵ月	100.0 (100.0, 100.0)	88.5 (61.4, 97.0)	91.5 (70.0, 97.8)
6ヵ月	100.0 (100.0, 100.0)	75.9 (47.7, 90.2)	82.3 (59.4, 93.0)
9ヵ月	100.0 (100.0, 100.0)	75.9 (47.7, 90.2)	82.3 (59.4, 93.0)

[a] 本薬13.5 mg QDをID投与（2週間投与／1週間休薬）又はCD投与した。
[b] 95% CIはBrookmeyer and Crowley法を用いて算出した。
出典：モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum Table 2.99.2.2.1.3

有効性評価可能集団（40例）のうち、29例（72.5%）がCRCの評価に基づきCR又はPRを達成し、このうち4例にイベントが発生した。イベントは4例が効果の消失であり、死亡した被験者はいなかった。CR又はPRを達成した被験者29例のDOR中央値は未到達（95% CI：19.81ヵ月～NE）であった。カプランマイヤー法を用いて推定したDORは、3、6及び9ヵ月時点のいずれも88.2%（95% CI：67.4%～96.1%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 2.2.2.2.3】）。

CRCの評価に基づきBORとしてCR又はPRが得られた29例のうち、DORが6ヵ月以上であった被験者は16例（55.2%）であった（DORの範囲：0.03～41.43ヵ月）（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.16.2.3】）。

BORがPRであった1例（被験者[redacted]）は奏効が消失し、DORは0.69ヵ月であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.16.2.3】）。

初回の投与スケジュール別では、ID投与の被験者（13例）のうち6例（46.2%）がCRCの評価に基づきCR又はPRを達成し、このうち1例にイベント（効果の消失）が発生した。CR又はPRを達成した被験者6例のDOR中央値は未到達（95% CI：2.99ヵ月～NE）であった。カプランマイヤー法を用いて推定したDORは、3、6及び9ヵ月時点のいずれも75.0%（95% CI：12.8%～96.1%）であった。また、CD投与の被験者（27例）のうち、23例（85.2%）がCRCの評価に基づきCR又はPRを達成し、このうち3例にイベントが発生した。イベントはいずれも効果の消失であった。CR又はPRを達成した被験者23例のDOR中央値は未到達（95% CI：19.81ヵ月～NE）であった。カプランマイヤー法を用いて推定したDORは、3、6及び9ヵ月時点のいずれも90.4%（95% CI：66.8%～97.5%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 2.99.2.2.2.3】）。

CRCの評価に基づきBORとしてCR又はPRが得られ、DORが6ヵ月以上であった被験者は、ID投与で50.0%（3/6例）、CD投与で56.5%（13/23例）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.16.2.3】）。

3.2.4. 細胞遺伝学的部分奏効率（CCyRR）及び細胞遺伝学的部分奏効率（PCyRR）

有効性評価可能集団（40例）において、治験責任（分担）医師の評価に基づきCCyRと判定された被験者は28例（70.0%、95% CI：53.47%～83.44%）であり、PCyRと判定された被験者は6例（15.0%、95% CI：5.71%～29.84%）であった（Table 14）。6例（被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）は治験責任（分担）医師の評価に基づき細胞遺伝学的奏効と判定されなかった。これら被験者のBORは、CRが1例、PRが1例、安定（SD）が4例であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.1.3】）。

初回の投与スケジュール別では、治験責任（分担）医師の評価に基づきCCyRと判定された被験者はID投与（13例）で8例（61.5%、95% CI：31.58%～86.14%）、CD投与（27例）で20例（74.1%、95% CI：53.72%～88.89%）であり、PCyRと判定された被験者はID投与で2例（15.4%、95% CI：1.92%～45.45%）、CD投与で4例（14.8%、95% CI：4.19%～33.73%）であった（Table 14）。

Table 14: 治験責任（分担）医師の評価に基づくCCyRR及びPCyRR（有効性評価可能集団）

項目	ペミガチニブ13.5 mg QD[a]		
	ID投与 (N = 13)	CD投与 (N = 27)	全体 (N = 40)
CCyRR[b]、n (%)	8 (61.5)	20 (74.1)	28 (70.0)
95% CI[c]	31.58, 86.14	53.72, 88.89	53.47, 83.44
PCyRR[b]、n (%)	2 (15.4)	4 (14.8)	6 (15.0)
95% CI[c]	1.92, 45.45	4.19, 33.73	5.71, 29.84

[a] 本薬13.5 mg QDをID投与（2週間投与／1週間休薬）又はCD投与した。
[b] 細胞遺伝学的最良総合効果に基づく。
[c] CIは二項分布に対する直接確率検定に基づき算出した。
出典：モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum Table 2.99.2.3.1.3

有効性評価可能集団（40例）において、CRCの評価に基づきCCyRと判定された被験者は28例（70.0%、95% CI：53.47%～83.44%）であり、PCyRと判定された被験者は5例（12.5%、95% CI：4.19%～26.80%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 2.2.3.2.3】）。7例はCRCの評価に基づき細胞遺伝学的奏効と判定されなかった、又はデータカットオフ前にCRCによる評価が行われなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.2.3】）。

初回の投与スケジュール別では、CRCの評価に基づきCCyRと判定された被験者はID投与（13例）で7例（53.8%、95% CI：25.13%～80.78%）、CD投与（27例）で21例（77.8%、95% CI：57.74%～91.38%）であり、PCyRと判定された被験者はID投与で3例（23.1%、95% CI：5.04%～53.81%）、CD投与で2例（7.4%、95% CI：0.91%～24.29%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 2.99.2.3.2.3】）。

CRCの評価に基づく細胞遺伝学的奏効率は、治験責任（分担）医師の評価に基づく細胞遺伝学的奏効率と同程度であった。

各被験者の細胞遺伝学的奏効については、有効性に関する叙述（【モジュール5.3.5.2】）に示した。

3.2.5. 無増悪生存期間（PFS）

PFSは、本薬の初回投与日から治療効果判定基準に基づきPDが確認された日又は何らかの原因により死亡した日のいずれか早い時点までの期間と定義した。

治験責任（分担）医師の評価に基づき、34例（85.0%）が打ち切りとなり、6例にイベントが発生した。イベントはPDが3例（7.5%）及び死亡が3例（7.5%）であった。有効性評価可能集団のPFS中央値は未到達（95% CI：NE～NE）であった。カプランマイヤー法を用いて推定したPFSは、3、6、9及び12ヵ月時点でそれぞれ94.1%（95% CI：78.5%～98.5%）、83.8%（95% CI：65.0%～93.0%）、83.8%（95% CI：65.0%～93.0%）及び79.1%（95% CI：58.6%～90.2%）であった（Table 15及びFigure 4）。

有効性評価可能集団の被験者（40例）のうち、治験責任（分担）医師の評価に基づくPFSが12ヵ月以上であった被験者は16例（40.0%）であった（PFSの範囲：0.03～44.94ヵ月）（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.17.1.3】）。

初回の投与スケジュール別では、治験責任（分担）医師の評価に基づき、ID投与の被験者（13例）のうち9例（69.2%）が打ち切りとなり、4例にイベントが発生した。イベントはPDが2例（15.4%）及び死亡が2例（15.4%）であった。PFS中央値は未到達（95% CI：3.71ヵ月～NE）であった。カプランマイヤー法を用いて推定したPFSは、3、6、9及び12ヵ月時点でそれぞれ90.9%（95% CI：50.8%～98.7%）、68.2%（95% CI：29.7%～88.6%）、68.2%（95% CI：29.7%～88.6%）及び56.8%（95% CI：21.3%～81.3%）であった。また、CD投与の被験者（27例）のうち25例（92.6%）が打ち切りとなり、2例にイベントが発生した。イベントはPDが1例（3.7%）及び死亡が1例（3.7%）であった。PFS中央値は未到達（95% CI：NE～NE）であった。カプランマイヤー法を用いて推定したPFSは、3、6、9及び12ヵ月時点でそれぞれ95.7%（95% CI：72.9%～99.4%）、91.3%（95% CI：69.5%～97.8%）、91.3%（95% CI：69.5%～97.8%）及び91.3%（95% CI：69.5%～97.8%）であった（Table 15）。

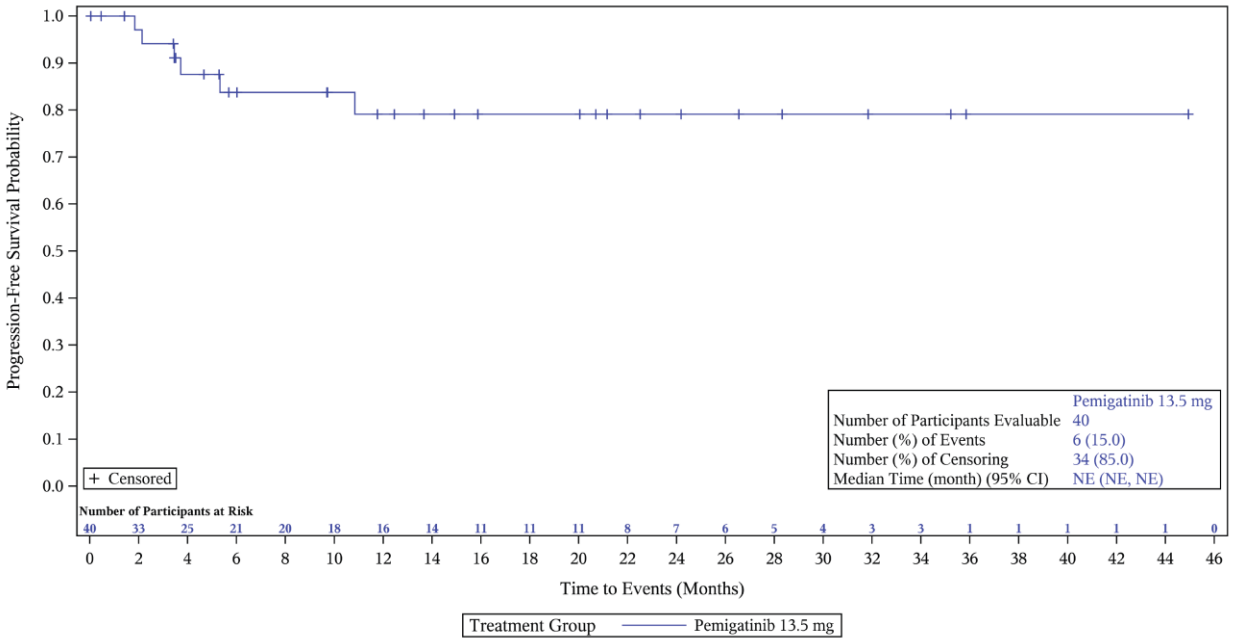
治験責任（分担）医師の評価に基づくPFSが12ヵ月以上であった被験者は、ID投与で5例（38.5%）、CD投与で11例（40.7%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.17.1.3】）。

Table 15:　治験責任（分担）医師の評価に基づくPFS（有効性評価可能集団）

項目	ペミガチニブ13.5 mg QD[a]		
	ID投与 (N = 13)	CD投与 (N = 27)	全体 (N = 40)
イベント発生例数(%)	4 (30.8)	2 (7.4)	6 (15.0)
PD	2 (15.4)	1 (3.7)	3 (7.5)
死亡	2 (15.4)	1 (3.7)	3 (7.5)
打ち切りとなった被験者数（%）	9 (69.2)	25 (92.6)	34 (85.0)
PFS中央値（ヵ月）（95% CI）[b]	NE (3.71, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
PFSのカプランマイヤー推定値（95% CI）、n (%)			
3ヵ月	90.9 (50.8, 98.7)	95.7 (72.9, 99.4)	94.1 (78.5, 98.5)
6ヵ月	68.2 (29.7, 88.6)	91.3 (69.5, 97.8)	83.8 (65.0, 93.0)
9ヵ月	68.2 (29.7, 88.6)	91.3 (69.5, 97.8)	83.8 (65.0, 93.0)
12ヵ月	56.8 (21.3, 81.3)	91.3 (69.5, 97.8)	79.1 (58.6, 90.2)

[a] 本薬13.5 mg QDをID投与（2週間投与／1週間休薬）又はCD投与した。
[b] 95% CIはBrookmeyer and Crowley法を用いて算出した。
出典：モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum Table 2.99.2.4.1.3

Figure 4:　治験責任（分担）医師の評価に基づくPFSのカプランマイヤー曲線（有効性評価可能集団）



注：本薬13.5 mg QDをID投与（2週間投与／1週間休薬）又はCD投与した。
注：95% CIはBrookmeyer and Crowley法を用いて算出した。
出典：モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum Figure 4.2.3.1.3

CRCの評価に基づき、32例（80.0%）が打ち切りとなり、8例にイベントが発生した。イベントはPDが7例（17.5%）及び死亡が1例（2.5%）であった。有効性評価可能集団のPFS中央値は未到達（95%

CI：NE～NE）であった。カプランマイヤー法を用いて推定したPFSは、3、6、9及び12ヵ月時点でそれぞれ90.9%（95% CI：74.4%～97.0%）、73.2%（95% CI：53.3%～85.7%）、73.2%（95% CI：53.3%～85.7%）及び73.2%（95% CI：53.3%～85.7%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 2.2.4.2.3】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Figure 4.2.3.2.3】）。

有効性評価可能集団の被験者（40例）のうち、CRCの評価に基づくPFSが12ヵ月以上であった被験者は12例（30.0%）であった（PFSの範囲：0.03～44.94ヵ月）（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.17.2.3】）。

初回の投与スケジュール別では、CRCの評価に基づき、ID投与の被験者（13例）のうち9例（69.2%）が打ち切りとなり、4例にイベントが発生した。イベントはPDが3例（23.1%）及び死亡が1例（7.7%）であった。PFS中央値は5.32ヵ月（95% CI：1.84ヵ月～NE）であった。カプランマイヤー法を用いて推定したPFSは、3、6、9及び12ヵ月時点でそれぞれ88.9%（95% CI：43.3%～98.4%）、44.4%（95% CI：10.4%～74.8%）、44.4%（95% CI：10.4%～74.8%）及び44.4%（95% CI：10.4%～74.8%）であった。また、CD投与の被験者（27例）のうち23例（85.2%）が打ち切りとなり、4例にイベントが発生した。イベントはPDが4例（14.8%）であった。PFS中央値は未到達（95% CI：NE～NE）であった。カプランマイヤー法を用いて推定したPFSは、3、6、9及び12ヵ月時点でそれぞれ91.7%（95% CI：70.6%～97.8%）、82.6%（95% CI：60.0%～93.1%）、82.6%（95% CI：60.0%～93.1%）及び82.6%（95% CI：60.0%～93.1%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 2.99.2.4.2.3】）。

CRCの評価に基づくPFSが12ヵ月以上であった被験者は、ID投与で3例（23.1%）、CD投与で9例（33.3%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.17.2.3】）。

3.2.6. 全生存期間（OS）

データカットオフ時点で有効性評価可能集団の被験者（40例）のうち31例（77.5%）が生存しており、最後に生存が確認された日をもって打ち切りとなった。12ヵ月以上生存が確認された被験者は19例（47.5%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.17.1.3】）。OS中央値は未到達（95% CI：NE～NE）であった。カプランマイヤー法を用いて推定したOSは、3、6、9及び12ヵ月時点でそれぞれ94.9%（95% CI：81.0%～98.7%）、86.2%（95% CI：69.8%～94.0%）、82.7%（95% CI：65.3%～91.9%）及び75.4%（95% CI：56.2%～87.0%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 2.2.5.3】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Figure 4.2.4.3】）。

初回投与スケジュール別では、データカットオフ時点でID投与の被験者（13例）のうち7例（53.8%）が生存しており、最後に生存が確認された日をもって打ち切りとなった。OS中央値は未到達（95% CI：4.30ヵ月～NE）であった。カプランマイヤー法を用いて推定したOSは、3、6、9及び12ヵ月時点でそれぞれ92.3%（95% CI：56.6%～98.9%）、67.7%（95% CI：34.9%～86.5%）、67.7%（95% CI：34.9%～86.5%）及び59.2%（95% CI：27.9%～80.7%）であった。また、データカットオフ時点でCD投与の被験者（27例）のうち24例（88.9%）が生存しており、最後に生存が確認された日をもって打ち切りとなった。OS中央値は未到達（95% CI：NE～NE）であった。カプランマイヤー法を用いて推定したOSは、3、6、9及び12ヵ月時点でそれぞれ96.2%（95% CI：75.7%～99.4%）、96.2%（95% CI：75.7%～99.4%）、90.5%（95% CI：66.2%～97.6%）及び84.0%（95% CI：57.2%～94.7%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 2.99.2.5.3】）。

12ヵ月以上生存が確認された被験者は、ID投与で7例（53.8%）、CD投与で12例（44.4%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.17.1.3】）。

3.2.7. その他の有効性評価項目

その他の有効性評価項目であるECOGのパフォーマンスステータス、SD及び生活の質の結果は【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、第4.6.1項】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、第4.6.2項】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、第4.6.3項】に示した。

3.2.8. 本薬の投与後の幹細胞移植（SCT）

有効性評価可能集団（40例）のうち、8例が本薬の投与後にSCTを受けた。これら8例のうち、1例は本薬の投与中止時に被験者からの要望で追跡調査を中止した。また、別の1例はデータカットオフ時点でSCTに関する情報が得られなかった（Table 16）。

SCT施行後のデータが6例で得られ、SCT施行後、最長で約36ヵ月の追跡調査を行った（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.15.3】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.17.1.3】）。1例で急性移植片対宿主病（GVHD）（Grade 2）及び中等度の慢性GVHDの徴候及び症状が認められた。別の1例では軽度の慢性GVHDの徴候及び症状が認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.15.3】）。生着不全が1例で認められ、SCT施行後の死亡が1例で認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.15.3】）。

Table 16: SCTの実施状況（有効性評価可能集団）

被験者番号 投与スケジュール	ペミガチニブの投与期間（日）	最終投与からSCT施行までの期間（日）	SCT施行時の臨床的奏効	最終評価時点での細胞遺伝学的奏効［治験責任（分担）医師/CRC］	GVHDの徴候及び症状		生着不全	生存	SCT施行から最終連絡時点[a]までの期間（日）
					急性	慢性			
[redacted] CD投与	191	23	CR	CCyR/CCyR	あり Grade 2	あり 中等度	なし	生存	554
[redacted] ID投与	118	28	骨髄奏効、形態学的無白血病状態	PCyR/PCyR	不明	不明	不明	死亡[b]	186
[redacted] CD投与	159	26	CR	CCyR/CCyR	なし	なし	なし	生存	173
[redacted] ID投与	409	15	CR	CCyR/CCyR	なし	あり 軽度	なし	生存	1006
[redacted] ID投与	119	17	CR	PCyR/CCyR	なし	なし	なし	生存	1078
[redacted] ID投与	119[c]	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明
[redacted] CD投与	67[d]	不明	不明	不明	不明	不明	不明	生存	不明
[redacted] CD投与	43	16	不明	PCyR/PCyR	なし	なし	あり	生存	16

注：SCT施行までの期間＝SCT施行日 - 本薬の最終投与日 + 1。SCT施行から最終連絡時点までの期間＝最後に生存が確認された日 - SCT施行日 + 1。

[a] 生存の追跡調査。

[b] SCT施行後に*FGFR*再構成を伴う疾患が再燃し、その後死亡した。*FGFR*再構成が本被験者の死亡に寄与した可能性がある（Manur et al 2020、【モジュール5.3.5.2】）。

[c] 本薬の投与中止時に被験者からの要望で追跡調査を中止した。

[d] データカットオフ時点でSCTに関する情報が得られなかった。

出典：モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum Listing 1.2.1.1.1、Listing 2.5.2、Listing 2.6.1.3、Listing 2.6.2.3、Listing 2.6.15.3、Listing 2.6.17.1.3

3.3. 部分集団における結果の比較

初回の投与スケジュール別の部分集団解析の結果を第3.1項及び第3.2項に示した。

なお、各部分集団解析の被験者数が少なく、無作為化も実施していないことから、部分集団解析の結果の解釈には限界が伴う可能性がある。

3.4. 日本人における有効性

データカットオフ時点で、203試験には2例の日本人被験者が組み入れられた。

被験者[redacted]は投与1日目にCD投与で本薬13.5 mgのQD投与を開始した。投与23日目から投与を1週間中断し、投与30日目に用量を6.0 mgに減量して投与を再開した。最初の効果判定時点である投与44日目に、治験責任（分担）医師の評価でSD及び細胞遺伝学的奏効なし、CRCの評価でPR及び細胞遺伝学的奏効なしと判定された。投与171日目から投与を6日間中断したが、投与177日目に投与を再開した。データカットオフ日前の直近の効果判定時点である投与296日目に、治験責任（分担）医師の評価でSD及びCCyR、CRCの評価でCR及びCCyRと判定された。本被験者はデータカットオフ時点（投与346日目）で本薬6 mgのQD投与を継続していた。CRCの評価に基づくDOCRは6.21ヵ月、DORは8.31ヵ月であった。

被験者[redacted]は投与1日目にCD投与で本薬13.5 mgのQD投与を開始した。投与15日目から投与を2日間中断し、投与17日目に用量を9.0 mgに減量して投与を再開した。最初の効果判定時点である投与43日目に、治験責任（分担）医師の評価でSD及びPCyR、CRCの評価でPR及びPCyRと判定された。投与56日目に用量が再び13.5 mgに増量された。その後、投与62日目から投与を中断し、投与65日目に疾患進行により死亡したと報告された。CRCの評価に基づくDORは0.69ヵ月であった。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

203試験で当初用いた本薬の第2相開始用量である、ID投与（2週間投与／1週間休薬）による13.5 mg QDは、INCB 54828-101試験で認められた予備的な臨床的ベネフィットのシグナル並びに安全性、薬力学及び薬物動態データに基づくものであった。この13.5 mgのID投与は胆道癌の治療として承認された本薬の投与レジメンである（ペマジール® 2021）。

CD投与による本薬13.5 mg QDの投与レジメンは、203試験の治験実施計画書改訂第3版（2018年5月17日）で導入された。この変更は、FGFRを継続的に阻害することで有効性が向上する可能性があるとの仮説に基づくものであり、このことはバイオマーカー（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、第3.1項】）及び臨床試験成績の部分集団解析（第3.2項）によって更に裏付けられた。

分子レベルでは、本薬を連日投与することで、標的であるFGFR1が継続的に阻害される。このことは探索的な末梢血の分子遺伝学的反応の解析で確認され、ベースライン時に*FGFR1*が融合していたパートナー遺伝子を問わず、本薬の初回投与後15日という早期から、被験者の大部分で末梢血における*FGFR1*融合遺伝子の全般的な発現レベルが低下し、投与期間を通して低下し続けたことが示された。また、この結果は、従来の細胞遺伝学的検査及びFISHでCCyRが認められたことと一致している（第3.2.4項）。重要なことに、融合遺伝子発現レベルの低下はID投与における7日間の休薬期間の間に反跳することがこれらの解析で示されており、CD投与を用いることが推奨される。

さらに、有効性評価可能集団におけるCRR及びORRは、治験責任（分担）医師の評価及びCRCの評価の両方で、CD投与の方が、ID投与よりも一貫して高かった［治験責任（分担）医師の評価に基づくCRR：66.7% vs 53.8%、ORR：77.8% vs 61.5%、CRCの評価に基づくCRR：81.5% vs 46.2%、

ORR：85.2% vs 46.2%］（第3.2.1項）。また、CRに至る期間の中央値も、CD投与［治験責任（分担）医師の評価：1.56ヵ月、CRCの評価：1.45ヵ月］の方がID投与［治験責任（分担）医師の評価：3.48ヵ月、CRCの評価：3.52ヵ月］よりも短かった。なお、各部分集団解析の被験者数が少なく、無作為化も実施していないことから、本試験の部分集団解析の結果の解釈には注意が必要である。

治験実施計画書の規定に基づき、3例がID投与からCD投与に切り替えた（第3.1.1項）。3例のいずれも、投与スケジュールの切り替え前後で治験責任（分担）医師の評価に基づくBORは不変であった（2例がCR、1例がPR）（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.99.6.1】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.1.3】）。3例はいずれも有害事象のため投与を中断又は減量した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.6】）。ID投与からCD投与に切り替えた被験者、及び切り替え後に行われた用量調整の詳細は、有効性に関する叙述（【モジュール5.3.5.2】）に示した。

薬物動態及び安全性の統合データからも、CD投与の忍容性はID投与と同様であった（【モジュール2.7.2】及び【モジュール2.7.4】）。

*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍に対して本薬13.5 mg QDの投与は、CD投与又はID投与（2週間投与／1週間休薬）でも有効性が示された（第3項）が、分子遺伝学的反応及び臨床試験の結果から、本患者集団においてCD投与により有効性が向上することが示唆される。

5. 効果の持続、耐薬性

データカットオフ時点の有効性データから、本薬13.5 mgのQD投与は、*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者に対して意義のある持続的な抗腫瘍活性を有することが示されている。有効性評価可能集団（40例）において、治験責任（分担）医師の評価に基づくCRRは62.5%であり（第3.2.1項）、CRを達成した被験者の56.0%（14/25例）でCRが6ヵ月以上持続した（第3.2.2項）。CRCの評価に基づく場合も、CRRは70.0%、CRが6ヵ月以上持続した被験者の割合は50.0%（14/28例）と一貫して高かった（第3.2.1項及び第3.2.2項）。

有効性の持続性は、PFSの延長からも裏付けられた。治験責任（分担）医師の評価に基づくPFSは、有効性評価可能集団の40例中16例（40.0%）で12ヵ月以上であった（範囲：0.03～44.94ヵ月）。CRCの評価に基づく場合も、PFSが12ヵ月以上であった被験者は40例中12例（30.0%）と同程度であった（範囲：0.03～44.94ヵ月）（第3.2.5項）。

本薬に対する耐薬性は確認されなかった。

6. 結論

203試験の有効性の結果より、*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者に対して本薬13.5 mg QDをCD投与又はID投与（2週間投与／1週間休薬）することのベネフィットが示された。

*FGFR1*再構成が認められる被験者40例のうち、治験責任（分担）医師及びCRCの評価に基づきそれぞれ62.5%及び70.0%がCRを達成した（第3.2.1項）。また、治験責任（分担）医師及びCRCの評価に基づくDOCRが6ヵ月以上であった被験者はそれぞれ56.0%（14/25例）及び50.0%（14/28例）であった（第3.2.2項）。

203試験には2例の日本人被験者が組み入れられた。1例のBORは、治験責任（分担）医師の評価でSD、CRCの評価でCR（DOCR：6.21ヵ月、DOR：8.31ヵ月）であった。別の1例のBORは、治験責任（分担）医師の評価でSD、CRCの評価でPR（DOR：0.69ヵ月）であった。

バイオマーカーのデータから、*FGFR1*融合遺伝子の発現レベルはID投与における7日間の休薬期間の間に反跳することが確認された。治験責任（分担）医師の評価に基づくCRRはCD投与（66.7%）の方がID投与（53.8%）よりも高く、また、CRに至る期間の中央値もCD投与（1.56ヵ月）の方がID投与（3.48ヵ月）よりも短かった。このことからも、ID投与よりもCD投与を用いることが推奨される。

7. 参考文献

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-3068.

Jackson CC, Medeiros LJ, Miranda RN. 8p11 myeloproliferative syndrome: a review. Hum Pathol 2010;41:461-476.

Manur R, Sung PJ, Loren AW, et al. Leukemic lineage switch in a t(8;22)(p11.2;q11.2)/BCR-FGFR1-rearranged myeloid/lymphoid neoplasm with RUNX1 mutation ‑diagnostic pitfalls and clinical management including FGFR1 inhibitor pemigatinib. Leukemia & Lymphoma 2020;61:450-454.

Savona MR, Malcovati L, Komrokji R, et al. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. Blood 2015;125:1857-1865.

ペマジール®錠4.5mg 添付文書. 第2版, インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社, 2021年6月改訂.

APPENDIX 1. *FGFR1* 再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍の治療効果判定基準

Table 17: 治療効果判定基準

奏効の下位分類	効果判定基準
CR[a]	次の全ての改善が認められる。 1. 骨髄：骨髄芽球（単芽球に相当するものを含む）が5%以下、リンパ芽球がなく、全ての細胞系が正常に成熟、細胞充実度が正常に回復[b]。 2. 骨髄線維症が認められないか、「軽度のレクチリン線維症」（グレード1以下の線維化）に相当する[c]。 3. 末梢血[d] - WBCが10×10^9個/L以下 - Hgbが11 g/dL以上 - 血小板が100×10^9/L以上、450×10^9/L以下 - 好中球が1.0×10^9/L以上 - 芽球が0% - 好中球前駆細胞が2%以下に減少 - 単球が1×10^9/L以下 - 好酸球が0.5×10^9/L以下 4. 髄外病変：触知可能な肝脾腫大を含め、治療前より存在していた髄外病変（リンパ節症等）の完全な回復。 注：持続する低レベルの異形成は、異形成の判断が主観的であることを考慮して許容される[b]。
PR	次の全ての改善が認められる。 1. 骨髄芽球（及び芽球相当の細胞）が50%減少したが、細胞充実度5%超が持続（ベースライン時に骨髄芽球が5%以下であった場合を除く）。 2. CRの基準3に記載されている末梢血指標の正常化。 3. 髄外病変の効果がCMR/CR又はPMR/PR（Table 18を参照）。
進行	次に挙げる基準のうち、主要基準2つに該当、主要基準1つ及び副次基準2つに該当又は副次基準3つに該当する。 **主要基準：** • 芽球数の増加[a] ○ 芽球が5%未満の場合：50%以上増加し、芽球が5%を超える。 ○ 芽球が5～10%の場合：50%以上増加し、芽球が10%を超える。 ○ 芽球が10～20%の場合：50%以上増加し、芽球が20%を超える。 ○ 芽球が20～30%の場合：50%以上増加し、芽球が30%を超える。 • 細胞遺伝学的進化を示す所見 ○ 細胞遺伝学的完全奏効中に、従来の核型分析又はFISHにより、以前に存在していた細胞遺伝学的異常が再度認められる又は新たな細胞遺伝学的異常が認められる。 ○ 従来の核型分析により、細胞遺伝学的部分寛解中に細胞遺伝学的病変量の50%以上の増加が認められる。あるいは、細胞遺伝学的病変量の50%以上の増加が認められ、FISHで細胞の10%（例えば、200個中20個）以上が陽性である。

奏効の下位分類	効果判定基準
進行（続き）	• 新たな髄外病変の出現又は髄外病変の悪化 ○ 脾腫の悪化。 ■ IWG-MRTの定義による脾腫の進行：左肋骨縁下に以前はなかった脾腫を5 cmを超える大きさで触知、ベースライン時に認められた5～10 cmの脾腫が触知可能な長さで100%以上増大又はベースライン時に認められた10 cmを超える脾腫が触知可能な長さで50%以上増大。 ○ 脾臓以外の髄外病変。 副次基準： • 輸血依存[e]。 • 血球減少症に関する最大効果が顕著に消失し、顆粒球又は血小板が最高寛解時／最大効果時から50%以上減少。 • 全血球計算で示されたように、Hgbの最良効果時又はベースラインから1.5 g/dL以上の減少。 • クローン進化（分子）を示す所見。
安定	進行又は奏効のいずれの基準にも該当しない。 安定と判定された患者は、Table 19に記載の基準に基づき更に特性を明らかにする。
細胞遺伝学的奏効[f]	
完全（cCyR）	20個以上の分裂中期細胞を用いた従来の核型分析又はFISHにより、8p11転座を有する分裂中期細胞が0%であることが認められる。
部分（pCyR）	20個以上の分裂中期細胞を用いた従来の核型分析又はFISHにより、8p11転座を有する分裂中期細胞がベースライン値から50%以上減少していることが認められる。

cCyR = 細胞遺伝学的完全奏効、CMR = 代謝的完全奏効、CR = 完全奏効、FISH = 蛍光in situハイブリダイゼーション法、Hgb = ヘモグロビン、IWG-MRT = International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment、MDS IWG = International Working Group on Myelodysplastic Syndromes、MPN-SAF = 骨髄増殖性腫瘍 症状評価フォーム総症状スコア、pCyR = 細胞遺伝学的部分奏効、PMR = 代謝的部分奏効、PR = 部分奏効、WBC = 白血球。

[a] 現時点では症状の完全な回復を評価するためのバリデート済みのツールがないことから、「症状が回復したCR」（CRが認められた状態でMPN-SAFにより疾患関連症状の完全な回復を確認）を治療効果の暫定分類とする。

[b] MDS IWGが許容するCRが認められていても、正常範囲内と解釈され得る形成異常変化が存在する場合がある。CRでは年齢補正した正常な細胞充実度でなければならない。

[c] CRの判定は、線維化の改善の確認をするためだけに少なくとも2回の骨髄評価により確認する必要がある。初回の骨髄生検で顕著な線維化が認められない場合、2回目の生検を実施して線維化の回復を証明する必要はない。治療効果判定の際の線維化のグレード分類はEuropean Consensus Systemに従う。

[d] 末梢血血球数異常の回復は、8週間以上にわたり少なくとも2回以上の個別の分析で持続していなければならない。増殖性疾患の場合、CRには血小板増加症における血小板数の正常値（150～450×10^9/L）への回復及び白血球増加症におけるWBCの回復（10×10^9個/L以下、1.5×10^9個/L以上）が含まれる。輸血によるサポートを行わずにヘモグロビンが11 g/dL超、血小板数が100×10^9/L以上に維持されていなければならない。骨髄前駆細胞（前骨髄球、骨髄球、後骨髄球、有核赤血球）が測定可能レベルを下回るまで減少（2～3%以下）及び／若しくは単球が1×10^9/Lの単球増加症並びに／又は好酸球が0.5×10^9/L以下に減少し、感染、サイトカイン治療又は他の反応性の原因がない。

[e] 輸血依存とは、臨床的に顕著な出血に伴わない8.5 g/dL未満のヘモグロビン値に対して過去1ヵ月以内に行われた2 U以上の赤血球輸血歴と定義される。治療から生じる血球減少症は進行の評価において考慮されるべきではない。

[f] 細胞遺伝学的完全奏効を達成するには細胞遺伝学的病変量の消失が（FISH又は従来の核型分析により）認められる必要がある。細胞遺伝学的部分奏効を示すには（FISH又は従来の核型分析により）細胞遺伝学的病変量が50%以上減少しなければならない。FISHで用いられる蛍光プローブは多様であることから、FISHによる細胞遺伝学的正常化は使用する特定プローブの特性に依存する。

Table 18: 髄外病変の治療効果判定基準

評価	PET-CTに基づく	CTに基づく
CMR/CR		
標的病変	5PSスコアが1、2又は3。残存腫瘤の有無は問わない。また、スクリーニング時にFDG-PET検査が実施されておらずかつ治験中の5PSスコアが1～3の場合、CMRも可とする。	リンパ節病変：LDiが1.5 cm未満。 非リンパ節病変：存在しない。
非標的病変		存在しない。
新規病変	なし。	
PMR/PR		
標的病変	5PSスコアが4又は5かつベースライン時と比較してFDG集積が減弱し、大きさを問わず残存腫瘤を認める。 注：集積減弱は%ΔSUV$_{max}$の25%以上の低下と定義する。	全標的病変でベースライン時と比較してSPDの減少が50%以上。
非標的病変		増加なし。
新規病変	なし。	
NMR/SD		
標的病変	5PSスコアが4又は5かつベースライン時と比較してFDG集積に顕著な変化がなく、大きさを問わず残存腫瘤を認める。 注：「集積に顕著な変化なし」とは、PMR/PMDの基準を満たさない変化と定義する。	全標的病変でベースライン時と比較してSPDの減少が50%未満。 PDの基準を満たさない。
非標的病変		進行なし。
新規病変	なし。	
PMD/PD		
標的病変	5PSスコアが4又は5かつFDG集積に顕著な亢進を認める。FDG集積の顕著な亢進とは、FDG集積が最も高度な病変の%ΔSUV$_{max}$の50%以上の増加と定義する。	リンパ節又は病変で、LDiが15 mm超、PPDの最低値からの増大が50%以上かつLDi又はSDiの最低値からの増大が次のいずれかに該当する異常を認める。 • 20 mm以下の病変では5 mm以上。 • 20 mm超の病変では10 mm以上。
非標的病変		明らかな進行。
新規病変	肝臓又は脾臓における新たな又は再出現した顕著なびまん性のFDG高集積病変。	• 消失した病変の再出現。 • 方向を問わず1.5 cmを超える新たなリンパ節病変。 • 方向を問わず1.0 cmを超える新たなリンパ節外病変。

5PS = Deauville 5ポイントスケール、CMR = 代謝的完全奏効、CR = 完全奏効、CT = コンピューター断層撮影、FDG = フルデオキシグルコース、LDi = 病変の最長径、NMR = 代謝的奏効なし、PD = 進行、PET = ポジトロン放出断層撮影法、PMD = 代謝的進行、PMR = 代謝的部分奏効、PPD = 直交する径との積和、PR = 部分奏効、SD = 安定、SDi = LDiに直交する最短軸、SPD = 複数の病変における直径とそれに直交する径の二方向積和、SUV = 標準摂取率。

Table 19: 安定の特性

特性	基準
CHR	CRの基準3に記載されている末梢血指標の正常化（Table 17、末梢血反応は8週目以降に確認されなければならない）
骨髄反応	• 骨髄完全奏効：CRの基準に記載の骨髄に関する基準を全て満たすが、CRの基準2に記載の末梢血指標の正常化は認められない。 • 骨髄部分奏効：骨髄芽球（及び芽球相当の細胞）が50%減少したが、細胞充実度5%超が持続又は2ヵ月以上の間隔を空けて行った2回以上の骨髄評価においてレクチリン線維症のグレードがベースラインから低下。
臨床的ベネフィット	臨床的ベネフィットとみなすには、進行が認められることなくCR/PRと骨髄反応と関係なく（末梢血反応は投与8週目以降に確認されなければならない）次のうち2つを満たす認められる必要がある。 赤血球反応： • Hgbが2.0 g/dL以上増加。 • 過去8週間で濃厚赤血球輸血を4回以上要した患者において8週間を超えて輸血非依存である。 • 但し、治療前にHgb 8.5 g/dL以下のため医師の判断により行った赤血球輸血のみ、赤血球輸血非依存反応評価に含める[a]。 血小板反応： • 過去8週間で血小板輸血を4回以上要した患者が輸血非依存となった。 • 治療前値が20×10^9/L以下の場合：20×10^9/L未満から20×10^9/L超に増加かつ100%以上の増加。 • 治療前値が20×10^9/L超かつ100×10^9/L以下の場合：絶対増加量が30×10^9/L以上[a]。 好中球反応： • 治療前値が0.5×10^9/L以下の場合：100%以上の増加かつ絶対増加量が0.5×10^9/L以上。 • 治療前値が0.5×10^9/L超かつ1.0×10^9/L以下の場合：50%以上の増加かつ絶対増加量が0.5×10^9/L以上[a]。 好酸球反応： • 治療前値が0.5×10^9/L超の場合、正常化[a]。 髄外病変反応： • Table 18の定義の通り。
症状反応	MPN-SAFスコアに基づき50%以上の減少として認められる症状の改善。ベースライン時のスコアが20未満の患者は臨床的ベネフィットの評価対象として不適格とみなした。

CHR = 血液学的完全奏効、CR = 完全奏効、Hgb = ヘモグロビン、MPN-SAF = 骨髄増殖性腫瘍 症状評価フォーム総症状スコア、PR = 部分奏効、TI = 輸血非依存、WBC = 白血球。

[a] 末梢血血球数異常の回復は、8週間以上の期間中に2回以上実施した個別の分析で持続していなければならない。増殖性疾患の場合、CRには血小板増加症における血小板数の正常値（$150\sim450\times10^9$/L）への回復及び白血球増加症におけるWBCの回復（10×10^9個/L以下、1.5×10^9個/L以上）が含まれる。輸血によるサポートを行わずにヘモグロビンが11 g/dL超、血小板数が100×10^9/L以上に維持されていなければならない。これらの変化が認められ、CR又は骨髄反応に必要な他の変化が認められない場合、臨床的ベネフィットとみなすことができる。血小板及び濃厚赤血球輸血非依存の場合、臨床的ベネフィットについて検討し、輸血非依存の持続期間をモニタリングする。骨髄前駆細胞（前骨髄球、骨髄球、後骨髄球、有核赤血球）が測定可能レベルを下回るまで減少（2～3%以下）及び／若しくは単球が1×10^9/Lの単球増加症に減少し、感染、サイトカイン治療又は他の反応性の原因がない。

目次

略号一覧 6
1. 医薬品への曝露 8
1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
1.1.1. 安全性評価に用いた試験の概略 8
1.1.1.1. INCB 54828-203 試験 8
1.1.1.2. INCB 54828-102 試験 8
1.1.2. 安全性の評価方法 12
1.1.2.1. 有害事象 12
1.1.2.2. 評価方法 13
1.1.2.3. 解析方法 14
1.2. 全般的な曝露状況 15
1.2.1. INCB 54828-203 試験 15
1.2.1.1. 全体 15
1.2.1.2. 投与スケジュール別 15
1.2.2. INCB 54828-102 試験 17
1.2.3. 統合解析 17
1.2.3.1. 全体 17
1.2.3.2. 投与スケジュール別 17
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 19
1.3.1. 被験者背景及びベースラインの疾患特性 19
1.3.1.1. INCB 54828-203 試験 19
1.3.1.2. INCB 54828-102 試験 23
1.3.1.3. 統合解析 23
1.3.2. 前治療薬及び併用薬 25
1.3.2.1. INCB 54828-203 試験 25
1.3.2.2. 統合解析 25
2. 有害事象 26
2.1. 有害事象の要約 26
2.1.1. 比較的よく見られる有害事象 27
2.1.1.1. INCB 54828-203 試験 27
2.1.1.2. 統合解析 30
2.1.2. 治験薬と関連のある有害事象 34
2.1.2.1. INCB 54828-203 試験 34
2.1.2.2. 統合解析 37

2.1.3. 死亡 37
2.1.3.1. INCB 54828-203 試験 37
2.1.3.2. 統合解析 39
2.1.4. その他の重篤な有害事象 39
2.1.4.1. INCB 54828-203 試験 39
2.1.4.2. 統合解析 41
2.1.5. その他の重要な有害事象 43
2.1.5.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象 43
2.1.5.2. 治験薬の減量又は投与中断に至った有害事象 47
2.1.6. 器官別又は症候群別有害事象の解析 53
2.1.6.1. 漿液性網膜剥離 53
2.1.6.2. 爪毒性 55
2.1.6.3. 高リン血症 58
2.1.6.4. 低リン血症 59
2.1.6.5. ドライアイ 60
2.1.6.6. 睫毛変化 62
2.1.6.7. 霧視 63
2.1.6.8. 硝子体剥離 64
2.1.7. 日本人における有害事象の概要 65
2.1.7.1. INCB 54828-203 試験 65
2.1.7.2. INCB 54828-102 試験 66
2.2. 個別有害事象の文章による説明 67
3. 臨床検査値の評価 67
3.1. 血液学的検査 67
3.1.1. INCB 54828-203 試験 67
3.1.2. 統合解析 68
3.2. 血液生化学的検査 69
3.2.1. INCB 54828-203 試験 69
3.2.1.1. リン恒常性に関連する血液生化学的検査項目 71
3.2.1.2. その他の血液生化学的検査項目 74
3.2.2. 統合解析 78
3.2.2.1. リン恒常性に関連する血液生化学的検査項目 82
3.2.2.2. その他の血液生化学的検査項目 83
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 85
4.1. バイタルサイン 85

4.1.1. INCB 54828-203 試験 85
4.1.2. 統合解析 85
4.2. 心電図 85
4.2.1. INCB 54828-203 試験 85
4.2.2. 統合解析 86
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 86
5.1. 内因性要因 86
5.1.1. 人口統計学的特性 86
5.1.1.1. 年齢 88
5.1.1.2. 性別 88
5.1.1.3. 人種 88
5.1.2. ベースライン特性 89
5.1.2.1. ECOG パフォーマンスステータス 89
5.1.2.2. 肝機能及び腎機能障害 91
5.2. 外因性要因 91
5.2.1. 地域 91
5.3. 薬物相互作用 94
5.4. 妊娠及び授乳時の使用 94
5.5. 過量投与 94
5.6. 薬物乱用 94
5.7. 離脱症状及び反跳現象 94
5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 94
6. 市販後データ 94
7. 安全性の結論 95
7.1. 203 試験の安全性 95
7.2. 統合解析の安全性 95
7.3. 日本人における安全性 95
8. 参考文献 97
APPENDIX 1. 203 試験：重篤な TEAE の一覧 98
APPENDIX 2. 102 試験：重篤な TEAE の一覧 105

表一覧

Table 1: 安全性評価に用いた臨床試験 10
Table 2: 安全性統合解析に含めた臨床試験 11
Table 3: 203 試験：安全性の評価項目及び評価時期 14

Table 4: 203 試験：本薬の曝露量（安全性解析対象集団）.....16
Table 5: 統合解析：本薬の曝露量の要約（統合安全性解析対象集団）.....18
Table 6: 203 試験：ベースラインの疾患特性及び前治療歴（安全性解析対象集団）20
Table 7: 統合解析：ベースラインの疾患特性及び前治療歴（統合安全性解析対象集団）.....23
Table 8: 203 試験及び統合解析：TEAE の概要（安全性解析対象集団及び統合安全性解析対象集団）.....26
Table 9: 203 試験：10%以上に認められた TEAE（安全性解析対象集団）.....27
Table 10: 203 試験：2 例以上に認められた Grade 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団）.....29
Table 11: 統合解析：10%以上に認められた TEAE（統合安全性対象集団）.....32
Table 12: 統合解析：2%以上に認められた Grade 3 以上の TEAE（統合安全性対象集団）.....33
Table 13: 203 試験：2 例以上に認められた本薬と関連のある TEAE（安全性解析対象集団）.....34
Table 14: 203 試験：死亡例の一覧（安全性解析対象集団）.....38
Table 15: 203 試験：重篤な TEAE（安全性解析対象集団）.....39
Table 16: 統合解析：1%以上の被験者に発現した重篤な TEAE（統合安全性解析対象集団）.....42
Table 17: 203 試験：本薬の投与中止に至った TEAE（安全性解析対象集団）.....44
Table 18: 統合解析：本薬の投与中止に至った TEAE（統合安全性解析対象集団）...45
Table 19: 203 試験：本薬の減量に至った TEAE（安全性解析対象集団）.....47
Table 20: 203 試験：本薬の投与中断に至った TEAE（安全性解析対象集団）.....49
Table 21: 統合解析：1%以上の被験者に認められた本薬の減量に至った TEAE（統合安全性解析対象集団）.....51
Table 22: 統合解析：1%以上の被験者に認められた本薬の投与中断に至った TEAE（統合安全性解析対象集団）.....52
Table 23: 203 試験：漿液性網膜剥離（カテゴリ）の TEAE の発現割合（安全性解析対象集団）.....53
Table 24: 統合解析：漿液性網膜剥離（カテゴリ）の TEAE の発現割合（統合安全性解析対象集団）.....55
Table 25: 203 試験：爪毒性（カテゴリ）の TEAE の発現割合（安全性解析対象集団）.....56
Table 26: 統合解析：爪毒性（カテゴリ）の TEAE の発現割合（統合安全性解析対象集団）.....57
Table 27: 203 試験：ドライアイ（カテゴリ）の TEAE の発現割合（安全性解析対象集団）.....61
Table 28: 統合解析：ドライアイ（カテゴリ）の TEAE の発現割合（統合安全性解析対象集団）.....62

