目次

2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 薬理学的分類 6
2.5.1.2 胆道癌の臨床的・病態学的側面 6
2.5.1.2.1 胆道癌の疫学 6
2.5.1.2.2 胆道癌における *FGFR2* 融合遺伝子 7
2.5.1.2.3 胆道癌の治療の現状 7
2.5.1.3 臨床開発計画 10
2.5.1.3.1 臨床データパッケージ 10
2.5.1.3.2 E7090-J081-101 試験（第 1 相試験：101 試験） 11
2.5.1.3.3 E7090-J000-201 試験（第 2 相試験：201 試験） 11
2.5.1.3.4 臨床薬理試験 11
2.5.1.3.5 対面助言相談 12
2.5.1.3.6 臨床試験の標準的方法との一致点，不一致点 12
2.5.1.3.7 GCP に関する陳述 12
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.3.1 ヒトにおける薬物動態の特徴 14
2.5.3.2 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 14
2.5.3.2.1 年齢，性別，体重，人種及びがん腫 14
2.5.3.2.2 肝機能障害患者における薬物動態 14
2.5.3.2.3 腎機能障害患者における薬物動態 15
2.5.3.3 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響 15
2.5.3.3.1 他剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響 15
2.5.3.3.2 本薬が他剤の薬物動態に及ぼす影響 15
2.5.3.4 QT 間隔に及ぼす影響 16
2.5.3.5 本薬の暴露-反応関係 16
2.5.4 有効性の概括評価 16
2.5.4.1 試験デザイン 16
2.5.4.1.1 101 試験 16
2.5.4.1.2 201 試験 17
2.5.4.2 被験者背景 18
2.5.4.2.1 101 試験（Part 2） 18
2.5.4.2.2 201 試験 19
2.5.4.3 胆管癌に対する本薬の有効性 20
2.5.4.3.1 101 試験 20
2.5.4.3.2 201 試験 24

2.5.4.3.3 日本人集団 34
2.5.4.3.4 有効性併合解析 34
2.5.4.4 有効性のまとめ 36
2.5.5 安全性の概括評価 36
2.5.5.1 安全性の評価方法 36
2.5.5.1.1 安全性解析対象集団 36
2.5.5.1.2 安全性評価項目 36
2.5.5.1.3 集計方法 37
2.5.5.2 休薬及び減量方法 37
2.5.5.3 暴露状況 37
2.5.5.4 有害事象 38
2.5.5.4.1 比較的よくみられる有害事象 38
2.5.5.4.2 Grade 3 以上の有害事象及び副作用 42
2.5.5.4.3 死亡 44
2.5.5.4.4 重篤な有害事象 44
2.5.5.4.5 投与中止に至った有害事象 44
2.5.5.4.6 減量に至った有害事象 44
2.5.5.4.7 休薬に至った有害事象 45
2.5.5.4.8 特に注目すべき有害事象 45
2.5.5.5 臨床検査値異常 47
2.5.5.6 バイタルサイン及び心電図 47
2.5.5.7 特別な患者集団における安全性 47
2.5.5.8 妊婦，産婦，授乳婦への投与 47
2.5.5.9 薬物相互作用 48
2.5.5.10 過量投与 48
2.5.5.11 市販後の使用経験 48
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 48
2.5.6.1 治療の背景 48
2.5.6.1.1 疾患又は症状 48
2.5.6.1.2 現行の治療 48
2.5.6.2 ベネフィット 48
2.5.6.2.1 *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌に対する高い奏効率 48
2.5.6.2.2 胆管癌の二次治療以降において既承認薬と同等以上の有効性 49
2.5.6.2.3 他の FGFR 阻害剤投与により獲得耐性を生じた胆管癌への有用性 51
2.5.6.2.4 CYP3A 阻害剤及び誘導剤と併用可能 51
2.5.6.2.5 遺伝子診断におけるベネフィット 52
2.5.6.3 リスク 52
2.5.6.3.1 高リン血症 53
2.5.6.3.2 眼障害 53

2.5.6.3.3 皮膚障害 53
2.5.6.3.4 胆管癌に対する既承認薬との比較 54
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 54
2.5.7 参考文献 55

臨床に関する概括評価の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	AUC from zero time extrapolated to infinite time	投与時から投与後無限大までの濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BOR	best overall response	最良総合効果
CBR	clinical benefit rate	臨床的有用率
CDx	companion diagnostics	コンパニオン診断薬
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total clearance following extravascular (oral) administration	みかけのクリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CR	complete response	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	–
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
FFPE	formalin-fixed paraffin embedded	ホルマリン固定パラフィン包埋
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
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MSI-H	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
NE	not estimable	推定不能
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンス
NTRK	neurotrophic tyrosine receptor kinase	神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PBPK	physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	pharmacodynamics	薬力学

PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	一般状態
PT	preferred term	基本語
QD	once daily	1 日 1 回
QOL	quality of life	クオリティオブライフ
QTc	corrected QT	補正 QT
QTcF	heart rate corrected-QT using Fridericia's formula	Fridericia 式による補正 QT
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの効果判定基準
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
TEMAV	treatment-emergent markedly abnormal laboratory values	治験薬投与後に認められた顕著な異常値
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高濃度到達時間
TTR	time to response	奏効到達期間
$t_{½}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

タスルグラチニブコハク酸塩（以下本薬）は，エーザイ株式会社筑波研究所で創製された経口投与可能な FGFR1，2，3 に対する選択的チロシンキナーゼ阻害剤である（Miyano, et al., 2016）。

Fibroblast growth factor receptor（FGFR，線維芽細胞増殖因子受容体）は FGFR1–4 の 4 種類が知られている膜貫通型の受容体チロシンキナーゼである（Turner, et al., 2010）。FGF/FGFR シグナルに関与するリガンドとして 18 種類の FGF が知られている。FGFR への FGF の結合により FGFR のキナーゼが活性化し，その下流シグナルとして MAP キナーゼ経路（RAS/RAF/MEK/ERK 経路）や PI3K/AKT 経路に代表される細胞増殖・生存をはじめとする様々な細胞機能に関与する経路が活性化される（Haugsten, et al., 2010; Turner, et al., 2010; Dieci, et al., 2013）。

がん細胞では，FGF あるいは FGFR の発現上昇やがん組織周囲からの FGF の供給などにより，FGFR シグナルが活性化するだけでなく，さらに遺伝子融合を含む転座，点変異，増幅など種々の *FGFR* 遺伝子異常によって FGFR の恒常的活性化が引き起こされる。それに伴う造腫瘍性の付与，転移・浸潤能の増加，薬剤耐性化などが報告されている（Haugsten, et al., 2010; Turner, et al., 2010; Dieci, et al., 2013）。臨床サンプルを用いた解析においても，*FGFR* の遺伝子異常や FGF/FGFR の過剰発現は，肺癌，乳癌，子宮体癌，胃癌，膀胱癌などの様々ながん腫において観察されており（Haugsten, et al., 2010; Turner, et al., 2010; Dieci, et al., 2013），その一部では予後や薬剤耐性との関連が報告されている（Kim, et al., 2013; Jung, et al., 2012; Byron, et al., 2012）。したがって，*FGFR* 遺伝子異常に伴う FGF/FGFR シグナルの活性化を特異的に阻害することで抗腫瘍効果が得られることが期待される。

2.5.1.2 胆道癌の臨床的・病態学的側面

2.5.1.2.1 胆道癌の疫学

胆道癌は胆管癌（肝内・肝外），胆のう癌及び乳頭部癌に分類される。肝内胆管癌は原発性肝悪性腫瘍の 5～30%を占め，初期段階では自覚症状がほとんどなく進行した状態で発見されることが多いため，死亡率が非常に高いことが知られている（Yao, et al., 2014; Ronnekleiv-Kelly, et al., 2017; Zeng, et al., 2015）。胆管癌は欧米等，世界の多くの地域において稀な癌であるが，罹患率は世界的に増加しており，米国における年間の罹患者は 2000～3000 人であった（Khuntikeo, et al., 2015）。一方，日本や中国を含むアジア諸国においては高い罹患率が報告されている（Banales, et al., 2016）。

胆管癌の危険因子には胆管拡張型の膵・胆管合流異常，原発性硬化性胆管炎，肝内結石，肝吸虫等が挙げられている（胆道癌診療ガイドライン第 3 版）。

最新（2023 年 2 月 10 日公開）の政府統計（e-Stat）によれば「肝及び肝内胆管の悪性新生物」の国内総患者数は 89,000 人と報告されている。また，がん診療連携拠点病院等院内がん登録 2021 年全国集計報告書によると，肝及び肝内胆管癌のうち肝内胆管癌の割合は 17.3%と報告されている（2021 年がん診療連携拠点病院等院内がん登録全国集計報告書）ため，日本における肝内胆管癌患者数は約 15,000 人と推定される。

切除不能な胆道癌に対する標準薬物療法は，一次治療としてゲムシタビンとシスプラチンの

併用療法などが延命効果を示したものの，5 年生存率が低いことから，いまだに予後不良である（胆道癌診療ガイドライン第 3 版）。また，二次治療以降は未だ十分なエビデンスは構築されておらず，標準治療として位置付けられる治療法は確立されていない。以上より，二次治療以降の切除不能な胆道癌に対する医療ニーズは極めて高いことから，新たな治療薬の開発が求められている。

2.5.1.2.2 胆道癌における *FGFR2* 融合遺伝子

複数のがんにおいて，*FGFR* 遺伝子はキナーゼドメインの機能を損なわない形で細胞内領域の C 末端で他の遺伝子と融合することにより，MAP キナーゼ経路等の下流のシグナル伝達経路を恒常的に活性化する FGFR 融合タンパクが産生されることが知られている（Wu, et al., 2013）。さらに非臨床試験において，マウス気管での *FGFR3-TACC3* 融合遺伝子発現により肺腺癌形成が誘導されることから（Best, et al., 2018），*FGFR* 融合遺伝子は oncogenic driver であることが示唆されている。

近年，臨床において，isocitrate dehydrogenase（*IDH*）及び *FGFR* 等の遺伝子異常（変異，増幅，融合）が胆道癌で特定されており（Borger, et al., 2012; Arai, et al., 2014; Nakamura, et al., 2015; Krook, et al., 2020），*FGFR2* 融合遺伝子は，肝内胆管癌の約 13%の頻度で検出されている（Arai, et al., 2014; Graham, et al., 2014）。日本においても，肝内胆管癌及び肝門部領域胆管癌で，*FGFR2* 融合遺伝子はそれぞれ 7.4%及び 3.6%と報告され，それ以外の胆道癌では見つかっていない（Maruki, et al., 2021）。さらに，肝内胆管癌で検出される *FGFR2* 融合遺伝子の機能に関しては，下記の非臨床試験成績が報告されている。

- マウス由来線維芽細胞に対して，肝内胆管癌で検出される *FGFR2-AHCYL1*，*FGFR2-BICC1* のいずれかを発現させることでコロニー形成能及びマウスにおける造腫瘍性が付与された。さらに，FGFR 阻害剤処理によりこれらのコロニー形成能が抑制された（Arai, et al., 2014）。
- *Tp53* 遺伝子ノックアウトマウス由来肝オルガノイドに対して，肝内胆管癌で検出される *FGFR2-BICC1*，*FGFR2-MGEA5*，*FGFR2-TACC3*，*FGFR2-CCDC6* のいずれかを発現させることで，マウス皮下若しくはマウス肝臓における造腫瘍性が付与された。さらに，このうち *FGFR2-BICC1* 発現肝オルガノイドのマウス皮下移植モデルにおいて，FGFR 阻害剤投与により腫瘍増殖抑制作用が認められた（Cristinziano, et al., 2021）。

また，胆道癌において *FGFR2* 融合遺伝子は *KRAS*，*BRAF*，*IDH1/2* の遺伝子異常とは排他的であることが報告されている（Farshidfar, et al., 2017; Arai, et al., 2014）。これらのことから，*FGFR2* 融合遺伝子は胆道癌において FGFR 阻害剤の有望な分子標的であると考えられている（Mahipal, et al., 2019）。

2.5.1.2.3 胆道癌の治療の現状

胆道癌に対する根治的治療法は外科的切除である。切除不能と判定される要因は，外科的切除に不耐な全身状態，肝予備能低下などの患者因子及び遠隔転移などを伴う腫瘍因子などがある。切除不能な患者に対しては，胆道ドレナージ，胆管ステント，化学療法，放射線治療，化学放射線治療及び緩和治療等が選択肢となる（胆道癌診療ガイドライン第 3 版）。

近年実施された胆道癌に対する臨床試験成績（一次治療及び二次治療）を表 2.5.1-1 及び表

2.5.1-2 に示した（胆道癌診療ガイドライン第 3 版）。胆道癌の一次治療として，ゲムシタビンとシスプラチンを併用する GC 療法がゲムシタビン単剤療法に対して，全生存期間（OS）を有意に延長することが示されたことから（Valle, et al., 2010），標準的な一次治療として強く推奨されている。また，最新の NCCN ガイドラインでは，GC とデュルバルマブの併用療法が GC 療法に対して優越性を示し（Oh, et al., 2022），切除不能胆道癌の一次治療として強く推奨されている（NCCN guidelines v2.2023）。

