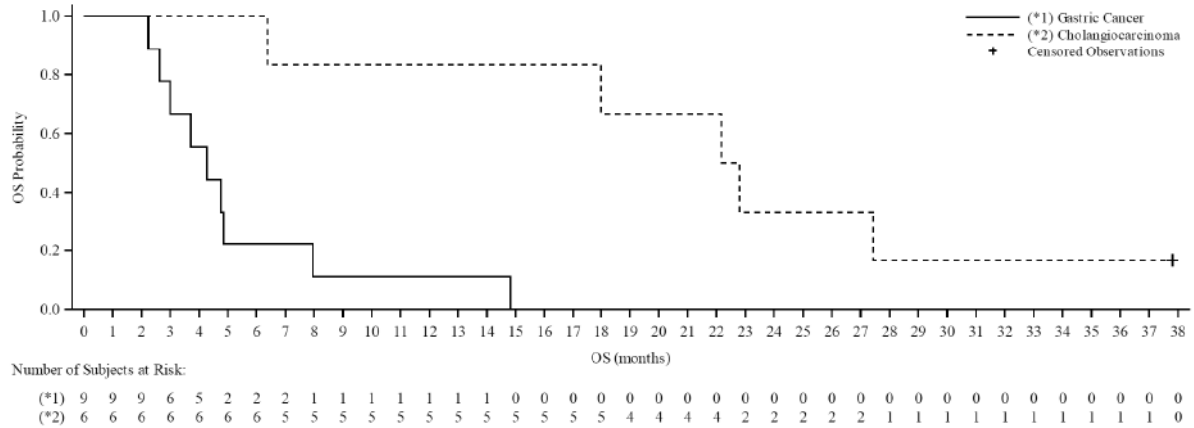
表 2.7.3-10　全生存期間（101 試験 Part 2，有効性解析対象集団［胆管癌］）

	胆管癌コホート N=6
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)

CI = confidence interval.
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.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.2.1.3 を引用）



Strata	No. of Subjects	Events	Censored	Median Survival (95% CI)
(*1)	9	9 (100.0%)	0 (0.0%)	4.27 months (2.23, 7.95)
(*2)	6	5 (83.3%)	1 (16.7%)	22.49 months (6.37, NE)

図 2.7.3-3　全生存期間の Kaplan-Meier プロット（101 試験 Part 2，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）

2.7.3.2.2 201 試験

2.7.3.2.2.1 被験者の内訳

201 試験では，スクリーニング 1 の同意取得後，腫瘍検体を提出可能な被験者を対象に中央測定機関にて *FGFR2* 融合遺伝子検出キット（FISH 法）によって *FGFR2* 融合遺伝子の有無を確認した（中央測定機関と同等の検査による *FGFR2* 融合遺伝子が中央測定機関以外で確認された被験者を含む）。*FGFR2* 融合遺伝子が確認された被験者は，スクリーニング 2 の同意取得後にスクリーニング 2 を実施しその他の適格性を確認した。

スクリーニング 2 で適格性の確認された 63 例が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた。カットオフ時点において，8 例（12.7%）が投与継続中であり，55 例（87.3%）が投与中止に至った。主な投与中止理由は PD（48 例，76.2%），有害事象（4 例，6.3%），被験者の選択（2 例，3.2%）及びその他（1 例，1.6%）であった。

2.7.3.2.2.2 被験者背景

201 試験における被験者背景を表 2.7.3-11 に示した。

本薬の投与を受けた被験者（63 例）のうち，33 例（52.4%）が女性，30 例（47.6%）が男性であり，35 例（55.6%）が中国人，28 例（44.4%）が日本人であった。年齢の中央値は 55.0 歳（範囲：33～80），ベースライン時の ECOG-PS は，0（31 例，49.2%）又は 1（32 例，50.8%）であった。

表 2.7.3-11 被験者背景（201 試験，FAS）

	Japanese (N=28)	Chinese (N=35)	Overall (N=63)
Age (years) [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
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 (%)			
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)

表 2.7.3-11　被験者背景（201 試験，FAS）

	Japanese (N=28)	Chinese (N=35)	Overall (N=63)
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)

Percentages are based on the total number of subjects in the relevant treatment group.
ECOG = Eastern Cooperative of Oncology Group, Max = maximum, Min = minimum, SD = standard deviation.
a:　Age is calculated at Date of Informed Consent.

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.1.4.1.1 を引用）

201 試験における疾患の特性を表 2.7.3-12 に示した。肝内の原発腫瘍の位置は，肝内胆管癌（61 例，96.8%）及び肝門周囲胆管癌（2 例，3.2%）であった。初発診断からの期間の中央値は 14.78 ヵ月（範囲：1.6～127.2），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 2.7.3-12　疾患の特性（201 試験，FAS）

	Japanese (N=28)	Chinese (N=35)	Overall (N=63)
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)
Time since First Diagnosis (months)			
n	28	35	63
Mean (SD)	24.32 (19.716)	18.50 (22.083)	21.09 (21.101)
Median	16.69	11.14	14.78
Min, Max	3.0, 75.6	1.6, 127.2	1.6, 127.2
Method Used for *FGFR2* Diagnosis [a], n (%)			
FISH	12 (42.9)	2 (5.7)	14 (22.2)
AmoyDx *FGFR2* Gene Break-apart FISH Probe Kit	12 (42.9)	0	12 (19.0)
Other	0	2 (5.7)	2 (3.2)
NGS	11 (39.3)	2 (5.7)	13 (20.6)
Type of Gene from Historical Sample [b], n (%)			
FGFR1	1 (3.6)	0	1 (1.6)
FGFR2	23 (82.1)	4 (11.4)	27 (42.9)
FGFR3	0	0	0
Other	0	0	0
Type of Gene Mutation from Historical Sample [b], n (%)			
Rearrangement	1 (3.6)	1 (2.9)	2 (3.2)
Point Mutation	0	0	0
Amplification	3 (10.7)	0	3 (4.8)
Fusion/Translocation	20 (71.4)	1 (2.9)	21 (33.3)
Other	0	0	0
Subjects with Any Previous Anti-Cancer Medications [c], n (%)			
Yes	28 (100.0)	35 (100.0)	63 (100.0)
No	0	0	0
Regimen Number of Previous Anti-Cancer Medications [c], n (%)			
0	0	0	0
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 Anti-Cancer 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 Anti-Cancer 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.
FGFR = fibroblast growth factor receptor, FISH = fluorescence in situ hybridization, Max = maximum, Min = minimum, NGS = next-generation sequencing, SD = standard deviation.
a: Test results performed out of E7090-J000-201 study are recorded.
b: A subject could have multiple values.
c: Anti-Cancer medications counted from previous anti-cancer medication data considering clinical perspective.

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.1.4.1.2 を引用）

2.7.3.2.2.3 治験薬の暴露状況

201 試験における治験薬の暴露状況を表 2.7.3-13 に示した。治療期において，63 例が治験薬（開始用量 140 mg）の投与を受けた。投与期間の中央値は 5.78 ヵ月（範囲：0.2～26.0），被験者あたりの総投与量の中央値は 20300.0 mg（範囲：700～73920）であった。被験者あたりの用量強度の中央値は 115.34 mg/day（範囲：55.2～140.0），相対用量強度（実投与量/計画用量）の中央値は 82.39%（範囲：39.4%～100.0%）であった。

表 2.7.3-13 治験薬の暴露状況（201 試験，FAS）

Extent of Exposure	Japanese (N=28) n (%)	Chinese (N=35) n (%)	Overall (N=63) n (%)
Duration of Treatment (days) [a]			
n	28	35	63
Mean (SD)	205.4 (187.99)	209.6 (119.69)	207.7 (152.48)
Median	138.5	189.0	176.0
Min, Max	5, 790	43, 532	5, 790
Duration of Treatment (months) [b]			
n	28	35	63
Mean (SD)	6.75 (6.176)	6.89 (3.932)	6.82 (5.010)
Median	4.55	6.21	5.78
Min, Max	0.2, 26.0	1.4, 17.5	0.2, 26.0
Duration of Treatment (months) [b], n (%)			
1 Month	3 (10.7)	0	3 (4.8)
2 Months	4 (14.3)	3 (8.6)	7 (11.1)
3 Months	1 (3.6)	3 (8.6)	4 (6.3)
4 Months	5 (17.9)	3 (8.6)	8 (12.7)
5 Months	2 (7.1)	3 (8.6)	5 (7.9)
6 Months	3 (10.7)	5 (14.3)	8 (12.7)
7 Months	0	4 (11.4)	4 (6.3)
8 Months	2 (7.1)	3 (8.6)	5 (7.9)
9 Months	0	4 (11.4)	4 (6.3)
10 Months	2 (7.1)	1 (2.9)	3 (4.8)
11 Months	0	0	0
12 Months	1 (3.6)	2 (5.7)	3 (4.8)
13 – 18 Months	3 (10.7)	4 (11.4)	7 (11.1)
19 – 24 Months	1 (3.6)	0	1 (1.6)
≥ 25 Months	1 (3.6)	0	1 (1.6)
Number of Subjects Treated by Month, n (%)			
1 Month	28 (100.0)	35 (100.0)	63 (100.0)
2 Months	25 (89.3)	35 (100.0)	60 (95.2)
3 Months	21 (75.0)	32 (91.4)	53 (84.1)
4 Months	20 (71.4)	29 (82.9)	49 (77.8)
5 Months	15 (53.6)	26 (74.3)	41 (65.1)
6 Months	13 (46.4)	23 (65.7)	36 (57.1)
7 Months	10 (35.7)	18 (51.4)	28 (44.4)
8 Months	10 (35.7)	14 (40.0)	24 (38.1)
9 Months	8 (28.6)	11 (31.4)	19 (30.2)
10 Months	8 (28.6)	7 (20.0)	15 (23.8)

表 2.7.3-13　治験薬の暴露状況（201 試験，FAS）

Extent of Exposure	Japanese (N=28) n (%)	Chinese (N=35) n (%)	Overall (N=63) n (%)
11 Months	6 (21.4)	6 (17.1)	12 (19.0)
12 Months	6 (21.4)	6 (17.1)	12 (19.0)
13 – 18 Months	5 (17.9)	4 (11.4)	9 (14.3)
19 – 24 Months	2 (7.1)	0	2 (3.2)
≥ 25 Months	1 (3.6)	0	1 (1.6)
Total Doses (mg) [c]			
n	28	35	63
Mean (SD)	20183.8 (16575.08)	24938.0 (14570.44)	22825.0 (15547.80)
Median	15295.0	24010.0	20300.0
Min, Max	700, 59360	5740, 73920	700, 73920
Dose Intensity (mg/day) [d]			
n	28	35	63
Mean (SD)	110.68 (28.888)	119.85 (18.156)	115.77 (23.776)
Median	113.92	119.16	115.34
Min, Max	55.2, 140.0	76.8, 140.0	55.2, 140.0
Relative Dose Intensity (%) [e]			
n	28	35	63
Mean (SD)	79.05 (20.634)	85.61 (12.969)	82.70 (16.983)
Median	81.37	85.11	82.39
Min, Max	39.4, 100.0	54.8, 100.0	39.4, 100.0

Percentages are based on the total number of subjects in the relevant treatment group.
Max – maximum, Min – minimum, SD – standard deviation.
a: Duration of treatment (days)= Last dosing date–First dosing date+1
b: Duration of treatment (months) = (Last dosing date–First dosing date+1)/(365.25/12)
c: Total doses (mg) = Sum of all the actual dose
d: Dose intensity (mg/day) = Total doses (mg)/Duration of treatment (days)
e: Relative dose intensity (%) = 100×Dose intensity/140 (mg)

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3.1.1.1 を引用）

2.7.3.2.2.4 有効性の結果

2.7.3.2.2.4.1 RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく客観的奏効率（ORR）

201 試験の主要評価項目は RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく ORR とした。ORR は，BOR が CR 又は PR の被験者の割合と定義した。なお，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。

独立画像判定に基づく抗腫瘍効果を表 2.7.3-14 に，標的病変径和のベースラインからの最小値への変化率を図 2.7.3-4 に示した。

全体（63 例）で，BOR は 19 例（30.2%）が PR，31 例（49.2%）が SD であった。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%信頼区間の下限値が事前に設定した閾値 ORR 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。

また，全体（63 例）において，DCR は 79.4%（95%信頼区間：67.3%，88.5%），CBR は 50.8%（95%信頼区間：37.9%，63.6%）であった。

表 2.7.3-14　RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく抗腫瘍効果（201 試験，FAS）

	Japanese (N=28)	Chinese (N=35)	Overall (N=63)
Best Overall Response (BOR), n (%)			
Complete Response (CR)	0	0	0
Partial Response (PR)	7 (25.0)	12 (34.3)	19 (30.2)
Stable Disease (SD) [a]	13 (46.4)	18 (51.4)	31 (49.2)
Unconfirmed Complete Response [b]	0	0	0
Unconfirmed Partial Response [b]	1 (3.6)	5 (14.3)	6 (9.5)
Non-CR/Non-PD [b]	1 (3.6)	1 (2.9)	2 (3.2)
Durable Stable Disease (dSD) [b]	5 (17.9)	8 (22.9)	13 (20.6)
Progressive Disease (PD)	8 (28.6)	4 (11.4)	12 (19.0)
Not Evaluable (NE)	0	1 (2.9)	1 (1.6)
Unknown (UNK)	0	0	0
Objective Response Rate (CR+PR), n (%)	7 (25.0)	12 (34.3)	19 (30.2)
90% CI of Objective Response Rate [c]	(12.4, 41.9)	(21.1, 49.6)	(20.7, 41.0)
95% CI of Objective Response Rate [c]	(10.7, 44.9)	(19.1, 52.2)	(19.2, 43.0)
Disease Control Rate (CR+PR+SD), n (%)	20 (71.4)	30 (85.7)	50 (79.4)
95% CI of Disease Control Rate [c]	(51.3, 86.8)	(69.7, 95.2)	(67.3, 88.5)
Clinical Benefit Rate (CR+PR+Durable SD [d]), n (%)	12 (42.9)	20 (57.1)	32 (50.8)
95% CI of Clinical Benefit Rate [c]	(24.5, 62.8)	(39.4, 73.7)	(37.9, 63.6)