Table 29: 102 試験：TEAE の概要（パート 1 及び 2、安全性解析対象集団） 66
Table 30: 203 試験：血液学的検査項目の Grade 別分類（安全性解析対象集団） 68
Table 31: 統合解析：血液学的検査項目の Grade 別分類（統合安全性解析対象集団） 69
Table 32: 203 試験：血液生化学的検査項目の CTCAE Grade 別分類（安全性解析対象集団） 70
Table 33: 統合解析：血液生化学的検査項目の Grade 別分類（統合安全性解析対象集団） 79
Table 34: 統合解析：人口統計学的特性によるサブグループ別の TEAE の要約（統合安全性解析対象集団） 87
Table 35: 統合解析：ECOG PS 別の TEAE の要約（統合安全性解析対象集団） 90
Table 36: 統合解析：地域別の TEAE の要約（統合安全性解析対象集団） 93

図一覧

Figure 1: 203 試験：血清リン酸値のベースラインからの経時的な平均変化量［±標準誤差（SE）］（安全性解析対象集団） 72
Figure 2: 203 試験：1, 25-ジヒドロキシビタミン D のベースラインからの経時的な平均変化量（± SE）（安全性解析対象集団） 73
Figure 3: 203 試験：25-ヒドロキシビタミン D 濃度のベースラインからの経時的な平均変化量（±SE）（安全性解析対象集団） 74
Figure 4: 203 試験：クレアチニンのベースラインからの経時的な平均変化量（±SE）（安全性解析対象集団） 76
Figure 5: 203 試験：BUN のベースラインからの経時的な平均変化量（±SE）（安全性解析対象集団） 77
Figure 6: 203 試験：ナトリウム濃度のベースラインからの経時的な平均変化量（±SE）（安全性解析対象集団） 78

略号一覧

略号	定義	
AE	adverse event	有害事象
AKI	acute kidney injury	急性腎障害
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
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CCA	cholangiocarcinoma	肝内胆管癌
CD	continuous dose	連日投与
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンスステータス
EOT	end of treatment	治験終了時
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
FGFR1	fibroblast growth factor receptor 1	線維芽細胞増殖因子受容体1
FGFR2	fibroblast growth factor receptor 2	線維芽細胞増殖因子受容体2
ID	intermittent dose	間欠投与
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性の統合解析の概要
MDS	Myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PO	Po (per os)	経口
PT	preferred term	基本語
QD	once daily	1日1回
QTcF	QT interval corrected by Fridericia	Fridericia式で補正したQT間隔

略号	定義	
SE	standard error	標準誤差
SOC	system organ class	器官別大分類
STD	standard deviation	標準偏差
TEAE	treatment emergent adverse event	治験薬投与後に認められた有害事象
ULN	upper limit of normal	基準値上限

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1. 安全性評価に用いた試験の概略

線維芽細胞増殖因子受容体1（*FGFR1*）融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍に対するペミガチニブ（本薬）13.5 mgの連日投与（CD投与）の安全性は、主に骨髄性／リンパ性腫瘍患者を対象として実施中の第2相試験であるINCB 54828-203試験（203試験）に基づき評価した。日本人における本薬13.5 mgのCD投与の安全性を評価するために、日本で実施したINCB 54828-102試験（102試験）の安全性の結果についても検討した。102試験の安全性の結果は初回製造販売承認申請時に中間データを提出したが、日本人でのCD投与の安全性の結果を示すため、本製造販売承認事項一部変更申請にて最終データを参考資料として提示する。また、本薬13.5 mgのCD投与の安全性をより多くの被験者の安全性データにより検討するために、203試験及び102試験を含む6試験の安全性統合解析の結果も示す。

1.1.1.1. INCB 54828-203試験

203試験は、*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍を有する患者を対象として本薬の有効性及び安全性を評価する、非盲検、単群、単剤療法、国際共同第2相試験である。

全ての候補患者は、FGFR1を活性化することが知られている8p11転座が実施医療機関で記録されていることとした。同意説明文書に署名後、各被験者はスクリーニングを実施し、適格基準を満たした被験者を登録した。本薬は開始用量13.5 mgで1日1回（QD）経口投与（PO）した。登録された被験者は21日を1サイクルとしてCD投与を開始し、治験薬の投与中止基準に該当するまで治験薬の投与を継続して受けることができた［【モジュール5.3.5.2、203試験治験総括報告書（CSR）、Appendix16.1.1】］。被験者は投与期間中に定期的な安全性評価及び定期的な有効性評価を受け、治験薬の投与中止後に追跡調査期に移行することとした。

本試験の開始時には、被験者は2週間の投与／1週間の休薬（間欠的）スケジュール（ID投与）で本薬の投与を受けることとした。治験実施計画書の第3版では投与スケジュールが変更され、新たに登録された被験者は本薬をCD投与することとした。治験実施計画書の第3版の改訂前に本薬の投与を開始していた被験者は、治験薬と関連のあるGrade 2以上の治験薬投与後に認められた有害事象（TEAE）が継続して認められない場合、少なくとも3サイクルを完了した後にCD投与スケジュールへの変更を可能とした。

治験実施計画書の第4版では、1サイクル以上の治験薬の投与を受け、治験薬の服薬を遵守しており、治験薬と関連のあるGrade 2以上のTEAEが継続しておらず、血清リン酸濃度が5.5 mg/dLを超える高リン血症が認められない被験者に対して18 mg QDへの本薬の増量を可能とした。

203試験の安全性の結果として、2021年6月30日のデータカットオフ日時点での安全性の結果を本申請に含めた。203試験の安全性の結果には日本人被験者2例が含まれる。

1.1.1.2. INCB 54828-102試験

102試験は、進行性悪性固形腫瘍を有する日本人患者を対象とした非盲検、用量漸増、用量拡大第1相試験である。本試験は2つのパートに分けて実施した。

パート1：標準的な3＋3デザインにより2週間PO／1週間休薬（ID投与）のスケジュールで本薬9 mg QDを開始用量として用量漸増し、本薬の安全性、忍容性及び薬理活性を評価した。次の用量レベルに増量する前に各用量レベルの安全性及び忍容性を21日間（サイクル1）観察した。一連のコホートにおいて用量の増量は50%以下に制限した。

パート2：線維芽細胞増殖因子（*FGF*）又は線維芽細胞増殖因子受容体（*FGFR*）遺伝子の異常が確認された進行性悪性固形腫瘍を有する被験者にパート1で選択した用量である13.5 mgを投与し、本薬の安全性、忍容性、薬理活性及び予備的有効性を更に評価した。各実施医療機関での検査により特定された*FGF/FGFR*異常に基づいて試験に組み入れ、その後に中央検査機関にて*FGF/FGFR*異常を確認した。

治験実施計画書第6版の改訂以降、改訂された治験実施計画書に基づき適切と判断された被験者は、本薬13.5 mgでのCD投与を可能とした。さらに、13.5 mgのID又はCDで投与を受けていた被験者は、18 mgまで増量することを可能とした。

203試験及び102試験の概要をTable 1に、安全性統合解析に含めた試験の概要をTable 2に示した。

Table 1:　安全性評価に用いた臨床試験

資料区分	実施地域	試験番号 開発相	試験デザイン 対象患者	登録例数／安全性評価対象例数／本薬13.5 mg QDを投与した症例数	用法・用量	主な評価項目	CSRの添付場所
評価	国際共同	INCB 54828-203 第2相	非盲検、単剤療法 *FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者	41例／41例（ID14例、CD27例、うち日本人はCD2例）／41例（ID14例、CD27例、うち日本人はCD2例）	ペミガチニブ13.5 mg QDの2週間投与／1週間休薬のID投与又はCD投与。血清リン酸濃度が5.5 mg/dLを超えない場合、18 mg QDへの増量可。	有効性 安全性	【モジュール5.3.5.2】
参考	国内	INCB 54828-102 第1相	非盲検、用量漸増、用量拡大、単剤療法 進行性悪性固形腫瘍患者	44例［パート1：14例、パート2：30例（ID17例、CD13例）］／44例（ID31例、CD13例）／36例（ID23例、CD13例）	パート1（用量漸増） ペミガチニブ9又は13.5 mg QDの2週間投与／1週間休薬のID投与。 ペミガチニブ18 mgまでの増量を検討するため、一部の被験者は18 mg QDを2週間投与／1週間休薬のIDで投与。 パート2（用量拡大） ペミガチニブ13.5 mg QDの2週間投与／1週間休薬のID投与又はCD投与。	安全性 忍容性 有効性 薬物動態 薬力学	【モジュール5.3.3.2】

ID：間欠投与、CD：連日投与

Table 2:　安全性統合解析に含めた臨床試験

実施地域	試験番号 開発相	試験デザイン 対象患者	投与例数／本薬13.5 mg QDを投与した症例数	用法・用量	主な評価項目	報告書の添付場所
国際共同	INCB 54828-101 第1/2相	非盲検、多施設共同、用量漸増、用量拡大 進行性悪性腫瘍患者	136例（ID70例／CD66例）／80例（ID50例／CD30例）	パート1 ペミガチニブ1、2、4、6、9、13.5 mg又は20 mg QDのID投与。9又は13.5、20 mg QDのCD投与。 パート2 ペミガチニブ9又は13.5 mg QDのID投与又はCD投与。 パート3 ペミガチニブ9又は13.5 mg QDのID投与又はCD投与。ゲムシタビン及びシスプラチン、ドセタキセル、ペムブロリズマブ又はトラツズマブの併用投与。	安全性 忍容性 薬力学 有効性 薬物動態	【モジュール5.3.5.3】
国際共同	INCB 54828-201 第2相	非盲検、多施設共同 *FGF/FGFR*異常を伴う転移性又は外科的に切除不能な尿路上皮癌患者	260例（ID156例、CD104例、うち日本人はCD10例）／258例（ID154例、CD104例、うち日本人はCD10例）	ペミガチニブ13.5 mg QDのID投与又はCD投与。	有効性 安全性 忍容性	
国際共同	INCB 54828-202 第2相	非盲検、多施設共同 1種類以上の全身療法歴を有する進行を有する進行性／転移性又は外科的に切除不能な胆管癌患者	ID147例（うち日本人は3例）／ID147例（うち日本人は3例）	ペミガチニブ13.5 mg QDのID投与。	有効性 安全性 忍容性	
国際共同	INCB 54828-207 第2相	非盲検、多施設共同 前治療中に進行した*FGFR*変異又は融合／再構成が活性化している固形腫瘍を有する患者	CD108例（うち日本人は20例）／CD108例（うち日本人は20例）	ペミガチニブ13.5 mg QDのCD投与。	有効性 安全性 忍容性	

ID：間欠投与、CD：連日投与
INCB 54828-203試験及びINCB 54828-102試験も安全性統合解析に含めた。

1.1.2. 安全性の評価方法

1.1.2.1. 有害事象

1.1.2.1.1. 有害事象の定義

TEAEは治験薬投与後に認められた（又は悪化した）望ましくない兆候、症状、又は医療上の状態と定義した。有害事象は国際医薬用語集（MedDRA）に従ってコード化し、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.03に基づいて重症度を分類し、NCI-CTCAE version 4.03に規定されていない毒性は、以下の定義に基づき1～4のGradeに分類した。203試験及び統合解析のMedDRAはversion 24.0、102試験のMedDRAはversion 21.1を用いた。

- Grade 1：軽度。無症候性又は軽度の症状、臨床所見又は診断所見のみ、治療を要さない。
- Grade 2：中等度。最小限、局所的又は非侵襲的な治療を要する。年齢相応の日常生活動作の制限。
- Grade 3：重度又は医学的に重大であるが、直ちに生命を脅かすものではない。入院又は入院期間の延長を要する。身の回りの日常生活動作の制限。
- Grade 4：生命を脅かす。緊急処置を要する。

NCI-CTCAE version 4.03のGrade 5の重症度は使用しなかった。死亡に至った有害事象はGrade 1～4と判定され、転帰を死亡とした。治験責任（分担）医師は因果関係を評価した。治験責任（分担）医師が有害事象と治験薬との因果関係を特定しなかった場合、その有害事象は治験薬と関連ありと取り扱った。

特に断りのない限り、治験薬の初回投与から最終投与30日後までに発現したTEAE（初めて報告された有害事象又は既存の事象の悪化と定義）をMedDRAの器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。同一のSOCに属する有害事象が複数発現した被験者は、当該SOCで1例として集計し、同一のPTが複数回発現した被験者は、当該PTで1例として集計した。さらに、複数の有害事象が異なるGradeで分類されている被験者では、最異常Gradeを当該事象のGradeとして集計した。臨床的に注目すべき有害事象として、本薬の作用機序に基づき臨床的に特に注目すべき有害事象又は類似しているが同一ではない有害事象のMedDRA PTをグループ化し、カテゴリ別に要約した（2.1.6項）。1つの集計カテゴリに含まれる有害事象が複数回に発現した被験者は1回のみを計上し、1つの有害事象が複数回発現した被験者は該当PTに1回のみ計上した。重篤性は、6つのカテゴリ（先天異常／先天性欠損をきたすもの、永続的又は顕著な障害、死亡、入院、生命を脅かす事象、その他の医学的に重要な事象）に分類した。

臨床的に注目すべき有害事象のそれぞれのカテゴリに含めたPTを下記に示した。

- 漿液性網膜剥離：漿液性網膜剥離、黄斑網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮剥離、網膜剥離、網膜下液、網脈絡膜症、網膜色素上皮症、脈絡網膜障害、網膜症、黄斑症、網膜障害、網膜肥厚、網脈絡膜皺襞、脈絡網膜瘢痕
- 爪毒性：爪毒性、爪床圧痛、爪床障害、爪床出血、爪の障害、爪変色、爪の不快感、爪ジストロフィー、爪肥厚、爪線状隆起、爪感染、爪痛、爪破損、爪甲剥離症、爪甲脱落症、爪真菌症、爪囲炎、真菌性爪囲炎
- 高リン血症：高リン血症及び血中リン増加
- 低リン血症：低リン血症及び血中リン減少
- ドライアイ：ドライアイ、マイボーム腺機能不全、流涙増加、角膜炎、点状角膜炎、瞼裂斑及び翼状片

- 睫毛変化：睫毛変化、睫毛の成長、睫毛乱生及び長睫毛症
- 霧視：霧視、視力障害及び視力低下
- 硝子体剥離：硝子体剥離及び硝子体浮遊物

203試験の治験実施計画書では、毒性に対する治験薬の投与中断及び用量調節の基準と手順並びに高リン血症の管理に関するガイダンスを示している。本薬に対して取るべき処置として、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値及び／又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値が基準値上限（ULN）の5倍超の場合、Grade 3及び4の毒性が発現した場合、あるいは許容できない毒性が発現した場合の手順を示した（203試験 治験実施計画書5.4.2項及び5.4.5項）。高リン血症はFGFR阻害の予測される作用であるため、血清リン酸濃度（5.5 mg/dL超かつ7 mg/dL以下、7 mg/dL超かつ10 mg/dL以下又は10 mg/dL超）に基づいて、この標的薬理作用を管理するためのガイダンスを示した（203試験 治験実施計画書5.4.3項）。

1.1.2.1.2. 臨床検査値、心電図及びバイタルサイン

正常範囲外の臨床検査値は、治験実施医療機関の臨床検査室の正常範囲に基づいて重症度を評価した。臨床検査値は、NCI-CTCAE v4.03を使用してGrade 1から4に分類した。血液学的検査項目、血液生化学的検査項目［リン酸塩、カルシウム及びビタミンD（1,25-ジヒドロキシビタミンD及び25-ヒドロキシビタミンD）を含む］、及び副甲状腺ホルモンを評価するため、以下の時点で血液検体を採取した。また、リン酸塩濃度が7 mg/dL超となった場合、追加の血液検体採取を推奨した（203試験 治験実施計画書5.4.3項）。バイタルサインは、血圧、脈拍、呼吸数及び体温を測定した。心電図は全て、5分間の安静の後に仰臥位又は半仰臥位で測定した。治験責任（分担）医師の判断により臨床的に意義があるとみなされたバイタルサイン及び心電図の異常はTEAEとして報告することとした。

- ベースライン
- サイクル1の投与8日目及び15日目
- その後の全サイクルの投与1日目
- 治験終了時（EOT）来院
- 安全性追跡調査の来院時

1.1.2.2. 評価方法

203試験の*FGFR*1遺伝子再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍被験者を対象として実施した安全性評価では、TEAEの発現頻度、持続期間、重症度、身体所見、バイタルサイン、血液及び尿検体を用いた臨床検査結果、12誘導心電図（3回連続測定を含む）、包括的な身体所見及び特定の身体所見を評価した。203試験では、本薬の作用機序及び非臨床試験の所見に基づき、包括的な眼科検査［視力検査、細隙灯顕微鏡検査、眼底のデジタル画像検査、光干渉断層撮影］を実施し、眼毒性をモニタリングした。毒性に対する本薬の調整の手順及び高リン血症の管理に関するガイドラインは治験実施計画書に示している（203試験 治験実施計画書）。203試験の安全性の評価項目及び評価時期は、Table 3に示した。

Table 3: 203試験：安全性の評価項目及び評価時期

評価項目	評価時期
AE	スクリーニング時、投与期間中（サイクル1の1日目、8日目、15日目、サイクル2以降の各サイクルの1日目）、EOT及び安全性追跡調査（EOT＋30日間）
臨床検査	血液生化学検査及び血液学的検査：スクリーニング時、投与期間中［サイクル1の1日目、8日目、15日目、サイクル2以降の各サイクル（用量漸増の評価）］、EOT及び安全性追跡調査（EOT+30日間） 脂質検査：投与期間中（サイクル1の1日目）及びEOT 内分泌検査：スクリーニング時、投与期間中（サイクル1の1日目、サイクル2以降）及びEOT 血液凝固検査：スクリーニング時、投与期間中［サイクル2以降の各サイクル（サイクル3以降は3サイクルごと）］及びEOT 尿検査：スクリーニング時及び投与期間中［サイクル2以降の各サイクル（サイクル3以降は3サイクルごと）］ 妊娠検査:スクリーニング時（血清）、投与期間中［尿検査も可（各サイクルの1日目）、サイクル1の1日目及びサイクル2以降の各サイクル］及びEOT（尿検査は可）
眼科検査（視力、細隙灯顕微鏡検査、眼底画像検査、光干渉断層撮影）	スクリーニング時、投与期間中（サイクル2以降の各サイクルの1日目、サイクル3以降は3サイクルごと及び臨床的に必要な場合）、EOT
身体所見／体重[a]、身長	スクリーニング時（包括的検査）、投与期間中（サイクル1の1日目、8日目、15日目、サイクル2以降の各サイクルの1日目）、EOT、安全性追跡調査（EOT＋30日間）
バイタルサイン（血圧、脈拍、体温及び呼吸数）	スクリーニング時、投与期間中（サイクル1の1日目、8日目、15日目、サイクル2以降の各サイクルの1日目）、EOT、安全性追跡調査（EOT＋30日間）
12誘導心電図（ECG）	スクリーニング時、投与期間中（3回連続測定ECG：サイクル1の1日目、8日目、15日目及びサイクル2以降の各サイクルの1日目）、EOT、安全性追跡調査（EOT＋30日間）
米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス	スクリーニング時、投与期間中（サイクル1の1日目、8日目、15日目及びサイクル2以降の各サイクルの1日目）、EOT、安全性追跡調査（EOT＋30日間）

[a] スクリーニング後、体重は電子症例報告書に記録されなかった。
Source: 【モジュール5.3.5.2、203試験CSR、Appendix 16.1.1、治験実施計画書7.5項】

1.1.2.3. 解析方法

203試験、102試験及び統合解析では、治験薬の投与を1回以上受けた被験者を安全性解析対象集団とした。安全性解析は、本薬の安全性解析対象集団を対象として実施した。203試験は2021年6月30日のデータカットオフ時点で入手可能な安全性の結果を記述統計量により適宜要約した。初回の投与方法によって、ID又はCDに分けて解析した。安全性の統合解析には6試験（INCB 54828-101試験、102試験、INCB 54828-201試験、INCB 54828-202試験、203試験及びINCB 54828-207試験）の670例を含め、データカットオフ日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日とした。

1.2. 全般的な曝露状況

1.2.1. INCB 54828-203試験

1.2.1.1. 全体

1.2.1.1.1. 被験者の内訳

安全性解析対象集団は、データカットオフ時点で単剤療法として本薬の投与を1回以上受けた全41例を含めた。41例中19例（46.3%）が本薬の投与を継続しており、22例（53.7%）が本薬の投与を中止し、14例（34.1%）が試験を中止していた。本薬の投与を中止した主な理由は、移植への移行8例（19.5%）、進行6例（14.6%）、AE及び医師による決定の各3例（7.3%）であった。最も多かった本試験を中止した理由は死亡10例（24.4%）であった。本薬の投与中止に至ったTEAEを発現した被験者は4例（9.8%）であり、死亡に至ったTEAEを発現した被験者は3例（7.3%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 1.1.2.2】）。本薬の投与中止に至ったTEAEを発現した被験者のうち1例の本薬の投与中止の理由は疾患進行と判断された。詳細は2.1.5.1.1項に示した。

1.2.1.1.2. 投与期間

被験者の休薬期間を含む投与期間は15～1528日であり、投与期間の平均は390.8日であった（Table 4）。本薬の投与を継続していた被験者の最長曝露期間は1528日であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.5.1】）。被験者は平均18.4サイクルの投与を完了しており、全ての被験者が1サイクル以上の投与を受けていた。治験実施計画書で定義された本薬の1日用量は13.5 mgであった。平均1日投与量の中央値は9.50 mg/日（範囲：5.1～13.7 mg/日）であった。

1.2.1.2. 投与スケジュール別

開始時にID投与であった被験者は41例中14例（34.1%）であり、治験実施計画書の改訂後にID投与からCD投与に切り替えた被験者は14例中3例（21.4%）であった（Table 4）。開始時にCD投与であった被験者は41例中27例（65.9%）であった。曝露期間の中央値は、開始時にID投与であった被験者が119.0日（範囲：36～1528日）、開始時にCD投与であった被験者が232.0日（範囲：15～871日）であり、ID投与よりCD投与の方が曝露期間の中央値が長かった（Table 4）。本薬の予定投与量の80%以上を投与された被験者の割合は、開始時にID投与であった被験者が13例（92.9%）、開始時にCD投与であった被験者が9例（33.3%）であり、CD投与よりID投与の割合が高かった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.1.99.1】）。

本試験は、毒性を管理するため、治験実施計画書のガイドラインに基づいて用量を調節できることとした（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR、Appendix 16.1.1、治験実施計画書5.4項】）。本薬の減量及び投与中断に至ったTEAEは2.1.5.2項に示した。本薬を1回以上減量した被験者は41例中26例（63.4%）であり、内訳は開始時にID投与であった被験者が4例（28.6%）、開始時にCD投与であった被験者が22例（81.5%）であった。ID投与からCD投与に切り替えた3例のうち2例は、CD投与による治療中に本薬を減量及び投与中断し、1例はCD投与への切り替え前に本薬の投与を中断した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.5.2】）。

Table 4: 203試験：本薬の曝露量（安全性解析対象集団）

Variable	Pemigatinib13.5 mg QD[a]		
	Intermittent Dosing (N = 14)	Continuous Dosing (N = 27)	Overall (N = 41)
投与サイクル数			
平均値［標準偏差（STD）］	21.5 (26.10)	16.9 (13.73)	18.4 (18.68)
中央値	6.0	11.0	9.0
最小値, 最大値	2, 73	1, 42	1, 73
投与期間（日）[b]			
平均値（STD）	462.8 (567.56)	353.4 (290.77)	390.8 (402.99)
中央値	119.0	232.0	191.0
最小値, 最大値	36, 1528	15, 871	15, 1528
投与期間			
< 1ヵ月	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
1 - < 3 ヵ月	4 (28.6)	4 (14.8)	8 (19.5)
3 - <6 ヵ月	5 (35.7)	6 (22.2)	11 (26.8)
6 - <9 ヵ月	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
9 - <12 ヵ月	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
12 - <15 ヵ月	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
15 - <18 ヵ月	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
18 - <21 ヵ月	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
21 - <24 ヵ月	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
>=24 ヵ月	4 (28.6)	4 (14.8)	8 (19.5)
平均1日投与量（mg/day） [c]			
平均値（STD）	9.21 (1.389)	9.13 (2.937)	9.16 (2.497)
中央値	9.51	9.49	9.50
最小値, 最大値	5.2, 10.9	5.1, 13.7	5.1, 13.7
減量した被験者, n（%）			
減量なし	10 (71.4)	5 (18.5)	15 (36.6)
1回以上の減量	4 (28.6)	22 (81.5)	26 (63.4)
1回のみの減量	1 (7.1)	9 (33.3)	10 (24.4)
2回以上の減量	3 (21.4)	13 (48.1)	16 (39.0)
投与中断した被験者, n（%）			
投与中断なし	8 (57.1)	6 (22.2)	14 (34.1)
1回以上の投与中断	6 (42.9)	21 (77.8)	27 (65.9)
1回のみの投与中断	3 (21.4)	6 (22.2)	9 (22.0)
2回以上の投与中断	3 (21.4)	15 (55.6)	18 (43.9)
投与スケジュールを変更した被験者, n（%）	3 (21.4)	3 (11.1)	6 (14.6)

Note: Participants were categorized based on their initial dosing schedule.
[a] Pemigatinib 13.5 mg QD was administered on an intermittent schedule (2 weeks on/1 week off) or a continuous schedule.
[b] Duration of exposure (days) = date of last dose − date of first dose + 1. If treatment was still ongoing, data cutoff date was applied.
[c] Average daily dose (mg/day) = (total actual dose [mg]) / (duration of exposure [days]).
Source: 【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.1.1】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.1.3】.

1.2.2. INCB 54828-102試験

安全性解析対象集団は治験薬を1回以上投与された全44例とした。パート1（用量漸増）では14例がID投与で本薬9、13.5又は18 mgの投与を受けた。パート2（用量拡大）では30例がID投与又はCD投与で本薬13.5 mgの投与を受けた。開始時に本薬13.5 mgのID投与であった被験者は23例（52.3%）、開始時に本薬13.5 mgのCD投与であった被験者は13例（29.5%）であった。全44例が治験薬の投与を中止し、試験を中止した。投与中止理由は、進行37例（84.1%）、被験者による同意撤回4例（9.1%）、AE2例（4.5%）及び医師による決定1例（2.3%）であった。治験薬の投与を中止した44例のうち、試験終了時点で29例（65.9%）に死亡が確認された。

試験全体の曝露期間の中央値は56.0日（範囲：6～496日）であった。完了した治療サイクル数の平均値は4.5サイクルであった。本薬をID投与（9～18 mg QD）で投与した被験者の曝露期間の中央値は56.0日（範囲：6～496日）、13.5 mg QDのCD投与の被験者では45.0日（範囲：19～309日）であり、CD投与と比較しID投与の被験者の方が曝露期間の中央値は若干長かった（【モジュール2.7.6 INCB 54828-102試験】）。

1.2.3. 統合解析

1.2.3.1. 全体

統合した6試験全体では670例が本薬の単剤療法（開始用量13.5 mg QD、PO）を1回以上受けており、統合安全性解析対象集団に含めた。

本薬の投与を受けた被験者は670例であった。データカットオフ時点では、670例中47例（7.0%）が投与を継続しており、623例（93.0%）が投与を中止し、575例（85.8%）が試験を中止していた［【モジュール5.3.5.3、安全性の統合解析の概要（ISS） Table 1.1】］。主な投与中止理由は、進行441例（65.8%）、AE50例（7.5%）、被験者による同意撤回37例（5.5%）及びその他33例（4.9%）であった。試験を中止した理由は、死亡の451例（67.3%）が最も多かった。試験中止に至ったAEは67例（10.0%）、死亡に至ったTEAEは59例（8.8%）に認められた（2.1.5.1.2項）。

本薬の投与を受けた被験者の予定された休薬期間を含む投与期間は、全体で2～1561日であり、平均値は176.4日であった。治験実施計画書で規定した本薬の初回1日用量は13.5 mgであった。本薬の用量強度の中央値は全体で9.53 mg/日（範囲：2.4～34.4 mg/日）であった。本薬の減量及び投与中断に至ったTEAEは、2.1.5.2.2項に示した。本薬を1回以上減量した被験者は670例中227例（33.9%）であった（Table 5）。

1.2.3.2. 投与スケジュール別

開始時にID投与であった被験者は670例中388例、開始時にCD投与であった被験者は282例であった。データカットオフ時点で投与を継続していた被験者は、ID投与が388例中8例（2.1%）、CD投与が282例中39例（13.8%）であり、ID投与よりCD投与の割合が高かった。

投与期間の中央値は、ID投与が117日（範囲：4～1561日）、CD投与が99日（範囲：2～927日）であった（Table 5）。

進行により本薬の投与中止に至った被験者の割合は、ID投与で274例（70.6%）及びCD投与で167例（59.2%）であり、CD投与よりID投与の割合が高かったが、AEにより本薬の投与中止に至った被験者の割合は、ID投与で23例（5.9%）及びCD投与で27例（9.6%）であり、ID投与よりCD投与の割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 1.1】）。

統合安全性解析対象集団の対象となった6試験のうち4試験（INCB 54828-101試験、102試験、201試験及び203試験）では、ID投与又はCD投与で本薬が投与されたが、被験者は2つの投与スケジュールにランダム化されたわけではなかった。4試験ではCD投与で開始した被験者は、ID投与で

開始した被験者よりも遅く登録された。2つの投与スケジュールは登録時期が異なるため、投与スケジュール間の投与中止及び治療期間の差の解釈が困難である。しかし、ID投与とCD投与では曝露量の結果に差が認められたものの、用量強度の中央値はID投与が9.23 mg（範囲：3.8～19.7 mg）及びCD投与が10.83 mg（範囲：2.4～34.4 mg）であり、同程度であった（Table 5）。

本薬を1回以上減量した被験者の割合はID投与で87例（22.4%）及びCD投与で140例（49.6%）、本薬を1回以上投与中断した被験者の割合はID投与で163例（42.0%）及びCD投与で199例（70.6%）であり、本薬を1回以上の減量又は投与中断した被験者の割合は、ID投与よりCD投与の割合が高かった（Table 5）。

203試験で開始時にCD投与であった被験者における曝露期間の中央値は、統合安全性解析対象集団の両投与スケジュールの曝露期間の中央値よりも長かった点を除くと、統合安全性解析対象集団のID投与及びCD投与の被験者の内訳及び本薬の曝露量の差は、203試験におけるID投与及びCD投与の被験者の内訳及び本薬の曝露量の差と概ね一致していた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 1.1.2.2】）。

Table 5: 統合解析：本薬の曝露量の要約（統合安全性解析対象集団）

Variable	Pemigatinib13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 388)	**Continuous Dosing (N = 282)**	**Total (N = 670)**
本薬の曝露期間（日）[a]			
平均値（STD）	195.2 (250.07)	150.6 (167.14)	176.4 (219.98)
中央値	117.0	99.0	107.0
最小値, 最大値	4, 1561	2, 927	2, 1561
本薬の曝露期間（カ月）[b]			
平均値（STD）	6.41 (8.216)	4.95 (5.491)	5.80 (7.227)
中央値	3.84	3.25	3.52
最小値, 最大値	0.1, 51.3	0.1, 30.5	0.1, 51.3
投与期間（カ月）, n（%）			
< 1 カ月	35 (9.0)	35 (12.4)	70 (10.4)
1 - < 3 カ月	138 (35.6)	101 (35.8)	239 (35.7)
3 - < 6 カ月	84 (21.6)	72 (25.5)	156 (23.3)
6 - < 9 カ月	52 (13.4)	34 (12.1)	86 (12.8)
9 - < 12 カ月	27 (7.0)	17 (6.0)	44 (6.6)
12 - < 15 カ月	15 (3.9)	7 (2.5)	22 (3.3)
15 - < 18 カ月	7 (1.8)	4 (1.4)	11 (1.6)
18 - < 21 カ月	4 (1.0)	3 (1.1)	7 (1.0)
21 - < 24 カ月	9 (2.3)	3 (1.1)	12 (1.8)
>= 24 カ月	17 (4.4)	6 (2.1)	23 (3.4)
罹患期間	207.31	116.28	323.59
用量強度（mg/day）[c]			
平均値（STD）	9.23 (1.931)	10.81 (3.218)	9.89 (2.669)
中央値	9.23	10.83	9.53
最小値, 最大値	3.8, 19.7	2.4, 34.4	2.4, 34.4

Variable	Pemigatinib13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 388)	Continuous Dosing (N = 282)	Total (N = 670)
減量した被験者, n（%）			
減量なし	301 (77.6)	142 (50.4)	443 (66.1)
1回以上の減量	87 (22.4)	140 (49.6)	227 (33.9)
1回のみの減量	66 (17.0)	95 (33.7)	161 (24.0)
2回以上の減量	21 (5.4)	45 (16.0)	66 (9.9)
投与中断した被験者, n（%）			
投与中断なし	225 (58.0)	83 (29.4)	308 (46.0)
1回以上の投与中断	163 (42.0)	199 (70.6)	362 (54.0)
1回のみの投与中断	79 (20.4)	88 (31.2)	167 (24.9)
2回以上の投与中断	84 (21.6)	111 (39.4)	195 (29.1)
最終の用量（mg）			
平均値（STD）	12.33 (2.230)	10.77 (3.312)	11.67 (2.842)
中央値	13.50	13.50	13.50
最小値, 最大値	4.5, 13.5	2.0, 18.0	2.0, 18.0

Note : Dose intensity of pemigatinib (mg/day) = total actual dose (mg) / duration of exposure (days).
Note : Patient years = sum of duration of exposure in days for participants in the group/365.25.
Note : Final dose was defined as last non-missing daily dose in the study or last non-missing daily dose prior to data cut-off date if participant was still ongoing.
[a] Duration of exposure = (date of last administration of pemigatinib) − (date of first administration of pemigatinib) + 1.
[b] Duration of exposure in months was calculated based on the assumption that each month has 30.4375 days.
[c] Average daily dose (mg/day) = total actual dose (mg) / duration of exposure (days).
Source: 【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.1.1】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.1.2】.

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1. 被験者背景及びベースラインの疾患特性

1.3.1.1. INCB 54828-203試験

被験者41例の平均年齢は58.3歳（範囲：23～78歳）であり、性別は女性が22例（53.7%）であった。人種は白人（65.9%）が最も多く、ECOGパフォーマンスステータス（ECOG PS）は0が14例（34.1%）及び1が22例（53.7%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 1.2.1.2】）。安全性解析対象集団の被験者背景は【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 1.2.1.2】に示した。

被験者のベースラインの疾患特性及び前治療歴をTable 6に示した。
スクリーニング時に多く認められた疾患特性は、骨髄増殖性腫瘍13例（31.7%）及び前駆リンパ系腫瘍及びその他が各10例（24.4%）であった【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.4.2.1.2】。スクリーニング時の髄外病変は、17例（41.5%）に認められた。全身療法歴のある被験者は36例（87.8%）、造血幹細胞移植歴のある被験者は3例（7.3%）であった。放射線療法歴のある被験者は1例（2.4%）であり、試験の対象疾患のための手術を受けた被験者はいなかった。全体として、203試験の被験者は概して骨髄性／リンパ性腫瘍患者を代表するものであった。

Table 6: 203試験：ベースラインの疾患特性及び前治療歴（安全性解析対象集団）

Variable	Pemigatinib 13.5 mg QD Overall (N = 41)
Time since initial diagnosis (months)	
n	41
Mean	8.1
STD	9.18
Min	0.9
Median	4.9
Max	45.6
Disease characteristics at initial working diagnosis [a], n (%)	
Acute myeloid leukemia (AML)	5 (12.2)
Acute leukemia of ambiguous lineage	1 (2.4)
Precursor lymphoid neoplasms	8 (19.5)
Mastocytosis	0 (0.0)
Myelodysplastic syndrome (MDS)	2 (4.9)
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN)	4 (9.8)
Myeloproliferative neoplasms (MPNs)	14 (34.1)
Lymphoma (mature)	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)
Other	13 (31.7)
Disease characteristics at screening [a], n (%)	
Acute myeloid leukemia (AML)	8 (19.5)
Acute leukemia of ambiguous lineage	4 (9.8)
Precursor lymphoid neoplasms	10 (24.4)
Mastocytosis	0 (0.0)
Myelodysplastic syndrome (MDS)	0 (0.0)
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN)	2 (4.9)
Myeloproliferative neoplasms (MPNs)	13 (31.7)
Lymphoma (mature)	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)
Other	10 (24.4)
Suspected extramedullary disease present at initial working diagnosis, n (%)	
Yes	15 (36.6)
No	25 (61.0)
Missing	1 (2.4)
Suspected extramedullary disease present at screening, n (%)	
Yes	17 (41.5)
No	24 (58.5)
Fibrotic marrow at initial diagnosis, n (%)	
Yes	8 (19.5)
No	20 (48.8)
Unknown	13 (31.7)

Variable	Pemigatinib 13.5 mg QD Overall (N = 41)
Fibrotic marrow at screening, n (%)	
Yes	14 (34.1)
No	12 (29.3)
Unknown	15 (36.6)
Organomegaly at initial diagnosis, n (%)	
Yes	13 (31.7)
None	24 (58.5)
Unknown	4 (9.8)
Organomegaly at screening, n (%)	
Yes	9 (22.0)
None	30 (73.2)
Unknown	2 (4.9)
Blast phase at initial diagnosis, n (%)	
Yes	9 (22.0)
No	24 (58.5)
Not Applicable	2 (4.9)
Unknown	6 (14.6)
Blast phase at screening, n (%)	
Yes	8 (19.5)
No	27 (65.9)
Unknown	6 (14.6)
Eosinophilia at initial diagnosis, n (%)	
Yes	16 (39.0)
No	13 (31.7)
Unknown	12 (29.3)
Eosinophilia at screening, n (%)	
Yes	11 (26.8)
No	24 (58.5)
Unknown	6 (14.6)
Monocytosis at initial diagnosis, n (%)	
Yes	13 (31.7)
No	16 (39.0)
Unknown	12 (29.3)
Monocytosis at screening, n (%)	
Yes	15 (36.6)
No	21 (51.2)
Unknown	5 (12.2)
Prior radiation for disease under study, n (%)	
Yes	1 (2.4)
No	40 (97.6)
Prior surgery for disease under study, n (%)	
Yes	0 (0.0)
No	41 (100.0)

Variable	Pemigatinib 13.5 mg QD Overall (N = 41)
Prior systemic therapy for disease under study, n (%)	
Yes	36 (87.8)
No	5 (12.2)
Number of prior systemic therapies, n (%)	
0	5 (12.2)
1	21 (51.2)
2	7 (17.1)
3	1 (2.4)
4	2 (4.9)
>4	5 (12.2)
Prior hematopoietic stem cell transplant, n (%)	
Yes	3 (7.3)
No	38 (92.7)
Flow cytometry data available, n (%)	
Yes	29 (70.7)
No	12 (29.3)
8p11 abnormalities [b], n (%)	
t(8;22)(p11;q11) BCR-FGFR1	9 (22.0)
t(8;13)(p11;q12) ZMYM2-FGFR1	17 (41.5)
t(8;9)(p11;q33) CEP110-FGFR1	1 (2.4)
t(8;17)(p11;q23) MYO18A-FGFR1	0 (0.0)
t(8;15)	0 (0.0)
t(8;18)	0 (0.0)
t(8;11)(p11;p15) NUP98-FGFR1	0 (0.0)
t(8;12)	1 (2.4)
ins(12;8)(p11;p11p22) FGFR1OP2-FGFR1	0 (0.0)
t(8;12)(p11;q15) CPSF6-FGFR1	0 (0.0)
t(2;8)(q37;p11) LRRFIP1-FGFR1	0 (0.0)
t(6;8)(q27;p11) FGFR1OP-FGFR1	3 (7.3)
t(8;19)(p11;q13) HERVK-FGFR1	0 (0.0)
t(7;8)(q34;p11) TRIM24-FGFR1	2 (4.9)
Other	9 (22.0)
Missing	1 (2.4)
Additional cytogenetic abnormality present, n (%)	
Yes	9 (22.0)
No	32 (78.0)

Note 1: Organomegaly at screening was defined as either spleen or liver was palpable; blast phase at screening was defined as bone marrow assessment>=30%; fibrotic marrow at screening was defined as MF-1 or higher on fibrosis grading based on central pathology review; eosinophilia at screening was defined as eosinophil >0.5x10^9/L in the peripheral blood; monocytosis at screening was defined as monocyte >0.8 x10^9/L in the peripheral blood.
Note 2: Prior systemic therapies included stem cell transplant conditioning regimens.
[a] A participant might have multiple disease characteristics.
[b] A participant might have multiple 8p11 abnormalities.
Source: 【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 1.3.1.1.2】

1.3.1.2. INCB 54828-102試験

被験者44例のうち、65歳未満は27例（61.4%）、男性は27例（61.4%）であった。ベースライン時のECOG PSが0であった被験者は75.0%であった。最も多く見られた固形腫瘍の種類は胆道癌であり、内訳は、胆管癌9例（20.5%）及び胆嚢癌2例（4.5%）であった。胆管癌には、「その他」の固形腫瘍として報告された14例のうち胆管癌［肝内胆管癌（CCA）又は下部胆管癌］と記録された5例を含めた。これらの被験者は治験責任（分担）医師の判断に基づき試験を継続可能とした。1例を除く全ての被験者43例（97.7%）が過去に少なくとも1種類の全身がん療法を受け、31例（70.5%）は3種類以上の全身がん治療を受けていた。上述の全身治療歴のない被験者1例を含む18例（40.9%）に放射線療法歴があり、30例（68.2%）が治験登録前にがんの外科手術／外科的処置を受けていた（【モジュール2.7.6、102試験】）。

1.3.1.3. 統合解析

被験者670例の年齢の中央値は64.0歳（範囲：23～92歳）であった。性別は男性が376例（56.1%）、女性が294例（43.9%）であり、女性よりも男性の割合が高かった。人種は白人の438例（65.4%）が最も多かった。ベースラインのECOG PSは0が249例（37.2%）、1が362例（54.0%）であり、ECOG PSは0又は1が被験者の大半を占めていた。人種、ベースラインのECOG PSの割合は、ID投与とCD投与で同様の傾向を示していた。統合安全性解析対象集団の人口統計学的特性は【モジュール5.3.5.3、ISS Table 1.2】に示した。

被験者のベースラインの疾患特性及び前治療歴はTable 7に示した。

癌腫は、尿路上皮癌／膀胱癌280例（41.8%）、CCA184例（27.5%）、骨髄増殖性腫瘍41例（6.1%）であった。前治療歴は、全身療法歴あり637例（95.1%）、原発癌に対する手術歴あり421例（62.8%）、放射線療法歴あり232例（34.6%）であった。ベースラインの疾患特性は、ID投与とCD投与で概ね同様であった。

Table 7: 統合解析：ベースラインの疾患特性及び前治療歴（統合安全性解析対象集団）

Variable	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 388)	Continuous Dosing (N = 282)	Total (N = 670)
Prior radiation, n (%)			
Yes	121 (31.2)	111 (39.4)	232 (34.6)
No	267 (68.8)	171 (60.6)	438 (65.4)
Prior surgery or surgical procedure, n (%)			
Yes	239 (61.6)	182 (64.5)	421 (62.8)
No	149 (38.4)	100 (35.5)	249 (37.2)
Prior systemic cancer therapy, n (%)			
Yes	378 (97.4)	259 (91.8)	637 (95.1)
No	10 (2.6)	23 (8.2)	33 (4.9)
Number of prior systemic cancer therapy regimens, n (%)			
0	10 (2.6)	23 (8.2)	33 (4.9)
1	164 (42.3)	98 (34.8)	262 (39.1)
2	115 (29.6)	72 (25.5)	187 (27.9)
≥ 3	99 (25.5)	89 (31.6)	188 (28.1)

Variable	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 388)	Continuous Dosing (N = 282)	Total (N = 670)
Number of prior systemic cancer therapy regimens, n (%)			
Mean	2.1	2.3	2.2
STD	1.64	1.95	1.78
Min	0	0	0
Median	2.0	2.0	2.0
Max	15	14	15
Disease type, n (%)			
Adrenal Cancer	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Anal Cancer	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.3)
Breast Cancer	12 (3.1)	10 (3.5)	22 (3.3)
Cervical Cancer	0 (0.0)	4 (1.4)	4 (0.6)
Cholangiocarcinoma (CCA)	158 (40.7)	26 (9.2)	184 (27.5)
CNS Neoplasm	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Colon Cancer	4 (1.0)	2 (0.7)	6 (0.9)
Colorectal Cancer	2 (0.5)	6 (2.1)	8 (1.2)
Endometrial Cancer	1 (0.3)	8 (2.8)	9 (1.3)
Esophageal Cancer	9 (2.3)	2 (0.7)	11 (1.6)
Gall Bladder Cancer	2 (0.5)	3 (1.1)	5 (0.7)
Gastric Cancer	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.3)
Gastroesophageal/GE Junction Cancer	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.3)
Glioblastoma	0 (0.0)	11 (3.9)	11 (1.6)
Head and Neck Cancer	5 (1.3)	6 (2.1)	11 (1.6)
Melanoma	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
Myeloproliferative Neoplasms[a]	14 (3.6)	27 (9.6)	41 (6.1)
Nasopharyngeal Cancer	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Neuroendocrine Cancer	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Non-Small Cell Lung Cancer	4 (1.0)	11 (3.9)	15 (2.2)
Ovarian Cancer	4 (1.0)	1 (0.4)	5 (0.7)
Pancreatic Cancer	3 (0.8)	6 (2.1)	9 (1.3)
Prostate Cancer	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.4)
Rectal Cancer	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)
Renal Cell Carcinoma	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.4)
Salivary Gland Cancer	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.4)
Sarcoma	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Testicular Cancer	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
Urothelial Tract/Bladder Cancer	157 (40.5)	123 (43.6)	280 (41.8)
Uterine Cancer	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.3)
Other	6 (1.5)	17 (6.0)	23 (3.4)

