2.7.4.2.1.1.4 副作用

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 5%以上）を表 2.7.4-15 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。主な副作用のうち，中国人と比べて日本人で発現率が 10%以上高い副作用（以下，日本人，中国人の順で記載）は，口内炎（44.1%，5.7%），爪囲炎（44.1%，8.6%），味覚不全（29.4%，5.7%），食欲減退（20.6%，0%），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%），ドライアイ（20.6%，5.7%），悪心（14.7%，0%），皮膚乾燥（17.6%，2.9%），倦怠感（11.8%，0%）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。主な副作用のうち，中国人と比べて日本人で発現率が 10%以上高い副作用（以下，日本人，中国人の順で記載）は，口内炎（38.3%，5.7%），爪囲炎（40.4%，8.6%），味覚不全（31.9%，5.7%），食欲減退（19.1%，0%），漿液性網膜剥離（14.9%，0%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（53.2%，40.0%），悪心，倦怠感（各 12.8%，0%），血中クレアチニン増加（23.4%，11.4%），皮膚乾燥（14.9%，2.9%），ドライアイ（17.0%，5.7%），そう痒症（10.6%，0%）であった。

表 2.7.4-15　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)
血液およびリンパ系障害	1 (2.9)	9 (25.7)	10 (14.5)	2 (15.4)	3 (6.4)	9 (25.7)	12 (14.6)
血小板減少症	0	6 (17.1)	6 (8.7)	0	0	6 (17.1)	6 (7.3)
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)
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	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)
便秘	4 (11.8)	1 (2.9)	5 (7.2)	2 (15.4)	6 (12.8)	1 (2.9)	7 (8.5)
悪心	5 (14.7)	0	5 (7.2)	1 (7.7)	6 (12.8)	0	6 (7.3)
嘔吐	3 (8.8)	1 (2.9)	4 (5.8)	1 (7.7)	4 (8.5)	1 (2.9)	5 (6.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (23.5)	3 (8.6)	11 (15.9)	4 (30.8)	12 (25.5)	3 (8.6)	15 (18.3)
倦怠感	4 (11.8)	0	4 (5.8)	2 (15.4)	6 (12.8)	0	6 (7.3)
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)

表 2.7.4-15　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			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 (%)
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)
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)
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)
筋骨格系および結合組織障害	6 (17.6)	5 (14.3)	11 (15.9)	0	6 (12.8)	5 (14.3)	11 (13.4)
関節痛	3 (8.8)	3 (8.6)	6 (8.7)	0	3 (6.4)	3 (8.6)	6 (7.3)
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)
味覚障害	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	3 (8.8)	10 (28.6)	13 (18.8)	0	3 (6.4)	10 (28.6)	13 (15.9)
鼻出血	3 (8.8)	3 (8.6)	6 (8.7)	0	3 (6.4)	3 (8.6)	6 (7.3)
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)
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)

表 2.7.4-15　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			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 (%)
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)
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)
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	4 (11.4)	4 (5.8)	0	0	4 (11.4)	4 (4.9)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MedDRA Version 26.0
副作用：治験薬との因果関係が「関連あり」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 5%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）

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 2.7.4-16 に示した。全ての Grade 3 以上の副作用を添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.2.2 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。主な Grade 3 以上の副作用のうち，中国人と比べて日本人で発現率が 3%以上高い Grade 3 以上の副作用（以下，日本人，中国人の順で記載）は，リパーゼ増加（8.8%，5.7%），高リン血症（5.9%，2.9%）であった。

全体集団で発現率が 3%以上の Grade 3 以上の副作用は，リパーゼ増加（6.1%），高リン血症（3.7%）であった。主な Grade 3 以上の副作用のうち，中国人と比べて日本人で発現率が 3%以上高い Grade 3 以上の副作用はなかった。

表 2.7.4-16　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			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
副作用：治験薬との因果関係が「関連あり」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%以上の Grade 3 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）

2.7.4.2.1.2 死亡

201 試験の死亡に至った有害事象の一覧を付録 2.7.4-2 に示した。

安全性併合解析対象集団における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。いずれも本薬との因果関係は否定された。このうち，日本人集団において死亡に至った有害事象は，死亡，心筋虚血及び多臓器機能不全症候群（各 1 例）であった（表 2.7.4-17）。

101 試験では死亡に至った有害事象はみられなかった（2.7.6.3.8.2 項）。

表 2.7.4-17　死亡に至った有害事象（安全性併合解析対象集団）

被験者識別コード 年齢，性別 人種	有害事象 MedDRA（PT） Version 26.0	発現時の用量 投与期間 発現期間	事象発現日 死亡日	CTCAE Grade 治験薬との因果関係	治験薬の 処置	PD に起因
胆管癌集団						
[redacted] 8[redacted] 歳，男性， 日本人	心筋虚血	105 mg 57 日 1 日	Day 69 Day 69	5 関連なし	変更なし	No
[redacted] 6[redacted] 歳，男性， 日本人	死亡	140 mg 137 日 －	Day 149 －	5 関連なし	変更なし	Yes
[redacted] 3[redacted] 歳，男性， 日本人	多臓器機能不全症候群	140 mg 20 日 1 日	Day 34 Day 34	5 関連なし	投与中止	Yes
[redacted] 5[redacted] 歳，女性， 中国人	死亡	105 mg 176 日 1 日	Day 179 Day 179	5 関連なし	－	Yes

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PD = progressive disease, PT = preferred term.

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 37 を引用）

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

安全性併合解析対象集団における全ての重篤な有害事象を表 2.7.4-18 に示した。全ての重篤な副作用を添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.5.2 に示した。

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。

重篤な有害事象の叙述を添付資料 5.3.5.2.1 の 14.3.3 項（101 試験）及び添付資料 5.3.5.2.2 の 14.3.3 項（201 試験）に示した。

表 2.7.4-18　重篤な有害事象（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)
血液およびリンパ系障害	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
貧血	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
心臓障害	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
心筋虚血	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
胃腸障害	4 (11.8)	3 (8.6)	7 (10.1)	0	4 (8.5)	3 (8.6)	7 (8.5)
腹痛	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
腹水	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
イレウス	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
腸閉塞	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
大腸出血	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
膵炎	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
口内炎	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (8.8)	1 (2.9)	4 (5.8)	1 (7.7)	4 (8.5)	1 (2.9)	5 (6.1)
死亡	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	0	1 (2.1)	1 (2.9)	2 (2.4)
発熱	1 (2.9)	0	1 (1.4)	1 (7.7)	2 (4.3)	0	2 (2.4)
多臓器機能不全症候群	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
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	1 (2.9)	2 (5.7)	3 (4.3)	0	1 (2.1)	2 (5.7)	3 (3.7)
胆管炎	2 (5.9)	0	2 (2.9)	0	2 (4.3)	0	2 (2.4)
胆管狭窄	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
胆管結石	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
胆道閉塞	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
急性胆嚢炎	0	0	0	1 (7.7)	1 (2.1)	0	1 (1.2)
胆汁うっ滞性黄疸	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
感染症および寄生虫症	0	2 (5.7)	2 (2.9)	2 (15.4)	2 (4.3)	2 (5.7)	4 (4.9)
肺炎	0	1 (2.9)	1 (1.4)	1 (7.7)	1 (2.1)	1 (2.9)	2 (2.4)

表 2.7.4-18　重篤な有害事象（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 (%)
肝膿瘍	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
敗血症性ショック	0	0	0	1 (7.7)	1 (2.1)	0	1 (1.2)
代謝および栄養障害	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	1 (7.7)	2 (4.3)	1 (2.9)	3 (3.7)
食欲減退	1 (2.9)	0	1 (1.4)	1 (7.7)	2 (4.3)	0	2 (2.4)
低ナトリウム血症	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
関節痛	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
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）	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	1 (7.7)	2 (4.3)	1 (2.9)	3 (3.7)
癌疼痛	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	0	1 (2.1)	1 (2.9)	2 (2.4)
腫瘍熱	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
腫瘍性閉塞	0	0	0	1 (7.7)	1 (2.1)	0	1 (1.2)
腫瘍疼痛	0	0	0	1 (7.7)	1 (2.1)	0	1 (1.2)
神経系障害	1 (2.9)	0	1 (1.4)	1 (7.7)	2 (4.3)	0	2 (2.4)
脳梗塞	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
意識レベルの低下	0	0	0	1 (7.7)	1 (2.1)	0	1 (1.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (5.9)	1 (2.9)	3 (4.3)	0	2 (4.3)	1 (2.9)	3 (3.7)
呼吸困難	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
喀血	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
胸水	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
血管障害	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
遊走性血栓静脈炎	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MedDRA Version 26.0

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.5.1 を引用）

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象には，治験薬の処置（投与中止，減量又は休薬）を要した有害事象及び特に注目すべき有害事象を含めた。特に注目すべき有害事象は，これまで報告されている本薬の安全性データを基に定義した（2.7.4.2.1.5 項参照）。

2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

安全性併合解析対象集団における全ての投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-19 に示した。

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なかった。

全体集団で日本人のみにみられた投与中止に至った有害事象は，多臓器機能不全症候群，急性胆嚢炎，敗血症性ショック，脳梗塞（各 1 例［2.1%］）であった。

表 2.7.4-19　投与中止に至った有害事象（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 (%)
全ての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)
眼障害	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
角膜上皮欠損	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
胃腸障害	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
口内炎	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
多臓器機能不全症候群	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
肝胆道系障害	0	1 (2.9)	1 (1.4)	1 (7.7)	1 (2.1)	1 (2.9)	2 (2.4)
急性胆嚢炎	0	0	0	1 (7.7)	1 (2.1)	0	1 (1.2)
肝機能異常	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (7.7)	1 (2.1)	0	1 (1.2)
敗血症性ショック	0	0	0	1 (7.7)	1 (2.1)	0	1 (1.2)
神経系障害	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
脳梗塞	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
喀血	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MedDRA Version 26.0