CI = confidence interval, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
The BOR of CR and PR in this study required confirmation by a subsequent assessment of response at least 28 days later.
a: SD had to be achieved at ≥7 weeks after the first dose.
b: Subjects could 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）

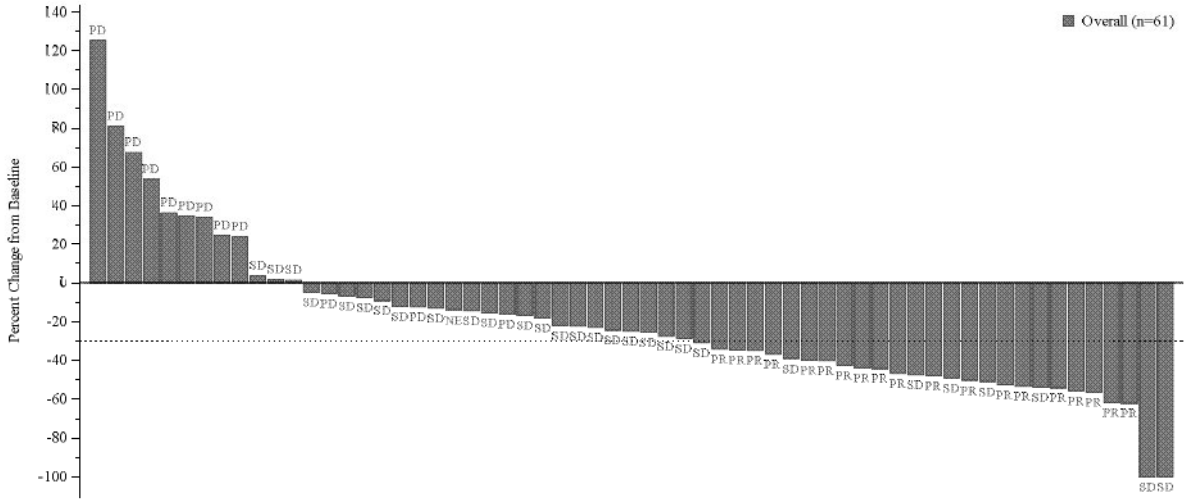


図 2.7.3-4　RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく標的病変径和のベースラインからの最小値への変化率（201 試験，FAS）

BOR = best overall response, NE = not evaluable, PD = progressive disease, PR = partial response, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, SD = stable disease.
1. RECIST 1.1 uses longest diameter measurements for non-nodal lesions and short-axis diameter measurements for nodal lesions in calculating the sum of diameters for tumor response.
2. This plot represents each subject percentage changes from baseline in sum of diameters of target tumors at post-baseline nadir.　BOR of each subject is presented on the top or bottom of bars.
Subjects who had both baseline and post-baseline data are presented in this figure.
（添付資料 5.3.5.2.2 の Figure 14.2.1.1.1 を引用）

2.7.3.2.2.4.2 RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく無増悪生存期間（PFS）

RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく PFS を表 2.7.3-15 に，Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-5 に示した。

全体（63 例）で，PFS の中央値は 5.4 ヵ月（95%信頼区間：3.7，5.6）であった。51 例（81.0%；PD 49 例［77.8%］，死亡 2 例［3.2%］）がイベント例，12 例（19.0%）がカットオフ時点で打ち切りとなった。

3 ヵ月，6 ヵ月，9 ヵ月及び 12 ヵ月時点の PFS 率（95%信頼区間）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 2.7.3-15　RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく無増悪生存期間（201 試験，FAS）

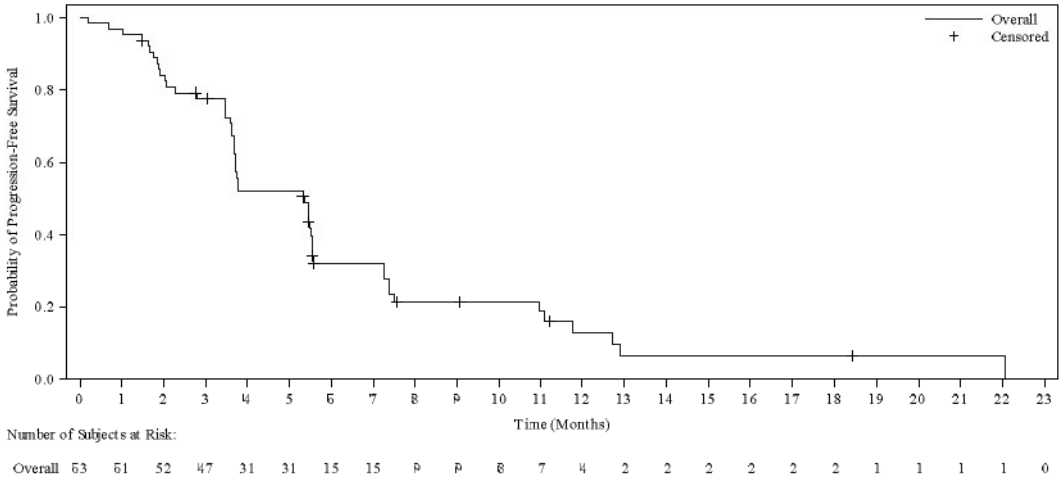
	Japanese (N=28)	Chinese (N=35)	Overall (N=63)
Subjects with Events, n (%)	24 (85.7)	27 (77.1)	51 (81.0)
Progressive Disease	23 (82.1)	26 (74.3)	49 (77.8)
Death	1 (3.6)	1 (2.9)	2 (3.2)
Censored Subjects, n (%)	4 (14.3)	8 (22.9)	12 (19.0)
No Baseline Tumor Assessments	0	0	0
Subject Did Not Have Any Post-baseline Assessments	0	0	0
No Progression nor Death at the Time of Data Cut-off	3 (10.7)	7 (20.0)	10 (15.9)
New Anticancer Treatment Started	1 (3.6)	1 (2.9)	2 (3.2)
Death or Progression after More Than One Missed Visit/Tumor Assessment [a]	0	0	0
Progression-Free Survival (months)			
Median (95% CI)	3.6 (2.3, 7.3)	5.5 (3.7, 5.6)	5.4 (3.7, 5.6)
1st Quartile (95% CI)	2.1 (0.7, 3.5)	3.7 (1.9, 3.8)	3.5 (1.9, 3.7)
3rd Quartile (95% CI)	11.0 (5.5, 22.0)	7.4 (5.5, 12.9)	7.4 (5.6, 11.8)
Progression Free Survival Rate [b] (95% CI)			
At 3 Months	64.3 (43.8, 78.9)	88.3 (71.8, 95.4)	77.5 (64.9, 86.0)
At 6 Months	33.6 (16.8, 51.3)	30.7 (15.5, 47.3)	32.1 (20.4, 44.3)
At 9 Months	25.2 (10.7, 42.8)	17.5 (6.0, 34.1)	21.4 (11.5, 33.3)
At 12 Months	15.1 (4.2, 32.5)	8.8 (0.9, 28.6)	12.8 (4.9, 24.7)
At 15 Months	10.1 (1.9, 26.7)	0.0 (NE, NE)	6.4 (1.3, 17.6)
At 18 Months	10.1 (1.9, 26.7)	0.0 (NE, NE)	6.4 (1.3, 17.6)
At 21 Months	10.1 (1.9, 26.7)	0.0 (NE, NE)	6.4 (1.3, 17.6)

CI = confidence interval, NE = not estimable, PFS = progression free survival, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

a: More than one missed visit is defined if the duration between the last tumor assessment is longer than 126 days (ie. 8 weeks ×2+2 weeks [allowance of tumor assessment]).

b: PFS 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 2.7.3-5　RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier プロット（201 試験，FAS）

CI = confidence interval, PFS = progression-free survival, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
（添付資料 5.3.5.2.2 の Figure 14.2.1.2.1 を引用）

2.7.3.2.2.4.3 全生存期間（OS）

OS の概要を表 2.7.3-16 に，Kaplan-Mcicr プロットを図 2.7.3-6 に示した。

最終解析までのフォローアップ期間の中央値は 13.1 ヵ月（95%信頼区間：10.6, 20.2）であった。

全体（63 例）において，OS の中央値は 13.1 ヵ月（95%信頼区間：10.8，17.4）であった。33 例（52.4%）がカットオフまでに死亡し，30 例（47.6%）が打ち切りとなった。カットオフ時点で 26 例（41.3%）が生存していた。

6ヵ月，12ヵ月，18ヵ月及び24ヵ月時点のOS率（95%信頼区間）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 2.7.3-16　全生存期間（201 試験，FAS）

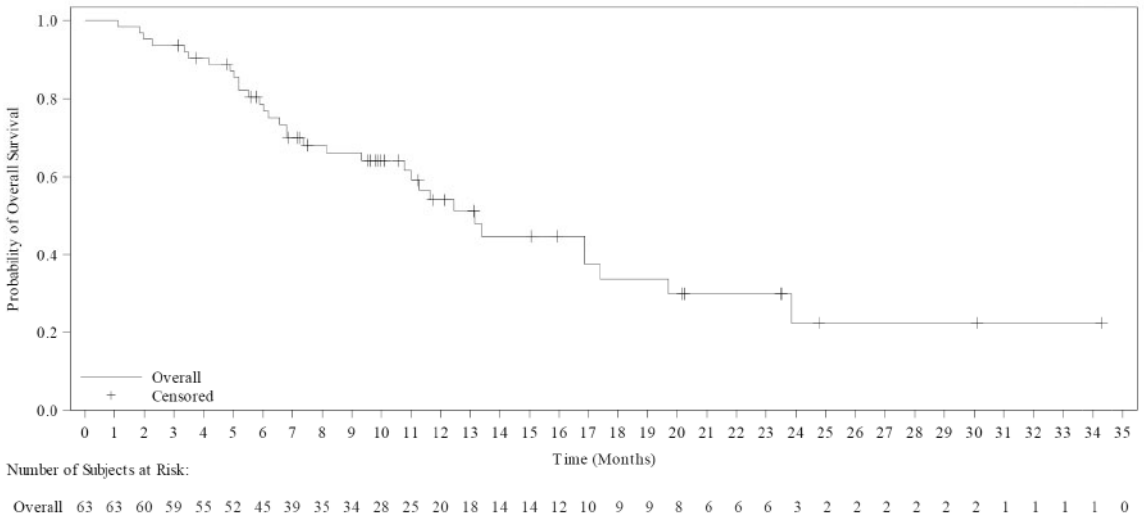
	Japanese (N=28)	Chinese (N=35)	Overall (N=63)
Death before or on Data Cut-off, n (%)	19 (67.9)	14 (40.0)	33 (52.4)
Censored Subjects, n (%)	9 (32.1)	21 (60.0)	30 (47.6)
Alive at Data Cut-off	9 (32.1)	17 (48.6)	26 (41.3)
Lost to Follow-up	0	3 (8.6)	3 (4.8)
Withdrawal of Consent before Data Cut-off	0	1 (2.9)	1 (1.6)
Study Terminated by Sponsor	0	0	0
Overall Survival (months)			
Median (95% CI)	10.8 (6.0, 17.4)	16.9 (11.0, NE)	13.1 (10.8, 17.4)
1st Quartile (95% CI)	5.0 (1.8, 6.8)	8.1 (5.2, 12.5)	6.6 (5.0, 10.8)
3rd Quartile (95% CI)	19.7 (11.6, NE)	23.9 (16.9, NE)	23.9 (16.9, NE)
Overall Survival Rate [a] (95% CI)			
At 3 Months	85.7 (66.3, 94.4)	100.0 (NE, NE)	93.7 (84.0, 97.6)
At 6 Months	70.9 (50.2, 84.3)	84.7 (67.0, 93.3)	78.7 (66.1, 87.0)
At 9 Months	56.0 (35.7, 72.2)	73.9 (54.2, 86.1)	66.1 (52.4, 76.7)
At 12 Months	42.8 (23.4, 60.8)	63.6 (41.8, 79.1)	54.1 (39.3, 66.7)
At 15 Months	37.4 (18.7, 56.2)	50.1 (26.7, 69.6)	44.8 (29.6, 58.9)
At 18 Months	26.7 (10.5, 46.1)	40.1 (16.3, 63.1)	33.6 (18.8, 49.1)
At 21 Months	21.4 (7.1, 40.6)	40.1 (16.3, 63.1)	29.9 (15.6, 45.6)
At 24 Months	21.4 (7.1, 40.6)	0.0 (NE, NE)	22.4 (8.2, 40.9)
Duration of Survival Follow-Up (months) [b]			
Median (95% CI)	24.8 (10.1, NE)	11.7 (9.6, 15.9)	13.1 (10.6, 20.2)
1st Quartile (95% CI)	13.1 (4.8, 24.8)	7.5 (5.8, 10.6)	9.8 (7.2, 11.2)
3rd Quartile (95% CI)	30.1 (23.5, NE)	20.2 (13.1, NE)	23.5 (20.2, NE)

CI = confidence interval, NE = not estimable.

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

b: Estimates for survival follow-up time are calculated in the same way as the Kaplan-Meier estimate of overall survival but with the meaning of 'censor' and 'event' status indicator reversed.