国内においては，ゲムシタビン単剤療法と GC 療法を比較する第 2 相試験が実施され，外国の第 3 相試験と同様の傾向が認められた（Okusaka, et al., 2010）。また，GC 療法に対するゲムシタビンとテガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合薬（以下，S-1）併用（以下，GS）療法の非劣性と優越性を検証する第 3 相試験が実施され，GS 療法の非劣性が報告された（Morizane, et al., 2019）。さらに，GC 療法と GC 療法に S-1 を併用した GCS 療法を比較した第 3 相試験が実施され，GC 療法に対する GCS 療法の優越性が報告された（Ioka, et al., 2023）。これらの報告を踏まえ，GC 療法に加え，GS 療法及び GCS 療法が胆道癌に対する一次治療として強く推奨されている（レベル A）（胆道癌診療ガイドライン第 3 版）。

二次治療に関しては，GC 治療後に増悪の認められた胆道癌を対象にフルオロウラシル・レボホリナート・オキサリプラチン（以下，FOLFOX）併用療法を緩和ケアと比較する第 3 相試験が実施され（Lamarca, et al., 2021），OS を有意に延長することが示され，最新の NCCN ガイドラインで，二次治療として推奨されているが（NCCN guidelines v2.2023），日本においては未承認である。

国内においては，ゲムシタビンベースの併用化学療法後の二次治療としてフルオロピリミジン系抗がん剤を中心としたレジメンが最も多く検討されており，実臨床においては S-1 が二次治療として広く用いられているが推奨レベルは低い（レベル C）（胆道癌診療ガイドライン第 3 版）。近年，胆道癌ではゲノム異常に基づく分子標的治療薬の開発が多く検討されている。高頻度マイクロサテライト不安定性（microsatellite instability-high，以下，MSI-H）固形腫瘍に対する単群の第 2 相試験において，ペムブロリズマブが胆道癌に対しても奏効を示したことから（Le, et al., 2017），標準治療が困難な場合に，MSI-H を有する胆道癌に対してペムブロリズマブが NCCN ガイドラインにおいて弱いレベルで推奨されている（NCCN guidelines v2.2023）。胆道癌を含む *NTRK*（neurotrophic tyrosine receptor kinase）融合遺伝子を有する固形がんを対象として，エヌトレクチニブ及びラロトレクチニブは良好な抗腫瘍効果を示し（Doebele, et al., 2020; Drilon, et al., 2018），*NTRK* 融合遺伝子を有する胆道癌に対してエヌトレクチニブ及びラロトレクチニブは NCCN ガイドラインにおいて弱いレベルで推奨されている（NCCN guidelines v2.2023）。*IDH1* 変異を有する胆道癌を対象とした第 3 相試験において，イボシデニブがプラセボ群に対して有意に無増悪生存期間を延長したことから（Abou-Alfa, et al., 2020a），NCCN ガイドラインにおいて強く推奨されている（NCCN guidelines v2.2023）。*FGFR2* 融合遺伝子を有する肝内胆管癌に対してペミガチニブ及びフチバチニブが良好な奏効を示したことから（Abou-Alfa, et al., 2020b; Goyal, et al., 2023），日米欧において承認され，NCCN ガイドラインにおいても推奨されている（NCCN guidelines v2.2023）。

国内の最新のガイドラインでは，標準治療が困難な場合において，MSI-H を有する胆道癌に対する治療選択肢としてペムブロリズマブが弱いレベルで推奨されている（レベル C）（胆道癌

診療ガイドライン第 3 版)。

このように，胆道癌の二次治療において，国際的に強く推奨される標準的な治療は存在せず，治療の選択肢も少ない。そのため，いまだに予後不良であり，アンメットメディカルニーズの非常に高い疾患であるため，新たな治療薬の開発が求められている。

表 2.5.1-1　切除不能胆道癌を対象とした無作為化試験（一次治療）

レジメン	被験者数	ORR (%)	MST (カ月)	HR (95% CI)	*P* 値	報告者（年）
GEM	44	22.6	NA	–	–	Valle , et al. (2009)
GEM+CDDP	42	27.8	NA			
BSC	27	0	4.5	–	–	Sharma, et al. (2010)
5-FU+FA	28	14.3	4.6	0.82 (0.45-1.51)	0.53	
GEM+L-OHP	26	30.8	9.5	0.44 (0.22-0.86)	0.01	
GEM	206	15.5	8.1	–	<0.001	Valle, et al. (2010)
GEM+CDDP	204	26.1	11.7	0.64 (0.52-0.80)		
GEM	42	11.9	7.7	–	0.139	Okusaka, et al. (2010)
GEM+CDDP	41	19.5	11.2	0.69 (0.42-1.13)		
GEM+L-OHP	133	16	9.5	–	0.611	Lee, et al. (2012)
GEM+L-OHP+Erlotinib	135	30	9.5	0.93 (0.69-1.25)		
S-1	50	17.4	9.0	–	0.52	Morizane, et al. (2013)
GEM+S-1	51	36.4	12.5	0.859 (0.543-1.360)		
GEM+L-OHP	74	23	12.4	–	–	Malka, et al. (2014)
GEM+L-OHP+Cetuximab	76	24	11.0			
GEM+L-OHP	60	15	9.8	–	0.91	Chen, et al. (2015)
GEM+L-OHP+Cetuximab	62	27	10.6			
GEM+CDDP	62	19	11.9	–	0.44	Valle, et al. (2015)
GEM+CDDP+Cediranib	62	44	14.1	0.86 (0.58-1.27)		
GEM+L-OHP	44	18.2	10.2	–	0.42	Leone, et al. (2016)
GEM+L-OHP+Panitumumab	45	26.7	9.9	0.83 (0.53-1.3)		
GEM+CDDP	123	15.0	12.6	–	0.046	Ioka, et al. (2023)
GEM+CDDP+S-1	123	41.5	13.5	0.791 (0.628-0.996) [a]		
GEM+CDDP	175	32.4	13.4	–	0.046 (非劣性)	Morizane, et al. (2019)
GEM+ S-1	179	29.8	15.1	0.945 (0.777-1.149) [a]		
GEM+CDDP	344	18.7	11.5	–	0.021	Oh, et al. (2022)
GEM+CDDP+Durvalumab	341	26.7	12.8	0.80 (0.66-0.97)		

a: 90% CI.

GEM：ゲムシタビン，CDDP：シスプラチン，BSC：Best supportive care，FA：葉酸，L-OHP：オキサリプラチン，5-FU：フルオロウラシル，S-1：ティーエスワン， ORR：Overall Response Rate，MST：Median Survival Time, HR：Hazard Ratio, CI：Confidence Interval

（胆道癌診療ガイドライン改訂第 3 版より一部改変）

表 2.5.1-2　切除不能胆道癌を対象とした試験（二次治療）

レジメン	被験者数	ORR (%)	Median PFS/TTP (カ月)	MST (カ月)	報告者（年）
S-1	40	7.5	2.5	6.8	Suzuki, et al. (2013)
S-1	22	22.7	5.4	13.5	Sasaki, et al. (2012)
GEM	32	6.9	1.6	4.1	Oh, et al. (2011)
GEM+CDDP	20	0	3.6	5.9	Sasaki, et al. (2011a)
Sunitinib	56	8.9	1.7	4.8	Yi, et al. (2012)
Trametinib	20	0	2.7	NE	Ikeda, et al. (2018)
Trametinib	27	8.0	1.4	4.3	Kim, et al. (2020)
Trametinib+Pazopanib	25	5.0	3.6	6.4	Shroff, et al. (2017)
BGJ398	61	14.8	5.8	NE	Javle, et al. (2018)
Everolimus	39	5.1	3.2	7.7	Buzzoni, et al. (2014)
SPI-1620+Docetaxel	30	10.3	2.6	4.9	Kim, et al. (2017)
ACS ACS+FOLFOX	81 81	- 4.9	- 4.0	5.3 6.2	Lamarca, et al. (2021)
Placebo Ivosidenib	61 124	0 1.6	1.4 2.7	9.7 10.8	Abou-Alfa, et al. (2020)
Pemigatinib	107	35.5	6.9	21.1	Abou-Alfa, et al. (2020)
Futibatinib	103	41.7	9.0	21.7	Goyal, et al. (2023)

GEM：ゲムシタビン，CDDP：シスプラチン，S-1：ティーエスワン，ACS：Active symptom control，ORR：Overall Response Rate，PFS：Progression-Free Survival，TTP：Time to Progression，MST：Median Survival Time，NE：Not evaluable
（胆道癌診療ガイドライン改訂第 3 版より一部改変）

2.5.1.3 臨床開発計画

2.5.1.3.1 臨床データパッケージ

本承認申請における臨床データパッケージを表 2.5.1-3 に示す。国内第 1 相試験（101 試験），国際共同第 2 相試験（201 試験），及び 2 つの臨床薬理試験（002 試験及び 003 試験）の計 4 試験の成績を評価資料とした。

表 2.5.1-3　臨床データパッケージ

試験の種類	試験名	対象	試験の主な目的	本薬の投与方法	被験者数	資料区分
第 1 相	101 試験	Part 1：固形がん Part 2：*FGFR2* 遺伝子増幅を有する又は FGFR2 タンパクを高発現する胃癌患者，*FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者	忍容性，安全性の検討 Part 1：最大耐量（MTD）の推定 Part 2：安全性及び予備的な有効性の検討	Part 1： 1～180 mg QD 経口投与 Part 2： 140 mg QD 経口投与	Part 1：24 例 Part 2：16 例 （胆管癌：6 例，胃癌：10 例） 計 40 例	評価
第 2 相	201 試験	進行又は転移性の *FGFR2* 融合遺伝子を有する切除不能な胆管癌患者	有効性（客観的奏効率［ORR］），安全性の評価	140 mg QD 経口投与	63 例	評価
第 1 相	002 試験	健康成人	マスバランス	^{14}C 標識された本薬 35 mg 単回経口投与	8 例	評価
第 1 相	003 試験	健康成人	薬物動態に及ぼす食事の影響及び薬物相互作用	35 mg 単回経口投与	42 例	評価

QD=1 日 1 回

2.5.1.3.2 E7090-J081-101 試験（第 1 相試験：101 試験）

本治験は固形がん患者を対象とした第 1 相試験であり，用量漸増パート（Part 1）と拡張パート（Part 2）の 2 つのパートから構成されている。Part 1 において本薬の安全性及び忍容性を評価し，Part 2 の推奨用量を 140 mg 1 日 1 回（QD）に決定した。Part 2 においては，固形がん患者のうち *FGFR2* 遺伝子増幅を有する又は FGFR2 タンパクが高発現している胃癌患者並びに *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者を対象とし，本薬 140 mg QD を投与し，安全性及び予備的な有効性を評価した。その結果，胆管癌患者（6 例）において主治医判定による部分奏効（PR）が 5 例（うち 4 例は confirmed PR）認められ，客観的奏効率（ORR）は 83.3%であった。また，発現した副作用は休薬や減量等の適切な処置により管理可能であった。本治験では薬物動態及び血中薬力学マーカーも評価した。

2.5.1.3.3 E7090-J000-201 試験（第 2 相試験：201 試験）

本治験は，*FGFR2* 融合遺伝子を有する切除不能進行性又は転移性の胆管癌患者を対象とした，多施設共同，非盲検，単群の国際共同（日本，中国）第 2 相試験であり，本薬の有効性及び安全性を評価した。本治験の主要評価項目は，独立画像判定に基づく ORR とした。

ゲムシタビン併用化学療法歴のある *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者に対し，本薬 140 mg QD が投与された。その結果，独立画像判定による ORR は 30.2%（95%信頼区間：19.2, 43.0; 90%信頼区間：20.7, 41.0）であり，90%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値（15%）を上回り，本薬は臨床的意義のある抗腫瘍効果を示した。また，発現した副作用は，減量又は休薬等の処置により管理可能であった。本治験では薬物動態，血中薬力学マーカー，心室再分極への影響も評価した。

2.5.1.3.4 臨床薬理試験

101 試験及び 201 試験に加えて臨床薬理試験 2 試験を実施し，マスバランス（002 試験）及び

食事の影響，胃酸分泌抑制剤との相互作用及びチトクローム P450（CYP）3A 誘導剤との相互作用（003 試験）を検討した。

2.5.1.3.5 対面助言相談

2.5.1.3.5.1 [redacted]相談

201 試験の実施に際し，20[redacted] 年 [redacted] 月に PMDA と[redacted]相談を実施し，以下の点について協議した。

[redacted]

PMDA との協議の結果，[redacted]

2.5.1.3.5.2 [redacted]相談

国内における製造販売承認申請に際し，PMDA と 20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]相談を実施し，[redacted]について協議した。協議の結果，PMDA より[redacted]の見解を得た。

2.5.1.3.6 臨床試験の標準的方法との一致点，不一致点

抗腫瘍効果の判定には Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）を用いた。また，有害事象重症度評価にあたっては，「Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）」を用いた。RECIST は 1.1 版を使用し，CTCAE は 4.03 版を使用した。なお，CTCAE に規定されてない血清リン酸値上昇（高リン血症）の重症度に関しては，治験実施計画書で規定した。これらは，臨床試験の標準的方法と一致している。なお，「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（薬食審査発第 1101001 号平成 17 年 11 月 1 日）に準じて試験デザインなどを設定した。

2.5.1.3.7 GCP に関する陳述

国内における全ての臨床試験は薬機法第 14 条第 3 項の規定に基づく「医薬品の臨床試験の実施に関する省令」（GCP）又は医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに則って実施され