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.7.1 を引用）

2.7.4.2.1.4.2 減量に至った有害事象

安全性併合解析対象集団における全ての減量に至った有害事象を表 2.7.4-20 に示した。

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，口内炎，爪床出血，爪痛，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。

なお，201 試験で減量に至った副作用として認められた Grade 2 の眼表面扁平上皮腫瘍（1 例［Subject ID：[redacted]］，1.6%）は，本薬の減量後に転帰は回復となった（添付資料 5.3.5.2.2 の Listing 16.2.7）。

表 2.7.4-20　減量に至った有害事象（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)
眼障害	5 (14.7)	11 (31.4)	16 (23.2)	0	5 (10.6)	11 (31.4)	16 (19.5)
角膜上皮欠損	0	3 (8.6)	3 (4.3)	0	0	3 (8.6)	3 (3.7)
角膜炎	1 (2.9)	2 (5.7)	3 (4.3)	0	1 (2.1)	2 (5.7)	3 (3.7)
網膜剥離	1 (2.9)	2 (5.7)	3 (4.3)	0	1 (2.1)	2 (5.7)	3 (3.7)
角膜混濁	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	0	1 (2.1)	1 (2.9)	2 (2.4)
霧視	0	2 (5.7)	2 (2.9)	0	0	2 (5.7)	2 (2.4)
角膜障害	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
角膜びらん	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
ドライアイ	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
黄斑変性	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
黄斑剥離	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
視神経乳頭陥凹	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
屈折障害	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
眼球乾燥症	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
胃腸障害	5 (14.7)	0	5 (7.2)	1 (7.7)	6 (12.8)	0	6 (7.3)
下痢	3 (8.8)	0	3 (4.3)	0	3 (6.4)	0	3 (3.7)
口内炎	2 (5.9)	0	2 (2.9)	1 (7.7)	3 (6.4)	0	3 (3.7)
悪心	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
疲労	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
肝胆道系障害	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	0	1 (2.1)	1 (2.9)	2 (2.4)
胆管炎	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
肝機能異常	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
感染症および寄生虫症	6 (17.6)	0	6 (8.7)	0	6 (12.8)	0	6 (7.3)
爪囲炎	6 (17.6)	0	6 (8.7)	0	6 (12.8)	0	6 (7.3)
臨床検査	1 (2.9)	0	1 (1.4)	1 (7.7)	2 (4.3)	0	2 (2.4)

表 2.7.4-20　減量に至った有害事象（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 (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	0	1 (1.4)	1 (7.7)	2 (4.3)	0	2 (2.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
代謝および栄養障害	3 (8.8)	3 (8.6)	6 (8.7)	1 (7.7)	4 (8.5)	3 (8.6)	7 (8.5)
高リン血症	2 (5.9)	2 (5.7)	4 (5.8)	0	2 (4.3)	2 (5.7)	4 (4.9)
食欲減退	1 (2.9)	0	1 (1.4)	1 (7.7)	2 (4.3)	0	2 (2.4)
低ナトリウム血症	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
関節痛	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
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）	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
眼表面扁平上皮腫瘍	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
喀血	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	11 (32.4)	5 (14.3)	16 (23.2)	1 (7.7)	12 (25.5)	5 (14.3)	17 (20.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (23.5)	2 (5.7)	10 (14.5)	1 (7.7)	9 (19.1)	2 (5.7)	11 (13.4)
爪床出血	2 (5.9)	0	2 (2.9)	0	2 (4.3)	0	2 (2.4)
爪痛	0	2 (5.7)	2 (2.9)	0	0	2 (5.7)	2 (2.4)
爪甲剥離症	2 (5.9)	0	2 (2.9)	0	2 (4.3)	0	2 (2.4)
無爪症	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
爪肥厚	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MedDRA Version 26.0

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.8.1 を引用）

2.7.4.2.1.4.3 休薬に至った有害事象

安全性併合解析対象集団における全ての休薬に至った有害事象を表 2.7.4-21 に示した。

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。

なお，201 試験で休薬に至った副作用として認められた Grade 1 の横紋筋融解症（1 例［Subject ID：[redacted]］，1.6%）は，本薬の休薬後に転帰は回復となった（添付資料 5.3.5.2.2 の Listing 16.2.7）。

表 2.7.4-21　休薬に至った有害事象（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 (%)
全ての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)
血液およびリンパ系障害	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	0	1 (2.1)	1 (2.9)	2 (2.4)
貧血	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
白血球減少症	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
心臓障害	0	0	0	1 (7.7)	1 (2.1)	0	1 (1.2)
頻脈	0	0	0	1 (7.7)	1 (2.1)	0	1 (1.2)
眼障害	1 (2.9)	7 (20.0)	8 (11.6)	2 (15.4)	3 (6.4)	7 (20.0)	10 (12.2)
角膜混濁	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	0	1 (2.1)	1 (2.9)	2 (2.4)
網膜下液	0	2 (5.7)	2 (2.9)	0	0	2 (5.7)	2 (2.4)
角膜上皮欠損	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
角膜びらん	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
黄斑変性	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
黄斑浮腫	0	0	0	1 (7.7)	1 (2.1)	0	1 (1.2)
網膜剥離	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
網膜症	0	0	0	1 (7.7)	1 (2.1)	0	1 (1.2)
霧視	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
胃腸障害	6 (17.6)	1 (2.9)	7 (10.1)	3 (23.1)	9 (19.1)	1 (2.9)	10 (12.2)
悪心	3 (8.8)	0	3 (4.3)	1 (7.7)	4 (8.5)	0	4 (4.9)
口内炎	3 (8.8)	0	3 (4.3)	1 (7.7)	4 (8.5)	0	4 (4.9)
腹痛	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
便秘	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
下痢	0	0	0	1 (7.7)	1 (2.1)	0	1 (1.2)
イレウス	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
腸閉塞	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
大腸出血	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (5.9)	1 (2.9)	3 (4.3)	2 (15.4)	4 (8.5)	1 (2.9)	5 (6.1)
発熱	2 (5.9)	1 (2.9)	3 (4.3)	1 (7.7)	3 (6.4)	1 (2.9)	4 (4.9)

表 2.7.4-21　休薬に至った有害事象（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 (%)
粘膜の炎症	0	0	0	1 (7.7)	1 (2.1)	0	1 (1.2)
肝胆道系障害	5 (14.7)	2 (5.7)	7 (10.1)	0	5 (10.6)	2 (5.7)	7 (8.5)
胆管炎	2 (5.9)	0	2 (2.9)	0	2 (4.3)	0	2 (2.4)
肝機能異常	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	0	1 (2.1)	1 (2.9)	2 (2.4)
胆管狭窄	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
胆管結石	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
胆道閉塞	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
胆汁うっ滞性黄疸	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
肝損傷	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
感染症および寄生虫症	2 (5.9)	3 (8.6)	5 (7.2)	2 (15.4)	4 (8.5)	3 (8.6)	7 (8.5)
COVID-19	0	2 (5.7)	2 (2.9)	0	0	2 (5.7)	2 (2.4)
爪囲炎	2 (5.9)	0	2 (2.9)	0	2 (4.3)	0	2 (2.4)
肺炎	0	1 (2.9)	1 (1.4)	1 (7.7)	1 (2.1)	1 (2.9)	2 (2.4)
胆道感染	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
腎盂腎炎	0	0	0	1 (7.7)	1 (2.1)	0	1 (1.2)
臨床検査	2 (5.9)	3 (8.6)	5 (7.2)	0	2 (4.3)	3 (8.6)	5 (6.1)
血小板数減少	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	0	1 (2.1)	1 (2.9)	2 (2.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
リパーゼ増加	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
好中球数減少	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
体重減少	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
白血球数減少	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
代謝および栄養障害	2 (5.9)	2 (5.7)	4 (5.8)	2 (15.4)	4 (8.5)	2 (5.7)	6 (7.3)
食欲減退	2 (5.9)	0	2 (2.9)	2 (15.4)	4 (8.5)	0	4 (4.9)
高カルシウム血症	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
低ナトリウム血症	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)

表 2.7.4-21　休薬に至った有害事象（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 (%)
低リン血症	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (5.9)	0	2 (2.9)	0	2 (4.3)	0	2 (2.4)
関節痛	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
横紋筋融解症	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
神経系障害	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
頭痛	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
喀血	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (5.9)	3 (8.6)	5 (7.2)	1 (7.7)	3 (6.4)	3 (8.6)	6 (7.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	1 (7.7)	2 (4.3)	1 (2.9)	3 (3.7)
爪甲剥離症	0	2 (5.7)	2 (2.9)	0	0	2 (5.7)	2 (2.4)
爪破損	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MedDRA Version 26.0

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.9.1 を引用）

2.7.4.2.1.5 本薬の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」と定義した。MedDRAのSOC又はPTを用いて，これらの事象を事前に規定し，集計を行った。

- 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定義（集計に用いたMedDRA PT）を付録 2.7.4-1 に示した。

安全性併合解析対象集団における本薬の特に注目すべき有害事象の概要を表 2.7.4-22 に示した。個々の特に注目すべき有害事象の詳細な結果については添付資料5.3.5.3.1のTable 5.10.1.9に示した。

表 2.7.4-22　本薬の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）

特に注目すべき有害事象	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)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MedDRA Version 26.0

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.10.1.1 を引用）

2.7.4.2.1.5.1 高リン血症

高リン血症の概要を表 2.7.4-23 に示した。

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。

全体集団及び胆管癌集団ともに，Grade 3 以上の高リン血症，重篤な高リン血症，投与中止，減量，休薬に至った高リン血症の発現率は，日本人と中国人で大きな違いはなかった。