[a] All participants in Study INCB 54828‑203 had a diagnosis of myeloid/lymphoid neoplasms.
Source: 【モジュール5.3.5.3、ISS Table 1.3】

1.3.2. 前治療薬及び併用薬

1.3.2.1. INCB 54828-203試験

1.3.2.1.1. 前治療薬

被験者41例中36例（87.8%）は、造血器悪性腫瘍に対する全身療法歴があった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 1.3.2.2】）。25%以上の被験者に使用された全身療法に用いられた薬剤分類は、その他の抗悪性腫瘍薬24例（58.5%）、アントラサイクリンと関連物質16例（39.0%）、ピリミジン類似体15例（36.6%）、グルココルチコイド14例（34.1%）、ナイトロジェンマスタード類似体12例（29.3%）、プロテインキナーゼ阻害剤及びプリン類似体が各11例（26.8%）であった。15%以上の被験者で使用された抗腫瘍治療薬は、ヒドロキシカルバミド19例（46.3%）、シタラビン15例（36.6%）、シクロホスファミド11例（26.8%）、プレドニゾン9例（22.0%）、ポナチニブ及びビンクリスチンが各8例（19.5%）、デキサメタゾン及びフルダラビンが各7例（17.1%）であった。幹細胞移植歴のある被験者は3例（7.3%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.4.6.2】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 1.3.1.1.2】）。他の前治療薬の詳細は、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 1.4.1.2】に示した。

1.3.2.1.2. 併用薬

被験者41例中40例（97.6%）は1種類以上の併用薬を使用していた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 1.4.2.2】）。併用薬は、対象疾患で使用される併用薬と概ね一致していた。41例中14例（34.1%）がWHO Drugの分類で高カリウム血症及び高リン血症の治療薬を併用していた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 1.4.2.2】）。

1.3.2.2. 統合解析

1.3.2.2.1. 前治療薬

統合安全性解析対象集団の前治療薬は集計しなかった。

1.3.2.2.2. 併用薬

1.3.2.2.2.1.全体

特定のリン吸着剤及び利尿薬を集計した。リン吸着剤又は利尿薬を1剤以上併用した被験者は670例中228例（34.0%）であり、リン吸着剤を1剤以上併用した被験者は670例中227例（33.9%）であった。20%以上に使用された薬剤は、高カリウム血症及び高リン血症の治療薬であり、670例中216例（32.2%）に使用された。被験者の10%以上に使用された薬剤はセベラマーの670例中130例（19.4%）であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 1.4】）。

1.3.2.2.2.2.投与スケジュール別

リン吸着剤及び利尿薬の併用には投与スケジュール間で散発的な数値の差が認められたが、リン吸着剤及び利尿薬の併用の全体的な傾向は、ID投与及びCD投与を受けた被験者で概ね類似していた。リン吸着剤及び利尿薬を併用していた被験者の割合は、ID投与で388例中97例（25.0%）及びCD投与で282例中131例（46.5%）であり、ID投与よりCD投与の割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 1.4】）。その他の併用薬について、投与スケジュール間の差に臨床的な意味はないと考えられる。

2. 有害事象

2.1. 有害事象の要約

*FGFR*1再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍患者に対する本薬の投与スケジュール別（13.5 mg QDのID投与又はCD投与）の安全性の主要解析は、203試験の41例の安全性の結果に基づき評価する。また、本薬13.5 mg QDをCD投与した際の安全性をID投与と比較することにより評価するための包括的な概要として、670例の安全性の統合解析の結果を示した。

さらに、日本人において本薬13.5 mgをCD投与した際の安全性の結果を示すため、203試験の日本人被験者及び102試験の結果をまとめて2.1.7項に示した。

203試験及び統合解析で認められたTEAEの概要をTable 8に示した。

Table 8: 203試験及び統合解析：TEAEの概要（安全性解析対象集団及び統合安全性解析対象集団）

Variable, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg QD[a]					
	203試験			統合解析		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N = 41)	Intermittent Dosing (N=388)	Continuous Dosing (N=282)	Total (N = 670)
TEAEが発現した被験者	14 (100.0)	27 (100.0)	41 (100.0)	388 (100.0)	279 (98.9)	667 (99.6)
本薬と関連ありのTEAEが発現した被験者[b]	13 (92.9)	27 (100.0)	40 (97.6)	361 (93.0)	270 (95.7)	631 (94.2)
重篤なTEAEが発現した被験者	9 (64.3)	12 (44.4)	21 (51.2)	183 (47.2)	113 (40.1)	296 (44.2)
本薬と関連ありの重篤なTEAEが発現した被験者[b]	1 (7.1)	5 (18.5)	6 (14.6)	27 (7.0)	27 (9.6)	54 (8.1)
Grade 3以上のTEAEが発現した被験者	12 (85.7)	23 (85.2)	35 (85.4)	255 (65.7)	203 (72.0)	458 (68.4)
本薬と関連ありのGrade 3以上のTEAEが発現した被験者[b]	6 (42.9)	21 (77.8)	27 (65.9)	114 (29.4)	141 (50.0)	255 (38.1)
死亡に至ったTEAEが発現した被験者	3 (21.4)	0 (0.0)	3 (7.3)	36 (9.3)	23 (8.2)	59 (8.8)
本薬の投与中止に至ったTEAEが発現した被験者	2 (14.3)	2 (7.4)	4 (9.8)	38 (9.8)	29 (10.3)	67 (10.0)
本薬の投与中断に至ったTEAEが発現した被験者	6 (42.9)	21 (77.8)	27 (65.9)	165 (42.5)	196 (69.5)	361 (53.9)
本薬の減量に至ったTEAEが発現した被験者	4 (28.6)	20 (74.1)	24 (58.5)	63 (16.2)	103 (36.5)	166 (24.8)

[a] Pemigatinib 13.5 mg QD was administered on an intermittent schedule (2 weeks on/1 week off) or a continuous schedule.
[b] Treatment-emergent AEs judged as related by the investigator or with a missing causality.
Source: 【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.99.3】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.99.12】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.99.13】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.1.】

2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1. INCB 54828-203試験

2.1.1.1.1. 全体

TEAEは全41例（100%）に認められた。比較的よくみられたSOCは、「胃腸障害」及び「代謝および栄養障害」が各35例（85.4%）、「皮膚および皮下組織障害」34例（82.9%）、「眼障害」30例（73.2%）、「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」が各29例（70.7%）であった（Table 9）。

30%以上に認められたTEAEは、高リン血症30例（73.2%）、脱毛症及び下痢の各23例（56.1%）、口内炎19例（46.3%）、ドライアイ及び口内乾燥の各14例（34.1%）及び便秘13例（31.7%）であった（Table 9）。最も発現割合が高かったPT別のTEAEは高リン血症の41例中30例（73.2%）であり、本薬の薬理作用及び国内の添付文書（ペマジール® 2021）の記載と一致していた（Table 9）。高リン血症の詳細は2.1.6.3項に示した。発現割合が高かったTEAEは、本薬の一般的な安全性プロファイル、FGFR阻害の機序及び／又は対象疾患の病態と一致していた。

Table 9: 203試験：10%以上に認められたTEAE（安全性解析対象集団）

	Pemigatinib 13.5 mg		
MedDRA SOC PT, n (%)	**Intermittent Dosing (N=14)**	**Continuous Dosing (N=27)**	**Total (N=41)**
TEAEを発現した被験者	**14 （ 100.0）**	**27 （ 100.0）**	**41 （ 100.0）**
血液およびリンパ系障害	7 (50.0)	10 (37.0)	17 (41.5)
貧血	5 (35.7)	7 (25.9)	12 (29.3)
白血球減少症	3 (21.4)	2 (7.4)	5 (12.2)
血小板減少症	3 (21.4)	2 (7.4)	5 (12.2)
眼障害	9 (64.3)	21 (77.8)	30 (73.2)
ドライアイ	2 (14.3)	12 (44.4)	14 (34.1)
流涙増加	2 (14.3)	5 (18.5)	7 (17.1)
睫毛乱生	1 (7.1)	5 (18.5)	6 (14.6)
霧視	3 (21.4)	6 (22.2)	9 (22.0)
胃腸障害	10 (71.4)	25 (92.6)	35 (85.4)
腹痛	3 (21.4)	6 (22.2)	9 (22.0)
便秘	2 (14.3)	11 (40.7)	13 (31.7)
下痢	7 (50.0)	16 (59.3)	23 (56.1)
口内乾燥	3 (21.4)	11 (40.7)	14 (34.1)
消化不良	4 (28.6)	5 (18.5)	9 (22.0)
口腔内潰瘍形成	1 (7.1)	4 (14.8)	5 (12.2)
悪心	2 (14.3)	9 (33.3)	11 (26.8)
口内炎	6 (42.9)	13 (48.1)	19 (46.3)
嘔吐	2 (14.3)	3 (11.1)	5 (12.2)

	Pemigatinib 13.5 mg		
MedDRA SOC PT, n (%)	**Intermittent Dosing (N=14)**	**Continuous Dosing (N=27)**	**Total (N=41)**
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (71.4)	15 (55.6)	25 (61.0)
無力症	3 (21.4)	7 (25.9)	10 (24.4)
疲労	2 (14.3)	7 (25.9)	9 (22.0)
末梢性浮腫	1 (7.1)	7 (25.9)	8 (19.5)
発熱	4 (28.6)	4 (14.8)	8 (19.5)
感染症および寄生虫症	9 (64.3)	20 (74.1)	29 (70.7)
結膜炎	1 (7.1)	4 (14.8)	5 (12.2)
尿路感染	2 (14.3)	3 (11.1)	5 (12.2)
臨床検査	7 (50.0)	17 (63.0)	24 (58.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (21.4)	2 (7.4)	5 (12.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (14.3)	3 (11.1)	5 (12.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (28.6)	6 (22.2)	10 (24.4)
血中クレアチニン増加	2 (14.3)	4 (14.8)	6 (14.6)
体重減少	2 (14.3)	6 (22.2)	8 (19.5)
代謝および栄養障害	11 (78.6)	24 (88.9)	35 (85.4)
食欲減退	1 (7.1)	11 (40.7)	12 (29.3)
高カルシウム血症	1 (7.1)	5 (18.5)	6 (14.6)
高リン血症	10 (71.4)	20 (74.1)	30 (73.2)
低カリウム血症	3 (21.4)	3 (11.1)	6 (14.6)
筋骨格系および結合組織障害	7 (50.0)	22 (81.5)	29 (70.7)
関節痛	2 (14.3)	5 (18.5)	7 (17.1)
背部痛	4 (28.6)	3 (11.1)	7 (17.1)
四肢痛	1 (7.1)	10 (37.0)	11 (26.8)
神経系障害	6 (42.9)	20 (74.1)	26 (63.4)
浮動性めまい	3 (21.4)	5 (18.5)	8 (19.5)
頭痛	2 (14.3)	6 (22.2)	8 (19.5)
記憶障害	1 (7.1)	4 (14.8)	5 (12.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (28.6)	16 (59.3)	20 (48.8)
呼吸困難	1 (7.1)	5 (18.5)	6 (14.6)
鼻出血	4 (28.6)	7 (25.9)	11 (26.8)
口腔咽頭痛	1 (7.1)	6 (22.2)	7 (17.1)
皮膚および皮下組織障害	9 (64.3)	25 (92.6)	34 (82.9)
脱毛症	5 (35.7)	18 (66.7)	23 (56.1)
皮膚乾燥	1 (7.1)	7 (25.9)	8 (19.5)

	Pemigatinib 13.5 mg		
MedDRA SOC PT, n (%)	**Intermittent Dosing (N=14)**	**Continuous Dosing (N=27)**	**Total (N=41)**
爪ジストロフィー	2 (14.3)	5 (18.5)	7 (17.1)
爪甲剥離症	0 (0.0)	6 (22.2)	6 (14.6)
爪甲脱落症	2 (14.3)	4 (14.8)	6 (14.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (14.3)	4 (14.8)	6 (14.6)
発疹	4 (28.6)	6 (22.2)	10 (24.4)

Note: Participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
Source: 【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.99.4】

20%以上に認められたGrade 3以上のTEAEのSOCは、「血液およびリンパ系障害」12例（29.3%）、「皮膚および皮下組織障害」11例（26.8%）、「胃腸障害」9例（22.0%）であった。10%以上に認められたGrade 3以上のTEAEのPTは、口内炎7例（17.1%）及び貧血6例（14.6%）であった（Table 10）。

Grade 3以上の「血液およびリンパ系障害」は、Grade 3の貧血6例（14.6%）、Grade 3又は4の血小板減少症4例（9.8%）、Grade 3又は4の白血球減少症3例（7.3%）、Grade 4の好中球減少症2例（4.9%）に認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.5】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.3】）。Grade 3の手掌・足底発赤知覚不全症候群は4例（9.8%）及びGrade 3又は4の急性腎障害は3例（7.3%）に認められた（Table 10）。

Table 10: 203試験：2例以上に認められたGrade 3以上のTEAE（安全性解析対象集団）

	Pemigatinib 13.5 mg QD		
MedDRA SOC PT, n (%)	**Intermittent Dosing (N=14)**	**Continuous Dosing (N=27)**	**Total (N = 41)**
Grade 3以上のTEAEを発現した被験者	**12 （ 85.7）**	**23 （ 85.2）**	**35 （ 85.4）**
血液およびリンパ系障害	5 (35.7)	7 (25.9)	12 (29.3)
貧血	3 (21.4)	3 (11.1)	6 (14.6)
白血球減少症	2 (14.3)	1 (3.7)	3 (7.3)
好中球減少症	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
血小板減少症	2 (14.3)	2 (7.4)	4 (9.8)
眼障害	2 (14.3)	4 (14.8)	6 (14.6)
角膜炎	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
胃腸障害	2 (14.3)	7 (25.9)	9 (22.0)
口内炎	1 (7.1)	6 (22.2)	7 (17.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (28.6)	4 (14.8)	8 (19.5)
疲労	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
全身健康状態悪化	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
感染症および寄生虫症	1 (7.1)	5 (18.5)	6 (14.6)
敗血症	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
臨床検査	2 (14.3)	5 (18.5)	7 (17.1)
白血球数減少	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
代謝および栄養障害	2 (14.3)	6 (22.2)	8 (19.5)
食欲減退	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)

MedDRA SOC PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N = 41)
高カルシウム血症	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
高リン血症	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
低カリウム血症	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
低リン血症	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
筋骨格系および結合組織障害	2 (14.3)	6 (22.2)	8 (19.5)
背部痛	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
四肢痛	0 (0.0)	4 (14.8)	4 (9.8)
神経系障害	0 (0.0)	5 (18.5)	5 (12.2)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
腎および尿路障害	2 (14.3)	3 (11.1)	5 (12.2)
急性腎障害	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	4 (14.8)	4 (9.8)
誤嚥性肺炎	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
皮膚および皮下組織障害	2 (14.3)	9 (33.3)	11 (26.8)
爪ジストロフィー	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
爪甲剥離症	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)

Note: Participants were counted only once under each MedDRA preferred term.
Source: 【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.99.7】

2.1.1.1.2. 投与スケジュール別

TEAEはID投与14例及びCD投与27例ともに全例（100%）に認められた。ID投与又はCD投与のいずれかで30%以上に認められたTEAEは、高リン血症［ID投与10例（71.4%）及びCD投与20例（74.1%）、以下同順］、脱毛症［5例（35.7%）及び18例（66.7%）］、下痢［7例（50.0%）及び16例（59.3%）］、口内炎［6例（42.9%）及び13例（48.1%）］、ドライアイ［2例（14.3%）及び12例（44.4%）］、口内乾燥［3例（21.4%）及び11例（40.7%）］、便秘［2例（14.3%）及び11例（40.7%）］、食欲減退［1例（7.1%）及び11例（40.7%）］、四肢痛［1例（7.1%）及び10例（37.0%）］、貧血［5例（35.7%）及び7例（25.9%）］及び悪心［2例（14.3%）及び9例（33.3%）］に認められた（Table 9）。

10%以上に認められたGrade 3以上のTEAEは、貧血［ID投与3例（21.4%）及びCD投与3例（11.1%）、以下同順］、白血球減少症［2例（14.3%）及び1例（3.7%）］、血小板減少症［2例（14.3%）及び2例（7.4%）］、口内炎［1例（7.1%）及び6例（22.2%）］、四肢痛［0例（0%）及び4例（14.8%）］、爪甲剥離症［0例（0%）及び3例（11.1%）］及び手掌・足底発赤知覚不全症候群［1例（7.1%）及び3例（11.1%）］に認められた（Table 10）。

2.1.1.2. 統合解析

2.1.1.2.1. 全体

TEAEは670例中667例（99.6%）に認められた。比較的よくみられたSOCは、「胃腸障害」597例（89.1%）及び「代謝および栄養障害」558例（83.3%）であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.2】）。

最も発現割合が高かったTEAEは高リン血症の670例中413例（61.6%）であり、本薬の薬理作用及び国内の添付文書（ペマジール® 2021）の内容と一致していた（Table 11）。高リン血症の詳細は2.1.6.3項に示した。

30%以上に認められたTEAEは、高リン血症413例（61.6%）、下痢291例（43.4%）、脱毛症283例（42.2%）、口内炎278例（41.5%）、便秘225例（33.6%）、口内乾燥222例（33.1%）及び疲労216例（32.2%）であった（Table 11）。これらの高頻度に認められたTEAEは、本薬の安全性プロファイル、FGFR阻害又は各試験の対象疾患から予測できるものであった。

15%以上に認められたGrade 3以上のSOCは、「胃腸障害」130例（19.4%）及び「代謝および栄養障害」124 例（18.5%）であった（Table 12）。5%以上に認められたGrade 3以上のTEAEは、口内炎54例（8.1%）、貧血及び低ナトリウム血症が各38例（5.7%）、低リン血症35例（5.2%）並びに疲労34例（5.1%）であった（Table 12）。

2.1.1.2.2. 投与スケジュール別

TEAEはID投与の388例中全例（100%）及びCD投与の282例中279例（98.9%）に認められた。SOCの「胃腸障害」、「代謝および栄養障害」又は「皮膚および皮下組織障害」が認められた被験者の割合は、ID投与及びCD投与で同程度であった。ID投与よりCD投与の発現割合が10%以上高かったTEAEは、高リン血症［ID投与206例（53.1%）及びCD投与207例（73.4%）、以下同順］、口内炎［139例（35.8%）及び139例（49.3%）］及び手掌・足底発赤知覚不全症候群［40例（10.3%）及び64例（22.7%）］であった（Table 11）。

CD投与よりID投与の発現割合が10%以上高かったTEAEは、疲労［ID投与144例（37.1%）及びCD投与72例（25.5%）］であった。ID投与では被験者の40.7%（158例）の原疾患がCCAであったのに対し、CD投与では9.2%（26例）であり、CD投与よりID投与の被験者の割合が多かった。CCAの被験者は他のがん腫の被験者よりも消化管のTEAEを発現した割合が高く、CCAの被験者が多いID投与では、消化管のTEAEの発現割合はCD投与と比較しID投与で高かった可能性がある（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 1.3】）。

統合解析で認められたID投与及びCD投与のTEAEの発現割合の差は、203試験の2つの投与スケジュールの差と概ね一致していたが、いくつかのTEAEでは異なる傾向が認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.99.1】）。203試験における高リン血症［ID投与10例（71.4%）及びCD投与20例（74.1%）、以下同順］及び手掌・足底発赤知覚不全症候群［2例（14.3%）及び4例（14.8%）］の発現割合は、統合安全性対象集団における発現割合と同程度であった。一方、203試験では疲労［ID投与2例（14.3%）及びCD投与7例（25.9%）、以下同順］及び悪心［2例（14.3%）及び9例（33.3%）］の発現割合は、ID投与よりCD投与の発現割合が高かったが、統合解析ではこれらのTEAEはCD投与と比較しID投与での発現割合が高かった。

Grade 3以上のSOCの「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「代謝および栄養障害」は、CD投与及びID投与の発現割合が概ね同程度であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.5】）。発現割合が高かったPT別のGrade 3以上のTEAEは、口内炎［ID投与24例（6.2%）及びCD投与30例（10.6%）、以下同順］並びに手掌・足底発赤知覚不全症候群［10例（2.6%）及び20例（7.1%）］であり、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった。Grade 3以上の低リン血症は、ID投与で29例（7.5%）及びCD投与で6例（2.1%）に認められ、CD投与よりID投与の発現割合が高かった（Table 12）。Grade 3以上のTEAEにおけるID投与及びCD投与の発現割合の差は、203試験及び統合解析で概ね一致していた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.99.1】）。

Table 11: 統合解析：10%以上に認められたTEAE（統合安全性対象集団）

MedDRA SOC PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 388)	Continuous Dosing (N = 282)	Total (N = 670)
TEAEを発現した被験者数	**388（100.0）**	**279（98.9）**	**667（99.6）**
血液およびリンパ系障害	84 (21.6)	64 (22.7)	148 (22.1)
貧血	68 (17.5)	48 (17.0)	116 (17.3)
眼障害	193 (49.7)	154 (54.6)	347 (51.8)
ドライアイ	85 (21.9)	66 (23.4)	151 (22.5)
胃腸障害	343 (88.4)	254 (90.1)	597 (89.1)
腹痛	79 (20.4)	38 (13.5)	117 (17.5)
便秘	130 (33.5)	95 (33.7)	225 (33.6)
下痢	174 (44.8)	117 (41.5)	291 (43.4)
口内乾燥	124 (32.0)	98 (34.8)	222 (33.1)
悪心	123 (31.7)	69 (24.5)	192 (28.7)
口内炎	139 (35.8)	139 (49.3)	278 (41.5)
嘔吐	86 (22.2)	40 (14.2)	126 (18.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	272 (70.1)	169 (59.9)	441 (65.8)
無力症	62 (16.0)	66 (23.4)	128 (19.1)
疲労	144 (37.1)	72 (25.5)	216 (32.2)
末梢性浮腫	43 (11.1)	34 (12.1)	77 (11.5)
発熱	54 (13.9)	24 (8.5)	78 (11.6)
感染症および寄生虫症	180 (46.4)	142 (50.4)	322 (48.1)
尿路感染	69 (17.8)	40 (14.2)	109 (16.3)
臨床検査	182 (46.9)	142 (50.4)	324 (48.4)
血中クレアチニン増加	49 (12.6)	56 (19.9)	105 (15.7)
体重減少	56 (14.4)	36 (12.8)	92 (13.7)
代謝および栄養障害	312 (80.4)	246 (87.2)	558 (83.3)
食欲減退	119 (30.7)	80 (28.4)	199 (29.7)
高カルシウム血症	45 (11.6)	29 (10.3)	74 (11.0)
高リン血症	206 (53.1)	207 (73.4)	413 (61.6)
低リン血症	64 (16.5)	19 (6.7)	83 (12.4)
筋骨格系および結合組織障害	200 (51.5)	145 (51.4)	345 (51.5)
関節痛	79 (20.4)	51 (18.1)	130 (19.4)
背部痛	70 (18.0)	38 (13.5)	108 (16.1)
四肢痛	50 (12.9)	43 (15.2)	93 (13.9)
神経系障害	219 (56.4)	139 (49.3)	358 (53.4)
味覚不全	113 (29.1)	80 (28.4)	193 (28.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	167 (43.0)	109 (38.7)	276 (41.2)
鼻出血	48 (12.4)	37 (13.1)	85 (12.7)
皮膚および皮下組織障害	259 (66.8)	208 (73.8)	467 (69.7)
脱毛症	170 (43.8)	113 (40.1)	283 (42.2)
皮膚乾燥	70 (18.0)	58 (20.6)	128 (19.1)
爪甲剥離症	34 (8.8)	33 (11.7)	67 (10.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	40 (10.3)	64 (22.7)	104 (15.5)

Note: Participants were counted only once under each MedDRA SOC and PT.
Source: 【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.2】

Table 12: 統合解析：2%以上に認められたGrade 3以上のTEAE（統合安全性対象集団）

MedDRA SOC PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 388)	Continuous Dosing (N = 282)	Total (N = 670)
Grade 3以上のTEAEを発現した被験者	**255 (65.7)**	**203 (72.0)**	**458 (68.4)**
血液およびリンパ系障害	30 (7.7)	25 (8.9)	55 (8.2)
貧血	24 (6.2)	14 (5.0)	38 (5.7)
胃腸障害	79 (20.4)	51 (18.1)	130 (19.4)
腹痛	15 (3.9)	6 (2.1)	21 (3.1)
下痢	12 (3.1)	6 (2.1)	18 (2.7)
口内炎	24 (6.2)	30 (10.6)	54 (8.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	56 (14.4)	43 (15.2)	99 (14.8)
無力症	7 (1.8)	13 (4.6)	20 (3.0)
疲労	20 (5.2)	14 (5.0)	34 (5.1)
全身健康状態悪化	10 (2.6)	9 (3.2)	19 (2.8)
感染症および寄生虫症	47 (12.1)	43 (15.2)	90 (13.4)
尿路感染	15 (3.9)	14 (5.0)	29 (4.3)
代謝および栄養障害	72 (18.6)	52 (18.4)	124 (18.5)
食欲減退	8 (2.1)	13 (4.6)	21 (3.1)
低ナトリウム血症	23 (5.9)	15 (5.3)	38 (5.7)
低リン血症	29 (7.5)	6 (2.1)	35 (5.2)
筋骨格系および結合組織障害	41 (10.6)	28 (9.9)	69 (10.3)
関節痛	13 (3.4)	8 (2.8)	21 (3.1)
背部痛	12 (3.1)	8 (2.8)	20 (3.0)
四肢痛	5 (1.3)	9 (3.2)	14 (2.1)
腎および尿路障害	28 (7.2)	22 (7.8)	50 (7.5)
急性腎障害	12 (3.1)	7 (2.5)	19 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	22 (5.7)	48 (17.0)	70 (10.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	10 (2.6)	20 (7.1)	30 (4.5)

Note: Participants were counted only once under each MedDRA SOC and PT.
Source: 【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.5】

2.1.2. 治験薬と関連のある有害事象

2.1.2.1. INCB 54828-203試験

2.1.2.1.1. 全体

本薬と関連のあるTEAEは41例中40例（97.6%）に発現した。40%以上に発現した本薬と関連のあるTEAEは、高リン血症29例（70.7%）、脱毛症23例（56.1%）、下痢18例（43.9%）及び口内炎18例（43.9%）であった（Table 13）。本薬と関連のあるGrade 3以上のTEAEは【モジュール 5.3.5.3、120 Day Safety Update、Table 3.2.11】に示した。

Table 13: 203試験：2例以上に認められた本薬と関連のあるTEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
本薬と関連のあるTEAEを発現した被験者	**13 (92.9)**	**27 (100.0)**	**40 (97.6)**
血液およびリンパ系障害	3 (21.4)	6 (22.2)	9 (22.0)
貧血	1 (7.1)	4 (14.8)	5 (12.2)
内出血発生の増加傾向	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
白血球減少症	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
眼障害	5 (35.7)	18 (66.7)	23 (56.1)
眼瞼炎	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
網膜色素上皮剥離	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
ドライアイ	1 (7.1)	12 (44.4)	13 (31.7)
眼瞼内反	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
角膜炎	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
流涙増加	2 (14.3)	3 (11.1)	5 (12.2)
黄斑浮腫	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
羞明	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
点状角膜炎	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
網膜下液	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
睫毛乱生	1 (7.1)	5 (18.5)	6 (14.6)
霧視	1 (7.1)	5 (18.5)	6 (14.6)
視力低下	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
胃腸障害	8 (57.1)	23 (85.2)	31 (75.6)
腹痛	2 (14.3)	2 (7.4)	4 (9.8)
上腹部痛	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
アフタ性潰瘍	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
便秘	0 (0.0)	6 (22.2)	6 (14.6)

MedDRA SOC PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
下痢	6 (42.9)	12 (44.4)	18 (43.9)
口内乾燥	2 (14.3)	10 (37.0)	12 (29.3)
消化不良	2 (14.3)	1 (3.7)	3 (7.3)
口腔内潰瘍形成	1 (7.1)	4 (14.8)	5 (12.2)
悪心	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
口内炎	6 (42.9)	12 (44.4)	18 (43.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (14.3)	12 (44.4)	14 (34.1)
無力症	0 (0.0)	5 (18.5)	5 (12.2)
疲労	2 (14.3)	3 (11.1)	5 (12.2)
末梢性浮腫	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
感染症および寄生虫症	3 (21.4)	9 (33.3)	12 (29.3)
結膜炎	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
爪囲炎	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
臨床検査	5 (35.7)	13 (48.1)	18 (43.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (21.4)	5 (18.5)	8 (19.5)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
血中リン増加	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
体重減少	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
代謝および栄養障害	10 (71.4)	21 (77.8)	31 (75.6)
食欲減退	1 (7.1)	6 (22.2)	7 (17.1)
高リン血症	10 (71.4)	19 (70.4)	29 (70.7)
低リン血症	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (4.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.1)	13 (48.1)	14 (34.1)
関節痛	0 (0.0)	4 (14.8)	4 (9.8)
四肢痛	0 (0.0)	8 (29.6)	8 (19.5)
神経系障害	2 (14.3)	15 (55.6)	17 (41.5)
味覚消失	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)

MedDRA SOC PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
味覚不全	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
頭痛	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
味覚減退	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
記憶障害	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	6 (22.2)	6 (14.6)
鼻出血	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
皮膚および皮下組織障害	8 (57.1)	25 (92.6)	33 (80.5)
脱毛症	5 (35.7)	18 (66.7)	23 (56.1)
皮膚乾燥	1 (7.1)	5 (18.5)	6 (14.6)
紅斑	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
嵌入爪	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
睫毛眉毛脱落症	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
爪床圧痛	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
爪変色	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
爪の障害	2 (14.3)	2 (7.4)	4 (9.8)
爪ジストロフィー	2 (14.3)	5 (18.5)	7 (17.1)
爪痛	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
爪破損	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
爪甲剥離症	0 (0.0)	6 (22.2)	6 (14.6)
爪甲脱落症	2 (14.3)	4 (14.8)	6 (14.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (14.3)	3 (11.1)	5 (12.2)
紫斑	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
発疹	2 (14.3)	4 (14.8)	6 (14.6)
皮膚剥脱	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
皮膚潰瘍	2 (14.3)	2 (7.4)	4 (9.8)

Note 1: Treatment-related TEAEs were treatment-emergent adverse events judged as related by the investigator or with a missing causality.
Note 2: Participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
Source: 【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.99.10】

2.1.2.1.2. 投与スケジュール別

本薬と関連のあるTEAEは、ID投与で14例中13例（92.9%）及びCD投与で27例の全例（100%）に認められた。ID投与又はCD投与のいずれかで40%以上に発現した本薬と関連のあるTEAEは、高リン血症［ID投与10例（71.4%）及びCD投与19例（70.4%）、以下同順］、下痢［6例（42.9%）

及び12例（44.4%）］、口内炎［6例（42.9%）及び12例（44.4%）］、ドライアイ［1例（7.1%）、12例（44.4%）］及び脱毛症［5例（35.7%）及び18例（66.7%）］であった（Table 13）。本薬と関連のあるGrade 3以上のTEAEは、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.11】に示した。

2.1.2.2. 統合解析

2.1.2.2.1. 全体

本薬と関連のあるTEAEは670例中631例（94.2%）に発現した（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.9】）。30%以上に発現した本薬と関連のあるTEAEは、高リン血症397例（59.3%）、脱毛症264例（39.4%）、口内炎253例（37.8%）及び下痢226例（33.7%）であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.10】）。

2.1.2.2.2. 投与スケジュール別

本薬と関連のあるTEAEの発現割合は、ID投与で388例中361例（93.0%）及びCD投与で282例中270例（95.7%）であり、同程度であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.9】）。本薬と関連のあるTEAEのうち、ID投与よりCD投与の発現割合が10%以上高かったTEAEは、高リン血症［ID投与196例（50.5%）及びCD投与201例（71.3%）、以下同順］、口内炎［127例（32.7%）及び126例（44.7%）］及び手掌・足底発赤知覚不全症候群［39例（10.1%）及び62例（22.0%）］であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.10】）。疲労は、ID投与で108例（27.8%）及びCD投与で50例（17.7%）に認められ、CD投与よりID投与の発現割合が高かった。

2.1.3. 死亡

2.1.3.1. INCB 54828-203試験

2.1.3.1.1. 全体

死亡に至ったTEAEは41例中3例（7.3%）に認められた。死亡に至ったTEAEは、急性腎障害、多臓器機能不全症候群及び悪性新生物進行の各1例（2.4%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.13】）。このうち、治験責任（分担）医師により本薬と関連ありと判断されたTEAEはなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.4】）。死亡に至ったTEAEは、いずれも治験責任（分担）医師により原疾患の進行によるものと判断された。203試験の死亡例の一覧はTable 14に示した。

Table 14:　　203試験：死亡例の一覧（安全性解析対象集団）

Participant Number (Age/Sex)	Start Day / End Day	System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Toxicity Grade	Related to Pemigatinib	Action Taken on Pemigatinib	Outcome	Serious If Yes, Categ. [a]	Also Related to [b]	Action Taken on Event
[redacted] (7[redacted])	129 / 131	腎および尿路障害 （急性腎障害） [ACUTE RENAL FAILURE]	4	No	NOT APPLICABLE	FATAL	Yes: 3/4/5	Yes: 2	None
[redacted] (6[redacted])	56 / 60	一般・全身障害および投与部位の状態 （多臓器機能不全症候群） [MULTIORGAN FAILURE (PROGRESSION DISEASE)]	4	No	DRUG WITHDRAWN	FATAL	Yes: 2/3	Yes: 2	Concomitant Medication / Other
[redacted] (6[redacted])	80 / 99	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） （悪性新生物進行） [MYELOID SARCOMA OF RIGHT THIGH]	4	No	NOT APPLICABLE	FATAL	Yes: 3/4	Yes: 2	Procedure or Non-Drug Therapy Performed

[a] Seriousness Categories: 1 = Congenital Anomaly or Birth Defect; 2 = Significant Disability; 3 = Death; 4 = Hospitalization; 5 = Life Threatening; 6 = Other Medically Important Event.
[b] Related to something other than Pemigatinib: 1 = Concomitant Therapy; 2 = Disease Progression; 3 = Study Disease; 4 = Study Procedure; 5 = Other Medical Condition.
Source: 【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.4】

2.1.3.2. 統合解析

2.1.3.2.1. 全体

死亡に至ったTEAEは670例中59例（8.8%）に認められた。死亡に至ったTEAEは、SOC別では「一般・全身障害および投与部位の状態」24例（3.6%）が最も多く、PT別では全身健康状態悪化14例（2.1%）が最も多かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.12】）。死亡に至ったTEAEの3例（脳血管発作、血中クレアチニン増加及び突然死が各1例）は、治験責任（分担）医師により本薬と関連ありと判断された。しかし、治験依頼者として、いずれのTEAEも併用薬、合併症及び／又は原疾患に起因するものであり、本薬との関連はないと評価した（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.4】）。

2.1.3.2.2. 投与スケジュール別

死亡に至ったTEAEは、ID投与で388例中36例（9.3%）及びCD投与で282例中23例（8.2%）に認められ、同程度であった。死亡に至ったTEAEのうち、全身健康状態悪化は、ID投与で8例（2.1%）及びCD投与で6例（2.1%）に認められ、同程度であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.12】）。

2.1.4. その他の重篤な有害事象

2.1.4.1. INCB 54828-203試験

2.1.4.1.1. 全体

死亡に至ったTEAEを含む重篤なTEAEは41例中21例（51.2%）に認められた。2例以上に認められた重篤なTEAEは、急性腎障害3例（7.3%）であった（Table 15）。本薬と関連のある重篤なTEAEは6例（14.6%）に認められ、内訳は疼痛、角膜膿瘍、丹毒、トランスアミナーゼ上昇、カルシフィラキシス、高リン血症、失神、脱毛症及び急性腎障害の各1例（2.4%）であり、本試験の対象疾患に対する新たな安全性上の懸念は認められなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.12】）。重篤なTEAEの一覧はAppendix 1に示した。

2.1.4.1.2. 投与スケジュール別

重篤なTEAEはID投与で14例中9例（64.3%）及びCD投与で27例中12例（44.4%）に認められた。2例以上に認められたTEAEは、急性腎障害がID投与で1例（7.1%）及びCD投与で2例（7.4%）であった（Table 15）。

Table 15: 203試験：重篤なTEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
重篤なTEAEを発現した被験者	**9 (64.3)**	**12 (44.4)**	**21 (51.2)**
心臓障害	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
完全房室ブロック	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
心不全	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (21.4)	2 (7.4)	5 (12.2)
胸痛	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
全身健康状態悪化	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
多臓器機能不全症候群	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)

MedDRA SOC PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
疼痛	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
発熱	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
肝胆道系障害	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
胆嚢炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
感染症および寄生虫症	1 (7.1)	4 (14.8)	5 (12.2)
角膜膿瘍	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
丹毒	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
肺炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
敗血症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
ステノトロフォモナス感染	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
尿路感染	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
転倒	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
企図的過量投与	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
硬膜下血腫	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
臨床検査	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
カルシフィラキシス	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
高リン血症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
脊柱平坦化	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
脊椎痛	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
悪性新生物進行	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
神経系障害	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
痙攣発作	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
失神	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
精神障害	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
錯乱状態	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
腎および尿路障害	2 (14.3)	2 (7.4)	4 (9.8)
急性腎障害	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
膀胱閉塞	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
膀胱タンポナーデ	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
腎後性腎不全	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
尿閉	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)

MedDRA SOC PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
生殖系および乳房障害	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
性器浮腫	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
誤嚥性肺炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
脱毛症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
血管障害	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
大動脈狭窄	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)

Note: Participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
Source: 【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.99.2】

2.1.4.2. 統合解析

2.1.4.2.1. 全体

死亡に至ったTEAEを含む重篤なTEAEは、670例中296例（44.2%）に認められた（2.1.3.2項）。5%以上に認められた重篤なTEAEは、SOC別では「感染症および寄生虫症」77例（11.5%）、「胃腸障害」65例（9.7%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」61例（9.1%）、「腎および尿路障害」及び「代謝および栄養障害」が各42例（6.3%）であった（Table 16）。

2%以上の被験者に発現した重篤なTEAEは、尿路感染24例（3.6%）、急性腎障害19例（2.8%）、全身健康状態悪化16例（2.4%）、腹痛及び発熱が各15例（2.2%）であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.8】）。

本薬と関連のある重篤なTEAEは54例（8.1%）に発現した。本薬と関連のある重篤なTEAEは、貧血及び低ナトリウム血症が各3例（0.4%）、下痢、悪心、疲労、高リン血症、失神及び急性腎障害が各2例（0.3%）であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.11】）。

2.1.4.2.2. 投与スケジュール別

重篤なTEAEは、ID投与で388例中183例（47.2%）及びCD投与で282例中113例（40.1%）に認められ、同程度であった（Table 16）。SOC別の重篤なTEAEは、「胃腸障害」［ID投与49例（12.6%）及びCD投与16例（5.7%）、以下同順］、「肝胆道系障害」［16例（4.1%）及び5例（1.8%）］並びに「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［22例（5.7%）及び9例（3.2%）］に認められ、CD投与よりID投与の発現割合が高かった。CCAの被験者の割合は、ID投与158例（40.7%）及びCD投与26例（9.2%）であった。CCAの被験者は他のがん腫の被験者よりも消化管のTEAEを発現する可能性が高いため、「胃腸障害」のTEAEの発現割合はCD投与と比較しID投与で高かった可能性がある（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 1.3】）。

治験薬と関連のある重篤なTEAEは、ID投与で27例（7.0%）及びCD投与で27例（9.6%）に認められ、同程度であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.11】）。

ID投与及びCD投与別の重篤なTEAEの発現割合は、203試験の結果と概ね一致していた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.99.2】）。

Table 16:　統合解析：1%以上の被験者に発現した重篤なTEAE（統合安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 388)	Continuous Dosing (N = 282)	Total (N = 670)
重篤なTEAEを発現した被験者	**183 (47.2)**	**113 (40.1)**	**296 (44.2)**
血液およびリンパ系障害	6 (1.5)	6 (2.1)	12 (1.8)
貧血	5 (1.3)	3 (1.1)	8 (1.2)
胃腸障害	49 (12.6)	16 (5.7)	65 (9.7)
腹痛	12 (3.1)	3 (1.1)	15 (2.2)
便秘	5 (1.3)	2 (0.7)	7 (1.0)
小腸閉塞	9 (2.3)	0 (0.0)	9 (1.3)
嘔吐	5 (1.3)	2 (0.7)	7 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (9.3)	25 (8.9)	61 (9.1)
疲労	4 (1.0)	4 (1.4)	8 (1.2)
全身健康状態悪化	7 (1.8)	9 (3.2)	16 (2.4)
発熱	14 (3.6)	1 (0.4)	15 (2.2)
肝胆道系障害	16 (4.1)	5 (1.8)	21 (3.1)
胆管炎	8 (2.1)	2 (0.7)	10 (1.5)
感染症および寄生虫症	41 (10.6)	36 (12.8)	77 (11.5)
肺炎	9 (2.3)	3 (1.1)	12 (1.8)
敗血症	5 (1.3)	5 (1.8)	10 (1.5)
尿路感染	10 (2.6)	14 (5.0)	24 (3.6)
臨床検査	11 (2.8)	8 (2.8)	19 (2.8)
血中クレアチニン増加	4 (1.0)	3 (1.1)	7 (1.0)
代謝および栄養障害	24 (6.2)	18 (6.4)	42 (6.3)
高カルシウム血症	5 (1.3)	4 (1.4)	9 (1.3)
低ナトリウム血症	7 (1.8)	5 (1.8)	12 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	17 (4.4)	9 (3.2)	26 (3.9)
背部痛	7 (1.8)	5 (1.8)	12 (1.8)
腎および尿路障害	25 (6.4)	17 (6.0)	42 (6.3)
急性腎障害	11 (2.8)	8 (2.8)	19 (2.8)
血尿	7 (1.8)	0 (0.0)	7 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (5.7)	9 (3.2)	31 (4.6)
胸水	8 (2.1)	1 (0.4)	9 (1.3)

Note: Participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
Source: 【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.7】

2.1.5. その他の重要な有害事象

2.1.5.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.5.1.1. INCB 54828-203試験

2.1.5.1.1.1.全体

本薬の投与中止に至ったTEAEは41例中4例（9.8%）に発現し、心不全、多臓器機能不全症候群、血中アルカリホスファターゼ増加及びカルシフィラキシスが各1例（2.4%）に認められた（Table 17）。これらの被験者の詳細を以下に記載する。

被験者[redacted]は左脚ブロック、拡張機能障害、収縮機能障害、駆出率減少、QTc延長及び心筋症の病歴のある患者であり、開始時にCD投与であった。投与225日目にGrade 3の重篤な心不全を発現した。本薬の投与は中止され、被験者はドブタミン、ヒドララジン及びスピロノラクトンの投与を受けた。心不全は投与230日目に回復したが、左室駆出率の低下を伴う心不全の後遺症が残った。心不全は治験責任（分担）医師により本薬と関連なしと判断された（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.6】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.4.8.2】）。

被験者[redacted]（糖尿病、ビタミンD欠乏、低カルシウム血症及び低カリウム血症の合併症あり）は開始時にCD投与であり、投与29日目に痙攣発作、投与135日目にGrade 4の重篤なカルシフィラキシスを発現した。血清中リン酸濃度は、ベースラインからサイクル3（範囲：4.70～7.00 mg/dL）及びサイクル5（4.80 mg/dL）で上昇していた。痙攣発作を発現した6日前の血清中リン酸濃度は5.20 mg/dLと高値であった。カルシフィラキスを発現した時の血清中リン酸濃度は正常であった。当該被験者は併用薬としてアシクロビルの経口投与を受けており、痙攣発作の発現と関連している可能性があると考えられた。当該被験者は本薬の投与を中止し、パミドロン酸二ナトリウム、カルシトニン、チオ硫酸ナトリウム及びダプトマイシンの投与を受け、カルシフィラキシスは投与177日目に回復したが、大腿部及び臀部の皮膚壊死による多発性の創傷による歩行困難の後遺症が残った。カルシフィラキシスは治験責任（分担）医師により本薬と関連あり、痙攣発作は本薬と関連なしと判断された（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.4.7.2】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.4.8.2】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.5.2】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.1】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.6】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.8.2】）。

被験者[redacted]は、開始時にID投与であり、投与56日目に疾患の進行に起因するGrade 4の重篤な多臓器機能不全症候群を発現した。被験者は本薬の投与を中止し、パラセタモール及びデキサメタゾンの投与を受け、投与60日目に死亡した。多臓器機能不全症候群は治験責任（分担）医師により本薬と関連なしと判断された（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.6】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.4.8.2】）。

被験者[redacted]はベースラインで血中アルカリホスファターゼ増加を認め、開始時にID投与であり、投与85日目にGrade 3の血中アルカリホスファターゼ増加を発現した。本TEAEはデータカットオフ日時点で持続していた。血中アルカリホスファターゼ増加は治験責任（分担）医師により本薬と関連ありと判断された（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.6】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.8.2】）。

本薬の投与中止に至った4件のTEAEのうち、Grade 4のカルシフィラキシス及びGrade 3の血中アルカリホスファターゼ増加の各1件は本薬と関連ありと判断された（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.6】）。

2.1.5.1.1.2.投与スケジュール別

本薬の投与中止に至ったTEAEは、ID投与で2例（14.3%）及びCD投与で2例（7.4%）に認められた。

Table 17:　203試験：本薬の投与中止に至ったTEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 14)	Continuous Dosing (N = 27)	Overall (N = 41)
本薬の投与中止に至ったTEAEを発現した被験者	**2 (14.3)**	**2 (7.4)**	**4 (9.8)**
心臓障害	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
心不全	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
多臓器機能不全症候群	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
臨床検査	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
カルシフィラキシス	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)

Note 1: Participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
Note 2: Participants were categorized based on their initial dose regimen.
Source: 【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.16】

