リトゴビ錠 4 mg

（フチバチニブ）

第 2 部（モジュール 2）:
CTD の概要（サマリー）

2.7.4　臨床的安全性

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
略号一覧表 6
2.7.4 臨床的安全性 8
2.7.4.1 医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 14
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 16
2.7.4.2 有害事象 20
2.7.4.2.1 有害事象の解析 20
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 50
2.7.4.3 臨床検査値の評価 50
2.7.4.3.1 血液学的検査及び凝固検査 50
2.7.4.3.2 生化学的検査 52
2.7.4.4 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 58
2.7.4.4.1 バイタルサイン 58
2.7.4.4.2 眼科検査所見 58
2.7.4.4.3 その他の身体的所見 59
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 59
2.7.4.5.1 内因性要因 59
2.7.4.5.2 外因性要因 65
2.7.4.5.3 薬物相互作用 70
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の投与 71
2.7.4.5.5 過量投与 71
2.7.4.5.6 薬物乱用 72
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 72
2.7.4.5.8 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 72
2.7.4.6 市販後データ 72
2.7.4.7 日本人の安全性 72
2.7.4.7.1 曝露状況 72
2.7.4.7.2 患者背景 72
2.7.4.7.3 有害事象及び副作用 73
2.7.4.7.4 死亡 77
2.7.4.7.5 その他の重篤な有害事象 77
2.7.4.7.6 その他の重要な有害事象 81
2.7.4.8 参考文献 84
2.7.4.9 付録 85
2.7.4.9.1 フチバチニブの臨床試験の要約表 85
2.7.4.9.2 死亡一覧表 90

2.7.4.9.3 サブグループ別有害事象の要約表 103
2.7.4.9.4 MedDRA SOC 及び PT の英語／日本語の読み替え表 110
2.7.4.9.5 重篤な有害事象一覧表 125

図一覧

図 2.7.4.1.1.3-1 安全性の統合解析対象集団 13

表一覧

表 2.7.4.1.1.2-1 安全性評価の主な対象試験の一覧 10
表 2.7.4.1.2-1 患者の内訳及び中止理由（SDG1 及び SDG2） 17
表 2.7.4.1.2-2 試験治療の曝露状況（SDG1 及び SDG2） 17
表 2.7.4.1.3.1-1 人口統計学的特性及びベースライン特性（SDG1 及び SDG2） 19
表 2.7.4.1.3.2.1-1 癌の診断（SDG1 及び SDG2） 20
表 2.7.4.1.3.2.2-1 癌治療歴（SDG1 及び SDG2） 21
表 2.7.4.2.1-1 有害事象及び副作用の要約（SDG1 及び SDG2） 23
表 2.7.4.2.1.1.1-1 発現割合 10%以上の有害事象（SDG1 及び SDG2） 24
表 2.7.4.2.1.1.2-1 発現割合 10%以上の副作用（SDG1 及び SDG2） 26
表 2.7.4.2.1.2-1 治験中の死亡例の要約（SDG1 及び SDG2） 27
表 2.7.4.2.1.3-1 発現割合 1%以上の重篤な有害事象（SDG1 及び SDG2） 29
表 2.7.4.2.1.4.1-1 特に注目すべき有害事象の定義 31
表 2.7.4.2.1.4.1.1-1 特に注目すべき有害事象－網膜障害（SDG1 及び SDG2） 32
表 2.7.4.2.1.4.1.2-1 特に注目すべき有害事象－高リン血症（SDG1 及び SDG2） ...34
表 2.7.4.2.1.4.1.2-2 CTCAE グレード別のベースラインから最悪値への変化－高リン血症（CTCAE v5.0）（SDG1 及び SDG2） 35
表 2.7.4.2.1.4.1.3-1 特に注目すべき有害事象－肝毒性（SDG1 及び SDG2） 36
表 2.7.4.2.1.4.1.3-2 特に注目すべき有害事象－肝毒性に対する処置（SDG1） 39
表 2.7.4.2.1.4.1.3-3 注目すべき副作用－肝毒性に対する処置（SDG1） 39
表 2.7.4.2.1.4.1.4-1 特に注目すべき有害事象－爪の障害（SDG1 及び SDG2） 41
表 2.7.4.2.1.4.1.5-1 特に注目すべき有害事象－PPES（SDG1 及び SDG2） 42
表 2.7.4.2.1.4.1.6-1 特に注目すべき有害事象－発疹（SDG1 及び SDG2） 43
表 2.7.4.2.1.4.2-1 投与中止に至った有害事象（SDG1 及び SDG2） 44
表 2.7.4.2.1.4.3-1 発現割合 3%以上の減量又は休薬に至った有害事象（SDG1 及び SDG2） 46
表 2.7.4.2.1.5.1-1 発現割合が 2%を超える有害事象－眼障害（SDG1 及び SDG2） 47
表 2.7.4.2.1.5.2-1 発現割合が 5%を超える有害事象－胃腸障害（SDG1 及び SDG2） 48
表 2.7.4.2.1.5.3-1 発現割合が 5%を超える有害事象－ 一般・全身障害および投与部位の状態（SDG1 及び SDG2） 49
表 2.7.4.2.1.5.5-1 発現割合が 5%を超える有害事象－臨床検査（SDG1 及び SDG2） 50

表 2.7.4.2.1.5.6-1　発現割合が 5%を超える有害事象－代謝および栄養障害（SDG1 及び SDG2）.....51
表 2.7.4.2.1.5.7-1　発現割合が 5%を超える有害事象－皮膚および皮下組織障害（SDG1 及び SDG2）.....52
表 2.7.4.3.1-1　血液学的検査及び凝固検査のベースライン後の最悪グレード－CTCAE グレード別の要約（SDG1 及び SDG2）.....53
表 2.7.4.3.2.1-1　高リン血症－血清リン濃度のベースラインから最悪グレードへの変化（SDG1 及び SDG2）.....55
表 2.7.4.3.2.2-1　肝機能検査－ベースラインから最悪グレードへの変化（SDG1）.56
表 2.7.4.3.2.2-2　肝機能検査－ベースラインから最悪グレードへの変化（SDG2）.57
表 2.7.4.3.2.3-1　生化学的検査－ベースライン後の最悪グレード（SDG1 及び SDG2）.....58
表 2.7.4.5.1.1-1　年齢層別の有害事象の要約（SDG1 及び SDG2）.....62
表 2.7.4.5.1.2-1　性別ごとの有害事象の要約（SDG1 及び SDG2）.....64
表 2.7.4.5.1.3-1　人種別有害事象の要約（SDG1 及び SDG2）.....66
表 2.7.4.5.2.1-1　地域別の有害事象の要約（SDG1 及び SDG2）.....68
表 2.7.4.5.2.2-1　FGFR 阻害薬の前治療歴別有害事象の要約（SDG1 及び SDG2）..69
表 2.7.4.5.2.3-1　全身化学療法のレジメン数別の有害事象の要約（SDG1 及び SDG2）.....71
表 2.7.4.5.2.4-1　ECOG の Performance Status スコア別の有害事象の要約.....72
表 2.7.4.7.3-1　有害事象及び副作用の要約（日本人と外国人）.....75
表 2.7.4.7.3-2　発現割合 10%以上の有害事象（日本人と外国人）.....76
表 2.7.4.7.5-1　発現割合 1%以上の重篤な有害事象.....80
表 2.7.4.7.6.1-1　特に注目すべき有害事象の概要（日本人と外国人）.....83
表 2.7.4.7.6.1.2-1　高リン血症治療薬を投与した患者の血清リン濃度（SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団の日本人）.....84
表 2.7.4.9.1-1　フチバチニブの安全性評価に関する臨床試験.....87
表 2.7.4.9.2-1　フチバチニブ最終投与から 30 日以内に死亡した患者一覧表（SDG1 及び SDG2）.....92
表 2.7.4.9.2-2　死亡に至った有害事象一覧表.....95
表 2.7.4.9.3-1　65 歳未満の患者と比較して 65 歳以上の患者で発現割合が 5%以上高かった年齢層別有害事象の要約（SDG1）.....105
表 2.7.4.9.3-2　65 歳未満の患者と比較して 65 歳以上の患者で発現割合が 5%以上高かった年齢層別副作用の要約（SDG1）.....106
表 2.7.4.9.3-3　65 歳未満の患者と比較して 65 歳以上の患者における発現割合が 5%以上高かった年齢層別の有害事象の要約（SDG2：本剤 20 mg QD 投与集団）.....107
表 2.7.4.9.3-4　65 歳未満の患者と比較して 65 歳以上の患者で発現割合が 5%以上高かった年齢層別の副作用の要約（SDG2：本剤 20 mg QD 投与集団）.....107
表 2.7.4.9.3-5　発現割合 5%以上で，5%以上の性差が認められた有害事象の要約（SDG1）.....108

表 2.7.4.9.3-6　発現割合 5%以上で，5%以上の性差が認められた副作用の要約（SDG1）.....109
表 2.7.4.9.3-7　発現割合 5%以上で 5%以上の性差が認められた有害事象の要約（SDG2：本剤 20 mg QD 投与集団）.....110
表 2.7.4.9.3-8　発現割合 5%以上で 5%以上の性差が認められた副作用の要約（SDG2：本剤 20 mg QD 投与集団）.....111
表 2.7.4.9.4-1　MedDRA SOC 及び PT の英語／日本語の読み替え表.....112

略号一覧表

略号	定義
AE	Adverse event：有害事象
AESI	Adverse event of special interest：特に注目すべき有害事象
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
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク質
CCA	Cholangiocarcinoma：胆管癌
CPK	Creatinine phosphokinase：血中クレアチンホスホキナーゼ
CSR	Clinical study report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
DDI	Drug-drug interaction：薬物相互作用
ECG	Electrocardiogram：心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EZ	Ellipsoid zone：エリプソイドゾーン
FGFR	Fibroblast growth factor receptor：線維芽細胞増殖因子受容体
GGT	Gamma-glutamyltransferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
iCCA	Intra-hepatic cholangiocarcinoma：肝内胆管癌
INR	International normalized ratio
ISS	Integrated Summary of Safety
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MTD	Maximum tolerated dose：最大耐量
Min	Minimum
N/A	Not applicable
NCI	National Cancer Institute
NS	Nuclear sclerosis：核硬化症
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetics：生理学的薬物速度論
PCIOL	Posterior chamber intraocular lens：後房眼内レンズ
PD	Progressive disease：疾患進行（抗腫瘍効果の奏効度）
PEE	Punctate epithelial erosions：点状上皮びらん
P-gp	P-glycoprotein：P 糖タンパク質

略号	定義
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
PPES	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome：手掌・足底発赤知覚不全症候群
PT	Preferred term：基本語
QD	Once daily：1 日 1 回
QOD	Every other day (Monday, Wednesday, and Friday of each week)：週 3 回（月曜，水曜及び金曜に投与）
QTc	Corrected QT interval：補正 QT 間隔
ROW	Rest of world
RP2D	Recommended phase 2 dose：Phase 2 の推奨用量
RPE	Retinal pigment epithelium：網膜色素上皮
SAE	Serious adverse event：重篤な有害事象
SAP	Statistical analysis plan：統計解析計画書
SD	Standard deviation：標準偏差
SDG1	Safety Data Group 1：安全性統合解析データグループ 1
SDG2	Safety Data Group 2：安全性統合解析データグループ 2
SDG3	Safety Data Group 3：安全性統合解析データグループ 3
SOC	System organ class：器官別大分類
TEAE	Treatment-emergent adverse event：試験治療下での有害事象
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
TRAE	Treatment-related adverse event
ULN	Upper limit of normal：基準値上限

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　背景

第 2.7.4 項では，がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆管癌（CCA）患者に対するフチバチニブ（TAS-120，以下本剤）の安全性について包括的に考察する．本剤は選択性の高い新規の低分子 FGFR1～4 阻害薬であり，共有結合を介して FGFR シグナル伝達を強力かつ不可逆的に遮断する [1]．

TAS-120-101 試験の Phase 1 Dose Escalation パート及び 10059010 試験において，本剤を 2 種類の投与法［1 日 1 回（QD），週 3 回（QOD）］及び複数の用量で評価した．安全性プロファイル，薬物動態（PK）／薬力学及び予備的な有効性の結果に基づき，本剤の推奨用量を 20 mg QD に決定した．用量設定に関する詳細は，第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1 及び第 5.3.3.2.1 項 10059010 試験 総括報告書に記載した．

2.7.4.1.1.2　安全性評価に用いた試験

安全性評価の主な対象試験の一覧を表 2.7.4.1.1.2-1 に示した．また，臨床試験の要約表を第 2.7.4.9.1 項に記載した．

表 2.7.4.1.1.2-1　安全性評価の主な対象試験の一覧

試験の種類	地域，試験番号	対象	資料区分
有効性・安全性	海外，TAS-120-101 Phase 1 パート	Phase 1 Dose Escalation：進行性固形腫瘍の患者	参考
		Phase 1 Expansion：*FGFR2* 遺伝子再構成を有する固形腫瘍の患者	評価
	国際共同，TAS-120-101 Phase 2 パート	Phase 2：*FGFR2* 遺伝子再構成を有する iCCA 患者	評価
安全性・有効性・PK・Pharmacodynamics	国内，10059010	Dose Escalation パート：進行固形癌患者	評価
		Expansion パート：FGFR 異常を有する固形癌患者	評価
臨床薬理試験	海外，TAS-120-102	健康成人	評価
	海外，TAS-120-103	健康成人	評価
	海外，TAS-120-104	健康成人	参考
	海外，TAS-120-105	健康成人	参考
	海外，TAS-120-106	健康男性	参考
	海外，TAS-120-107	健康成人	参考
	国内，10059020	健康男性	参考

2.7.4.1.1.3　安全性の統合解析対象集団

本剤の安全性は，主として TAS-120-101 試験の Phase 2 パートを評価するが（第 2.7.6.9.2 項），安全性をサポートするため，第 2.7.4 項では，表 2.7.4.1.1.2-1 に記載した 9 試験の臨床安全性データを統合し，3 つの安全性統合解析対象集団で安全性を評価した．

・安全性統合解析データグループ 1（SDG1，N = 145）

FGFR2 再構成を有する肝内胆管癌（iCCA）を対象とした TAS-120-101 試験 Phase 1 Expansion パート及び Phase 2 パートにおいて，本剤 20 mg を QD 投与された患者を対象とした．

SDG1 全体集団（N = 145）の内訳は，TAS-120-101 試験の各パート［Phase 1 Expansion パート（N = 42）及び Phase 2 パート（N = 103）］である（図 2.7.4.1.1.3-1）．

・安全性統合解析データグループ 2（SDG2，N = 469）

TAS-120-101 試験 Phase 1 Dose Escalation パート，Phase 1 Expansion パート及び Phase 2 パート，並びに 10059010 試験 Dose Escalation パート及び Expansion パートの用量を問わない全固形癌患者を対象とした．

安全性の統合解析の統計解析計画書（SAP）に定義した用量及び投与法別の SDG2 には以下が含まれている．

- 本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）
- 本剤 QD 投与集団（N = 387）
- 本剤 QOD 投与集団（N = 82）

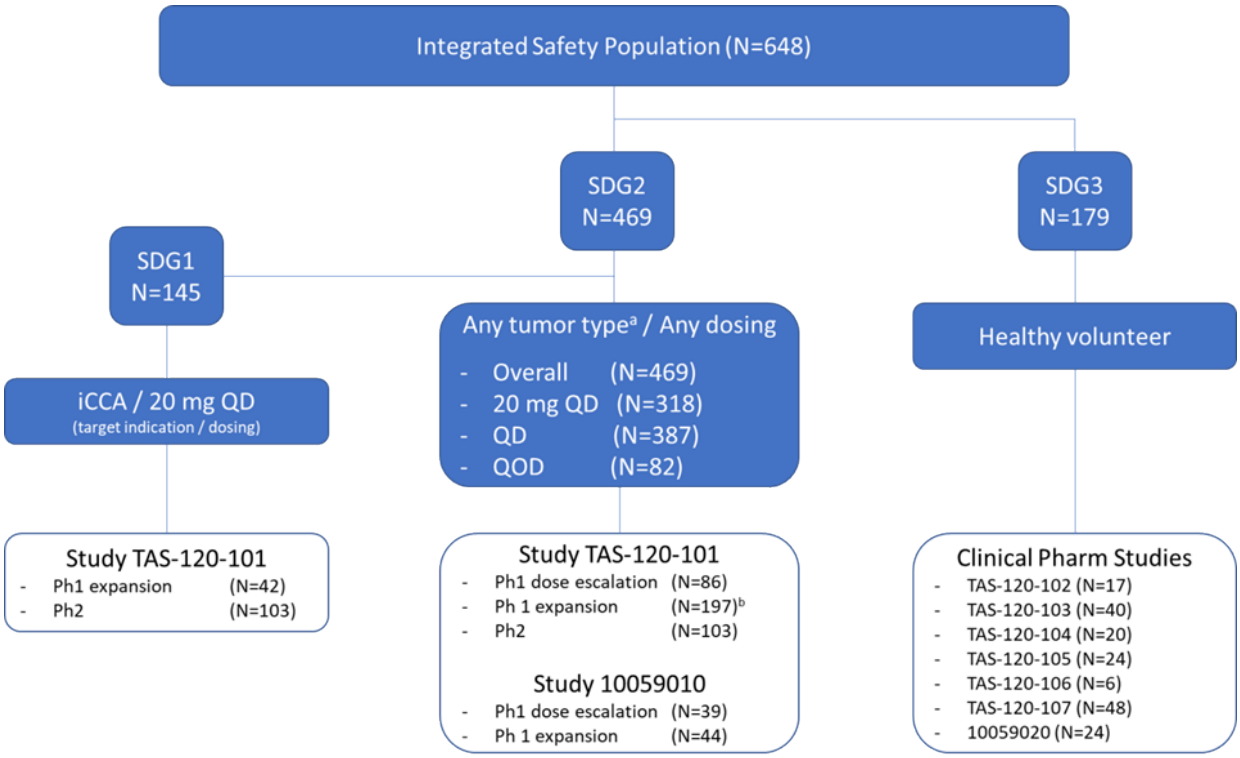
本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）は，本剤 20 mg を QD 投与された固形癌患者から構成されており，安全性の補足情報として本項全体に記載した．

・安全性統合解析データグループ 3（SDG3，N = 179）

臨床薬理試験（TAS-120-102 試験，TAS-120-103 試験，TAS-120-104 試験，TAS-120-105 試験，TAS-120-106 試験，TAS-120-107 試験及び 10059020 試験）の健康成人を対象とした．

各試験のデータカットオフ日を第 2.7.4.9.1 項に，安全性の統合解析対象集団を図 2.7.4.1.1.3-1 に示した．安全性の統合解析対象集団（N = 648）は，SDG2（N = 469）及び SDG3（N = 179）で構成されており，SDG1 は SDG2 に含まれている．

第 2.7.4 項に記載した主要な安全性解析は，本申請の適応症及び用法用量である SDG1 を対象に実施した．なお，本申請の用法用量（20 mg QD）を投与された患者を含む SDG2 及び SDG3 の解析結果は，安全性の補足情報として本項に記載した．



[a] Any tumor type includes patients with iCCA
[b] Includes the 42 patients with iCCA also included in SDG1 population

図 2.7.4.1.1.3-1　安全性の統合解析対象集団

2.7.4.1.1.3.1　がん患者を対象とした試験

2.7.4.1.1.3.1.1　TAS-120-101 試験

TAS-120-101 試験は，非盲検，非ランダム化，第 1／2 相試験であり，3 つのパートで構成された．各パートの主目的を以下に示す．

・Phase 1 Dose Escalation パート
本剤の最大耐量（MTD）及び／又は推奨用量を決定する

・Phase 1 Expansion パート
特定の *FGF/FGFR* 異常を有する癌患者を対象に，本剤の MTD 及び／又は推奨用量の有効性及び安全性を更に評価する

・Phase 2 パート
FGFR2 融合遺伝子又はその他の *FGFR2* 遺伝子再構成を有する iCCA 患者を対象に，本剤の客観的奏効率を確認する

TAS-120-101 試験の詳細は第 2.7.3.2 項，第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1 及び第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 に示した．

2.7.4.1.1.3.1.2　10059010 試験

10059010 試験は，20 歳以上の進行固形癌患者を対象に，本剤の安全性，忍容性，PK，薬力学及び抗腫瘍活性を検討する非盲検，非ランダム化，用量漸増第 1 相試験であった．本試験は Dose Escalation パートと Expansion パートの 2 パートで実施された．各パートの主目的を以下に示す．

・Dose Escalation パート
日本人の進行固形癌患者を対象に，本剤の MTD 及び推奨用量の決定［QD 又は QOD（月曜日，水曜日，金曜日）］，並びに本剤の安全性プロファイルを検討する

・Expansion パート
FGFR 異常を有する胃癌又は *FGF/FGFR* 異常を有するその他の進行固形癌患者を対象に，推奨用量での本剤の有効性を検討する

登録された 83 名（QOD 40 名，QD 43 名）に治験薬が投与された．疾患進行，忍容できない有害事象の発現又はその他の中止基準に該当するまで，試験治療を継続した．

Dose Escalation パートでは，8～160 mg の QOD 投与を受けた患者は 29 名，16 又は 20 mg の QD 投与を受けた患者は 10 名であった．総投与日数の中央値は，QOD 投与が 9.5～18.0 日（評価したすべての用量間），QD 投与が 112.0 日（16 mg）及び 51.0 日（20 mg）であった．

Expansion パートでは，56 mg，80 mg 又は 120 mg の QOD 投与を受けた患者は 11 名，16 mg 又は 20 mg の QD 投与を受けた患者が 33 名であった．総投与日数の中央値は，QOD 投与が 14.0～31.0 日（評価したすべての用量間），QD 投与が 168.5 日（16 mg）及び 40.0 日（20 mg）であった．

総合的に判断して，次期 phase 2 試験での推奨用量は 20 mg QD に決定した．

試験デザイン及び結果の詳細は，第 5.3.3.2.1 項 10059010 試験 総括報告書に示した．

2.7.4.1.1.3.1.3　安全性評価

本項では，TAS-120-101 試験及び 10059010 試験の安全性データを示した．両試験において，有害事象，バイタルサイン，血液学的検査，生化学的検査，尿検査，心電図（ECG）及び診察を含む安全性を評価した．高リン血症は，FGFR 阻害薬の作用機序に起因する事象であり，生化学的検査を通じて一定間隔でモニタリングされた．眼障害の発現を確認するため，定期的に眼科検査を実施した．詳細は第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1，第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 及び第 5.3.3.2.1 項 10059010 試験 総括報告書に記載した．

2.7.4.1.1.3.2　健康成人を対象とした試験

健康成人を対象とした 7 つの臨床薬理試験（TAS-120-102 試験，TAS-120-103 試験，TAS-120-104 試験，TAS-120-105 試験，TAS-120-106 試験，TAS-120-107 試験及び 10059020 試験）の概要及び安全性データを以下に示した．

2.7.4.1.1.3.2.1　TAS-120-102 試験

試験番号：TAS-120-102

試験タイトル：A phase 1, randomized, open-label, single-dose, two-way crossover study evaluating the effects of food on the pharmacokinetics of TAS-120 under fasting and fed conditions in healthy adult volunteers

試験デザイン：本試験は，健康成人を対象に空腹時及び摂食下で本剤を投与し，本剤の PK プロファイルに及ぼす食事の影響を検討する単施設，ランダム化，非盲検，単回投与，クロスオーバー第 1 相試験である．空腹時及び摂食下での本剤の安全性及び忍容性も評価した．本試験は，スクリーニング期間，投与期間及び追跡調査期間の 3 段階で構成した．計 17 名が登録され，15 名が試験を完遂した．被験者はスクリーニングから追跡調査まで最長 6 週間試験に参加した．1 日目及び 8 日目の朝に本剤を投与した．

安全性評価：有害事象，バイタルサイン，診察，眼科検査，臨床検査及び ECG を含む安全性を評価した．詳細は第 5.3.1.1.1 項 TAS-120-102 試験 総括報告書に記載した．

2.7.4.1.1.3.2.2 TAS-120-103 試験

試験番号：TAS-120-103

試験タイトル：A phase 1 study to assess the effects of itraconazole and rifampin on the pharmacokinetics of futibatinib in healthy adult subjects

試験デザイン：本試験は 2 つのパートで構成され，いずれも非盲検，順序を固定した 2 期試験であった．Part 1 の主目的は，健康成人を対象に，チトクローム P450（CYP）3A4 及び P 糖タンパク質（P-gp）の強い阻害薬であるイトラコナゾールの反復投与が本剤単回投与後の PK に与える影響を検討することとした．Part 2 の主目的は，健康成人を対象に，CYP3A4 及び P-gp の強い誘導薬であるリファンピシンの反復投与が本剤単回投与後の PK に与える影響を検討することとした．両パートの副次目的は，本剤の単回投与時，イトラコナゾール又はリファンピンの反復投与と本剤の併用時の安全性及び忍容性を検討することとした．本試験には 40 名が登録され，40 名が試験を完遂した．各被験者のスクリーニング期間を含む総試験期間は，Part 1 が約 45 日間，Part 2 が約 61 日間であった．

安全性評価：有害事象，バイタルサイン，診察，眼科検査，血液学的検査，生化学的検査，尿検査及び ECG を含む安全性を評価した．詳細は第 5.3.3.4.1 項 TAS-120-103 試験 総括報告書に記載した．

2.7.4.1.1.3.2.3 TAS-120-104 試験

試験番号：TAS-120-104

試験タイトル：A phase 1 study to assess the effects of lansoprazole on the pharmacokinetics of futibatinib in healthy adult subjects

試験デザイン：本試験は非盲検，順序を固定した 2 期試験であった．主目的は，健康成人を対象にプロトンポンプ阻害薬であるランソプラゾールの反復投与が本剤単回投与後の PK に与える影響を検討することとした．副次目的は，本剤単回投与時，ランソプラゾール反復投与と本剤併用時の安全性と忍容性を検討することとした．健康成人男女 20 名が登録された．各被験者のスクリーニング期間を含む総試験期間は約 41 日間であった．

安全性評価：有害事象，バイタルサイン，診察，眼科検査，血液学的検査，生化学的検査，尿検査及び ECG を含む安全性を評価した．詳細は第 5.3.3.4.2 項 TAS-120-104 試験 総括報告書に記載した．

2.7.4.1.1.3.2.4　TAS-120-105 試験

試験番号：TAS-120-105

試験タイトル：A phase 1 study to assess the effects of futibatinib on the pharmacokinetics of midazolam in healthy adult subjects

試験デザイン：本試験は非盲検，順序を固定した 2 期試験であった．主目的は，健康成人を対象に，本剤反復投与が CYP3A の典型的な基質であるミダゾラム単回投与後の PK に及ぼす影響を確認することであった．副次目的は，ミダゾラム単回投与と本剤併用時，及び本剤のみ反復投与時の安全性及び忍容性を検討することとした．健康成人男女 24 名が登録された．各被験者のスクリーニング期間を含む総試験期間は約 36 日間であった．

安全性評価：有害事象，バイタルサイン，診察，眼科検査，血液学的検査，生化学的検査，尿検査，パルスオキシメトリー及び ECG を含む安全性を評価した．詳細は第 5.3.3.4.3 項 TAS-120-105 試験 総括報告書に記載した．

2.7.4.1.1.3.2.5　TAS-120-106 試験

試験番号：TAS-120-106

試験タイトル：Phase 1 study to assess the absorption, metabolism, elimination, and mass balance of oral [^{14}C]-futibatinib (TAS-120) in healthy adult male subjects

試験デザイン：本試験は吸収，代謝，排泄及びマスバランスを評価する非盲検，単回投与試験であり，健康成人男性 6 名が登録された．各被験者のスクリーニング期間を含む総試験期間は約 31 日間であった．主目的は，健康成人男性に放射性標識［^{14}C］フチバチニブを単回経口投与したときの本剤のマスバランスの評価，血漿中及び全血中の総放射能濃度等量の定量，本剤の PK プロファイルの確認，生体試料における本剤の代謝の検討及び代謝産物の同定，全血中の細胞成分における ^{14}C 放射能分布の割合の経時的な測定であった．副次目的は，健康成人男性を対象に［^{14}C］フチバチニブを単回投与したときの安全性及び忍容性を検討することであった．

安全性評価：有害事象，バイタルサイン，診察，眼科検査，血液学的検査，生化学的検査，尿検査及び ECG を含む安全性を評価した．詳細は第 5.3.3.1.1 項 TAS-120-106 試験 総括報告書に記載した．

2.7.4.1.1.3.2.6　TAS-120-107 試験

試験番号：TAS-120-107

試験タイトル：A four-period, cross-over design, randomized, double-blinded, placebo- and active-controlled study for the evaluation of the effect of futibatinib (TAS-120) on the QT/QTc intervals in adult healthy volunteers

試験デザイン：本試験はランダム化，二重盲検（本剤／プラセボのみ），プラセボ及び実薬対照，単回投与，4 期クロスオーバーthrough QT 試験であり，健康成人男女（妊娠の可能性のない被験者のみ）48 名が登録された．各被験者のスクリーニング期間を含む総試験期間は 27～73 日間であった．主目的は，本剤の治療用量及び治療用量を超える用量を単回投与したときの補正 QT 間隔（QTc）に及ぼす影響を評価することであった．副次目的は，治療用量及び治療用量を超える用量で本剤を単回投与したときの，他の ECG パラメータ（心拍数，QT，PR，RR，QRS 間隔，T 波形態及び U 波出現）に及ぼす影響，PK，安全性及び忍容性を評価すること，陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を用いた QTc への微小影響の検出感度の実証及び曝露反応

モデルを用いた濃度-QT（C-QT）評価による本剤の単回経口投与が QTc 間隔に及ぼす影響の探索であった．

安全性評価：有害事象，バイタルサイン，診察，眼科検査，血液学的検査，生化学的検査，尿検査及び ECG を含む安全性を評価した．詳細は第 5.3.3.1.2.項 TAS-120-107 試験 総括報告書に記載した．

2.7.4.1.1.3.2.7　10059020 試験

試験番号：10059020

試験タイトル：健康男性を対象とした 2 種類の TAS-120 経口製剤の薬物動態を評価するための単回投与，非盲検，ランダム化，クロスオーバー試験

試験デザイン：本試験は，健康成人男性を対象に本剤の PK 及び安全性を検討する第 1 相，非盲検，ランダム化，2 群 2 期，2 用量の単回投与，クロスオーバー試験で，投与期間は 14 日間であった．24 名の被験者を 2 群（A 群又は B 群）にランダムに割り付けた．主目的は，健康成人男性を対象として，本剤の錠剤及び液体充填硬カプセル製剤の PK パラメータを評価し，比較することであった．副次目的は，本剤の安全性プロファイルを検討することであった．

安全性評価：有害事象／毒性の評価，バイタルサインの収集，眼科検査，血液学的検査，凝固検査，生化学的検査，尿検査，石灰化の評価及び ECG を含む安全性を評価した．詳細は第 5.3.1.2.1 項 10059020 試験 総括報告書に記載した．

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

SDG1

データカットオフ日（2020 年 10 月 1 日）時点で，治験薬の投与を継続していた患者は 32 名（22.1%），治験薬の投与を中止していた患者は 113 名（77.9%）であった（表 2.7.4.1.2-1）．投与中止の主な理由は疾患進行が 97 名（66.9%），有害事象／重篤な有害事象（SAE）が 8 名（5.5%），並びに同意撤回及び治験担当医師の判断が各 4 名（2.8%）であった．

安全性評価に含まれる本剤の曝露状況を表 2.7.4.1.2-2 に示した．投与期間の中央値は 8.87 ヶ月，投与サイクル数の中央値（範囲）は 12.0 サイクル（1～46），相対的用量強度の平均値は 84.77%であった．6 ヶ月以上本剤を投与した患者は 92 名（63.4%），12 ヶ月以上本剤を投与した患者は 34 名（23.4%）であった．

本剤治療中に減量又は休薬した患者は 132 名（91.0%）であった．このうち 77 名（53.1%）が減量し，そのほとんど（74 名，51.0%）が有害事象によるものであった．有害事象による減量までの期間の中央値（範囲）は 46.5 日（5～481）であった．1 回以上休薬した患者は 115 名（79.3%）で，その大半（92 名，63.4%）は有害事象によるものであった．有害事象による初回休薬までの期間の中央値（範囲）は 36.0 日（4～325），総休薬期間の中央値（範囲）は 16.0 日（1～214）であった．

SDG2

SDG2 全体集団（N = 469）及び本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）の患者の内訳及び投与中止の理由を表 2.7.4.1.2-1 に示した．本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，データカットオフ日時点で投与を継続していた患者は 36 名（11.3%），投与中止していた患者は 282 名（88.7%）であった．主な中止理由は疾患進行であった（238 名，74.8%）．

SDG2 全体集団（N = 469）では，投与期間の中央値は 2.76 ヶ月であった（表 2.7.4.1.2-2）．本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，投与期間の中央値は 3.65 ヶ月，投与サイクル数の中央

値（範囲）は 5.0 サイクル（1～49），相対的用量強度の平均値は 84.64%，6 ヶ月以上本剤の投与を継続した患者は 116 名（36.5%），12 ヶ月以上本剤を投与した患者は 41 名（12.9%）であった．

SDG2 全体集団（N = 469）では，治療中に減量又は休薬した患者は 401 名（85.5%）であった．本剤 20 mg QD 投与集団では，治療中に減量又は休薬した患者は 270 名（84.9%）で，減量した患者は 128 名（40.3%），減量した患者の多く（123 名，38.7%）は有害事象によるもので，有害事象による減量までの期間の中央値（範囲）は 42.0 日（5～481）であった．本剤 20 mg QD 投与集団では，1 回以上休薬した患者は 227 名（71.4%），その大半（194 名，61.0%）は有害事象によるもので，有害事象による初回休薬までの期間の中央値（範囲）は 22.0 日（4～325），休薬の総期間の中央値（範囲）は 13.0 日（1～214）であった．

表 2.7.4.1.2-1　患者の内訳及び中止理由（SDG1 及び SDG2）

	SDG1 (iCCA)	SDG2 (Any Tumor Type)	
	20 mg QD (N=145) n (%)	20 mg QD (N=318) n (%)	Any Dosing (N=469) n (%)
All Treated			
Treatment ongoing at data cutoff date	32 (22.1)	36 (11.3)	37 (7.9)
Discontinued treatment	113 (77.9)	282 (88.7)	432 (92.1)
Primary Reason for Discontinuation from Treatment			
Adverse event/SAE	8 (5.5)	19 (6.0)	21 (4.5)
Radiological or clinical disease progression	97 (66.9)	238 (74.8)	368 (78.5)
Patient withdrew consent	4 (2.8)	8 (2.5)	13 (2.8)
Death	0	0	2 (0.4)
Investigator decision	4 (2.8)	17 (5.3)	28 (6.0)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.1.2.1, ISS Table 14.1.2.2 改変

表 2.7.4.1.2-2　試験治療の曝露状況（SDG1 及び SDG2）

	SDG1 (iCCA)	SDG2 (Any Tumor Type)	
	20 mg QD (N=145)	20 mg QD (N=318)	Any Dosing (N=469)
Duration of Treatment (months)			
N	145	318	469
Mean (SD)	8.82 (5.763)	5.91 (5.829)	5.46 (5.943)
Median (Min, Max)	8.87 (0.5, 31.7)	3.65 (0.1, 34.5)	2.76 (0.1, 37.9)
Number of Cycles Treated			
N	145	318	469
Mean (SD)	12.7 (8.14)	8.6 (8.18)	8.0 (8.38)
Median (Min, Max)	12.0 (1, 46)	5.0 (1, 49)	4.0 (1, 54)
Number of Patients with Duration of Treatment, n (%)			
≥6 months	92 (63.4)	116 (36.5)	152 (32.4)
≥12 months	34 (23.4)	41 (12.9)	53 (11.3)
≥18 months	12 (8.3)	17 (5.3)	22 (4.7)
≥24 months	2 (1.4)	5 (1.6)	10 (2.1)

表 2.7.4.1.2-2 試験治療の曝露状況（SDG1 及び SDG2）（続き）

	SDG1 (iCCA)	SDG2 (Any Tumor Type)	
	20 mg QD (N=145)	20 mg QD (N=318)	Any Dosing (N=469)
Number of Patients with Dose Modification, n (%)	**132 (91.0)**	**270 (84.9)**	**401 (85.5)**
Dose Reduced			
Yes	77 (53.1)	128 (40.3)	150 (32.0)
Due to AE	74 (51.0)	123 (38.7)	144 (30.7)
Due to Other	8 (5.5)	11 (3.5)	13 (2.8)
Missed Dose	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.2)
Unknown	N/A[a]	2 (0.6)	2 (0.4)
No	68 (46.9)	190 (59.7)	319 (68.0)
Time to First Dose Reduction due to AE (Days)			
n	74	123	144
Mean (SD)	93.5 (101.06)	81.0 (98.00)	82.1 (103.82)
Median (Min, Max)	46.5 (5, 481)	42.0 (5, 481)	42.0 (5, 610)
Dose Interruption			
Yes	115 (79.3)	227 (71.4)	345 (73.6)
Due to AE	92 (63.4)	194 (61.0)	273 (58.2)
Due to Other	56 (38.6)	82 (25.8)	152 (32.4)
Missed Dose	38 (26.2)	59 (18.6)	62 (13.2)
Unknown	N/A[a]	3 (0.9)	6 (1.3)
No	30 (20.7)	91 (28.6)	124 (26.4)
Time to First Interruption due to AE (Days)			
n	92	194	226
Mean (SD)	65.8 (75.13)	46.8 (59.61)	44.1 (56.75)
Median (Min, Max)	36.0 (4, 325)	22.0 (4, 325)	21.0 (4, 325)
Duration of Interruption (Days)			
n	114	220	258
Mean (SD)	28.8 (35.47)	23.2 (29.24)	21.0 (27.82)
Median (Min, Max)	16.0 (1, 214)	13.0 (1, 214)	10.0 (1, 214)
Relative Dose Intensity (%)			
n	145	318	469
Mean (SD)	84.77 (15.383)	84.64 (16.965)	82.59 (18.745)
Median (Min, Max)	88.37 (41.1, 100.0)	90.29 (19.0, 100.0)	88.89 (4.8, 102.9)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.1.1, ISS Table 14.3.1.2 改変

[a] The category "Unknown" is not included in the outputs for SDG1, and is not applicable

SDG3

臨床薬理試験において，データカットオフ日時点で治療を受けている被験者はいなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table14.1.2.3 ）．治療を完遂した被験者は 172 名（96.1%），7 名（3.9%）が「その他」の理由で投与を中止した．有害事象又は SAE のために投与中止した被験者はいなかった．

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 患者背景

SDG1（N = 145）及び SDG2（N = 469）の患者背景及びベースライン特性を表 2.7.4.1.3.1-1 に示した．

SDG1

SDG1 全体集団（N = 145）の年齢の中央値（範囲）は 57.0 歳（22～83）であった．患者の大部分（114 名，78.6%）は 65 歳未満であり，女性（91 名，62.8%）は男性（54 名，37.2%）よりも多かった．多くの患者は，白人（76 名，52.4%）又はアジア人／東洋人（36 名，24.8%）で，

患者の大部分（119 名，82.1%）はヒスパニック系又はラテン系ではなかった．患者の半数以上（51.7%）は北米で登録された．ECOG の performance status スコアが 1 であった患者は 78 名（53.8%）で，その他の患者は ECOG の performance status スコアが 0 であった．

SDG2

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）の年齢の中央値（範囲）は 59.0 歳（20～83）で，患者の大半（229 名，72.0%）は 65 歳未満であった．患者の多くは白人（157 名，49.4%）又はアジア人／東洋人（90 名，28.3%）で，大部分（252 名，79.2%）はヒスパニック系又はラテン系ではなかった．女性（167 名，52.5%）が過半数を占めた．患者登録数は北米（124 名，39.0%）及び欧州（112 名，35.2%）で同程度であった．ECOG Performance Status スコアが 1 の患者は 188 名（59.1%）で，その他の患者は ECOG Performance Status スコアが 0 であった．

年齢，人種及び性別は，SDG2 全体集団（N = 469）及び本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）で同様であった．

表 2.7.4.1.3.1-1　人口統計学的特性及びベースライン特性（SDG1 及び SDG2）

	SDG1 (iCCA)	SDG2 (Any Tumor Type)	
	20 mg QD (N=145)	20 mg QD (N=318)	Any Dosing (N=469)
Age (Years)			
N	145	318	469
Mean (SD)	55.4 (12.30)	56.8 (12.77)	56.9 (12.82)
Median (Min, Max)	57.0 (22, 83)	59.0 (20, 83)	59.0 (18, 83)
Age Groups			
<65 years	114 (78.6)	229 (72.0)	330 (70.4)
≥65 and <75 years	25 (17.2)	71 (22.3)	113 (24.1)
≥75 years	6 (4.1)	18 (5.7)	26 (5.5)
Sex, n (%)			
Male	54 (37.2)	151 (47.5)	221 (47.1)
Female	91 (62.8)	167 (52.5)	248 (52.9)
Race, n (%)			
Caucasian/White	76 (52.4)	157 (49.4)	233 (49.7)
Black	9 (6.2)	12 (3.8)	15 (3.2)
Asian/Oriental	36 (24.8)	90 (28.3)	138 (29.4)
Other	1 (0.7)	2 (0.6)	4 (0.9)
Unknown	23 (15.9)	57 (17.9)	79 (16.8)
Region, n (%)			
North America	75 (51.7)	124 (39.0)	167 (35.6)
Europe	38 (26.2)	112 (35.2)	163 (34.8)
Asia Pacific (excluding Japan)	18 (12.4)	30 (9.4)	42 (9.0)
Japan	14 (9.7)	52 (16.4)	97 (20.7)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	4 (2.8)	5 (1.6)	9 (1.9)
Not Hispanic or Latino	119 (82.1)	252 (79.2)	364 (77.6)
Unknown	22 (15.2)	61 (19.2)	96 (20.5)
ECOG Performance Status, n (%)			
0	67 (46.2)	130 (40.9)	197 (42.0)
1	78 (53.8)	188 (59.1)	272 (58.0)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.1.5.1, ISS Table 14.1.5.2 改変

SDG3

被験者の年齢の中央値（範囲）は 39.0 歳（19～55）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.1.5.3）．被験者の大半は男性（114 名，63.7%）であり，白人（121 名，67.6%）が多く，被験者の過半数（95 名，53.1%）はヒスパニック系又はラテン系ではなかった．ほとんどの被験者（155 名，86.6%）は北米で登録された．

