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			非胆管癌集団	全体集団		
	日本人 34 例 n (%)	中国人 35 例 n (%)	全体 69 例 n (%)	日本人 13 例 n (%)	日本人 47 例 n (%)	中国人 35 例 n (%)	全体 82 例 n (%)
高尿酸血症	3 (8.8)	4 (11.4)	7 (10.1)	1 (7.7)	4 (8.5)	4 (11.4)	8 (9.8)
低リン血症	3 (8.8)	4 (11.4)	7 (10.1)	0	3 (6.4)	4 (11.4)	7 (8.5)
筋骨格系および結合組織障害	12 (35.3)	7 (20.0)	19 (27.5)	2 (15.4)	14 (29.8)	7 (20.0)	21 (25.6)
関節痛	5 (14.7)	3 (8.6)	8 (11.6)	0	5 (10.6)	3 (8.6)	8 (9.8)
神経系障害	15 (44.1)	6 (17.1)	21 (30.4)	6 (46.2)	21 (44.7)	6 (17.1)	27 (32.9)
味覚不全	11 (32.4)	2 (5.7)	13 (18.8)	6 (46.2)	17 (36.2)	2 (5.7)	19 (23.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	10 (29.4)	12 (34.3)	22 (31.9)	2 (15.4)	12 (25.5)	12 (34.3)	24 (29.3)
鼻出血	6 (17.6)	4 (11.4)	10 (14.5)	1 (7.7)	7 (14.9)	4 (11.4)	11 (13.4)
皮膚および皮下組織障害	28 (82.4)	28 (80.0)	56 (81.2)	9 (69.2)	37 (78.7)	28 (80.0)	65 (79.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	20 (58.8)	14 (40.0)	34 (49.3)	5 (38.5)	25 (53.2)	14 (40.0)	39 (47.6)
爪変色	4 (11.8)	8 (22.9)	12 (17.4)	1 (7.7)	5 (10.6)	8 (22.9)	13 (15.9)
爪甲剥離症	7 (20.6)	5 (14.3)	12 (17.4)	0	7 (14.9)	5 (14.3)	12 (14.6)
爪床出血	7 (20.6)	3 (8.6)	10 (14.5)	0	7 (14.9)	3 (8.6)	10 (12.2)
脱毛症	5 (14.7)	4 (11.4)	9 (13.0)	0	5 (10.6)	4 (11.4)	9 (11.0)
爪甲脱落症	3 (8.8)	5 (14.3)	8 (11.6)	1 (7.7)	4 (8.5)	5 (14.3)	9 (11.0)
皮膚乾燥	6 (17.6)	1 (2.9)	7 (10.1)	1 (7.7)	7 (14.9)	1 (2.9)	8 (9.8)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MedDRA Version 26.0
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%以上の有害事象を記載
（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.2.1 を引用）

安全性併合解析対象集団における主な副作用（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 2.5.5-5 に示した。

胆管癌集団で発現率が 20%以上の副作用は，高リン血症（82.6%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（49.3%），下痢（33.3%），爪囲炎（26.1%），口内炎（24.6%）であった。

全体集団で発現率が 20%以上の副作用は，高リン血症（85.4%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（47.6%），下痢（30.5%），爪囲炎（26.8%），口内炎（24.4%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，味覚不全（各 20.7%）であった。

表 2.5.5-5　主な副作用（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 (%)
全ての副作用	32 (94.1)	35 (100.0)	67 (97.1)	13 (100.0)	45 (95.7)	35 (100.0)	80 (97.6)
眼障害	23 (67.6)	27 (77.1)	50 (72.5)	4 (30.8)	27 (57.4)	27 (77.1)	54 (65.9)
ドライアイ	7 (20.6)	2 (5.7)	9 (13.0)	1 (7.7)	8 (17.0)	2 (5.7)	10 (12.2)
角膜炎	4 (11.8)	5 (14.3)	9 (13.0)	1 (7.7)	5 (10.6)	5 (14.3)	10 (12.2)
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	27 (79.4)	20 (57.1)	47 (68.1)	7 (53.8)	34 (72.3)	20 (57.1)	54 (65.9)
下痢	13 (38.2)	10 (28.6)	23 (33.3)	2 (15.4)	15 (31.9)	10 (28.6)	25 (30.5)
口内炎	15 (44.1)	2 (5.7)	17 (24.6)	3 (23.1)	18 (38.3)	2 (5.7)	20 (24.4)
口内乾燥	6 (17.6)	7 (20.0)	13 (18.8)	2 (15.4)	8 (17.0)	7 (20.0)	15 (18.3)
感染症および寄生虫症	16 (47.1)	8 (22.9)	24 (34.8)	4 (30.8)	20 (42.6)	8 (22.9)	28 (34.1)
爪囲炎	15 (44.1)	3 (8.6)	18 (26.1)	4 (30.8)	19 (40.4)	3 (8.6)	22 (26.8)
臨床検査	16 (47.1)	26 (74.3)	42 (60.9)	5 (38.5)	21 (44.7)	26 (74.3)	47 (57.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.9)	11 (31.4)	13 (18.8)	4 (30.8)	6 (12.8)	11 (31.4)	17 (20.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	10 (28.6)	11 (15.9)	5 (38.5)	6 (12.8)	10 (28.6)	16 (19.5)
血中クレアチニン増加	7 (20.6)	4 (11.4)	11 (15.9)	4 (30.8)	11 (23.4)	4 (11.4)	15 (18.3)
リパーゼ増加	6 (17.6)	5 (14.3)	11 (15.9)	1 (7.7)	7 (14.9)	5 (14.3)	12 (14.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	6 (17.1)	6 (8.7)	3 (23.1)	3 (6.4)	6 (17.1)	9 (11.0)
白血球数減少	1 (2.9)	8 (22.9)	9 (13.0)	0	1 (2.1)	8 (22.9)	9 (11.0)
好中球数減少	2 (5.9)	6 (17.1)	8 (11.6)	0	2 (4.3)	6 (17.1)	8 (9.8)
血小板数減少	1 (2.9)	6 (17.1)	7 (10.1)	0	1 (2.1)	6 (17.1)	7 (8.5)
代謝および栄養障害	27 (79.4)	32 (91.4)	59 (85.5)	13 (100.0)	40 (85.1)	32 (91.4)	72 (87.8)
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	7 (20.6)	0	7 (10.1)	2 (15.4)	9 (19.1)	0	9 (11.0)
高尿酸血症	3 (8.8)	4 (11.4)	7 (10.1)	1 (7.7)	4 (8.5)	4 (11.4)	8 (9.8)
高カルシウム血症	3 (8.8)	4 (11.4)	7 (10.1)	0	3 (6.4)	4 (11.4)	7 (8.5)
神経系障害	12 (35.3)	6 (17.1)	18 (26.1)	5 (38.5)	17 (36.2)	6 (17.1)	23 (28.0)
味覚不全	10 (29.4)	2 (5.7)	12 (17.4)	5 (38.5)	15 (31.9)	2 (5.7)	17 (20.7)
皮膚および皮下組織障害	28 (82.4)	28 (80.0)	56 (81.2)	9 (69.2)	37 (78.7)	28 (80.0)	65 (79.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	20 (58.8)	14 (40.0)	34 (49.3)	5 (38.5)	25 (53.2)	14 (40.0)	39 (47.6)
爪変色	4 (11.8)	8 (22.9)	12 (17.4)	1 (7.7)	5 (10.6)	8 (22.9)	13 (15.9)
爪甲剥離症	7 (20.6)	5 (14.3)	12 (17.4)	0	7 (14.9)	5 (14.3)	12 (14.6)
脱毛症	5 (14.7)	4 (11.4)	9 (13.0)	0	5 (10.6)	4 (11.4)	9 (11.0)
爪床出血	6 (17.6)	3 (8.6)	9 (13.0)	0	6 (12.8)	3 (8.6)	9 (11.0)
皮膚乾燥	6 (17.6)	1 (2.9)	7 (10.1)	1 (7.7)	7 (14.9)	1 (2.9)	8 (9.8)