（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 2.7.3-6　全生存期間の Kaplan-Meier プロット（201 試験，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）

2.7.3.2.2.4.4 RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく奏効期間（DOR）

RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく DOR を表 2.7.3-17 に，Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-7 に示した。

全体で BOR が PR であった奏効例（19 例）において，14 例（73.7%）が PD でイベント例となり，5 例（26.3%）が打ち切り（カットオフ時点において PD なし）となった。DOR の中央値は 5.6 ヵ月（95%信頼区間：3.7，9.3，範囲：1.0+, 14.8+［+：打ち切り］）であった（添付資料 5.3.5.2.2 の Listing 16.2.6.1.11）。

表 2.7.3-17　奏効例における RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく奏効期間（201 試験，FAS）

	Japanese (N=7)	Chinese (N=12)	Overall (N=19)
Subjects with CR or PR as Best Overall Response, n (%)			
Complete Response	0	0	0
Partial Response	7 (100.0)	12 (100.0)	19 (100.0)
Subjects with Events, n (%)	6 (85.7)	8 (66.7)	14 (73.7)
Progressive Disease	6 (85.7)	8 (66.7)	14 (73.7)
Death	0	0	0
Censored Subjects, n (%)	1 (14.3)	4 (33.3)	5 (26.3)
No Baseline Tumor Assessments	0	0	0
Subject Did Not Have Any Post-baseline Assessments	0	0	0
No Progression nor Death at the Time of Data Cut-off	1 (14.3)	4 (33.3)	5 (26.3)
New Anticancer Treatment Started	0	0	0
Death or Progression after More Than One Missed Visit/Tumor Assessment [a]	0	0	0

表 2.7.3-17　奏効例における RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく奏効期間
（201 試験，FAS）

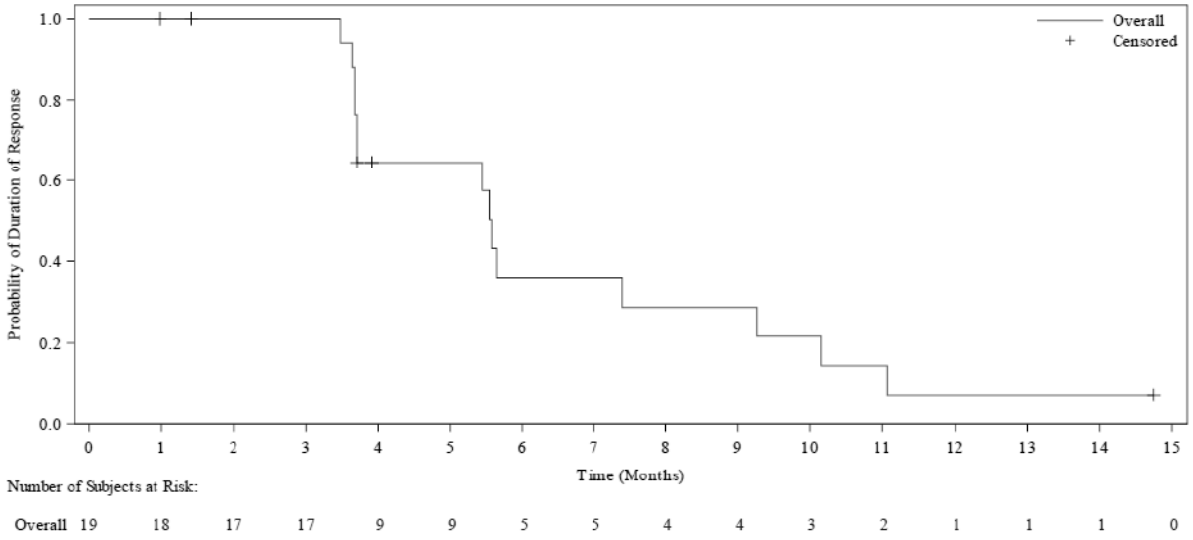
	Japanese (N=7)	Chinese (N=12)	Overall (N=19)
Duration of Response (months)			
Median (95% CI)	5.7 (3.7, 9.3)	5.5 (3.5, 10.2)	5.6 (3.7, 9.3)
1st Quartile (95% CI)	3.7 (3.7, 5.7)	3.7 (3.5, 5.5)	3.7 (3.5, 5.6)
3rd Quartile (95% CI)	9.3 (5.6, NE)	10.2 (5.5, 11.1)	9.3 (5.6, NE)
Duration of Response Rate [b] (95% CI)			
At 3 Months	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)
At 6 Months	42.9 (9.8, 73.4)	30.0 (4.9, 61.8)	35.9 (13.6, 59.1)
At 9 Months	28.6 (4.1, 61.2)	30.0 (4.9, 61.8)	28.8 (9.2, 52.2)
At 12 Months	14.3 (0.7, 46.5)	0.0 (NE, NE)	7.2 (0.5, 27.6)

CI = confidence interval, CR = complete response, NE = not estimable, PR = partial response, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

a: More than one missed visit is defined if the duration between the last tumor assessment is longer than 126 days (ie. 8 weeks×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 2.7.3-7　RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく奏効期間の
Kaplan-Meier プロット（201 試験，FAS）

CI = confidence interval, DOR = duration of response, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

（添付資料 5.3.5.2.2 の Figure 14.2.1.3.1 を引用）

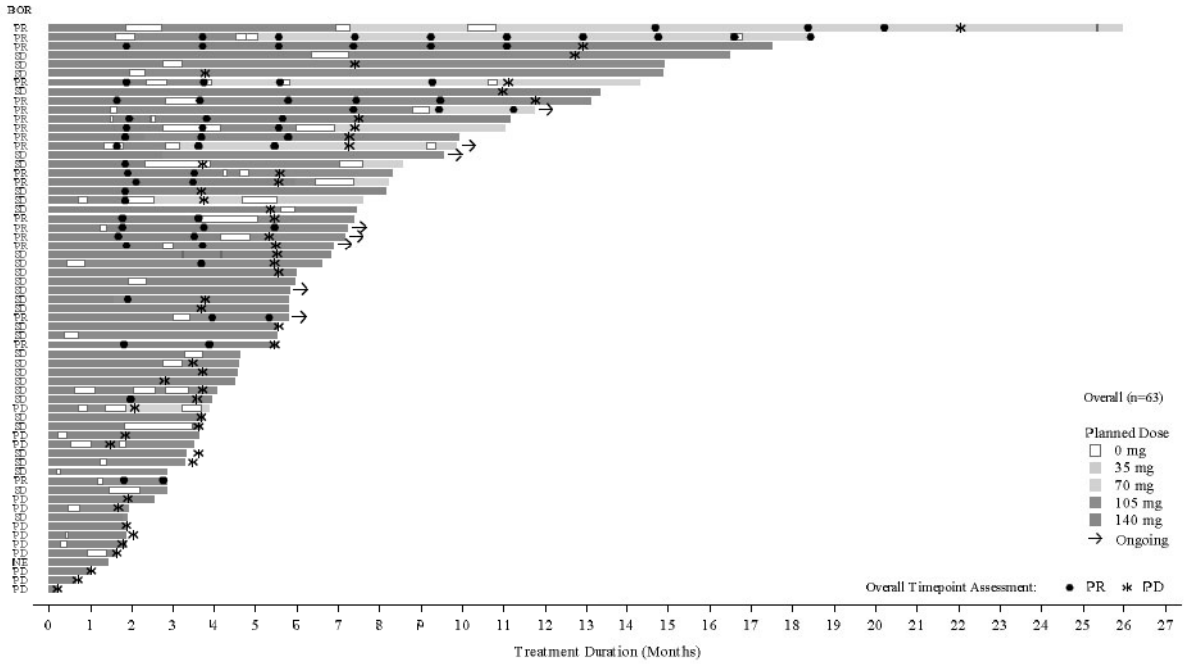


図 2.7.3-8　RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく被験者ごとの投与期間及び時点ごとの腫瘍評価（201 試験，FAS）

BOR = best overall response, NE = not evaluable, PD = progressive disease, PR = partial response, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, SD = stable disease.

（添付資料 5.3.5.2.2 の Figure 14.2.1.6.1 を引用）

2.7.3.2.2.4.5 RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく奏効到達期間（TTR）

RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく TTR を表 2.7.3-18 に示した。

全体で BOR が PR であった奏効例（19 例）において，TTR の中央値は 1.87 ヵ月（四分位範囲：1.77，2.10）であった。

表 2.7.3-18　RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく奏効到達期間（201 試験，FAS）

	Japanese (N=28)	Chinese (N=35)	Overall (N=63)
Time to Response for Responders (months)			
n	7	12	19
Mean (SD)	3.91 (4.806)	2.48 (1.656)	3.01 (3.143)
Median	1.87	1.87	1.87
Q1, Q3	1.77, 3.71	1.79, 2.02	1.77, 2.10
Min, Max	1.6, 14.7	1.6, 7.4	1.6, 14.7

Max = maximum, Min = minimum, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Q1 = first quantile, Q3 = third quantile, SD = standard deviation.

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.2.1.4.1 を引用）

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，有効性評価に使用した 101 試験 Part 2 の胆管癌コホート及び 201 試験の全体集団のデータを示した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

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に評価した。
101 試験 Part 2 の胆管癌コホート及び 201 試験における主な選択・除外基準を下記に示した。

101 試験 Part 2（胆管癌コホート）

主な選択基準
(1)組織学的又は細胞学的に固形がんと診断された患者
(2)標準的治療法で効果がない，又は他に適切な治療法のない患者
(3)以下の基準を満たす主要臓器機能が十分に保たれている患者：
a)ヘモグロビン≥8.0 g/dL
b)好中球数≥1.5×10^3/μL
c)血小板数≥10×10^4/μL
d)総ビリルビン≤ 施設基準値上限（ULN）の 1.5 倍
e)AST，ALT≤ ULN の 3.0 倍（肝内胆管癌又は肝転移を有する場合は≤ULN の 5.0 倍）
f)血清クレアチニン≤ULN の 1.5 倍
(4)補正血清カルシウム≤ULN
(5)血中リン≤ULN
(6)ECOG-PS が 0～1 の患者
(7)*FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者
(8)RECIST1.1 で評価可能な標的病変を有する患者
(9)腫瘍検体の提出について，以下の 1)，2)をともに満たす患者
1)過去に採取した腫瘍検体が提出可能な場合，検体の提出に同意する患者
2)スクリーニング 2 での生検により得られた検体の提出に同意する患者（患者の安全性の観点から生検が不可能な腫瘍病変のみを有する患者を除く）

主な除外基準
(1)臨床症状を伴う又は治療を要する脳転移を有する患者
(2)臨床的に重要な心血管系疾患を有する患者
(3)ドレナージを要する体腔液貯留を有する患者
(4)以下の角膜又は網膜に関連する疾患の既往又は合併症を有する患者
1)Grade 2 以上の角膜障害の既往又は合併症
2)活動性の黄斑疾患（例：加齢性黄斑変性，中心性漿液性脈絡網膜症）の既往又は合併症
(5)前治療の副作用（脱毛を除く）が Grade 1 以下に回復していない患者。ただし脱毛及び Grade 2 の末梢神経障害を除く
(6)本治験薬投与開始 36 ヵ月以内に活動性の悪性腫瘍を有する患者（原疾患，完全に処置された表皮内黒色腫，皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌，上皮内子宮頸癌，早期大腸癌等の上皮内癌は除く）
(7)FGFR2 に対する標的治療の前治療歴を有する患者
(8)チトクローム P450（CYP）3A の阻害剤及び誘導剤を使用しており，本治験薬投与期間中の

使用が必須である患者。なお，これら薬剤の使用終了時から本治験薬投与開始までに 7 日以上経過していること。
(9)治験薬（又は賦形剤）の成分に忍容性がないと判明している患者

201 試験

主な選択基準
(1)組織学的又は細胞学的に肝内又は肝門部領域胆管癌と診断され，腫瘍検体又は残存する生検サンプルの提供，若しくは腫瘍の生検に同意した患者
(2)中央測定機関にて *FGFR2* 融合遺伝子が FISH により確認された患者。中央測定機関と同等の FISH 検査による *FGFR2* 融合遺伝子が中央測定機関以外で確認された場合は治験依頼者と協議の上，判断する
(3)1 レジメン以上のゲムシタビンをベースとした併用化学療法を含む前治療歴（例ゲムシタビン及びシスプラチン）のある切除不能進行性又は転移性の患者
(4)基準を満たす測定可能病変を有する患者
(5)以下の基準を満たす主要臓器機能が十分に保たれている患者：
a)ヘモグロビン≥8.0 g/dL
b)好中球数≥1.5×10^3/μL
c)血小板数≥10×10^4/μL
d)総ビリルビン≤ULN の 1.5 倍
c)AST，ALT≤ULN の 3.0 倍（肝内胆管癌又は肝転移を有する場合は≤ULN の 5.0 倍）
f)血清クレアチニン≤ ULN の 1.5 倍
g)International normalized ratio（INR）≤1.5
(6)補正血清カルシウム≤ULN
(7)血中リン≤ULN
(8)ECOG-PS スコアが 0～1 の患者

主な除外基準
(1)脳又は硬膜下転移を有する患者。ただし，局所の治療が既に完了している患者，並びに本治験薬投与開始の 4 週間以上前に当該転移の治療として副腎皮質ホルモンの投与を中止している患者は除く。本治験薬投与開始前少なくとも4週間は，徴候（例えば放射線検査上）又は症状が安定していなければならない。
(2)臨床的に重要な心血管系疾患を有する患者
(3)Child-Pugh スコア B 又は C
(4)骨盤から肝表面まで連続する中等度以上の腹水を有する患者
(5)以下の眼疾患を有する患者
a)Grade 2 以上の角膜障害の合併症
b)活動性の黄斑疾患（例えば加齢性黄斑変性，中心性漿液性脈絡網膜症）の合併症
(6)本治験薬投与開始前 24 ヵ月以内に活動性の悪性腫瘍を有する患者（原疾患，完全に処置された表皮内黒色腫，皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌，子宮頸部上皮内癌，早期大腸癌は

除く）
(7)FGFR2 に対する標的治療の前治療歴を有する患者
(8)CYP3A の阻害剤及び誘導剤を使用しており，本治験薬投与期間中の使用が必須である患者。
なお，これら薬剤の使用終了時から本治験薬投与開始までに 7 日以上経過していること。
(9)治験薬（又は賦形剤）の成分に忍容性がないと判明している患者

2.7.3.3.2 被験者の内訳

101 試験 Part 2 の胆管癌コホート及び 201 試験における被験者の内訳を表 2.7.3-19 に示した。
いずれの試験も適格性の確認された全例が 1 回以上の本薬の投与を受けた。
101 試験においては，中止時検査の完了を治験完了と定義したため，201 試験と集計が異なるものの，いずれも主な中止理由は 101 試験の 5 例（83.3%）及び 201 試験の 48 例（76.2%）が PD と最も多く，有害事象による中止は 201 試験の 4 例（6.3%）のみであった。