PT 別の全ての高リン血症を表 2.7.4-24 に示した。

高リン血症は，高リン血症のみ発現し，発現率は胆管癌集団で 82.6%，全体集団で 85.4%であった。事前に定義した血中リン増加はみられなかった。

表 2.7.4-23　高リン血症の概要（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		
高リン血症	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	27 (79.4)	30 (85.7)	57 (82.6)	13 (100.0)	40 (85.1)	30 (85.7)	70 (85.4)
Grade 3 以上の有害事象	2 (5.9)	1 (2.9)	3 (4.3)	0	2 (4.3)	1 (2.9)	3 (3.7)
副作用	27 (79.4)	30 (85.7)	57 (82.6)	13 (100.0)	40 (85.1)	30 (85.7)	70 (85.4)
Grade 3 以上の副作用	2 (5.9)	1 (2.9)	3 (4.3)	0	2 (4.3)	1 (2.9)	3 (3.7)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0
減量に至った有害事象	2 (5.9)	2 (5.7)	4 (5.8)	0	2 (4.3)	2 (5.7)	4 (4.9)
休薬に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	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 5.10.1.1 を引用）

表 2.7.4-24　高リン血症（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		
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 (%)
全ての高リン血症	27 (79.4)	30 (85.7)	57 (82.6)	13 (100.0)	40 (85.1)	30 (85.7)	70 (85.4)
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)
血中リン増加	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MedDRA Version 26.0

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.10.1.9 を引用）

2.7.4.2.1.5.2 眼障害

眼障害の概要を表 2.7.4-25 に示した。

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。

全体集団及び胆管癌集団ともに，Grade 3 以上の眼障害，重篤な眼障害，投与中止に至った眼障害の発現率は，日本人と中国人で大きな違いはなかったが，減量，休薬に至った眼障害は，日本人の発現率が中国人よりも低かった。

PT 別の全ての眼障害を表 2.7.4-26 に示した。

胆管癌集団で発現率が 10%以上の眼障害は，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。このうち，中国人と比べて日本人で発現率が 5%以上高い眼障害（以下，日本人，中国人の順で記載）は，ドライアイ（23.5%，8.6%），角膜炎（23.5%，14.3%），黄斑浮腫（14.7%，5.7%）であった。

全体集団で発現率が 10%以上の眼障害は，角膜炎（17.1%），ドライアイ（14.6%），黄斑浮腫（11.0%）であった。このうち，中国人と比べて日本人で発現率が 5%以上高い眼障害（以下，日本人，中国人の順で記載）は，ドライアイ（19.1%，8.6%），黄斑浮腫（14.9%，5.7%）であった。日本人と中国人で発現率に違いはみられたが，Grade 3 以上の眼障害の発現率は，日本人（4.3%）と中国人（5.7%）で大きな違いはなかった。

表 2.7.4-25　眼障害の概要（安全性併合解析対象集団）

眼障害	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	26 (76.5)	29 (82.9)	55 (79.7)	4 (30.8)	30 (63.8)	29 (82.9)	59 (72.0)
Grade 3 以上の有害事象	1 (2.9)	2 (5.7)	3 (4.3)	1 (7.7)	2 (4.3)	2 (5.7)	4 (4.9)
副作用	23 (67.6)	27 (77.1)	50 (72.5)	4 (30.8)	27 (57.4)	27 (77.1)	54 (65.9)
Grade 3 以上の副作用	1 (2.9)	2 (5.7)	3 (4.3)	1 (7.7)	2 (4.3)	2 (5.7)	4 (4.9)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
減量に至った有害事象	6 (17.6)	11 (31.4)	17 (24.6)	0	6 (12.8)	11 (31.4)	17 (20.7)
休薬に至った有害事象	1 (2.9)	7 (20.0)	8 (11.6)	2 (15.4)	3 (6.4)	7 (20.0)	10 (12.2)

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 5.10.1.1 を引用）

表 2.7.4-26　眼障害（安全性併合解析対象集団）

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 (%)
全ての眼障害	26 (76.5)	29 (82.9)	55 (79.7)	4 (30.8)	30 (63.8)	29 (82.9)	59 (72.0)
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)
白内障	1 (2.9)	2 (5.7)	3 (4.3)	1 (7.7)	2 (4.3)	2 (5.7)	4 (4.9)
網膜下液	2 (5.9)	2 (5.7)	4 (5.8)	0	2 (4.3)	2 (5.7)	4 (4.9)
角膜混濁	1 (2.9)	2 (5.7)	3 (4.3)	0	1 (2.1)	2 (5.7)	3 (3.7)
結膜炎	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	0	1 (2.1)	1 (2.9)	2 (2.4)
角膜障害	2 (5.9)	0	2 (2.9)	0	2 (4.3)	0	2 (2.4)
黄斑変性	0	2 (5.7)	2 (2.9)	0	0	2 (5.7)	2 (2.4)
眼表面扁平上皮腫瘍	2 (5.9)	0	2 (2.9)	0	2 (4.3)	0	2 (2.4)
点状角膜炎	2 (5.9)	0	2 (2.9)	0	2 (4.3)	0	2 (2.4)
網膜症	0	1 (2.9)	1 (1.4)	1 (7.7)	1 (2.1)	1 (2.9)	2 (2.4)
一過性黒内障	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
眼瞼炎	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
中心性漿液性脈絡網膜症	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
結膜出血	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
結膜充血	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
アレルギー性結膜炎	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
角膜びらん	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
角膜菲薄化	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
眼瞼外反	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)

表 2.7.4-26　眼障害（安全性併合解析対象集団）

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 (%)
網膜上膜	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
眼脂	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
眼瞼下垂	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
緑内障	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
流涙増加	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
黄斑剥離	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
黄斑肥厚	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
黄斑症	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
マイボーム腺機能不全	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
視神経乳頭陥凹	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
視神経症	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
眼窩周囲浮腫	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
瞼裂斑	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
屈折障害	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
網膜出血	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
睫毛乱生	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
視力障害	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MedDRA Version 26.0

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.10.1.9 を引用）

2.7.4.2.1.5.3 皮膚障害

皮膚障害の概要を表 2.7.4-27 に示した。

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。

全体集団及び胆管癌集団ともに，Grade 3 以上の皮膚障害，重篤な皮膚障害，投与中止に至った皮膚障害，休薬に至った皮膚障害の発現率は，日本人と中国人で大きな違いはなかったが，減量に至った皮膚障害は，日本人の発現率が中国人よりも高かった。

PT 別の全ての皮膚障害を表 2.7.4-28 に示した。

胆管癌集団で発現率が 10%以上の皮膚障害は，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。このうち，中国人と比べて日本人で発現率が 5%以上高い皮膚障害（以下，日本人，中国人の順で記載）は，爪囲炎（44.1%，8.6%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（58.8%，40.0%），皮膚乾燥（17.6%，2.9%），爪床出血（20.6%，8.6%），爪甲剥離症（20.6%，14.3%）であった。

全体集団で発現率が 10%以上の皮膚障害は，手掌・足底発赤知覚不全症候群（47.6%），爪囲炎（28.0%），爪変色（15.9%），爪甲剥離症（14.6%），爪床出血（12.2%），脱毛症，爪甲脱落症（各 11.0%）であった。このうち，中国人と比べて日本人で発現率が 5%以上高い皮膚障害（以下，日本人，中国人の順で記載）は，爪囲炎（42.6%，8.6%），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%），爪床出血（14.9%，8.6%）であった。201 試験において Grade 3 以上の皮膚障害（手掌・足底発赤知覚不全症候群）が日本人（2 例［Subject ID：[redacted]，[redacted]］，4.3%）にみられ，治験薬との因果関係は「関連あり」と判定され，減量又は休薬により軽快した（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.4.1，添付資料 5.3.5.2.2 の Listing 16.2.7）。

表 2.7.4-27　皮膚障害の概要（安全性併合解析対象集団）

皮膚障害	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	29 (85.3)	28 (80.0)	57 (82.6)	12 (92.3)	41 (87.2)	28 (80.0)	69 (84.1)
Grade 3 以上の有害事象	2 (5.9)	0	2 (2.9)	1 (7.7)	3 (6.4)	0	3 (3.7)
副作用	29 (85.3)	28 (80.0)	57 (82.6)	11 (84.6)	40 (85.1)	28 (80.0)	68 (82.9)
Grade 3 以上の副作用	2 (5.9)	0	2 (2.9)	0	2 (4.3)	0	2 (2.4)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0
減量に至った有害事象	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	4 (11.8)	3 (8.6)	7 (10.1)	1 (7.7)	5 (10.6)	3 (8.6)	8 (9.8)

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 5.10.1.1 を引用）

表 2.7.4-28　皮膚障害（安全性併合解析対象集団）

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)
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)
爪囲炎	15 (44.1)	3 (8.6)	18 (26.1)	5 (38.5)	20 (42.6)	3 (8.6)	23 (28.0)
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)
過角化	3 (8.8)	0	3 (4.3)	0	3 (6.4)	0	3 (3.7)
爪破損	1 (2.9)	2 (5.7)	3 (4.3)	0	1 (2.1)	2 (5.7)	3 (3.7)
斑状丘疹状皮疹	2 (5.9)	0	2 (2.9)	1 (7.7)	3 (6.4)	0	3 (3.7)
口角口唇炎	1 (2.9)	0	1 (1.4)	1 (7.7)	2 (4.3)	0	2 (2.4)
無爪症	0	2 (5.7)	2 (2.9)	0	0	2 (5.7)	2 (2.4)
爪肥厚	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	0	1 (2.1)	1 (2.9)	2 (2.4)
皮膚亀裂	0	2 (5.7)	2 (2.9)	0	0	2 (5.7)	2 (2.4)
皮脂欠乏症	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
口唇炎	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
接触皮膚炎	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
薬疹	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
湿疹	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
皮脂欠乏性湿疹	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)