2.1.5.1.2.　統合解析

2.1.5.1.2.1.全体

本薬の投与中止に至ったTEAEは670例中67例（10.0%）に発現した。本薬の投与中止に至ったTEAEのうち3例以上に認められたTEAEは、全身健康状態悪化4例（0.6%）、腸閉塞、敗血症、低ナトリウム血症及び急性腎障害が各3例（0.4%）であった（Table 18）。

2.1.5.1.2.2.投与スケジュール別

本薬の投与中止に至ったTEAEは、ID投与で388例中38例（9.8%）及びCD投与で282例中29例（10.3%）に認められた。投与中止に至ったTEAEの発現割合は、ID投与及びCD投与で同程度であり、この結果は203試験におけるスケジュール別の投与中止に至ったTEAEの発現割合とも大きな差はなかった（Table 18）。

Table 18: 統合解析：本薬の投与中止に至ったTEAE（統合安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 388)	Continuous Dosing (N = 282)	Total (N = 670)
本薬の投与中止に至ったTEAEを発現した被験者	**38 (9.8)**	**29 (10.3)**	**67 (10.0)**
血液およびリンパ系障害	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.3)
貧血	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.3)
心臓障害	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.3)
心不全	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
ＱＴ延長症候群	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
眼障害	2 (0.5)	3 (1.1)	5 (0.7)
網脈絡膜症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
角膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
睫毛乱生	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
潰瘍性角膜炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
視力低下	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
胃腸障害	8 (2.1)	4 (1.4)	12 (1.8)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
腹水	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
下痢	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃腸出血	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
吐血	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
腸梗塞	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
腸閉塞	2 (0.5)	1 (0.4)	3 (0.4)
胃閉塞	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
小腸閉塞	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)
口内炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.3)	3 (1.1)	8 (1.2)
疾患進行	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.3)
全身健康状態悪化	2 (0.5)	2 (0.7)	4 (0.6)
多臓器機能不全症候群	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
活動状態低下	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝胆道系障害	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.4)
胆道閉塞	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
胆管炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
高ビリルビン血症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	2 (0.5)	2 (0.7)	4 (0.6)
胆道感染	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
敗血症	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.4)
臨床検査	3 (0.8)	3 (1.1)	6 (0.9)
アミラーゼ増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)

MedDRA SOC PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 388)	Continuous Dosing (N = 282)	Total (N = 670)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.3)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
糸球体濾過率減少	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
リパーゼ増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	3 (0.8)	4 (1.4)	7 (1.0)
カルシフィラキシス	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
食欲減退	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
脱水	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
高リン血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
低ナトリウム血症	2 (0.5)	1 (0.4)	3 (0.4)
飢餓性衰弱	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
背部痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.6)
遠隔転移を伴う脳悪性腫瘍	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
悪性腹水	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
悪性新生物進行	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)
神経系障害	5 (1.3)	2 (0.7)	7 (1.0)
脳血管発作	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
塞栓性脳梗塞	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
知覚過敏	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
対麻痺	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
脊髄圧迫	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.3)
腎および尿路障害	3 (0.8)	2 (0.7)	5 (0.7)
急性腎障害	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.4)
水腎症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
腎不全	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
急性呼吸不全	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
皮膚毒性	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
血管障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
末梢性虚血	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)

Note: Participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
Source: 【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.17】

2.1.5.2. 治験薬の減量又は投与中断に至った有害事象

2.1.5.2.1. INCB 54828-203試験

2.1.5.2.1.1.全体

本薬の減量に至ったTEAEは41例中24例（58.5%）、本薬の投与中断に至ったTEAEは41例中27例（65.9%）に発現した（Table 19及びTable 20）。3例以上に認められた本薬の減量に至ったTEAEは、口内炎、高リン血症、脱毛症、爪甲脱落症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群の各3例（7.3%）であった。3例以上に認められた本薬の投与中断に至ったTEAEは、高リン血症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群の各4例（9.8%）、口内炎3例（7.3%）であった。これらのTEAEの発現はFGFR阻害の機序と一致している。

2.1.5.2.1.2.投与スケジュール別

本薬の減量に至ったTEAEは、ID投与で14例中4例（28.6%）及びCD投与で27例中20例（74.1%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった（Table 19）。本薬の投与中断に至ったTEAEは、ID投与で14例中6例（42.9%）及びCD投与で27例中21例（77.8%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった（Table 20）。

Table 19: 203試験：本薬の減量に至ったTEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 14)	Continuous Dosing (N = 27)	Total (N = 41)
本薬の減量に至ったTEAEを発現した被験者	**4 (28.6)**	**20 (74.1)**	**24 (58.5)**
眼障害	0 (0.0)	4 (14.8)	4 (9.8)
ドライアイ	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
角膜炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
黄斑浮腫	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
漿液性網膜剥離	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
霧視	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
胃腸障害	1 (7.1)	4 (14.8)	5 (12.2)
下痢	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
口内炎	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
無力症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
疲労	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
高トランスアミナーゼ血症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
丹毒	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
肺炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
障害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
爪裂離	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)

MedDRA SOC PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 14)	Continuous Dosing (N = 27)	Total (N = 41)
臨床検査	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
血中リン増加	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
体重減少	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
代謝および栄養障害	1 (7.1)	5 (18.5)	6 (14.6)
食欲減退	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
高リン血症	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
四肢痛	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
腱痛	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
神経系障害	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
失神	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
咽頭の炎症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	3 (21.4)	10 (37.0)	13 (31.7)
脱毛症	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
全身性剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
紅斑	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
爪床の炎症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
爪床圧痛	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
爪変色	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
爪ジストロフィー	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (4.9)
爪甲剥離症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
爪甲脱落症	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
陰茎潰瘍形成	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
皮膚剥脱	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
皮膚潰瘍	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)

Note 1: Participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
Note 2: Participants were categorized based on their initial dose regimen.
Source: 【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.14】

Table 20: 203試験：本薬の投与中断に至ったTEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 14)	Continuous Dosing (N = 27)	Total (N = 41)
本薬の投与中断に至ったTEAEを発現した被験者	**6 (42.9)**	**21 (77.8)**	**27 (65.9)**
血液およびリンパ系障害	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
汎血球減少症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
血小板減少症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
心臓障害	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
完全房室ブロック	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
眼障害	0 (0.0)	5 (18.5)	5 (12.2)
角膜刺激	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
ドライアイ	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
眼瞼内反	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
角膜炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
輪部幹細胞欠乏	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
黄斑浮腫	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
網膜滲出物	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
睫毛乱生	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
霧視	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
視力低下	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
胃腸障害	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
便秘	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
口内炎	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
肝胆道系障害	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
胆嚢炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
高トランスアミナーゼ血症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
感染症および寄生虫症	1 (7.1)	4 (14.8)	5 (12.2)
気管支炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
角膜膿瘍	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
丹毒	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
爪感染	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
尿路感染	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
障害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
臨床検査	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)

MedDRA SOC PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 14)	Continuous Dosing (N = 27)	Total (N = 41)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	4 (14.8)	4 (9.8)
高リン血症	0 (0.0)	4 (14.8)	4 (9.8)
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
四肢痛	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
脊柱平坦化	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
腱痛	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
神経系障害	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
異常感覚	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
精神障害	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
錯乱状態	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
腎および尿路障害	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
急性腎障害	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
膀胱閉塞	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
膀胱タンポナーデ	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	2 (14.3)	8 (29.6)	10 (24.4)
紅斑	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
睫毛眉毛脱落症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
爪床の炎症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
爪ジストロフィー	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
爪甲剥離症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
爪甲脱落症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (14.3)	2 (7.4)	4 (9.8)
陰茎潰瘍形成	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
紫斑	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
皮膚剥脱	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)

Note 1: Participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
Note 2: Participants were categorized based on their initial dose regimen.
Source: 【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.15】

2.1.5.2.2. 統合解析

2.1.5.2.2.1.全体

本薬の減量に至ったTEAEは670例中166例（24.8%）、本薬の投与中断に至ったTEAEは670例中361例（53.9%）に認められた（Table 21及びTable 22）。

2%超に認められた本薬の減量に至ったTEAEは、口内炎28例（4.2%）、高リン血症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群の各20例（3.0%）に認められた（Table 21）。3%以上に認められた投与中

断に至ったTEAEは、高リン血症60例（9.0%）、口内炎51例（7.6%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群46例（6.9%）、無力症21例（3.1%）及び疲労20例（3.0%）に認められた（Table 22）。

2.1.5.2.2.2.投与スケジュール別

本薬の減量に至ったTEAEは、ID投与で388例中63例（16.2%）及びCD投与で282例中103例（36.5%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった（Table 21）。本薬の減量に至ったTEAEのうち、高リン血症はID投与で4例（1.0%）及びCD投与で16例（5.7%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が4%以上高かった。

本薬の投与中断に至ったTEAEは、ID投与で388例中165例（42.5%）及びCD投与で282例中196例（69.5%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった（Table 22）。本薬の投与中断に至ったTEAEのうち、CD投与の発現割合がID投与の発現割合よりも5%以上高かったTEAEは、口内炎［ID投与19例（4.9%）及びCD投与32例（11.3%）、以下同順］、高リン血症［9例（2.3%）及び51例（18.1%）］、手掌・足底発赤知覚不全症候群［13例（3.4%）及び33例（11.7%）］であった。本薬の投与中断に至った爪囲炎は、ID投与で2例（0.5%）及びCD投与で13例（4.6%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった。

統合安全性解析対象集団における減量又は投与中断に至ったTEAEについて、投与スケジュール間の発現割合の差は、203試験の結果と概ね一致していた（Table 19及びTable 20）。

Table 21: 統合解析：1%以上の被験者に認められた本薬の減量に至ったTEAE（統合安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 388)	Continuous Dosing (N = 282)	Total (N = 670)
本薬の減量に至ったTEAEを発現した被験者	**63 (16.2)**	**103 (36.5)**	**166 (24.8)**
胃腸障害	20 (5.2)	20 (7.1)	40 (6.0)
下痢	5 (1.3)	3 (1.1)	8 (1.2)
口内炎	12 (3.1)	16 (5.7)	28 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (2.3)	14 (5.0)	23 (3.4)
無力症	3 (0.8)	8 (2.8)	11 (1.6)
疲労	5 (1.3)	4 (1.4)	9 (1.3)
代謝および栄養障害	8 (2.1)	21 (7.4)	29 (4.3)
高リン血症	4 (1.0)	16 (5.7)	20 (3.0)
筋骨格系および結合組織障害	7 (1.8)	5 (1.8)	12 (1.8)
関節痛	6 (1.5)	1 (0.4)	7 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	23 (5.9)	39 (13.8)	62 (9.3)
爪ジストロフィー	4 (1.0)	3 (1.1)	7 (1.0)
爪甲剥離症	2 (0.5)	7 (2.5)	9 (1.3)
爪甲脱落症	5 (1.3)	4 (1.4)	9 (1.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	7 (1.8)	13 (4.6)	20 (3.0)

Note: Participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
Source: 【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.13】

Table 22: 統合解析：1%以上の被験者に認められた本薬の投与中断に至ったTEAE（統合安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 388)	Continuous Dosing (N = 282)	Total (N = 670)
本薬の投与中断に至ったTEAEを発現した被験者	**165 (42.5)**	**196 (69.5)**	**361 (53.9)**
眼障害	15 (3.9)	31 (11.0)	46 (6.9)
角膜炎	1 (0.3)	6 (2.1)	7 (1.0)
胃腸障害	52 (13.4)	54 (19.1)	106 (15.8)
腹痛	11 (2.8)	2 (0.7)	13 (1.9)
下痢	6 (1.5)	12 (4.3)	18 (2.7)
悪心	6 (1.5)	1 (0.4)	7 (1.0)
口内炎	19 (4.9)	32 (11.3)	51 (7.6)
嘔吐	4 (1.0)	6 (2.1)	10 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (7.5)	30 (10.6)	59 (8.8)
無力症	7 (1.8)	14 (5.0)	21 (3.1)
疲労	11 (2.8)	9 (3.2)	20 (3.0)
発熱	8 (2.1)	3 (1.1)	11 (1.6)
感染症および寄生虫症	29 (7.5)	39 (13.8)	68 (10.1)
爪囲炎	2 (0.5)	13 (4.6)	15 (2.2)
肺炎	6 (1.5)	1 (0.4)	7 (1.0)
尿路感染	5 (1.3)	9 (3.2)	14 (2.1)
臨床検査	21 (5.4)	22 (7.8)	43 (6.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.0)	7 (2.5)	11 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.5)	4 (1.4)	10 (1.5)
血中クレアチニン増加	3 (0.8)	6 (2.1)	9 (1.3)
代謝および栄養障害	33 (8.5)	66 (23.4)	99 (14.8)
食欲減退	9 (2.3)	8 (2.8)	17 (2.5)
高リン血症	9 (2.3)	51 (18.1)	60 (9.0)
低ナトリウム血症	9 (2.3)	7 (2.5)	16 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	21 (5.4)	14 (5.0)	35 (5.2)
関節痛	9 (2.3)	4 (1.4)	13 (1.9)
背部痛	4 (1.0)	3 (1.1)	7 (1.0)
四肢痛	2 (0.5)	5 (1.8)	7 (1.0)
神経系障害	11 (2.8)	13 (4.6)	24 (3.6)
味覚不全	1 (0.3)	6 (2.1)	7 (1.0)
腎および尿路障害	12 (3.1)	16 (5.7)	28 (4.2)
急性腎障害	8 (2.1)	5 (1.8)	13 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	32 (8.2)	60 (21.3)	92 (13.7)
爪甲剥離症	3 (0.8)	9 (3.2)	12 (1.8)
爪甲脱落症	3 (0.8)	7 (2.5)	10 (1.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	13 (3.4)	33 (11.7)	46 (6.9)

Note: Participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
Source: 【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.15】

2.1.6. 器官別又は症候群別有害事象の解析

臨床的に注目すべきTEAEとして、漿液性網膜剥離、爪毒性、高リン血症、低リン血症、ドライアイ、睫毛変化、霧視及び硝子体剥離を評価した。これらの事象を包括的に評価するため、臨床検査値異常を含め関連するMedDRAのPTをグループ化して評価した。グループ化した用語は、各用語名の後に「（カテゴリ）」を追加し表記した（1.1.2項）。

2.1.6.1. 漿液性網膜剥離

2.1.6.1.1. INCB 54828-203試験

漿液性網膜剥離（カテゴリ）の発現割合はTable 23に、被験者の一覧は【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.7.6】に示した。

漿液性網膜剥離（カテゴリ）は41例中9例（22.0%）に認められ、内訳はID投与で2例（14.3%）及びCD投与で7例（25.9%）であった（Table 23）。Grade 3以上又は重篤な漿液性網膜剥離（カテゴリ）は認められなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.18】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.19】）。

本薬の減量に至った漿液性網膜剥離（カテゴリ）は1例（2.4%）に認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.20】）。被験者の詳細を以下に記載する。

被験者[redacted]は開始時にCD投与であり、本薬の9 mgを投与中の投与232日目にGrade 2の漿液性網膜剥離が発現したため、6 mgに減量され、漿液性網膜剥離は投与408日目にGrade 1となった。Grade 1の漿液性網膜剥離はデータカットオフ時点で持続していた。漿液性網膜剥離は本薬と関連ありと判断された（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.7.6】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.5.2】）。

本薬の投与中止又は投与中断に至った漿液性網膜剥離（カテゴリ）はいずれも認められなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.22】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.21】）。

Table 23: 203試験：漿液性網膜剥離（カテゴリ）のTEAEの発現割合（安全性解析対象集団）

Clinically Notable Adverse Event Category/ MedDRA PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N = 41)
漿液性網膜剥離	2 (14.3)	7 (25.9)	9 (22.0)
網膜色素上皮剥離	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
黄斑症	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
網膜剥離	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
網膜障害	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
網膜肥厚	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
漿液性網膜剥離	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
網膜下液	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)

Note: Participants were counted once under each CNAE category and MedDRA preferred term.
Source: 【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.99.15】

2.1.6.1.2. 統合解析

漿液性網膜剥離（カテゴリ）の発現割合はTable 24に、被験者の一覧は【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.1】に示した。

漿液性網膜剥離（カテゴリ）は670例中72例（10.7%）に発現した。2%超に認められた漿液性網膜剥離（カテゴリ）は、網膜剥離18例（2.7%）及び漿液性網膜剥離17例（2.5%）であった。漿液性網膜剥離（カテゴリ）は、ID投与で388例中31例（8.0%）及びCD投与で282例中41例（14.5%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった 。

Grade 3以上の漿液性網膜剥離（カテゴリ）は670例中9例（1.3%）に発現した。2例以上に認められたGrade 3以上の漿液性網膜剥離（カテゴリ）のTEAEは、網膜剥離4例（0.6%）及び網膜色素上皮剥離2例（0.3%）であった。Grade 3以上の漿液性網膜剥離（カテゴリ）は、ID投与で2例（0.5%）及びCD投与で7例（2.5%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.20】）。

重篤な漿液性網膜剥離（カテゴリ）は670例中3例（0.4%）に発現し、内訳は網脈絡膜症、網膜色素上皮剥離及び網膜剥離が各1例（0.1%）であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.21】）。被験者の詳細を以下に記載する。

INCB 54828-201試験（201試験）の被験者[redacted]は、開始時にID投与であり、投与35日目にGrade 3の重篤な網脈絡膜症が認められたため、本薬の投与を中止した。Grade 3の網脈絡膜症は投与58日目に回復した。治験責任（分担）医師は、網脈絡膜症を本薬と関連ありと評価した（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.1】）。

INCB 54828-202試験（202試験）の被験者[redacted]は、開始時にID投与であり、投与290日目にGrade 3の重篤な網膜剥離が認められたため、投与を中断した。Grade 3の網膜剥離は投与310日目に回復したが、後遺症が残った。治験責任（分担）医師は、網膜剥離を合併症の近視及び加齢黄斑変性の進行に起因するものとして、網膜剥離を本薬と関連なしと評価した（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.1】）。

201試験の被験者[redacted]は、開始時にCD投与であり、投与80日目にGrade 3の重篤な網膜色素上皮剥離が認められたため、本薬を減量した。Grade 3の網膜色素上皮剥離は投与95日目に回復した。治験責任（分担）医師は、網膜色素上皮剥離を本薬と関連ありと評価した（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.1】）。

重篤な漿液性網膜剥離（カテゴリ）は、ID投与で2例及びCD投与で1例に認められ、投与スケジュールと重篤な漿液性網膜剥離（カテゴリ）の発現割合に一定の傾向は認められなかった。（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.21】）。

その他の本薬の投与中止に至った漿液性網膜剥離（カテゴリ）は認められなかった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.24】）。

本薬の減量に至った漿液性網膜剥離（カテゴリ）は670例中10例（1.5%）に発現した。このうち、2例以上に認められたTEAEは、漿液性網膜剥離5例（0.7%）、網膜剥離及び網膜色素上皮剥離が各2例（0.3%）であった。本薬の減量に至った漿液性網膜剥離（カテゴリ）は、ID投与で1例（0.3%）及びCD投与で9例（3.2%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.22】）。

本薬の投与中断に至った漿液性網膜剥離（カテゴリ）は670例中20例（3.0%）に発現した。2例以上に認められた本薬の投与中断に至った漿液性網膜剥離（カテゴリ）のTEAEは、漿液性網膜剥離6例（0.9%）、網膜色素上皮剥離5例（0.7%）、網膜剥離4例（0.6%）、黄斑症3例（0.4%）及び網脈絡膜症2例（0.3%）であった。本薬の投与中断に至った漿液性網膜剥離（カテゴリ）は、ID投与で9例（2.3%）及びCD投与で11例（3.9%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.23】）。

Table 24: 統合解析：漿液性網膜剥離（カテゴリ）のTEAEの発現割合（統合安全性解析対象集団）

Clinically Notable Adverse Event Category/ MedDRA PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 388)	Continuous Dosing (N = 282)	Total (N = 670)
漿液性網膜剥離	31 (8.0)	41 (14.5)	72 (10.7)
網脈絡膜皺襞	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
脈絡網膜瘢痕	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
網脈絡膜症	3 (0.8)	2 (0.7)	5 (0.7)
黄斑網膜色素上皮剥離	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
網膜色素上皮剥離	6 (1.5)	5 (1.8)	11 (1.6)
黄斑症	1 (0.3)	6 (2.1)	7 (1.0)
網膜剥離	4 (1.0)	14 (5.0)	18 (2.7)
網膜障害	2 (0.5)	1 (0.4)	3 (0.4)
網膜肥厚	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)
網膜症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
漿液性網膜剥離	5 (1.3)	12 (4.3)	17 (2.5)
網膜下液	8 (2.1)	4 (1.4)	12 (1.8)

Note: Participants were counted once under each CNAE category and MedDRA preferred term.
Source: 【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.19】

2.1.6.2. 爪毒性

2.1.6.2.1. INCB 54828-203試験

爪毒性（カテゴリ）の発現割合はTable 25に、被験者の一覧は【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.7.5】に示した。

爪毒性（カテゴリ）は41例中25例（61.0%）に認められ、内訳はID投与で5例（35.7%）及びCD投与で20例（74.1%）であった。10%以上に認められた爪毒性（カテゴリ）は、爪ジストロフィー7例（17.1%）、爪甲剥離症及び爪甲脱落症が各6例（14.6%）であった（Table 25）。

Grade 3以上の爪毒性（カテゴリ）は41例中7例（17.1%）に認められ、内訳は爪甲剥離症3例（7.3%）、爪ジストロフィー2例（4.9%）、爪床圧痛、爪変色、爪感染及び爪甲脱落症が各1例（2.4%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.18】）。

重篤な爪毒性（カテゴリ）のTEAE及び本薬の投与中止に至った爪毒性（カテゴリ）は認められなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.19】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.22】）。

本薬の減量に至った爪毒性（カテゴリ）は41例中7例（17.1%）に発現し、内訳はID投与で3例（21.4%）及びCD投与で4例（14.8%）であった。本薬の減量に至った爪毒性（カテゴリ）のTEAEの内訳は、爪甲脱落症3例（7.3%）、爪ジストロフィー2例（4.9%）、爪床圧痛、爪変色及び爪甲剥離症が各1例（2.4%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.20】）。本薬の減量に至った爪毒性（カテゴリ）はID投与で3例、CD投与で4例であり、本薬

の減量に至った爪毒性（カテゴリ）の発現割合に投与スケジュールと関連した傾向は認められなかった。

本薬の投与中断に至った爪毒性（カテゴリ）は41例中3例（7.3%）に発現し、内訳は爪甲脱落症、爪ジストロフィー、爪感染及び爪甲剥離症が各1件（2.4%）であった。3例はいずれも開始時にCD投与であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.21】）。

Table 25: 203試験：爪毒性（カテゴリ）のTEAEの発現割合（安全性解析対象集団）

Clinically Notable Adverse Event Category/ MedDRA PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N = 41)
爪毒性	5 (35.7)	20 (74.1)	25 (61.0)
爪床圧痛	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
爪変色	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
爪の障害	2 (14.3)	2 (7.4)	4 (9.8)
爪ジストロフィー	2 (14.3)	5 (18.5)	7 (17.1)
爪肥厚	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
爪感染	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
爪痛	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
爪破損	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
爪甲剥離症	0 (0.0)	6 (22.2)	6 (14.6)
爪甲脱落症	2 (14.3)	4 (14.8)	6 (14.6)
爪真菌症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
爪囲炎	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)

Note: Participants were counted once under each CNAE category and MedDRA preferred term.
Source: 【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.99.15】

2.1.6.2.2. 統合解析

爪毒性（カテゴリ）の発現割合はTable 26に、被験者の一覧は【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.2】に示した。

爪毒性（カテゴリ）は670例中280例（41.8%）に発現した。10%超に認められた爪毒性（カテゴリ）のうち、最も発現割合が高かった爪毒性（カテゴリ）は爪甲剥離症67例（10.0%）であった。爪毒性（カテゴリ）の発現割合は、ID投与で141例（36.3%）及びCD投与で139例（49.3%）であり、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった（Table 26）。

Grade 3以上の爪毒性（カテゴリ）は670例中38例（5.7%）に認められた（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.20】）。1%超のGrade 3以上の爪毒性（カテゴリ）の内訳は、爪甲剥離症及び爪の障害が各10例（1.5%）、爪囲炎8例（1.2%）であった。Grade 3以上の爪毒性（カテゴリ）は、ID投与で11例（2.8%）及びCD投与で27例（9.6%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった。

重篤な爪毒性（カテゴリ）及び本薬の投与中止に至った爪毒性（カテゴリ）は認められなかった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.21】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.24】）。

本薬の減量に至った爪毒性（カテゴリ）は670例中39例（5.8%）に認められた。1%超の本薬の減量に至った爪毒性（カテゴリ）の内訳は、爪甲脱落症及び爪甲剥離症が各9例（1.3%）、爪ジストロフィー7例（1.0%）であった。本薬の減量に至った爪毒性（カテゴリ）は、ID投与で16例（4.1%）及びCD投与で23例（8.2%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.22】）。

本薬の投与中断に至った爪毒性（カテゴリ）は670例中50例（7.5%）に認められた。1%超に認められた本薬の投与中断に至った爪毒性（カテゴリ）の内訳は、爪囲炎15例（2.2%）、爪甲剥離症12例（1.8%）及び爪甲脱落症10例（1.5%）であった。本薬の投与中断に至った爪毒性（カテゴリ）は、ID投与で15例（3.9%）及びCD投与で35例（12.4%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.23】）。

Table 26: 統合解析：爪毒性（カテゴリ）のTEAEの発現割合（統合安全性解析対象集団）

Clinically Notable Adverse Event Category/ MedDRA PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 388)	Continuous Dosing (N = 282)	Total (N = 670)
爪毒性	141 (36.3)	139 (49.3)	280 (41.8)
真菌性爪囲炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
爪床出血	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
爪床圧痛	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.4)
爪変色	33 (8.5)	32 (11.3)	65 (9.7)
爪の不快感	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
爪の障害	17 (4.4)	25 (8.9)	42 (6.3)
爪ジストロフィー	24 (6.2)	14 (5.0)	38 (5.7)
爪肥厚	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.4)
爪感染	4 (1.0)	11 (3.9)	15 (2.2)
爪線状隆起	6 (1.5)	2 (0.7)	8 (1.2)
爪毒性	9 (2.3)	9 (3.2)	18 (2.7)
爪痛	9 (2.3)	13 (4.6)	22 (3.3)
爪破損	11 (2.8)	3 (1.1)	14 (2.1)
爪甲剥離症	34 (8.8)	33 (11.7)	67 (10.0)
爪甲脱落症	29 (7.5)	34 (12.1)	63 (9.4)
爪真菌症	8 (2.1)	1 (0.4)	9 (1.3)
爪囲炎	18 (4.6)	30 (10.6)	48 (7.2)

Note: Participants were counted once under each CNAE category and MedDRA preferred term.
Source: 【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.19】

2.1.6.3. 高リン血症

2.1.6.3.1. INCB 54828-203試験

高リン血症の管理に推奨される対応方法の詳細は、203試験の治験実施計画書5.4.3項に示した。高リン血症（カテゴリ）の発現割合は【モジュール5.3.5.2、Table 3.2.17】に、被験者の一覧は【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.7.3】に示した。

高リン血症（カテゴリ）は41例中32例（78.0%）に発現し、内訳は高リン血症30例（73.2%）及び血中リン増加2例（4.9%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.17】）。

Grade 3以上の高リン血症（カテゴリ）は2例（4.9%）に発現した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.18】）。

重篤な高リン血症（カテゴリ）は1例（2.4%）に発現した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.19】）。被験者の詳細を以下に記載する。

被験者[redacted]は、開始時にCD投与であり、投与3日目にGrade 2の高リン血症を発現し、投与17日目にGrade 3に悪化した。本薬の用量は変更されなかった。Grade 3の重篤な高リン血症は投与23日目にGrade 2に軽快し、投与70日目に回復した。高リン血症は本薬と関連ありと判断された（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.7.3】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.6】）。

本薬の投与中止に至った高リン血症（カテゴリ）は発現しなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.22】）。

本薬の減量に至った高リン血症（カテゴリ）は開始時にCD投与であった4例（9.8%）に認められ、内訳は高リン血症3例（7.3%）及び血中リン増加1例（2.4%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.20】）。

本薬の投与中断に至った高リン血症（カテゴリ）は開始時にCD投与であった4例（9.8%）に認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.21】）。

2.1.6.3.2. 統合解析

高リン血症（カテゴリ）の発現割合は【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.19】に、被験者の一覧は【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.3】に示した。

高リン血症（カテゴリ）は670例中444例（66.3%）に認められ、内訳は高リン血症413例（61.6%）、血中リン増加35例（5.2%）であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.19】）。高リン血症は、ID投与で223例（57.5%）及びCD投与で221例（78.4%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった。

Grade 3以上の高リン血症（カテゴリ）は670例中8例（1.2%）に認められ、内訳はID投与で3例（0.8%）及びCD投与で5例（1.8%）であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.20】）。

重篤な高リン血症（カテゴリ）は2例（0.3%）に認められた（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.21】）。被験者のうち1例の詳細は2.1.6.3.1項に示した。別の1例の詳細を以下に記載する。

201試験の被験者[redacted]は、開始時にID投与であった。投与8日目にGrade 2の高リン血症が発現し、投与17日目にGrade 3に悪化した。高リン血症により本薬の投与は中断された。Grade 3の重篤な高リン血症は投与24日目に回復した。投与30日目に本薬の投与を中断する前と同じ用量で再開したが、高リン血症は再発しなかった。治験責任（分担）医師は、高リン血症を本薬と関連ありと評価した（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.3】）。

重篤な高リン血症（カテゴリ）は、ID投与及びCD投与で各1例（0.3%及び0.4%）に発現した。投与スケジュールと重篤な高リン血症の発現割合に関連した傾向は認められなかった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.21】）。

本薬の投与中止に至った高リン血症（カテゴリ）は、CD投与で1例（0.4%）に認められた（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.24】）。被験者の詳細を以下に記載する。

201試験の被験者[redacted]は、開始時にCD投与であった。投与8日目にGrade 1の高リン血症、投与15日目にGrade 2の高リン血症が発現し、本薬の投与が中止された。高リン血症はデータカットオフ時点で継続中であった。治験責任（分担）医師は、高リン血症を本薬と関連ありと評価した（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.3】）。

本薬の減量に至った高リン血症（カテゴリ）は670例中21例（3.1%）に発現し、内訳は高リン血症20例（3.0%）及び血中リン増加1例（0.1%）であった。本薬の減量に至った高リン血症（カテゴリ）は、ID投与で4例（1.0%）及びCD投与で17例（6.0%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.22】）。

本薬の投与中断に至った高リン血症（カテゴリ）は670例中61例（9.1%）に認められ、内訳は血中リン増加1例（0.1%）及び高リン血症60例（9.0%）であった。投与中断に至った高リン血症（カテゴリ）は、ID投与で9例（2.3%）及びCD投与で52例（18.4%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.23】）。

2.1.6.4. 低リン血症

2.1.6.4.1. INCB 54828-203試験

低リン血症（カテゴリ）の発現割合は【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.17】に、被験者の一覧は【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.7.4】に示した。

低リン血症（カテゴリ）は41例中4例（9.8%）に認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.17】）。Grade 3以上の低リン血症（カテゴリ）は2例（4.9%）に認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.18】）。被験者の詳細を以下に記載する。

被験者[redacted]は、開始時にCD投与であり、投与111日目にGrade 3の低リン血症を発現した。本薬の用量は変更しなかった。低リン血症は投与114日目にGrade 2に軽快し、投与118日目に回復した。低リン血症は本薬と関連なしと判断された（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.7.4】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.5.1】）。

被験者[redacted]は、本薬の開始時にID投与であり、投与64日目にGrade 3の低リン血症を発現した。本薬の用量は変更しなかった。低リン血症は投与85日目にGrade 1に軽快し、投与123日目に回復した。低リン血症は本薬と関連なしと判断された（【モジュール5.3.5.2、5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.7.4】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.5.1】）。

重篤な低リン血症（カテゴリ）、本薬の投与中止、減量又は投与中断に至った低リン血症（カテゴリ）は発現しなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.19】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.22】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.20】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.21】）。

2.1.6.4.2. 統合解析

低リン血症（カテゴリ）の発現割合は【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.19】に、被験者の一覧は【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.4】に示した。

低リン血症（カテゴリ）は670例中85例（12.7%）に認められ、内訳は低リン血症83例（12.4%）、血中リン減少3例（0.4%）であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.19】）。低リン血症（カテゴリ）は、ID投与で65例（16.8%）及びCD投与で20例（7.1%）に認められ、CD投与よりID投与の発現割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.19】）。

Grade 3以上の低リン血症（カテゴリ）は670例中35例（5.2%）に認められ、内訳はID投与で29例（7.5%）及びCD投与で6例（2.1%）であり、CD投与よりID投与の発現割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.20】）。

重篤な低リン血症（カテゴリ）及び本薬の投与中止又は減量に至った低リン血症（カテゴリ）は発現しなかった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.21】、【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.24】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.22】）。

本薬の投与中断に至った低リン血症（カテゴリ）は670例中4例（0.6%）に認められ、内訳はID投与で3例（0.8%）及びCD投与で1例（0.4%）であり、発現割合は同程度であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.23】）。

2.1.6.5. ドライアイ

2.1.6.5.1. INCB 54828-203試験

ドライアイ（カテゴリ）の発現割合はTable 27に、被験者の一覧は【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.7.1】に示した。

ドライアイ（カテゴリ）は41例中21例（51.2%）に認められた。10%以上に認められたドライアイ（カテゴリ）の内訳は、ドライアイ14例（34.1%）及び流涙増加7例（17.1%）であった（Table 27）。ドライアイ（カテゴリ）は、ID投与で5例（35.7%）及びCD投与で16例（59.3%）に認められた。

Grade 3以上のドライアイ（カテゴリ）は3例（7.3%）に認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.18】）。被験者の詳細を以下に記載する。

被験者[redacted]は、開始時にCD投与であり、6 mg QDを投与中の投与313日目にGrade 3の角膜炎を発現し、4.5 mg QDに減量した。角膜炎は投与530日目にGrade 2となり、投与927日目に回復した。角膜炎は再発しなかった。角膜炎は本薬と関連ありと判断された（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.7.1】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.5.2】）。

被験者[redacted]は、開始時にCD投与であり、13.5 mg QDを投与中の投与78日目にGrade 3の角膜炎を発現した。本薬の投与は中断され、角膜炎は投与91日目に回復し、9 mg QDで再開したが、角膜炎は再発しなかった。角膜炎は本薬と関連ありと判断された（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.7.1】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.5.2】）。

被験者[redacted]は、開始時にCD投与であり、6 mg QDを投与中の投与337日目にGrade 3のドライアイを発現した。本薬の投与は中断され4.5 mg QDに減量となった。ドライアイは投与358日目にGrade 2、投与366日目にGrade 1となった。データカットオフ時点でドライアイは持続していた。ドライアイは本薬と関連ありと判断された（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.7.1】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.5.2】）。

本薬の減量に至ったドライアイ（カテゴリ）及び投与中断に至ったドライアイ（カテゴリ）は、CD投与を受けた各1例（2.4%）に認められ、内訳はそれぞれ、ドライアイ及び角膜炎であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.20】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.21】）。重篤なドライアイ（カテゴリ）及び本薬の投与中止に至ったドライアイ（カテゴリ）は発現しなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.19】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.22】）。

Table 27: 203試験：ドライアイ（カテゴリ）のTEAEの発現割合（安全性解析対象集団）

Clinically Notable Adverse Event Category/ MedDRA PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N = 41)
ドライアイ	5 (35.7)	16 (59.3)	21 (51.2)
ドライアイ	2 (14.3)	12 (44.4)	14 (34.1)
角膜炎	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
流涙増加	2 (14.3)	5 (18.5)	7 (17.1)
マイボーム腺機能不全	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
点状角膜炎	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)

Note: Participants were counted once under each CNAE category and MedDRA preferred term.
Source: 【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.99.15】

2.1.6.5.2. 統合解析

ドライアイ（カテゴリ）の発現割合はTable 28に、被験者の一覧は【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.5】に示した。

ドライアイ（カテゴリ）は670例中203例（30.3%）に発現し、10%以上に認められたドライアイのTEAEは151例（22.5%）に認められた。ドライアイ（カテゴリ）は、ID投与で115例（29.6%）及びCD投与で88例（31.2%）に認められ、同程度であった（Table 28）。

Grade 3以上のドライアイ（カテゴリ）は670例中11例（1.6%）に発現し、内訳はドライアイ6例（0.9%）、角膜炎4例（0.6%）及び点状角膜炎3例（0.4%）であった。Grade 3以上のドライアイ（カテゴリ）は、ID投与で2例（0.5%）及びCD投与で9例（3.2%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.20】）。

重篤な角膜炎を発現した1例の詳細を以下に記載する（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.21】）。

201試験の被験者[redacted]は開始時にCD投与であった。投与63日目にGrade 2の重篤な角膜炎が認められたため、本薬の投与は中断された後に回復した（回復日は不明）。治験責任（分担）医師は、Grade 2の重篤な角膜炎を本薬と関連ありと評価した（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.5】）。

本薬の投与中止に至った角膜炎は1例（0.1%）に発現した（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.24】）。被験者の詳細を以下に記載する。

201試験の被験者[redacted]は、開始時にID投与であった。投与84日目にGrade 2の角膜炎2件（各眼に1件）が発現し、投与中止に至った。Grade 2の角膜炎は安全性の追跡調査時点で継続中であった。Grade 2の角膜炎は治験責任（分担）医師により本薬と関連ありと評価された（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.5】）。

本薬の減量に至ったドライアイ（カテゴリ）は7例（1.0%）に発現し、内訳はドライアイ及び角膜炎が各3例（0.4%）、点状角膜炎2例（0.3%）であった。本薬の減量に至ったドライアイはID

投与で2例（0.5%）及びCD投与で5例（1.8%）に認められ、同程度であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.22】）。

本薬の投与中断に至ったドライアイ（カテゴリ）は670例中14例（2.1%）に発現し、内訳は角膜炎7例（1.0%）、ドライアイ5例（0.7%）及び点状角膜炎2例（0.3%）であった。本薬の投与中断に至ったドライアイ（カテゴリ）は、ID投与で2例（0.5%）及びCD投与で12例（4.3%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.23】）。

Table 28: 統合解析：ドライアイ（カテゴリ）のTEAEの発現割合（統合安全性解析対象集団）

Clinically Notable Adverse Event Category/ MedDRA PT, n (%)	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 388)	Continuous Dosing (N = 282)	Total (N = 670)
ドライアイ	115 (29.6)	88 (31.2)	203 (30.3)
ドライアイ	85 (21.9)	66 (23.4)	151 (22.5)
角膜炎	16 (4.1)	15 (5.3)	31 (4.6)
流涙増加	14 (3.6)	11 (3.9)	25 (3.7)
マイボーム腺機能不全	6 (1.5)	2 (0.7)	8 (1.2)
瞼裂斑	4 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.6)
点状角膜炎	17 (4.4)	16 (5.7)	33 (4.9)

Note: Participants were counted once under each CNAE category and MedDRA preferred term.
Source: 【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.19】

2.1.6.6. 睫毛変化

2.1.6.6.1. INCB 54828-203試験

睫毛変化（カテゴリ）の発現割合は【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.17】に、被験者の一覧は【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.7.2】に示した。

睫毛変化（カテゴリ）は41例中6例（14.6%）に発現し、全て睫毛乱生であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.17】）。Grade 3以上の睫毛変化（カテゴリ）のTEAEは1例（2.4%）に発現した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.18】）。被験者の詳細を以下に記載する。

被験者[redacted]は、開始時にCD投与であり、6 mg QDを投与中の投与112日目にGrade 3の睫毛乱生を発現した後、投与113日目から投与126日目まで投与を中断した。本薬の投与中断に至ったその他のTEAEは、角膜刺激、輪部幹細胞欠乏、視力低下、爪感染及び爪ジストロフィーであった。睫毛乱生は、投与315日目に回復し、睫毛乱生は本薬と関連ありと判断された（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.7.2】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.5.2】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.1】）。

本薬の投与中断に至った睫毛変化（カテゴリ）は、睫毛乱生が開始時にCD投与であった1例（2.4%）に認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.21】）。重篤な睫毛変化（カテゴリ）、本薬の投与中止又は減量至った睫毛変化（カテゴリ）は発現しなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.19】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.20】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.22】）。

2.1.6.6.2. 統合解析

睫毛変化（カテゴリ）の発現割合は【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.19】に、被験者の一覧は【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.6】に示した。

睫毛変化（カテゴリ）は670例中69例（10.3%）に発現した。1%超の睫毛変化（カテゴリ）は、睫毛乱生42例（6.3%）、睫毛の成長23例（3.4%）及び長睫毛症9例（1.3%）に認められた。睫毛変化（カテゴリ）は、ID投与で42例（10.8%）及びCD投与で27例（9.6%）に認められ、同程度であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.19】）。

Grade 3の睫毛の成長及び睫毛乱生は670例中各1例（0.1%）に認められ、いずれの被験者も開始時にCD投与を受けていた（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.20】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.6】）。

重篤な睫毛変化（カテゴリ）のTEAE又は本薬の減量に至った睫毛変化（カテゴリ）は、いずれも認められなかった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.21】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.22】）。

本薬の投与中止に至った睫毛変化（カテゴリ）は1例に発現した（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.24】）。被験者の詳細を以下に記載する。

INCB 54828-101試験（101試験）の被験者[redacted]は、開始時にCD投与であり、投与33日目にGrade 1の睫毛乱生が発現し、投与54日目にGrade 2に悪化した。睫毛乱生により本薬の投与は中止された。Grade 2の睫毛乱生は85日目に回復した。治験責任（分担）医師は、睫毛乱生を本薬と関連ありと評価した（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.6】）。

本薬の投与中断に至った睫毛変化（カテゴリ）を発現した1例（0.1%）は、203試験でGrade 3の以上の睫毛乱生を発現した被験者[redacted]であり、詳細を2.1.6.6.1項に示した（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.23】）。

2.1.6.7. 霧視

2.1.6.7.1. INCB 54828-203試験

霧視（カテゴリ）の発現割合は【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.17】に、被験者の一覧は【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.7.7】に示した。

霧視（カテゴリ）は41例中10例（24.4%）に認められ、内訳は霧視9例（22.0%）、視力低下3例（7.3%）及び視力障害1例（2.4%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.17】）。

Grade 3以上の霧視は1例（2.4%）に発現した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.18】）。被験者の詳細を以下に記載する。

被験者[redacted]は、開始時にCD投与であり、9 mg QDを投与中の投与71日目にGrade 2の霧視を発現し、投与92日目にGrade 3に悪化した。Grade 3の霧視の発現のため6 mgに減量した後、食欲減退、紅斑及び四肢痛が認められた。投与112日目にはGrade 3の視力低下も認められた。Grade 3の視力低下により本薬の投与を113日目～126日目まで中断した。Grade 3の視力低下及び霧視は投与315日目に回復した。視力低下及び霧視は本薬と関連ありと判断された（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.7.7】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.5.2】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.1】）。

本薬の投与中断に至ったGrade 2の霧視は開始時にCD投与であった41例中1例（2.4%）に発現した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.7.7】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.21】）。重篤な霧視（カテゴリ）、本薬の投与中止又は減量に至った霧視（カテゴリ）はいずれも発現しなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR

Addendum、Table 3.2.19】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.22】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.20】）。

2.1.6.7.2. 統合解析

霧視（カテゴリ）の発現割合は【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.19】に、被験者の一覧は【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.7】に示した。

霧視（カテゴリ）は670例中72例（10.7%）に認められ、内訳は霧視46例（6.9%）、視力低下22例（3.3%）及び視力障害15例（2.2%）であった。霧視（カテゴリ）は、ID投与で31例（8.0%）及びCD投与で41例（14.5%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.19】）。

Grade 3以上の霧視（カテゴリ）は670例中5例（0.7%）に認められ、内訳は霧視及び視力低下が各3例（0.4%）であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.20】）。

重篤な霧視（カテゴリ）は認められなかった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.21】）。

本薬の投与中止に至った霧視（カテゴリ）は1例（0.1%）に発現した（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.24】）。被験者の詳細を以下に記載する。

201試験の被験者[redacted]は、開始時にCD投与であり、投与128日目にGrade 2の視力低下が認められた。視力低下により本薬の投与は中止された。視力低下は安全性の追跡調査時点で継続中であった。治験責任（分担）医師は、視力低下を本薬と関連ありと評価した（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.7】）。

本薬の減量に至った霧視（カテゴリ）は、開始時にCD投与であった2例（0.3%）に認められた（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.22】及び【モジュール5.3.5.3、Listing 2.5.5.7】）。

本薬の投与中断に至った霧視（カテゴリ）は670例中10例（1.5%）に認められ、内訳は霧視5例（0.7%）、視力低下4例（0.6%）及び視力障害1例（0.1%）であった。本薬の投与中断に至った霧視（カテゴリ）は、ID投与で1例（0.3%）及びCD投与で9例（3.2%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.23】）。

2.1.6.8. 硝子体剥離

2.1.6.8.1. INCB 54828-203試験

データカットオフ時点で、硝子体剥離（カテゴリ）は認められなかった。

2.1.6.8.2. 統合解析

硝子体剥離（カテゴリ）の発現割合は【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.19】に、被験者の一覧は【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.8】に示した。

硝子体剥離（カテゴリ）は670例中17例（2.5%）に認められ、内訳は硝子体剥離9例（1.3%）及び硝子体浮遊物8例（1.2%）であった。硝子体剥離（カテゴリ）は、ID投与で15例（3.9%）及びCD投与で2例（0.7%）に認められ、CD投与よりID投与の発現割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.19】）。統合安全性解析対象集団に認められた硝子体剥離（カテゴリ）の発現割合は670例中17例（2.5%）と小さく、203試験の結果と大きな違いはなかった。

Grade 3以上又は重篤な硝子体剥離（カテゴリ）、本薬の投与中止又は減量に至った硝子体剥離（カテゴリ）は発現しなかった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.20】、【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.22】、【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.21】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.24】）。

本薬の投与中断に至った硝子体剥離（カテゴリ）は670例中1例（0.1%）に発現した（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.23】）。被験者の詳細を以下に記載する。

201試験の被験者[redacted]は、ID投与を開始した後にGrade 1の硝子体剥離が発現し（日付不明）、本薬の投与中断に至った。硝子体剥離は58日目に回復し、治験責任（分担）医師により本薬と関連ありと評価された（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.8】）。