2.7.4.1.3.2　疾患特性と癌治療歴

2.7.4.1.3.2.1　疾患特性

SDG1 及び SDG2 の人口統計学的特性及び疾患特性を表 2.7.4.1.3.2.1-1 に示した．TAS-120-101 試験の患者集団における *FGF/FGFR* 再構成の詳細は，第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1 及び第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 に示した．

SDG1

SDG1 全体集団（N = 145）の原発巣は，すべて肝内胆管であった．iCCA の初回診断から本剤の初回投与までの期間の中央値は 14.00 ヶ月，直近の疾患進行から本剤の初回投与までの期間の中央値は 1.40 ヶ月であった．初回診断時の患者年齢の中央値（範囲）は 57.0 歳（21～82）であった．

SDG2

SDG2 全体集団（N = 469）では，初回診断から本剤の初回投与までの期間の中央値は 19.90 ヶ月，直近の疾患進行から本剤の初回投与までの期間の中央値は 1.40 ヶ月であった．

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，初回診断から本剤の初回投与までの期間の中央値は 16.95 ヶ月，直近の疾患進行から本剤の初回投与までの期間の中央値は 1.40 ヶ月であった．1 名の患者（初回診断年齢 3 歳，本試験登録年齢 26 歳）を除き，その他の患者の初回診断年齢は 18～82 歳で，初回診断年齢の中央値は 57.0 歳であった．

表 2.7.4.1.3.2.1-1　癌の診断（SDG1 及び SDG2）

	SDG1 (iCCA)	SDG2 (Any Tumor Type)	
	20 mg QD (N=145)	20 mg QD (N=318)	Any Dosing (N=469)
Time since Initial Diagnosis (months)			
n	145	318	465
Mean (SD)	18.91 (15.147)	29.90 (40.096)	33.48 (41.864)
Median (Min, Max)	14.00 (1.4, 96.2)	16.95 (1.4, 355.4)	19.90 (1.4, 355.4)
Age at Initial Diagnosis (years)			
n	125	284	429
Mean (SD)	55.0 (11.93)	54.9 (13.11)	54.4 (13.23)
Median (Min, Max)	57.0 (21, 82)	57.0 (3, 82)	56.0 (3, 82)
Time since Most Recent Recurrence/Relapse to First Dose Date (months)			
n	141	270	277
Mean (SD)	2.57 (3.936)	4.19 (12.603)	4.16 (12.451)
Median (Min, Max)	1.40 (0.2, 28.3)	1.40 (0.2, 164.4)	1.40 (0.2, 164.4)
Location of Primary Tumor, n (%)			
Intra-Hepatic	145 (100.0)	169 (53.1)	212 (45.2)
Other	0	149 (46.9)	257 (54.8)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.1.6.1, ISS Table 14.1.6.2 改変

SDG3

健康成人対象のため，疾患特性は対象外であった．

2.7.4.1.3.2.2　癌治療歴

SDG1（N = 145）及び SDG2（N = 469）の癌治療歴を表 2.7.4.1.3.2.2-1 に示した．手術及び放射線治療の詳細は第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1，第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 及び第 5.3.3.2.1 項 10059010 試験 総括報告書に示した．

SDG1

SDG1 全体集団では，1 レジメン以上の癌治療歴を有する患者は 142 名（97.9%）であった．ほとんどの患者（140 名，96.6%）が進行癌に対する治療を受けており，術後補助療法又は術前補助療法を受けた患者の割合は低かった（15 名，10.3%又は 5 名，3.4%）．患者の多くは，進行又は転移性癌に対する全身化学療法を 2 レジメン（40 名，27.6%）又は 3 レジメン以上（38 名，26.2%）受けていた．前治療の最良効果は，完全奏効が 2 名（1.4%），部分奏効が 27 名（18.6%），安定が 48 名（33.1%），疾患進行が 39 名（26.9%）であった．

SDG2

SDG2 全体集団（N = 469）では，1 レジメン以上の癌治療歴を有する患者は 460 名（98.1%）であった．本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，1 レジメン以上の癌治療歴を有する患者は 311 名（97.8%）であった．多くの患者（261 名，82.1%）は進行癌に対する治療を受けており，術後補助療法又は術前補助療法を受けていた患者の割合は低かった（72 名，22.6%又は 16 名，5.0%）．患者の半数以上は，進行又は転移性癌に対する治療を 2 レジメン（74 名，23.3%）又は 3 レジメン以上（86 名，27.0%）受けていた．前治療の最良効果は，完全奏効が 11 名（3.5%），部分奏効が 65 名（20.4%），安定が 94 名（29.6%）及び疾患進行が 58 名（18.2%）であった．

表 2.7.4.1.3.2.2-1　癌治療歴（SDG1 及び SDG2）

	SDG1 (iCCA)	SDG2 (Any Tumor Type)	
	20 mg QD (N=145)	20 mg QD (N=318)	Any Dosing (N=469)
Subjects have at least one prior anti-cancer therapy, n (%)	**142 (97.9)**	**311 (97.8)**	**460 (98.1)**
Treatment Type, n (%)			
Neoadjuvant	5 (3.4)	16 (5.0)	25 (5.3)
Adjuvant	15 (10.3)	72 (22.6)	101 (21.5)
Advanced	140 (96.6)	261 (82.1)	363 (77.4)
Maintenance Therapy	3 (2.1)	7 (2.2)	10 (2.1)
Other	0	0	1 (0.2)
Number of regimens for advanced/metastatic disease, n (%)			
1	62 (42.8)	101 (31.8)	134 (28.6)
2	40 (27.6)	74 (23.3)	95 (20.3)
≥3	38 (26.2)	86 (27.0)	134 (28.6)
Time from the last prior anti-cancer therapy ending to the first dose date (month)			
n	142	311	460
Mean (SD)	2.78 (3.239)	2.66 (3.358)	3.14 (8.680)
Median (Min, Max)	1.43 (0.1, 22.5)	1.41 (0.1, 29.3)	1.48 (0.1, 173.3)
Best response, n (%)			
Complete Response	2 (1.4)	11 (3.5)	20 (4.3)
Partial Response	27 (18.6)	65 (20.4)	90 (19.2)
Stable Disease	48 (33.1)	94 (29.6)	133 (28.4)
Progressive Disease	39 (26.9)	58 (18.2)	69 (14.7)
Not Evaluable	2 (1.4)	5 (1.6)	6 (1.3)
Unknown	24 (16.6)	40 (12.6)	59 (12.6)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.1.10.1, ISS Table 14.1.10.2 改変

SDG3

健康成人対象のため，前治療は対象外であった．

2.7.4.2 有害事象

第 2.7.4.1.1.3 項で定義した安全性の統合解析対象集団を対象として有害事象を評価した．有害事象は，治験薬との因果関係にかかわらず集計した．副作用は，治験担当医師により治験薬との合理的な因果関係ありと判断された事象を集計した．

第 2.7.4.2.1 項に記載した高リン血症の有害事象のグレード評価について，10059010 試験及び 10059020 試験は National Cancer Institute（NCI）-Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE） v4.03 を使用し，その他の試験は対応する治験実施計画書に規定した血清リン濃度を用いてグレード分類された．

2.7.4.2.1 有害事象の解析

SDG1

SDG1 全体集団では，全例（145 名，100.0%）で有害事象が発現した（表 2.7.4.2.1-1）．大多数の患者（143 名，98.6%）で，少なくとも 1 つの副作用が発現した．

SAE は 59 名（40.7%）に発現し，死亡に至った有害事象は 7 名（4.8%）に発現した．重篤な副作用は 13 名（9.0%）に発現したが，死亡に至った副作用はなかった．

グレード 3 以上の有害事象は 111 名（76.6%）に発現し，グレード 3 以上の副作用は 79 名（54.5%）に発現した．

投与中止に至った有害事象は 11 名（7.6%），治験薬の減量及び休薬に至った有害事象はそれぞれ 73 名（50.3%）及び 89 名（61.4%）に発現した．投与中止に至った副作用は 3 名（2.1%），減量及び休薬に至った副作用はそれぞれ 69 名（47.6%）及び 67 名（46.2%）に発現した．

SDG2

SDG2 全体集団（N = 469）の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1-1 に示した．本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，316 名（99.4%）に有害事象が発現し，ほとんどの患者（309 名，97.2%）に副作用が発現した．

SAE は 139 名（43.7%），死亡に至った有害事象は 27 名（8.5%）に発現した．重篤な副作用は 23 名（7.2%）に発現したが，死亡に至った副作用は発現しなかった．

グレード 3 以上の有害事象は 228 名（71.7%），グレード 3 以上の副作用は 142 名（44.7%）に発現した．

投与中止に至った有害事象は 29 名（9.1%），減量及び休薬に至った有害事象はそれぞれ 120 名（37.7%）及び 182 名（57.2%）に発現した．投与中止に至った副作用は 8 名（2.5%），減量及び休薬に至った副作用はそれぞれ 114 名（35.8%）及び 135 名（42.5%）に発現した．

表 2.7.4.2.1-1　有害事象及び副作用の要約（SDG1 及び SDG2）

	SDG1 (iCCA)	SDG2 (Any Tumor Type)	
	20 mg QD (N=145) n (%)	20 mg QD (N=318) n (%)	Any Dosing (N=469) n (%)
Patients with AEs	**145 (100.0)**	**316 (99.4)**	**467 (99.6)**
Treatment-related	**143 (98.6)**	**309 (97.2)**	**446 (95.1)**
Patients with Serious AEs	59 (40.7)	139 (43.7)	201 (42.9)
Treatment-related	13 (9.0)	23 (7.2)	27 (5.8)
Patients with Grade ≥3 AEs	111 (76.6)	228 (71.7)	313 (66.7)
Treatment-related	79 (54.5)	142 (44.7)	178 (38.0)
Patients with the outcome of death	7 (4.8)	27 (8.5)	38 (8.1)
Treatment-related	0	0	0
Patients with AEs leading to study drug dose adjustment	105 (72.4)	218 (68.6)	305 (65.0)
Treatment-related	87 (60.0)	172 (54.1)	230 (49.0)
Patients with AEs leading to study drug discontinuation	11 (7.6)	29 (9.1)	34 (7.2)
Treatment-related	3 (2.1)	8 (2.5)	9 (1.9)
Patients with AEs leading to study drug dose reduction	73 (50.3)	120 (37.7)	141 (30.1)
Treatment-related	69 (47.6)	114 (35.8)	135 (28.8)
Patients with AEs leading to study drug interruption	89 (61.4)	182 (57.2)	264 (56.3)
Treatment-related	67 (46.2)	135 (42.5)	184 (39.2)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.1.1, ISS Table 14.3.2.1.2, ISS Table 14.3.2.4.1.1 and ISS Table 14.3.2.4.1.2 改変

SDG3

健康成人集団では，有害事象が 62 名（34.6%）に発現し，副作用が 16 名（8.9%）に発現した（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.1.3 及び Table 14.3.2.4.1.3）．グレード 3 以上の好中球減少症が 1 名（0.6%）に発現し，休薬に至った（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.1.3 及び Table 14.3.2.3.6.3）．当該有害事象は治験薬との因果関係を否定され，その他の投与変更に至った有害事象は報告されなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.4.6.3 ）．SAE 及び試験中の死亡は認められなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.2.1.3 及び Table 14.3.2.1.1.3）．

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　有害事象

SDG1 及び SDG2 において発現割合が 10%以上の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1.1-1 に示した．

SDG1

SDG1 全体集団では全例（145 名，100.0%）で有害事象が発現し，グレード 3 以上の有害事象は 111 名（76.6%）に発現した．発現割合が 20%以上の有害事象は高リン血症（124 名，85.5%），便秘（54 名，37.2%），脱毛症（51 名，35.2%），下痢（49 名，33.8%），口内乾燥及び疲労（各 45 名，31.0%），悪心（41 名，28.3%），皮膚乾燥（40 名，27.6%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（39 名，26.9%），口内炎及び腹痛（各 36 名，24.8%），嘔吐（34 名，23.4%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（PPES）（33 名，22.8%），関節痛（31 名，21.4%），食欲減退（29 名，20.0%）であった．

発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の有害事象は，高リン血症（39 名，26.9%），AST 増加（13 名，9.0%），疲労及び低ナトリウム血症（各 11 名，7.6%），低リン血症（10 名，6.9%），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及び口内炎（各 9 名，6.2%），PPES 及び貧血（各 8 名，5.5%）であった．高リン血症及び AST 増加は，本剤の特に注目すべき有害事象（AESI）と考えられ，第 2.7.4.2.1.4.1 項で詳細に考察した．

SDG2

SDG2 全体集団（N = 469）では，有害事象が 467 名（99.6%）に発現し，グレード 3 以上の有害事象が 313 名（66.7%）に発現した．

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，有害事象が 316 名（99.4%）に発現し，グレード 3 以上の有害事象が 228 名（71.7%）に発現した．発現割合が 20%以上の有害事象は，高リン血症（271 名，85.2%），便秘（112 名，35.2%），下痢（106 名，33.3%），悪心（86 名，27.0%），疲労（84 名，26.4%），AST 増加（83 名，26.1%），食欲減退（79 名，24.8%），嘔吐（73 名，23.0%），ALT 増加（72 名，22.6%），口内乾燥及び脱毛症（各 70 名，22.0%）であった．発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の有害事象は，高リン血症（72 名，22.6%），ALT 増加（25 名，7.9%），AST 増加（22 名，6.9%），低ナトリウム血症（21 名，6.6%），貧血（19 名，6.0%），疲労（17 名，5.3%）であった．

表 2.7.4.2.1.1.1-1　発現割合 10%以上の有害事象（SDG1 及び SDG2）

MedDRA Preferred Term	SDG1 (iCCA)		SDG2 (Any Tumor Type)			
	20 mg QD (N=145)		20 mg QD (N=318)		Any Dosing (N=469)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Patients with Any AEs	**145 (100.0)**	**111 (76.6)**	**316 (99.4)**	**228 (71.7)**	**467 (99.6)**	**313 (66.7)**
Hyperphosphataemia	124 (85.5)	39 (26.9)	271 (85.2)	72 (22.6)	376 (80.2)	85 (18.1)
Constipation	54 (37.2)	0	112 (35.2)	2 (0.6)	160 (34.1)	3 (0.6)
Alopecia	51 (35.2)	0	70 (22.0)	0	87 (18.6)	0
Diarrhoea	49 (33.8)	1 (0.7)	106 (33.3)	2 (0.6)	158 (33.7)	3 (0.6)
Dry mouth	45 (31.0)	0	70 (22.0)	0	102 (21.7)	0
Fatigue	45 (31.0)	11 (7.6)	84 (26.4)	17 (5.3)	111 (23.7)	18 (3.8)
Nausea	41 (28.3)	2 (1.4)	86 (27.0)	3 (0.9)	139 (29.6)	5 (1.1)
Dry skin	40 (27.6)	0	57 (17.9)	0	85 (18.1)	0
Aspartate aminotransferase increased	39 (26.9)	13 (9.0)	83 (26.1)	22 (6.9)	108 (23.0)	28 (6.0)
Abdominal pain	36 (24.8)	5 (3.4)	57 (17.9)	8 (2.5)	73 (15.6)	12 (2.6)
Stomatitis	36 (24.8)	9 (6.2)	58 (18.2)	11 (3.5)	89 (19.0)	15 (3.2)
Vomiting	34 (23.4)	1 (0.7)	73 (23.0)	5 (1.6)	105 (22.4)	7 (1.5)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	33 (22.8)	8 (5.5)	47 (14.8)	11 (3.5)	61 (13.0)	12 (2.6)
Arthralgia	31 (21.4)	0	45 (14.2)	0	58 (12.4)	0
Decreased appetite	29 (20.0)	3 (2.1)	79 (24.8)	8 (2.5)	119 (25.4)	11 (2.3)
Alanine aminotransferase increased	28 (19.3)	9 (6.2)	72 (22.6)	25 (7.9)	96 (20.5)	30 (6.4)
Weight decreased	27 (18.6)	5 (3.4)	44 (13.8)	5 (1.6)	59 (12.6)	7 (1.5)
Dysgeusia	26 (17.9)	0	42 (13.2)	0	52 (11.1)	0
Dry eye	25 (17.2)	1 (0.7)	39 (12.3)	1 (0.3)	48 (10.2)	1 (0.2)
Hypercalcaemia	25 (17.2)	3 (2.1)	39 (12.3)	5 (1.6)	49 (10.4)	9 (1.9)
Anaemia	24 (16.6)	8 (5.5)	53 (16.7)	19 (6.0)	85 (18.1)	31 (6.6)
Back pain	24 (16.6)	3 (2.1)	32 (10.1)	3 (0.9)	48 (10.2)	3 (0.6)
Urinary tract infection	24 (16.6)	3 (2.1)	34 (10.7)	4 (1.3)	48 (10.2)	6 (1.3)
Onycholysis	22 (15.2)	0	29 (9.1)	0	38 (8.1)	0
Hypophosphataemia	21 (14.5)	10 (6.9)	30 (9.4)	15 (4.7)	39 (8.3)	22 (4.7)
Blood creatinine increased	20 (13.8)	0	43 (13.5)	1 (0.3)	63 (13.4)	1 (0.2)
Oedema peripheral	19 (13.1)	0	32 (10.1)	0	41 (8.7)	1 (0.2)

表 2.7.4.2.1.1.1-1　発現割合 10%以上の有害事象（SDG1 及び SDG2）（続き）

MedDRA Preferred Term	SDG1 (iCCA)		SDG2 (Any Tumor Type)			
	20 mg QD (N=145)		20 mg QD (N=318)		Any Dosing (N=469)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Onychomadesis	19 (13.1)	1 (0.7)	20 (6.3)	1 (0.3)	22 (4.7)	1 (0.2)
Muscle spasms	18 (12.4)	1 (0.7)	29 (9.1)	1 (0.3)	35 (7.5)	1 (0.2)
Myalgia	18 (12.4)	0	22 (6.9)	1 (0.3)	23 (4.9)	1 (0.2)
Nail discolouration	18 (12.4)	0	20 (6.3)	0	26 (5.5)	0
Nail disorder	18 (12.4)	0	28 (8.8)	1 (0.3)	37 (7.9)	1 (0.2)
Hyponatraemia	17 (11.7)	11 (7.6)	30 (9.4)	21 (6.6)	41 (8.7)	30 (6.4)
Pyrexia	17 (11.7)	1 (0.7)	28 (8.8)	3 (0.9)	51 (10.9)	5 (1.1)
Blood alkaline phosphatase increased	16 (11.0)	5 (3.4)	35 (11.0)	7 (2.2)	46 (9.8)	11 (2.3)
Dizziness	16 (11.0)	1 (0.7)	24 (7.5)	2 (0.6)	36 (7.7)	2 (0.4)
Asthenia	8 (5.5)	1 (0.7)	32 (10.1)	7 (2.2)	51 (10.9)	8 (1.7)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.4.1, Table 14.3.2.3.4.2, Table 14.3.2.3.2.1 and Table 14.3.2.3.2.2 改変

SDG3

健康成人集団では，発現割合が 5%以上の有害事象は，頭痛（16 名，8.9%）及び下痢（12 名，6.7%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS 表 14.3.2.3.4.3）．グレード 3 の好中球減少症が 1 名（0.6%）に発現した．CTCAE の最悪グレード別の全有害事象の要約を第 5.3.5.3.1 項 ISS Table14.3.2.3.2.3 に示した．

2.7.4.2.1.1.2　副作用

すべての有害事象について，治験担当医師は，本剤との関係を判断した．有害事象が治験薬投与と合理的な時間関連が考えられ，デチャレンジ陽性，リチャレンジ陽性，又は当該事象が患者の臨床状態及び／又は別に施行した治療によるものとする合理的な説明が困難，のいずれかに該当する場合，有害事象は治験薬と因果関係があると判断した．副作用は，治験担当医師により治験薬との合理的な因果関係ありと判断された事象を集計した．SDG1 及び SDG2 における発現割合が 10%以上の副作用を表 2.7.4.2.1.1.2-1 に示す．

SDG1

SDG1 全体集団（N = 145）では，副作用が 143 名（98.6%）に発現し，グレード 3 以上の副作用は 79 名（54.5%）で発現した．発現割合が 20%以上の副作用は高リン血症（124 名，85.5%），脱毛症（50 名，34.5%），口内乾燥（40 名，27.6%），皮膚乾燥（38 名，26.2%），下痢（37 名，25.5%），疲労（33 名，22.8%），口内炎及び PPES（各 32 名，22.1%）であった．発現割合 5%以上のグレード 3 以上の副作用は，高リン血症（39 名，26.9%），口内炎及び AST 増加（各 9 名，6.2%），PPES（8 名，5.5%）であった．

SDG2

SDG2 全体集団（N = 469）では，副作用が 446 名（95.1%）に発現し，グレード 3 以上の副作用は 178 名（38.0%）に発現した（表 2.7.4.2.1.1.2-1）．

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，副作用が 309 名（97.2%）に発現し，グレード 3 以上の副作用は 142 名（44.7%）に発現した．発現割合が 20%以上の副作用は，高リン血症（270 名，84.9%），下痢（79 名，24.8%），脱毛症（67 名，21.1%）であった．発現割合 5%以上のグレード 3 以上の副作用は高リン血症（72 名，22.6%）及び ALT 増加（20 名，6.3%）であった．

表 2.7.4.2.1.1.2-1　発現割合 10%以上の副作用（SDG1 及び SDG2）

MedDRA Preferred Term	SDG1 (iCCA)		SDG2 (Any Tumor Type)			
	20 mg QD (N=145)		20 mg QD (N=318)		Any Dosing (N=469)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Patients with Any AEs	**143 (98.6)**	**79 (54.5)**	**309 (97.2)**	**142 (44.7)**	**446 (95.1)**	**178 (38.0)**
Hyperphosphataemia	124 (85.5)	39 (26.9)	270 (84.9)	72 (22.6)	375 (80.0)	85 (18.1)
Alopecia	50 (34.5)	0	67 (21.1)	0	84 (17.9)	0
Dry mouth	40 (27.6)	0	56 (17.6)	0	84 (17.9)	0
Dry skin	38 (26.2)	0	50 (15.7)	0	71 (15.1)	0
Diarrhoea	37 (25.5)	0	79 (24.8)	1 (0.3)	114 (24.3)	2 (0.4)
Fatigue	33 (22.8)	7 (4.8)	56 (17.6)	9 (2.8)	70 (14.9)	9 (1.9)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	32 (22.1)	8 (5.5)	46 (14.5)	11 (3.5)	59 (12.6)	12 (2.6)
Stomatitis	32 (22.1)	9 (6.2)	49 (15.4)	11 (3.5)	73 (15.6)	15 (3.2)
Aspartate aminotransferase increased	28 (19.3)	9 (6.2)	63 (19.8)	15 (4.7)	79 (16.8)	18 (3.8)
Dysgeusia	24 (16.6)	0	38 (11.9)	0	48 (10.2)	0
Constipation	23 (15.9)	0	39 (12.3)	0	54 (11.5)	1 (0.2)
Alanine aminotransferase increased	22 (15.2)	7 (4.8)	60 (18.9)	20 (6.3)	77 (16.4)	24 (5.1)
Nausea	22 (15.2)	2 (1.4)	44 (13.8)	2 (0.6)	74 (15.8)	3 (0.6)
Onycholysis	22 (15.2)	0	29 (9.1)	0	38 (8.1)	0
Dry eye	21 (14.5)	1 (0.7)	33 (10.4)	1 (0.3)	40 (8.5)	1 (0.2)
Nail disorder	18 (12.4)	0	27 (8.5)	1 (0.3)	36 (7.7)	1 (0.2)
Onychomadesis	18 (12.4)	1 (0.7)	19 (6.0)	1 (0.3)	21 (4.5)	1 (0.2)
Nail discolouration	17 (11.7)	0	19 (6.0)	0	24 (5.1)	0
Arthralgia	16 (11.0)	0	22 (6.9)	0	28 (6.0)	0
Decreased appetite	15 (10.3)	0	49 (15.4)	2 (0.6)	69 (14.7)	2 (0.4)
Myalgia	15 (10.3)	0	18 (5.7)	1 (0.3)	18 (3.8)	1 (0.2)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.10.1, Table 14.3.2.3.10.2, and Table 14.3.2.4.2.2 改変

SDG3

健康成人集団では，発現割合 5%以上の副作用は報告されなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.10.3）．発現割合が高かった副作用は下痢（6 名，3.4%），腹痛及び頭痛（各 4 名，2.2%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.4.2.3 ）．グレード 3 以上の副作用は報告されなかった．CTCAE グレード別のすべての副作用を第 5.3.5.3.1 項 ISS 表 14.3.2.4.2.3 に示した．

2.7.4.2.1.2　死亡

SDG1 及び SDG2 で報告された死亡を表 2.7.4.2.1.2-1 に示した．

SDG1

データカットオフ日時点で，SDG1 全体集団では 71 名（49.0%）が死亡していた（表 2.7.4.2.1.2-1）．本剤初回投与から死亡までの期間の中央値（最小値，最大値）は 9.03 ヶ月（1.0, 26.4）であった．30 日間の安全性追跡期間中に死亡した患者は 9 名で，治験薬投与中に死亡した患者はいなかった．

死因の多くは疾患進行で，疾患進行により死亡した患者は，SDG1 全体集団では 61 名で，このうち 8 名が 30 日間の安全性追跡期間中に死亡した．理由不明の死亡は，SDG1 全体集団では 8 名で報告され，このうち 1 名は 30 日間の安全性追跡期間中に死亡した．当該患者は治験薬投与中止後に同意を撤回し，同意撤回の翌日に死亡したため，死亡の状況に関するその他の情報は提供されなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Listing 16.4.1.1 ）．その他の理由による死亡は，SDG1 全体

集団では 2 名（急性呼吸不全及び食道穿孔に伴う肺炎など）で報告され，いずれも 30 日間の安全性追跡期間後に死亡した．

SDG2

データカットオフ日時点で，SDG2 全体集団（N＝469）では 212 名（45.2%）が死亡しており，本剤 20 mg QD 投与集団（N＝318）では，182 名（57.2%）が死亡していた（表 2.7.4.2.1.2-1）．本剤 20 mg QD 投与集団では，本剤の初回投与から死亡までの期間の中央値（最小値，最大値）は 6.74 ヶ月（0.7，26.4）であった．30 日間の安全性追跡期間中に死亡した患者は 29 名で，治験薬投与中に死亡した患者はいなかった．

死因の多くは疾患進行で，疾患進行により死亡した患者は，本剤 20 mg QD 投与集団では，160 名で，このうち 25 名が 30 日間の安全性追跡期間中に死亡した．疾患進行以外の有害事象による死亡は本剤 20 mg QD 投与集団では 2 名で報告され，急性肺水腫及び急性腎不全，各 1 名であった（第 5.3.7.9 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1 Listing 16A.2.7.1 ）．死亡に至った急性腎不全は 30 日間の安全性追跡期間中に発現し，急性肺水腫は生存追跡期間中に発現した．理由不明の死亡は本剤 20 mg QD 投与集団では 17 名で報告され，このうち大部分の患者は生存追跡期間中に死亡したが，3 名の患者は 30 日間の安全性追跡期間中に死亡した．30 日間の安全性追跡期間中に理由不明で死亡した患者のうち，1 名は前述の SDG1 の項で既に考察した（同意撤回後の死亡）．その他の理由による死亡は本剤 20 mg QD 投与集団では 3 名で報告され，いずれも投与期間中又は 30 日間の安全性追跡期間中での死亡ではなかった．

SDG2 全体集団（N＝469）では，本剤の最終投与後 30 日以内に死亡に至った有害事象が発現した患者は 38 名であった（表 2.7.4.2.1-1）が，疾患進行以外の有害事象により死亡した患者は 1 名で，いずれの有害事象も本剤との因果関係はなかった．本剤の最終投与後 30 日以内に発現した患者の死亡例の一覧表を表 2.7.4.9.2-1 に示した．なお，試験期間中に死亡に至った有害事象が発現した患者は 42 名であった（表 2.7.4.9.2-2）．死亡例の叙述を第 2.7.4.2.2 項に示した．

表 2.7.4.2.1.2-1　治験中の死亡例の要約（SDG1 及び SDG2）

	SDG1 （iCCA）	SDG2 （Any Tumor Type）	
	20 mg QD (N=145) n (%)	20 mg QD (N=318) n (%)	Any Dosing (N=469) n (%)
All Deaths	**71 (49.0)**	**182 (57.2)**	**212 (45.2)**
Time from first dose date to death (month)			
n	71	182	212
Mean (SD)	10.03 (5.901)	8.39 (5.739)	8.58 (6.757)
Median (Min, Max)	9.03 (1.0, 26.4)	6.74 (0.7, 26.4)	6.62 (0.2, 34.0)
The period in which death occurred			
Deaths on-treatment and during 30-day safety follow-up	9 (6.2)	29 (9.1)	41 (8.7)
Deaths >30 days of last dose date	62 (42.8)	153 (48.1)	171 (36.5)
Reasons for all study deaths			
Radiological or clinical disease progression	61 (42.1)	160 (50.3)	184 (39.2)
Adverse event	0	2 (0.6)	2 (0.4)
Unknown[a]	8 (5.5)	17 (5.3)	23 (4.9)
Other	2 (1.4)	3 (0.9)	3 (0.6)

表 2.7.4.2.1.2-1　治験中の死亡例の要約（SDG1 及び SDG2）（続き）

	SDG1 （iCCA）	SDG2 （Any Tumor Type）	
	20 mg QD (N=145) n (%)	20 mg QD (N=318) n (%)	Any Dosing (N=469) n (%)
Reasons for deaths on-treatment and during 30 days safety follow-up			
Radiological or clinical disease progression	8 (5.5)	25 (7.9)	33 (7.0)
Adverse event	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Unknown[a]	1 (0.7)	3 (0.9)	7 (1.5)
Other	0	0	0

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.1.1.1, Table 14.3.2.1.1.2 改変

[a] Unknown includes all cases where no reason is given (missing), no other information was given, no cause of death was specified, or the reason contained the word “unknown”

SDG3

健康成人集団では，死亡例は報告されなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.1.1.3. ）.

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

SAE は因果関係の有無にかかわらず報告され，治験薬との因果関係は治験担当医師が判断した．SDG1 及び／又は SDG2 患者集団の 1%以上に発現した SAE を表 2.7.4.2.1.3-1 に示した．

SDG1

SDG1 全体集団では，SAE が発現した患者は 59 名（40.7%），グレード 3 以上の SAE が発現した患者は 52 名（35.9%）であった．発現割合の高かった SAE は疾患進行（6 名，4.1%），並びに腹痛，上部消化管出血，発熱，胆管閉塞及び敗血症（各 4 名，2.8%）であった．発現割合 1%以上のその他の SAE は表 2.7.4.2.1.3-1 に示した．

発現割合 1%以上のグレード 3 以上の SAE（52 名）は，疾患進行（6 名，4.1%），敗血症（4 名，2.8%），並びに胆道感染，胆管閉塞，上部消化管出血，腸閉塞及び腹水（各 3 名，2.1%）であった．このうち，グレード 5 の SAE は 7 件であった［疾患進行（5 名，3.4%），腹水及び肝不全（各 1 名，0.7%）］．発現割合 1%以上のグレード 3 以上の SAE を表 2.7.4.2.1.3-1 に示し，CTCAE の最悪グレード別 SAE を第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.2.1.1 に示した．

重篤な副作用が発現した患者は 13 名（9.0%），グレード 3 の重篤な副作用が発現した患者は 9 名（6.2%）で，グレード 4 又はグレード 5 の重篤な副作用はなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.2.3.1）．2 名以上の患者で発現した重篤な副作用は，腸閉塞及び片頭痛（各 2 名，1.4%）で，その他の重篤な副作用は各 1 名で発現した．腸閉塞の SAE はいずれもグレード 3 の事象であったが，片頭痛はいずれもグレード 2 であった．

SDG2

SDG2 全体集団（N=469）では，SAE が発現した患者は 201 名（42.9%），グレード 3 以上の SAE が発現した患者は 162 名（34.5%）であった（表 2.7.4.2.1.3-1）．

本剤 20 mg QD 投与集団（N=318）では，SAE が発現した患者は 139 名（43.7%），グレード 3 以上の SAE が発現した患者は 121 名（38.1%）であった（表 2.7.4.2.1.3-1）．発現割合が高かった SAE は，疾患進行（15 名，4.7%），敗血症（11 名，3.5%）及び腸閉塞（7 名，2.2%）であった．発現割合が高かったグレード 3 以上の SAE（121 名）は，疾患進行（15 名，4.7%），敗血症（11 名，3.5%），並びに胆管閉塞及び脱水（各 5 名，1.6%）であった．2 名以上に発現したグレード 5 の SAE は，疾患進行（12 名，3.8%），肝不全及び悪性新生物進行（各 2 名，0.6%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.2.1.2 ）

本剤 20 mg QD 投与集団では，重篤な副作用が発現した患者は 23 名（7.2%），グレード 3 の重篤な副作用が発現した患者は 16 名（5.0%），グレード 4 の重篤な副作用（低ナトリウム血症）が発現した患者は 1 名（0.3%）で，グレード 5 の重篤な副作用はなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.2.3.2）．重篤な副作用のほとんどは，各 1 名に発現した．重篤な副作用として貧血，腸閉塞，片頭痛，一過性脳虚血発作が各 2 名（0.6%）に認められた．貧血及び腸閉塞はグレード 3 であったが，片頭痛及び一過性脳虚血発作はグレード 2 であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.2.3.2）．

表 2.7.4.2.1.3-1　発現割合 1%以上の重篤な有害事象（SDG1 及び SDG2）

SOC PT	SDG1 （iCCA）		SDG2 (Any Tumor Type)			
	20 mg QD (N=145)		20 mg QD (N=318)		Any Dosing (N=469)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Patients with at Least One AE	**59 (40.7)**	**52 (35.9)**	**139 (43.7)**	**121 (38.1)**	**201 (42.9)**	**162 (34.5)**
Blood and lymphatic system disorders	**1 (0.7)**	**1 (0.7)**	**3 (0.9)**	**3 (0.9)**	**5 (1.1)**	**5 (1.1)**
Anaemia	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.9)	3 (0.9)	5 (1.1)	5 (1.1)
Gastrointestinal disorders	**20 (13.8)**	**17 (11.7)**	**42 (13.2)**	**36 (11.3)**	**59 (12.6)**	**48 (10.2)**
Abdominal pain	4 (2.8)	2 (1.4)	6 (1.9)	3 (0.9)	11 (2.3)	6 (1.3)
Ascites	3 (2.1)	3 (2.1)	4 (1.3)	4 (1.3)	4 (0.9)	4 (0.9)
Intestinal obstruction	3 (2.1)	3 (2.1)	7 (2.2)	7 (2.2)	8 (1.7)	8 (1.7)
Nausea	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (0.9)	2 (0.6)	6 (1.3)	3 (0.6)
Upper gastrointestinal haemorrhage	4 (2.8)	3 (2.1)	5 (1.6)	4 (1.3)	5 (1.1)	4 (0.9)
Vomiting	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (1.3)	3 (0.9)	7 (1.5)	4 (0.9)
General disorders and administration site conditions	**12 (8.3)**	**8 (5.5)**	**29 (9.1)**	**23 (7.2)**	**41 (8.7)**	**32 (6.8)**
Disease progression	6 (4.1)	6 (4.1)	15 (4.7)	15 (4.7)	22 (4.7)	22 (4.7)
Pyrexia	4 (2.8)	0	6 (1.9)	1 (0.3)	11 (2.3)	3 (0.6)
Hepatobiliary disorders	**9 (6.2)**	**8 (5.5)**	**17 (5.3)**	**16 (5.0)**	**22 (4.7)**	**21 (4.5)**
Bile duct obstruction	4 (2.8)	3 (2.1)	6 (1.9)	5 (1.6)	6 (1.3)	5 (1.1)
Cholangitis	2 (1.4)	2 (1.4)	4 (1.3)	4 (1.3)	4 (0.9)	4 (0.9)
Infections and infestations	**18 (12.4)**	**17 (11.7)**	**33 (10.4)**	**32 (10.1)**	**42 (9.0)**	**38 (8.1)**
Biliary tract infection	3 (2.1)	3 (2.1)	3 (0.9)	3 (0.9)	3 (0.6)	3 (0.6)
Pneumonia	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.9)	3 (0.9)	7 (1.5)	5 (1.1)
Sepsis	4 (2.8)	4 (2.8)	11 (3.5)	11 (3.5)	11 (2.3)	11 (2.3)
Urinary tract infection	2 (1.4)	2 (1.4)	3 (0.9)	3 (0.9)	3 (0.6)	3 (0.6)
Injury, poisoning and procedural complications	**6 (4.1)**	**3 (2.1)**	**7 (2.2)**	**4 (1.3)**	**9 (1.9)**	**5 (1.1)**
Fall	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.4)	1 (0.2)
Metabolism and nutrition disorders	**9 (6.2)**	**7 (4.8)**	**15 (4.7)**	**13 (4.1)**	**27 (5.8)**	**18 (3.8)**
Decreased appetite	2 (1.4)	2 (1.4)	4 (1.3)	4 (1.3)	11 (2.3)	5 (1.1)
Dehydration	3 (2.1)	2 (1.4)	6 (1.9)	5 (1.6)	8 (1.7)	6 (1.3)
Hypercalcaemia	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (0.6)	1 (0.3)	5 (1.1)	3 (0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**7 (4.8)**	**5 (3.4)**	**9 (2.8)**	**7 (2.2)**	**10 (2.1)**	**7 (1.5)**
Back pain	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.4)	1 (0.2)
Pain in extremity	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (0.6)	2 (0.4)

表 2.7.4.2.1.3-1　発現割合 1%以上の重篤な有害事象（SDG1 及び SDG2）（続き）

SOC PT	SDG1 (iCCA)		SDG2 (Any Tumor Type)			
	20 mg QD (N=145)		20 mg QD (N=318)		Any Dosing (N=469)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**7 (4.8)**	**7 (4.8)**	**12 (3.8)**	**12 (3.8)**	**14 (3.0)**	**13 (2.8)**
Tumour pain	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.4)
Nervous system disorders	**12 (8.3)**	**4 (2.8)**	**23 (7.2)**	**11 (3.5)**	**32 (6.8)**	**16 (3.4)**
Migraine	2 (1.4)	0	2 (0.6)	0	2 (0.4)	0
Transient ischaemic attack	3 (2.1)	0	4 (1.3)	0	6 (1.3)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**3 (2.1)**	**1 (0.7)**	**10 (3.1)**	**7 (2.2)**	**17 (3.6)**	**10 (2.1)**
Dyspnoea	2 (1.4)	0	3 (0.9)	1 (0.3)	5 (1.1)	3 (0.6)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.2.1.1 Table 14.3.2.2.1.2 改変

SDG3

健康成人集団では，SAE の報告はなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.2.1.3 ）.

SDG1 及び SDG2 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に提示した SAE の要約をそれぞれ第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.2.1.1 及び Table 14.3.2.2.1.2 に示した.

SAE の叙述を第 2.7.4.2.2 項に記載した.

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　特に注目すべき有害事象（AESI）

本剤の AESI は以下とした.

- 網膜障害（第 2.7.4.2.1.4.1.1 項）
- 高リン血症（第 2.7.4.2.1.4.1.2 項）
- 肝毒性（第 2.7.4.2.1.4.1.3 項）
- 爪の障害（第 2.7.4.2.1.4.1.4 項）
- PPES（第 2.7.4.2.1.4.1.5 項）
- 発疹（第 2.7.4.2.1.4.1.6 項）

各 AESI を定義した事象のリストは，ISS のデータベースロック前に規定し，表 2.7.4.2.1.4.1-1 に示した．SDG1 及び SDG2 について本項で記載した AESI の患者数は，特に規定のない限り，すべて有害事象に基づくものとした.

SDG3 の健康成人では，AESI の有害事象数が少なかったため，AESI は集計しなかった.

SDG1

SDG1 全体集団では，AESI が発現した患者は 136 名（93.8%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.1.1）．グレード 3 以上の AESI が発現した患者は 57 名（39.3%）で，このうち 1 名（0.7%）の転帰が死亡であった．減量に至った AESI が発現した患者は 52 名（35.9%），治験薬の休薬に至った AESI が発現した患者は 49 名（33.8%）であった．投与中止に至った AESI はなかった.

SDG2

SDG2 全体集団（N = 469）では，AESI が発現した患者は 409 名（87.2%）で，グレード 3 以上の AESI が発現した患者は 135 名（28.8%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.1.2 ）.

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，AESI が発現した患者は 292 名（91.8%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.1.2 ）．グレード 3 以上の AESI が発現した患者は 109 名（34.3%）で，このうち 2 名（0.6%）の転帰は死亡であった．減量に至った AESI が発現した患者は 84 名（26.4%），休薬に至った AESI が発現した患者は 103 名（32.4%），投与中止に至った AESI が発現した患者は 2 名（0.6%）であった．

表 2.7.4.2.1.4.1-1　特に注目すべき有害事象の定義

AESI Category	AESI	MedDRA PT Included[a]
Eye Toxicity	Retinal Disorders	Retinal detachment, retinal disorder, chorioretinopathy, detachment of retinal pigment epithelium, detachment of macular retinal pigment epithelium, maculopathy, serous retinal detachment, macular oedema, retinal edema, retinopathy, retinal thickening, subretinal fluid
Hyperphosphatemia	Hyperphosphatemia	Hyperphosphataemia, blood phosphorous increased
Hepatotoxicity	Hepatotoxicity	Hepatic enzyme increased, transaminases increased, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, gamma-glutamyltransferase increased, bilirubin conjugated increased, acute hepatic failure, hepatic failure, subacute hepatic failure, drug-induced liver injury, hepatotoxicity, hepatocellular injury
Nail Disorders	Nail Disorders	Nail disorder, nail discomfort, nail dystrophy, nail discolouration, nail bed disorder, nail hypertrophy, nail pigmentation, nail toxicity, nail ridging, nail infection, nail bed tenderness, nail bed bleeding, onychomadesis, onychoclasis, onychalgia, onycholysis, onychomycosis, paronychia, fungal paronychia
Skin Toxicity	Palmar-plantar erythrodysesthesia	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, plantar erythema, palmar erythema
	Rash	Rash, rash erythematous, rash maculo-papular, rash papular, rash macular, rash pustular

[a] Preferred terms coded using MedDRA version 22.0

2.7.4.2.1.4.1.1　網膜障害

SDG1 及び SDG2 における網膜障害に含まれる事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.4.1.1-1 に示す．

SDG1

SDG1 では，網膜障害が発現した患者は 9 名（6.2%）で，1 名を除き治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.3.1 ）．因果関係にかかわらず発現割合の高かった PT は，網膜下液（3 名，2.1%）及び網脈絡膜症（2 名，1.4%）であり，残りの PT は各 1 名（0.7%）に認められた．

グレード 3 以上の網膜障害は認められなかった．

いずれかのグレードの網膜障害発現までの期間の中央値は 43.0 日であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.7.1）．グレード 2 以上の網膜障害が発現した患者は 3 名（2.1%）で，いずれもグレード 1 以下に回復した（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.8.3 ）．グレード 1 以下に回復するまでの期間の中央値は 25 日であった．

減量に至った網膜障害が発現した患者は 3 名（2.1%）で，このうちグレード 3 以上の網膜障害が発現した患者はいなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.1 ）．休薬に至った網膜障害が発現した患者は 3 名（2.1%）で，このうちグレード 3 以上の網膜障害が発現した患者はいなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.3 ）．投与中止に至った網膜障害が発現した患者はいなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.5 ）．

SDG2

SDG2 全体集団（N = 469）では，網膜障害が発現した患者は 38 名（8.1%）で，その大半（36 名，7.7%）は治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.3.2）.

