

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 21 に示す試験が提出された。

表 21 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	101 試験	I	<パート 1> 進行固形癌患者 <パート 2> <i>FGFR2</i> 遺伝子異常を有する胃癌又は胆管癌患者	<パート 1> 24 <パート 2> 16	<パート 1> 本薬 1~180 mg を空腹時に単回経口投与し、第 8~10 日目より同一用量を空腹時に QD 経口投与 <パート 2> ②本薬 140 mg を空腹時に QD 経口投与	忍容性 安全性 PK
		003 試験	I	健康成人	<パート A> 14 <パート B> 14 <パート C> 14	<パート A> 本薬 35 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与 <パート B> 本薬 35 mg を単独又はラベプラゾールとの併用で空腹時に単回経口投与 <パート C> 本薬 35 mg を単独又はリファンピシンとの併用で空腹時に単回経口投与	PK
	国際共同	201 試験	II	化学療法歴のある <i>FGFR2</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆管癌患者	63	本薬 140 mg を空腹時に QD 経口投与	有効性 安全性
	海外	002 試験	I	健康成人	8	¹⁴ C 標識した本薬 35 mg を空腹時に単回経口投与	PK

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験 2 試験（002 試験及び 003 試験）が提出された（6.1 及び 6.2 参照）。当該試験において治験薬期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2 国内試験

7.1.2.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.5.2.1 : 101 試験<2014 年 10 月～2021 年 9 月>）

進行固形癌患者⁵⁰⁾（目標症例数は、パート 1：20 例、パート 2：胃癌患者 10 例及び胆管癌患者 5~10 例）を対象に、本薬の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 18 施設で実施された。

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

<パート 1>

⁵⁰⁾ パート 1 では進行固形癌患者、パート 2 では *FGFR2* 遺伝子増幅を有する又は *FGFR2* タンパク高発現の胃癌患者及び *FGFR2* 融合遺伝子陽性の胆管癌患者が対象とされた。

- 本薬 1、2、4、8、16、30、60、100、140 又は 180 mg を空腹時に単回経口投与し、第 8～10 日目より同一用量を空腹時⁵¹⁾に QD 経口投与
- <パート 2>
- 本薬 140 mg を空腹時⁵¹⁾に QD 経口投与

本試験に登録された 40 例（パート 1 の 1～30 mg 群各 2 例、60～180 mg 群各 3 例、パート 2 の胃癌患者 10 例、胆管癌患者 6 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、パート 1 のうち、DLT 評価期間中に治験中止となった 4 例（60 mg 群、100 mg 群、140 mg 群及び 180 mg 群各 1 例）⁵²⁾を除く 20 例（1～180 mg 群各 2 例）が DLT 評価対象とされた。

パート 1において、本薬単回投与日から連日投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、MTD は決定されなかったものの、DLT が 180 mg 群の 1 例（Grade 3 の AST 増加及び ALT 増加）に認められたことから、140 mg QD 投与がパート 2 における推奨用量とされた。また、パート 2 において、本薬 140 mg QD 投与は忍容可能であったことから、140 mg QD 投与が RP2D とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.3 国際共同試験

7.1.3.1 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.2 : 201 試験<2020 年 1 月～実施中 [データカットオフ日 : 20■■年■■月■■日] >）

化学療法歴のある⁵³⁾ FGFR2 融合遺伝子陽性⁵⁴⁾ の治癒切除不能な胆管癌（肝内胆管癌又は肝門部胆管癌）患者（目標症例数：約 60 例⁵⁵⁾）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、日本及び中国の 2 カ国、56 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 140 mg を空腹時⁵¹⁾に QD 経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 63 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は 28 例）。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく IIR 判定による奏効率とされ、閾値奏効率は 15%⁵⁶⁾と設定された。有効性の解析を目的とした 2 回の中間解析が予定され、それぞれ 40 例及び 50 例の患者が 6 サイクル目⁵⁷⁾の評価及び 24 週時点の腫瘍評価を実施又は 6 サイクル以前に治療中止となった時点で実施することとされ、各時点において 15 例以上⁵⁸⁾の奏効例が認められる場合には早期有効中止とする計画とされた。また、主要解析は有効性の解析対象の全例が 6 サイクル目の評価及び 24 週時点の腫瘍評価を実施又は 6 サイクル以前に治療中止となった時点で実施することとされた。

