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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
略号一覧表 4
2.7.6 個々の試験のまとめ 8
2.7.6.1 TAS-120-102 試験 11
2.7.6.2 10059020 試験 17
2.7.6.3 TAS-120-106 試験 19
2.7.6.4 TAS-120-107 試験 26
2.7.6.5 10059010 試験 32
2.7.6.6 TAS-120-103 試験 38
2.7.6.7 TAS-120-104 試験 45
2.7.6.8 TAS-120-105 試験 50
2.7.6.9 TAS-120-101 試験 57
2.7.6.9.1 Phase 1 パート 57
2.7.6.9.2 Phase 2 パート 67
2.7.6.10 付録 76

図一覧

図 2.7.6.3-1 [^{14}C]-フチバチニブ 20 mg 溶液（約 100 μCi）単回経口投与後の血漿中フチバチニブ濃度及び血漿中総放射能濃度の推移 22
図 2.7.6.3-2 [^{14}C]-フチバチニブ 20 mg 溶液（約 100 μCi）単回経口投与後の血漿中及び全血中総放射能濃度の推移 23
図 2.7.6.5-1 試験デザイン 33
図 2.7.6.7-1 ランソプラゾール 60 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を投与したときの本剤の平均血漿中濃度-時間プロファイル 47

表一覧

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表 9
表 2.7.6.3-1 [^{14}C]-フチバチニブ 20 mg 溶液（約 100 μCi）単回経口投与後の血漿中フチバチニブ濃度，並びに血漿中及び全血中総放射能濃度の PK パラメータ 24
表 2.7.6.4-1 QTcF のベースラインからの変化量（dQTcF）の本剤 20 mg とプラセボとの統計比較 29
表 2.7.6.4-2 QTcF のベースラインからの変化量（dQTcF）の本剤 80 mg とプラセボとの統計比較 29
表 2.7.6.5-1 Accelerated Titration 法 33
表 2.7.6.6-1 本剤 20 mg をイトラコナゾール 200 mg QD の併用下及び非併用下で投与したときの本剤の血漿中 PK パラメータ 41
表 2.7.6.6-2 本剤 20 mg をイトラコナゾール 200 mg QD の併用下及び非併用下で投与したときの本剤の血漿中 PK パラメータの統計的比較 42

表 2.7.6.6-3　本剤 20 mg をリファンピシン 600 mg QD の併用下及び非併用下で投与したときの本剤の血漿中 PK パラメータ 42
表 2.7.6.6-4　本剤 20 mg をリファンピシン 600 mg QD の併用下及び非併用下で投与したときの本剤の血漿中 PK パラメータの統計的比較 43
表 2.7.6.7-1　ランソプラゾール 60 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を投与したときの本剤の PK パラメータ 48
表 2.7.6.7-2　ランソプラゾール 60 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を投与したときの本剤の PK パラメータ統計学的比較 49
表 2.7.6.8-1　本剤 20 mg QD 併用又は非併用下でミダゾラム 2 mg を単回経口投与したときの血漿中ミダゾラムの PK パラメータ 53
表 2.7.6.8-2　本剤 20 mg QD 併用又は非併用下でミダゾラム 2 mg を単回経口投与したときの血漿中ミダゾラムの PK パラメータの統計学的比較 54
表 2.7.6.8-3　本剤 20 mg QD 併用又は非併用下でミダゾラム 2 mg を単回経口投与したときの血漿中ミダゾラムの T_{max} の比較 54
表 2.7.6.8-4　本剤 20 mg QD 併用又は非併用下でミダゾラム 2 mg を単回経口投与したときの血漿中 1-OH-ミダゾラムの PK パラメータ 55
表 2.7.6.9.2-1　観察される ORR 及び 95% CI 67
表 2.7.6.9.2-2　治験実施計画書に規定された血清リン濃度に基づく高リン血症毒性グレード分類 72
表 2.7.6.10-1　10059010 試験　有害事象一覧表（20 mg QD 投与） 77
表 2.7.6.10-2　10059010 試験　副作用一覧表（20 mg QD 投与） 81
表 2.7.6.10-3　TAS-120-101 試験　Phase 1 Expansion パート　有害事象一覧表（20 mg QD 投与） 83
表 2.7.6.10-4　TAS-120-101 試験　Phase 1 Expansion パート　副作用一覧表(20 mg QD 投与） 110
表 2.7.6.10-5　TAS-120-101 試験　Phase 2 パート　有害事象一覧表（20 mg QD 投与） 120
表 2.7.6.10-6　TAS-120-101 試験　Phase 2 パート　副作用一覧表（20 mg QD 投与）141

略号一覧表

略号	内容
^{14}C	Carbon 14 isotope：炭素 14 同位体
1-OH-ミダゾラム	1-hydroxymidazolam：1-ヒドロキシミダゾラム
Ae(f)	Amount of TRA excreted in the feces：便中総放射能排泄量
AESI	Adverse event of special interest：特に注目すべき有害事象
Ae(u)	Amount of TRA excreted in the urine：尿中総放射能排泄量
AIC	Akaike information criterion：赤池情報量規準
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AME	Absorption, metabolism, and excretion：吸収・代謝・排泄
ANCOVA	Analysis of covariance：共分散分析
ANOVA	Analysis of variance：分散分析
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
AUC_{0-48}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 48 hours： 投与 0 時間から 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to t hours： 投与 0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to time infinity： 投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to time of the last quantifiable plasma concentration： 投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{tau}	Area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval：1 投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC\%_{extrap}$	Area under the curve extrapolated as a percentage of the total：AUC_{0-t} から AUC_{inf} に外挿された血漿中濃度-時間曲線下面積の割合
BE	Bioequivalence：生物学的同等性
BLQ	Below the lower limit of quantification：定量下限未満
BMI	Body mass index：ボディマスインデックス
B：P	Whole blood relative to plasma：全血：血漿
C1D1	Day 1 in Cycle 1：サイクル 1 の Day 1
C2D1	Day 1 in Cycle 2：サイクル 2 の Day 1
C3D1	Day 1 in Cycle 3：サイクル 3 の Day 1
C4D1	Day 1 in Cycle 4：サイクル 4 の Day 1
CCA	Cholangiocarcinoma：胆管癌
Ccr	Creatinine clearance　：クレアチニンクリアランス
CI	Confidence interval：信頼区間

略号	内容
CL/F	Oral clearance：経口クリアランス
CL_r	Renal clearance：腎クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CNS	Central nervous system：中枢神経系
C-QT	Concentration-QT：濃度－QT
CR	Complete response：完全奏効（抗腫瘍効果の奏効度）
CRU	Clinical research unit：クリニカルリサーチユニット
CT	Computed tomography：コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
C_{trough}	Concentration of observed at the end of a dosing interval (at steady state)：投与後24時間の血漿中濃度
CumAe(f)	Cumulative amount of administered TRA mass-equivalent dose recovered in feces：累積便中総放射能排泄量
CumAe(u)	Cumulative amount of administered TRA mass-equivalent dose recovered in urine：累積尿中総放射能排泄量
Cum%Dose(f)	Cumulative percentage of administered TRA mass-equivalent dose recovered feces：累積便中総放射能排泄率
Cum%Dose(u)	Cumulative percentage of administered TRA mass-equivalent dose recovered urine：累積尿中総放射能排泄率
CV	Coefficient of variation：変動係数
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
ddHR	Time matched placebo-corrected change from baseline in heart rate：心拍数のプラセボ補正したベースラインからの変化量
ddPR	Time-matched placebo-corrected change from baseline in PR interval：PR のプラセボ補正したベースラインからの変化量
ddQRS	Time-matched placebo-corrected change from baseline in QRS interval：QRS のプラセボ補正したベースラインからの変化量
ddQTc	Time-matched placebo-corrected change from baseline in QTc：QTc のプラセボ補正したベースラインからの変化量
ddQTcF	Time-matched placebo-corrected change from baseline in QTcF：QTcF のプラセボ補正したベースラインからの変化量
ddRR	Time-matched placebo-corrected change from baseline in RR interval：RR のプラセボ補正したベースラインからの変化量
dHR	Change from baseline in heart rate：心拍数のベースラインからの変化量
DLT	Dose limiting toxicity：用量制限毒性
DMC	Data monitoring committee：データモニタリング委員会
dPR	Change from baseline in PR interval：PR のベースラインからの変化量
dQRS	Change from baseline in QRS interval：QRS のベースラインからの変化量
dQTc	Change from baseline in QTc：QTc のベースラインからの変化量

略号	内容
dQTcF	Change from baseline in QTcF：QTcF のベースラインからの変化量
dRR	Change from baseline in RR interval：RR のベースラインからの変化量
eCCA	Extra-hepatic cholangiocarcinoma：肝外胆管癌
ECG	Electrocardiogram：心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EQ-5D-3L	EuroQol 5 dimensions 3-level
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
FGF	Fibroblast growth factor：線維芽細胞増殖因子
FGFR	Fibroblast growth factor receptor：線維芽細胞増殖因子受容体
FISH	Fluorescence in situ hybridization：蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
GMR	Geometric mean ratio：幾何平均の比
GoF	Goodness-of-fit：適合度
HR	Heart rate：心拍数
iCCA	Intra-hepatic cholangiocarcinoma：肝内胆管癌
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IHC	Immunohistochemistry：免疫組織化学的染色
IRC	Independent Review Committee：独立審査委員会
ISH	In situ hybridization：In situ ハイブリダイゼーション
kel	Terminal elimination rate constant：最終相の消失速度定数
LFHC	Liquid-filled hard capsule：液体充填硬カプセル剤
LLOQ	Lower limit of quantification：定量下限
LSM	Least square mean：最小二乗平均値
MAD	Maximum administered dose：最大投与量
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
m/p	Metabolite to parent ratio：代謝物／未変化体比
MRI	Magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像法
MRT	Mean residence time：平均滞留時間
MTD	Maximum tolerated dose：最大耐量
NC	Not caluculated：未算定
NCI	National Cancer Institute
ORR	Objective response rate：客観的奏効率
OS	Overall survival：全生存期間
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein：P 糖タンパク質
PGx	Pharmacogenomics：ゲノム薬理学

略号	内容
Pi	Inorganic phosphorus：無機リン
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
PPI	Proton pump inhibitor：プロトンポンプ阻害薬
PR	Partial response：部分奏効（抗腫瘍効果の奏効度）
PRO	Patient-reported outcome
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
QTcB	Corrected QT interval using Bazett's formula：Bazett 補正法を用いた補正 QT 間隔
QTcF	Corrected QT interval using Fridericia's formula：Fridericia 補正法を用いた補正 QT 間隔
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RD	Recommended dose：推奨用量
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROI	Region of interest (% contribution of the component to the total sample radioactivity)：関心領域（試料の総放射能に対する構成成分の割合）
RP2D	Recommended phase 2 dose：Phase 2 の推奨用量
SAE	Serious adverse event：重篤な有害事象
SD	Stable disease：安定（抗腫瘍効果の奏効度）
$T_{1/2}$，$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life：消失半減期
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
TQT	Thorough QT
TRA	Total radioactivity：総放射能
ULN	Upper limit of normal：基準値上限
V_z/F	Volume of distribution：消失相における見かけの分布容積
%Dose(f)	Percentage of administered TRA mass-equivalent dose recovered in feces：便中総放射能排泄率
%Dose(u)	Percentage of administered TRA mass-equivalent dose recovered in urine：尿中総放射能排泄率

2.7.6　個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表を表 2.7.6-1 に示した.

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号（添付場所）	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び投与方法	被験者数	対象	治療期間	試験の状況/報告書の種類	資料区分
食事の影響	TAS-120-102（5.3.1.1.1）	絶食条件下のフチバチニブの PK に対して食事が及ぼす影響を評価する.	非盲検, ランダム化, 単回投与, 二群クロスオーバー試験	フチバチニブ： Day 1 及び Day 8 の空腹時又は食後に 20 mg を投与	17 名	18 歳以上 55 歳以下の健康成人	最長 6 週間	完了/完成	評価
BA	10059020（5.3.1.2.1）	錠剤及び LFHC 製剤の PK パラメータを評価及び比較する.	非盲検, ランダム化, 2 期，2 投与順序, クロスオーバー試験	A 群 Day 1 にフチバチニブ 20 mg 錠を投与し，Day 8 にフチバチニブ 20 mg LFHC 製剤を投与する. B 群 Day 1 にフチバチニブ 20 mg LFHC 製剤を投与し，Day 8 にフチバチニブ 20 mg 錠を投与する.	24 名	20 歳以上 39 歳以下の健康な日本人男性	約 14 日間	完了/完成	参考
AME／マスバランス	TAS-120-106（5.3.3.1.1）	放射性標識[^{14}C]-フチバチニブを単回経口投与後にマスバランスを評価し, フチバチニブの PK プロファイルの特徴を明らかにする.	非盲検, 単回投与試験	Day 1 の Hour 0 に 20 mg（約 100 μCi）の[^{14}C]フチバチニブ（20 mg/45 mL 経口溶液）を経口投与する.	6 名	19 歳以上 55 歳以下の健康な男性	約 31 日間	完了/完成	参考
TQT	TAS-120-107（5.3.3.1.2）	臨床推奨用量及び臨床推奨用量を超える用量のフチバチニブを単回投与したときの QTc，ECG パラメータ，PK に対する影響を評価する.	ランダム化, 二重盲検, プラセボ及び実薬対照，単回投与, 4 期クロスオーバー試験	投与 A フチバチニブ 20 mg 投与 B フチバチニブ 80 mg 投与 C プラセボ 投与 D モキシフロキサシン 400 mg	48 名	18 歳以上 55 歳以下の健康成人	27～73 日	完了/完成	参考
第 1 相 PK	10059010（5.3.3.2.1）	Dose Escalation パート：フチバチニブの MTD 及び／又は RP2D を決定する.	非盲検, 非ランダム化，用量漸増試験	フチバチニブ 8～160 mg QOD 及び 16～20 mg QD の用量を漸増	QOD：29 名 QD：10 名	20 歳以上の日本人進行固形癌患者	患者は中止基準に該当するまで継続することができる.	完了/完成	評価
		Expansion パート：安全性, 有効性，PK 及び Pharmacodynamics を評価する.	非盲検, 非ランダム化試験	フチバチニブ 56～120 mg QOD 及び 16～20 mg QD	QOD：11 名 QD：33 名	20 歳以上の FGFR2 異常を有する日本人胃癌患者及びその他の FGFR 異常を有する日本人固形癌患者	患者は中止基準に該当するまで継続することができる.	完了/完成	評価

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類	試験番号（添付場所）	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び投与方法	被験者数	対象	治療期間	試験の状況/報告書の種類	資料区分
薬物相互作用	TAS-120-103（5.3.3.4.1）	強い CYP3A4 及び P-gp 阻害薬並びに強い CYP3A4 及び P-gp 誘導薬の反復投与がフチバチニブの単回投与時の PK に及ぼす影響を明らかにする.	非盲検，固定順序，2 期試験	パート 1 フチバチニブ 20 mg を第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 5 に投与 イトラコナゾール 200 mg を第 2 期の Day 1～Day 6 に QD 投与 パート 2 フチバチニブ 20 mg を第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 8 に投与 リファンピシン 600 mg を第 2 期の Day 1～Day 9 に QD 投与	パート 1：20 名 パート 2：20 名	18 歳以上 55 歳以下の健康成人	パート 1：約 45 日間 パート 2：約 61 日間	完了/完成	評価
薬物相互作用	TAS-120-104（5.3.3.4.2）	PPI の反復投与がフチバチニブの単回投与時の PK に及ぼす影響を明らかにする.	非盲検，固定順序，2 期試験	第 1 期 フチバチニブ 20 mg を Day 1 に投与し，その後 2 日間のウォッシュアウト期間を設定する. 第 2 期 Day 1～Day 5 にランソプラゾール 60 mg を QD 投与し，Day 5 にフチバチニブ 20 mg 単回投与する.	20 名	18 歳以上 55 歳以下の健康成人	約 41 日間	完了/完成	参考
薬物相互作用	TAS-120-105（5.3.3.4.3）	フチバチニブの反復投与が高感度 CYP3A 基質の単回投与時の PK に及ぼす影響を明らかにする.	非盲検，固定順序，2 期試験	第 1 期 ミダゾラム：Day 1 に 2 mg 第 2 期 フチバチニブ：Day 1～Day 7 に 20 mg を QD 投与する. ミダゾラム：Day 7 に 2 mg	24 名	19 歳以上 55 歳以下の健康成人	約 36 日間	完了/完成	参考
有効性・安全性	TAS-120-101 Phase 1 パート（5.3.5.2.1）	Phase 1 Dose Escalation：MTD/RP2D を確定する.	非盲検，非ランダム化試験	フチバチニブ： 8～200 mg QOD 及び 4～24 mg QD の用量を漸増	QOD：42 名 QD：44 名	18 歳以上の進行性固形腫瘍の患者	患者は中止基準に該当するまで継続することができる.	完了/完成	参考
		Phase 1 Expansion：フチバチニブの安全性及び有効性を評価する.	非盲検，非ランダム化試験	フチバチニブ： 16 又は 20 mg QD（連日投与）	16 mg：27 名 20 mg：170 名	18 歳以上で特定の *FGF/FGFRR* 異常を有する固形腫瘍の患者	患者は中止基準に該当するまで継続することができる.	完了/完成	評価
	TAS-120-101 Phase 2 パート（5.3.5.2.2）	フチバチニブの抗腫瘍効果（ORR）及び安全性を評価する.	非盲検，非ランダム化試験	フチバチニブ： 20 mg QD（連日投与）	103 名	18 歳以上の *FGFR2* 遺伝子再構成を有する iCCA 患者	患者は中止基準に該当するまで継続することができる.	完了/完成	評価

2.7.6.1　TAS-120-102 試験

添付資料番号：第 5.3.1.1.1 項

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

実施地域：カナダ

実施施設：1 施設

実施期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組み入れ日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の来院日）

開発段階：第 1 相

目的：

主目的

健康成人を対象にフチバチニブ（TAS-120，以下，本剤）を空腹時及び食後に経口投与し，本剤の薬物動態（PK）に及ぼす食事の影響を評価する．

副次目的

健康成人を対象に本剤を空腹時及び食後に経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する．

試験方法：

本試験では，健康成人を対象に空腹時及び食後に本剤を投与したときの PK プロファイル，安全性及び忍容性を評価する第 1 相，非盲検，ランダム化，単回投与，二群クロスオーバー試験であった．本試験はスクリーニング期間，投与期間，追跡調査期間の 3 期間に分かれていた．

スクリーニング期間

同意を取得した被験者に対し，標準的なスクリーニング検査を実施し，本試験への適格性を判定した．

投与期間

スクリーニング期間を問題なく完了した被験者は，本剤投与のためにクリニカルリサーチユニット（CRU）に入院し，投与順序 1 又は投与順序 2 のいずれかにランダムに割り付けられた．治験薬及び用量は以下のとおりであった．

- 投与 A：本剤 20 mg（4 mg 錠 × 5 ）を空腹時に単回投与
- 投与 B：本剤 20 mg（4 mg 錠 × 5 ）を食後に単回投与

順序群は，以下のとおりであった．

- 投与順序 1：投与 A の後に投与 B（A B）
- 投与順序 2：投与 B の後に投与 A（B A）

食後投与では高脂肪（食事の総カロリー含有量の 50%）・高カロリー（900～1000 カロリー）食摂取後に投与し，空腹時投与では 10 時間以上絶食後に投与した．

追跡調査期間

投与期間の最終来院以降に有害事象の有無を確認するため，被験者は，治験薬の最終投与後約 7 日時点で CRU に来院した．

試験全体のスケジュール

- 被験者は投与前日に CRU に入院し，投与 24 時間後に退院した．

- Day 1 及び Day 8 の朝に本剤を投与した.
- 本剤投与後 24 時間にわたり安全性及び PK を評価した.
- 被験者は Day 3 及び Day 10 に CRU を外来で受診し，投与後 48 時間の PK 用採血を受けた.
- 全被験者に対し，初回の治験薬投与後 1 週間のウォッシュアウト期間を設けた.

被験者数：

計画時：評価可能な 12 名のデータを確保するため，被験者 20 名をランダム化する.

解析時：61 名がスクリーニングを受け，17 名がランダム化され，15 名が試験を完了した.

主な組み入れ基準：

以下の各組み入れ基準を満たした被験者を適格とした.

(1) 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性又は女性.
(2) ボディマスインデックス（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下，かつ体重が 50.0 kg 以上であること.
(3) スクリーニング前の少なくとも 3 ヶ月にわたり喫煙歴がないこと.
(4) 男性のパートナーがいる妊娠可能な女性被験者は，スクリーニングの少なくとも 1 ヶ月前から本剤最終投与後の少なくとも 6 ヶ月の間，医学的に許容される避妊法を使用し，継続して使用する意思があること．ただし，経口及び経皮避妊薬の場合はスクリーニング前の少なくとも 3 ヶ月から避妊法を使用していることとした.
(5) 妊娠が可能ではない女性被験者は，避妊手術（被験者の医療歴に基づき子宮摘出，両側卵巣摘出，卵管卵巣摘除）を受けているか，先天的に不妊であるか，又は閉経後であること.
(6) 妊娠可能な女性のパートナーがいる男性被験者は，スクリーニング実施以降及び本剤の最終投与後の少なくとも 6 ヶ月の間，医学的に許容される避妊法を使用し，継続して使用する意思があること.
(7) 眼科検査結果が正常であること.
(8) 食事及びその他試験に関する制限事項を遵守する意思があること.
(9) 英語の会話，読解，理解が十分にできること.
(10) 試験参加前に，同意書を提出していること.

用法・用量：本剤 20 mg（4 mg 錠 × 5 ）を，空腹時及び食後に単回経口投与した.

ロット番号：[redacted]

治療期間：被験者の試験参加期間は，スクリーニング来院から追跡調査来院までの最長 6 週間であった.

評価基準：

<u>PK 評価項目</u>

- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）
- 投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）
- 消失半減期（$T_{1/2}$）
- 平均滞留時間（MRT）
- 経口クリアランス（CL/F）

・ 消失相における見かけの分布容積（V_z/F）

安全性評価項目

・ 有害事象が発現した被験者数，発現割合及び重症度
・ バイタルサイン（血圧，呼吸数，心拍数及び口腔体温）
・ 心電図（ECG）
・ 臨床検査値（血液生化学的検査，血液学的検査及び尿検査）
・ 身体所見

解析方法：

本試験の解析対象集団の構成は，以下のとおりであった．

・ ランダム化集団：投与期間にランダム化番号が割り当てられたすべての被験者．
・ 安全性解析対象集団：投与期間にランダム化され治験薬を投与されたすべての被験者．
・ PK 解析対象集団：安全性解析対象集団のうち，評価可能な PK プロファイルが 1 つ以上あり，治験実施計画書からの逸脱又は解析から除外されるその他の状況が生じなかったすべての被験者．
・ 完了者解析対象集団：安全性解析対象集団のうち，すべての治験薬の投与を受け，治験実施計画書からの逸脱又は解析から除外されるその他の状況が生じなかったすべての被験者．

有害事象の解析

安全性及び忍容性パラメータを被験者別に一覧にし，記述統計量及び度数分布表を用いて集計表に示した．

・ 治験担当医師又はその被指名者が有害事象を特定するために用いた医師記載用語を，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 20.1 を用いてコード化した．
・ 有害事象が発現した被験者数及び発現割合を器官別大分類，基本語（PT）及び投与別に集計したほか，各投与について最悪グレード及び治験薬との因果関係別に集計した．

その他の安全性パラメータの解析

・ 各時点について，投与別にバイタルサインの記述統計量を算出した．
・ ECG の結果は記述統計量を用いて集計した．総合評価について，予定時期及び投与別に頻度を算出した．
・ 臨床検査データは，臨床検査の種類及び予定来院別に集計した．
・ 記述統計量，並びに正常範囲未満，正常範囲内及び正常範囲を超える臨床検査結果が認められた被験者数を，予定時期別に表にまとめた．
・ 病歴は，MedDRA Version 20.1 を用いて MedDRA の用語にコード化した．
・ 身体所見の異常を一覧にした．
・ 併用薬は，世界保健機関 Drug Dictionary を用いて薬剤クラス及び PT にコード化し，一覧表に示した．

PK の解析

記述統計量及び図には PK 解析対象集団を用いた．推論解析には完了者解析対象集団を用いた．

・ フチバチニブ濃度の一覧を作成し，被験者数，平均値，標準偏差，変動係数（CV），最小値，中央値，最大値等の記述統計量を用いて投与及び時点別に集計した．
・ 濃度－時間データは以下のように処理した．
  － 投与に対する投与前試料採取時点を 0 に設定した．

- ノンコンパートメント解析を用いて，本剤の PK パラメータ（C_{max}，T_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，$T_{1/2}$，CL/F，V_z/F）を算出した．記述統計量を用いて T_{max} を除くすべての PK パラメータを投与別に集計した．

・ 分散分析（ANOVA）一般線形混合モデル法を用いて，本剤投与後の自然対数変換 PK パラメータ（C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf}）を比較した（食後投与 vs 空腹時投与）．ANOVA モデルには，固定効果として投与，期間，投与順序を，変量効果として投与順序内にネストした被験者を含めた．各 ANOVA モデルにおいて，最小二乗平均値（LSM），投与別 LSM の差及びその差に伴う標準誤差を算出した．残差，投与順序内にネストした被験者及び被験者間の変動を，被験者内及び被験者間の CV%と共に報告した．LSM の比は，自然対数変換 C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の解析から得られた投与別 LSM の差を指数変換して算出した．T_{max} は変換せず，ノンパラメトリック解析を用いて解析した（Walsh 平均値及び符号検定の適切な四分位数）．各投与の中央値（範囲）及び p 値を示した．投与間（食後投与 vs 空腹時投与）の主要 PK パラメータ（C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf}）の幾何平均値の比の 90%信頼区間（CI）が 80%～125%の同等性限界内に含まれる場合，食事の影響はないと結論した．

結果：

<u>人口統計学的及びベースライン特性</u>

・ 被験者 2 名は，組み入れ又は除外基準逸脱により試験を早期に中止したため，完了者解析対象集団に含まれなかった．
  - 被験者 1 名は，投与期 2 の入院時の尿中薬物スクリーニング検査でカンナビノイドが陽性となった．
  - 被験者 1 名は投与期 2 の入院時に BMI が基準範囲外であった．

・ 被験者の大半は男性（64.7%），白人（64.7%）であり，ヒスパニック系又はラテン系以外（58.8%）であった．

・ 平均年齢は 41.5 歳（範囲：25～55）であった．

・ 平均 BMI は 25.38 kg/m^2（範囲：21.1～29.9）であった．

・ ベースラインの病歴は，眼障害，感染症および寄生虫症，外科および内科処置，傷害，中毒および処置合併症，神経系障害，良性，悪性および詳細不明の新生物，皮膚および皮下組織障害，並びに生殖系および乳房障害であった．

<u>PK</u>

ランダム化され，治験薬を少なくとも 1 回投与され，治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者全 17 名を PK 解析対象集団とした．

・ C_{max} の平均値及び中央値は，空腹時投与の方が食後投与よりも有意に高く，C_{max} の幾何平均値は，空腹時投与（154.6 ng/mL）の方が食後投与（91.2 ng/mL）よりも高かった．

・ C_{max} の変動は空腹時投与（CV%の幾何平均値 = 35.3% ）と食後投与（CV%の幾何平均値 = 36.2%）で同程度であった．

・ AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均値は，空腹時投与（それぞれ 617.8 h•ng/mL 及び 625.7 h•ng/mL）の方が食後投与（それぞれ 529.4 h•ng/mL 及び 551.1 h•ng/mL）よりも高かった．AUC_{last} 及び AUC_{inf} の変動は，空腹時投与（CV%の幾何平均値= 40.6%及び 40.4%）と食後投与（CV%の幾何平均値= 42.7%及び 41.9%）で同程度であった．

- T_{max}の中央値は空腹時投与で投与後 1 時間であったのに対し，食後投与ではC_{max}到達に数時間の遅れがみられた（T_{max}の中央値は投与後 4 時間）.
- 平均血漿中濃度は，空腹時の経口投与後に速やかに上昇した.
  - 空腹時投与では，C_{max}は投与後約 1 時間に認められた.
  - 本剤の食後投与では，C_{max}への到達は遅れ，投与後 4 時間であった.
  - 血漿中濃度は, 空腹時投与（最高値約 145 ng/mL）の方が食後投与（最高値約 86 ng/mL）より高かった.
  - 本剤の血漿中濃度は，最高値に達した後に両投与群で同程度の速度で低下し，投与後 12 時間では全被験者で，投与後 24 時間では一部の被験者で検出可能であり，投与後 48 時間では定量限界未満となった.
- C_{max}，AUC_{last}及びAUC_{inf}の CV%の幾何平均値は，両投与条件で同程度であった.
- C_{max}及びAUC_{last}の平均値は，食後投与と空腹時投与の間で統計学的有意差が認められた（$p = 0.003$ 及び 0.0315）.
- 空腹時投与に対する食後投与のC_{max}，AUC_{last}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（GMR）は，それぞれ 57.594%，86.161%及び 88.827%であった.
- それら 3 パラメータのうち，C_{max}の GMR の 90% CI（47.181，70.304）は，同等性の下限である 80%を十分に下回っており，AUC_{last}（77.228，96.127）及びAUC_{inf}（79.815，98.856）については，90% CI の下限のみが 80%をわずかに下回っていた.
- これらの結果から，本剤を食後に経口投与した場合，そのバイオアベイラビリティは空腹時に投与した場合と比較して低いことが示された.
- 完了者解析対象集団を対象に，T_{max}について食後投与と空腹時投与間ノンパラメトリックな比較により統計学的に評価した.
  - T_{max}には，食後投与（投与後 4 時間のT_{max}の中央値）と空腹時投与（投与後 1.5 時間のT_{max}の中央値）の間で統計的有意差が認められた（$p < 0.0001$）.
  - 食後投与と空腹時投与のT_{max}の中央値の差は 2.5 時間であり，食後投与では，空腹時投与と比較してT_{max}が有意に遅延することが示された.

<u>安全性</u>

安全性解析対象集団は，本試験でランダム化し，投与期間に治験薬を投与された被験者 17 名であった．全被験者に対し，各投与期に本剤 20 mg を投与した（各被験者で本剤の合計投与量は 40 mg）．被験者 2 名（被験者[redacted]及び[redacted]）は本剤 20 mg を 1 回投与された.

- 全体で本試験期間中に被験者 3 名（17.6%）に 4 件の有害事象が発現した.
  - 被験者 1 名に，本剤の空腹時投与後に失神が発現した．この失神は Day 8 の投与前に発現し，全体で 6 分間持続した.
  - 被験者 1 名に，本剤の空腹時投与後に独語が発現した．この独語は Day 3 に発現し，被験者の最終来院時も継続していた.
  - 被験者 1 名に，本剤の食後投与後に霧視及び頭痛が発現した．頭痛は Day 1 に発現し，数時間継続した．霧視も Day 1 に発現し，15 分間継続した.
  - 霧視，失神，独語には治療を目的とした処置は行われなかった．しかし，頭痛に対する治療は行われた.
  - これらの有害事象はいずれも重篤とはみなされず，用量の変更は不要であった.
  - 継続中の独語を除き，有害事象はすべて回復した.

- すべての有害事象は，治験担当医師又はその被指名者により本剤と関係なしと評価された．
- 本試験では重篤な有害事象（SAE）又は死亡は報告されなかった．
- すべての有害事象は軽度と分類され，試験の実施に影響を及ぼさなかった．
- 空腹時及び食後に本剤を投与した後の有害事象の発現割合は比較的低く，両投与条件間で同程度であった（それぞれ 12.5%及び 6.3%）．

12 誘導 ECG：被験者 10 名に ECG 異常が認められたが，臨床的に意義のある異常はなかった．
身体所見：スクリーニング時に各被験者を診察した．17 名の身体所見はすべて正常であった．
眼科検査：各被験者に対し，スクリーニング時に眼科検査が行われた．17 名の眼科検査の結果はすべて正常であった．

結論：

PK

- 本剤の C_{max} は空腹時投与に比べて食後投与で有意に低下した. その差は約 42%であった．
- 本剤の曝露量（AUC_{last} 及び AUC_{inf}）は，空腹時投与と比較して食後投与で少なかった．その差は，それぞれ約 14%及び 11%であった．
- T_{max} は空腹時投与と比較して食後投与で有意に遅延した（中央値の差 2.5 時間）．T_{max} の中央値は，空腹時投与が 1.5 時間，食後投与が 4 時間であった．
- 結論として，本試験の結果から，本剤を 20 mg の用量で単回投与したときの PK は高脂肪・高カロリー食の摂取の影響を受け，相対的経口バイオアベイラビリティが低下し，T_{max} が遅延することが示された．食事の影響はないと断言できなかった．

安全性

- 空腹時及び食後に本剤を 20 mg の用量で単回投与したときの忍容性は良好であった．
- 本試験では SAE 又は死亡は報告されなかった．
- すべての有害事象は軽度であり，治験担当医師又はその被指名者によって本剤と関係なしと評価された．
- 有害事象により試験を中止した被験者はいなかった．

2.7.6.2　10059020 試験

添付資料番号：第 5.3.1.2.1 項

試験タイトル：A single dose, open label, randomized, crossover study to evaluate the pharmacokinetics of two oral formulations of TAS-120 in healthy male subjects

実施地域：日本

実施施設：1 施設

実施期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組み入れ日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）

開発段階：第 1 相

目的：

主目的

健康成人男性を対象としてフチバチニブ（TAS-120，以下，本剤）の錠剤と液体充填硬カプセル剤（LFHC）製剤の薬物動態（PK）パラメータを比較評価する．

副次目的

健康成人男性における本剤の安全性プロファイルを検討する．

試験方法：

本試験は，健康成人男性を対象に本剤の PK 及び安全性を評価する第 1 相，非盲検，ランダム化，2 期， 2 投与順序，2 単回投与，クロスオーバー試験であった．被験者計 24 名を 2 群（A 群又は B 群）にランダムに割り付けた．A 群では，Day 1 に錠剤を投与し，6 日間のウォッシュアウト期間後，Day 8 に LFHC 製剤を投与した．B 群では，Day 1 に LFHC 製剤を投与し，6 日間のウォッシュアウト期間後，Day 8 に錠剤を投与した．

被験者数：

計画時：24 名

解析時：61 名がスクリーニングを受け，24 名がランダム化され，24 名が試験を完了した．

主な組み入れ基準：20 歳以上 39 歳以下の健康成人男性．

用法・用量：本剤（20 mg）を錠剤又は LFHC 製剤として経口投与した．

ロット番号：

20 mg 錠：[redacted]

20 mg LFHC 製剤：[redacted]

治療期間：約 14 日間［6 日間のウォッシュアウト期間を挟んだ 2 期の各期 1 日間の投与．Day 14 に最終評価を予定（−1 日間以内，すなわち Day 13 又は Day 14 に実施）］．

評価基準：

PK：錠剤及び LFHC 製剤投与後 48 時間までの 11 時点で採血し，本剤の血漿中濃度を測定した．

有効性：有効性評価は実施しなかった．

安全性：NCI 有害事象共通用語規準（CTCAE）Version 4.03 を用いたグレード評価．

解析方法：

- 個々の血漿中濃度・時間データを製剤別に記述的に集計した．可能であれば，各製剤について本剤の PK パラメータを算出し，記述的に集計した．適切な場合は PK の結果をグラフに示した．PK パラメータは，標準的なノンコンパートメント法で算出した．

- パラメータの対数値の平均値の差の 90%信頼区間（CI）を算出し，錠剤と LFHC 製剤間で本剤の PK を比較した.
- 投与完遂率を集計した.
- 安全性データ［有害事象，副作用，臨床検査結果，心電図（ECG）及びバイタルサイン］を集計した.