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，網膜障害が発現した患者は 27 名（8.5%）で，その大半（25 名，7.9%）は治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.3.2 ）．因果関係にかかわらず発現割合の高かった PT は，網膜下液（8 名，2.5%），漿液性網膜剥離（5 名，1.6%），網膜剥離（4 名，1.3%），黄斑浮腫及び網脈絡膜症（各 3 名，0.9%），膜色素上皮剥離（2 名，0.6%）であり，残りの PT は各 1 名（0.3%）に認められた.

グレード 3 以上の網膜障害は認められなかった.

いずれかのグレードの網膜障害発現までの期間の中央値は 40.0 日であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.7.2）．グレード 2 以上の網膜障害が発現した患者は 6 名（1.9%）で，いずれもグレード 1 以下に回復した（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.8.4 ）．グレード 1 以下に回復するまでの期間の中央値は 23 日であった.

減量に至った網膜障害が発現した患者は 5 名（1.6%）で，このうちグレード 3 以上の網膜障害が発現した患者はいなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.2 ）．休薬に至った網膜障害が発現した患者は 4 名（1.3%）で，このうちグレード 3 以上の網膜障害が発現した患者はいなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.4 ）．投与中止に至った網膜障害が発現した患者は 1 名（0.3%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.6 ）.

表 2.7.4.2.1.4.1.1-1　特に注目すべき有害事象－網膜障害（SDG1 及び SDG2）

SOC PT	SDG1 (iCCA)		SDG2 (Any Tumor Type)			
	20 mg QD (N=145)		20 mg QD (N=318)		Any Dosing (N=469)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Retinal Disorders	**9 (6.2)**	**0**	**27 (8.5)**	**0**	**38 (8.1)**	**0**
Chorioretinopathy	2 (1.4)	0	3 (0.9)	0	5 (1.1)	0
Detachment of retinal pigment epithelium	1 (0.7)	0	2 (0.6)	0	3 (0.6)	0
Macular oedema	1 (0.7)	0	3 (0.9)	0	3 (0.6)	0
Maculopathy	1 (0.7)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
Retinal detachment	N/A	N/A	4 (1.3)	0	4 (0.9)	0
Retinopathy	N/A	N/A	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
Serous retinal detachment	1 (0.7)	0	5 (1.6)	0	13 (2.8)	0
Subretinal fluid	3 (2.1)	0	8 (2.5)	0	8 (1.7)	0

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.2.1, Table 14.3.2.5.2.2 改変

2.7.4.2.1.4.1.2　高リン血症

高リン血症は，PT 血中リン増加及び PT 高リン血症を含んでおり（表 2.7.4.2.1.4.1-1），必要に応じて，高リン血症と PT 高リン血症との区別を行う．第 2.7.4.2 項で述べたように，PT 高リン血症の有害事象のグレード分類は，10059010 試験及び 10059020 試験は CTCAE v4.03 を用い，その他の試験は対応する治験実施計画書に規定した血清リン濃度に基づいて実施した．SDG1 及び SDG2 における高リン血症に含まれる PT の発現割合を表 2.7.4.2.1.4.1.2-1 に示した.

更に，探索的解析として，ISS の SAP に規定した基準を用いて，CTCAE v5.0 に基づく高リン血症のグレード分類を算出した．これらの基準を用いたベースライン以降の CTCAE の最悪グレードの要約を，SDG1 及び SDG2 について，それぞれ第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.3.8.1 及び Table 14.3.3.8.2 に示した．CTCAE v5.0 に基づくベースラインから最悪グレードへの変化を表 2.7.4.2.1.4.1.2-2 に示した．

SDG1

SDG1 全体集団では，高リン血症が発現した患者は 130 名（89.7%）で，いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.3.1 ）．PT 高リン血症は 124 名（85.5%），PT 血中リン増加は 12 名（8.3%）に発現した．

グレード 3 の高リン血症（症状にかかわらず血清リン濃度が 7 mg/dL 以上と定義）が発現した患者は 40 名（27.6%）で，グレード 4 及びグレード 5 の高リン血症は認められなかった．

グレードを問わない高リン血症の発現までの中央値は 6.0 日であり，グレード 3 以上の高リン血症の発現までの中央値は 8.5 日であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.7.1 ）．グレード 3 以上の高リン血症はいずれもグレード 2 以下に軽快し，回復までの期間の中央値は 7 日であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.8.1 ）

SDG1 全体集団では，グレード 1 以上の高リン血症の治療としてリン吸着薬を投与された患者は 121 名（83.4%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.1.14.3 ）．グレード 3 以上の高リン血症が認められた 40 名のうち，1 種類のリン吸着薬を投与された患者は 24 名（16.6%），2 種類以上のリン吸着薬を投与された患者は 16 名（11.0%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.9.1）．いずれの治療法でも事象は回復し，グレード 2 以下へ軽快するまでの期間の中央値は 7 日間であった．グレード 1 以下に軽快するまでの期間も同程度であった（リン吸着薬 1 種類の中央値 8 日，リン吸着薬 2 種類以上の中央値 9 日）．グレード 0 に回復するまでの期間は，1 種類のリン吸着薬を投与された患者（中央値 8 日）の方が 2 種類以上のリン吸着薬を投与された患者（中央値 15 日）より短かった．

減量に至った高リン血症が発現した患者は 26 名（17.9%）で，このうちグレード 3 以上の高リン血症が発現した患者は 20 名（13.8%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.1 ）．休薬に至った高リン血症が発現した患者は 27 名（18.6%）で，このうちグレード 3 以上の高リン血症が発現した患者は 21 名（14.5%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.3 ）．投与中止に至った高リン血症は認められなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.5 ）．

SDG2

SDG2 全体集団（N = 469）では，高リン血症が発現した患者は 385 名（82.1%）であった．本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，高リン血症が発現した患者は 280 名（88.1%）で，PT 高リン血症は 271 名（85.2%），PT 血中リン増加は 17 名（5.3%）に発現した（表 2.7.4.2.1.4.1.2-1）．これらの事象はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.3.2 ）．

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，グレード 3 以上の高リン血症が認められた患者は 75 名（23.6%）であった．グレード 4 及びグレード 5 の事象は認められなかった．

グレードを問わない高リン血症発現までの中央値は 5.0 日であり，グレード 3 以上の高リン血症発現までの中央値は 9.0 日であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.7.2 ）．グレード 3 以上の高リン血症がグレード 2 以下に軽快した患者は 75 名中 73 名（23.0%）で，軽快までの期間の中央値は 7 日であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.8.2 ）．

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，グレード 1 以上の高リン血症の治療として 1 種類以上のリン吸着薬の投与を受けた患者は 244 名（76.7%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.1.14.4）．グレード 3 以上の高リン血症が発現した患者 75 名のうち 1 種類のリン吸着薬を投与された患者は 44 名（13.8%），2 種類以上のリン吸着薬を投与された患者は 28 名（8.8%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.9.2 ）．1 種類又は 2 種類以上のリン吸着薬を投与された患者において，グレード 2 以下に軽快するまでの中央値は 7 日であった．同様に，グレード 1 以下に軽快するまでの中央値は 8 日であった．

減量に至った高リン血症が発現した患者は 41 名（12.9%）で，このうちグレード 3 以上の高リン血症が発現した患者は 27 名（8.5%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.2 ）．休薬に至った高リン血症が発現した患者は 67 名（21.1%）で，このうちグレード 3 以上の高リン血症が発現した患者は 46 名（14.5%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.4 ）．投与中止に至った高リン血症は認められなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.6 ）．

表 2.7.4.2.1.4.1.2-1　特に注目すべき有害事象－高リン血症（SDG1 及び SDG2）

SOC PT	SDG1 (iCCA)		SDG2 (Any Tumor Type)			
	20 mg QD (N=145)		20 mg QD (N=318)		Any Dosing (N=469)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Hyperphosphataemia	**130 (89.7)**	**40 (27.6)**	**280 (88.1)**	**75 (23.6)**	**385 (82.1)**	**88 (18.8)**
Blood phosphorus increased	12 (8.3)	1 (0.7)	17 (5.3)	3 (0.9)	17 (3.6)	3 (0.6)
Hyperphosphataemia	124 (85.5)	39 (26.9)	271 (85.2)	72 (22.6)	376 (80.2)	85 (18.1)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.2.1, Table 14.3.2.5.2.2 改変

探索的解析（CTCAE v5.0）

CTCAE v5.0 に基づく探索的解析では，SDG1 全体集団において，グレード 3 又は 4 の高リン血症は認められなかった（表 2.7.4.2.1.4.1.2-2）．ベースライン時がグレード 0 で本剤投与後にグレード 2 に悪化した患者は 102 名（79.1%），グレード 1 に悪化した患者は 21 名（16.3%）であった．

また，SDG2 全体集団においても，グレード 3 又は 4 の高リン血症は認められなかった（表 2.7.4.2.1.4.1.2-2）．本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，ベースライン時がグレード 0 で本剤投与後にグレード 2 に悪化した患者は 220 名（76.1%），グレード 1 に悪化した患者は 56 名（19.4%）であった．

表 2.7.4.2.1.4.1.2-2　CTCAE グレード別のベースラインから最悪値への変化－高リン血症（CTCAE v5.0）（SDG1 及び SDG2）

Highest CTCAE Grade[a]	Baseline CTCAE Grade[a]								
	SDG1 (iCCA)			SDG2 (Any Tumor Type)					
	20 mg QD (N=129)			20 mg QD (N=289)			Any Dosing (N=419)		
	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)
Grade 0	4 (3.1)	0	0	10 (3.5)	0	0	27 (6.4)	0	0
Grade 1	21 (16.3)	0	0	56 (19.4)	0	0	84 (20.0)	0	0
Grade 2	102 (79.1)	1 (0.8)	1 (0.8)	220 (76.1)	2 (0.7)	1 (0.3)	300 (71.6)	6 (1.4)	2 (0.5)
Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.3.9.1, Table 14.3.3.9.2 and Table 14.3.3.9.2.1 改変
[a] Laboratory results were graded using CTCAE Version 5
Note: No baseline Grade 3 or 4 results were reported for SDG1 or SDG2; the data columns are thus excluded from this presentation.
Grade 0=normal laboratory value

2.7.4.2.1.4.1.3　肝毒性

SDG1 及び SDG2 における肝毒性に含まれる事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.4.1.3-1 に示した．

SDG1

SDG1 全体集団では，肝毒性が発現した患者は 42 名（29.0%）で（表 2.7.4.2.1.4.1.3-1），大部分（30 名，20.7%）は治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.3.1）．因果関係にかかわらず発現割合の高かった PT は，AST 増加（39 名，26.9%）及び ALT 増加（28 名，19.3%）であった．

グレード 3 以上の肝毒性が発現した患者は 18 名（12.4%）で，その大半はグレード 3 の PT［AST 増加（13 名，9.0%）及び ALT 増加（9 名，6.2%）］であった．グレード 5 の PT として，疾患進行による肝不全が 1 名（0.7%）に発現し，治験薬との因果関係なしと判断された（第 5.3.5.3.1 項 ISS 表 14.3.2.5.3.1）．治験薬との因果関係ありと判断されたグレード 3 以上の肝毒性が認められた患者は 12 名（8.3%）であった．治験薬と因果関係がある AESI の一覧を第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.3.1 に示した．

グレードを問わない肝毒性発現までの中央値は 57.5 日，グレード 3 以上の肝毒性発現までの中央値は 71.0 日であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.7.1 ）．グレード 3 以上の肝毒性はいずれもグレード 2 以下に軽快し，軽快までの期間の中央値は 5 日であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.8.1）．

減量に至った肝毒性が発現した患者は 9 名（6.2%）で，このうちグレード 3 以上の肝毒性が発現した患者は 7 名（4.8%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.1 ）．休薬に至った肝毒性が発現した患者は 14 名（9.7%）で，このうちグレード 3 以上の肝毒性が発現した患者は 12 名（8.3%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table14.3.2.5.4.3 ）．投与中止に至った肝毒性は認められなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.5 ）．

SDG2

SDG2 全体集団（N = 469）では，肝毒性が発現した患者は 126 名（26.9%）で（表 2.7.4.2.1.4.1.3-1），このうち 50 名（10.7%）は治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.3.2 ）.

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，肝毒性が発現した患者は 94 名（29.6%）で（表 2.7.4.2.1.4.1.3-1），このうち 74 名（23.3%）は治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.3.2 ）．因果関係にかかわらず発現割合の高かった PT は，AST 増加（83 名，26.1%）及び ALT 増加（72 名，22.6%）であった．グレード 3 以上の肝毒性が認められた患者は 38 名（11.9%）で，このうちグレード 5 の肝不全が 2 件認められた（2 名，0.6%：いずれも治験薬との因果関係なしと判断された）.

グレードを問わない肝毒性の発現までの中央値は 15.5 日であり，グレード 3 以上の肝毒性の発現までの中央値は 25.0 日であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table14.3.2.5.7.2 ）．グレード 3 以上の肝毒性は 38 名中 34 名（10.7%）でグレード 2 以下に軽快し，軽快までの期間の中央値は 7 日であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.8.2 ）.

減量に至った肝毒性が発現した患者は 21 名（6.6%）で，このうちグレード 3 以上の肝毒性が発現した患者は 16 名（5.0%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table14.3.2.5.4.2 ）．休薬に至った肝毒性が発現した患者は 29 名（9.1%）で，このうちグレード 3 以上の肝毒性が発現した患者は 21 名（6.6%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.4 ）．投与中止に至った肝毒性は認められなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.6 ）.

表 2.7.4.2.1.4.1.3-1　特に注目すべき有害事象－肝毒性（SDG1 及び SDG2）

SOC PT	SDG1 (iCCA)		SDG2 (Any Tumor Type)			
	20 mg QD (N=145)		20 mg QD (N=318)		Any Dosing (N=469)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Hepatotoxicity	**42 (29.0)**	**18 (12.4)**	**94 (29.6)**	**38 (11.9)**	**126 (26.9)**	**50 (10.7)**
Alanine aminotransferase increased	28 (19.3)	9 (6.2)	72 (22.6)	25 (7.9)	96 (20.5)	30 (6.4)
Aspartate aminotransferase increased	39 (26.9)	13 (9.0)	83 (26.1)	22 (6.9)	108 (23.0)	28 (6.0)
Bilirubin conjugated increased	1 (0.7)	0	3 (0.9)	0	3 (0.6)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	3 (2.1)	2 (1.4)	8 (2.5)	3 (0.9)	11 (2.3)	6 (1.3)
Hepatic failure	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.9)	4 (0.9)
Transaminases increased	N/A	N/A	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.2.1, ISS Table 14.3.2.5.2.2 改変

デチャレンジ及びリチャレンジに関する追加解析

SDG1 全体集団（N = 145）について，肝毒性の追加解析を以下に示した.

有害事象（PT）

肝毒性に含まれる PT［ALT 増加（3 名 8 件），AST 増加（4 名 11 件）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加（1 名 1 件）等］（表 2.7.4.2.1.4.1-1）に対して，処置が施された（表 2.7.4.2.1.4.1.3-2）.

治験担当医師は，肝毒性について，休薬後に本剤によるデチャレンジ及びリチャレンジについて評価した.

休薬に至った肝毒性の PT は，ALT 増加（12 名 26 件），AST 増加（11 名 27 件）及び GGT 増加（2 名 4 件）であった．デチャレンジ陽性は，ALT 増加（9 名 22 件），AST 増加（9 名 22 件）及び GGT 増加（2 名 4 件）であった．デチャレンジ陰性は，ALT 増加（5 名 6 件）及び AST 増加（3 名 5 件）であった．デチャレンジ陰性であった PT はいずれも最終的に回復した（第 5.3.5.3.1 項 ISS Listing 16.6.1.1 ）．

リチャレンジ結果（陽性）が報告されたのは，ALT 増加及び AST 増加が認められた 1 名のみであった．

減量に至った肝毒性の PT は，ALT 増加（7 名 8 件）及び AST 増加（6 名 8 件）であった．投与中止に至った事象はなかった．

副作用

肝毒性に含まれる副作用の PT が発現した患者は 30 名で（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.3.1），ALT 増加（3 名 8 件），AST 増加（3 名 10 件）及び GGT 増加（1 名 1 件）に対して治療が行われた（表 2.7.4.2.1.4.1.3-3）．

グレードを問わず，治験薬との因果関係ありと判断された肝毒性発現までの中央値は 15.0 日，グレード 3 以上の肝毒性発現までの中央値は 25.0 日であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.10.1）．グレード 3 以上の肝毒性は 12 名中 11 名（7.6%）でグレード 2 以下に軽快し，軽快までの期間の中央値は 6 日であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.11.1 ）．グレード 3 の GGT 増加を発現した 1 名は軽快しなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Listing 16.3.1.2 ）．

休薬に至った肝毒性の副作用の PT は，AST 増加（9 名 23 件）及び ALT 増加（9 名 20 件）であった．デチャレンジ陽性は ALT 増加（7 名 18 件）及び AST 増加（7 名 18 件）であった．デチャレンジ陰性は ALT 増加（4 名 4 件）及び AST 増加（3 名 5 件）の計 6 名 9 件であり，これらの副作用はいずれも最終的に回復した（第 5.3.5.3.1 項 ISS Listing 16.6.1.1 ）．

リチャレンジ結果（陽性）が報告されたのは，ALT 増加及び AST 増加の副作用が認められた 1 名のみであった．

減量に至った肝毒性の副作用の PT は，AST 増加（6 名 8 件）及び ALT 増加（7 名 8 件）であった．

剖検結果

肝毒性を発現した患者において，30 日間の安全性追跡期間中に死亡した患者は 22 名であった．3 名について剖検を実施し，その結果は以下のとおりであった．

・グレード 1 の ALT 増加（回復）及びグレード 1 の AST 増加（未回復）を発現した患者 1 名の剖検所見では，肝臓の複数領域に転移を伴い，肝全葉に浸潤したびまん性中分化型 CCA が認められた（第 5.3.5.3.1 項 ISS Listing 16.4.1.1 ，第 5.3.7.9 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1 Listing 16A.2.7.1 ）．

・グレード 1 の ALT 増加（未回復）及びグレード 1 の AST 増加（未回復）を発現した患者 1 名の死亡原因は，転移性 iCCA に併発した急性気管支肺炎であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Listing 16.4.1.1，第 5.3.7.9 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1 Listing 16A.2.7.1 ）．

・グレード 5 の肝不全患者（死亡）では，剖検所見として，肝臓の広範に及ぶ iCCA 及び転移巣が認められた（第 5.3.5.3.1 項 ISS Listing 16.4.1.1 ，第 5.3.7.9 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1 Listing 16A.2.7.1 ）．

以上より，肝毒性の定義に含まれる事象の大部分は重症度がグレード 1 又は 2 であり，減量の有無にかかわらず回復した．治療中止の必要はなかった．本剤投与患者における肝毒性について報告された PT は可逆的であり，忍容可能であると考えた．

表 2.7.4.2.1.4.1.3-2 特に注目すべき有害事象ー肝毒性に対する処置（SDG1）

AESI MedDRA PT	Any AEs # of AEs/pts	Corrective treatment=Y # of AEs/pts	Dose Red=Y # of AEs/pts	Dose Inter. =Y # of AEs/pts	De-challenge=Y # of AEs/pts	De-challenge=N # of AEs/pts	Re-challenge=Y # of AEs/pts[a]	Re-challenge=N # of AEs/pts[a]	Dose discon. # of AEs/pts	No dose changed # of AEs/pts
ALT Increased	73/28	8/3	8/7	26/12	22/9	6/5	1/1	0/0	0/0	45/23
AST increased	90/39	11/4	8/6	27/11	22/9	5/3	1/1	0/0	0/0	63/35
Bili conjugated increased	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1
GGT increased	9/3	1/1	0/0	4/2	4/2	0/0	0/0	0/0	0/0	5/2
Hepatic failure	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.6.1

Abbreviations: bili=bilirubin; discon=discontinuation; inter=interruption; N=no; pts=patients; red=reduction; Y=yes

[a] Rechallenge reported in only 1 patient

表 2.7.4.2.1.4.1.3-3 注目すべき副作用ー肝毒性に対する処置（SDG1）

AESI MedDRA PT	Any AEs # of AEs/pts	Corrective treatment=Y # of AEs/pts	Dose Red=Y # of AEs/pts	Dose Inter=Y # of AEs/pts	De-challenge=Y # of AEs/pts	De-challenge=N # of AEs/pts	Re-challenge=Y # of AEs/pts[a]	Re-challenge=N # of AEs/pts[a]	Dose discon # of AEs/pts	No Dose Changed # of AEs/pts
ALT increased	57/22	8/3	8/7	20/9	18/7	4/4	1/1	0/0	0/0	35/17
AST increased	69/28	10/3	8/6	23/9	18/7	5/3	1/1	0/0	0/0	46/24
GGT increased	4/1	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	4/1

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.6.2

Abbreviations: discon=discontinuation; inter=interruption; N=no; pts=patients; red=reduction; Y=yes

[a] Re-challenge was reported in only 1 patient.

2.7.4.2.1.4.1.4　　爪の障害

SDG1 及び SDG2 における爪の障害に含まれる事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.4.1.4-1 に示した．

SDG1

SDG1 全体集団では，爪の障害が発現した患者は 64 名（44.1%）で，このうち 63 名で治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された PT が認められた（第 5.3.5.3.1 項 ISS 表 14.3.2.5.3.1）．因果関係にかかわらず発現割合の高かった PT は，爪甲剥離症（22 名，15.2%），爪甲脱落症（19 名，13.1%），並びに爪変色及び爪の障害（各 18 名，12.4%）であった．その他の PT の発現割合はいずれも 10%未満であった．

グレード 3 の爪の障害が発現した患者は 2 名（1.4%）で，その内訳（PT）は爪甲脱落症及び爪囲炎，各 1 名（0.7%）であった．グレード 4 及びグレード 5 の事象は認められなかった．

グレードを問わない爪の障害発現までの期間の中央値は 96.5 日，グレード 3 以上の爪の障害発現までの期間の中央値は 155.5 日であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.7.1 ）．グレード 3 以上の爪の障害は，2 名中 1 名でグレード 2 以下に軽快した．発現割合が低かったことから，軽快までの期間の中央値は推定できなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.8.1 ）．

減量に至った爪の障害が発現した患者は 4.8%（7 名）で，このうちグレード 3 以上の爪の障害が発現した患者は 1 名（0.7%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.1 ）．休薬に至った爪の障害が発現した患者は 10 名（6.9%）で，このうちグレード 3 以上の爪の障害が発現した患者は 1 名（0.7%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.3 ）．投与中止に至った爪の障害は認められなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.5 ）．

SDG2

SDG2 全体集団（N = 469）では，爪の障害が発現した患者は 127 名（27.1%）で（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.2.2 ），その大部分（123 名，26.2%）は治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.3.2 ）．

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，爪の障害が発現した患者は 94 名（29.6%）で（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.2.2 ），その大部分（91 名，28.6%）は治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.3.2 ）．因果関係にかかわらず発現割合が 10%以上の PT はなかった．グレード 3 以上の爪の障害が発現した患者は 4 名（1.3%）で，グレード 4 及びグレード 5 の事象は認められなかった．

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，グレードを問わない爪の障害発現までの中央値は 85.0 日であり，グレード 3 以上の爪の障害発現までの中央値は 155.5 日であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.7.2）．グレード 3 以上の爪の障害は，4 名中 2 名（0.6%）でグレード 2 以下に，4 名中 1 名（0.3%）でグレード 1 以下に軽快したが，軽快までの期間の中央値は推定できなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.8.2 ）．

減量に至った爪の障害が発現した患者は 10 名（3.1%）で，このうちグレード 3 以上の爪の障害が発現した患者は 2 名（0.6%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.2 ）．休薬に至った爪の障害が発現した患者は 13 名（4.1%）で，このうちグレード 3 以上の爪の障害が発現した患者は 2 名（0.6%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.4 ）．投与中止に至った爪の障害が発現した患者は 1 名（0.3%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.6 ）．

表 2.7.4.2.1.4.1.4-1　特に注目すべき有害事象－爪の障害（SDG1 及び SDG2）

SOC PT	SDG1 (iCCA)		SDG2 (Any Tumor Type)			
	20 mg QD (N=145)		20 mg QD (N=318)		Any Dosing (N=469)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Nail Disorders	**64 (44.1)**	**2 (1.4)**	**94 (29.6)**	**4 (1.3)**	**127 (27.1)**	**5 (1.1)**
Nail bed disorder	N/A	N/A	N/A	N/A	1 (0.2)	0
Nail bed tenderness	1 (0.7)	0	1 (0.3)	0	2 (0.4)	0
Nail discolouration	18 (12.4)	0	20 (6.3)	0	26 (5.5)	0
Nail disorder	18 (12.4)	0	28 (8.8)	1 (0.3)	37 (7.9)	1 (0.2)
Nail dystrophy	5 (3.4)	0	6 (1.9)	0	7 (1.5)	0
Nail hypertrophy	2 (1.4)	0	3 (0.9)	0	4 (0.9)	0
Nail infection	2 (1.4)	0	2 (0.6)	0	2 (0.4)	0
Nail pigmentation	1 (0.7)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
Nail ridging	N/A	N/A	3 (0.9)	0	6 (1.3)	0
Nail toxicity	1 (0.7)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
Onychalgia	6 (4.1)	0	7 (2.2)	1 (0.3)	11 (2.3)	1 (0.2)
Onychoclasis	3 (2.1)	0	3 (0.9)	0	5 (1.1)	0
Onycholysis	22 (15.2)	0	29 (9.1)	0	38 (8.1)	0
Onychomadesis	19 (13.1)	1 (0.7)	20 (6.3)	1 (0.3)	22 (4.7)	1 (0.2)
Onychomycosis	3 (2.1)	0	4 (1.3)	0	5 (1.1)	0
Paronychia	8 (5.5)	1 (0.7)	18 (5.7)	1 (0.3)	27 (5.8)	2 (0.4)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.2.1, Table 14.3.2.5.2.2 改変

2.7.4.2.1.4.1.5　手掌・足底発赤知覚不全症候群

SDG1 及び SDG2 における PPES に含まれる事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.4.1.5-1 に示した.

SDG1

SDG1 全体集団では，PPES が発現した患者は 33 名（22.8%）で，このうち 1 名を除く全例が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.3.1）．因果関係にかかわらず，手掌紅斑及び足底紅斑はそれぞれ 2 名（1.4%）に発現した．グレード 3 の PPES が発現した患者は 8 名（5.5%）で，グレード 4 及びグレード 5 の事象は認められなかった.

グレードを問わない PPES 発現までの中央値は 103.0 日であり，グレード 3 以上の PPES 発現までの中央値は 148.0 日であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.7.1 ）．グレード 3 以上の PPES はいずれも最終的にグレード 2 以下に軽快し，軽快までの期間の中央値は 7 日であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.8.1 ）.

減量に至った PPES が発現した患者は 14 名（9.7%）で，このうちグレード 3 以上の PPES が発現した患者は 5 名（3.4%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.1 ）．PPES による休薬は 13 名（9.0%）に認められ，このうちグレード 3 以上の PPES による休薬は 7 名（4.8%）に認められた（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.3 ）．投与中止に至った PPES は認められなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.5 ）.

SDG2

SDG2 全体集団（N = 469）では，PPES が発現した患者は 62 名（13.2%）で（表 2.7.4.2.1.4.1.5-1），このうち 2 名を除く全例が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.3.2 ）.

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，PPES が発現した患者は 48 名（15.1%）で（表 2.7.4.2.1.4.1.5-1），このうち 1 名を除く全例が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断

された（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.3.2 ）．因果関係にかかわらず，足底紅斑は 3 名（0.9%），手掌紅斑は 2 名（0.6%）に発現した．グレード 3 以上の PPES が発現した患者は 11 名（3.5%）で，グレード 4 及びグレード 5 の事象は認められなかった．

グレードを問わない PPES 発現までの中央値は 85.0 日であり，グレード 3 以上の PPES 発現までの中央値は 178.0 日であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table14.3.2.5.7.2 ）．グレード 3 以上の PPES はいずれもグレード 2 以下に軽快（軽快までの中央値は 8 日）又はグレード 1 以下に軽快（軽快までの中央値は 12 日）した（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.8.2 ）．

減量に至った PPES が発現した患者は 18 名（5.7%）で，このうちグレード 3 以上の PPES が発現した患者は 7 名（2.2%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table14.3.2.5.4.2 ）．休薬に至った PPES が発現した患者は 15 名（4.7%）で，このうちグレード 3 以上の PPES が発現した患者は 7 名（2.2%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.4 ）．投与中止に至った PPES は認められなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.6 ）．

表 2.7.4.2.1.4.1.5-1　特に注目すべき有害事象－PPES（SDG1 及び SDG2）

SOC PT	SDG1 (iCCA)		SDG2 (Any Tumor Type)			
	20 mg QD (N=145)		20 mg QD (N=318)		Any Dosing (N=469)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	**33 (22.8)**	**8 (5.5)**	**48 (15.1)**	**11 (3.5)**	**62 (13.2)**	**12 (2.6)**
Palmar erythema	2 (1.4)	0	2 (0.6)	0	2 (0.4)	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	33 (22.8)	8 (5.5)	47 (14.8)	11 (3.5)	61 (13.0)	12 (2.6)
Plantar erythema	2 (1.4)	0	3 (0.9)	0	3 (0.6)	0

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.2.1, Table 14.3.2.5.2.2 改変

2.7.4.2.1.4.1.6　発疹

SDG1 及び SDG2 における発疹に含まれる事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.4.1.6-1 に示した．

SDG1

SDG1 全体集団では，発疹が発現した患者は 13 名（9.0%）で，このうち 5 名（3.4%）は治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.3.1 ）．因果関係にかかわらず発現割合の高かった PT は，発疹（7 名，4.8%）及び斑状丘疹状皮疹（4 名，2.8%）であった．その他の PT は，各 1 名（0.7%）に認められた．

グレードを問わない発疹発現までの期間の中央値は 54.0 日であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.7.1）．グレード 3 以上の発疹は認められなかった．グレード 2 以上の発疹が 2 名（1.4%）に認められ，うち 1 名（0.7%）はグレード 1 以下に軽快した（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.8.3）．軽快までの期間の中央値は推定できなかった．

減量，休薬及び投与中止に至った発疹は認められなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.1，Table 14.3.2.5.4.3 及び Table 14.3.2.5.4.5）．

SDG2

SDG2 全体集団（N = 469）では，発疹が発現した患者は 40 名（8.5%）で，このうち 20 名（4.3%）は治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.3.2）．

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，発疹が発現した患者は 27 名（8.5%）で，このうち 14 名（4.4%）は治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.3.2）．因果関係にかかわらず発現割合の高かった PT は，発疹（12 名，3.8%），斑状丘疹状皮疹（10 名，3.1%），丘疹性皮疹，紅斑性皮疹及び膿疱性皮疹（各 2 名，0.6%）であった．その他の有害事象は 1 名（0.3%）に認められた．グレード 3 以上の事象は報告されなかった．

グレードを問わない発疹の発現までの期間の中央値は 43.0 日であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.7.2）．グレード 2 以上の発疹が 5 名（1.6%）に認められ，うち 4 名（1.3%）はグレード 1 以下に軽快した（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.8.4 ）．グレード 1 以下に軽快するまでの期間の中央値は 15 日であった．

減量，休薬及び投与中止に至った発疹は認められなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.4.2，Table 14.3.2.5.4.4 及び Table 14.3.2.5.4.6）．

表 2.7.4.2.1.4.1.6-1　特に注目すべき有害事象－発疹（SDG1 及び SDG2）

SOC PT	SDG1 (iCCA)		SDG2 (Any Tumor Type)			
	20 mg QD (N=145)		20 mg QD (N=318)		Any Dosing (N=469)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Rash	**13 (9.0)**	**0**	**27 (8.5)**	**0**	**40 (8.5)**	**0**
Rash	7 (4.8)	0	12 (3.8)	0	24 (5.1)	0
Rash erythematous	N/A	N/A	2 (0.6)	0	2 (0.4)	0
Rash macular	1 (0.7)	0	1 (0.3)	0	2 (0.4)	0
Rash maculo-papular	4 (2.8)	0	10 (3.1)	0	10 (2.1)	0
Rash papular	1 (0.7)	0	2 (0.6)	0	2 (0.4)	0
Rash pustular	1 (0.7)	0	2 (0.6)	0	2 (0.4)	0

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.5.2.1, Table 14.3.2.5.2.2 改変

2.7.4.2.1.4.2　投与中止に至った有害事象

SDG1 及び SDG2 について，投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.4.2-1 に示した．

SDG1

SDG1 全体集団では，投与中止に至った有害事象が発現した患者は 8 名であった．2 名で発現した口内炎を除き，投与中止に至った有害事象はそれぞれ 1 名で発現した．

有害事象以外の理由（同意撤回，追跡不能又は治験担当医師の判断など）で投与中止に至った患者では，投与中止に至った有害事象は認めなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.9.1 ）．

投与中止に至った副作用は 3 名（2.1%）で発現し，口内炎 2 名（1.4%，グレード 2 及びグレード 3，各 1 名），食道炎（グレード 3），口腔知覚不全（グレード 3）及び咽頭の炎症（グレード 2），各 1 名（0.7%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.4.5.1 ）．

SDG2

SDG2 全体集団では，投与中止に至った有害事象が発現した患者は 21 名で，このうち試験治療下で当該事象が発現した患者は 20 名であった．本剤 20 mg QD 投与集団では，投与中止に至った有害事象が発現した患者は 19 名で，このうち治験薬投与中に発現した患者は 18 名であった．本剤 20 mg QD 投与集団では，各 2 名で発現した下痢及び口内炎を除き，投与中止に至った有害事象はすべて各 1 名で発現した．

有害事象以外の理由（同意撤回，追跡不能又は治験担当医師の判断など）で投与中止した患者では，投与中止に至った有害事象は認められなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.9.2 ）.

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，投与中止に至った副作用が発現した患者は 8 名（2.5%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.4.5.2 ）. 下痢（グレード 1 及びグレード 2，各 1 名）及び口内炎（グレード 2 及びグレード 3，各 1 名）は各 2 名（0.6%）に認められたが，その他の副作用は各 1 名（0.3%）に認められた.

表 2.7.4.2.1.4.2-1　投与中止に至った有害事象（SDG1 及び SDG2）

SOC PT	SDG1 (iCCA)		SDG2 (Any Tumor Type)			
	20 mg QD (N=8)		20 mg QD (N=19)		Any Dosing (N=21)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Patients With at Least One AE	**8 (100.0)**	**7 (87.5)**	**18 (94.7)**	**13 (68.4)**	**20 (95.2)**	**14 (66.7)**
Blood and lymphatic system disorders	**1 (12.5)**	**1 (12.5)**	**1 (5.3)**	**1 (5.3)**	**1 (4.8)**	**1 (4.8)**
Anaemia	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (4.8)	1 (4.8)
Eye disorders	**N/A**	**N/A**	**2 (10.5)**	**1 (5.3)**	**2 (9.5)**	**1 (4.8)**
Cataract	N/A	N/A	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (4.8)	1 (4.8)
Retinal detachment	N/A	N/A	1 (5.3)	0	1 (4.8)	0
Gastrointestinal disorders	**3 (37.5)**	**3 (37.5)**	**7 (36.8)**	**6 (31.6)**	**9 (42.9)**	**7 (33.3)**
Diarrhoea	N/A	N/A	2 (10.5)	0	2 (9.5)	0
Duodenal obstruction	N/A	N/A	N/A	N/A	1 (4.8)	1 (4.8)
Gastrointestinal haemorrhage	N/A	N/A	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (4.8)	1 (4.8)
Intestinal obstruction	N/A	N/A	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (4.8)	1 (4.8)
Nausea	N/A	N/A	1 (5.3)	0	2 (9.5)	0
Oesophageal ulcer	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (4.8)	1 (4.8)
Oesophagitis	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (4.8)	1 (4.8)
Oral dysaesthesia	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (4.8)	1 (4.8)
Stomatitis	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (10.5)	1 (5.3)	2 (9.5)	1 (4.8)
Vomiting	N/A	N/A	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (9.5)	1 (4.8)
General disorders and administration site conditions	**N/A**	**N/A**	**3 (15.8)**	**0**	**3 (14.3)**	**0**
Fatigue	N/A	N/A	1 (5.3)	0	1 (4.8)	0
Gait disturbance	N/A	N/A	1 (5.3)	0	1 (4.8)	0
Pyrexia	N/A	N/A	1 (5.3)	0	1 (4.8)	0
Hepatobiliary disorders	**2 (25.0)**	**2 (25.0)**	**3 (15.8)**	**3 (15.8)**	**3 (14.3)**	**3 (14.3)**
Bile duct obstruction	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (4.8)	1 (4.8)
Cholangitis acute	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (4.8)	1 (4.8)
Portal vein thrombosis	N/A	N/A	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (4.8)	1 (4.8)
Injury, poisoning and procedural complications	**N/A**	**N/A**	**1 (5.3)**	**1 (5.3)**	**1 (4.8)**	**1 (4.8)**
Spinal compression fracture	N/A	N/A	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (4.8)	1 (4.8)
Metabolism and nutrition disorders	**N/A**	**N/A**	**1 (5.3)**	**0**	**1 (4.8)**	**0**
Decreased appetite	N/A	N/A	1 (5.3)	0	1 (4.8)	0

表 2.7.4.2.1.4.2-1　投与中止に至った有害事象（SDG1 及び SDG2）（続き）

SOC PT	SDG1 (iCCA)		SDG2 (Any Tumor Type)			
	20 mg QD (N=8)		20 mg QD (N=19)		Any Dosing (N=21)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**1 (12.5)**	**1 (12.5)**	**1 (5.3)**	**1 (5.3)**	**1 (4.8)**	**1 (4.8)**
Back pain	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (4.8)	1 (4.8)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**N/A**	**N/A**	**1 (5.3)**	**1 (5.3)**	**1 (4.8)**	**1 (4.8)**
Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy	N/A	N/A	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (4.8)	1 (4.8)
Nervous system disorders	**1 (12.5)**	**0**	**1 (5.3)**	**0**	**1 (4.8)**	**0**
Dizziness	1 (12.5)	0	1 (5.3)	0	1 (4.8)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**1 (12.5)**	**0**	**1 (5.3)**	**0**	**1 (4.8)**	**0**
Pharyngeal inflammation	1 (12.5)	0	1 (5.3)	0	1 (4.8)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**N/A**	**N/A**	**2 (10.5)**	**0**	**2 (9.5)**	**0**
Eczema	N/A	N/A	1 (5.3)	0	1 (4.8)	0
Onycholysis	N/A	N/A	1 (5.3)	0	1 (4.8)	0

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.8.1, Table 14.3.2.3.8.2 改変

SDG3

健康成人集団では，投与中止に至った有害事象は認められなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.5.3）.

投与中止に至った有害事象の叙述を第 2.7.4.2.2 項に示した.

2.7.4.2.1.4.3　減量又は休薬に至った有害事象

SDG1 及び SDG2 について，減量又は休薬に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.4.3-1 に示した.

SDG1

SDG1 全体集団では，減量又は休薬に至った有害事象が発現した患者は 105 名（72.4%）であった．発現割合の高い減量又は休薬に至った有害事象は高リン血症（39 名，26.9%）及び PPES（17 名，11.7%）であった.

減量又は休薬に至った副作用が発現した患者は 87 名（60.0%）で，発現割合の高い副作用は高リン血症（39 名，26.9%），手掌・足底発赤知覚不全（17 名，11.7%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.4.6.1）.

SDG2

減量又は休薬に至った有害事象が発現した患者は，SDG2 全体集団（N = 469）では 305 名（65.0%），本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では 218 名（68.6%）であった.

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，発現割合が高い減量又は休薬に至った有害事象は高リン血症（83 名，26.1%），ALT 増加（30 名，9.4%）及び AST 増加（23 名，7.2%）であった．減量又は休薬に至った副作用が発現した患者は 172 名（54.1%）で，発現割合の高い副作用は，高リン血症（83 名，26.1%），ALT 増加（27 名，8.5%）及び PPES（21 名，6.6%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.4.6.2 ）.