表 2.7.4-28　皮膚障害（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		
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 (%)
多汗症	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
爪損傷	0	0	0	1 (7.7)	1 (2.1)	0	1 (1.2)
爪線状隆起	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
爪真菌症	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
口腔血性水疱	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
硬化性脾脈腫	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
皮膚感染	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
日光皮膚炎	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
蕁麻疹	1 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	1 (1.2)
尋常性白斑	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
創合併症	0	0	0	1 (7.7)	1 (2.1)	0	1 (1.2)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MedDRA Version 26.0

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.10.1.9 を引用）

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡又は重篤な有害事象の叙述については，各試験の CSR に示した（表 2.7.4-29）。

表 2.7.4-29 死亡又は重篤な有害事象の叙述の記載箇所

試験名	添付資料番号	総括報告書の記載箇所
101 試験	5.3.5.2.1	14.3.3 項
201 試験	5.3.5.2.2	14.3.3 項

2.7.4.3 臨床検査値の評価

安全性併合解析対象集団における臨床検査の評価において，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 TEMAV と判定し，集計を行った。安全性併合解析対象集団における臨床検査項目別の TEMAV の集計結果を表 2.7.4-30 に示した。

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%），アルカリホスファターゼ（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。

安全性併合解析対象集団における臨床検査の投与後の変化について，シフトテーブルを添付資料 5.3.5.3.1 の Table 6.1.1，Table 6.1.2.1，Table 6.1.2.2，Table 6.1.3 に示した。

治験期間を通して，各集団における臨床検査値の投与前後の変化量に顕著な傾向は認められなかった。

表 2.7.4-30　臨床検査値異常を示した被験者数（安全性併合解析対象集団）

臨床検査項目	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
ヘモグロビン（低値）	6/34 (17.6)	4/35 (11.4)	10/69 (14.5)	5/13 (38.5)	11/47 (23.4)	4/35 (11.4)	15/82 (18.3)
ヘモグロビン（高値）	1/34 (2.9)	0	1/69 (1.4)	0	1/47 (2.1)	0	1/82 (1.2)
白血球数（低値）	4/34 (11.8)	7/35 (20.0)	11/69 (15.9)	1/13 (7.7)	5/47 (10.6)	7/35 (20.0)	12/82 (14.6)
好中球（低値）	8/34 (23.5)	8/35 (22.9)	16/69 (23.2)	0	8/47 (17.0)	8/35 (22.9)	16/82 (19.5)
リンパ球（低値）	8/34 (23.5)	12/35 (34.3)	20/69 (29.0)	5/13 (38.5)	13/47 (27.7)	12/35 (34.3)	25/82 (30.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間（高値）	1/34 (2.9)	0	1/69 (1.4)	1/13 (7.7)	2/47 (4.3)	0	2/82 (2.4)
INR（高値）	1/24 (4.2)	0	1/57 (1.8)	0	1/24 (4.2)	0	1/57 (1.8)
血小板（低値）	2/34 (5.9)	7/35 (20.0)	9/69 (13.0)	1/13 (7.7)	3/47 (6.4)	7/35 (20.0)	10/82 (12.2)
アルブミン（低値）	8/34 (23.5)	1/35 (2.9)	9/69 (13.0)	7/13 (53.8)	15/47 (31.9)	1/35 (2.9)	16/82 (19.5)
アミラーゼ（高値）	3/28 (10.7)	1/35 (2.9)	4/63 (6.3)	0	3/28 (10.7)	1/35 (2.9)	4/63 (6.3)
補正カルシウム（低値）	0	2/35 (5.7)	2/69 (2.9)	0	0	2/35 (5.7)	2/82 (2.4)
補正カルシウム（高値）	1/34 (2.9)	3/35 (8.6)	4/69 (5.8)	0	1/47 (2.1)	3/35 (8.6)	4/82 (4.9)
コレステロール（高値）	1/34 (2.9)	0	1/69 (1.4)	0	1/47 (2.1)	0	1/82 (1.2)
グルコース（低値）	2/28 (7.1)	0	2/61 (3.3)	0	2/41 (4.9)	0	2/74 (2.7)
グルコース（高値）	4/28 (14.3)	0	4/61 (6.6)	2/13 (15.4)	6/41 (14.6)	0	6/74 (8.1)
リパーゼ（高値）	13/34 (38.2)	7/35 (20.0)	20/69 (29.0)	2/13 (15.4)	15/47 (31.9)	7/35 (20.0)	22/82 (26.8)
リン酸塩（低値）	11/34 (32.4)	8/35 (22.9)	19/69 (27.5)	0	11/47 (23.4)	8/35 (22.9)	19/82 (23.2)
リン酸塩（高値）	5/34 (14.7)	9/35 (25.7)	14/69 (20.3)	0	5/47 (10.6)	9/35 (25.7)	14/82 (17.1)
カリウム（低値）	1/34 (2.9)	0	1/69 (1.4)	0	1/47 (2.1)	0	1/82 (1.2)
カリウム（高値）	4/34 (11.8)	0	4/69 (5.8)	3/13 (23.1)	7/47 (14.9)	0	7/82 (8.5)
ナトリウム（低値）	5/34 (14.7)	4/35 (11.4)	9/69 (13.0)	1/13 (7.7)	6/47 (12.8)	4/35 (11.4)	10/82 (12.2)
ナトリウム（高値）	1/34 (2.9)	1/35 (2.9)	2/69 (2.9)	0	1/47 (2.1)	1/35 (2.9)	2/82 (2.4)
中性脂肪（高値）	3/34 (8.8)	5/34 (14.7)	8/68 (11.8)	1/13 (7.7)	4/47 (8.5)	5/34 (14.7)	9/81 (11.1)
UA（高値）	2/34 (5.9)	1/35 (2.9)	3/69 (4.3)	2/13 (15.4)	4/47 (8.5)	1/35 (2.9)	5/82 (6.1)
ALT（高値）	6/34 (17.6)	4/35 (11.4)	10/69 (14.5)	2/13 (15.4)	8/47 (17.0)	4/35 (11.4)	12/82 (14.6)
AST（高値）	10/34 (29.4)	6/35 (17.1)	16/69 (23.2)	3/13 (23.1)	13/47 (27.7)	6/35 (17.1)	19/82 (23.2)

表 2.7.4-30　臨床検査値異常を示した被験者数（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		
臨床検査項目	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
ALP（高値）	10/34 (29.4)	5/35 (14.3)	15/69 (21.7)	4/13 (30.8)	14/47 (29.8)	5/35 (14.3)	19/82 (23.2)
γ-GT（高値）	8/34 (23.5)	5/35 (14.3)	13/69 (18.8)	3/13 (23.1)	11/47 (23.4)	5/35 (14.3)	16/82 (19.5)
ビリルビン（高値）	5/34 (14.7)	8/35 (22.9)	13/69 (18.8)	0	5/47 (10.6)	8/35 (22.9)	13/82 (15.9)
クレアチニン（高値）	7/34 (20.6)	0	7/69 (10.1)	5/13 (38.5)	12/47 (25.5)	0	12/82 (14.6)
タンパク（高値）	1/6 (16.7)	0	1/6 (16.7)	1/13 (7.7)	2/19 (10.5)	0	2/19 (10.5)

数値は発現例数／解析対象例数，（　）内は発現率（%）

ALP = alkaline phosphatase, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, GT = glutamyl transferase, INR = international normalized ratio, UA = uric acid.

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 6.2.1, Table 6.2.2.1, Table 6.2.2.2, Table 6.2.3 を引用）

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

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重

安全性併合解析対象集団におけるバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温）及び体重に関する投与後（各測定時）のベースラインからの変化量（要約統計量）を添付資料 5.3.5.3.1 の Table 7.1.1 に示した。

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。

2.7.4.4.2 心電図

101 試験の 140 mg の 1 日 1 回投与例で胆管癌症例（6 例）のうち，2.7.4.1.1.3.4 項で定義した「30 ms 超の延長」，「60 ms 超の延長」，「450 ms 超」，「480 ms 超」，「500 ms 超」のカテゴリに該当する QTcF 異常がみられた被験者はそれぞれ 33.3%（2/6 例），16.7%（1/6 例），33.3%（2/6 例），16.7%（1/6 例），16.7%（1/6 例）であった（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 50）。

201 試験の Categorical Analysis Set（安全性解析集団のうちベースライン及び投与後の心電図パラメータを有する被験者）における QTcF 異常の発現例数を表 2.7.4-31 に示した。

201 試験（non PK sub-study，51 例［日本人 28 例，中国人 23 例］）において，QTcF の測定値が 450 ms 超で 480 ms 以下，480 ms 超で 500 ms 以下の被験者の割合はそれぞれ 9.8%（5/51 例），2.0%（1/51 例）であった。QTcF の測定値が 500 ms 超の被験者及び QTcF のベースラインからの変化量が 30 ms 超の被験者はなかった。また，PK sub-study（中国人 12 例）において，QTcF の測定値が 450 ms 超で 480 ms 以下の被験者の割合は 16.7%（2/12 例），QTcF のベースラインからの変化量が 30 ms 超で 60 ms 以下の被験者の割合は 8.3%（1/12 例）であった。QTcF の測定値が 480 ms 超の被験者及び QTcF のベースラインからの変化量が 60 ms 超の被験者はなかった。

QTcF が 480 ms を超えた被験者が 201 試験の 1 例（Subject ID：[redacted]）にみられた。当該被験者（4[redacted] 歳，日本人，女性）はベースライン時の QTcF が 469.97 ms であったが，Cycle 1 Day 8（投与前）に QTcF が 480.63 ms に上昇し，ベースラインからの QTcF の変化量が 10.66 ms となった。その後，Cycle 1 Day 8（投与後 1～4 時間）には QTcF は 461.80 ms に低下した（添付資料 5.3.3.5.1 の Listing 16.2.1.1.2）。

表 2.7.4-31　QTcF の異常の発現例数（201 試験；Categorical Analysis Set）

	PK sub-study 中国人 12 例	non PK sub-study 日本人及び中国人 51 例
ΔQTcF > 30 and ≤ 60 ms	1 (8.3)	0
ΔQTcF > 60 ms	0	0
QTcF > 450 and ≤ 480 ms	2 (16.7)	5 (9.8)
QTcF > 480 and ≤ 500 ms	0	1 (2.0)
QTcF > 500 ms	0	0

数値は例数，（　）内は発現率（%）

PK = pharmacokinetics, QTcF = heart rate corrected-QT using Fridericia's formula.