結果：

PK

両製剤のバイオアベイラビリティの比較のため，健康成人男性計 24 名に 20 mg の用量で本剤の錠剤及び LFHC 製剤を投与した．最高血漿中濃度（C_{max}），投与 0 時間から 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-48}），投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）の常用対数変換データをクロスオーバー分散分析で統計学的に解析した．C_{max}，AUC_{0-48} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比（錠剤／LFHC 製剤）の点推定値（90% CI）は，それぞれ 0.991（0.834～1.177），1.050（0.939～1.175）及び 1.093（0.973～1.228）であり，生物学的同等性の限度である 0.80～1.25 の範囲内であった．したがって，錠剤と LFHC 製剤のバイオアベイラビリティは統計的に同等であると結論した.

安全性

すべての本剤投与被験者における有害事象及び副作用の発現割合は 4.2%（1/24 名）であった．A 群では有害事象は認められなかった．B 群では有害事象は白内障（グレード 1）の 1 件のみで，本剤の錠剤の投与から 5 日後に発現し副作用と判定され，有害事象及び副作用の発現割合は 8.3%（1/12 名）であった．その他の症状は報告されず，試験中に死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった.

臨床検査，バイタルサイン，ECG のデータに臨床的に意義のある所見は認められなかった．胸部 X 線検査における石灰化影に，臨床的に意義のあるベースラインからの変化はなかった.

結論：

- 本剤の C_{max}，AUC_{0-48} 及び AUC_{inf} に関する統計解析の結果に基づき，錠剤と LFHC 製剤とのバイオアベイラビリティは同等であった.
- 本剤の安全性プロファイルは，錠剤（20 mg）と LFHC 製剤（20 mg）の間で差がないと考えられた.
- 本剤の錠剤及び LFHC 製剤の単回投与では，特別な安全性上の懸念は認められなかった.

2.7.6.3　TAS-120-106 試験

添付資料番号：第 5.3.3.1.1 項

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

実施地域：米国

実施施設：1 施設

実施期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組み入れ日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）

開発段階：第 1 相

目的：

主目的

- 健康成人男性を対象として，放射性標識した[^{14}C]-フチバチニブを単回経口投与した後のフチバチニブ（TAS-120，以下，本剤）のマスバランスを評価する．
- 健康成人男性を対象として，[^{14}C]-フチバチニブを単回経口投与した後の血漿中及び全血中の総放射能（TRA）濃度を定量する．
- 健康成人男性を対象として，[^{14}C]-フチバチニブを単回経口投与した後の血漿中フチバチニブの薬物動態（PK）プロファイルの特徴を明らかにする．
- 健康成人男性を対象として，[^{14}C]-フチバチニブを単回経口投与した後の本剤の代謝を検討し，生体試料中の代謝物を同定する．
- 全血中の細胞成分に分布する ^{14}C 放射能の割合を経時的に測定する［例，全血：血漿（B：P）分配比］．

副次目的

健康成人男性を対象として，[^{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評価する．

試験方法：

本試験は，単回投与，非盲検試験であった．

健康成人男性合計 6 名を組み入れた．

投与前 28 日以内に被験者のスクリーニングを実施した．

Day 1 に，被験者に本剤 20 mg を含む溶液（約 100 µCi）を単回経口投与した．投与後少なくとも 168 時間（Day 8）にわたり全血，血漿，尿，便試料を分析して，TRA（全試料）及びフチバチニブ濃度（血漿試料のみ）を測定し，代謝プロファイリング及び同定（血漿，尿及び便試料）を行った．

投与後 168 時間（Day 8）までに，1) 投与放射能の 90%以上が尿及び便中に回収された場合，又は，2) 24 時間間隔の連続する 2 時点の尿便中の放射能が総投与放射能の 1%以下となった場合，被験者をクリニカルリサーチユニット（CRU）から退院させた．投与後 168 時間（Day 8）までに退院基準のいずれにも該当しなかった場合，少なくとも一つの基準が満たされるまで，又は投与後に最大 14 日間が経過するまで（Day 15），被験者を CRU に入院させたままにすることとした．

Day 8 以降も入院していた被験者は，TRA 測定のための尿及び便試料の採取を 24 時間間隔で継続し，TRA 測定のための血漿及び全血，並びに代謝物のプロファイリング及び同定のための血漿の採取を 72 時間間隔で継続した．

試料中の放射能測定には最大で約 24 時間かかることから，実際の CRU からの退院は被験者が退院基準を満たした翌日となっていた可能性がある．

安全性は，診察及び臨床検査を繰り返し実施して試験期間を通じてモニタリングした．

最終来院以降に何らかの有害事象が発現したかどうかを確認するため，CRU は治験薬の投与から約 14 日後に治験薬を投与した全被験者（早期中止した被験者を含む）に標準的な手順に従って連絡を試みた．どの退院基準も満たさず，Day 15 まで入院した被験者は，CRU で評価することとした．

被験者数：

解析時：6 名が登録され，5 名が試験を完了した．6 名を PK 及び安全性の解析の対象とした．

主な組み入れ基準：

治験担当医師により，すべての組み入れ基準を満たし，いずれの除外基準にも抵触しない健康であると判定された被験者が本試験に登録された．

用法・用量：

治験薬は，[^{14}C]-フチバチニブ及び本剤原薬であった．被験者は，一晩の絶食後，Day 1 の Hour 0 に[^{14}C]-フチバチニブ 20 mg（約 100 μCi）（20 mg/45 mL 溶液）を経口投与した後，すすぎのために 65 mL の水を 3 回（合計約 195 mL）摂取した．摂取した治験薬の溶液及び水の合計量は約 240 mL であった．

ロット番号：

[^{14}C]-フチバチニブ：[redacted]

本剤原薬：[redacted]

治療期間：各被験者のスクリーニング期間を含む総試験参加期間は約 31 日間であった．

評価基準：

<u>PK</u>

本試験の評価項目は，マスバランスの測定及び PK パラメータであった．

- マスバランスは，投与した放射能から嘔吐（発生した場合のみ）により失われた放射能を差し引いた値に対する尿中及び便中に回収された TRA の割合の合計として算出した．
- 血漿及び全血中の TRA 濃度，並びに PK パラメータ［投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}），投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}），最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），消失半減期（$T_{1/2}$）及び時間を一致させた投与 0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）（t は全被験者で TRA 及び本剤の血漿中濃度が定量可能であった最後の共通の時点）］
- 尿中 TRA：尿中総放射能排泄量［Ae(u)］，累積尿中総放射能排泄量［CumAe(u)］，尿中総放射能排泄率［%Dose(u)］，累積尿中総放射能排泄率［Cum%Dose(u)］，腎クリアランス（CLr）
- 便中 TRA：便中総放射能排泄量［Ae(f)］，累積便中総放射能排泄量［CumAe(f)］，便中総放射能排泄率［%Dose(f)］，累積便中総放射能排泄率［Cum%Dose(f)］

- 本剤の血漿中濃度及び PK パラメータ［AUClast，AUCinf，AUC0-t から AUCinf に外挿された血漿中濃度-時間曲線下面積の割合（AUC%extrap），Cmax，Tmax，最終相の消失速度定数（kel），T1/2，AUC0-t，経口クリアランス（CL/F）及び消失相における見かけの分布容積（Vz/F）］
- C_{max} 及び時間を一致させた AUC_{0-t} について，本剤の血漿中濃度の血漿中 TRA に対する比．
- 全血中の細胞成分に分布する ^{14}C 放射能の割合は，全血及び血漿中の ^{14}C 放射能濃度を用いて求め，B：P 濃度比を算出した．

安全性

12 誘導心電図（ECG），バイタルサイン測定値，臨床検査，有害事象，診察及び眼科検査を通じて安全性をモニタリングした．

解析方法：

記述統計量を用いてすべての PK 及び安全性データを集計した．推論統計解析は実施しなかった．

安全性

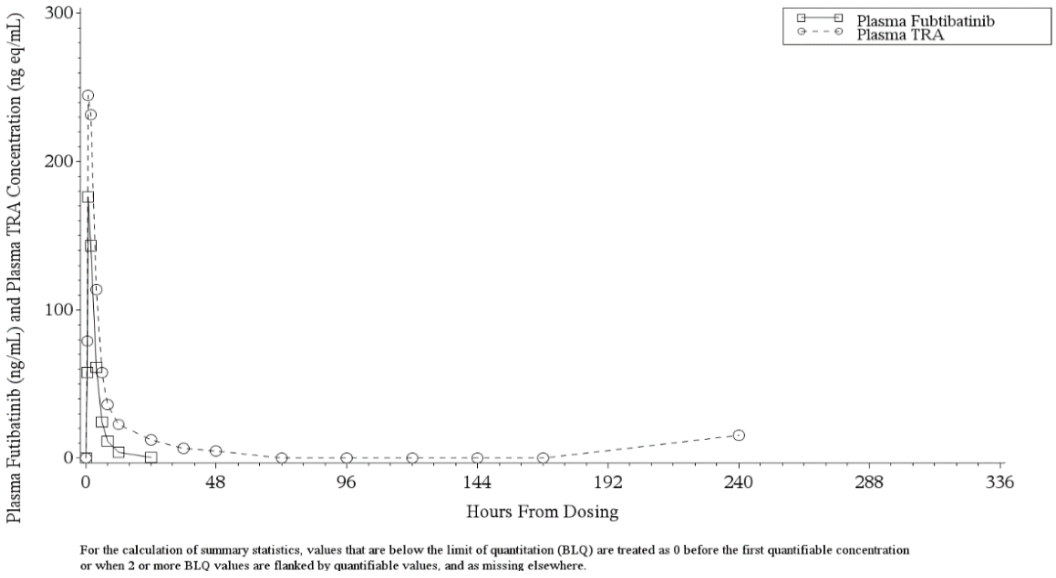
本試験中に発現したすべての有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 22.0 を用いてコード化した．有害事象を器官別大分類及び基本語別に表にまとめた．集計表には，有害事象が発現した被験者数及び発現割合を示した．また，有害事象の発現件数も表にまとめた．臨床検査値，ECG，バイタルサインのパラメータについて，評価時点ごとに記述統計量を示した．これらの安全性パラメータのベースラインからの変化量も集計した．試験中に記録されたすべての併用薬を，世界保健機関 Dictionary（Version 01 March 2019-b3）によりコード化し，一覧にした．すべての安全性データの結果を，個々の一覧表に示した．安全性データの推論統計は行わなかった．

結果：

PK の結果

- 血漿中フチバチニブ，血漿中 TRA 及び全血中 TRA 濃度

健康成人男性に[^{14}C]-フチバチニブ 20 mg（約 100 μCi）を単回経口投与した後の平均血漿中フチバチニブ濃度及び血漿中 TRA 濃度（未変化体当量）-時間プロファイルを以下に示す．

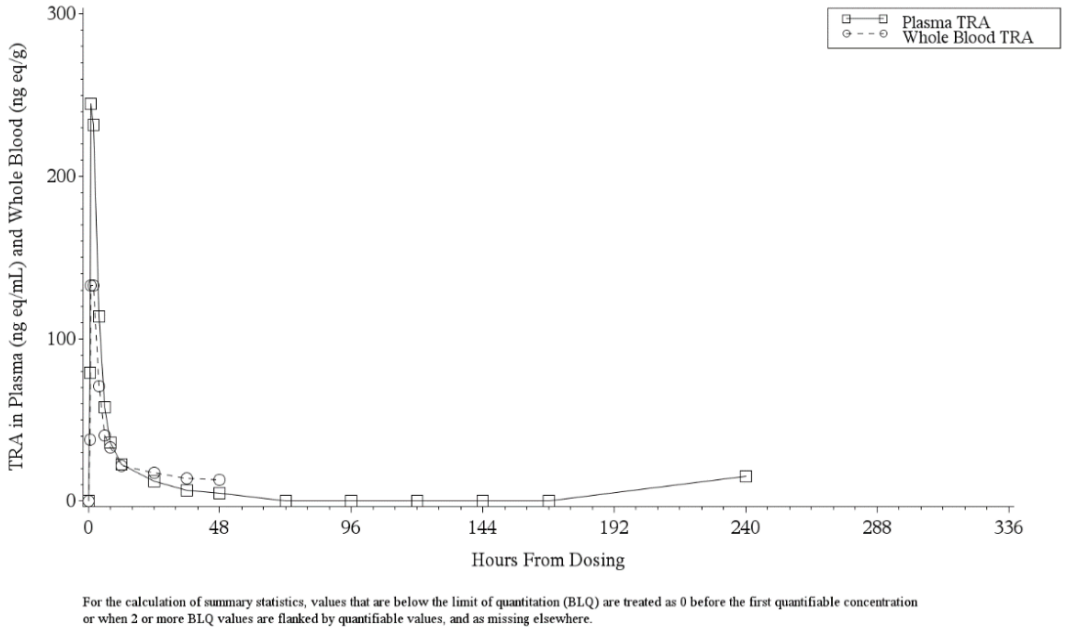


第 5.3.3.1.1 項 TAS-120-106 CSR Figure 11–1

図 2.7.6.3-1　[^{14}C]-フチバチニブ 20 mg 溶液（約 100 μCi）単回経口投与後の血漿中フチバチニブ濃度及び血漿中総放射能濃度の推移

血漿中のフチバチニブ及び TRA 濃度は，すべての被験者で投与後 0.5 時間の時点で測定可能であった．血漿中フチバチニブ濃度及び TRA 濃度は，投与後約 1 時間で最大値に達した．血漿中フチバチニブ濃度は，被験者の過半数で投与後 12 時間まで測定可能であり，投与 36 時間後までにすべて定量下限未満（BLQ）となった．血漿中 TRA は，ほとんどの被験者で投与後 24 時間まで測定可能であり，投与後 240 時間時点で血漿中 TRA 濃度が測定可能であった 1 名を除くすべての被験者で，投与後 72 時間で定量下限（LLOQ）を下回った．

健康成人男性に[^{14}C]-フチバチニブ 20 mg（約 100 μCi）を単回経口投与した後の平均血漿中及び全血中 TRA 濃度-時間プロファイルを以下に示す．



第 5.3.3.1.1 項 TAS-120-106 CSR Figure 11–2

図 2.7.6.3-2　[^{14}C]-フチバチニブ 20 mg 溶液（約 100 μCi）単回経口投与後の血漿中及び全血中総放射能濃度の推移

血漿中及び全血中の TRA 濃度は, すべての被験者で投与後 0.5 時間の時点で測定可能であった. 平均血漿中 TRA 濃度の最大値は，平均全血中 TRA 濃度よりも高かった．上述のように，血漿中 TRA 濃度は，多くの試料が BLQ となった後の投与後 240 時間でも測定可能であった 1 名を除くすべての被験者で，投与後 72 時間の時点で LLOQ を下回った.

健康成人男性に[^{14}C]-フチバチニブ 20 mg（約 100 μCi）を単回経口投与した後の本剤の血漿中, 並びに血漿中及び全血中 TRA 濃度（未変化体当量）の PK パラメータを以下に要約する.

表 2.7.6.3-1　[^{14}C]-フチバチニブ 20 mg 溶液（約 100 μCi）単回経口投与後の血漿中フチバチニブ濃度，並びに血漿中及び全血中総放射能濃度の PK パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	Futibatinib in Plasma	Total Radioactivity in Plasma	Total Radioactivity in Whole Blood
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•hr/mL)	548.2 (59.4) [n=6]	1279 (52.5) [n=6]	924.7 (62.8) [n=6]
$AUC_{0\text{-}t}$# (ng•hr/mL)	510.7 (53.8) [n=6]	913.0 (33.3) [n=6]	NC
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng•hr/mL)	550.1 (59.4) [n=6]	1337 (55.6) [n=5]	1512 (65.5) [n=5]
$AUC_{\%extrap}$	0.3558 ± 0.074807 [n=6]	11.87 ± 2.3648 [n=5]	28.84 ± 8.0138 [n=5]
C_{max} (ng/mL)	172.4 (37.0) [n=6]	253.1 (27.9) [n=6]	139.9 (26.4) [n=6]
T_{max} (hr)	0.999 (1.00, 2.00) [n=6]	1.015 (1.01, 2.02) [n=6]	1.020 (1.02, 2.02) [n=6]
kel (1/hr)	0.3947 ± 0.22442 [n=6]	0.09965 ± 0.079030 [n=5]	0.04254 ± 0.050437 [n=5]
$T_{1/2}$ (hr)	2.268 ± 1.1336 [n=6]	11.86 ± 8.8134 [n=5]	28.99 ± 13.632 [n=5]
CL/F (L/hr)	42.97 ± 27.578 [n=6]	NC	NC
Vz/F (L)	112.7 ± 30.735 [n=6]	NC	NC
C_{max} Ratio	0.6810 (11.6) [n=6]	NC	NC
AUC Ratio	0.5594 (18.9) [n=6]	NC	NC

AUCs, C_{max}, C_{max} Ratio and AUC Ratio values are presented as geometric mean and geometric CV%
T_{max} values are presented as median (minimum, maximum)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± standard deviation
Area under the concentration versus time curve, from 0 to the time of the last common time point 't' at which plasma TRA and plasma futibatinib are quantifiable for all subjects, where t=8 hours.
For plasma and whole blood total radioactivity, the mass units are presented in ng eq.
C_{max} Ratio: Plasma Futibatinib C_{max}/Plasma TRA C_{max}
AUC Ratio: Plasma Futibatinib $AUC_{0\text{-}t}$/Plasma TRA $AUC_{0\text{-}t}$
第 5.3.3.1.1 項 TAS-120-106 CSR Table 11–3

血漿中フチバチニブ濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値は，血漿中 TRA 濃度のそれぞれ約 68%及び 56%であった．血漿中フチバチニブ濃度，血漿中 TRA 及び全血中 TRA 濃度の C_{max} の平均値は，それぞれ 172.4 ng/mL，253.1 ng eq/mL 及び 139.9 ng eq/g であった．血漿中フチバチニブ濃度，血漿中 TRA 濃度及び全血中 TRA 濃度の総曝露量（AUC_{inf}）の平均値は，それぞれ 550.1 ng•hr/mL，1337 ng eq•hr/mL 及び 1512 ng eq•hr/g であった．$T_{1/2}$ の平均値は，血漿中及び全血中の TRA 濃度ではそれぞれ約 12 時間及び 29 時間であったのに対し，血漿中フチバチニブ濃度では約 2.3 時間であった．

TRA 濃度は，投与後約 6 時間にわたり B：P 比（平均値）が 0.5072～0.7159 であったことから明らかなように，血漿中に選択的に分布した．血漿中フチバチニブ濃度は，T_{max}（約 1 時間）の前後の B :P 比は約 0.5668 であり，TRA は赤血球に分布しないことが示された．投与後 8～48 時間では，TRA の B：P 比（平均値）が 0.8486～1.696 であったことから明らかなように，TRA は赤血球にも分布した．晩期の TRA の赤血球分布は代謝物又は未変化体に由来する可能性があるが，投与後 12 時間以降は LLOQ 付近の低濃度であったこと及び投与後 8 時間から BLQ 濃度を示す被験者がいたことを考慮すると，これらの結果は慎重に解釈すべきである．血漿中フチバチニブ濃度の T_{max} 前後［約 1 時間（最小値，最大値：1.00，2.00）］では TRA が赤血球に分布する割合は低く，投与後 1 時間及び 2 時間で TRA が赤血球に分布する割合はそれぞれ 0.50%及び 5.15%であった．

・　尿中，便中及び総回収率（マスバランス）

投与した放射能の総回収率の平均値（± 標準偏差）は約 70%（± 25%）であり，そのうち 64%（± 25%）が便中，6%（± 1.4%）が尿中から回収されたことから，ヒトでは尿中排泄は[^{14}C]フチバチニブの副次的な排泄経路であることが示された．放射能の総回収率は，被験者 6 名中 5 名では 77%～85%であったが，1 名では 26%と低かった．

・　代謝

循環血漿中の主要代謝物は一酸化体のグルクロン酸抱合体［関心領域（試料の総放射能に対する構成成分の割合）（ROI）の 8.97%］，システイン抱合体（ROI の 8.68%）及びシステイニルグリシン抱合体（ROI の 13.37%）であった．フチバチニブは尿中及び糞便中にごくわずかに存在した．注目すべき糞中代謝物は，O-脱メチル化代謝物，グルタチオン抱合体及びその誘導体であることが明らかになった．

安全性の結果

本試験では，死亡，重篤な有害事象又は有害事象による中止は認められなかった．

本試験では被験者 2 名（33%）に合計 7 件の有害事象が認められた．最も発現割合の高い有害事象は皮膚裂傷であった［2 名（33%）］．治験担当医師は，3 件の有害事象（グレード 1 の熱感，頭痛，発熱）を本剤と関係あり，4 件の有害事象（グレード 1 の挫傷，四肢痛，皮膚裂傷 2 件）を関係なしと判断した．すべての有害事象は後遺症なく回復した．

本試験中に，臨床検査値，バイタルサイン及び ECG データに臨床的に意義のある異常や治験薬投与と関係した傾向は認められなかった．

結論：

- 健康成人男性に[^{14}C]-フチバチニブ 20 mg（約 100 μCi）を単回経口投与後，投与した放射能の平均 70%が回収され，そのうち約 64%が便中に回収された．投与した放射能の 6%のみが尿中に回収されたことから，尿は副次的な排泄経路であることが示された．
  - 5 名では，放射能の総回収率は 77%～85%，尿中回収率は 4.0%～7.7%，便中回収率は 69%～79%であった．
  - 1 名では，放射能の総回収率は 26%，尿中回収率は 6.7%，便中回収率は 19.5%であった．
- 血漿中フチバチニブ濃度の C_{max} 及び時間を一致させた $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値は，血漿中 TRA 濃度のそれぞれ約 68%及び 56%であったことから，投与後最初の 8 時間では未変化体が全身循環中放射能の大半を占めており，代謝物は循環中放射能の約 32%～44%を占めていた．
- $T_{1/2}$ の平均値は，血漿中及び全血中 TRA 濃度ではそれぞれ約 12 時間及び 29 時間であったのに対し，血漿中フチバチニブ濃度では約 2.3 時間であった．
- TRA 濃度は，投与後約 6 時間にわたり B：P 比（平均値）が 0.5072～0.7159 であったことから明らかなように，血漿中に選択的に分布した．更に，血漿中フチバチニブ濃度の T_{max}（約 1 時間）前後では，B：P 比は約 0.5668 であり，TRA は全血中の赤血球及び／又は他の細胞成分に分布しないことが示された．
- 循環血漿中の主要代謝物は一酸化体のグルクロン酸抱合体，システイン抱合体及びシステイニルグリシン抱合体であった．
- 本試験の健康成人男性に対する[^{14}C]-フチバチニブの単回経口投与はおおむね安全であり，良好な忍容性を示した．

2.7.6.4　TAS-120-107 試験

添付資料番号：第 5.3.3.1.2 項

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

実施地域：米国

実施施設：1 施設

実施期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組み入れ日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の来院日）

開発段階：第 1 相

目的：

主目的

臨床推奨用量及び臨床推奨用量を超える用量のフチバチニブ（TAS-120，以下，本剤）の単回投与が補正 QT 間隔（QTc）に及ぼす影響を評価する．

副次目的

(1) 臨床推奨用量及び臨床推奨用量を超える用量の本剤の単回投与が他の心電図（ECG）パラメータ［心拍数（HR），QT 間隔，PR 間隔，RR 間隔及び QRS 間隔，治験薬投与下の T 波形態，U 波の出現］に及ぼす影響を評価する．

(2) 臨床推奨用量及び臨床推奨用量を超える用量の本剤を単回投与したときの薬物動態（PK）を評価する．

(3) 臨床推奨用量及び臨床推奨用量を超える用量の本剤を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する．

(4) モキシフロキサシン 400 mg の経口投与を陽性対照として，本試験の QTc に対するわずかな影響を検出する分析感度を示す．

(5) 曝露量－反応モデルを用いて濃度－QT（C-QT）関係を評価し，本剤の単回経口投与が QTc 間隔に及ぼす影響を探索する．

試験方法：

本試験は，ランダム化，二重盲検（本剤又はプラセボについてのみ），プラセボ及び実薬対照，単回投与，4 期クロスオーバー，thorough QT（TQT）試験であった．

45 名以上の被験者から全投与期のデータが得られるように，健康な成人男女（女性は妊娠の可能性がない）48 名を組み入れた．

初回投与前 28 日以内に被験者のスクリーニングを実施した．第 1 期の Day 1 に，被験者を 12 の投与順序のいずれかにランダムに割り付けた．被験者に 1 回ずつ投与した．

各 Period の Day 1 に，臨床推奨用量 20 mg の本剤（投与 A），臨床推奨用量を超える用量 80 mg の本剤（投与 B），本剤に対応するプラセボ（投与 C），又はモキシフロキサシン 400 mg（投与 D）を投与した．各 Period の投与間には 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた．

各 Period において，投与前及び投与後 24 時間にわたり循環動態評価のための ECG を測定し，本剤又はプラセボの投与前及び投与後 48 時間にわたり PK 用血液試料を採取した．診察及び臨床検査を繰り返し実施し，試験期間を通じて安全性をモニタリングした．

被験者は各 Period の Day −1 のクリニカルリサーチユニット（CRU）指定の時間から，その Period の Day 3 の投与後 48 時間の採血及び／又は試験手順の完了後まで被験者を入院した．治験担当医師又はその被指名者が必要と判断した場合，被験者は規定の期間を超えて CRU に留まった．最終来院以降に何らかの有害事象が発現したかどうかを確認するため，CRU は治験薬の投与から約 14 日後に，治験薬を 1 回以上投与した全被験者（早期中止した被験者を含む）に標準手順で連絡を試みた．

被験者数：

計画時：複数の時点で Fridericia 補正法を用いた補正 QT 間隔（QTcF）間隔が評価可能な 45 名を確保する．

解析時：48 名が登録され，44 名が試験を完了した．48 名を循環動態，PK 及び安全性の解析対象とした．

主な組み入れ基準：

治験担当医師により，すべての組み入れ基準を満たし，いずれの除外基準にも抵触しない健康であると判定された被験者が本試験に登録された．

用法・用量：

被験薬は本剤 4 mg 錠，対照薬は本剤のプラセボ錠及びモキシフロキサシン錠，米国薬局方 400 mg であった．被験者は投与 A～D のいずれかを約 240 mL の水とともに経口投与した．一度に飲み込めない場合は何回かに分けて 5 分以内に投与を完了することとした．また，被験者が必要とする場合は，50 mL までの水を追加可能とした．

- 投与 A：本剤 20 mg（本剤 4 mg 錠 × 5 + 本剤のプラセボ錠 × 15 ）
- 投与 B：本剤 80 mg（本剤 4 mg 錠 × 20 ）
- 投与 C：本剤のプラセボ（本剤のプラセボ錠 × 20 ）
- 投与 D：モキシフロキサシン（モキシフロキサシン 400 mg 錠 × 1 ）

ロット番号：

本剤：[redacted]

本剤のプラセボ錠：[redacted]

モキシフロキサシン錠：[redacted]

治療期間：被験者の本試験への総参加期間は，スクリーニング期を含め 27～73 日間であった．

評価基準：

<u>循環動態：</u>

ECG の主要評価項目は，本剤の QTc のプラセボ補正したベースラインからの変化量（ddQTc）であった．

ECG の副次評価項目は以下のとおりであった：

- ECG パラメータのベースラインからの変化量：心拍数のベースラインからの変化量（dHR），QTc のベースラインからの変化量（dQTc），PR のベースラインからの変化量（dPR），RR のベースラインからの変化量（dRR），QRS のベースラインからの変化量（dQRS）
- ECG パラメータのプラセボ補正したベースラインからの変化量：心拍数のプラセボ補正したベースラインからの変化量（ddHR），PR のプラセボ補正したベースラインからの変化量（ddPR），RR のプラセボ補正したベースラインからの変化量（ddRR），QRS のプラセボ補正したベースラインからの変化量（ddQRS）

・ T 波形態及び U 波出現の頻度

分析感度：

分析感度は，主要解析と同様のモデルを用いて，モキシフロキサシンの ddQTc に及ぼす影響の時点別解析で評価した．

C－QT：

本剤の血漿中濃度と対応する QTc 間隔の関係

PK：

本剤の血漿中濃度の PK パラメータ［投与 0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}），投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}），AUC_{0-t} から AUC_{inf} に外挿された血漿中濃度-時間曲線下面積の割合（$AUC\%_{extrap}$），最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），最終相の消失速度定数（kel），消失半減期（$T_{1/2}$），経口クリアランス（CL/F）及び消失相における見かけの分布容積（V_z/F）］を算出した．

安全性：

安全性評価項目は，安全性評価のための 12 誘導 ECG，バイタルサイン測定値，臨床検査値，有害事象，身体所見であった．

解析方法：

循環動態

QT 間隔は QTcF とした．QTcF のベースラインからの変化量（dQTcF）に対する本剤の影響を評価するため，反復混合効果モデルによる共分散分析（ANCOVA）を用いた．分析感度も同様のモデルを用いて評価した．QTcF，Bazett 補正法を用いた補正 QT 間隔（QTcB），PR 間隔，QRS 時間及び HR が規定範囲内にあった被験者数を投与群別に集計した．QTcF，QTcB，QT 間隔，PR 間隔，RR 間隔，QRS 時間及び HR について，投与及び予定評価時点別にベースラインからの変化量及び両側 90%信頼区間（CI）を含む記述統計量を示した．これらのパラメータについて，投与及び予定評価時点別に，プラセボで補正したベースラインからの変化量を集計した．各時点の 3 回の測定値の平均値を集計に用いた．平均 QTcF 及び dQTcF と時点との関係を投与別にプロットした．ECG 波形異常は，コメントとして循環動態 ECG データ一覧表に示し，投与別にまとめた．平均フチバチニブ濃度及び平均 QTcF のプラセボ補正したベースラインからの変化量（ddQTcF）を用量別に経時的にプロットすることにより，ヒステリシスを評価した．事前に規定したモデルを検定し，赤池情報量規準（AIC）に基づいて最良のモデルを選択した．適合度（GoF）プロットを作成し，時間を一致させた本剤の血漿中濃度について ddQTcF を回帰させ，C_{max} における平均 ddQTcF を予測した．

PK

PK 解析について推論統計は行わなかった．すべての PK データは，記述統計量を用いて集計した．

安全性

本試験中に発現したすべての有害事象を，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 22.0 を用いてコード化した．有害事象は器官別大分類及び基本語別に表にまとめた．集計表には，有害事象が発現した被験者数及び発現割合を投与別に示した．また，有害事象の発現件数も表にまとめた．臨床検査値，ECG，バイタルサインのパラメータについて，評価時点ごとに記述統計量を示した．これらの安全性パラメータのベースラインからの変化量も集計した．試験中に記録されたすべての併用薬を，世界保健機関 Dictionary（Version 01 March 2019-b3）によりコード化

し，一覧にした．すべての安全性データの結果を，個々の一覧表に示した．安全性データの推論統計は行わなかった．

結果：

循環動態

dQTcF の本剤とプラセボの差について，本剤の臨床推奨用量（20 mg）及び臨床推奨用量を超える用量（80 mg）それぞれの統計解析結果を以下に示す．

表 2.7.6.4-1　QTcF のベースラインからの変化量（dQTcF）の本剤 20 mg とプラセボとの統計比較

	LSMs		Difference	
Time Point (hr)	**20 mg Futibatinib dQTcF (msec)**	**Placebo dQTcF (msec)**	**Diff* (msec)**	**90% 2-sided CI**
0.50	-3.70	-3.83	0.13	-1.93 - 2.18
1.00	-3.18	-4.12	0.94	-1.12 - 3.00
1.50	-2.26	-3.09	0.83	-1.23 - 2.89
2.00	-1.88	-2.46	0.58	-1.48 - 2.63
3.00	-1.74	-3.25	1.50	-0.55 - 3.56
4.00	-0.04	-1.25	1.21	-0.85 - 3.26
6.00	-5.10	-7.57	2.47	0.40 - 4.54
8.00	-5.52	-7.54	2.01	-0.04 - 4.07
10.00	-5.22	-6.85	1.63	-0.43 - 3.68
12.00	-5.27	-6.73	1.45	-0.60 - 3.51
24.00	-2.27	-3.80	1.53	-0.53 - 3.58

Time point is hours postdose.
Diff* = Futibatinib LSMs - Placebo LSMs
The upper limit of the 95% one-sided CI is the upper limit of the 90% two-sided CI.
第 5.3.3.1.2 項 TAS-120-107 CSR Table 11–3

表 2.7.6.4-2　QTcF のベースラインからの変化量（dQTcF）の本剤 80 mg とプラセボとの統計比較

	LSMs		Difference	
Time Point (hr)	**80 mg Futibatinib dQTcF (msec)**	**Placebo dQTcF (msec)**	**Diff* (msec)**	**90% 2-sided CI**
0.50	-3.87	-3.83	-0.04	-2.07 - 2.00
1.00	-2.30	-4.12	1.82	-0.21 - 3.85
1.50	-0.64	-3.09	2.46	0.43 - 4.49
2.00	-0.71	-2.46	1.75	-0.28 - 3.78
3.00	-1.13	-3.25	2.12	0.09 - 4.15
4.00	-0.82	-1.25	0.43	-1.60 - 2.46
6.00	-5.62	-7.57	1.95	-0.09 - 3.99
8.00	-6.66	-7.54	0.88	-1.15 - 2.91
10.00	-4.65	-6.85	2.21	0.17 - 4.24
12.00	-4.61	-6.73	2.12	0.09 - 4.15
24.00	-1.55	-3.80	2.25	0.22 - 4.28

Time point is hours postdose.
Diff* = Futibatinib LSMs - Placebo LSMs
The upper limit of the 95% one-sided CI is the upper limit of the 90% two-sided CI.
第 5.3.3.1.2 項 TAS-120-107 CSR Table 11–4

dQTcF の解析から，dQTcF の両側 90% CI の上限が 10 msec を上回ることはなく，本剤による有意な QTc 延長は認められなかった. プラセボに比して 9 bpm を超える HR の増加が認められず，

QTcF が適切な補正法であると判断した．RR に対する QTcF の回帰分析からも，QTcF が適切な補正法であることが示された．本剤の投与後は，プラセボで補正した QTcF のベースラインからの平均変化量はごくわずかであった．モキシフロキサシンについては，評価した全 4 時点（Hour 1.5，Hour 2，Hour 3 及び Hour 4）で，モキシフロキサシンとプラセボの最小二乗平均値（LSM）の差の 97.5% CI の下限値が 5 msec を上回っていたことから，十分な分析感度を有することが示された．

全体として，フチバチニブ濃度と QTcF の間に有意な関係は認められなかった．各投与レベルで幾何平均 C_{max} 時点における ddQTcF のモデル予測値は非常に小さく，ddQTcF の最大予測値は 10 msec を大きく下回っていた（2 msec 未満）．

PK

本試験では本剤 20 mg 及び 80 mg 投与の血漿中曝露量が，平均 $AUC\%_{extrap}$ が 1.5%未満の状況で，適切に評価された．本剤 80 mg 投与後の本剤の血漿中濃度の AUC_{0-t}，AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値は，本剤 20 mg 投与後のそれぞれ 4.55 倍，4.53 倍及び 3.28 倍であった．本剤の血漿中濃度の T_{max} の中央値は，本剤 20 mg の投与後の方が本剤 80 mg の投与後より約 0.5 時間短かった（1.5 時間 vs 2.0 時間）．本剤 20 mg 及び 80 mg 投与後の本剤の血漿中濃度の $T_{1/2}$ の算術平均値は，それぞれ約 2.2 時間及び 5.4 時間であった．本剤 20 mg 及び 80 mg 投与後の本剤の血漿中濃度の CL/F の平均値は同程度であった（それぞれ 37 ± 45 L/h 及び 31 ± 39 L/h）．