表 2.7.4.2.1.4.3-1　発現割合 3%以上の減量又は休薬に至った有害事象（SDG1 及び SDG2）

SOC PT	SDG1(iCCA)		SDG2 (Any Tumor Type)			
	20 mg QD (N=145)		20 mg QD (N=318)		Any Dosing (N=469)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Patients With at Least One AE	**105 (72.4)**	**87 (60.0)**	**218 (68.6)**	**155 (48.7)**	**305 (65.0)**	**202 (43.1)**
Gastrointestinal disorders	**28 (19.3)**	**20 (13.8)**	**48 (15.1)**	**33 (10.4)**	**69 (14.7)**	**42 (9.0)**
Nausea	6 (4.1)	1 (0.7)	10 (3.1)	1 (0.3)	16 (3.4)	2 (0.4)
Stomatitis	12 (8.3)	9 (6.2)	15 (4.7)	11 (3.5)	17 (3.6)	13 (2.8)
Vomiting	5 (3.4)	1 (0.7)	9 (2.8)	2 (0.6)	14 (3.0)	3 (0.6)
General disorders and administration site conditions	**18 (12.4)**	**8 (5.5)**	**41 (12.9)**	**17 (5.3)**	**50 (10.7)**	**19 (4.1)**
Fatigue	10 (6.9)	5 (3.4)	19 (6.0)	8 (2.5)	21 (4.5)	9 (1.9)
Pyrexia	5 (3.4)	1 (0.7)	8 (2.5)	2 (0.6)	12 (2.6)	2 (0.4)
Investigations	**26 (17.9)**	**19 (13.1)**	**54 (17.0)**	**36 (11.3)**	**68 (14.5)**	**47 (10.0)**
Alanine aminotransferase increased	12 (8.3)	8 (5.5)	30 (9.4)	21 (6.6)	36 (7.7)	25 (5.3)
Aspartate aminotransferase increased	11 (7.6)	11 (7.6)	23 (7.2)	18 (5.7)	28 (6.0)	21 (4.5)
Blood bilirubin increased	6 (4.1)	1 (0.7)	10 (3.1)	3 (0.9)	11 (2.3)	4 (0.9)
Metabolism and nutrition disorders	**46 (31.7)**	**41 (28.3)**	**99 (31.1)**	**69 (21.7)**	**135 (28.8)**	**84 (17.9)**
Decreased appetite	5 (3.4)	2 (1.4)	15 (4.7)	2 (0.6)	19 (4.1)	2 (0.4)
Hyperphosphataemia	39 (26.9)	36 (24.8)	83 (26.1)	63 (19.8)	110 (23.5)	74 (15.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**27 (18.6)**	**8 (5.5)**	**33 (10.4)**	**11 (3.5)**	**38 (8.1)**	**13 (2.8)**
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	17 (11.7)	8 (5.5)	21 (6.6)	10 (3.1)	24 (5.1)	11 (2.3)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.6.1, Table 14.3.2.3.6.2 改変

SDG3

健康成人集団では，減量又は休薬に至った有害事象は 1 名（0.6%）で認められ，グレード 3 の好中球減少症で，治験薬との因果関係なしと判断された（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.4.6.3）.

SDG1 及び SDG2 における減量又は休薬に至った有害事象の詳細をそれぞれ第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.6.1 及び Table 14.3.2.3.6.2 に示した.

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，AESI（第 2.7.4.2.1.4.1 項）としてこれまでに考察されていない SOC 及び PT に焦点を当てた．したがって，AESI の定義（表 2.7.4.2.1.4.1-1）に含まれる PT はここには含めない.

SOC 分類した有害事象を以下に示した．眼障害を除き，発現割合が 5%を超える PT を対象として各 SOC を評価した．発現割合が 5%を超える眼障害の PT は 2 件のみであったため，SOC 内の安全性をより多く評価するため，発現割合が 2%を超える PT を対象とした．いずれの事象も治療の有無にかかわらず管理可能かつ忍容可能であった.

2.7.4.2.1.5.1　眼障害

SDG1

SDG1 全体集団では，SOC 眼障害に該当する有害事象が発現した患者は 63 名（43.4%）であった．これらの有害事象の重症度はおおむね低く，グレード 3 以上の有害事象が発現した患者は 3 名（2.1%）であった（表 2.7.4.2.1.5.1-1）．発現割合が高かった有害事象は，ドライアイ（25 名，17.2%），霧視（13 名，9.0%），流涙増加（7 名，4.8%）及び白内障（6 名，4.1%）であった．

治験薬との因果関係が否定できない白内障を 3 名（2.1%）に認め，このうち 2 名（1.4%）がグレード 3 以上であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.4.2.1 ）．これらの事象はいずれも SAE とはみなされなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.2.3.1 ）．

SDG2

SDG2 全体集団（N = 469）では，SOC 眼障害に該当する有害事象が発現した患者は 156 名（33.3%）であった（表 2.7.4.2.1.5.1-1）．

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，SOC 眼障害に該当する有害事象が発現した患者は 110 名（34.6%）であった．これらの有害事象の重症度はおおむね低く，グレード 3 以上の有害事象が発現した患者は 6 名（1.9%）であった．発現割合が高かった有害事象は，ドライアイ（39 名，12.3%），霧視（20 名，6.3%），白内障（11 名，3.5%）及び流涙増加（7 名，2.2%）であった．

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，治験薬との因果関係が否定できない白内障を 5 名（1.6%）に認め，このうち 4 名（1.3%）がグレード 3 以上であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.4.2.2）．65 歳未満の女性患者 1 名で，白内障手術を必要とするグレード 3 以上の SAE とみなされ，治験薬との因果関係ありと判断された．

表 2.7.4.2.1.5.1-1　発現割合が 2%を超える有害事象－眼障害（SDG1 及び SDG2）

SOC PT	SDG1 (iCCA)		SDG2 (Any Tumor Type)			
	20 mg QD (N=145)		20 mg QD (N=318)		Any Dosing (N=469)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Eye disorders	**63 (43.4)**	**3 (2.1)**	**110 (34.6)**	**6 (1.9)**	**156 (33.3)**	**8 (1.7)**
Blepharitis	3 (2.1)	0	5 (1.6)	0	5 (1.1)	0
Cataract	6 (4.1)	2 (1.4)	11 (3.5)	4 (1.3)	13 (2.8)	6 (1.3)
Dry eye	25 (17.2)	1 (0.7)	39 (12.3)	1 (0.3)	48 (10.2)	1 (0.2)
Eye pain	3 (2.1)	0	4 (1.3)	0	5 (1.1)	0
Growth of eyelashes	4 (2.8)	0	4 (1.3)	0	8 (1.7)	0
Lacrimation increased	7 (4.8)	0	7 (2.2)	0	8 (1.7)	0
Punctate keratitis	3 (2.1)	0	4 (1.3)	0	6 (1.3)	0
Trichiasis	5 (3.4)	0	6 (1.9)	0	6 (1.3)	0
Trichomegaly	5 (3.4)	0	5 (1.6)	0	5 (1.1)	0
Vision blurred	13 (9.0)	0	20 (6.3)	0	30 (6.4)	0
Visual impairment	5 (3.4)	0	5 (1.6)	0	12 (2.6)	0

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.2.1, Table 14.3.2.3.2.2 改変

SDG3

健康成人集団では，SOC 眼障害に該当する有害事象が発現した被験者は 9 名（5.0%）で，霧視を 5 名（2.8%），羞明を 3 名（1.7%）に認めた（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.2.3 ）．その他の有害事象は各 1 名に認められた．グレード 3 以上の有害事象は認められなかった．

SDG1，SDG2 及び SDG3 の SOC 眼障害に該当するすべての有害事象の要約を第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.2.1，Table 14.3.2.3.2.2 及び Table 14.3.2.3.2.3 に示した．

2.7.4.2.1.5.2　　胃腸障害

SDG1

SDG1 全体集団では，SOC 胃腸障害に該当する有害事象を 126 名（86.9%）に認め（表 2.7.4.2.1.5.2-1），このうち 31 名（21.4%）でグレード 3 以上の有害事象を認めた．発現割合の高かった有害事象は，便秘（54 名，37.2%），下痢（49 名，33.8%），口内乾燥（45 名，31.0%）及び悪心（41 名，28.3%）であった．

SDG2

SDG2 全体集団（N = 469）では，SOC 胃腸障害に該当する有害事象が発現した患者は 382 名（81.4%）であった（表 2.7.4.2.1.5.2-1）．

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，SOC 胃腸障害に該当する有害事象が発現した患者 260 名（81.8%）であった．発現割合の高かった有害事象は，便秘（111 名，34.9%），下痢（106 名，33.3%），悪心（86 名，27.0%）及び嘔吐（73 名，23.0%）であった．これらの有害事象の重症度はおおむね低く，グレード 3 以上の有害事象が発現した患者は 55 名（17.3%）であった．

表 2.7.4.2.1.5.2-1　発現割合が 5%を超える有害事象－胃腸障害（SDG1 及び SDG2）

SOC PT	SDG1 (iCCA)		SDG2 (Any Tumor Type)			
	20 mg QD (N=145)		20 mg QD (N=318)		Any Dosing (N=469)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Gastrointestinal disorders	**126 (86.9)**	**31 (21.4)**	**260 (81.8)**	**55 (17.3)**	**382 (81.4)**	**74 (15.8)**
Abdominal distension	8 (5.5)	0	10 (3.1)	0	16 (3.4)	1 (0.2)
Abdominal pain	36 (24.8)	5 (3.4)	57 (17.9)	8 (2.5)	73 (15.6)	12 (2.6)
Abdominal pain upper	12 (8.3)	1 (0.7)	19 (6.0)	2 (0.6)	28 (6.0)	2 (0.4)
Constipation	54 (37.2)	0	111 (34.9)	2 (0.6)	159 (33.9)	3 (0.6)
Diarrhoea	49 (33.8)	1 (0.7)	106 (33.3)	2 (0.6)	158 (33.7)	3 (0.6)
Dry mouth	45 (31.0)	0	70 (22.0)	0	102 (21.7)	0
Dyspepsia	11 (7.6)	0	18 (5.7)	0	22 (4.7)	0
Gastrooesophageal reflux disease	11 (7.6)	0	23 (7.2)	0	26 (5.5)	0
Nausea	41 (28.3)	2 (1.4)	86 (27.0)	3 (0.9)	139 (29.6)	5 (1.1)
Stomatitis	36 (24.8)	9 (6.2)	58 (18.2)	11 (3.5)	89 (19.0)	15 (3.2)
Vomiting	34 (23.4)	1 (0.7)	73 (23.0)	5 (1.6)	105 (22.4)	7 (1.5)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.2.1, ISS Table 14.3.2.3.2.2 改変

SDG3

健康成人集団では，SOC 胃腸障害に該当する有害事象が発現した被験者は 27 名（15.1%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.2.3 ）．発現割合の高かった有害事象は，下痢（12 名，6.7%），腹痛（7 名，3.9%）並びに上腹部痛，便秘及び嘔吐（各 5 名，2.8%）であった．

SDG1，SDG2 及び SDG3 の SOC 胃腸障害に該当するすべての有害事象の要約を第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.2.1，Table 14.3.2.3.2.2 及び Table 14.3.2.3.2.3 に示した．

2.7.4.2.1.5.3　一般・全身障害および投与部位の状態

SDG1

SDG1 全体集団では，SOC 一般・全身障害および投与部位の状態に該当する有害事象が発現した患者は 81 名（55.9%）であった．これらの有害事象の重症度はおおむね低く，グレード 3 以上の有害事象が発現した患者は 19 名（13.1%）であった（表 2.7.4.2.1.5.3-1）．発現割合が高かった有害事象は，疲労（45 名，31.0%），末梢性浮腫（19 名，13.1%），発熱（17 名，11.7%）及び無力症（8 名，5.5%）であった．

SDG2

SDG2 全体集団（N = 469）では，SOC 一般・全身障害および投与部位の状態に該当する有害事象が発現した患者は 249 名（53.1%）であった（表 2.7.4.2.1.5.3-1）．

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，SOC 一般・全身障害および投与部位の状態に該当する有害事象を 168 名（52.8%）に認め，このうち 42 名（13.2%）でグレード 3 以上の有害事象を認めた．発現割合が高かった有害事象は，疲労（84 名，26.4%），末梢性浮腫（32 名，10.1%），無力症（32 名，10.1%）及び発熱（28 名，8.8%）であった．

表 2.7.4.2.1.5.3-1　発現割合が 5%を超える有害事象－ 一般・全身障害および投与部位の状態（SDG1 及び SDG2）

SOC PT	SSG1 (iCCA)		SSG2 (Any Tumor Type)			
	20 mg QD (N=145)		20 mg QD (N=318)		Any Dosing (N=469)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
General disorders and administration site conditions	**81 (55.9)**	**19 (13.1)**	**168 (52.8)**	**42 (13.2)**	**249 (53.1)**	**54 (11.5)**
Asthenia	8 (5.5)	1 (0.7)	32 (10.1)	7 (2.2)	51 (10.9)	8 (1.7)
Fatigue	45 (31.0)	11 (7.6)	84 (26.4)	17 (5.3)	111 (23.7)	18 (3.8)
Oedema peripheral	19 (13.1)	0	32 (10.1)	0	41 (8.7)	1 (0.2)
Pyrexia	17 (11.7)	1 (0.7)	28 (8.8)	3 (0.9)	51 (10.9)	5 (1.1)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.2.1, ISS Table 14.3.2.3.2.2 改変

SDG3

健康成人集団では，SOC 一般・全身障害および投与部位の状態に該当する有害事象が発現した被験者は 8 名（4.5%）で，異常感，小結節，発熱及び血管穿刺部位内出血を各 2 名（1.1%）に認めた（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.2.3 ）．その他の有害事象は各 1 名に認められた．報告された有害事象はすべてグレード 1 であった．

SDG1，SDG2 及び SDG3 の，SOC 一般・全身障害および投与部位の状態に該当するすべての有害事象の要約を第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.2.1 ，Table 14.3.2.3.2.2 及び Table 14.3.2.3.2.3 に示した．

2.7.4.2.1.5.4　傷害，中毒および処置合併症

本剤 20 mg QD 投与集団では，骨折の有害事象として足部及び脊椎の圧迫骨折が各 2 名（0.6%）で報告され，大腿骨，上腕骨，肋骨及び脛骨骨折が各 1 名（0.3%）で報告された（第

5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.2.2 ）．治験薬投与と関連する骨折は認められなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.4.2.2 ）．

骨折の SAE を 3 名に認めた．1 例目はグレード 3 の大腿骨骨折とグレード 3 の上腕骨骨折，2 例目はグレード 2 の肋骨骨折，3 例目はグレード 3 の脊椎圧迫骨折を認めた（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.2.1.1 及び Table 14.3.2.2.1.2）．3 名中 2 名の骨折は転倒によるものであったが，脊椎圧迫骨折は患者の基礎疾患である L1 椎体骨折によるものであった．

健康成人集団では，SOC 傷害，中毒および処置合併症に該当する有害事象を 2 名に認め，皮膚裂傷 2 名（1.1%）及び挫傷 1 名（0.6%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.2.3 ）．

2.7.4.2.1.5.5　　臨床検査

SDG1

SDG1 全体集団では，SOC 臨床検査に該当する有害事象が発現した患者は 88 名（60.7%）で，このうち 29 名（20.0%）でグレード 3 以上の有害事象を認めた（表 2.7.4.2.1.5.5-1）．発現割合の高かった有害事象は，体重減少（27 名，18.6%），血中クレアチニン増加（20 名，13.8%）及び血中アルカリホスファターゼ増加（16 名，11.0%）であった．

SDG2

SDG2 全体集団（N = 469）では，SOC 臨床検査に該当する有害事象が発現した患者は 250 名（53.3%）であった（表 2.7.4.2.1.5.5-1）．

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，SOC 臨床検査に該当する有害事象を 181 名（56.9%）に認め，このうち 56 名（17.6%）でグレード 3 以上の有害事象を認めた．発現割合の高かった有害事象は，体重減少（44 名，13.8%），血中クレアチニン増加（43 名，13.5%）及び血中アルカリホスファターゼ増加（35 名，11.0%）であった．

表 2.7.4.2.1.5.5-1　発現割合が 5%を超える有害事象ー臨床検査（SDG1 及び SDG2）

SOC PT	SSG1 (iCCA)		SSG2 (Any Tumor Type)			
	20 mg QD (N=145)		20 mg QD (N=318)		Any Dosing (N=469)	
	Any Grade (n %)	Grade ≥3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade ≥3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade ≥3 (n %)
Investigations	**88 (60.7)**	**29 (20.0)**	**181 (56.9)**	**56 (17.6)**	**250 (53.3)**	**78 (16.6)**
Blood alkaline phosphatase increased	16 (11.0)	5 (3.4)	35 (11.0)	7 (2.2)	46 (9.8)	11 (2.3)
Blood bilirubin increased	13 (9.0)	1 (0.7)	24 (7.5)	6 (1.9)	31 (6.6)	8 (1.7)
Blood creatine phosphokinase increased	13 (9.0)	3 (2.1)	16 (5.0)	3 (0.9)	21 (4.5)	6 (1.3)
Blood creatinine increased	20 (13.8)	0	43 (13.5)	1 (0.3)	63 (13.4)	1 (0.2)
Weight decreased	27 (18.6)	5 (3.4)	44 (13.8)	5 (1.6)	59 (12.6)	7 (1.5)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.2.1, ISS Table 14.3.2.3.2.2 改変

SDG3

健康成人集団では，SOC 臨床検査に該当する有害事象として，心雑音を 1 名（0.6%）に認めた（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.2.3 ）．

SDG1 及び SDG2 の，SOC 臨床検査に該当するすべての有害事象の要約を第 5.3.5.3.1 項 ISS 表 14.3.2.3.2.1 及び表 14.3.2.3.2.2 に示した．

2.7.4.2.1.5.6　　代謝および栄養障害

SDG1

SDG1 全体集団では，SOC 代謝および栄養障害に該当する有害事象が発現した患者は 136 名（93.8%）で，このうち 61 名（42.1%）でグレード 3 以上の有害事象を認めた（表 2.7.4.2.1.5.6-1）．発現割合の高かった有害事象は，食欲減退（29 名，20.0%），高カルシウム血症（25 名，17.2%）及び低リン血症（21 名，14.5%）であった．

SDG2

SDG2 全体集団（N = 469）では，SOC 代謝および栄養障害に該当する有害事象が発現した患者は 415 名（88.5%）であった（表 2.7.4.2.1.5.6-1）．

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，SOC 代謝および栄養障害に該当する有害事象が発現した患者は 295 名（92.8%）で，このうち 114 名（35.8%）でグレード 3 以上の有害事象を認めた．発現割合が高かった有害事象は，食欲減退（79 名，24.8%），高カルシウム血症（39 名，12.3%）並びに低ナトリウム血症及び低リン血症（各 30 名，9.4%）であった．

表 2.7.4.2.1.5.6-1　発現割合が 5%を超える有害事象－代謝および栄養障害（SDG1 及び SDG2）

SOC PT	SDG1 (iCCA)		SDG2 (Any Tumor Type)			
	20 mg QD (N=145)		20 mg QD (N=318)		Any Dosing (N=469)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Metabolism and nutrition disorders	**136 (93.8)**	**61 (42.1)**	**295 (92.8)**	**114 (35.8)**	**415 (88.5)**	**152 (32.4)**
Decreased appetite	29 (20.0)	3 (2.1)	79 (24.8)	8 (2.5)	119 (25.4)	11 (2.3)
Dehydration	10 (6.9)	4 (2.8)	15 (4.7)	7 (2.2)	21 (4.5)	8 (1.7)
Hypercalcaemia	25 (17.2)	3 (2.1)	39 (12.3)	5 (1.6)	49 (10.4)	9 (1.9)
Hypokalaemia	10 (6.9)	3 (2.1)	18 (5.7)	4 (1.3)	28 (6.0)	6 (1.3)
Hyponatraemia	17 (11.7)	11 (7.6)	30 (9.4)	21 (6.6)	41 (8.7)	30 (6.4)
Hypophosphataemia	21 (14.5)	10 (6.9)	30 (9.4)	15 (4.7)	39 (8.3)	22 (4.7)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.2.1, Table 14.3.2.3.2.2 改変

SDG3

健康成人集団では，SOC 代謝および栄養障害に該当する有害事象は認められなかった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.2.3 ）．

SDG1 及び SDG2 の，SOC 代謝および栄養障害に該当するすべての有害事象の要約を第 5.3.5.3.1 項 ISS 表 14.3.2.3.2.1 及び表 14.3.2.3.2.2 に示した．

2.7.4.2.1.5.7　　皮膚および皮下組織障害

SDG1

SDG1 全体集団では，SOC 皮膚および皮下組織障害に該当する有害事象が発現した患者は 106 名（73.1%）で，このうち 9 名（6.2%）でグレード 3 以上の有害事象を認めた（表 2.7.4.2.1.5.7-1）．発現割合が高く，AESI の定義（表 2.7.4.2.1.4.1-1）に含まれていない有害事象は，脱毛症（51 名，35.2%）及び皮膚乾燥（40 名，27.6%）であった．

SDG2

SDG2 全体集団（N＝469）では，SOC 皮膚および皮下組織障害に該当する有害事象が発現した患者は 244 名（52.0%）であった（表 2.7.4.2.1.5.7-1）.

本剤 20 mg QD 投与集団（N＝318）では，SOC 皮膚および皮下組織障害に該当する有害事象が発現した患者は 169 名（53.1%）で，このうち 13 名（4.1%）でグレード 3 以上の有害事象を認めた．発現割合が高かった有害事象は，脱毛症（70 名，22.0%）及び皮膚乾燥（57 名，17.9%）であった.

表 2.7.4.2.1.5.7-1　発現割合が 5%を超える有害事象－皮膚および皮下組織障害（SDG1 及び SDG2）

SOC PT	SDG1 (iCCA)		SDG2 (Any Tumor Type)			
	20 mg QD (N=145)		20 mg QD (N=318)		Any Dosing (N=469)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**106 (73.1)**	**9 (6.2)**	**169 (53.1)**	**13 (4.1)**	**244 (52.0)**	**15 (3.2)**
Alopecia	51 (35.2)	0	70 (22.0)	0	87 (18.6)	0
Dry skin	40 (27.6)	0	57 (17.9)	0	85 (18.1)	0
Pruritus	12 (8.3)	0	17 (5.3)	0	23 (4.9)	0

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.2.1, ISS Table 14.3.2.3.2.2 改変

SDG3

健康成人集団では，SOC 皮膚および皮下組織障害に該当する有害事象が発現した被験者は 6 名（3.4%）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3.2.3 ）．2 名以上で報告された有害事象は丘疹（2 名，1.1%）であった．グレード 3 以上の有害事象は認められなかった.

SDG1，SDG2 及び SDG3 の，SOC 代謝および栄養障害に該当するすべての有害事象の要約を第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.4.2.1 ，Table 14.3.2.4.2.2 及び Table 14.3.2.3.2.3 に示した.

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

TAS-120-101 試験及び 10059010 試験において，以下の基準に該当した患者を個別に記述した.

- 治療中又は本剤最終投与後 30 日以内に死亡
- 投与中止に至った有害事象
- 死亡及びその他の重篤な有害事象

対応する総括報告書の別表（第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1 14.3.3，第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 14.3.3，第 5.3.3.2.1 項 10059010 試験 総括報告書 14.3.3，第 5.3.3.2.1 項 10059010 試験 総括報告書 補遺 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成 14.3.3）に叙述を記載した.

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　血液学的検査及び凝固検査

SDG1 及び SDG2 について，ベースライン後の血液学的検査及び凝固検査での CTCAE v4.03 の最悪グレードの要約を表 2.7.4.3.1-1 に示した．SDG1 及び SDG2 のいずれにおいても，すべての血液学的検査及び凝固系臨床検査（ヘモグロビン増加を除く）で，少なくとも 1 回のグレード 2 以上のシフトが報告された.

SDG3 の健康成人では，臨床検査所見を要約しなかった．

SDG1

SDG1 全体集団では，発現割合が 5.0%以上のグレード 3 の臨床検査値異常は，リンパ球数減少（19 名，15.2%），活性化部分トロンボプラスチン時間延長（9 名，6.4%）及び貧血（8 名，5.5%）であった．グレード 4 の臨床検査値異常はベースライン以降に発現した好中球数減少 1 名（0.8%）のみであった．

CTCAE グレード別のベースラインから最悪グレードへの臨床検査値のシフトテーブルを第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.3.3.1 に示した．ベースライン時に基準値範囲内（グレード 0）であった 1 名において，ベースライン以降にグレード 4 の好中球数減少が認められた．

SDG2

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，発現割合が 5.0%以上のグレード 3 の臨床検査値異常は，リンパ球数減少（46 名，15.8%）及び貧血（23 名，7.3%）であった．ベースライン以降にグレード 4 となった臨床検査値異常は，好中球数減少（0.4%）及びリンパ球数減少（0.3%）各 1 名のみであった．

SDG2 全体集団（N = 469）及び本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）において，ベースライン後のデータを有する患者を対象とした CTCAE グレード別のベースラインから最悪グレードへの臨床検査値のシフトテーブルを第 5.3.5.3.1 項 ISS Table14.3.3.3.2 及び Table 14.3.3.3.2.1 にそれぞれ示した．

表 2.7.4.3.1-1　血液学的検査及び凝固検査のベースライン後の最悪グレードーCTCAE グレード別の要約（SDG1 及び SDG2）

Parameter (Unit) **Highest CTCAE Grade**	**SDG1 (iCCA)**	**SDG2 (Any Tumor Type)**	
	20 mg QD (N=145) **n (%)**	**20 mg QD (N=318)** **n (%)**	**Any Dosing (N=469)** **n (%)**
Activated partial thromboplastin time prolonged (sec)	**140**	**298**	**438**
Grade 0	81 (57.9)	191 (64.1)	287 (65.5)
Grade 1	39 (27.9)	81 (27.2)	113 (25.8)
Grade 2	11 (7.9)	14 (4.7)	21 (4.8)
Grade 3	9 (6.4)	12 (4.0)	17 (3.9)
Grade 4	0	0	0
Anemia (g/L)	**145**	**317**	**459**
Grade 0	24 (16.6)	62 (19.6)	82 (17.9)
Grade 1	71 (49.0)	147 (46.4)	202 (44.0)
Grade 2	42 (29.0)	85 (26.8)	138 (30.1)
Grade 3	8 (5.5)	23 (7.3)	37 (8.1)
Grade 4	0	0	0
Hemoglobin increased (g/L)	**102**	**198**	**266**
Grade 0	100 (98.0)	193 (97.5)	259 (97.4)
Grade 1	2 (2.0)	3 (1.5)	4 (1.5)
Grade 2	0	1 (0.5)	1 (0.4)
Grade 3	0	1 (0.5)	2 (0.8)
Grade 4	0	0	0

表 2.7.4.3.1-1 血液学的検査及び凝固検査のベースライン後の最悪グレードーCTCAE グレード別の要約（SDG1 及び SDG2）（続き）

Parameter (Unit) Highest CTCAE Grade	SDG1 (iCCA)	SDG2 (Any Tumor Type)	
	20 mg QD (N=145) n (%)	20 mg QD (N=318) n (%)	Any Dosing (N=469) n (%)
White blood cell decreased (10^9/L)	**140**	**305**	**434**
Grade 0	89 (63.6)	211 (69.2)	291 (67.1)
Grade 1	33 (23.6)	64 (21.0)	100 (23.0)
Grade 2	16 (11.4)	27 (8.9)	38 (8.8)
Grade 3	2 (1.4)	3 (1.0)	5 (1.2)
Grade 4	0	0	0
Lymphocyte count decreased (10^9/L)	**125**	**292**	**434**
Grade 0	46 (36.8)	124 (42.5)	165 (38.0)
Grade 1	27 (21.6)	56 (19.2)	87 (20.0)
Grade 2	33 (26.4)	65 (22.3)	112 (25.8)
Grade 3	19 (15.2)	46 (15.8)	68 (15.7)
Grade 4	0	1 (0.3)	2 (0.5)
Lymphocyte count increased (10^9/L)	**110**	**252**	**370**
Grade 0	105 (95.5)	239 (94.8)	349 (94.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	3 (2.7)	7 (2.8)	9 (2.4)
Grade 3	2 (1.8)	6 (2.4)	12 (3.2)
Grade 4	0	0	0
Neutrophil count decreased (10^9/L)	**119**	**274**	**402**
Grade 0	91 (76.5)	221 (80.7)	326 (81.1)
Grade 1	15 (12.6)	29 (10.6)	41 (10.2)
Grade 2	10 (8.4)	20 (7.3)	30 (7.5)
Grade 3	2 (1.7)	3 (1.1)	3 (0.7)
Grade 4	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
Platelet count decreased (10^9/L)	**145**	**315**	**453**
Grade 0	63 (43.4)	180 (57.1)	274 (60.5)
Grade 1	69 (47.6)	118 (37.5)	157 (34.7)
Grade 2	12 (8.3)	15 (4.8)	16 (3.5)
Grade 3	1 (0.7)	2 (0.6)	5 (1.1)
Grade 4	0	0	1 (0.2)
INR increased (RATIO)	**137**	**297**	**369**
Grade 0	89 (65.0)	198 (66.7)	245 (66.4)
Grade 1	43 (31.4)	88 (29.6)	107 (29.0)
Grade 2	4 (2.9)	9 (3.0)	12 (3.3)
Grade 3	1 (0.7)	2 (0.7)	5 (1.4)
Grade 4	0	0	0

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.3.2.1, Table 14.3.3.2.2 改変

2.7.4.3.2 生化学的検査

2.7.4.3.2.1 高リン血症

高リン血症は治験実施計画書又は ISS の SAP に規定した血清リン濃度に従ってグレード評価した．SDG1 及び SDG2 の結果を第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.3.5.1 及び Table 14.3.3.5.2 に示した．

SDG3 の健康成人の臨床検査所見は記載しないこととした．

SDG1

SDG1 全体集団では，2 名を除く全例でベースライン時の血清リン濃度は正常［施設基準値上限（ULN）以下］であった（表 2.7.4.3.2.1-1）．ベースライン値が正常であった 4 名（3.1%）では，試験期間中に高リン血症と判断される血清リン濃度の上昇は認められなかった．大半の患者では，試験期間中のいずれかの時点でグレード 2（61 名，47.3%）又はグレード 3（45 名，34.9%）の高リン血症を認めた．グレード 4 の高リン血症は認められなかった．

SDG2

SDG2 全体集団及び本剤 20 mg QD 投与集団では，シフトテーブルの結果は，SDG1 全体集団の結果とおおむね一致していた（表 2.7.4.3.2.1-1）．

本剤 20 mg QD 投与集団では，3 名を除く全例で，ベースライン時の血清リン濃度は正常であった．10 名（3.5%）では，試験期間中に高リン血症と判断される血清リン濃度の上昇は認められなかった．大半の患者では，試験期間中のいずれかの時点でグレード 2（135 名，46.9%）又はグレード 3（92 名，31.9%）の高リン血症が認められた．グレード 4 の高リン血症は 1 名（0.3%）に認められた．

表 2.7.4.3.2.1-1　高リン血症－血清リン濃度のベースラインから最悪グレードへの変化（SDG1 及び SDG2）

Highest Grade[a]	SDG1 (iCCA)			SDG2 (Any Tumor Type)					
	20 mg QD Baseline CTCAE Grade[a] (N=129)			20 mg QD Baseline CTCAE Grade[a] (N=288)			Any Dosing Baseline CTCAE Grade[a] (N=417)		
	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)
Grade 0	4 (3.1)	0	0	10 (3.5)	0	0	27 (6.5)	0	0
Grade 1	17 (13.2)	0	0	47 (16.3)	0	0	87 (20.9)	0	0
Grade 2	61 (47.3)	2 (1.6)	0	135 (46.9)	3 (1.0)	0	174 (41.7)	6 (1.4)	0
Grade 3	45 (34.9)	0	0	92 (31.9)	0	0	120 (28.8)	2 (0.5)	0
Grade 4	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0	0

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.3.6.1, Table 14.3.3.6.2 and Table 14.3.3.6.2.1 改変

Note: No baseline Grade 3 or 4 results were reported for SDG1 or SDG2; the data columns are thus excluded from this presentation.

[a] Highest grades are derived; laboratory results were graded based on serum phosphate laboratory results per protocol.

2.7.4.3.2.2　肝機能

SDG1

SDG1 全体集団では，肝機能検査値（ALT，AST，アルカリホスファターゼ及びビリルビンの増加）の要約を第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.3.5.1 に示した．発現割合 5.0%以上のグレード 3 の肝機能検査値異常は，AST 増加（15 名，10.3%），アルカリホスファターゼ増加（14 名，9.7%）及び ALT 増加（8 名，5.5%）であった．グレード 4 の ALT 増加は 1 名（0.7%）に認められた．

ベースラインから最悪グレードまでの肝機能検査値の変化を表 2.7.4.3.2.2-1 に示した．ベースラインが正常（≤ ULN）でグレード 3 以上の ALT 増加及び AST 増加が発現した患者は，それぞ

れ 5 名（3.7%）及び 4 名（2.8%）であった．ベースライン後にグレード 4 の肝機能検査値異常（ALT 増加）が発現した患者は，ベースライン値がグレード 2 であった 1 名であった．

肝機能検査値異常の要約を第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.3.7.1 に示した．AST 値 > 3 × ULN であり，同時に（1 日以内又は 30 日以内か）総ビリルビン値 > 2 × ULN であった患者は 3 名（2.1%）であった．ALT 値 > 3 × ULN であり，同時に（1 日以内又は 30 日以内か）総ビリルビン値 > 2 × ULN であった患者は 1 名（0.7%）であった．Hy's law 基準に該当する肝機能検査値異常はなかった．

表 2.7.4.3.2.2-1　肝機能検査－ベースラインから最悪グレードへの変化（SDG1）

Laboratory Test **Highest CTCAE Grade**	**Baseline CTCAE Grade**				
	Grade 0 n (%)	**Grade 1 n (%)**	**Grade 2 n (%)**	**Grade 3 n (%)**	**Grade 4 n (%)**
ALT increased (N=135)					
Grade 0	52 (38.5)	1 (0.7)	0	0	0
Grade 1	52 (38.5)	12 (8.9)	0	0	0
Grade 2	8 (5.9)	1 (0.7)	0	0	0
Grade 3	5 (3.7)	3 (2.2)	0	0	0
Grade 4	0	0	1 (0.7)	0	0
Alkaline phosphatase increased (N=145)					
Grade 0	15 (10.3)	0	0	0	0
Grade 1	41 (28.3)	41 (28.3)	1 (0.7)	0	0
Grade 2	0	21 (14.5)	12 (8.3)	0	0
Grade 3	0	4 (2.8)	6 (4.1)	4 (2.8)	0
Grade 4	0	0	0	0	0
AST increased (N=145)					
Grade 0	25 (17.2)	2 (1.4)	0	0	0
Grade 1	42 (29.0)	48 (33.1)	2 (1.4)	0	0
Grade 2	2 (1.4)	5 (3.4)	4 (2.8)	0	0
Grade 3	4 (2.8)	9 (6.2)	2 (1.4)	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased (N=143)					
Grade 0	95 (66.4)	0	0	0	0
Grade 1	21 (14.7)	4 (2.8)	0	0	0
Grade 2	15 (10.5)	6 (4.2)	1 (0.7)	0	0
Grade 3	0	1 (0.7)	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.3.6.1

SDG2

SDG2 全体集団（N = 469）及び本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）の肝機能検査値の要約を第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.3.5.2 に示した．

本剤 20 mg QD 投与集団では，グレード 4 の肝機能検査値異常は，ALT 増加（2 名，0.6%），AST 増加及び血中ビリルビン増加（各 1 名，0.3%）であった．発現割合 5.0%以上のグレード 3 の肝機能検査値異常は，アルカリホスファターゼ増加（26 名，8.2%），ALT 増加及び AST 増加（各 25 名，7.9%）であった．

SDG2 全体集団及び本剤 20 mg QD 投与集団において，ベースライン後に少なくとも 1 つのデータがある患者のベースラインから CTCAE の最悪グレードへの変化を表 2.7.4.3.2.2-2 に示した．本剤 20 mg QD 投与集団では，ベースライン値が正常（≤ULN）でグレード 3 又は 4 に悪化した ALT 増加及び AST 増加は，それぞれ 15 名（グレード 3：14 名，4.6%，グレード 4：1 名，0.3%）及び 8 名（グレード 3：7 名，2.2%，グレード 4：1 名，0.3%）に認めた．

本剤 20 mg QD 投与集団の肝機能検査値異常の要約を第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.3.7.2 に示した．総ビリルビン値＞2 × ULN であり，同時に（1 日以内又は 30 日以内）AST 値＞3 × ULN であった患者は 10 名（3.1%）であった．総ビリルビン値＞2 × ULN であり，同時に（1 日以内又は 30 日以内）ALT 値＞3 × ULN であった患者は 5 名（1.6%）であった．Hy's law 基準に該当する肝機能検査値異常象はなかった．

表 2.7.4.3.2.2-2　肝機能検査－ベースラインから最悪グレードへの変化（SDG2）

Laboratory Test Highest CTCAE Grade	**20 mg QD Baseline CTCAE Grade**				**Any Dosing Baseline CTCAE Grade**			
	Grade 0 n (%)	**Grade 1 n (%)**	**Grade 2 n (%)**	**Grade 3 n (%)**	**Grade 0 n (%)**	**Grade 1 n (%)**	**Grade 2 n (%)**	**Grade 3 n (%)**
ALT increased	**(N=304)**				**(N=441)**			
Grade 0	124 (40.8)	2 (0.7)	0	0	179 (40.6)	2 (0.5)	0	0
Grade 1	99 (32.6)	23 (7.6)	0	0	152 (34.5)	32 (7.3)	0	0
Grade 2	19 (6.3)	10 (3.3)	0	0	27 (6.1)	15 (3.4)	0	0
Grade 3	14 (4.6)	10 (3.3)	1 (0.3)	0	16 (3.6)	15 (3.4)	1 (0.2)	0
Grade 4	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Alkaline phosphatase increased	**(N=317)**				**(N=456)**			
Grade 0	79 (24.9)	1 (0.3)	0	0	118 (25.9)	1 (0.2)	0	0
Grade 1	76 (24.0)	70 (22.1)	1 (0.3)	0	111 (24.3)	94 (20.6)	1 (0.2)	0
Grade 2	5 (1.6)	43 (13.6)	16 (5.0)	0	8 (1.8)	66 (14.5)	19 (4.2)	0
Grade 3	2 (0.6)	6 (1.9)	12 (3.8)	6 (1.9)	4 (0.9)	10 (2.2)	15 (3.3)	8 (1.8)
Grade 4	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
AST increased	**(N=316)**				**(N=454)**			
Grade 0	84 (26.6)	4 (1.3)	0	0	137 (30.2)	4 (0.9)	0	0
Grade 1	92 (29.1)	73 (23.1)	3 (0.9)	0	131 (28.9)	91 (20.0)	3 (0.7)	0
Grade 2	12 (3.8)	17 (5.4)	5 (1.6)	0	19 (4.2)	26 (5.7)	5 (1.1)	0
Grade 3	7 (2.2)	15 (4.7)	3 (0.9)	0	9 (2.0)	22 (4.8)	6 (1.3)	0
Grade 4	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Blood bilirubin increased	**(N=309)**				**(N=443)**			
Grade 0	230 (74.4)	2 (0.6)	0	0	334 (75.4)	5 (1.1)	0	0
Grade 1	30 (9.7)	8 (2.6)	0	0	42 (9.5)	11 (2.5)	0	0
Grade 2	22 (7.1)	7 (2.3)	2 (0.6)	0	27 (6.1)	8 (1.8)	2 (0.5)	0
Grade 3	3 (1.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	0	7 (1.6)	3 (0.7)	1 (0.2)	0
Grade 4	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.3.6.2, Table 14.3.3.6.2.1 改変
Note: No baseline Grade 4 results were reported for SDG2; the corresponding data columns are thus excluded from this presentation.