⁵¹⁾ 服用前 2 時間以上及び服用後 1 時間以上は絶食する。

⁵²⁾ 当該 4 例において DLT に該当する事象は認められていない。治験中止となった理由は、疾患進行による中止が 3 例、患者希望による中止が 1 例であった。

⁵³⁾ ゲムシタビンを含む 1 レジメン以上の化学療法歴のある患者が対象とされた。

⁵⁴⁾ 腫瘍組織検体を用いて FISH 法によって判定された。

⁵⁵⁾ 主要評価項目である奏効率の閾値を 15%（脚注 56 参照）、期待値を 30～40%と仮定し、有意水準（片側）5%、症例数を 60 例とした場合における検出力は 84～99%であることから、目標症例数は 60 例と設定された。

⁵⁶⁾ 化学療法歴のある治癒切除不能な胆道癌患者に対する S-1 及びゲムシタビンの奏効率が 6.9～7.5%と報告されていること（Invest New Drugs 2011; 29: 1066-72、Cancer Chemother Pharmacol 2013; 71:1141-6）を参考に設定された。

⁵⁷⁾ 28 日間を 1 サイクルとした。

⁵⁸⁾ 主要解析時点で 60～64 例中 15 例以上に奏効が認められる場合には奏効率の 90%CI の下限が閾値を上回ることから設定された。なお、有効性の解析対象が 64 例を上回った場合、最初の 64 例を解析対象とすることが規定されていた。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IIR 判定による奏効率の最終解析の結果は表 22 のとおりであり、90%CI の下限値は、事前に設定された閾値奏効率（15%）を上回った（20 年 [] 月 [] 日データカットオフ）。

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

最良総合効果	例数 (%)	
	全体	63 例
CR	0	
PR	19 (30.2)	
SD	31 (49.2)	
PD	12 (19.0)	
NE	1 (1.6)	
奏効 (CR+PR) (奏効率 [90%CI ^{*1}] (%))	19 (30.2 [20.7, 41.0] ^{*2})	

*1 : Clopper-Pearson 法、*2 : 95%CI は [19.2, 43.0]

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 6/63 例 (9.5%) に認められた。疾患進行による死亡（4 例）⁵⁹⁾ 及び死因不明（1 例）を除く死因は心筋虚血 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。このうち、日本人患者における死亡は 4 例に認められ、疾患進行による死亡（2 例）及び死因不明（1 例）を除く死因は心筋虚血 1 例であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、化学療法歴のある FGFR2 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆管癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（201 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について（令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、201 試験に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のある FGFR2 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆管癌患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び有効性の評価結果について

申請者は、201 試験における主要評価項目及び化学療法歴のある FGFR2 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆管癌患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

⁵⁹⁾ 多臓器機能不全症候群が発現した 1 例について、当該事象は原疾患の悪化に伴い機能不全となったと考えられ、疾患進行による死亡と判断された。

201 試験の対象とされた化学療法歴のある *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆管癌患者においては、奏効が得られることにより腫瘍の増大に伴う閉塞性黄疸等の随伴症状が改善すること等が期待でき、当該患者において奏効が得られることは臨床的に意義があると考えることから、201 試験における主要評価項目として奏効率を設定した。

その結果、201 試験の有効性の解析対象集団における奏効率 [90%CI] (%) は 30.2 [20.7, 41.0] であり、90%CI の下限値が閾値奏効率である 15% を上回った (7.1.3.1 参照)。なお、有効性の解析対象集団における腫瘍径（標的病変）の最良変化率は、図 3 のとおりであった。また、奏効 (CR 又は PR) が確定した 19 例における奏効持続期間⁶⁰⁾ の中央値 [95%CI] (カ月) は、5.6 [3.7, 9.3] であった。