表 2.7.3-19　被験者の内訳（101 試験 Part 2，201 試験，登録例）

	101 試験 Part 2 胆管癌コホート (N=6) n (%)	201 試験 (N=63) n (%)
Not Treated	0	0
Treated, n [a]	6	63
Completed the Study	6 (100)	–
Discontinuation or Follow-up Visit Completed	6 (100)	–
Treatment Ongoing at Data Cut-off	0	8 (12.7)
Discontinued from the Study Treatment	6 (100)	55 (87.3)
Primary Reason(s) for Discontinuation of the Study Treatment [b]		
Disease Progression	5 (83.3)	48 (76.2)
Radiological Disease Progression	5 (83.3)	45 (71.4)
Clinical Disease Progression	0	3 (4.8)
Treatment Discontinued due to Adverse Event	0	4 (6.3)
Subject Choice	0	2 (3.2)
Other	1 (16.7)	1 (1.6)

a: Percentages are based on the total number of treated subjects.
b: As reported on the Subject Disposition [Treatment Phase] CRF.
（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.1.1.2.2，Table 14.1.1.3.2，添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.1.1.2 を引用）

2.7.3.3.3 被験者背景

101 試験 Part 2 の胆管癌コホート及び 201 試験における被験者背景を表 2.7.3-20 に，疾患の特性を表 2.7.3-21 に示した。
101 試験 Part 2 の胆管癌コホートは国内試験であり全て日本人であるのに対し，201 試験は国際共同試験（日本及び中国）のため，44.4%（28 例）が日本人，55.6%（35 例）が中国人であった。その他，101 試験 Part 2 の胆管癌コホートでは男性の割合が 83.3%（5 例）と 201 試験の 47.6%（30 例）に比較して高かったが，その他の被験者背景に試験間で大きな違いはなかった。
肝内の原発腫瘍の位置は，101 試験 Part 2 の胆管癌コホートの 6 例（100%）及び 201 試験の 61 例（96.8%）が肝内胆管癌であり，肝門周囲胆管癌は 201 試験の 2 例（3.2%）のみであった。

表 2.7.3-20　被験者背景
（101 試験 Part 2 胆管癌コホート［有効性解析対象集団］，201 試験［FAS］）

	101 試験 Part 2 胆管癌コホート (N=6)	201 試験 (N=63)
Age (years) [a]		
n	6	63
Mean (SD)	53.7 (10.65)	56.6 (12.06)
Median	56.0	55.0
Min, Max	40, 65	33, 80
Sex, n (%)		
Male	5 (83.3)	30 (47.6)
Female	1 (16.7)	33 (52.4)
Race, n (%)		
Asian	6 (100.0)	63 (100.0)
Japanese	6 (100.0)	28 (44.4)
Chinese	0	35 (55.6)
Weight (kg)		
n	6	63
Mean (SD)	64.27 (5.562)	62.00 (12.266)
Median	63.30	62.00
Min, Max	57.5, 71.1	40.3, 98.9
ECOG Performance Status, n (%)		
0	3 (50.0)	31 (49.2)
1	3 (50.0)	32 (50.8)

Percentages are based on the total number of subjects in the relevant treatment group.
ECOG = Eastern Cooperative of Oncology Group, Max = maximum, Min = minimum, SD = standard deviation.
a: Age is calculated at Date of Informed Consent.
（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.1.3.2，添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.1.4.1.1 を引用）

表 2.7.3-21　疾患の特性
（101 試験 Part 2 胆管癌コホート［有効性解析対象集団］，201 試験［FAS］）

	101 試験 Part 2 胆管癌コホート (N=6)	201 試験 (N=63)
Location of Primary Tumor Intrahepatic, n (%)		
Intrahepatic Cholangiocarcinoma	6 (100.0)	61 (96.8)
Perihilar Cholangiocarcinoma	0	2 (3.2)
Subjects with Any Previous Anti-Cancer Medications [a], n (%)		
Yes	6 (100.0)	63 (100.0)
No	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in the relevant treatment group.
a: Anti-cancer medications counted from previous anti-cancer medication data considering clinical perspective.
（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.1.3.2，添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.1.4.1.2 を引用）

2.7.3.3.4 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.4.1 客観的奏効率（ORR）

ORR は，RECIST 1.1 に基づき，BOR が CR 又は PR の被験者の割合と定義した。ただし，201 試験における 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，独立

画像判定の評価に基づくが，101 試験では少なくとも 4 週以降の次の効果判定による確定は不要とし，主治医判定に基づき検討した。

101 試験 Part 2 の胆管癌コホート及び 201 試験における抗腫瘍効果を表 2.7.3-22 に示した。

ORR は，101 試験では 83.3%（95%信頼区間：35.9%, 99.6%），201 試験では 30.2%（95%信頼区間：19.2%, 43.0%）であった。

DCR は，101 試験では 100%（95%信頼区間：54.1%, 100.0%），201 試験では 79.4%（95%信頼区間：67.3%, 88.5%），CBR は 201 試験で 50.8%（95%信頼区間：37.9%, 63.6%）であった。

表 2.7.3-22　RECIST 1.1 を用いた抗腫瘍効果（101 試験 Part 2 胆管癌コホート［有効性解析対象集団：主治医判定］，201 試験［FAS：独立画像判定］）

	101 試験 Part 2 胆管癌コホート (N=6)	201 試験 (N=63)
Best Overall Response (BOR), n (%)		
Complete Response (CR)	0	0
Partial Response (PR)	5 (83.3)	19 (30.2)
Stable Disease (SD) [a]	1 (16.7)	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)	0	12 (19.0)
Not Evaluable (NE)	0	1 (1.6)
Unknown (UNK)	0	0
Objective Response Rate (CR+PR), n (%)	5 (83.3)	19 (30.2)
95% CI of Objective Response Rate [c]	(35.9, 99.6)	(19.2, 43.0)
Disease Control Rate (CR+PR+SD), n (%)	6 (100.0)	50 (79.4)
95% CI of Disease Control Rate [c]	(54.1, 100.0)	(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, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
The BOR of CR and PR in this study required confirmation by a subsequent assessment of response at least 28 days later.
a: SD had to be achieved at ≥7 weeks after the first dose.
b: Subjects could be counted in multiple categories.
c: CI is calculated using the exact method of binomial distribution (Study 101) or the method of Clopper-Pearson (Study 201).
d: Durable SD is SD lasting for ≥23 weeks.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.2.1.1.2，添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.2.1.1.1 を引用）

また，101 試験 Part 2 の胆管癌コホート（6 例）及び 201 試験（63 例）の併合解析（胆管癌集団）における ORR を表 2.7.3-23 に示した。両試験の併合においては，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。

FGFR2 融合遺伝子を有する胆管癌患者 69 例における主治医判定による ORR は 33.3%（95%信頼区間：22.4%, 45.7%）であった。

表 2.7.3-23　RECIST 1.1 を用いた主治医判定による抗腫瘍効果
（101 試験 Part 2 胆管癌コホート及び 201 試験［有効性併合解析対象集団］）

	101 試験 Part 2 胆管癌コホート＋201 試験 (N=69)
Best Overall Response (BOR), n (%)	
Complete Response (CR)	0
Partial Response (PR)	23 (33.3)
Stable Disease (SD) [a]	32 (46.4)
Unconfirmed Complete Response [b]	0
Unconfirmed Partial Response [b]	8 (11.6)
Non-CR/Non-PD [b]	0
Durable Stable Disease (dSD) [b, c]	12 (17.4)
Progressive Disease (PD)	14 (20.3)
Not Evaluable (NE)	0
Unknown (UNK)	0
Objective Response Rate (CR + PR), n (%)	23 (33.3)
95% CI of Objective Response Rate [d]	(22.4, 45.7)

CC = cholangiocarcinoma, CI = confidence interval, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
The BOR of CR and PR require confirmation by a subsequent assessment of response at least 28 days later.
CC Efficacy Set includes all subjects with CC who received at least one dose of study drug 140 mg QD monotherapy from Study 201 and Study 101 Part 2.
a: SD had to be achieved at ≥7 weeks after the first dose.
b: Subjects may be counted in multiple categories.
c: Durable SD was SD lasting for ≥23 weeks.
d: CI was calculated using the method of Clopper-Pearson.

（添付資料5.3.5.3.2のTable 12.1を引用）

2.7.3.3.4.2 無増悪生存期間（PFS）

101 試験 Part 2 の胆管癌コホート及び 201 試験における PFS を表 2.7.3-24 に示した。

PFS の中央値は，101 試験では 8.26 ヵ月（95%信頼区間：3.84, –），201 試験では 5.4 ヵ月（95%信頼区間：3.7, 5.6）であった。

6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の PFS 率（95%信頼区間）は，101 試験 Part 2 の胆管癌コホート，201 試験でそれぞれ 66.7%（19.5%, 90.4%），32.1%（20.4%, 44.3%）及び 33.3%（4.6%, 67.6%），12.8%（4.9%, 24.7%）であった。

表 2.7.3-24　RECIST 1.1 を用いた無増悪生存期間（101 試験 Part 2 胆管癌コホート［有効性解析対象集団：主治医判定］，201 試験［FAS：独立画像判定］）

	101 試験 Part 2 胆管癌コホート (N=6)	201 試験 (N=63)
Subjects with Events, n (%)	5 (83.3)	51 (81.0)
Progressive Disease	5 (83.3)	49 (77.8)
Death	0	2 (3.2)
Censored Subjects, n (%)	1 (16.7)	12 (19.0)
No baseline tumor assessments	0	0
Subject did not have any post-baseline assessments	0	0
No progression nor death at the time of data cut-off	1 (16.7)	10 (15.9)
New anticancer treatment started	0	2 (3.2)
Death or progression after more than one missed visit/tumor assessment [a]	0	0
Progression-Free Survival (months)		
Median (95% CI)	8.26 (3.84, –)	5.4 (3.7, 5.6)
1st Quartile (95% CI)	3.94 (3.84, 9.17)	3.5 (1.9, 3.7)
3rd Quartile (95% CI)	16.66 (3.94, –)	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	66.7 (19.5, 90.4)	32.1 (20.4, 44.3)
At 9 Months	–	21.4 (11.5, 33.3)
At 12 Months	33.3 (4.6, 67.6)	12.8 (4.9, 24.7)
At 15 Months	–	6.4 (1.3, 17.6)
At 18 Months	–	6.4 (1.3, 17.6)
At 21 Months	–	6.4 (1.3, 17.6)

CI = confidence interval, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
a: More than one missed visit is defined if the duration between the last tumor assessment is longer than 126 days (ie. 8 weeks ×2+2 weeks [allowance of tumor assessment]).
b: Progression-Free Survival Rate (95% CI) is calculated using Kaplan-Meier method.
（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.2.1.2，添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.2.1.2.1 を引用）

2.7.3.3.4.3 全生存期間（OS）

101 試験 Part 2 の胆管癌コホート及び 201 試験における OS を表 2.7.3-25 に示した。

OS の中央値は，101 試験では 22.49 ヵ月（95%信頼区間：6.37, –），201 試験では 13.1 ヵ月（95%信頼区間：10.8，17.4）であった。

6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の OS 率（95%信頼区間）は，101 試験 Part 2 の胆管癌コホート，201 試験でそれぞれ 100.0%（100.0%, 100.0%），78.7%（66.1%, 87.0%）及び 83.3%（27.3%, 97.5%），54.1%（39.3%, 66.7%）であった。

表 2.7.3-25　全生存期間
（101 試験 Part 2 胆管癌コホート［有効性解析対象集団］，201 試験［FAS］）

	101 試験 Part 2 胆管癌コホート (N=6)	201 試験 (N=63)
Death before or on Data Cut-off, n (%)	5 (83.3)	33 (52.4)
Censored Subjects, n (%)	1 (16.7)	30 (47.6)
Alive at Data Cut-off	1 (16.7)	26 (41.3)
Lost to Follow-up	0	3 (4.8)
Withdrawal of Consent before Data Cut-off	0	1 (1.6)
Study Terminated by Sponsor	0	0
Overall Survival (months)		
Median (95% CI)	22.49 (6.37, –)	13.1 (10.8, 17.4)
1st Quartile (95% CI)	18.00 (6.37, 22.80)	6.6 (5.0, 10.8)
3rd Quartile (95% CI)	27.43 (18.00, –)	23.9 (16.9, NE)
Overall Survival Rate [a] (95% CI)		
At 3 Months	–	93.7 (84.0, 97.6)
At 6 Months	100.0 (100.0, 100.0)	78.7 (66.1, 87.0)
At 9 Months	–	66.1 (52.4, 76.7)
At 12 Months	83.3 (27.3, 97.5)	54.1 (39.3, 66.7)
At 15 Months	–	44.8 (29.6, 58.9)
At 18 Months	–	33.6 (18.8, 49.1)
At 21 Months	–	29.9 (15.6, 45.6)
At 24 Months	–	22.4 (8.2, 40.9)

CI = confidence interval, NE = not estimable.
a:　Overall Survival Rate (95% CI) is calculated using Kaplan-Meier method.
（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.2.1.3，Listing 16.2.6.1.7，添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.2.1.6 を引用）

2.7.3.3.4.4 RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく奏効期間（DOR）

RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく DOR を表 2.7.3-26 に示した。

全体で BOR が PR であった奏効例（19 例）において，DOR の中央値は 5.6 ヵ月（95%信頼区間：3.7, 9.3，範囲：1.0+, 14.8+［+は打ち切り例］）であった。

表 2.7.3-26　奏効例における RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく奏効期間
（201 試験，FAS）

	201 試験 (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)
1st Quartile (95% CI)	3.7 (3.5, 5.6)
3rd Quartile (95% CI)	9.3 (5.6, NE)
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, CR = complete response, NE = not estimable，PR = partial response，RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

a: More than one missed visit is defined if the duration between the last tumor assessment is longer than 126 days (ie. 8 weeks×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）

101 試験 Part 2 の胆管癌コホート（6 例）及び 201 試験（63 例）の併合解析（胆管癌集団）における主治医判定に基づく DOR 及び奏効持続率を表 2.7.3-27 に，DOR の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-9 に示した。

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

表 2.7.3-27　101 試験 Part 2 胆管癌コホート及び 201 試験の奏効例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）

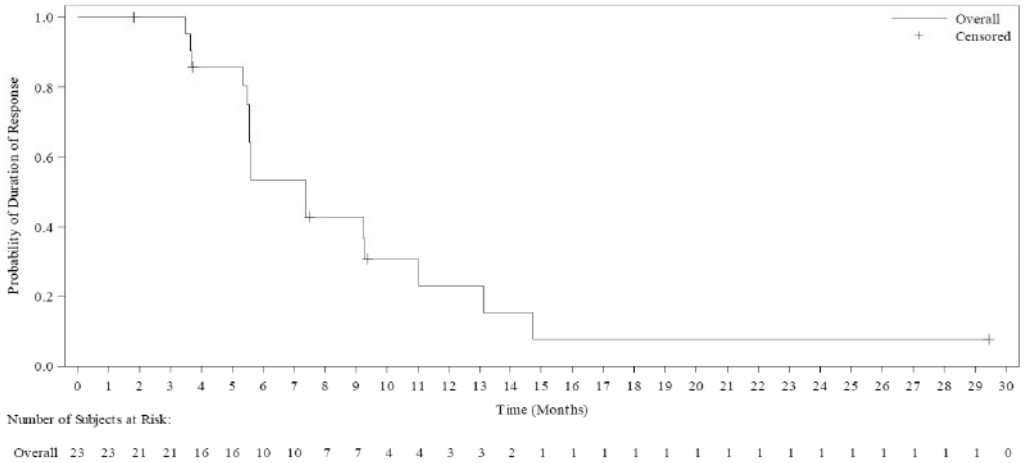
	101 試験 Part 2 胆管癌コホート +201 試験 (N=23)
Subjects with CR or PR as Best Overall Response, n (%)	
Complete Response	0
Partial Response	23 (100.0)
Subjects with Events, n (%)	16 (69.6)
Progressive Disease	16 (69.6)
Death	0
Censored Subjects, n (%)	7 (30.4)
No Progression nor Death at the Time of Data Cut-off	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)

CC = cholangiocarcinoma, CI = confidence interval, CR = complete response, NE = not estimable, PR = partial response.
CC Efficacy Set includes all subjects with CC who received at least one dose of study drug 140 mg QD monotherapy from Study 201 and Study 101 Part 2.

a: More than one missed visit is defined if the duration between the last tumor assessment is longer than 126 days (ie. 8 weeks ×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 2.7.3-9　101 試験 Part 2 胆管癌コホート及び 201 試験の奏効例における主治医判定による奏効期間の Kaplan-Meier プロット（有効性併合解析対象集団）

CC = cholangiocarcinoma, CI = confidence interval, DOR = duration of response
CC Efficacy Set includes all subjects with CC who received at least one dose of study drug 140 mg QD monotherapy from Study 201 and Study 101 Part 2.