た。外国では，ICH-GCP 及び実施国の GCP 基準に則って実施された。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本薬は即放性製剤として開発され，[redacted] 種類の製剤すなわち[redacted]並びに[redacted]及び[redacted]の錠剤が臨床試験に使用された。各試験に使用した製剤を表 2.7.1-3 に示す。[redacted]は国内第 1 相試験（101 試験，用量漸増パート）に，[redacted]は国内第 1 相試験（101 試験，拡張パート）に，[redacted]の錠剤は臨床薬理試験及び第 2 相試験に用いられた。

[redacted]及び[redacted]の錠剤は，[redacted]mg のフィルムコーティング錠であり，[redacted]が異なる。市販予定の錠剤は，第 2 相試験（201 試験）及び食事の影響を検討した臨床薬理試験（003 試験）で使用された製剤と同一処方（[redacted]）であることから，生物学的同等性試験は不要と判断した。

[redacted]及び[redacted]の錠剤は開発段階の溶出性の規格に適合している。また，[redacted]は速やかな溶出性が認められたため溶出性の規格は設けられていないが，[redacted]の溶出性の規格に適合している。

タスルグラチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響について，市販予定の錠剤（[redacted]）を用いて検討した。絶食下投与と比較して，高脂肪食（約 800～1000 kcal，かつ，総カロリーに対する脂質のエネルギーの占める割合が約 50%）摂食下では，血漿中タスルグラチニブ及び M2 の最高濃度（C_{max}）はそれぞれ約 33%及び約 47%低下し，投与時から投与後無限大までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}inf)}$）は約 23%及び約 30%減少したことから，高脂肪食と同時又は摂食後の本薬の服用は避けることが望ましいと考えられた。高脂肪食での影響はそれほど大きくなかったため，低脂肪食の影響は検討していないが，高脂肪食以外の食事であれば，食前・食後いずれでも投与可能であると考えられた。(2.7.1.3.2 項)。

本薬の溶解度は pH に依存し，pH 上昇により低下することが示されたが，胃酸分泌抑制剤（ラベプラゾール）との併用投与時のタスルグラチニブの暴露量に対する影響はわずかであったことから，胃酸分泌抑制剤と併用可能であると考えられた（2.7.1.3.3 項)。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本薬の臨床薬理学的特性は，健康成人を対象とした臨床薬理試験（002 試験及び 003 試験）及びがん患者を対象とした臨床試験（101 試験及び 201 試験）の計 4 試験のデータを用いて，本薬の薬物動態（PK），本薬の PK に及ぼす内因性（例：年齢，人種，性別，肝機能又は腎機能）及び外因性要因（例：食事，薬物相互作用）の影響，本薬の PK と血中薬力学（PD）マーカー，有効性及び安全性との関係について検討した。また，201 試験で収集した心電図データを用いて血漿中濃度－QT 関係を評価することで，本薬における心室再分極への影響を検討し，ICH E14 ガイドラインに基づく QT/QTc 評価試験の代替とした。さらに，生理学的薬物速度論（PBPK）モデル解析により，CYP3A の基質（指標薬）であるミダゾラムとタスルグラチニブ併用における CYP3A 阻害の影響を予測した。

ヒト生体試料を用いた本薬のヒトの薬物動態に関する in vitro 試験は 27 試験実施し，内訳は，タンパク結合 4 試験，血球移行性 1 試験，代謝物プロファイリング及び代謝酵素の同定 11 試験，代謝酵素の阻害と誘導 6 試験，薬物トランスポーターによる輸送及び阻害 5 試験であった。

2.5.3.1 ヒトにおける薬物動態の特徴

固形がん患者に絶食下単回経口投与後，本薬は速やかに吸収され，血漿中タスルグラチニブ及び M2 濃度は，投与後 1.51～4.95 時間及び 3.03～5.01 時間（中央値）に C_{max} に達した。その後，血漿中タスルグラチニブ及び M2 濃度は速やかに消失し，二相性の消失を示した。最終消失半減期（$t_{½}$）はそれぞれ 11.9～22.7 時間及び 12.1～28.0 時間であった。4～140 mg の用量範囲において，タスルグラチニブ及び M2 の C_{max} 及び AUC はいずれも投与量増加に伴い，増加した。本薬の反復投与による蓄積は認められず，単回と反復で薬物動態は変化しないと考えられた。ヒトにおける本薬の絶対的バイオアベイラビリティは検討しなかったが，ヒトマスバランス試験（002 試験）より，投与放射能量の約 32%が未変化体として糞中に排泄されたことから，投与したタスルグラチニブの少なくとも 60%以上は消化管で吸収されていることが示唆された（2.7.2.3.1.1 項，2.7.2.3.1.3 項及び 2.7.2.3.2 項）。

タスルグラチニブ及び M2 は主にヒト血清のアルブミン成分に結合し，血漿タンパク結合率の平均値はそれぞれ 93.7%及び 90.0%で，濃度依存性は認められなかった。母集団薬物動態解析から算出されたタスルグラチニブのみかけの分布容積は 3700 L であった（2.7.2.3.1.2 項）。

[^{14}C]タスルグラチニブを経口投与した際の投与放射能量の平均回収率は，糞中で約 80%，尿中で約 6%であり，薬物関連物質の主な排泄経路は糞中排泄であることが示された。本薬の消失に腎排泄の寄与は小さく，主要な消失経路は代謝であると考えられた。In vitro 試験から，タスルグラチニブは主として CYP4F12 を介して M2 に代謝され，一部 CYP3A による代謝の関与が考えられた。さらに M2 は主に糞中に排泄され，CYP2J2，CYP3A4 及び CYP4F12 による代謝が一部関与すると考えられた（2.7.2.3.1.3 項）。

2.5.3.2 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

2.5.3.2.1 年齢，性別，体重，人種及びがん腫

母集団薬物動態解析の結果，タスルグラチニブ及び M2 の薬物動態に，年齢，性別，体重及び人種の有意な影響は認められなかった。タスルグラチニブの薬物動態にがん腫の有意な影響は認められなかったが，胆管癌患者における M2 のみかけのクリアランス（CL/F）の母集団平均値は，その他のがん腫の患者より 41%高値を示した。しかしながら，タスルグラチニブ及び M2 いずれも推定された血中暴露の分布にがん腫による大きな差異は認められなかったことから，M2 の CL/F に対するがん腫の影響は，臨床的に意義のある影響とは考えられなかった（2.7.2.3.4.1 項）。

2.5.3.2.2 肝機能障害患者における薬物動態

母集団薬物動態解析の結果，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），総ビリルビン，アルブミンの CL/F に対する統計学的に有意な影響は認められなかった。当該母集団薬物動態解析には，中等度若しくは重度の肝機能障害患者は含まれておらず，タスルグラチニブは主に肝での代謝により消失することが示唆され，中等度から重度の肝機能障害を有する患者では本薬の代謝能が低下する可能性があることから，慎重に投与する必要があると考えられる（2.7.2.3.4.2 項）。

2.5.3.2.3 腎機能障害患者における薬物動態

本薬の消失に関する腎の寄与は低く，軽度及び中等度の腎機能障害に相当する患者を含む母集団薬物動態解析において推算糸球体ろ過量（eGFR）の CL/F 対する統計学的に有意な影響は認められなかった。よって，腎機能障害患者において本薬の用量調整を実施する必要はないと考えられた（2.7.2.3.4.3 項）。

2.5.3.3 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

2.5.3.3.1 他剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響

タスルグラチニブから M2 への生成には主に CYP4F12 が関与しているが，in vivo における CYP4F12 の典型的な阻害剤及び誘導剤は明らかとなっていないことから，用量調整は不要であると考えられた。

In vitro 試験結果より，本薬の代謝の一部には CYP3A が関与すると考えられたため，健康成人を対象に強い CYP3A 誘導剤（リファンピシン）との併用投与による本薬の薬物動態への影響を検討した。リファンピシンを併用した場合，タスルグラチニブの C_{max}，最高濃度到達時間（t_{max}）及び $t_{½}$は，本薬単独投与と比較して，大きな変化は認められず，$AUC_{(0\text{-}inf)}$は 16%減少した。リファンピシン併用時の M2 の C_{max} は 25%上昇，$AUC_{(0\text{-}inf)}$は 12%減少し，t_{max} 及び $t_{½}$には大きな変化は認められなかった。したがって，CYP3A 誘導剤の影響は，軽微であり，併用は可能と考えられた。また，in vitro 試験及び PBPK モデル解析の結果より，CYP3A による代謝の寄与は小さいことが推察された。そのため，CYP3A 阻害剤との相互作用については臨床試験を実施していないものの，本薬は CYP3A 誘導剤及び阻害剤との併用による影響の可能性は低く，当該阻害剤及び誘導剤との併用に関して用量調整は不要であると考えられた。

タスルグラチニブ及び M2 は in vitro 試験において，P-gp の基質であること示されたが，臨床用量の範囲（35～140 mg）において，P-gp の寄与は小さいと考えられ，P-gp 阻害剤との併用は可能であると考えられた（2.7.2.3.5.2.1 項）。

2.5.3.3.2 本薬が他剤の薬物動態に及ぼす影響

タスルグラチニブは in vitro 試験において，消化管に発現する CYP3A 活性の阻害作用を有することが示されたため，PBPK モデル解析を用いて CYP3A の基質（指標薬）であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす本薬の CYP3A 阻害能の影響について検討した。ミダゾラムの暴露量はタスルグラチニブ併用の影響を受けないと予測されたことから，CYP3A の基質と併用可能であると考えられた。

また，in vitro 試験及び最高臨床用量 140 mg QD の血漿中濃度より，タスルグラチニブは MATE1 を阻害，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導する可能性，M2 は MATE1 を阻害する可能性が示唆された。これらの CYP 分子種及び MATE1 の基質薬の薬物動態に及ぼす影響に関する臨床試験は実施していないが，これらの CYP 分子種及び MATE1 の基質薬で，かつ安全域の狭い薬剤を併用する際には注意が必要であると考えられる。さらに，タスルグラチニブの P-gp 及び BCRP の阻害作用については，in vitro で検討した範囲が消化管でのタスルグラチニブの濃度（953 μmol/L）と比較して低濃度であることを考慮すると，阻害の可能性は否定できないことから，P-gp や BCRP の基質薬を併用する際にも注意が必要と考えられる（2.7.2.3.5.2.2 項）。

2.5.3.4 QT 間隔に及ぼす影響

本薬の催不整脈作用に関する潜在的なリスクを評価するため，*FGFR2* 融合遺伝子を有する切除不能進行性又は転移性の胆管癌患者 63 例を対象として，タスルグラチニブ 140 mg 1 日 1 回反復投与が QT 間隔に及ぼす影響について評価を行った。本薬投与により，心拍数，Fridericia 式による補正 QT（QTcF）間隔，PR や QPS 間隔等の心臓刺激伝導系に対して臨床的に問題となる影響は認められなかったことから，本薬の QT/QTc 間隔延長のリスクは低いと考えられた（2.7.2.3.6 項）。

2.5.3.5 本薬の暴露-反応関係

本薬が標的とする FGF/FGFR シグナル経路の血中 PD マーカーであるリン，FGF23，1,25-$(OH)_2$-Vitamin D のベースラインからの増加率は，101 試験において投与量に依存して増加し，100～140 mg で頭打ち現象が認められ，101 試験及び 201 試験データを用いた暴露-反応解析により臨床推奨用量 140 mg QD 投与は，血中 PD マーカーの概ね最大上昇が期待できる用量であることが明らかとなった。

暴露量-反応解析には，暴露量と血中 PD マーカーとの関連性に加えて，暴露量と有効性（奏効の有無及び無増悪生存期間［PFS］）又は安全性との関連性についても検討した。暴露量と有効性との間に明確な関係は認められなかった。安全性に関しては，高リン血症の重症度はタスルグラチニブ又は M2 の暴露量と相関した上昇傾向が認められ，その他の有害事象では明確な関係は認められなかった（2.7.2.3.7 項及び 2.7.2.3.8 項）。

2.5.4 有効性の概括評価

本薬の有効性は，*FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者を対象とした 101 試験の拡張パート（Part 2）の胆管癌コホート及び 201 試験の成績に基づき評価した。

201 試験は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日をデータカットオフ日とした。主要解析のためのデータカットオフは，全被験者が Cycle 6 の評価及び 24 週時の腫瘍評価を終了した時点，又は Cycle 6 の前に中止した場合にはその時点以降として設定した。

2.5.4.1 試験デザイン

2.5.4.1.1 101 試験

本治験は固形がん患者を対象とした本薬の臨床第 1 相試験であり，2 つのパート（Part 1 及び Part 2）から構成された。Part 1 では固形がん患者に対し，本薬を投与した場合の用量制限毒性（DLT）を評価した。Part 2 では固形がん患者のうち *FGFR2* 遺伝子増幅を有する又は FGFR2 タンパクが高発現している胃癌患者並びに *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者を対象として，Part 1 の結果から選択した用量での本薬の忍容性及び安全性のさらなる検討並びに予備的な有効性評価を行った。Part 2 における用量の選択は，治験責任医師，治験依頼者及び医学専門家が協議して決定した。Part 1 及び Part 2 の結果を基に，次相以降の治験における本薬の推奨用量を決定した。

28 日を 1 サイクルとし，本薬を 1 日 1 回経口投与した。Part 1 では本薬の初回投与量を 1 mg とし，1～180 mg の範囲で検討した。Part 2 では本薬 140 mg を投与した。