2.7.4.3.2.3　その他の生化学的検査

SDG1 及び SDG2 における，生化学的検査結果のベースライン後の最悪グレード（CTCAE バージョン 4.03）の要約を表 2.7.4.3.2.3-1 に示した．高リン血症と肝機能（ALT，AST，アルカリホスファターゼ及びビリルビンの増加）に関連する臨床検査結果は，それぞれ第 2.7.4.3.2.1 項及び第 2.7.4.3.2.2 項に示した．

SDG1

SDG1 全体集団では，高リン血症及び肝機能検査値異常を除く生化学的検査結果について，発現割合が 5.0%以上のグレード 3 の検査値異常は，低リン血症（25 名，18.1%）及び低ナトリウム血症（21 名，14.5%）であった．グレード 4 の検査値異常は，低リン血症（2 名，1.4%），高カルシウム血症（1 名，0.7%），血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加（1 名，0.7%），低ナトリウム血症（2 名，1.4%）であった．

ベースラインから最悪グレードへの臨床検査値のシフトテーブルを第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.3.6.1 に示した．高ナトリウム血症を除き，すべての生化学的検査がグレード 2 以上にシフトした．ベースライン時の臨床検査値が正常であった患者のうち，発現割合の高かったグレード 3 以上の検査値異常は，低リン血症（グレード 3：17 名，12.5%，グレード 4：2 名，1.5%），低ナトリウム血症（グレード 3：15 名，10.3%，グレード 4：2 名，1.4%），CPK 増加（グレード 3：4 名，3.8%）及び高カルシウム血症（グレード 3：2 名，1.6%）であった．

SDG2

本剤 20 mg QD 投与集団では，高リン血症及び肝機能検査値異常を除く生化学的検査結果で発現割合が 5.0%以上のグレード 3 の検査値異常は，低ナトリウム血症（43 名，13.6%）及び低リン血症（39 名，13.2%）であった．グレード 4 の検査値異常は，低リン血症（2 名，0.7%），低ナトリウム血症（3 名，0.9%）及び高カルシウム血症（1 名，0.3%）であった．

SDG2 全体集団及び本剤 20 mg QD 投与集団において，ベースライン後に少なくとも 1 つのデータがある患者のベースラインから最悪グレードへの臨床検査値のシフトテーブルを第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.3.6.2 及び Table 14.3.3.6.2.1 にそれぞれ示した．

本剤 20 mg QD 投与集団において，ベースライン時に臨床検査値が正常でありグレード 3 以上となった患者の割合が高かった事象は，低リン血症（グレード 3：30 名，10.3%，グレード 4：2 名，0.7%），低ナトリウム血症（グレード 3：30 名，9.6%，グレード 4：3 名，1.0%），CPK 増加（グレード 3：4 名，1.9%，グレード 4：1 名，0.5%）及び低カリウム血症（グレード 3：6 名，2.0%）であった．

表 2.7.4.3.2.3-1　生化学的検査－ベースライン後の最悪グレード（SDG1 及び SDG2）

Parameter (Unit) **Highest CTCAE Grade**	**SDG1 (iCCA)**	**SDG2 (Any Tumor Type)**	
	20 mg QD **(N=145)** **n (%)**	**20 mg QD** **(N=318)** **n (%)**	**Any Dosing** **(N=469)** **n (%)**
Hypoalbuminemia (g/L)	**N=137**	**N=308**	**N=450**
Grade 0	77 (56.2)	162 (52.6)	214 (47.6)
Grade 1	33 (24.1)	75 (24.4)	130 (28.9)
Grade 2	25 (18.2)	66 (21.4)	97 (21.6)
Grade 3	2 (1.5)	5 (1.6)	9 (2.0)
Grade 4	0	0	0
Hypocalcemia (mmol/L)	**N=131**	**N=294**	**N=434**
Grade 0	119 (90.8)	271 (92.2)	398 (91.7)
Grade 1	8 (6.1)	17 (5.8)	27 (6.2)
Grade 2	4 (3.1)	5 (1.7)	5 (1.2)
Grade 3	0	0	1 (0.2)
Grade 4	0	1 (0.3)	3 (0.7)

表 2.7.4.3.2.3-1 生化学的検査－ベースライン後の最悪グレード（SDG1 及び SDG2）
（続き）

Parameter (Unit) Highest CTCAE Grade	SDG1 (iCCA)	SDG2 (Any Tumor Type)	
	20 mg QD (N=145) n (%)	20 mg QD (N=318) n (%)	Any Dosing (N=469) n (%)
Hypercalcemia (mmol/L)	**N=137**	**N=308**	**N=450**
Grade 0	61 (44.5)	167 (54.2)	260 (57.8)
Grade 1	60 (43.8)	121 (39.3)	160 (35.6)
Grade 2	13 (9.5)	15 (4.9)	21 (4.7)
Grade 3	2 (1.5)	4 (1.3)	8 (1.8)
Grade 4	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.2)
CPK increased (U/L)	**N=135**	**N=255**	**N=349**
Grade 0	101 (74.8)	201 (78.8)	271 (77.7)
Grade 1	25 (18.5)	39 (15.3)	61 (17.5)
Grade 2	4 (3.0)	9 (3.5)	9 (2.6)
Grade 3	4 (3.0)	5 (2.0)	6 (1.7)
Grade 4	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.6)
Creatinine increased (umol/L)	**N=139**	**N=309**	**N=450**
Grade 0	66 (47.5)	166 (53.7)	254 (56.4)
Grade 1	58 (41.7)	110 (35.6)	154 (34.2)
Grade 2	15 (10.8)	32 (10.4)	40 (8.9)
Grade 3	0	1 (0.3)	2 (0.4)
Grade 4	0	0	0
Hypoglycemia (mmol/L)	**N=138**	**N=299**	**N=436**
Grade 0	114 (82.6)	251 (83.9)	372 (85.3)
Grade 1	21 (15.2)	42 (14.0)	55 (12.6)
Grade 2	3 (2.2)	6 (2.0)	8 (1.8)
Grade 3	0	0	0
Grade 4	0	0	1 (0.2)
Hyperglycemia (mmol/L)	**N=145**	**N=317**	**N=458**
Grade 0	38 (26.2)	95 (30.0)	117 (25.5)
Grade 1	73 (50.3)	165 (52.1)	253 (55.2)
Grade 2	27 (18.6)	46 (14.5)	72 (15.7)
Grade 3	7 (4.8)	11 (3.5)	16 (3.5)
Grade 4	0	0	0
Hypophosphatemia (mmol/L)	**N=138**	**N=296**	**N=432**
Grade 0	62 (44.9)	158 (53.4)	247 (57.2)
Grade 1	5 (3.6)	11 (3.7)	12 (2.8)
Grade 2	44 (31.9)	86 (29.1)	114 (26.4)
Grade 3	25 (18.1)	39 (13.2)	55 (12.7)
Grade 4	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
Hypokalemia (mmol/L)	**N=145**	**N=317**	**N=459**
Grade 0	114 (78.6)	255 (80.4)	367 (80.0)
Grade 1	27 (18.6)	53 (16.7)	79 (17.2)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	4 (2.8)	9 (2.8)	13 (2.8)
Grade 4	0	0	0
Hyperkalemia (mmol/L)	**N=145**	**N=318**	**N=460**
Grade 0	119 (82.1)	250 (78.6)	363 (78.9)
Grade 1	19 (13.1)	56 (17.6)	83 (18.0)
Grade 2	5 (3.4)	9 (2.8)	9 (2.0)
Grade 3	2 (1.4)	3 (0.9)	4 (0.9)
Grade 4	0	0	1 (0.2)

表 2.7.4.3.2.3-1　生化学的検査－ベースライン後の最悪グレード（SDG1 及び SDG2）（続き）

Parameter (Unit) Highest CTCAE Grade	SDG1 (iCCA)	SDG2 (Any Tumor Type)	
	20 mg QD (N=145) n (%)	20 mg QD (N=318) n (%)	Any Dosing (N=469) n (%)
Hyponatremia (mmol/L)	**N=145**	**N=317**	**N=459**
Grade 0	64 (44.1)	153 (48.3)	209 (45.5)
Grade 1	58 (40.0)	118 (37.2)	185 (40.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	21 (14.5)	43 (13.6)	62 (13.5)
Grade 4	2 (1.4)	3 (0.9)	3 (0.7)
Hypernatremia (mmol/L)	**N=141**	**N=305**	**N=443**
Grade 0	138 (97.9)	288 (94.4)	416 (93.9)
Grade 1	3 (2.1)	17 (5.6)	26 (5.9)
Grade 2	0	0	1 (0.2)
Grade 3	0	0	0
Grade 4	0	0	0

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.3.5.1, Table 14.3.3.5.2 改変

2.7.4.4　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

2.7.4.4.1　バイタルサイン

バイタルサインは，第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1，第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 及び第 5.3.3.2.1 項 10059010 試験 総括報告書に示した．いずれの試験においても，ベースラインからの臨床的に意義のあるバイタルサインの変化は認められなかった．

2.7.4.4.2　眼科検査所見

SDG1 及び SDG2 の患者を対象に，スクリーニング時，治療期間及び 30 日間の安全性追跡期間に眼科検査を実施した．スクリーニング時及び治療期間中又は安全性追跡期間中に少なくとも 1 回以上検査し，臨床的に意義のある異常所見が認められた患者について，所見の詳細を第 5.3.5.3.1 項 ISS Listing 16.5.1.3 及び Listing 16.5.2.3 に示した．臨床的に意義のある所見は，治験担当医師の評価に基づき有害事象として報告することとした．

スクリーニング時に正常又は臨床的に意義のない異常所見が認められた患者において，治療期間中又は安全性追跡期間中に発現した臨床的に意義のある異常所見を以下にまとめた．

<u>SDG1</u>

スクリーニング時に正常所見であった患者において，治療期間中又は安全性追跡期間中に臨床的に意義のある異常所見が 8 名に報告された．その内訳は睫毛乱生，軽度の角膜症，びまん性角膜上皮染色，角膜乾燥，下方のびらん及び混濁，ドライアイ，点状表層角膜症，硝子体黄斑病変，眼乾燥，マイボーム腺機能不全，眼圧上昇，網膜色素上皮剥離，網膜下液で，各 1 名に発現した（第 5.3.5.3.1 項 ISS Listing 16.5.1.1）．

スクリーニング時に臨床的に意義のない異常所見が認められた患者において，治療期間中又は安全性追跡調査期間中に臨床的に意義のある異常所見が 8 名に報告された．その内訳は睫毛伸長，睫毛乱生，点状上皮びらん（PEE），核硬化症（NS），後房眼内レンズ（PCIOL），PCIOL 水平方向の傾斜，白内障，漿液性網膜剥離，エリプソイドゾーン（EZ）の不連続，霧視，流涙，

異物感，点状上皮症，結膜沈着物，網膜下液，近視性変性で，各 1 名に発現した（第 5.3.5.3.1 項 ISS Listing 16.5.1.2）.

SDG2

スクリーニング時に正常所見であった患者において，治療期間中又は安全性追跡期間中に臨床的に意義のある異常所見が 18 名に報告された．このうち，2 名以上に報告された所見は，睫毛乱生（3 名），網膜色素上皮剥離（2 名），網膜下液（2 名），漿液性網膜剥離（2 名）で，1 名のみ報告された所見は，黄斑変性及び網膜剥離，結膜及び角膜異常，角膜症，びまん性角膜上皮染色，角膜乾燥，下方のびらん及び混濁，点状表層角膜症，ドライアイ，Cup/Disc 比増大，網膜剥離，軽度の前眼瞼炎，軽度のマイボーム腺機能不全，硝子体黄斑病変，眼乾燥，マイボーム腺機能不全，眼圧上昇であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Listing 16.5.2.1 ）.

スクリーニング検査で臨床的に意義のない異常所見が認められた患者において，治療期間中又は安全性追跡調査期間中に臨床的に意義のある所見が 11 名に報告された．このうち，2 名以上報告された所見は PEE（3 名）で，1 名のみ報告された所見は，睫毛乱生，NS，PCIOL 水平方向の傾斜，白内障，角膜炎，下縁欠損の陥凹乳頭，漿液性網膜剥離，EZ の不連続，霧視，流涙，異物感，点状上皮症，結膜沈着物，網膜下液，近視性変性であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Listing 16.5.2.2）.

SDG3

SDG3 の健康成人については，検査所見の報告数が少なく，眼科検査所見は集計しなかった．一覧表はそれぞれの治験総括報告書に記載した.

2.7.4.4.3　その他の身体的所見

ECOG Performance Status，ECG 所見，神経学的検査を第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1 ，第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 及び第 5.3.3.2.1 項 10059010 試験 総括報告書に示した.

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

年齢，性別及び人種の内因性要因について，サブグループ別追加解析を以下に示した.

2.7.4.5.1.1　年齢

SDG1 及び SDG2 について，65 歳未満及び 65 歳以上の有害事象（全グレード及びグレード 3 以上）の要約を表 2.7.4.5.1.1-1 に示した.

SDG1

SDG1 全体集団では，年齢の中央値は 57.0 歳であり，患者の 78.6%は 65 歳未満であった（表 2.7.4.1.3.1-1）．有害事象，グレード 3 以上の有害事象及び副作用の発現割合は 2 つの年齢層間で同程度であった．2 つの年齢層間で発現割合の差が 5%以上であったのはグレード 3 以上の副作用及び SAE で，65 歳未満の患者で高かった（表 2.7.4.5.1.1-1）.

個々の有害事象の発現割合は，2 つの年齢層間で全体的に同程度であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.230.1）．いずれの年齢層においても発現割合が 5%以上で，65 歳未満の患者に比べ 65 歳以上の患者で発現割合が 5%以上高かった有害事象及び副作用の要約を第 2.7.4.9.3 項に示した．このうち，65 歳未満の患者で発現割合が 20%以上の有害事象は，口内乾燥及び疲労（各 65 歳未満 29.8%，65 歳以上 35.5%．以下同順），PPES（20.2%，32.3%），及び口内炎（23.7%，

29.0%）であった．グレード 3 以上の有害事象で，2 つの年齢層間で発現割合の差が 5%以上の有害事象のうち，発現割合が高い事象は，低ナトリウム血症（4.4%，19.4%），低リン血症（5.3%，12.9%）及び口内炎（4.4%，12.9%）であった．副作用も同様であった．

以上より，有害事象プロファイルは 65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者で同様であった．

SDG2

SDG2 全体集団（N = 469）では，大半（70.4%）の患者は 65 歳未満であった（表 2.7.4.1.3.1-1）．有害事象及びグレード 3 以上の有害事象，副作用，SAE 及びグレード 3 以上の SAE の発現割合は，2 つの年齢層間で 5%の差がなかった．グレード 3 以上の副作用の発現割合は 65 歳以上の患者よりも 65 歳未満の患者で高かった（表 2.7.4.5.1.1-1）．

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，ほとんどの患者（72.0%）は 65 歳未満であった（表 2.7.4.1.3.1-1）．有害事象，グレード 3 以上の有害事象，副作用，SAE 及びグレード 3 以上の SAE の発現割合は，2 つの年齢層間で同程度であった．2 つの年齢層間で発現割合の差が 5%以上であったのはグレード 3 以上の副作用で，65 歳以上の患者よりも 65 歳未満の患者で高かった（表 2.7.4.5.1.1-1）．

個々の有害事象の発現割合は，2 つの年齢層間で同程度であった．いずれの年齢層においても発現割合が 5%以上で，65 歳未満の患者に比べ 65 歳以上の患者で発現割合が 5%以上高かった有害事象及び副作用の要約を第 2.7.4.9.3 項に示した．このうち，65 歳未満の患者で発現割合が 20%以上の有害事象は，食欲減退（21.0%，34.8%）であった．2 つの年齢層間で発現割合の差が 5%以上であったグレード 3 以上の有害事象は，低ナトリウム血症（4.4%，12.4%）であった．副作用についても同様であった．

以上より，有害事象プロファイルは 65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者で同様であった．

表 2.7.4.5.1.1-1　年齢層別の有害事象の要約（SDG1 及び SDG2）

Category	SDG1 (iCCA)		SDG2 (Any Tumor Type)			
	20 mg QD (N=145)		20 mg QD (N=318)		Any Dosing (N=469)	
	Age <65 n (%)	Age ≥65 n (%)	Age <65 n (%)	Age ≥65 n (%)	Age <65 n (%)	Age ≥65 n (%)
Patients with at Least 1 TEAE	114 (100.0)	31 (100.0)	227 (99.1)	89 (100.0)	328 (99.4)	139 (100.0)
Patients with at Least 1 Grade ≥3 TEAE	88 (77.2)	23 (74.2)	166 (72.5)	62 (69.7)	225 (68.2)	88 (63.3)
Patients with at Least 1 TRAE	113 (99.1)	30 (96.8)	223 (97.4)	86 (96.6)	315 (95.5)	131 (94.2)
Patients with at Least 1 Grade ≥3 TRAE	65 (57.0)	14 (45.2)	114 (49.8)	28 (31.5)	139 (42.1)	39 (28.1)
Patients with at Least 1 SAE	48 (42.1)	11 (35.5)	102 (44.5)	37 (41.6)	139 (42.1)	62 (44.6)
Patients with at Least 1 Grade ≥3 SAE	42 (36.8)	10 (32.3)	86 (37.6)	35 (39.3)	114 (34.5)	48 (34.5)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.230.1, Table 14.3.2.234.1, Table 14.3.2.238.1, Table 14.3.2.230.2, Table 14.3.2.234.2 and Table 14.3.2.238.2 改変

SDG3

健康成人集団における曝露状況の年齢層別サブグループ解析を第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3 に示した．

2.7.4.5.1.2　　性別

SDG1 及び SDG2 について，性別ごとの有害事象（全グレード及びグレード 3 以上）の要約を表 2.7.4.5.1.2-1 に示した．

SDG1

SDG1 全体集団では，男性（37.2%）よりも女性（62.8%）の方が多かった（表 2.7.4.1.3.1-1）．有害事象，グレード 3 以上の有害事象及び副作用の発現割合はいずれの性別でも同程度であったが，グレード 3 以上の副作用の発現割合は女性が高く，SAE 及びグレード 3 以上の SAE の発現割合は男性が高かった（表 2.7.4.5.1.2-1）．

個々の有害事象の発現割合は全体的に女性と男性で同程度であった．いずれの性別においても発現割合が 5%以上で，性別間の発現割合の差が 5%以上であった有害事象及び副作用の要約を第 2.7.4.9.3 項に示した．このうち，女性で発現割合が高かった有害事象は，脱毛症（女性 40.7%，男性 25.9%．以下同順），下痢（38.5%，25.9%），悪心（36.3%，14.8%），疲労（35.2%，24.1%）及び便秘（34.1%，42.6%）であった．性別間の発現割合の差が 5%以上のグレード 3 以上の有害事象は，ALT 増加（9.9%，0.0%）及び腹痛（5.5%，0.0%）であった．副作用についても同様であった．

以上より，有害事象プロファイルはいずれの性別でも同様であった．

SDG2

SDG2 全体集団（N = 469）では，男性（47.1%）よりも女性（52.9%）の方が多かった（表 2.7.4.1.3.1-1）．有害事象及びグレード 3 以上の有害事象の発現割合はいずれの性別でも同程度であった（表 2.7.4.5.1.2-1）．副作用及びグレード 3 以上の副作用の発現割合は女性が高かったが，SAE 及びグレード 3 以上の SAE の発現割合は男性が高かった．

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，男性（47.5%）よりも女性（52.5%）の方が多かった（表 2.7.4.1.3.1-1）．有害事象及び副作用の発現割合はいずれの性別でも同程度であった．グレード 3 以上の有害事象及びグレード 3 以上の副作用の発現割合は女性が高かったが，SAE 及びグレード 3 以上の SAE の発現割合は男性が高かった（表 2.7.4.5.1.2-1）．

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，PT 別の有害事象の発現割合はいずれの性別でも同程度であった．いずれの性別においても発現割合が 5%以上で，性別間の発現割合の差が 5%以上であった有害事象及び副作用の要約を第 2.7.4.9.3 項に示した．このうち，女性で発現割合が高かった有害事象は，下痢（女性 38.3%，男性 27.8%．以下同順），悪心（35.5%，17.9%），嘔吐（30.5%，14.6%），疲労（29.9%，22.5%）及び脱毛症（29.9%，13.2%）であった．性別間の発現割合の差が 5%以上のグレード以上 3 の有害事象は認められなかった．副作用についても同様であった．

以上より，有害事象プロファイルはいずれの性別でも同様であった．

表 2.7.4.5.1.2-1　性別ごとの有害事象の要約（SDG1 及び SDG2）

Category	SDG1 (iCCA)		SDG2 (Any Tumor Type)			
	20 mg QD (N=145)		20 mg QD (N=318)		Any Dosing (N=469)	
	Male n (%)	Female n (%)	Male n (%)	Female n (%)	Male n (%)	Female n (%)
Patients with at Least 1 TEAE	54 (100.0)	91 (100.0)	149 (98.7)	167 (100.0)	219 (99.1)	248 (100.0)
Patients with at Least 1 Grade ≥3 TEAE	41 (75.9)	70 (76.9)	101 (66.9)	127 (76.0)	145 (65.6)	168 (67.7)
Patients with at Least 1 TRAE	53 (98.1)	90 (98.9)	143 (94.7)	166 (99.4)	201 (91.0)	245 (98.8)
Patients with at Least 1 Grade ≥3 TRAE	21 (38.9)	58 (63.7)	46 (30.5)	96 (57.5)	54 (24.4)	124 (50.0)
Patients with at Least 1 SAE	27 (50.0)	32 (35.2)	71 (47.0)	68 (40.7)	101 (45.7)	100 (40.3)
Patients with at Least 1 Grade ≥3 SAE	22 (40.7)	30 (33.0)	62 (41.1)	59 (35.3)	86 (38.9)	76 (30.6)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.240.1, Table 14.3.2.244.1, Table 14.3.2.248.1, Table 14.3.2.240.2, Table 14.3.2.244.2 and Table 14.3.2.248.2 改変

SDG3

健康成人集団における曝露状況の性別サブグループ解析を第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.3 に示した.

2.7.4.5.1.3　人種

SDG1 及び SDG2 について，人種別の有害事象（全グレード及びグレード 3 以上）の要約を表 2.7.4.5.1.3-1 に示した．患者集団の規模は人種により大幅な差があるため，個々の有害事象は本要約に含めなかった．しかし，人種別に解析したデータのレビューにおいて，発現割合に明らかな傾向は認められなかった.

SDG1

SDG1 全体集団では，人種分類として，白人（76 名），黒人（9 名），アジア人／東洋人（36 名），その他（1 名）の 4 つが報告された（表 2.7.4.1.3.1-1）．23 名の人種は「不明」であった．投与期間は黒人患者で最も長く，中央値（最小値，最大値）は 357.0 日（71，608）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table14.3.3.1 ）．アジア人／東洋人及び白人患者の投与期間中央値（最小値，最大値）はそれぞれ 304.5 日（40，695）及び 210.0 日（14，966）であった.

有害事象及び副作用の発現割合は，すべての人種で同程度であった．グレード 3 以上の有害事象，SAE，グレード 3 以上の SAE の人種別発現割合を表 2.7.4.5.1.3-1 に示した.

人種別の SOC 及び PT 別有害事象，副作用及び SAE は，それぞれ第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.250.1，Table 14.3.2.262.1 及び Table 14.3.2.274.1 に示した.

SDG2

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，大半の患者が白人（157 名）又はアジア人／東洋人（90 名）であり，残りの患者は黒人（12 名）又は「その他／不明」に分類された（表 2.7.4.1.3.1-1）．投与期間は黒人患者で最も長く，中央値（最小値，最大値）は 249.0 日（14，608）であった（第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.3.2 ）．白人患者及びアジア人／東洋人患者の投与期間の中央値（最小値，最大値）は 105.0 日（7，966）及び 92.5 日（4，731）であり，黒人患者より短かった.

SDG2 全体集団（N = 469）の有害事象の要約を表 2.7.4.5.1.3-1 に示した．有害事象を除いたすべてのカテゴリーで，2 つ以上の人種間の発現割合の差が 5%以上であった．

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，有害事象及び副作用の発現割合は，すべての人種で同程度であった．グレード 3 以上の有害事象，グレード 3 以上の副作用，SAE 及びグレード 3 以上の SAE の人種別発現割合を表 2.7.4.5.1.3-1 に示した．黒人患者では，グレード 3 以上の副作用の発現割合が他の人種よりも高く，SAE 及びグレード 3 以上の SAE の発現割合が他の人種よりも低かった．

表 2.7.4.5.1.3-1 人種別有害事象の要約（SDG1 及び SDG2）

Category	SDG1 (iCCA)				SDG2 (Any Tumor Type)							
	20 mg QD (N=145)				20 mg QD (N=318)				Any Dosing (N=469)			
	Cauc/ White n (%)	Black n (%)	Asian/ Oriental n (%)	Other/Unk n (%)	Cauc/ White n (%)	Black n (%)	Asian/ Oriental n (%)	Other/Unk n (%)	Cauc/ White n (%)	Black n (%)	Asian/ Oriental n (%)	Other/Unk n (%)
Patients with at Least 1 TEAE	76 (100.0)	9 (100.0)	36 (100.0)	24 (100.0)	155 (98.7)	12 (100.0)	90 (100.0)	59 (100.0)	231 (99.1)	15 (100.0)	138 (100.0)	83 (100.0)
Patients with at Least 1 Grade ≥3 TEAE	59 (77.6)	9 (100.0)	28 (77.8)	15 (62.5)	118 (75.2)	11 (91.7)	59 (65.6)	40 (67.8)	163 (70.0)	12 (80.0)	85 (61.6)	53 (63.9)
Patients with at Least 1 TRAE	75 (98.7)	9 (100.0)	35 (97.2)	24 (100.0)	151 (96.2)	12 (100.0)	89 (98.9)	57 (96.6)	220 (94.4)	15 (100.0)	131 (94.9)	80 (96.4)
Patients with at Least 1 Grade ≥3 TRAE	39 (51.3)	8 (88.9)	22 (61.1)	10 (41.7)	69 (43.9)	9 (75.0)	37 (41.1)	27 (45.8)	90 (38.6)	10 (66.7)	41 (29.7)	37 (44.6)
Patients with at Least 1 SAE	27 (35.5)	3 (33.3)	17 (47.2)	12 (50.0)	72 (45.9)	3 (25.0)	38 (42.2)	26 (44.1)	104 (44.6)	4 (26.7)	58 (42.0)	35 (42.2)
Patients with at Least 1 Grade ≥3 SAE	25 (32.9)	3 (33.3)	15 (41.7)	9 (37.5)	65 (41.4)	3 (25.0)	33 (36.7)	20 (33.9)	87 (37.3)	4 (26.7)	47 (34.1)	24 (28.9)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.250.1, Table 14.3.2.262.1, Table 14.3.2.274.1, Table 14.3.2.250.2, Table 14.3.2.262.2, Table 14.3.2.274.2 改変
Abbreviations: Cauc=Caucasian; Unk=unknown

SDG3

健康成人集団における曝露状態の人種別サブグループ解析を第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.3.3 に示した.

SDG1 及び SDG2 を対象とした，人種別の SOC 及び PT 別有害事象，副作用及び SAE は，それぞれ第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.250.2 ，Table 14.3.2.262.2 及び Table 14.3.2.274.2 に示した.

2.7.4.5.2 外因性要因

地域，FGFR 阻害薬の前治療歴，全身化学療法の前治療レジメン数及び ECOG Performance Status の外因性要因について，サブグループ別の追加解析を以下に示した．発現割合の高い個々の有害事象は示していないが，外因性要因別に解析したデータレビューにおいて，有害事象の発現割合に明らかな傾向は認められなかった.

2.7.4.5.2.1 地域

SDG1 及び SDG2 について，地域別の有害事象（全グレード及びグレード 3 以上）の要約を表 2.7.4.5.2.1-1 に示した．このサブグループ解析の地域は，北米，欧州，アジア太平洋（日本を除く）及び日本とした．患者の地域分布を表 2.7.4.1.3.1-1 に示した.

SDG1

SDG1 全体集団では，有害事象及び副作用の発現割合はすべての地域で同程度であった．地域間で発現割合の差が 5%以上であったのは，グレード 3 以上の有害事象，グレード 3 以上の副作用，SAE 及びグレード 3 以上の SAE であった．しかし，すべての項目で発現割合が一貫して高い地域，低い地域はなかった．詳細を表 2.7.4.5.2.1-1 に示した.

地域別の SOC 及び PT 別有害事象，副作用及び SAE の詳細をそれぞれ第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.280.1，Table 14.3.2.288.1，Table 14.3.2.296.1 に示した.

SDG2

SDG2 全体集団（N = 469）の有害事象の要約を表 2.7.4.5.2.1-1 に示した．有害事象を除くすべてのカテゴリーで，2 つ以上の地域間で発現割合の差が 5%以上であった.

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，有害事象の発現割合はすべての地域で同程度であった．地域間で発現割合の差が 5%以上であったのは，グレード 3 以上の有害事象，副作用及びグレード 3 以上の副作用，SAE 及びグレード 3 以上の SAE であった．しかし，すべての項目で発現割合が一貫して高い地域又は低い地域はなかった.

地域別の SOC 及び PT 別有害事象，副作用及び SAE の詳細をそれぞれ第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.280.2，Table 14.3.2.288.2，Table 14.3.2.296.2 に示した.

表 2.7.4.5.2.1-1　地域別の有害事象の要約（SDG1 及び SDG2）

Category	SDG1 (iCCA)				SDG2 (Any Tumor Type)							
	20 mg QD (N=145)				20 mg QD (N=318)				Any Dosing (N=469)			
	North America n (%)	Europe n (%)	Asia Pacific n (%)	Japan n (%)	North America n (%)	Europe n (%)	Asia Pacific n (%)	Japan n (%)	North America n (%)	Europe n (%)	Asia Pacific n (%)	Japan n (%)
Patients with at Least 1 TEAE	75 (100.0)	38 (100.0)	18 (100.0)	14 (100.0)	124 (100.0)	110 (98.2)	30 (100.0)	52 (100.0)	167 (100.0)	161 (98.8)	42 (100.0)	97 (100.0)
Patients with at Least 1 Grade ≥3 TEAE	61 (81.3)	26 (68.4)	13 (72.2)	11 (78.6)	101 (81.5)	75 (67.0)	22 (73.3)	30 (57.7)	129 (77.2)	103 (63.2)	28 (66.7)	53 (54.6)
Patients with at Least 1 TRAE	74 (98.7)	37 (97.4)	18 (100.0)	14 (100.0)	121 (97.6)	106 (94.6)	30 (100.0)	52 (100.0)	164 (98.2)	151 (92.6)	40 (95.2)	91 (93.8)
Patients with at Least 1 Grade ≥3 TRAE	42 (56.0)	17 (44.7)	13 (72.2)	7 (50.0)	63 (50.8)	47 (42.0)	19 (63.3)	13 (25.0)	86 (51.5)	56 (34.4)	21 (50.0)	15 (15.5)
Patients with at Least 1 SAE	28 (37.3)	16 (42.1)	9 (50.0)	6 (42.9)	55 (44.4)	51 (45.5)	17 (56.7)	16 (30.8)	70 (41.9)	73 (44.8)	22 (52.4)	36 (37.1)
Patients with at Least 1 Grade ≥3 SAE	26 (34.7)	12 (31.6)	9 (50.0)	5 (35.7)	49 (39.5)	41 (36.6)	17 (56.7)	14 (26.9)	58 (34.7)	55 (33.7)	21 (50.0)	28 (28.9)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.280.1, Table 14.3.2.288.1, Table 14.3.2.296.1, Table 14.3.2.280.2, Table 14.3.2.288.2, and Table 14.3.2.296.2 改変

2.7.4.5.2.2　　FGFR 阻害薬の前治療歴

SDG1 及び SDG2 について，FGFR 阻害薬の前治療歴別の有害事象（全グレード及びグレード 3 以上）の要約を表 2.7.4.5.2.2-1 に示した．患者が以前に FGFR 阻害薬の前治療を受けていたかどうかによって有害事象の発現割合を解析した．

SDG1

SDG1 全体集団では，有害事象，グレード 3 以上の有害事象及び副作用の発現割合は FGFR 阻害薬の前治療歴の有無にかかわらず同程度であった．グレード 3 以上の副作用の発現割合は FGFR 阻害薬の前治療歴のない患者が高かったが，SAE 及びグレード 3 以上の SAE は FGFR 阻害薬の前治療歴のある患者が高かった．

FGFR 阻害薬の前治療歴別の SOC 及び PT 別有害事象，副作用及び SAE の詳細をそれぞれ第 5.3.5.3.1 項 ISS Table14.3.2.310.1 ，Table 14.3.2.314.1，Table 14.3.2.318.1 に示した．

SDG2

SDG2 全体集団（N = 469）では，有害事象，グレード 3 以上の有害事象，副作用及びグレード 3 以上の SAE の発現割合は FGFR 阻害薬の前治療歴の有無にかかわらず同程度であった．グレード 3 以上の副作用及び SAE の発現割合は FGFR 阻害薬の前治療歴のない患者の方が高かった．

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，有害事象，SAE 及びグレード 3 以上の SAE の発現割合は FGFR 阻害薬の前治療歴の有無にかかわらず同程度であった．グレード 3 以上の有害事象，副作用及びグレード 3 以上の副作用の発現割合は FGFR 阻害薬の前治療歴のない患者が高かった．

FGFR 阻害薬の前治療歴別の SOC 及び PT 別有害事象，副作用及び SAE の詳細をそれぞれ第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.310.2 ，Table 14.3.2.314.2，Table 14.3.2.318.2 に示した．

表 2.7.4.5.2.2-1　FGFR 阻害薬の前治療歴別有害事象の要約（SDG1 及び SDG2）

Category	SDG1 (iCCA)		SDG2 (Any Tumor Type)			
	20 mg QD (N=145)		20 mg QD (N=318)		Any Dosing (N=469)	
	Received prior FGFR treatment n (%)	No prior FGFR treatment n (%)	Received prior FGFR treatment n (%)	No prior FGFR treatment n (%)	Received prior FGFR treatment n (%)	No prior FGFR treatment n (%)
Patients with at Least 1 TEAE	**17 (100.0)**	**128 (100.0)**	**33 (100.0)**	**245 (99.2)**	**48 (100.0)**	**336 (99.4)**
Patients with at Least 1 Grade ≥3 TEAE	13 (76.5)	98 (76.6)	22 (66.7)	187 (75.7)	32 (66.7)	239 (70.7)
Patients with at Least 1 TRAE	**16 (94.1)**	**127 (99.2)**	**30 (90.9)**	**241 (97.6)**	**44 (91.7)**	**325 (96.2)**
Patients with at Least 1 Grade ≥3 TRAE	7 (41.2)	72 (56.3)	13 (39.4)	123 (49.8)	18 (37.5)	152 (45.0)
Patients with at Least 1 SAE	**8 (47.1)**	**51 (39.8)**	**14 (42.4)**	**115 (46.6)**	**18 (37.5)**	**153 (45.3)**
Patients with at Least 1 Grade ≥3 SAE	8 (47.1)	44 (34.4)	14 (42.4)	98 (39.7)	17 (35.4)	122 (36.1)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.310.1, Table 14.3.2.314.1, Table 14.3.2.318.1, Table 14.3.2.310.2, Table 14.3.2.314.2, and Table 14.3.2.318.2 改変

2.7.4.5.2.3 全身化学療法の前治療レジメン数

SDG1 及び SDG2 について，全身化学療法の前治療レジメン数別に有害事象（全グレード及びグレード 3 以上）を表 2.7.4.5.2.3-1 に示した．本剤の投与前に受けた進行性又は転移性腫瘍に対するレジメン数（1，2，3 以上）で層別化した．

SDG1

SDG1 全体集団では，有害事象及び副作用の発現割合は全身化学療法のレジメン数にかかわらず同程度であった．レジメン数間で発現割合の差が 5%以上であったのは，グレード 3 以上の有害事象，グレード 3 以上の副作用，SAE 及びグレード 3 以上の SAE で，2 レジメンの前治療歴を有する患者で高かった．

全身化学療法のレジメン数別の SOC 及び PT 別有害事象，副作用及び SAE の症例をそれぞれ第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.320.1 ， Table 14.3.2.326.1 及び Table 14.3.2.332.1 に示した．

SDG2

SDG2 全体集団（N = 469）では，有害事象及びグレード 3 以上の副作用の発現割合は，全身化学療法のレジメン数にかかわらず同程度であった．レジメン数間で発現割合の差が 5%以上であったのは，グレード 3 以上の有害事象，副作用，SAE 及びグレード 3 以上の SAE であった．

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，有害事象及びグレード 3 以上の副作用の発現割合は，全身化学療法のレジメン数にかかわらず同程度であった．レジメン数間で発現割合の差が 5%以上であったのは，グレード 3 以上の有害事象，副作用，SAE 及びグレード 3 以上の SAE であった．

全身化学療法のレジメン数別の SOC 及び PT 別有害事象，副作用及び SAE の詳細をそれぞれ第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.320.2 ， Table 14.3.2.326.2 及び Table 14.3.2.332.2 に示した．

表 2.7.4.5.2.3-1 全身化学療法のレジメン数別の有害事象の要約（SDG1 及び SDG2）

Category	SDG1 (iCCA)			SDG2 (Any Tumor Type)					
	20 mg QD (N=145)			20 mg QD (N=318)			Any Dosing (N=469)		
	1 Prior Therapy n (%)	2 Prior Therapies n (%	≥3 Prior Therapies n (%)	1 Prior Therapy n (%)	2 Prior Therapies n (%)	≥3 Prior Therapies n (%)	1 Prior Therapy n (%)	2 Prior Therapies n (%)	≥3 Prior Therapies n (%)
Patients with at Least 1 TEAE	62 (100.0)	40 (100.0)	38 (100.0)	101 (100.0)	74 (100.0)	84 (97.7)	134 (100.0)	95 (100.0)	132 (98.5)
Patients with at Least 1 Grade ≥3 TEAE	47 (75.8)	33 (82.5)	26 (68.4)	77 (76.2)	56 (75.7)	61 (70.9)	94 (70.1)	70 (73.7)	90 (67.2)
Patients with at Least 1 TRAE	62 (100.0)	40 (100.0)	36 (94.7)	99 (98.0)	74 (100.0)	80 (93.0)	129 (96.3)	94 (98.9)	124 (92.5)
Patients with at Least 1 Grade ≥3 TRAE	34 (54.8)	24 (60.0)	18 (47.4)	51 (50.5)	36 (48.6)	41 (47.7)	61 (45.5)	43 (45.3)	58 (43.3)
Patients with at Least 1 SAE	24 (38.7)	22 (55.0)	11 (28.9)	46 (45.5)	41 (55.4)	33 (38.4)	61 (45.5)	50 (52.6)	51 (38.1)
Patients with at Least 1 Grade ≥3 SAE	19 (30.6)	20 (50.0)	11 (28.9)	39 (38.6)	33 (44.6)	32 (37.2)	47 (35.1)	40 (42.1)	44 (32.8)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.320.1, Table 14.3.2.326.1, Table 14.3.2.332.1, Table 14.3.2.320.2, Table 14.3.2.326.2, and Table 14.3.2.332.2 改変

2.7.4.5.2.4　ECOG の Performance Status

SDG1 及び SDG2 について，ECOG の performance status スコア別の有害事象の要約を表 2.7.4.5.2.4-1 に示した．患者の ECOG スコアは 0 又は 1 であった．

SDG1

SDG1 全体集団では，有害事象，副作用及びグレード 3 以上の副作用の発現割合は ECOG スコアにかかわらず同程度であった．グレード 3 以上の有害事象，SAE 及びグレード 3 以上の SAE の発現割合は ECOG スコアが 1 の患者で高かった．

ECOG スコア別の SOC 及び PT 別有害事象，副作用及び SAE の詳細をそれぞれ第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.300.1，Table 14.3.2.304.1 及び Table 14.3.2.308.1 に示した．

SDG2

SDG2 全体集団集団（N = 469）では，有害事象及び副作用の発現割合は，ECOG スコアにかかわらず同程度であった．グレード 3 以上の有害事象，グレード 3 以上の副作用，SAE 及びグレード 3 以上の SAE の発現割合は ECOG スコアが 1 の患者で高かった．

本剤 20 mg QD 投与集団（N = 318）では，有害事象，副作用及びグレード 3 以上の副作用の発現割合は ECOG スコアにかかわらず同程度であった．グレード 3 以上の有害事象，SAE 及びグレード 3 以上の SAE の発現割合は ECOG スコアが 1 の患者で高かった．

ECOG スコア別の SOC 及び PT 別有害事象，副作用及び SAE の詳細をそれぞれ第 5.3.5.3.1 項 ISS Table14.3.2.300.2，Table14.3.2.304.2 及び Table14.3.2.308.2 に示した．

表 2.7.4.5.2.4-1　ECOG の Performance Status スコア別の有害事象の要約

Category	SDG1 (iCCA)		SDG2 (Any Tumor Type)			
	20 mg QD (N=145)		20 mg QD (N=318)		Any Dosing (N=469)	
	ECOG=0 n (%)	ECOG=1 n (%)	ECOG=0 n (%)	ECOG=1 n (%)	ECOG=0 n (%)	ECOG=1 n (%)
Patients with at Least 1 TEAE	67 (100.0)	78 (100.0)	130 (100.0)	186 (98.9)	197 (100.0)	270 (99.3)
Patients with at Least 1 Grade ≥3 TEAE	44 (65.7)	67 (85.9)	81 (62.3)	147 (78.2)	112 (56.9)	201 (73.9)
Patients with at Least 1 TRAE	67 (100.0)	76 (97.4)	129 (99.2)	180 (95.7)	191 (97.0)	255 (93.8)
Patients with at Least 1 Grade ≥3 TRAE	35 (52.2)	44 (56.4)	55 (42.3)	87 (46.3)	69 (35.0)	109 (40.1)
Patients with at Least 1 SAE	21 (31.3)	38 (48.7)	44 (33.8)	95 (50.5)	59 (29.9)	142 (52.2)
Patients with at Least 1 Grade ≥3 SAE	17 (25.4)	35 (44.9)	38 (29.2)	83 (44.1)	50 (25.4)	112 (41.2)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.300.1, Table 14.3.2.304.1, Table 14.3.2.308.1, Table 14.3.2.300.2, Table 14.3.2.304.2,and Table 14.3.2.308.2 改変

2.7.4.5.3　薬物相互作用

本剤の PK に関する薬物相互作用（DDI）又は食事の影響を検討した試験を第 2.7.2 項に示した．これらの試験結果から，CYP3A の中程度から強い阻害薬又は誘導薬は，DDI を有する可能性が示された．

更に，in vitro 試験では，本剤と P-gp 又は乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質／阻害薬である薬剤との併用により DDI が生じる可能性が示された．本剤と両トランスポーターの阻害薬の併用で臨床的に問題となる DDI のリスクは低いと考えたが，両トランスポーターの基質を併用する場合は，in vitro 試験及び生理学的薬物速度論（PBPK）モデルのシミュレーションの結果に基づき，注意を要すると考えた．

- CYP3A の中程度及び強い誘導剤
  TAS-120-103 試験の結果，CYP3A の強い誘導薬により本剤の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）が約 64%低下した．PBPK モデルのシミュレーションにより，CYP3A の中程度の誘導薬は，本剤の AUC を約 50%低下させると予測された．
- CYP3A の中程度及び強い阻害剤
  TAS-120-103 試験の結果，CYP3A の強い阻害剤により本剤の AUC が約 41%増加した．
  PBPK モデルのシミュレーションでは，CYP3A の中程度の阻害剤により，本剤の AUC が約 20%～40%増加すると予測された．
- P-gp 及び BCRP の基質
  本剤は in vitro において P-gp 及び BCRP の阻害薬である可能性が示された．PBPK モデルのシミュレーションにより，臨床において本剤を同時併用投与した場合，両トランスポーターの基質の曝露量を増加させる可能性があると予測されたが，本剤との投与間隔をあけて投与した場合は基質の曝露量の増加を抑えることができると予測された．
- 食事の影響試験では，高脂肪で高カロリーの食事の摂取により，本剤 20 mg 単回投与の相対的経口バイオアベイラビリティが低下し，最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）が遅延することが示された．しかし，PK のばらつき及び曝露-有効性反応解析の結果を考慮すると，食事は臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えた．

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の投与

FGFR を介した FGF のシグナル経路は，脊椎動物の胚発生における中胚葉誘導や四肢形成などに関わることが知られており，催奇形性は本剤の FGFR 阻害作用に関連している可能性が考えられる．ラットを用いた非臨床試験では，ヒトでの臨床用量より多い投与量（ヒト曝露量の約 3 倍）で胎児の死亡が認められた．又，ヒトでの臨床用量より少ない投与量（ヒト曝露量の 0.15 倍）で催奇形性が認められた．非臨床の胚毒性/催奇形性は，FGFR 阻害剤で一般的に知られている毒性である．妊娠可能な患者及びそのパートナーには，本剤投与中及び投与終了後一週間は，適切な避妊を行うよう指導する必要がある．本剤の妊婦への使用経験はないが，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．本剤のヒトでの乳汁移行に関するデータはないが，ラットに[^{14}C]TAS-120 を単回経口投与したときの定量的全身オートグラフィーではほとんどの組織で放射能が検出されたため（第 2.6.4.4.2.2 項），ヒトで本剤が乳汁に移行する可能性があり，乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合，乳児に重篤な副作用が発現するおそれがあるため，本剤投与中は授乳しないことが望ましい．