2.1.7. 日本人における有害事象の概要

本薬13.5 mgをCD投与で投与した際の日本人での安全性を評価するため、本薬13.5 mgをCD投与にて投与した日本人被験者の結果を示した。

2.1.7.1. INCB 54828-203試験

203試験では、2例の日本人の骨髄増殖性腫瘍の患者が本薬を13.5 mgのCD投与で投与された。

203試験の被験者[redacted]は、登録時の年齢が7[redacted]歳の日本人[redacted]性であり、初回診断時に非定型性慢性骨髄性白血病、治験開始時のスクリーニング時には前駆リンパ球性新生物（Tリンパ芽球性白血病／リンパ腫）と診断されていた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.4.2.1.2】）。当該被験者は開始時に本薬13.5 mgのCD投与であり、投与23日目にGrade 3の高トランスアミナーゼ血症を発現し［同日はALT 221 U/L（Grade 3）及びAST 463 U/L（Grade 3）］、7日間投与を中断した。Grade 3の高トランスアミナーゼ血症は、治験責任（分担）医師により本薬と関連ありと判断された。投与25日目に高トランスアミナーゼ血症はGrade 2となり［投与25日目はALT 97 U/L（Grade 2）及びAST 37 U/L（Grade 1）、投与29日目はALT 24 U/L（Grade 1）］、投与30日目に本薬を6.0 mgに減量してCD投与を再開した。投与87日目の高トランスアミナーゼ血症はGrade 1であったが、投与170日目に高トランスアミナーゼ血症がGrade 2［同日はALT 70 U/L（Grade 2）及びAST 70 U/L（Grade 2）］となったため、投与171日目から6日間投与を中断し、投与177日目に本薬6.0 mgのCD投与を再開した。データカットオフ時点の投与346日目では、本薬6.0 mgのCD投与を継続中であり、重篤なTEAEは発現していない。（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.5.2】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.1】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.8.6】）

203試験の被験者[redacted]は、登録時の年齢が5[redacted]歳の日本人[redacted]性であり、初回診断時に*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍、その後に前駆リンパ球性新生物（Tリンパ芽球性白血病／リンパ腫）と診断され、治験開始時のスクリーニング時に急性骨髄性白血病（AML）と診断された（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.4.2.1.2】）。当該被験者は開始時に本薬13.5 mgのCD投与であり、投与3日目に重篤なGrade 3の硬膜下血腫が発現したため、脳CT検査で硬膜下血腫が確認された。本薬の投与は継続した。治験責任（分担）医師は、本薬の投与開始前日のPET-CT検査により硬膜下血腫を確認した。重篤な硬膜下血腫は、治験責任（分担）医師により本薬と関連なし、原疾患に起因する血小板減少症及び凝固障害によるものと判断された。投与5日目にGrade 3の重篤な誤嚥性肺炎を発現し、投与20日目に回復した。重篤な誤嚥性肺炎は、治験責任（分担）医師により本薬と関連なし、誤嚥によるものと判断された。投与15日目にGrade 4の好中球減少症を発現し、2日間投与を中断した。Grade 4の好中球減少症は治験責任（分担）医師により本薬と関連ありと判断された。当該被験者は投与17日目に9.0 mgに減量してCD投与を再開し、投与20日目にGrade 3の好中球減少症及びGrade 3の血尿を認めたが、本薬の用量は変更しなかった。治験責任（分担）医師によりGrade 3の好中球減少症は本薬と関連あり、Grade 3の血尿は本薬と関連なしと判断された。投与56日目には本薬の投与量を13.5 mgに変更し、投与61日目まで本薬の投与を継続した。当該被験者は投与65日目に疾患進行のため死亡した。重篤な誤嚥性肺炎は投与20日目に回復した。重篤な硬膜下血腫は軽快していた。（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.5.2】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.1】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.2】）。

Grade 2の悪心は、203試験の日本人被験者2例に発現した。203試験では死亡に至ったTEAEを発現した日本人被験者はいなかった。203試験では、1例が重篤なTEAEを発現した。重篤なTEAEの詳細は2.1.7項に示した。

203試験では、本薬の投与中断に至ったGrade 3の高トランスアミナーゼ血症及びGrade 4の好中球減少が各1例に認められ、本薬の減量に至ったGrade 3の高トランスアミナーゼ血症が1例に認められたが、本薬の投与中止に至ったTEAEは発現しなかった（2.1.7項）。

2.1.7.2. INCB 54828-102試験

日本人の進行性悪性固形腫瘍患者を対象とした102試験では、44例のうち13例が本薬13.5 mgをCD投与にて投与を開始した。TEAEの要約をTable 29に示した。

102試験の本薬13.5 mg QDをCD投与した被験者に高頻度に認められたTEAEは、高リン酸塩血症であり、13例中11例（84.6%）に認められた。被験者の30%以上に認められたTEAEのうち、CD投与の方がID投与よりも20%以上発現割合が高かったTEAEは、味覚異常［ID投与11例（35.5%）及びCD投与9例（69.2%）、以下同順］、口内炎［9例（29.0%）及び10例（76.9%）］、脱毛症［10例（32.3%）及び7例（53.8%）］、下痢［8例（25.8%）及び8例（61.5%）］、倦怠感及び爪囲炎が各［2例（6.5%）及び4例（30.8%）］、口内乾燥［1例（3.2%）及び4例（30.8%）］、鼻出血及び白血球数減少が各［0例（0%）及び3例（23.1%）］であり、ID投与の方がCD投与よりも20%以上発現割合が高かったTEAEはなかった。

Grade 3以上のTEAEは、ID投与で31例中15例（48.4%）及びCD投与で13例中6例（46.2%）に認められ、発現割合は同程度であった。重篤なTEAEは、ID投与で14例（45.2%）及びCD投与で2例（15.4%）に認められた。CD投与の2例で認められた重篤なTEAEの内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び食欲減退を発現した1例及び便秘を発現した1例であった。死亡に至ったTEAEは、ID投与で3例（9.7%）に認められたが、CD投与には発現しなかった（Table 29）。Grade 3以上又は重篤な手掌・足底発赤知覚不全症候群及び高リン酸塩血症は発現しなかった（【モジュール5.3.3.2、102試験CSR Table 3.2.11.3】及び【モジュール5.3.3.2、102試験CSR Table3.2.5.3】）。

本薬の投与中止に至ったTEAEは、ID投与で4例（12.9%）に認められたが、CD投与には発現しなかった（Table 29）。投与中断に至ったTEAEは、ID投与で12例（38.7%）及びCD投与で10例（76.9%）、減量に至ったTEAEはID投与で5例（16.1%）及びCD投与で1例（7.7%）に認められた（Table 29）。なお、ID投与の被験者では、本薬に関連する平均血清リン酸濃度の上昇（約2～3 mg/dL）は各1週間の休薬後にベースライン又はそれ以下に戻った。CD投与の被験者では、サイクル2の投与1日目まで平均血清リン酸濃度の上昇が継続していたが、以降の血清リン酸濃度は様々で全体的に経時的な低下傾向が認められた（【モジュール5.3.3.2、102試験CSR Table 3.3.3.3】及び【モジュール5.3.3.2、102試験CSR Figure 4.3.1.3】）。

Table 29: 102試験：TEAEの概要（パート1及び2、安全性解析対象集団）

Variable, n (%)	Pemigatinib Intermittent Dose[a]				Pemigatinib Continuous Dose[b]	Total (N = 44)
	9 mg (N = 3)	13.5 mg (N = 23)	18 mg (N = 5)	Subtotal (N = 31)	13.5 mg (N = 13)	
TEAEが発現した被験者	3 (100.0)	23 (100.0)	5 (100.0)	31 (100.0)	13 (100.0)	44 (100.0)
本薬と関連ありのTEAEが発現した被験者	3 (100.0)	22 (95.7)	5 (100.0)	30 (96.8)	13 (100.0)	43 (97.7)
重篤なTEAEが発現した被験者	1 (33.3)	11 (47.8)	2 (40.0)	14 (45.2)	2 (15.4)	16 (36.4)
Grade 3以上のTEAEが発現した被験者	2 (66.7)	11 (47.8)	2 (40.0)	15 (48.4)	6 (46.2)	21 (47.7)

Variable, n (%)	Pemigatinib Intermittent Dose[a]				Pemigatinib Continuous Dose[b]	Total (N = 44)
	9 mg (N = 3)	13.5 mg (N = 23)	18 mg (N = 5)	Subtotal (N = 31)	13.5 mg (N = 13)	
死亡に至ったTEAEが発現した被験者	0 (0.0)	3 (13.0)	0 (0.0)	3 (9.7)	0 (0.0)	3 (6.8)
本薬の投与中止に至ったTEAEが発現した被験者	0 (0.0)	4 (17.4)	0 (0.0)	4 (12.9)	0 (0.0)	4 (9.1)
本薬の投与中断に至ったTEAEが発現した被験者	2 (66.7)	9 (39.1)	1 (20.0)	12 (38.7)	10 (76.9)	22 (50.0)
本薬の減量に至ったTEAEが発現した被験者	0 (0.0)	3 (13.0)	2 (40.0)	5 (16.1)	1 (7.7)	6 (13.6)
DLTに該当した被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Pemigatinib was administered QD on a 2-weeks-on/1-week-off schedule.
[b] Pemigatinib was administered QD.
Source: 【モジュール5.3.3.2、102試験 Table 3.2.1.3】

2.2. 個別有害事象の文章による説明

203試験では、CSRの15章に20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の死亡に至ったTEAE、重篤なTEAE及び本薬の投与中止に至ったTEAEの叙述を示した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR 15章】）。

米国の120 Day Safety Updateには、203試験の20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から2021年6月30日の期間に発現した4例の重篤なTEAEの叙述を示した。死亡に至ったTEAE又は本薬の投与中止に至ったTEAEは該当期間に発現しなかった（【モジュール5.3.5.3、120 Day Safety Update Appendix A】）。102試験ではCSRの15章に死亡に至ったTEAE、重篤なTEAE及び本薬の投与中止に至ったTEAEの叙述を示した（【モジュール5.3.3.2、102試験CSR 15章】）。

3. 臨床検査値の評価

3.1. 血液学的検査

3.1.1. INCB 54828-203試験

血液学的検査値は【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.3.1.1】に示した。血液学的パラメータのベースラインからの平均変化量は、全般的にばらつきが大きく、本試験の対象疾患と一致しており、以下に示したベースラインからの平均変化量の一部は本薬による臨床効果と一致している可能性がある。また、ヘモグロビン値及び血小板数の変化は、血液製剤の輸血を反映している可能性がある【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.11.4】。被験者の大部分はベースライン時に赤血球数、ヘモグロビン数及びヘマトクリット数の異常が認められ、ベースラインからの変化量は概して小さかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.3.1.1】）。少なくとも6例以上の被験者のデータが入手できた時点のほとんどで、白血球数のベースラインからの減少が認められた。好塩基球数、好酸球数、リンパ球数、単球数及び好中球数の平均変化量は、白血球数で認められた傾向と概ね一致していた。ヘモグロビン減少は41例中21例（51.2%）、Grade 3のヘモグロビン減少は4例（9.8%）に発現した（Table 30）。

被験者別の濃厚赤血球輸血は、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.11.4】に示した。赤血球及びヘマトクリット値のGrade分類は行わなかった。血小板数減少は41例中13例

（31.7%）に発現し、Grade 3の血小板数減少は2例（4.9%）、Grade 4の血小板数減少は3例（7.3%）に認められた（Table 30）。被験者別の血小板輸血の使用は【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.11.4】に示した。白血球数減少は28例（68.3%）に発現した。Grade 3の白血球数減少は5例（12.2%）及びGrade 4の白血球数減少は2例（4.9%）に認められた（Table 30）。

Table 30: 203試験：血液学的検査項目のGrade別分類（安全性解析対象集団）

Laboratory Test Severity Grade	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N = 41)
Hemoglobin 高値 (g/L) - n(%)			
Any Grade	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3-4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hemoglobin 低値 (g/L) - n(%)			
Any Grade	7 (50.0)	14 (51.9)	21 (51.2)
Grade 3-4	2 (14.3)	2 (7.4)	4 (9.8)
Leukocytes 高値 (GI/L) - n(%)			
Any Grade	3 (21.4)	5 (18.5)	8 (19.5)
Grade 3-4	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
Leukocytes 低値 (GI/L) - n(%)			
Any Grade	11 (78.6)	17 (63.0)	28 (68.3)
Grade 3-4	4 (28.6)	3 (11.1)	7 (17.1)
Lymphocytes 高値 (GI/L) - n(%)			
Any Grade	2 (14.3)	3 (11.1)	5 (12.2)
Grade 3-4	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
Lymphocytes 低値 (GI/L) - n(%)			
Any Grade	11 (78.6)	14 (51.9)	25 (61.0)
Grade 3-4	5 (35.7)	5 (18.5)	10 (24.4)
Neutrophils 低値 (GI/L) - n(%)			
Any Grade	11 (78.6)	10 (37.0)	21 (51.2)
Grade 3-4	5 (35.7)	2 (7.4)	7 (17.1)
Platelets 低値 (GI/L) - n(%)			
Any Grade	7 (50.0)	6 (22.2)	13 (31.7)
Grade 3-4	4 (28.6)	1 (3.7)	5 (12.2)

Note 1: Worst CTC grade post-baseline
If baseline grade was missing, any postbaseline abnormality (Grade 1-4) was considered worsening from baseline.
Note 2: Laboratory grading was based on CTCAE Version 4.03.
Source: 【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.3.99.1.1】

3.1.2. 統合解析

血液学的検査の臨床検査値異常が認められた被験者の割合はID投与及びCD投与で概ね同程度であった（Table 31）。血液学的検査の臨床検査値異常が認められた被験者の割合は、ヘモグロビン低値、白血球数低値、リンパ球数低値、好中球数低値及び血小板数低値を除き、203試験の血

液学的検査の臨床検査値異常と概ね同様であった。血液学的検査の臨床検査値異常のうちヘモグロビン低値、白血球数低値、リンパ球数数低値、好中球数低値及び血小板数低値は、203試験の血液学的検査の臨床検査値異常よりも発現割合が高く、各試験の対象集団の違いと一致していた（Table 31）。

Table 31: 統合解析：血液学的検査項目のGrade別分類（統合安全性解析対象集団）

Laboratory Test Severity Grade[a]	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 388)	Continuous Dosing (N = 282)	Total (N = 670)
Hemoglobin 高値 (g/L) - n(%)			
Any Grade	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.4)
Grade 3-4	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
Hemoglobin 低値 (g/L) - n(%)			
Any Grade	161 (41.5)	124 (44.0)	285 (42.5)
Grade 3-4	26 (6.7)	11 (3.9)	37 (5.5)
Leukocytes 高値 (GI/L) - n(%)			
Any Grade	88 (22.7)	61 (21.6)	149 (22.2)
Grade 3-4	3 (0.8)	1 (0.4)	4 (0.6)
Leukocytes 低値 (GI/L) - n(%)			
Any Grade	75 (19.3)	58 (20.6)	133 (19.9)
Grade 3-4	7 (1.8)	4 (1.4)	11 (1.6)
Lymphocytes 高値 (GI/L) - n(%)			
Any Grade	20 (5.2)	12 (4.3)	32 (4.8)
Grade 3-4	6 (1.5)	4 (1.4)	10 (1.5)
Lymphocytes 低値 (GI/L) - n(%)			
Any Grade	150 (38.7)	88 (31.2)	238 (35.5)
Grade 3-4	37 (9.5)	30 (10.6)	67 (10.0)
Neutrophils 低値 (GI/L) - n(%)			
Any Grade	41 (10.6)	27 (9.6)	68 (10.1)
Grade 3-4	10 (2.6)	6 (2.1)	16 (2.4)
Platelets 低値 (GI/L) - n(%)			
Any Grade	77 (19.8)	41 (14.5)	118 (17.6)
Grade 3-4	12 (3.1)	7 (2.5)	19 (2.8)

Note: Participants who had no postbaseline value were counted as "missing."
[a] Worst CTC grade postbaseline recorded. If baseline grade was missing, any postbaseline abnormality (Grade 1-4) was considered worsening from baseline.
Source: 【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.3.4】

3.2. 血液生化学的検査

3.2.1. INCB 54828-203試験

血液生化学検査値の異常は41例全例に認められた。NCI-CTCAEのGrade別の検査値異常の大半は、リン酸値を除きGrade 1又は2であった（Table 32）。本薬の作用機序に基づき臨床的に注目

すべき血液生化学的パラメータである、リン酸高値、カルシウム、ビタミンD及び副甲状腺ホルモンに関する詳細は以降の項に示した。その他の全ての血液生化学的検査値は、ベースラインからの変化量及びCTCのGradeの変化が様々であり対象疾患と一致していた。リン酸値を除き、臨床的に意味のある一定の傾向は認められなかった。

Table 32: 203試験：血液生化学的検査項目のCTCAE Grade別分類（安全性解析対象集団）

Lab Test Severity Grade	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 14)	Continuous Dosing (N = 27)	Total (N = 41)
ALT (U/L) - n(%)			
Any Grade	6 (42.9)	14 (51.9)	20 (48.8)
Grade 3-4	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
Albumin (g/L) - n(%)			
Any Grade	2 (14.3)	3 (11.1)	5 (12.2)
Grade 3-4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALP (U/L) - n(%)			
Any Grade	6 (42.9)	20 (74.1)	26 (63.4)
Grade 3-4	2 (14.3)	1 (3.7)	3 (7.3)
AST (U/L) - n(%)			
Any Grade	4 (28.6)	14 (51.9)	18 (43.9)
Grade 3-4	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
Bilirubin (umol/L) - n(%)			
Any Grade	3 (21.4)	7 (25.9)	10 (24.4)
Grade 3-4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Calcium 高値 (mmol/L) - n(%)			
Any Grade	1 (7.1)	11 (40.7)	12 (29.3)
Grade 3-4	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
Calcium 低値 (mmol/L) - n(%)			
Any Grade	5 (35.7)	5 (18.5)	10 (24.4)
Grade 3-4	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
Creatinine AKI (umol/L) - n(%)			
Any Grade	6 (42.9)	11 (40.7)	17 (41.5)
Grade 3-4	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
Creatinine ULN (umol/L) - n(%)			
Any Grade	6 (42.9)	12 (44.4)	18 (43.9)
Grade 3-4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Creatinine ULN and baseline (umol/L) - n(%)			
Any Grade	13 (92.9)	27 (100.0)	40 (97.6)
Grade 3-4	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
Glucose 高値 (mmol/L) - n(%)			
Any Grade	4 (28.6)	11 (40.7)	15 (36.6)
Grade 3-4	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)

Lab Test Severity Grade	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 14)	Continuous Dosing (N = 27)	Total (N = 41)
Glucose 低値 (mmol/L) - n(%)			
Any Grade	5 (35.7)	4 (14.8)	9 (22.0)
Grade 3-4	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
Phosphate (mg/dL) - n(%)			
Any Grade	7 (50.0)	8 (29.6)	15 (36.6)
Grade 3-4	5 (35.7)	6 (22.2)	11 (26.8)
Potassium 高値 (mmol/L) - n(%)			
Any Grade	0 (0.0)	5 (18.5)	5 (12.2)
Grade 3-4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Potassium 低値 (mmol/L) - n(%)			
Any Grade	5 (35.7)	6 (22.2)	11 (26.8)
Grade 3-4	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
Sodium 高値 (mmol/L) - n(%)			
Any Grade	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
Grade 3-4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sodium 低値 (mmol/L) - n(%)			
Any Grade	2 (14.3)	13 (48.1)	15 (36.6)
Grade 3-4	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
Triglycerides (mmol/L) - n(%)			
Any Grade	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
Grade 3-4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urate (mmol/L) - n(%)			
Any Grade	2 (14.3)	6 (22.2)	8 (19.5)
Grade 3-4	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)

Note 1: Worst CTC grade post-baseline
If baseline grade was missing, any postbaseline abnormality (Grade 1-4) was considered worsening from baseline.
Note 2: Laboratory grading was based on CTCAE Version 4.03.
Source: 【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.3.99.1.2】

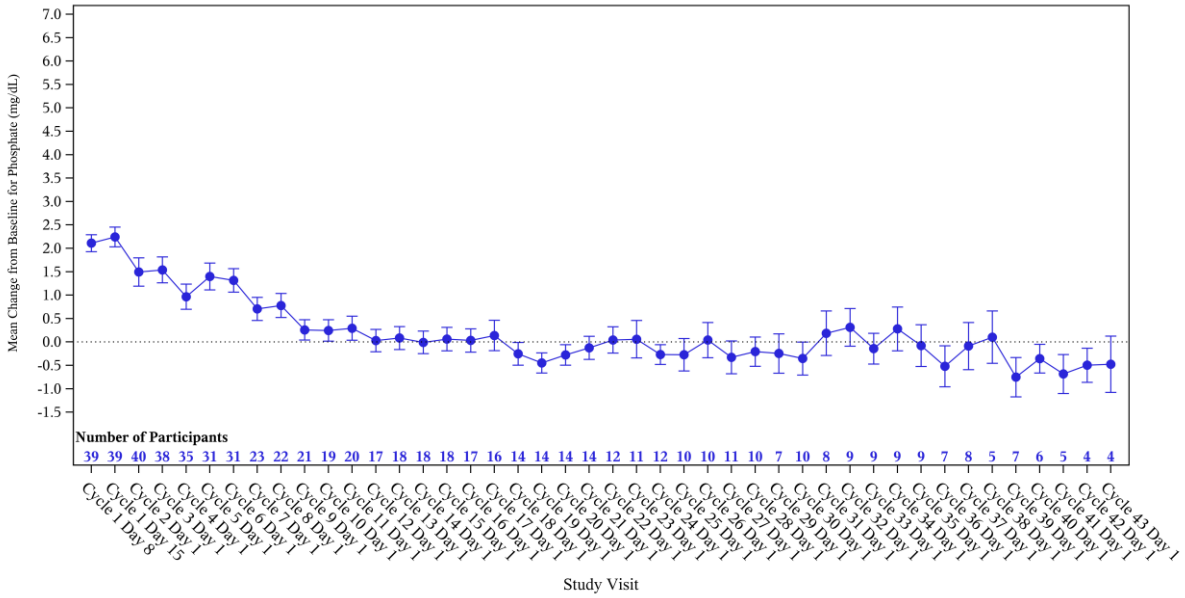
3.2.1.1. リン恒常性に関連する血液生化学的検査項目

リン酸、カルシウム、ビタミンD（1, 25-ジヒドロキシビタミンD及び25-ヒドロキシビタミンD）及び副甲状腺ホルモンなどの血液生化学的パラメータは、治験実施計画書で規定された時期（ベースライン、サイクル1の1日目、8日目及び15日目、サイクル2以降の各サイクルの1日目、EOT来院時並びに安全性追跡調査来院時）に測定した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Appendix 16.1.1、治験実施計画書Table 4】）。203試験の治験実施計画書では血清リン酸濃度が7 mg/dLを超えた場合、追加の血液検体を採取してリン酸濃度を測定することを推奨していた（【モジュール5.3.5.2、203試験 治験実施計画書5.4.3項】）。

3.2.1.1.1. リン酸塩

高リン血症は、本薬の標的作用であるFGFR阻害の結果と考えられている。リン酸の平均値は、ベースラインからサイクル1の8日目及び15日目までに約2 mg/dL増加したが、その後の各サイクルの1日目のリン酸の平均値はベースライン値と概ね同程度又は低かった（Figure 1）。ID投与の被験者のリン酸濃度は、サイクル2の投与1日目以降では1週間の休薬後に測定した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.5.2】）。

Figure 1:　203試験：血清リン酸値のベースラインからの経時的な平均変化量［±標準誤差（SE）］（安全性解析対象集団）



Note: If less than or equal to 3 participants were assessed at a particular visit, then this visit was not displayed in this figure.
Source: 【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Figure 4.6.1】

ベースライン時のリン酸値が基準値範囲内の被験者は41例中34例（82.9%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.3.1.2】）。リン酸高値は、サイクル1の8日目で34例（87.2%）及び15日目で33例（84.6%）に認められた。約半数の被験者ではサイクル2の投与1日目からサイクル6の投与1日目の期間でリン酸高値（範囲：42.9～58.1%）が認められ、データカットオフ日まで減少傾向が続いた。TEAEとして高リン血症又は血中リン増加として報告された高リン血症は、41例中32例（78.0%）に認められた（2.1.6.3項）。

ベースライン時のリン酸値がNCI-CTCAEの低リン血症に該当した被験者は41例中3例であった。治験薬投与後のリン酸値がGrade 0からGrade 2に低下した被験者は3例、Grade 3に低下した被験者は11例であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.3.3.2】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.3.3.5】）。TEAEとして低リン血症又は血中リン減少として報告された低リン血症（カテゴリ）は、41例中4例（9.8%）に認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.2】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.17】）。

3.2.1.1.2. カルシウム

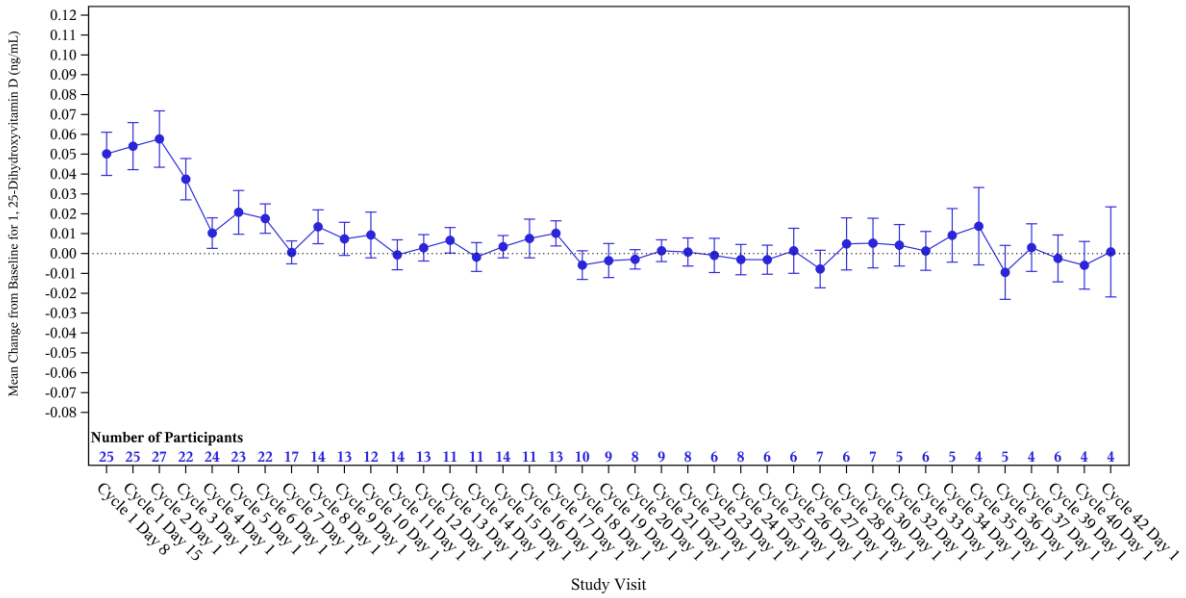
カルシウム値の経時的な平均変化量は小さく、臨床的に重要な傾向は認められなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.3.1.2】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Figure 4.6.8】）。低カルシウム血症は、サイクル2の1日目で6例（15.0%）、その他の全ての評価時点で3例以下に認められた。カルシウム高値は、評価した全ての時点で3例以下に認められた。カルシウム値の悪化の大半は、Grade 1又はGrade 2への変動であった

（Table 32）。Gradeの悪化はカルシウム低値で41例中10例（24.4%）、カルシウム高値で41例中12例（29.3%）に認められた。Grade 4のカルシウム高値は、サイクル4の1日目及びサイクル7の1日目で各1例（2.4%）に認められた。当該被験者のカルシウム値は、サイクル8の期間の規定外来院でGrade 3のカルシウム低値に推移した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.3.3.5】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.8.6】）。その他にGrade 3以上のカルシウム値の変動は認められなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.8.6】）。カルシウム低値は41例中4例（9.8%）、カルシウム高値は41例中6例（14.6%）に認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.2】）。

3.2.1.1.3. ビタミンD

1, 25-ジヒドロキシビタミンD濃度のベースラインからの変化率は、サイクル1からサイクル3で100%を超えていた（163.90～186.29%）。4サイクル目以降の変化は小さく、試験期間を通じて変動が大きいため、臨床的に問題となる傾向は認められなかった（Figure 2）。1, 25ビタミンD濃度が得られた被験者の大部分は、4サイクル目以降に評価したベースライン後のほぼ全ての時点で1, 25ビタミンD濃度が正常であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.3.1.2】）。

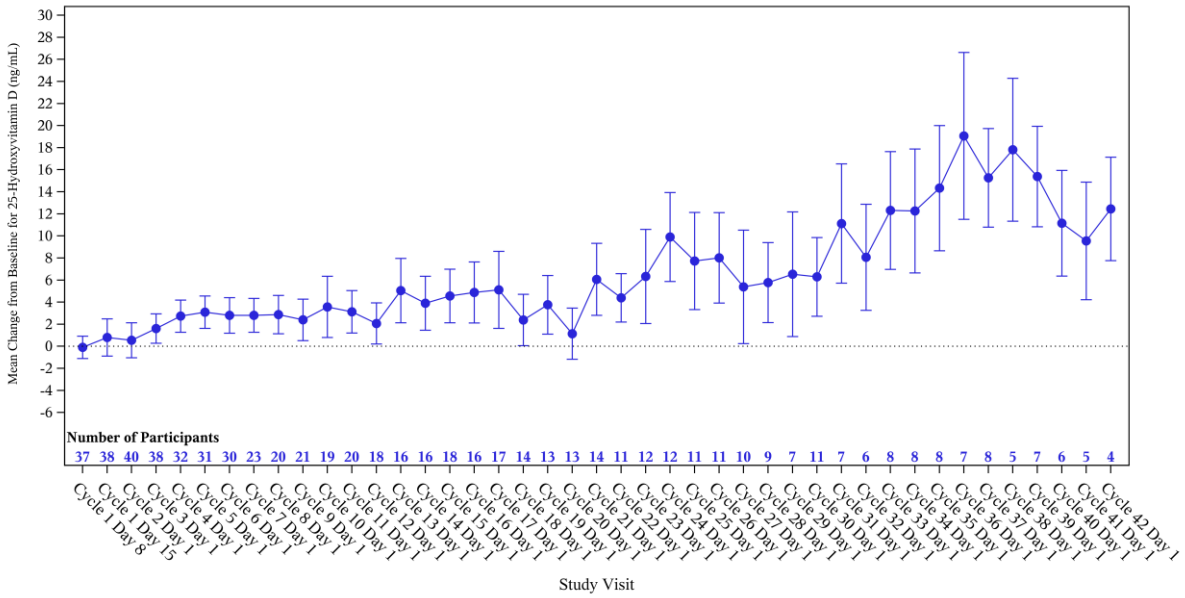
Figure 2: **203試験：1, 25-ジヒドロキシビタミンDのベースラインからの経時的な平均変化量（± SE）（安全性解析対象集団）**



Note: If less than or equal to 3 participants were assessed at a particular visit, then this visit was not displayed in this figure.
Source: 【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Figure 4.6.3】

25-ヒドロキシビタミンD濃度のベースラインからの経時的な平均変化量は小さく、ばらつきがあり、ベースライン値を上回る傾向がみられた［（Figure 3）及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.3.1.2】］。サイクル13の1日目までに、被験者の大半は25-ヒドロキシビタミンD濃度が正常となった。その後の時点では、25-ヒドロキシビタミンD濃度を評価した被験者数が少なかったため、ばらつきが大きかった。

Figure 3: **203試験：25-ヒドロキシビタミンD濃度のベースラインからの経時的な平均変化量（±SE）（安全性解析対象集団）**



Note: If less than or equal to 3 participants were assessed at a particular visit, then this visit was not displayed in this figure.
Source: 【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Figure 4.6.4】

3.2.1.1.4. 副甲状腺ホルモン

副甲状腺ホルモンの平均値は、試験期間を通じてベースラインから最大約143 pg/mL減少した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.3.1.2】）。被験者の大半の副甲状腺ホルモン値は評価した全ての時点で正常範囲内であった。

副甲状腺機能亢進症は41例中1例（2.4%）に発現した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.2】）。被験者の詳細を以下に記載する。

203試験の被験者[redacted]は、副甲状腺ホルモン増加の病歴があり、投与74日目にGrade 2の副甲状腺機能亢進症が発現し、副甲状腺摘出術を実施した投与152日目に回復した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.4.9.2】）。副甲状腺機能亢進症は治験責任（分担）医師により本薬と関連なしと判断され、本薬の用量は変更されなかった（【モジュール5.3.5.2、Listing 2.4.7.2】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.1】）。血中副甲状腺ホルモン減少は41例中1例（2.4%）に認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.2】）。

3.2.1.2. その他の血液生化学的検査項目

3.2.1.2.1. 肝機能検査

Potential Hy's lawに該当した被験者はいなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.8.7】）。ベースライン後にNCI-CTCAEのGradeの悪化が認められたのは、ALPが41例中26例（63.4%）、ALTが41例中20例（48.8%）、ASTが41例中18例（43.9%）及びビリルビンが41例中10例（24.4%）であった（Table 32）。Gradeの変動の大半はGrade 1又は2であり、Grade 3のALT、AST及びALPの異常は各3例（7.3%）に認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.3.3.5】）。試験期間中にGrade 3又は4へのビリルビン値の悪化は認められなかった。Grade 4のALT増加は、1例（2.4%）の投与36日目の規定外来院時に認めら

れた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.8.6】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.8.2】）。

3.2.1.2.2. 腎機能検査

41例中34例（82.9%）のクレアチニン値はベースライン時に正常範囲内（平均値73.3084 µmol/L）であり、被験者の大半は試験期間を通じて正常値であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.3.1.2】）。クレアチニンの平均値は、サイクル34までの各サイクルでベースラインから約5～20 µmol/L増加した（Figure 4）。10例超の被験者からクレアチニン値が得られた時点では、クレアチニンの平均値はベースライン時に12.2%、サイクル1の15日目に15.4%に増加し、以降のサイクルの投与1日目では約8～40%に認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.3.1.2】）。EOT来院の30～35日後に実施した4例の安全性追跡調査来院では、クレアチニンの平均値はベースラインと同程度であり、クレアチニン値がULNを超えた被験者はいなかった。

クレアチン値の悪化は、NCI-CTCAEのGradeに基づく以下の2つの方法で分析した。

1. ULNのみに基づく。
2. ULN及びベースラインに基づく。

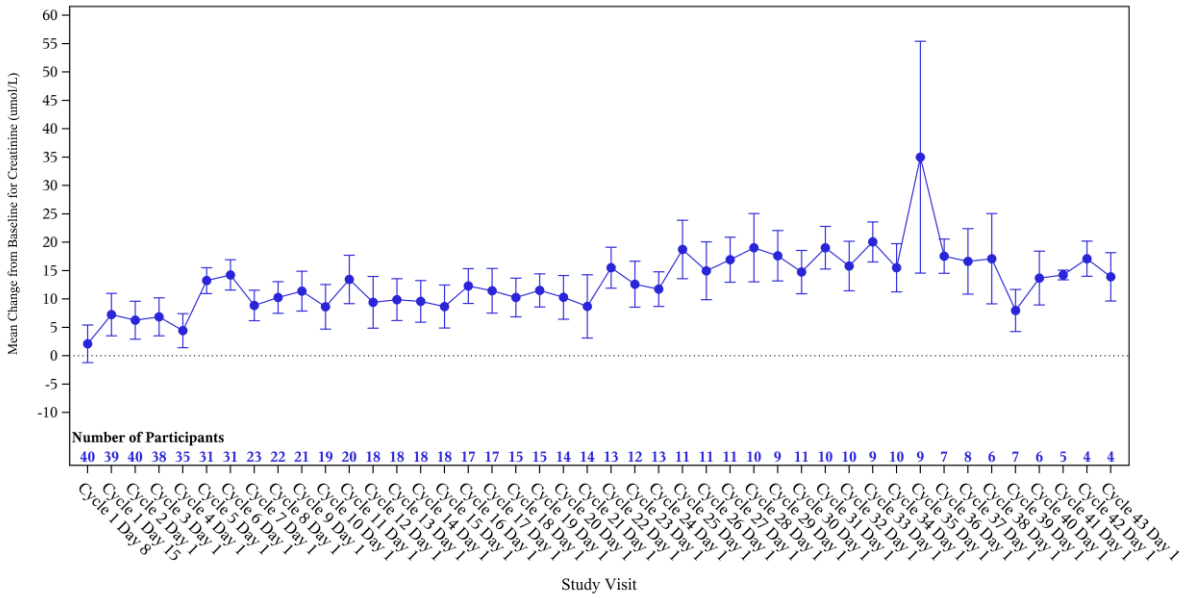
ULNのみに基づきGrade分類した場合、本薬の投与後に認められたクレアチンのGrade 0から1へのGradeの悪化は、36例中14例（38.9%）に認められ、Grade 2への悪化は1例（2.8%）に認められた。ベースライン時のクレアチニン値がGrade 1であった被験者は4例であり、このうち3例は投与後にGrade 2に悪化した。

ULN及びベースライン値に基づきGrade分類した場合、クレアチン値の最異常Gradeは、Grade 0が1例（2.4%）、Grade 1が21例（51.2%）及びGrade 2が18例（43.9%）及びGrade 3が1例（2.4%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.3.3.2】）。

Grade 1及びGrade 2の血中クレアチニン増加はそれぞれ41例中4例（9.8%）及び2例（4.9%）に認められ、このうちGrade 1及びGrade 2の各1例は治験責任（分担）医師により本薬と関連ありと判断された（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.4】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.9】）。

大半の被験者の血中クレアチニン増加は、臨床症状及び／又は急性腎障害の診断を伴わない一過性の可逆的な臨床検査所見と考えられた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.8.2】）。

Figure 4: **203試験：クレアチニンのベースラインからの経時的な平均変化量（±SE）（安全性解析対象集団）**



Note: If less than or equal to 3 participants were assessed at a particular visit, then this visit was not displayed in this figure.
Source: 【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Figure 4.6.6】

急性腎障害は41例中4例（9.8%）に認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.2】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.4】）。被験者の詳細を以下に示した。

203試験の被験者[redacted]は、開始時にID投与であり、13.5 mg QDの投与104日目にGrade 4の重篤な急性腎障害が発現した。急性腎障害により投与105日目から投与111日目までに本薬の投与を中断した後、投与112日目に中断前と同じ用量の投与を再開したが、原疾患の進行のため投与117日目に投与を中止した。急性腎障害は、投与120日目にはGrade 3に軽快したが、投与129日目にはGrade 4に悪化した。当該被験者は投与131日目にGrade 4の急性腎障害により死亡した。治験責任（分担）医師は急性腎障害と本薬との関連はなし、疾患の進行との関連ありと判断した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.5.2】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.1】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.6】）。

203試験の被験者[redacted]は、開始時にCD投与であり、13.5 mg QDの投与17日目にGrade 3の重篤な急性腎障害が認められたが、本薬の投与量は変更されなかった。急性腎障害は投与19日目に回復した。治験責任（分担）医師は急性腎障害と本薬との関連はなし、原疾患との関連ありと判断した。また、Grade 2の急性腎障害が投与76日目に発現し、投与77日目にGrade 1に改善し、同日に回復した。Grade 2の急性腎障害は治験責任（分担）医師により、本薬と関連なしと判断され、併用療法及び他の疾患と関連ありと判断された。Grade 1の急性腎障害は治験責任（分担）医師により、本薬と関連なし、併用療法と関連ありと判断された。当該被験者は投与164日目にGrade 1の急性腎障害を発現し、安全性の追跡調査時点で持続していた。治験責任（分担）医師は本薬と関連なし、他の疾患と関連ありと判断した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.5.2】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.1】）。

203試験の被験者[redacted]は、開始時にID投与であり、6 mg QDの投与343日目にGrade 1の急性腎障害が認められたが、投与371日目に回復した。本薬の投与量は変更されなかった。治験責任（分担）医師は本薬と関連なし、併用療法と関連ありと判断した（【モジュール5.3.5.2、203試験

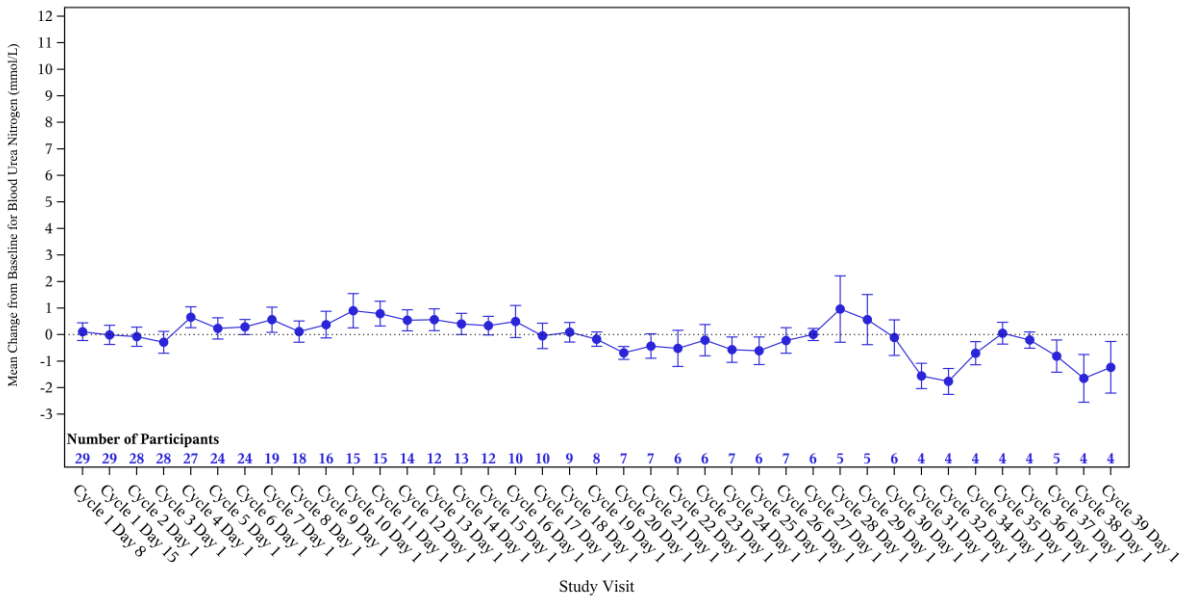
CSR Addendum、Listing 2.5.2】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.1】）。

203試験の被験者[redacted]は、開始時にCD投与であり、4.5 mg QDを投与中の投与729日目にGrade 3の重篤な急性腎障害が発現した。急性腎障害のため、本薬は投与733日目から投与749日目まで中断された。急性腎障害は投与736日目に回復し、投与750日目に休薬前と同じ用量で投与を再開した。急性腎障害は治験責任（分担）医師により本薬及び併用療法並びに他の疾患との関連ありと判断された（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.5.2】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.1】）。しかし、治験依頼者により、急性腎障害は併用薬に起因するものとして本薬と関連なしと判断された。

重篤なGrade 3の腎後性不全は1例に認められ、投与24日目に発現し、投与28日目に回復した。治験責任（分担）医師は本薬と関連なしと判断した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.1】）。腎不全は1例に発現し、投与152日目にGrade 1、投与572日目にGrade 2に悪化し、投与593日目にGrade 1に軽快、投与738日目に回復した。腎不全は治験責任（分担）医師により本薬と関連ありと判断された（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.1】）。

血中尿素窒素（BUN）を測定した32例中27例（84.4%）はベースライン値が基準値範囲内（平均値5.1162 mmol/L）であり、BUN値を測定した被験者の大半は試験期間を通じて基準値範囲内であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.3.1.2】）。BUNの平均値は、サイクル30までの各サイクルは期間を通じてベースライン値に近かった（Figure 5）。ベースラインのBUN高値は、32例中3例（9.4%）に認められ、4例超の被験者にBUN高値が認められた来院はなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.3.1.2】）。

Figure 5: **203試験：BUNのベースラインからの経時的な平均変化量（±SE）（安全性解析対象集団）**



Note: If less than or equal to 3 participants were assessed at a particular visit, then this visit was not displayed in this figure.
Source: 【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Figure 4.6.7】

3.2.1.2.3. ナトリウム

ナトリウム濃度の経時的な平均変化量には、ばらつきがあった［（Figure 6）及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.3.1.2】］。大半の被験者の試験期間中のナトリウム値は正常であり、ナトリウム高値よりナトリウム低値が多く認められた。ナトリウム低値は41例

中15例（36.6%）に認められ、大半はGrade 1であった。Grade 3のナトリウム低値は41例中3例（7.3%）に認められた。

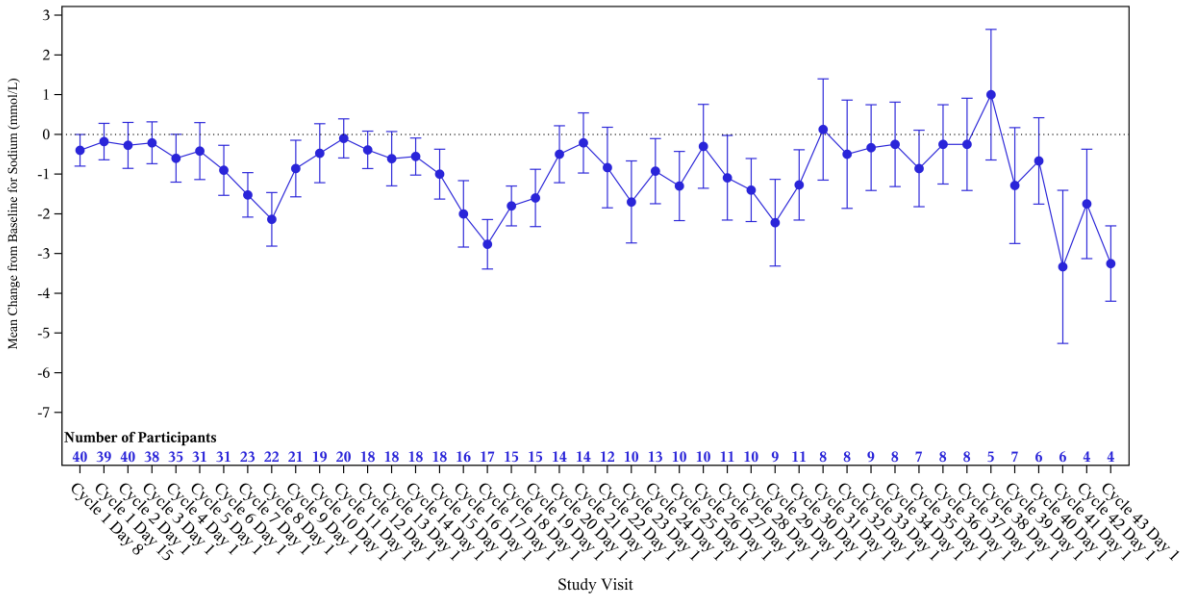
Grade 3の低ナトリウム血症は41例中2例（4.9%）に認められた。被験者の詳細を以下に示した。