安全性

本試験では，死亡，重篤な有害事象又は有害事象による中止は認められなかった．プラセボ投与後に臨床検査に関係する有害事象として無熱性好中球減少症が 1 名に認められた．有害事象は，全体で被験者 19 名（40%）に合計 64 件認められ，本剤 20 mg 及び 80 mg 投与後が各 7 名，プラセボ投与後が 9 名，モキシフロキサシン投与後が 6 名であった．計 57 件の有害事象がグレード 1（軽度）であり，6 件がグレード 2（中等度），1 件（プラセボ投与後の無熱性好中球減少症）がグレード 3（重度）であった．治験担当医師は，有害事象 15 件を本剤と関係あり，49 件を関係なしと判定し，10 件をモキシフロキサシンと関係あり，54 件を関係なしと判定した．本試験のバイタルサイン測定値，臨床検査値，身体所見及び 12 誘導 ECG には，治験薬投与に関係する傾向は認められなかった．

結論：

- 本剤には，HR 又は ECG パラメータ［PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，HR 補正 QT 間隔（QTcF）又は ECG 波形］に対する臨床的に意義のある有害作用は認めなかった．
- 本剤の臨床推奨用量を超える用量（80 mg）及び臨床推奨用量（20 mg）では，QTcF のベースラインからの変化量のすべての信頼区間上限が 10 msec を大きく下回っていたことから（5 msec 未満），両投与量とも QTc 間隔を延長しないと考えられた．
- モキシフロキサシン 400 mg の経口投与において，全 4 時点（Hour 1.5，Hour 2，Hour 3 及び Hour 4）で，モキシフロキサシンとプラセボの LSM の差の 97.5% CI の下限が 5 msec を上回ったことから，十分な分析感度を有することが示された．
- 線形モデルに基づくと，20 mg 及び 80 mg を単回経口投与したとき，本剤の血漿中濃度の幾何平均 C_{max} 時点における ddQTcF 予測値の 90% CI 上限は，10 msec を大きく下回り（それぞれ 1.060 msec 及び 1.076 msec），本剤はどちらの用量でも QTcF を延長させないことが示された．

- 20 mg 及び 80 mg 単回経口投与後の本剤の濃度を比較すると，曝露量は用量依存的に増加し，AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ約 4.6 倍及び約 3.3 倍増加した．
- 本試験では，本剤の血漿中濃度の PK の特性が十分に示された．すなわち，QTcF の主要解析に必要な曝露量として血漿中フチバチニブが十分に広い濃度範囲で示され，曝露－反応モデル解析に用いられた．
- 本試験の健康成人において，20 mg 及び 80 mg の単回経口投与はおおむね安全であり，忍容性は良好であった．

2.7.6.5　10059010 試験

添付資料番号：第 5.3.3.2.1 項

試験タイトル：A phase 1, open-label, non-randomized, dose-escalating, safety, tolerability, pharmacokinetic, pharmacodynamic and efficacy study of TAS-120 in patients with advanced solid Tumors

実施地域：日本

実施施設：4 施設

実施期間：2014 年 7 月 1 日（最初の被験者の組み入れ日）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Dose Escalation Phase のデータカットオフ日）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Expansion Phase のデータカットオフ日）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験の完了日）

開発段階：第 1 相

目的：

主目的

Dose Escalation Phase

- 標準治療の選択肢がない進行固形癌患者を対象に，フチバチニブ（TAS-120，以下，本剤）の最大耐量（MTD）及び推奨用量（RD）を決定し，本剤の安全性プロファイルを検討する．

Expansion Phase

- FGFR 異常が確認された胃癌患者，又は FGF/FGFR 異常が確認された進行固形癌患者を対象に，本剤の RD 又は最大投与量（MAD）より低い用量レベル及び投与法での有効性を検討する．

副次目的

Dose Escalation Phase

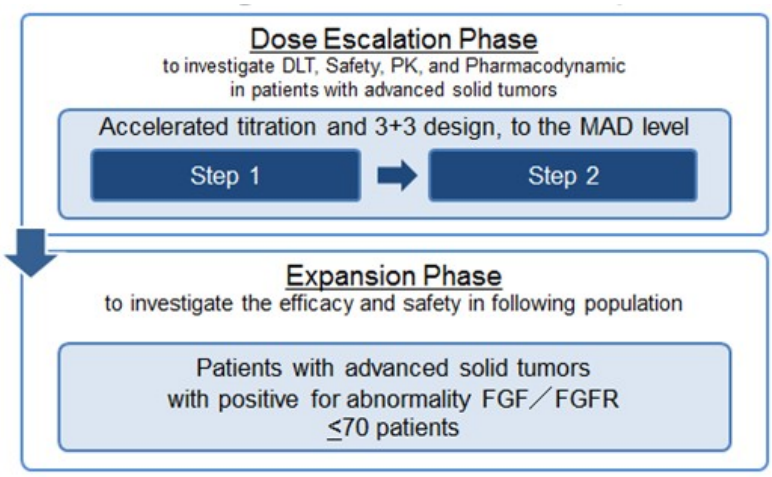
- 進行固形癌患者を対象に本剤の薬物動態（PK）を検討する．
- 進行固形癌患者を対象に本剤の薬力学を検討する．
- 進行固形癌患者を対象に本剤の有効性を検討する．

Expansion Phase

- FGF/FGFR 異常が確認された進行固形癌患者を対象に，本剤の RD 又は MAD より低い用量レベル及び投与法の安全性プロファイルを検討する．
- 免疫組織化学的染色（IHC）／in situ ハイブリダイゼーション（ISH）／蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）スコアを用いた FGFR 異常の評価に基づき，本剤の投与が有効な FGFR 異常が確認された胃癌患者集団を特定する．

試験方法：

本試験は，進行固形癌患者を対象として，本剤の安全性，忍容性，PK，薬力学及び抗腫瘍効果を評価する非盲検，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 Phase 及びそれに続く Expansion Phase の 2 段階で実施した．



第 5.3.3.2.1 項 10059010 CSR Figure 1

図 2.7.6.5-1　試験デザイン

Dose Escalation Phase：

進行固形癌患者に本剤を週 3 回（月曜，水曜及び金曜に投与）（QOD）経口投与した．治験担当医師及び治験依頼者が安全性，PK，薬力学の結果を評価した後，1 日 1 回（QD）の投与法を実施することとした．

Dose Escalation Phase では，用量制限毒性（DLT）の発現又は 2 名以上の患者に毒性が認められるまで漸増することとした．Step 1 は Accelerated Titration 法で開始したが，QOD レベル 6（80 mg）から標準的な 3＋3 デザインに切り替えた．Step 2 では，3＋3 デザインで増量することとした．QD 投与では，3＋3 デザインで増量することとした．

すべての患者は 21 日間を 1 サイクルとして本剤を投与された．MTD は患者の 33%未満がサイクル 1 で DLT を発現する最高用量レベルと定義した．MAD は MTD 以上の用量レベルと定義した．MAD を定めた後，RD は治験依頼者と治験担当医師間で協議・合意することとし，必要に応じてデータモニタリング委員会（DMC）が RD を審議・確認した．

表 2.7.6.5-1　Accelerated Titration 法

Number of Evaluated Patients	Toxicity	Following Steps
1	No toxicity of the criteria observed	Escalate to next dose level
1	At least one toxicity of the criteria observed excluding DLT	Enroll 1 more patient
1	DLT observed	Proceed 3 + 3 design
2	No toxicity of the criteria observed in second patient	Escalate to next dose level
2	Toxicity of the criteria observed in second patient	Proceed 3 + 3 design
2	DLT observed in second patient	Proceed 3 + 3 design

第 5.3.3.2.1 項 10059010 CSR Table 8 改変

Expansion Phase：

Expansion Phase には，FGF/FGFR 異常を有する胃癌又は進行固形癌患者のみを組み入れた．Dose Escalation Phase で決定した RD 又はそれより低い用量で，本剤を QOD 又は QD 経口投与した．患者の組み入れ前に，中央検査機関又は他の検査機関で FGF/FGFR 異常の有無について組織試

料を検査した．FGF/FGFR 異常の種類と本剤の抗腫瘍効果との関連性をレトロスペクティブに検討することとした．

Expansion Phase では，最大 70 名を RD の用量及び投与法に組み入れることとした．治験依頼者は，最初の 30 名を組み入れた後，本剤の安全性及び有効性データを DMC に報告することとした．治験依頼者及び治験担当医師は，安全性及び抗腫瘍効果のデータを評価した後，DMC の勧告に基づき，更に最大 70 名まで組み入れるかどうか検討することとした．治験依頼者は，必要に応じて本剤の安全性及び有効性データを DMC に報告することとした．

患者数：

計画

- Dose Escalation Phase：評価可能な患者として最大 72 名
- Expansion Phase：最大の解析対象集団（FAS）の患者として最大 70 名

登録（データカットオフ時）

- Dose Escalation Phase：評価可能な患者 39 名
- Expansion Phase：FAS の患者 44 名

主な組み入れ基準：

試験対象集団は標準治療の選択肢がない進行又は転移性固形癌の男性及び女性患者とした．また，Expansion Phase では Response Evaluation Criteria in Solid Tumors （RECIST） Version 1.1 に基づく測定可能病変を 1 つ以上有し，腫瘍の FGF/FGFR 異常を有する患者を対象とした．胃癌であった場合，測定可能病変又は測定不能病変を有する患者を適格とした．

用法・用量：

本剤 4 mg 又は 20 mg を含有する液体充填硬カプセル剤（LFHC）又は錠剤を用いた．なお，臨床薬理試験（10059020 試験）で，LFHC と錠剤のバイオアベイラビリティが統計学的に同等であることが確認された．

QOD 又は QD 投与法で本剤を経口投与した．QOD 投与法では本剤 8～240 mg（合計 10 用量）を，QD 投与法では本剤の 4～20 mg（合計 4 用量）を設定し，評価した．

ロット番号：

4 mg LFHC：[redacted]

20 mg LFHC：[redacted]

4 mg 錠：[redacted]，[redacted]

20 mg 錠：[redacted]，[redacted]

治療期間：

増悪，忍容できない有害事象の発現，治験担当医師又は治験分担医師の判断による中止，若しくは同意の撤回が生じるまで本剤を投与した．

評価基準：

有効性：RECIST Version1.1

安全性：有害事象共通用語規準（CTCAE）Version 4.03

解析方法：

<u>主要評価項目</u>

Dose Escalation Phase：DLT 評価可能例を対象に，各用量レベルの DLT を記述的に集計した．

<u>副次評価項目</u>

有効性の評価項目として，奏効率及び病勢コントロール率を算出した．Expansion Phase のみ無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）を算出した．

Dose Escalation Phase では，個々の血漿中濃度－時間データについて PK データを用量レベル別に記述的に集計した．可能であれば本剤の血漿中 PK パラメータを用量レベル別に算出し，記述的に集計することとした．適切な場合，PK の結果をグラフで示すこととした．PK パラメータは標準的なノンコンパートメント法で算出した．

Dose Escalation Phase では，個々の時間データについて薬力学データ［血清中 FGF23，血清中無機リン（Pi），尿中 Pi 及び尿中カルシウム濃度］を用量レベル別に記述的に集計した．可能であれば血漿中 PK パラメータとの関係，又は血漿中フチバチニブ濃度との関係を相関分析により評価することとした．

Expansion Phase では，FAS を対象にゲノム薬理学（PGx）データ（FGFR2 スコア分布及び各染色強度の占有率）を集計した．

安全性データ（有害事象，副作用，臨床検査値及びバイタルサイン）を Phase 別に記述的に集計した．

結果：

<u>安全性</u>

Dose Escalation Phase で本剤を投与した 39 名（QOD 投与法 29 名，QD 投与法 10 名）及び Expansion Phase で本剤を投与した 44 名（QOD 投与法 11 名，QD 投与法 33 名）のすべての患者を対象に安全性を評価した．Dose Escalation Phase で組み入れた患者 39 名中 35 名で DLT の評価が可能であった．

本剤の QOD 又は QD 投与法では，最新版の治験実施計画書で定義された DLT は認められなかった．

- QOD 投与法では，本剤 80 mg QOD 投与の患者 2 名に，それぞれ角膜混濁が 1 件（グレード 1）発現し，初版の治験実施計画書の定義に従い DLT と判定された．慎重な安全性の評価及び治験担当医師, DMC 及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構との協議の結果, これらの CTCAE グレード 1 の角膜混濁は, 本治験実施計画書の目的を踏まえて DLT 定義を変更し，用量漸増を再開することとした．そのため，治験実施計画書の改訂により角膜障害の DLT の定義を修正し, 国際基準と一致させた. 修正した DLT 基準に従った場合，QOD 投与法では評価した本剤の最高用量である 160 mg まで DLT は認められず, MTD に達しなかった．グローバル試験（TAS-120-101）の QOD 投与法のデータも考慮し，QOD 投与法での本剤の RD を 160 mg と決定した．
- QD 投与法は TAS-120-101 試験データを元に 16 mg から投与を開始した．16 mg 及び 20 mg の QD 投与で DLT は認められず，MTD に達しなかった．本試験及び TAS-120-101 試験の PK，薬力学及び安全性の結果に基づき，QD 投与法での RD は 20 mg と決定した．

本剤の投与中に，死亡に至った有害事象が 1 名に発現した．試験中止に至った副作用は認められなかった．Hy's Law の基準に該当する薬物性肝障害を発現した患者はいなかった．

重篤な副作用は患者 2 名に 3 件発現し，本剤を 160 mg QOD で投与した患者 1 名に口内炎（グレード 3），20 mg QD で投与した患者 1 名に食欲減退（グレード 3）及び低ナトリウム血症（グレード 4）が発現した．休薬又は減量に至った副作用のうち，最も多く報告された事象は，高リン血症及び食欲減退であった．死亡及び重篤な有害事象の臨床経過の詳細を第 5.3.3.2.1 項 10059010 試験 総括報告書 14.3.3 に示した．

QOD 投与法では，発現割合の高い副作用（患者の 20%以上）は，高リン血症（82.5%，33/40 名）のみであった．QOD で投与した患者 40 名中 2 名（5.0%）にグレード 3 以上の副作用が認められたが，2 名以上の患者に認められたグレード 3 以上の副作用はなかった．QD 投与法では，最も発現割合の高い副作用（患者の 20%以上）は，高リン血症（100%，43/43 名）及び食欲減退（44.2%，19/43 名）であった．20 mg QD で投与した患者 43 名中 6 名（14.0%）にグレード 3 以上の副作用が認められ，その内訳はグレード 3 及びグレード 4 の低ナトリウム血症が各 1 名，グレード 3 の高リン血症及び食欲減退が各 2 名であった．

高リン血症は，FGFR 阻害薬のクラスエフェクトの一つである．しかし，本試験では発現した高リン血症の大部分は無症候性であり，高リン血症治療薬の適切な使用及び本剤の用量調節により速やかに回復した．更に高リン血症による投与中止例はなく，高リン血症は臨床的に管理可能であった．

特に注目すべき有害事象（白内障，角膜障害，網膜障害等の診断されたすべての眼疾患を含む眼の有害事象）が患者 24 名に 30 件認められた．このうち 26 件が治験薬と関係ありと判定された. いずれもグレード 1 又はグレード 2 の事象であった. 網膜障害に関係する副作用が 18 名に，角膜及び結膜障害に関係する副作用が各 2 名に発現した．QOD 投与の 40 名中 7 名（17.5%）に漿液性網膜剥離の副作用が発現した．これらはすべてグレード 1 又はグレード 2 の事象であり，QD 投与法では 43 名中 3 名（7.0%）に認められたのみであった．20 mg QD 投与での有害事象及び副作用の発現割合を第 2.7.6.10 項に示した．また，QOD 及び QD 投与での有害事象及び副作用の発現割合を第 5.3.3.2.1 項 10059010 試験 総括報告書 14.3.1 別表 SA1-020T-ATP-3E 及び SA2-020T-ATP-3E に示した．

つまり進行固形癌患者に対し, 本剤は 160 mg QOD 及び 20 mg QD までの用量で安全かつ忍容性は良好であり，その副作用プロファイルは全般的に予測可能，モニタリング可能及び臨床的に管理可能であった．認められた有害事象の大半は可逆的であった．

<u>有効性</u>

抗腫瘍効果は, Dose Escalation Phase では FAS の 39 名（QOD 投与法 29 名及び QD 投与法 10 名）を対象に，Expansion Phase では抗腫瘍効果評価可能例 43 名（QOD 投与法 10 名及び QD 投与法 33 名）を対象に評価した．

Dose Escalation Phase：

- Dose Escalation Phase の QOD 投与法では，*FGFR2* 遺伝子増幅及び過剰発現並びに *FGF3/4/19* 遺伝子増幅を有する胃癌患者 1 名に 80 mg で部分奏効（PR）が認められ，全奏効率は 3.4%［95%信頼区間（CI）：0.1，17.8］であった．病勢コントロール率［完全奏効（CR）＋PR＋ 安定（SD）］は 27.6%（95% CI：12.7，47.2）であった．
- Dose Escalation Phase の QD 投与法では，*FGFR2* 遺伝子増幅を有する乳癌患者 1 名に 20 mg で PR が認められ，全奏効率は 10.0%（95% CI：0.3，44.5）であった．病勢コントロール率は 50.0%（95% CI：18.7，81.3）であった．

Expansion Phase：

- Expansion Phase の QOD 投与法では，CR 又は PR は認められなかった．病勢コントロール率は 30.0%（95% CI：6.7，65.2）であった．PFS 及び OS の中央値は，それぞれ 2.1 ヶ月（95% CI：1.1，11.0）及び 4.5 ヶ月（95% CI：2.9，−）であった．
- Expansion Phase の QD 投与法では, 患者 4 名に 20 mg で PR が認められ, 全奏効率は 12.1%（95% CI：3.4，28.2）であった．これらの患者の内訳は，*FGFR2* 遺伝子増幅を有する胃

癌患者，*FGFR2* 遺伝子増幅及び過剰発現を有する胃癌患者，*FGFR2* 遺伝子変異を有する肝内胆管癌患者，*FGFR2* 遺伝子再構成及び増幅を有する胃癌患者各 1 名であった．病勢コントロール率は 33.3%（95% CI：18.0，51.8）であった．PFS 及び OS の中央値は，それぞれ 1.8 ヶ月（95% CI：1.0，3.0）及び 5.8 ヶ月（95% CI：3.8，8.7）であった．

PK 解析

本剤は QOD 投与法で単回及び反復投与したとき，8～160 mg の用量範囲で用量に比例した PK を示した．本剤は QOD 投与法で反復投与した後，血漿中濃度の明らかな蓄積性は認められなかった．本剤の未変化体の腎排泄はごくわずかであった．内因性チトクローム P450（CYP）3A マーカーの探索的評価から，本剤 20 mg を QD 投与法で反復投与しても，肝 CYP3A 活性は初回投与後と比較して変化しないことが示唆された．

薬力学解析

本剤の単回及び反復投与後に血清中 FGF23，血清中 Pi，尿中 Pi 及び尿中カルシウム濃度を測定した．本剤の投与後に FGF23 濃度の動的変化及び血清中 Pi 濃度の上昇が認められたことから，本剤の FGFR 阻害活性が示された．

PGx 解析

保存ホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍組織試料を用いて，FGF/FGFR タンパク発現，遺伝子増幅及び遺伝子変異を，それぞれ IHC，ISH 及び次世代シーケンシングで測定した．FGFR 異常と抗腫瘍効果との関連性については奏効例が限られていたため，計画していた PGx 解析は実施しなかった．

事後解析

事後解析として，本剤投与に伴い発現する高リン血症に対し，高リン血症治療薬を使用した場合の有効性と，本剤及び高リン血症治療薬を併用した場合の安全性を検討した．

高リン血症の治療には，セベラマー塩酸塩，炭酸ランタン水和物及びクエン酸第二鉄水和物などの高リン血症治療薬が有効であり，本剤の減量及び高リン血症治療薬の併用は高リン血症の管理に有効であった．また，本剤と高リン血症治療薬の併用では安全性上の懸念は認められなかった．

結論：

本試験では，本剤の安全性，忍容性，PK／薬力学及び抗腫瘍効果を評価した．進行固形癌患者に対し，本剤は 160 mg QOD 及び 20 mg QD までの用量で安全かつ忍容性が良好であり，副作用プロファイルは全般的に予測可能，モニタリング可能及び臨床的に管理可能であった．本試験では，*FGF/FGFR* 遺伝子異常を有する進行性固形癌患者に対し，FGFR 阻害による本剤の予備的な抗腫瘍効果が示された．本試験の PK／薬力学及び安全性の結果，並びに TAS-120-101 試験（第 2.7.6.9 項）の結果に基づき，本剤の第 2 相試験及びその後の試験の RD は，20 mg QD が選択された．

2.7.6.6　TAS-120-103 試験

添付資料番号：第 5.3.3.4.1 項

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

実施地域：米国

実施施設：1 施設

実施期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組み入れ日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）

開発段階：第 1 相

目的：

Part 1：

主目的

健康成人を対象として, 強力なチトクローム P450（CYP）3A4 阻害薬及び P 糖タンパク質（P-gp）阻害薬であるイトラコナゾールの反復投与がフチバチニブ（TAS-120，以下，本剤）の単回投与時の薬物動態（PK）に及ぼす影響を明らかにする.

副次目的

健康成人を対象として，本剤を単独で単回投与したときとイトラコナゾールの反復投与と併用したときの安全性及び忍容性を明らかにする.

Part 2：

主目的

健康成人を対象として, 強力な CYP3A4 及び P-gp 誘導剤であるリファンピシンの反復投与が本剤の単回投与時の PK に及ぼす影響を明らかにする.

副次目的

健康成人を対象として，本剤を単独で単回投与したときとリファンピシンの反復投与と併用したときの安全性及び忍容性を明らかにする.

試験方法：

本試験は 2 つの Part から構成された．各 Part は，非盲検，固定順序，2 期試験として実施した．健康成人男女合計 40 名を組み入れた（各 Part 20 名）．被験者は一つの Part のみに参加した．治験薬の初回投与前 28 日以内に被験者のスクリーニングを実施した.

Part 1 では，第 1 期の Day −1 及び第 2 期の Day 4 のクリニカルリサーチユニット（CRU）指定の時間から，本剤投与後 48 時間の採血及び／又は試験手順の完了後まで被験者を入院させた．第 1 期の Day 1 に本剤 20 mg を単回経口投与した．本剤の血漿中濃度測定用の血液試料を，本剤投与前から投与後 48 時間まで採取した．第 2 期では，イトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回（QD）6 日間連続（Day 1～Day 6）経口投与し，Day 5 に本剤 20 mg を単回経口併用投与した．本剤の血漿中濃度測定用の血液試料を，Day 5 の本剤投与前から投与後 48 時間まで採取した．第 1 期の本剤の投与と第 2 期のイトラコナゾールの初回投与との間には 2 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた.

Part 2 では，第 1 期の Day −1 及び第 2 期の Day 7 の CRU 指定の時間から本剤投与後 48 時間の採血及び／又は試験手順の完了後まで被験者を入院させた．第 1 期の Day 1 に本剤 20 mg を単回経口投与した. 本剤の血漿中濃度測定用の血液試料を本剤投与前から投与後 48 時間まで採取

した．第 2 期ではリファンピシン 600 mg を QD で 9 日間（Day 1～Day 9）経口投与し，Day 8 に本剤 20 mg を単回経口併用投与した．本剤の血漿中濃度測定用の血液試料を Day 8 の本剤投与前から投与後 48 時間まで採取した．第 1 期の本剤の投与と第 2 期のリファンピシンの初回投与との間には 2 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた．

診察及び臨床検査を繰り返し実施して試験期間を通じて安全性をモニタリングした．

各 Part の治験実施計画書に規定するすべての治験薬の投与及び／又は試験手順に従って被験者は来院した．治験担当医師又はその被指名者が必要と判断した場合，被験者は規定の期間を超えて CRU に留まった．試験実施施設が必要と考えた場合，被験者は各 Part の試験期間を通じて入院した．

最終来院以降に何らかの有害事象が発現したかどうかを確認するため，CRU は治験薬の投与から約 14 日後に治験薬を投与した全被験者（早期中止した被験者を含む）に標準的な手順に従って連絡を試みた．

被験者数：

計画時：40 名（各 Part 20 名）

解析時：40 名が登録され，40 名が試験を完了した．40 名（各 Part 20 名）を PK 及び安全性解析の対象とした．

主な組み入れ基準：

治験担当医師により，すべての組み入れ基準を満たし，いずれの除外基準にも抵触しない健康であると判定された被験者が本試験に登録された．

用法・用量：

Part 1：

治験薬は本剤 4 mg 錠及びイトラコナゾール（Sporanox®）10 mg/mL 経口溶液であった．

第 1 期では Day 1 に本剤 20 mg を約 240 mL の水とともに単回経口投与した．

第 2 期では Day 1～Day 6 にイトラコナゾール 200 mg QD を反復経口投与し，Day 5 に本剤 20 mg を単回経口併用投与した．イトラコナゾール溶液の量（20 mL）を考慮し，合計で約 220 mL の水とともに投与した．

Part 2：

治験薬は本剤 4 mg 錠及びリファンピシンカプセル，米国薬局方 300 mg であった．

第 1 期では Day 1 に本剤 20 mg を約 240 mL の水とともに単回経口投与した．

第 2 期では Day 1～Day 9 にリファンピシン 600 mg を QD で反復経口投与し，Day 8 に本剤 20 mg を約 240 mL の水とともに単回経口併用投与した．

ロット番号：

本剤：[redacted]

イトラコナゾール：[redacted]

リファンピシン：[redacted]

治療期間：

各被験者のスクリーニング期間を含む総試験参加期間は，Part 1 では約 45 日間，Part 2 では約 61 日間であった．

評価基準：

PK

イトラコナゾールの併用下及び非併用下（Part 1）及びリファンピシンの併用下及び非併用下（Part 2）の本剤の PK 評価項目は，投与 0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}），投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}），AUC_{0-t} から AUC_{inf} に外挿された血漿中濃度-時間曲線下面積の割合（$AUC\%_{extrap}$），最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），最終相の消失速度定数（kel），消失半減期（$T_{1/2}$），経口クリアランス（CL/F）及び消失相における見かけの分布容積（V_z/F）とした．

Part 1：

第 1 期の Day 1 に本剤を単回経口投与し，投与前及び投与後 48 時間にわたり PK 試料を採取した．

第 2 期の Day 5 に本剤とイトラコナゾールを経口併用投与し，投与前及び投与後 48 時間にわたり PK 試料を採取した．

Part 2：

第 1 期の Day 1 に本剤を単回経口投与し，投与前及び投与後 48 時間にわたり PK 試料を採取した．

第 2 期の Day 8 に本剤とリファンピシンを経口併用投与し，投与前及び投与後 48 時間にわたり PK 試料を採取した．

安全性

安全性評価項目は，12 誘導心電図（ECG），バイタルサイン測定値，臨床検査値，有害事象，眼科検査，身体的所見であった．

解析方法：

PK

すべての PK データは記述統計量を用いて集計し，推論統計として以下の解析を行った．

分散分析（ANOVA）

主目的に従って，本剤の自然対数変換 PK パラメータ（AUC_{0-t}，AUC_{inf}，C_{max}）について以下を比較した．

- Part 1：投与 A（本剤のみ）に対する投与 B（イトラコナゾール＋ 本剤）
- Part 2：投与 C（本剤のみ）に対する投与 D（リファンピシン＋ 本剤）

各 Part について，線形混合効果モデルにより，自然対数変換 PK パラメータを比較した．線形混合効果モデルには，投与を固定効果として，被験者を変量効果として含めた．Kenward-Roger 法による調整を行い，固定効果の分母の自由度を算出した．解析データ［最小二乗平均値（LSM），LSM の差，差の 90%信頼区間（CI）］を真数に逆変換した．幾何 LSM，幾何平均の比（GMR）及び 90% CI を示した．LSM の GMR は，逆変換した投与別 LSM の差から算出した．GMR は，Part 1 では投与 A に対する割合として，Part 2 では投与 C に対する割合として表示した．GMR の 90% CI は，投与別 LSM の差の CI を逆変換して求めた．

投与間の T_{max} の比較

各 Part 別々に T_{max} のノンパラメトリック解析を実施した．ノンパラメトリックな Wilcoxon 符号順位検定で，試験投与（Part 1 では投与 B，Part 2 では投与 D）と対照投与（Part 1 では投与 A，Part 2 では投与 C）の T_{max} を比較して p 値を示した．それぞれの比較について，Hodges-Lehmann 推定による T_{max} の差の中央値及び 90% CI を示した. Hodges-Lehmann 推定による T_{max} の差の中央値は，可能性のあるすべてのペアごとの平均（Walsh 平均）の中央値として

求めた. CI は, Walsh 平均及び Wilcoxon 符号順位検定統計量の適切な分位数を用いて算出した. なお，これらの解析では T_{max} は自然対数変換しなかった.

安全性

安全性解析は各 Part 別々に実施した．本試験中に発現したすべての有害事象を，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 22.0 を用いてコード化した．有害事象を器官別大分類及び基本語別に表にまとめた．集計表には，有害事象が発現した被験者数及び発現割合を投与別に示した．また，有害事象の発現件数も表にまとめた．臨床検査値，ECG 及びバイタルサインのパラメータについて，評価時点ごとに記述統計量を示した．これらの安全性パラメータのベースラインからの変化量も集計した．試験中に記録されたすべての併用薬を，世界保健機関 Dictionary（Version 01 March 2019-b3）によりコード化し，一覧にした．すべての安全性データの結果は，各 Part で個別一覧表に示した．安全性データの推論統計は行わなかった.

結果：

PK

Part 1：本剤の PK に対するイトラコナゾールの影響

被験者に対し，本剤 20 mg を，イトラコナゾール 200 mg QD との併用下又は非併用下で単回経口投与し，本剤の血漿中 PK パラメータを以下にまとめた.

表 2.7.6.6-1　本剤 20 mg をイトラコナゾール 200 mg QD の併用下及び非併用下で投与したときの本剤の血漿中 PK パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	**Itraconazole + Futibatinib**	**Futibatinib Alone**
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•hr/mL)	950.7 (46.0) [n=20]	673.9 (70.2) [n=20]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•hr/mL)	956.5 (45.8) [n=20]	679.0 (70.1) [n=20]
AUC%extrap (%)	0.6031 ± 0.40617 [n=20]	0.7476 ± 0.51270 [n=20]
C_{max} (ng/mL)	253.1 (33.8) [n=20]	167.3 (49.4) [n=20]
T_{max} (hr)	1.007 (0.67, 4.00) [n=20]	1.515 (0.99, 6.04) [n=20]
kel (1/hr)	0.2165 ± 0.061985 [n=20]	0.3258 ± 0.17501 [n=20]
$t_{1/2}$ (hr)	3.469 ± 1.1034 [n=20]	2.573 ± 0.93158 [n=20]
CL/F (L/hr)	22.95 ± 10.909 [n=20]	36.68 ± 31.133 [n=20]
Vz/F (L)	111.2 ± 61.326 [n=20]	111.1 ± 55.301 [n=20]

Itraconazole + Futibatinib: 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, Part 1 (Test)
Futibatinib Alone: A single oral dose of 20 mg futibatinib administered on Day 1 in Period 1, Part 1 (Reference)
AUCs and Cmax are presented as geometric mean and geometric CV%
T_{max} are presented as Median (Minimum, Maximum)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± standard deviation
第 5.3.3.4.1 項 TAS-120-103 CSR Table 11-2

イトラコナゾール+本剤投与後，本剤の血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び AUC_{inf}）及び C_{max} の幾何平均値は，本剤単独投与後に比べて上昇した．T_{max} の中央値は，本剤単独投与よりイトラコナゾール+本剤投与の方が約 0.5 時間早かった．$T_{1/2}$ の算術平均値は，イトラコナゾール+本剤投与及び本剤単独投与で，それぞれ約 3.5 時間及び約 2.6 時間であった．本剤の血漿中の CL/F の平均値は，イトラコナゾール＋ 本剤投与の方が本剤単独投与よりも低かった（約 23 L/h vs 37 L/h）.

被験者に対し，本剤 20 mg を，イトラコナゾール 200 mg QD との併用又は非併用下で単回経口投与したときの本剤の血漿中 PK パラメータの統計的比較を以下にまとめた.