予備的な抗腫瘍効果については，治験責任医師又は治験分担医師が，「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版 version 1.1」（RECIST 1.1）（Eisenhauer, et al., 2009）に準じて，有効性を評価した。なお，本治験においては完全奏効（CR）及び PR の判定には，4 週以降の次の効果判定による確定を必要としなかった。

有効性評価には CT 又は MRI の結果を使用した。腫瘍病変の検査は，スクリーニング時，治験薬初回投与開始日より 8 週毎，中止時及び臨床的に必要な場合に実施した。

本 2.5.4 項では，101 試験の有効性については，Part 2 における *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌に対する抗腫瘍効果， PFS，OS について記載した。Part 2 の胆管癌コホート以外の有効性データについては 2.7.6 項に記載した。

2.5.4.1.2 201 試験

本治験は，*FGFR2* 融合遺伝子を有する切除不能進行性又は転移性の胆管癌患者を対象とした，多施設共同，非盲検，単群の第 2 相試験であり，本薬の有効性及び安全性を評価した。

28 日を 1 サイクルとして，本薬 140 mg を 1 日 1 回経口投与した。

本治験における主要評価項目は，RECIST 1.1 に基づく独立画像判定により評価された ORR とした。ORR は，最良総合効果（BOR）が CR 又は PR の被験者の割合と定義した。また，本治験における CR 及び PR は，少なくとも 4 週以降の次の効果判定による確定を必要とした。有効性評価は CT 又は MRI の結果を使用した。腫瘍病変の検査は，スクリーニング時，治験薬初回投与開始日より 8 週ごと，中止時及び臨床的に必要な場合に実施した。

本治験のデザインを立案した 2019 年時点において，ゲムシタビン併用化学療法後の切除不能な胆管癌を含む胆道癌に対して無増悪生存期間や生存期間の延長を示す治療法は確立されていなかった（胆道癌診療ガイドライン第 2 版）。一方で，これまで胆道癌に対する抗悪性腫瘍薬の臨床効果を推察する指標として RECIST 1.1 を使用した腫瘍縮小効果が使用されている（Lamarca, et al., 2014）。胆道癌の進行と関連した臨床症状は，胆管閉塞に伴う黄疸，腹痛や発熱といった胆管炎症状，体重減少などがある。胆管癌では腫瘍増大による胆管閉塞性の黄疸が約 90%と最も多く，肝門部領域胆管癌においても 72%で認められており，QOL の著しい低下につながる臨床症状であることが知られている（胆道癌診療ガイドライン第 3 版）。また，腫瘍径が胆道癌における予後因子の一つであることが報告されている（Sasaki, et al., 2011b）。さらに，胆道癌に対する二次治療成績に関するレトロスペクティブ解析により，ORR 若しくは無増悪生存期間と全生存期間との間で統計学的に有意な相関が報告されている（Lamarca, et al., 2014）。これらのことから，二次治療以降の胆管癌において本薬投与により病変が縮小し，奏効が得られることは，腫瘍の増悪に起因する胆管閉塞に伴う黄疸などの随伴症状の改善につながり，QOL の改善や予後改善が期待できるため，臨床的に意義があると考えられた。また，客観的な評価を行う上で RECIST 1.1 を使用した独立画像判定に基づく ORR を主要評価項目と設定することは妥当であると考えた。さらに，RECIST 1.1 に推奨されているように，ORR を主要評価項目とする場合に奏効は 4 週以降の連続した評価によって確定することで，判定された効果が測定誤差による結果ではないことが保証される。客観的かつ再現性のある指標に基づいた ORR を用いることによって，本治験の ORR はヒストリカルコントロールとの比較において適切に結果の解釈が可能であると考えた。

また，胆管癌患者においては二次治療以降の標準治療が確立されておらず，他剤の二次治療成績として，テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（S-1）及びゲムシタビンによるORRが，7.5%及び6.9%と報告されていること等を考慮し（Suzuki, et al., 2013; Oh, et al., 2011; 胆道癌診療ガイドライン第2版），本治験の閾値ORRを15%と高めに設定した。また，胆管癌患者を対象にFGFR阻害作用を有する類似薬であるペミガチニブの国際共同第2相試験では，ORRは40%と報告されていることから（Hollebecque, et al., 2018），本治験の期待ORRを保守的に30%と設定した。設定したORRの閾値及び期待値を踏まえ，有意水準片側5%及び検出力84%を満たすために必要な目標症例数として60例とした。この設定において本治験で有意差を得るためにORRは25%以上である必要があるため，この結果をもって本薬の有効性を判断することは，妥当であると考えた。

2.5.4.2 被験者背景

2.5.4.2.1 101試験（Part 2）

101試験Part 2における有効性解析対象集団に対する主な被験者背景を表 2.5.4-1に示した。

Part 2には，胆管癌コホートに6例，胃癌コホートに10例登録された。このうち，胆管癌の全被験者6例において，年齢の中央値は56.0歳，体重の中央値は63.30 kg，性別は男性が5例（83.3%），女性が1例（16.7%）であり，被験者は全て日本人であった。ECOG-PS 0が3例（50.0%），PS 1が3例（50.0%）であった。

表 2.5.4-1　101試験（Part 2）の主な被験者背景（有効性解析対象集団）

Category	Gastric Cancer (N=10)	Cholangiocarcinoma (N=6)	Total (N=16)
Age (year) [a]			
n	10	6	16
Mean (SD)	67.5 (9.07)	53.7 (10.65)	62.3 (11.62)
Median	69.5	56.0	62.5
Min, Max	55, 79	40, 65	40, 79
Sex, n (%)			
Male	7 (70.0)	5 (83.3)	12 (75.0)
Female	3 (30.0)	1 (16.7)	4 (25.0)
Race, n (%)			
Japanese	10 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)
ECOG Performance Status, n (%)			
0	5 (50.0)	3 (50.0)	8 (50.0)
1	5 (50.0)	3 (50.0)	8 (50.0)
Weight (kg)			
n	10	6	16
Mean (SD)	55.23 (14.694)	64.27 (5.562)	58.62 (12.660)
Median	48.25	63.30	59.80
Min, Max	40.0, 80.3	57.5, 71.1	40.0, 80.3
Prior Anti-Cancer Therapy, n (%)			
Yes	10 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)

Percentages are based on the total number of treated subjects in the relevant treatment group.
a: Age is calculated at date of informed consent.
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, Max = maximum, Min = minimum, SD = standard deviation.
（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.1.3.2 及び Table 14.1.3.3 を引用）

2.5.4.2.2 201 試験

有効性解析対象集団である FAS における主な被験者背景を表 2.5.4-2 に示した。

全被験者の年齢の中央値は 55.0 歳，体重の中央値は 62.00 kg，性別は男性が 30 例（47.6%），女性が 33 例（52.4%）であった。日本人は 28 例（44.4%），中国人は 35 例（55.6%）であった。ECOG-PS は PS 0 が 31 例（49.2%），PS 1 が 32 例（50.8%），肝内胆管癌が 61 例（96.8%），肝門部領域胆管癌が 2 例（3.2%）であった。前化学療法数は，1 レジメンが 23 例（36.5%），2 レジメンが 20 例（31.7%），3 レジメンが 12 例（19.0%），4 レジメンが 6 例（9.5%），5 レジメン以上が 2 例（3.2%）であった。

表 2.5.4-2　201 試験の主な被験者背景（FAS）

Category	Japanese (N=28)	Chinese (N=35)	Overall (N=63)
Age (year)[a]			
n	28	35	63
Mean (SD)	62.0 (12.84)	52.2 (9.48)	56.6 (12.06)
Median	66.5	53.0	55.0
Q1, Q3	51.5, 71.5	46.0, 58.0	47.0, 67.0
Min, Max	37, 80	33, 71	33, 80
Age Group, n (%)			
< 65 years	11 (39.3)	32 (91.4)	43 (68.3)
≥ 65 years	17 (60.7)	3 (8.6)	20 (31.7)
Sex, n (%)			
Male	17 (60.7)	13 (37.1)	30 (47.6)
Female	11 (39.3)	22 (62.9)	33 (52.4)
Race, n (%)			
White	0	0	0
Black or African American	0	0	0
Asian	28 (100.0)	35 (100.0)	63 (100.0)
Japanese	28 (100.0)	0	28 (44.4)
Chinese	0	35 (100.0)	35 (55.6)
Other Asian	0	0	0
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	28 (100.0)	35 (100.0)	63 (100.0)
Height (cm)			
n	28	35	63
Mean (SD)	164.31 (7.808)	162.27 (7.479)	163.18 (7.633)
Median	165.10	161.00	162.60
Min, Max	150.8, 184.7	148.0, 176.0	148.0, 184.7
Weight (kg)			
n	28	35	63
Mean (SD)	63.68 (13.595)	60.66 (11.109)	62.00 (12.266)
Median	63.25	60.00	62.00
Min, Max	40.3, 98.9	42.0, 85.0	40.3, 98.9
Weight Group, n (%)			
< 60 kg	10 (35.7)	16 (45.7)	26 (41.3)
≥ 60 kg	18 (64.3)	19 (54.3)	37 (58.7)
Country, n (%)			
Japan	28 (100.0)	0	28 (44.4)
China	0	35 (100.0)	35 (55.6)
ECOG Performance Status, n (%)			
0	17 (60.7)	14 (40.0)	31 (49.2)
1	11 (39.3)	21 (60.0)	32 (50.8)

表 2.5.4-2　201 試験の主な被験者背景（FAS）

Category	Japanese (N=28)	Chinese (N=35)	Overall (N=63)
Child-Pugh Score			
5	19 (67.9)	30 (85.7)	49 (77.8)
6	9 (32.1)	5 (14.3)	14 (22.2)
Location of Primary Tumor Intrahepatic, n (%)			
Intrahepatic Cholangiocarcinoma	26 (92.9)	35 (100.0)	61 (96.8)
Perihilar Cholangiocarcinoma	2 (7.1)	0	2 (3.2)
Regimen Number of Previous Anti-Cancer Medications [b], n (%)			
1	12 (42.9)	11 (31.4)	23 (36.5)
2	9 (32.1)	11 (31.4)	20 (31.7)
3	6 (21.4)	6 (17.1)	12 (19.0)
4	0	6 (17.1)	6 (9.5)
≥ 5	1 (3.6)	1 (2.9)	2 (3.2)
Subjects with Any Previous Radiotherapy, n (%)			
Yes	5 (17.9)	8 (22.9)	13 (20.6)
No	23 (82.1)	27 (77.1)	50 (79.4)
Subjects with Any Previous Surgery, n (%)			
Yes	15 (53.6)	25 (71.4)	40 (63.5)
No	13 (46.4)	10 (28.6)	23 (36.5)
Subjects with Any Previous Other Anti-Cancer Procedures, n (%)			
Yes	0	17 (48.6)	17 (27.0)
No	28 (100.0)	18 (51.4)	46 (73.0)

Percentages are based on the total number of subjects in the relevant treatment group.
a: Age is calculated at Date of Informed Consent.
b: Anti-Cancer medications counted from previous anti-cancer medication data considering clinical perspective.
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, Max = maximum, Min = minimum, SD = standard deviation.
Source: Table 14.1.4.1.1 and Table 14.1.4.1.2

（添付資料5.3.5.2.2のTable 14.1.4.1.1及びTable 14.1.4.1.2を引用）

2.5.4.3 胆管癌に対する本薬の有効性

2.5.4.3.1 101 試験

2.5.4.3.1.1 抗腫瘍効果

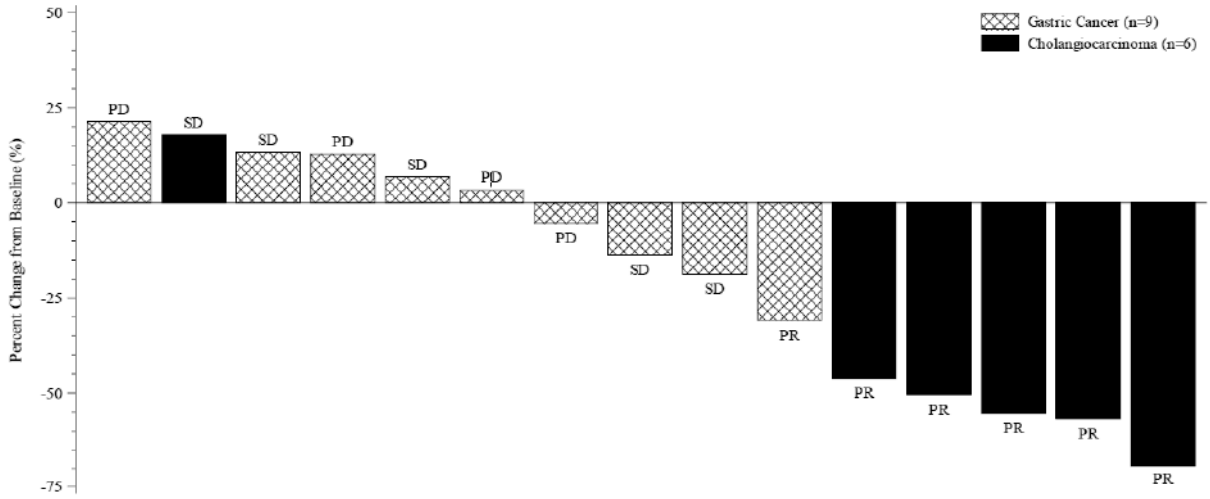
101 試験 Part 2 での *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌（6 例）における主治医判定による最良総合効果（BOR）は 5 例が PR（83.3%）であり，1 例が SD（16.7%）であった（表 2.5.4-3）。ORR は 83.3%（95%信頼区間［CI］: 35.9, 99.6）であった。病勢コントロール率（DCR；CR，PR 又は SD の割合）（95%CI）は，100%（54.1，100.0）であった。なお，101 試験では CR 及び PR は 4 週以降の次の効果判定による確定を不要としていたが，201 試験と同様に確定を必要とした場合の ORR は，66.7%であった。

表 2.5.4-3　101 試験 Part 2 における主治医判定による客観的奏効率（有効性解析対象集団［胆管癌］）

Response Category	Cholangiocarcinoma N = 6 n (%)
Best Overall Response (BOR)	
Complete Response (CR)	0
Partial Response (PR)	5 (83.3)
Stable Disease (SD)	1 (16.7)
Progressive Disease (PD)	0
Not Evaluable (NE)	0
Unknown	0
Objective Response Rate (CR + PR)	5 (83.3)
95% CI of Objective Response Rate [a]	(35.9, 99.6)
Disease Control Rate (CR + PR + SD)	6 (100.0)
95% CI of Disease Control Rate [a]	(54.1, 100.0)

The tumor assessment is based on RECIST 1.1 criteria.
SD had to be achieved at ≥7 weeks after first dose. CR and PR did not have to be confirmed at ≥4 weeks later assessment.
ORR = Proportion of CR + PR; DCR = Proportion of CR + PR + stable disease (SD ≥7weeks).
CI = confidence interval, CR = complete response, DCR = disease control rate, ORR = objective response rate, PR = partial response, SD = stable disease.
a: 95% CI is calculated using exact method of binomial distribution.