（添付資料5.3.5.3.2のFigure 13.1を引用）

2.7.3.3.4.5 RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく奏効到達期間（TTR）（201 試験のみ）

201 試験における RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく TTR を表 2.7.3-28 に示した。

BOR が PR であった奏効例（19 例）において，TTR の中央値は 1.87 ヵ月（四分位範囲：1.77, 2.10）であった。

表 2.7.3-28　RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく奏効到達期間（201 試験，FAS）

	201 試験 (N=63)
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

Max = maximum, Min = minimum, Q1 = first quantile, Q3 = third quantile, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, SD = standard deviation.

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.2.1.4.1 を引用）

2.7.3.3.5 部分集団における結果の比較

201 試験において，RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく ORR に関して，下記の部分集団解析を実施した（表 2.7.3-29）。

- 年齢（65 歳未満，65 歳以上）
- 性別（男性，女性）

・前化学療法のレジメン数
・原発腫瘍の位置（肝内胆管癌，肝門周囲胆管癌）
・ECOG-PS（0, 1）
・手術療法歴（有，無）
・放射線治療歴（有，無）
・前治療として TS-1（テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム）使用歴（有，無）

年齢，ECOG-PS，手術療法歴及び放射線治療歴により，本薬の ORR に大きな違いは認められなかった。前化学療法の各レジメン数における ORR（95%信頼区間）は，レジメン数 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%信頼区間）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）であるのに対し，女性では 51%（17/33 例）を占めることに起因すると考えられた。なお，原発腫瘍の位置に関しては，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。

また，前治療として TS-1 使用歴の有無による部分集団解析の結果，ORR（95%信頼区間）は，TS-1 使用歴のない集団で 38.2%（22.2%, 56.4%），TS-1 使用歴のある集団においても 20.7%（8.0%, 39.7%）であった。

表 2.7.3-29　独立画像判定に基づく客観的奏効率の部分集団解析（201 試験，FAS）

	201 試験 (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)
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)

表 2.7.3-29　独立画像判定に基づく客観的奏効率の部分集団解析（201 試験，FAS）

	201 試験 (N=63)		
	N	Responder	ORR (95% CI) [a]
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 TS-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, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, TS-1 = gimeracil;oteracil;tegafur.
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: TS-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）

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

【用法及び用量】
通常，成人には，タスルグラチニブとして 1 日 1 回 140 mg を空腹時に経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。

【用法及び用量の設定根拠】

本薬の用法及び用量は，201 試験の結果に基づいて設定した。201 試験の用法及び用量は，101 試験の結果を基に設定した。以下に設定根拠を示す。

101 試験は固形がん患者を対象とした第 1 相試験であり，用量漸増パートと拡張パートの 2 つのパート（Part 1 及び Part 2）から構成された。Part 1 において本薬の安全性及び忍容性を初回投与量 1 mg から 180 mg まで QD で検討した結果，180 mg の 1 例に DLT として Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が発現したものの MTD は決定されなかった。C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$などの PK パラメータは 140 mg

まで用量増加に伴って増加した。また，FGF/FGFR シグナル経路の血中 PD マーカーである血中リン，FGF23 及び 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D 値は本薬の投与量の増加に伴い上昇する傾向が認められ，100～140 mg において最大に到達した。安全性，PK 及び PD データを考慮し，Part 2 の推奨用量は 140 mg 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 PR が 5 例（うち 4 例は confirmed PR）認められ，ORR は 83.3%であった。また，発現した副作用は，減量又は休薬等の適切な処置により管理可能であった。

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患者を対象とした国際共同第 2 相試験であり，本薬の有効性及び安全性を評価した。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 が絶食下（朝食の 2 時間以上後に投与し，投与後 1 時間は摂食禁止）で投与された。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，減量又は休薬などの処置により管理可能であった。さらに，母集団薬物動態モデルから推定した暴露量と血中 PD マーカーの関係を評価したところ，臨床推奨用量 140 mg QD 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。

以上の結果から，140 mg QD を空腹時に経口投与することを用法及び用量として設定した。なお，上記試験において，減量又は休薬などの基準を設定して副作用管理をしていたことから，患者の状態により適宜減量することを設定した。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

効果の持続に関する指標として，201 試験における DOR の結果を 2.7.3.2.2.4.4 項に，101 試験 Part 2 と 201 試験の併合解析の DOR の結果を 2.7.3.3.4.4 項に示した。

2.7.3.6 日本人集団（201 試験）

201 試験における日本人集団の結果は，2.7.3.2.2.4 項に示した。

日本人集団（28 例）のうち，17 例（60.7%）が男性，11 例（39.3%）が女性であった。年齢の中央値は 66.5 歳（範囲：37～80），ベースライン時の ECOG-PS は，0（17 例，60.7%）又は 1（11 例，39.3%）であった。

肝内の原発腫瘍の位置は，肝内胆管癌（26 例，92.9%）及び肝門周囲胆管癌（2 例，7.1%）であった。初発診断からの期間の中央値は 16.69 ヵ月（範囲：3.0～75.6），前化学療法数は，1 レジメンが 12 例（42.9%），2 レジメンが 9 例（32.1%），3 レジメンが 6 例（21.4%），5 レジメン以上が 1 例（3.6%）であった。

BOR は 7 例（25.0%）が PR，13 例（46.4%）が SD であった。ORR は 25.0%（95%信頼区間：10.7%, 44.9%）であった。また，DCR は 71.4%（95%信頼区間：51.3%, 86.8%），CBR は 42.9%（95%信頼区間：24.5%, 62.8%）であった。

PFS の中央値は 3.6 ヵ月（95%信頼区間：2.3, 7.3）であった。24 例（85.7%；PD 23 例［82.1%］,

死亡 1 例［3.6%］）がイベント例，4 例（14.3%）がカットオフ時点で打ち切りとなった。

3 ヵ月，6 ヵ月，9 ヵ月及び 12 ヵ月時点の PFS 率（95%信頼区間）は，それぞれ 64.3%（43.8%, 78.9%），33.6%（16.8%, 51.3%），25.2%（10.7%, 42.8%）及び 15.1%（4.2%, 32.5%）であった。

最終解析までのフォローアップ期間の中央値は 24.8 ヵ月（95%信頼区間：10.1, NE）であった。OS の中央値は 10.8 ヵ月（95%信頼区間：6.0, 17.4）であった。19 例（67.9%）がカットオフまでに死亡し，9 例（32.1%）が打ち切りとなった。カットオフ時点で 9 例（32.1%）が生存していた。6 ヵ月，12 ヵ月，18 ヵ月及び 24 ヵ月時点の OS 率（95%信頼区間）は，それぞれ 70.9%（50.2%, 84.3%），42.8%（23.4%, 60.8%），26.7%（10.5%, 46.1%）及び 21.4%（7.1%, 40.6%）であった。

BOR が PR であった奏効例（7 例）において，6 例（85.7%）が PD でイベント例となり，1 例（14.3%）が打ち切り（カットオフ時点において PD なし）となった。DOR の中央値は 5.7 ヵ月（95%信頼区間：3.7，9.3）であった。

BOR が PR であった奏効例（7 例）において，TTR の中央値は 1.87 ヵ月（四分位範囲：1.77, 3.71）であった。

以上より，日本人集団における本薬の有効性は，概して全体集団と同様の傾向を示した。

2.7.3.7 付録

付録 2.7.3-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約

治験名 治験の種類	治験施設数 場所	治験期間	治験の目的	治験 デザイン	診断 選択基準	治験薬，用量 投与方法，投与経路	投与 例数	男性／女性 平均年齢 （範囲）	主要評価 項目	報告書を 添付した 場所
101 試験 第 1 相 （評価資料）	Part 1： 単施設，日本 Part 2： 多施設共同， 18 施設，日本	2014 年 10 月 ～ 2021 年 9 月	忍容性， 安全性， 予備的有効性， 薬物動態	多施設共同（Part 2），非盲検	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	本薬，1 日 1 回連続経口投与 Part 1；1～180 mg Part 2：140 mg	40	Part 1：11/13 62.6 歳 （42, 75） Part 2：12/4 62.3 歳 （40, 79）	DLT 安全性評価項目	5.3.5.2.1
201 試験 第 2 相 （評価資料）	56 施設 日本及び中国	2020 年 1 月 ～実施中	有効性，安全性，薬物動態	多施設共同，非盲検，単群	ゲムシタビン併用化学療法後の *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	本薬，140 mg， 1 日 1 回連続経口投与	63	30/33 56.6 歳 （33, 80）	独立画像判定に基づく客観的奏効率	5.3.5.2.2

DLT = dose limiting toxicity, FGFR = fibroblast growth factor receptor.

付録 2.7.3-2　有効性試験の結果（101 試験：有効性解析対象集団，主治医判定，201 試験：FAS，独立画像判定）

	101 試験 Part 1 (N=24)	101 試験 Part 2		201 試験 (N=63)
		胃癌コホート (N＝9)	胆管癌コホート (N＝6)	
最良総合効果, n (%)				
CR	0	0	0	0
PR	1 (4.2)	1 (11.1)	5 (83.3)	19 (30.2)
SD	7 (29.2)	4 (44.4)	1 (16.7)	31 (49.2)
PD	14 (58.3)	4 (44.4)	0	12 (19.0)
NE	2 (8.3)	0	0	1 (1.6)
ORR (CR+PR), n (%)	–	1 (11.1)	5 (83.3)	19 (30.2)
95% CI of ORR [a]	–	(0.3, 48.2)	(35.9, 99.6)	(19.2, 43.0)
DCR (CR+PR+SD [b]), n (%)	–	5 (55.6)	6 (100.0)	50 (79.4)
95% CI of DCR [a]	–	(21.2, 86.3)	(54.1, 100.0)	(67.3, 88.5)
CBR (CR+PR+durable SD [c]), n (%)	–	–	–	32 (50.8)
95% CI of CBR [a]	–	–	–	(37.9, 63.6)
Median PFS (95% CI), months	–	3.25 (0.95, 4.86)	8.26 (3.84, –)	5.4 (3.7, 5.6)
Median OS (95% CI), months	–	4.27 (2.23, 7.95)	22.49 (6.37, –)	13.1 (10.8, 17.4)
Median DOR (95% CI), months	–	–	–	5.6 (3.7, 9.3)
Median TTR (Min, Max), months	–	–	–	1.87 (1.6, 14.7)

CBR = clinical benefit rate, CR = complete response, DCR = disease control rate, DOR = duration of response, ORR = objective response rate, OS = overall survival, PD = progressive disease, PFS = progression free survival, PR = partial response, SD = stable disease, TTR = time to response.
a: 95% CI is calculated using exact method of binomial distribution (101 Study) and the method of Clopper-Pearson (201 Study).
b: SD had to be achieved at ≥7 weeks after the first dose.
c: Durable SD is SD lasting for ≥23 weeks.