2.7.4.5.5　過量投与

TAS-120-101 試験において，本剤の過量投与が 5 名報告されており，全例が予定より高用量の本剤を 1 日服薬した．このうち 4 名の患者の原疾患は iCCA で，本剤 20 mg QD を服薬した（SDG1）．残りの 1 名はその他の癌腫であった（SDG2）．過量投与に伴う有害事象（グレード 1

の悪心）が報告されたのは 1 名のみであった．この患者は，Phase 1 Dose Escalation パートで 24 mg QD を服薬していたが，20 mg カプセル 2 カプセルを 1 日間服薬した．本事象は重篤ではなく，翌日後遺症なく回復した．

本剤の過量投与に対する解毒剤はない．

2.7.4.5.6　薬物乱用

該当なし．

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

該当なし．

2.7.4.5.8　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

これまでに実施された臨床試験で，自動車運転及び機械操作に対する本剤の影響又は精神機能の障害は報告されていない．

2.7.4.6　市販後データ

本剤は，どの地域でもまだ承認されておらず，市販後のデータは得られていない．

2.7.4.7　日本人の安全性

日本人の安全性は，TAS-120-101 試験 Phase 2 パート（Phase 2 集団）（日本人 14 名，外国人 89 名）を中心に評価し，日本人を対象とした 10059010 試験で本剤 20 mg を QD 投与された患者（10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団）（38 名）及び SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団（日本人 52 名，外国人 266 名）で補足的に評価した．

2.7.4.7.1　曝露状況

データカットオフ日（2020 年 10 月 1 日）時点で，治験薬の投与を継続していた患者の割合は Phase 2 集団の日本人（14 名）及び外国人（89 名）では 21.4%及び 31.5%（以下同順）であった．投与期間の中央値は 8.95 ヶ月及び 9.23 ヶ月，相対的用量強度の平均値は 81.58%及び 83.53%であった．本剤治療中に減量又は休薬した患者の割合は 92.9%及び 92.1%で，減量した患者は 64.3%及び 59.6%であり，日本人及び外国人のいずれもほとんどが有害事象によるものであった（64.3%及び 56.2%）．1 回以上休薬した患者は 78.6%及び 79.8%であり，日本人及び外国人のいずれも大半は有害事象によるものであった（57.1%及び 67.4%）．

治験薬の投与を中止した患者の割合は日本人及び外国人で 78.6%及び 68.5%であり，日本人及び外国人のいずれも，投与中止の主な理由は疾患進行（71.4%及び 60.7%），有害事象／SAE（7.1%及び 4.5%）であった．

Phase 2 集団，10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団及び SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団の曝露状況は第 5.3.5.3.1 項 国内サブグループ解析 Table 14e.1.2.1，Table 14e.3.1.1 及び Table 14e.3.1.2 に示した．

2.7.4.7.2　患者背景

Phase 2 集団の日本人（14 名）及び外国人（89 名）では，年齢の中央値（範囲）は 59.0 歳（41～74）及び 58.0 歳（22～79）（以下同順）であり，男性の割合は 78.6%及び 38.2%，女性の割合は 21.4%及び 61.8%，ECOG の performance status スコアが 0 の割合は，92.9%及び 39.3%，1 の割合は 7.1%及び 60.7%であった．

Phase 2 集団，10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団及び SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団の患者背景は第 5.3.5.3.1 項 国内サブグループ解析 Table 14e.1.5.1 及び Table 14e.1.5.2 に示した．

2.7.4.7.3　有害事象及び副作用

Phase 2 集団の日本人及び外国人で，有害事象や副作用の発現割合に大きな差はなかった（表 2.7.4.7.3-1）．

Phase 2 集団の日本人，外国人，10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団，SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団の日本人，外国人のいずれかの集団で発現割合が 10%以上の有害事象を表 2.7.4.7.3-2 に示した．

Phase 2 集団（日本人 14 名，外国人 89 名）の日本人で発現割合が 20%以上の有害事象は，高リン血症（日本人 100.0%，外国人 83.1%．以下同順），便秘（50.0%，37.1%），脱毛症（42.9%，32.6%），味覚異常（42.9%，16.9%），下痢（35.7%，36.0%），口内乾燥（35.7%，34.8%），爪変色（35.7%，10.1%），疲労（28.6%，34.8%），食欲減退（28.6%，22.5%），爪甲脱落症（28.6%，12.4%），リンパ球数減少（28.6%，0.0%），皮膚乾燥（21.4%，30.3%），悪心，口内炎（各 21.4%，24.7%），PPES（21.4%，21.3%），体重減少（21.4%，18.0%），貧血（21.4%，14.6%），発熱（21.4%，12.4%），爪囲炎（21.4%，5.6%），鼻出血（21.4%，4.5%）であった．日本人で発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の有害事象は，高リン血症（28.6%，30.3%），貧血（14.3%，3.4%），リンパ球数減少（14.3%，0.0%），低ナトリウム血症（7.1%，11.2%），AST 増加（7.1%，10.1%），疲労（7.1%，7.9%），口内炎，ALT 増加（各 7.1%，5.6%），PPES（7.1%，4.5%），体重減少（7.1%，3.4%），食欲減退（7.1%，2.2%），倦怠感，好中球数減少，爪囲炎，低アルブミン血症（各 7.1%，0.0%）であった．なお，日本人だけに発現し，2 名以上に発現した有害事象はリンパ球数減少（全グレード 28.6%，グレード 3 以上 14.3%．以下同順）及び水疱性皮膚炎（14.3%，0.0%）であった．

10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団（日本人 38 名）で，発現割合が 20%以上の有害事象は，高リン血症（100.0%），食欲減退（55.3%），便秘（36.8%），下痢（26.3%），悪心，ALT 増加及び AST 増加（各 23.7%），嘔吐（21.1%）であった．発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の有害事象は，低ナトリウム血症及び貧血（各 10.5%），低アルブミン血症（7.9%），高リン血症及び食欲減退（各 5.3%）であった．

SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団（日本人 52 名，外国人 266 名）で，外国人と比べ日本人で発現割合が 10%以上高く発現割合が 2 倍以上高い有害事象は，食欲減退（48.1%，20.3%），倦怠感（15.4%，1.1%），腫瘍疼痛（13.5%，3.4%），低アルブミン血症（13.5%，1.9%）であった．外国人と比べ日本人で発現割合が 5%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は貧血（11.5%，4.9%）及び低アルブミン血症（7.7%，0.0%）であった．

表 2.7.4.7.3-1　有害事象及び副作用の要約（日本人と外国人）

	10059010	TPU-TAS-120-101 Phase 2 Part: Futibatinib 20 mg QD		SDG2: Futibatinib 20 mg QD	
	Futibatinib 20 mg QD (N=38) n (%)	Japanese Patients (N=14) n (%)	ROW Patients (N=89) n (%)	Japanese Patients (N=52) n (%)	ROW Patients (N=266) n (%)
Patients with AEs	**38 (100.0)**	**14 (100.0)**	**89 (100.0)**	**52 (100.0)**	**264 (99.2)**
Treatment-related	**38 (100.0)**	**14 (100.0)**	**88 (98.9)**	**52 (100.0)**	**257 (96.6)**
Patients with Serious Adverse Events	10 (26.3)	6 (42.9)	34 (38.2)	16 (30.8)	123 (46.2)
Treatment-related	1 (2.6)	2 (14.3)	8 (9.0)	3 (5.8)	20 (7.5)

表 2.7.4.7.3-1 有害事象及び副作用の要約（日本人と外国人）（続き）

	10059010 Futibatinib 20 mg QD (N=38) n (%)	TPU-TAS-120-101 Phase 2 Part: Futibatinib 20 mg QD Japanese Patients (N=14) n (%)	TPU-TAS-120-101 Phase 2 Part: Futibatinib 20 mg QD ROW Patients (N=89) n (%)	SDG2: Futibatinib 20 mg QD Japanese Patients (N=52) n (%)	SDG2: Futibatinib 20 mg QD ROW Patients (N=266) n (%)
Patients with Grade >= 3 AEs	19 (50.0)	11 (78.6)	68 (76.4)	30 (57.7)	198 (74.4)
Treatment-related	6 (15.8)	7 (50.0)	52 (58.4)	13 (25.0)	129 (48.5)
Patients with the outcome of Death	4 (10.5)	0	5 (5.6)	4 (7.7)	23 (8.6)
Treatment-related	0	0	0	0	0
Patients with AEs leading to study drug dose adjustment	26 (68.4)	10 (71.4)	69 (77.5)	36 (69.2)	182 (68.4)
Treatment-related	22 (57.9)	9 (64.3)	59 (66.3)	31 (59.6)	141 (53.0)
Patients with AEs leading to study drug discontinuation	1 (2.6)	1 (7.1)	7 (7.9)	2 (3.8)	27 (10.2)
Treatment-related	0	1 (7.1)	1 (1.1)	1 (1.9)	7 (2.6)
Patients with AEs leading to study drug dose reduction	13 (34.2)	9 (64.3)	51 (57.3)	22 (42.3)	98 (36.8)
Treatment-related	13 (34.2)	8 (57.1)	48 (53.9)	21 (40.4)	93 (35.0)
Patients with AEs leading to study drug interruption	25 (65.8)	8 (57.1)	60 (67.4)	33 (63.5)	149 (56.0)
Treatment-related	19 (50.0)	6 (42.9)	46 (51.7)	25 (48.1)	110 (41.4)

第 5.3.5.3.1 項 国内サブグループ解析 Table 14e.3.2.1.1，Table 14e.3.2.1.2，Table 14e.3.2.4.1.1，Table 14e.3.2.4.1.2 改変

Adverse event includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug.
Treatment Related was deemed by the Investigator to be possibly or probably related to study drug or AEs with a missing causality.
For each row category, a subject with two or more adverse events in that category is counted only once.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03.

表 2.7.4.7.3-2 発現割合 10%以上の有害事象（日本人と外国人）

	10059010 Futibatinib 20 mg QD (N=38)		TAS-120-101 Phase 2 (iCCA) Futibatinib 20 mg QD (N=103)				SDG2 Futibatinib 20 mg QD (N=318)			
			Japanese Patients (N=14)		ROW Patients (N=89)		Japanese Patients (N=52)		ROW Patients (N=266)	
MedDRA Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >=3 n (%)
Subjects at least one AE	38 (100.0)	19 (50.0)	14 (100.0)	11 (78.6)	89 (100.0)	68 (76.4)	52 (100.0)	30 (57.7)	264 (99.2)	198 (74.4)
Blood and lymphatic system disorders	7 (18.4)	4 (10.5)	3 (21.4)	2 (14.3)	26 (29.2)	5 (5.6)	10 (19.2)	6 (11.5)	69 (25.9)	17 (6.4)
Anaemia	7 (18.4)	4 (10.5)	3 (21.4)	2 (14.3)	13 (14.6)	3 (3.4)	10 (19.2)	6 (11.5)	43 (16.2)	13 (4.9)
Thrombocytopenia	0	0	0	0	11 (12.4)	2 (2.2)	0	0	19 (7.1)	2 (0.8)
Eye disorders	11 (28.9)	0	7 (50.0)	0	43 (48.3)	1 (1.1)	18 (34.6)	0	92 (34.6)	6 (2.3)
Dry eye	0	0	2 (14.3)	0	20 (22.5)	1 (1.1)	2 (3.8)	0	37 (13.9)	1 (0.4)
Subretinal fluid	4 (10.5)	0	1 (7.1)	0	2 (2.2)	0	5 (9.6)	0	3 (1.1)	0
Trichomegaly	0	0	2 (14.3)	0	3 (3.4)	0	2 (3.8)	0	3 (1.1)	0
Gastrointestinal disorders	27 (71.1)	2 (5.3)	12 (85.7)	3 (21.4)	76 (85.4)	18 (20.2)	39 (75.0)	5 (9.6)	221 (83.1)	50 (18.8)
Abdominal pain	0	0	1 (7.1)	0	21 (23.6)	3 (3.4)	1 (1.9)	0	56 (21.1)	8 (3.0)
Constipation	14 (36.8)	0	7 (50.0)	0	33 (37.1)	0	21 (40.4)	0	90 (33.8)	2 (0.8)
Diarrhoea	10 (26.3)	0	5 (35.7)	0	32 (36.0)	1 (1.1)	15 (28.8)	0	91 (34.2)	2 (0.8)
Dry mouth	3 (7.9)	0	5 (35.7)	0	31 (34.8)	0	8 (15.4)	0	62 (23.3)	0
Nausea	9 (23.7)	0	3 (21.4)	0	22 (24.7)	2 (2.2)	12 (23.1)	0	74 (27.8)	3 (1.1)
Stomatitis	5 (13.2)	0	3 (21.4)	1 (7.1)	22 (24.7)	5 (5.6)	8 (15.4)	1 (1.9)	50 (18.8)	10 (3.8)
Vomiting	8 (21.1)	1 (2.6)	1 (7.1)	0	19 (21.3)	1 (1.1)	9 (17.3)	1 (1.9)	64 (24.1)	4 (1.5)
General disorders and administration site conditions	19 (50.0)	0	7 (50.0)	3 (21.4)	54 (60.7)	11 (12.4)	26 (50.0)	3 (5.8)	142 (53.4)	39 (14.7)
Asthenia	0	0	0	0	4 (4.5)	0	0	0	32 (12.0)	7 (2.6)

表 2.7.4.7.3-2 発現割合 10%以上の有害事象（日本人と外国人）（続き）

	10059010 Futibatinib 20 mg QD (N=38)		TAS-120-101 Phase 2 (iCCA) Futibatinib 20 mg QD (N=103)				SDG2 Futibatinib 20 mg QD (N=318)			
			Japanese Patients (N=14)		ROW Patients (N=89)		Japanese Patients (N=52)		ROW Patients (N=266)	
MedDRA Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >=3 n (%)
Fatigue	3 (7.9)	0	4 (28.6)	1 (7.1)	31 (34.8)	7 (7.9)	7 (13.5)	1 (1.9)	77 (28.9)	16 (6.0)
Malaise	6 (15.8)	0	2 (14.3)	1 (7.1)	1 (1.1)	0	8 (15.4)	1 (1.9)	3 (1.1)	0
Oedema peripheral	5 (13.2)	0	0	0	14 (15.7)	0	5 (9.6)	0	27 (10.2)	0
Pyrexia	3 (7.9)	0	3 (21.4)	0	11 (12.4)	0	6 (11.5)	0	22 (8.3)	3 (1.1)
Infections and infestations	9 (23.7)	1 (2.6)	8 (57.1)	3 (21.4)	46 (51.7)	11 (12.4)	17 (32.7)	4 (7.7)	112 (42.1)	32 (12.0)
Paronychia	3 (7.9)	0	3 (21.4)	1 (7.1)	5 (5.6)	0	6 (11.5)	1 (1.9)	12 (4.5)	0
Urinary tract infection	0	0	1 (7.1)	0	19 (21.3)	3 (3.4)	1 (1.9)	0	33 (12.4)	4 (1.5)
Investigations	21 (55.3)	4 (10.5)	7 (50.0)	3 (21.4)	56 (62.9)	19 (21.3)	28 (53.8)	7 (13.5)	153 (57.5)	49 (18.4)
Alanine aminotransferase increased	9 (23.7)	0	1 (7.1)	1 (7.1)	17 (19.1)	5 (5.6)	10 (19.2)	1 (1.9)	62 (23.3)	24 (9.0)
Aspartate aminotransferase increased	9 (23.7)	1 (2.6)	1 (7.1)	1 (7.1)	25 (28.1)	9 (10.1)	10 (19.2)	2 (3.8)	73 (27.4)	20 (7.5)
Blood alkaline phosphatase increased	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (7.1)	0	12 (13.5)	3 (3.4)	3 (5.8)	1 (1.9)	32 (12.0)	6 (2.3)
Blood creatine phosphokinase increased	0	0	0	0	10 (11.2)	3 (3.4)	0	0	16 (6.0)	3 (1.1)
Blood creatinine increased	7 (18.4)	1 (2.6)	2 (14.3)	0	13 (14.6)	0	9 (17.3)	1 (1.9)	34 (12.8)	0
Blood phosphorus increased	0	0	0	0	9 (10.1)	1 (1.1)	0	0	17 (6.4)	3 (1.1)
Lymphocyte count decreased	0	0	4 (28.6)	2 (14.3)	0	0	4 (7.7)	2 (3.8)	3 (1.1)	1 (0.4)
Neutrophil count decreased	2 (5.3)	0	2 (14.3)	1 (7.1)	4 (4.5)	0	4 (7.7)	1 (1.9)	4 (1.5)	0
Weight decreased	5 (13.2)	0	3 (21.4)	1 (7.1)	16 (18.0)	3 (3.4)	8 (15.4)	1 (1.9)	36 (13.5)	4 (1.5)
Metabolism and nutrition disorders	38 (100.0)	9 (23.7)	14 (100.0)	7 (50.0)	84 (94.4)	39 (43.8)	52 (100.0)	16 (30.8)	243 (91.4)	98 (36.8)
Decreased appetite	21 (55.3)	2 (5.3)	4 (28.6)	1 (7.1)	20 (22.5)	2 (2.2)	25 (48.1)	3 (5.8)	54 (20.3)	5 (1.9)
Hypercalcaemia	2 (5.3)	1 (2.6)	0	0	16 (18.0)	2 (2.2)	2 (3.8)	1 (1.9)	37 (13.9)	4 (1.5)
Hyperphosphataemia	38 (100.0)	2 (5.3)	14 (100.0)	4 (28.6)	74 (83.1)	27 (30.3)	52 (100.0)	6 (11.5)	219 (82.3)	66 (24.8)
Hypoalbuminaemia	5 (13.2)	3 (7.9)	2 (14.3)	1 (7.1)	4 (4.5)	0	7 (13.5)	4 (7.7)	5 (1.9)	0
Hyponatraemia	6 (15.8)	4 (10.5)	1 (7.1)	1 (7.1)	15 (16.9)	10 (11.2)	7 (13.5)	5 (9.6)	23 (8.6)	16 (6.0)
Hypophosphataemia	2 (5.3)	1 (2.6)	0	0	13 (14.6)	5 (5.6)	2 (3.8)	1 (1.9)	28 (10.5)	14 (5.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (10.5)	0	1 (7.1)	0	55 (61.8)	7 (7.9)	5 (9.6)	0	118 (44.4)	13 (4.9)
Arthralgia	2 (5.3)	0	1 (7.1)	0	22 (24.7)	0	3 (5.8)	0	42 (15.8)	0
Back pain	1 (2.6)	0	0	0	17 (19.1)	2 (2.2)	1 (1.9)	0	31 (11.7)	3 (1.1)
Muscle spasms	0	0	0	0	15 (16.9)	1 (1.1)	0	0	29 (10.9)	1 (0.4)
Myalgia	0	0	1 (7.1)	0	14 (15.7)	0	1 (1.9)	0	21 (7.9)	1 (0.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	11 (28.9)	3 (7.9)	3 (21.4)	2 (14.3)	10 (11.2)	5 (5.6)	14 (26.9)	5 (9.6)	19 (7.1)	8 (3.0)
Tumour pain	6 (15.8)	0	1 (7.1)	0	4 (4.5)	2 (2.2)	7 (13.5)	0	9 (3.4)	2 (0.8)
Nervous system disorders	8 (21.1)	1 (2.6)	8 (57.1)	0	52 (58.4)	7 (7.9)	16 (30.8)	1 (1.9)	129 (48.5)	19 (7.1)
Dizziness	2 (5.3)	0	0	0	11 (12.4)	1 (1.1)	2 (3.8)	0	22 (8.3)	2 (0.8)
Dysgeusia	5 (13.2)	0	6 (42.9)	0	15 (16.9)	0	11 (21.2)	0	31 (11.7)	0
Peripheral sensory neuropathy	0	0	2 (14.3)	0	8 (9.0)	1 (1.1)	2 (3.8)	0	12 (4.5)	1 (0.4)

表 2.7.4.7.3-2　発現割合 10%以上の有害事象（日本人と外国人）（続き）

	10059010 Futibatinib 20 mg QD (N=38)		TAS-120-101 Phase 2 (iCCA) Futibatinib 20 mg QD (N=103)				SDG2 Futibatinib 20 mg QD (N=318)			
			Japanese Patients (N=14)		ROW Patients (N=89)		Japanese Patients (N=52)		ROW Patients (N=266)	
MedDRA Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >=3 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (13.2)	1 (2.6)	5 (35.7)	0	24 (27.0)	1 (1.1)	10 (19.2)	1 (1.9)	64 (24.1)	8 (3.0)
Epistaxis	0	0	3 (21.4)	0	4 (4.5)	0	3 (5.8)	0	9 (3.4)	0
Oropharyngeal pain	0	0	0	0	10 (11.2)	0	0	0	16 (6.0)	0
Pneumothorax	0	0	2 (14.3)	0	1 (1.1)	0	2 (3.8)	0	1 (0.4)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (28.9)	0	11 (78.6)	1 (7.1)	67 (75.3)	5 (5.6)	22 (42.3)	1 (1.9)	147 (55.3)	12 (4.5)
Alopecia	1 (2.6)	0	6 (42.9)	0	29 (32.6)	0	7 (13.5)	0	63 (23.7)	0
Dermatitis bullous	0	0	2 (14.3)	0	0	0	2 (3.8)	0	0	0
Dry skin	5 (13.2)	0	3 (21.4)	0	27 (30.3)	0	8 (15.4)	0	49 (18.4)	0
Nail discolouration	0	0	5 (35.7)	0	9 (10.1)	0	5 (9.6)	0	15 (5.6)	0
Nail disorder	1 (2.6)	0	2 (14.3)	0	14 (15.7)	0	3 (5.8)	0	25 (9.4)	1 (0.4)
Onycholysis	0	0	0	0	16 (18.0)	0	0	0	29 (10.9)	0
Onychomadesis	0	0	4 (28.6)	0	11 (12.4)	1 (1.1)	4 (7.7)	0	16 (6.0)	1 (0.4)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (2.6)	0	3 (21.4)	1 (7.1)	19 (21.3)	4 (4.5)	4 (7.7)	1 (1.9)	43 (16.2)	10 (3.8)
Skin ulcer	1 (2.6)	0	2 (14.3)	0	1 (1.1)	0	3 (5.8)	0	1 (0.4)	0

第 5.3.5.3.1 項 国内サブグループ解析 Table 14e.3.2.3.4.1 改変
Adverse event includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug.
Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0 or higher.

Phase 2 集団（日本人 14 名，外国人 89 名）の日本人で発現割合が 20%以上の副作用は，高リン血症（日本人 100.0%，外国人 83.1%．以下同順），脱毛症（42.9%，31.5%），味覚異常（42.9%，14.6%），口内乾燥（35.7%，29.2%），爪変色（35.7%，10.1%），便秘（35.7%，13.5%），食欲減退（28.6%，10.1%），爪甲脱落症（28.6%，11.2%），疲労（28.6%，24.7%），口内炎（21.4%，20.2%），爪囲炎（21.4%，5.6%），皮膚乾燥（21.4%，28.1%），発熱（21.4%，0.0%），PPES（21.4%，21.3%）であった．日本人で発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の副作用は，高リン血症（28.6%，30.3%），AST 増加（7.1%，6.7%），口内炎，疲労（各 7.1%，5.6%），ALT 増加，PPES（各 7.1%，4.5%），貧血（7.1%，1.1%），感染，倦怠感，好中球数減少，食道炎，爪囲炎，白血球数減少，リンパ球数減少（各 7.1%，0.0%）であった．なお，日本人だけに発現した副作用は発熱（全グレード 21.4%，グレード 3 以上 0.0%．以下同順），リンパ球数減少（14.3%，7.1%），水疱性皮膚炎（14.3%，0.0%），感染，倦怠感，食道炎（各 7.1%，7.1%），耳鳴，外耳炎，眼圧上昇，潰瘍性角膜炎，傾眠，結膜充血，胆管炎，点状角膜炎，トロポニン I 増加，皮膚感染，皮膚疼痛（各 7.1%，0.0%）であった（第 5.3.5.3.1 項 国内サブグループ解析 Table 14e.3.2.4.2.1 ）．

10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団（日本人 38 名）で，発現割合が 20%以上の副作用は，高リン血症（100.0%），食欲減退（42.1%），ALT 増加及び AST 増加（各 21.1%）であった．発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の副作用は，高リン血症，食欲減退及び低ナトリウム血症（各 5.3%）であった（第 5.3.5.3.1 項 国内サブグループ解析 Table 14e.3.2.4.2.1 ）．

SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団（日本人 52 名，外国人 266 名）で，外国人と比べ日本人で発現割合が 10%以上高く発現割合が 2 倍以上高い副作用は，食欲減退（日本人 38.5%，外国人

10.9%．以下同順），味覚異常（21.2%，10.2%），倦怠感（11.5%，0.4%）であった．外国人と比べ日本人で発現割合が 5%以上高いグレード 3 以上の副作用はなかった（第 5.3.5.3.1 項 国内サブグループ解析 Table 14e.3.2.4.2.1 ）．

2.7.4.7.4　　死亡

データカットオフ日時点で，死亡していた患者は Phase 2 集団の日本人（14 名）及び外国人（89 名）では 7 名（50.0%）及び 33 名（37.1%）（以下同順）で，このうち 30 日間の安全性追跡期間中に死亡した患者は 0 名（0.0%）及び 6 名（6.7%）で，治験薬投与中に死亡した患者はいなかった．死因の多くは疾患進行［6 名（42.9%）及び 30 名（33.7%）］であった（第 5.3.5.3.1 項 国内サブグループ解析 Table 14e.3.2.1.1.1 ）．

10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団（日本人 38 名）で死亡した患者は 24 名（63.2%）で，このうち 30 日間の安全性追跡期間中に死亡した患者は 5 名（13.2%）で，治験薬投与中に死亡した患者はいなかった．死因の多くは疾患進行（23 名，60.5%）であった（第 5.3.5.3.1 項 国内サブグループ解析 Table 14e.3.2.1.1.2 ）．

Phase 2 集団の日本人及び 10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団で，30 日間の安全性追跡期間中に死亡に至った有害事象が発現した患者は 4 名（悪性新生物進行，気管支狭窄，腸閉塞，脳梗塞及び肺腫瘍血栓性微小血管症，各 1 名）で，本剤と関連のある有害事象はなかった（表 2.7.4.7.3-1 及び表 2.7.4.9.2-2 ）．

2.7.4.7.5　　その他の重篤な有害事象

Phase 2 集団の日本人（14 名）及び外国人（89 名）では，SAE を認めた患者は 6 名（42.9%）及び 34 名（38.2%）であった．日本人 2 名以上に発現した SAE はなかった（第 5.3.5.3.1 項 国内サブグループ解析 Table 14e.3.2.2.1.1）．

10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団（日本人 38 名）では，SAE を認めた日本人は 10 名（26.3%）であった．2 名以上に発現割合した SAE は胆管閉塞（2 名 5.3%）で，転帰は 1 名が未回復，1 名が軽快であった（第 5.3.5.3.1 項 国内サブグループ解析 Table 14e.3.2.2.1.1，第 5.3.3.2.1 項 10059010 試験 総括報告書 14.3.3，第 5.3.3.2.1 項 10059010 試験 総括報告書 補遺 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成 14.3.3）．

Phase 2 集団の日本人及び外国人では，重篤な副作用を認めた患者は 2 名（14.3%）及び 8 名（9.0%）であった．日本人で発現した重篤な副作用は，感染，食道炎，胆管炎及び発熱（各日本人 1 名 7.1%，外国人 0 名 0.0%）で，食道炎を除き，回復した（第 5.3.5.3.1 項 国内サブグループ解析 Table 14e.3.2.2.3.1，第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 14.3.3）．

10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団では，重篤な副作用が発現した日本人は 1 名（2.6%）であった．その内訳は食欲減退及び低ナトリウム血症で，いずれも回復した（第 5.3.5.3.1 項 国内サブグループ解析 Table 14e.3.2.2.3.1，第 5.3.3.2.1 項 10059010 試験 総括報告書 14.3.3，第 5.3.3.2.1 項 10059010 試験 総括報告書 補遺 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成 14.3.3）．

表 2.7.4.7.5-1　発現割合 1%以上の重篤な有害事象

	10059010 Futibatinib 20 mg QD (N=38)		TAS-120-101 Phase 2 (iCCA) Futibatinib 20 mg QD				SDG2 Futibatinib 20 mg QD			
			Japanese Patients (N=14)		ROW Patients (N=89)		Japanese Patients (N=52)		ROW Patients (N=266)	
MedDRA Preferred Term	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)
Subjects at least one AE	10 (26.3)	9 (23.7)	6 (42.9)	5 (35.7)	34 (38.2)	29 (32.6)	16 (30.8)	14 (26.9)	123 (46.2)	107 (40.2)
Blood and lymphatic system disorders	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	3 (1.1)	3 (1.1)
Anaemia	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	3 (1.1)	3 (1.1)
Cardiac disorders	1 (2.6)	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	2 (0.8)	1 (0.4)
Acute coronary syndrome	1 (2.6)	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	2 (5.3)	2 (5.3)	3 (21.4)	3 (21.4)	8 (9.0)	7 (7.9)	5 (9.6)	5 (9.6)	37 (13.9)	31 (11.7)
Abdominal pain	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	6 (2.3)	3 (1.1)
Ascites	0	0	0	0	3 (3.4)	3 (3.4)	0	0	4 (1.5)	4 (1.5)
Gastrointestinal haemorrhage	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)
Impaired gastric emptying	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Intestinal obstruction	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	2 (3.8)	2 (3.8)	5 (1.9)	5 (1.9)
Nausea	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	3 (1.1)	2 (0.8)
Oesophageal varices haemorrhage	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
Oesophagitis	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
Umbilical hernia	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.9)	1 (1.9)	4 (1.5)	3 (1.1)
Vomiting	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (1.1)	2 (0.8)
General disorders and administration site conditions	0	0	2 (14.3)	1 (7.1)	7 (7.9)	4 (4.5)	2 (3.8)	1 (1.9)	27 (10.2)	22 (8.3)
Disease progression	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	4 (4.5)	4 (4.5)	1 (1.9)	1 (1.9)	14 (5.3)	14 (5.3)
Fatigue	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	3 (1.1)
Pyrexia	0	0	1 (7.1)	0	3 (3.4)	0	1 (1.9)	0	5 (1.9)	1 (0.4)
Hepatobiliary disorders	3 (7.9)	3 (7.9)	1 (7.1)	1 (7.1)	3 (3.4)	2 (2.2)	4 (7.7)	4 (7.7)	13 (4.9)	12 (4.5)
Bile duct obstruction	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0	3 (3.4)	2 (2.2)	2 (3.8)	2 (3.8)	4 (1.5)	3 (1.1)
Bile duct stenosis	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
Cholangitis	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (1.1)	3 (1.1)
Infections and infestations	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (14.3)	2 (14.3)	11 (12.4)	10 (11.2)	3 (5.8)	3 (5.8)	30 (11.3)	29 (10.9)
Appendicitis	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Biliary tract infection	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (0.8)	2 (0.8)
Cellulitis	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0
Corona virus infection	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0
Cystitis	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0
Infection	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
Peritonitis	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Peritonitis bacterial	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

表 2.7.4.7.5-1　発現割合 1%以上の重篤な有害事象（続き）

	10059010 Futibatinib 20 mg QD (N=38)		TAS-120-101 Phase 2 (iCCA) Futibatinib 20 mg QD Japanese Patients (N=14)		TAS-120-101 Phase 2 (iCCA) Futibatinib 20 mg QD ROW Patients (N=89)		SDG2 Futibatinib 20 mg QD Japanese Patients (N=52)		SDG2 Futibatinib 20 mg QD ROW Patients (N=266)	
MedDRA Preferred Term	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)
Pneumonia	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	3 (1.1)	3 (1.1)
Sepsis	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.9)	1 (1.9)	10 (3.8)	10 (3.8)
Splenic abscess	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Urinary tract infection	0	0	0	0	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0	3 (1.1)	3 (1.1)
Urosepsis	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	3 (1.1)
Wound infection	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	0	5 (5.6)	2 (2.2)	0	0	7 (2.6)	4 (1.5)
Fall	0	0	0	0	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)
Femur fracture	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Humerus fracture	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Muscle strain	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0
Overdose	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0
Rib fracture	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0
Investigations	1 (2.6)	0	0	0	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.9)	0	5 (1.9)	5 (1.9)
Alanine aminotransferase increased	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Aspartate aminotransferase increased	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Blood creatinine increased	1 (2.6)	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0
Troponin T increased	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Metabolism and nutrition disorders	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (7.1)	1 (7.1)	6 (6.7)	5 (5.6)	2 (3.8)	2 (3.8)	13 (4.9)	11 (4.1)
Decreased appetite	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (3.8)	2 (3.8)	2 (0.8)	2 (0.8)
Dehydration	0	0	0	0	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	6 (2.3)	5 (1.9)
Hypercalcaemia	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)
Hyperkalaemia	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)
Hypoglycaemia	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Hyponatraemia	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	0	0	4 (4.5)	3 (3.4)	0	0	9 (3.4)	7 (2.6)
Back pain	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)
Bone pain	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Muscular weakness	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)
Pain in extremity	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (5.3)	2 (5.3)	2 (14.3)	2 (14.3)	5 (5.6)	5 (5.6)	4 (7.7)	4 (7.7)	8 (3.0)	8 (3.0)
Malignant ascites	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

表 2.7.4.7.5-1　発現割合 1%以上の重篤な有害事象（続き）

	10059010 Futibatinib 20 mg QD (N=38)		TAS-120-101 Phase 2 (iCCA) Futibatinib 20 mg QD Japanese Patients (N=14)		TAS-120-101 Phase 2 (iCCA) Futibatinib 20 mg QD ROW Patients (N=89)		SDG2 Futibatinib 20 mg QD Japanese Patients (N=52)		SDG2 Futibatinib 20 mg QD ROW Patients (N=266)	
MedDRA Preferred Term	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)
Malignant neoplasm progression	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
Malignant pleural effusion	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
Metastases to central nervous system	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)
Oncologic complication	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
Tumour associated fever	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
Tumour pain	0	0	0	0	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)
Nervous system disorders	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	10 (11.2)	4 (4.5)	1 (1.9)	1 (1.9)	22 (8.3)	10 (3.8)
Aphasia	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Cerebral infarction	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
Cognitive disorder	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0
Dizziness	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0
Extrapyramidal disorder	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Focal dyscognitive seizures	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0
Guillain-Barre syndrome	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Hepatic encephalopathy	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Migraine	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	2 (0.8)	0
Transient ischaemic attack	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	4 (1.5)	0
Renal and urinary disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (2.3)	5 (1.9)
Acute kidney injury	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	3 (1.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (7.1)	0	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (3.8)	1 (1.9)	8 (3.0)	6 (2.3)
Bronchostenosis	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
Dyspnoea	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)
Pneumonitis	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Pneumothorax	0	0	1 (7.1)	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
Vascular disorders	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	6 (2.3)	3 (1.1)
Deep vein thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)
Hypertension	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

第 5.3.5.3.1 項 国内サブグループ解析 Table 14e.3.2.2.2.1 改変

Adverse event includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug.

Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).

Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0 or higher.

2.7.4.7.6　その他の重要な有害事象

2.7.4.7.6.1　特に注目すべき有害事象

本剤の AESI（網膜障害，高リン血症，肝毒性，爪の障害，PPES，発疹）（第 2.7.4.2.1.4.1 項）の日本人と外国人の発現割合を表 2.7.4.7.6.1-1 に示した．

表 2.7.4.7.6.1-1　特に注目すべき有害事象の概要（日本人と外国人）

	10059010 Futibatinib 20 mg QD (N=38)		TAS-120-101 Phase 2 (iCCA) Futibatinib 20 mg QD Japanese Patients (N=14)		TAS-120-101 Phase 2 (iCCA) Futibatinib 20 mg QD ROW Patients (N=89)		SDG2 Futibatinib 20 mg QD Japanese Patients (N=52)		SDG2 Futibatinib 20 mg QD ROW Patients (N=266)	
AESI term	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)	Any Grade (n %)	Grade >=3 (n %)
Subjects at least one AE	38 (100.0)	3 (7.9)	14 (100.0)	5 (35.7)	84 (94.4)	38 (42.7)	52 (100.0)	8 (15.4)	240 (90.2)	101 (38.0)
Hepatotoxicity	9 (23.7)	1 (2.6)	1 (7.1)	1 (7.1)	27 (30.3)	12 (13.5)	10 (19.2)	2 (3.8)	84 (31.6)	36 (13.5)
Hyperphosphataemia	38 (100.0)	2 (5.3)	14 (100.0)	4 (28.6)	80 (89.9)	28 (31.5)	52 (100.0)	6 (11.5)	228 (85.7)	69 (25.9)
Nail Disorders	4 (10.5)	0	9 (64.3)	1 (7.1)	39 (43.8)	1 (1.1)	13 (25.0)	1 (1.9)	81 (30.5)	3 (1.1)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (2.6)	0	3 (21.4)	1 (7.1)	19 (21.3)	4 (4.5)	4 (7.7)	1 (1.9)	44 (16.5)	10 (3.8)
Rash	3 (7.9)	0	0	0	9 (10.1)	0	3 (5.8)	0	24 (9.0)	0
Retinal Disorders	10 (26.3)	0	1 (7.1)	0	7 (7.9)	0	11 (21.2)	0	16 (6.0)	0

第 5.3.5.3.1 項 国内サブグループ解析 Table 14e.3.2.5.2.1 改変
Adverse event includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug.
Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0 or higher.

2.7.4.7.6.1.1　網膜障害

網膜障害の発現割合は Phase 2 集団の日本人と外国人には大きな差異がないが，10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団で発現割合が高かった．これは，サイクルごとの眼科検査が，TAS-120-101 試験では規定されていないのに対し，10059010 試験は規定されていることに起因する可能性が考えられる．網膜障害は，いずれの日本人集団でもグレード 3 以上は認めず，多くの事象は回復又は軽快し，1 名が本剤を減量した．

また，SOC 眼障害の発現割合は，Phase 2 集団の日本人が 50.0%，外国人が 48.3%，10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団が 28.9%，SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団の日本人が 34.6%，外国人が 34.6%であった（表 2.7.4.7.3-2）．Phase 2 集団（日本人 14 名，外国人 89 名）の日本人で発現割合が 5%以上高かった眼障害の PT は，長睫毛症（日本人 14.3%，外国人 3.4%．以下同順），点状角膜炎（7.1%，1.1%），潰瘍性角膜炎，結膜充血，硝子体出血（各 7.1%，0.0%）であった．SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団で外国人（266 名）より日本人（52 名）で発現割合が 5%以上高かった眼障害の PT は網膜下液（9.6%，1.1%）及び漿液性網膜剥離（5.8%，0.8%）であった（第 5.3.5.3.1 項 国内サブグループ解析 Table 14e.3.2.3.2.1）．

2.7.4.7.6.1.2　高リン血症

Phase 2 集団及び SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団において，高リン血症（PT 血中リン増加及び PT 高リン血症）は，外国人に比べ日本人で発現割合は 10%～14%程高かったが，グレード 3 以上の発現割合は外国人に比べ日本人で 3%～14%程低かった（表 2.7.4.7.6.1-1）．これは，第

2.7.4.2.1.4.1.2 項で述べたように，高リン血症は，試験間でグレード分類の基準が異なることに起因すると考えられる．なお，CTCAE v5.0 に基づいて再評価したところ，高リン血症の発現割合及びグレード 3 以上の発現割合は，日本人も外国人も同様であった（第 5.3.5.3.1 項 国内サブグループ解析 Table 14e.3.3.9.2.1 ）．

日本人での高リン血症治療薬の有効性を確認するため，SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団の日本人で，本剤を 2 サイクル以上投与し高リン血症治療薬を投与した患者（47 名）を対象に，高リン血症発現時の高リン血症治療薬投与による血清リン濃度の変動を評価した．血清リン濃度の平均値（SD）の推移は，高リン血症治療薬投与直前が 5.43（0.688）mg/dL，本剤最終投与時が 4.78（1.356）mg/dL，高リン血症治療薬最終投与時が 4.58（1.486）mg/dL であり，血清リン濃度の低下がみられた．また，高リン血症治療薬投与直前の血清リン濃度が 5.5 mg/dL 以上であった患者（21 名）では，血清リン濃度の平均値（SD）の推移は，高リン血症治療薬投与直前が 6.06（0.486）mg/dL，本剤最終投与時が 4.66（1.624）mg/dL，高リン血症治療薬最終投与時が 4.39（1.724）mg/dL であった（表 2.7.4.7.6.1.2-1）．

血清リン濃度の変化量は，患者間で大きく異なるベースラインの値に影響されることから適切な評価が難しいと考え，本剤を 2 サイクル以上投与し高リン血症治療薬を投与した患者（47 名）を対象とし，血清リン濃度が 5.5 mg/dL 未満に低下した患者の割合（達成率）を評価した．達成率は，本剤最終投与時が 72.3%（34 名），安全性追跡期間終了時が 97.9%（46 名），高リン血症治療薬最終投与時が 76.6%（36 名）であった（第 5.3.5.3.1 項 国内サブグループ解析 Table 14e.3.3.10.6）．このうち高リン血症治療薬を単剤投与した患者（37 名）を対象とした本剤最終投与時の達成率は 70.3%（26 名）で，本剤を減量した患者（16 名）の達成率は 93.8%（15 名），本剤を減量しなかった患者（21 名）の達成率が 52.4%（11 名）であった．高リン血症治療薬として，炭酸ランタン水和物が 26 名，セベラマー塩酸塩が 21 名，クエン酸第二鉄水和物 10 名に使用され，いずれの高リン血症治療薬も一定の効果があることを確認した（第 5.3.5.3.1 項 国内サブグループ解析 Table 14e.3.3.10.5 ）．

表 2.7.4.7.6.1.2-1　高リン血症治療薬を投与した患者の血清リン濃度（SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団の日本人）

	Last Value of Pi (mg/dL) On/Before the Start Date of the First Hyperphosphatemia Therapeutic Agent* (A)	Last Value of Pi (mg/dL) On/Before the Last Dose Date (B)	Change (B)-(A)	Last Value of Pi (mg/dL) On/Before the End Date of the Last Hyperphosphatemia Therapeutic Agent* (C)	Change (C)-(A)
Patients who used Hyperphosphatemia Therapeutic Agent*					
N	50	50	50	50	50
Mean (SD)	5.43 (0.676)	4.90 (1.423)	-0.52 (1.717)	4.60 (1.457)	-0.82 (1.747)
Median	5.30	5.10	-0.55	4.65	-0.80
Range[Min , Max]	[4.4, 7.4]	[1.5, 8.1]	[-4.8, 2.6]	[2.0, 8.1]	[-4.8, 2.6]
Patients who continued more than 1 cycle and used Hyperphosphatemia Therapeutic Agent*					
N	47	47	47	47	47
Mean (SD)	5.43 (0.688)	4.78 (1.356)	-0.65 (1.667)	4.58 (1.486)	-0.85 (1.782)
Median	5.30	5.00	-0.70	4.60	-0.80
Range[Min , Max]	[4.4, 7.4]	[1.5, 8.1]	[-4.8, 2.6]	[2.0, 8.1]	[-4.8, 2.6]

表 2.7.4.7.6.1.2-1　高リン血症治療薬を実施した患者の血清リン濃度（SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団の日本人）（続き）

	Last Value of Pi (mg/dL) On/Before the Start Date of the First Hyperphosphatemia Therapeutic Agent* (A)	Last Value of Pi (mg/dL) On/Before the Last Dose Date (B)	Change (B)-(A)	Last Value of Pi (mg/dL) On/Before the End Date of the Last Hyperphosphatemia Therapeutic Agent* (C)	Change (C)-(A)
Patients who continued more than 1 cycle with last value of Pi >= 5.5 mg/dL before the first start date of Hyperphosphatemia Therapeutic Agent*					
N	21	21	21	21	21
Mean (SD)	6.06 (0.486)	4.66 (1.624)	-1.40 (1.862)	4.39 (1.724)	-1.67 (1.917)
Median	5.90	4.80	-1.40	4.40	-1.80
Range[Min , Max]	[5.5, 7.4]	[2.0, 8.1]	[-4.8, 2.6]	[2.0, 8.1]	[-4.8, 2.6]

第 5.3.5.3.1 項 国内サブグループ解析 Table 14e.3.3.10.7

*Hyperphosphatemia Therapeutic Agents include 'LANTHANUM CARBONATE', 'LANTHANUM CARBONATE HYDRATE', 'SEVELAMER', 'SEVELAMER CARBONATE', 'SEVELAMER HYDROCHLORIDE', 'FERRIC CITRATE', 'FERRIC CITRATE HYDRATE', 'SUCROFERRIC OXYHYDROXIDE', 'CALCIUM ACETATE', 'CALCIUM CARBONATE'.