（添付資料5.3.5.2.1のTable 14.2.1.1.2を引用）



BOR of each subject is presented on the top or bottom of bars.

図 2.5.4-1　101 試験 Part 2 における標的病変の径和のベースラインから最小値への変化率（主治医判定）（有効性解析対象集団）

BOR = Best overall response, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease.

（添付資料5.3.5.2.1のFigure 14.2.1.1.2を引用）

2.5.4.3.1.2 無増悪生存期間（PFS）

胆管癌 6 例において，主治医判定による PFS の中央値（95%CI）は 8.26 ヵ月（3.84，評価不能）であった。6 ヵ月及び 12 ヵ月における無増悪生存率（95%CI）は，それぞれ 66.7%（19.5%，90.4%）及び 33.3%（4.6%，67.6%）であった（表 2.5.4-4，図 2.5.4-2）。

表 2.5.4-4　101 試験 Part 2 における主治医判定による無増悪生存期間（有効性解析対象集団［胆管癌］）

	Cholangiocarcinoma N = 6
Subjects with Events, n (%)	5 (83.3)
Progressive Disease, n (%)	5 (83.3)
Death, n (%)	0
Censored Subjects, n (%)	1 (16.7)
Subjects Censored Before Database Cut-Off [a], n (%)	1 (16.7)
Subjects Censored At Database Cut-Off, n (%)	0
Progression-Free Survival (months)	
Median (95% CI)	8.26 (3.84, –)
1st Quartile (95% CI)	3.94 (3.84, 9.17)
3rd Quartile (95% CI)	16.66 (3.94, –)
Progression-Free Survival Rate (95% CI) [b]	
At 6 months	66.7 (19.5, 90.4)
At 12 months	33.3 (4.6, 67.6)

The tumor assessment is based on RECIST 1.1 criteria.
a: Subjects censored before database cut-off includes subjects who had no baseline tumor assessments, no progression nor death at the time of data cut-off or discontinuation from study treatment, had new anticancer treatment, and died or had progression after two or more consecutive missed visit/tumor assessment.
b: Progression Free Survival rate at 6 and 12 months (95% CI) are calculated using Kaplan-Meier estimate and Greenwood Formula.
CI = confidence interval, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumor.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.2.1.2 を引用）

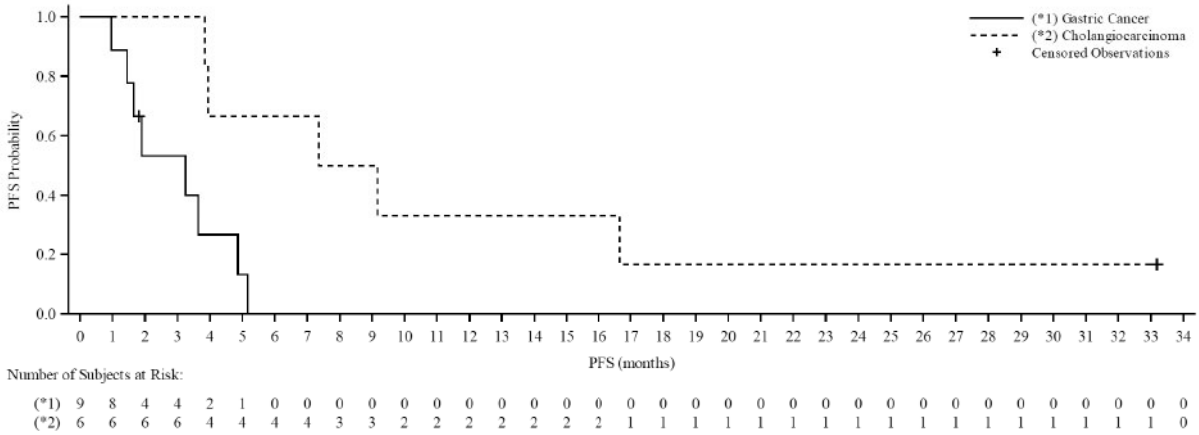


図 2.5.4-2　101 試験 Part 2 における主治医判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier プロット（有効性解析対象集団）

CI = confidence interval, NE = not evaluable, PFS = progression-free survival.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2.1.2.1 を引用）

2.5.4.3.1.3 全生存期間（OS）

胆管癌 6 例において，OS の中央値（95%CI）は 22.49 ヵ月（6.37，評価不能）であった（表 2.5.4-5，図 2.5.4-3）。

表 2.5.4-5　101 試験 Part 2 における全生存期間（有効性解析対象集団［胆管癌］）

	Cholangiocarcinoma N = 6 n (%)
Death, n (%)	5 (83.3)
Subjects Censored Before Database Cut-Off [a], n (%)	0
Lost to Follow-up	0
Withdrawal of Consent	0
Subjects Censored At Database Cut-Off, n (%)	1 (16.7)
Overall Survival (months)	
Median (95% CI)	22.49 (6.37, –)
1st Quartile (95% CI)	18.00 (6.37, 22.80)
3rd Quartile (95% CI)	27.43 (18.00, –)
Overall Survival Rate (95% CI) [b]	
At 6 months	100.0 (100.0, 100.0)
At 12 months	83.3 (27.3, 97.5)

a: Subjects censored before database cut-off includes subjects who are lost to follow up and consent withdraw.
b: Overall Survival rate at 6 and 12 months (95% CI) are calculated using Kaplan-Meier estimate and Greenwood Formula.
CI = confidence interval.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.2.1.3 を引用）

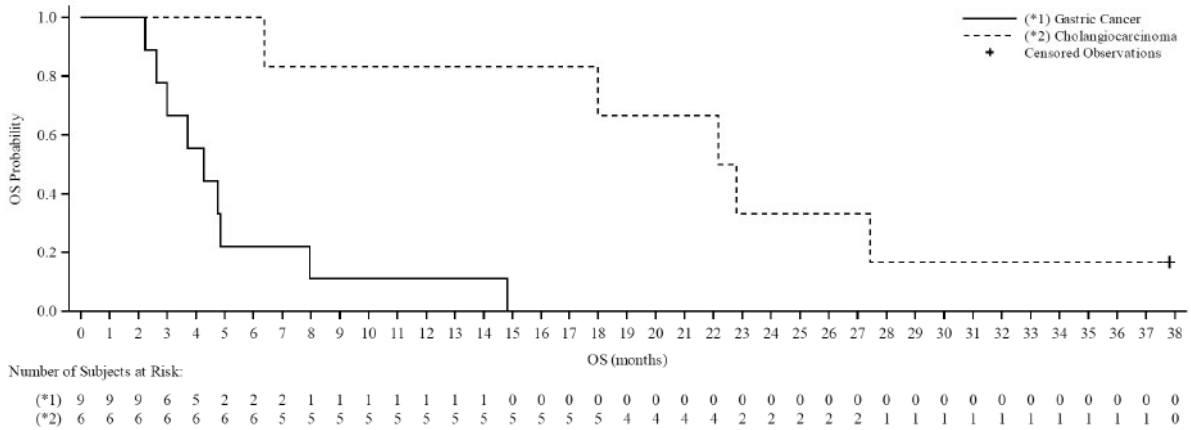


図 2.5.4-3　101 試験 Part 2 における全生存期間の Kaplan-Meier プロット（有効性解析対象集団）

CI = confidence interval, NE = not evaluable, OS = overall survival.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2.1.3.1 を引用）

2.5.4.3.2 201 試験

2.5.4.3.2.1 抗腫瘍効果

2.5.4.3.2.1.1 独立画像判定による客観的奏効率（ORR）（主要評価項目）

独立画像判定による ORR は 63 例（FAS）において 30.2%（95% CI: 19.2, 43.0; 90% CI: 20.7, 41.0）であり，ORR の 90%信頼区間の下限値が事前に設定した閾値である 15%を上回り，本薬は臨床的意義のある抗腫瘍効果を示した。BOR は 63 例のうち 19 例が PR であり，31 例が SD であった（表 2.5.4-6）。DCR（95%CI）は，79.4%（67.3，88.5）であった。臨床的有用率（CBR；CR，PR 又は長期 SD）（95%CI）は，50.8%（37.9，63.6）であった。標的病変径和のベースラインからの変化率の waterfall plot を図 2.5.4-4，spider plot を図 2.5.4-5 に示した。

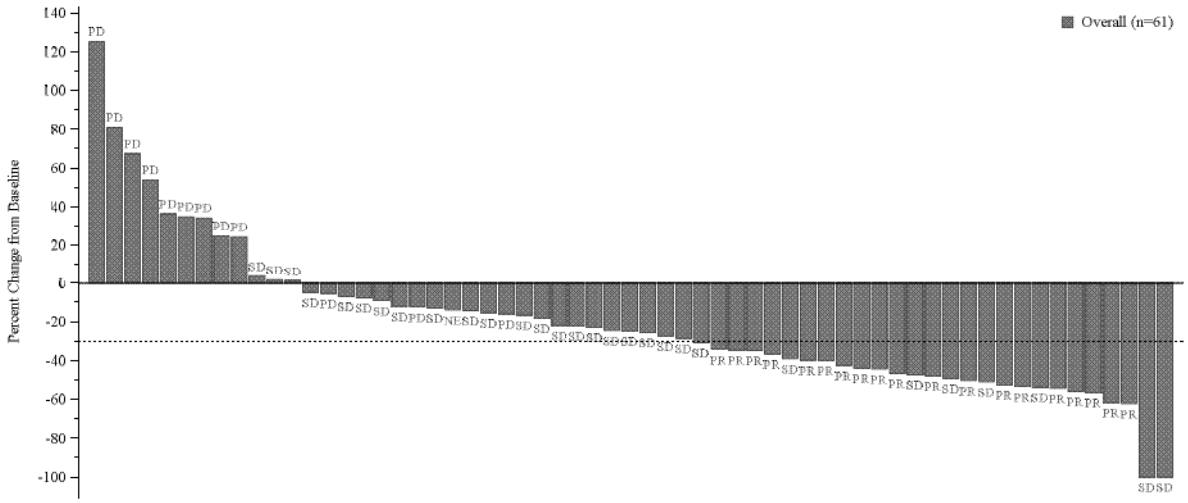
表 2.5.4-6　201 試験における独立画像判定による客観的奏効率（FAS）

	Overall (N=63)
Best Overall Response (BOR), n (%)	
Complete Response (CR)	0
Partial Response (PR)	19 (30.2)
Stable Disease (SD) [a]	31 (49.2)
Unconfirmed Complete Response [b]	0
Unconfirmed Partial Response [b]	6 (9.5)
Non-CR/Non-PD [b]	2 (3.2)
Durable Stable Disease (dSD) [b]	13 (20.6)
Progressive Disease (PD)	12 (19.0)
Not Evaluable (NE)	1 (1.6)
Unknown (UNK)	0
Objective Response Rate (CR + PR), n (%)	19 (30.2)
90% CI of Objective Response Rate [c]	(20.7, 41.0)

表 2.5.4-6　201 試験における独立画像判定による客観的奏効率（FAS）

	Overall (N=63)
95% CI of Objective Response Rate [c]	(19.2, 43.0)
Disease Control Rate (CR + PR + SD), n (%)	50 (79.4)
95% CI of Disease Control Rate [c]	(67.3, 88.5)
Clinical Benefit Rate (CR + PR + Durable SD [d]), n (%)	32 (50.8)
95% CI of Clinical Benefit Rate [c]	(37.9, 63.6)