目次

2.7.4 臨床的安全性 3
2.7.4.1 医薬品への暴露 3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.2 全般的な暴露状況 9
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 14
2.7.4.2 有害事象 18
2.7.4.2.1 有害事象の解析 18
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 57
2.7.4.3 臨床検査値の評価 57
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 60
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重 60
2.7.4.4.2 心電図 60
2.7.4.4.3 ECOG-PS 61
2.7.4.4.4 視力検査 61
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 61
2.7.4.5.1 内因性要因 61
2.7.4.5.2 外因性要因 72
2.7.4.5.3 薬物相互作用 72
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 73
2.7.4.5.5 過量投与 73
2.7.4.5.6 薬物乱用 73
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 73
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 73
2.7.4.6 市販後データ 74
2.7.4.7 付録 75

臨床的安全性の略号一覧表

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）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
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
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CrCl	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
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
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-performance status	–
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過率
ID	identification	–
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
QTc	corrected QT	補正 QT
QTcF	heart rate corrected-QT using Fridericia's formula	Fridericia 式による補正 QT
ΔQTcF	change from baseline of QTcF	QTcF のベースラインからの変化量
SOC	system organ class	器官別大分類
TB	total bilirubin	総ビリルビン
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に認められた有害事象
TEMAV	treatment-emergent markedly abnormal laboratory value	顕著な臨床検査値異常値
ULN	upper limit of normal	基準値上限

2.7.4 臨床的安全性
2.7.4.1 医薬品への暴露
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述
2.7.4.1.1.1 安全性の評価対象試験

Fibroblast growth factor receptor 2（*FGFR2*）融合遺伝子陽性を有する切除不能進行性又は転移性の胆管癌患者に対するタスルグラチニブコハク酸塩（以下，本薬）の安全性は，以下の 2 つの臨床試験成績に基づき評価した。

- E7090-J081-101 試験（以下，101 試験［Part 1 及び Part 2 において本薬 140 mg を投与された被験者］）
- E7090-J000-201 試験（以下，201 試験）

本申請資料では上記 2 試験を安全性の評価資料とした。安全性の評価資料とした臨床試験の概要を以下に，一覧を表 2.7.4-1 に示した。

101 試験

本治験は，固形がん患者を対象とした本薬単剤投与時のオープンラベル，単施設（Part 1）若しくは多施設共同（Part 2）の第 1 相試験である。Part 1 では，最大耐量（MTD）を推定するため，用量漸増投与により用量制限毒性（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 タンパクを高発現する胃癌患者並びに *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者を対象とした（図 2.7.4-1 参照）。Part 1 で検討した用量から 1 用量又は 2 用量を選択し，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うこととした。



図 2.7.4-1 治験デザイン（101 試験）

本治験は 2014 年 10 月に開始し，2021 年 9 月に終了した。

Part 1 では 1 mg（2 例），2 mg（2 例），4 mg（2 例），8 mg（2 例），16 mg（2 例），30 mg（2 例），60 mg（3 例），100 mg（3 例），180 mg（3 例），140 mg（3 例）の順で被験者の登録を行った。180 mg コホートの DLT 解析対象集団 2 例中 1 例に DLT の発現（Grade 3 の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］増加）が認められ，140 mg コホートでは DLT 解析対象集団 2 例ともに DLT の発現が認められなかったことから，140 mg を Part 2 の推奨用量として選択した。Part 2 では胃癌患者（10 例），胆管癌患者（6 例）に本薬 140 mg が 1 日 1 回経口投与され，本薬の安全性プロファイルは良好であった。

201 試験

本治験は，ゲムシタビン併用化学療法後の切除不能進行又は転移性の *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者を対象とした本薬 140 mg 1 日 1 回経口投与時のオープンラベル，多施設共同の第 2 相試験である。本治験では，*FGFR2* 融合遺伝子を有する患者を対象とし，本薬の有効性及び安全性を評価した。

本治験は，治療前期間及び治療期間（図 2.7.4-2 参照），データカットオフ後に治験薬の投与を継続できる拡張期間の 3 期間から成る。

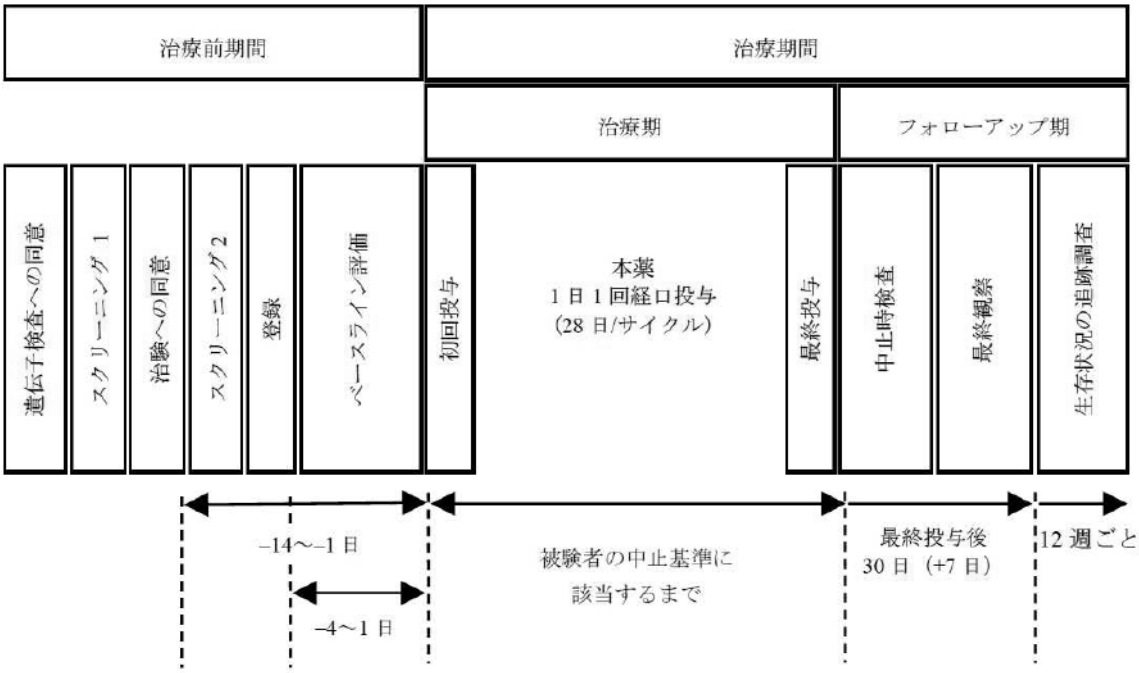


図 2.7.4-2　治験デザイン（201 試験）

本治験は 2020 年 1 月に開始し，現在，実施中である。本治験では主要解析（客観的奏効率）のためのデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）のデータに基づく総括報告書（CSR）を作成した（5.3.5.2.2）。*FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者（63 例；日本人 28 例，中国人 35 例）を対象に本薬 140 mg を 1 日 1 回経口投与した結果，良好な安全性が確認された。

表 2.7.4-1　臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象被験者	安全性評価対象例数	投与方法	主な評価項目	試験状況
評価	日本	101 試験	1	Part 1 単施設， 用量漸増， オープン	固形がん患者	24 [a]	開始用量 1 mg から開始し，最大用量 180 mg まで 1 日 1 回経口投与	忍容性 安全性	完了
				Part 2 多施設， 単群， オープン	*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	16	140 mg を 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性 薬物動態	
評価	日本及び中国	201 試験	2	多施設， オープン	ゲムシタビン併用化学療法後の *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	140 mg を 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性 薬物動態	実施中

FGFR = fibroblast growth factor receptor.
a:　1，2，4，8，16，30 mg 投与群にそれぞれ 2 例，60，100，140，180 mg 投与群にそれぞれ 3 例
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（201 試験）

2.7.4.1.1.2 安全性併合解析対象集団

安全性併合解析対象集団の内訳を表 2.7.4-2 に示す。

全ての臨床試験において，本薬 140 mg を 1 回以上投与された全ての被験者集団を安全性併合解析対象集団として規定した。

添付資料 5.3.5.3.1 では，安全性併合解析対象集団として，以下の 2 つの被験者集団（胆管癌集団，非胆管癌集団）の結果が含まれる。個々の試験における安全性の結果は 2.7.6 項に示した。

表 2.7.4-2 安全性併合解析対象集団の内訳

		安全性併合解析対象集団					
		胆管癌集団 69 例		非胆管癌集団 13 例		全体集団 82 例	
		日本人 34 例	中国人 35 例	日本人 13 例	中国人 0 例	日本人 47 例	中国人 35 例
101 試験	Part 1（3 例）[a]	0 例	0 例	3 例[a]	0 例	3 例	0 例
	Part 2（16 例）[b]	6 例	0 例	10 例	0 例	16 例	0 例
201 試験	63 例	28 例	35 例	0 例	0 例	28 例	35 例

a: 140 mg の 1 日 1 回投与例（十二指腸乳頭部癌，非小細胞肺癌，卵巣癌 各 1 例）
b: 胃癌 10 例，胆管癌 6 例

本申請は，胆管癌を対象とした本薬単剤療法の申請であるため，本項（2.7.4 項）では胆管癌集団（日本人及び中国人），非胆管癌集団（日本人のみ）及びその合計である全体集団を個々の表の中で並べて提示した。また，日本人における安全性プロファイルを検討するため，日本人及び中国人における結果も併せて提示した。胆管癌集団（69 例）には，日本人，中国人がそれぞれ 34 例，35 例含まれ，これらは 101 試験（Part 2）及び 201 試験に登録された被験者となる。101 試験では 140 mg 群の 1 例（Subject ID：[redacted]，*FGFR2* 融合遺伝子陰性）に十二指腸乳頭部癌（Ampulla of Vater carcinoma）が登録されたが（添付資料 5.3.5.2.1 の Listing 16.2.1.1，Listing 16.2.4.3），当該症例は胆管癌以外の胆道癌であるため，非胆管癌集団（13 例）に含めて集計した。なお，本項に掲載していない安全性併合解析対象集団における安全性に関する解析は添付資料 5.3.5.3.1 に示した。

2.7.4.1.1.3 安全性の評価方法

2.7.4.1.1.3.1 有害事象

有害事象とは，被験者に生じたあらゆる好ましくない医学的事象とし，治験薬との因果関係は問わないものとした。有害事象の収集期間は，治験薬との因果関係の有無にかかわらず，同意取得時から治験薬最終投与後 30 日までとした。原疾患の進行は，有害事象として収集しなかった。

全ての有害事象について，最終観察の来院時又は回復するまで（いずれか早い方）追跡調査を行った。重篤な有害事象について，いずれの試験においても治験薬との因果関係の有無にかかわらず最終観察の来院時までに発現した全ての有害事象を収集した。回復するまで又は回復が認められそうもない場合には症状が安定するまで追跡調査を行った。

有害事象の読み替えは，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語

（PT）を用いた。101 試験では Version 24.0，201 試験では Version 26.0 を用いて有害事象の医師記載名を読み替えた。本項における安全性併合解析対象集団では Version 26.0 を用いた。

本申請資料の有害事象の集計では，治験薬投与後に認められた有害事象（TEAE）を用いた。TEAE とは，治験薬投与前に認められなかったが，治験薬投与開始後に新たに発現した有害事象とした。また，以下の場合も TEAE に該当することとした。なお，TEAE の定義において，101 試験及び 201 試験ともに最終投与の 30 日後までと規定した。

- 治験薬投与前から認められており，治験薬投与開始直前には消失しているが，治験薬投与中に再発が認められた場合
- 治験薬投与前から継続して認められている有害事象の場合には，治験薬投与前と比較して治験薬投与中に有害事象の重症度が悪化した場合

(1)重症度判定

全ての臨床試験において，有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events［CTCAE］Version 4.03）に従って有害事象の重症度を 5 段階で評価した。なお，201 試験の CTCAE に規定されていない血清リン酸値上昇（高リン血症）の重症度に関しては，治験依頼者が治験実施計画書で規定した。

Grade 別の発現例数の集計では，同一被験者に同一事象が複数回認められた場合，最も高い Grade（「Grade 5」＞「Grade 4」＞「Grade 3」＞「Grade 2」＞「Grade 1」）で集計した。

(2)治験薬との因果関係

治験薬との因果関係の分類は下記のとおりとした。本申請資料では，関連ありと判断された有害事象を副作用とした。

関連なし：治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係がない。
関連あり：治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係の可能性が考えられる。

(3)重篤な有害事象

重篤な有害事象とは，治験薬の投与量にかかわらず認められた以下の事象とした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの（「生命を脅かすもの」とは，被験者にその事象が起こった際に死に至るリスクを伴っていた場合であり，さらに重症だったら死に至ったかもしれない又は治験薬の投与を継続していた場合には死に至ったかもしれないという仮定的な意味を指すものではない。）
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害／機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの（治験薬が投与された被験者の子供の場合）

その他の医学的に重要な事象，すなわち直ちに生命を脅かしたり死亡又は入院には至らなくとも，適切な医学的判断の結果，被験者を危機にさらしたり，上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な医学的事象の場合には，それらも重篤とみなした。

(4)特に注目すべき有害事象

本薬の作用機序に基づき，特に注目すべき有害事象を評価した。特に注目すべき有害事象は MedDRA の SOC 又は PT を用いて事前に特定し（2.7.4.2.1.5 項参照），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。

特に注目すべき有害事象の定義（集計に用いた MedDRA PT）を付録 2.7.4-1 に示した。

2.7.4.1.1.3.2 臨床検査値

臨床検査値の測定は各実施医療機関で実施された。臨床検査値が異常値であるか否かにかかわらず，有害事象とするかどうかを治験担当医師が判断した。臨床検査値異常が有害事象として報告されている臨床症状の一部と考えられる場合には，個別の有害事象として記載しなかった。治験担当医師は，臨床検査値異常を独立した有害事象とすべきかどうか決定する際には，医学的及び科学的に判断して決定した。

臨床検査値の評価において，治験薬投与後の測定値が CTCAE Version 4.03 に基づく Grade 2 以上に悪化した場合を顕著な臨床検査値異常値（TEMAV）と判定した。

本薬が肝障害及び腎障害を有する患者に対する影響を検討する際，投与前（ベースライン）時の臨床検査値の値に基づき，有害事象の部分集団解析を行った（2.7.4.5.1.3 項，2.7.4.5.1.4 項）。

2.7.4.1.1.3.3 バイタルサイン及び体重

規定された評価時点において，バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温）及び体重の評価を実施した。

バイタルサイン及び体重の評価において，投与開始後の測定値及びベースラインからの変化量に基づく，臨床的に重要な異常値は規定しなかった。

2.7.4.1.1.3.4 心電図

心電図検査における補正 QT（QTc）の評価について，QTc の測定値が 450 ms を超える値であり，かつベースライン値から 60 ms 超の延長が認められ，その異常に関連する有害事象が別途挙げられていない場合には，有害事象として収集した。

心電図における Fridericia 式による補正 QT（QTcF）の延長を評価するために，101 試験及び 201 試験の安全性解析対象集団を対象に，「30 ms 超の延長」，「60 ms 超の延長」，「450 ms 超」，「480 ms 超」，「500 ms 超」の各カテゴリに該当する被験者数を集計した。なお，心電図検査については，両試験で測定方法や測定間隔が異なるため，安全性併合解析対象集団を対象とした集計は行わなかった。

また，201 試験では全 24 時間薬物動態（PK）プロファイルを評価する PK sub-study の被験者（中国人；12 例）を対象に本薬 140 mg 1 日 1 回反復投与時の Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 8 の