203試験の被験者[redacted]は、開始時にID投与であり、4件のGrade 3の低ナトリウム血症が発現した。Grade 3の低ナトリウム血症の3件は13.5 mg QDのID投与中に認められ、1件は9 mg QDのCD投与中に認められた。治験責任（分担）医師は低ナトリウム血症を本薬と関連ありと評価し、本薬の用量は変更されなかった。被験者は高塩分食の治療を受けた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.4.9.2】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.5.2】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.1】）。

203試験の被験者[redacted]は開始時にCD投与であり、13.5 mg QDのCD投与中にGrade 1の低ナトリウム血症が認められた。治験責任（分担）医師は低ナトリウム血症を本薬と関連なしと判断し、本薬の用量は変更されなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.5.2】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.1】）。

ナトリウム値の高値への悪化は41例中3例（7.3%）に認められ、データカットオフ時点でGrade 2以上の被験者はいなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.3.3.5】）。

Figure 6:　203試験：ナトリウム濃度のベースラインからの経時的な平均変化量（±SE）（安全性解析対象集団）



Note: If less than or equal to 3 participants were assessed at a particular visit, then this visit was not displayed in this figure.
Source: 【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Figure 4.6.2】

3.2.2.　統合解析

血液生化学検査値の異常の重症度は、リン酸を除くとGrade 1又は2が多かった。血液生化学検査値の異常はAKIに基づくクレアチニン、ULNに基づくクレアチニン及びリン酸を除くと、ID投与及びCD投与で概ね同程度に認められた（Table 33）。

本薬の作用機序に基づく注目すべき血液生化学的パラメータ（リン酸高値、カルシウム、ビタミンD、副甲状腺ホルモン）を以下の項に示した。その他のすべての血液生化学的検査では、NCI-CTCAEのGradeの変化にばらつきが大きく、本試験の対象疾患と一致していると考えられた。リン酸を除き、臨床的に意味のある臨床検査値の変動又は傾向は認められなかった。

Table 33: 統合解析：血液生化学的検査項目のGrade別分類（統合安全性解析対象集団）

Laboratory Test Severity Grade	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 388)	Continuous Dosing (N = 282)	Total (N = 670)
ALT (U/L), n (%)			
Any grade	133 (34.3)	107 (37.9)	240 (35.8)
Grade 1	112 (28.9)	83 (29.4)	195 (29.1)
Grade 2	13 (3.4)	15 (5.3)	28 (4.2)
Grade 3	8 (2.1)	8 (2.8)	16 (2.4)
Grade 4	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Missing	1 (0.3)	4 (1.4)	5 (0.7)
Albumin (g/L), n (%)			
Any grade	129 (33.2)	100 (35.5)	229 (34.2)
Grade 1	67 (17.3)	54 (19.1)	121 (18.1)
Grade 2	57 (14.7)	36 (12.8)	93 (13.9)
Grade 3	5 (1.3)	10 (3.5)	15 (2.2)
Missing	1 (0.3)	4 (1.4)	5 (0.7)
ALP (U/L), n (%)			
Any grade	162 (41.8)	139 (49.3)	301 (44.9)
Grade 1	96 (24.7)	93 (33.0)	189 (28.2)
Grade 2	44 (11.3)	29 (10.3)	73 (10.9)
Grade 3	22 (5.7)	17 (6.0)	39 (5.8)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	1 (0.3)	4 (1.4)	5 (0.7)
AST (U/L), n (%)			
Any grade	136 (35.1)	120 (42.6)	256 (38.2)
Grade 1	96 (24.7)	90 (31.9)	186 (27.8)
Grade 2	26 (6.7)	20 (7.1)	46 (6.9)
Grade 3	14 (3.6)	10 (3.5)	24 (3.6)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	1 (0.3)	4 (1.4)	5 (0.7)
Bilirubin (µmol/L), n (%)			
Any grade	68 (17.5)	30 (10.6)	98 (14.6)
Grade 1	41 (10.6)	18 (6.4)	59 (8.8)
Grade 2	12 (3.1)	9 (3.2)	21 (3.1)
Grade 3	14 (3.6)	3 (1.1)	17 (2.5)
Grade 4	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
Missing	1 (0.3)	4 (1.4)	5 (0.7)
Calcium 高値 (mmol/L), n (%)			
Any grade	132 (34.0)	76 (27.0)	208 (31.0)
Grade 1	110 (28.4)	66 (23.4)	176 (26.3)
Grade 2	14 (3.6)	5 (1.8)	19 (2.8)
Grade 3	7 (1.8)	3 (1.1)	10 (1.5)
Grade 4	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.4)
Missing	1 (0.3)	4 (1.4)	5 (0.7)
Calcium 低値 (mmol/L), n (%)			
Any grade	66 (17.0)	52 (18.4)	118 (17.6)
Grade 1	39 (10.1)	31 (11.0)	70 (10.4)
Grade 2	21 (5.4)	12 (4.3)	33 (4.9)
Grade 3	1 (0.3)	4 (1.4)	5 (0.7)
Grade 4	5 (1.3)	5 (1.8)	10 (1.5)
Missing	1 (0.3)	4 (1.4)	5 (0.7)

Laboratory Test Severity Grade	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 388)	Continuous Dosing (N = 282)	Total (N = 670)
Cholesterol (mmol/L), n (%)			
Any Grade	13 (3.4)	4 (1.4)	17 (2.5)
Grade 1	13 (3.4)	4 (1.4)	17 (2.5)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	135 (34.8)	180 (63.8)	315 (47.0)
Creatinine AKI (µmol/L), n (%)[a]			
Any grade	160 (41.2)	147 (52.1)	307 (45.8)
Grade 1	147 (37.9)	133 (47.2)	280 (41.8)
Grade 2	8 (2.1)	7 (2.5)	15 (2.2)
Grade 3	5 (1.3)	7 (2.5)	12 (1.8)
Missing	1 (0.3)	4 (1.4)	5 (0.7)
Creatinine ULN (µmol/L), n (%)[b]			
Any grade	188 (48.5)	161 (57.1)	349 (52.1)
Grade 1	117 (30.2)	96 (34.0)	213 (31.8)
Grade 2	65 (16.8)	60 (21.3)	125 (18.7)
Grade 3	6 (1.5)	4 (1.4)	10 (1.5)
Grade 4	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Missing	1 (0.3)	4 (1.4)	5 (0.7)
Creatinine ULN and Baseline (µmol/L), n (%)[c]			
Any grade	380 (97.9)	275 (97.5)	655 (97.8)
Grade 1	232 (59.8)	146 (51.8)	378 (56.4)
Grade 2	142 (36.6)	119 (42.2)	261 (39.0)
Grade 3	6 (1.5)	9 (3.2)	15 (2.2)
Grade 4	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Missing	1 (0.3)	4 (1.4)	5 (0.7)
Glucose 高値 (mmol/L), n (%)			
Any grade	135 (34.8)	87 (30.9)	222 (33.1)
Grade 1	113 (29.1)	64 (22.7)	177 (26.4)
Grade 2	17 (4.4)	12 (4.3)	29 (4.3)
Grade 3	5 (1.3)	11 (3.9)	16 (2.4)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	17 (4.4)	12 (4.3)	29 (4.3)
Glucose 低値 (mmol/L), n (%)			
Any grade	38 (9.8)	19 (6.7)	57 (8.5)
Grade 1	32 (8.2)	13 (4.6)	45 (6.7)
Grade 2	3 (0.8)	5 (1.8)	8 (1.2)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	3 (0.8)	1 (0.4)	4 (0.6)
Missing	2 (0.5)	4 (1.4)	6 (0.9)
Phosphate (mg/dL), n (%)			
Any grade	205 (52.8)	95 (33.7)	300 (44.8)
Grade 1	7 (1.8)	4 (1.4)	11 (1.6)
Grade 2	104 (26.8)	61 (21.6)	165 (24.6)
Grade 3	92 (23.7)	30 (10.6)	122 (18.2)
Grade 4	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)
Missing	1 (0.3)	4 (1.4)	5 (0.7)

Laboratory Test Severity Grade	Pemigatinib 13.5 mg QD		
	Intermittent Dosing (N = 388)	Continuous Dosing (N = 282)	Total (N = 670)
Potassium 高値 (mmol/L), n (%)			
Any grade	67 (17.3)	61 (21.6)	128 (19.1)
Grade 1	48 (12.4)	48 (17.0)	96 (14.3)
Grade 2	13 (3.4)	9 (3.2)	22 (3.3)
Grade 3	1 (0.3)	3 (1.1)	4 (0.6)
Grade 4	5 (1.3)	1 (0.4)	6 (0.9)
Missing	1 (0.3)	4 (1.4)	5 (0.7)
Potassium 低値 (mmol/L), n (%)			
Any grade	69 (17.8)	31 (11.0)	100 (14.9)
Grade 1	57 (14.7)	26 (9.2)	83 (12.4)
Grade 3	9 (2.3)	4 (1.4)	13 (1.9)
Grade 4	3 (0.8)	1 (0.4)	4 (0.6)
Missing	1 (0.3)	4 (1.4)	5 (0.7)
Sodium 高値 (mmol/L), n (%)			
Any grade	17 (4.4)	5 (1.8)	22 (3.3)
Grade 1	17 (4.4)	3 (1.1)	20 (3.0)
Grade 2	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.3)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	1 (0.3)	4 (1.4)	5 (0.7)
Sodium 低値 (mmol/L), n (%)			
Any grade	167 (43.0)	116 (41.1)	283 (42.2)
Grade 1	119 (30.7)	89 (31.6)	208 (31.0)
Grade 3	43 (11.1)	26 (9.2)	69 (10.3)
Grade 4	5 (1.3)	1 (0.4)	6 (0.9)
Missing	1 (0.3)	4 (1.4)	5 (0.7)
Triglycerides (mmol/L), n (%)			
Any grade	24 (6.2)	13 (4.6)	37 (5.5)
Grade 1	23 (5.9)	10 (3.5)	33 (4.9)
Grade 2	1 (0.3)	3 (1.1)	4 (0.6)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	136 (35.1)	180 (63.8)	316 (47.2)
Urate (mmol/L), n (%)			
Any grade	109 (28.1)	82 (29.1)	191 (28.5)
Grade 1	78 (20.1)	64 (22.7)	142 (21.2)
Grade 4	31 (8.0)	18 (6.4)	49 (7.3)
Missing	4 (1.0)	5 (1.8)	9 (1.3)

Note: If baseline grade was missing, any postbaseline abnormality (Grade 1-4) was considered worsening from baseline.
Note: Participants who had no postbaseline value were counted as "missing."
[a] Creatinine AKI criteria were Grade 1 = creatinine level increase of > 0.3 mg/dL, creatinine 1.5-2.0 × above baseline; Grade 2 = 2-3 × above baseline; Grade 3 = creatinine > 3 × above baseline or > 4.0 mg/dL.
[b] Creatinine ULN analysis used ULN as the reference.
[c] Creatinine ULN and baseline analysis used ULN and baseline as reference, starting from the higher grade and picking the higher grade for each category.
Source: 【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.3.5】

3.2.2.1. リン恒常性に関連する血液生化学的検査項目

3.2.2.1.1. リン酸塩

ベースライン時のリン酸値が正常範囲内の被験者は666例中601例（90.2%）であった。リン酸高値は、サイクル1の8日目に643例中535例（83.2%）及び15日目に612例中529例（86.4%）に認められた。サイクル2の1日目以降、100例超の被験者からリン酸値が得られた時点では、約50～60%の被験者のリン酸値が正常範囲内であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.3.1】）。高リン血症は670例中444例（66.3%）に認められ（2.1.6.3.2項）、低リン血症は670例中85例（12.7%）に認められた（2.1.6.4.2項）。

本薬の投与開始後にリン酸値がベースラインから悪化した被験者の割合は、ID投与で388例中205例（52.8%）及びCD投与で282例中95例（33.7%）であり、CD投与よりID投与で多く認められた。Grade 3のリン酸値異常はID投与で388例中92例（23.7%）及びCD投与で282例中30例（10.6%）に認められ、CD投与よりID投与で多く認められた。Grade 1、2及び4のリン酸値の異常は両投与間で同程度に認められた（Table 33）。

リン酸の異常値のID投与とCD投与との差の傾向は、203試験で認められた投与間の差の傾向と概ね一致していた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.3.99.1.2】）。

3.2.2.1.2. カルシウム

ベースラインのカルシウム値が正常範囲内の被験者は670例中601例（89.7%）であった。カルシウム濃度の経時的な平均変化量は小さく、臨床的に重要な傾向は認められなかった。サイクル2の1日目には、カルシウム低値が622例中36例（5.8%）、カルシウム高値が622例中53例（8.5%）に認められた。100例超の被験者からカルシウム値が得られた時点では、カルシウム高値又は低値を示した被験者は13%未満であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.3.1】）。

カルシウム値の悪化は、Grade 1又は2への変化が多かった。カルシウム値の悪化は、カルシウム高値が670例中208例（31.0%）、カルシウム低値が670例中118例（17.6%）に認められた。Grade 4のカルシウム高値は670例中3例（0.4%）に発現した（Table 33）。

低カルシウム血症は670例中19例（2.8%）、高カルシウム血症は670例中74例（11.0%）に認められた（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.2】）。

カルシウム高値は、ID投与で388例中132例（34.0%）及びCD投与で282例中76例（27.0%）に認められ、CD投与よりID投与で多く認められた。カルシウム低値は、ID投与で388例中66例（17.0%）及びCD投与で282例中52例（18.4%）に認められ、両投与間で同程度であった（Table 33）。

3.2.2.1.3. ビタミンD

ベースラインの1, 25-ジヒドロキシビタミンD濃度が正常範囲内の被験者は529例中387例（73.2%）であった。サイクル1では、1, 25-ジヒドロキシビタミンD濃度のベースラインからの変化率は100%超であった（サイクル1の2日目が294.37%、8日目が193.72%及び15日目が167.10%）。100例超の被験者から25-ヒドロキシビタミンD値が得られた時点では、サイクル2以降では大半の被験者のベースライン後の1, 25-ジヒドロキシビタミンD濃度が低かった。1, 25-ジヒドロキシビタミンD濃度のベースラインからの経時的な平均変化量は小さく、ばらつきがあり、ベースライン値を下回る傾向が認められた。ベースラインの25-ヒドロキシビタミンD濃度が低かった被験者は633例中323例（51.0%）であり、100例超の被験者から25-ヒドロキシビタミンD値が得られた時点では、25-ヒドロキシビタミンD濃度のベースラインからの経時的な平均変化量は39～54%と小さく、ばらつきがあり、ベースライン値を上回る傾向が認められた（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.3.1】）。

3.2.2.1.4. 副甲状腺ホルモン

ベースラインの副甲状腺ホルモンが正常範囲内の被験者は638例中465例（72.9%）であった。100例超の被験者から副甲状腺ホルモン値が得られた時点では、副甲状腺ホルモンの平均値はベースラインから変化なし又は約35 pg/mL未満の範囲で低下した。被験者の大半では、評価したすべての時点で副甲状腺ホルモン値の検査値が正常範囲内であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.3.1】）。

副甲状腺機能亢進症は670例中8例（1.2%）に発現し、ID投与で388例中2例（0.5%）及びCD投与で282例中6例（2.1%）であった。副甲状腺機能低下症は670例中4例（0.6%）に発現し、全例がID投与であった。血中副甲状腺ホルモン増加は、670例中4例（0.6%）に発現し、内訳はID投与及びCD投与が各2例であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.2】）。

3.2.2.2. その他の血液生化学的検査項目

3.2.2.2.1. 肝機能検査

Potential Hy's lawは670例中3例（0.4%）に発現した。Hy's lawのすべての基準を満たした被験者はいなかった（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.6】）。被験者の詳細を以下に示した。

202試験の被験者[redacted]は、投与230日目の早期中止来院時に、ASTがULNの3倍以上（156 U/L）、総ビリルビンがULNの2倍以上（44.46 µmol/L）及びALPがULNの2倍未満（284 IU/L）を示し、Grade 2のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、Grade 2の高ビリルビン血症及びGrade 2のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加として報告された。重篤なTEAEはなく、これらのTEAEは本薬と関連なしと評価された。投与234日目にはGrade 3の重篤な悪性胆管閉塞が発現したが、本薬と関連なしと判断された。悪性胆管閉塞は、内視鏡的逆行性胆道膵管造影の施行後の投与237日目に回復した（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.1】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.6】）。

202試験の被験者[redacted]は、投与313日目の早期中止来院時に、ALTがULNの4倍以上（3.68 U/L）、総ビリルビンがULNの3倍以上（66.9 µmol/L）及びALPがULNの2倍未満（2.82 IU/L）を示した。Grade 1のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、Grade 2のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びGrade 3の血中ビリルビン増加は、重篤なTEAEではないと判断された。また、本薬と関連なしと評価され、データカットオフ日時点で継続中であった。投与312日目には胆管炎と診断された（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.1】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.6】）。

207試験の被験者[redacted]は、投与43日目の早期中止来院時に、ASTがULNの4倍以上（154 U/L）、総ビリルビンがULNの2倍以上（46.17 µmol/L）及びALPがULNの2倍未満（669 IU/L）を示した。当該被験者は肝機能障害の既往歴があり、本試験登録時に肝転移があった。これらの臨床検査値に関連するTEAEは発現しなかった（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.1】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.6】）。

大半の被験者に肝機能検査値のGradeの変化が認められた。肝機能検査値のGradeの悪化は、ALTが670例中240例（35.8%）、ASTが256例（38.2%）、ALPが301例（44.9%）及びビリルビンが98例（14.6%）に発現し、Grade 1又は2が多かった。Grade 3の異常値は、ALTが16例（2.4%）、ASTが24例（3.6%）、ALPが39例（5.8%）及びビリルビンが17例（2.5%）に認められた（Table 33）。

Grade 4のALT増加（3.2.1.2.1項）及びGrade 4のビリルビン高値が各1例（0.1%）に認められた。

3.2.2.2.2. 腎機能検査

ベースライン時のクレアチニン値が正常範囲内の被験者は670例中436例（65.1%）（平均値：89.976 µmol/L）であり、大半の被験者のクレアチニン値はほとんどの各来院時に正常値を示した。サイクル14までの100例超の被験者からクレアチニン値が得られた時点では、クレアチニンの平均値はベースラインから各サイクルで約12～20 µmol/L増加した（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.3.1】）。100例超の被験者からクレアチニン値が得られた時点では、ULNを超えるクレアチニン値はベースライン時で670例中187例（27.9%）に認められたが、サイクル1の15日目で311例（49.8%）に増加し、以降のサイクルの1日目には約30～43%であった。

クレアチニンの臨床検査値の悪化は、NCI-CTCAE Gradeに基づく以下の2つの方法を用いて解析した。

1. ULNのみに基づく
2. ULN及びベースライン値に基づく

ULNのみに基づきGrade分類した場合、本薬の投与後に認められたクレアチニンのGrade 0から1へのGradeの悪化は483例中213例（44.1%）に認められた（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.3.3】）。ベースラインのクレアチニン値がGrade 1であった154例中98例（63.6%）は、投与後にGrade 2に悪化した。クレアチニン値の異常は、ID投与で388例中188例（48.5%）及びCD投与で282例中161例（57.1%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった。Grade 1のクレアチニン値はID投与で117例（30.2%）及びCD投与で96例（34.0%）、Grade 2のクレアチニン値はID投与で65例（16.8%）及びCD投与で60例（21.3%）に認められ、Grade 1及び2ともにID投与よりCD投与のクレアチニン値の異常の発現割合が高かった。Grade 3及びGrade 4のクレアチニン値の発現割合は、両投与間で同程度であった（Table 33）。

ULN及びベースライン値に基づきGrade分類した場合、クレアチニン値の最異常Gradeは、Grade 1が670例中378例（56.4%）、Grade 2が261例（39.0%）、Grade 3が15例（2.2%）及びGrade 4が1例（0.1%）であった（Table 33）。

血中クレアチニン増加は670例中105例（15.7%）に発現し、ID投与で388例49例（12.6%）及びCD投与で282例中56例（19.9%）であり、Grade 1の57例（8.5%）又はGrade 2の42例（6.3%）が多かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.2】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.4】）。Grade 3の血中クレアチニン増加は670例中5例（0.7%）に発現した。このうち1例にGrade 4の重篤な血中クレアチニン増加が発現し、転帰は死亡であった。死亡に至った血中クレアチニン増加は治験責任（分担）医師により本薬と関連ありと評価された。しかし、治験依頼者により、血中クレアチニン増加は併用薬及び原疾患に起因するものとして本薬と関連なしと判断された（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.4】）。

急性腎障害は670例中48例（7.2%）に発現し、内訳はID投与で388例中31例（8.0%）及びCD投与で282例中17例（6.0%）であり、Grade 1、2又は3が多かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.2】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.4】）。Grade 4の急性腎障害は2例に発現し、内訳は203試験及び201試験の各1例であった（3.2.1.2.2項）。被験者の詳細を以下に示した。

201試験の被験者[redacted]は、投与25日目にGrade 4の重篤な急性腎障害を発現し、本薬の投与を中止した後、投与33日目に死亡した。治験責任（分担）医師は、急性腎障害を本薬と関連なし、尿路上皮癌の進行によるものと評価した（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.2】）。

203試験では、Grade 3の重篤な腎後性腎不全が1例に発現した（3.2.1.2.2項）。

BUN値がベースライン時に正常範囲内（平均値：6.5236 mmol/L）であった被験者は437例中328例（75.1%）であり、BUN値を測定した被験者の大半は試験中の評価時に正常値を示した（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.3.1】）。

3.2.2.2.3. ナトリウム

ナトリウム濃度の経時的な平均変化量は小さく、大半の被験者の来院時のナトリウム濃度は正常であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.3.1】）。ナトリウム値の悪化は、ナトリウム高値よりナトリウム低値の発現割合が高かった。本薬の投与後に発現したナトリウム値の悪化のうち、Grade 1のナトリウム低値は670例中283例（42.2%）に認められた。Grade 4のナトリウム低値は670例中6例（0.9%）に認められた（Table 33）。

低ナトリウム血症は670例中66例（9.9%）に発現し、Grade 1が26例（3.9%）及びGrade 3が33例（4.9%）であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.2】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.4】）。重篤な低ナトリウム血症は670例中12例（1.8%）に認められ、本薬の投与中止に至った低ナトリウム血症は3例（0.4%）に認められた（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.7】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.17】）。

ナトリウム高値は670例中22例（3.3%）に認められ、データカットオフ日時点でGrade 3以上のナトリウム高値を認めた被験者はいなかった（Table 33）。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1. バイタルサイン

4.1.1. INCB 54828-203試験

大半の被験者のバイタルサインは、ベースライン時及び評価した全ての時点で正常であった。バイタルサインの変化の大半は小さく、臨床的に意義のある変化は認められなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.4.1】～【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.4.5】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.9.1】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.9.2】）。バイタルサインの警告値は、ベースラインからの変化が25%を超える正常範囲外の測定値とした。警告値の基準を満たすバイタルサイン値の発現は稀であり、脈拍数の増加が最も多かった。これらの大部分は一過性であり、臨床的に意義のある変動ではなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.9.3】）。

4.1.2. 統合解析

統合安全性解析対象集団のバイタルサインのベースラインからの変化量の解析は計画していなかった。臨床的に注目すべきバイタルサインの基準は、【モジュール5.3.5.3、統合安全性解析計画書の5.5項】に記載した。統合安全性解析対象集団では、臨床的に注目すべきバイタルサイン値が多く認められ、脈拍数の増加の発現割合が661例中220例（33.3%）と最も多かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.4.1】）。これらの変化は概して一過性であり、臨床的に意義のある変動ではなかった。

4.2. 心電図

4.2.1. INCB 54828-203試験

来院毎の心電図パラメータは、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.5.1】～【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.5.5】、QT及びFridericia式で補正したQT間隔（QTcF）の外れ値並びに臨床的に意義のあるECG異常値は、【モジュール5.3.5.2、203試験

CSR Addendum、Table 3.5.6】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.5.7】に要約した。

ECG検査の結果から、本薬はECGパラメータに対して意味のある影響を及ぼさなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR　10.4.2項】）。5例のQTcF値は480 msecを上回り、3例のQTcFのベースラインからの変化量は60 msecを超えた。また、2例のECG異常は治験責任（分担）医師により臨床的に意義がある変動と判断された（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.5.6】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.5.7】）。ECGは進行性悪性腫瘍患者を対象とした101試験で評価した。本試験は、本薬1 mgから20 mg QDの単剤投与を受けた116例の12誘導心電図の結果を用いて解析した。初回製造販売承認申請の結果からの変更はなかった。

4.2.2. 統合解析

統合安全性解析対象集団のECGデータの評価は計画していなかった。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1. 内因性要因

5.1.1. 人口統計学的特性

統合安全性解析対象集団の670例を対象として、本薬の安全性に対する人口統計学的特性の影響を評価するため、年齢（65歳未満、65歳以上75歳未満又は75歳以上）、性別及び人種（白人、アジア人、その他）別のTEAEの発現割合を評価した。人口統計学的特性によるサブグループ別のTEAEの全体的な要約をTable 34に示した。TEAEの発現割合に差が認められたが、これらの人口統計学的サブグループで本薬の安全性プロファイルに意味のある差を示唆する一貫した傾向は認められなかった。また、特定の年齢、人種又は性別のサブグループの被験者において本薬の安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

Table 34: 統合解析：人口統計学的特性によるサブグループ別のTEAEの要約（統合安全性解析対象集団）

Pemigatinib 13.5 mg	Demographic Characteristic	Subgroup	N	Treatment-Emergent Adverse Events, n (%)							
				All	Treatment Related	Serious	≥ Grade 3	With a Fatal Outcome	Leading to Study Drug Interruption	Leading to Study Drug Dose Reduction	Leading to Study Drug Discontinuation
Intermittent dosing	Age	< 65 years	219	219 (100.0)	200 (91.3)	95 (43.4)	136 (62.1)	16 (7.3)	80 (36.5)	21 (9.6)	21 (9.6)
		65 to < 75 years	114	114 (100.0)	111 (97.4)	56 (49.1)	79 (69.3)	11 (9.6)	60 (52.6)	27 (23.7)	10 (8.8)
		≥ 75 years	55	55 (100.0)	50 (90.9)	32 (58.2)	40 (72.7)	9 (16.4)	25 (45.5)	15 (27.3)	7 (12.7)
	Sex	Men	215	215 (100.0)	200 (93.0)	112 (52.1)	149 (69.3)	22 (10.2)	97 (45.1)	32 (14.9)	24 (11.2)
		Women	173	173 (100.0)	161 (93.1)	71 (41.0)	106 (61.3)	14 (8.1)	68 (39.3)	31 (17.9)	14 (8.1)
	Race	White	260	260 (100.0)	240 (92.3)	131 (50.4)	180 (69.2)	25 (9.6)	114 (43.8)	41 (15.8)	26 (10.0)
		Asian	50	50 (100.0)	45 (90.0)	24 (48.0)	28 (56.0)	4 (8.0)	18 (36.0)	7 (14.0)	7 (14.0)
		Other	78	78 (100.0)	76 (97.4)	28 (35.9)	47 (60.3)	7 (9.0)	33 (42.3)	15 (19.2)	5 (6.4)
Continuous dosing	Age	< 65 years	136	133 (97.8)	130 (95.6)	58 (42.6)	90 (66.2)	9 (6.6)	89 (65.4)	49 (36.0)	10 (7.4)
		65 to < 75 years	94	94 (100.0)	90 (95.7)	32 (34.0)	71 (75.5)	8 (8.5)	70 (74.5)	34 (36.2)	7 (7.4)
		≥ 75 years	52	52 (100.0)	50 (96.2)	23 (44.2)	42 (80.8)	6 (11.5)	37 (71.2)	20 (38.5)	12 (23.1)
	Sex	Men	161	160 (99.4)	153 (95.0)	66 (41.0)	117 (72.7)	18 (11.2)	108 (67.1)	56 (34.8)	21 (13.0)
		Women	121	119 (98.3)	117 (96.7)	47 (38.8)	86 (71.1)	5 (4.1)	88 (72.7)	47 (38.8)	8 (6.6)
	Race	White	178	176 (98.9)	170 (95.5)	73 (41.0)	132 (74.2)	19 (10.7)	119 (66.9)	64 (36.0)	21 (11.8)
		Asian	59	58 (98.3)	56 (94.9)	18 (30.5)	36 (61.0)	1 (1.7)	41 (69.5)	16 (27.1)	3 (5.1)
		Other	45	45 (100.0)	44 (97.8)	22 (48.9)	35 (77.8)	3 (6.7)	36 (80.0)	23 (51.1)	5 (11.1)
Total	Age	< 65 years	355	352 (99.2)	330 (93.0)	153 (43.1)	226 (63.7)	25 (7.0)	169 (47.6)	70 (19.7)	31 (8.7)
		65 to < 75 years	208	208 (100.0)	201 (96.6)	88 (42.3)	150 (72.1)	19 (9.1)	130 (62.5)	61 (29.3)	17 (8.2)
		≥ 75 years	107	107 (100.0)	100 (93.5)	55 (51.4)	82 (76.6)	15 (14.0)	62 (57.9)	35 (32.7)	19 (17.8)
	Sex	Men	376	375 (99.7)	353 (93.9)	178 (47.3)	266 (70.7)	40 (10.6)	205 (54.5)	88 (23.4)	45 (12.0)
		Women	294	292 (99.3)	278 (94.6)	118 (40.1)	192 (65.3)	19 (6.5)	156 (53.1)	78 (26.5)	22 (7.5)
	Race	White	438	436 (99.5)	410 (93.6)	204 (46.6)	312 (71.2)	44 (10.0)	233 (53.2)	105 (24.0)	47 (10.7)
		Asian	109	108 (99.1)	101 (92.7)	42 (38.5)	64 (58.7)	5 (4.6)	59 (54.1)	23 (21.1)	10 (9.2)
		Other	123	123 (100.0)	120 (97.6)	50 (40.7)	82 (66.7)	10 (8.1)	69 (56.1)	38 (30.9)	10 (8.1)

Source:【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.1.1】、【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.1.2,】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.1.3】.

5.1.1.1. 年齢

65歳未満の被験者は670例中355例（53.0%）、65歳以上75歳未満の被験者は208例（31.0%）及び75歳以上の被験者は107例（16.0%）であり、65歳未満の被験者が最も多かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 1.2】）。

1件以上のTEAEが認められた被験者の割合は、年齢の各サブグループで同程度であった（Table 34）。発現割合が高かったTEAEは、高リン血症、脱毛症、下痢、口内炎、疲労、便秘及び口内乾燥であり、統合安全性解析対象集団の年齢の各サブグループの被験者の割合と同程度であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.3.1】）。Grade 3以上のTEAE、重篤なTEAE、死亡に至ったTEAE及び本薬の投与中止に至ったTEAEの発現割合は、年齢別（65歳未満及び65歳以上75歳未満、75歳以上）のサブグループでは年齢が高くなるほど発現割合が高くなる傾向があった（Table 34）。Grade 3以上のTEAE及び重篤なTEAEの発現割合は、65歳未満及び65歳以上75歳未満のサブグループ間では大きな違いを認めなかった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.5.1】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.7.1】）。

5.1.1.2. 性別

男性は670例中376例（56.1%）、女性は294例（43.9%）であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 1.2】）。

統合安全性解析対象集団では、本薬の全体的なTEAEプロファイルは男性と女性で概ね類似していた（Table 34）。最も発現割合が高いTEAE（2.1.1.2.1項）は、男女のサブグループで類似していたが、一部のTEAEは男性よりも女性の発現割合が高かった。男性の発現割合よりも女性の発現割合が10%以上高かったTEAEは、高リン血症［男性213例（56.6%）及び女性200例（68.0%）、以下同順］、下痢［143例（38.0%）及び148例（50.3%）］及び脱毛症［133例（35.4%）及び150例（51.0%）］であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.3.2】）。Grade 3以上のTEAEのうち、発現割合が高いTEAE（口内炎、貧血、低ナトリウム血症、低リン血症及び疲労）は、男女のサブグループで同程度であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.5.2】）。また、重篤なTEAEのうち、発現割合が高かったTEAE（尿路感染、急性腎障害、全身健康状態悪化、腹痛及び発熱）は、男女のサブグループで同程度であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.7.2】）。本薬の用量調節に至ったTEAEの発現割合は、男女間で概ね一致していた（Table 34）。

5.1.1.3. 人種

白人は670例中438例（65.4%）、アジア人は108例（16.1%）、その他の人種は80例（11.9%）であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 1.2】）。アジア人のうち日本人は71例（10.6%）であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.1】）。

人種のサブグループでは、TEAEの発現割合に違いはなかった（Table 34）。発現割合が高かったTEAEは、統合安全性解析対象集団の人種のサブグループで類似していたが（2.1.1.2.1項）、発現割合が高かったTEAEの一部（脱毛症、下痢、疲労及び口内乾燥）は、アジア人の発現割合が低かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.3.3】）。高リン血症は、白人が438例中270例（61.6%）、アジア人が109例中83例（76.1%）、その他の人種が123例中60例（48.8%）に認められ、白人及びその他の人種よりアジア人の発現割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.3.3】）。

Grade 3以上のTEAEは、白人が438例中312例（71.2%）、アジア人が109例中64例（58.7%）及びその他の人種が123例中82例（66.7%）に認められ、アジア人は白人及びその他の人種の発現割合よりも低かった（Table 34）。Grade 3以上のTEAE（口内炎、貧血、低ナトリウム血症、低リン血症、疲労）の発現割合は、人種間で同程度であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.5.3】）。

重篤なTEAEは、白人が438例中204例（46.6%）、アジア人が109例中42例（38.5%）及びその他の人種が123例中50例（40.7%）に認められ、アジア人の発現割合は白人又は他の人種よりも低かった（Table 34）。重篤な尿路感染、急性腎障害、腹痛及び発熱の発現割合は、人種別のサブグループ間で概ね同程度であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.7.3】）。重篤な全身健康状態低下は、白人及び他の人種で認められたが、アジア人では認められなかった。本薬の用量の調節に至ったTEAEは、人種別のサブグループ間で概ね一致していた（Table 34）。

5.1.2. ベースライン特性

5.1.2.1. ECOGパフォーマンスステータス

ベースライン時のECOG PS（0、1又は2）が本薬の安全性に及ぼす影響を評価した。ベースライン時のECOG PSが2の被験者は670例中59例（8.8%）であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 1.2】）。

TEAEの発現割合は、ECOG PSのサブグループ間の差は認められず（Table 35）、最も高頻度に発現したTEAEはサブグループ間で類似しており、統合安全性解析対象集団の本薬の安全性プロファイルと一致していた（2.1.1.2.1項）（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.3.5】）。Grade 3以上のTEAE、重篤なTEAE及び本薬の投与中止に至ったTEAEの発現割合は、ベースラインのECOG PSの悪化に伴って増加した（Table 35）。Grade 3以上の貧血の発現割合が高く、重篤な尿路感染、急性腎不全及び全身健康状態低下の発現割合が高かったことが影響したと考えられた（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.5.5】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.7.5】）。サブグループ間のTEAEの発現割合の差は、ECOG PSの悪化に伴う予測可能な差によるものと考えられた。

Table 35:　統合解析：ECOG PS別のTEAEの要約（統合安全性解析対象集団）

Pemigatinib 13.5 mg	ECOG Performance Status	N	Treatment-Emergent Adverse Events, n (%)							
			All	Treatment Related	Serious	≥ Grade 3	With a Fatal Outcome	Leading to Study Drug Interruption	Leading to Study Drug Dose Reduction	Leading to Study Drug Discontinuation
Intermittent dosing	0	149	149 (100.0)	146 (98.0)	52 (34.9)	87 (58.4)	8 (5.4)	59 (39.6)	28 (18.8)	13 (8.7)
	1	202	202 (100.0)	181 (89.6)	103 (51.0)	136 (67.3)	20 (9.9)	89 (44.1)	28 (13.9)	19 (9.4)
	2	37	37 (100.0)	34 (91.9)	28 (75.7)	32 (86.5)	8 (21.6)	17 (45.9)	7 (18.9)	6 (16.2)
Continuous dosing	0	100	100 (100.0)	97 (97.0)	28 (28.0)	62 (62.0)	3 (3.0)	78 (78.0)	40 (40.0)	6 (6.0)
	1	160	158 (98.8)	153 (95.6)	77 (48.1)	125 (78.1)	20 (12.5)	106 (66.3)	56 (35.0)	20 (12.5)
	2	22	21 (95.5)	20 (90.9)	8 (36.4)	16 (72.7)	0 (0.0)	12 (54.5)	7 (31.8)	3 (13.6)
Total	0	249	249 (100.0)	243 (97.6)	80 (32.1)	149 (59.8)	11 (4.4)	137 (55.0)	68 (27.3)	19 (7.6)
	1	362	360 (99.4)	334 (92.3)	180 (49.7)	261 (72.1)	40 (11.0)	195 (53.9)	84 (23.2)	39 (10.8)
	2	59	58 (98.3)	54 (91.5)	36 (61.0)	48 (81.4)	8 (13.6)	29 (49.2)	14 (23.7)	9 (15.3)

Source: 【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.1.5】

5.1.2.2. 肝機能及び腎機能障害

肝機能障害及び腎機能障害による本薬の薬物動態への影響は、それぞれINCB 54828-107試験及びINCB 54828-108試験にて評価した。これらの試験から得られた安全性の結果は、初回の製造販売承認申請時に提出済である。医薬品リスク管理計画書の重要な潜在的リスクには、急性腎障害、腎機能障害患者への本薬の使用、肝機能障害患者への本薬の使用を記載している。203試験及び統合解析の安全性の結果からは、肝機能及び腎機能障害ともに、更なる注意喚起を要する本薬の安全性の懸念は認められなかった。

5.2. 外因性要因

5.2.1. 地域

治験に参加した被験者の地域（北米、西欧又はその他の地域）が本薬の安全性に及ぼす影響を評価した。治験に参加した被験者の地域は北米が670例中292例（43.6%）、西欧が670例中266例（39.7%）及びその他の地域が670例中112例（16.7%）であり、北米又は西欧で治験に参加した被験者が多かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 1.2】）。その他の地域のうち、日本から参加した被験者は71例（10.6%）であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.1】）。

統合安全性解析対象集団のTEAEの発現割合は、地域間の差がなく、発現割合が高かったTEAEは各地域で概ね類似していた。発現割合が高かったTEAEは、高リン血症［北米203例（69.5%）、西欧129例（48.5%）及びその他の地域81例（72.3%）、以下同順］、下痢［119例（40.8%）、135例（50.8%）及び37例（33.0%）］、疲労［141例（48.3%）、55例（20.7%）及び20例（17.9%）］、口内乾燥［114例（39.0%）、86例（32.3%）及び22例（19.6%）］及び貧血［64例（21.9%）、44例（16.5%）及び8例（7.1%）］、脱毛症［126例（43.2%）、115例（43.2%）及び42例（37.5%）］及び口内炎［116例（39.7%）、114例（42.9%）及び48例（42.9%）］であり、一部のTEAEの発現割合は地域間で異なっていた（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.3.4】）。日本人のTEAEは、高リン血症61例（9.1%）、疲労8例（1.2%）、貧血4例（0.6%）及び低ナトリウム血症2例（0.3%）に認められた（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.1】）。

Grade 3以上のTEAEは、北米が292例中205例（70.2%）、西欧が266例中185例（69.5%）及びその他の地域が112例中68例（60.7%）に認められ、その他の地域より北米及び西欧の発現割合が高かった（Table 36）。Grade 3以上のTEAEを発現した日本から参加した被験者は35例（5.2%）であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.1】）。発現割合が高かったGrade 3以上のTEAEは、地域間で概ね類似していた。Grade 3以上のTEAEは、口内炎［北米27例（9.2%）、西欧22例（8.3%）及びその他の地域5例（4.5%）、以下同順］、貧血［18例（6.2%）、17例（6.4%）及び3例（2.7%）］、低ナトリウム血症［25例（8.6%）、8例（3.0%）及び5例（4.5%）］、低リン血症［22例（7.5%）、9例（3.4%）及び4例（3.6%）］、疲労［22例（7.5%）、11例（4.1%）及び1例（0.9%）］であり、Grade 3以上のTEAEの発現割合は地域間で異なっていた（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.5.4】）。日本におけるGrade 3以上のTEAEは、口内炎3例（0.4%）、低ナトリウム血症2例（0.3%）、低リン血症及び貧血が各1例（0.1%）に認められた。日本人ではGrade 3以上の疲労は認められなかった（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.1】）。

重篤なTEAEの発現割合は地域間で類似しており、最も多く発現した重篤なTEAEのうち、尿路感染、急性腎障害及び発熱の発現割合は地域間で類似していた。重篤な腹痛は北米が292例中12例（4.1%）、西欧が266例中2例（0.8%）及びその他の地域が112例中1例（0.9%）に認められ、北米の発現割合が高かった。日本人では重篤な腹痛は認められなかった（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.1】）。重篤な全身健康状態悪化は、西欧及びその他の地域で認められたが、北米では認められなかった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.7.4】）。

本薬の投与中止及び投与中断に至ったTEAEの発現割合は、地域の各サブグループ間で同程度であった。西欧の被験者は、他の2地域の被験者よりも本薬を減量した被験者の割合が高かった（Table 36）。

Table 36:　統合解析：地域別のTEAEの要約（統合安全性解析対象集団）

Pemigatinib 13.5 mg	Region	N	Treatment-Emergent Adverse Events, n (%)							
			All	Treatment Related	Serious	≥ Grade 3	With a Fatal Outcome	Leading to Study Drug Interruption	Leading to Study Drug Dose Reduction	Leading to Study Drug Discontinuation
Intermittent dosing	North America	200	200 (100.0)	188 (94.0)	96 (48.0)	135 (67.5)	12 (6.0)	79 (39.5)	25 (12.5)	19 (9.5)
	Western Europe	132	132 (100.0)	123 (93.2)	58 (43.9)	87 (65.9)	14 (10.6)	64 (48.5)	30 (22.7)	12 (9.1)
	Rest of World	56	56 (100.0)	50 (89.3)	29 (51.8)	33 (58.9)	10 (17.9)	22 (39.3)	8 (14.3)	7 (12.5)
Continuous dosing	North America	92	90 (97.8)	87 (94.6)	40 (43.5)	70 (76.1)	6 (6.5)	60 (65.2)	29 (31.5)	11 (12.0)
	Western Europe	134	133 (99.3)	129 (96.3)	55 (41.0)	98 (73.1)	14 (10.4)	95 (70.9)	60 (44.8)	14 (10.4)
	Rest of World	56	56 (100.0)	54 (96.4)	18 (32.1)	35 (62.5)	3 (5.4)	41 (73.2)	14 (25.0)	4 (7.1)
Total	North America	292	290 (99.3)	275 (94.2)	136 (46.6)	205 (70.2)	18 (6.2)	139 (47.6)	54 (18.5)	30 (10.3)
	Western Europe	266	265 (99.6)	252 (94.7)	113 (42.5)	185 (69.5)	28 (10.5)	159 (59.8)	90 (33.8)	26 (9.8)
	Rest of World	112	112 (100.0)	104 (92.9)	47 (42.0)	68 (60.7)	13 (11.6)	63 (56.3)	22 (19.6)	11 (9.8)

Source: 【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.1.4】

5.3. 薬物相互作用

203試験は、2021年6月30日のデータカットオフの時点で41例中14例が本薬13.5 mg QDのID投与、27例が13.5 mg QDのCD投与を受けていた。本薬の薬物動態（PK）及びPKに対する共変量の影響は、骨髄増殖性腫瘍患者、CCA患者及び全被験者で同様であると予想される。したがって、203試験のPKの結果を胆管癌の新薬承認申請の裏付けとなる母集団PKモデルに使用した結果（101試験、102試験及び202試験）と組み合わせて、先に開発したモデルの妥当性を確認する。

本薬は主にCYP3A4で代謝されるため、CYP3A4誘導剤又は阻害剤の併用時には注意が必要である。

5.4. 妊娠及び授乳時の使用

妊婦への本薬の使用に関する結果は得られていない。しかし、動物での所見及び本薬の作用機序に基づくと、妊婦に投与した場合、本薬は胎児に害を及ぼす可能性がある。本薬又はその代謝物のヒト乳汁への排泄又は哺乳中の乳児若しくは乳汁の分泌に対する本薬の影響に関する結果は得られていない。

5.5. 過量投与

臨床試験で検討した本薬の最高1日総用量は101試験の20 mg QDであった。この用量で用量制限毒性は認められなかった。本薬の過量投与が疑われる場合、一般的な対症療法で治療すべきである。現在までに、本薬の過量投与の臨床経験はない。

5.6. 薬物乱用

本薬の乱用の可能性は不明である。

5.7. 離脱症状及び反跳現象

本薬の離脱症状及び反跳現象は認められなかった。

5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本薬の血液脳関門の通過度は極めて低く、精神機能に影響を及ぼすことはないと考えられる。

6. 市販後データ

本薬は、2020年4月17日（国際誕生日）に米国で治療歴のある線維芽細胞増殖因子受容体2（*FGFR2*）融合又はその他の再構成を伴う切除不能な局所進行又は転移性胆管癌の成人患者の治療薬として初めて承認され、日本では2021年3月23日にがん化学療法後に増悪した*FGFR2*融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌の患者の治療薬として承認された。日本の医薬品市販直後調査は2021年11月30日に終了している。本薬は2022年4月時点で、38ヵ国で承認されている。

ペミガチニブの発売から2021年10月16日までの世界累積曝露量は、約282.32／人年である。

市販されているペミガチニブの安全性データを検討した結果、新規の重大な安全性の問題は認められておらず、安全性プロファイルは臨床試験の結果から得られたプロファイルと同様であった。ペミガチニブのベネフィット・リスク評価は全体として良好であり変更はなかった。

7. 安全性の結論

7.1. 203試験の安全性

*FGFR1*遺伝子再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍患者に本薬13.5 mgを1日1回のID投与（2週間投与／1週間休薬）又はCD投与した際の本薬の安全性プロファイルは許容可能であった。

本薬の予定投与量の80%以上を投与された被験者の割合は、CD投与よりID投与の割合が高かったが、投与中止に至ったTEAEの内容及び発現割合は両投与間で概ね類似していたことから、発現したTEAEは本薬の減量、投与中断及びその他の臨床的な処置により適切に管理されていたことが示された。また、CD投与の安全性プロファイルは、本薬の用量調節により臨床的に管理可能であった。

個々の臨床検査値のパラメータには散発的な変動が認められたが、本薬のID投与又はCD投与では全般的な安全性プロファイルに一貫した意味のある差は認められなかった。

*FGFR1*遺伝子再構成を有する骨髄性／リンパ性腫瘍患者に本薬13.5 mgを1日1回ID投与又はCD投与したときの忍容性は概ね良好であり、TEAEにより本薬の投与を中止した割合は低かった。

本薬13.5 mgを1日1回ID投与又はCD投与した際の重篤な高リン血症は少なく、重篤な低リン血症は発現しなかったため、本薬をID投与及びCD投与した際の高リン血症及び低リン血症は、管理可能であった。

発現割合の高いTEAE（脱毛症、下痢、口内炎、貧血、便秘及び口内乾燥）は、FGFR阻害の機序及び／又は対象疾患の病態と一致しており、がん患者集団での使用は許容可能であると考えられた。

リン酸濃度の初期上昇及びFGFR阻害の標的効果を除き、血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査及び尿検査の結果に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。バイタルサイン及びECGパラメータのベースラインからの平均変化量は概して小さく、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

本薬に関連した血清クレアチニンの増加は、有機カチオントランスポーター2によるクレアチニンの尿細管分泌の遮断を反映しており、腎毒性作用を示すものではなかった。

7.2. 統合解析の安全性

統合安全性解析対象集団の本薬の投与中断に至ったTEAE及び減量に至ったTEAEにおけるID投与及びCD投与の差は、INCB 54828-203試験の2つの投与スケジュールの差と概ね一致していた。統合安全性解析対象集団の本薬のCD投与では、ID投与と比較して新たな安全性の懸念は認められなかった。

7.3. 日本人における安全性

203試験及び102試験の結果から、本薬13.5 mg QDをID投与（2週間投与／1週間休薬）又はCD投与した際の本薬の安全性プロファイルは、日本人においても許容可能であることが示唆された。

203試験の結果より、骨髄増殖性腫瘍を有する日本人被験者2例のうち、1例はGrade 3の高トランスアミナーゼを認めたが、本薬の投与中断及び6.0 mgに減量してCD投与の継続が可能であった。また、別の1例はGrade 4の好中球減少症を認めたため本薬を9.0 mgに減量したが、その後開始用量である13.5 mgに変更し、疾患進行による死亡の4日前まで本薬の投与継続が可能であった。

102試験の結果より、進行性悪性固形腫瘍を有する日本人被験者に、本薬9、13.5及び18 mg QDをID投与並びに13.5 mg QDをCD投与した際の安全性プロファイルは忍容可能であることが示された。治験薬投与後に高頻度に発現した有害事象は、本薬の標的薬理作用であるFGFR経路の阻害及び／又は原疾患と一致しており、その発現割合は、CD投与で投与を受けた被験者の方が、ID投与で投与を受けた被験者に比べて高かった。CD投与の被験者におけるGrade 3以上のTEAE、重篤なTEAE及び本薬の投与中止に至ったTEAEの発現割合は、ID投与と同程度又はID投与よりも低く、CD投与における有害事象は管理可能であると考えられた。

203試験及び102試験の結果より、日本人においても本薬13.5 mg QDをCD投与した際に、13.5 mg QDをID投与した際の安全性に追加される新たな懸念はないと考えられた。

8. 参考文献

ペマジール®錠4.5mg 添付文書. 第2版, インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社, 2021年6月改訂.