表 2.5.5-5　主な副作用（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		
器官別大分類 基本語	日本人 34 例 n (%)	中国人 35 例 n (%)	全体 69 例 n (%)	日本人 13 例 n (%)	日本人 47 例 n (%)	中国人 35 例 n (%)	全体 82 例 n (%)
爪甲脱落症	2 (5.9)	5 (14.3)	7 (10.1)	1 (7.7)	3 (6.4)	5 (14.3)	8 (9.8)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MedDRA Version 26.0
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%以上の副作用を記載
（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.2.2 を引用）

2.5.5.4.2 Grade 3 以上の有害事象及び副作用

安全性併合解析対象集団における主な Grade 3 以上の有害事象（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 3%以上）を表 2.5.5-6 に示した。

胆管癌集団で発現率が 3%以上の Grade 3 以上の有害事象は，リパーゼ増加（10.1%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（7.2%），肝機能異常，低ナトリウム血症（各 5.8%），高リン血症，低リン血症（各 4.3%）であった。

全体集団で発現率が 3%以上の Grade 3 以上の有害事象は，リパーゼ増加（8.5%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（7.3%），貧血，肝機能異常，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，低ナトリウム血症（各 4.9%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，高リン血症，食欲減退，低リン血症（各 3.7%）であった。

表 2.5.5-6　主な Grade 3 以上の有害事象（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			非胆管癌集団	全体集団		
	日本人 34 例 n (%)	中国人 35 例 n (%)	全体 69 例 n (%)	日本人 13 例 n (%)	日本人 47 例 n (%)	中国人 35 例 n (%)	全体 82 例 n (%)
全ての Grade 3 以上の有害事象	21 (61.8)	18 (51.4)	39 (56.5)	7 (53.8)	28 (59.6)	18 (51.4)	46 (56.1)
血液およびリンパ系障害	1 (2.9)	2 (5.7)	3 (4.3)	2 (15.4)	3 (6.4)	2 (5.7)	5 (6.1)
貧血	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	2 (15.4)	3 (6.4)	1 (2.9)	4 (4.9)
肝胆道系障害	5 (14.7)	3 (8.6)	8 (11.6)	1 (7.7)	6 (12.8)	3 (8.6)	9 (11.0)
肝機能異常	2 (5.9)	2 (5.7)	4 (5.8)	0	2 (4.3)	2 (5.7)	4 (4.9)
臨床検査	9 (26.5)	7 (20.0)	16 (23.2)	3 (23.1)	12 (25.5)	7 (20.0)	19 (23.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	2 (15.4)	3 (6.4)	1 (2.9)	4 (4.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	1 (7.7)	2 (4.3)	1 (2.9)	3 (3.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	2 (15.4)	3 (6.4)	1 (2.9)	4 (4.9)
リパーゼ増加	5 (14.7)	2 (5.7)	7 (10.1)	0	5 (10.6)	2 (5.7)	7 (8.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (8.8)	2 (5.7)	5 (7.2)	1 (7.7)	4 (8.5)	2 (5.7)	6 (7.3)
代謝および栄養障害	6 (17.6)	6 (17.1)	12 (17.4)	2 (15.4)	8 (17.0)	6 (17.1)	14 (17.1)
高リン血症	2 (5.9)	1 (2.9)	3 (4.3)	0	2 (4.3)	1 (2.9)	3 (3.7)
食欲減退	2 (5.9)	0	2 (2.9)	1 (7.7)	3 (6.4)	0	3 (3.7)
低ナトリウム血症	1 (2.9)	3 (8.6)	4 (5.8)	0	1 (2.1)	3 (8.6)	4 (4.9)
低リン血症	2 (5.9)	1 (2.9)	3 (4.3)	0	2 (4.3)	1 (2.9)	3 (3.7)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MedDRA Version 26.0
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 3%以上の Grade 3 以上の有害事象を記載
（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.2.1 を引用）

安全性併合解析対象集団における主な Grade 3 以上の副作用（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 3%以上）を表 2.5.5-7 に示した。

胆管癌集団で発現率が 3%以上の Grade 3 以上の副作用は，リパーゼ増加（7.2%），高リン血症（4.3%）であった。

全体集団で発現率が 3%以上の Grade 3 以上の副作用は，リパーゼ増加（6.1%），高リン血症（3.7%）であった。

表 2.5.5-7　主な Grade 3 以上の副作用（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 Grade 3 以上の副作用	8 (23.5)	11 (31.4)	19 (27.5)	1 (7.7)	9 (19.1)	11 (31.4)	20 (24.4)
臨床検査	3 (8.8)	5 (14.3)	8 (11.6)	1 (7.7)	4 (8.5)	5 (14.3)	9 (11.0)
リパーゼ増加	3 (8.8)	2 (5.7)	5 (7.2)	0	3 (6.4)	2 (5.7)	5 (6.1)
代謝および栄養障害	3 (8.8)	1 (2.9)	4 (5.8)	0	3 (6.4)	1 (2.9)	4 (4.9)
高リン血症	2 (5.9)	1 (2.9)	3 (4.3)	0	2 (4.3)	1 (2.9)	3 (3.7)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MedDRA Version 26.0
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 3%以上の Grade 3 以上の有害事象を記載
（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.2.2 を引用）

2.5.5.4.3 死亡

死亡に至った有害事象は，201 試験の 63 例中 4 例に報告され，死亡（2 例），心筋虚血及び多臓器機能不全症候群（各 1 例）であった。死亡に至った副作用は認められなかった。

2.5.5.4.4 重篤な有害事象

胆管癌集団で 2 例以上にみられた重篤な有害事象は，肝機能異常（3 例［4.3%］），死亡，胆管炎，癌疼痛（各 2 例［2.9%］）であった。このうち，日本人のみにみられた重篤な有害事象は胆管炎であった。

全体集団で 2 例以上にみられた重篤な有害事象は，肝機能異常（3 例［3.7%］），死亡，発熱，胆管炎，肺炎，食欲減退，癌疼痛（各 2 例［2.4%］）であった。このうち，日本人のみにみられた重篤な有害事象は発熱，胆管炎，食欲減退であった。

2.5.5.4.5 投与中止に至った有害事象

胆管癌集団又は全体集団で 2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象はみられなかった。

2.5.5.4.6 減量に至った有害事象

胆管癌集団で 2 例以上にみられた減量に至った有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群（10 例［14.5%］），爪囲炎（6 例［8.7%］），高リン血症（4 例［5.8%］），角膜上皮欠損，角膜炎，網膜剥離，下痢（各 3 例［4.3%］），角膜混濁，霧視，爪床出血，爪痛，爪甲剥離症，口内炎（各 2 例［2.9%］）であった。このうち，日本人のみにみられた減量に至った有害事象は爪囲炎，下痢，口内炎，爪床出血，爪甲剥離症であった。

全体集団で 2 例以上にみられた減量に至った有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群（11 例［13.4%］），爪囲炎（6 例［7.3%］），高リン血症（4 例［4.9%］），角膜上皮欠損，角膜炎，網膜剥離，下痢，口内炎（各 3 例［3.7%］），角膜混濁，霧視，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，食欲減退，爪床出血，爪痛，爪甲剥離症（各 2 例［2.4%］）であった。このうち，日本人のみにみられた減量に至った有害事象は，爪囲炎，下痢，口内炎，アスパラギン酸アミ

ノトランスフェラーゼ増加，食欲減退，爪床出血，爪甲剥離症であった。

2.5.5.4.7 休薬に至った有害事象

胆管癌集団で 2 例以上にみられた休薬に至った有害事象は，悪心，口内炎，発熱（各 3 例［4.3%］），角膜混濁，網膜下液，胆管炎，肝機能異常，COVID-19，爪囲炎，血小板数減少，食欲減退，手掌・足底発赤知覚不全症候群，爪甲剥離症（各 2 例［2.9%］）であった。このうち，日本人のみにみられた休薬に至った有害事象は，悪心，口内炎，胆管炎，爪囲炎，食欲減退であった。