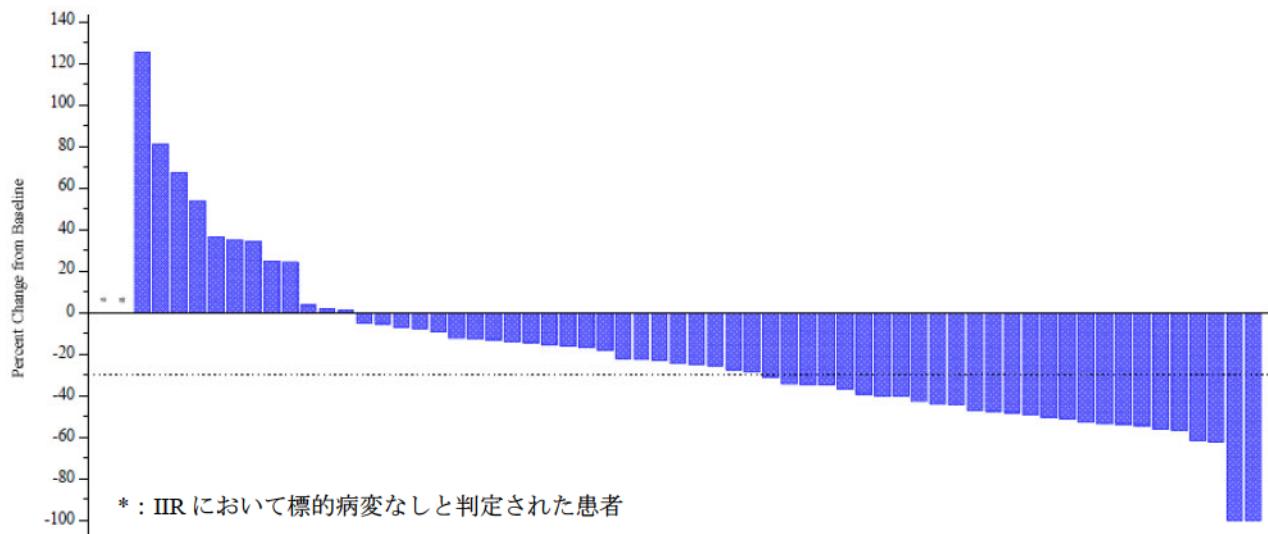


図 3 腫瘍径（標的病変）の最良変化率
(RECIST ver.1.1、IIR 判定、有効性の解析対象、20[■]年[■]月[■]日データカットオフ)

201 試験で得られた本薬の奏効率は、臨床的に意義のある結果であったこと及び日本人集団においても全体集団と一貫した結果が得られたこと (表 23) から、201 試験の対象患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

表 23 日本人集団における最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、IIR 判定、有効性の解析対象、20[■]年[■]月[■]日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	日本人集団	28 例
CR	0	
PR	7 (25.0)	
SD	13 (46.4)	
PD	8 (28.6)	
NE	0	
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	7 (25.0 [10.7, 44.9])	

* : Clopper-Pearson 法

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

⁶⁰⁾ 奏効 (CR 又は PR) が確定した患者において、最初に奏効が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義された。

化学療法歴のある FGFR2 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆管癌患者における真のエンドポイントである OS と奏効率との関係は明らかではなく、201 試験の主要評価項目とされた奏効率の結果に基づき、当該患者における本薬の延命効果に関する評価を行うことは困難と考える。

しかしながら、本薬の有効性に関する上記の申請者の説明に加え、FGFR2 融合遺伝子については腫瘍細胞の増殖の本体（oncogenic driver）であると考えられ（3.R.1 参照）、本薬が FGFR に対する阻害作用を有する薬剤であること等を考慮すると、201 試験の結果に基づき、日本人患者を含め、化学療法歴のある FGFR2 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆管癌患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、高リン血症、網膜剥離、眼障害（網膜剥離を除く）、爪障害及び手掌・足底発赤知覚不全症候群であると判断した。

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

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、201 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

201 試験における安全性の概要は、表 24 のとおりであった。

表 24 安全性の概要（201 試験）

	例数 (%) 63 例
全有害事象	63 (100)
Grade 3 以上の有害事象	35 (55.6)
死亡に至った有害事象	4 (6.3)
重篤な有害事象	22 (34.9)
投与中止に至った有害事象	6 (9.5)
休薬に至った有害事象	31 (49.2)
減量に至った有害事象	35 (55.6)

201 試験において、発現割合が高かった有害事象は表 25 のとおりであった。発現割合が 2%以上の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 25 発現割合が高かった有害事象（201 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%) 63 例
全 Grade の有害事象 ¹	
高リン血症	51 (81.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	28 (44.4)
下痢	23 (36.5)
AST 増加	20 (31.7)
ALT 増加	18 (28.6)
口内炎	16 (25.4)
口内乾燥	14 (22.2)
発熱	14 (22.2)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)
	63 例
爪園炎	14 (22.2)
角膜炎	13 (20.6)
血中 ALP 増加	13 (20.6)
血中クレアチニン増加	13 (20.6)
リパーゼ増加	13 (20.6)
Grade 3 以上の有害事象 ^{*2}	
リパーゼ増加	5 (7.9)
GGT 増加	5 (7.9)
肝機能異常	4 (6.3)
高リン血症	3 (4.8)
低ナトリウム血症	3 (4.8)
死亡に至った有害事象 ^{*3}	
死亡	2 (3.2)
重篤な有害事象 ^{*3}	
肝機能異常	3 (4.8)
死亡	2 (3.2)
癌疼痛	2 (3.2)
休薬に至った有害事象 ^{*2}	
悪心	3 (4.8)
口内炎	3 (4.8)
発熱	3 (4.8)
減量に至った有害事象 ^{*2}	
手掌・足底発赤知覚症候群	8 (12.7)
爪園炎	4 (6.3)
高リン血症	4 (6.3)
角膜上皮欠損	3 (4.8)
角膜炎	3 (4.8)
網膜剥離	3 (4.8)
下痢	3 (4.8)