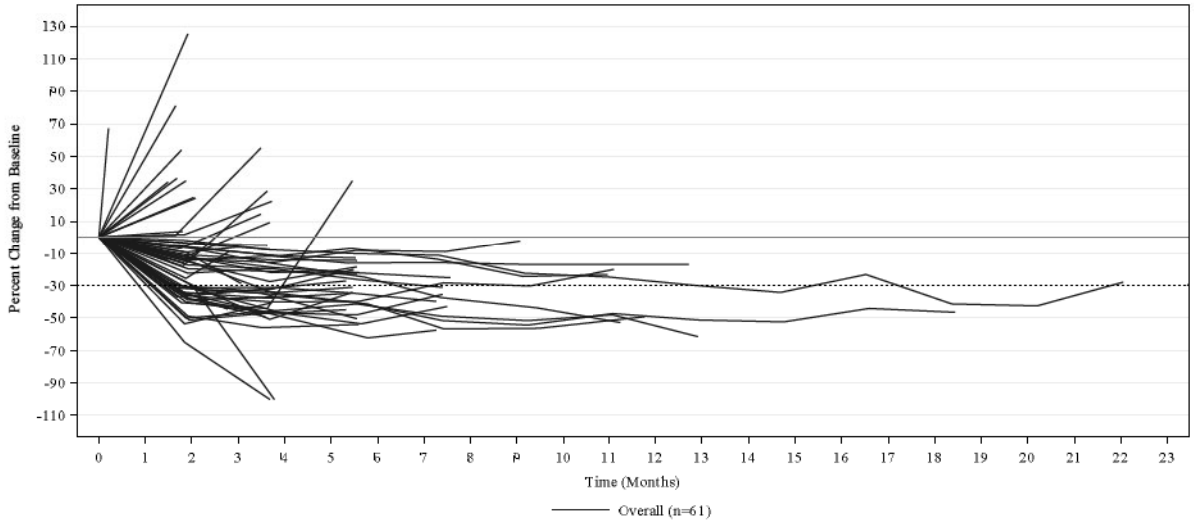
CI = confidence interval. The BOR of CR and PR in this study require confirmation by a subsequent assessment of response at least 28 days later.
a: SD has to be achieved at >=7 weeks after the first dose. b: Subjects may be counted in multiple categories. c: CI is calculated using the method of Clopper-Pearson. d: Durable SD is SD lasting for >=23 weeks.
（添付資料5.3.5.2.2のTable 14.2.1.1.1を引用）



BOR of each subject is presented on the top or bottom of bars.

図 2.5.4-4　201 試験における標的病変の径和のベースラインからの最大変化率（独立画像判定）（FAS）

BOR = Best overall response, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease.
（添付資料5.3.5.2.2のFigure 14.2.1.1.1を引用）



Subjects who have both baseline and post-baseline data are presented in this figure.

図 2.5.4-5　201 試験における標的病変の径和のベースラインからの変化率（独立画像判定）（FAS）

（添付資料 5.2.5.2.2 の Figure 14.2.1.5.1 を引用）

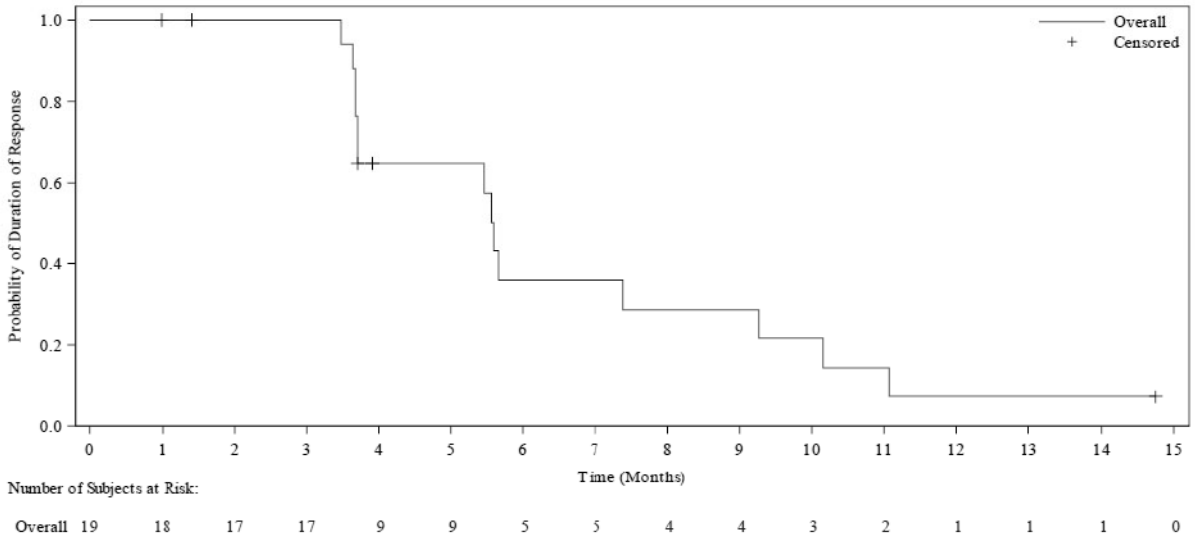
PR が認められた被験者（19 例）の奏効期間（DOR）の中央値（95%CI）は 5.6 ヵ月（3.7，9.3）（範囲：1.0+，14.8+ヵ月［+は打ち切り例］）であり，持続性のある奏効が認められた（表 2.5.4-7，図 2.5.4-6，図 2.5.4-7）。

表 2.5.4-7　201 試験における独立画像判定による奏効期間及び奏効持続率（奏効例）

	N=19
Subjects with CR or PR as Best Overall Response, n (%)	19
Complete Response	0
Partial Response	19 (100.0)
Subjects with Events, n (%)	14 (73.7)
Progressive Disease	14 (73.7)
Death	0
Censored Subjects, n (%)	5 (26.3)
No Baseline Tumor Assessments	0
Subject Did Not Have Any Post-baseline Assessments	0
No Progression nor Death at the Time of Data Cut-off	5 (26.3)
New Anticancer Treatment Started	0
Death or Progression after More Than One Missed Visit/Tumor Assessment [a]	0
Duration of Response (months)	
Median (95% CI)	5.6 (3.7, 9.3)
Duration of Response Rate [b] (95% CI)	
At 3 Months	100.0 (NE, NE)
At 6 Months	35.9 (13.6, 59.1)
At 9 Months	28.8 (9.2, 52.2)
At 12 Months	7.2 (0.5, 27.6)

CI = confidence interval.
a: More than one missed visit is defined if the duration between the last tumor assessment is longer than 126 days (ie, 8 weeks x 2 + 2 weeks [allowance of tumor assessment]). b: Duration of Response Rate (95% CI) is calculated using Kaplan-Meier method.

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.2.1.3.1 を引用）



	No. of Subjects	Events	Censored	Median DOR (95% CI)
Overall	19	73.7% (14)	26.3% (5)	5.6 months (3.7, 9.3)

図 2.5.4-6　201 試験における独立画像判定による奏効期間（奏効例）

CI = confidence interval, DOR = duration of response.

（添付資料5.3.5.2.2のFigure 14.2.1.3.1を引用）

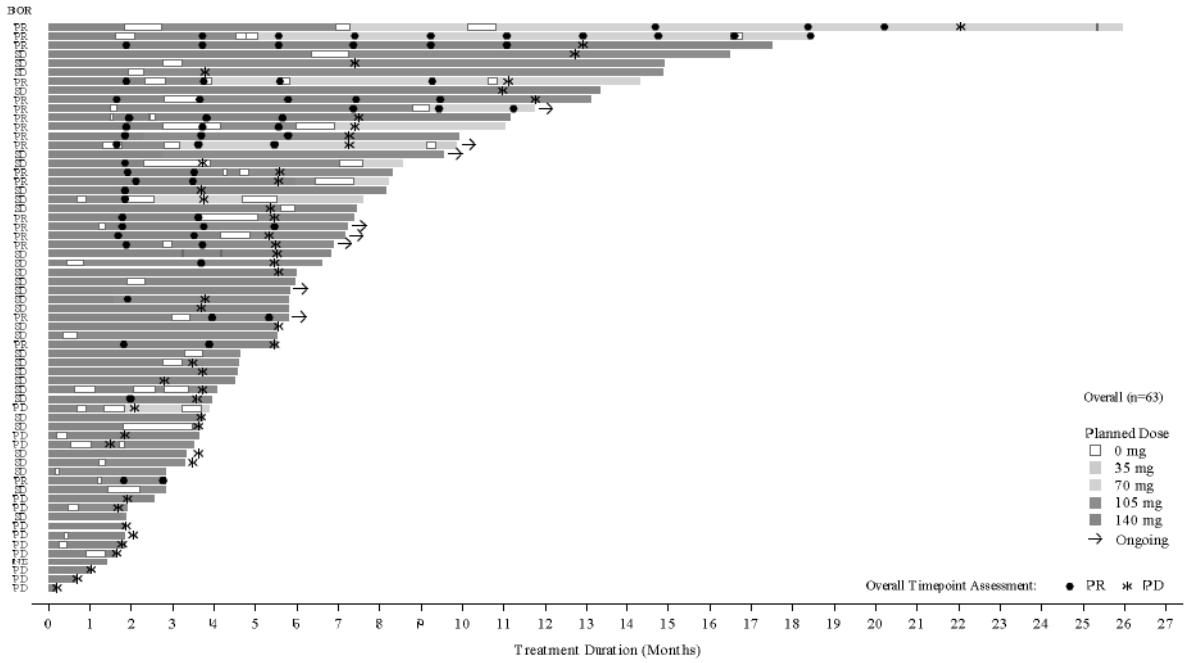


図 2.5.4-7　201 試験における被験者ごとの投与期間及び時点ごとの腫瘍評価（独立画像判定）（FAS）

BOR = best overall response, NE = not evaluable, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease.

（添付資料 5.3.5.2.2 の Figure 14.2.1.6.1 を引用）

独立画像判定による奏効例の奏効到達期間（TTR）の中央値（四分位範囲）は 1.87 ヵ月（1.77, 2.10）であり，本薬投与開始から速やかな奏効を示した（表 2.5.4-8）。

表 2.5.4-8　201 試験における独立画像判定による奏効到達期間（奏効例）

	N=19
Time to Response for Responders (months)	
n	19
Mean (SD)	3.01 (3.143)
Median	1.87
Q1, Q3	1.77, 2.10
Min, Max	1.6, 14.7

CI = confidence interval.

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.2.1.4.1 を引用）

2.5.4.3.2.2 無増悪生存期間（PFS）

2.5.4.3.2.2.1 独立画像判定による無増悪生存期間（PFS）

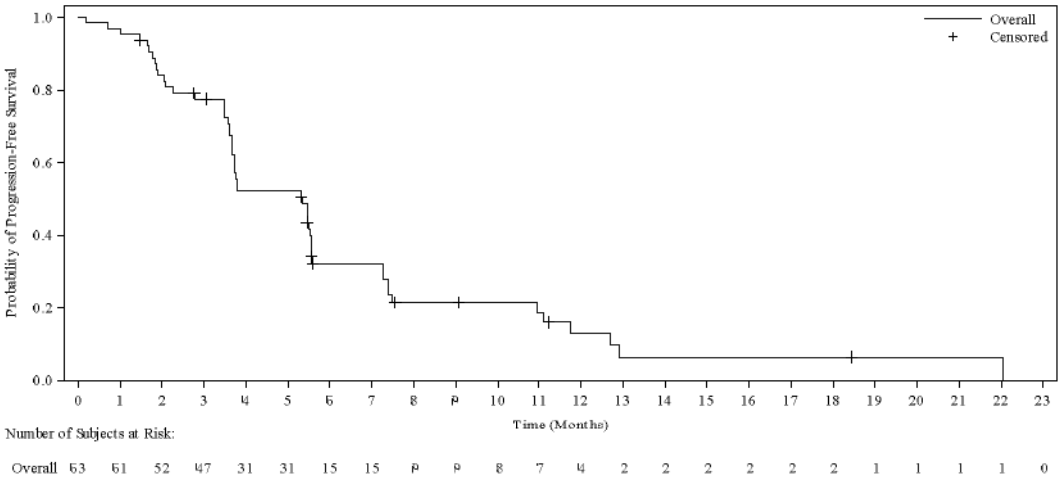
独立画像判定による PFS の中央値（95%CI）は 5.4 ヵ月（3.7，5.6）であった。3 ヵ月，6 ヵ月，9 ヵ月及び 12 ヵ月における無増悪生存率（95%CI）は，それぞれ 77.5%（64.9，86.0），32.1%（20.4，44.3），21.4%（11.5，33.3）及び12.8%（4.9，24.7）であった（表 2.5.4-9，図 2.5.4-8）。

表 2.5.4-9　201 試験における独立画像判定による無増悪生存期間（FAS）

	Overall (N=63)
Subjects with Events, n (%)	51 (81.0)
Progressive Disease	49 (77.8)
Death	2 (3.2)
Censored Subjects, n (%)	12 (19.0)
No Baseline Tumor Assessments	0
Subject Did Not Have Any Post-baseline Assessments	0
No Progression nor Death at the Time of Data Cut-off	10 (15.9)
New Anticancer Treatment Started	2 (3.2)
Death or Progression after More Than One Missed Visit/Tumor Assessment [a]	0
Progression-Free Survival (months)	
Median (95% CI)	5.4 (3.7, 5.6)
1st Quartile (95% CI)	3.5 (1.9, 3.7)
3rd Quartile (95% CI)	7.4 (5.6, 11.8)
Progression Free Survival Rate [b] (95% CI)	
At 3 Months	77.5 (64.9, 86.0)
At 6 Months	32.1 (20.4, 44.3)
At 9 Months	21.4 (11.5, 33.3)
At 12 Months	12.8 (4.9, 24.7)

CI = confidence interval.
a: More than one missed visit is defined if the duration between the last tumor assessment is longer than 126 days (ie, 8 weeks x 2 + 2 weeks [allowance of tumor assessment]). b: Progression-Free Survival Rate (95% CI) is calculated using Kaplan-Meier method.