全体集団で発現率が 2 例以上にみられた休薬に至った有害事象は，悪心，口内炎，発熱，食欲減退（各 4 例［4.9%］），手掌・足底発赤知覚不全症候群（3 例［3.7%］），角膜混濁，網膜下液，胆管炎，肝機能異常，COVID-19，爪囲炎，肺炎，血小板数減少，爪甲剥離症（各 2 例［2.4%］）であった。このうち，日本人のみにみられた休薬に至った有害事象は，悪心，口内炎，食欲減退，胆管炎，爪囲炎であった。

2.5.5.4.8 特に注目すべき有害事象

本薬の臨床試験において FGFR 阻害に起因する血中リン酸塩濃度上昇による高リン血症が高い発現率で報告されている。また，本薬の非臨床毒性試験において血中リン酸塩濃度上昇に伴う石灰沈着や FGFR 阻害に起因する角膜上皮の菲薄化が認められており，臨床試験では，網膜，角膜及び水晶体に影響を及ぼす眼障害に関連する有害事象が報告されている。このうち，網膜症（網膜剥離，黄斑症を含む），角膜障害（角膜混濁，角膜炎を含む）及び白内障は視覚障害，目の乾燥，充血，痛みなどの症状や徴候をもたらす可能性がある。さらに，臨床試験において皮膚障害に関する有害事象（手掌・足底発赤知覚不全症候群，爪囲炎など）が高い発現率で報告されている。

これまでに報告されている本薬の安全性データ及び類薬で報告されているリスク（Kommalapati, et al., 2021）に基づき，特に注目すべき有害事象を「高リン血症」，「眼障害」及び「皮膚障害」と定義し，安全性併合解析対象集団を対象に評価した。MedDRA の器官別大分類（SOC）又は基本語（PT）を用いて，これらの事象を事前に規定し，治験薬との因果関係にかかわらず，詳細な情報を収集した。

- 高リン血症（Hyperphosphatemia）；MedDRA PT が「高リン血症」又は「血中リン増加」
- 眼障害（Ocular disorders）；MedDRA SOC「眼障害」に含まれる事象（PT）
- 皮膚障害（Skin disorders）；MedDRA SOC「皮膚および皮下組織障害」に含まれる事象（PT）

特に注目すべき有害事象の概要を表 2.5.5-8 に示した。

表 2.5.5-8　特に注目すべき有害事象の概要（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 n (%)	中国人 35 例 n (%)	全体 69 例 n (%)	日本人 13 例 n (%)	日本人 47 例 n (%)	中国人 35 例 n (%)	全体 82 例 n (%)
有害事象							
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)
眼障害	26 (76.5)	29 (82.9)	55 (79.7)	4 (30.8)	30 (63.8)	29 (82.9)	59 (72.0)
皮膚障害	29 (85.3)	28 (80.0)	57 (82.6)	12 (92.3)	41 (87.2)	28 (80.0)	69 (84.1)
副作用							
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)
眼障害	23 (67.6)	27 (77.1)	50 (72.5)	4 (30.8)	27 (57.4)	27 (77.1)	54 (65.9)
皮膚障害	29 (85.3)	28 (80.0)	57 (82.6)	11 (84.6)	40 (85.1)	28 (80.0)	68 (82.9)
Grade 3 以上の有害事象							
高リン血症	2 (5.9)	1 (2.9)	3 (4.3)	0	2 (4.3)	1 (2.9)	3 (3.7)
眼障害	1 (2.9)	2 (5.7)	3 (4.3)	1 (7.7)	2 (4.3)	2 (5.7)	4 (4.9)
皮膚障害	2 (5.9)	0	2 (2.9)	1 (7.7)	3 (6.4)	0	3 (3.7)
重篤な有害事象							
高リン血症	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0
皮膚障害	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象							
高リン血症	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
皮膚障害	0	0	0	0	0	0	0
減量に至った有害事象							
高リン血症	2 (5.9)	2 (5.7)	4 (5.8)	0	2 (4.3)	2 (5.7)	4 (4.9)
眼障害	6 (17.6)	11 (31.4)	17 (24.6)	0	6 (12.8)	11 (31.4)	17 (20.7)
皮膚障害	12 (35.3)	5 (14.3)	17 (24.6)	1 (7.7)	13 (27.7)	5 (14.3)	18 (22.0)
休薬に至った有害事象							
高リン血症	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	1 (2.9)	7 (20.0)	8 (11.6)	2 (15.4)	3 (6.4)	7 (20.0)	10 (12.2)
皮膚障害	4 (11.8)	3 (8.6)	7 (10.1)	1 (7.7)	5 (10.6)	3 (8.6)	8 (9.8)

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.10.1.1 を引用）

2.5.5.4.8.1 高リン血症

胆管癌集団で高リン血症の発現率は 82.6%，Grade 3 以上の高リン血症の発現率は 4.3%であった。死亡に至った高リン血症はみられなかった。重篤な高リン血症，投与中止に至った高リン血症及び休薬に至った高リン血症はみられなかった。減量に至った高リン血症の発現率は 5.8%であった。

全体集団で高リン血症の発現率は 85.4%，Grade 3 以上の高リン血症の発現率は 3.7%であった。死亡に至った高リン血症はみられなかった。重篤な高リン血症，投与中止に至った高リン血症及び休薬に至った高リン血症はみられなかった。減量に至った高リン血症の発現率は 4.9%であった。

2.5.5.4.8.2 眼障害

胆管癌集団で眼障害の発現率は 79.7%，Grade 3 以上の眼障害の発現率は 4.3%であった。死亡に至った眼障害及び重篤な眼障害はみられなかった。投与中止に至った眼障害の発現率は 1.4%，減量に至った眼障害の発現率は 24.6%，休薬に至った眼障害の発現率は 11.6%であった。

全体集団で眼障害の発現率は 72.0%，Grade 3 以上の眼障害の発現率は 4.9%であった。死亡に至った眼障害及び重篤な眼障害はみられなかった。投与中止に至った眼障害の発現率は 1.2%，減量に至った眼障害の発現率は 20.7%，休薬に至った眼障害の発現率は 12.2%であった。

2.5.5.4.8.3 皮膚障害

胆管癌集団で皮膚障害の発現率は 82.6%，Grade 3 以上の皮膚障害の発現率は 2.9%であった。死亡に至った皮膚障害，重篤な皮膚障害及び投与中止に至った皮膚障害はみられなかった。減量に至った皮膚障害の発現率は 24.6%，休薬に至った皮膚障害の発現率は 10.1%であった。

全体集団で皮膚障害の発現率は 84.1%，Grade 3 以上の皮膚障害の発現率は 3.7%であった。死亡に至った皮膚障害，重篤な皮膚障害及び投与中止に至った皮膚障害はみられなかった。減量に至った皮膚障害の発現率は 22.0%，休薬に至った皮膚障害の発現率は 9.8%であった。

2.5.5.5 臨床検査値異常

臨床検査値について，治験薬投与後の測定値が Grade 2 以上に悪化した場合を TEMAV として集計した。臨床検査値の評価の詳細については 2.7.4.3 項を参照のこと。

胆管癌集団で発現率が 20%以上の TEMAV は，リンパ球（低値），リパーゼ（高値）（各 29.0%），リン酸塩（低値）（27.5%），好中球（低値），AST（高値）（各 23.2%），ALP（高値）（21.7%），リン酸塩（高値）（20.3%）であった。

全体集団で発現率が 20%以上の TEMAV は，リンパ球（低値）（30.5%），リパーゼ（高値）（26.8%），リン酸塩（低値），AST（高値），ALP（高値）（各 23.2%）であった。

2.5.5.6 バイタルサイン及び心電図

治験期間を通して，各集団におけるバイタルサインの投与前後の変化量に顕著な傾向は認められなかった。

101 試験の胆管癌症例において，140 mg の 1 日 1 回投与後の QTcF が 500 ms を超えた被験者及び QTcF のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者はそれぞれ 1 例（16.7%）であった。201 試験において，140 mg の 1 日 1 回投与後の QTcF が 500 ms を超えた被験者及び QTcF のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者はみられなかった。