*1：発現割合が 20%以上であった事象、*2：発現割合が 4%以上であった事象、*3：発現割合が 3%以上であった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、201 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

201 試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 26 のとおりであった。

表 26 安全性の概要（201 試験）

	例数 (%)	
	日本人患者 28 例	外国人患者 35 例
全有害事象	28 (100)	35 (100)
Grade 3 以上の有害事象	17 (60.7)	18 (51.4)
死亡に至った有害事象	3 (10.7)	1 (2.9)
重篤な有害事象	11 (39.3)	11 (31.4)
投与中止に至った有害事象	2 (7.1)	4 (11.4)
休薬に至った有害事象	13 (46.4)	18 (51.4)
減量に至った有害事象	16 (57.1)	19 (54.3)

201 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は表 27 のとおりであった。外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 27 日本人患者において発現割合が高かった有害事象（201 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	日本人患者 28 例	外国人患者 35 例
全 Grade の有害事象 ^{*1}		
口内炎	14 (50.0)	2 (5.7)
爪巣炎	11 (39.3)	3 (8.6)
発熱	10 (35.7)	4 (11.4)
味覚不全	9 (32.1)	2 (5.7)
悪心	8 (28.6)	0
Grade 3 以上の有害事象 ^{*2}		
リバーゼ増加	3 (10.7)	2 (5.7)
GGT 増加	3 (10.7)	2 (5.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (7.1)	0
休薬に至った有害事象 ^{*2}		
悪心	3 (10.7)	0
口内炎	3 (10.7)	0
食欲減退	2 (7.1)	0
減量に至った有害事象 ^{*2}		
手掌・足底発赤知覚症候群	6 (21.4)	2 (5.7)
爪巣炎	4 (14.3)	0
下痢	3 (10.7)	0
口内炎	2 (7.1)	0
爪甲剥離症	2 (7.1)	0
爪床出血	2 (7.1)	0

*1：日本人患者で発現割合が 20%以上高かった事象、*2：日本人患者で発現割合が 5%以上高かった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

201 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高い有害事象が認められているものの、外国人患者と比較して日本人患者で Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等の発現割合が明らかに高い傾向は認められていないことに加え、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本薬は容忍可能と判断した。

機構は、以下の項では、201 試験における安全性の結果を基に、本薬投与時に発現割合の高かった有害事象、本薬の作用機序から推測される有害事象、本薬と同様に FGFR を標的とするペミガチニブ及びフチバチニブにおいて注意が必要とされている有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.3 高リン血症

申請者は、本薬投与による高リン血症について、以下のように説明している。

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

201 試験では、スクリーニング時、本薬投与開始後 4 週間は 1 週間間隔で、以降は少なくとも 2 週間間隔で血清リン濃度を測定し、高リン血症が認められた場合には食事療法及び高リン血症治療剤を投与する管理法が設定された。

201 試験における高リン血症の発現状況は表 28 及び表 29 のとおりであった。201 試験における高リン血症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、8（6、205）であった。

表 28 高リン血症の発現状況（201 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
高リン血症*	51 (81.0)	3 (4.8)
高リン血症	51 (81.0)	3 (4.8)

*：集計対象とされた事象の合計

表 29 重篤な高リン血症等の発現状況（201 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
死亡に至った高リン血症	0	0
重篤な高リン血症	0	0
投与中止に至った高リン血症	0	0
休薬に至った高リン血症	0	0
減量に至った高リン血症	4 (6.3)	4 (6.3)
高リン血症	4 (6.3)	4 (6.3)