投与前から投与後 8～24 時間（Cycle 1 Day 2 及び Cycle 1 Day 9）に，可能な限り全ての被験者において Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 8 の投与前から投与後 1～4 時間の PK 測定用検体採取時点まで 12 誘導ホルター心電図記録を用いた高精度 QTcF 分析を実施することとした。PK sub-study 以外の被験者（日本人及び中国人；51 例）は Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 8 の投与前から投与後 1～4 時間の PK 測定用検体採取時点まで 12 誘導ホルター心電図を実施することとした。

201 試験の心電図に関する報告書「Cardiac Safety Report」を添付資料 5.3.3.5.1 に添付した。

2.7.4.1.2 全般的な暴露状況

全ての試験で，投与期間は初回投与日から最終投与日までとした。

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

安全性併合解析対象集団における被験者の内訳を表 2.7.4-3 に示した。

胆管癌集団は全体で 69 例（日本人 34 例，中国人 35 例），全体集団は全体で 82 例（日本人 47 例，中国人 35 例）であった。データカットオフ時点（表 2.7.4-1 参照）において，投与継続例は胆管癌集団で 8 例（11.6%），全体集団で 8 例（9.8%）であり，投与中止例は胆管癌集団で 61 例（88.4%），全体集団で 74 例（90.2%）であった。最も多かった投与中止理由は，病勢の進行（胆管癌集団 53 例［76.8%］，全体集団 64 例［78.0%］），次いで有害事象（胆管癌集団 4 例［5.8%］，全体集団 5 例［6.1%］）であった。

表 2.7.4-3 被験者の内訳（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
未投与例	0	0	0	0	0	0	0
投与例	34	35	69	13	47	35	82
データカットオフ時に投与継続，n (%)	2 (5.9)	6 (17.1)	8 (11.6)	0	2 (4.3)	6 (17.1)	8 (9.8)
中止例，n (%)	32 (94.1)	29 (82.9)	61 (88.4)	13 (100.0)	45 (95.7)	29 (82.9)	74 (90.2)
主な中止理由，n (%)							
病勢の進行	28 (82.4)	25 (71.4)	53 (76.8)	11 (84.6)	39 (83.0)	25 (71.4)	64 (78.0)
有害事象	2 (5.9)	2 (5.7)	4 (5.8)	1 (7.7)	3 (6.4)	2 (5.7)	5 (6.1)
被験者の選択	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	1 (7.7)	2 (4.3)	1 (2.9)	3 (3.7)
同意撤回	0	0	0	0	0	0	0
その他	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	0	1 (2.1)	1 (2.9)	2 (2.4)

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.1 を引用）

2.7.4.1.2.2 本薬の休薬・減量基準

101 試験の Part 1（Cycle 2 以降）では，本薬に関連した毒性が発現した場合，表 2.7.4-4 の基準に従って休薬・減量した。毒性の発現による減量は 2 回までとした。1 mg 未満の用量に減量が必要な場合は治験を中止することとした。

101 試験の Part 2 では，140 mg を 1 日 1 回経口投与した。本薬に関連した毒性及び高リン血症が発現した場合，それぞれ表 2.7.4-5 及び表 2.7.4-6 の基準に従って休薬・減量した。なお，減

量して投与を継続する場合には，105 mg，70 mg，35 mg に 1 段階ずつ減量することとした。

201 試験では，140 mg を 28 日サイクル（Cycle）で 1 日 1 回経口投与する。本薬に関連した毒性及び高リン血症が発現した場合，それぞれ表 2.7.4-7 及び表 2.7.4-8 の基準に従って休薬・減量した。なお，減量して投与を継続する場合には，105 mg，70 mg，35 mg に 1 段階ずつ減量することとした。

表 2.7.4-4　本薬の休薬・減量基準（101 試験；Part 1）

本薬と関連のある毒性[a]	管理	再開後の用量
Grade 1 又は忍容できる Grade 2[b]	治験薬投与の継続	変更なし
忍容できない Grade 2[b] 又は Grade 3	Grade 0 – 1 又はベースライン時の Grade に回復するまで休薬[c]	同一用量又は一段階減量
Grade 4[d]	治験薬投与の中止	該当せず

a: 治療を必要としない臨床検査値異常は除く
b: Grade 2 の忍容性は，治験責任医師又は治験分担医師が決定する。
c: 治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に可能と判断する場合は，忍容できる Grade 2 まで回復した場合でも再開することができる。
d: 生命を脅かすおそれがないと判断される臨床検査値異常は除外し，この場合 Grade 3 として管理する。

表 2.7.4-5　本薬の休薬・減量基準（101 試験；Part 2）

副作用[a]	基準	処置
血液毒性	Grade 3 が発現した場合	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 4 が発現した場合	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
非血液毒性	忍容できない Grade 2[b] 又は Grade 3 が発現した場合	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
	Grade 4[c] が発現した場合	原則として投与を中止する[d]

a: 治療を必要としない臨床検査値異常は除く
b: Grade 2 の忍容性は，治験責任医師又は治験分担医師が決定する。
c: 生命を脅かすおそれがないと治験責任医師又は治験分担医師が判断する臨床検査値異常の場合，Grade 4 ではなく Grade 3 が発現した際の基準に従って管理する。
d: 本治験薬の投与が被験者にとって臨床上有益であると治験責任医師又は治験分担医師が判断する場合は，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ことができる。

表 2.7.4-6　高リン血症に基づく休薬・減量基準（101 試験；Part 2）

基準	処置
血清リン濃度が 5.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下の場合	高リン血症に対する治療を開始する
高リン血症に対する適切な治療[a] にもかかわらず，血清リン濃度が 7.1 mg/dL 以上 9.0 mg/dL 以下が 2 週間以上継続する場合[b]，又は血清リン濃度が 9.1 mg/dL 以上の場合	血清リン濃度が 7.0 mg/dL 以下に回復するまで休薬し，1 段階減量して再開する

a: 食事療法や高リン血症治療剤の使用など，治験責任医師又は治験分担医師が適切と判断した治療
b: 7.1 mg/dL 以上となった場合は 1 週間後に来院し，高リン血症を評価するために，血清リン濃度を測定する。

表 2.7.4-7 本薬の休薬・減量基準（201 試験）

毒性 [a, e]	基準	管理
血液毒性	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 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[b] 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
	Grade 4[c]	投与中止 [d]

a: 治療を必要としない臨床検査値異常は除く
b: Grade 2 の忍容性は，治験責任医師又は治験分担医師が決定する。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
c: 生命を脅かすおそれがないと判断される臨床検査値異常は除外し，この場合 Grade 3 として管理する
d: 治験責任医師又は治験分担医師が E7090 の継続が臨床的に有用と判断する場合は，治療の継続について治験依頼者から了解を得なければならない。
e: 休薬期間中は，再開までは少なくとも 1 週間ごとに評価する

表 2.7.4-8 高リン血症に基づく休薬・減量基準（201 試験）

基準	管理
血清リン濃度が 5.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下の場合	高リン血症に対する治療 [b] を開始する
高リン血症に対する適切な治療 [b] にもかかわらず，血清リン濃度が 7.1 mg/dL 以上 9.0 mg/dL 以下が 2 週間 [a] 継続する場合，又は血清リン濃度が 9.1 mg/dL 以上の場合	血清リン濃度が 7.0 mg/dL 以下に回復するまで休薬し，一段階減量して再開する

a: 7.1 mg/dL 以上となった場合は少なくとも 1 週間ごとに来院し，高リン血症を評価するために，血清リン濃度を測定する
b: 食事療法や高リン血症治療剤の使用など，治験責任医師又は治験分担医師が適切と判断した治療

2.7.4.1.2.3 暴露状況

安全性併合解析対象集団における暴露状況の要約を表 2.7.4-9 に示した。

治験薬を 1 回以上投与された被験者数は，胆管癌集団で 69 例，全体集団で 82 例であった。

胆管癌集団で投与期間の中央値（最小値，最大値）は 5.78 ヵ月（0.2，34.0），用量強度の中央値（最小値，最大値）は 115.34 mg/日（55.2，140.0）であった。また，全体集団で投与期間の中央値（最小値，最大値）は 4.75 ヵ月（0.2，34.0），用量強度の中央値（最小値，最大値）は 115.42 mg/日（55.2，140.0）であった。

胆管癌集団で相対用量強度（開始用量に対する用量強度の割合）が 100%超の被験者はなく，90%超 100%以下の被験者は 43.5%（30/69 例），80%超 90%以下の被験者は 20.3%（14/69 例）であった。また，全体集団で相対用量強度が 100%超の被験者はなく，90%超 100%以下の被験者は 43.9%（36/82 例），80%超 90%以下の被験者は 19.5%（16/82 例）であった。

胆管癌集団及び全体集団ともに，相対用量強度の中央値はいずれも 80%を超えていた。

投与期間，用量強度について，日本人と中国人で違いはなかった。

表 2.7.4-9　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（日）							
平均値（標準偏差）	239.9 (233.35)	209.6 (119.69)	224.5 (183.90)	61.5 (40.00)	190.6 (214.44)	209.6 (119.69)	198.7 (179.49)
中央値	154.0	189.0	176.0	50.0	118.0	189.0	144.5
最小値，最大値	5, 1036	43, 532	5, 1036	16, 148	5, 1036	43, 532	5, 1036
投与期間（月）							
平均値（標準偏差）	7.88 (7.666)	6.89 (3.932)	7.38 (6.042)	2.02 (1.314)	6.26 (7.045)	6.89 (3.932)	6.53 (5.897)
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
被験者あたりの総投与量（mg）							
平均値（標準偏差）	24091.3 (21469.36)	24938.0 (14570.44)	24520.8 (18166.42)	7032.7 (4890.91)	19373.0 (19909.83)	24938.0 (14570.44)	21748.3 (17941.56)
中央値	16642.5	24010.0	20300.0	6755.0	12740.0	24010.0	17552.5
最小値，最大値	700, 84280	5740, 73920	700, 84280	1400, 20720	700, 84280	5740, 73920	700, 84280
用量強度（mg/日）							
平均値（標準偏差）	111.33 (28.465)	119.85 (18.156)	115.65 (24.010)	116.42 (25.898)	112.74 (27.596)	119.85 (18.156)	115.77 (24.153)
中央値	113.92	119.16	115.34	118.51	115.14	119.16	115.42
最小値，最大値	55.2, 140.0	76.8, 140.0	55.2, 140.0	67.1, 140.0	55.2, 140.0	76.8, 140.0	55.2, 140.0
相対用量強度（%）							
平均値（標準偏差）	79.521 (20.3323)	85.608 (12.9689)	82.609 (17.1498)	83.155 (18.4985)	80.526 (19.7114)	85.608 (12.9689)	82.695 (17.2525)
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

表 2.7.4-9　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
相対用量強度（%）の分布，n (%)							
100%超	0	0	0	0	0	0	0
90%超 100%以下	15 (44.1)	15 (42.9)	30 (43.5)	6 (46.2)	21 (44.7)	15 (42.9)	36 (43.9)
80%超 90%以下	4 (11.8)	10 (28.6)	14 (20.3)	2 (15.4)	6 (12.8)	10 (28.6)	16 (19.5)
70%超 80%以下	5 (14.7)	6 (17.1)	11 (15.9)	2 (15.4)	7 (14.9)	6 (17.1)	13 (15.9)
60%超 70%以下	0	2 (5.7)	2 (2.9)	2 (15.4)	2 (4.3)	2 (5.7)	4 (4.9)
60%以下	10 (29.4)	2 (5.7)	12 (17.4)	1 (7.7)	11 (23.4)	2 (5.7)	13 (15.9)

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 4.1.1 を引用）

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

安全性併合解析対象集団における被験者背景の要約を表 2.7.4-10，疾患特性の要約を表 2.7.4-11 に示した。

2.7.4.1.3.1 被験者背景

胆管癌集団で年齢の中央値（最小値，最大値）は 55.0 歳（33，80），性別の割合は男性 50.7%（35/69 例），女性 49.3%（34/69 例）であった。また，全体集団で年齢の中央値（最小値，最大値）は 57.5 歳（33，80），性別の割合は男性 53.7%（44/82 例），女性 46.3%（38/82 例）であった。101 試験及び 201 試験に組み入れられた 47 例は日本人であった。Eastern Cooperative Oncology Group-performance status（ECOG-PS）スコアは，胆管癌集団で 0 が 49.3%（34/69 例），1 が 50.7%（35/69 例），全体集団で 0 が 50.0%（41/82 例），1 が 50.0%（41/82 例）であった。

被験者背景について，年齢の中央値は日本人（66.0 歳）が中国人（53.0 歳）よりも高く，男性の割合は日本人（66.0%）が中国人（37.1%）よりも高かったが，その他の被験者背景において日本人と中国人で違いはなかった。

表 2.7.4-10　被験者背景の要約（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
年齢（歳）							
平均値（標準偏差）	60.6 (12.75)	52.2 (9.48)	56.3 (11.90)	66.7 (8.49)	62.3 (11.96)	52.2 (9.48)	58.0 (12.00)
中央値	65.0	53.0	55.0	68.0	66.0	53.0	57.5
最小値，最大値	37, 80	33, 71	33, 80	55, 79	37, 80	33, 71	33, 80
年齢区分，n (%)							
65 歳未満	16 (47.1)	32 (91.4)	48 (69.6)	5 (38.5)	21 (44.7)	32 (91.4)	53 (64.6)
65 歳以上	18 (52.9)	3 (8.6)	21 (30.4)	8 (61.5)	26 (55.3)	3 (8.6)	29 (35.4)
性別，n (%)							
男性	22 (64.7)	13 (37.1)	35 (50.7)	9 (69.2)	31 (66.0)	13 (37.1)	44 (53.7)
女性	12 (35.3)	22 (62.9)	34 (49.3)	4 (30.8)	16 (34.0)	22 (62.9)	38 (46.3)
人種，n (%)							
日本人	34 (100.0)	0	34 (49.3)	13 (100.0)	47 (100.0)	0	47 (57.3)
中国人	0	35 (100.0)	35 (50.7)	0	0	35 (100.0)	35 (42.7)
ECOG-PS スコア，n (%)							
0	20 (58.8)	14 (40.0)	34 (49.3)	7 (53.8)	27 (57.4)	14 (40.0)	41 (50.0)
1	14 (41.2)	21 (60.0)	35 (50.7)	6 (46.2)	20 (42.6)	21 (60.0)	41 (50.0)
2	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0
体重（kg）							
平均値（標準偏差）	63.78 (12.488)	60.66 (11.109)	62.20 (11.827)	57.05 (13.984)	61.92 (13.121)	60.66 (11.109)	61.38 (12.246)
中央値	63.25	60.00	62.00	53.30	62.10	60.00	60.90
最小値，最大値	40.3, 98.9	42.0, 85.0	40.3, 98.9	40.0, 80.3	40.0, 98.9	42.0, 85.0	40.0, 98.9