2.5.5.7 特別な患者集団における安全性

有害事象の発現率は，年齢（65 歳未満，65 歳以上），性別（男性，女性），肝機能障害（正常，軽度），腎機能障害（GFR 正常域，軽度障害，中程度障害）によって大きな違いはなかった。

2.5.5.8 妊婦，産婦，授乳婦への投与

本薬の臨床試験において，妊娠中及び授乳中の女性は除外しており，妊娠する可能性のある女性又はそのパートナーは臨床試験中に適切な避妊をすることと規定した。このため，妊婦又

は授乳中の女性に対する投与経験はなく，治験期間中の妊娠例に関する報告はなかった。

2.5.5.9 薬物相互作用

101 試験，201 試験において，薬物相互作用が疑われる事象は認められなかった。

003 試験において，薬物相互作用（ラベプラゾール［胃酸分泌抑制剤］，リファンピシン［強い CYP3A 誘導剤］）に関する影響を検討した。ラベプラゾールの併用による有害事象発現率は 14.3%（2/14 例），副作用発現例はなかった。リファンピシンの併用による有害事象発現率は 14.3%（2/14 例），副作用発現率は 7.1%（1/14 例）であった。ラベプラゾール若しくはリファンピシンの併用において複数例に発現した有害事象は認められず，発現した有害事象の重症度はいずれも軽度であり，治験終了までに回復した（2.7.6.2.6 項）。

2.5.5.10 過量投与

101 試験の Part 2 において，1 日に 280 mg（1 日のみ）服用した症例が 1 例認められた。201 試験の胆管癌集団において，1 日に 280 mg（1 日のみ）服用した症例が 1 例認められた。

2.5.5.11 市販後の使用経験

本申請時では，本薬は世界のいずれの国においても市販されていないため，市販後の使用経験はない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

2.5.1.2.1 項及び 2.5.1.2.2 項に記載した。

2.5.6.1.2 現行の治療

2.5.1.2.3 項に記載した。

2.5.6.2 ベネフィット

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

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を対象とした 201 試験において，主要評価項目として設定した独立画像判定による ORR は 30.2%（90%CI：20.7%，41.0%）であった。90%信頼区間の下限値は，事前に規定した閾値 15%を上回り，本薬の有効性が示された。また，部分集団解析の結果，前治療（全身薬物療法）のレジメン数が多い集団において，本薬の ORR が低下する傾向は認められるものの，予後不良あるいは抗がん剤治療に対する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。101 試験の Part 2 においても，*FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者（6 例）において，主治医判定による PR が 5 例（うち 4 例は confirmed PR）認められ，ORR は 83.3%であり，両試験で一貫して良好な有効性結果が得られている。

201 試験において，奏効例の大半が，投与開始から速やかな奏効を示した（奏効までの期間の中央値［四分位範囲］：1.87 ヵ月［1.77，2.10］）。CT 検査が 8 週ごとのため，奏効した症例の多

くは投与後初回の画像評価で奏効を示したと考えられる。また，奏効が認められた 19 例の奏効期間の中央値は 5.6 ヵ月（95%CI：3.7，9.3；範囲：1.0+，14.8+［+は打ち切り例］）であり，持続性のある奏効を示した。

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，閉塞性黄疸の放置により掻痒感，食思不振，倦怠感などの症状が出現し，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することにより，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が改善され，QOL や予後の改善が期待できるため，奏効が得られることは臨床的に意義があると考えられた。

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

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いない。二次治療成績の報告があり，国内で胆道癌に対して承認されている薬剤として S-1 及びゲムシタビンがある。また，二次治療以降の *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆道癌に対する治療薬としてペミガチニブ，フチバチニブ，インフィグラチニブがあり，ペミガチニブ及びフチバチニブは国内において承認されている。したがって，これらの薬剤と本薬の有効性について比較を行った。

S-1 及びゲムシタビンの ORR は比較的症例数の多い試験において 7.5%及び 6.9%と報告されているが（Suzuki, et al., 2013; Oh, et al., 2011），その効果は限定的であり，高い抗腫瘍効果を持つ薬剤が期待される。201 試験においては，本薬がこれらの試験成績より顕著に高い抗腫瘍効果を示すことを目的とし，閾値 ORR を 15%と，承認済の殺細胞性抗がん剤の ORR よりも高く設定した。その結果，本薬の ORR は 30.2%（90%CI：20.7%，41.0%）と点推定値で 30%を上回る高い値を示し，90%信頼区間の下限値も 20.7%と，S-1 及びゲムシタビンの ORR を上回り，2 倍以上となり，本薬の臨床的意義のある抗腫瘍効果が示されたと考えられた。なお，その他の有効性結果に関しては，DOR 中央値が 5.6 ヵ月，TTR 中央値が 1.87 ヵ月，PFS の中央値が 5.4 ヵ月，OS の中央値が 13.1 ヵ月であった。

また，二次治療以降の *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌に対する各種 FGFR 阻害剤の治療効果が報告されている（ペミガチニブ ORR：35.5%，DOR 中央値：7.5 ヵ月，TTR 中央値が 2.7 ヵ月，PFS 中央値：6.9 ヵ月，OS 中央値：21.1 ヵ月，；フチバチニブ ORR：41.7%，DOR 中央値：9.7 ヵ月，TTR 中央値が 2.5 ヵ月，PFS 中央値：9.0 ヵ月，OS 中央値：21.7 ヵ月，インフィグラチニブ ORR：23.1%，DOR 中央値：5.0 ヵ月，TTR 中央値が 3.6 ヵ月，PFS 中央値：7.3 ヵ月，OS 中央値：12.2 ヵ月）（Abou-Alfa, et al., 2020b; Goyal, et al., 2023; Javle, et al., 2021; Walden, et al., 2022）（表 2.5.6-1）。なお，胆道癌に対する二次治療及び三次治療の効果に関してのレトロスペクティブ調査の成績が報告されており（Lamarca, et al., 2014; Rizzo, et al., 2020），二次治療における化学療法の治療成績は ORR が 7.7%，PFS の中央値が 3.2 ヵ月，OS の中央値が 7.2 ヵ月，三次

治療における化学療法の治療成績は PFS の中央値が 2.8 ヵ月，OS の中央値が 4.4 ヵ月であった。一次治療として標準的な GC 治療の効果（ORR：26%，PFS 中央値：8.0 ヵ月，OS 中央値：11.7 ヵ月）（Valle, et al., 2010）と比較すると，試験間比較となることで生じる患者背景の差異に留意が必要ではあるものの，二次治療以降の殺細胞性抗がん剤の治療効果は減弱傾向にあり，異なる抗がん剤を繰り返し使用することで治療抵抗性が誘導されることが示唆される。このような治療効果の減弱傾向はペミガチニブ（ORR：36.9%［二次治療］，34.5%［三次治療］，30.8%［四次治療以降］）及びインフィグラチニブ（ORR：34.0%［二次治療］，13.8%［三次治療以降］）においても認められている（Abou-Alfa, et al., 2020b; Javle, et al., 2021）。201 試験においては，ペミガチニブ及びフチバチニブよりも前治療歴が多い症例が多く登録されており，治療効果が得られにくい集団であることを考慮すると，本薬の ORR は両剤と同程度であると考えられた。