なお、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬投与による重篤な高リン血症は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において重篤な高リン血症は認められていないものの、高リン血症に対する管理法が設定された 201 試験において、高頻度に高リン血症が認められたこと、高リン血症は FGFR 阻害剤の作用機序から推測される有害事象であり、他の FGFR 阻害剤において高リン血症は既知のリスクであることを考慮すると、本薬投与に際して高リン血症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における高リン血症の発現状況、管理法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 網膜障害

申請者は、本薬投与による網膜障害について、以下のように説明している。

網膜障害として、MedDRA のプライマリーSOC が「眼障害」に該当する事象のうち、MedDRA PT に「網膜」、「黄斑」又は「脈絡膜」を含む事象を集計した。

201 試験では、スクリーニング時、本薬投与開始後 4 週間は 2 週間間隔で、以降は 8 週間間隔で眼科検査が行われた。

201 試験における網膜障害の発現状況は表 30 及び表 31 のとおりであった。201 試験における網膜障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、17.5（12、142）であった。

表 30 網膜障害の発現状況（201 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
網膜障害*	26 (41.3)	1 (1.6)
黄斑浮腫	7 (11.1)	0
網膜剥離	5 (7.9)	0
漿液性網膜剥離	5 (7.9)	0
網膜下液	3 (4.8)	0
黄斑変性	2 (3.2)	1 (1.6)
中心性漿液性脈絡網膜症	1 (1.6)	0
網膜上膜	1 (1.6)	0
黄斑剥離	1 (1.6)	0
黄斑肥厚	1 (1.6)	0
黄斑症	1 (1.6)	0
網膜出血	1 (1.6)	0
網膜症	1 (1.6)	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 31 重篤な網膜障害等の発現状況（201 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	63 例	
死亡に至った網膜障害	0	
重篤な網膜障害	0	
投与中止に至った網膜障害	0	
休薬に至った網膜障害	4 (6.3)	
網膜下液	2 (3.2)	
黄斑変性	1 (1.6)	
網膜剥離	1 (1.6)	
減量に至った網膜障害	5 (7.9)	
網膜剥離	3 (4.8)	
黄斑変性	1 (1.6)	
黄斑剥離	1 (1.6)	

なお、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、重篤な網膜障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において重篤な網膜障害は認められていないものの、定期的な眼科検査が設定された 201 試験において、患者の日常生活に大きく影響し早期発見が重要である網膜剥離が一定数認められていること、網膜剥離は FGFR 阻害剤の作用機序から推測される有害事象であり、他の FGFR 阻害剤において網膜剥離は既知のリスクであることを考慮すると、本薬投与に際して網膜剥離の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における網膜剥離の発現状況、定期的な眼科検査の実施、発現時の対応について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 眼障害（網膜障害を除く）

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

眼障害として、MedDRA のプライマリー SOC が「眼障害」に該当する事象（MedDRA のプライマリー SOC が「眼障害」に該当する事象のうち、MedDRA PT に「網膜」、「黄斑」又は「脈絡膜」を含まない事象）を集計した。

201 試験における眼障害の発現状況は表 32 及び表 33 のとおりであった。201 試験における眼障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、85（6、566）であった。

表 32 2%以上に認められた眼障害の発現状況（201 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害*	40 (63.5)	2 (3.2)
角膜炎	13 (20.6)	0
ドライアイ	9 (14.3)	1 (1.6)
角膜上皮欠損	8 (12.7)	1 (1.6)
眼球乾燥症	8 (12.7)	0
霧視	5 (7.9)	1 (1.6)
白内障	3 (4.8)	0
角膜混濁	3 (4.8)	1 (1.6)
点状角膜炎	2 (3.2)	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 33 重篤な眼障害等の発現状況（201 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
死亡に至った眼障害	0	0
重篤な眼障害	0	0
投与中止に至った眼障害	1 (1.6)	1 (1.6)
角膜上皮欠損	1 (1.6)	1 (1.6)
休薬に至った眼障害	4 (6.3)	4 (6.3)
角膜混濁	2 (3.2)	2 (3.2)
角膜上皮欠損	1 (1.6)	1 (1.6)
角膜びらん	1 (1.6)	1 (1.6)
霧視	1 (1.6)	1 (1.6)
減量に至った眼障害	11 (17.5)	11 (17.5)
角膜上皮欠損	3 (4.8)	3 (4.8)
角膜炎	3 (4.8)	3 (4.8)
角膜混濁	2 (3.2)	2 (3.2)
霧視	2 (3.2)	2 (3.2)
角膜障害	1 (1.6)	1 (1.6)
角膜びらん	1 (1.6)	1 (1.6)
ドライアイ	1 (1.6)	1 (1.6)
視神経乳頭陥凹	1 (1.6)	1 (1.6)
屈折障害	1 (1.6)	1 (1.6)
眼球乾燥症	1 (1.6)	1 (1.6)