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

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.1 を引用）

2.7.4.1.3.2 疾患特性

胆管癌集団において，原疾患に対する前治療として化学療法を受けた被験者は 97.1%（67/69 例），放射線療法を受けた被験者は 20.3 %（14/69 例）であった。また，全体集団において，原疾患に対する前治療として化学療法を受けた被験者は 97.6%（80/82 例），放射線療法を受けた被験者は 20.7%（17/82 例）であった。

胆管癌集団におけるベースライン時の腎障害について，糸球体濾過率（GFR）正常域は日本人では 38.2%（13/34 例），中国人では 65.7%（23/35 例），GFR 中等度障害は日本人では 20.6%（7/34 例），中国人では 5.7%（2/35 例）であり，日本人の中等度障害の割合が中国人と比較して高かった。

表 2.7.4-11　疾患特性の要約（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
原疾患に対する前治療歴，n (%)							
化学療法	34 (100.0)	33 (94.3)	67 (97.1)	13 (100.0)	47 (100.0)	33 (94.3)	80 (97.6)
放射線療法	6 (17.6)	8 (22.9)	14 (20.3)	3 (23.1)	9 (19.1)	8 (22.9)	17 (20.7)
ベースライン時の腎障害[a]，n (%)							
GFR 正常域	13 (38.2)	23 (65.7)	36 (52.2)	2 (15.4)	15 (31.9)	23 (65.7)	38 (46.3)
GFR 軽度障害	14 (41.2)	10 (28.6)	24 (34.8)	6 (46.2)	20 (42.6)	10 (28.6)	30 (36.6)
GFR 中等度障害	7 (20.6)	2 (5.7)	9 (13.0)	5 (38.5)	12 (25.5)	2 (5.7)	14 (17.1)
GFR 高度障害	0	0	0	0	0	0	0
ベースライン時の肝障害[b]，n (%)							
正常	24 (70.6)	21 (60.0)	45 (65.2)	7 (53.8)	31 (66.0)	21 (60.0)	52 (63.4)
軽度	10 (29.4)	14 (40.0)	24 (34.8)	6 (46.2)	16 (34.0)	14 (40.0)	30 (36.6)
中等度	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0

AST = aspartate aminotransferase, CrCl = creatinine clearance, GFR = glomerular filtration rate.

a:　腎機能障害は 2.7.4.5.1.4 項に定義のとおり，ベースライン時における CrCl（mL/min）（Cockcroft-Gault 式に基づくクレアチニンクリアランスの推定値）に基づき，集計を行った。

b:　肝機能障害は 2.7.4.5.1.3 項に定義のとおり，ベースライン時における総ビリルビン値及び AST 値に基づき，集計を行った。

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.1 を引用）

2.7.4.2 有害事象
2.7.4.2.1 有害事象の解析
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象
2.7.4.2.1.1.1 有害事象の要約

安全性併合解析対象集団における有害事象の概要を表 2.7.4-12 に示した。

胆管癌集団（全体）の有害事象発現率は 100.0%，Grade 3 以上の有害事象の発現率は 56.5%，死亡に至った有害事象の発現率は 5.8%であった。死亡に至った有害事象は 4 例にみられ，治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現率は 33.3%であった。投与中止に至った有害事象の発現率は 8.7%，減量に至った有害事象の発現率は 55.1%，休薬に至った有害事象の発現率は 47.8%であった。有害事象，Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は，日本人と中国人で大きな違いはみられなかった。

全体集団（全体）の有害事象発現率は 100.0%，Grade 3 以上の有害事象の発現率は 56.1%，死亡に至った有害事象の発現率は 4.9%であった。死亡に至った有害事象は 4 例であり，全て胆管癌集団の被験者であった。重篤な有害事象の発現率は 32.9%であった。投与中止に至った有害事象の発現率は 8.5%，減量に至った有害事象の発現率は 51.2%，休薬に至った有害事象の発現率は 48.8%であった。有害事象，Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は，日本人と中国人で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4-12　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	34 (100.0)	35 (100.0)	69 (100.0)	13 (100.0)	47 (100.0)	35 (100.0)	82 (100.0)
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)
Grade 3	18 (52.9)	12 (34.3)	30 (43.5)	5 (38.5)	23 (48.9)	12 (34.3)	35 (42.7)
Grade 4	0	5 (14.3)	5 (7.2)	2 (15.4)	2 (4.3)	5 (14.3)	7 (8.5)
Grade 5	3 (8.8)	1 (2.9)	4 (5.8)	0	3 (6.4)	1 (2.9)	4 (4.9)
副作用	32 (94.1)	35 (100.0)	67 (97.1)	13 (100.0)	45 (95.7)	35 (100.0)	80 (97.6)
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)
Grade 3	8 (23.5)	10 (28.6)	18 (26.1)	1 (7.7)	9 (19.1)	10 (28.6)	19 (23.2)
Grade 4	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
Grade 5	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	12 (35.3)	11 (31.4)	23 (33.3)	4 (30.8)	16 (34.0)	11 (31.4)	27 (32.9)
死亡に至った有害事象	3 (8.8)	1 (2.9)	4 (5.8)	0	3 (6.4)	1 (2.9)	4 (4.9)
重篤な副作用	2 (5.9)	4 (11.4)	6 (8.7)	0	2 (4.3)	4 (11.4)	6 (7.3)
死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	2 (5.9)	4 (11.4)	6 (8.7)	1 (7.7)	3 (6.4)	4 (11.4)	7 (8.5)
投与中止に至った副作用	0	3 (8.6)	3 (4.3)	0	0	3 (8.6)	3 (3.7)
減量に至った有害事象	19 (55.9)	19 (54.3)	38 (55.1)	4 (30.8)	23 (48.9)	19 (54.3)	42 (51.2)
減量に至った副作用	19 (55.9)	18 (51.4)	37 (53.6)	3 (23.1)	22 (46.8)	18 (51.4)	40 (48.8)
休薬に至った有害事象	15 (44.1)	18 (51.4)	33 (47.8)	7 (53.8)	22 (46.8)	18 (51.4)	40 (48.8)
休薬に至った副作用	7 (20.6)	12 (34.3)	19 (27.5)	4 (30.8)	11 (23.4)	12 (34.3)	23 (28.0)

副作用：治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.1.1.1, Table 5.1.2 を引用）

2.7.4.2.1.1.2 全有害事象

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 5%以上）を表 2.7.4-13 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。主な有害事象のうち，中国人と比べて日本人で発現率が 10%以上高い有害事象（以下，日本人，中国人の順で記載）は，口内炎（50.0%，5.7%），爪囲炎（44.1%，8.6%），味覚不全（32.4%，5.7%），発熱（35.3%，11.4%），悪心（23.5%，0%），食欲減退（26.5%，5.7%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（58.8%，40.0%），漿液性網膜剥離（17.6%，0%），下痢（47.1%，31.4%），リパーゼ増加（29.4%，14.3%），ドライアイ（23.5%，8.6%），倦怠感（14.7%，0%），皮膚乾燥（17.6%，2.9%），爪床出血（20.6%，8.6%）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。主な有害事象のうち，中国人と比べて日本人で発現率が 10%以上高い有害事象（以下，日本人，中国人の順で記載）は，口内炎（42.6%，5.7%），爪囲炎（42.6%，8.6%），味覚不全（36.2%，5.7%），食欲減退（31.9%，5.7%），悪心（21.3%，0%），発熱（27.7%，11.4%），漿液性網膜剥離，倦怠感（各 14.9%，0%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（53.2%，40.0%），皮膚乾燥（14.9%，2.9%），下痢（42.6%，31.4%），そう痒症（10.6%，0%），ドライアイ（19.1%，8.6%）であった。

表 2.7.4-13　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)
血小板減少症	0	6 (17.1)	6 (8.7)	0	0	6 (17.1)	6 (7.3)
白血球減少症	0	4 (11.4)	4 (5.8)	0	0	4 (11.4)	4 (4.9)
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)
漿液性網膜剥離	6 (17.6)	0	6 (8.7)	1 (7.7)	7 (14.9)	0	7 (8.5)
網膜剥離	2 (5.9)	4 (11.4)	6 (8.7)	0	2 (4.3)	4 (11.4)	6 (7.3)
霧視	0	5 (14.3)	5 (7.2)	0	0	5 (14.3)	5 (6.1)
網膜下液	2 (5.9)	2 (5.7)	4 (5.8)	0	2 (4.3)	2 (5.7)	4 (4.9)
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)
腹部膨満	2 (5.9)	2 (5.7)	4 (5.8)	3 (23.1)	5 (10.6)	2 (5.7)	7 (8.5)
腹痛	3 (8.8)	2 (5.7)	5 (7.2)	1 (7.7)	4 (8.5)	2 (5.7)	6 (7.3)
口腔内潰瘍形成	0	4 (11.4)	4 (5.8)	0	0	4 (11.4)	4 (4.9)
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)

表 2.7.4-13　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 (%)
疲労	2 (5.9)	3 (8.6)	5 (7.2)	2 (15.4)	4 (8.5)	3 (8.6)	7 (8.5)
倦怠感	5 (14.7)	0	5 (7.2)	2 (15.4)	7 (14.9)	0	7 (8.5)
肝胆道系障害	6 (17.6)	7 (20.0)	13 (18.8)	1 (7.7)	7 (14.9)	7 (20.0)	14 (17.1)
肝機能異常	3 (8.8)	3 (8.6)	6 (8.7)	0	3 (6.4)	3 (8.6)	6 (7.3)
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)
COVID-19	0	6 (17.1)	6 (8.7)	0	0	6 (17.1)	6 (7.3)
尿路感染	0	5 (14.3)	5 (7.2)	0	0	5 (14.3)	5 (6.1)
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)
血中ビリルビン増加	1 (2.9)	5 (14.3)	6 (8.7)	0	1 (2.1)	5 (14.3)	6 (7.3)
体重減少	3 (8.8)	2 (5.7)	5 (7.2)	1 (7.7)	4 (8.5)	2 (5.7)	6 (7.3)
ヘモグロビン減少	0	4 (11.4)	4 (5.8)	0	0	4 (11.4)	4 (4.9)
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)

表 2.7.4-13　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)
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)
低アルブミン血症	1 (2.9)	3 (8.6)	4 (5.8)	4 (30.8)	5 (10.6)	3 (8.6)	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)
高脂血症	0	5 (14.3)	5 (7.2)	0	0	5 (14.3)	5 (6.1)
低カリウム血症	0	4 (11.4)	4 (5.8)	1 (7.7)	1 (2.1)	4 (11.4)	5 (6.1)
低クロール血症	0	4 (11.4)	4 (5.8)	0	0	4 (11.4)	4 (4.9)
低蛋白血症	0	4 (11.4)	4 (5.8)	0	0	4 (11.4)	4 (4.9)
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)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (14.7)	2 (5.7)	7 (10.1)	5 (38.5)	10 (21.3)	2 (5.7)	12 (14.6)
癌疼痛	2 (5.9)	2 (5.7)	4 (5.8)	2 (15.4)	4 (8.5)	2 (5.7)	6 (7.3)
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)
頭痛	3 (8.8)	1 (2.9)	4 (5.8)	1 (7.7)	4 (8.5)	1 (2.9)	5 (6.1)
味覚障害	1 (2.9)	3 (8.6)	4 (5.8)	0	1 (2.1)	3 (8.6)	4 (4.9)
精神障害	2 (5.9)	2 (5.7)	4 (5.8)	1 (7.7)	3 (6.4)	2 (5.7)	5 (6.1)
不眠症	2 (5.9)	2 (5.7)	4 (5.8)	1 (7.7)	3 (6.4)	2 (5.7)	5 (6.1)
腎および尿路障害	3 (8.8)	5 (14.3)	8 (11.6)	2 (15.4)	5 (10.6)	5 (14.3)	10 (12.2)
蛋白尿	1 (2.9)	3 (8.6)	4 (5.8)	0	1 (2.1)	3 (8.6)	4 (4.9)
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)
咳嗽	1 (2.9)	3 (8.6)	4 (5.8)	0	1 (2.1)	3 (8.6)	4 (4.9)
鼻乾燥	0	4 (11.4)	4 (5.8)	0	0	4 (11.4)	4 (4.9)
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)

表 2.7.4-13　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 (%)
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)
爪痛	0	6 (17.1)	6 (8.7)	0	0	6 (17.1)	6 (7.3)
爪の障害	1 (2.9)	3 (8.6)	4 (5.8)	1 (7.7)	2 (4.3)	3 (8.6)	5 (6.1)
そう痒症	3 (8.8)	0	3 (4.3)	2 (15.4)	5 (10.6)	0	5 (6.1)
発疹	0	5 (14.3)	5 (7.2)	0	0	5 (14.3)	5 (6.1)
血管障害	3 (8.8)	3 (8.6)	6 (8.7)	1 (7.7)	4 (8.5)	3 (8.6)	7 (8.5)
高血圧	1 (2.9)	3 (8.6)	4 (5.8)	0	1 (2.1)	3 (8.6)	4 (4.9)

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 5%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）

2.7.4.2.1.1.3 Grade 3 以上の有害事象

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 2.7.4-14 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。主な Grade 3 以上の有害事象のうち，中国人と比べて日本人で発現率が 3%以上高い Grade 3 以上の有害事象（以下，日本人，中国人の順で記載）は，リパーゼ増加（14.7%，5.7%），食欲減退（5.9%，0%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（8.8%，5.7%），高リン血症，低リン血症（各 5.9%，2.9%）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。主な Grade 3 以上の有害事象のうち，中国人と比べて日本人で発現率が 3%以上高い Grade 3 以上の有害事象（以下，日本人，中国人の順で記載）は，食欲減退（6.4%，0%），リパーゼ増加（10.6%，5.7%），貧血，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（各 6.4%，2.9%）であった。

表 2.7.4-14　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）