APPENDIX 1. 203 試験：重篤な TEAE の一覧

Participant Number (Age/Sex)	Start Day / End Day	System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Toxicity Grade	Related to Pemigatinib	Action Taken on Pemigatinib	Outcome	Serious If Yes, Categ.[a]	Also Related to [b]	Action Taken on Event
[redacted] (5[redacted])	1158 / 1160	肝胆道系障害 （胆嚢炎） [CHOLECYSTITIS]	3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	None	Procedure or Non-Drug Therapy Performed
[redacted] (6[redacted])	86 / 90	感染症および寄生虫症 （肺炎） [LUNG INFECTION]	3	No	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	Yes: 3	Concomitant Medication
[redacted] (7[redacted]	396 / 449	感染症および寄生虫症 （骨髄炎） [OSTEOMYELITIS RIGHT 5TH METATARSAL]*	4	Yes	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	Yes: 4/6	None	Procedure or Non-Drug Therapy Performed
[redacted] (6[redacted])	-4 / -1	代謝および栄養障害 （高カルシウム血症） [HYPERCALCEMIA]*	3	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	Yes: 2	Concomitant Medication
	67 / 70	代謝および栄養障害 （高カルシウム血症） [HYPERCALCEMIA]	4	No	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	Yes: 5	Concomitant Medication/ Procedure or Non-Drug Therapy Performed
	131 / 132	代謝および栄養障害 （高カルシウム血症） [HYPERCALCEMIA]	4	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	Yes: 5	None
	225 / 230	心臓障害 （心不全） [HEART FAILURE WITH REDUCED LEFT VENTRICLE EJECTION FRACTION]	3	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	Yes: 4	-	Concomitant Medication/ Procedure or Non-Drug Therapy Performed

Participant Number (Age/Sex)	Start Day / End Day	System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Toxicity Grade	Related to Pemigatinib	Action Taken on Pemigatinib	Outcome	Serious If Yes, Categ.[a]	Also Related to [b]	Action Taken on Event
[redacted] (6[redacted])	17 /19	腎および尿路障害 （急性腎障害） [ACUTE KIDNEY INJURY]	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	Yes: 3	Concomitant Medication/ Other
	17 /23	代謝および栄養障害 （高リン血症） [HYPERPHOSPHATEMIA]	3	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	None	Concomitant Medication/ Procedure or Non-Drug Therapy Performed
	29 /31	神経系障害 （痙攣発作） [SEIZURE]	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	Yes: 5	Procedure or Non-Drug Therapy Performed
	45 / 47	一般・全身障害および投与部位の状態 （疼痛） [GENERALIZED BODYACHE]	3	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	None	Concomitant Medication
	55 / 55	損傷、中毒および処置合併症 （転倒） [MECHANICAL FALL]	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	None	Other
	62 / 67	感染症および寄生虫症 （尿路感染） [URINARY TRACT INFECTION]	3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	None	Concomitant Medication
	66 /106	傷害、中毒および処置合併症 （皮膚擦過傷） [ABRASION WOUND CAUSED BY EXCESSIVE CLEANING]	2	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	Yes: 4	None	Concomitant Medication/ Procedure or Non-Drug Therapy Performed
	135 / 177	代謝および栄養障害 （カルシフィラキシス） [CALCIPHYLAXIS]	4	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	Yes: 2/4	None	Concomitant Medication/ Other

Participant Number (Age/Sex)	Start Day / End Day	System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Toxicity Grade	Related to Pemigatinib	Action Taken on Pemigatinib	Outcome	Serious If Yes, Categ.[a]	Also Related to [b]	Action Taken on Event
	184 /203	代謝および栄養障害 （発育不全） [FAILURE TO THRIVE]*	3	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	None	None
[redacted] (6[redacted]/[redacted])	729 / 736	腎および尿路障害 （急性腎障害） [ACUTE RENAL FAILURE]	3	Yes	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4/6	Yes: 1,5	Concomitant Medication/ Procedure or Non-Drug Therapy Performed
[redacted] (6[redacted]/[redacted])	26 / 40	感染症および寄生虫症 （丹毒） [ERYSIPELAS OF THE TWO LOWER LIMBS]	3	Yes	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	Yes: 5	Concomitant Medication/ Procedure or Non-Drug Therapy Performed
	48 / 62	感染症および寄生虫症 （丹毒） [PSEUDO ERYSIPELAS]	3	Yes	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	Yes: 4,5	Concomitant Medication
	122 / 124	神経系障害 （失神） [LOSS OF CONSCIOUSNESS VASOVAGAL SYNCOPE DUE TO HEART DISEASE]	3	Yes	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	Yes: 5	Concomitant Medication
	410 / 419	血管障害 （大動脈狭窄） [PROGRESSION OF AORTIC STENOSIS]	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	Yes: 5	Procedure or Non-Drug Therapy Performed
[redacted] (5[redacted]/[redacted])	64 / 172	皮膚および皮下組織障害 （脱毛症） [ALOPECIA]	2	Yes	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	Yes: 6	None	Concomitant Medication/ Procedure or Non-Drug Therapy Performed

Participant Number (Age/Sex)	Start Day / End Day	System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Toxicity Grade	Related to Pemigatinib	Action Taken on Pemigatinib	Outcome	Serious If Yes, Categ.[a]	Also Related to [b]	Action Taken on Event
[redacted] (4[redacted])	136 / 139	一般・全身障害および投与部位の状態 （全身健康状態悪化） [WORSENING OF GENERAL CONDITION]	3	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	Yes: 2	None
[redacted] (6[redacted])	36 / 44	臨床検査 （トランスアミナーゼ上昇） [TRANSAMINITIS]	4	Yes	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 6	None	None
[redacted] (4[redacted])	55 /58	感染症および寄生虫症 （敗血症） [SEPSIS]	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	Yes: 2,5	Concomitant Medication
	94 /128	感染症および寄生虫症 （ステノトロフォモナス感染） [INFECTION STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA]	3	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 6	None	Concomitant Medication
[redacted] (6[redacted])	24 / -	生殖系および乳房障害 （性器浮腫） [SCORTAL- AND PENIS ENDEMA]	3	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Yes: 4	None	None
	24 /28	腎および尿路障害 （腎後性腎不全） [ACUTE POSTRENAL KIDNEY FAILURE]	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	None	Procedure or Non-Drug Therapy Performed
		腎および尿路障害 （尿閉） [URINARY RETENTION]	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	None	None
[redacted] (7[redacted])	82 / 83	筋骨格系および結合組織障害 （脊椎痛） [VERTEBRAE PAIN]	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING	Yes: 4	Yes: 5	Concomitant Medication

Participant Number (Age/Sex)	Start Day / End Day	System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Toxicity Grade	Related to Pemigatinib	Action Taken on Pemigatinib	Outcome	Serious If Yes, Categ.[a]	Also Related to [b]	Action Taken on Event
	128 / 137	筋骨格系および結合組織障害 （脊椎痛） [VERTEBRAE PAIN]	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING	Yes: 4	Yes: 5	Procedure or Non-Drug Therapy Performed
[redacted] (6[redacted]/[redacted])	74 / 88	一般・全身障害および投与部位の状態 （胸痛） [THORACIC PAIN]	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	Yes: 2/4	Yes: 3	Concomitant Medication/ Procedure or Non-Drug Therapy Performed/ Other
[redacted] (7[redacted]/[redacted])	104 / 104	腎および尿路障害 （膀胱タンポナーデ） [BLADDER TAMPONADE]	3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	None	Other
	104 / 120	腎および尿路障害 （急性腎障害） [ACUTE RENAL FAILURE]	4	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	Yes: 4	Yes: 2	Procedure or Non-Drug Therapy Performed
	104 / 131	腎および尿路障害 （膀胱閉塞） [BLADDER OBSTRUCTION]	4	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	Yes: 4	None	None
	129 / 131	腎および尿路障害 （急性腎障害） [ACUTE RENAL FAILURE]	4	No	NOT APPLICABLE	FATAL	Yes: 3/4/5	Yes: 2	None
[redacted] (6[redacted]/[redacted])	56 / 60	一般・全身障害および投与部位の状態 （多臓器機能不全症候群） [MULTIORGAN FAILURE (PROGRESSION DISEASE)]	4	No	DRUG WITHDRAWN	FATAL	Yes: 2/3	Yes: 2	Concomitant Medication/ Other
[redacted] (7[redacted]/[redacted])	646 / 666	感染症および寄生虫症 （角膜膿瘍） [CORNEAL ABSCESS RIGHT EYE]	3	Yes	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 6	None	Concomitant Medication

Participant Number (Age/Sex)	Start Day / End Day	System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Toxicity Grade	Related to Pemigatinib	Action Taken on Pemigatinib	Outcome	Serious If Yes, Categ.[a]	Also Related to [b]	Action Taken on Event
[redacted] (4[redacted])	99 / 115	一般・全身障害および投与部位の状態 （発熱） [FEVER]	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	None	Concomitant Medication/ Procedure or Non-Drug Therapy Performed/ Other
[redacted] (6[redacted])	-25 / -21	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） （癌疼痛） [PAIN TO THE RIGHT TIGHT DUE TO MYELOID SARCOMA]*	3	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	Yes: 2	Concomitant Medication
	80 / 99	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） （悪性新生物進行） [MYELOID SARCOMA OF RIGHT THIGH]	4	No	NOT APPLICABLE	FATAL	Yes: 3/4	Yes: 2	Procedure or Non-Drug Therapy Performed
[redacted] (7[redacted])	545 / 548	傷害、中毒および処置合併症 （企図的過量投与） [OVERDOSE OF ANTIDEPRESSIVE DRUGS APPARENTLY INTENTIONAL]	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	Yes: 5	Procedure or Non-Drug Therapy Performed
[redacted] (6[redacted])	343 /364	精神障害 （錯乱状態） [CONFUSION]	3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	Yes: 1,5	Procedure or Non-Drug Therapy Performed/ Other

Participant Number (Age/Sex)	Start Day / End Day	System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Toxicity Grade	Related to Pemigatinib	Action Taken on Pemigatinib	Outcome	Serious If Yes, Categ.[a]	Also Related to [b]	Action Taken on Event
	365 / 371	筋骨格系および結合組織障害 （脊椎扁平化） [VERTEBRAL FLATTERING]	3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	Yes: 5	Concomitant Medication/ Procedure or Non-Drug Therapy Performed
	897 / 944	心臓障害 （完全房室ブロック） [COMPLETE ATRIO VENTRICULAR BLOCK]	3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4/5/6	None	Procedure or Non-Drug Therapy Performed
[redacted] (5[redacted])	3 / -	傷害、中毒および処置合併症 （硬膜下血腫） [ACUTE SUBDURAL HEMATOMA]	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING	Yes: 4	Yes: 5	Concomitant Medication
	5 / 20	呼吸器、胸郭および縦隔障害 （誤嚥性肺炎） [ASPIRATION PNEUMONIA]	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Yes: 4	Yes: 5	Concomitant Medication

Note: An asterisk (*) after AE Reported Term indicates the AE was not treatment-emergent.
[a] Seriousness Categories: 1 = Congenital Anomaly or Birth Defect; 2 = Significant Disability; 3 = Death; 4 = Hospitalization; 5 = Life Threatening; 6 = Other Medically Important Event.
[b] Related to something other than Pemigatinib: 1 = Concomitant Therapy; 2 = Disease Progression; 3 = Study Disease; 4 = Study Procedure; 5 = Other Medical Condition.
Source: 【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.2】

APPENDIX 2. 102 試験：重篤な TEAE の一覧

パート1

治療グループ：9 mg ID

Participant Number (Age/Sex)	［System Organ Class］ Preferred Term (AE Reported Term)	Start Day / End Day	CTC Grade/Serious AE?	Related to INCB054828 (Action Taken Concerning INCB054828)	Action Taken Regarding This Event	Outcome
[redacted]/(6[redacted]/F)	[代謝および栄養障害] 食欲減退 (ANOREXIA)	52 / 57	Grade 3/Yes	No (Drug Interrupted)	Concomitant Medication	RECOVERED/RESOLVED
	[一般・全身障害および投与部位の状態] 医療機器関連合併症 (GASTRODUODENAL STENT DAMAGE)	118 / 125	Grade 3/Yes	No (Drug Interrupted)	Procedure Or Non-Drug Therapy	RECOVERED/RESOLVED

治療グループ：13.5 mg ID

Participant Number (Age/Sex)	［System Organ Class］ Preferred Term (AE Reported Term)	Start Day / End Day	CTC Grade/Serious AE?	Related to INCB054828 (Action Taken Concerning INCB054828)	Action Taken Regarding This Event	Outcome
[redacted]/(5[redacted]/F)	[肝胆道系障害] 胆管炎 (CHOLANGITIS)	16 / 22	Grade 3/Yes	No (Dose Not Changed)	Procedure Or Non-Drug Therapy/Concomitant Medication	RECOVERED/RESOLVED
	[血液およびリンパ系障害] 貧血 (ANEMIA)	64 / 71	Grade 3/Yes	No (Drug Interrupted)	Concomitant Medication	RECOVERING/RESOLVING
	[胃腸障害] 小腸出血 (SUSPECT OF SMALL INTESTINAL HEMORRHAGE)	93 / 103	Grade 3/Yes	No (Drug Interrupted)	Concomitant Medication	RECOVERING/RESOLVING
	[肝胆道系障害] 胆管炎 (CHOLANGITIS)	120 / 127	Grade 3/Yes	No (Dose Not Changed)	Procedure Or Non-Drug Therapy/Concomitant Medication	RECOVERED/RESOLVED

Participant Number (Age/Sex)	[System Organ Class] Preferred Term (AE Reported Term)	Start Day / End Day	CTC Grade/Serious AE?	Related to INCB054828 (Action Taken Concerning INCB054828)	Action Taken Regarding This Event	Outcome
	[胃腸障害] 小腸出血 (SUSPECT OF SMALL INTESTINAL HEMORRHAGE)	129 / 135	Grade 3/Yes	No (Drug Interrupted)	Concomitant Medication	RECOVERING/RESOLVING
	[肝胆道系障害] 胆管炎 (CHOLANGITIS)	236 / 241	Grade 3/Yes	No (Dose Not Changed)	Procedure Or Non-Drug Therapy/Concomitant Medication	RECOVERED/RESOLVED
	[胃腸障害] 食道静脈瘤 (GASTROOESOPHAGEAL VARICES)	244 / 250	Grade 2/Yes	No (Drug Interrupted)	Procedure Or Non-Drug Therapy	RECOVERED/RESOLVED
	[胃腸障害] 食道静脈瘤出血 (THE BLEEDING FROM ESOPHAGEAL VARICES)	260 / 267	Grade 3/Yes	No (Not Applicable)	Procedure Or Non-Drug Therapy/Concomitant Medication	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]/(6[redacted]/M)	[呼吸器、胸郭および縦隔障害] 胸水 (PLEURAL EFFUSION)	135 / 154	Grade 3/Yes	No (Not Applicable)	Procedure Or Non-Drug Therapy	RECOVERING/RESOLVING

治療グループ：18 mg ID

Participant Number (Age/Sex)	[System Organ Class] Preferred Term (AE Reported Term)	Start Day / End Day	CTC Grade/Serious AE?	Related to INCB054828 (Action Taken Concerning INCB054828)	Action Taken Regarding This Event	Outcome
[redacted]/(6[redacted]/M)	[肝胆道系障害] 胆管炎 (CHOLANGITIS*)	-15 / -10	Grade 3/Yes	No (Not Applicable)	Concomitant Medication	RECOVERED/RESOLVED

Participant Number (Age/Sex)	［System Organ Class］ Preferred Term (AE Reported Term)	Start Day / End Day	CTC Grade/Serious AE?	Related to INCB054828 (Action Taken Concerning INCB054828)	Action Taken Regarding This Event	Outcome
[redacted]/(5[redacted]/M)	[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）] 腫瘍疼痛 (WORSENING OF TUMOR PAIN)	40 / -	Grade 3/Yes	No (Not Applicable)	None	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
[redacted]/(7[redacted]/M)	[胃腸障害] 十二指腸潰瘍 (DUODENAL ULCER)	15 / 28	Grade 3/Yes	No (Drug Interrupted)	Procedure Or Non-Drug Therapy/Concomitant Medication	RECOVERED/RESOLVED
	[肝胆道系障害] 胆汁うっ滞性黄疸 (OBSTRUCTIVE JAUNDICE)	41 / 48	Grade 3/Yes	No (Not Applicable)	None	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

パート2

治療グループ13.5 mg CD

Participant Number (Age/Sex)	［System Organ Class］ Preferred Term (AE Reported Term)	Start Day / End Day	CTC Grade/Serious AE?	Related to INCB054828 (Action Taken Concerning INCB054828)	Action Taken Regarding This Event	Outcome
[redacted]/(6[redacted]/M)	[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）] 中枢神経系転移 (METASTASES TO CENTRAL NERVOUS SYSTEM)	12 / 34	Grade 3/Yes	No (Not Applicable)	Procedure Or Non-Drug Therapy	RECOVERING/RESOLVING
[redacted]/(7[redacted]/M)	[免疫系障害] 造影剤反応 (ALLERGIC REACTION FOR CONTRAST AGENT)	119 / 120	Grade 3/Yes	No (Not Applicable)	Concomitant Medication	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]/(6[redacted]/M)	[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）] 悪性新生物進行 (WORSENING OF COLORECTAL CANCER)	59 / 59	Grade 4/Yes	No (Not Applicable)	None	FATAL
[redacted]/(5[redacted]/F)	[肝胆道系障害] 胆管炎 (CHOLANGITIS)	62 / 85	Grade 3/Yes	No (Not Applicable)	Procedure Or Non-Drug Therapy/Concomitant Medication	RECOVERING/RESOLVING
	[肝胆道系障害] 胆管炎 (CHOLANGITIS*)	87 / 98	Grade 2/Yes	No (Not Applicable)	Concomitant Medication	RECOVERING/RESOLVING
[redacted]/(6[redacted]/M)	[一般・全身障害および投与部位の状態] 発熱 (FEVER)	62 / 70	Grade 3/Yes	No (Not Applicable)	Concomitant Medication	RECOVERED/RESOLVED

Participant Number (Age/Sex)	[System Organ Class] Preferred Term (AE Reported Term)	Start Day / End Day	CTC Grade/Serious AE?	Related to INCB054828 (Action Taken Concerning INCB054828)	Action Taken Regarding This Event	Outcome
[redacted]/(6[redacted]/M)	[神経系障害] 脊髄圧迫 (SPINAL CORD COMPRESSION)	57 / 70	Grade 3/Yes	No (Not Applicable)	Procedure Or Non-Drug Therapy	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
[redacted]/(7[redacted]/M)	[腎および尿路障害] 血尿 (HEMATURIA)	231 / 238	Grade 3/Yes	Yes (Not Applicable)	Procedure Or Non-Drug Therapy/Concomitant Medication	RECOVERING/RESOLVING
[redacted]/(7[redacted]/F)	[呼吸器、胸郭および縦隔障害] 肺出血 (PULMONARY HEMORRHAGE*)	-93 / -85	Grade 3/Yes	No (Not Applicable)	Concomitant Medication	RECOVERING/RESOLVING
	[呼吸器、胸郭および縦隔障害] 肺出血 (PULMONARY HEMORRHAGE*)	-68 / -65	Grade 3/Yes	No (Not Applicable)	Procedure Or Non-Drug Therapy/Concomitant Medication	RECOVERING/RESOLVING
	[呼吸器、胸郭および縦隔障害] 胸水 (PLEURAL EFFUSION*)	-31 / -9	Grade 3/Yes	No (Not Applicable)	Procedure Or Non-Drug Therapy	RECOVERED/RESOLVED
	[感染症および寄生虫症] 肺炎 (PNEUMONIA*)	-29 / -9	Grade 3/Yes	No (Not Applicable)	Procedure Or Non-Drug Therapy/Concomitant Medication	RECOVERED/RESOLVED
	[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）] 悪性新生物進行 (PRIMARY DISEASE PROGRESSION)	7 / 11	Grade 4/Yes	No (Drug Withdrawn)	Concomitant Medication	FATAL

Participant Number (Age/Sex)	[System Organ Class] Preferred Term (AE Reported Term)	Start Day / End Day	CTC Grade/Serious AE?	Related to INCB054828 (Action Taken Concerning INCB054828)	Action Taken Regarding This Event	Outcome
[redacted]/(3[redacted]/F)	[筋骨格系および結合組織障害] 筋力低下 (LEFT UPPER LIMB WEAKNESS*)	-8 / -6	Grade 1/Yes	No (Not Applicable)	Concomitant Medication	RECOVERED/RESOLVED
	[呼吸器、胸郭および縦隔障害] 呼吸困難 (DYSPNEA)	60 / 62	Grade 4/Yes	No (Not Applicable)	None	FATAL
[redacted]/(5[redacted]/F)	[胃腸障害] 便秘 (CONSTIPATION)	41 / 48	Grade 3/Yes	No (Drug Interrupted)	Concomitant Medication	RECOVERING/RESOLVING
[redacted]/(6[redacted]/M)	[臨床検査] アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (AST INCREASED)	19 / 23	Grade 3/Yes	Yes (Drug Interrupted)	Concomitant Medication	RECOVERING/RESOLVING
	[臨床検査] アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ALT INCREASED)	19 / 26	Grade 3/Yes	Yes (Drug Interrupted)	Concomitant Medication	RECOVERING/RESOLVING
	[代謝および栄養障害] 食欲減退 (ANOREXIA)	48 / 56	Grade 3/Yes	No (Not Applicable)	Concomitant Medication	RECOVERED/RESOLVED

Note 1: Treatment-Emergent AEs were any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after first dose of study medication and prior to or on 30 days after the last dose.
Note 2: An asterisk (*) after AE Reported Term indicates the AE was not treatment-emergent.
Source: 【モジュール5.3.3.2、102試験CSR Listing 2.7.7.1】及び【モジュール5.3.3.2、102試験CSR Listing 2.7.7.2】

1.　　2.7.2 で引用した参考文献

【モジュール 2.7.2、第 4 項】を参照のこと。

2.　　2.7.3 で引用した参考文献

【モジュール 2.7.3、第 7 項】を参照のこと。

3.　　2.7.4 で引用した参考文献

【モジュール 2.7.4、第 8 項】を参照のこと。

1. INCB 54828-102試験（参考資料、モジュール5.3.3.2）

試験の標題：日本人進行性悪性腫瘍患者を対象としたINCB054828の安全性及び忍容性の非盲検、用量漸増、用量拡大、第I相試験

治験実施施設及び地域：10施設（日本）

試験期間：2017年8月1日～2020年3月4日

試験の相：第1相

目的

主要目的

日本人患者におけるペミガチニブ（本薬）の安全性、忍容性、用量制限毒性（DLT）を評価し、最大耐量及び／又は第2相臨床試験推奨用量を決定すること。

副次目的

- 測定可能病変（固形腫瘍のみ）を有する日本人患者における本薬の奏効率（ORR）を評価することによって予備的有効性を評価すること。
- 日本人患者における本薬の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を評価すること。

探索的目的

- 奏効期間（DOR）及び無増悪生存期間（PFS）に基づいて予備的な有効性を評価すること。
- 潜在的なバイオマーカーを探索すること。

試験デザイン

本試験は進行性固形腫瘍を有する日本人患者を対象とした非盲検、用量漸増、用量拡大試験である。本試験は2つのパートに分けて実施した。

パート1：標準的な3 + 3デザインにより2週間経口投与／1週間休薬（間欠投与）のスケジュールで本薬9 mg 1日1回（QD）を開始用量として用量漸増し、本薬の安全性、忍容性及び薬理活性を評価した。次の用量レベルに増量する前に各用量レベルの安全性及び忍容性を21日間（サイクル1）観察した。一連のコホートにおいて用量の増量は50%以下に制限した。

パート2：線維芽細胞増殖因子（*FGF*）又は線維芽細胞増殖因子受容体（*FGFR*）遺伝子の異常が確認された進行性悪性固形腫瘍を有する被験者にパート1で選択した用量である13.5 mgを投与し、本薬の安全性、忍容性、薬理活性及び予備的有効性を更に評価した。各実施医療機関での検査により特定された*FGF*/*FGFR*異常に基づいて試験に組み入れ、その後中央検査機関にて*FGF*/*FGFR*異常を確認した。

治験実施計画書第6版の改訂以降、改訂された治験実施計画書に基づき適切と判断された被験者は、本薬13.5 mgの連日投与スケジュールでの投与を可能とした。さらに、間欠投与又は連日投与スケジュールで13.5 mgの投与を受けていた被験者は、18 mgまで増量することを可能とした。

被験者数（計画時及び解析時）

最大54例の登録を計画し、44例が登録された。本試験に組み入れられた全44例を有効性評価可能集団、安全性解析対象集団及びPK/PD解析対象集団とした。

対象集団（選択基準及び除外基準）

選択基準

以下の基準の全てを満たす患者を本試験に組み入れることとした。

1. 日本国内で生まれた日本人。日本で生まれ、日本国外に居住した期間の合計が10年を超えず、母方及び父方の日本人祖先をたどることができる患者。
2. 同意説明文書に署名した時点で年齢が20歳以上の男女。
3. パート1：組織学的検査により進行性悪性固形腫瘍が確認された患者。低用量の拡大コホートに組み入れられた患者は*FGF/FGFR*異常が確認されていることとし、バイオマーカー検査のためにベースライン時及び投与期間中に腫瘍生検を実施しなければならない。
4. パート2：組織学的検査により*FGF/FGFR*異常を伴う進行性悪性固形腫瘍が確認された患者。
5. 適切な治療選択肢がない進行性又は転移性及び再発性の腫瘍を有する患者。
6. 予測される余命が12週間超の患者。
7. 米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）のパフォーマンスステータスがパート1では0又は1、パート2では0、1又は2の患者。
8. 組み入れられた全ての患者でゲノム検査を必須とする。7枚以上の腫瘍試料スライドが保存されている、又は7枚以上の未染色スライドを提供するために投与前に腫瘍生検を受ける意思がある患者。ベースラインの保存腫瘍生検の使用が許容されるが、採取から2年を超えないものとする（採取から1年以内かつ最後の治療が終了した後に採取されていることが望ましい）。2年超を経過している検体を有する患者及び／又は中央検査機関からのシーケンシングの報告書が存在する患者は、腫瘍生検又は腫瘍検体に関する要件の免除について、治験依頼者のメディカルモニターからの承認が必要となる。
9. 本試験への同意説明文書に署名する意思がある患者。
10. 女性患者は妊娠可能な場合、医学的に許容される避妊法を用いることに同意し、授乳中ではなく、治験薬投与開始前の妊娠検査で陰性でなければならない。または、スクリーニングの時点で以下のいずれかに該当し、妊娠の可能性がないことが確認されていなければならない。
    a. 閉経状態にある（50歳を過ぎており、かつ全ての外因性ホルモン治療を中止した後に無月経状態が12ヵ月以上継続している）。

       注：化学療法又は放射線療法によって無月経状態が12ヵ月以上続いていた女性患者は妊娠可能とみなし、適切な避妊法の使用への同意を求める。

    b. 子宮摘出術、両側卵巣摘出術又は両側卵管摘出術による不可逆的な外科的不妊手術（卵管結紮術は除く）を受けた記録がある。
11. 全ての妊娠可能な女性患者は、スクリーニング時点から治験薬の最終投与後30日目（月経周期に基づく）まで、治験参加中は避妊が必要であることを理解し、同意しなければならない。
    a. 男性患者は、治験期間中及び治験薬の最終投与後3ヵ月間の休薬期間中は妊娠可能な女性との避妊法を用いない性交を避けること。治験薬投与開始から治験薬投与中止6ヵ月後までは精子を提供しない。

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する患者は本試験から除外することとした。

1. 理由を問わず何らかの適応症に対して他の治験薬の治療を受けている、又は本試験の治験薬初回投与前の21日以内若しくは半減期の5倍（マイトマイシンC又はニトロソウレア剤は6週間、チロシンキナーゼ阻害剤は7日）以内のいずれか長い方に抗癌薬物療法を受けた患者。
   注：患者は本試験前に受けた治療により発現した有害事象から回復していなければならない（ベースライン時点でグレード1以下）。
2. 選択的FGFR阻害剤の投与歴を有する患者。
3. 治験実施計画書で規定した臨床検査値及び既往歴に関連するパラメータの範囲から外れている患者。
   a. ヘモグロビン値が8.5 g/dL以下。
   b. 血小板数が75×10^9/L以下。
   c. 好中球絶対数が1.0×10^9/L以下。
   d. 総ビリルビン値が実施医療機関の基準値上限（ULN）の1.5倍以上（原発性癌及び／又は転移との関連があり、メディカルモニターにより承認されている場合はULNの3倍まで許容される）。
   e. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼの値がULNの3倍以上（原発性癌及び／又は転移との関連があり、メディカルモニターにより承認されている場合はULNの5倍まで許容される）。
   f. アルカリホスファターゼ値がULNの2.5倍以上（原発性癌及び／又は転移との関連があり、メディカルモニターにより承認されている場合はULNの5倍まで許容される）。
   g. 血清カルシウム値が実施医療機関の正常範囲外、又は血清アルブミン値が実施医療機関の正常範囲外の場合、血清アルブミンで補正したカルシウム値が実施医療機関の正常範囲外。
   h. Cockcroft-Gault式に基づいて計算されたクレアチニンクリアランス値が50 mL/分以下。
   i. 血清リン値が実施医療機関の正常範囲のULNを超える。
   j. 副甲状腺ホルモン値が実施医療機関の正常範囲のULNの1.5倍を超える。
4. 軟部組織、腎臓、腸、心筋、又は肺等（ただし、これらに限定されない）の異所性ミネラル化／石灰化の既往を有する及び／又は病変のエビデンスが現在認められる患者。ただし、リンパ節の石灰化及び無症候性の動脈又は軟骨／腱の石灰化は除く。
5. 眼科検査により、角膜障害／角膜症を裏付ける症状が現在認められる患者。水疱性／帯状角膜症、角膜擦過傷、炎症／潰瘍、角結膜炎を含むがこれらに限定されない。
6. 治験責任（分担）医師の見解により臨床的に意義のある心電図の異常所見の既往を有する又は症状が現在認められる患者。Fridericiaの式で補正したスクリーニングQT間隔が470 ミリ秒を超える場合は除外される。
7. 治験薬投与前2週間以内に放射線治療を受けた患者。患者は全ての放射線関連毒性から回復し、コルチコステロイドを必要とせず、放射線肺臓炎の既往があってはならない。過去の放射線治療による放射線照射領域内に認められる線維症の既往歴は、メディカルモニターの承認により組入れ可能とする。メディカルモニターが認めた場合には、1週間の

休薬期間を設けて非中枢神経系疾患に対する緩和を目的とした放射線療法を実施することができる。

8. 治験薬初回投与前の14日以内又は半減期の5倍以内（いずれか短い方）に強力なシトクロムP450 3A4阻害剤又は誘導剤を使用した患者。ただし、ケトコナゾールの局所使用は除く。
9. ヒト免疫不全ウイルス感染の既往歴を有する患者。
10. 未治療の脳若しくは中枢神経系転移、又は進行した脳／中枢神経系転移（新規の脳転移若しくは脳転移病変の増大、又は脳／中枢神経系転移による新たな神経学的症状等）を有する患者。既治療かつ臨床的に安定した脳／中枢神経系転移があり、4週間以上にわたってコルチコステロイド治療を受けていない患者は適格とする。
11. 抗生物質、抗真菌薬又は抗ウイルス薬による全身治療が必要となる慢性又は活動性感染症を有する患者。ただし、慢性B型又はC型肝炎の全身性抗ウイルス治療の併用は除く。
12. 不安定狭心症、急性心筋梗塞、ニューヨーク心臓協会の分類でIII度若しくはIV度のうっ血性心不全、又は治療を要する不整脈など、臨床的に重要な又はコントロール不良な心臓疾患の既往を有する患者。
13. 本薬、本薬に含まれる賦形剤又は類似化合物に対するアレルギー反応の既往を有する患者。
14. 本薬の嚥下が不可能である若しくは嚥下する意思がない、又は吸収、代謝若しくは排泄を阻害しうる重大な消化管疾患（1つまたは複数）を有する患者。
15. 治験薬投与開始前に、大手術による毒性及び／又は合併症から十分に回復していない患者。
16. 進行中又は積極的な治療を要する他の既知の悪性腫瘍を有する患者。皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮癌、表在性膀胱癌、前立腺上皮内新生物、子宮頸部上皮内癌又は根治的治療が既に行われているその他の非浸潤性悪性腫瘍又は無痛性悪性腫瘍は除く。
17. 妊娠中若しくは授乳中の女性患者、又はスクリーニング来院から始まって治験薬の最終投与後90日目（男性、精子形成周期に基づく）若しくは30日目（女性、月経周期に基づく）まで続くことが予想される試験実施期間中に、子を設ける予定がある患者。授乳中の女性が本試験への参加を希望する場合は、治験薬を投与される前に授乳を中止し、治験薬の最終投与後30日以上（本薬の半減期の5倍超）が経過するまで授乳を再開してはならない。
18. 治験薬の投与及び必要な来院を含め、治験責任（分担）医師が本試験への完全な参加を妨げ、患者に対して重大なリスクをもたらし、又は治験データの解釈を妨げることになる何らかの状態が存在すると判断する患者。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

本薬製剤は2.0 mg及び4.5 mg錠として高密度ポリエチレン製の瓶に入れて提供された。

被験者は間欠投与又は連日投与スケジュールで本薬（9、13.5又は18 mg）をQD経口投与された。INCB 54828-101試験において食事の影響の評価を完了後、本薬を食事摂取時間に関係なく服用できることを反映させるために治験実施計画書を改訂した。PK用検体の採取日、被験者は治験薬の投与前約8時間及び投与後1時間絶食することとした。

本薬の1サイクルの投与期間は21日間とした。被験者は治療効果があり、中止基準に該当しない限り、投与を継続できることとした。

ロット番号は請求に応じて提供可能である。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず

評価項目

薬物動態、薬力学、バイオマーカー

- 血清リン濃度の推移による本薬のPD
- 最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、トラフ濃度（C_{min}）、0時間から最終測定可能時間（t時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、消失半減期（$T_{1/2}$）及び見かけの経口クリアランス（CL/F）
- 血漿バイオマーカー並びにORR及びPFSとの相関関係
- 腫瘍特異的な遺伝子異常及び遺伝子発現プロファイル並びにそれらとORR及びPFSとの相関関係

有効性

- 治験責任（分担）医師による奏効判定に基づく測定可能病変を有する被験者のORR
- 固形がんの治療効果判定基準（RECIST）v 1.1を使用してDOR及びPFSにより測定した有効性

安全性

安全性及び忍容性は、有害事象の発現頻度、持続期間及び重症度のモニタリング、身体所見、バイタルサイン及び心電図の変化の評価並びに血液及び尿検体の臨床検査によって評価された。

統計手法

被験者数の設定

本試験のパート1は標準的な用量漸増デザインであり、被験者数はDLT等の安全性所見の発生に応じて変化する。約3例から6例の被験者を各コホートに組み入れることとした。各種のDLT発生率についてその用量レベルからの用量漸増が行われる確率を以下の表に示す。パート2では更に安全性及び忍容性を評価するために約30例の被験者を組み入れることとした。被験者数は検出力の計算に基づくものではなかった。

3 + 3用量漸増試験中の各用量制限毒性発生率に対する用量漸増の確率

True DLT Rate	Probability of Dose Escalation
10%	90.6%
20%	70.9%
30%	49.4%
40%	30.9%
50%	17.2%
60%	8.2%

解析対象集団

有効性評価可能集団／安全性解析対象集団は、治験薬の投与を1回以上受けた被験者とした。PK/PD解析対象集団は、PK/PDデータを有する全被験者とした。

解析方法

薬物動態／薬力学

PK/PD解析対象集団について、本薬の血漿中濃度及び標準的ノンコンパートメント（モデル非依存的）解析法により算出したPKパラメータ［C_{max}、t_{max}、C_{min}、AUC_{0-t}、0時間から最終測定可能時間（τ時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$）、$T_{1/2}$及びCL/F］を要約した。薬力学的データは要約統計量を使用して記載した。

PK/PD解析対象集団は、治験薬の投与を1回以上受け、（PK/PD測定用の）血漿検体を投与後に1回以上採取した全被験者を対象とした。本試験のPK担当者は被験者の投与状況及び検体記録の一覧表を審査し、PKデータの解析から除外すべき被験者を特定した。治験責任（分担）医師は薬力学的データ及び検体記録の一覧表を審査し、薬力学的データの解析から除外すべき被験者を特定した。

有効性

ORR及びその95%信頼区間（CI）を推定した。また、十分な観察結果が得られた場合、カプランマイヤー法を用いてPFS及びDORを推定することとした。

有効性評価可能集団には、治験薬の投与を1回以上受けた被験者を含めた。投与群は、投与1日目に実際に投与された治験薬に基づいて設定した。

安全性

安全性の結果は一覧で示すとともに、記述的に要約した。

安全性解析対象集団には、治験薬の投与を1回以上受けた被験者を含めた。投与群は、投与1日目に実際に投与された治験薬に基づいて設定した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

合計44例が本試験に組み入れられた。パート1（用量漸増）では14例が間欠投与スケジュールで本薬9、13.5又は18 mgの投与を受けた。パート2（用量拡大）では30例が間欠投与スケジュール又は連日投与スケジュールで本薬13.5 mgの投与を受けた。全44例が治験薬の投与を中止し、試験を中止した。主な投与中止理由は、進行37例（84.1%）であった。治験薬投与を中止した44例のうち、29例（65.9%）に死亡が確認された。

被験者の大半は65歳未満（61.4%）、男性（61.4%）であった。ベースライン時のECOGのパフォーマンスステータス0が75.0%であった。最も多く見られた固形腫瘍の種類は胆道癌であり、内訳は、胆管癌9例（20.5%）及び胆嚢癌2例（4.5%）であった。胆管癌には、「その他」の固形腫瘍として報告された14例のうち胆管癌（肝内胆管癌又は下部胆管癌）と記録された5例を含めた。中央検査機関で実施した*FGF/FGFR*遺伝子異常検査では、26例（パート1の3例及びパート2の23例）で*FGF/FGFR*異常が検出された。なお、パート2の被験者は、実施医療機関又は中央検査機関で実施した組織学的検査により*FGF/FGFR*異常を伴う進行性悪性固形腫瘍が確認されていることとし、実施医療機関で検査を実施した場合は中央検査機関で結果を確認することとしていた。パート2の被験者のうち、7例はベースライン時に実施医療機関の検査で*FGF/FGFR*異常が検出されたが、中央検査機関では検出されなかった。これらの被験者は治験責任（分担）医師の判断に基づき試験を継続可能とした。

1例を除く全ての被験者43例（97.7%）が過去に少なくとも1種類の全身がん療法を受け、31例（70.5%）は3種類以上の全身がん治療を受けていた。上述の全身治療歴のない被験者1例を含

む18例（40.9%）に放射線療法歴があり、30例（68.2%）が治験登録前にがんの外科手術／外科的処置を受けていた。

曝露状況

試験全体で全ての投与レジメンの曝露期間の中央値は56.0日（範囲：6～496日）であった。完了した治療サイクル数の平均値は4.5サイクルであった。2週間経口投与／1週間休薬の間欠投与スケジュールで本薬を投与したパート1では、全ての投与レジメン（9 mg～18 mg QD）の曝露期間の中央値は58.0日（範囲：9～254日）であった。パート2での曝露期間の中央値は、13.5 mg QDの間欠投与スケジュールで56.0日（範囲：6～496日）、13.5 mg QDの連日投与スケジュールで45.0日（範囲：19～309日）であり、連日投与スケジュールと比較し間欠投与スケジュールの被験者の方が曝露期間は若干長かった。

薬物動態・薬力学

- 第2相臨床試験推奨用量である本薬13.5 mgを間欠投与スケジュール又は連日投与スケジュールでQD投与したところ、t_{max}の中央値は1時間であり、定常状態での$T_{1/2}$の幾何平均値は13.6時間であった。QD投与では投与4日目で定常状態に達すると考えられ、定常状態での0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{ss, 0-24}$）の蓄積比の幾何平均値は1.43倍であった。定常状態での最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）及び$AUC_{ss, 0-24}$の幾何平均値（変動係数）は、それぞれ195 nmol/L（77.8%）及び2,720 h·nmol/L（55.5%）であった。
- 本薬の腎クリアランス（0.240 L/h）及び腎排泄率（2.48%）は低かった。
- 本薬13.5 mgを間欠投与スケジュール又は連日投与スケジュールでQD投与した際の曝露量（$C_{max,ss}$及び$AUC_{ss, 0-24}$）及び血清リン酸塩濃度の上昇は、日本人と欧米人で類似していた。
- 薬力学的作用［被験者の血漿検体中に添加したKATOIII細胞のいずれかの時点におけるリン酸化線維芽細胞増殖因子受容体2の50%以上の阻害と定義］が全ての被験者で認められた。本薬は日本人の固形腫瘍患者で生物学的活性を示し、評価した3用量全てでFGF23は代償的に増加した。

有効性

本薬13.5 mgを間欠投与スケジュール又は連日投与スケジュールでQD投与したパート2で、本薬の臨床効果が認められた。

RECIST v1.1に基づく治験責任（分担）医師判定によるORRは16.7%（5/30例、95% CI：5.64%～34.72%）であった。最良総合効果として部分奏効が5例（16.7%）に認められ、このうち1例は間欠投与スケジュール、4例は連日投与スケジュールで投与を受けた被験者であった。標的病変の縮小が認められた被験者も複数おり、標的病変サイズのベースラインからの最良変化率の中央値は15.2%であった。DORの中央値は9.56ヵ月（95% CI：4.17～14.95）であり、PFSの中央値は1.87ヵ月（95% CI：1.45～3.88）であった。

パート1では、奏効は認められなかった。

安全性

- 本試験のパート1の被験者にDLTが発現しなかったため、13.5 mgが本試験のパート2の推奨開始用量として選択された。本薬の最大耐量は特定されなかった。
- 本薬の薬理作用と一致して治験薬投与後に最も高頻度に発現した有害事象は全44例中、高リン酸塩血症36例（81.8%）であった。高リン酸塩血症の重症度はいずれの被験者もGrade 1又は2であり、治験薬の中断又は用量の減量に至った被験者はそれ