2.7.4.7.6.1.3　その他の特に注目すべき有害事象

肝毒性，爪の障害，PPES，発疹は，Phase 2 集団及び SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団で一貫して日本人で発現割合の高い傾向は認めず，日本人と外国人で発現割合に大きな違いはなかった（表 2.7.4.7.6.1-1）.

2.7.4.7.6.2　投与中止に至った有害事象

Phase 2 集団の日本人（14 名）及び外国人（89 名）では，投与中止に至った有害事象の発現割合は 7.1%（1 名）及び 7.9%（7 名）（以下同順）で，投与中止に至った副作用の発現割合は 7.1%（1 名）及び 1.1%（1 名）であった．日本人で発現した有害事象及び副作用はいずれも食道炎（各 7.1%及び 7.1%）であった.

10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団（38 名）では，投与中止に至った有害事象の発現割合は 2.6%（1 名）で，肺腫瘍血栓性微小血管症であった．投与中止に至った副作用はなかった.

SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団（日本人 52 名，外国人 266 名）で，外国人と比べ日本人の発現割合が 5%以上高い投与中止に至った有害事象及び副作用はなかった（第 5.3.5.3.1 項 国内サブグループ解析 Table 14e.3.2.3.9.1 及び Table14e.3.2.4.5.1）.

2.7.4.7.6.3　減量又は休薬に至った有害事象

Phase 2 集団の日本人（14 名）及び外国人（89 名）では，減量又は休薬に至った有害事象の発現割合は 71.4%及び 77.5%（以下同順）であった．日本人で発現割合が 5%以上の減量又は休薬に至った有害事象は高リン血症（21.4%及び 30.3%），食欲減退（21.4%及び 2.2%），PPES（7.1%及び 13.5%），ALT 増加（7.1%及び 10.1%），疲労，AST 増加（各 7.1%及び 9.0%），口内炎（7.1%及び 5.6%），発熱，貧血（各 7.1%及び 3.4%），血中クレアチニン増加，頭痛，爪囲炎（各 7.1%及び 1.1%），悪性胸水，潰瘍性角膜炎，倦怠感，食道炎，水疱性皮膚炎，胆管炎，爪変色，胆道感染，腸閉塞（各 7.1%及び 0.0%）であった．減量又は休薬に至った副作用の発現割合は 64.3%及び 66.3%であった．日本人で発現割合が 5%以上の減量又は休薬に至った副作用は高リン血症（21.4%及び 30.3%），食欲減退（14.3%及び 1.1%），PPES（7.1%及び 13.5%），疲労

（7.1%及び 7.9%），ALT 増加（7.1%及び 7.9%），AST 増加（7.1%及び 6.7%），口内炎（7.1%及び 5.6%），爪囲炎（7.1%及び 1.1%），潰瘍性角膜炎，倦怠感，食道炎，水疱性皮膚炎，胆管炎，爪変色，発熱（各 7.1%及び 0.0%）であった．

10059010 試験の本剤 20 mg QD 投与集団（38 名）で，減量又は休薬に至った有害事象の発現割合は 68.4%で，発現割合が 5%以上の減量又は休薬に至った有害事象は，高リン血症（23.7%），食欲減退（18.4%），ALT 増加（7.9%），インフルエンザ様疾患，爪囲炎（各 5.3%）であった．減量又は休薬に至った副作用の発現割合は 57.9%で，発現割合が 5%以上の減量又は休薬に至った副作用は，高リン血症（23.7%）食欲減退（18.4%），ALT 増加（7.9%），爪囲炎（5.3%）であった．

SDG2 の本剤 20 mg QD 投与集団（日本人 52 名，外国人 266 名）で，外国人と比べ日本人の発現割合が 5%以上高い減量又は休薬に至った有害事象及び副作用はいずれも食欲減退［(19.2%，1.9%）及び（17.3%，1.1%)］であった．（第 5.3.5.3.1 項 国内サブグループ解析 Table 14e.3.2.3.6.1 及び Table14e.3.2.4.6.1）.

2.7.4.8　　参考文献

1. Sootome H, Fujita H, Ito K, Ochiiwa H, Fujioka Y, Ito K, et al. Futibatinib is a novel irreversible FGFR 1–4 inhibitor that shows selective antitumor activity against FGFR-deregulated tumors. Cancer Res. 2020;80:4986-4997.

2.7.4.9 付録

2.7.4.9.1 フチバチニブの臨床試験の要約表

表 2.7.4.9.1-1 フチバチニブの安全性評価に関する臨床試験

Study ID *Phase*	**# of Study Centers - Location(s)**	**Study Population**	**Study Design**	**Dosing Regimen**	**# of Patients Enrolled**	**Subject Exposure** Dose Level: # pts	**Study Status** *Data Cut-off Date*
Clinical Studies in Patients with Cancer							
TAS-120-101 *Phase 1 Dose Escalation*	30 – USA 11 – Japan 7 - France 4 – Canada 4 - Spain 4 - UK 4 – South Korea 3 - Australia 3 - Italy 2 -Germany 2 – Portugal 2 - Taiwan 1 –Netherlands 1 – Hong Kong	Patients with advanced solid tumors, with or without FGFR abnormalities who have failed all standard therapies or for whom standard therapy does not exist	Open-label, nonrandomized study evaluating futibatinib (TAS-120) administered either QD or QOD; primary objective was establishment of the MTD/RP2D	Futibatinib: Administered at up to 10 escalating dose levels orally QD and QOD in 21-day treatment cycles	86	*QOD Regimen:* 8 mg: 6 16 mg: 3 24 mg: 3 36 mg: 3 56 mg: 3 80 mg: 5 120 mg: 4 160 mg: 8 200 mg: 7 *QD Regimen:* 4 mg: 4 8 mg: 5 16 mg: 14 20 mg: 7 24 mg: 14	Completed *12 July 2019*
Phase 1 Dose Expansion		Patients with histologically or cytologically confirmed, locally advanced, metastatic cancer with FGF/FGFR aberrations who have failed all standard therapies or for whom standard therapy does not exist	Evaluating futibatinib at a dose of 20 mg QD in six cohorts (eight groups) in CCA, gliomas, urothelial carcinoma, and basket cohorts with *FGF/FGFR* aberrations.	Futibatinib: 16 or 20 mg orally QD (continuous daily dosing) in 21-day cycles	197	*QD Regimen:* 16 mg: 27 20 mg: 170	Completed *01 October 2020*

表 2.7.4.9.1-1 フチバチニブの安全性評価に関する臨床試験（続き）

Study ID *Phase*	**# of Study Centers - Location(s)**	**Study Population**	**Study Design**	**Dosing Regimen**	**# of Patients Enrolled**	**Subject Exposure** Dose Level: # pts	**Study Status** *Data Cut-off Date*
Phase 2		Patients with histologically or cytologically confirmed, locally advanced, metastatic, unresectable iCCA harboring *FGFR2* gene fusions or other *FGFR2* rearrangements	Evaluating futibatinib at a dose of 20 mg QD in patients with iCCA harboring confirmed *FGFR2* gene fusions or other *FGFR2* rearrangements.	Futibatinib: 20 mg orally QD (continuous daily dosing) in 21-day cycles	103	*QD Regimen:* 20 mg: 103	Ongoing *01 October 2020*
10059010 *Phase 1 Dose Escalation*	4 - Japan	Advanced Solid Tumors	Open label, nonrandomized study conducted in Japan; primary objective was establishment of the MTD and/or RP2D of futibatinib.	Futibatinib: Orally QOD (Mon-Wed-Fri). Additionally, QD regimen was investigated per Investigator and Sponsor agreement.	39	*QOD Regimen:* 8 mg: 1 16 mg: 1 24 mg: 1 36 mg: 3 56 mg: 7 80 mg: 6 120 mg: 4 160 mg: 6 *QD Regimen:* 16 mg: 3 20 mg: 7	Complete [redacted] *20*[redacted]
Phase 1 Expansion		*FGFR*-positive gastric cancer, other *FGFR*-positive solid tumors	Open-label, nonrandomized study evaluating the safety, efficacy, PK, and pharmacodynamics of futibatinib in the target population.	The RD decided in the dose escalation phase was administered. This regimen was repeated every 21 days thereafter.	4	*QOD Regimen:* 56 mg: 5 80 mg: 3 120 mg: 3 *QD Regimen:* 16 mg: 2 20 mg: 31	Complete [redacted] *20*[redacted]

表 2.7.4.9.1-1 フチバチニブの安全性評価に関する臨床試験（続き）

Study ID *Phase*	**# of Study Centers - Location(s)**	**Study Population**	**Study Design**	**Dosing Regimen**	**# of Patients Enrolled**	**Subject Exposure** Dose Level: # pts	**Study Status** *Data Cut-off Date*
Clinical Pharmacology Studies in Healthy Volunteers							
TAS-120- 102 *Phase 1*	1 - Canada	Healthy Volunteers	Food effect study	Treatment A: Single 20-mg dose under fasted conditions Treatment B: Single 20-mg dose under fed conditions Sequence 1: Treatment A followed by Treatment B Sequence 2: Treatment B followed by Treatment A	17	1×20 mg: 17 2×20 mg: 15	Complete [redacted] *20*
TAS-120- 103 *Phase 1*	1 - USA	Healthy Volunteers	Study assessing the PK interaction between futibatinib and itraconazole/rifampin	Part 1 Treatment A: A single oral dose of 20 mg futibatinib administered on Day 1 in Period 1 (Reference) Treatment B: Multiple oral doses of 200 mg itraconazole administered QD on Days 1 - 6 with coadministration of a single oral dose of 20 mg futibatinib on Day 5 in Period 2 (Test) Part 2 Treatment C: A single oral dose of 20 mg futibatinib administered on Day 1 in Period 1 (Reference) Treatment D: Multiple oral doses of 600 mg rifampin administered QD on Days 1 - 9 with coadministration of a single oral dose of 20 mg futibatinib on Day 8 in Period 2 (Test)	40	*Part 1* A – 20 mg futibatinib: 20 B – single dose 20 mg futibatinib/mult. doses 200 mg itraconazole: 20 *Part 2* C - 20 mg futibatinib: 20 D – single dose 20 mg futibatinib/mult. doses 600 mg rifampin: 20	Complete [redacted] *20*

表 2.7.4.9.1-1 フチバチニブの安全性評価に関する臨床試験（続き）

Study ID *Phase*	**# of Study Centers - Location(s)**	**Study Population**	**Study Design**	**Dosing Regimen**	**# of Patients Enrolled**	**Subject Exposure** Dose Level: # pts	**Study Status** *Data Cut-off Date*
TAS-120-104 *Phase 1*	1 - USA	Healthy Volunteers	Study assessing the PK interaction between futibatinib and lansoprazole	Period 1: Single dose of 20 mg futibatinib administered on D1 Period 2: Multiple doses of 60 mg lansoprazole QD on D1-D5, and single dose 20 mg futibatinib on D5.	20	*Period 1* 20 mg futibatinib: 20 *Period 2* Mult. doses 60 mg lansoprazole/ single dose 20 mg futibatinib: 20	Complete [redacted] *20*
TAS-120- 105 *Phase 1*	1 - USA	Healthy Volunteers	Study assessing the PK interaction between futibatinib and midazolam	*Period 1* Treatment A: Single dose of 2 mg midazolam on D1 *Period 2* Treatment B: Multiple oral doses of 20 mg futibatinib QD on D1-D7 with coadministration of single oral dose of 2 mg midazolam on D7	24	*Period 1* 2 mg midazolam: 24 *Period 2* Mult. doses 20 mg futibatinib/ single dose 20 mg midazolam: 24	Complete [redacted] *20*
TAS-120- 106 *Phase 1*	1 - USA	Healthy Male Volunteers	Study assessing the absorption, metabolism, elimination, and mass balance of futibatinib	A total dose of 20 mg (~100 µCi) [^{14}C]-futibatinib (20 mg/45 mL oral solution) was administered orally on Day 1 following an overnight fast.	6	20 mg [^{14}C]-futibatinib: 6	Complete [redacted] *20*

表 2.7.4.9.1-1 フチバチニブの安全性評価に関する臨床試験（続き）

Study ID *Phase*	**# of Study Centers - Location(s)**	**Study Population**	**Study Design**	**Dosing Regimen**	**# of Patients Enrolled**	**Subject Exposure** Dose Level: # pts	**Study Status** *Data Cut-off Date*
TAS-120-107 *Phase 1*	1 - USA	Healthy Volunteers	Study assessing the effect of futibatinib on QT/QTc intervals	Treatment A: 20 mg futibatinib Treatment B: 80 mg futibatinib Treatment C: Placebo Treatment D: 400 mg moxifloxacin	48	Futibatinib 20 mg: 45 Futibatinib 80 mg: 47 (All 48 subjects received at least 1 dose of futibatinib)	Complete [redacted] *20[redacted]*
10059020 *Phase 1*	1 - Japan	Healthy Male Volunteers	Phase 1 PK/bioequivalence study between tablet and capsule formulations	20 mg QD futibatinib on D1 and D8	24	Futibatinib 20 mg: 24	Complete [redacted] *20[redacted]*

第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 Part 1 CSR，第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 Part 2 CSR，第 5.3.3.2.1 項 10059010 CSR，第 5.3.1.1.1 項 TAS-120-102 CSR，第 5.3.3.4.1 項 TAS-120-103 CSR，第 5.3.3.4.2 項 TAS-120-104 CSR，第 5.3.3.4.3 項 TAS-120-105 CSR，第 5.3.3.1.1 項 TAS-120-106 CSR，第 5.3.3.1.2 項 TAS-120-107 CSR，第 5.3.1.2.1 項 10059020 CSR，第 5.3.5.3.1 項 ISS SAP version 2.0 改変，

Abbreviations: D=Day; Fri=Friday; FVFP=first visit first patient; Mon=Monday; RD=recommended dose; RP2D=recommended Phase 2 Dose; USA=United States of America; Wed=Wednesday

2.7.4.9.2 死亡一覧表

表 2.7.4.9.2-1 フチバチニブ最終投与から 30 日以内に死亡した患者一覧表（SDG1 及び SDG2）

Trial	Patient ID[a]	Age (yrs)	Sex	Dose (mg)	Duration of exposure (Days)	Period in which Death Occurred[bc]	Diagnosis	Cause of Death	Location of Narrative Description
10059010	[redacted]	6	[redacted]	16 mg QD	507	Within 30 days of last dose	Uterine myoma	Unknown	第 5.3.3.2.1 項 10059010 試験 総括報告書 14.3.3
		5		20 mg QD	5	Within 30 days of last dose	Esophageal Cancer	Unknown	
		7		56 mg QOD	29	Within 30 days of last dose	Colorectum	Unknown	
		5		80 mg QOD	6	Within 30 days of last dose	Penis carcinoma	Unknown	
		6		80 mg QOD	17	Within 30 days of last dose	Urothelial carcinoma	Unknown	
		5		20 mg QD	90	Within 30 days of last dose	Gastric cancer	PD	
		4		20 mg QD	163	Within 30 days of last dose	Gastric cancer	PD	
		6		20 mg QD	40	Within 30 days of last dose[d]	Gastric cancer	PD	
		6		20 mg QD	49	Within 30 days of last dose	Gastric cancer	PD	
		5		80 mg QOD	64	Within 30 days of last dose	Biliary tract	PD	
TAS-120-101 Esc	[redacted]	8	[redacted]	120 mg QOD	52	Within 30 days of last dose	Urothelial cancer	PD	第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1 14.3.3
		4		200 mg QOD	34	Within 30 days of last dose	Breast cancer	PD	

表 2.7.4.9.2-1　フチバチニブ最終投与から 30 日以内に死亡した患者一覧表（SDG1 及び SDG2）（続き）

Trial	Patient ID[a]	Age (yrs)	Sex	Dose (mg)	Duration of exposure (Days)	Period in which Death Occurred[bc]	Diagnosis	Cause of Death	Location of Narrative Description
TAS-120-101 Esc	[redacted]	6	[redacted]	24 mg QD	13	Within 30 days of last dose	Endometrial cancer	PD	第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1 14.3.3
	[redacted]	6	[redacted]	16 mg QD	2	Within 30 days of last dose	Urothelial cancer	PD	
	[redacted]	4	[redacted]	160 mg QOD	159	Within 30 days of last dose	Intrahepatic cholangiocarcinoma	PD	
	[redacted]	5	[redacted]	16 mg QD	1	Within 30 days of last dose	Breast cancer	PD	
	[redacted]	3	[redacted]	200 mg QOD	36	Within 30 days of last dose	Esophageal cancer	PD	
TAS-120-101 Exp	[redacted]	5	[redacted]	20 mg QD	81	Within 30 days of last dose	Urothelial cancer	PD	
	[redacted]	6	[redacted]	20 mg QD	71	Within 30 days of last dose	Intrahepatic cholangiocarcinoma	PD	
	[redacted]	3	[redacted]	20 mg QD	42	Within 30 days of last dose	Cholangiocarcinoma	PD	
	[redacted]	5	[redacted]	20 mg QD	125	Within 30 days of last dose	Cholangiocarcinoma	Unknown	
	[redacted]	6	[redacted]	20 mg QD	18	Within 30 days of last dose	Cholangiocarcinoma	PD	
	[redacted]	5	[redacted]	20 mg QD	63	Within 30 days of last dose	Cholangiocarcinoma	Unknown	
	[redacted]	6	[redacted]	20 mg QD	104	Within 30 days of last dose	Cholangiocarcinoma	Adverse Event	
	[redacted]	7	[redacted]	20 mg QD	62	Within 30 days of last dose	Gallbladder cancer	PD	
	[redacted]	4	[redacted]	20 mg QD	116	Within 30 days of last dose	Breast cancer	PD	
	[redacted]	5	[redacted]	20 mg QD	154	Within 30 days of last dose	Cholangiocarcinoma	PD	

表 2.7.4.9.2-1　フチバチニブ最終投与から 30 日以内に死亡した患者一覧表（SDG1 及び SDG2）（続き）

Trial	Patient ID[a]	Age (yrs)	Sex	Dose (mg)	Duration of exposure (Days)	Period in which Death Occurred[bc]	Diagnosis	Cause of Death	Location of Narrative Description
TAS-120-101 Exp	[redacted]	7	[redacted]	20 mg QD	46	Within 30 days of last dose	Urothelial carcinoma	PD	第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1 14.3.3
	[redacted]	7	[redacted]	20 mg QD	42	Within 30 days of last dose	Endometrial cancer	PD	
	[redacted]	3	[redacted]	20 mg QD	42	Within 30 days of last dose	Urothelial cancer	PD	
	[redacted]	4	[redacted]	20 mg QD	21	Within 30 days of last dose	Breast cancer	PD	
	[redacted]	5	[redacted]	20 mg QD	27	Within 30 days of last dose	Gastric cancer	PD	
	[redacted]	5	[redacted]	20 mg QD	147	Within 30 days of last dose	Gastric cancer	PD	
	[redacted]	6	[redacted]	20 mg QD	20	Within 30 days of last dose	Gastric cancer	PD	
	[redacted]	4	[redacted]	20 mg QD	8	Within 30 days of last dose	Breast cancer	PD	
TAS-120-101 Phase 2	[redacted]	5	[redacted]	20 mg QD	148	Within 30 days of last dose	Cholangiocarcinoma	PD	第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 14.3.3
	[redacted]	4	[redacted]	20 mg QD	245	Within 30 days of last dose	Cholangiocarcinoma	PD	
	[redacted]	3	[redacted]	20 mg QD	145	Within 30 days of last dose	Cholangiocarcinoma	PD	

第 5.3.5.3.1 項 ISS Listing 16.4.1.1, 第 5.3.7.5 項 10059010 CSR Listing BG1-020L-2, 10059010 CSR Listing BG2-020L-2, 第 5.3.7.9 項 TAS-120-101 CSR Listing 16.2.4.1A, TAS-120-101 CSR Listing 16.2.4.1B, TAS-120-101 CSR Listing 16.2.4.4A, TAS-120-101 CSR Listing 16.2.4.4B, TAS-120-101 CSR Listing 16A.2.4.1, TAS-120-101 CSR Listing 16A.2.4.2, TAS-120-101 CSR Listing 16A.2.7.4, TAS-120-101 CSR Listing 16A.2.7.7, 第 5.3.7.10 項 TAS- 120-101 CSR Listing 16B.2.4.1, TAS-120-101 CSR Listing 16B.2.4.3, TAS-120-101 CSR Listing 16B.2.5.3, TAS-120-101 CSR Listing 16B.2.7.4 改変

Abbreviations: Esc=dose escalation; Exp=dose expansion; F=female; M=male; PD=clinical or radiological disease progression

[a] Patient [redacted] and patient [redacted] died from SAEs of disease progression within 30 days of last dose of futibatinib. No patient narrative is provided.

[b] No patients died while receiving study treatment

[c] Patient [redacted] died within 30 days of last dose of futibatinib due to radiological disease progression, but had entered the survival follow-up period due to starting new therapy. No patient narrative is provided.

表 2.7.4.9.2-2 死亡に至った有害事象一覧表

Japanese Patients Study Number/ Dose(mg)/ Subject ID/ Race Gender/ Age	Date of First Dose/ Last Dose/ Duration (d)/ Relative Day	AE Onset Date/ Resolution Date/ Duration (d)/ Causal Relationship	System Organ Class/ Preferred Term	SAE, Criteria/Grade/Action Taken	Outcome
10059010/ 16 QD/ [redacted]/ ASIAN [redacted]/ 6[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 507/ 508	20[redacted]/ 20[redacted]/ 11/ NOT RELATED	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/ Tumour haemorrhage	Y, 1,1/5/	FATAL
10059010/ 20 QD/ [redacted]/ ASIAN [redacted]/ 5[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 5/ 20	20[redacted]/ 20[redacted]/ 5/ NOT RELATED	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Bronchostenosis	Y, 1,1/5/	FATAL
10059010/ 56 QOD/ [redacted]/ ASIAN [redacted]/ 7[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 29/ 56	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	General disorders and administration site conditions/ Disease progression	Y, 1/5/	FATAL
10059010/ 80 QOD/ [redacted]/ ASIAN [redacted]/ 5[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 6/ 31	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	General disorders and administration site conditions/ Disease progression	Y, 1/5/	FATAL
10059010/ 80 QOD/ [redacted]/ ASIAN [redacted]/ 6[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 17/ 24	20[redacted]/ 20[redacted]/ 4/ NOT RELATED	General disorders and administration site conditions/ Disease progression	Y, 1,1/5/	FATAL

表 2.7.4.9.2-2　死亡に至った有害事象一覧表（続き）

Japanese Patients Study Number/ Dose(mg)/ Subject ID/ Race Gender/ Age	Date of First Dose/ Last Dose/ Duration (d)/ Relative Day	AE Onset Date/ Resolution Date/ Duration (d)/ Causal Relationship	System Organ Class/ Preferred Term	SAE, Criteria/Grade/Action Taken	Outcome
10059010/ 20 QD/ [redacted]/ ASIAN [redacted]/ 5[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 90/ 96	20[redacted]/ 20[redacted]/ 23/ NOT RELATED	Gastrointestinal disorders/ Intestinal obstruction	Y, 1,1/5/	FATAL
	20[redacted]/ 20[redacted]/ 90/ 98	20[redacted]/ 20[redacted]/ 21/ NOT RELATED	Nervous system disorders/ Cerebral infarction	Y, 1,1/5/	FATAL
10059010/ 20 QD/ [redacted]/ ASIAN [redacted]/ 4[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 163/ 164	20[redacted]/ 20[redacted]/ 2/ NOT RELATED	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/ Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy	Y, 1,3,1,3/5/DRUG WITHDRAWN	FATAL
10059010/ 20 QD/ [redacted]/ ASIAN [redacted]/ 6[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 49/ 49	20[redacted]/ 20[redacted]/ 6/ NOT RELATED	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/ Malignant neoplasm progression	Y, 1,1/5/	FATAL
10059010/ 80 QOD/ [redacted]/ ASIAN [redacted]/ 5[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 64/ 73	20[redacted]/ 20[redacted]/ 15/ NOT RELATED	General disorders and administration site conditions/ Disease progression	Y, 1,1/5/	FATAL
TPU-TAS120-101-b/ 20 QD/ [redacted]/ ASIAN [redacted]/ 5[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 270/ 291	20[redacted]/ 20[redacted]/ 21/ NOT RELATED	General disorders and administration site conditions/ Disease progression	Y, 3,1/5/DOSE CHANGED,DOSE CHANGED	FATAL NOT NOT

表 2.7.4.9.2-2 死亡に至った有害事象一覧表（続き）

ROW Patients Study Number/ Dose(mg)/ Subject ID/ Race Gender/ Age	Date of First Dose/ Last Dose/ Duration (d)/ Relative Day	AE Onset Date/ Resolution Date/ Duration (d)/ Causal Relationship	System Organ Class/ Preferred Term	SAE, Criteria/Grade/Action Taken	Outcome
TPU-TAS120-101/ 20 QD/ [redacted]/ WHITE [redacted]/ 5[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 98/ 128	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	General disorders and administration site conditions/ Disease progression	Y, 1/5/DOSE NOT CHANGED	FATAL
TPU-TAS120-101/ 120 QOD/ [redacted]/ WHITE [redacted]/ 8[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 52/ 59	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Respiratory distress	Y, 1,3/5/DOSE NOT CHANGED	FATAL
TPU-TAS120-101-a1/ 20 QD/ [redacted]/ WHITE [redacted]/ 5[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 81/ 109	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	General disorders and administration site conditions/ Disease progression	Y, 1/5/DOSE NOT CHANGED	FATAL
TPU-TAS120-101-a1/ 20 QD/ [redacted]/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN[redacted]/ 6[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 71/ 78	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	Hepatobiliary disorders/ Hepatic failure	Y, 1/5/DOSE NOT CHANGED	FATAL
TPU-TAS120-101-a1/ 20 QD/ [redacted]/ WHITE [redacted]/ 3[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 42/ 47	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	General disorders and administration site conditions/ Disease progression	Y, 1/5/DOSE NOT CHANGED	FATAL

表 2.7.4.9.2-2 死亡に至った有害事象一覧表（続き）

ROW Patients Study Number/ Dose(mg)/ Subject ID/ Race Gender/ Age	Date of First Dose/ Last Dose/ Duration (d)/ Relative Day	AE Onset Date/ Resolution Date/ Duration (d)/ Causal Relationship	System Organ Class/ Preferred Term	SAE, Criteria/Grade/Action Taken	Outcome
TPU-TAS120-101-a1/ 20 QD/ [redacted]/ WHITE [redacted]/ 6[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 18/ 29	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	General disorders and administration site conditions/ Disease progression	Y, 1/5/DOSE NOT CHANGED	FATAL
TPU-TAS120-101-a1/ 20 QD/ [redacted]/ WHITE [redacted]/ 5[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 63/ 88	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	General disorders and administration site conditions/ Death	Y, 1/5/DOSE NOT CHANGED	FATAL
TPU-TAS120-101-a1/ 20 QD/ [redacted]/ WHITE [redacted]/ 6[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 104/ 131	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	Renal and urinary disorders/ Acute kidney injury	Y, 1/5/DOSE NOT CHANGED	FATAL
TPU-TAS120-101-a1/ 20 QD/ [redacted]/ WHITE [redacted]/ 7[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 62/ 70	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Respiratory failure	Y, 1/5/DOSE NOT CHANGED	FATAL
TPU-TAS120-101-a1/ 20 QD/ [redacted]/ WHITE [redacted]/ 6[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 43/ 74	20[redacted]/ 20[redacted]/ 3/ NOT RELATED	Renal and urinary disorders/ Acute kidney injury	Y, 1/5/DOSE NOT CHANGED	FATAL

表 2.7.4.9.2-2 死亡に至った有害事象一覧表（続き）

ROW Patients Study Number/ Dose(mg)/ Subject ID/ Race Gender/ Age	Date of First Dose/ Last Dose/ Duration (d)/ Relative Day	AE Onset Date/ Resolution Date/ Duration (d)/ Causal Relationship	System Organ Class/ Preferred Term	SAE, Criteria/Grade/Action Taken	Outcome
TPU-TAS120-101-a1/ 20 QD/ [redacted]/ ASIAN [redacted]/ 4[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 116/ 140	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	General disorders and administration site conditions/ Disease progression	Y, 1/5/DOSE NOT CHANGED	FATAL
TPU-TAS120-101-a1/ 20 QD/ [redacted]/ WHITE [redacted]/ 5[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 154/ 180	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	Hepatobiliary disorders/ Hepatic failure	Y, 1,3/5/DOSE NOT CHANGED	FATAL
TPU-TAS120-101-b/ 20 QD/ [redacted]/ NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER [redacted]/ 5[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 148/ 162	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	Gastrointestinal disorders/ Ascites	Y, 1,3/5/DOSE NOT CHANGED	FATAL
	20[redacted]/ 20[redacted]/ 148/ 162	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	Metabolism and nutrition disorders/ Decreased appetite	Y, 1,3/5/DOSE NOT CHANGED	FATAL
	20[redacted]/ 20[redacted]/ 148/ 162	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	Metabolism and nutrition disorders/ Dehydration	Y, 1,3/5/DOSE NOT CHANGED	FATAL
	20[redacted]/ 20[redacted]/ 148/ 162	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/ Oncologic complication	Y, 1,3/5/DOSE NOT CHANGED	FATAL

表 2.7.4.9.2-2 死亡に至った有害事象一覧表（続き）

ROW Patients Study Number/ Dose(mg)/ Subject ID/ Race Gender/ Age	Date of First Dose/ Last Dose/ Duration (d)/ Relative Day	AE Onset Date/ Resolution Date/ Duration (d)/ Causal Relationship	System Organ Class/ Preferred Term	SAE, Criteria/Grade/Action Taken	Outcome
TPU-TAS120-101-b/ 20 QD/ [redacted]/ WHITE [redacted]/ 3[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 145/ 156	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	General disorders and administration site conditions/ Disease progression	Y, 1/5/DOSE NOT CHANGED	FATAL
TPU-TAS120-101/ 200 QOD/ [redacted]/ UNKNOWN [redacted]/ 4[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 34/ 51	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	General disorders and administration site conditions/ Disease progression	Y, 1/5/DOSE NOT CHANGED	FATAL
TPU-TAS120-101/ 24 QD/ [redacted]/ WHITE [redacted]/ 6[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 13/ 36	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	General disorders and administration site conditions/ Disease progression	Y, 1/5/DOSE NOT CHANGED	FATAL
TPU-TAS120-101/ 16 QD/ [redacted]/ WHITE [redacted]/ 6[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 2/ 7	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	General disorders and administration site conditions/ Disease progression	Y, 1/5/DOSE NOT CHANGED	FATAL
TPU-TAS120-101/ 16 QD/ [redacted]/ WHITE [redacted]/ 5[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ 12	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Respiratory failure	Y, 1/5/DOSE NOT CHANGED	FATAL

表 2.7.4.9.2-2　死亡に至った有害事象一覧表（続き）

ROW Patients Study Number/ Dose(mg)/ Subject ID/ Race Gender/ Age	Date of First Dose/ Last Dose/ Duration (d)/ Relative Day	AE Onset Date/ Resolution Date/ Duration (d)/ Causal Relationship	System Organ Class/ Preferred Term	SAE, Criteria/Grade/Action Taken	Outcome
TPU-TAS120-101-a1/ 20 QD/ [redacted]/ UNKNOWN [redacted]/ 7[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 66/ 67	20[redacted]/ 20[redacted]/ 46/ NOT RELATED	General disorders and administration site conditions/ Disease progression	Y, 3,1/5/DOSE CHANGED,DOSE CHANGED	FATAL NOT NOT
	20[redacted]/ 20[redacted]/ 66/ 67	20[redacted]/ 20[redacted]/ 46/ NOT RELATED	General disorders and administration site conditions/ General physical health deterioration	Y, 3,1/5/DOSE CHANGED,DOSE CHANGED	FATAL NOT NOT
TPU-TAS120-101-a1/ 20 QD/ [redacted]/ UNKNOWN [redacted]/ 7[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 46/ 46	20[redacted]/ 20[redacted]/ 9/ NOT RELATED	Gastrointestinal disorders/ Gastrointestinal haemorrhage	Y, 3,1/5/DRUG WITHDRAWN,DOSE CHANGED	FATAL NOT
TPU-TAS120-101-a1/ 20 QD/ [redacted]/ WHITE [redacted]/ 7[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 42/ 50	20[redacted]/ 20[redacted]/ 3/ NOT RELATED	Gastrointestinal disorders/ Small intestinal haemorrhage	Y, 3,1,2,3/5/DOSE CHANGED,DOSE CHANGED	FATAL NOT NOT
TPU-TAS120-101-a1/ 20 QD/ [redacted]/ UNKNOWN [redacted]/ 3[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 42/ 64	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	General disorders and administration site conditions/ Disease progression	Y, 1/5/DOSE NOT CHANGED	FATAL
TPU-TAS120-101-a1/ 20 QD/ [redacted]/ WHITE [redacted]/ 4[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 21/ 36	20[redacted]/ 20[redacted]/ 9/ NOT RELATED	General disorders and administration site conditions/ Disease progression	Y, 3,1/5/DOSE CHANGED,DOSE CHANGED	FATAL NOT NOT

表 2.7.4.9.2-2 死亡に至った有害事象一覧表（続き）

ROW	Patients					
Study Number/ Dose(mg)/ Subject ID/ Race Gender/ Age	Date of First Dose/ Last Dose/ Duration (d)/ Relative Day	AE Onset Date/ Resolution Date/ Duration (d)/ Causal Relationship	System Organ Class/ Preferred Term		SAE, Criteria/Grade/Action Taken	Outcome
TPU-TAS120-101-a1/ 20 QD/ [redacted]/ WHITE [redacted]/ 6[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 97/ 131	20[redacted]/ 20[redacted]/ 2/ NOT RELATED	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Acute pulmonary oedema		Y, 2,3,1,2/5/DRUG WITHDRAWN,DOSE NOT CHANGED	FATAL
TPU-TAS120-101-a1/ 20 QD/ [redacted]/ WHITE [redacted]/ 5[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 27/ 28	20[redacted]/ 20[redacted]/ 12/ NOT RELATED	Gastrointestinal disorders/ Pancreatitis acute		Y, 3,1/5/DRUG WITHDRAWN,DOSE NOT CHANGED	FATAL
TPU-TAS120-101-b/ 20 QD/ [redacted]/ UNKNOWN [redacted]/ 6[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 26/ 48	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	General disorders and administration site conditions/ Disease progression		Y, 1/5/DOSE NOT CHANGED	FATAL
TPU-TAS120-101-b/ 20 QD/ [redacted]/ ASIAN [redacted]/ 3[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 84/ 112	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1/ NOT RELATED	General disorders and administration site conditions/ Disease progression		Y, 1/5/DOSE NOT CHANGED	FATAL
TPU-TAS120-101-b/ 20 QD/ [redacted]/ WHITE [redacted]/ 5[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 14/ 29	20[redacted]/ 20[redacted]/ 16/ NOT RELATED	General disorders and administration site conditions/ Disease progression		Y, 3,1/5/DOSE CHANGED,DOSE NOT CHANGED	FATAL

表 2.7.4.9.2-2 死亡に至った有害事象一覧表（続き）

ROW	Patients					
	Study Number/					
	Dose(mg)/	Date of First Dose/	AE Onset Date/			
	Subject ID/	Last Dose/	Resolution Date/			
	Race Gender/	Duration (d)/	Duration (d)/	System Organ Class/	SAE,	
	Age	Relative Day	Causal Relationship	Preferred Term	Criteria/Grade/Action Taken	Outcome
1	TPU-TAS120-101/	20[redacted]/	20[redacted]/	Gastrointestinal disorders/	Y,	FATAL
	200 QOD/	20[redacted]/	20[redacted]/	Haematemesis	3,1/5/DOSE	NOT
	[redacted]/	36/	13/		CHANGED,DOSE	NOT
	WHITE [redacted]/	32	NOT RELATED		CHANGED	
	3[redacted]					
2	TPU-TAS120-101-a1/	20[redacted]/	20[redacted]/	Neoplasms benign, malignant and unspecified	Y,	FATAL
	20 QD/	20[redacted]/	20[redacted]/	(incl cysts and polyps)/	1/5/DOSE NOT CHANGED	
	[redacted]/	147/	1/	Malignant neoplasm progression		
	ASIAN [redacted]/	163	NOT RELATED			
	5[redacted]					
3	TPU-TAS120-101-a1/	20[redacted]/	20[redacted]/	General disorders and administration site	Y,	FATAL
	20 QD/	20[redacted]/	20[redacted]/	conditions/	1/5/DOSE NOT CHANGED	
	[redacted]/	20/	8/	Disease progression		
	ASIAN [redacted]/	28	NOT RELATED			
	6[redacted]					

表 2.7.4.9.2-2 死亡に至った有害事象一覧表（続き）

ROW	Patients					
Study Number/						
Dose(mg)/	Date of First Dose/	AE Onset Date/				
Subject ID/	Last Dose/	Resolution Date/				
Race Gender/	Duration (d)/	Duration (d)/	System Organ Class/	SAE,		
Age	Relative Day	Causal Relationship	Preferred Term	Criteria/Grade/Action Taken		Outcome
TPU-TAS120-101-a1/	20[redacted]/	20[redacted]/	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/	Y,		FATAL
20 QD/	20[redacted]/	20[redacted]/	Dyspnoea	3,1/5/DOSE	NOT	
[redacted]/	8/	15/		CHANGED,DOSE	NOT	
ASIAN[redacted]/	8	NOT RELATED		CHANGED		
4[redacted]						

第 5.3.5.3.1 項 TAS-120 に係る追加解析：統計解析報告書 Version1.0 Listing16e-9-1-2

* indicates AE that occur before the initiation of TAS-120 medication administration, or more than 30 days after the last dose of study medication.

Duration of treatment (days) = date of last dose – date of first dose + 1.

Duration of AE (days) = AE resolution date – AE onset date + 1.

Relative Day (days) = AE onset date – date of first dose +1.

SAE Criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires inpatient hospitalization or prolongation of exiting hospitalization, 4=Persistent or significant disability or incapacity, 5=Congenital anomaly/birth defect, 6=Important medical events.

Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0 or higher.

Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 per Protocol.

2.7.4.9.3 サブグループ別有害事象の要約表

表 2.7.4.9.3-1 65 歳未満の患者と比較して 65 歳以上の患者で発現割合が 5%以上高かった年齢層別有害事象の要約（SDG1）

PT	SDG1 20 mg QD(N=145)			
	Total		Grade ≥3	
	<65 years n (%)	≥65 years n (%)	<65 years n (%)	≥65 years n (%)
ALL	**114 (100)**	**31 (100)**	**88 (77.2)**	**23 (74.2)**
Thrombocytopenia	9 (7.9)	4 (12.9)	2 (1.8)	0
Dry eye	17 (14.9)	8 (25.8)	1 (0.9)	0
Vision Blurred	8 (7.0)	5 (16.1)	0	0
Dry mouth	34 (29.8)	11 (35.5)	0	0
Stomatitis	27 (23.7)	9 (29.0)	5 (4.4)	4 (12.9)
Fatigue	34 (29.8)	11 (35.5)	8 (7.0)	3 (9.7)
Oedema peripheral	12 (10.5)	7 (22.6)	0	0
Pyrexia	12 (10.5)	5 (16.1)	0	1 (3.2)
Urinary tract infection	15 (13.2)	9 (29.0)	1 (0.9)	2 (6.5)
Blood creatinine phosphokinase increased	9 (7.9)	4 (12.9)	3 (2.6)	0
Weight decreased	18 (15.8)	9 (29.0)	4 (3.5)	1 (3.2)
Decreased appetite	20 (17.5)	9 (29.0)	1 (0.9)	2 (6.5)
Hyponatremia	8 (7.0)	9 (29.0)	5 (4.4)	6 (19.4)
Hypophosphataemia	14 (12.3)	7 (22.6)	6 (5.3)	4 (12.9)
Dysgeusia	17 (14.9)	9 (29.0)	0	0
Peripheral sensory neuropathy	9 (7.9)	4 (12.9)	1 (0.9)	0
Nail discolouration	10 (8.8)	8 (25.8)	0	0
Nail disorder	12 (10.5)	6 (19.4)	0	0
Onycholysis	14 (12.3)	8 (25.8)	0	0
Onychomadesis	11 (9.6)	8 (25.8)	1 (0.9)	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	23 (20.2)	10 (32.3)	5 (4.4)	3 (9.7)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.230.1

Note: PTs reported in ≥5% of patients in both age subgroups, and in which incidence in patients ≥65 years of age is ≥5% higher than reported in patients <65 years of age are summarized.