表 2.7.6.6-2　本剤 20 mg をイトラコナゾール 200 mg QD の併用下及び非併用下で投与したときの本剤の血漿中 PK パラメータの統計的比較

	Itraconazole + Futibatinib		Futibatinib Alone					
Parameter	**Geometric LSMs**	**n**	**Geometric LSMs**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Interval**	**Intra-subject CV%**	**Inter-subject CV%**
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•hr/mL)	950.7	20	673.9	20	141.07	122.37-162.62	26.45	50.72
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•hr/mL)	956.5	20	679.0	20	140.86	122.15-162.45	26.52	50.47
C_{max} (ng/mL)	253.1	20	167.3	20	151.28	127.63-179.31	31.86	26.24

Itraconazole + Futibatinib: 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, Part 1 (Test)
Futibatinib Alone: A single oral dose of 20 mg futibatinib administered on Day 1 in Period 1, Part 1 (Reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (Test / Reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSS]-1), where MSS = Subject variance from ANOVA.
n: the number of subjects included in the statistical comparison analysis.
第 5.3.3.4.1 項 TAS-120-103 CSR Table 11-3

イトラコナゾール+本剤投与後の本剤の血漿中 $AUC_{0\text{-}t}$，AUC_{inf} 及び C_{max} は，本剤単独投与後と比較して，それぞれ約 41%［GMR :141%，90% CI（122%，163%)］，41%［GMR :141%，90% CI（122%，162%)］及び 51%［GMR：151%，90% CI（128%，179%)］有意に上昇した．
T_{max} のノンパラメトリック解析の結果，イトラコナゾールと本剤の併用投与では，本剤の単独投与と比較して本剤の血漿中 T_{max} が早くなり，T_{max} の中央値には統計学的に有意な−0.72 時間の差が認められた（p = 0.0071）．

Part 2：本剤の PK に対するリファンピシンの影響
被験者に対し，本剤 20 mg を，リファンピシン 600 mg QD との併用又は非併用下で単回経口投与したときの本剤の血漿中 PK パラメータを以下にまとめた．

表 2.7.6.6-3　本剤 20 mg をリファンピシン 600 mg QD の併用下及び非併用下で投与したときの本剤の血漿中 PK パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	**Rifampin + Futibatinib**	**Futibatinib Alone**
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•hr/mL)	340.6 (60.9) [n=20]	946.7 (36.2) [n=20]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•hr/mL)	344.4 (61.0) [n=20]	954.9 (36.0) [n=20]
AUC%extrap (%)	1.095 ± 0.71205 [n=20]	0.8559 ± 0.84377 [n=20]
C_{max} (ng/mL)	105.0 (44.3) [n=20]	222.4 (44.9) [n=20]
T_{max} (hr)	1.831 (0.67, 4.00) [n=20]	1.336 (0.66, 6.01) [n=20]
kel (1/hr)	0.4222 ± 0.14652 [n=20]	0.2668 ± 0.081744 [n=20]
$t_{1/2}$ (hr)	2.008 ± 1.3408 [n=20]	2.797 ± 0.69636 [n=20]
CL/F (L/hr)	68.83 ± 48.620 [n=20]	22.20 ± 7.9004 [n=20]
Vz/F (L)	169.5 ± 103.04 [n=20]	85.25 ± 26.098 [n=20]

Rifampin + Futibatinib: 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, Part 2 (Test)
Futibatinib Alone: A single oral dose of 20 mg futibatinib administered on Day 1 in Period 1, Part 2 (Reference)
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%
Tmax are presented as Median (Minimum, Maximum)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± standard deviation
第 5.3.3.4.1 項 TAS-120-103 CSR Table 11-5

リファンピシン+本剤の投与後，本剤の血漿中曝露量（AUC_{0-t} 及び AUC_{inf}）及び C_{max} の幾何平均値は，本剤単独投与後に比べて低下した．リファンピシン+本剤投与の T_{max} の中央値は，本剤単独投与に比べて約 0.5 時間遅かった．$T_{1/2}$ の算術平均値は，リファンピシン+本剤及び本剤単独投与で，それぞれ約 2.0 時間及び約 2.8 時間であった．本剤の血漿中 CL/F の平均値は，リファンピシン+本剤投与の方が本剤単独投与より約 3 倍高かった（約 69 L/h vs 22 L/h）．
被験者に対し，本剤 20 mg を，リファンピシン 600 mg QD との併用又は非併用下で単回経口投与したときの本剤の血漿中 PK パラメータの統計的比較を以下にまとめた．

表 2.7.6.6-4　本剤 20 mg をリファンピシン 600 mg QD の併用下及び非併用下で投与したときの本剤の血漿中 PK パラメータの統計的比較

	Rifampin + Futibatinib		Futibatinib Alone					
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%	Inter-subject CV%
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	340.6	20	946.7	20	35.98	30.51 - 42.42	30.82	37.01
AUC_{0-inf}(ng•hr/mL)	344.4	20	954.9	20	36.06	30.54 - 42.59	31.13	36.71
C_{max} (ng/mL)	105.0	20	222.4	20	47.24	41.10 - 54.30	25.89	35.12

Rifampin + Futibatinib: 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, Part 2 (Test)
Futibatinib Alone: A single oral dose of 20 mg futibatinib administered on Day 1 in Period 1, Part 2 (Reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (Test / Reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSS]-1), where MSS = Subject variance from ANOVA.
n: the number of subjects included in the statistical comparison analysis.
第 5.3.3.4.1 項 TAS-120-103 CSR Table 11-6

リファンピシン+本剤投与の本剤の血漿中 AUC_{0-t}，AUC_{inf} 及び C_{max} は，本剤単独投与と比較して，それぞれ約 64%［GMR：36%，90% CI（31%，42%）］，64%［GMR：36%，90% CI（31%，43%）］及び 53%［GMR：47%，90% CI（41%，54%）］低下した．
T_{max} のノンパラメトリック解析の結果，リファンピシンと本剤の併用投与では，本剤単独投与と比較して本剤の吸収が遅延し，T_{max} の中央値には統計学的に有意ではないものの 0.30 時間の差が認められた（$p = 0.2579$）．

安全性

本試験では，死亡，重篤な有害事象，臨床検査に関係した有害事象及び有害事象による中止は認められなかった．グレード 3 又はグレード 4 の有害事象は発現しなかった．

Part 1：

被験者 9 名（45%）に合計 29 件の有害事象が認められ，本剤単独投与後の 5 名（25%），イトラコナゾール単独投与後の 7 名（35%），イトラコナゾール+本剤投与後の被験者の 2 名（10%）に有害事象が発現した．最も発現割合が高い有害事象は下痢であり，次いで上腹部痛であった．27 件の有害事象がグレード 1（軽度）であり，2 件（イトラコナゾール単独投与後の下痢及び本剤単独投与後の頭痛）がグレード 2（中等度）であった．治験担当医師は，1 件の有害事象［グレード 1（軽度）の悪心］を本剤と関係あり，28 件を関係なしと判定し，10 件をイトラコナゾールと関係あり，19 件を関係なしと判定した．有害事象の発現割合を第 5.3.3.4.1 項 総括報告書 別表 14.3.1.2 に示した．

Part 2：

被験者 10 名（50%）に合計 18 件の有害事象が認められ，リファンピシン単独投与後の 10 名（50%），リファンピシン＋ 本剤投与後の被験者の 2 名（10%）に有害事象が発現した．最も発現割合の高い有害事象は頭痛であった．グレード 1（軽度）の有害事象が 14 件，グレード 2（中等度）の有害事象が 4 件（頭痛 2 件及び四肢痛 2 件，すべてリファンピシン単独投与後）であった．治験担当医師はすべての有害事象を本剤と関係なしと判定し，15 件をリファンピシンと関係あり，3 件を関係なしと判定した．有害事象の発現割合を第 5.3.3.4.1 項 総括報告書別表 14.3.1.5 に示した．

いずれの Part でも，臨床検査値，バイタルサイン又は ECG データに治験薬投与と関係した傾向は認められなかった．本剤とイトラコナゾール又はリファンピシンとの併用投与は，本剤単独投与と比較して明らかな有害事象発現割合の上昇は認められなかった．

結論：

- 本剤をイトラコナゾール（CYP3A4 及び P-gp の強力な阻害薬）と併用したとき，有意な薬物相互作用が認められた．
  - 本剤 20 mg の単回投与とイトラコナゾール 200 mg の QD 投与を併用したとき，本剤 20 mg の単独投与時と比較して，血漿中フチバチニブの C_{max} は約 51%上昇し，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} は約 41%増加した．
  - 本剤の単独投与時と比較して，イトラコナゾール存在下での本剤の血漿中曝露量の増加が 2 倍未満であったことから，本剤は CYP3A4 及び P-gp に対して感度の高い基質ではないことが示唆される．
  - 本試験では，本剤単独での単回投与及びイトラコナゾール反復投与との併用での本剤単回投与はおおむね安全であり，忍容性は良好であった．
- 本剤をリファンピシン（CYP3A4 及び P-gp の強力な誘導剤）と併用したとき，有意な薬物相互作用が認められた．
  - 本剤 20 mg の単回投与をリファンピシン 600 mg QD 投与と併用したとき，本剤 20 mg の単独投与時と比較して，本剤の血漿中 C_{max} は約 53%低下し，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} は約 64%減少した．
  - 本試験では，本剤単独での単回投与及びリファンピシン反復投与との併用での本剤単回投与はおおむね安全であり，忍容性は良好であった．

2.7.6.7　TAS-120-104 試験

添付資料番号：第 5.3.3.4.2 項

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

実施地域：米国

実施施設：1 施設

実施期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）

開発段階：第 1 相

目的：

主目的

健康成人を対象として，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フチバチニブ（TAS-120，以下，本剤）の単回投与時の薬物動態（PK）に及ぼす影響を明らかにする．

副次目的

健康成人を対象として，本剤を単独で単回投与したときとランソプラゾールの反復投与と併用したときの安全性及び忍容性を明らかにする．

試験方法：

本試験は，非盲検，固定順序，2 期試験であった．

ランソプラゾール併用下及び非併用下での本剤の最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）の幾何平均の比（GMR）の推定精度を考慮したとき，16 名のサンプルサイズは，相互作用が存在する場合でも，本剤の吸収に対するランソプラゾールの影響の大きさ及びばらつきについて信頼できる推定値を得る上で十分であると判断した．脱落の可能性を考慮して 4 名の被験者を追加し，健康な成人男性及び女性 20 名を組み入れた．

治験薬初回投与前 28 日以内に被験者のスクリーニングを実施した．

第 1 期の Day 1 に，本剤 20 mg（4 mg 錠 × 5 ）を単回経口投与した．投与前及び投与後 48 時間まで血漿中 TAS-120 濃度測定用の血液試料を採取した．

第 2 期では，ランソプラゾール 60 mg（30 mg カプセル × 2 ）を 1 日 1 回（QD）5 日間連日経口投与し（Day 1～Day 5，Day 1 の投与時間の ± 1 時間以内），Day 5 のランソプラゾール投与後 1 時間に本剤 20 mg（4 mg 錠 × 5 ）を単回経口投与した．Day 5 の本剤投与前及び投与後 48 時間まで血漿中 TAS-120 濃度測定用の血液試料を採取した．

第 1 期の本剤の投与と第 2 期のランソプラゾールの初回投与との間には 2 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた．結果として，PK 評価日間に 6 日間以上のウォッシュアウト期間を確保し，分析対象物質（フチバチニブ）のキャリーオーバーはなかった．

試験を中止した被験者がいた場合，治験依頼者の判断で別の被験者を補充することを可とした．

第 1 期の Day −1 及び第 2 期の Day 4 のクリニカルリサーチユニット（CRU）が指定する時間から，各期の本剤投与後 48 時間の採血及び／又は試験手順の完了後まで被験者は入院した．

第 2 期では，治験薬の投与及び／又は試験手順のために被験者は来院した．

治験担当医師又はその被指名者が必要と判断した場合，被験者は規定の期間を超えて CRU に留まった．試験実施施設が必要と考えた場合，被験者は試験期間を通じて入院した．

最終来院以降に何らかの有害事象が発現したかどうかを確認するため，CRU は本剤の最終投与から約 14 日後に本剤を 1 回以上投与した全被験者（早期中止した被験者を含む）に標準的な手順で連絡を試みた．

被験者数：

本試験には被験者 20 名を組み入れ，20 名が試験を完了した．被験者 20 名を PK 及び安全性の解析の対象とした．

主な組み入れ基準：

治験担当医師により，すべての組み入れ基準を満たし，いずれの除外基準にも抵触しない正常で健康であると判定された被験者が本試験に登録された．

用法・用量：

治験薬は，本剤 4 mg 錠及び Mylan Laboratories Limited で製造されたランソプラゾール徐放性カプセル，米国薬局方 30 mg であった．治験薬はすべて約 240 mL の水とともに経口投与した．

ロット番号：

本剤：：[redacted]

ランソプラゾール：[redacted]

治療期間：

スクリーニング期間を含む各被験者の総試験参加期間は約 41 日間であった．

評価基準：

PK

本剤をランソプラゾールと併用して投与した場合（第 2 期，Day 5）又は併用せずに投与した場合（第 1 期，Day 1）の血漿中 TAS-120 の PK パラメータ［投与 0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}），投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}），AUC_{0-t} から AUC_{inf} に外挿された血漿中濃度-時間曲線下面積の割合（$AUC\%_{extrap}$），C_{max}，最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），最終相の消失速度定数（kel），消失半減期（$T_{1/2}$），経口クリアランス（CL/F）及び消失相における見かけの分布容積（V_z/F）］を算出した．

安全性

安全性評価項目は，12 誘導心電図（ECG），バイタルサイン，臨床検査，有害事象の評価，眼科検査及び身体所見であった．

解析方法：

PK

すべての PK データは，記述統計量を用いて要約した．

推論統計として以下の分析を実施した．

分散分析（ANOVA）：

主目的の検討として，本剤の自然対数変換した PK パラメータ（AUC_{0-t}，AUC_{inf} 及び C_{max}）について以下を比較した．

・　投与 A（本剤単独）に対する投与 B（ランソプラゾール＋ 本剤）

線形混合効果モデルで自然対数変換した PK パラメータを比較した．線形混合効果モデルには，投与を固定効果とし，被験者を変量効果として含めた．Kenward-Roger 法による調整を行い，固定効果の分母の自由度を算出した．解析データ［最小二乗平均値（LSM），LSM の差及び差の 90%信頼区間（CI）］を真数に逆変換した．幾何 LSM，GMR 及び 90% CI を示した．LSM の

GMR は，逆変換した投与別 LSM の差から算出した．GMR は，投与 A（本剤単独）に対する割合として示した．GMR の 90% CI は，投与別 LSM の差の CI を逆変換して求めた．

幾何 LSM は, 検討した PK パラメータより 1 段階高い精度で示した（有効数字 4 桁）. GMR, 90% CI，並びに被験者内及び被験者間の変動係数（CV）%は小数点以下 2 桁まで表示した．

投与間の T_{max} の比較：

T_{max} についてノンパラメトリックな解析をした．ノンパラメトリックな Wilcoxon 符号順位検定で，試験投与（ランソプラゾール＋ 本剤）と対照投与（本剤単独）の T_{max} を比較して p 値を示した．その比較について，Hodges-Lehmann 推定による T_{max} の差の中央値及び 90% CI を示した．Hodges-Lehmann 推定による T_{max} の差の中央値は，可能性のあるすべてのペアごとの平均（Walsh 平均）の中央値として求めた．CI は Walsh 平均及び Wilcoxon 符号順位検定統計量の適切な分位数を用いて算出した．なお，これらの解析では T_{max} は自然対数変換しなかった．

Hodges-Lehmann 推定による T_{max} の差の中央値及び 90% CI は，小数点以下 2 桁又は有効数字 3 桁で示した．Wilcoxon 符号順位検定の p 値は小数点以下 4 桁まで表示した．

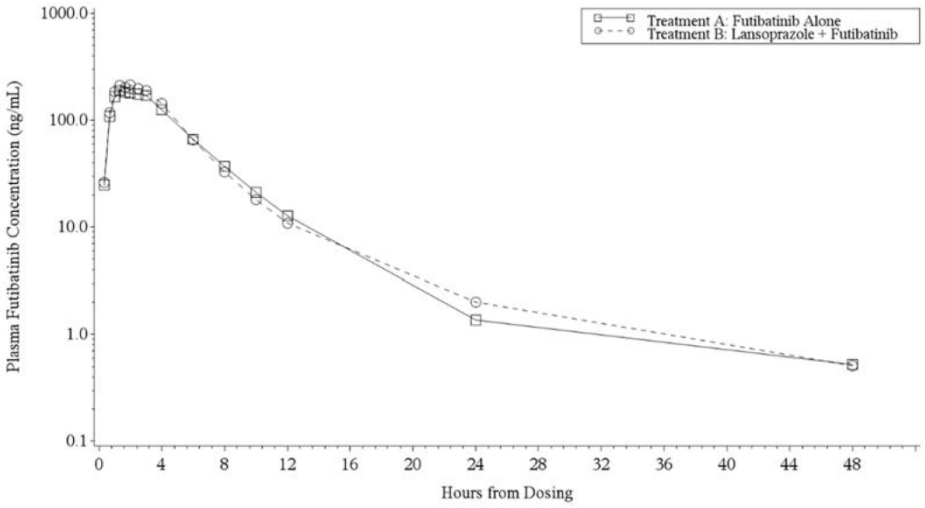
安全性

本試験中に発現したすべての有害事象を ICH 国際医薬用語集 Version 22.0 を用いてコード化した．有害事象を器官別大分類及び基本語別に表にまとめた．集計表には有害事象が発現した被験者数及び発現割合を投与別に示した．有害事象の発現件数も表にまとめた．臨床検査値，ECG 及びバイタルサインのパラメータについて，評価時点ごとに記述統計量を示した．これらの安全性パラメータのベースラインからの変化量も集計した．試験中に記録されたすべての併用薬を，世界保健機関 Dictionary（Version 01 March 2019-b3）によりコード化し，一覧にした．すべての安全性データの結果を個々の一覧表に示した．安全性データの推論統計は行わなかった．

結果：

PK

健康成人に対し，本剤 20 mg をランソプラゾール 60 mg QD との併用又は非併用下で単回経口投与したときの本剤の平均血漿濃度-時間プロファイルを以下に示す.



第 5.3.3.4.2 項 TAS-120-104 CSR Figure 11-2

図 2.7.6.7-1　ランソプラゾール 60 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を投与したときの本剤の平均血漿中濃度-時間プロファイル

いずれの投与でも，本剤の血漿中濃度は，投与後 20 分（0.333 時間）では大部分の被験者で，投与後 45 分（0.667 時間）ではすべての被験者で測定可能となっており，ピーク到達後は急速に低下した．投与後 48 時間時点で依然として定量下限（0.500 ng/mL）を超えていたのは，各投与で 1 名のみであった．本剤 20 mg 経口投与後の消失相は，ランソプラゾール 60 mg QD 併用下及び非併用下で同程度であった．

本剤投与前に血漿中にフチバチニブが検出された例はなく，キャリーオーバーを防ぐためのウォッシュアウト期間が十分であったことが示された．

健康成人に対し，本剤 20 mg をランソプラゾール 60 mg QD 併用下又は非併用下で単回経口投与したときの，血漿中 TAS-120 の PK パラメータを以下に要約する．

表 2.7.6.7-1　ランソプラゾール 60 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を投与したときの本剤の PK パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	Lansoprazole + Futibatinib	Futibatinib Alone
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	983.3 (52.1) [n=20]	934.0 (59.7) [n=20]
AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	990.7 (51.9) [n=20]	941.6 (59.3) [n=20]
$AUC_{\%extrap}$ (%)	0.7479 ± 0.55921 [n=20]	0.8011 ± 0.63747 [n=20]
C_{max} (ng/mL)	234.3 (43.2) [n=20]	216.1 (51.6) [n=20]
T_{max} (hr)	1.519 (0.66, 4.03) [n=20]	1.680 (0.67, 3.09) [n=20]
kel (1/hr)	0.3582 ± 0.19407 [n=20]	0.2448 ± 0.079010 [n=20]
$T_{1/2}$ (hr)	2.523 ± 1.2701 [n=20]	3.084 ± 0.88852 [n=20]
CL/F (L/hr)	22.70 ± 12.452 [n=20]	25.53 ± 21.803 [n=20]
Vz/F (L)	69.23 ± 27.787 [n=20]	99.91 ± 52.088 [n=20]

Lansoprazole + Futibatinib: Multiple oral doses of 60 mg lansoprazole administered QD on Days 1 - 5 with administration of a single oral dose of 20 mg futibatinib one hour after administration of lansoprazole on Day 5 in Period 2 (Test)
Futibatinib Alone: A single oral dose of 20 mg futibatinib administered on Day 1 in Period 1 (Reference)
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%
T_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± standard deviation
第 5.3.3.4.2 項 TAS-120-104 CSR Table 11-2

ランソプラゾール＋ 本剤投与後の本剤の血漿中曝露量（AUC_{0-t} 及び AUC_{inf}）及び C_{max} の幾何平均値は，本剤単独投与後と同程度であった．ランソプラゾール＋ 本剤投与後及び本剤単独投与後の本剤の T_{max} の中央値は，それぞれ約 1.52 時間及び 1.68 時間であった．ランソプラゾール＋ 本剤投与後及び本剤単独投与後の血漿中 TAS-120 の $T_{1/2}$ の平均値は，それぞれ約 2.52 時間及び 3.08 時間であった．

健康成人に対し，本剤 20 mg をランソプラゾール 60 mg QD との併用下又は非併用下で単回経口投与し，得られた本剤の PK パラメータの統計学的比較を以下にまとめた．

表 2.7.6.7-2　ランソプラゾール 60 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を投与したときの本剤の PK パラメータ統計学的比較

	Lansoprazole + Futibatinib		Futibatinib Alone					
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%	Inter-subject CV%
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	983.3	20	934.0	20	105.28	95.27 - 116.34	18.42	52.02
AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	990.7	20	941.6	20	105.22	95.32 - 116.15	18.22	51.76
C_{max} (ng/mL)	234.3	20	216.1	20	108.40	97.74 - 120.21	19.09	42.72

Lansoprazole + Futibatinib: Multiple oral doses of 60 mg lansoprazole administered QD on Days 1 - 5 with administration of a single oral dose of 20 mg futibatinib one hour after administration of lansoprazole on Day 5 in Period 2 (Test)
Futibatinib Alone: A single oral dose of 20 mg futibatinib administered on Day 1 in Period 1 (Reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (Test / Reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSS]-1), where MSS = Subject variance from ANOVA.
n: the number of subjects included in the statistical comparison analysis.
第 5.3.3.4.2 項 TAS-120-104 CSR Table 11-3

自然対数変換した PK パラメータの統計学的比較では，本剤 20 mg をランソプラゾール 60 mg QD 併用下又は非併用下で経口投与したときの本剤の血漿中最高曝露濃度及び総曝露量は同程度であった．ランソプラゾール＋ 本剤投与後の本剤の AUC_{0-t}，AUC_{inf} 及び C_{max} は，本剤単独投与後と比較して，それぞれ約 5%［GMR：105%，90% CI（95%，116%）］，5%［GMR：105%，90% CI（95%，116%）］及び 8%［GMR：108%，90% CI（98%，120%）］増加した．
本剤の T_{max} のノンパラメトリックな解析では，ランソプラゾール 60 mg QD の併用は本剤の T_{max} に影響を及ぼさず，本剤単独投与後の T_{max} との差の中央値は−0.02 時間であった（p = 0.9056）．

安全性

本試験では，死亡，重篤な有害事象又は有害事象による中止は認められなかった．
全体として，8 名（40%）に合計 29 件の有害事象が認められ，投与別に見ると本剤単独投与後の 3 名（15%），ランソプラゾール単独投与後の 6 名（30%），本剤＋ ランソプラゾール投与後の 5 名（25%）に有害事象が発現した．最も発現割合の高い有害事象は頭痛であった．25 件の有害事象の重症度はグレード 1 と判定され，4 件（本剤＋ ランソプラゾール投与後の頭痛 1 件，ランソプラゾール単独投与後の頭痛 2 件及びドライアイ 1 件）がグレード 2 と判定された．治験担当医師は，29 件の有害事象すべてを本剤と関係なし，1 件の有害事象（ランソプラゾール単独投与後のグレード 1 の上腹部痛）をランソプラゾールと関係あり，28 件を関係なしと判断した．すべての有害事象は後遺症なく回復した．

結論：

- ランソプラゾールの反復投与は，本剤単回投与後の本剤の血漿中最大曝露濃度及び総曝露量に影響を及ぼさなかった（薬物相互作用なし）．
- 本試験では，ランソプラゾールの併用投与は本剤の T_{max} に影響を及ぼさなかった．
- 本試験では健康成人男女に対する本剤単独の単回投与及びランソプラゾールの反復投与との併用での本剤単回投与はおおむね安全であり，忍容性は良好であった．

2.7.6.8　TAS-120-105 試験

添付資料番号：第5.3.3.4.3項

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

実施地域：米国

実施施設：1 施設

実施期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）

開発段階：第 1 相

目的：

主目的

健康成人を対象として, フチバチニブ（TAS-120, 以下, 本剤）の反復投与が, チトクローム P450（CYP）3A の感受性の高い基質であるミダゾラムの単回投与時の薬物動態（PK）に及ぼす影響を明らかにする.

副次目的

健康成人を対象として，本剤を単独で反復投与したときとミダゾラムの単回投与と併用したときの安全性及び忍容性を明らかにする.

試験方法：

本試験は，非盲検，固定順序，2 期試験であった.

薬物相互作用がないことを確認するために，検出力 80%以上，α エラー5%としてサンプルサイズを算出した．検出力は，試験投与:対照投与比（本剤＋ ミダゾラム :ミダゾラム単独）の 90%信頼区間（CI）が既定の許容基準である 80.00%～125.00%の範囲に入る確率と定義した．真の比を 95%～105%と仮定し，被験者内の変動係数（CV）は[redacted]の社内データから 22%とした．サンプルサイズは 22 名と算出された．脱落の可能性を考慮して 2 名を追加した.

健康な成人男性及び女性（妊娠の可能性がない女性）24 名を組み入れた.

治験薬の初回投与前 28 日以内にスクリーニングを実施した.

第 1 期の Day 1 にミダゾラム 2 mg を単回経口投与した. 血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム（1-OH-ミダゾラム）濃度測定用の血液試料を投与前及び投与後 24 時間まで採取した.

第 2 期では，本剤 20 mg を 1 日 1 回（QD）7 日間連続（第 2 期の Day 1～Day 7）経口投与し，Day 7 にミダゾラム 2 mg を単回経口併用投与した．血漿中ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラム濃度測定用の血液試料を，Day 7 の投与前及び Day 7 のミダゾラム投与後 24 時間まで採取した.

本剤の血漿中濃度測定用の血液試料を，Day 5 及び Day 6 の投与前，並びに Day 7 の投与前及び Day 7 の投与後 12 時間まで採取した.

第 1 期のミダゾラムの投与と第 2 期の本剤の初回投与との間に 1 日以上のウォッシュアウト期間を設けた.

安全性は，試験期間を通じて診察及び臨床検査を繰り返し実施してモニタリングした.

被験者は第 1 期の Day −1 のクリニカルリサーチユニット（CRU）指定の時間から，第 2 期の Day 8 のミダゾラム投与後 24 時間の採血及び／又は試験手順の完了後まで入院した.

治験担当医師又はその被指名者が必要と判断した場合, 被験者は規定の期間を超えて CRU に留まった.

最終来院以降に何らかの有害事象が発現したかどうかを確認するため，CRU は治験薬の投与から約 14 日後に治験薬を投与した全被験者（早期中止した被験者を含む）に標準的な手順に従って連絡を試みた．

被験者数：

本試験には計 24 名を組み入れ，24 名が試験を完了した．24 名を PK 及び安全性の解析の対象とした．

主な組み入れ基準：

治験担当医師により，すべての組み入れ基準を満たし，いずれの除外基準にも抵触しない正常で健康であると判定された被験者が本試験に登録された．

用法・用量：

治験薬は，本剤 4 mg 錠及びミダゾラム 2 mg に相当するミダゾラム塩酸塩 2 mg/mL シロップ剤（Perrigo®）であった．

第 1 期では，Day 1 に投与用シリンジを用いて約 240 mL の水とともにミダゾラム 2 mg を単回経口投与した．

第 2 期では，Day 1～Day 7 に本剤 20 mg を QD 反復経口投与し，Day 7 にミダゾラム 2 mg を単回経口併用投与した．本剤の投与及び本剤とミダゾラムを併用投与する際は，合計 240 mL の水とともに投与した．

ロット番号：

本剤：[redacted]

ミダゾラム：[redacted]

治療期間：

各被験者のスクリーニング期間を含む総試験参加期間は約 36 日間であった．

評価基準：

<u>PK</u>

本剤併用下（第 2 期）及び非併用下（第 1 期）における血漿中ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの PK パラメータ［投与 0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}），投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}），AUC_{0-t} から AUC_{inf} に外挿された血漿中濃度-時間曲線下面積の割合（$AUC\%_{extrap}$），最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），最終相の消失速度定数（kel），消失半減期（$T_{1/2}$），経口クリアランス（CL/F，ミダゾラムのみ）及び消失相における見かけの分布容積（V_z/F，ミダゾラムのみ)］を算出した．

上記の PK パラメータに加え，AUC_{inf} 及び C_{max} について未変化体（ミダゾラム）に対する代謝物（1-OH-ミダゾラム）のモル比を求めた．

本剤（第 2 期）の血漿中の PK パラメータ［1 投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{tau}），定常状態における C_{max}，投与後 24 時間の血漿中濃度（C_{trough}），定常状態における T_{max}，kel，$T_{1/2}$，定常状態における CL/F 及び定常状態における見かけの分布容積］を算出した．

第 1 期の Day 1 にミダゾラム 2 mg を単回経口投与し，投与前及び投与後 24 時間にわたり血漿中ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラム測定用の PK 試料を採取した．

第 2 期では，Day 1～Day 7 に本剤 20 mg を QD 反復経口投与し，Day 7 にミダゾラム 2 mg を単回経口併用投与した．Day 7 の投与前及び投与後 24 時間にわたり，血漿中ミダゾラム及び 1-OH-

ミダゾラム測定用の PK 試料を採取した．Day 5，Day 6，Day 7 の投与前及び Day 7 の投与後 12 時間にわたり血漿中 TAS-120 測定用の PK 試料を採取した．

安全性

安全性は 12 誘導心電図（ECG），バイタルサイン，パルスオキシメトリ，臨床検査，有害事象，身体所見及び眼科検査をモニタリングした．

解析方法：

PK

記述統計量を用いて血漿中ミダゾラム，1-OH-ミダゾラム及び本剤のすべての PK データを要約した（第 2 期）．

血漿中ミダゾラムの推論統計として以下の分析を行った．

分散分析（ANOVA）：

主目的の検討として，血漿中ミダゾラムの自然対数変換した PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$，AUC_{inf} 及び C_{max}）について以下の比較をした．

・　投与 A（ミダゾラム単独）に対する投与 B（ミダゾラム＋ 本剤）

線形混合効果モデルで自然対数変換した PK パラメータを比較した．線形混合効果モデルには，投与を固定効果とし，被験者を変量効果として含めた．Kenward-Roger 法による調整を行い，固定効果の分母の自由度を算出した．解析データ［最小二乗平均値（LSM），LSM の差及び差の 90% CI］を，真数に逆変換した．幾何 LSM，幾何平均の比（GMR）及び 90% CI を示した．LSM の GMR は，逆変換した投与別 LSM の差から算出した．GMR は，投与 A に対する割合として示した．GMR の 90% CI は，投与別 LSM の差の CI を逆変換して求めた．CI は，投与 A に対する割合として表した．

幾何 LSM は, 検討した PK パラメータより 1 段階高い精度で示した（有効数字 4 桁）. GMR, 90% CI 及び被験者内 CV%は，小数点以下 2 桁まで表示した．

投与間の T_{max} の比較：

T_{max} についてノンパラメトリックな解析をした．ノンパラメトリックな Wilcoxon 符号順位検定で，試験投与（本剤＋ ミダゾラム）と対照投与（ミダゾラム単独）の T_{max} を比較して p 値を示した．その比較について，Hodges-Lehmann 推定による T_{max} の差の中央値及び 90% CI を示した．Hodges-Lehmann 推定による T_{max} の差の中央値は，可能性のあるすべてのペアごとの平均（Walsh 平均）の中央値として求めた．CI は，Walsh 平均及び Wilcoxon 符号順位検定統計量の適切な分位数を用いて算出した．なお，これらの解析では T_{max} は自然対数変換しなかった．Hodges-Lehmann 推定による T_{max} の差の中央値及び 90% CI は，小数点以下 2 桁又は有効数字 3 桁で示した．Wilcoxon 符号順位検定の p 値は小数点以下 4 桁まで表示した．

安全性

本試験中に発現したすべての有害事象を ICH 国際医薬用語集 Version 22.0 を用いてコード化した．有害事象を器官別大分類及び基本語別に表にまとめた．集計表には，有害事象が発現した被験者数及び発現割合を投与別に示した．有害事象の発現件数も表にまとめた．臨床検査値，ECG 及びバイタルサインのパラメータについて，評価時点ごとに記述統計量を示した．これらの安全性パラメータのベースラインからの変化量も集計した．試験中に記録されたすべての併用薬を，世界保健機関 Dictionary（Version 01 March 2019-b3）によりコード化し，一覧にした．すべての安全性データの結果を，個々の一覧表に示した．安全性データの推論統計は行わなかった．

結果：

PK

ミダゾラムの PK に対する本剤の影響

健康成人に対し，本剤 20 mg QD 併用又は非併用下でミダゾラム 2 mg を単回経口投与したときの，血漿中ミダゾラムの PK パラメータを以下に要約する．

表 2.7.6.8-1　本剤 20 mg QD 併用又は非併用下でミダゾラム 2 mg を単回経口投与したときの血漿中ミダゾラムの PK パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	Futibatinib + Midazolam	Midazolam Alone
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	24.64 (38.9) [n=24]	27.04 (44.7) [n=24]
AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	25.80 (38.6) [n=24]	28.31 (44.7) [n=24]
$AUC_{\%extrap}$ (%)	4.476 ± 1.7105 [n=24]	4.487 ± 1.4023 [n=24]
C_{max} (ng/mL)	9.411 (31.0) [n=24]	9.952 (39.2) [n=24]
T_{max} (hr)	0.509 (0.49, 0.79) [n=24]	0.750 (0.28, 1.51) [n=24]
kel (1/hr)	0.1589 ± 0.079985 [n=24]	0.1540 ± 0.084016 [n=24]
T½ (hr)	5.154 ± 1.9015 [n=24]	5.312 ± 1.7951 [n=24]
CL/F (L/hr)	83.04 ± 33.038 [n=24]	77.18 ± 35.167 [n=24]
Vz/F (L)	568.2 ± 211.26 [n=24]	522.6 ± 143.87 [n=24]

Futibatinib + Midazolam: Multiple oral doses of 20 mg futibatinib administered QD on Days 1 - 7 with coadministration of a single oral dose of 2 mg midazolam on Day 7 in Period 2 (Test)
Midazolam Alone: A single oral dose of 2 mg midazolam administered on Day 1 in Period 1 (Reference)
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%
T_{max} are presented as Median (Minimum, Maximum)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± standard deviation
第 5.3.3.4.3 項 TAS-120-105 CSR Table 11-2

本剤＋ ミダゾラム投与後の血漿中ミダゾラムの曝露量（AUC_{0-t} 及び AUC_{inf}）及び C_{max} は，ミダゾラム単独投与後と同程度であった．T_{max} の中央値は，本剤＋ ミダゾラム投与後の方がミダゾラム単独投与後よりも約 0.24 時間早かった．本剤＋ ミダゾラム併用投与後及びミダゾラム単独投与後の血漿中ミダゾラムの $T_{1/2}$ の平均値は, それぞれ約 5.15 時間及び 5.31 時間であった．

健康成人に対し，ミダゾラム 2 mg を本剤 20 mg QD との併用又は非併用下で単回経口投与し，得られた血漿中ミダゾラムの PK パラメータの統計学的比較を以下にまとめた．

表 2.7.6.8-2　本剤 20 mg QD 併用又は非併用下でミダゾラム 2 mg を単回経口投与したときの血漿中ミダゾラムの PK パラメータの統計学的比較

	Futibatinib + Midazolam		Midazolam Alone					
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%	Inter-subject CV%
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	24.64	24	27.04	24	91.13	80.06 - 103.74	26.64	31.18
AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	25.80	24	28.31	24	91.13	80.16 - 103.59	26.35	31.27
C_{max} (ng/mL)	9.411	24	9.952	24	94.56	84.35 - 106.01	23.42	25.70

Futibatinib + Midazolam: Multiple oral doses of 20 mg futibatinib administered QD on Days 1 - 7 with coadministration of a single oral dose of 2 mg midazolam on Day 7 in Period 2 (Test)
Midazolam Alone: A single oral dose of 2 mg midazolam administered on Day 1 in Period 1 (Reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (Test / Reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSS]-1), where MSS = Subject variance from ANOVA.
第 5.3.3.4.3 項 TAS-120-105 CSR Table 11-3

ミダゾラム 2 mg 経口投与後の血漿中ミダゾラムの最高曝露濃度及び総曝露量は，本剤 20 mg QD 併用の有無にかかわらず同程度であった．本剤＋ ミダゾラム投与後の血漿中ミダゾラムの AUC_{0-t}，AUC_{inf} 及び C_{max} は，ミダゾラム単独投与後と比較して，それぞれ約 9%［GMR：91%，90% CI（80%，104%）］，9%［GMR :91%，90% CI（80%，104%）］及び 5%［GMR :95%，90% CI（84%，106%）］減少した．

健康成人に対し，本剤 20 mg QD 併用下又は非併用下でのミダゾラム 2 mg 単回経口投与後の血漿中ミダゾラムの T_{max} について，ノンパラメトリックな解析結果を以下に要約する．

表 2.7.6.8-3　本剤 20 mg QD 併用又は非併用下でミダゾラム 2 mg を単回経口投与したときの血漿中ミダゾラムの T_{max} の比較

	Difference Futibatinib + Midazolam (Test) – Midazolam Alone (Reference)		
Parameter	Median	90% Confidence Interval	p-value
T_{max} (hr)	-0.166	-0.25, -0.06	0.0013

Futibatinib + Midazolam: Multiple oral doses of 20 mg futibatinib administered QD on Days 1 - 7 with coadministration of a single oral dose of 2 mg midazolam on Day 7 in Period 2 (Test)
Midazolam Alone: A single oral dose of 2 mg midazolam administered on Day 1 in Period 1 (Reference)
Median is the Hodges-Lehmann estimator given by the median of all possible pairwise averages (Walsh averages) of the differences in T_{max}.
The 90% confidence interval is constructed using Walsh averages and the appropriate quantile of the Wilcoxon signed-rank test statistic.
The p-value is from the Wilcoxon signed-rank test.
第 5.3.3.4.3 項 TAS-120-105 CSR Table 11-4

ミダゾラムと本剤の併用投与では，ミダゾラム単独投与時と比較して血漿中ミダゾラムの T_{max} が早くなり，T_{max} の中央値には統計学的に有意な−0.166 時間の差が認められた（p = 0.0013）．

・　1-OH-ミダゾラムの PK

健康成人に対し，本剤 20 mg QD 併用又は非併用下でミダゾラム 2 mg を単回経口投与したときの，血漿中 1-OH-ミダゾラムの PK パラメータを以下に要約する．

表 2.7.6.8-4　本剤 20 mg QD 併用又は非併用下でミダゾラム 2 mg を単回経口投与したときの血漿中 1-OH-ミダゾラムの PK パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	Futibatinib + Midazolam	Midazolam Alone
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	147.3 (20.4) [n=24]	141.4 (18.9) [n=24]
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	159.4 (18.9) [n=19]	149.7 (19.7) [n=23]
$AUC_{\%extrap}$ (%)	2.903 ± 2.0407 [n=19]	5.511 ± 2.3408 [n=23]
AUC_{inf} (m/p)	6.210 ± 1.9046 [n=19]	5.288 ± 1.9144 [n=23]
C_{max} (ng/mL)	62.26 (23.0) [n=24]	55.44 (26.5) [n=24]
C_{max} (m/p)	6.621 ± 2.3091 [n=24]	5.739 ± 2.4878 [n=24]
T_{max} (hr)	0.746 (0.50, 1.03) [n=24]	0.751 (0.56, 1.51) [n=24]
kel (1/hr)	0.1314 ± 0.046523 [n=19]	0.09552 ± 0.024152 [n=23]
T½ (hr)	6.010 ± 2.3036 [n=19]	7.659 ± 1.7521 [n=23]