表 2.5.6-1　胆管癌に対する FGFR 阻害剤の有効性の比較

	本薬 (N=63)	ペミガチニブ (N=107)	フチバチニブ (N=103)	インフィグラチニブ (N=108)
ORR (%) (95% CI) [a]	30.2 (19.2, 43.0)	35.5 (26.5, 45.4)	41.7 (32, 52)	23.1 (15.6, 32.2)
DCR (%) (95% CI)	79.4 (67.3, 88.5)	82.2 (74, 89)	82.5 (74, 89)	84.3 (76.0, 90.6)
DOR (months) Median (95% CI)	5.6 (3.7, 9.3)	7.5 (5.7, 14.5)	9.7 (7.6, 17.0)	5.0 (3.7, 9.3)
TTR (months) Median (IQR)	1.87 (1.77, 2.10)	2.7 (1.4, 3.9)	2.5 (0.7, 7.4) [c]	3.6 (1.4, 7.4) [c]
PFS (months) Median (95% CI)	5.4 (3.7, 5.6)	6.9 (6.2, 9.6)	9.0 (6.9, 13.1)	7.3 (5.6, 7.6)
OS (months) Median (95% CI)	13.1 (10.8, 17.4)	21.1 (14.8, NE)	21.7 (14.5, NE)	12.2 (10.7, 14.9)
Regimen Number of Previous Anti-Cancer Medications [b], n (%)				
1	23 (36)	65 (61)	48 (47)	50 (46.3) [d]
2	20 (32)	29 (27)	31 (30)	32 (29.6)
≥ 3	20 (32)	13 (12)	24 (23)	26 (24.1)
ORR by regimen number of previous anti-cancer medications (%) (95% CI)				
1	39.1 (19.7, 61.5)	36.9 (25.3, 49.8)	37.5 (24.0, 52.6)	34.0 [d] (21.2, 48.8)
2	25.0 (8.7, 49.1)	34.5 (17.9, 54.3)	38.7 (21.8, 57.8)	13.8 [e] (6.1, 25.4)
≥ 3	25.0 (8.7, 49.1)	30.8 (9.1, 61.4)	54.2 (32.8, 74.4)	

CI: confidence interval, DCR: disease control rate, DOR: duration of response, IQR: inter quartile range, NE: not evaluable, ORR: objective response rate, OS: overall survival, PFS: progression-free survival, TTR: time to response
a: CI is calculated using the method of Clopper-Pearson. b: Anti-Cancer medications given as locally advanced or metastatic setting are considered as systemic use. c: range. d: =< 1. e: ORR by >1 regimens.

なお，本薬の ORR は S-1 使用歴のない集団で 38.2%（95% CI: 22.2, 56.4），S-1 使用歴のある集団で 20.7%（95% CI: 8.0, 39.7）であった。S-1 治療歴のない集団における実臨床上の次治療薬は S-1 が選択されやすいものと想定するが，本薬の S-1 治療歴のない集団における ORR は，報告さ

れている二次治療以降での S-1 単剤の治療成績（7.5%）（Suzuki, et al., 2013）よりも高く，二次治療以降において S-1 よりも優先して本薬を使用するメリットが示唆されたものと考えられる。また，S-1 治療歴がある集団においても ORR は高く維持されており，一次治療で S-1 を使用した患者においても本薬は臨床上有効であると考えられた。

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

本薬及びペミガチニブ，フチバチニブはいずれも FGFR ファミリータンパク質に対する阻害剤である。ペミガチニブは FGFR の ATP 結合部位に非共有結合する（Lin, et al., 2022）。また，フチバチニブは ATP 結合部位のシステイン残基と共有結合する（Kalyukina, et al., 2019）。一方，本薬は FGFR の ATP 結合部位及び隣接するアロステリック領域に非共有結合することから，標的に対する結合様式がペミガチニブ及びフチバチニブとは異なる。また本薬は，ペミガチニブ及びフチバチニブの獲得耐性変異として報告されている N549K/H の変異[注)]（Silverman, et al. 2021; Goyal, et al., 2019）を有するヒト *FGFR2* を発現させたマウス NIH/3T3 細胞に対して，野生型 *FGFR2* 発現細胞と同様に増殖抑制作用を示した（Nakamura, et al., 2021）。以上のことより，本薬は既承認薬とは異なる FGFR への結合様式を有し，獲得耐性変異を含む変異型 FGFR に対しても異なる阻害活性を有することが想定されることから，ペミガチニブ及びフチバチニブに抵抗性を示す一部の胆管癌に対しても有効性が期待される。

注) *FGFR2* は細胞外領域における選択的スプライシングにより IIIb と IIIc の 2 つのアイソフォームが存在する。IIIb アイソフォームでは IIIc アイソフォームに比べて細胞外ドメインが 1 アミノ酸長いことが知られている（Pollock, et al. 2007）。当該変異については IIIb アイソフォームの場合には N550，IIIc アイソフォームの場合には N549 と表記され，引用文献によって 2 種類の記載が存在する。

2.5.6.2.4 CYP3A 阻害剤及び誘導剤と併用可能

ペミガチニブ及びフチバチニブの主な代謝酵素は CYP3A である。強い又は中程度の CYP3A 誘導剤及び阻害剤との併用により，血中の薬物濃度に影響を及ぼし有効性の減弱又は副作用の増強の可能性があることから，可能な限り併用を避ける必要がある（ペマジール錠 4.5mg 添付文書，2023 年 10 月改訂; リトゴビ錠 4mg 添付文書，2023 年 6 月作成）。

一方，本薬は *in vitro* 代謝試験により，複数の CYP 分子種（CYP2J2，CYP3A4 及び CYP4F12）により代謝され，主要代謝物 M2 は主に CYP4F12 を介して生成することが示されている。生成した M2 は一部 CYP2J2，CYP3A4 及び CYP4F12 で代謝されるものの，主に糞中に排泄される。開発当初，本薬の主要な代謝酵素は CYP3A であると考えられていたため，003 試験の Part C において，強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンとの薬物相互作用試験を実施したが，CYP3A 誘導剤併用時の本薬の薬物動態への影響は軽微であり，併用可能であると考えられた。その後，*in vitro* の追加検討により，タスルグラチニブから M2 への生成には主に CYP4F12 が関与していること，また CYP3A による代謝の寄与は当初の予想より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，類薬で臨床上問題となる CYP3A 誘導剤及び阻害剤との併用による影響を受ける可能性は低く，当該阻害剤及び誘導剤との併用に関して制限の必要がないと考えられ，利便性の高い薬剤であると考えられた。

2.5.6.2.5 遺伝子診断におけるベネフィット

本薬の投与対象となる胆管癌患者の *FGFR2* 融合遺伝子の検出には fluorescent in situ hybridization（FISH）法を用いたコンパニオン診断薬（CDx）で検査を行う。一方，本薬と同様の作用機序を持つペミガチニブ及びフチバチニブは，いずれも Next-generation sequencing（NGS）法を用いた CDx（ペミガチニブ；FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル［以下，F1］，フチバチニブ；OncoGuide NCC オンコパネルシステム［以下，NCC オンコパネル］）を用いて *FGFR2* 融合遺伝子の検出を行うことから，遺伝子検出法が異なる。

胆管癌において，一次治療後に二次治療を受ける患者の割合は，急速な状態悪化などが要因となり，15%～25%に留まることが報告されていることから（Lamarca, et al., 2021），胆管癌の治療においては，二次治療に向けた可及的早期の遺伝子診断の実施及び治療方針の決定が重要となる。

また，手術検体のない切除不能な胆管癌患者において，遺伝子検査目的で生検を実施した際に，部位によっては NGS 検査に必要な十分量の腫瘍組織が得られない場合があることが報告されている（Madoff, et al., 2022）。しかし，既存薬の *FGFR2* 融合遺伝子の CDx である NGS 検査は，腫瘍組織の formalin-fixed paraffin embedded（FFPE）標本 5 μm 厚の切片の未染色スライドが 10 枚以上必要である。加えて，検体提出から結果返却，エキスパートパネル，患者説明まで 1～2 ヵ月を要すると言われており（日本臨床　81 巻増刊号），現状の胆管癌の *FGFR2* 融合遺伝子検査は治療方針決定まで時間を要しているため，陽性患者の治療アクセスが制限されている。そのため，胆管癌の *FGFR2* 融合遺伝子検査の現状は，実臨床における大きな課題の一つであると考えられる。一方，本薬の CDx である FISH 検査は，FFPE 標本 3～5 μm 厚の切片の未染色スライドが最低 2 枚で検査可能で（腫瘍細胞確認のための HE 染色用と FISH 検査用に各 1 枚），染色~鏡顕まで 2～3 日で実施可能な手法である。そのため，201 試験においては，検体提出から 2 週間以内での結果返却，患者説明が可能であった。このことから，上市後においても，FISH 検査は NGS 検査に比較して，より少ない検体量で実施可能であり，検体提出から患者説明までの期間もより短期間となることが想定され，現状の胆管癌の遺伝子検査の課題が改善されることが期待できる。