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、重篤な眼障害の発現が認められた患者の詳細は、表 34 のとおりであった。

表 34 重篤な眼障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT ^{*1}	Grade ^{*2}	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	本薬との 因果関係	転帰
003	2■	男	眼瞼紅斑	軽度	4	26	中止	あり	回復
			眼瞼腫脹	軽度	4	26	中止	あり	回復

*1 : MedDRA ver.24.0、*2 : 日常の活動に影響しない場合に軽度と判断された

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、Grade 3 以上 の眼障害及び重篤な眼障害が認められた患者は限られていること等から、現時点において本薬投与による眼障害の発現リスクについて、明確に結論付けることは困難である。しかしながら、眼障害による日常生活への影響は大きいことから、臨床試験における眼障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.6 爪障害

申請者は、本薬投与による爪障害について、以下のように説明している。

爪障害として、MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」又は「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象のうち、MedDRA PT に「爪」を含む事象（MedDRA PT 「爪団炎」を除く）を集計した。

201 試験における爪障害の発現状況は表 35 及び表 36 のとおりであった。201 試験における爪障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、46（5、144）であった。

表 35 爪障害の発現状況（201 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
爪障害*	41 (65.1)	0
爪変色	12 (19.0)	0
爪甲剥離症	12 (19.0)	0
爪床出血	10 (15.9)	0
爪甲脱落症	7 (11.1)	0
爪痛	6 (9.5)	0
爪の障害	3 (4.8)	0
爪破損	3 (4.8)	0
無爪症	2 (3.2)	0
爪肥厚	2 (3.2)	0
爪真菌症	1 (1.6)	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 36 重篤な爪障害等の発現状況（201 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%) 63 例
死亡に至った爪障害	0
重篤な爪障害	0
投与中止に至った爪障害	0
休薬に至った爪障害	3 (4.8)
爪甲剥離症	2 (3.2)
爪破損	1 (1.6)
減量に至った爪障害	7 (11.1)
爪床出血	2 (3.2)
爪痛	2 (3.2)
爪甲剥離症	2 (3.2)
無爪症	1 (1.6)
爪肥厚	1 (1.6)

なお、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、重篤な爪障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、重篤な爪障害は認められていないこと等から、現時点において本薬投与による爪障害の発現リスクについて、明確に結論付けることは困難である。しかしながら、爪甲剥離症、爪甲脱落症等の日常生活への影響の大きい爪障害が一定の発現割合で認められていることを考慮すると、臨床試験における爪障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.7 皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害について、以下のように説明している。

皮膚障害として、MedDRA のプライマリーSOC が「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象 (MedDRA PT に「爪」を含む事象を除く) 及び MedDRA PT 「爪団炎」を集計した。

201 試験における皮膚障害の発現状況は表 37 及び表 38 のとおりであった。201 試験における皮膚障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、39.5 (7, 315) であった。

表 37 2%以上に認められた皮膚障害の発現状況（201 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%) 63 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害*	42 (66.7)	2 (3.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	28 (44.4)	2 (3.2)
爪団炎	14 (22.2)	0
脱毛症	8 (12.7)	0
発疹	5 (7.9)	0
皮膚乾燥	4 (6.3)	0
過角化	3 (4.8)	0
そう痒症	2 (3.2)	0
皮膚亀裂	2 (3.2)	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 38 重篤な皮膚障害等の発現状況（201 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)
死亡に至った皮膚障害	0
重篤な皮膚障害	0
投与中止に至った皮膚障害	0
休薬に至った皮膚障害	3 (4.8)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (3.2)
爪巣炎	1 (1.6)
減量に至った皮膚障害	8 (12.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (12.7)
爪巣炎	4 (6.3)

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、重篤な皮膚障害の発現が認められた患者の詳細は表 39 のとおりであった。

表 39 重篤な皮膚障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT ^{*1}	Grade ^{*2}	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	本薬との 因果関係	転帰
003	2	男	皮脂欠乏性湿疹	軽度	4	11	不变	あり	回復

*1 : MedDRA ver.24.0、*2 : 日常の活動に影響しない場合に軽度と判断された

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、重篤な皮膚障害が認められた患者は限られていること等から、現時点において本薬投与による皮膚障害の発現リスクについて、明確に結論付けることは困難である。しかしながら、本薬投与後に手掌・足底発赤知覚症候群等が一定の発現割合で認められていることを考慮すると、臨床試験における皮膚障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.8 その他