Futibatinib + Midazolam: Multiple oral doses of 20 mg futibatinib administered QD on Days 1 - 7 with coadministration of a single oral dose of 2 mg midazolam on Day 7 in Period 2 (Test)
Midazolam Alone: A single oral dose of 2 mg midazolam administered on Day 1 in Period 1 (Reference)
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%
T_{max} are presented as Median (Minimum, Maximum)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± standard deviation
第 5.3.3.4.3 項 TAS-120-105 CSR Table 11-5

本剤＋ ミダゾラム投与後の血漿中 1-OH-ミダゾラムの曝露量（AUC_{0-t} 及び AUC_{inf}）及び C_{max} は，ミダゾラム単独投与後と同程度であった．T_{max} の中央値は両投与とも約 0.75 時間で同程度であった．血漿中 1-OH-ミダゾラムの $T_{1/2}$ の平均値は，本剤＋ ミダゾラム投与後の方がミダゾラム単独投与後よりもわずかに低下した（それぞれ 6.0 時間 vs 7.7 時間）．C_{max} 及び AUC_{inf} の代謝物／未変化体比（m/p）の平均値は，ミダゾラム単独投与とミダゾラムと本剤 20 mg QD の併用投与で同程度であった．

・　本剤の PK

Day 4，Day 5 及び Day 6 の C_{trough} の平均値が一致していたことから，本剤がミダゾラムの PK に及ぼす影響を評価するために適切な定常状態には，QD 投与後少なくとも 4 日で達したことが示唆される．

健康成人に対し，本剤 20 mg QD にミダゾラム 2 mg 単回経口投与を併用した Day 7 の血漿中 TAS-120 の PK を評価した．本剤＋ ミダゾラム投与後，定常状態における血漿中 TAS-120 の曝露量（AUC_{tau}）及び最高曝露濃度の幾何平均値は，それぞれ 836 ng•hr/mL 及び 192 ng/mL であった．定常状態での血漿中 TAS-120 の T_{max} の中央値は 2 時間であり，$T_{1/2}$ の平均値は 2.033 時間であった．

<u>安全性</u>

本試験では，死亡，重篤な有害事象又は有害事象による中止は認められなかった．

10 名（42%）に合計 37 件の有害事象が認められ，投与別に見るとミダゾラム単独投与後の 4 名（17%），本剤単独投与後の 3 名（13%），本剤＋ ミダゾラム投与後の 8 名（33%）に有害事象が発現した．最も発現割合の高い有害事象は，5 名（20.8%）に発現した下痢であり，次いで 4 名（16.7%）に発現した上腹部痛であった．有害事象の重症度は，グレード 1（軽度）が 36 件，グレード 2（中等度）が 1 件（本剤 ＋ ミダゾラム投与後の腹痛）であった．治験担当医師は，31 件の有害事象（下痢，腹痛／腹部不快感，浮動性めまい，消化不良，異常感，鼓腸，頭痛及び霧視）を本剤の単独投与と関係あり，4 件の有害事象（咳嗽，気管障害，腹痛及び鼓腸）をミダゾラムの単独投与と関係ありと判定した．すべての有害事象は後遺症なく回復した．

本剤の連日投与後に一過性の血清リン濃度の上昇が認められた．本試験中の臨床検査値，バイタルサイン又は ECG データに，臨床的に意義のある，治験薬投与と関係した傾向は認められなかった．

結論：

- 本剤 20 mg QD 7 日間経口投与は，CYP3A の高感受性指標基質であるミダゾラムの曝露量に影響を及ぼさなかった（薬物相互作用なし）．
- 血漿中ミダゾラムの T_{max} は，本剤との併用でわずかであるが統計学的に有意な差が認められた．
  - 本剤＋ ミダゾラム併用投与では，ミダゾラム単独投与時と比較して血漿中ミダゾラムの T_{max} が早くなり，T_{max} の中央値には−0.166 時間の差が認められたが，この差は臨床的な意義はないと考えられる．
- C_{max}（m/p）及び AUC_{inf}（m/p）の結果から，本剤が，ミダゾラム経口投与後の 1-OH-ミダゾラム生成の代謝経路に影響を及ぼさないことが示された．
- 本試験では健康成人男女に対する本剤単独の反復投与及びミダゾラムの単回投与との併用投与はおおむね安全であり，忍容性は良好であった．

2.7.6.9　TAS-120-101 試験

試験タイトル：Phase 1/2 study of TAS-120 in patients with advanced solid tumors harboring *FGF/FGFR* aberrations

2.7.6.9.1　Phase 1 パート

添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項

実施地域：

Phase 1 Dose Escalation パート：米国，欧州及びオーストラリア

Phase 1 Expansion パート：米国，欧州，オーストラリア，韓国及び台湾

実施施設：

Phase 1 Dose Escalation パート：6 施設

Phase 1 Expansion パート：37 施設

実施期間：

2014 年 7 月 21 日（最初の患者の投与日）

2019 年 7 月 12 日［データカットオフ日（Phase 1 Dose Escalation パート）］

2019 年 6 月 30 日［データカットオフ日（Phase 1 Expansion パート）］

2021 年 5 月 29 日（試験の完了日）

開発段階：第 1 相

目的：

Phase 1 Dose Escalation パート：

主目的

FGF/FGFR 遺伝子異常の有無を問わず，すべての標準治療が無効又は標準治療が存在しない進行固形癌患者を対象に，フチバチニブ（TAS-120，以下，本剤）の安全性を検討し，最大耐量（MTD），Phase 2 の推奨用量（RP2D）及び投与スケジュール［週 3 回（月曜，水曜及び金曜に投与）（QOD）又は 1 日 1 回（QD）投与］を決定する．

副次目的

- 本剤の臨床薬物動態（PK）を検討する．
- 本剤の臨床薬力学を検討する．
- 本剤の予備的な抗腫瘍効果を明らかにする．

Phase 1 Expansion パート：

主目的

- *FGFR2* 融合遺伝子又は他の *FGFR* 遺伝子異常を有する胆管癌（CCA）［肝内 CCA（iCCA）又は肝外 CCA（eCCA）］の患者を対象に，客観的奏効率（ORR）を評価する．
- *FGFR* 融合遺伝子又は *FGFR1* 遺伝子活性化変異を有する原発性中枢神経系（CNS）腫瘍の患者を対象に，ORR 及び早期増悪率（サイクル 2 終了時の無増悪生存率と定義）を評価する．
- *FGFR3* 融合遺伝子又は *FGFR3* 遺伝子活性化変異を有する進行尿路上皮癌の患者を対象に，ORR を評価する．
- *FGFR2* 遺伝子増幅を有する癌患者を対象に，ORR を評価する．
- *FGFR* 融合遺伝子又は *FGFR* 遺伝子活性化変異を有する（上記の CCA，脳腫瘍及び進行尿路上皮癌を除く）癌患者を対象に，ORR を評価する．

副次目的

- 本剤の安全性を検討する．
- 各投与群における病勢コントロール率，奏効期間，無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）を評価する．

試験方法：

TAS-120-101 試験（本試験）は，すべての標準治療に不応又は標準治療が存在しない *FGF/FGFR* 遺伝子異常を有する進行性固形癌患者を対象に，本剤の安全性，忍容性，PK，薬力学及び抗腫瘍効果を評価する非盲検，非ランダム化，用量漸増及び用量拡大，第 1/2 相試験であった．

本試験は以下の 3 パートに分けて実施した．

- Phase 1 Dose Escalation パート：本剤の MTD 及び／又は RP2D を決定する．
- Phase 1 Expansion パート：特定の *FGF/FGFR* 遺伝子異常を有する癌患者を対象に，本剤の MTD 及び／又は RP2D での有効性及び安全性を更に評価する．
- Phase 2 パート：*FGFR2* 融合遺伝子又は他の *FGFR2* 遺伝子再構成を有する iCCA 患者を対象に，本剤の ORR を確認する．

Phase 1 Dose Escalation パート：

進行固形癌患者を対象に，本剤を 8，16，24，36，56，80，120，160 及び 200 mg の漸増用量レベルで投与した．開始用量は 8 mg，各週の QOD 投与で，21 日間を 1 サイクルとした．治験薬の投与はサイクル 1 の Day 1（C1D1）から割り当てられた用量及びスケジュールで開始し，投与中止基準に該当するまで継続した．

QOD での用量漸増が用量レベル 5（56 mg QOD）に達した時点で QD 投与を開始した（4 mg QD から開始）．QD 投与での漸増用量レベルは，4，8，16，20 及び 24 mg とした．

用量漸増は，標準的な「3 + 3」デザインに従って行った．所定の用量レベルで投与した最初の 3 名に用量制限毒性（DLT）が認められなかった場合，次の用量レベルに増量することができた．最初の 3 名中 1 名に DLT が認められた場合，同じ用量レベルに 3 名を追加し，追加した 3 名に DLT が認められなかった場合，次の用量レベルに増量することとした．追加した 3 名中 1 名以上に DLT が発現した場合（又は最初の 3 名中 2 名以上に DLT が発現した場合），用量漸増を中止し，1 段階低い用量レベルに合計 6 名以上の評価可能な患者を追加して，MTD を確定することとした．同一患者での用量漸増は許容しなかった．

治験実施計画書第 4 版以降では，*FGF/FGFR* 遺伝子異常を有する患者のみを組み入れることとし，Phase 1 Expansion パート，Phase 2 パート及び後続試験のための MTD 及び／又は RP2D として，20 mg QD の評価を追加した．

Phase 1 Expansion パート：

Phase 1 Expansion パートの用法・用量は，20 mg QD 投与が安全と判定されるまで 16 mg QD 投与とした．16 mg QD 投与の患者は，20 mg QD が安全と判定された後，治験依頼者のメディカルモニターと協議の上で 20 mg QD に切り替えることができた．

患者数：

Phase 1 Dose Escalation パート：

すべての用量レベルに患者を組み入れる想定で，約 60 名から 120 名の評価可能な患者を組み入れることを計画した．

合計 42 名に本剤を QOD 投与し，44 名に QD 投与した．

Phase 1 Expansion パート：

約 185 名を組み入れることを計画した.

合計 201 名を組み入れ，197 名に本剤を投与した．本剤を投与されなかった 4 名のうち 3 名は組み入れ基準を満たしておらず，1 名は本剤を投与する前に死亡した．治験薬投与集団である 197 名には，本剤 16 mg QD 投与の iCCA 患者 19 名及び他の癌腫の患者 8 名が含まれていた．また，本剤 20 mg QD 投与の患者は，CCA（57 名），原発性 CNS 腫瘍（34 名），進行尿路上皮癌（15 名），乳癌又は胃癌（13 名），*FGFR* 融合遺伝子又は *FGFR* 遺伝子活性化変異を有する癌腫（24 名）及びこれら以外の癌腫（27 名）であった.

組み入れ基準：

以下の基準をすべて満たす患者を Phase 1 パートの対象とした.

(1)　同意書を提出していること.

(2)　18 歳（又は国が定める法定成人年齢に相当する年齢）以上であること.

(3)　組織検査又は細胞診により局所進行，転移性癌と確定診断され，以下の基準を満たすこと.

Phase 1 Dose Escalation パート：

組織検査又は細胞診により進行又は転移性固形癌であることが確認され，測定可能又は測定不能［Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）Version 1.1（2009）の定義による］の病変を有する患者で，すべての標準治療が無効又は標準治療が存在しないこと.

各投与スケジュールの用量レベル 5 からは，*FGF/FGFR* 遺伝子の増幅，変異，転座又はその他の異常が試験実施施設で診断された患者のみを組み入れることとした.

Phase 1 Expansion パート：

a)　すべての標準治療に不応（グループ 2 の場合はすべての標準治療に不応又は患者による拒否），又は標準治療がないか標準治療に不耐.

b)　診断，前治療及び *FGF/FGFR* 遺伝子異常に基づいて，以下のいずれかのグループの基準に適格であること.

- グループ 1（試験実施中に組入れを中断）:*FGFR2* 融合遺伝子を有する iCCA 又は eCCA 患者.
- グループ 2 :*FGFR2* 融合遺伝子を有する iCCA 又は eCCA 患者で，化学療法歴がない，又は 1 サイクル未満（不耐又は患者の拒否による）の患者.
- グループ 3（試験実施中に組入れを中断）:*FGFR2* 融合遺伝子を有する iCCA 又は eCCA 患者で，FGFR 阻害薬の投与歴がある患者.
- グループ 4（試験実施中に組入れを中断）:*FGFR2* 融合遺伝子以外の *FGFR* 遺伝子異常（変異，再構成又は増幅等）を有する iCCA 又は eCCA 患者.
- グループ 5 : *FGFR* 融合遺伝子又は *FGFR1* 遺伝子活性化変異を有する原発性 CNS 腫瘍患者で，以下の基準を満たしている患者：
  - 再発又は再燃した場合はベースラインの MRI（ガドリニウム造影 MRI）で，直交する 2 つの径が 10 mm 以上である測定可能な増強腫瘤病変が 1 個以上認められる患者.
  - ベースラインの脳造影 MRI 検査前の 7 日以上及び治験薬投与開始前の 7 日以上にわたり安定した用量でステロイドを服用している患者.
- グループ 6（試験実施中に組入れを中断）: *FGFR3* 融合遺伝子又は *FGFR3* 遺伝子活性化変異を有する進行尿路上皮癌患者.

- グループ 7：*FGFR2* 遺伝子増幅（最小コピー数は設定しない）を有する，上記以外の癌腫の患者.
- グループ 8（試験実施中に組入れを中断）：*FGFR* 融合遺伝子又は *FGFR* 遺伝子活性化変異を有する，上記以外の癌腫の患者.

(4) 進行固形癌患者は RECIST Version 1.1（2009 年）で，脳腫瘍患者は Response Assessment in Neuro-Oncology（RANO）基準（2010 年）で定義される測定可能病変を有すること.
(5) C1D1 の ECOG performance status が 0 又は 1 であること.
(6) 薬物の経口投与が可能であること（栄養管を使用しない）.
(7) 治験実施計画書に規定された十分な臓器機能を有すること.
(8) クレアチニンクリアランス（Ccr，計算値又は測定値）が 40 mL/min 以上であること.
(9) 妊娠可能な女性については，本剤の初回投与前 7 日以内に妊娠検査（尿又は血清）が陰性であること．生殖可能な男性及び女性の患者については，試験期間中の初回投与前から最終投与後 6 ヶ月間にわたり，有効な避妊法を使用することに同意していること.
(10) 来院予定及び試験手順を遵守する意思及び能力があること.

除外基準：

以下の基準のいずれかに該当する患者は Phase 1 パートから除外した.

(1) 腫瘍に関連しない臨床的に重要なカルシウムとリン酸の恒常性に変化が認められる者及び/又はその既往がある.
(2) 臨床的に重要な異所性石灰化/石灰化が認められる者及び/又はその既往がある.
(3) 網膜検査で臨床的に重要な網膜障害が認められる者及び/又はその既往がある.
(4) コントロール不良の重篤な心室性不整脈が認められる者又はその既往がある.
(5) スクリーニング時に実施した心電図（ECG）検査で Fridericia 補正法を用いた補正 QT 間隔（QTcF）が 470 msec を超えている.
(6) 本剤初回投与前の規定の期間内に以下のいずれかの治療を受けている：
  a) 過去 4 週間以内の大手術．ただし，本剤の初回投与前に手術創が完全に治癒している場合は登録可とする.
  b) 本剤の初回投与前 4 週間以内に広範囲照射の放射線療法を受けた，又は 2 週間以内に局所照射の放射線療法を受けた.
  c) 過去 4 週間以内の局所治療（肝動脈化学塞栓療法，選択的内部放射線治療又は焼灼術など）を受けた.
  d) 臨床試験以外の抗癌治療を本剤投与前 3 週間以内に受けた（マイトマイシンは 5 週間以内），又は本剤投与前に抗癌治療の副作用から回復していない；分子標的療法又は免疫療法を 3 週間以内又は半減期の 5 倍に相当する期間以内のいずれか短い方に受けた.
  e) 何らかの治験薬を，その半減期の 5 倍に相当する期間以内又は 4 週間以内に投与された．観察試験への同時参加は，治験依頼者のメディカルモニターによる審査を受けた後であれば許容される.
  f) FGFR を標的とした治療を受けたことがある.
(7) 以下を含むが，これらに限定されない重篤な疾患又は病態：
  a) 脳転移（原発性脳腫瘍を除く）．ただし，臨床的に 1 ヶ月以上安定している場合は登録可とする.

b) 急性全身感染症.
c) 過去 2 ヶ月以内の心筋梗塞，重度／不安定狭心症，症候性うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会心機能分類クラス III 又は IV）. ただし，発症してから 2 ヶ月を超える場合で，心機能が正常範囲内であり，心疾患系の症状がなければ登録可とする.
d) 臨床的に意義があると治験担当医師が判断した慢性の悪心，嘔吐又は下痢.
e) 先天性 QT 延長症候群に罹患している，又はトルサード・ド・ポアントの既往歴を有する，又は原因不明の突然死の家族歴を有する.
f) その他の重度の急性又は慢性の医学的又は精神的病態や臨床検査値異常があり，治験担当医師が本試験への参加が不適切であると判断している.

(8) 現在も臨床的に重要と考えられる他の原発性悪性腫瘍の既往を有し，転移の可能性があるか，又は現在積極的な介入を要する. ただし，積極的な介入が前立腺癌に対する性腺刺激ホルモン放出ホルモン又は黄体化ホルモン放出ホルモン作動薬, 若しくは乳癌に対する補助ホルモン療法の場合は登録可とする.
(9) 妊娠中又は授乳中の女性である.

用法・用量：

Phase 1 Dose Escalation パート：

空腹時にコップ 1 杯の水とともに，本剤 8～200 mg を QOD 又は 4～24 mg を QD 投与した. 用量レベル 1（8 mg QOD）のみ治験薬の投与を 1 週間以上の間隔をあけて，順次開始した. サイクル 1 では用量変更を禁止した. また，同一患者での用量漸増を禁止した.

Phase 1 Expansion パート：

Phase 1 Dose Escalation パートで決定した RP2D（20 mg QD）を，Phase 1 Expansion パート及び Phase 2 パートの用量とした. RP2D 決定前に組み入れていた Phase 1 Expansion パートの患者 27 名には，本剤を 16 mg QD で投与した.

ロット番号：

4 mg 液体充填硬カプセル剤（LFHC）：[redacted], [redacted]
20 mg LFHC：[redacted], [redacted], [redacted]
4 mg 錠：[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]
20 mg 錠：[redacted], [redacted]

治療期間：

以下のいずれかの時点まで投与した.

- 理由の如何にかかわらず，患者が中止を申し出た時点
- RECIST Version 1.1 に従った固形癌の増悪又は RANO に定める脳腫瘍の増悪
- 臨床的増悪
- 許容できない有害事象又は患者が治療に耐えられなくなるような基礎疾患の変化（次サイクルの予定開始日から 21 日間を超える投与の遅延又は本剤の許容された減量を超える減量の必要性を根拠とする）
- 治験実施計画書に規定されていない他の抗癌治療，若しくは治験実施計画書で評価対象としている特定の疾患部位に対する手術又は放射線療法等が必要であると医師が判断した時点.
- 妊娠

評価基準：

有効性：RECIST Version 1.1（2009 年），RANO（2010 年）.

安全性：有害事象，臨床検査，ECG，バイタルサイン，身体所見，眼科検査，神経学的検査

解析方法：

Phase 1 Dose Escalation パート：

解析対象集団：

- 安全性解析対象集団：本剤を 1 回でも投与された患者
- DLT 評価例：Phase 1 Dose Escalation パートに登録され，サイクル 1 で DLT が発現した患者，又は本剤の計画された投与量の 80%以上を投与してサイクル 1 を完了した患者
- PK 及び薬力学解析対象集団：本剤を投与され，評価可能な血漿中／尿中データが得られた患者

安全性は安全性解析対象集団を対象に，有害事象，副作用，臨床検査値及びバイタルサインを集計した.

DLT は DLT 評価例を対象に一覧表を作成した.

有効性は安全性解析対象集団を対象に ORR 及び奏効期間を算出した.

PK は PK 及び薬力学解析対象集団を対象に，標準的なノンコンパートメント方法により血漿中及び尿中の PK パラメータを算出した．更に第 1 サイクルの最終水曜日（QOD 投与）又は反復投与後の 21 日目（QD 投与）についても蓄積比を算出した．本剤の用量比例性は，線形，検出力回帰分析，1 元配置分散分析（ANOVA）に基づいて評価した.

個々の時間データの薬力学データ（血清中の FGF23 及びリン，並びに尿中のリン及びカルシウム）について用量レベル別及びスケジュール別に記述的に要約した.

Phase 1 Expansion パート：

解析対象集団：

- 安全性解析対象集団：本剤を 1 回でも投与された患者

有効性は安全性解析対象集団を対象に，ORR，病勢コントロール率，奏効期間，PFS 及び OS を算出した.

安全性は安全性解析対象集団を対象に，有害事象，副作用，臨床検査値及びバイタルサインを集計した.

結果：

<u>患者の内訳</u>

Phase 1 Dose Escalation パート：

最終解析の時点で，86 名全例が投与中止しており，中止理由のほとんどは放射線画像上又は臨床上の増悪であった（77/86 名，89.5%）．QD 投与の 1 名（2.3%）が有害事象による投与中止であった．患者の同意撤回は QOD 投与で 1 名（2.4%）及び QD 投与で 3 名（6.8%），治験担当医師の判断は QOD 及び QD 投与で各 1 名（2.4%及び 2.3%）であった．投与中止理由が死亡であったのは QOD 及び QD 投与で各 1 名（2.4%及び 2.3%）であったが，死亡の理由は病態悪化であった.

Phase 1 Expansion パート：

本剤 20 mg 及び 16 mg QD を投与されたのは 170 名及び 27 名であった．2019 年 6 月 30 日のデータカットオフ日の時点で，20 mg QD 投与の 149 名（87.6%）及び 16 mg QD 投与の 25 名（92.6%）が投与中止した．放射線画像上又は臨床上の増悪で中止したのは 20 mg QD で 124 名

（72.9%）及び 16 mg QD 投与の 25 名（100%）であった．20 mg QD を投与された患者のうち，有害事象により投与を中止したのは 12 名（7.1%），患者の同意撤回は 5 名（2.9%），治験担当医師の判断により投与を中止したのは 8 名（4.7%）であった．

人口統計学的及び他のベースラインの特性

Phase 1 Dose Escalation パート：

安全性解析対象集団の人口統計学的特性は，進行固形癌患者が示す特性とおおむね一致していた．QOD 及び QD 投与のいずれにおいても，女性患者の割合が男性患者の割合よりも高く，全体でも同様であった（60.5% vs 39.5%）．患者の大半（68.6%）は白人であった．年齢の中央値は 58.0 歳であり，患者の約 70%が 65 歳以下であった．患者の大半（69.8%）は，ベースラインの ECOG performance status が 1 であった．人口統計学的データを検討した結果，安全性及び有効性解析に影響を及ぼすような傾向は認められなかった．

Phase 1 Expansion パート：

年齢の中央値は癌腫コホート間でおおむね一致しており（範囲：56.0～66.0 歳），進行尿路上皮癌（コホート 3）を除き，ほとんどの患者が 65 歳未満であった．患者の約 56%が女性であった．人種に関する情報が得られた患者の過半数（58.8%）は白人であった．全癌腫コホートの患者の大半は，ECOG performance status が 1 であった．

有効性

Phase 1 Dose Escalation パート：

本剤の予備的な抗腫瘍効果の評価は，本試験の副次目的であったため，Phase 1 Dose Escalation パートでは，有効性評価項目についての正式な統計解析は実施しなかった．Phase 1 Dose Escalation パートに組み入れた患者 86 名中 5 名に RECIST による部分奏効（PR）が認められ，登録されたすべての癌腫の進行癌患者における ORR は 5.8%であった．iCCA 患者 3 名及び脳腫瘍患者 2 名（膠芽腫及び退形成性乏突起膠腫）に奏効が認められ，これらの奏効は持続した（範囲：5.6～14.5 ヶ月）．PR が認められたすべての患者は，*FGFR2* 遺伝子再構成（2 名），*FGFR1* 遺伝子変異（2 名）又は *FGFR1* 遺伝子増幅（1 名）等の何らかの *FGFR* 遺伝子異常を有していた．PR が認められた患者 5 名中 4 名は QD 投与で，16 mg 以上の用量であった．

Phase 1 Expansion パート：

20 mg QD 投与の患者では，CCA（コホート 1）の 8 名（14.0%），原発性 CNS 腫瘍（コホート 2）の 1 名（2.9%）の他，尿路上皮癌（3 名），胃癌（2 名），頭頸部癌，膠芽腫及び原発不明癌（各 1 名）で PR が認められ，様々な癌腫で奏効が得られた．

異なるタイプの *FGF/FGFR* 遺伝子異常を有し，20 mg QD 投与の iCCA 患者 61 名のサブグループでは，RECIST Version 1.1 に従った独立審査委員会（IRC）評価での ORR は 10.5%［95%信頼区間（CI）：1.3，33.1］であった．奏効は持続し，奏効期間の中央値は 5.31 ヶ月（95% CI：4.1，6.5），病勢コントロール率は 47.4%（95% CI：24.4，71.1）であった．ORR 及び奏効期間は，他の FGFR 阻害薬投与歴のある iCCA 患者（11.8%及び 3.56 ヶ月，17 名）の方が，FGFR 阻害薬投与歴のない患者（21.1%及び 5.17 ヶ月，19 名）よりも数値的に低かった．また，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）以外の *FGF/FGFR* 遺伝子異常を有する iCCA 患者（19 名）の ORR は，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する iCCA 患者よりも数値的に低かった（10.5% vs 14.3%）．Phase 1 Expansion パートでは，20 mg QD の用量レベルに eCCA 患者 3 名が組み入れられた．*FGFR* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する eCCA 患者 1 名で，PR が 3.5 ヶ月間持続した．

16 mg QD 投与の患者 27 名では，ORR は 33.3%（95% CI：16.5%，54.0%）であり，PR の 9 名中 8 名は *FGFR2* 遺伝子異常を有する iCCA 患者（登録数 19 名）であった．PR が認められたもう 1 名は *FGFR2* 遺伝子増幅を有する乳癌患者であった．奏効期間の中央値（範囲）は 8.77 ヶ月（3.5，20.8），病勢コントロール率は 66.7%（95% CI：46.0，83.5）であった．
その他の癌腫での結果は第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1 12.1.2 に示した．
安全性
Phase 1 Dose Escalation パート：
QOD 投与について，8～200 mg で DLT を評価した．本剤 8 mg QOD を投与した 1 名に DLT（可逆的なグレード 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加）が認められ，治験薬と因果関係ありと判定された．更に 3 名を追加し，計 6 名で 8 mg QOD の DLT を評価したが，DLT は認められなかった．その後，QOD 投与では 200 mg までの用量で DLT は認められず，本剤の QOD 投与では MTD は決定しなかった．
QD 投与について 4, 8, 16 及び 20 mg で DLT は認められなかった．しかし, 24 mg QD では, DLT 評価例 6 名中 2 名に，サイクル 1 で DLT が発現した．1 名は治験薬と関係するグレード 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加，もう 1 名は治験薬と関係するグレード 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加が発現した．いずれの患者も肝臓に腫瘍病変があった．全治験担当医師で用量漸増について協議した結果，肝酵素上昇の DLT を更に評価するため，この用量レベルに更に患者 3 名を追加した．追加した 3 名中 1 名に，治験薬と関係するグレード 3 の血中ビリルビン増加の DLT が発現した．その後，既に DLT を発現していた患者 3 名中 1 名に治験薬と関係するグレード 3 の血中ビリルビン増加が発現した．つまり本剤 24 mg QD 投与の DLT 評価可能患者 9 名中 3 名に DLT が認められた．
これらの結果から, 用量漸増を中止し, 本剤 QD 投与の MTD は 20 mg の用量に決定した. 20 mg の用量レベルには，最初に DLT 評価例 5 名を組み入れており，その後，2 名を追加したが（合計 7 名），この用量レベルではどの患者にも DLT は認められなかった．
QOD 投与の患者で最も発現割合の高い有害事象は高リン血症であった．QOD 投与の患者の半数に治験薬と関係する高リン血症が発現し，そのうち 3 名（7.1%）はグレード 3 であった．その他の副作用は，下痢（33.3%），口内乾燥（26.2%），悪心（21.4%）及び皮膚乾燥（16.7%）であった．
QD 投与の患者で最も発現割合の高い有害事象も高リン血症であり, 患者の 68.2%が治験薬と関係した高リン血症を発現した．その他の発現割合の高い副作用は，QOD 投与と同様に，下痢（27.3%）及び口内乾燥（22.7%）であった．
グレード 3 の副作用発現は両投与スケジュールともまれであった．それぞれの投与スケジュールで発現割合が 5%を超えたグレード 3 の副作用は，高リン血症（QOD 7.1%，QD 15.9%），低ナトリウム血症（QOD 7.1%）及び ALT 増加（QD 6.8%）のみであった．グレード 4 の副作用は 2 件のみで，QD 及び QOD 各 1 名にグレード 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた．
本剤の投与中及び本剤最終投与後 30 日以内に死亡した患者は 7 名であった. 死亡の理由は臨床上の疾患進行又は画像上の疾患進行であり，有害事象のために死亡した患者はいなかった．
重篤な副作用が患者 3 名に 4 件発現した．その内訳は，本剤 120 mg QOD 投与の患者 1 名に発現した悪心及び嘔吐，16 mg QD 投与の患者 1 名に発現した脱水，1 名に発現した爪囲炎であった．投与量変更，休薬又は投与中止に至った有害事象の発現は少なく，副作用の大半は概して

予測可能，モニタリング可能及び臨床的に管理可能であることが示唆された．本剤の治験薬概要書に眼障害，爪の障害及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（PPES）が起こりうるリスクとして記載されているが，Phase 1 Dose Escalation パートではそのような事象の発現割合及び重症度は低かった．

Phase 1 Expansion パート：

患者 197 名に認められた有害事象プロファイルは，Phase 1 Dose Escalation パートで認められたプロファイルと一致していた．本剤 20 mg QD 投与の患者 170 名で最も発現割合の高い副作用は，高リン血症（80.6%），下痢（24.1%）及び ALT 増加（20.6%）であった．グレード 3 以上の副作用は 42.9%の患者で認められ，グレード 3（血清リン濃度 > 7 mg/dL ）の高リン血症が最も発現割合が高かった（22.4%）．グレード 4 の副作用は，1 名に認められた可逆性の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加のみであった．グレード 5 の副作用は認められなかった．安全性解析では，本剤 20 mg QD 投与の iCCA 患者 61 名のサブグループを含め，原発の癌腫で本剤の安全性プロファイルが異なることを示す明確なエビデンスは得られなかった．

本剤の投与中及び本剤最終投与後 30 日以内に死亡した患者は 17 名であった．死亡の理由は臨床上の疾患進行が 9 名，画像上の疾患進行が 5 名，理由不明が 2 名，有害事象（急性腎不全）が 1 名であった．

重篤な副作用は患者 11 名に発現した．グレード 3 の事象は 8 名に発現し，グレード 4 又は 5 の事象はなかった．2 名以上に発現した重篤な副作用は腸閉塞であった．

Phase 1 Expansion パートでは，特に注目すべき有害事象（AESI）として高リン血症及び中心性漿液性網膜症を評価した．高リン血症は，リン吸着薬の併用及び本剤の用量調節によって管理可能であった．重篤な有害事象（SAE）と判定された又は投与中止に至った高リン血症は認められなかった．中心性漿液性網膜症は 20 mg QD 投与の患者 7 名（4.1%）に認められた．いずれの事象も軽度又は中等度であり，回復した．グレード 2 の網膜剥離により 1 名が治験薬の投与を中止した．

Dose Escalation パート及び Expansion パートの死亡及び SAE の臨床経過の詳細を第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1 14.3.3 に示した．Dose Escalation パートの QOD 及び QD 投与での有害事象の発現割合を第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1 Table 14.3.1.2.1C 及び Table 14.3.1.2.1D に，副作用の発現割合を Table 14.3.1.3.1C 及び Table 14.3.1.3.1D に示した．Expansion パートの 20 mg QD 投与での有害事象及び副作用の発現割合を第 2.7.6.10 項に示した．

PK

Phase 1 Dose Escalation パート：

最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積は，QD 投与では 4 mg から 24 mg まで用量に比例して増加したが，QOD 投与では 80 mg 以上の用量で同程度であった．そのため，200 mg QOD を超える増量は行わなかった．

どちらの投与スケジュールでも，本剤の反復投与は血漿中曝露量に影響を及ぼさず，PK はサイクル 1 終了時点で定常状態に達していた．尿中排泄率は 0.001%未満であり，無視できる程度であった．

本剤の単回及び反復投与後に血清中 FGF23 及びリン，尿中リン及びカルシウム濃度を測定した．本剤の投与後に血清中 FGF23 濃度の動的変化及びリン濃度の上昇が認められた．血清リン濃度は QD 及び QOD 投与のどちらでも反復投与後に上昇したが，QD 投与では QOD 投与よりも強

い曝露量－反応関係が認められた. この所見と一致して, 高リン血症の有害事象発現割合は, QD 投与（68.2%）の方が QOD 投与（50.0%）よりも有意に高かった．リン増加は FGFR 阻害の薬力学マーカーであることから，QD 投与でより治療効果が大きいことが示唆される．QOD 及び QD 投与のいずれについても，尿中のカルシウムレベルに明らかな変化又は何らかの傾向はみられなかった.

Phase 1 Expansion パート：

探索的な目的で，原発性 CNS 腫瘍の患者（コホート 2）で脳脊髄液試料を採取し，脳-血漿薬物濃度比を検討した．CNS 腫瘍を有する患者 1 名から脳脊髄液データが得られた．サイクル 2 の Day 1（C2D1）の投与後 2 時間の血漿及び脳脊髄液中薬物濃度はそれぞれ 50.067 ng/mL 及び 0.511 ng/mL であり，脳-血漿薬物濃度比は 0.01 であった.

結論：

Phase 1 Dose Expansion パートで観察された抗腫瘍効果及び安全性の結果に基づき，特に *FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する既治療の局所進行又は転移性 iCCA 患者を対象として，Phase 2 パートで計画された本剤 20 mg QD（RP2D）の評価を継続することは妥当であると考えた.