（添付資料 5.3.3.5.1 の Table 14.1.4.1, Table 14.1.4.2, Table 14.1.5.1, Table 14.1.5.2 を引用）

2.7.4.4.3 ECOG-PS

安全性併合解析対象集団における ECOG-PS の投与後の変化について，シフトテーブルを添付資料 5.3.5.3.1 の Table 9.1.1 に示した。

治験期間を通して，各集団における ECOG-PS の変化に顕著な傾向は認められなかったが，投与後の ECOG-PS が 4 まで悪化した被験者（ベースラインの ECOG-PS が 0，1 であった被験者がそれぞれ 1 例，2 例）は 3 例にみられた。

2.7.4.4.4 視力検査

安全性併合解析対象集団における視力検査（左右の矯正視力）に関する投与後（各測定時）のベースラインからの変化量（要約統計量）を添付資料 5.3.5.3.1 の Table 10.1.1 に示した。

治験期間を通して，各集団における視力検査の投与前後の変化量に顕著な傾向は認められなかったが，101 試験（Part 2）において Grade 3 の網膜症（Subject ID：[redacted]），Grade 2 のドライアイ及び角膜障害（Subject ID：[redacted]），Grade 2 のアレルギー性結膜炎（Subject ID：[redacted]）が各 1 例にみられ，いずれの被験者も視力低下を伴った。このうち，網膜症，ドライアイ及び角膜障害は，治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。ドライアイを除き，いずれの事象も治験終了までに回復した。これらの被験者の詳細な経過を添付資料 5.3.5.2.1 の 12.5.3.2 項に示した。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

安全性併合解析対象集団を対象に，内因性要因（年齢，性別，肝機能障害，腎機能障害）による本薬の安全性への影響を検討した。

2.7.4.5.1.1 年齢

安全性併合解析対象集団（全体集団）における年齢別（65 歳未満，65 歳以上）の主な有害事象（全体で 65 歳未満又は 65 歳以上の発現率が 10%以上）を表 2.7.4-32 に，全ての有害事象を添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.3.1.2 に示した。

全体集団において年齢別の各有害事象の発現率は，65 歳未満及び 65 歳以上で大きな違いはなかった。

表 2.7.4-32　年齢別の主な有害事象（安全性併合解析対象集団）

基本語	日本人		中国人		全体	
	65 歳未満 21 例 n (%)	65 歳以上 26 例 n (%)	65 歳未満 32 例 n (%)	65 歳以上 3 例 n (%)	65 歳未満 53 例 n (%)	65 歳以上 29 例 n (%)
全ての有害事象	21 (100.0)	26 (100.0)	32 (100.0)	3 (100.0)	53 (100.0)	29 (100.0)
高リン血症	20 (95.2)	20 (76.9)	27 (84.4)	3 (100.0)	47 (88.7)	23 (79.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	12 (57.1)	13 (50.0)	14 (43.8)	0	26 (49.1)	13 (44.8)
下痢	11 (52.4)	9 (34.6)	11 (34.4)	0	22 (41.5)	9 (31.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (28.6)	6 (23.1)	12 (37.5)	2 (66.7)	18 (34.0)	8 (27.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (19.0)	6 (23.1)	13 (40.6)	1 (33.3)	17 (32.1)	7 (24.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (19.0)	4 (15.4)	9 (28.1)	1 (33.3)	13 (24.5)	5 (17.2)
口内乾燥	5 (23.8)	4 (15.4)	8 (25.0)	0	13 (24.5)	4 (13.8)
爪囲炎	10 (47.6)	10 (38.5)	3 (9.4)	0	13 (24.5)	10 (34.5)
発熱	8 (38.1)	5 (19.2)	4 (12.5)	0	12 (22.6)	5 (17.2)
口内炎	11 (52.4)	9 (34.6)	1 (3.1)	1 (33.3)	12 (22.6)	10 (34.5)
味覚不全	9 (42.9)	8 (30.8)	2 (6.3)	0	11 (20.8)	8 (27.6)
爪変色	3 (14.3)	2 (7.7)	8 (25.0)	0	11 (20.8)	2 (6.9)
血中クレアチニン増加	4 (19.0)	9 (34.6)	6 (18.8)	2 (66.7)	10 (18.9)	11 (37.9)
リパーゼ増加	6 (28.6)	5 (19.2)	4 (12.5)	1 (33.3)	10 (18.9)	6 (20.7)
食欲減退	7 (33.3)	8 (30.8)	2 (6.3)	0	9 (17.0)	8 (27.6)
ドライアイ	7 (33.3)	2 (7.7)	2 (6.3)	1 (33.3)	9 (17.0)	3 (10.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (23.8)	1 (3.8)	4 (12.5)	1 (33.3)	9 (17.0)	2 (6.9)
角膜炎	4 (19.0)	5 (19.2)	5 (15.6)	0	9 (17.0)	5 (17.2)
嘔吐	6 (28.6)	2 (7.7)	3 (9.4)	0	9 (17.0)	2 (6.9)
白血球数減少	1 (4.8)	1 (3.8)	8 (25.0)	1 (33.3)	9 (17.0)	2 (6.9)
角膜上皮欠損	1 (4.8)	0	7 (21.9)	0	8 (15.1)	0
鼻出血	4 (19.0)	3 (11.5)	4 (12.5)	0	8 (15.1)	3 (10.3)
爪甲剥離症	3 (14.3)	4 (15.4)	5 (15.6)	0	8 (15.1)	4 (13.8)
高カルシウム血症	2 (9.5)	1 (3.8)	5 (15.6)	0	7 (13.2)	1 (3.4)
低ナトリウム血症	1 (4.8)	0	6 (18.8)	2 (66.7)	7 (13.2)	2 (6.9)
好中球数減少	0	3 (11.5)	7 (21.9)	0	7 (13.2)	3 (10.3)
爪甲脱落症	3 (14.3)	1 (3.8)	4 (12.5)	1 (33.3)	7 (13.2)	2 (6.9)
血小板数減少	1 (4.8)	2 (7.7)	6 (18.8)	0	7 (13.2)	2 (6.9)
眼球乾燥症	0	0	7 (21.9)	1 (33.3)	7 (13.2)	1 (3.4)
脱毛症	2 (9.5)	3 (11.5)	4 (12.5)	0	6 (11.3)	3 (10.3)
貧血	3 (14.3)	3 (11.5)	3 (9.4)	1 (33.3)	6 (11.3)	4 (13.8)
関節痛	4 (19.0)	1 (3.8)	2 (6.3)	1 (33.3)	6 (11.3)	2 (6.9)
低リン血症	2 (9.5)	1 (3.8)	4 (12.5)	0	6 (11.3)	1 (3.4)
悪心	6 (28.6)	4 (15.4)	0	0	6 (11.3)	4 (13.8)
爪痛	0	0	6 (18.8)	0	6 (11.3)	0

表 2.7.4-32　年齢別の主な有害事象（安全性併合解析対象集団）

基本語	日本人		中国人		全体	
	65 歳未満 21 例 n (%)	65 歳以上 26 例 n (%)	65 歳未満 32 例 n (%)	65 歳以上 3 例 n (%)	65 歳未満 53 例 n (%)	65 歳以上 29 例 n (%)
便秘	2 (9.5)	6 (23.1)	3 (9.4)	1 (33.3)	5 (9.4)	7 (24.1)
皮膚乾燥	4 (19.0)	3 (11.5)	1 (3.1)	0	5 (9.4)	3 (10.3)
高尿酸血症	1 (4.8)	3 (11.5)	4 (12.5)	0	5 (9.4)	3 (10.3)
黄斑浮腫	4 (19.0)	3 (11.5)	1 (3.1)	1 (33.3)	5 (9.4)	4 (13.8)
腹部膨満	2 (9.5)	3 (11.5)	2 (6.3)	0	4 (7.5)	3 (10.3)
倦怠感	4 (19.0)	3 (11.5)	0	0	4 (7.5)	3 (10.3)
爪床出血	1 (4.8)	6 (23.1)	3 (9.4)	0	4 (7.5)	6 (20.7)
低アルブミン血症	1 (4.8)	4 (15.4)	2 (6.3)	1 (33.3)	3 (5.7)	5 (17.2)
漿液性網膜剥離	2 (9.5)	5 (19.2)	0	0	2 (3.8)	5 (17.2)
低カリウム血症	0	1 (3.8)	2 (6.3)	2 (66.7)	2 (3.8)	3 (10.3)

MedDRA Version 26.0
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
全体でいずれかの部分集団（65 歳未満又は 65 歳以上）の発現率が 10%以上の有害事象を記載
（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.3.1.2 を引用）

2.7.4.5.1.2 性別

安全性併合解析対象集団（全体集団）における性別（男性，女性）の主な有害事象（全体で男性又は女性の発現率が 10%以上）を表 2.7.4-33 に，全ての有害事象を添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.3.1.3 に示した。