表 2.7.4.9.3-2　65 歳未満の患者と比較して 65 歳以上の患者で発現割合が 5%以上高かった年齢層別副作用の要約（SDG1）

PT	SDG1 20 mg QD(N=145)			
	Total		Grade ≥3	
	<65 years n (%)	≥65 years n (%)	<65 years n (%)	≥65 years n (%)
ALL	**113 (99.1)**	**30 (96.8)**	**65 (57.0)**	**14 (45.2)**
Dry eye	15 (13.2)	6 (19.3)	1 (0.9)	0
Vision blurred	6 (5.3)	4 (12.9)	0	0
Nausea	15 (13.2)	7 (22.6)	2 (1.8)	0
Weight decreased	8 (7.0)	5 (16.1)	3 (2.6)	0
Decreased appetite	10 (8.8)	5 (16.1)	0	0
Dysgeusia	15 (13.2)	9 (29.0)	0	0
Nail discolouration	9 (7.9)	8 (25.8)	0	0
Nail disorder	12 (10.5)	6 (19.4)	0	0
Onycholysis	14 (12.3)	8 (25.8)	0	0
Onychomadesis	11 (9.6)	7 (22.6)	1 (0.9)	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	22 (19.3)	10 (32.3)	5 (4.4)	3 (9.7)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.234.1

Note: PTs reported in ≥5% of patients in both age subgroups, and in which incidence in patients ≥65 years of age is ≥5% higher than reported in patients <65 years of age are summarized.

表 2.7.4.9.3-3　65 歳未満の患者と比較して 65 歳以上の患者における発現割合が 5%以上高かった年齢層別の有害事象の要約（SDG2：本剤 20 mg QD 投与集団）

PT	SDG2 20 mg QD(N=318)			
	Total		Grade ≥3	
	<65 years n (%)	≥65 years n (%)	<65 years n (%)	≥65 years n (%)
ALL	**227 (99.1)**	**89 (100)**	**166 (72.5)**	**62 (69.7)**
Dry eye	24 (10.5)	15 (16.9)	1 (0.4)	0
Stomatitis	38 (16.6)	20 (22.5)	7 (3.1)	4 (4.5)
Oedema peripheral	19 (8.3)	13 (14.6)	0	0
Urinary tract infection	20 (8.7)	14 (15.7)	1 (0.4)	3 (3.4)
Decreased appetite	48 (21.0)	31 (34.8)	4 (1.7)	4 (4.5)
Hyponatremia	15 (6.6)	15 (16.9)	10 (4.4)	11 (12.4)
Dysgeusia	27 (11.8)	15 (16.9)	0	0

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.230.2

Note: PTs reported in ≥5% of patients in both age subgroups, and in which incidence in patients ≥65 years of age is ≥5% higher than reported in patients <65 years of age are summarized.

表 2.7.4.9.3-4　65 歳未満の患者と比較して 65 歳以上の患者で発現割合が 5%以上高かった年齢層別の副作用の要約（SDG2：本剤 20 mg QD 投与集団）

PT	SDG2 20 mg QD(N=318)			
	Total		Grade ≥3	
	<65 years n (%)	≥65 years n (%)	<65 years n (%)	≥65 years n (%)
ALL	**223 (97.4)**	**86 (96.6)**	**114 (49.8)**	**28 (31.5)**
Stomatitis	32 (14.0)	17 (19.1)	7 (3.1)	4 (4.5)
Decreased appetite	30 (13.1)	19 (21.3)	1 (0.4)	1 (1.1)
Dysgeusia	24 (10.5)	14 (15.7)	0	0

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.234.2

Note: PTs reported in ≥5% of patients in both age subgroups, and in which incidence in patients ≥65 years of age is ≥5% higher than reported in patients <65 years of age are summarized.

表 2.7.4.9.3-5 発現割合 5%以上で，5%以上の性差が認められた有害事象の要約（SDG1）

PT	SDG1 20 mg QD(N=145)			
	Total		Grade ≥3	
	Male n (%)	Female n (%)	Male n (%)	Female n (%)
ALL	**54 (100)**	**91 (100)**	**41 (75.9)**	**70 (76.9)**
Anaemia	7 (13.0)	17 (18.7)	3 (5.6)	5 (5.5)
Vision blurred	3 (5.6)	10 (11.0)	0	0
Abdominal pain	7 (13.0)	29 (31.9)	0	5 (5.5)
Constipation	23 (42.6)	31 (34.1)	0	0
Diarrhoea	14 (25.9)	35 (38.5)	0	1 (1.1)
Dry mouth	15 (27.8)	30 (33.0)	0	0
Nausea	8 (14.8)	33 (36.3)	0	2 (2.2)
Stomatitis	10 (18.5)	26 (28.6)	3 (5.6)	6 (6.6)
Vomiting	5 (9.3)	29 (31.9)	0	1 (1.1)
Fatigue	13 (24.1)	32 (35.2)	3 (5.6)	8 (8.8)
Oedema peripheral	10 (18.5)	9 (9.9)	0	0
Pyrexia	10 (18.5)	7 (7.7)	1 (1.9)	0
Urinary tract infection	4 (7.4)	20 (22.0)	2 (3.7)	1 (1.1)
Alanine aminotransferase increased	7 (13.0)	21 (23.1)	0	9 (9.9)
Blood alkaline phosphatase increased	3 (5.6)	13 (14.3)	1 (1.9)	4 (4.4)
Blood phosphorus increased	8 (14.8)	4 (4.4)	1 (1.9)	0
Weight decreased	7 (13.0)	20 (22.0)	2 (3.7)	3 (3.3)
Decreased appetite	14 (25.9)	15 (16.5)	2 (3.7)	1 (1.1)
Back pain	5 (9.3)	19 (20.9)	2 (3.7)	1 (1.1)
Muscle spasms	4 (7.4)	14 (15.4)	1 (1.9)	0
Dizziness	3 (5.6)	13 (14.3)	0	1 (1.1)
Alopecia	14 (25.9)	37 (40.7)	0	0
Nail discolouration	11 (20.4)	7 (7.7)	0	0
Onycholysis	10 (18.5)	12 (13.2)	0	0
Onychomadesis	10 (18.5)	9 (9.9)	0	1 (1.1)
Palmar-planter erythrodysaesthesia syndrome	14 (25.9)	19 (20.9)	2 (3.7)	6 (6.6)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.240.1

Note: PTs reported in ≥5% of both genders, and with a difference of ≥5% between the genders, are summarized.

表 2.7.4.9.3-6 発現割合 5%以上で，5%以上の性差が認められた副作用の要約（SDG1）

PT	SDG1 20 mg QD(N=145)			
	Total		Grade ≥3	
	Male n (%)	Female n (%)	Male n (%)	Female n (%)
ALL	**53 (98.1)**	**90 (98.9)**	**21 (38.9)**	**58 (63.7)**
Constipation	11 (20.4)	12 (13.2)	0	0
Diarrhoea	11 (20.4)	26 (28.6)	0	0
Nausea	5 (9.3)	17 (18.7)	0	2 (2.2)
Stomatitis	8 (14.8)	24 (26.4)	3 (5.6)	6 (6.6)
Alanine aminotransferase increased	6 (11.1)	16 (17.6)	0	7 (7.7)
Alopecia	14 (25.9)	36 (39.6)	0	0
Nail discolouration	11 (20.4)	6 (6.6)	0	0
Onycholysis	10 (18.5)	12 (13.2)	0	0
Onychomadesis	10 (18.5)	8 (8.8)	0	1 (1.1)
Palmar-planter erythrodysaesthesia syndrome	14 (25.9)	18 (19.8)	2 (3.7)	6 (6.6)

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.244.1

Note: PTs reported in ≥5% of both genders, and with a difference of ≥5% between the genders, are summarized.

表 2.7.4.9.3-7　発現割合 5%以上で 5%以上の性差が認められた有害事象の要約（SDG2：本剤 20 mg QD 投与集団）

PT	SDG2 20 mg QD(N=318)			
	Total		Grade ≥3	
	Male n (%)	Female n (%)	Male n (%)	Female n (%)
ALL	**149 (98.7)**	**167 (100)**	**101 (66.9)**	**127 (76.0)**
Anaemia	20 (13.2)	33 (19.8)	8 (5.3)	11 (6.6)
Abdominal pain	15 (9.9)	42 (25.1)	1 (0.7)	7 (4.2)
Diarrhoea	42 (27.8)	64 (38.3)	0	2 (1.2)
Dry mouth	28 (18.5)	42 (25.1)	0	0
Nausea	27 (17.9)	59 (35.5)	1 (0.7)	2 (1.2)
Stomatitis	23 (15.2)	35 (21.0)	5 (3.3)	6 (3.6)
Vomiting	22 (14.6)	51 (30.5)	2 (1.3)	3 (1.8)
Fatigue	34 (22.5)	50 (29.9)	7 (4.6)	10 (6.0)
Blood alkaline phosphatase increase	12 (7.9)	23 (13.8)	3 (2.0)	4 (2.4)
Weight decreased	16 (10.6)	28 (16.8)	2 (1.3)	3 (1.8)
Decreased appetite	46 (30.5)	33 (19.8)	6 (4.0)	2 (1.2)
Hypercalcaemia	14 (9.3)	25 (15.0)	2 (1.3)	3 (1.8)
Arthralgia	15 (9.9)	30 (18.0)	0	0
Back pain	8 (5.3)	24 (14.4)	2 (1.3)	1 (0.6)
Alopecia	20 (13.2)	50 (29.9)	0	0

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.240.2

Note: PTs reported in ≥5% of both genders, and with a difference of ≥5% between the genders, are summarized.

表 2.7.4.9.3-8　発現割合 5%以上で 5%以上の性差が認められた副作用の要約（SDG2：本剤 20 mg QD 投与集団）

PT	SDG2 20 mg QD(N=318)			
	Total		Grade ≥3	
	Male n (%)	Female n (%)	Male n (%)	Female n (%)
ALL	**143 (94.7)**	**166 (99.4)**	**46 (30.5)**	**96 (57.5)**
Diarrhoea	31 (20.5)	48 (28.7)	0	1 (0.6)
Nausea	13 (8.6)	31 (18.6)	0	2 (1.2)
Stomatitis	18 (11.9)	31 (18.6)	5 (3.3)	6 (3.6)
Fatigue	22 (14.6)	34 (20.4)	4 (2.6)	5 (3.0)
Alopecia	19 (12.6)	48 (28.7)	0	0

第 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14.3.2.244.2

Note: PTs reported in ≥5% of both genders, and with a difference of ≥5% between the genders, are summarized.

2.7.4.9.4　MedDRA SOC 及び PT の英語／日本語の読み替え表

表 2.7.4.9.4-1　MedDRA SOC 及び PT の英語／日本語の読み替え表

MedDRA_SOC 用語_英語	MedDRA_SOC 用語	MedDRA_PT 用語_英語	MedDRA_PT 用語
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Anaemia	貧血
		Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向
		Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血
		Leukocytosis	白血球増加症
		Leukopenia	白血球減少症
		Lymph node calcification	リンパ節石灰化
		Lymph node pain	リンパ節痛
		Lymphadenopathy	リンパ節症
		Lymphadenopathy mediastinal	縦隔リンパ節腫脹
		Lymphopenia	リンパ球減少症
		Neutropenia	好中球減少症
		Thrombocytopenia	血小板減少症
Cardiac disorders	心臓障害	Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群
		Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞
		Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症
		Atrial fibrillation	心房細動
		Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック
		Bradycardia	徐脈
		Bundle branch block left	左脚ブロック
		Cardiac disorder	心障害
		Palpitations	動悸
		Sinus arrhythmia	洞性不整脈
		Sinus bradycardia	洞性徐脈
		Sinus tachycardia	洞性頻脈
		Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮
		Tachycardia	頻脈
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	Cerumen impaction	耳垢栓塞
		Ear pain	耳痛
		Excessive cerumen production	耳垢分泌過多
		External ear inflammation	外耳の炎症
		Hypoacusis	聴力低下
		Otorrhoea	耳漏
		Tinnitus	耳鳴
		Vertigo	回転性めまい
Endocrine disorders	内分泌障害	Basedow's disease	バセドウ病
		Cushingoid	クッシング様症状
		Hypopituitarism	下垂体機能低下症
		Hypothyroidism	甲状腺機能低下症
		Inappropriate antidiuretic hormone secretion	抗利尿ホルモン不適合分泌
Eye disorders	眼障害	Abnormal sensation in eye	眼の異常感
		Blepharitis	眼瞼炎
		Blepharospasm	眼瞼痙攣
		Cataract	白内障
		Cataract nuclear	核性白内障
		Cataract subcapsular	嚢下白内障
		Chorioretinopathy	網脈絡膜症
		Conjunctival haemorrhage	結膜出血
		Conjunctival hyperaemia	結膜充血
		Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎

表 2.7.4.9.4-1　MedDRA SOC 及び PT の英語／日本語の読み替え表（続き）

MedDRA_SOC 用語_英語	MedDRA_SOC 用語	MedDRA_PT 用語_英語	MedDRA_PT 用語
Eye disorders	眼障害	Corneal disorder	角膜障害
		Corneal epithelial microcysts	角膜上皮小嚢胞
		Corneal erosion	角膜びらん
		Corneal opacity	角膜混濁
		Detachment of retinal pigment epithelium	網膜色素上皮剥離
		Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症
		Diplopia	複視
		Dry eye	ドライアイ
		Ectropion	眼瞼外反
		Eye allergy	眼のアレルギー
		Eye discharge	眼脂
		Eye irritation	眼刺激
		Eye pain	眼痛
		Eye pruritus	眼そう痒症
		Eyelash thickening	睫毛剛毛化
		Floppy eyelid syndrome	フロッピー眼瞼症候群
		Foreign body sensation in eyes	眼の異物感
		Growth of eyelashes	睫毛の成長
		Keratitis	角膜炎
		Lacrimation decreased	涙液分泌低下
		Lacrimation increased	流涙増加
		Macular fibrosis	黄斑線維症
		Macular oedema	黄斑浮腫
		Maculopathy	黄斑症
		Ocular discomfort	眼部不快感
		Ocular hyperaemia	眼充血
		Ocular ischaemic syndrome	眼虚血症候群
		Optic ischaemic neuropathy	虚血性視神経症
		Optic nerve cupping	視神経乳頭陥凹
		Papilloedema	視神経乳頭浮腫
		Photokeratitis	光線角膜炎
		Photophobia	羞明
		Photopsia	光視症
		Pinguecula	瞼裂斑
		Punctate keratitis	点状角膜炎
		Retinal detachment	網膜剥離
		Retinopathy	網膜症
		Serous retinal detachment	漿液性網膜剥離
		Subretinal fluid	網膜下液
		Swelling of eyelid	眼瞼腫脹
		Trichiasis	睫毛乱生
		Trichomegaly	長睫毛症
		Ulcerative keratitis	潰瘍性角膜炎
		Vision blurred	霧視
		Visual acuity reduced	視力低下
		Visual impairment	視力障害
		Vitreous adhesions	硝子体癒着
		Vitreous floaters	硝子体浮遊物
		Vitreous haemorrhage	硝子体出血
		Xerophthalmia	眼球乾燥症

表 2.7.4.9.4-1　MedDRA SOC 及び PT の英語／日本語の読み替え表（続き）

MedDRA_SOC 用語_英語	MedDRA_SOC 用語	MedDRA_PT 用語_英語	MedDRA_PT 用語
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal discomfort	腹部不快感
		Abdominal distension	腹部膨満
		Abdominal mass	腹部腫瘤
		Abdominal pain	腹痛
		Abdominal pain lower	下腹部痛
		Abdominal pain upper	上腹部痛
		Anal haemorrhage	肛門出血
		Anal inflammation	肛門の炎症
		Anal pruritus	肛門そう痒症
		Angular cheilitis	口角口唇炎
		Ascites	腹水
		Breath odour	呼気臭
		Chapped lips	口唇のひび割れ
		Cheilitis	口唇炎
		Colitis	大腸炎
		Constipation	便秘
		Defaecation disorder	排便障害
		Dental caries	齲歯
		Diarrhoea	下痢
		Dry mouth	口内乾燥
		Duodenal obstruction	十二指腸閉塞
		Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍
		Dyspepsia	消化不良
		Dysphagia	嚥下障害
		Enterovesical fistula	腸膀胱瘻
		Epigastric discomfort	心窩部不快感
		Erosive duodenitis	びらん性十二指腸炎
		Faeces discoloured	変色便
		Faeces hard	硬便
		Flatulence	鼓腸
		Gastric haemorrhage	胃出血
		Gastric ulcer	胃潰瘍
		Gastritis	胃炎
		Gastritis erosive	びらん性胃炎
		Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血
		Gastrointestinal pain	消化器痛
		Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患
		Gingival bleeding	歯肉出血
		Gingival oedema	歯肉浮腫
		Gingival pain	歯肉痛
		Glossitis	舌炎
		Glossodynia	舌痛
		Haematemesis	吐血
		Haematochezia	血便排泄
		Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血
		Haemorrhoids	痔核
		Hyperaesthesia teeth	歯の知覚過敏
		Hyperchlorhydria	胃酸過多
		Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻
		Ileus	イレウス

表 2.7.4.9.4-1　MedDRA SOC 及び PT の英語／日本語の読み替え表（続き）

MedDRA_SOC 用語_英語	MedDRA_SOC 用語	MedDRA_PT 用語_英語	MedDRA_PT 用語
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Impaired gastric emptying	胃排出不全
		Inguinal hernia	鼠径ヘルニア
		Intestinal obstruction	腸閉塞
		Intestinal pseudo-obstruction	偽性腸閉塞
		Intra-abdominal haematoma	腹腔内血腫
		Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群
		Lip dry	口唇乾燥
		Lip swelling	口唇腫脹
		Loose tooth	弛緩歯
		Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血
		Melaena	メレナ
		Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成
		Mucous stools	粘液便
		Nausea	悪心
		Obstruction gastric	胃閉塞
		Odynophagia	嚥下痛
		Oesophageal pain	食道痛
		Oesophageal stenosis	食道狭窄
		Oesophageal ulcer	食道潰瘍
		Oesophageal varices haemorrhage	食道静脈瘤出血
		Oesophagitis	食道炎
		Oral dysaesthesia	口腔知覚不全
		Oral mucosal erythema	口腔粘膜紅斑
		Oral pain	口腔内痛
		Pancreatitis	膵炎
		Pancreatitis acute	急性膵炎
		Paraesthesia oral	口の錯感覚
		Periodontal disease	歯周病
		Proctalgia	肛門周囲痛
		Proctitis	直腸炎
		Rectal haemorrhage	直腸出血
		Salivary hypersecretion	流涎過多
		Small intestinal haemorrhage	小腸出血
		Stomatitis	口内炎
		Tongue discomfort	舌不快感
		Tongue ulceration	舌潰瘍
		Toothache	歯痛
		Umbilical hernia	臍ヘルニア
		Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血
		Varices oesophageal	食道静脈瘤
		Vomiting	嘔吐
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Asthenia	無力症
		Chest discomfort	胸部不快感
		Chest pain	胸痛
		Chills	悪寒
		Death	死亡
		Discomfort	不快感
		Disease progression	疾患進行
		Face oedema	顔面浮腫
		Facial pain	顔面痛

表 2.7.4.9.4-1　MedDRA SOC 及び PT の英語／日本語の読み替え表（続き）

MedDRA_SOC 用語_英語	MedDRA_SOC 用語	MedDRA_PT 用語_英語	MedDRA_PT 用語
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Fatigue	疲労
		Feeling abnormal	異常感
		Feeling cold	冷感
		Feeling hot	熱感
		Gait disturbance	歩行障害
		General physical health deterioration	全身健康状態悪化
		Implant site pain	埋込み部位疼痛
		Influenza like illness	インフルエンザ様疾患
		Malaise	倦怠感
		Mucosal dryness	粘膜乾燥
		Mucosal inflammation	粘膜の炎症
		Nodule	小結節
		Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛
		Oedema	浮腫
		Oedema peripheral	末梢性浮腫
		Pain	疼痛
		Peripheral swelling	末梢腫脹
		Pyrexia	発熱
		Suprapubic pain	恥骨上痛
		Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血
		Vessel puncture site pain	血管穿刺部位疼痛
		Vessel puncture site swelling	血管穿刺部位腫脹
		Xerosis	乾燥症
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	Bile duct obstruction	胆管閉塞
		Bile duct stenosis	胆管狭窄
		Biliary dilatation	胆管拡張
		Cholangitis	胆管炎
		Cholangitis acute	急性胆管炎
		Cholecystitis	胆嚢炎
		Gallbladder obstruction	胆嚢閉塞
		Hepatic failure	肝不全
		Hepatic function abnormal	肝機能異常
		Hepatic pain	肝臓痛
		Hepatomegaly	肝腫大
		Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症
		Jaundice	黄疸
		Jaundice cholestatic	胆汁うっ滞性黄疸
		Liver disorder	肝障害
		Portal hypertension	門脈圧亢進症
		Portal vein thrombosis	門脈血栓症
Immune system disorders	免疫系障害	Hypersensitivity	過敏症
		Seasonal allergy	季節性アレルギー
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Abscess limb	四肢膿瘍
		Appendicitis	虫垂炎
		Asymptomatic bacteriuria	無症候性細菌尿
		Bacteraemia	菌血症
		Biliary sepsis	胆道性敗血症
		Biliary tract infection	胆道感染
		Bronchitis	気管支炎
		Bronchitis viral	ウイルス性気管支炎

表 2.7.4.9.4-1　MedDRA SOC 及び PT の英語／日本語の読み替え表（続き）

MedDRA_SOC 用語_英語	MedDRA_SOC 用語	MedDRA_PT 用語_英語	MedDRA_PT 用語
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Candida infection	カンジダ感染
		Cellulitis	蜂巣炎
		Cellulitis staphylococcal	ブドウ球菌性蜂巣炎
		Chlamydial infection	クラミジア感染
		Conjunctivitis	結膜炎
		Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎
		Corona virus infection	コロナウイルス感染
		Cystitis	膀胱炎
		Cytomegalovirus oesophagitis	サイトメガロウイルス性食道炎
		Device related infection	医療機器関連感染
		Enteritis infectious	感染性腸炎
		Epididymitis	精巣上体炎
		Erysipelas	丹毒
		Escherichia sepsis	大腸菌性敗血症
		Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染
		Folliculitis	毛包炎
		Fungal skin infection	皮膚真菌感染
		Gastroenteritis	胃腸炎
		Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎
		Gingivitis	歯肉炎
		Herpes zoster	帯状疱疹
		Hordeolum	麦粒腫
		Infection	感染
		Influenza	インフルエンザ
		Laryngitis	喉頭炎
		Localised infection	限局性感染
		Lower respiratory tract infection	下気道感染
		Lung infection	肺感染
		Nail infection	爪感染
		Nasopharyngitis	上咽頭炎
		Oesophageal candidiasis	食道カンジダ症
		Oesophageal infection	食道感染
		Onychomycosis	爪真菌症
		Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹
		Oral candidiasis	口腔カンジダ症
		Oral fungal infection	口腔真菌感染
		Oral herpes	口腔ヘルペス
		Otitis externa	外耳炎
		Otitis media	中耳炎
		Paronychia	爪囲炎
		Pelvic abscess	骨盤膿瘍
		Periodontitis	歯周炎
		Peritonitis	腹膜炎
		Peritonitis bacterial	細菌性腹膜炎
		Pharyngitis	咽頭炎
		Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎
		Pharyngotonsillitis	咽頭扁桃炎
		Pneumonia	肺炎
		Pulpitis dental	歯髄炎

表 2.7.4.9.4-1　MedDRA SOC 及び PT の英語／日本語の読み替え表（続き）

MedDRA_SOC 用語_英語	MedDRA_SOC 用語	MedDRA_PT 用語_英語	MedDRA_PT 用語
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Rash pustular	膿疱性皮疹
		Respiratory tract infection	気道感染
		Rhinitis	鼻炎
		Sepsis	敗血症
		Sinusitis	副鼻腔炎
		Skin infection	皮膚感染
		Splenic abscess	脾臓膿瘍
		Stoma site infection	ストーマ部感染
		Tooth abscess	歯膿瘍
		Tooth infection	歯感染
		Upper respiratory tract infection	上気道感染
		Urinary tract infection	尿路感染
		Urosepsis	尿路性敗血症
		Vaginal infection	膣感染
		Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染
		Vulvovaginal candidiasis	外陰部膣カンジダ症
		Vulvovaginal mycotic infection	外陰膣真菌感染
		Wound infection	創傷感染
Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	Accidental overdose	偶発的過量投与
		Arthropod bite	節足動物咬傷
		Burn oesophageal	食道熱傷
		Concussion	脳振盪
		Contusion	挫傷
		Corneal abrasion	角膜擦過傷
		Dental restoration failure	歯科修復不成功
		Eye injury	眼外傷
		Fall	転倒
		Femur fracture	大腿骨骨折
		Foot fracture	足骨折
		Head injury	頭部損傷
		Humerus fracture	上腕骨骨折
		Incisional hernia	瘢痕ヘルニア
		Muscle rupture	筋断裂
		Muscle strain	肉離れ
		Overdose	過量投与
		Post procedural complication	処置後合併症
		Post procedural fever	処置後発熱
		Post procedural haemorrhage	処置後出血
		Post procedural oedema	処置後浮腫
		Procedural pain	処置による疼痛
		Rib fracture	肋骨骨折
		Road traffic accident	交通事故
		Skin abrasion	皮膚擦過傷
		Skin laceration	皮膚裂傷
		Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折
		Stoma site pain	ストーマ部疼痛
		Subdural haematoma	硬膜下血腫
		Tibia fracture	脛骨骨折
		Wound	創傷
		Wound decomposition	創腐敗
		Wound haemorrhage	創傷出血

表 2.7.4.9.4-1　MedDRA SOC 及び PT の英語／日本語の読み替え表（続き）

MedDRA_SOC 用語_英語	MedDRA_SOC 用語	MedDRA_PT 用語_英語	MedDRA_PT 用語
Investigations	臨床検査	Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長
		Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
		Ammonia increased	アンモニア増加
		Amylase increased	アミラーゼ増加
		Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
		Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加
		Blood albumin decreased	血中アルブミン減少
		Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加
		Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加
		Blood calcium increased	血中カルシウム増加
		Blood chloride decreased	血中クロール減少
		Blood creatine phosphokinase decreased	血中クレアチンホスホキナーゼ減少
		Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加
		Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加
		Blood parathyroid hormone decreased	血中副甲状腺ホルモン減少
		Blood phosphorus decreased	血中リン減少
		Blood phosphorus increased	血中リン増加
		Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少
		Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加
		Blood urea increased	血中尿素増加
		C-reactive protein increased	C－反応性蛋白増加
		Cardiac murmur	心雑音
		Creatinine renal clearance decreased	腎クレアチニン・クリアランス減少
		Culture urine positive	尿培養陽性
		Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長
		Electrocardiogram ST segment abnormal	心電図 ST 部分異常
		Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加
		Gastric pH decreased	胃内 pH 低下
		Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少
		International normalised ratio increased	国際標準比増加
		Intraocular pressure increased	眼圧上昇
		Lipase increased	リパーゼ増加
		Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少
		Neutrophil count decreased	好中球数減少
		Neutrophil count increased	好中球数増加
		Nuclear magnetic resonance imaging brain abnormal	脳核磁気共鳴画像異常
		Platelet count decreased	血小板数減少
		Platelet count increased	血小板数増加
		Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長
		Thyroid function test abnormal	甲状腺機能検査異常
		Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇

表 2.7.4.9.4-1　MedDRA SOC 及び PT の英語／日本語の読み替え表（続き）

MedDRA_SOC 用語_英語	MedDRA_SOC 用語	MedDRA_PT 用語_英語	MedDRA_PT 用語
Investigations	臨床検査	Troponin I increased	トロポニン I 増加
		Troponin T increased	トロポニン T 増加
		Troponin increased	トロポニン増加
		Urine analysis abnormal	尿検査異常
		Urine leukocyte esterase positive	尿中白血球エステラーゼ陽性
		Weight decreased	体重減少
		Weight increased	体重増加
		White blood cell count decreased	白血球数減少
		White blood cell count increased	白血球数増加
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Calciphylaxis	カルシフィラキシス
		Decreased appetite	食欲減退
		Dehydration	脱水
		Failure to thrive	発育不全
		Fluid retention	体液貯留
		Hypercalcaemia	高カルシウム血症
		Hyperchloraemia	高クロール血症
		Hyperglycaemia	高血糖
		Hyperkalaemia	高カリウム血症
		Hypernatraemia	高ナトリウム血症
		Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症
		Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症
		Hyperuricaemia	高尿酸血症
		Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症
		Hypocalcaemia	低カルシウム血症
		Hypoglycaemia	低血糖
		Hypokalaemia	低カリウム血症
		Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症
		Hyponatraemia	低ナトリウム血症
		Hypophagia	過小食
		Hypophosphataemia	低リン酸血症
		Hypovitaminosis	ビタミン欠乏症
		Hypovolaemia	血液量減少症
		Lactic acidosis	乳酸アシドーシス
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Arthralgia	関節痛
		Arthritis	関節炎
		Back pain	背部痛
		Bone infarction	骨梗塞
		Bone pain	骨痛
		Dactylitis	指炎
		Enthesopathy	腱付着部症
		Flank pain	側腹部痛
		Foot deformity	足変形
		Groin pain	鼠径部痛
		Haemarthrosis	出血性関節症
		Joint stiffness	関節硬直
		Joint swelling	関節腫脹
		Limb discomfort	四肢不快感
		Muscle fatigue	筋肉疲労
		Muscle spasms	筋痙縮
		Muscle twitching	筋攣縮

表 2.7.4.9.4-1　MedDRA SOC 及び PT の英語／日本語の読み替え表（続き）

MedDRA_SOC 用語_英語	MedDRA_SOC 用語	MedDRA_PT 用語_英語	MedDRA_PT 用語
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Muscular weakness	筋力低下
		Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛
		Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感
		Musculoskeletal pain	筋骨格痛
		Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直
		Myalgia	筋肉痛
		Neck pain	頚部痛
		Osteolysis	骨溶解
		Osteopenia	骨減少症
		Osteoporosis	骨粗鬆症
		Pain in extremity	四肢痛
		Pain in jaw	顎痛
		Pathological fracture	病的骨折
		Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群
		Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群
		Tendon calcification	腱石灰化
		Tendonitis	腱炎
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）	Basal cell carcinoma	基底細胞癌
		Cancer pain	癌疼痛
		Colon cancer metastatic	遠隔転移を伴う結腸癌
		Infected neoplasm	感染性新生物
		Lymphangiosis carcinomatosa	癌性リンパ管症
		Malignant ascites	悪性腹水
		Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行
		Malignant pleural effusion	悪性胸水
		Metastases to central nervous system	中枢神経系転移
		Oncologic complication	腫瘍合併症
		Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy	肺腫瘍血栓性微小血管症
		Skin papilloma	皮膚乳頭腫
		Tumour associated fever	腫瘍熱
		Tumour haemorrhage	腫瘍出血
		Tumour pain	腫瘍疼痛
Nervous system disorders	神経系障害	Ageusia	味覚消失
		Akathisia	アカシジア
		Altered state of consciousness	意識変容状態
		Amnesia	健忘
		Aphasia	失語症
		Ataxia	運動失調
		Balance disorder	平衡障害
		Brain compression	脳圧迫
		Brain oedema	脳浮腫
		Burning sensation	灼熱感
		Cauda equina syndrome	馬尾症候群
		Cerebral infarction	脳梗塞
		Cerebral ischaemia	脳虚血
		Clonus	間代
		Cognitive disorder	認知障害
		Convulsions local	局在性痙攣
		Disturbance in attention	注意力障害
		Dizziness	浮動性めまい

表 2.7.4.9.4-1　MedDRA SOC 及び PT の英語／日本語の読み替え表（続き）

MedDRA_SOC 用語_英語	MedDRA_SOC 用語	MedDRA_PT 用語_英語	MedDRA_PT 用語
Nervous system disorders	神経系障害	Dysaesthesia	異常感覚
		Dysarthria	構語障害
		Dysgeusia	味覚異常
		Encephalopathy	脳症
		Extrapyramidal disorder	錐体外路障害
		Facial paralysis	顔面麻痺
		Focal dyscognitive seizures	認知障害発作
		Guillain-Barre syndrome	ギラン・バレー症候群
		Head discomfort	頭部不快感
		Headache	頭痛
		Hemianopia homonymous	同名性半盲
		Hemiparesis	不全片麻痺
		Hemiplegia	片麻痺
		Hepatic encephalopathy	肝性脳症
		Hyperaesthesia	知覚過敏
		Hyperreflexia	反射亢進
		Hypersomnia	過眠症
		Hypoaesthesia	感覚鈍麻
		Hypogeusia	味覚減退
		Intention tremor	企図振戦
		Intracranial mass	頭蓋内腫瘤
		Intracranial pressure increased	頭蓋内圧上昇
		Lethargy	嗜眠
		Loss of consciousness	意識消失
		Memory impairment	記憶障害
		Migraine	片頭痛
		Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛
		Nervous system disorder	神経系障害
		Neuralgia	神経痛
		Neurologic neglect syndrome	神経学的無視症候群
		Neurological symptom	神経学的症状
		Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー
		Paraesthesia	錯感覚
		Paresis	不全麻痺
		Partial seizures	部分発作
		Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー
		Peroneal nerve palsy	腓骨神経麻痺
		Presyncope	失神寸前の状態
		Quadrantanopia	4 分の 1 盲
		Seizure	痙攣発作
		Sensory disturbance	感覚障害
		Somnolence	傾眠
		Spinal cord compression	脊髄圧迫
		Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血
		Syncope	失神
		Taste disorder	味覚障害
		Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作
		Tremor	振戦
		Vagus nerve disorder	迷走神経障害
Psychiatric disorders	精神障害	Abnormal dreams	異常な夢

表 2.7.4.9.4-1　MedDRA SOC 及び PT の英語／日本語の読み替え表（続き）

MedDRA_SOC 用語_英語	MedDRA_SOC 用語	MedDRA_PT 用語_英語	MedDRA_PT 用語
Psychiatric disorders	精神障害	Agitation	激越
		Anxiety	不安
		Confusional state	錯乱状態
		Delirium	譫妄
		Depressed mood	抑うつ気分
		Depression	うつ病
		Disorientation	失見当識
		Hallucination	幻覚
		Hallucination, visual	幻視
		Insomnia	不眠症
		Libido decreased	リビドー減退
		Mania	躁病
		Mental status changes	精神状態変化
		Mood altered	気分変化
		Onychophagia	爪咬癖
		Psychomotor retardation	精神運動制止遅滞
		Soliloquy	独語
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Acute kidney injury	急性腎障害
		Bladder disorder	膀胱障害
		Bladder prolapse	膀胱脱
		Chromaturia	着色尿
		Dysuria	排尿困難
		Haematuria	血尿
		Hydronephrosis	水腎症
		Micturition disorder	排尿異常
		Micturition urgency	尿意切迫
		Nephrolithiasis	腎結石症
		Pollakiuria	頻尿
		Proteinuria	蛋白尿
		Renal failure	腎不全
		Renal impairment	腎機能障害
		Renal injury	腎損傷
		Ureteric fistula	尿管瘻
		Urethral stenosis	尿道狭窄
		Urinary incontinence	尿失禁
		Urinary retention	尿閉
		Urinary tract pain	尿路痛
		Urine abnormality	尿異常
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症
		Breast discolouration	乳房変色
		Breast mass	乳房腫瘤
		Breast ulceration	乳房潰瘍形成
		Erectile dysfunction	勃起不全
		Menorrhagia	月経過多
		Menstruation irregular	不規則月経
		Nipple pain	乳頭痛
		Ovarian vein thrombosis	卵巣静脈血栓症
		Pelvic pain	骨盤痛
		Vaginal discharge	膣分泌物
		Vaginal haemorrhage	膣出血

表 2.7.4.9.4-1　MedDRA SOC 及び PT の英語／日本語の読み替え表（続き）

MedDRA_SOC 用語_英語	MedDRA_SOC 用語	MedDRA_PT 用語_英語	MedDRA_PT 用語
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Vulvovaginal dryness	外陰腟乾燥
		Vulvovaginal pain	外陰腟痛
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	Acute pulmonary oedema	急性肺水腫
		Aspiration	誤嚥
		Atelectasis	無気肺
		Bronchostenosis	気管支狭窄
		Catarrh	カタル
		Cough	咳嗽
		Dry throat	咽喉乾燥
		Dysphonia	発声障害
		Dyspnoea	呼吸困難
		Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難
		Epistaxis	鼻出血
		Haemoptysis	喀血
		Hiccups	しゃっくり
		Hypoventilation	低換気
		Hypoxia	低酸素症
		Nasal congestion	鼻閉
		Nasal dryness	鼻乾燥
		Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害
		Oropharyngeal dysplasia	口腔咽頭異形成
		Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛
		Painful respiration	呼吸時疼痛
		Pharyngeal inflammation	咽頭の炎症
		Pleural effusion	胸水
		Pleurisy	胸膜炎
		Pleuritic pain	胸膜痛
		Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎
		Pneumonitis	肺臓炎
		Pneumothorax	気胸
		Productive cough	湿性咳嗽
		Pulmonary embolism	肺塞栓症
		Pulmonary thrombosis	肺血栓症
		Respiratory distress	呼吸窮迫
		Respiratory failure	呼吸不全
		Respiratory tract congestion	気道うっ血
		Rhinalgia	鼻痛
		Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎
		Rhinorrhoea	鼻漏
		Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群
		Throat irritation	咽喉刺激感
		Tracheal disorder	気管障害
		Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症
		Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Acne	ざ瘡
		Alopecia	脱毛症
		Blister	水疱
		Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍
		Dermatitis	皮膚炎
		Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎

表 2.7.4.9.4-1　MedDRA SOC 及び PT の英語／日本語の読み替え表（続き）

MedDRA_SOC 用語_英語	MedDRA_SOC 用語	MedDRA_PT 用語_英語	MedDRA_PT 用語
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎
		Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎
		Dermatitis contact	接触皮膚炎
		Dry skin	皮膚乾燥
		Eczema	湿疹
		Erythema	紅斑
		Hair disorder	毛髪障害
		Hair texture abnormal	毛質異常
		Hidradenitis	汗腺炎
		Hirsutism	男性型多毛症
		Hyperhidrosis	多汗症
		Hyperkeratosis	過角化
		Hypertrichosis	多毛症
		Itching scar	瘢痕そう痒感
		Keratosis pilaris	毛孔性角化症
		Madarosis	睫毛眉毛脱落症
		Nail bed disorder	爪床障害
		Nail bed tenderness	爪床圧痛
		Nail discolouration	爪変色
		Nail disorder	爪の障害
		Nail dystrophy	爪ジストロフィー
		Nail hypertrophy	爪肥厚
		Nail pigmentation	爪色素沈着
		Nail ridging	爪線状隆起
		Nail toxicity	爪毒性
		Night sweats	寝汗
		Onychalgia	爪痛
		Onychoclasis	爪破損
		Onycholysis	爪甲剥離症
		Onychomadesis	爪甲脱落症
		Pain of skin	皮膚疼痛
		Palmar erythema	手掌紅斑
		Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群
		Palmoplantar keratoderma	掌蹠角皮症
		Papule	丘疹
		Petechiae	点状出血
		Photosensitivity reaction	光線過敏性反応
		Pigmentation disorder	色素沈着障害
		Plantar erythema	足底紅斑
		Pruritus	そう痒症
		Purpura	紫斑
		Rash	発疹
		Rash erythematous	紅斑性皮疹
		Rash macular	斑状皮疹
		Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹
		Rash papular	丘疹性皮疹
		Skin atrophy	皮膚萎縮
		Skin discolouration	皮膚変色
		Skin disorder	皮膚障害

表 2.7.4.9.4-1　MedDRA SOC 及び PT の英語／日本語の読み替え表（続き）

MedDRA_SOC 用語_英語	MedDRA_SOC 用語	MedDRA_PT 用語_英語	MedDRA_PT 用語
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Skin exfoliation	皮膚剥脱
		Skin fissures	皮膚亀裂
		Skin haemorrhage	皮膚出血
		Skin hypertrophy	皮膚肥厚
		Skin induration	皮膚硬結
		Skin irritation	皮膚刺激
		Skin lesion	皮膚病変
		Skin mass	皮膚腫瘤
		Skin ulcer	皮膚潰瘍
		Swelling face	顔面腫脹
		Telangiectasia	毛細血管拡張症
		Urticaria	蕁麻疹
		Urticaria contact	接触蕁麻疹
		Xeroderma	乾皮症
Vascular disorders	血管障害	Arteriosclerosis	動脈硬化症
		Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
		Haematoma	血腫
		Hot flush	ほてり
		Hypertension	高血圧
		Hypotension	低血圧
		Jugular vein thrombosis	頚静脈血栓症
		Orthostatic hypotension	起立性低血圧
		Peripheral ischaemia	末梢性虚血
		Peripheral venous disease	末梢静脈疾患
		Phlebitis	静脈炎
		Varicose vein	静脈瘤
		Venous thrombosis limb	四肢静脈血栓症

2.7.4.9.5 重篤な有害事象一覧表

重篤な有害事象は SDG3 では発現しておらず，SDG1 及び SDG2（TAS-120-101 試験及び 10059010 試験）で発現した．重篤な有害事象一覧表は第 5.3.5.3.1 項 国内サブグループ解析 l-s-16e-9-1-1 に示した．

リトゴビ錠 4 mg

（フチバチニブ）

第 2 部（モジュール 2）:
CTD の概要（サマリー）

2.7.5　参考文献

大鵬薬品工業株式会社

2.7.5 参考文献

(1) 2.7.1 で引用した文献

第 2.7.1.4.1 項参照.

(2) 2.7.2 で引用した文献

第 2.7.2.5 項参照.

(3) 2.7.3 で引用した文献

第 2.7.3.5 項参照.

(4) 2.7.4 で引用した文献

第 2.7.4.8 項参照.

(5) 2.7.6 で引用した文献

該当なし.