2.7.6.9.2　Phase 2 パート

添付資料番号：第 5.3.5.2.2 項

実施地域：オーストラリア，カナダ，ドイツ，スペイン，フランス，英国，香港，イタリア，韓国，オランダ，台湾，米国及び日本

実施施設：48 施設

実施期間：2018 年 4 月 16 日（Phase 2 パートに登録された最初の患者の投与日）
2020 年 10 月 1 日（データカットオフ日）
2021 年 5 月 29 日（試験の完了日）

開発段階：第 2 相

目的：

主目的

- *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，独立中央画像判定に基づく本剤の ORR を確認する．

重要な副次目的

- 奏効期間を評価する．

他の副次目的

- 本剤の安全性及び忍容性を評価する．
- 病勢コントロール率，PFS 及び OS を評価する．
- Patient-reported outcome（PRO）を評価する

試験方法：

TAS-120-101 試験は，すべての標準治療に不応又は標準治療が存在しない *FGF/FGFR* 遺伝子異常を有する進行性固形癌患者を対象に，本剤の安全性，忍容性，PK，薬力学及び抗腫瘍効果を評価する非盲検，非ランダム化，用量漸増及び用量拡大，第 1/2 相試験であった．

Phase 2 パートでは，*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 20 mg QD 投与の有効性を検討した．

患者数：

Phase 2 パートでは，評価可能な患者約 100 名を組み入れることを計画した．

症例数を 100 名とした場合，真の ORR を 20%と仮定すると本試験は約 81%の検出力で，真の ORR が 10%以下であるという帰無仮説を両側有意水準 5%で棄却することができる．

また，症例数 100 名での目標 ORR：17%～20%に対する 95% CI は下表のとおりである．観察された ORR が 17%であるとき，95% CI の下限は帰無仮説の ORR 率である 10%を上回る．

表 2.7.6.9.2-1　観察される ORR 及び 95% CI

ORR	95% CI
17.0%	［10.2%～25.8%］
18.0%	［11.0%～27.0%］
20.0%	［12.7%～29.2%］

ORR の 95% CI は，Clopper-Pearson の 95% CI を用いた．
第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Appendix 16.1.9 Table 2

Phase 2 パートでは，120 名が同意文書に署名し，17 名がスクリーニング検査で不適格となり，103 名に本剤を 1 回以上投与した．

組み入れ基準：

以下の基準をすべて満たす患者を Phase 2 パートの対象とした．

(1) 同意書を提出していること．

(2) 18 歳（又は国が定める法定成人年齢に相当する年齢）以上であること．

(3) 組織検査又は細胞診により局所進行又は転移性癌と確定診断され，以下の基準を満たすこと．

a) 以下のいずれかの結果に基づき *FGFR2* 融合遺伝子又は他の *FGFR2* 遺伝子再構成を有することを確認し，局所進行又は転移性の切除不能 iCCA であることが組織検査又は細胞診により確認された患者．

- Foundation Medicine 社の検査
  - 事前スクリーニング検査の一部として中央の臨床試験測定法での検査，又は
  - 過去に実施した市販の FoundationOne®を用いた Foundation Medicine での検査．この場合，可能ならば，Foundation Medicine による中央の臨床試験測定法と一致するか確認するために追加の腫瘍組織を提供する．
- 次世代シーケンシング，蛍光 in situ ハイブリダイゼーション若しくは腫瘍組織又は血中循環腫瘍 DNA 中の *FGFR2* 融合遺伝子又は他の *FGFR2* 遺伝子再構成を検出できるその他の検査法を用いた試験実施施設での検査．これらの検査結果に基づき組み入れた患者は，可能ならば，保存試料又は新鮮生検腫瘍組織を Foundation Medicine に提供する．

b) ゲムシタビン及びプラチナ製剤を含む全身化学療法による治療歴が 1 レジメン以上ある患者．ゲムシタビン＋ プラチナ製剤による補助化学療法の治療歴がある患者は，当該療法の最終投与後 6 ヶ月以内に再発した場合に適格とした．

c) 直近の前治療において放射線画像上の増悪が記録されている患者．

(4) RECIST Version 1.1（2009）に規定する測定可能病変を有すること．

(5) C1D1 の ECOG performance status が 0 又は 1 であること．

(6) 薬物の経口投与が可能であること（栄養管を使用しない）．

(7) 治験実施計画書に規定された十分な臓器機能を有すること．

(8) Ccr（計算値又は測定値）が 40 mL/min 以上であること．

(9) 妊娠可能な女性については，本剤の初回投与前 7 日以内に妊娠検査（尿又は血清）が陰性であること．生殖可能な男性及び女性の患者については，試験期間中の初回投与前から最終投与後 6 ヶ月間にわたり，有効な避妊法を使用することに同意していること．

(10) 来院予定及び試験手順を遵守する意思及び能力があること．

除外基準：

以下の基準のいずれかに該当する患者は Phase 2 パートから除外した．

(1) 腫瘍に関連しない臨床的に重要なカルシウムとリン酸の恒常性に変化が認められる者及び/又はその既往がある．

(2) 臨床的に重要な異所性石灰化/石灰化が認められる者及び/又はその既往がある．

(3) 網膜検査で臨床的に重要な網膜障害が認められる者及び/又はその既往がある．

(4) コントロール不良の重篤な心室性不整脈が認められる者又はその既往がある．

(5)　スクリーニング時に実施した ECG 検査で，QTcF が 470 msec を超えている．

(6)　本剤の初回投与前の規定の期間内に以下のいずれかの治療を受けている：

a)　過去 4 週間以内の大手術．ただし，本剤の初回投与前に手術創が完全に治癒している場合は登録可とする．

b)　本剤の初回投与前 4 週間以内に広範囲照射の放射線療法を受けた，又は 2 週間以内に局所照射の放射線療法を受けた．

c)　4 週間以内に局所治療（肝動脈化学塞栓療法，選択的内部放射線治療又は焼灼術など）を受けた．

d)　臨床試験以外の抗癌治療を本剤投与前 3 週間以内に受けた（マイトマイシンは 5 週間以内），又は本剤投与前に抗癌治療の副作用から回復していない；分子標的療法又は免疫療法を 3 週間以内又は半減期の 5 倍に相当する期間以内のいずれか短い方に受けた．

e)　何らかの治験薬を，その半減期の 5 倍に相当する期間以内又は 4 週間以内に投与された．観察試験への同時参加は，治験依頼者のメディカルモニターによる審査を受けた後であれば許容される．

f)　FGFR を標的とした治療を受けたことがある．

(7)　以下を含むが，これらに限定されない重篤な疾患又は病態：

a)　脳転移（原発性脳腫瘍を除く）．ただし，臨床的に 1 ヶ月以上安定している場合は登録可とする．

b)　急性全身感染症．

c)　過去 2 ヶ月以内の心筋梗塞，重度／不安定狭心症，症候性うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会心機能分類クラス III 又は IV）．ただし，発症してから 2 ヶ月を超える場合で，心機能が正常範囲内であり，心疾患系の症状がなければ登録可とする．

d)　臨床的に意義があると治験担当医師が判断した慢性の悪心，嘔吐又は下痢．

e)　先天性 QT 延長症候群に罹患している，又はトルサード・ド・ポアントの既往歴を有する，又は原因不明の突然死の家族歴を有する．

f)　その他の重度の急性又は慢性の医学的又は精神的病態や臨床検査値異常があり，治験担当医師が本試験への参加が不適切であると判断している．

(8)　現在も臨床的に重要と考えられる他の原発性悪性腫瘍の既往を有し，転移の可能性があるか，又は現在積極的な介入を要する．ただし，積極的な介入が前立腺癌に対する性腺刺激ホルモン放出ホルモン又は黄体化ホルモン放出ホルモン作動薬，若しくは乳癌に対する補助ホルモン療法の場合は登録可とする．

(9)　妊娠中又は授乳中の女性である．

用法・用量：

Phase 2 パートでは，増悪，許容できない毒性，又はその他の中止基準に該当するまで，21 日間を 1 サイクルとして，本剤を 20 mg（4 mg 錠 × 5 ）QD で継続投与した．患者には，本剤を朝又は夕方にコップ 1 杯の水で服用するよう指示し，服用前 2 時間以上及び服用後 1 時間以上は絶食することとした．PK 用の採血をしない日は，（可能であれば）朝又は夕方の同じ時刻に本剤を服用することとした．患者が服用を忘れた場合（すなわち，その日の予定時刻から 12 時間以内に服用しなかった場合），その日の服用をスキップし，翌日にその分を補うための服用はしないこととした．

ロット番号：

4 mg 錠：[redacted]

治療期間：

治験実施計画書に規定する中止基準のいずれかに該当するまで本剤の投与を継続した.

評価基準：

有効性

プレスクリーニング時に，保存又は新鮮生検腫瘍組織の *FGFR2* 融合遺伝子又は他の *FGFR2* 遺伝子再構成を検査し，組み入れ基準(3) a)の要件を満たす患者を組み入れた.

有効性は，RECIST Version 1.1 に従った，標的病変又は非標的病変の腫瘍縮小効果，及び最良総合効果を評価した．以下に示す各時点で，胸部，腹部及び骨盤（臨床的に必要な場合）を対象に腫瘍評価／画像検査を実施した.

- C1D1 前 28 日以内のスクリーニング時
- サイクル 4 までは 2 サイクルごと（最大＋2 週間）の終了時
- サイクル 4 以降，増悪が確認されるまでは，3 サイクルごと（± 7 日）又は臨床的に必要な場合（放射線画像上の増悪以外の理由で投与を中止した場合の投与終了後も含む）
- 放射線画像上の増悪以外の理由で投与を中止した場合で，前回の CT スキャンが投与中止の 9 週間以上前に実施されていた場合は，投与終了時（＋0～7 日）に CT スキャンを実施することとした.

奏効が認められた場合は，奏効確定のために，最初の奏効が確認されてから 4～6 週間後に腫瘍評価／画像検査を実施することとした．その後の腫瘍評価は，元のスケジュール［すなわち，2 サイクルごと（又はサイクル 4 以降は 3 サイクルごと)］に戻すこととした.

PK

Phase 2 パートでは，C2D1 の投与前，投与後 1 時間 ± 30 分及び 3 時間 ± 30 分に血液試料を採取し，20 mg QD で投与した本剤の血漿中曝露量を評価した．また，サイクル 3 の Day 1（C3D1）及びサイクル 4 の Day 1（C4D1）の投与前にも血液試料を採取した.

安全性

安全性は，文書による同意取得時点から，本剤の最終投与後 30 日（30 日間安全性追跡調査）又は新たな抗癌治療開始のいずれか早い時点までに発現した有害事象及び SAE を評価した.

解析方法：

解析対象集団

- 安全性解析対象集団：本剤を 1 回以上投与された患者
- 有効性解析対象集団:*FGFR2* 融合遺伝子又は他の *FGFR2* 遺伝子再構成が確認され，本剤を 1 回以上投与された iCCA 患者
- PRO 解析対象集団：本剤による治療を受け，ベースライン時及びその後少なくとも 1 回 EuroQol 5 dimensions 3-level（EQ-5D-3L）又は European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30（EORTC QLQ-C30）が評価された患者
- Per-protocol Population :本剤が投与され，治験実施計画書からの逸脱が認められなかった患者

有効性主要評価項目の解析

主要評価項目である ORR は，有効性解析対象集団を対象に，RECIST Version 1.1 に従って IRC が評価した最良総合効果が完全寛解／完全奏効（CR）又は PR であった患者の割合と定義した．ORR は，治療開始から増悪又はその後の新たな抗癌治療の開始までに記録された最良の総合効

果から算出した．総合効果は，ベースライン時に測定可能病変を有する患者において，標的病変及び非標的病変の縮小効果，並びに新病変の出現の有無から判定した．PR 又は CR の確定には，4 週間以上の間隔を開けた 2 回の連続する腫瘍評価を必要とした．独立中央画像評価及び治験担当医師評価の両方で腫瘍縮小効果を判定し，安定（SD）の判定には，投与開始（初回投与日）から腫瘍評価までの期間が 6 週間以上必要と規定した．ORR の 95% CI（二項分布の CI）は，Clopper-Pearson の 95% CI を用いた．

有効性副次評価項目の解析

- 奏効期間は，最初に奏効が認められた日から客観的な増悪又は死亡が記録された日までの期間と定義した．奏効期間，PFS 及び OS は，Kaplan–Meier 積極限法の推定量及び適切な場合は両側 95% CI を用いて解析した．
- OS は，初回投与日から死亡日までの期間と定義した．
- PFS は，初回投与日から増悪が最初に記録された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した．PFS の中央値は，推定可能であれば両側 95% CI とともに示した．累積無増悪生存率及び全生存率を経時的にプロットした．OS は，データがあれば，PFS と同様に解析した．
- 病勢コントロール率は，客観的 CR，PR 及び SD の患者割合と定義した．ただし，SD の効果確定の必要はない．病勢コントロール率を算出し，両側 Clopper–Pearson 95% CI を示した．

有効性の追加解析

主な有効性評価項目について，以下の感度分析を実施した．

- Per-protocol Population を対象に，有効性主要評価項目（ORR）について主解析と同様に解析した．
- 有効性解析対象集団を対象に，ORR 及び PFS について治験担当医師又は試験実施施設の放射線科医の評価に基づき解析した．

異なるサブセットにおける治療効果の一貫性を評価するため，IRC 評価による ORR（主解析）を以下のサブグループごとに要約した．

- 年齢（65 歳未満，65 歳以上）
- 性別（男性，女性）
- 人種（白人，黒人，アジア人，その他）
- ベースラインの ECOG スコア（0，1）
- 全身化学療法歴：進行又は転移性病変に対する治療ライン数（1 ライン，2 ライン，3 ライン以上）
- 北米，欧州，アジア太平洋（日本を除く），日本
- 原発巣の外科的切除（あり，なし）
- 術前／術後補助療法（あり，なし）
- 試験実施施設の検査室及び／又は中央検査機関判定のベースラインの *FGFR* 遺伝子再構成ステータス
- 組織試料検査結果のある患者

安全性の解析

すべての安全性解析は，治験薬を投与された全患者を対象に実施することとした．

有害事象は，ICH 国際医薬用語集に従ってコード化し，可能な場合は毒性の重症度を NCI 有害事象共通用語規準（CTCAE）（version 4.03）に従ってグレーディングした．併用薬は，世界保健機関 Drug Dictionary for Concomitant Medication に従ってコード化した．
有害事象はすべて集計し（事象別），器官別大分類，基本語（PT），毒性／重症度，本剤との因果関係ごとに一覧表で示した．更に，SAE 及びグレード 3，4 の有害事象については，別途要約を示した．
血液検査及び生化学検査パラメータは，可能な場合は NCI CTCAE（version 4.03）に従ってグレーディングした．最も重症度の高いグレード，最大グレード 3 又は 4 に至るまでの時間，回復（ベースライン時のグレード以下）までの時間を集計した．
高リン血症の重症度は血清リン濃度に基づいた．

表 2.7.6.9.2-2　治験実施計画書に規定された血清リン濃度に基づく高リン血症毒性グレード分類

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Serum Phosphorus Result (mg/dL and mmol/L)	ULN < P < 5.5 (mg/dL) ULN < P < 1.78 (mmol/L)	5.5 ≤ P ≤ 7.0 (mg/dL) 1.78 ≤ P ≤ 2.26 mmol/L)	7.0 < P ≤ 10.0 (mg/dL) 2.26 < P ≤ 3.23 (mmol/L)	P > 10.0 (mg/dL) P > 3.23 (mmol/L)

第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Appendix 16.1.9 Table 8

結果：

2020 年 10 月 1 日のデータカットオフ日の時点で，本剤を 20 mg QD で投与した患者の 69.9%（72/103 名）が投与を中止しており，中止理由のほとんどは放射線画像上又は臨床上の増悪であった（62.1%，64/103 名）．5 名（4.9%）が有害事象／SAE による投与中止であった．患者の同意撤回は 2 名（1.9%），治験担当医師の判断は 1 名（1.0%）であった．死亡，妊娠又は追跡不能により治験薬の投与を中止した患者はいなかった．31 名（30.1%）の患者は投与継続中であり，全患者の追跡調査期間の中央値は 17.12 ヶ月であった．
登録された患者集団は，進行癌患者の特性を示していた．全患者の年齢の中央値（範囲）は 58.0 歳（22～79）であり，56.3%が女性であった．患者の大半は，白人（49.5%）又はアジア人（29.1%）であった．iCCA 初回診断時の年齢の中央値（範囲）は 57.5 歳（21～78），初回診断からの期間の中央値（範囲）は 12.70 ヶ月（2.0～61.4）であった．ECOG performance status は，46.6%が 0，53.4%が 1 であった．80 名（77.7%）の患者ではパートナー遺伝子が検出可能な *FGFR2* 融合遺伝子が認められ，残る 23 名（22.3%）では *FGFR2* 遺伝子再構成が認められた．
登録された患者の地域は，北米（45.6%），欧州（27.2%），日本及びアジア太平洋地域（各 13.6%）であった．

<u>有効性</u>

RECIST Version 1.1 の基準に従った IRC 評価では，本剤の ORR は 41.7%（95% CI：32.1，51.9；PR 42 名, CR 1 名）であった. したがって, IRC 評価による ORR が治験実施計画書に定めた ORR 目標値 20%を大幅に上回り，本試験は主要評価項目を達成した．事前に計画した感度分析である治験担当医師の評価［ORR：36.9%（95% CI：27.6，47.0）］，Per-protocol Population を対象にした解析［ORR：43.0%（95% CI：33.1，53.3）］及び用量変更した患者サブセットの解析

［ORR：40.0%（95% CI：29.8，50.9)］で，同様の ORR の結果が示されたことから，主解析の頑健性が確認された．

主要評価項目である ORR の結果はすべてのサブグループ（性別，人種，ベースラインの ECOG performance score，全身化学療法の既治療ライン数，地域，原発巣の外科切除歴，術前／術後補助療法歴）でおおむね一致しており，高い ORR を示した 65 歳以上の患者［ORR：65.2%（95% CI：42.7，83.6)］を除き，95% CI 内に主解析の ORR 値 41.7%が含まれていた．ORR については，Foundation Medicine による腫瘍組織の解析結果（93 名）を用いた探索的なサブグループ解析でも，*FGFR2* 融合遺伝子を有する患者［ORR：45.8%（95% CI：34.0，58.0)］と *FGFR2* 遺伝子再構成を有する患者［ORR：33.3%（95% CI：14.6，57.0)］の間に有意差は認められなかった．

Phase 2 パートの重要な副次評価項目は奏効期間であった．IRC 評価の奏効は持続し，奏効期間の中央値は 9.69 ヶ月（95% CI：7.62，17.05）であった．カットオフ日の時点で，本剤が奏効した 43 名中 42 名においては，最初に奏効を確認してからの追跡期間が 6 ヶ月以上であった（中央値：11.76 ヶ月）．奏効までの期間の中央値（範囲）は 2.50 ヶ月（0.7～7.4）であり，奏効例のうち 31 名（72.1%）では，カットオフ日時点で奏効期間が 6 ヶ月以上持続していた．

その他の有効性副次評価項目の解析では，PFS の中央値が 9.0 ヶ月（95% CI：6.9，13.1）であり，6 ヶ月及び 12 ヶ月時点の無増悪生存率は，それぞれ 66.1%及び 40.0%であった．OS の解析は，カットオフ日時点ではまだ十分な量のデータが得られておらず，OS の中央値は 21.7 ヶ月［95% CI：14.5，推定不能］，打ち切り率は 61.2%であった．6 ヶ月及び 12 ヶ月時点の全生存率は，それぞれ 88.1%及び 72.2%であった．IRC 判定での病勢コントロール率は，82.5%（95% CI：73.8，89.3）であった．

<u>安全性</u>

Phase 2 パートに組み入れた患者 103 名に観察された安全性プロファイルは，Phase 1 パートで観察されたプロファイルと一致していた．新たな安全性シグナルは特定されなかった．

投与サイクル数の中央値（範囲）は 13.0 サイクル（1～36），投与期間の中央値は 276.0 日間であった．Relative Dose Intensity の中央値は 85.71%であった．

103 名すべての患者に 1 件以上の有害事象が発現した．グレードを問わず最も発現割合の高い（25%以上）有害事象（PT）は，高リン血症（85.4%），便秘（38.8%），下痢（35.9%），口内乾燥（35.0%），疲労及び脱毛症（各 34.0%），皮膚乾燥（29.1%），AST 増加（25.2%）であった．グレード 3 以上の有害事象は患者の 76.7%（56.3%が治験薬と関係あり）に発現し，そのうち 5%以上に発現した有害事象は，高リン血症（30.1%，臨床症状の有無にかかわらず血清リン濃度 > 7 mg/dL と定義），低ナトリウム血症（10.7%），AST 増加（9.7%），疲労（7.8%），口内炎（5.8%），ALT 増加（5.8%）であった．有害事象は概して可逆性であり，用量変更及び／又は併用薬により管理可能であった．

試験中に計 40 名（38.8%）が死亡し，そのうち 6 名（5.8%）は本剤の最終投与後 30 日以内に死亡した．治療関連死は報告されなかった．主な死亡理由は，臨床上の増悪（29.1%）又は放射線画像上の増悪（5.8%）であった．治験薬と関連する死亡は認められなかった．試験中に死亡した患者では，本剤の初回投与から死亡までの期間の中央値（範囲）は 10.0 ヶ月（1～26）であった．

38.8%（9.7%が治験薬と関係あり）の患者に SAE が認められた．5 名（4.9%）に，死亡に至った有害事象が発現した．いずれの事象も治験薬と関係なしと判定された．2 名以上の患者に認められ，治験薬と関係ありと判定された SAE は，片頭痛（2 名，1.9%）のみであった．
用量変更に至った有害事象及び副作用は，それぞれ 76.7%及び 66.0%であった．このうち，それぞれ 7.8%及び 1.9%が本剤の投与中止に至った．
Phase 2 パートにおける本剤の AESI は，高リン血症，網膜障害，肝毒性，爪の障害，PPES 及び発疹であり，FGFR 阻害薬の既知のクラスエフェクトであることに加え，非臨床データ及びこれまでの本剤の臨床経験に基づき規定した．98 名（95.1%）に 1 件以上の AESI が発現した．42 名（40.8%）に治験薬の減量に至った AESI が，37 名（35.9%）に治験薬の休薬に至った AESI が発現した．治験薬の投与中止に至った AESI は発現しなかった．

- 高リン血症：94 名（91.3%）に発現し，うち 32 名（31.1%）はグレード 3（症状にかかわらず血清リン濃度 > 7 mg/dL と定義）であった．発現までの期間の中央値は 5.0 日（グレード 3：8.5 日）であり，グレード 3 の事象はすべて回復し，回復までの期間の中央値は 7.0 日であった．高リン血症は，併用薬（患者の 85.1%）及び／又は治験実施計画書に定める本剤の用量変更（減量が 20.4%，休薬が 17.5%）により管理可能であった．
- 網膜障害：8 名（7.8%）に発現し，グレード 3 以上の事象は認められなかった．グレードを問わず発現までの期間の中央値は 42.0 日であった．3 名（2.9%）にグレード 2 の網膜障害が発現し，いずれもグレード 2 未満に回復した．3 名（2.9%）に休薬及び／又は減量に至った網膜障害が発現した．
- 肝毒性：28 名（27.2%）に発現し，13 名（12.6%）はグレード 3 以上であった．発現までの期間の中央値は 38.0 日（グレード 3 以上：64.0 日）であった．グレード 3 以上の事象はすべて回復し，回復までの期間の中央値は 4.0 日であった．7 名（6.8%）に減量に至った事象が発現し，13 名（12.6%）に休薬に至った事象が発現した．
- 爪の障害：48 名（46.6%）に発現し，2 名（1.9%）はグレード 3 であった．発現までの期間の中央値は 106.0 日（グレード 3 以上：64.0 日）であった．爪の障害のカテゴリーに入る事象として，7 名（6.8%）に 8 件の減量に至った事象が発現し，8 名（7.8%）に休薬に至った事象が発現した．
- PPES：22 名（21.4%）に発現し，うち 5 名（4.9%）はグレード 3 であった．グレードを問わず PPES 発現までの期間の中央値は 129.0 日（グレード 3：190 日）であった．グレード 3 の事象はすべて回復し，回復までの期間の中央値は 7.0 日であった．10 名（9.7%）に減量に至った PPES の有害事象が発現し，11 名（10.7%）に休薬に至った PPES の有害事象が発現した．
- 発疹：9 名（8.7%）に発現し，グレード 3 以上の事象は認められなかった．グレードを問わず発疹のカテゴリーに入る有害事象が発現するまでの期間の中央値は 54.0 日であった．減量又は休薬に至った事象は認められなかった．

死亡及び SAE の臨床経過の詳細を第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 14.3.3 に示した．20 mg QD 投与での有害事象及び副作用の発現割合を第 2.7.6.10 項に示した．
身体所見，バイタルサイン又は臨床検査結果に，有害事象として報告されていない臨床的に意味のある傾向は認められなかった．Hy's Law の基準を満たした患者はいなかった．
PRO

PRO は TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの副次目的であった．92 名（89%）の患者で，ベースライン時及び少なくとも 1 回の追跡調査評価時点における PRO データが得られた．このうち 48 名では，サイクル 13（PRO 解析対象集団の 50%超でデータが欠測となる前の最終来院時であり，PRO の主要評価時点）まで PRO データが得られた．EORTC QLQ-C30 で測定した全般的健康状態の平均スコアは，ベースラインからサイクル 13（投与期間約 9 ヶ月）まで維持され，機能評価項目に臨床的に意味のある変化（10 ポイント以上の変化）は認められなかった．症状を評価する尺度の EORTC QLQ-C30 スコアも，ベースラインからサイクル 13 まで安定していた．便秘が，サイクル 4 のみで平均 10.0 ポイントの悪化を示した唯一の項目であった．EuroQol 視覚的アナログ尺度の平均スコアは，ベースラインからサイクル 13 まで維持され（サイクルを通じた平均変化量は−1.8～+ 4.8），20 ヶ国の人々から得られているスコアの標準範囲内で維持された．

PK

探索的な目的で，休薬又は用量変更のなかった患者を対象に本剤の PK と有効性又は毒性との関連を検討した．本剤投与後 24 時間（次の投与前）の本剤の血漿中濃度について，ANOVA 法により C2D1，C3D1 及び C4D1 の間で比較した．幾何平均値は採血日間で同程度であり，有意差は認められなかったことから，サイクル 2 とサイクル 4 の間で，反復投与による本剤の曝露量に有意な変化はないことが示された．

別途実施した母集団 PK 解析により個々の曝露量を推定した．この解析から，初回投与後に定常状態における曝露量の 95% CI に到達し，蓄積性はほとんどないことが示された．

結論：

- TAS-120-101 試験 Phase 2 パートは主要評価項目を達成し，RECIST Version 1.1 に従った IRC の評価による ORR は 41.7%（95% CI：32.1，51.9）であった．
  - 観察された ORR は，サブグループ間及び感度分析で一貫していた．
  - 奏効は持続し，奏効期間の中央値は 9.69 ヶ月であった（95% CI：7.62，17.05）．
  - PFS の中央値は 9.0 ヶ月（95% CI：6.9，13.1），OS の中央値は 21.7 ヶ月（95% CI：14.5，推定不能）であった．
- 進行 CCA 患者に対し，本剤 20 mg QD 投与は安全で，忍容性も良好であり，有害事象プロファイルはおおむね予測可能，モニタリング可能及び臨床的に管理可能であった．
  - 認められた有害事象の種類及び発現割合は過去の試験と一致しており，新たな安全性シグナルは特定されなかった．
  - 最も発現割合の高い（特に注目すべき）有害事象であった高リン血症は，リン吸着薬及び／又は本剤の用量調節によって管理可能であった．
  - 副作用による投与中止はまれであった．
- 本剤の忍容性は，生活の質データによって裏付けられた．すなわち，本剤を投与した進行 iCCA 患者において，身体機能，認知機能，情緒機能及び全般的健康状態が維持された．
- PK の結果から，本剤 20 mg QD 投与での曝露量は，定常状態では一定で蓄積性を示さないことが確認された．

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートで認められた ORR は，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する既治療の局所進行又は転移性 CCA 患者に対し，現在利用可能な標準治療の選択肢を上回る，有意かつ臨床的に意義のある改善を示している．

2.7.6.10　付録

表 2.7.6.10-1　10059010 試験　有害事象一覧表（20 mg QD 投与）

Source：第 5.3.3.2.1 項 10059010 試験 総括報告書 14.3.1 別表 SA1-020T-ATP-3E

表 2.7.6.10-2　10059010 試験　副作用一覧表（20 mg QD 投与）

Source：第 5.3.3.2.1 項 10059010 試験 総括報告書 14.3.1 別表 SA2-020T-ATP-3E

表 2.7.6.10-3　TAS-120-101 試験　Phase 1 Expansion パート　有害事象一覧表（20 mg QD 投与）

Source：第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1 Table 14A.3.2.4.9

表 2.7.6.10-4　TAS-120-101 試験　Phase 1 Expansion パート　副作用一覧表（20 mg QD 投与）

Source：第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1 Table 14A.3.2.5.5

表 2.7.6.10-5　TAS-120-101 試験　Phase 2 パート　有害事象一覧表（20 mg QD 投与）

Source：第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 Table 14B.3.2.5.1

表 2.7.6.10-6　TAS-120-101 試験　Phase 2 パート　副作用一覧表（20 mg QD 投与）

Source：第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 Table 14B.3.2.5.3

表2.7.6.10-1 10059010試験　有害事象一覧表（20 mg QD投与）

MedDRA(ver.23.0)	QD Level 2 (N=38)							
System Organ Class Preferred Term	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Grade 5 N (%)	Total* N (%)	≥Grade 2 N (%)	≥Grade 3 N (%)
Any Events	5 (13.2)	14 (36.8)	13 (34.2)	2 (5.3)	4 (10.5)	38 (100.0)	33 (86.8)	19 (50.0)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)	3 (7.9)	4 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (18.4)	7 (18.4)	4 (10.5)
Anaemia	0 (0.0)	3 (7.9)	4 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (18.4)	7 (18.4)	4 (10.5)
Cardiac disorders	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)	1 (2.6)	0 (0.0)
Sinus tachycardia	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acute coronary syndrome	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)
Eye disorders	9 (23.7)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (28.9)	2 (5.3)	0 (0.0)
Conjunctival haemorrhage	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Macular oedema	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Optic ischaemic neuropathy	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)
Serous retinal detachment	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye pruritus	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Detachment of retinal pigment epithelium	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Corneal epithelial microcysts	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)
Subretinal fluid	4 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	17 (44.7)	8 (21.1)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	27 (71.1)	10 (26.3)	2 (5.3)
Abdominal discomfort	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Constipation	10 (26.3)	4 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (36.8)	4 (10.5)	0 (0.0)
Diarrhoea	9 (23.7)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (26.3)	1 (2.6)	0 (0.0)
Dry mouth	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intestinal obstruction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Nausea	4 (10.5)	5 (13.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (23.7)	5 (13.2)	0 (0.0)
Odynophagia	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Proctalgia	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stomatitis	4 (10.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (13.2)	1 (2.6)	0 (0.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)
Vomiting	6 (15.8)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (21.1)	2 (5.3)	1 (2.6)
Hypoaesthesia oral	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Defaecation disorder	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	8 (21.1)	11 (28.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (50.0)	11 (28.9)	0 (0.0)

表2.7.6.10-1 10059010試験　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

MedDRA(ver.23.0)	QD Level 2 (N=38)							
System Organ Class Preferred Term	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Grade 5 N (%)	Total* N (%)	≥Grade 2 N (%)	≥Grade 3 N (%)
Chest discomfort	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatigue	1 (2.6)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.9)	2 (5.3)	0 (0.0)
Influenza like illness	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)	1 (2.6)	0 (0.0)
Malaise	1 (2.6)	5 (13.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (15.8)	5 (13.2)	0 (0.0)
Oedema peripheral	3 (7.9)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (13.2)	2 (5.3)	0 (0.0)
Pyrexia	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Peripheral swelling	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	1 (2.6)	0 (0.0)	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.5)	3 (7.9)	3 (7.9)
Hepatic function abnormal	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (2.6)
Bile duct stenosis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Bile duct obstruction	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (5.3)	2 (5.3)
Infections and infestations	4 (10.5)	4 (10.5)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	9 (23.7)	5 (13.2)	1 (2.6)
Conjunctivitis	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cystitis	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Epididymitis	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Paronychia	1 (2.6)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.9)	2 (5.3)	0 (0.0)
Pneumonia	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)
Sepsis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Investigations	4 (10.5)	13 (34.2)	4 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (55.3)	17 (44.7)	4 (10.5)
Alanine aminotransferase increased	5 (13.2)	4 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (23.7)	4 (10.5)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	3 (7.9)	5 (13.2)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (23.7)	6 (15.8)	1 (2.6)
Blood bilirubin increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Blood chloride decreased	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood creatinine increased	3 (7.9)	3 (7.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (18.4)	4 (10.5)	1 (2.6)
Blood parathyroid hormone decreased	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-reactive protein increased	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)
Neutrophil count decreased	0 (0.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (5.3)	0 (0.0)
Weight decreased	1 (2.6)	4 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (13.2)	4 (10.5)	0 (0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (5.3)	1 (2.6)
Metabolism and nutrition disorders	14 (36.8)	15 (39.5)	7 (18.4)	2 (5.3)	0 (0.0)	38 (100.0)	24 (63.2)	9 (23.7)

表2.7.6.10-1 10059010試験　有害事象一覧表（20 mg QD投与）(続き)

MedDRA(ver.23.0)	QD Level 2 (N=38)							
System Organ Class Preferred Term	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Grade 5 N (%)	Total* N (%)	≥Grade 2 N (%)	≥Grade 3 N (%)
Hypercalcaemia	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (2.6)
Hyperkalaemia	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperphosphataemia	20 (52.6)	16 (42.1)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	38 (100.0)	18 (47.4)	2 (5.3)
Hypoalbuminaemia	1 (2.6)	1 (2.6)	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (13.2)	4 (10.5)	3 (7.9)
Hypokalaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Hyponatraemia	2 (5.3)	0 (0.0)	3 (7.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	6 (15.8)	4 (10.5)	4 (10.5)
Hypophosphataemia	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (2.6)
Decreased appetite	5 (13.2)	14 (36.8)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (55.3)	16 (42.1)	2 (5.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (5.3)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.5)	2 (5.3)	0 (0.0)
Arthralgia	0 (0.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (5.3)	0 (0.0)
Arthritis	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Back pain	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (7.9)	5 (13.2)	2 (5.3)	0 (0.0)	2 (5.3)	12 (31.6)	9 (23.7)	4 (10.5)
Tumour pain	2 (5.3)	4 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (15.8)	4 (10.5)	0 (0.0)
Malignant neoplasm progression	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (5.3)	2 (5.3)	2 (5.3)
Tumour associated fever	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cancer pain	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (5.3)	1 (2.6)
Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Nervous system disorders	3 (7.9)	4 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	8 (21.1)	5 (13.2)	1 (2.6)
Akathisia	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cerebral infarction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Dizziness	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysgeusia	1 (2.6)	4 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (13.2)	4 (10.5)	0 (0.0)
Headache	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neuropathy peripheral	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Taste disorder	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Insomnia	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal impairment	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

表2.7.6.10-1 10059010試験 有害事象一覧表（20 mg QD投与）(続き)

MedDRA(ver.23.0)	QD Level 2 (N=38)							
System Organ Class Preferred Term	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Grade 5 N (%)	Total* N (%)	≥Grade 2 N (%)	≥Grade 3 N (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (5.3)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	5 (13.2)	3 (7.9)	1 (2.6)
Atelectasis	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bronchostenosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Dysphonia	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)
Dyspnoea	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Dyspnoea exertional	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pneumonia aspiration	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (21.1)	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (28.9)	3 (7.9)	0 (0.0)
Alopecia	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)
Dry skin	4 (10.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (13.2)	1 (2.6)	0 (0.0)
Nail disorder	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritus	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash maculo-papular	2 (5.3)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.9)	1 (2.6)	0 (0.0)
Skin ulcer	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis Set: All Treated Patients
*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse events in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of Patients in dosage level) × 100
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.