全体集団において性別の各有害事象の発現率は，男性及び女性で大きな違いはなかった。

表 2.7.4-33　性別の主な有害事象（安全性併合解析対象集団）

基本語	日本人		中国人		全体	
	男性 31 例 n (%)	女性 16 例 n (%)	男性 13 例 n (%)	女性 22 例 n (%)	男性 44 例 n (%)	女性 38 例 n (%)
全ての有害事象	31 (100.0)	16 (100.0)	13 (100.0)	22 (100.0)	44 (100.0)	38 (100.0)
高リン血症	25 (80.6)	15 (93.8)	10 (76.9)	20 (90.9)	35 (79.5)	35 (92.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	16 (51.6)	9 (56.3)	4 (30.8)	10 (45.5)	20 (45.5)	19 (50.0)
下痢	14 (45.2)	6 (37.5)	4 (30.8)	7 (31.8)	18 (40.9)	13 (34.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (19.4)	6 (37.5)	7 (53.8)	7 (31.8)	13 (29.5)	13 (34.2)
血中クレアチニン増加	9 (29.0)	4 (25.0)	4 (30.8)	4 (18.2)	13 (29.5)	8 (21.1)
口内炎	11 (35.5)	9 (56.3)	1 (7.7)	1 (4.5)	12 (27.3)	10 (26.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (16.1)	5 (31.3)	6 (46.2)	8 (36.4)	11 (25.0)	13 (34.2)
食欲減退	9 (29.0)	6 (37.5)	1 (7.7)	1 (4.5)	10 (22.7)	7 (18.4)
口内乾燥	6 (19.4)	3 (18.8)	4 (30.8)	4 (18.2)	10 (22.7)	7 (18.4)
爪囲炎	10 (32.3)	10 (62.5)	0	3 (13.6)	10 (22.7)	13 (34.2)
味覚不全	8 (25.8)	9 (56.3)	1 (7.7)	1 (4.5)	9 (20.5)	10 (26.3)
発熱	7 (22.6)	6 (37.5)	2 (15.4)	2 (9.1)	9 (20.5)	8 (21.1)
リパーゼ増加	6 (19.4)	5 (31.3)	2 (15.4)	3 (13.6)	8 (18.2)	8 (21.1)
貧血	5 (16.1)	1 (6.3)	2 (15.4)	2 (9.1)	7 (15.9)	3 (7.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (9.7)	5 (31.3)	4 (30.8)	6 (27.3)	7 (15.9)	11 (28.9)
皮膚乾燥	6 (19.4)	1 (6.3)	1 (7.7)	0	7 (15.9)	1 (2.6)
爪変色	2 (6.5)	3 (18.8)	5 (38.5)	3 (13.6)	7 (15.9)	6 (15.8)
便秘	5 (16.1)	3 (18.8)	1 (7.7)	3 (13.6)	6 (13.6)	6 (15.8)
角膜炎	4 (12.9)	5 (31.3)	2 (15.4)	3 (13.6)	6 (13.6)	8 (21.1)
爪甲剥離症	4 (12.9)	3 (18.8)	2 (15.4)	3 (13.6)	6 (13.6)	6 (15.8)
鼻出血	3 (9.7)	4 (25.0)	2 (15.4)	2 (9.1)	5 (11.4)	6 (15.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (6.5)	4 (25.0)	3 (23.1)	2 (9.1)	5 (11.4)	6 (15.8)
高カルシウム血症	2 (6.5)	1 (6.3)	3 (23.1)	2 (9.1)	5 (11.4)	3 (7.9)
低アルブミン血症	4 (12.9)	1 (6.3)	1 (7.7)	2 (9.1)	5 (11.4)	3 (7.9)
爪床出血	5 (16.1)	2 (12.5)	0	3 (13.6)	5 (11.4)	5 (13.2)
網膜剥離	2 (6.5)	0	3 (23.1)	1 (4.5)	5 (11.4)	1 (2.6)
漿液性網膜剥離	5 (16.1)	2 (12.5)	0	0	5 (11.4)	2 (5.3)
ドライアイ	4 (12.9)	5 (31.3)	0	3 (13.6)	4 (9.1)	8 (21.1)
高尿酸血症	3 (9.7)	1 (6.3)	1 (7.7)	3 (13.6)	4 (9.1)	4 (10.5)
低ナトリウム血症	1 (3.2)	0	3 (23.1)	5 (22.7)	4 (9.1)	5 (13.2)
黄斑浮腫	4 (12.9)	3 (18.8)	0	2 (9.1)	4 (9.1)	5 (13.2)
悪心	4 (12.9)	6 (37.5)	0	0	4 (9.1)	6 (15.8)
嘔吐	1 (3.2)	7 (43.8)	3 (23.1)	0	4 (9.1)	7 (18.4)
疲労	2 (6.5)	2 (12.5)	1 (7.7)	2 (9.1)	3 (6.8)	4 (10.5)
血小板数減少	2 (6.5)	1 (6.3)	1 (7.7)	5 (22.7)	3 (6.8)	6 (15.8)

表 2.7.4-33　性別の主な有害事象（安全性併合解析対象集団）

基本語	日本人		中国人		全体	
	男性 31 例 n (%)	女性 16 例 n (%)	男性 13 例 n (%)	女性 22 例 n (%)	男性 44 例 n (%)	女性 38 例 n (%)
眼球乾燥症	0	0	3 (23.1)	5 (22.7)	3 (6.8)	5 (13.2)
腹痛	1 (3.2)	3 (18.8)	1 (7.7)	1 (4.5)	2 (4.5)	4 (10.5)
脱毛症	1 (3.2)	4 (25.0)	1 (7.7)	3 (13.6)	2 (4.5)	7 (18.4)
角膜上皮欠損	1 (3.2)	0	1 (7.7)	6 (27.3)	2 (4.5)	6 (15.8)
低リン血症	1 (3.2)	2 (12.5)	1 (7.7)	3 (13.6)	2 (4.5)	5 (13.2)
好中球数減少	2 (6.5)	1 (6.3)	0	7 (31.8)	2 (4.5)	8 (21.1)
関節痛	1 (3.2)	4 (25.0)	0	3 (13.6)	1 (2.3)	7 (18.4)
高脂血症	0	0	1 (7.7)	4 (18.2)	1 (2.3)	4 (10.5)
爪甲脱落症	1 (3.2)	3 (18.8)	0	5 (22.7)	1 (2.3)	8 (21.1)
霧視	0	0	1 (7.7)	4 (18.2)	1 (2.3)	4 (10.5)
白血球数減少	0	2 (12.5)	0	9 (40.9)	0	11 (28.9)
尿路感染	0	0	0	5 (22.7)	0	5 (13.2)
低蛋白血症	0	0	0	4 (18.2)	0	4 (10.5)
白血球減少症	0	0	0	4 (18.2)	0	4 (10.5)

MedDRA Version 26.0
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
全体でいずれかの部分集団（男性又は女性）の発現率が 10%以上の有害事象を記載
（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.3.1.3 を引用）

2.7.4.5.1.3 肝機能障害

安全性併合解析対象集団（全体集団）における肝機能障害別の主な有害事象（全体で正常又は軽度の発現率が 10%以上）を表 2.7.4-34 に，全ての有害事象を添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.3.1.7 に示した。肝機能障害は以下のとおり，ベースライン時における総ビリルビン（TB）値及び AST 値に基づき分類し，集計した。

- 正常：TB 及び AST が基準値上限（ULN）以下
- 軽度：TB>ULN～1.5×ULN 又は AST>ULN
- 中等度：TB>1.5～3×ULN（AST 値は問わない）
- 高度：TB>3～10×ULN（AST 値は問わない）

全体集団において，中等度及び高度の肝障害患者に該当する被験者はなかった（表 2.7.4-11）。

全体集団において肝機能障害が軽度の各有害事象の発現率は，正常と比べて大きな違いはなかった。

表 2.7.4-34　肝機能障害別の主な有害事象（安全性併合解析対象集団）

基本語	日本人		中国人		全体	
	正常 31 例 n (%)	軽度 16 例 n (%)	正常 21 例 n (%)	軽度 14 例 n (%)	正常 52 例 n (%)	軽度 30 例 n (%)
全ての有害事象	31 (100.0)	16 (100.0)	21 (100.0)	14 (100.0)	52 (100.0)	30 (100.0)
高リン血症	28 (90.3)	12 (75.0)	17 (81.0)	13 (92.9)	45 (86.5)	25 (83.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	17 (54.8)	8 (50.0)	8 (38.1)	6 (42.9)	25 (48.1)	14 (46.7)
下痢	16 (51.6)	4 (25.0)	6 (28.6)	5 (35.7)	22 (42.3)	9 (30.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (22.6)	5 (31.3)	10 (47.6)	4 (28.6)	17 (32.7)	9 (30.0)
爪囲炎	15 (48.4)	5 (31.3)	1 (4.8)	2 (14.3)	16 (30.8)	7 (23.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (12.9)	6 (37.5)	10 (47.6)	4 (28.6)	14 (26.9)	10 (33.3)
リパーゼ増加	10 (32.3)	1 (6.3)	4 (19.0)	1 (7.1)	14 (26.9)	2 (6.7)
口内炎	13 (41.9)	7 (43.8)	1 (4.8)	1 (7.1)	14 (26.9)	8 (26.7)
食欲減退	11 (35.5)	4 (25.0)	1 (4.8)	1 (7.1)	12 (23.1)	5 (16.7)
口内乾燥	6 (19.4)	3 (18.8)	6 (28.6)	2 (14.3)	12 (23.1)	5 (16.7)
味覚不全	12 (38.7)	5 (31.3)	0	2 (14.3)	12 (23.1)	7 (23.3)
角膜炎	8 (25.8)	1 (6.3)	4 (19.0)	1 (7.1)	12 (23.1)	2 (6.7)
血中クレアチニン増加	8 (25.8)	5 (31.3)	3 (14.3)	5 (35.7)	11 (21.2)	10 (33.3)
白血球数減少	2 (6.5)	0	8 (38.1)	1 (7.1)	10 (19.2)	1 (3.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (9.7)	5 (31.3)	6 (28.6)	4 (28.6)	9 (17.3)	9 (30.0)
ドライアイ	9 (29.0)	0	0	3 (21.4)	9 (17.3)	3 (10.0)
爪甲脱落症	4 (12.9)	0	5 (23.8)	0	9 (17.3)	0
脱毛症	4 (12.9)	1 (6.3)	4 (19.0)	0	8 (15.4)	1 (3.3)
便秘	6 (19.4)	2 (12.5)	2 (9.5)	2 (14.3)	8 (15.4)	4 (13.3)
爪床出血	7 (22.6)	0	1 (4.8)	2 (14.3)	8 (15.4)	2 (6.7)
好中球数減少	2 (6.5)	1 (6.3)	6 (28.6)	1 (7.1)	8 (15.4)	2 (6.7)
発熱	8 (25.8)	5 (31.3)	0	4 (28.6)	8 (15.4)	9 (30.0)
関節痛	5 (16.1)	0	2 (9.5)	1 (7.1)	7 (13.5)	1 (3.3)
黄斑浮腫	5 (16.1)	2 (12.5)	2 (9.5)	0	7 (13.5)	2 (6.7)
爪変色	3 (9.7)	2 (12.5)	4 (19.0)	4 (28.6)	7 (13.5)	6 (20.0)
悪心	7 (22.6)	3 (18.8)	0	0	7 (13.5)	3 (10.0)
爪甲剥離症	6 (19.4)	1 (6.3)	1 (4.8)	4 (28.6)	7 (13.5)	5 (16.7)
漿液性網膜剥離	7 (22.6)	0	0	0	7 (13.5)	0
COVID-19	0	0	6 (28.6)	0	6 (11.5)	0
皮膚乾燥	5 (16.1)	2 (12.5)	1 (4.8)	0	6 (11.5)	2 (6.7)
鼻出血	4 (12.9)	3 (18.8)	2 (9.5)	2 (14.3)	6 (11.5)	5 (16.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (12.9)	2 (12.5)	2 (9.5)	3 (21.4)	6 (11.5)	5 (16.7)
高尿酸血症	2 (6.5)	2 (12.5)	4 (19.0)	0	6 (11.5)	2 (6.7)
倦怠感	6 (19.4)	1 (6.3)	0	0	6 (11.5)	1 (3.3)
血小板数減少	2 (6.5)	1 (6.3)	4 (19.0)	2 (14.3)	6 (11.5)	3 (10.0)
嘔吐	5 (16.1)	3 (18.8)	1 (4.8)	2 (14.3)	6 (11.5)	5 (16.7)