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.2.1.2.1 を引用）



	No. of Subjects	Events	Censored	Median PFS (95% CI)
Overall	63	81.0% (51)	19.0% (12)	5.4 months (3.7, 5.6)

図 2.5.4-8　201 試験における独立画像判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier プロット（FAS）

CI = confidence interval, PFS = progression-free survival.　（添付資料 5.3.5.2.2 の Figure 14.2.1.2.1 を引用）

2.5.4.3.2.3 全生存期間（OS）

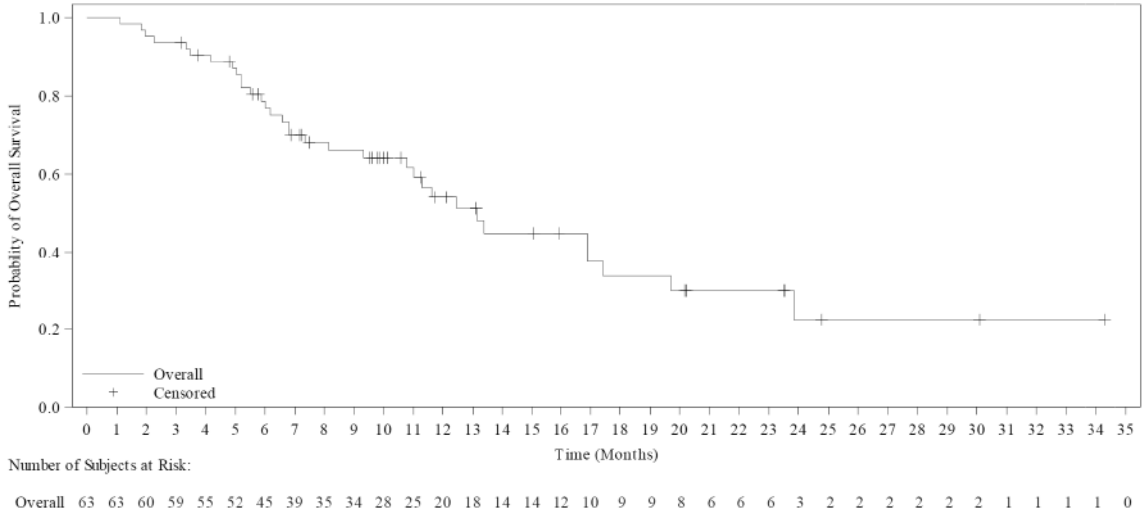
OS の中央値（95%CI）は 13.1 ヵ月（10.8, 17.4）であった。6 ヵ月，12 ヵ月，18 ヵ月及び 24 ヵ月における生存率（95%CI）は，それぞれ 78.7%（66.1，87.0），54.1%（39.3，66.7），33.6%（18.8，49.1）及び 22.4%（8.2，40.9）であった（表 2.5.4-10，図 2.5.4-9）。

表 2.5.4-10　201 試験における全生存期間（FAS）

	Overall (N=63)
Death before or on Data Cut-off, n (%)	33 (52.4)
Censored Subjects, n (%)	30 (47.6)
Alive at Data Cut-off	26 (41.3)
Lost to Follow-up	3 (4.8)
Withdrawal of Consent before Data Cut-off	1 (1.6)
Study Terminated by Sponsor	0
Overall Survival (months)	
Median (95% CI)	13.1 (10.8, 17.4)
Overall Survival Rate [a] (95% CI)	
At 6 Months	78.7 (66.1, 87.0)
At 12 Months	54.1 (39.3, 66.7)
At 18 Months	33.6 (18.8, 49.1)
At 24 Months	22.4 (8.2, 40.9)

CI = confidence interval.
a: Overall Survival Rate (95% CI) is calculated using Kaplan-Meier method.

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.2.1.6 を引用）



	No. of Subjects	Events	Censored	Median OS (95% CI)
Overall	63	52.4% (33)	47.6% (30)	13.1 months (10.8, 17.4)

図 2.5.4-9　201 試験における全生存期間の Kaplan-Meier プロット（FAS）

CI = confidence interval, OS = overall survival.　（添付資料 5.3.5.2.2 の Figure 14.2.1.7 を引用）

2.5.4.3.2.4 部分集団における結果の比較

201 試験における独立画像判定結果を用いて，各部分集団における ORR を検討した。その結果，本薬の ORR は，年齢，ECOG-PS，放射線治療歴や手術療法歴により大きな違いは認められなかった（表 2.5.4-11）。日本人集団の ORR は 25.0%（95% CI: 10.7, 44.9）であり，全体と同様であった。前化学療法の各レジメン数における ORR（95%CI）は，レジメン数が 1 で 39.1%（19.7，61.5），2 で 25.0%（8.7，49.1），3 以上で 25.0%（8.7，49.1）であった。前化学療法レジメン数が多い集団において，ORR が低下する傾向は認められるものの，本薬の ORR は高く，予後不良あるいは治療抵抗性の因子を有すると考えられる集団においても一定の有効性を示すものと推察された。また，性別で部分集団別の ORR に 15%以上の差がみられ，それぞれの ORR（95%CI）は，男性で 20.0%（7.7，38.6），女性で 39.4%（22.9，57.9）であった。これは，前化学療法のレジメン数が 1 レジメンの被験者が，男性で 20%（6/30 例）に対して女性で 51%（17/33 例）を占めることに起因すると考えられた。なお，原疾患の部位に関しては，肝門部領域胆管癌の例数が少なく，有効性の評価は困難であった。

胆道癌の一次治療として，ゲムシタビンとシスプラチンを併用する GC 療法が標準的な治療法として使用されている。日本においては GC 療法の他，ゲムシタビンと S-1 を併用した GS 療法や，GC 療法に S-1 を併用した GCS 療法が一次治療の標準治療として用いられている。また，二次治療としては S-1 単剤が実臨床において広く用いられている。このような背景のもと，201 試験における前治療として S-1 使用歴の有無による ORR への影響に関して検討した。S-1 使用歴のない集団における本薬の ORR は 38.2%（95% CI：22.2, 56.4）であり，S-1 使用歴のある集団においても ORR は 20.7%（95% CI：8.0, 39.7）であった。承認薬である S-1 治療歴のある集団に対しても，高い ORR を示したことから，いずれの集団に対しても本薬の臨床的有用性は高いと考えられる。

表 2.5.4-11　201 試験の部分集団における客観的奏効率（FAS）

	Overall (N=63)		
	N	Responder	ORR (95% CI) [a]
Overall	63	19	30.2 (19.2, 43.0)
Age Group			
< 65 years	43	13	30.2 (17.2, 46.1)
≥ 65 years	20	6	30.0 (11.9, 54.3)
Sex			
Male	30	6	20.0 (7.7, 38.6)
Female	33	13	39.4 (22.9, 57.9)
Race			
Japanese	28	7	25.0 (10.7, 44.9)
Chinese	35	12	34.3 (19.1, 52.2)
Regimen Number of Previous Anti-Cancer Medications [b]			
1	23	9	39.1 (19.7, 61.5)
2	20	5	25.0 (8.7, 49.1)
≥ 3	20	5	25.0 (8.7, 49.1)
Location of Primary Tumor			
Intrahepatic Cholangiocarcinoma	61	19	31.1 (19.9, 44.3)
Perihilar Cholangiocarcinoma	2	0	0.0 (0.0, 84.2)
ECOG Performance Status			
0	31	11	35.5 (19.2, 54.6)
1	32	8	25.0 (11.5, 43.4)
Any Previous Anti-Cancer Surgery			
Yes	40	13	32.5 (18.6, 49.1)
No	23	6	26.1 (10.2, 48.4)
Any Previous Anti-Cancer Radiotherapy			
Yes	13	3	23.1 (5.0, 53.8)
No	50	16	32.0 (19.5, 46.7)
Use of S-1 as Previous Anti-Cancer Medications [c]			
Yes	29	6	20.7 (8.0, 39.7)
By Regimen Number of Previous Anti-Cancer Medications [b]			
1	5	1	20.0 (0.5, 71.6)
2	13	3	23.1 (5.0, 53.8)
≥ 3	11	2	18.2 (2.3, 51.8)
No	34	13	38.2 (22.2, 56.4)
By Regimen Number of Previous Anti-Cancer Medications [b]			
1	18	8	44.4 (21.5, 69.2)
2	7	2	28.6 (3.7, 71.0)
≥ 3	9	3	33.3 (7.5, 70.1)

CI = confidence interval, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, ORR = objective response rate.
a: CI is calculated using the method of Clopper-Pearson. b: Anti-Cancer medications counted from previous anti-cancer medication data considering clinical perspective. c: S-1 used for locally advanced and metastatic setting, and used for adjuvant setting but early progression.

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.2.1.5 を引用）

2.5.4.3.3 日本人集団

201 試験における日本人集団の有効性については 2.7.3.6 項に示した。

2.5.4.3.4 有効性併合解析

101 試験 Part 2 及び 201 試験の *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌集団における有効性併合解析を行った。全体集団及び日本人集団における主治医判定による ORR は 33.3%（95% CI: 22.4, 45.7）及び 29.4%（95% CI: 15.1, 47.5）であった（表 2.5.4-12）。両試験の併合にあたっては，主治医判定を用い，CR 及び PR の判定には 4 週以降の評価での確定を必要とした。

表 2.5.4-12　101 試験 Part 2 及び 201 試験における主治医判定による客観的奏効率（有効性併合解析対象集団）

	Japanese (N=34)	Overall (N=69)
Best Overall Response (BOR), n (%)		
Complete Response (CR)	0	0
Partial Response (PR)	10 (29.4)	23 (33.3)
Stable Disease (SD) [a]	17 (50.0)	32 (46.4)
Unconfirmed Complete Response [b]	0	0
Unconfirmed Partial Response [b]	3 (8.8)	8 (11.6)
Non-CR/Non-PD [b]	0	0
Durable Stable Disease (dSD) [b]	7 (20.6)	12 (17.4)
Progressive Disease (PD)	7 (20.6)	14 (20.3)
Not Evaluable (NE)	0	0
Unknown (UNK)	0	0
Objective Response Rate (CR + PR), n (%)	10 (29.4)	23 (33.3)
95% CI of Objective Response Rate [c]	(15.1, 47.5)	(22.4, 45.7)

CI = confidence interval. The BOR of CR and PR require confirmation by a subsequent assessment of response at least 28 days later.
a: SD has to be achieved at >=7 weeks after the first dose. b: Subjects may be counted in multiple categories. c: Durable SD is SD lasting for >=23 weeks. d: CI is calculated using the method of Clopper-Pearson.

（添付資料5.3.5.3.2のTable 12.1を引用）

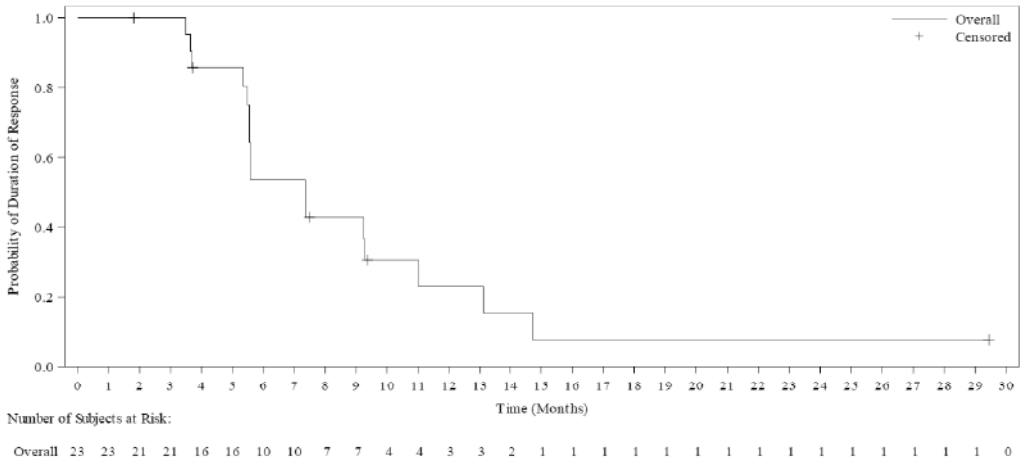
PR が認められた被験者（23 例）の DOR の中央値（95%CI）は 7.4 ヵ月（5.5，11.0）（範囲：1.8+，29.4+ヵ月［+は打ち切り例］）であり，持続性のある奏効を示した（表 2.5.4-13，図 2.5.4-10）。

表 2.5.4-13　101 試験 Part 2 及び 201 試験における主治医判定による奏効期間及び奏効持続率（有効性併合解析対象集団［奏効例］）

	N=23
Subjects with CR or PR as Best Overall Response, n (%)	23
Complete Response	0
Partial Response	23 (100.0)
Subjects with Events, n (%)	16 (69.6)
Progressive Disease	16 (69.6)
Death	0
Censored Subjects, n (%)	7 (30.4)
No Progression nor Death at the Time of Data Cut-off	6 (26.1)
New Anticancer Treatment Started	1 (4.3)
Death or Progression after More Than One Missed Visit/Tumor Assessment [a]	0
Duration of Response (months)	
Median (95% CI)	7.4 (5.5, 11.0)
Duration of Response Rate [b] (95% CI)	
At 3 Months	100.0 (NE, NE)
At 6 Months	53.6 (29.6, 72.6)
At 9 Months	42.9 (20.9, 63.2)
At 12 Months	23.0 (6.6, 45.0)

CI = confidence interval, NE = not evaluable.
a: More than one missed visit is defined if the duration between the last tumor assessment is longer than 126 days (ie. 8 weeks x 2 + 2 weeks [allowance of tumor assessment]). b: Duration of Response Rate (95% CI) is calculated using Kaplan-Meier method.