表2.7.6.10-2 10059010試験　副作用一覧表（20 mg QD投与）

MedDRA(ver.23.0)	QD Level 2 (N=38)							
System Organ Class Preferred Term	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Grade 5 N (%)	Total* N (%)	≥Grade 2 N (%)	≥Grade 3 N (%)
Any Events	8 (21.1)	24 (63.2)	5 (13.2)	1 (2.6)	0 (0.0)	38 (100.0)	30 (78.9)	6 (15.8)
Eye disorders	10 (26.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (26.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Macular oedema	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serous retinal detachment	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye pruritus	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Detachment of retinal pigment epithelium	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subretinal fluid	4 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	10 (26.3)	5 (13.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (39.5)	5 (13.2)	0 (0.0)
Constipation	2 (5.3)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.9)	1 (2.6)	0 (0.0)
Diarrhoea	5 (13.2)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (15.8)	1 (2.6)	0 (0.0)
Dry mouth	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	1 (2.6)	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.5)	3 (7.9)	0 (0.0)
Stomatitis	3 (7.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.5)	1 (2.6)	0 (0.0)
Vomiting	6 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypoaesthesia oral	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	2 (5.3)	6 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (21.1)	6 (15.8)	0 (0.0)
Fatigue	1 (2.6)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.9)	2 (5.3)	0 (0.0)
Malaise	1 (2.6)	4 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (13.2)	4 (10.5)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic function abnormal	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infections and infestations	1 (2.6)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.9)	2 (5.3)	0 (0.0)
Paronychia	1 (2.6)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.9)	2 (5.3)	0 (0.0)
Investigations	4 (10.5)	11 (28.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (42.1)	12 (31.6)	1 (2.6)
Alanine aminotransferase increased	5 (13.2)	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (21.1)	3 (7.9)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	3 (7.9)	4 (10.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (21.1)	5 (13.2)	1 (2.6)
Blood chloride decreased	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood creatinine increased	3 (7.9)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (13.2)	2 (5.3)	0 (0.0)
Blood parathyroid hormone decreased	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neutrophil count decreased	0 (0.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (5.3)	0 (0.0)

表2.7.6.10-2 10059010試験　副作用一覧表（20 mg QD投与）（続き）

MedDRA(ver.23.0)	QD Level 2 (N=38)							
System Organ Class Preferred Term	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Grade 5 N (%)	Total* N (%)	≥Grade 2 N (%)	≥Grade 3 N (%)
Weight decreased	0 (0.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (5.3)	0 (0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	15 (39.5)	18 (47.4)	4 (10.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	38 (100.0)	23 (60.5)	5 (13.2)
Hypercalcaemia	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperkalaemia	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperphosphataemia	20 (52.6)	16 (42.1)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	38 (100.0)	18 (47.4)	2 (5.3)
Hypoalbuminaemia	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyponatraemia	2 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	4 (10.5)	2 (5.3)	2 (5.3)
Decreased appetite	3 (7.9)	11 (28.9)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (42.1)	13 (34.2)	2 (5.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)	1 (2.6)	0 (0.0)
Arthralgia	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)
Arthritis	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	3 (7.9)	4 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (18.4)	4 (10.5)	0 (0.0)
Dizziness	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysgeusia	1 (2.6)	4 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (13.2)	4 (10.5)	0 (0.0)
Headache	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neuropathy peripheral	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Taste disorder	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Insomnia	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (2.6)	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.5)	3 (7.9)	0 (0.0)
Alopecia	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)
Nail disorder	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash maculo-papular	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)

Analysis Set: All Treated Patients
*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse drug reactions in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of Patients in dosage level) × 100
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験　Phase 1 Expansionパート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
PATIENTS WITH AT LEAST ONE AE	2 (1.2)	12 (7.1)	34 (20.0)	97 (57.1)	9 (5.3)	16 (9.4)	168 (98.8)	122 (71.8)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	0	28 (16.5)	69 (40.6)	54 (31.8)	1 (0.6)	0	152 (89.4)	55 (32.4)
Hyperphosphataemia	0	26 (15.3)	74 (43.5)	38 (22.4)	0	0	138 (81.2)	38 (22.4)
Decreased appetite	0	18 (10.6)	11 (6.5)	3 (1.8)	0	0	32 (18.8)	3 (1.8)
Hypercalcaemia	0	14 (8.2)	3 (1.8)	2 (1.2)	0	0	19 (11.2)	2 (1.2)
Hypophosphataemia	0	3 (1.8)	3 (1.8)	6 (3.5)	1 (0.6)	0	13 (7.6)	7 (4.1)
Hypokalaemia	0	8 (4.7)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	11 (6.5)	1 (0.6)
Hyponatraemia	0	1 (0.6)	1 (0.6)	5 (2.9)	0	0	7 (4.1)	5 (2.9)
Dehydration	0	0	3 (1.8)	3 (1.8)	0	0	6 (3.5)	3 (1.8)
Hyperglycaemia	0	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	5 (2.9)	1 (0.6)
Hyperuricaemia	0	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0	0	3 (1.8)	1 (0.6)
Hyperkalaemia	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)
Hypocalcaemia	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)	0
Hypomagnesaemia	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)	0
Fluid retention	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Hyperchloraemia	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Hypernatraemia	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験 Phase 1 Expansionパート 有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
Hypertriglyceridaemia	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Hypoalbuminaemia	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験　Phase 1 Expansionパート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS (cont.)								
Hypoglycaemia	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Hypovolaemia	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (0.6)	63 (37.1)	47 (27.6)	27 (15.9)	0	3 (1.8)	140 (82.4)	30 (17.6)
Diarrhoea	0	42 (24.7)	13 (7.6)	1 (0.6)	0	0	56 (32.9)	1 (0.6)
Constipation	1 (0.6)	39 (22.9)	12 (7.1)	2 (1.2)	0	0	54 (31.8)	2 (1.2)
Nausea	1 (0.6)	32 (18.8)	16 (9.4)	0	0	0	48 (28.2)	0
Vomiting	0	30 (17.6)	11 (6.5)	2 (1.2)	0	0	43 (25.3)	2 (1.2)
Abdominal pain	0	16 (9.4)	12 (7.1)	5 (2.9)	0	0	33 (19.4)	5 (2.9)
Dry mouth	0	26 (15.3)	4 (2.4)	0	0	0	30 (17.6)	0
Stomatitis	0	13 (7.6)	8 (4.7)	5 (2.9)	0	0	26 (15.3)	5 (2.9)
Gastrooesophageal reflux disease	0	9 (5.3)	6 (3.5)	0	0	0	15 (8.8)	0
Dyspepsia	0	9 (5.3)	2 (1.2)	0	0	0	11 (6.5)	0
Abdominal pain upper	0	5 (2.9)	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	9 (5.3)	2 (1.2)
Abdominal discomfort	0	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0	0	5 (2.9)	0

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験 Phase 1 Expansionパート 有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
Intestinal obstruction	0	0	1 (0.6)	4 (2.4)	0	0	5 (2.9)	4 (2.4)
Dysphagia	0	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	4 (2.4)	1 (0.6)
Rectal haemorrhage	0	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0	0	4 (2.4)	0
Abdominal distension	0	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)	0
Abdominal pain lower	0	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)	0

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験　Phase 1 Expansionパート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS (cont.)								
Ascites	0	0	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	3 (1.8)	2 (1.2)
Mouth ulceration	0	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)	0
Oral pain	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	0	0	3 (1.8)	0	0	3 (1.8)	3 (1.8)
Cheilitis	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Colitis	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)
Flatulence	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)	0
Ileus	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)
Inguinal hernia	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)
Toothache	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Chapped lips	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Duodenal obstruction	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Epigastric discomfort	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Gastric haemorrhage	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Gastric ulcer	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Gastrointestinal haemorrhage	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Gingival bleeding	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Gingival pain	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Haematochezia	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Haemorrhoidal haemorrhage	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験 Phase 1 Expansionパート 有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS (cont.)								
Haemorrhoids	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Impaired gastric emptying	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Irritable bowel syndrome	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Loose tooth	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Lower gastrointestinal haemorrhage	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Obstruction gastric	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Oesophageal ulcer	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Pancreatitis acute	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Proctalgia	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Salivary hypersecretion	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Sensitivity of teeth	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Small intestinal haemorrhage	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Tongue disorder	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Tongue ulceration	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Umbilical hernia	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Varices oesophageal	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
INVESTIGATIONS	0	29 (17.1)	32 (18.8)	25 (14.7)	3 (1.8)	0	89 (52.4)	28 (16.5)

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験 Phase 1 Expansionパート 有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
Aspartate aminotransferase increased	0	19 (11.2)	13 (7.6)	9 (5.3)	0	0	41 (24.1)	9 (5.3)
Alanine aminotransferase increased	0	13 (7.6)	10 (5.9)	16 (9.4)	1 (0.6)	0	40 (23.5)	17 (10.0)

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験　Phase 1 Expansionパート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
INVESTIGATIONS (cont.)								
Blood creatinine increased	0	13 (7.6)	7 (4.1)	0	0	0	20 (11.8)	0
Weight decreased	0	10 (5.9)	6 (3.5)	1 (0.6)	0	0	17 (10.0)	1 (0.6)
Blood alkaline phosphatase increased	0	5 (2.9)	9 (5.3)	2 (1.2)	0	0	16 (9.4)	2 (1.2)
Blood bilirubin increased	0	6 (3.5)	2 (1.2)	4 (2.4)	1 (0.6)	0	13 (7.6)	5 (2.9)
Blood phosphorus increased	0	2 (1.2)	4 (2.4)	2 (1.2)	0	0	8 (4.7)	2 (1.2)
Blood creatine phosphokinase increased	0	4 (2.4)	2 (1.2)	0	0	0	6 (3.5)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	0	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	5 (2.9)	2 (1.2)
Platelet count decreased	0	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	5 (2.9)	1 (0.6)
Weight increased	0	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	4 (2.4)	1 (0.6)
Bilirubin conjugated increased	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)	0
Blood albumin decreased	0	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	3 (1.8)	0
Blood calcium increased	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)	0
Lymphocyte count decreased	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	3 (1.8)	1 (0.6)
Troponin I increased	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Urine analysis abnormal	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)	0
White blood cell count increased	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Ammonia increased	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Blood chloride decreased	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Blood phosphorus decreased	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Blood sodium decreased	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験　Phase 1 Expansionパート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
INVESTIGATIONS (cont.)								
Blood urea increased	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Creatinine renal clearance decreased	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Electrocardiogram ST segment abnormal	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
International normalised ratio increased	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Lipase increased	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Neutrophil count increased	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Nuclear magnetic resonance imaging abnormal	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Platelet count increased	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Prothrombin time prolonged	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Transaminases increased	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Troponin T increased	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Troponin increased	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Urine leukocyte esterase positive	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (0.6)	38 (22.4)	20 (11.8)	18 (10.6)	0	6 (3.5)	83 (48.8)	24 (14.1)
Fatigue	0	20 (11.8)	14 (8.2)	9 (5.3)	0	0	43 (25.3)	9 (5.3)
Asthenia	0	12 (7.1)	8 (4.7)	7 (4.1)	0	0	27 (15.9)	7 (4.1)

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験　Phase 1 Expansionパート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS (cont.)								
Oedema peripheral	0	9 (5.3)	3 (1.8)	0	0	0	12 (7.1)	0
Pyrexia	0	6 (3.5)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	9 (5.3)	2 (1.2)
Chills	0	4 (2.4)	2 (1.2)	0	0	0	6 (3.5)	0
Disease progression	0	0	0	1 (0.6)	0	5 (2.9)	6 (3.5)	6 (3.5)
Non-cardiac chest pain	0	2 (1.2)	0	2 (1.2)	0	0	4 (2.4)	2 (1.2)
Pain	1 (0.6)	0	2 (1.2)	0	0	0	3 (1.8)	0
General physical health deterioration	0	0	0	2 (1.2)	0	0	2 (1.2)	2 (1.2)
Malaise	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Mucosal dryness	0	0	2 (1.2)	0	0	0	2 (1.2)	0
Chest pain	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Death	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Discomfort	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Dysplasia	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Facial pain	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Gait disturbance	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Influenza like illness	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Suprapubic pain	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Xerosis	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0	39 (22.9)	25 (14.7)	11 (6.5)	1 (0.6)	0	76 (44.7)	12 (7.1)

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験　Phase 1 Expansionパート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS (cont.)								
Dysgeusia	0	13 (7.6)	5 (2.9)	0	0	0	18 (10.6)	0
Headache	0	10 (5.9)	4 (2.4)	2 (1.2)	0	0	16 (9.4)	2 (1.2)
Dizziness	0	9 (5.3)	0	1 (0.6)	0	0	10 (5.9)	1 (0.6)
Hypoaesthesia	0	8 (4.7)	0	0	0	0	8 (4.7)	0
Hemiparesis	0	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	5 (2.9)	2 (1.2)
Neuropathy peripheral	0	3 (1.8)	2 (1.2)	0	0	0	5 (2.9)	0
Paraesthesia	0	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0	0	4 (2.4)	0
Peripheral sensory neuropathy	0	4 (2.4)	0	0	0	0	4 (2.4)	0
Ageusia	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)	0
Convulsion	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	3 (1.8)	1 (0.6)
Tremor	0	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0	0	3 (1.8)	1 (0.6)
Balance disorder	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Central pain syndrome	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)	0
Dysaesthesia	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Intracranial pressure increased	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)
Lethargy	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	2 (1.2)	1 (0.6)
Memory impairment	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)	0
Presyncope	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)	0
Somnolence	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)	0
Transient ischaemic attack	0	0	2 (1.2)	0	0	0	2 (1.2)	0

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験　Phase 1 Expansionパート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS (cont.)								
Amnesia	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Ataxia	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Brain mass	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Cognitive disorder	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Dysarthria	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Hemianopia	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Hemianopia homonymous	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Hemiplegia	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Hepatic encephalopathy	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Hyperaesthesia	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Hyperreflexia	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Hypersomnia	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Hypogeusia	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Loss of consciousness	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Migraine	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Neurologic neglect syndrome	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Paresis	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Spinal cord compression	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Subarachnoid haemorrhage	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Syncope	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験　Phase 1 Expansionパート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	0	53 (31.2)	16 (9.4)	7 (4.1)	0	0	76 (44.7)	7 (4.1)
Alopecia	0	27 (15.9)	6 (3.5)	0	0	0	33 (19.4)	0
Dry skin	0	21 (12.4)	1 (0.6)	0	0	0	22 (12.9)	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0	11 (6.5)	5 (2.9)	6 (3.5)	0	0	22 (12.9)	6 (3.5)
Onycholysis	0	8 (4.7)	2 (1.2)	0	0	0	10 (5.9)	0
Nail disorder	0	6 (3.5)	3 (1.8)	0	0	0	9 (5.3)	0
Pruritus	0	5 (2.9)	1 (0.6)	0	0	0	6 (3.5)	0
Nail discolouration	0	5 (2.9)	0	0	0	0	5 (2.9)	0
Rash	0	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0	0	5 (2.9)	0
Hypertrichosis	0	4 (2.4)	0	0	0	0	4 (2.4)	0
Onychalgia	0	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	4 (2.4)	1 (0.6)
Onychomadesis	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	4 (2.4)	0
Rash maculo-papular	0	4 (2.4)	0	0	0	0	4 (2.4)	0
Erythema	0	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)	0
Nail dystrophy	0	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)	0
Plantar erythema	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)	0
Skin mass	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)	0
Hyperhidrosis	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Nail hypertrophy	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験　Phase 1 Expansionパート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS (cont.)								
Nail ridging	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Palmar erythema	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Rash erythematous	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)	0
Skin fissures	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Decubitus ulcer	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Eczema	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Hyperkeratosis	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Madarosis	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Nail bed tenderness	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Night sweats	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Onychoclasis	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Papule	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Pigmentation disorder	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Rash papular	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Skin exfoliation	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Skin irritation	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Skin lesion	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Swelling face	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	0	16 (9.4)	24 (14.1)	13 (7.6)	5 (2.9)	0	58 (34.1)	18 (10.6)

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験　Phase 1 Expansionパート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS (cont.)								
Urinary tract infection	0	4 (2.4)	8 (4.7)	1 (0.6)	0	0	13 (7.6)	1 (0.6)
Sepsis	0	0	0	2 (1.2)	5 (2.9)	0	7 (4.1)	7 (4.1)
Paronychia	0	3 (1.8)	3 (1.8)	0	0	0	6 (3.5)	0
Conjunctivitis	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	4 (2.4)	0
Bronchitis	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	3 (1.8)	1 (0.6)
Cellulitis	0	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	3 (1.8)	0
Lower respiratory tract infection	0	0	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	3 (1.8)	2 (1.2)
Nasopharyngitis	0	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)	0
Sinusitis	0	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	3 (1.8)	0
Upper respiratory tract infection	0	0	3 (1.8)	0	0	0	3 (1.8)	0
Biliary tract infection	0	0	0	2 (1.2)	0	0	2 (1.2)	2 (1.2)
Lung infection	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)
Onychomycosis	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Oral herpes	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)	0
Pharyngitis	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)
Pneumonia	0	0	0	2 (1.2)	0	0	2 (1.2)	2 (1.2)
Urosepsis	0	0	0	2 (1.2)	0	0	2 (1.2)	2 (1.2)
Abscess limb	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Bacteraemia	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Biliary sepsis	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験　Phase 1 Expansionパート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS (cont.)								
Cystitis	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Device related infection	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Enteritis infectious	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Erysipelas	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Escherichia sepsis	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Herpes zoster	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Hordeolum	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Laryngitis	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Nail infection	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Ophthalmic herpes zoster	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Oral candidiasis	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Oral fungal infection	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Otitis externa	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Pharyngotonsillitis	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Pulpitis dental	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Rash pustular	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Respiratory tract infection	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Rhinitis	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Skin infection	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Tooth infection	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験　Phase 1 Expansionパート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS (cont.)								
Viral upper respiratory tract infection	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Vulvovaginal candidiasis	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Vulvovaginal mycotic infection	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	0	36 (21.2)	15 (8.8)	6 (3.5)	0	0	57 (33.5)	6 (3.5)
Arthralgia	0	14 (8.2)	5 (2.9)	0	0	0	19 (11.2)	0
Muscle spasms	0	12 (7.1)	1 (0.6)	0	0	0	13 (7.6)	0
Back pain	0	6 (3.5)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	9 (5.3)	1 (0.6)
Muscular weakness	0	4 (2.4)	3 (1.8)	2 (1.2)	0	0	9 (5.3)	2 (1.2)
Myalgia	0	5 (2.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	7 (4.1)	1 (0.6)
Pain in extremity	0	4 (2.4)	0	2 (1.2)	0	0	6 (3.5)	2 (1.2)
Musculoskeletal chest pain	0	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0	0	5 (2.9)	0
Musculoskeletal pain	0	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0	0	4 (2.4)	0
Arthritis	0	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	3 (1.8)	0
Flank pain	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)	0
Joint swelling	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Limb discomfort	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Muscle fatigue	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Musculoskeletal discomfort	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験 Phase 1 Expansionパート 有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS (cont.)								
Bone pain	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Enthesopathy	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Groin pain	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Haemarthrosis	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Musculoskeletal stiffness	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Neck pain	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Temporomandibular joint syndrome	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Tendon calcification	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
EYE DISORDERS	0	34 (20.0)	10 (5.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	46 (27.1)	2 (1.2)
Dry eye	0	16 (9.4)	0	0	0	0	16 (9.4)	0
Vision blurred	0	11 (6.5)	0	0	0	0	11 (6.5)	0
Retinal detachment	0	2 (1.2)	3 (1.8)	0	0	0	5 (2.9)	0
Cataract	0	3 (1.8)	0	1 (0.6)	0	0	4 (2.4)	1 (0.6)
Keratitis	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	4 (2.4)	0
Growth of eyelashes	0	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)	0
Trichiasis	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)	0
Blepharitis	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)	0
Papilloedema	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Punctate keratitis	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験　Phase 1 Expansionパート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
EYE DISORDERS (cont.)								
Cataract subcapsular	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Chorioretinopathy	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Conjunctival haemorrhage	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Corneal disorder	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Corneal erosion	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Diabetic retinopathy	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Diplopia	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Eye irritation	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Eye pain	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Eyelash thickening	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Lacrimation increased	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Macular fibrosis	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Macular oedema	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Ocular hyperaemia	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Ocular ischaemic syndrome	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Subretinal fluid	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Visual acuity reduced	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Visual impairment	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Vitreous floaters	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Xerophthalmia	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験 Phase 1 Expansionパート 有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	0	23 (13.5)	6 (3.5)	3 (1.8)	2 (1.2)	2 (1.2)	36 (21.2)	7 (4.1)
Dyspnoea	0	5 (2.9)	5 (2.9)	0	0	1 (0.6)	11 (6.5)	1 (0.6)
Epistaxis	0	5 (2.9)	0	0	0	0	5 (2.9)	0
Oropharyngeal pain	0	5 (2.9)	0	0	0	0	5 (2.9)	0
Hiccups	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)	0
Cough	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Nasal congestion	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Pulmonary embolism	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (1.2)	2 (1.2)
Acute pulmonary oedema	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Aspiration	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Dyspnoea exertional	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Hypoxia	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Increased upper airway secretion	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Painful respiration	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Pleural effusion	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Pleuritic pain	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Productive cough	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Pulmonary mass	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Pulmonary thrombosis	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験　Phase 1 Expansionパート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS (cont.)								
Respiratory failure	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Rhinorrhoea	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Sleep apnoea syndrome	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	0	11 (6.5)	13 (7.6)	11 (6.5)	0	0	35 (20.6)	11 (6.5)
Anaemia	0	7 (4.1)	7 (4.1)	9 (5.3)	0	0	23 (13.5)	9 (5.3)
Thrombocytopenia	0	7 (4.1)	0	0	0	0	7 (4.1)	0
Neutropenia	0	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	5 (2.9)	1 (0.6)
Lymphopenia	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	3 (1.8)	1 (0.6)
Iron deficiency anaemia	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Leukocytosis	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Leukopenia	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Lymph node pain	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Lymphadenopathy	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	0	9 (5.3)	5 (2.9)	6 (3.5)	0	1 (0.6)	21 (12.4)	7 (4.1)
Renal failure acute	0	2 (1.2)	0	2 (1.2)	0	1 (0.6)	5 (2.9)	3 (1.8)
Dysuria	0	4 (2.4)	0	0	0	0	4 (2.4)	0

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験 Phase 1 Expansionパート 有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
Urinary retention	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	3 (1.8)	1 (0.6)
Chromaturia	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)	0

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験　Phase 1 Expansionパート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
RENAL AND URINARY DISORDERS (cont.)								
Hydronephrosis	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)
Nephrolithiasis	0	0	0	2 (1.2)	0	0	2 (1.2)	2 (1.2)
Renal failure	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)	0
Haematuria	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Pollakiuria	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Proteinuria	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Renal impairment	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Ureteric fistula	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Urinary incontinence	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
VASCULAR DISORDERS	1 (0.6)	5 (2.9)	11 (6.5)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	21 (12.4)	4 (2.4)
Hypotension	0	5 (2.9)	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	10 (5.9)	2 (1.2)
Deep vein thrombosis	0	0	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0	4 (2.4)	1 (0.6)
Phlebitis	1 (0.6)	0	3 (1.8)	0	0	0	4 (2.4)	0
Hypertension	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Jugular vein thrombosis	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Venous insufficiency	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	0	14 (8.2)	4 (2.4)	2 (1.2)	0	0	20 (11.8)	2 (1.2)
Insomnia	0	7 (4.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	9 (5.3)	1 (0.6)

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験　Phase 1 Expansionパート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
PSYCHIATRIC DISORDERS (cont.)								
Anxiety	0	1 (0.6)	3 (1.8)	0	0	0	4 (2.4)	0
Confusional state	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)	0
Depression	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Depressed mood	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Disorientation	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Hallucination	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Hallucination, visual	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Libido decreased	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Mania	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Mental status changes	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
HEPATOBILIARY DISORDERS	0	3 (1.8)	3 (1.8)	8 (4.7)	1 (0.6)	2 (1.2)	17 (10.0)	11 (6.5)
Hyperbilirubinaemia	0	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	4 (2.4)	1 (0.6)
Cholangitis	0	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0	3 (1.8)	3 (1.8)
Hepatic failure	0	0	0	0	0	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.2)
Bile duct obstruction	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Biliary dilatation	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Cholangitis acute	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Cholecystitis	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Gallbladder obstruction	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験　Phase 1 Expansionパート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
HEPATOBILIARY DISORDERS (cont.)								
Hepatic pain	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Hepatomegaly	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Jaundice	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Portal hypertension	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Portal vein thrombosis	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	0	3 (1.8)	3 (1.8)	2 (1.2)	0	2 (1.2)	10 (5.9)	4 (2.4)
Tumour pain	0	2 (1.2)	3 (1.8)	0	0	0	5 (2.9)	0
Gastric cancer	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Malignant neoplasm progression	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Malignant pleural effusion	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Metastases to central nervous system	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Tumour haemorrhage	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	0	4 (2.4)	5 (2.9)	0	0	0	9 (5.3)	0
Vulvovaginal dryness	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)	0
Pelvic pain	0	0	2 (1.2)	0	0	0	2 (1.2)	0
Benign prostatic hyperplasia	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験　Phase 1 Expansionパート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS (cont.)								
Breast mass	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Erectile dysfunction	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Vaginal haemorrhage	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Vulvovaginal pain	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	0	7 (4.1)	1 (0.6)	0	0	0	8 (4.7)	0
Tinnitus	0	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)	0
Vertigo	0	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)	0
Ear pain	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Hearing impaired	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0	3 (1.8)	3 (1.8)	2 (1.2)	0	0	8 (4.7)	2 (1.2)
Fall	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)	0
Spinal compression fracture	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)
Eye injury	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Foot fracture	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Head injury	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Postoperative fever	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-3 TAS-120-101試験　Phase 1 Expansionパート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

	Total (N=170)							
System Organ Class Preferred Term	Missing Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
CARDIAC DISORDERS	0	5 (2.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	7 (4.1)	1 (0.6)
Acute myocardial infarction	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Atrial fibrillation	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Bradycardia	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Bundle branch block left	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Cardiac disorder	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Sinus bradycardia	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Sinus tachycardia	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Tachycardia	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
ENDOCRINE DISORDERS	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Cushingoid	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0

Source: Listing 16A.2.7.7
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-04-09.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-4 TAS-120-101試験　Phase 1 Expansionパート 副作用一覧表（20 mg QD投与）

System Organ Class Preferred Term	Total (N=170) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
PATIENTS WITH AT LEAST ONE AE	27 (15.9)	62 (36.5)	72 (42.4)	1 (0.6)	0	162 (95.3)	73 (42.9)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	29 (17.1)	79 (46.5)	38 (22.4)	0	0	146 (85.9)	38 (22.4)
Hyperphosphataemia	26 (15.3)	73 (42.9)	38 (22.4)	0	0	137 (80.6)	38 (22.4)
Decreased appetite	11 (6.5)	7 (4.1)	0	0	0	18 (10.6)	0
Hypercalcaemia	8 (4.7)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	11 (6.5)	1 (0.6)
Hypokalaemia	4 (2.4)	0	0	0	0	4 (2.4)	0
Hypophosphataemia	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Dehydration	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Fluid retention	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Hypovolaemia	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	60 (35.3)	27 (15.9)	10 (5.9)	0	0	97 (57.1)	10 (5.9)
Diarrhoea	29 (17.1)	11 (6.5)	1 (0.6)	0	0	41 (24.1)	1 (0.6)
Nausea	20 (11.8)	5 (2.9)	0	0	0	25 (14.7)	0
Dry mouth	18 (10.6)	4 (2.4)	0	0	0	22 (12.9)	0
Stomatitis	9 (5.3)	8 (4.7)	5 (2.9)	0	0	22 (12.9)	5 (2.9)
Constipation	14 (8.2)	3 (1.8)	0	0	0	17 (10.0)	0
Vomiting	12 (7.1)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	15 (8.8)	1 (0.6)
Abdominal pain	5 (2.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	7 (4.1)	1 (0.6)

Source: Listing 16A.2.7.1
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-05-05.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-4 TAS-120-101試験 Phase 1 Expansionパート 副作用一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Total (N=170) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS (cont.)							
Dyspepsia	5 (2.9)	2 (1.2)	0	0	0	7 (4.1)	0
Gastrooesophageal reflux disease	3 (1.8)	3 (1.8)	0	0	0	6 (3.5)	0
Abdominal pain upper	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)
Cheilitis	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Flatulence	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)	0
Intestinal obstruction	0	0	2 (1.2)	0	0	2 (1.2)	2 (1.2)
Mouth ulceration	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Oral pain	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)	0
Abdominal discomfort	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Abdominal distension	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Chapped lips	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Colitis	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Dysphagia	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Gingival bleeding	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Ileus	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Tongue disorder	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Tongue ulceration	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	45 (26.5)	15 (8.8)	7 (4.1)	0	0	67 (39.4)	7 (4.1)
Alopecia	26 (15.3)	6 (3.5)	0	0	0	32 (18.8)	0

Source: Listing 16A.2.7.1
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-05-05.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-4 TAS-120-101試験 Phase 1 Expansionパート 副作用一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Total (N=170) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS (cont.)							
Dry skin	21 (12.4)	1 (0.6)	0	0	0	22 (12.9)	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	10 (5.9)	5 (2.9)	6 (3.5)	0	0	21 (12.4)	6 (3.5)
Onycholysis	8 (4.7)	2 (1.2)	0	0	0	10 (5.9)	0
Nail disorder	6 (3.5)	3 (1.8)	0	0	0	9 (5.3)	0
Hypertrichosis	4 (2.4)	0	0	0	0	4 (2.4)	0
Nail discolouration	4 (2.4)	0	0	0	0	4 (2.4)	0
Onychalgia	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	4 (2.4)	1 (0.6)
Onychomadesis	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	4 (2.4)	0
Pruritus	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0	0	4 (2.4)	0
Rash	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0	0	4 (2.4)	0
Nail dystrophy	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)	0
Plantar erythema	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)	0
Nail hypertrophy	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Nail ridging	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Palmar erythema	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Rash erythematous	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)	0
Rash maculo-papular	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Eczema	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Hyperkeratosis	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0

Source: Listing 16A.2.7.1
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-05-05.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-4 TAS-120-101試験　Phase 1 Expansionパート　副作用一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Total (N=170) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS (cont.)							
Madarosis	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Nail bed tenderness	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Onychoclasis	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Skin exfoliation	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Skin fissures	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Skin mass	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
INVESTIGATIONS	21 (12.4)	22 (12.9)	18 (10.6)	1 (0.6)	0	62 (36.5)	19 (11.2)
Alanine aminotransferase increased	13 (7.6)	8 (4.7)	14 (8.2)	0	0	35 (20.6)	14 (8.2)
Aspartate aminotransferase increased	14 (8.2)	11 (6.5)	7 (4.1)	0	0	32 (18.8)	7 (4.1)
Weight decreased	5 (2.9)	5 (2.9)	1 (0.6)	0	0	11 (6.5)	1 (0.6)
Blood alkaline phosphatase increased	3 (1.8)	6 (3.5)	0	0	0	9 (5.3)	0
Blood phosphorus increased	2 (1.2)	4 (2.4)	2 (1.2)	0	0	8 (4.7)	2 (1.2)
Blood creatinine increased	6 (3.5)	1 (0.6)	0	0	0	7 (4.1)	0
Blood bilirubin increased	4 (2.4)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	6 (3.5)	1 (0.6)
Blood creatine phosphokinase increased	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0	0	5 (2.9)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	4 (2.4)	2 (1.2)
Platelet count decreased	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Blood calcium increased	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Electrocardiogram ST segment abnormal	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0

Source: Listing 16A.2.7.1
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-05-05.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-4 TAS-120-101試験 Phase 1 Expansionパート 副作用一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Total (N=170) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
INVESTIGATIONS (cont.)							
Lipase increased	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Lymphocyte count decreased	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Platelet count increased	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Weight increased	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	24 (14.1)	16 (9.4)	6 (3.5)	0	0	46 (27.1)	6 (3.5)
Fatigue	12 (7.1)	11 (6.5)	3 (1.8)	0	0	26 (15.3)	3 (1.8)
Asthenia	8 (4.7)	6 (3.5)	3 (1.8)	0	0	17 (10.0)	3 (1.8)
Oedema peripheral	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)	0
Mucosal dryness	0	2 (1.2)	0	0	0	2 (1.2)	0
Chest pain	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Chills	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Malaise	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Non-cardiac chest pain	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Xerosis	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
EYE DISORDERS	25 (14.7)	8 (4.7)	1 (0.6)	0	0	34 (20.0)	1 (0.6)
Dry eye	15 (8.8)	0	0	0	0	15 (8.8)	0
Vision blurred	7 (4.1)	0	0	0	0	7 (4.1)	0

Source: Listing 16A.2.7.1
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-05-05.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-4 TAS-120-101試験 Phase 1 Expansionパート 副作用一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Total (N=170) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
EYE DISORDERS (cont.)							
Retinal detachment	2 (1.2)	3 (1.8)	0	0	0	5 (2.9)	0
Trichiasis	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)	0
Growth of eyelashes	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Keratitis	0	2 (1.2)	0	0	0	2 (1.2)	0
Punctate keratitis	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Cataract	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Corneal disorder	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Corneal erosion	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Eyelash thickening	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Lacrimation increased	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Ocular hyperaemia	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Subretinal fluid	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Visual acuity reduced	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Visual impairment	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Vitreous floaters	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Xerophthalmia	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	22 (12.9)	7 (4.1)	1 (0.6)	0	0	30 (17.6)	1 (0.6)
Dysgeusia	11 (6.5)	4 (2.4)	0	0	0	15 (8.8)	0
Dizziness	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)	0

Source: Listing 16A.2.7.1
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-05-05.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-4 TAS-120-101試験 Phase 1 Expansionパート 副作用一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Total (N=170) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS (cont.)							
Peripheral sensory neuropathy	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)	0
Ageusia	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)	0
Headache	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)
Hypoaesthesia	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Dysaesthesia	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Hypogeusia	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Neuropathy peripheral	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Paraesthesia	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Transient ischaemic attack	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	18 (10.6)	4 (2.4)	2 (1.2)	0	0	24 (14.1)	2 (1.2)
Arthralgia	8 (4.7)	3 (1.8)	0	0	0	11 (6.5)	0
Muscle spasms	7 (4.1)	1 (0.6)	0	0	0	8 (4.7)	0
Myalgia	4 (2.4)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	6 (3.5)	1 (0.6)
Arthritis	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)	0
Muscle fatigue	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Pain in extremity	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)
Musculoskeletal pain	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Musculoskeletal stiffness	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0

Source: Listing 16A.2.7.1
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-05-05.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-4 TAS-120-101試験 Phase 1 Expansionパート 副作用一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Total (N=170) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	5 (2.9)	4 (2.4)	6 (3.5)	0	0	15 (8.8)	6 (3.5)
Anaemia	2 (1.2)	1 (0.6)	4 (2.4)	0	0	7 (4.1)	4 (2.4)
Neutropenia	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	5 (2.9)	1 (0.6)
Thrombocytopenia	4 (2.4)	0	0	0	0	4 (2.4)	0
Lymphopenia	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)
Leukopenia	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	8 (4.7)	6 (3.5)	1 (0.6)	0	0	15 (8.8)	1 (0.6)
Paronychia	2 (1.2)	3 (1.8)	0	0	0	5 (2.9)	0
Urinary tract infection	0	3 (1.8)	0	0	0	3 (1.8)	0
Conjunctivitis	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Cystitis	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Herpes zoster	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Nail infection	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Onychomycosis	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Oral fungal infection	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Oral herpes	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Pharyngitis	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Rash pustular	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0

Source: Listing 16A.2.7.1
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-05-05.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-4 TAS-120-101試験　Phase 1 Expansionパート　副作用一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Total (N=170) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
RENAL AND URINARY DISORDERS	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	3 (1.8)	1 (0.6)
Hydronephrosis	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Nephrolithiasis	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Renal failure acute	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)	0
Epistaxis	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Increased upper airway secretion	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
VASCULAR DISORDERS	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)	0
Hypotension	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)	0
HEPATOBILIARY DISORDERS	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Hyperbilirubinaemia	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Depression	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Insomnia	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0

Source: Listing 16A.2.7.1
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-05-05.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

表2.7.6.10-4 TAS-120-101試験 Phase 1 Expansionパート 副作用一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Total (N=170) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	>=Grade 3 n (%)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)	0
Vulvovaginal dryness	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)	0
CARDIAC DISORDERS	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Sinus bradycardia	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Vertigo	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0

Source: Listing 16A.2.7.1
Note: MedDRA Version: 17.0
Note: CTCAE Version 4.03
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
Note: Cohort 1 – Patients with Cholangiocarcinoma (CCA). Cohort 2 – Patients with primary CNS tumor. Cohort 3 – Patients with advanced urothelial carcinoma. Cohort 4 – Patients with breast cancer or gastric cancer. Cohort 5 – Patients with the tumor types harboring FGFR gene fusions or activating mutations. Cohort 6 - Patients not included in Cohorts 1-5.