① 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA SMQ の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に該当し、かつ MedDRA のプライマリーSOC が「皮膚および皮下組織障害」、「傷害、中毒および処置合併症」及び「外科および内科処置」に該当しない事象を集計した。

201 試験における肝機能障害の発現状況は表 40 及び表 41 のとおりであった。201 試験における肝機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、15（1、404）であった。

表 40 3%以上に認められた肝機能障害の発現状況（201 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害*	39 (61.9)	13 (20.6)
AST 増加	20 (31.7)	2 (3.2)
ALT 增加	18 (28.6)	2 (3.2)
血中 ALP 增加	13 (20.6)	2 (3.2)
GGT 增加	9 (14.3)	5 (7.9)
血中ビリルビン増加	5 (7.9)	0
肝機能異常	5 (7.9)	4 (6.3)
低アルブミン血症	4 (6.3)	0
肝損傷	3 (4.8)	1 (1.6)
抱合ビリルビン増加	2 (3.2)	0
高ビリルビン血症	2 (3.2)	0

*: 集計対象とされた事象の合計

表 41 重篤な肝機能障害等の発現状況（201 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	63 例	
死亡に至った肝機能障害	0	
重篤な肝機能障害	5 (7.9)	
肝機能異常	3 (4.8)	
腹水	1 (1.6)	
胆汁うっ滞性黄疸	1 (1.6)	
本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害	1 (1.6)	
肝機能異常	1 (1.6)	
投与中止に至った肝機能障害	1 (1.6)	
肝機能異常	1 (1.6)	
休薬に至った肝機能障害	3 (4.8)	
ALT 増加	1 (1.6)	
肝機能異常	1 (1.6)	
胆汁うっ滞性黄疸	1 (1.6)	
肝損傷	1 (1.6)	
減量に至った肝機能障害	2 (3.2)	
ALT 増加	1 (1.6)	
AST 増加	1 (1.6)	
肝機能異常	1 (1.6)	

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、重篤な肝機能障害は 5 例に認められ、うち、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害の発現が認められた患者の詳細は、表 42 のとおりであった。

表 42 本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
201	5	女	肝機能異常	3	91	12	減量	回復

*: MedDRA ver.26.0

なお、本薬を用いた臨床試験において、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) の臨床検査値に関する基準に該当する肝機能障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、肝機能障害が一定の発現割合で認められているものの、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害の発現例数は限られており、本薬の減量により回復していることから、臨床試験における肝機能障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には医療現場に情報提供することを前提として、現時点において特別な注意喚起は必要ないと判断した。

② 腎機能障害

申請者は、本薬投与による腎機能障害について、以下のように説明している。

腎機能障害として、MedDRA SMQ の「急性腎不全（広域）」又は MedDRA PT 「腎障害」に該当する事象（MedDRA のプライマリーSOC が「外科および内科処置」に該当する事象を除く）を集計した。

201 試験における腎機能障害の発現状況は表 43 のとおりであった。201 試験における腎機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、43（7、166）であった。

表 43 2%以上に認められた腎機能障害の発現状況（201 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
腎機能障害*	20 (31.7)	0
血中クレアチニン増加	13 (20.6)	0
蛋白尿	4 (6.3)	0
血中尿素增加	3 (4.8)	0
アルブミン尿	2 (3.2)	0
尿中蛋白陽性	2 (3.2)	0

* : 集計対象とされた事象の合計

201 試験において、死亡に至った腎機能障害、重篤な腎機能障害、投与中止に至った腎機能障害、休薬に至った腎機能障害及び減量に至った腎機能障害は認められなかった。

また、上記以外の本薬の臨床試験において、重篤な腎機能障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、腎機能障害が一定の発現割合で認められているものの、Grade 3 以上の腎機能障害、重篤な腎機能障害等は認められていないことから、臨床試験における腎機能障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には医療現場に情報提供することを前提として、現時点において特別な注意喚起は必要ないと判断した。

③ 消化管障害

申請者は、本薬投与による消化管障害について、以下のように説明している。

消化管障害として、MedDRA のプライマリーSOC が「胃腸障害」に該当する事象を集計した。

201 試験における消化管障害の発現状況は表 44 及び表 45 のとおりであった。201 試験における消化管障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、16（1、269）であった。