ぞれ7例（15.9%）及び1例（2.3%）であった。重篤な高リン酸塩血症は見られず、高リン酸塩血症により治験薬を中止した被験者はいなかった。

- 被験者の30%超で発現したその他の有害事象は、味覚異常20例（45.5%）、口内炎19例（43.2%）、脱毛症17例（38.6%）、食欲減退、下痢及び悪心がそれぞれ16例（36.4%）、便秘14例（31.8%）であった。被験者の10%以上で発現した事象のうち、投与スケジュール間で20%を超える差があったものは、味覚異常、口内炎、脱毛症、下痢、倦怠感、爪囲炎及び口内乾燥であり、いずれも間欠投与スケジュールと比較して連日投与スケジュールで発現割合が高かった。
- Grade 3以上の有害事象は21例（47.7%）で認められ、最も高頻度に見られたGrade 3以上の事象は、貧血及び食欲減退（各4例、9.1%）であった。「眼障害」の器官別大分類では、Grade 3以上の有害事象は点状角膜炎のみであり、投与中断及び本薬の用量減量によりGrade 1まで改善した。
- 死亡に至った有害事象はパート2の3例（6.8%）で認められた。死亡に至った有害事象は、悪性新生物進行（2例）及び呼吸困難（1例）であり、いずれも原疾患に起因するものであり、治験薬との因果関係はなしと判断された。重篤な有害事象は16例（36.4%、死亡に至った3例を含む）で発現し、2例以上で報告さ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（各2例、4.5%）であった。
- 間欠投与スケジュールで投与を受けた被験者では、治験薬と関連する血清リン酸塩濃度の平均値の上昇（約2～3 mg/dL）が見られたが、それぞれ1週間の休薬後にベースライン以下に戻った。連日投与スケジュールで投与を受けた被験者では、サイクル1及び2の期間中に血清リン酸塩濃度の平均値の上昇が認められ、サイクル3以降の変動は様々であったが経時的な低下傾向を示した。
- 血清クレアチニン値の異常は、有害事象共通用語規準（CTCAE）（ULN及びベースライン値に対する変化）に基づき特定し、全ての被験者に血清クレアチニン値の上昇が認められた。いずれもGrade 1又は2であった。上述の上昇は有機カチオントランスポーター2を介したクレアチニンの尿細管分泌の遮断を反映していると考えられ、腎毒性作用を示すものではなかった。
- 血液学的検査、血液凝固検査、尿検査、バイタルサイン又は心電図の結果に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

結論

- 進行性固形腫瘍を有する日本人被験者において、間欠投与スケジュールによる本薬の9、13.5及び18 mg QD経口投与並びに連日投与スケジュールによる13.5 mg QD経口投与の安全性プロファイルは忍容可能であることが示された。パート1の被験者にDLTが発現しなかったため、13.5 mgが本試験のパート2の推奨開始用量として選択された。
- 治験薬投与後に高頻度に発現した有害事象は、本薬の標的薬理作用であるFGFR経路の阻害及び／又は原疾患と一致しており、その発現割合は、連日投与スケジュールで投与を受けた被験者の方が、間欠投与スケジュールで投与を受けた被験者に比べて顕著に高かった。
- 本薬13.5 mgを間欠投与スケジュール又は連日投与スケジュールでQD投与したパート2で、本薬の臨床効果が認められた。RECIST v1.1に基づく治験責任（分担）医師判定によるORRは16.7%であり、標的病変の縮小が認められた被験者も複数いた。
- 日本人被験者における本薬のPKプロファイルはこれまでに得られた欧米人の結果と類似していた。

- 本薬13.5 mgを間欠投与スケジュール又は連日投与スケジュールでQD投与した際の曝露量及び血清リン酸塩濃度の上昇は、日本人と欧米人で類似していた。
- 全ての被験者で薬力学的作用が認められた。本薬は本試験で評価した3用量（9、13.5及び18 mg）全てで生物学的活性を示し、代償的にFGF23の増加が認められた。
- 全体的な薬理学データ及び安全性データに基づき、13.5 mgが日本人被験者における第2相臨床試験推奨用量として選択された。

2. INCB 54828-203試験（評価資料、モジュール5.3.5.2）

試験の標題：FGFR1再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍を有する患者を対象にINCB054828の有効性及び安全性を評価する第2相、非盲検、単剤療法、多施設共同試験

治験実施施設及び地域：19施設（米国6施設、ドイツ4施設、イタリア2施設、フランス2施設、英国2施設、日本、スペイン及びカナダ各1施設）

試験期間：2017年4月25日～実施中（データカットオフ日：2021年6月30日）

試験の相：第2相

目的

主要目的

線維芽細胞増殖因子受容体1（*FGFR1*）再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍を有する患者を対象にペミガチニブ（本薬）の有効性を評価すること。

副次目的

*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍を有する患者を対象に本薬の安全性及び有効性を評価すること。

探索的目的

*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍を有し、本薬の投与を受けた患者の臨床的ベネフィットの潜在的指標、薬物動態（PK）、バイオマーカー及び生活の質を評価すること。

試験デザイン

本試験は*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍を有する被験者を対象に本薬を評価する非盲検、単群、単剤療法試験であり、本資料作成時点で実施中である。

全ての被験者候補は、FGFR1を活性化することで知られている8p11転座又は*FGFR1*再構成が治験実施医療機関の細胞遺伝学的検査［従来的な細胞遺伝学的検査及び／又は蛍光in situハイブリダイゼーション（FISH）法］で確認されていなければならなかった。患者は同意説明文書に署名後、スクリーニング評価を受けた。被験者は21日間を1サイクルとして治験薬の投与を開始し、治験薬投与の中止基準に該当するまで継続した。投与期間中は定期的に安全性及び有効性の評価を実施した。被験者は、治験薬投与の中止後に追跡調査期間に移行した。

被験者は本薬13.5 mgを1日1回（QD）2週間投与し1週間休薬する、間欠投与スケジュール（ID投与）で投与を受けた。治験実施計画書改訂第3版以降は、投与スケジュールが調整され、新規に組み入れられた被験者は連日投与スケジュール（CD投与）で投与を受けた。治験実施計画書第3版以前に組み入れられ投与を受けていた被験者は、治験薬と関連ありと判断されたGrade 2以上の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が持続していなければ、少なくとも3サイクルを完了した後、本薬13.5 mg QDのCD投与に切り替えられることとした。

治験実施計画書改訂第4版以降は、本薬を18 mg QDのCD投与に漸増することを可能とした。用量漸増の条件は、被験者が少なくとも1サイクルの治験薬投与を完了していること、治験薬の服用を遵守していること、治験薬と関連ありと判断されたGrade 2以上のTEAEが持続していないこと及び高リン血症（血清リン酸濃度5.5 mg/dL超と定義）を発現していないこととした。

有効性の評価は、治験責任（分担）医師による評価に加え、血液病理学者及び血液学者からなる中央判定委員会（CRC）による評価を実施した。CRCはベースラインの疾患分類を定義した

うえ、各疾患分類に対する包括的な治療効果判定基準を決定し、診断、臨床的奏効及び細胞遺伝学的奏効について後ろ向きに検討及び判定した。

本試験の当初の主要評価項目は奏効率であった。本試験の当初の主要評価項目は完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、血液学的完全奏効、細胞遺伝学的効果、骨髄反応又は臨床的有用性のいずれか1つを達成することによって、有用率を決定することとしていた。専門家の意見によると、有用率が15%未満の場合は無効と判断され、35%を超える場合は既存の治療法を上回る改善を示し、臨床的に意味があるとのことであったため、主要評価項目の閾値は15%、期待値は35%と決定した。主要評価項目は、試験開始後に奏効率から効果判定基準に基づき治験責任（分担）医師が判定した完全奏効率（CRR）に変更した。その際には、閾値及び期待値は変更しなかった。

被験者数（計画時及び解析時）

被験者として約46例の組入れを予定し、データカットオフ時点で41例が組み入れられた。

対象集団（選択基準及び除外基準）

選択基準

以下の基準の全てを満たす患者を本試験に組み入れることとした。

1. 18歳以上の男性及び女性患者。日本から参加する20歳未満の患者は、患者本人だけでなく、親権者又は法定後見人からの書面での同意取得が必要である。
2. 本試験に対する同意説明文書に署名する前に実施医療機関で実施した標準的な細胞遺伝学的診断検査に基づき、FGFR1を活性化することが知られる8p11再構成を有する骨髄性／リンパ性腫瘍が確認されている患者。
3. 次のいずれかの基準を満たす患者を本試験に適格とする。
   a. 幹細胞移植後又は他の疾患修飾療法後に再発が認められた患者。
   b. 現時点で幹細胞移植又は他の疾患修飾療法の候補となっていない患者。

   注：再発／難治性の場合、細胞遺伝学的疾患又は血液疾患のいずれかを示す所見が認められかつ残存毒性の所見（治療を要する移植片対宿主病等）が認められない患者。
4. 余命12週間以上の患者。
5. 米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）のパフォーマンスステータスが0～2の患者。
6. 以下の基準に基づく、避妊の意思ある女性患者又は男性患者。
   a. 妊娠不可能な女性（子宮摘出術及び／若しくは両側卵巣摘出術により外科的に不妊となった女性又は12ヵ月以上の無月経が確認された女性）。
   b. 妊娠可能な場合、スクリーニング時及び1日目の初回投与前の妊娠検査で陰性が確認され、スクリーニング時から安全性追跡調査まで適切な避妊法（99%以上確実な方法）を用いることに同意した女性。99%以上の効果がある許容される避妊法を患者に伝え、本人の理解を確認する。投与終了来院時に追跡妊娠検査を実施する。
   c. 男性の場合、スクリーニングから最終投与の90日後（1精子形成サイクル）までパートナーが適切な避妊法（99%以上確実な方法）を用いることに同意した患者。99%以上の効果がある許容される避妊法を患者に伝え、本人の理解を確認する。

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する患者は本試験から除外することとした。

1. 理由を問わず何らかの適応症に対して他の治験薬の治療を受けている、若しくは本試験の治験薬初回投与前の21日以内又は半減期の5倍以内（いずれか短い方）に抗悪性腫瘍薬の投与を受けた患者。生物学的製剤の場合、最終投与は治験薬初回投与の28日以上前

でなければならない。患者は本試験前に受けた治療により発現したTEAEから回復していなければならない（Grade 1以下又は投与前のベースライン値まで）。ヒドロキシウレア又は低用量ステロイド（prednisone 20 mg/日に相当）は治験薬初回投与前24時間まで許容される。

2. 選択的FGFR阻害剤の投与歴を有する患者。
3. 進行した未治療の脳又は中枢神経系浸潤（脳／中枢神経系浸潤による新たな神経学的症状を示す所見等）を有する患者。中枢神経系浸潤に対する治療を受けた場合、中枢神経系に対する治療後4週間以上進行していないことがスクリーニング期間中の臨床検査及び脳脊髄液検査並びに／又は脳画像検査（磁気共鳴画像法又はコンピューター断層撮影法による検査）で確認され、1週間以上にわたり安定用量又は漸減用量でコルチコステロイドの投与を受けている患者は適格とする。
4. 進行中又は積極的な治療を要する他の既知の悪性腫瘍を有する患者。皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌又は根治的治療が既に行われているその他の非浸潤性悪性腫瘍又は無痛性悪性腫瘍は除く。
5. 次の臨床検査値異常が認められる患者。
    a. 総ビリルビン値が基準値上限（ULN）の1.5倍以上（ジルベール症候群又は肝転移を伴う場合、ULNの2.5倍以上）。
    b. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値及びアラニンアミノトランスフェラーゼ値がULNの2.5倍超（肝転移を伴う場合、ULNの5倍超）。
    c. Cockcroft-Gault式に基づいて計算されたクレアチニンクリアランス値が30 mL/分以下。
    d. 血清リン酸塩値が実施医療機関のULNを超える。
    e. 血清カルシウム値が実施医療機関の基準範囲外である。又は血清アルブミン値が実施医療機関の基準範囲外かつ血清アルブミンで補正したカルシウム値が実施医療機関の基準範囲外である。
6. ヒト免疫不全ウイルス感染の既往歴を有する患者。
7. 活動性のB型肝炎ウイルス又はC型肝炎ウイルス感染を示す所見が認められる患者（トランスアミナーゼが増加しているか、肝硬変を有する患者と定義する。肝硬変もトランスアミナーゼ増加も認められない慢性B型肝炎ウイルス／C型肝炎ウイルス感染患者は許容される）。
8. 治験責任（分担）医師の見解により臨床的に意義のある心電図の異常所見の既往を有する又は症状が現在認められる患者。
9. 不安定狭心症、急性心筋梗塞、治験薬投与1日目の前6ヵ月以内のニューヨーク心臓協会の分類でIII度若しくはIV度のうっ血性心不全、又は治療を要する不整脈等、臨床的に意義がある又はコントロール不良な心臓疾患の既往を有する患者。ペースメーカーを装着している患者又は心房細動患者で初回投与前1ヵ月以上にわたり十分に調律が維持されている患者は許容される。
10. サイクル1の1日目の前28日以内に診断目的以外で大手術を受けた患者。
11. 治験薬投与開始前に受けた大手術による毒性及び／又は合併症が十分に回復していない患者。
12. 妊娠中若しくは授乳中の女性患者、又はスクリーニング来院から始まって安全性追跡調査来院の終了まで（男性患者は最終投与から90日後まで）続くことが予想される試験実施期間中に本人又はパートナーが妊娠すると予想される患者。

13. 併用で抗悪性腫瘍治療（化学療法、放射線療法、手術、免疫療法、生物学的療法、ホルモン療法、他の治験薬による治療等）を受けている患者。スクリーニング期間中の緩和的放射線療法は、初回投与前に最低2週間のウォッシュアウト期間を設ければ許容される。
14. カルシウム排泄障害、リン酸塩排泄障害又は軟部組織の異所性石灰化を伴う全身のミネラルアンバランスの既往を有する患者（例外：全身のミネラルアンバランスを伴わない傷害、疾患、加齢による皮膚、腎臓、腱、血管等の軟部組織によく見られる石灰化）。
15. 眼科検査により、臨床的に意義のある角膜障害／角膜症（水疱性／帯状角膜症、角膜擦過傷、炎症／潰瘍及び角結膜炎等を含むが、これらに限定されない）又は網膜障害（黄斑／網膜変性、糖尿病網膜症、網膜剥離等を含むが、これらに限定されない）を示す所見が現在認められる患者。
16. 治験実施計画書5.6.2項に記載の併用禁止薬を現在使用している患者。
17. 治験薬初回投与前の14日以内又は半減期の5倍以内（いずれか短い方）に強力なシトクロムP450 3A4阻害剤又は誘導剤を使用した患者。
18. 本薬又は本薬に含まれる賦形剤に対する既知の過敏症又は重度の反応の既往を有する患者。
19. 投与スケジュール及び治験に関連する検査に従う能力又は意思がないと治験責任（分担）医師が判断する患者。
20. 同意説明文書を理解する能力がない又は同意説明文書に署名する意思がない患者。
21. 本薬を嚥下する能力若しくは意思がない、又は吸収、代謝若しくは排泄を阻害し得る重大な消化管疾患を有する患者。
22. 治験薬の投与及び規定来院を含む本試験への完全な参加を妨げ、患者に重大なリスクをもたらし、又は治験データの解釈を妨げることになる何らかの状態があると治験責任（分担）医師が判断する患者。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

本薬製剤は2.0 mg錠及び4.5 mg錠として高密度ポリエチレン製の瓶に入れて供給された。請求に応じてロット番号は提供可能である。

被験者はID投与及び／又はCD投与で本薬（13.5 mg）をQD経口投与された。治験薬は食事に関係なく毎回起床直後に投与した。PK用検体の採取日、被験者は治験薬の投与前約8時間及び投与後1時間絶食した。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず

評価項目

有効性

主要評価項目

- *FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍の治療効果判定基準に基づき治験責任（分担）医師の評価によって判定されるCRを達成した被験者の割合

副次評価項目

- *FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍の治療効果判定基準に基づき治験責任（分担）医師の評価によって判定される最良効果としてCR又はPRを達成した被験者の割合
- 細胞遺伝学的完全奏効（CCyR）を達成した被験者の割合
- 細胞遺伝学的部分奏効（PCyR）を達成した被験者の割合
- CR期間
- 奏効期間
- 無増悪生存期間（PFS）
- 全生存期間（OS）

安全性

安全性及び忍容性は、TEAEの発現頻度、持続期間及び重症度、身体所見、バイタルサイン及び心電図の変化並びに血液検査及び尿検査により評価された。

統計手法

被験者数の設定

主要評価項目である治験責任（分担）医師の評価によって判定されるCRを達成した被験者の割合の最終解析では、被験者約46例を対象とする予定である。介入の推定割合を35%、追跡不能となる被験者の割合を10%と想定すると、被験者数約46例では95%信頼区間（CI）の下限値が15%を超える確率が80%超となる。

解析対象集団

有効性評価可能集団は、*FGFR1*再構成が認められ、治験薬の投与を1回以上受けた被験者とした。

有効性評価可能集団のうち、治験実施計画書を遵守した被験者を治験実施計画書に適合した（Per Protocol）集団とした。

安全性解析対象集団は、治験薬の投与を1回以上受けた被験者（*FGFR1*再構成が認められなかった1例を含む）とした。

解析方法

主要評価項目である、治験実施計画書で規定した*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍の治療効果判定基準に基づき治験責任（分担）医師判定によって判定される最良総合効果（BOR）としてのCRRは、有効性評価可能集団を用いて解析した。Clopper-Pearson法を用いてCRRの95% CIを推定した。また、有効性評価可能集団に対する感度解析として、Per Protocol集団を用いた解析も実施した。有効性の副次評価項目は有効性評価可能集団を用いて解析した。また、完全を期すために安全性解析対象集団を用いた有効性の解析も実施した。CRCが評価した主要評価項目及び副次評価項目についても解析した。

治験対象集団データ及び安全性データは一覧で示し、それぞれ有効性評価可能集団及び安全性解析対象集団を対象に記述的に要約した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本試験に組み入れられたのは41例であった。このうち*FGFR1*再構成が認められない1例を除いた40例を有効性評価可能集団とした。Per Protocol集団は35例で、安全性解析対象集団は41例

（*FGFR1*再構成のエビデンスが認められなかった1例を含む）であった。なお、有効性の結果は、治験総括報告書では[redacted]として記載されている（【モジュール5.3.5.2】）。

データカットオフ時点で、有効性評価可能集団の40例のうち19例（47.5%）は本薬の投与を継続しており、21例（52.5%）は本薬の投与を中止した。投与中止理由は、移植への移行（8例、20.0%）、進行（6例、15.0%）、TEAE（3例、7.5%）、医師による決定（2例、5.0%）、並びに被験者からの要望による中止及び死亡（各1例、2.5%）であった。

有効性評価可能集団の40例の平均年齢は58.2歳（範囲：23歳～78歳）であった。被験者は女性（22例、55.0%）が若干多く、白人（26例、65.0%）が多かった。被験者の大部分はECOGのパフォーマンスステータスが0（14例、35.0%）又は1（21例、52.5%）であった。

有効性評価可能集団（40例）では、被験者が骨髄性／リンパ性腫瘍の診断から試験に参加するまでの平均期間は8.2ヵ月（範囲：0.9ヵ月～45.6ヵ月）であった。スクリーニング時に最も多く診断された疾患は骨髄増殖性腫瘍（13例、32.5%）、前駆リンパ性腫瘍（10例、25.0%）、その他（10例、25.0%）であった。被験者の16例（40.0%）はスクリーニング時に髄外病変が疑われた。また、9例（22.5%）に臓器肥大、8例（20.0%）に急性期への移行が認められた。11例（27.5%）に好酸球増加症、15例（37.5%）に単球増加症が認められた。放射線治療歴があった被験者は1例（2.5%）で、原発性癌に対する手術歴のある被験者はいなかった。被験者35例（87.5%）に全身療法の治療歴があり、1回が20例（50.0%）であった。造血幹細胞移植歴を有する被験者は3例（7.5%%）であった。

最も多く認められた8p11異常はt(8;13)(p11;q12) *ZMYM2-FGFR1*（17例、42.5%）で、次いでt(8;22)(p11;q11) *BCR-FGFR1*及びその他（各9例、22.5%）であった。

曝露状況

安全性解析対象集団（41例）において、本薬の投与期間の平均値は390.8日間であった。最長の投与期間は1528日間であり、当該被験者はデータカットオフ時点で本薬の投与を継続していた。完了した投与サイクルの平均値は18.4サイクルであった。なお、18 mg QDのCD投与を受けた被験者はいなかった。

本薬の投与を3ヵ月以上受けたのは41例中32例（78.0%）であり、このうち、12ヵ月以上の投与を受けたのは15例（36.6%）であった。

用量減量を1回以上行ったのは41例中26例（63.4%）であった。このうち、ID投与（14例）で本薬の投与を開始したのは4例（28.6%）、CD投与（27例）で本薬の投与を開始したのは22例（81.5%）であった。投与中断を1回以上行ったのは41例中27例（65.9%）であった。このうち、ID投与（14例）で本薬の投与を開始したのは6例（42.9%）、CD投与（27例）で本薬の投与を開始したのは21例（77.8%）であった。

ID投与により本薬の投与を開始したのは41例中14例（34.1%）であり、このうちCD投与に切り替えたのは3例であった。CD投与で投与を開始したのは27例（65.9%）であった。

薬物動態・薬力学

バイオマーカーの結果から、投与期間中の末梢血*FGFR1*融合レベルの明らかな低下が示された。低下はサイクル1の投与15日目から認められ、ベースラインから5倍の低下が認められた。

PK用検体を投与前（トラフ時）及び投与後に採取した（各採取日に計4本）。本試験のPKデータを他の試験のPKデータと併合し、母集団PK解析を実施した。その結果は母集団PK解析報告書に示す（【モジュール5.3.3.2】）。

有効性

有効性評価可能集団（40例）を対象とした以下の結果から、*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍を有する被験者に本薬を投与したとき、ベネフィットが得られることが示された。

- 治験責任（分担）医師判定によるCRRは62.5%（25/40例、95% CI：45.80%～77.27%）であり、ID投与よりもCD投与の方が高かった（ID投与：53.8%、CD投与：66.7%）。
- CRC判定によるCRRは70.0%（28/40例、95% CI：53.47%～83.44%）であり、ID投与よりもCD投与の方が高かった（ID投与：46.2%、CD投与：81.5%）。
- CRRは、治験責任（分担）医師判定とCRCの評価で一貫して高かった。
- CRは持続的であった。
  - 治験責任（分担）医師判定では、BORは25例中14例（56.0%）でCR期間は6ヵ月以上維持された（範囲：0.03ヵ月～41.43ヵ月）。残りの11例のうち4例はCRを失い、3例は移植への移行を行い、3例はCR達成後6ヵ月未満の観察期間中であり、1例は試験を中止した。
- CRCの評価では、BORは28例中14例（50.0%）でCR期間は6ヵ月以上維持された（範囲：0.03ヵ月～41.43ヵ月）。残りの14例のうち、5例は移植への移行を行い、1例はCRを失い、4例はCR達成後の観察期間が6ヵ月以上であったが、試験を中止あるいは6ヵ月以前に新たな治療を開始した。したがって、CR期間は6ヵ月未満であった。また、4例はCR達成後の観察期間が6ヵ月未満であった。
- CR期間は、治験責任（分担）医師判定とCRCの評価で一致していた。
- PFS：治験責任（分担）医師判定による12ヵ月以上（範囲：0.03ヵ月～44.94ヵ月）のPFSを達成した被験者は40例中16例（40.0%）であった。
- OS：生存が認められた被験者は40例中31例（77.5%）であり、最終生存確認日で打ち切りとなった。12ヵ月以上のOSを達成した被験者は19例（47.5%）であった。

ベースラインの疾患状態別に*FGFR1*再構成が認められる被験者の検討の結果、慢性期疾患を有する21例の大部分の被験者が臨床的CR［治験責任（分担）医師判定：81.0%、CRCの評価：90.5%、以下、同様］及びCCyR（76.2%、85.7%）を達成したことが明らかになった。急性期の被験者（17例）の一部が臨床的CR（35.3%、52.9%）及びCCyR（58.8%、47.1%）を達成した。骨髄性／リンパ性腫瘍の治療を受け、疾患の形態学的証拠はないが*FGFR1*再構成が認められた2例は、いずれも治験責任（分担）医師及びCRC判定によるCCyRを達成した。

安全性

安全性評価対象集団（41例）を対象とした以下の結果から、*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍を有する被験者に本薬を投与したときの安全性及び忍容性は良好であることが示された。

- 本薬のID投与を開始したのは14例（34.1%）で、3例がCD投与レジメンに切り替えた。残りの27例（65.9%）はCD投与による治療を開始した。ID投与とCD投与の安全性プロファイルに差は認められなかった。
- 被験者の40%以上で発現したTEAE［基本語（PT）別］は、高リン血症30例（73.2%）、脱毛症23例（56.1%）、下痢23例（56.1%）及び口内炎19例（46.3%）であった。
- 被験者の10%以上で発現したGrade 3以上のTEAE（PT別）は、口内炎7例（17.1%）及び貧血6例（14.6%）であった。

- 被験者の40%以上で発現した治験薬と関連のあるTEAE（PT別）は、高リン血症29例（70.7%）、脱毛症23例（56.1%）、下痢及び口内炎が各18例（43.9%）であった。
- 死亡に至ったTEAEは3例（7.3%）で認められ、急性腎障害、多臓器機能不全症候群及び悪性新生物進行が各1例であった。死亡に至った全事象は治験責任（分担）医師により本薬と関連なしと判断された。
- 重篤なTEAE（PT別）のうち、2例以上で認められたのは急性腎障害（3例）であり、それ以外の重篤なTEAE（PT別）は全て1例に認められた。
- 治験薬と関連のある重篤なTEAEは6例（14.6%）に認めらた。このうち4例で5件（疼痛、角膜膿瘍、骨髄炎、丹毒、及び失神、このうち丹毒と失神は同一被験者）は、病歴、原疾患及び併存する医学的問題により交絡していたと考えられたため、治験依頼者は因果関係なしと判断した。
- 本薬の投与中止に至ったTEAEは4例（9.8%）に認められ（心不全、カルシフィラキシス、多臓器機能不全症候群及び血中アルカリホスファターゼ増加）、ID投与の被験者及びCD投与の被験者の各2例で認められた。
- 標的効果であるFGFR阻害作用によるリン酸塩濃度の初期増加を除き、血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査及び尿検査の結果に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。
- バイタルサイン及び心電図パラメータのベースラインからの平均変化量は概して小さく、臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- 最も多く認められた眼障害に関するTEAEは、ドライアイ14例（34.1%）、霧視9例（22.0%）、流涙増加7例（17.1%）及び睫毛乱生6例（14.6%）であった。また、漿液性網膜剥離の事象は9例（22.0%）に認められ、最も多く認められたPTは網膜色素上皮剥離及び網膜下液（各3例、7.3%）であった。

結論

- 本第2相、非盲検、単剤療法、多施設共同試験の結果から、*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍を有する患者に対する治療選択肢として、CD投与又はID投与（2週間の投与後、1週間休薬）で本薬13.5 mgをQD投与することが支持された。
- 有効性の結果から、本薬を投与することで、長期的に深い奏効が得られることが示唆された。
- バイオマーカーの結果から、*FGFR1*融合濃度はID投与の被験者では7日間の休薬期間中にリバウンドすることが確認されたため、CD投与の使用が支持された。
- *FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍を有する被験者にCD投与又はID投与で本薬13.5 mgをQD投与した際の忍容性は概して良好であった。

APPENDIX 1. 全ての TEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
Number (%) of participants with any TEAE	14 (100.0)	27 (100.0)	41 (100.0)
血液およびリンパ系障害	7 (50.0)	10 (37.0)	17 (41.5)
貧血	5 (35.7)	7 (25.9)	12 (29.3)
内出血発生の増加傾向	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
白血球減少症	3 (21.4)	2 (7.4)	5 (12.2)
リンパ節症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
リンパ球減少症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
好中球減少症	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
汎血球減少症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
血小板減少症	3 (21.4)	2 (7.4)	5 (12.2)
心臓障害	3 (21.4)	5 (18.5)	8 (19.5)
完全房室ブロック	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
徐脈	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
心不全	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
動悸	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
心嚢液貯留	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
右室不全	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
頻脈	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
耳および迷路障害	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
難聴	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
外耳道紅斑	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
耳痛	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
内分泌障害	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
副腎機能不全	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
エンプティセラ症候群	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
副甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
眼障害	9 (64.3)	21 (77.8)	30 (73.2)
眼瞼炎	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
白内障	2 (14.3)	1 (3.7)	3 (7.3)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
霰粒腫	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
結膜充血	2 (14.3)	1 (3.7)	3 (7.3)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
角膜障害	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
角膜びらん	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
角膜刺激	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
角膜白斑	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
後天性涙道狭窄	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
網膜色素上皮剥離	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
複視	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
ドライアイ	2 (14.3)	12 (44.4)	14 (34.1)
眼瞼内反	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
眼脂	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
眼出血	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
眼刺激	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (4.9)
眼痛	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
眼そう痒症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
眼部腫脹	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
角膜炎	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
流涙増加	2 (14.3)	5 (18.5)	7 (17.1)
輪部幹細胞欠乏	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
黄斑変性	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
黄斑線維症	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
黄斑浮腫	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
黄斑症	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
マイボーム腺機能不全	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
眼充血	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
高眼圧症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
羞明	2 (14.3)	1 (3.7)	3 (7.3)
光視症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
後嚢部混濁	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
点状角膜炎	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
網膜剥離	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
網膜障害	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
網膜滲出物	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
網膜出血	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
網膜肥厚	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
高血圧性網膜症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
漿液性網膜剥離	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
網膜下液	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
睫毛乱生	1 (7.1)	5 (18.5)	6 (14.6)
霧視	3 (21.4)	6 (22.2)	9 (22.0)
視力低下	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
視力障害	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
眼球乾燥症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
胃腸障害	10 (71.4)	25 (92.6)	35 (85.4)
腹部膨満	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
腹痛	3 (21.4)	6 (22.2)	9 (22.0)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
上腹部痛	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
腹部硬直	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
肛門失禁	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
肛門の炎症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
口角口唇炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
アフタ性潰瘍	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
口唇炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
便秘	2 (14.3)	11 (40.7)	13 (31.7)
下痢	7 (50.0)	16 (59.3)	23 (56.1)
憩室	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
口内乾燥	3 (21.4)	11 (40.7)	14 (34.1)
消化不良	4 (28.6)	5 (18.5)	9 (22.0)
嚥下障害	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
びらん性食道炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
糞塊	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
鼓腸	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
胃炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
消化管運動障害	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
胃食道逆流性疾患	2 (14.3)	1 (3.7)	3 (7.3)
血便排泄	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
痔核	2 (14.3)	1 (3.7)	3 (7.3)
口唇乾燥	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
口唇痛	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
口唇潰瘍	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
口腔内潰瘍形成	1 (7.1)	4 (14.8)	5 (12.2)
悪心	2 (14.3)	9 (33.3)	11 (26.8)
嚥下痛	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
食道痙攣	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
口腔血性水疱	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
口腔内痛	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
歯周病	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
口内炎	6 (42.9)	13 (48.1)	19 (46.3)
舌潰瘍	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
嘔吐	2 (14.3)	3 (11.1)	5 (12.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (71.4)	15 (55.6)	25 (61.0)
無力症	3 (21.4)	7 (25.9)	10 (24.4)
腋窩痛	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
石灰沈着症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
胸痛	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
悪寒	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
疲労	2 (14.3)	7 (25.9)	9 (22.0)
全身健康状態悪化	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
全身性浮腫	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
インフルエンザ様疾患	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
腫瘤	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
多臓器機能不全症候群	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
小結節	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
非心臓性胸痛	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
末梢性浮腫	1 (7.1)	7 (25.9)	8 (19.5)
疼痛	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
発熱	4 (28.6)	4 (14.8)	8 (19.5)
腫脹	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
温度変化不耐症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
乾燥症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
肝胆道系障害	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
胆嚢炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
胆汁うっ滞	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
高トランスアミナーゼ血症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
免疫系障害	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
慢性移植片対宿主病	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
過敏症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
感染症および寄生虫症	9 (64.3)	20 (74.1)	29 (70.7)
カンジダ性亀頭炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
体部白癬	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
気管支炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
カンジダ感染	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
結膜炎	1 (7.1)	4 (14.8)	5 (12.2)
角膜膿瘍	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
膀胱炎	2 (14.3)	1 (3.7)	3 (7.3)
憩室炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
腸球菌感染	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
丹毒	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
眼感染	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
歯肉炎	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
単純ヘルペス	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
限局性感染	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
爪感染	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
上咽頭炎	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
爪真菌症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
口腔ヘルペス	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
精巣炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
骨髄炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
外耳炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
爪囲炎	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
歯周炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
咽頭炎	2 (14.3)	2 (7.4)	4 (9.8)
肺炎	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
シュードモナス感染	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
鼻炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
敗血症	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
副鼻腔炎	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
ステノトロフォモナス感染	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
白癬感染	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
歯膿瘍	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
歯感染	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
上気道感染	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
尿道炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
尿路感染	2 (14.3)	3 (11.1)	5 (12.2)
傷害、中毒および処置合併症	4 (28.6)	7 (25.9)	11 (26.8)
第２度熱傷	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
挫傷	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
転倒	2 (14.3)	2 (7.4)	4 (9.8)
大腿骨骨折	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
足骨折	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
損傷	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
企図的過量投与	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
四肢損傷	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
下肢骨折	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
多発性外傷	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
爪裂離	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
皮膚擦過傷	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
皮膚創傷	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
硬膜下血腫	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
熱傷	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
歯牙破折	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
血管確保部位閉塞	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
創部分泌	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
手首関節骨折	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
臨床検査	7 (50.0)	17 (63.0)	24 (58.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (21.4)	2 (7.4)	5 (12.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (14.3)	3 (11.1)	5 (12.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (28.6)	6 (22.2)	10 (24.4)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
血中クレアチニン増加	2 (14.3)	4 (14.8)	6 (14.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
血中乳酸増加	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
血中副甲状腺ホルモン減少	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
血中リン増加	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
リパーゼ増加	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
リンパ球数減少	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
好中球数減少	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
血小板数減少	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
ビタミンD増加	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
体重減少	2 (14.3)	6 (22.2)	8 (19.5)
体重増加	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
白血球数減少	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
代謝および栄養障害	11 (78.6)	24 (88.9)	35 (85.4)
カルシフィラキシス	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
食欲減退	1 (7.1)	11 (40.7)	12 (29.3)
脱水	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
高カルシウム血症	1 (7.1)	5 (18.5)	6 (14.6)
高血糖	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
高リン血症	10 (71.4)	20 (74.1)	30 (73.2)
高尿酸血症	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
低アルブミン血症	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
低カルシウム血症	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
低血糖	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
低カリウム血症	3 (21.4)	3 (11.1)	6 (14.6)
低マグネシウム血症	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
低ナトリウム血症	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
低リン血症	3 (21.4)	1 (3.7)	4 (9.8)
低蛋白血症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
栄養障害	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
代謝性アルカローシス	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
ビタミンD欠乏	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
亜鉛欠乏	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	7 (50.0)	22 (81.5)	29 (70.7)
関節痛	2 (14.3)	5 (18.5)	7 (17.1)
背部痛	4 (28.6)	3 (11.1)	7 (17.1)
骨痛	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
肋軟骨炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
足変形	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
尺骨部痛	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
関節腫脹	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
運動性低下	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
筋痙縮	2 (14.3)	2 (7.4)	4 (9.8)
筋力低下	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
筋骨格障害	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
筋骨格痛	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
筋骨格硬直	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
筋肉痛	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
ミオパチー	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
頚部痛	2 (14.3)	2 (7.4)	4 (9.8)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
骨粗鬆症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
四肢痛	1 (7.1)	10 (37.0)	11 (26.8)
脊柱平坦化	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
脊椎痛	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
滑液嚢腫	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
腱痛	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (14.3)	1 (3.7)	3 (7.3)
再発急性骨髄性白血病	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
眼の母斑	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
悪性新生物進行	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
皮膚乳頭腫	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
神経系障害	6 (42.9)	20 (74.1)	26 (63.4)
味覚消失	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
健忘	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
糖尿病性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
注意力障害	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
浮動性めまい	3 (21.4)	5 (18.5)	8 (19.5)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
異常感覚	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
味覚不全	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
顔面麻痺	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
頭痛	2 (14.3)	6 (22.2)	8 (19.5)
感覚鈍麻	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
味覚減退	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
嗜眠	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
記憶障害	1 (7.1)	4 (14.8)	5 (12.2)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
錯感覚	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
痙攣発作	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
傾眠	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
失神	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
味覚障害	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
振戦	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
精神障害	2 (14.3)	5 (18.5)	7 (17.1)
不安	2 (14.3)	1 (3.7)	3 (7.3)
錯乱状態	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
うつ病	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
不眠症	2 (14.3)	1 (3.7)	3 (7.3)
易刺激性	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
腎および尿路障害	7 (50.0)	8 (29.6)	15 (36.6)
急性腎障害	2 (14.3)	2 (7.4)	4 (9.8)
膀胱閉塞	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
膀胱タンポナーデ	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
排尿困難	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
血尿	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
夜間頻尿	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
頻尿	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (4.9)
多尿	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
腎後性腎不全	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
蛋白尿	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
腎仙痛	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
腎不全	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
排尿躊躇	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
尿失禁	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
尿閉	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
生殖系および乳房障害	3 (21.4)	2 (7.4)	5 (12.2)
良性前立腺肥大症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
性交困難	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
性器浮腫	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
陰嚢腫脹	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
精巣痛	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
外陰腟乾燥	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (28.6)	16 (59.3)	20 (48.8)
アレルギー性呼吸器症状	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
咳嗽	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
呼吸困難	1 (7.1)	5 (18.5)	6 (14.6)
鼻出血	4 (28.6)	7 (25.9)	11 (26.8)
鼻閉	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
鼻乾燥	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
鼻閉塞	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
口腔咽頭痛	1 (7.1)	6 (22.2)	7 (17.1)
副鼻腔分泌過多	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
咽頭の炎症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
誤嚥性肺炎	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
鼻漏	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
頻呼吸	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
上気道咳症候群	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
皮膚および皮下組織障害	9 (64.3)	25 (92.6)	34 (82.9)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
光線角化症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
脱毛症	5 (35.7)	18 (66.7)	23 (56.1)
褥瘡性潰瘍	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
皮膚炎	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
ざ瘡様皮膚炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
全身性剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
指尖皮膚炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
皮膚乾燥	1 (7.1)	7 (25.9)	8 (19.5)
紅斑	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
毛髪成長異常	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
多汗症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
過角化	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
嵌入爪	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
間擦疹	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
扁平苔癬	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
硬化性苔癬	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
睫毛眉毛脱落症	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
爪床の炎症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
爪床圧痛	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
爪変色	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
爪の障害	2 (14.3)	2 (7.4)	4 (9.8)
爪ジストロフィー	2 (14.3)	5 (18.5)	7 (17.1)
爪成長異常	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
爪肥厚	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
爪色素沈着	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
爪痛	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
爪破損	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
爪甲剥離症	0 (0.0)	6 (22.2)	6 (14.6)
爪甲脱落症	2 (14.3)	4 (14.8)	6 (14.6)
手掌紅斑	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (14.3)	4 (14.8)	6 (14.6)
陰茎潰瘍形成	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
足底紅斑	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
そう痒症	2 (14.3)	2 (7.4)	4 (9.8)
乾癬	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
紫斑	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
発疹	4 (28.6)	6 (22.2)	10 (24.4)
斑状皮疹	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
酒さ	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
皮膚変色	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
皮膚剥脱	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
皮膚亀裂	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
皮膚硬結	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
皮膚腫瘤	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
皮膚壊死	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
皮膚潰瘍	2 (14.3)	2 (7.4)	4 (9.8)
うっ滞性皮膚炎	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
毛細血管拡張症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
血管障害	3 (21.4)	8 (29.6)	11 (26.8)
大動脈狭窄	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
深部静脈血栓症	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
潮紅	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
血腫	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
高血圧	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
低血圧	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
リンパ浮腫	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
リンパうっ滞	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
血管炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)

Note: Participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
MedDRA Version: 24.0; CTCAE Version: 4.03
Source: モジュール5.3.5.2、Table 3.2.99.4

APPENDIX 2. 治験薬と関連のある TEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
Number (%) of participants with any treatment-related TEAE	13 (92.9)	27 (100.0)	40 (97.6)
血液およびリンパ系障害	3 (21.4)	6 (22.2)	9 (22.0)
貧血	1 (7.1)	4 (14.8)	5 (12.2)
内出血発生の増加傾向	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
白血球減少症	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
汎血球減少症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
血小板減少症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
心臓障害	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
心不全	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
心嚢液貯留	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
副腎機能不全	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
眼障害	5 (35.7)	18 (66.7)	23 (56.1)
眼瞼炎	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
白内障	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
霰粒腫	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
結膜充血	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
角膜障害	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
角膜刺激	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
後天性涙道狭窄	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
網膜色素上皮剥離	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
複視	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
ドライアイ	1 (7.1)	12 (44.4)	13 (31.7)
眼瞼内反	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
眼刺激	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
眼痛	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
角膜炎	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
流涙増加	2 (14.3)	3 (11.1)	5 (12.2)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
輪部幹細胞欠乏	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
黄斑線維症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
黄斑浮腫	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
黄斑症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
マイボーム腺機能不全	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
羞明	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
光視症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
後嚢部混濁	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
点状角膜炎	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
網膜剥離	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
網膜障害	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
網膜滲出物	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
高血圧性網膜症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
漿液性網膜剥離	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
網膜下液	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
睫毛乱生	1 (7.1)	5 (18.5)	6 (14.6)
霧視	1 (7.1)	5 (18.5)	6 (14.6)
視力低下	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
眼球乾燥症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
胃腸障害	8 (57.1)	23 (85.2)	31 (75.6)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
腹痛	2 (14.3)	2 (7.4)	4 (9.8)
上腹部痛	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
腹部硬直	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
肛門の炎症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
口角口唇炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
アフタ性潰瘍	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
便秘	0 (0.0)	6 (22.2)	6 (14.6)
下痢	6 (42.9)	12 (44.4)	18 (43.9)
口内乾燥	2 (14.3)	10 (37.0)	12 (29.3)
消化不良	2 (14.3)	1 (3.7)	3 (7.3)
嚥下障害	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
糞塊	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
消化管運動障害	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
胃食道逆流性疾患	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
血便排泄	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
口唇乾燥	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
口唇潰瘍	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
口腔内潰瘍形成	1 (7.1)	4 (14.8)	5 (12.2)
悪心	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
嚥下痛	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
口腔内痛	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
歯周病	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
口内炎	6 (42.9)	12 (44.4)	18 (43.9)
舌潰瘍	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
嘔吐	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (14.3)	12 (44.4)	14 (34.1)
無力症	0 (0.0)	5 (18.5)	5 (12.2)
石灰沈着症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
疲労	2 (14.3)	3 (11.1)	5 (12.2)
腫瘤	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
末梢性浮腫	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
疼痛	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
乾燥症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
肝胆道系障害	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
胆汁うっ滞	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
高トランスアミナーゼ血症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
感染症および寄生虫症	3 (21.4)	9 (33.3)	12 (29.3)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
結膜炎	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
角膜膿瘍	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
膀胱炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
丹毒	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
歯肉炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
単純ヘルペス	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
限局性感染	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
爪感染	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
骨髄炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
爪囲炎	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
歯周炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
鼻炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
挫傷	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
爪裂離	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
歯牙破折	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
臨床検査	5 (35.7)	13 (48.1)	18 (43.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (21.4)	5 (18.5)	8 (19.5)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
血中副甲状腺ホルモン減少	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
血中リン増加	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
リパーゼ増加	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
好中球数減少	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
血小板数減少	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
ビタミンＤ増加	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
体重減少	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
代謝および栄養障害	10 (71.4)	21 (77.8)	31 (75.6)
カルシフィラキシス	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
食欲減退	1 (7.1)	6 (22.2)	7 (17.1)
高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
高リン血症	10 (71.4)	19 (70.4)	29 (70.7)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
低ナトリウム血症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
低リン血症	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (4.9)
ビタミンD欠乏	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.1)	13 (48.1)	14 (34.1)
関節痛	0 (0.0)	4 (14.8)	4 (9.8)
骨痛	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
筋骨格痛	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
ミオパチー	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
四肢痛	0 (0.0)	8 (29.6)	8 (19.5)
腱痛	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
神経系障害	2 (14.3)	15 (55.6)	17 (41.5)
味覚消失	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
健忘	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
注意力障害	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
異常感覚	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
味覚不全	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
頭痛	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
味覚減退	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
記憶障害	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
錯感覚	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
失神	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
味覚障害	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
腎および尿路障害	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
腎不全	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
排尿躊躇	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
性交困難	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
外陰腟乾燥	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	6 (22.2)	6 (14.6)
咳嗽	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
鼻出血	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
鼻閉	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
鼻乾燥	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
副鼻腔分泌過多	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
咽頭の炎症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	8 (57.1)	25 (92.6)	33 (80.5)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
脱毛症	5 (35.7)	18 (66.7)	23 (56.1)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
全身性剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
指尖皮膚炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
皮膚乾燥	1 (7.1)	5 (18.5)	6 (14.6)
紅斑	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
毛髪成長異常	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
過角化	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
嵌入爪	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
睫毛眉毛脱落症	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
爪床の炎症	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
爪床圧痛	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
爪変色	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Pemigatinib 13.5 mg		
	Intermittent Dosing (N=14)	Continuous Dosing (N=27)	Total (N=41)
爪の障害	2 (14.3)	2 (7.4)	4 (9.8)
爪ジストロフィー	2 (14.3)	5 (18.5)	7 (17.1)
爪成長異常	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
爪肥厚	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
爪色素沈着	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
爪痛	1 (7.1)	3 (11.1)	4 (9.8)
爪破損	1 (7.1)	1 (3.7)	2 (4.9)
爪甲剥離症	0 (0.0)	6 (22.2)	6 (14.6)
爪甲脱落症	2 (14.3)	4 (14.8)	6 (14.6)
手掌紅斑	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (14.3)	3 (11.1)	5 (12.2)
陰茎潰瘍形成	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
紫斑	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (4.9)
発疹	2 (14.3)	4 (14.8)	6 (14.6)
酒さ	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
皮膚剥脱	1 (7.1)	2 (7.4)	3 (7.3)
皮膚亀裂	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
皮膚硬結	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
皮膚腫瘤	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
皮膚壊死	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
皮膚潰瘍	2 (14.3)	2 (7.4)	4 (9.8)
うっ滞性皮膚炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
血管障害	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.3)
低血圧	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
リンパ浮腫	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
リンパうっ滞	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)
血管炎	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.4)

Note 1: Treatment-related TEAEs were treatment-emergent adverse events judged as related by the investigator or with a missing causality.
Note 2: Participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
MedDRA Version: 24.0; CTCAE Version: 4.03
Source: モジュール5.3.5.2、Table 3.2.99.10