表 2.7.4-34　肝機能障害別の主な有害事象（安全性併合解析対象集団）

基本語	日本人		中国人		全体	
	正常 31 例 n (%)	軽度 16 例 n (%)	正常 21 例 n (%)	軽度 14 例 n (%)	正常 52 例 n (%)	軽度 30 例 n (%)
眼球乾燥症	0	0	6 (28.6)	2 (14.3)	6 (11.5)	2 (6.7)
高カルシウム血症	2 (6.5)	1 (6.3)	3 (14.3)	2 (14.3)	5 (9.6)	3 (10.0)
腹部膨満	3 (9.7)	2 (12.5)	1 (4.8)	1 (7.1)	4 (7.7)	3 (10.0)
貧血	3 (9.7)	3 (18.8)	1 (4.8)	3 (21.4)	4 (7.7)	6 (20.0)
角膜上皮欠損	1 (3.2)	0	3 (14.3)	4 (28.6)	4 (7.7)	4 (13.3)
癌疼痛	1 (3.2)	3 (18.8)	2 (9.5)	0	3 (5.8)	3 (10.0)
疲労	2 (6.5)	2 (12.5)	1 (4.8)	2 (14.3)	3 (5.8)	4 (13.3)
低ナトリウム血症	1 (3.2)	0	2 (9.5)	6 (42.9)	3 (5.8)	6 (20.0)
低リン血症	2 (6.5)	1 (6.3)	1 (4.8)	3 (21.4)	3 (5.8)	4 (13.3)
網膜剥離	2 (6.5)	0	1 (4.8)	3 (21.4)	3 (5.8)	3 (10.0)
肝機能異常	1 (3.2)	2 (12.5)	1 (4.8)	2 (14.3)	2 (3.8)	4 (13.3)
低アルブミン血症	2 (6.5)	3 (18.8)	0	3 (21.4)	2 (3.8)	6 (20.0)
高血圧	0	1 (6.3)	1 (4.8)	2 (14.3)	1 (1.9)	3 (10.0)
低クロール血症	0	0	1 (4.8)	3 (21.4)	1 (1.9)	3 (10.0)
白血球減少症	0	0	1 (4.8)	3 (21.4)	1 (1.9)	3 (10.0)
発疹	0	0	1 (4.8)	4 (28.6)	1 (1.9)	4 (13.3)
血小板減少症	0	0	1 (4.8)	5 (35.7)	1 (1.9)	5 (16.7)
血中尿素増加	0	1 (6.3)	0	3 (21.4)	0	4 (13.3)
C一反応性蛋白増加	0	2 (12.5)	0	2 (14.3)	0	4 (13.3)
咳嗽	0	1 (6.3)	0	3 (21.4)	0	4 (13.3)
低蛋白血症	0	0	0	4 (28.6)	0	4 (13.3)
蛋白尿	0	1 (6.3)	0	3 (21.4)	0	4 (13.3)
腫瘍熱	0	3 (18.8)	0	0	0	3 (10.0)

MedDRA Version 26.0
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
全体でいずれかの部分集団（正常又は軽度）の発現率が 10%以上の有害事象を記載
（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.3.1.7 を引用）

2.7.4.5.1.4 腎機能障害

安全性併合解析対象集団（全体集団）における腎機能障害別の主な有害事象（全体で正常域，軽度障害又は中等度障害の発現率が 10%以上）を表 2.7.4-35 に，全ての有害事象を添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.3.1.6 に示した。腎機能障害は以下のとおり，ベースライン時におけるクレアチニンクリアランス（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）に基づき分類し，集計した。

- GFR 正常域：CrCl（mL/min）が 90 以上
- GFR 軽度障害：CrCl（mL/min）が 60 以上 90 未満
- GFR 中等度障害：CrCl（mL/min）が 30 以上 60 未満
- GFR 高度障害：CrCl（mL/min）が 15 以上 30 未満
- 終末期（End Stage Renal Disease）：透析を要する，又は透析を要さない場合 CrCl（mL/min）が 15 未満

全体集団において，GFR 高度障害又は終末期の腎障害に該当する被験者はなかった（表 2.7.4-11）。

全体集団において GFR 軽度障害の各有害事象の発現率は，GFR 正常域と比べて大きな違いはなかった。

表 2.7.4-35 腎機能障害別の主な有害事象（安全性併合解析対象集団）

基本語	日本人			中国人			全体		
	正常域 15 例 n (%)	軽度障害 20 例 n (%)	中等度障害 12 例 n (%)	正常域 23 例 n (%)	軽度障害 10 例 n (%)	中等度障害 2 例 n (%)	正常域 38 例 n (%)	軽度障害 30 例 n (%)	中等度障害 14 例 n (%)
全ての有害事象	15 (100.0)	20 (100.0)	12 (100.0)	23 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)	38 (100.0)	30 (100.0)	14 (100.0)
高リン血症	14 (93.3)	17 (85.0)	9 (75.0)	18 (78.3)	10 (100.0)	2 (100.0)	32 (84.2)	27 (90.0)	11 (78.6)
下痢	11 (73.3)	5 (25.0)	4 (33.3)	6 (26.1)	5 (50.0)	0	17 (44.7)	10 (33.3)	4 (28.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	10 (66.7)	12 (60.0)	3 (25.0)	7 (30.4)	7 (70.0)	0	17 (44.7)	19 (63.3)	3 (21.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (13.3)	5 (25.0)	3 (25.0)	12 (52.2)	1 (10.0)	1 (50.0)	14 (36.8)	6 (20.0)	4 (28.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (20.0)	6 (30.0)	3 (25.0)	10 (43.5)	3 (30.0)	1 (50.0)	13 (34.2)	9 (30.0)	4 (28.6)
口内炎	9 (60.0)	10 (50.0)	1 (8.3)	1 (4.3)	0	1 (50.0)	10 (26.3)	10 (33.3)	2 (14.3)
口内乾燥	3 (20.0)	5 (25.0)	1 (8.3)	6 (26.1)	1 (10.0)	1 (50.0)	9 (23.7)	6 (20.0)	2 (14.3)
発熱	6 (40.0)	5 (25.0)	2 (16.7)	3 (13.0)	1 (10.0)	0	9 (23.7)	6 (20.0)	2 (14.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (6.7)	6 (30.0)	1 (8.3)	7 (30.4)	2 (20.0)	1 (50.0)	8 (21.1)	8 (26.7)	2 (14.3)
リパーゼ増加	5 (33.3)	4 (20.0)	2 (16.7)	2 (8.7)	3 (30.0)	0	7 (18.4)	7 (23.3)	2 (14.3)
食欲減退	5 (33.3)	6 (30.0)	4 (33.3)	1 (4.3)	0	1 (50.0)	6 (15.8)	6 (20.0)	5 (35.7)
味覚不全	6 (40.0)	8 (40.0)	3 (25.0)	0	2 (20.0)	0	6 (15.8)	10 (33.3)	3 (21.4)
高カルシウム血症	2 (13.3)	1 (5.0)	0	4 (17.4)	1 (10.0)	0	6 (15.8)	2 (6.7)	0
血小板数減少	1 (6.7)	2 (10.0)	0	5 (21.7)	1 (10.0)	0	6 (15.8)	3 (10.0)	0
嘔吐	4 (26.7)	3 (15.0)	1 (8.3)	2 (8.7)	1 (10.0)	0	6 (15.8)	4 (13.3)	1 (7.1)
眼球乾燥症	0	0	0	6 (26.1)	2 (20.0)	0	6 (15.8)	2 (6.7)	0
血中クレアチニン増加	3 (20.0)	5 (25.0)	5 (41.7)	2 (8.7)	5 (50.0)	1 (50.0)	5 (13.2)	10 (33.3)	6 (42.9)
角膜上皮欠損	1 (6.7)	0	0	4 (17.4)	3 (30.0)	0	5 (13.2)	3 (10.0)	0
ドライアイ	4 (26.7)	3 (15.0)	2 (16.7)	1 (4.3)	2 (20.0)	0	5 (13.2)	5 (16.7)	2 (14.3)