さらに，日本において，FGFR 阻害剤のコンパニオン診断薬として使用されている F1 や NCC オンコパネルには施設要件が設定されており，がんゲノム医療を実施できる指定医療機関は，がんゲノム医療中核拠点病院（13 ヵ所），がんゲノム医療拠点病院（32 ヵ所）及びがんゲノム医療連携病院（203 ヵ所）の合計 248 ヵ所（2023 年 7 月現在）に限定されているが，FISH 検査に関しては，通常そのような施設制限は受けないことが想定される。このことから，指定医療機関で治療されていない患者に対しても本薬投与のための遺伝子検査が可能になる。

以上より，FISH 検査は NGS 検査と比較して遺伝子検査に必要な検体量の少なさ，検体提出から患者説明までの期間が短く，より多くの病院で利用可能な検査であるという観点から，本薬の CDx は状態悪化が早い胆管癌において，より多くの患者の早期治療開始が可能となる遺伝子検査法であり，FISH を CDx として用いて投与可能な本薬の臨床上の有用性は高いと考えられる。

2.5.6.3 リスク

胆管癌集団において，治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された頻度の高い有害事象

（副作用，発現率 20%以上）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（33.3%），爪囲炎（26.1%），口内炎（24.6%）であった。また，Grade 3 以上の副作用のうち 2 例以上に認められた事象は，リパーゼ増加（5 例，7.2%），高リン血症（3 例，4.3%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（2 例，2.9%）であった。

本薬の作用機序及び類薬で報告されているリスク（Kommalapati, et al., 2021）を参考に，特に関心のある有害事象を「高リン血症」，「眼障害」及び「皮膚障害」と設定した。

2.5.6.3.1 高リン血症

MedDRA 基本語が「高リン血症」及び「血中リン増加」を高リン血症に関連する事象と定義した。胆管癌集団において，高リン血症は 82.6%（57/69 例）で発現し，いずれも治験薬との因果関係が認められた。Grade 4 又は 5 の発現はなく，Grade 3 の事象が 4.3%（3/69 例）で発現した。また，重篤に該当する高リン血症の発現もなかった。

減量に至った有害事象は，4 例（5.8%）であった。休薬及び中止に至った有害事象は認められなかった。

本薬投与により高リン血症が高頻度にあらわれるので，定期的に血液検査を行い，血清リン濃度を十分に観察する必要があったが，異常値が認められた場合は，食事療法や高リン酸血症治療剤の使用等の必要な治療を行うとともに，休薬や減量等の適切な処置を行うことにより管理可能であった。

2.5.6.3.2 眼障害

MedDRA 器官別大分類が「眼障害」となる事象を眼障害に関連する事象と定義した。胆管癌集団において，眼障害は 79.7%（55/69 例），副作用は，72.5%（50/69 例）で認められた。Grade 4 又は 5 の発現はなく，Grade 3 の事象が 4.3%（3/69 例）で発現した。また，重篤に該当する有害事象はなかった。頻度の高い眼障害の有害事象（10%以上）は角膜炎（18.8%），ドライアイ（15.9%），角膜上皮欠損，眼球乾燥症（各 11.6%），黄斑浮腫（10.1%）であった。Grade 3 の眼障害の有害事象はドライアイ，角膜上皮欠損，霧視，角膜混濁，黄斑変性及び角膜びらんであり，各 1 例であった。

減量及び休薬に至った有害事象は，17 例（24.6%）及び 8 例（11.6%）であった。投与中止に至った有害事象は角膜上皮欠損の 1 例（1.4%）であった。休薬に至った有害事象は，角膜混濁，網膜下液（各 2.9%），角膜上皮欠損，角膜びらん，黄斑変性，網膜剥離，霧視（各 1.4%）であった。減量に至った有害事象は，角膜上皮欠損，角膜炎，網膜剥離（各 4.3%），角膜混濁，霧視（各 2.9%），角膜障害，角膜びらん，ドライアイ，黄斑変性，黄斑剥離，視神経乳頭陥凹，屈折障害，眼球乾燥症（各 1.4%）であった。

なお，本薬投与による眼障害は自覚されない場合もあり高頻度にあらわれるので，定期的に眼科検査による観察を十分に行う必要があったが，異常が認められた場合には，休薬や減量等の適切な処置を行うことにより管理可能であった。

2.5.6.3.3 皮膚障害

MedDRA 器官別大分類が「皮膚および皮下組織障害」となる事象を皮膚障害に関連する事象

と定義した。胆管癌集団において，皮膚障害は82.6%（57/69例），副作用は，82.6％（57/69例）で認められた。Grade 4 又は 5 の発現はなく，Grade 3 の事象が 2.9%（2/69 例）で発現した。また，重篤に該当する有害事象はなかった。頻度が高い皮膚障害の有害事象（10%以上）は手掌・足底発赤知覚不全症候群（49.3%），爪囲炎（26.1%），爪変色，爪甲剥離症（各 17.4%），爪床出血（14.5%），脱毛症（13.0%），爪甲脱落症（11.6%），皮膚乾燥（10.1%）であった。Grade 3 の皮膚障害の有害事象はいずれも手掌・足底発赤知覚不全症候群（2 例，2.9%）であった。

減量及び休薬に至った有害事象は，17 例（24.6%）及び 7 例（10.1%）であった。休薬に至った有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群，爪甲剥離症，爪囲炎（各 2.9%），爪破損（1.4%）であった。減量に至った有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群（14.5%），爪囲炎（8.7%），爪床出血，爪痛，爪甲剥離症（各 2.9%），無爪症，爪肥厚（各 1.4%）であった。中止に至った有害事象は認められなかった。

本薬投与により手掌・足底発赤知覚不全症候群を含む皮膚障害が高頻度にあらわれるので，定期的な検査を行い患者の状態を十分に観察する必要があったが，異常が認められた場合は，ステロイド外用剤等の必要な治療を行うとともに，休薬や減量等の適切な処置を行うことにより管理可能であった。

2.5.6.3.4 胆管癌に対する既承認薬との比較

胆道癌に対して主に国内で使用され保険適応を有する S-1 において，骨髄抑制（白血球減少症，赤血球減少症，ヘモグロビン減少，血小板減少症）や消化管毒性（悪心・嘔吐，下痢など）などが発現することが知られている。Grade 3 以上の血液毒性及び全 Grade の消化管障害について，S-1 及び胆管癌集団における本薬の副作用の発現頻度をまとめた（表 2.5.6-2）。本薬は S-1 と作用機序が異なるため，骨髄抑制や消化管毒性においてリスクは少ないと考えられた。

表 2.5.6-2　本薬と S-1 の血液毒性（Grade 3 以上）及び消化管障害（全 Grade）の副作用の発現率

		本薬 N=69 n (%)	S-1 N=59 n (%) （ティーエスワン添付文書，2023 年 9 月改訂）
血液毒性 Grade 3 以上	白血球減少症	0	2 (3.4)
	好中球減少症	0	3 (5.1)
	ヘモグロビン減少	0	4 (6.8)
	血小板減少症	1 (1.4)	0
消化管障害 全 Grade	悪心	5 (7.2)	19 (32.2)
	嘔吐	4 (5.8)	12 (20.3)
	下痢	23 (33.3)	13 (22.0)

CTCAE version 4.03

一方，本薬は高リン血症，眼障害，皮膚障害は作用機序に基づく有害事象として発現が認められており，他剤の FGFR 阻害剤と同様の安全性プロファイルであった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