Source Code: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\t14a-03-02-04-09.sas
Output: m:\projects-sas\taiho\1010366\biostat\1-main\tables\production\output\t14a-03-02-05-05.rtf
Created on: 05MAY2020 16:48 (date and time)

Taiho Oncology, Inc.　　Page 1 of 21
Protocol: TPU-TAS120-101 (Phase 2)

表2.7.6.10-5 TAS-120-101試験　Phase 2パート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
PATIENTS WITH AT LEAST ONE AE	1 (1.0)	23 (22.3)	68 (66.0)	6 (5.8)	5 (4.9)	103 (100.0)	79 (76.7)
Blood and lymphatic system disorders	9 (8.7)	13 (12.6)	7 (6.8)	0	0	29 (28.2)	7 (6.8)
Anaemia	3 (2.9)	8 (7.8)	5 (4.9)	0	0	16 (15.5)	5 (4.9)
Leukopenia	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Lymphopenia	1 (1.0)	3 (2.9)	0	0	0	4 (3.9)	0
Neutropenia	1 (1.0)	2 (1.9)	0	0	0	3 (2.9)	0
Thrombocytopenia	7 (6.8)	2 (1.9)	2 (1.9)	0	0	11 (10.7)	2 (1.9)
Cardiac disorders	11 (10.7)	0	1 (1.0)	0	0	12 (11.7)	1 (1.0)
Atrial fibrillation	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Atrioventricular block first degree	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Bradycardia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Sinus arrhythmia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Sinus bradycardia	5 (4.9)	0	0	0	0	5 (4.9)	0
Sinus tachycardia	3 (2.9)	0	0	0	0	3 (2.9)	0
Tachycardia	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Ear and labyrinth disorders	4 (3.9)	1 (1.0)	0	0	0	5 (4.9)	0
External ear inflammation	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Hypoacusis	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-5 TAS-120-101試験　Phase 2パート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103) Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Tinnitus	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Vertigo	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Endocrine disorders	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Basedow's disease	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Hypothyroidism	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Eye disorders	33 (32.0)	16 (15.5)	1 (1.0)	0	0	50 (48.5)	1 (1.0)
Blepharitis	1 (1.0)	2 (1.9)	0	0	0	3 (2.9)	0
Blepharospasm	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Cataract	1 (1.0)	3 (2.9)	0	0	0	4 (3.9)	0
Chorioretinopathy	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
Conjunctival hyperaemia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Conjunctivitis allergic	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Detachment of retinal pigment epithelium	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Dry eye	18 (17.5)	3 (2.9)	1 (1.0)	0	0	22 (21.4)	1 (1.0)
Ectropion	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Eye allergy	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Eye discharge	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Eye pain	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0	0	3 (2.9)	0

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-5 TAS-120-101試験　Phase 2パート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Eyelash thickening	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Floppy eyelid syndrome	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Foreign body sensation in eyes	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Growth of eyelashes	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Keratitis	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Lacrimation increased	6 (5.8)	0	0	0	0	6 (5.8)	0
Maculopathy	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Ocular discomfort	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Ocular hyperaemia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Photokeratitis	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Photophobia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Punctate keratitis	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
Serous retinal detachment	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Subretinal fluid	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0	0	3 (2.9)	0
Swelling of eyelid	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Trichiasis	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Trichomegaly	3 (2.9)	2 (1.9)	0	0	0	5 (4.9)	0
Ulcerative keratitis	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Vision blurred	7 (6.8)	1 (1.0)	0	0	0	8 (7.8)	0
Visual impairment	4 (3.9)	0	0	0	0	4 (3.9)	0
Vitreous haemorrhage	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-5 TAS-120-101試験　Phase 2パート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Gastrointestinal disorders	37 (35.9)	30 (29.1)	20 (19.4)	0	1 (1.0)	88 (85.4)	21 (20.4)
Abdominal discomfort	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Abdominal distension	4 (3.9)	2 (1.9)	0	0	0	6 (5.8)	0
Abdominal mass	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Abdominal pain	10 (9.7)	9 (8.7)	3 (2.9)	0	0	22 (21.4)	3 (2.9)
Abdominal pain upper	6 (5.8)	2 (1.9)	0	0	0	8 (7.8)	0
Anal haemorrhage	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Angular cheilitis	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Ascites	0	1 (1.0)	4 (3.9)	0	1 (1.0)	6 (5.8)	5 (4.9)
Colitis	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Constipation	26 (25.2)	14 (13.6)	0	0	0	40 (38.8)	0
Diarrhoea	26 (25.2)	10 (9.7)	1 (1.0)	0	0	37 (35.9)	1 (1.0)
Dry mouth	32 (31.1)	4 (3.9)	0	0	0	36 (35.0)	0
Dyspepsia	5 (4.9)	2 (1.9)	0	0	0	7 (6.8)	0
Dysphagia	3 (2.9)	2 (1.9)	0	0	0	5 (4.9)	0
Enterovesical fistula	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Erosive duodenitis	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Faeces discoloured	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Faeces hard	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Gastritis	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-5 TAS-120-101試験　Phase 2パート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Gastritis erosive	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Gastrointestinal haemorrhage	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Gastrointestinal pain	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
Gastrooesophageal reflux disease	3 (2.9)	3 (2.9)	0	0	0	6 (5.8)	0
Gingival pain	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Glossitis	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Glossodynia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Haematemesis	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Haematochezia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Haemorrhoids	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Hyperchlorhydria	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Hypoaesthesia oral	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Impaired gastric emptying	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	2 (1.9)	1 (1.0)
Intestinal obstruction	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Intra-abdominal haematoma	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Lower gastrointestinal haemorrhage	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Melaena	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Mouth ulceration	3 (2.9)	1 (1.0)	0	0	0	4 (3.9)	0
Mucous stools	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Nausea	13 (12.6)	10 (9.7)	2 (1.9)	0	0	25 (24.3)	2 (1.9)
Oesophageal varices haemorrhage	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-5 TAS-120-101試験　Phase 2パート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Oesophagitis	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Oral dysaesthesia	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Oral pain	3 (2.9)	0	0	0	0	3 (2.9)	0
Pancreatitis	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Paraesthesia oral	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Periodontal disease	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Proctalgia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Rectal haemorrhage	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Stomatitis	14 (13.6)	5 (4.9)	6 (5.8)	0	0	25 (24.3)	6 (5.8)
Tongue ulceration	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Toothache	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Umbilical hernia	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	1 (1.0)	2 (1.9)	0	0	3 (2.9)	2 (1.9)
Varices oesophageal	0	2 (1.9)	0	0	0	2 (1.9)	0
Vomiting	15 (14.6)	4 (3.9)	1 (1.0)	0	0	20 (19.4)	1 (1.0)
General disorders and administration site conditions	33 (32.0)	14 (13.6)	10 (9.7)	0	4 (3.9)	61 (59.2)	14 (13.6)
Asthenia	2 (1.9)	2 (1.9)	0	0	0	4 (3.9)	0
Chest discomfort	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Chest pain	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-5 TAS-120-101試験　Phase 2パート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Chills	3 (2.9)	1 (1.0)	0	0	0	4 (3.9)	0
Disease progression	0	0	1 (1.0)	0	4 (3.9)	5 (4.9)	5 (4.9)
Facial pain	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Fatigue	18 (17.5)	9 (8.7)	8 (7.8)	0	0	35 (34.0)	8 (7.8)
Gait disturbance	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Influenza like illness	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Malaise	2 (1.9)	0	1 (1.0)	0	0	3 (2.9)	1 (1.0)
Mucosal inflammation	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Non-cardiac chest pain	4 (3.9)	0	0	0	0	4 (3.9)	0
Oedema peripheral	11 (10.7)	3 (2.9)	0	0	0	14 (13.6)	0
Pain	1 (1.0)	2 (1.9)	0	0	0	3 (2.9)	0
Peripheral swelling	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Pyrexia	12 (11.7)	2 (1.9)	0	0	0	14 (13.6)	0
Hepatobiliary disorders	4 (3.9)	2 (1.9)	3 (2.9)	1 (1.0)	0	10 (9.7)	4 (3.9)
Bile duct obstruction	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	3 (2.9)	2 (1.9)
Cholangitis	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Hepatic pain	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Hepatomegaly	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Hyperbilirubinaemia	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	3 (2.9)	1 (1.0)

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-5 TAS-120-101試験 Phase 2パート 有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Immune system disorders	0	2 (1.9)	0	0	0	2 (1.9)	0
Hypersensitivity	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Seasonal allergy	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Infections and infestations	11 (10.7)	29 (28.2)	13 (12.6)	1 (1.0)	0	54 (52.4)	14 (13.6)
Appendicitis	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Asymptomatic bacteriuria	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Bacteraemia	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Biliary tract infection	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Candida infection	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
Cellulitis	0	3 (2.9)	0	0	0	3 (2.9)	0
Chlamydial infection	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Conjunctivitis	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0	0	3 (2.9)	0
Corona virus infection	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Cystitis	1 (1.0)	2 (1.9)	0	0	0	3 (2.9)	0
Cytomegalovirus oesophagitis	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Device related infection	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Fungal skin infection	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Gastroenteritis	0	3 (2.9)	0	0	0	3 (2.9)	0
Gingivitis	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Infection	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020 Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-5 TAS-120-101試験　Phase 2パート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Lung infection	0	2 (1.9)	0	0	0	2 (1.9)	0
Nail infection	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Nasopharyngitis	3 (2.9)	2 (1.9)	0	0	0	5 (4.9)	0
Oesophageal candidiasis	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Oesophageal infection	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Onychomycosis	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Oral candidiasis	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
Otitis externa	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Otitis media	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Paronychia	2 (1.9)	5 (4.9)	1 (1.0)	0	0	8 (7.8)	1 (1.0)
Peritonitis	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Peritonitis bacterial	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Pharyngitis	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
Pneumonia	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	2 (1.9)	1 (1.0)
Sepsis	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (1.9)	2 (1.9)
Sinusitis	0	2 (1.9)	0	0	0	2 (1.9)	0
Skin infection	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Splenic abscess	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Tooth abscess	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Upper respiratory tract infection	4 (3.9)	2 (1.9)	0	0	0	6 (5.8)	0
Urinary tract infection	4 (3.9)	13 (12.6)	3 (2.9)	0	0	20 (19.4)	3 (2.9)

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

表2.7.6.10-5 TAS-120-101試験　Phase 2パート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Vaginal infection	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Vulvovaginal mycotic infection	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Wound infection	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Injury, poisoning and procedural complications	9 (8.7)	4 (3.9)	2 (1.9)	0	0	15 (14.6)	2 (1.9)
Concussion	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Contusion	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Fall	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	3 (2.9)	1 (1.0)
Femur fracture	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Humerus fracture	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Incisional hernia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Muscle strain	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Overdose	3 (2.9)	0	0	0	0	3 (2.9)	0
Procedural pain	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Rib fracture	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Road traffic accident	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Skin abrasion	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Tibia fracture	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Wound	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Investigations	17 (16.5)	24 (23.3)	21 (20.4)	1 (1.0)	0	63 (61.2)	22 (21.4)

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

表2.7.6.10-5 TAS-120-101試験　Phase 2パート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Activated partial thromboplastin time prolonged	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0	0	3 (2.9)	0
Alanine aminotransferase increased	7 (6.8)	5 (4.9)	5 (4.9)	1 (1.0)	0	18 (17.5)	6 (5.8)
Aspartate aminotransferase increased	16 (15.5)	0	10 (9.7)	0	0	26 (25.2)	10 (9.7)
Blood alkaline phosphatase increased	3 (2.9)	7 (6.8)	3 (2.9)	0	0	13 (12.6)	3 (2.9)
Blood bilirubin increased	1 (1.0)	6 (5.8)	0	0	0	7 (6.8)	0
Blood calcium increased	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Blood creatine phosphokinase increased	6 (5.8)	1 (1.0)	3 (2.9)	0	0	10 (9.7)	3 (2.9)
Blood creatinine increased	11 (10.7)	4 (3.9)	0	0	0	15 (14.6)	0
Blood phosphorus increased	2 (1.9)	6 (5.8)	1 (1.0)	0	0	9 (8.7)	1 (1.0)
Blood sodium decreased	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Cardiac murmur	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Creatinine renal clearance decreased	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Culture urine positive	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Electrocardiogram QT prolonged	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	2 (1.9)	1 (1.0)
International normalised ratio increased	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
Intraocular pressure increased	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Lipase increased	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Lymphocyte count decreased	0	2 (1.9)	2 (1.9)	0	0	4 (3.9)	2 (1.9)
Neutrophil count decreased	1 (1.0)	4 (3.9)	1 (1.0)	0	0	6 (5.8)	1 (1.0)

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-5 TAS-120-101試験　Phase 2パート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Platelet count decreased	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0	0	3 (2.9)	0
Thyroid function test abnormal	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Troponin I increased	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Troponin T increased	6 (5.8)	0	1 (1.0)	0	0	7 (6.8)	1 (1.0)
Urine analysis abnormal	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Weight decreased	7 (6.8)	8 (7.8)	4 (3.9)	0	0	19 (18.4)	4 (3.9)
Weight increased	0	2 (1.9)	0	0	0	2 (1.9)	0
White blood cell count decreased	4 (3.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	6 (5.8)	1 (1.0)
White blood cell count increased	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	2 (1.9)	1 (1.0)
Metabolism and nutrition disorders	12 (11.7)	40 (38.8)	41 (39.8)	4 (3.9)	1 (1.0)	98 (95.1)	46 (44.7)
Decreased appetite	12 (11.7)	9 (8.7)	2 (1.9)	0	1 (1.0)	24 (23.3)	3 (2.9)
Dehydration	2 (1.9)	3 (2.9)	2 (1.9)	0	1 (1.0)	8 (7.8)	3 (2.9)
Hypercalcaemia	9 (8.7)	5 (4.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	16 (15.5)	2 (1.9)
Hyperglycaemia	2 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	4 (3.9)	1 (1.0)
Hyperkalaemia	2 (1.9)	0	2 (1.9)	0	0	4 (3.9)	2 (1.9)
Hyperphosphataemia	10 (9.7)	47 (45.6)	31 (30.1)	0	0	88 (85.4)	31 (30.1)
Hypoalbuminaemia	2 (1.9)	3 (2.9)	1 (1.0)	0	0	6 (5.8)	1 (1.0)
Hypocalcaemia	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
Hypoglycaemia	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	3 (2.9)	1 (1.0)
Hypokalaemia	3 (2.9)	1 (1.0)	2 (1.9)	0	0	6 (5.8)	2 (1.9)

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-5 TAS-120-101試験　Phase 2パート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103) Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Hypomagnesaemia	3 (2.9)	0	0	0	0	3 (2.9)	0
Hyponatraemia	4 (3.9)	1 (1.0)	10 (9.7)	1 (1.0)	0	16 (15.5)	11 (10.7)
Hypophosphataemia	5 (4.9)	3 (2.9)	4 (3.9)	1 (1.0)	0	13 (12.6)	5 (4.9)
Lactic acidosis	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	30 (29.1)	19 (18.4)	7 (6.8)	0	0	56 (54.4)	7 (6.8)
Arthralgia	18 (17.5)	5 (4.9)	0	0	0	23 (22.3)	0
Arthritis	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0	0	3 (2.9)	0
Back pain	6 (5.8)	9 (8.7)	2 (1.9)	0	0	17 (16.5)	2 (1.9)
Bone infarction	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Bone pain	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	2 (1.9)	1 (1.0)
Flank pain	1 (1.0)	2 (1.9)	0	0	0	3 (2.9)	0
Joint stiffness	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Joint swelling	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Muscle spasms	11 (10.7)	3 (2.9)	1 (1.0)	0	0	15 (14.6)	1 (1.0)
Muscle twitching	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Muscular weakness	0	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0	3 (2.9)	1 (1.0)
Musculoskeletal chest pain	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Musculoskeletal discomfort	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Musculoskeletal pain	5 (4.9)	1 (1.0)	0	0	0	6 (5.8)	0
Musculoskeletal stiffness	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-5 TAS-120-101試験　Phase 2パート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Myalgia	9 (8.7)	6 (5.8)	0	0	0	15 (14.6)	0
Neck pain	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Pain in extremity	3 (2.9)	5 (4.9)	1 (1.0)	0	0	9 (8.7)	1 (1.0)
Pain in jaw	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	2 (1.9)	1 (1.0)
Pathological fracture	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (3.9)	2 (1.9)	6 (5.8)	0	1 (1.0)	13 (12.6)	7 (6.8)
Basal cell carcinoma	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Cancer pain	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Malignant ascites	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Malignant pleural effusion	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Metastases to central nervous system	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Oncologic complication	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
Skin papilloma	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Tumour associated fever	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Tumour pain	1 (1.0)	2 (1.9)	2 (1.9)	0	0	5 (4.9)	2 (1.9)
Nervous system disorders	32 (31.1)	21 (20.4)	7 (6.8)	0	0	60 (58.3)	7 (6.8)
Ageusia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Amnesia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-5 TAS-120-101試験　Phase 2パート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Aphasia	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	2 (1.9)	1 (1.0)
Brain oedema	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Burning sensation	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Cauda equina syndrome	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Clonus	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Cognitive disorder	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
Dizziness	9 (8.7)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	11 (10.7)	1 (1.0)
Dysarthria	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Dysgeusia	13 (12.6)	8 (7.8)	0	0	0	21 (20.4)	0
Extrapyramidal disorder	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Focal dyscognitive seizures	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Guillain-Barre syndrome	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Headache	6 (5.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	8 (7.8)	1 (1.0)
Hepatic encephalopathy	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Hyperaesthesia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Hypoaesthesia	7 (6.8)	0	0	0	0	7 (6.8)	0
Intention tremor	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Memory impairment	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Migraine	1 (1.0)	2 (1.9)	0	0	0	3 (2.9)	0
Neuralgia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Neuropathy peripheral	4 (3.9)	2 (1.9)	0	0	0	6 (5.8)	0

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-5 TAS-120-101試験　Phase 2パート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Paraesthesia	4 (3.9)	1 (1.0)	0	0	0	5 (4.9)	0
Peripheral sensory neuropathy	6 (5.8)	3 (2.9)	1 (1.0)	0	0	10 (9.7)	1 (1.0)
Somnolence	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0	0	3 (2.9)	0
Syncope	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Taste disorder	4 (3.9)	0	0	0	0	4 (3.9)	0
Transient ischaemic attack	0	2 (1.9)	0	0	0	2 (1.9)	0
Tremor	3 (2.9)	0	0	0	0	3 (2.9)	0
Psychiatric disorders	11 (10.7)	6 (5.8)	1 (1.0)	0	0	18 (17.5)	1 (1.0)
Abnormal dreams	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Agitation	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Anxiety	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
Confusional state	2 (1.9)	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0	5 (4.9)	1 (1.0)
Delirium	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Depression	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Insomnia	5 (4.9)	3 (2.9)	0	0	0	8 (7.8)	0
Mood altered	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Psychomotor retardation	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Renal and urinary disorders	8 (7.8)	4 (3.9)	0	0	0	12 (11.7)	0
Acute kidney injury	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-5 TAS-120-101試験　Phase 2パート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Bladder disorder	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Chromaturia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Dysuria	4 (3.9)	1 (1.0)	0	0	0	5 (4.9)	0
Haematuria	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Micturition urgency	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Nephrolithiasis	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Pollakiuria	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Proteinuria	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Renal injury	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Urethral stenosis	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Urinary retention	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Urinary tract pain	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Urine abnormality	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Reproductive system and breast disorders	5 (4.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	7 (6.8)	1 (1.0)
Breast discolouration	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Erectile dysfunction	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Menorrhagia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Menstruation irregular	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
Nipple pain	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Pelvic pain	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-5 TAS-120-101試験　Phase 2パート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103) Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Vaginal discharge	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Vaginal haemorrhage	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	22 (21.4)	6 (5.8)	1 (1.0)	0	0	29 (28.2)	1 (1.0)
Catarrh	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Cough	4 (3.9)	0	0	0	0	4 (3.9)	0
Dysphonia	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Dyspnoea	3 (2.9)	2 (1.9)	0	0	0	5 (4.9)	0
Epistaxis	7 (6.8)	0	0	0	0	7 (6.8)	0
Hiccups	1 (1.0)	2 (1.9)	0	0	0	3 (2.9)	0
Nasal congestion	4 (3.9)	0	0	0	0	4 (3.9)	0
Nasal dryness	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Oropharyngeal pain	9 (8.7)	1 (1.0)	0	0	0	10 (9.7)	0
Pharyngeal inflammation	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Pneumonitis	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	2 (1.9)	1 (1.0)
Pneumothorax	3 (2.9)	0	0	0	0	3 (2.9)	0
Upper-airway cough syndrome	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	34 (33.0)	38 (36.9)	6 (5.8)	0	0	78 (75.7)	6 (5.8)
Alopecia	27 (26.2)	8 (7.8)	0	0	0	35 (34.0)	0
Blister	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-5 TAS-120-101試験　Phase 2パート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Dermatitis	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Dermatitis acneiform	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Dermatitis bullous	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
Dry skin	24 (23.3)	6 (5.8)	0	0	0	30 (29.1)	0
Erythema	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Hair disorder	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Hair texture abnormal	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Hidradenitis	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Hirsutism	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Hypertrichosis	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Keratosis pilaris	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Madarosis	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Nail discolouration	12 (11.7)	2 (1.9)	0	0	0	14 (13.6)	0
Nail disorder	9 (8.7)	7 (6.8)	0	0	0	16 (15.5)	0
Nail dystrophy	3 (2.9)	0	0	0	0	3 (2.9)	0
Nail hypertrophy	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Nail pigmentation	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Nail toxicity	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Onychalgia	1 (1.0)	2 (1.9)	0	0	0	3 (2.9)	0
Onychoclasis	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Onycholysis	8 (7.8)	8 (7.8)	0	0	0	16 (15.5)	0

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-5 TAS-120-101試験　Phase 2パート　有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Onychomadesis	7 (6.8)	7 (6.8)	1 (1.0)	0	0	15 (14.6)	1 (1.0)
Pain of skin	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	3 (2.9)	14 (13.6)	5 (4.9)	0	0	22 (21.4)	5 (4.9)
Petechiae	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Photosensitivity reaction	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Pruritus	8 (7.8)	1 (1.0)	0	0	0	9 (8.7)	0
Rash	5 (4.9)	0	0	0	0	5 (4.9)	0
Rash macular	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Rash maculo-papular	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
Rash papular	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Skin discolouration	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Skin disorder	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Skin exfoliation	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Skin fissures	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Skin induration	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Skin ulcer	1 (1.0)	2 (1.9)	0	0	0	3 (2.9)	0
Telangiectasia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Urticaria	2 (1.9)	2 (1.9)	0	0	0	4 (3.9)	0
Vascular disorders	5 (4.9)	4 (3.9)	3 (2.9)	0	0	12 (11.7)	3 (2.9)
Arteriosclerosis	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-5 TAS-120-101試験 Phase 2パート 有害事象一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Haematoma	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Hypertension	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (2.9)	0	0	6 (5.8)	3 (2.9)
Hypotension	2 (1.9)	2 (1.9)	0	0	0	4 (3.9)	0
Orthostatic hypotension	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Peripheral ischaemia	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Varicose vein	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020 Output Generated On: 13DEC2020 22:39

Taiho Oncology, Inc.　　Page 1 of 12
Protocol: TPU-TAS120-101 (Phase 2)

表2.7.6.10-6 TAS-120-101試験　Phase 2パート　副作用一覧表（20 mg QD投与）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
PATIENTS WITH AT LEAST ONE AE	8 (7.8)	35 (34.0)	58 (56.3)	1 (1.0)	0	102 (99.0)	59 (57.3)
Blood and lymphatic system disorders	8 (7.8)	8 (7.8)	4 (3.9)	0	0	20 (19.4)	4 (3.9)
Anaemia	2 (1.9)	3 (2.9)	2 (1.9)	0	0	7 (6.8)	2 (1.9)
Leukopenia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Lymphopenia	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
Neutropenia	0	2 (1.9)	0	0	0	2 (1.9)	0
Thrombocytopenia	5 (4.9)	2 (1.9)	2 (1.9)	0	0	9 (8.7)	2 (1.9)
Cardiac disorders	5 (4.9)	0	0	0	0	5 (4.9)	0
Atrioventricular block first degree	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Bradycardia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Sinus arrhythmia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Sinus bradycardia	3 (2.9)	0	0	0	0	3 (2.9)	0
Ear and labyrinth disorders	3 (2.9)	0	0	0	0	3 (2.9)	0
Tinnitus	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Vertigo	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Endocrine disorders	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Basedow's disease	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-6 TAS-120-101試験　Phase 2パート　副作用一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Eye disorders	26 (25.2)	11 (10.7)	1 (1.0)	0	0	38 (36.9)	1 (1.0)
Blepharitis	1 (1.0)	2 (1.9)	0	0	0	3 (2.9)	0
Cataract	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Chorioretinopathy	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
Conjunctival hyperaemia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Detachment of retinal pigment epithelium	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Dry eye	14 (13.6)	3 (2.9)	1 (1.0)	0	0	18 (17.5)	1 (1.0)
Eye discharge	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Eye pain	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Eyelash thickening	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Foreign body sensation in eyes	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Growth of eyelashes	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Keratitis	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Lacrimation increased	3 (2.9)	0	0	0	0	3 (2.9)	0
Maculopathy	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Ocular discomfort	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Ocular hyperaemia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Photokeratitis	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Photophobia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Punctate keratitis	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-6 TAS-120-101試験　Phase 2パート　副作用一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103) Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Serous retinal detachment	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Subretinal fluid	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0	0	3 (2.9)	0
Swelling of eyelid	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Trichiasis	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Trichomegaly	3 (2.9)	2 (1.9)	0	0	0	5 (4.9)	0
Ulcerative keratitis	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Vision blurred	5 (4.9)	1 (1.0)	0	0	0	6 (5.8)	0
Visual impairment	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Gastrointestinal disorders	44 (42.7)	20 (19.4)	8 (7.8)	0	0	72 (69.9)	8 (7.8)
Abdominal distension	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
Abdominal pain	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Abdominal pain upper	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Anal haemorrhage	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Angular cheilitis	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Constipation	12 (11.7)	5 (4.9)	0	0	0	17 (16.5)	0
Diarrhoea	21 (20.4)	8 (7.8)	0	0	0	29 (28.2)	0
Dry mouth	28 (27.2)	3 (2.9)	0	0	0	31 (30.1)	0
Dyspepsia	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0	0	3 (2.9)	0
Enterovesical fistula	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Gastritis	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-6 TAS-120-101試験　Phase 2パート　副作用一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Gastrointestinal pain	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Gastrooesophageal reflux disease	2 (1.9)	2 (1.9)	0	0	0	4 (3.9)	0
Glossitis	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Haemorrhoids	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Hypoaesthesia oral	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Mouth ulceration	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0	0	3 (2.9)	0
Nausea	7 (6.8)	3 (2.9)	2 (1.9)	0	0	12 (11.7)	2 (1.9)
Oesophagitis	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Oral dysaesthesia	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Oral pain	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Paraesthesia oral	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Stomatitis	10 (9.7)	5 (4.9)	6 (5.8)	0	0	21 (20.4)	6 (5.8)
Tongue ulceration	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Vomiting	6 (5.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	8 (7.8)	1 (1.0)
General disorders and administration site conditions	18 (17.5)	7 (6.8)	7 (6.8)	0	0	32 (31.1)	7 (6.8)
Asthenia	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
Chills	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Fatigue	15 (14.6)	5 (4.9)	6 (5.8)	0	0	26 (25.2)	6 (5.8)

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

表2.7.6.10-6 TAS-120-101試験　Phase 2パート　副作用一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Malaise	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Mucosal inflammation	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Oedema peripheral	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Pain	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Pyrexia	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0	0	3 (2.9)	0
Hepatobiliary disorders	1 (1.0)	2 (1.9)	0	0	0	3 (2.9)	0
Cholangitis	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Hyperbilirubinaemia	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
Infections and infestations	4 (3.9)	12 (11.7)	3 (2.9)	0	0	19 (18.4)	3 (2.9)
Candida infection	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Cellulitis	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Infection	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Oesophageal candidiasis	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Onychomycosis	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Otitis externa	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Paronychia	2 (1.9)	5 (4.9)	1 (1.0)	0	0	8 (7.8)	1 (1.0)
Skin infection	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Upper respiratory tract infection	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Urinary tract infection	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0	4 (3.9)	1 (1.0)

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-6 TAS-120-101試験　Phase 2パート　副作用一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Skin abrasion	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Investigations	13 (12.6)	18 (17.5)	12 (11.7)	1 (1.0)	0	44 (42.7)	13 (12.6)
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Alanine aminotransferase increased	5 (4.9)	5 (4.9)	4 (3.9)	1 (1.0)	0	15 (14.6)	5 (4.9)
Aspartate aminotransferase increased	11 (10.7)	1 (1.0)	7 (6.8)	0	0	19 (18.4)	7 (6.8)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (1.0)	3 (2.9)	2 (1.9)	0	0	6 (5.8)	2 (1.9)
Blood bilirubin increased	0	5 (4.9)	0	0	0	5 (4.9)	0
Blood creatine phosphokinase increased	5 (4.9)	0	2 (1.9)	0	0	7 (6.8)	2 (1.9)
Blood creatinine increased	7 (6.8)	1 (1.0)	0	0	0	8 (7.8)	0
Blood phosphorus increased	2 (1.9)	6 (5.8)	1 (1.0)	0	0	9 (8.7)	1 (1.0)
Creatinine renal clearance decreased	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Electrocardiogram QT prolonged	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
International normalised ratio increased	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
Intraocular pressure increased	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Lymphocyte count decreased	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	2 (1.9)	1 (1.0)
Neutrophil count decreased	1 (1.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	0	0	5 (4.9)	1 (1.0)
Platelet count decreased	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-6 TAS-120-101試験　Phase 2パート　副作用一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103) Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Thyroid function test abnormal	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Troponin I increased	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Troponin T increased	4 (3.9)	0	0	0	0	4 (3.9)	0
Weight decreased	1 (1.0)	4 (3.9)	2 (1.9)	0	0	7 (6.8)	2 (1.9)
White blood cell count decreased	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	3 (2.9)	1 (1.0)
Metabolism and nutrition disorders	13 (12.6)	48 (46.6)	32 (31.1)	0	0	93 (90.3)	32 (31.1)
Decreased appetite	6 (5.8)	7 (6.8)	0	0	0	13 (12.6)	0
Dehydration	0	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0	3 (2.9)	1 (1.0)
Hypercalcaemia	4 (3.9)	1 (1.0)	0	0	0	5 (4.9)	0
Hyperglycaemia	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Hyperkalaemia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Hyperphosphataemia	10 (9.7)	47 (45.6)	31 (30.1)	0	0	88 (85.4)	31 (30.1)
Hypocalcaemia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Hypokalaemia	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Hypomagnesaemia	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Hyponatraemia	0	0	3 (2.9)	0	0	3 (2.9)	3 (2.9)
Hypophosphataemia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	20 (19.4)	6 (5.8)	2 (1.9)	0	0	28 (27.2)	2 (1.9)
Arthralgia	9 (8.7)	1 (1.0)	0	0	0	10 (9.7)	0

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-6 TAS-120-101試験　Phase 2パート　副作用一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103) Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Arthritis	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Bone infarction	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Muscle spasms	8 (7.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	10 (9.7)	1 (1.0)
Muscular weakness	0	2 (1.9)	0	0	0	2 (1.9)	0
Musculoskeletal pain	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Musculoskeletal stiffness	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Myalgia	9 (8.7)	3 (2.9)	0	0	0	12 (11.7)	0
Pain in extremity	0	3 (2.9)	1 (1.0)	0	0	4 (3.9)	1 (1.0)
Nervous system disorders	21 (20.4)	12 (11.7)	2 (1.9)	0	0	35 (34.0)	2 (1.9)
Ageusia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Dizziness	3 (2.9)	0	0	0	0	3 (2.9)	0
Dysgeusia	12 (11.7)	7 (6.8)	0	0	0	19 (18.4)	0
Headache	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Hypoaesthesia	4 (3.9)	0	0	0	0	4 (3.9)	0
Memory impairment	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Migraine	0	2 (1.9)	0	0	0	2 (1.9)	0
Neuralgia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Neuropathy peripheral	3 (2.9)	2 (1.9)	0	0	0	5 (4.9)	0
Paraesthesia	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Peripheral sensory neuropathy	3 (2.9)	1 (1.0)	0	0	0	4 (3.9)	0

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-6 TAS-120-101試験　Phase 2パート　副作用一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Somnolence	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Syncope	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Taste disorder	4 (3.9)	0	0	0	0	4 (3.9)	0
Transient ischaemic attack	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Tremor	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Psychiatric disorders	3 (2.9)	0	0	0	0	3 (2.9)	0
Confusional state	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Depression	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Insomnia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Renal and urinary disorders	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Chromaturia	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Urinary tract pain	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Reproductive system and breast disorders	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
Erectile dysfunction	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Menstruation irregular	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (8.7)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	11 (10.7)	1 (1.0)
Dyspnoea	3 (2.9)	0	0	0	0	3 (2.9)	0

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-6 TAS-120-101試験　Phase 2パート　副作用一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Epistaxis	3 (2.9)	0	0	0	0	3 (2.9)	0
Nasal dryness	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Oropharyngeal pain	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Pharyngeal inflammation	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Pneumonitis	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	31 (30.1)	35 (34.0)	6 (5.8)	0	0	72 (69.9)	6 (5.8)
Alopecia	26 (25.2)	8 (7.8)	0	0	0	34 (33.0)	0
Blister	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Dermatitis	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Dermatitis acneiform	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Dermatitis bullous	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
Dry skin	22 (21.4)	6 (5.8)	0	0	0	28 (27.2)	0
Hair disorder	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Hair texture abnormal	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Hypertrichosis	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Keratosis pilaris	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Madarosis	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Nail discolouration	12 (11.7)	2 (1.9)	0	0	0	14 (13.6)	0
Nail disorder	9 (8.7)	7 (6.8)	0	0	0	16 (15.5)	0
Nail dystrophy	3 (2.9)	0	0	0	0	3 (2.9)	0

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-6 TAS-120-101試験　Phase 2パート　副作用一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103) Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Nail hypertrophy	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Nail pigmentation	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Nail toxicity	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Onychalgia	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
Onychoclasis	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Onycholysis	8 (7.8)	8 (7.8)	0	0	0	16 (15.5)	0
Onychomadesis	6 (5.8)	7 (6.8)	1 (1.0)	0	0	14 (13.6)	1 (1.0)
Pain of skin	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	3 (2.9)	14 (13.6)	5 (4.9)	0	0	22 (21.4)	5 (4.9)
Pruritus	5 (4.9)	1 (1.0)	0	0	0	6 (5.8)	0
Rash	3 (2.9)	0	0	0	0	3 (2.9)	0
Skin disorder	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
Skin exfoliation	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Skin fissures	2 (1.9)	0	0	0	0	2 (1.9)	0
Skin induration	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Urticaria	1 (1.0)	2 (1.9)	0	0	0	3 (2.9)	0
Vascular disorders	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Hypertension	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020　　Output Generated On: 13DEC2020 22:39

表2.7.6.10-6 TAS-120-101試験 Phase 2パート 副作用一覧表（20 mg QD投与）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All Treated Patients (N=103)						
	Grade 1 (N %)	Grade 2 (N %)	Grade 3 (N %)	Grade 4 (N %)	Grade 5 (N %)	Total (N %)	>=Grade 3 (N %)
Orthostatic hypotension	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0

Summary includes all events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug
If a patient had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that patient.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
Adverse events were graded using CTCAE Version 4.03 except for hyperphosphatemia and blood phosphorus increased.

Database Extract Date: 30OCT2020 Output Generated On: 13DEC2020 22:39