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 13.1 を引用）



	No. of Subjects	Events	Censored	Median DOR (95% CI)
Overall	23	69.6% (16)	30.4% (7)	7.4 months (5.5, 11.0)

図 2.5.4-10　101 試験 Part 2 及び 201 試験における主治医判定による奏効期間（有効性併合解析対象集団［奏効例］）

DOR = duration of response.

（添付資料5.3.5.3.2のFigure 13.1を引用）

2.5.4.4 有効性のまとめ

101 試験において，胆管癌 6 例中 5 例で奏効（83.3%）が認められた。胆管癌を対象とした 201 試験において，主要評価項目の ORR は 30.2%（90% CI: 20.7, 41.0）であり，90%信頼区間の下限値が事前に設定した 15%を上回った。また，日本人集団の本薬の有効性（25.0%）は，概して全体集団と同様の傾向を示しており，本薬の有効性が示された。なお，101 試験 Part 2 及び 201 試験の胆管癌集団における有効性併合解析の結果，全体集団及び日本人集団における ORR は 33.3%（95% CI: 22.4, 45.7）及び 29.4%（95% CI: 15.1, 47.5）であった。

以上より，本薬は *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌に対し有効であると判断した。

2.5.5 安全性の概括評価

本薬の安全性は，*FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌を対象に本薬 140 mg QD が投与された 101 試験及び 201 試験に基づき評価した。個別の試験における安全性の詳細については 2.7.6 項を参照のこと。

また，併合解析として，これら 2 試験の胆管癌症例を対象として，胆管癌集団（日本人，中国人，全体［日本人及び中国人］）について検討を行った。

本項では主に胆管癌集団の併合解析結果を記載する。非胆管癌集団，日本人及び中国人集団の安全性の詳細については 2.7.4 項を参照のこと。

2.5.5.1 安全性の評価方法

本項では，101 試験及び 201 試験の安全性の評価方法の概略を示す。

2.5.5.1.1 安全性解析対象集団

101 試験及び 201 試験においては，1 回以上の治験薬投与を受けた被験者を対象とした。

2.5.5.1.2 安全性評価項目

101 試験及び 201 試験の安全性評価項目を表 2.5.5-1 に示した。101 試験及び 201 試験における安全性評価項目は同じである。

表 2.5.5-1 安全性評価項目（101 試験及び 201 試験）

101 試験	201 試験
有害事象 重篤な有害事象 臨床検査 ・ 血液学的検査 ・ 血液生化学検査 ・ 血液凝固能検査 ・ 尿検査 バイタルサイン ・ 血圧 ・ 脈拍数 ・ 呼吸数 ・ 体温 ・ 体重 身体所見	有害事象 重篤な有害事象 臨床検査 ・ 血液学的検査 ・ 血液生化学検査 ・ 血液凝固能検査 ・ 尿検査 バイタルサイン ・ 血圧 ・ 脈拍数 ・ 呼吸数 ・ 体温 ・ 体重 身体所見

表 2.5.5-1　安全性評価項目（101 試験及び 201 試験）

12 誘導心電図 その他 ・ 眼科検査 ・ 経皮的動脈血酸素飽和度 ・ ECOG-PS ・ ウイルス検査（スクリーニングのみ） ・ 妊娠検査	12 誘導心電図 その他 ・ 眼科検査 ・ 経皮的動脈血酸素飽和度 ・ ECOG-PS ・ ウイルス検査（スクリーニングのみ） ・ 妊娠検査

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, PS = performance status.

2.5.5.1.3 集計方法

本薬の臨床試験では，症例報告書に記載された有害事象名は MedDRA を用いて基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）に読み替えた。有害事象の重症度評価には CTCAE を用い，2 試験ともに CTCAE v4.03 を用いた。

2.5.5.2 休薬及び減量方法

101 試験及び 201 試験における休薬・減量基準を表 2.5.5-2 に示した。101 試験及び 201 試験における休薬及び減量基準は概ね同じであるが，201 試験では，眼毒性（角膜及び網膜異常）を除く忍容できない Grade 2 の副作用発現時には，初回減量（140 mg から 105 mg）に関しては休薬せずに減量できる規定とした。

表 2.5.5-2　休薬・減量基準（101 試験及び 201 試験）

	101 試験		201 試験	
毒性	基準	管理	基準	管理
血液毒性	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬後，休薬前と同一投与量で再開する	Grade 3	Grade 0–2 に回復するまで休薬し，同一用量で再開する
	Grade 4	Grade 2 以下に回復するまで休薬後，1 段階減量して再開する	Grade 4	Grade 0–2 に回復するまで休薬し，一段階減量して再開する
非血液毒性	忍容できない Grade 2 又は Grade 3	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬後，1 段階減量して再開する	忍容できない Grade 2 又は Grade 3	Grade 0–1 又はベースラインに回復するまで休薬し，一段階減量して再開する （眼毒性［角膜及び網膜異常］を除く忍容できない Grade 2 と判断された場合には，初回減量［140 mg から 105 mg）に関しては休薬せずに減量できる）
	Grade 4	投与中止	Grade 4	投与中止

2.5.5.3 暴露状況

2 試験の併合解析における暴露状況を表 2.5.5-3 に示した。

表 2.5.5-3　暴露状況の要約（安全性併合解析対象集団）

	胆管癌集団			非胆管癌集団	全体集団		
	日本人 34 例	中国人 35 例	全体 69 例	日本人 13 例	日本人 47 例	中国人 35 例	全体 82 例
投与期間（月）							
中央値	5.06	6.21	5.78	1.64	3.88	6.21	4.75
最小値，最大値	0.2, 34.0	1.4, 17.5	0.2, 34.0	0.5, 4.9	0.2, 34.0	1.4, 17.5	0.2, 34.0
相対用量強度（%）							
中央値	81.371	85.114	82.386	84.649	82.241	85.114	82.443
最小値，最大値	39.39, 100.00	54.84, 100.00	39.39, 100.00	47.95, 100.00	39.39, 100.00	54.84, 100.00	39.39, 100.00

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 4.1.1 を引用）

2.5.5.4 有害事象

2.5.5.4.1 比較的よくみられる有害事象

安全性併合解析対象集団における主な有害事象（胆管癌集団［全体］又は全体集団［全体］のいずれかの集団で発現率が 10%以上）を表 2.5.5-4 に示した。

胆管癌集団で発現率が 20%以上の有害事象は，高リン血症（82.6%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（49.3%），下痢（39.1%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（30.4%），口内炎（27.5%），爪囲炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 26.1%），発熱（23.2%），口内乾燥，血中クレアチニン増加，リパーゼ増加（各 21.7%）であった。

全体集団で発現率が 20%以上の有害事象は，高リン血症（85.4%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（47.6%），下痢（37.8%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（31.7%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（29.3%），爪囲炎（28.0%），口内炎（26.8%），血中クレアチニン増加（25.6%），味覚不全（23.2%），血中アルカリホスファターゼ増加（22.0%），口内乾燥，発熱，食欲減退（各 20.7%）であった。

表 2.5.5-4　主な有害事象（安全性併合解析対象集団）

器官別大分類 基本語	胆管癌集団 日本人 34 例 n (%)	胆管癌集団 中国人 35 例 n (%)	胆管癌集団 全体 69 例 n (%)	非胆管癌集団 日本人 13 例 n (%)	全体集団 日本人 47 例 n (%)	全体集団 中国人 35 例 n (%)	全体集団 全体 82 例 n (%)
全ての有害事象	34 (100.0)	35 (100.0)	69 (100.0)	13 (100.0)	47 (100.0)	35 (100.0)	82 (100.0)
血液およびリンパ系障害	2 (5.9)	11 (31.4)	13 (18.8)	5 (38.5)	7 (14.9)	11 (31.4)	18 (22.0)
貧血	1 (2.9)	4 (11.4)	5 (7.2)	5 (38.5)	6 (12.8)	4 (11.4)	10 (12.2)
眼障害	25 (73.5)	29 (82.9)	54 (78.3)	4 (30.8)	29 (61.7)	29 (82.9)	58 (70.7)
角膜炎	8 (23.5)	5 (14.3)	13 (18.8)	1 (7.7)	9 (19.1)	5 (14.3)	14 (17.1)
ドライアイ	8 (23.5)	3 (8.6)	11 (15.9)	1 (7.7)	9 (19.1)	3 (8.6)	12 (14.6)
黄斑浮腫	5 (14.7)	2 (5.7)	7 (10.1)	2 (15.4)	7 (14.9)	2 (5.7)	9 (11.0)
角膜上皮欠損	1 (2.9)	7 (20.0)	8 (11.6)	0	1 (2.1)	7 (20.0)	8 (9.8)
眼球乾燥症	0	8 (22.9)	8 (11.6)	0	0	8 (22.9)	8 (9.8)
胃腸障害	31 (91.2)	24 (68.6)	55 (79.7)	11 (84.6)	42 (89.4)	24 (68.6)	66 (80.5)
下痢	16 (47.1)	11 (31.4)	27 (39.1)	4 (30.8)	20 (42.6)	11 (31.4)	31 (37.8)
口内炎	17 (50.0)	2 (5.7)	19 (27.5)	3 (23.1)	20 (42.6)	2 (5.7)	22 (26.8)
口内乾燥	7 (20.6)	8 (22.9)	15 (21.7)	2 (15.4)	9 (19.1)	8 (22.9)	17 (20.7)
便秘	5 (14.7)	4 (11.4)	9 (13.0)	3 (23.1)	8 (17.0)	4 (11.4)	12 (14.6)
嘔吐	5 (14.7)	3 (8.6)	8 (11.6)	3 (23.1)	8 (17.0)	3 (8.6)	11 (13.4)
悪心	8 (23.5)	0	8 (11.6)	2 (15.4)	10 (21.3)	0	10 (12.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (50.0)	8 (22.9)	25 (36.2)	7 (53.8)	24 (51.1)	8 (22.9)	32 (39.0)
発熱	12 (35.3)	4 (11.4)	16 (23.2)	1 (7.7)	13 (27.7)	4 (11.4)	17 (20.7)
感染症および寄生虫症	18 (52.9)	20 (57.1)	38 (55.1)	6 (46.2)	24 (51.1)	20 (57.1)	44 (53.7)
爪囲炎	15 (44.1)	3 (8.6)	18 (26.1)	5 (38.5)	20 (42.6)	3 (8.6)	23 (28.0)
臨床検査	26 (76.5)	32 (91.4)	58 (84.1)	10 (76.9)	36 (76.6)	32 (91.4)	68 (82.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (20.6)	14 (40.0)	21 (30.4)	5 (38.5)	12 (25.5)	14 (40.0)	26 (31.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (11.8)	14 (40.0)	18 (26.1)	6 (46.2)	10 (21.3)	14 (40.0)	24 (29.3)
血中クレアチニン増加	7 (20.6)	8 (22.9)	15 (21.7)	6 (46.2)	13 (27.7)	8 (22.9)	21 (25.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (8.8)	10 (28.6)	13 (18.8)	5 (38.5)	8 (17.0)	10 (28.6)	18 (22.0)
リパーゼ増加	10 (29.4)	5 (14.3)	15 (21.7)	1 (7.7)	11 (23.4)	5 (14.3)	16 (19.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (11.8)	5 (14.3)	9 (13.0)	2 (15.4)	6 (12.8)	5 (14.3)	11 (13.4)
白血球数減少	1 (2.9)	9 (25.7)	10 (14.5)	1 (7.7)	2 (4.3)	9 (25.7)	11 (13.4)
好中球数減少	3 (8.8)	7 (20.0)	10 (14.5)	0	3 (6.4)	7 (20.0)	10 (12.2)
血小板数減少	2 (5.9)	6 (17.1)	8 (11.6)	1 (7.7)	3 (6.4)	6 (17.1)	9 (11.0)
代謝および栄養障害	28 (82.4)	32 (91.4)	60 (87.0)	13 (100.0)	41 (87.2)	32 (91.4)	73 (89.0)
高リン血症	27 (79.4)	30 (85.7)	57 (82.6)	13 (100.0)	40 (85.1)	30 (85.7)	70 (85.4)
食欲減退	9 (26.5)	2 (5.7)	11 (15.9)	6 (46.2)	15 (31.9)	2 (5.7)	17 (20.7)
低ナトリウム血症	1 (2.9)	8 (22.9)	9 (13.0)	0	1 (2.1)	8 (22.9)	9 (11.0)
高カルシウム血症	3 (8.8)	5 (14.3)	8 (11.6)	0	3 (6.4)	5 (14.3)	8 (9.8)