切除不能な胆管癌は二次治療以降における標準治療はなく，予後不良の疾患である。治療の

選択肢も少ないため，高い治療効果を示し，より有用性の高い新たな治療選択肢に対する医療ニーズは高い。

本薬は 201 試験において，*FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者に対して高い ORR，投与開始から速やか，かつ持続性のある奏効を示した。また，その ORR は国内で胆道癌に対して保険適用下で使用可能な S-1 及びゲムシタビンを上回り，類薬であるペミガチニブ及びフチバチニブと同程度であった。本薬の投与により奏効することで，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伴い，QOL 改善や予後改善が期待できる。

また，対象となる *FGFR2* 融合遺伝子を検出する FISH は，類薬で使用される NGS と比較して遺伝子検査に要する検体量が少なく，検体提出から患者説明までの期間が短く，さらにより多くの検査病院での検査が可能である。したがって，*FGFR2* 融合遺伝子を有する切除不能な胆管癌の二次治療以降において，FISH 及び本薬は，予後不良の胆管癌患者にとってより利便性が高い遺伝子診断及び治療選択肢になると考える。

安全性に関しては，本薬の投与により発現する「高リン血症」，「皮膚障害」及び「眼障害」に注意が必要である。これらのリスクは，定期的に検査による観察を行い，適切な支持療法や休薬，減量等の処置を行うことにより管理可能であった。

以上のことから，本薬のベネフィットはリスクを上回るものであり，切除不能な胆管癌に対する既承認薬の有効性及び安全性を考慮しても，本薬の臨床上の有用性は高いと判断した。201 試験は *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を対象とした試験であったものの，国内における胆のう癌及び乳頭部癌の治療体系は胆管癌と同様であり，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，*FGFR2* 融合遺伝子を有する胆のう癌及び乳頭部癌は極めて稀であることから，本療法は，*FGFR2* 融合遺伝子を有する治癒切除不能な胆道癌の新たな治療選択肢の一つとして位置づけられると考える。

2.5.7 参考文献

Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020a;21:796–807.

Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020b;21:671–84.

Arai Y, Totoki Y, Hosoda F, Shirota T, Hama N, Nakamura H, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma. Hepatology. 2014;59:1427–34.

Banales JM, Cardinale V, Carpino G, Marzioni M, Andersen JB, Invernizzi P, et al. Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13:261–80.

Best SA, Harapas CR, Kersbergen A, Rathi V, Asselin-Labat ML, Sutherland KD. FGFR3-TACC3 is an oncogenic fusion protein in respiratory epithelium. Oncogene. 2018;37:6096–104.

Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, Lopez HU, Fantin VR, Straley KS, et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. Oncologist. 2012;17:72–9.

Buzzoni R, Pusceddu S, Bajetta E, De Braud F, Platania M, Iannacone C, et al. Activity and safety of RAD001 (everolimus) in patients affected by biliary tract cancer progressing after prior chemotherapy: a phase II ITMO study. Ann Oncol. 2014;25:1597–603.

Byron SA, Gartside M, Powell MA, Wellens CL, Gao F, Mutch DG, et al. FGFR2 point mutations in 466 endometrioid endometrial tumors: relationship with MSI, KRAS, PIK3CA, CTNNB1 mutations and clinicopathological features. PLoS One. 2012;7:e30801.

Chen JS, Hsu C, Chiang NJ, Tsai SC, Tsou HH, Huang SF, et al. A KRAS mutation status-stratified randomized phase II trial of gemcitabine and oxaliplatin alone or in combination with cetuximab in advanced biliary tract cancer. Ann Oncol. 2015;26:943–9.

Cristinziano G, Porru M, Lamberti D, Buglioni S, Rollo F, Amoreo CA, et al. FGFR2 fusion proteins drive oncogenic transformation of mouse liver organoids towards cholangiocarcinoma. J Hepatology. 2021;75:351–62.

Dieci MV, Arnedos M, Andre F, Soria JC. Fibroblast growth factor receptor inhibitors as a cancer treatment: from a biologic rationale to medical perspectives. Cancer Discov. 2013;3:264–79.

Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. Lancet Oncol. 2020;21:271–82.

Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion–positive cancers in adults and children. N Engl J Med. 2018;378:731–9.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228-47.

Farshidfar F, Zheng S, Gingras MC, Newton Y, Shih J, Robertson AG, et al. Integrative genomic analysis of cholangiocarcinoma identifies distinct IDH-mutant molecular profiles. Cell Rep. 2017;18:2780–94.

Goyal L, Shi L, Liu LY, Fece de la Cruz F, Lennerz JK, Raghavan S, et al. TAS-120 overcomes resistance to ATP-competitive FGFR inhibitors in patients with FGFR2 fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. Cancer Discov. 2019;9:1064–79.

Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB, et al. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma. N Engl J Med. 2023;388:228–39.

Graham RP, Barr Fritcher EG, Pestova E, Schulz J, Sitailo LA, Vasmatzis G, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma. Hum Pathol. 2014;45:1630–8.

Haugsten EM, Wiedlocha A, Olsnes S, Wesche J. Roles of fibroblast growth factor receptors in carcinogenesis. Mol Cancer Res. 2010;8:1439–52.

Hollebecque A, Borad M, Sahai V, Catenacci D, Murphy A, Vaccaro G, et al. Interim results of fight-202, a phase II, open-label, multicenter study of INCB054828 in patients (pts) with previously treated advanced/metastatic or surgically unresectable cholangiocarcinoma (CCA) with/without fibroblast growth factor (FGF)/FGF receptor (FGFR) genetic alterations. Ann Oncol 2018;29 Suppl 8:viii258a.

Ikeda M, Ioka T, Fukutomi A, Morizane C, Kasuga A, Takahashi H, et al. Efficacy and safety of trametinib in Japanese patients with advanced biliary tract cancers refractory to gemcitabine. Cancer Sci. 2018;109:215–24.

Ioka T, Kanai M, Kobayashi S, Sakai D, Eguchi H, Baba H, et al. Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 versus gemcitabine, cisplatin for advanced biliary tract cancer (KHBO1401- MITSUBA). J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2023;30:102–10.

Javle M, Lowery M, Shroff RT, Weiss KH, Springfeld C, Borad MJ, et al. Phase II study of BGJ398 in patients with FGFR-altered advanced cholangiocarcinoma. J Clin Oncol. 2018;36:276–82.

Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, Sadeghi S, Macarulla T, Weiss KH, et al. Final results from a phase II study of infigratinib (BGJ398), an FGFR-selective tyrosine kinase inhibitor, in patients with previously treated advanced cholangiocarcinoma harboring an FGFR2 gene fusion or rearrangement. J Clin Oncol. 2021;39 Suppl 3:265.

Jung EJ, Min SY, Kim MA, Kim WH. Fibroblast growth factor receptor 2 gene amplification status and its clinicopathologic significance in gastric carcinoma. Hum Pathol. 2012;43:1559–66.

Kalyukina M, Yosaatmadja Y, Middleditch MJ, Patterson AV, Smaill JB, Squire CJ. TAS-120 cancer target

binding: defining reactivity and revealing the first fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) irreversible structure. ChemMedChem. 2019;14:494–500.

Khuntikeo N, Chamadol N, Yongvanit P, Loilome W, Namwat N, Sithithaworn P, et al. Cohort profile: cholangiocarcinoma screening and care program (CASCAP). BMC Cancer. 2015;15:459.

Kim HR, Kim DJ, Kang DR, Lee JG, Lim SM, Lee CY, et al. Fibroblast growth factor receptor 1 gene amplification is associated with poor survival and cigarette smoking dosage in patients with resected squamous cell lung cancer. J Clin Oncol. 2013;31:731–7.

Kim R, Chiorean EG, Amin M, Rocha-Lima CMS, Gandhi J, Harris WP, et al. Phase 2 study of combination SPI-1620 with docetaxel as second-line advanced biliary tract cancer treatment. Br J Cancer. 2017;117:189–94.

Kim RD, McDonough S, El-Khoueiry AB, Bekaii-Saab TS, Stein SM, Sahai V, et al. Randomised phase II trial (SWOG S1310) of single agent MEK inhibitor trametinib Versus 5-fluorouracil or capecitabine in refractory advanced biliary cancer. Eur J Cancer. 2020;130:219–27.