表 44 2%以上に認められた消化管障害の発現状況（201 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	全 Grade 63 例	Grade 3 以上
消化管障害*	49 (77.8)	4 (6.3)
下痢	23 (36.5)	0
口内炎	16 (25.4)	1 (1.6)
口内乾燥	14 (22.2)	0
便秘	8 (12.7)	0
恶心	8 (12.7)	0
嘔吐	8 (12.7)	0
腹痛	4 (6.3)	0
口腔内潰瘍形成	4 (6.3)	0
腹部膨満	3 (4.8)	0
上腹部痛	3 (4.8)	0
食道炎	2 (3.2)	0

*: 集計対象とされた事象の合計

表 45 重篤な消化管障害等の発現状況（201 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	63 例	
死亡に至った消化管障害	0	
重篤な消化管障害	6 (9.5)	
腹痛	1 (1.6)	
腹水	1 (1.6)	
腸閉塞	1 (1.6)	
大腸出血	1 (1.6)	
脾炎	1 (1.6)	
口内炎	1 (1.6)	
本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害	2 (3.2)	
腹痛	1 (1.6)	
口内炎	1 (1.6)	
投与中止に至った消化管障害	1 (1.6)	
口内炎	1 (1.6)	
休薬に至った消化管障害	6 (9.5)	
悪心	3 (4.8)	
口内炎	3 (4.8)	
腹痛	1 (1.6)	
便秘	1 (1.6)	
腸閉塞	1 (1.6)	
大腸出血	1 (1.6)	
減量に至った消化管障害	5 (7.9)	
下痢	3 (4.8)	
口内炎	2 (3.2)	
悪心	1 (1.6)	

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、重篤な消化管障害は 7 例に認められ、うち、本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害の発現が認められた患者の詳細は、表 46 のとおりであった。

表 46 本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
201	4	女	腹痛	1	302	34	休薬	回復
	6	男	口内炎	2	87	不明	中止	未回復

* : MedDRA ver.26.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、消化管障害が一定の発現割合で認められているものの、多くは Grade 2 以下の事象であり、本薬と因果関係が否定できない重篤な消化管障害の発現例数は限られていることから、臨床試験における消化管障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には医療現場に情報提供することを前提として、現時点において特別な注意喚起は必要ないと判断した。

④ 出血

申請者は、本薬投与による出血について、以下のように説明している。

出血として、MedDRA SMQ の「出血（狭域）」に該当する事象を集計した。

201 試験における出血の発現状況は表 47 及び表 48 のとおりであった。201 試験における出血の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、35（5、379）であった。

表 47 出血の発現状況（201 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	63 例	
出血*	21 (33.3)	1 (1.6)
爪床出血	10 (15.9)	0
鼻出血	9 (14.3)	0
結膜出血	1 (1.6)	0
歯肉出血	1 (1.6)	0
血尿	1 (1.6)	0
喀血	1 (1.6)	1 (1.6)
大腸出血	1 (1.6)	0
口腔血性水疱	1 (1.6)	0
網膜出血	1 (1.6)	0
尿潜血陽性	1 (1.6)	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 48 重篤な出血等の発現状況（201 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)
死亡に至った出血	0
重篤な出血	2 (3.2)
喀血	1 (1.6)
大腸出血	1 (1.6)
本薬との因果関係が否定できない重篤な出血	1 (1.6)
喀血	1 (1.6)
投与中止に至った出血	1 (1.6)
喀血	1 (1.6)
休薬に至った出血	2 (3.2)
喀血	1 (1.6)
大腸出血	1 (1.6)
減量に至った出血	3 (4.8)
爪床出血	2 (3.2)
喀血	1 (1.6)

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、重篤な出血は2例に認められ、うち、本薬との因果関係が否定できない重篤な出血の発現が認められた患者の詳細は、表 49 のとおりであった。

表 49 本薬との因果関係が否定できない重篤な出血を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
201	5	女	喀血	3	103	9	減量	回復

* : MedDRA ver.26.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、出血が一定の発現割合で認められているものの、多くは Grade 2 以下の事象であること、本薬と因果関係が否定できない重篤な出血の発現例数は限られており、本薬の減量により回復したことから、臨床試験における出血の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には医療現場に情報提供することを前提として、現時点において特別な注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「がん化学療法歴のある FGFR2 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌」と設定されていた。また、効能・効果に関する注意の項について、本申請後に申請者より以下の内容を設定する旨が説明された。

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、FGFR2 融合遺伝子が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。