Kommalapati A, Tella SH, Borad M, Javle M, Mahipal A. FGFR Inhibitors in oncology: insight on the management of toxicities in clinical practice. Cancers. 2021;13:2968.

Krook MA, Lenyo A, Wilberding M, Barker H, Dantuono M, Bailey KM, et al. Efficacy of FGFR inhibitors and combination therapies for acquired resistance in FGFR2-fusion cholangiocarcinoma. Mol Cancer Ther. 2020;19:847–57.

Lamarca A, Hubner RA, Ryder WD, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. Ann Oncol. 2014;25:2328–38.

Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2021;22:690–701.

Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017;357:409–13.

Lee J, Park SH, Chang HM, Kim JS, Choi HJ, Lee MA, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2012;13:181–8.

Leone F, Marino D, Cereda S, Filippi R, Belli C, Spadi R, et al. Panitumumab in combination with gemcitabine and oxaliplatin does not prolong survival in wild-type KRAS advanced biliary tract cancer: A randomized phase 2 trial (Vecti-BIL study). Cancer. 2016;122:574–81.

Lin Q, Chen X, Qu L, Guo M, Wei H, Dai S et al. Characterization of the cholangiocarcinoma drug pemigatinib against FGFR gatekeeper mutants. Commun Chem. 2022;5:100.

Madoff DC, Abi-Jaoudeh N, Braxton D, Goyal L, Jain D, Odisio BC, et al. An expert, multidisciplinary perspective on best practices in biomarker testing in intrahepatic cholangiocarcinoma. Oncologist. 2022;27:884–91.

Mahipal A, Tella SH, Kommalapati A, Anaya D, Kim R. FGFR2 genomic aberrations: Achilles heel in the management of advanced cholangiocarcinoma. Cancer Treat Rev. 2019;78:1–7.

Malka D, Cervera P, Foulon S, Trarbach T, de la Fouchardière C, Boucher E, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15:819–28.

Maruki Y, Morizane C, Arai Y, Ikeda M, Ueno M, Ioka T, et al. Molecular detection and clinicopathological characteristics of advanced/recurrent biliary tract carcinomas harboring the FGFR2 rearrangements: a prospective observational study (PRELUDE Study). J Gastroenterol. 2021;56:250–60.

Miyano SW, Yamamoto Y, Kodama K, Miyajima Y, Mikamoto M, Nakagawa T, et al. E7090, a novel selective inhibitor of fibroblast growth factor receptors, displays potent antitumor activity and prolongs survival in preclinical models. Mol Cancer Ther. 2016;15:2630–9.

Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, Takashima A, Ueno M, Ikeda M, et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus S-1 versus S-1 in advanced biliary tract cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0805). Cancer Sci. 2013;104:1211–6.

Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, Katayama H, Ueno M, Ikeda M, et al. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial. Ann Oncol. 2019;30:1950–8.

Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, Shirota T, Elzawahry A, Kato M, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. Nat Genet. 2015;47:1003–10.

Nakamura IT, Kohsaka S, Ikegami M, Ikeuchi H, Ueno T, Li K et al. Comprehensive functional evaluation of variants of fibroblast growth factor receptor genes in cancer. NPJ Precis Oncol. 2021;5:66.

NCCN. National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology: biliary tract cancers version 2.2023.

Oh DY, He AR, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. NEJM Evid. 2022;1.

Oh SY, Jeong CY, Hong SC, Kim TH, Ha CY, Kim HJ, et al. Phase II study of second line gemcitabine single chemotherapy for biliary tract cancer patients with 5-fluorouracil refractoriness. Invest New Drugs. 2011;29:1066–72.

Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. Br J Cancer. 2010;103:469–74.

Pollock PM, Gartside MG, Dejeza LC, Powell MA, Mallon MA, Davies H, et al. Frequent activating FGFR2 mutations in endometrial carcinomas parallel germline mutations associated with craniosynostosis and skeletal dysplasia syndromes. Oncogene. 2007;26:7158–62.

Rizzo A, Salati M, Merz V, Messina C, Ricci AD, Palloni A, et al. Third-line chemotherapy in advanced biliary cancers (ABC): Pattern of care, treatment outcome and prognostic factors from a multicenter study. Ann Oncol. 2020;31 Suppl 4:S263.

Ronnekleiv-Kelly SM and Pawlik TM. Staging of intrahepatic cholangiocarcinoma. Hepatobiliary Surg Nutr. 2017;6:35–42.

Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, Mizuno S, Yamamoto K, Yagioka H, et al. Feasibility study of gemcitabine and cisplatin combination chemotherapy for patients with refractory biliary tract cancer. Invest New Drugs. 2011a;29:1488–93.

Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, Togawa O, Kogure H, Ito Y, et al. Prognostic factors in patients with advanced biliary tract cancer receiving chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2011b;67:847–53.

Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, Mizuno S, Yamamoto K, Yagioka H, et al. Multicenter phase II study of S-1 monotherapy as second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer refractory to gemcitabine. Invest New Drugs. 2012;30:708–13.

Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, Deo SV, Pal S, Sreenivas V, et al. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: a randomized controlled study. J Clin Oncol.

2010;28:4581–6.

Shroff R, Yarchoan M, O'Connor A, Gallagher D, Zahurak ML, Rosner G, et al. The oral VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor pazopanib in combination with the MEK inhibitor trametinib in advanced cholangiocarcinoma. Br J Cancer. 2017;116:1402–7.

Silverman IM, Hollebecque A, Friboulet L, Owens S, Newton RC, Zhen H, et al. Clinicogenomic analysis of FGFR2-rearranged cholangiocarcinoma identifies correlates of response and mechanisms of resistance to pemigatinib. Cancer Discov. 2021;11:326–39.

Suzuki E, Ikeda M, Okusaka T, Nakamori S, Ohkawa S, Nagakawa T, et al. A multicenter phase II study of S-1 for gemcitabine-refractory biliary tract cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2013;71:1141–6.

Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. Nat Rev Cancer. 2010;10:116–29.

Valle JW, Wasan H, Johnson P, Jones E, Dixon L, Swindell R, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study – The UK ABC-01 Study. Br J Cancer. 2009;101:621–7.

Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med. 2010;362:1273–81.

Valle JW, Wasan H, Lopes A, Backen AC, Palmer DH, Morris K, et al. Cediranib or placebo in combination with cisplatin and gemcitabine chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (ABC-03): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015;16:967–78.

Walden D, Eslinger C, Bekaii-Saab T. Pemigatinib for adults with previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions/rearrangements. Ther Adv Gastroenterol. 2022;15:1–7.

Wu YM, Su F, Kalyana-Sundaram S, Khazanov N, Ateeq B, Cao X, et al. Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers. Cancer Discov. 2013;3:636–47.

Yao D, Kunam VK, Li X. A review of the clinical diagnosis and therapy of cholangiocarcinoma. J Int Med Res. 2014;42:3–16.

Yi JH, Thongprasert S, Lee J, Doval DC, Park SH, Park JO, et al. A phase II study of sunitinib as a second-line treatment in advanced biliary tract carcinoma: a multicentre, multinational study. Eur J Cancer. 2012;48:196–201.

Zeng X, Tao H. Diagnostic and prognostic serum marker of cholangiocarcinoma (review). Oncol Letters. 2015;9:3–8.

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

日本肝胆膵外科学会 胆道癌診療ガイドライン　改訂第 2 版. 2014.

日本肝胆膵外科学会 胆道癌診療ガイドライン　改訂第 3 版. 2019.

日本臨床　81（増刊 4：膵癌・胆道癌 2023［下］胆道癌編）

厚生労働省. e-Stat 政府統計の総合窓口：患者調査 2020 年患者調査 総患者数（患者住所地），性・年齢階級×傷病小分類×都道府県別（全国）: https://www.e-stat.go.jp/

ティーエスワン添付文書，2023 年 9 月改訂

ペマジール錠 4.5mg 添付文書，2023 年 10 月改訂

リトゴビ錠 4mg 添付文書，2023 年 6 月作成