表 2.7.4-35　腎機能障害別の主な有害事象（安全性併合解析対象集団）

基本語	日本人			中国人			全体		
	正常域 15 例 n (%)	軽度障害 20 例 n (%)	中等度障害 12 例 n (%)	正常域 23 例 n (%)	軽度障害 10 例 n (%)	中等度障害 2 例 n (%)	正常域 38 例 n (%)	軽度障害 30 例 n (%)	中等度障害 14 例 n (%)
鼻出血	3 (20.0)	4 (20.0)	0	2 (8.7)	2 (20.0)	0	5 (13.2)	6 (20.0)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (13.3)	4 (20.0)	0	3 (13.0)	1 (10.0)	1 (50.0)	5 (13.2)	5 (16.7)	1 (7.1)
肝機能異常	3 (20.0)	0	0	2 (8.7)	1 (10.0)	0	5 (13.2)	1 (3.3)	0
爪の障害	2 (13.3)	0	0	3 (13.0)	0	0	5 (13.2)	0	0
悪心	5 (33.3)	3 (15.0)	2 (16.7)	0	0	0	5 (13.2)	3 (10.0)	2 (14.3)
好中球数減少	0	2 (10.0)	1 (8.3)	5 (21.7)	2 (20.0)	0	5 (13.2)	4 (13.3)	1 (7.1)
爪甲剥離症	2 (13.3)	4 (20.0)	1 (8.3)	3 (13.0)	2 (20.0)	0	5 (13.2)	6 (20.0)	1 (7.1)
爪囲炎	5 (33.3)	12 (60.0)	3 (25.0)	0	3 (30.0)	0	5 (13.2)	15 (50.0)	3 (21.4)
白血球数減少	0	2 (10.0)	0	5 (21.7)	4 (40.0)	0	5 (13.2)	6 (20.0)	0
脱毛症	2 (13.3)	2 (10.0)	1 (8.3)	2 (8.7)	2 (20.0)	0	4 (10.5)	4 (13.3)	1 (7.1)
貧血	2 (13.3)	2 (10.0)	2 (16.7)	2 (8.7)	1 (10.0)	1 (50.0)	4 (10.5)	3 (10.0)	3 (21.4)
関節痛	3 (20.0)	1 (5.0)	1 (8.3)	1 (4.3)	2 (20.0)	0	4 (10.5)	3 (10.0)	1 (7.1)
血中ビリルビン増加	1 (6.7)	0	0	3 (13.0)	1 (10.0)	1 (50.0)	4 (10.5)	1 (3.3)	1 (7.1)
高脂血症	0	0	0	4 (17.4)	1 (10.0)	0	4 (10.5)	1 (3.3)	0
高尿酸血症	1 (6.7)	2 (10.0)	1 (8.3)	3 (13.0)	1 (10.0)	0	4 (10.5)	3 (10.0)	1 (7.1)
低ナトリウム血症	1 (6.7)	0	0	3 (13.0)	4 (40.0)	1 (50.0)	4 (10.5)	4 (13.3)	1 (7.1)
低リン血症	2 (13.3)	1 (5.0)	0	2 (8.7)	2 (20.0)	0	4 (10.5)	3 (10.0)	0
倦怠感	4 (26.7)	1 (5.0)	2 (16.7)	0	0	0	4 (10.5)	1 (3.3)	2 (14.3)
爪床出血	1 (6.7)	2 (10.0)	4 (33.3)	3 (13.0)	0	0	4 (10.5)	2 (6.7)	4 (28.6)
爪痛	0	0	0	4 (17.4)	1 (10.0)	1 (50.0)	4 (10.5)	1 (3.3)	1 (7.1)
爪甲脱落症	2 (13.3)	2 (10.0)	0	2 (8.7)	3 (30.0)	0	4 (10.5)	5 (16.7)	0
漿液性網膜剥離	4 (26.7)	2 (10.0)	1 (8.3)	0	0	0	4 (10.5)	2 (6.7)	1 (7.1)
体重減少	3 (20.0)	1 (5.0)	0	1 (4.3)	0	1 (50.0)	4 (10.5)	1 (3.3)	1 (7.1)

表 2.7.4-35　腎機能障害別の主な有害事象（安全性併合解析対象集団）

	日本人			中国人			全体		
基本語	正常域 15 例 n (%)	軽度障害 20 例 n (%)	中等度障害 12 例 n (%)	正常域 23 例 n (%)	軽度障害 10 例 n (%)	中等度障害 2 例 n (%)	正常域 38 例 n (%)	軽度障害 30 例 n (%)	中等度障害 14 例 n (%)
腹部膨満	1 (6.7)	1 (5.0)	3 (25.0)	2 (8.7)	0	0	3 (7.9)	1 (3.3)	3 (21.4)
便秘	2 (13.3)	3 (15.0)	3 (25.0)	1 (4.3)	2 (20.0)	1 (50.0)	3 (7.9)	5 (16.7)	4 (28.6)
皮膚乾燥	2 (13.3)	4 (20.0)	1 (8.3)	1 (4.3)	0	0	3 (7.9)	4 (13.3)	1 (7.1)
角膜炎	1 (6.7)	5 (25.0)	3 (25.0)	2 (8.7)	3 (30.0)	0	3 (7.9)	8 (26.7)	3 (21.4)
黄斑浮腫	2 (13.3)	4 (20.0)	1 (8.3)	1 (4.3)	1 (10.0)	0	3 (7.9)	5 (16.7)	1 (7.1)
爪変色	0	4 (20.0)	1 (8.3)	3 (13.0)	4 (40.0)	1 (50.0)	3 (7.9)	8 (26.7)	2 (14.3)
疲労	0	3 (15.0)	1 (8.3)	2 (8.7)	1 (10.0)	0	2 (5.3)	4 (13.3)	1 (7.1)
低アルブミン血症	1 (6.7)	2 (10.0)	2 (16.7)	1 (4.3)	1 (10.0)	1 (50.0)	2 (5.3)	3 (10.0)	3 (21.4)
低カリウム血症	0	0	1 (8.3)	2 (8.7)	1 (10.0)	1 (50.0)	2 (5.3)	1 (3.3)	2 (14.3)
網膜剥離	0	1 (5.0)	1 (8.3)	2 (8.7)	2 (20.0)	0	2 (5.3)	3 (10.0)	1 (7.1)
血小板減少症	0	0	0	2 (8.7)	2 (20.0)	2 (100.0)	2 (5.3)	2 (6.7)	2 (14.3)
尿路感染	0	0	0	2 (8.7)	3 (30.0)	0	2 (5.3)	3 (10.0)	0
腹痛	1 (6.7)	3 (15.0)	0	0	2 (20.0)	0	1 (2.6)	5 (16.7)	0
癌疼痛	1 (6.7)	2 (10.0)	1 (8.3)	0	1 (10.0)	1 (50.0)	1 (2.6)	3 (10.0)	2 (14.3)
白内障	1 (6.7)	1 (5.0)	0	0	2 (20.0)	0	1 (2.6)	3 (10.0)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (6.7)	0	2 (16.7)	0	0	0	1 (2.6)	0	2 (14.3)
心電図 QT 延長	0	0	2 (16.7)	0	1 (10.0)	0	0	1 (3.3)	2 (14.3)
腫瘍熱	0	1 (5.0)	2 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.3)	2 (14.3)
角膜混濁	0	1 (5.0)	0	0	2 (20.0)	0	0	3 (10.0)	0
過角化	0	3 (15.0)	0	0	0	0	0	3 (10.0)	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MedDRA Version 26.0
全体でいずれかの部分集団（正常域，軽度障害又は中等度障害）の発現率が 10%以上の有害事象を記載

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.3.1.6 を引用）

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 地域

安全性併合解析対象集団（全体集団及び胆管癌集団）における実施地域（日本，中国）別の有害事象を 2.7.4.2.1.1 項に示した。

2.7.4.5.2.2 食事の影響

食事の影響について，健康成人を対象として表 2.7.4-36 に示した 003 試験を実施した。Part A の有害事象発現率，副作用発現率を添付資料 5.3.3.4.1 の Table 21 に示した。003 試験の Part A では，吸収速度及び吸収量に及ぼす食事の影響を評価した。

表 2.7.4-36 食事の影響及び薬物相互作用を評価した 003 試験の内訳及び例数

試験名	Part 目的	対象	投与量	併用薬	投与期間	被験者数
E7090-J081-003 （003 試験）	Part A 食事の影響	健康成人	35 mg 単回	なし	単回	14
	Part B 薬物相互作用	健康成人	35 mg 単回 [a]	ラベプラゾール 20 mg を 1 日 1 回 投与 [b]	単回	14
	Part C 薬物相互作用	健康成人	35 mg 単回 [a]	リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回投与 [c]	単回	14

a: 各投与期の Day 1，Part B の Day 11 及び Part C の Day 13 に本薬 35 mg（35 mg 錠を 1 錠）を単回経口投与
b: Day 7 から Day 11 にラベプラゾール 20 mg（10 mg 錠を 2 錠）を 1 日 1 回投与
c: Day 7 から Day 18 にリファンピシン 600 mg（150 mg カプセルを 4 カプセル）を 1 日 1 回投与

Part A（食事［高脂肪食］の影響）の安全性解析対象集団における有害事象発現率は全体で 28.6%（4/14 例），絶食下で 21.4%（3/14 例），摂食下で 7.7%（1/13 例），副作用発現率は全体で 14.3%（2/14 例），絶食下で 14.3%（2/14 例），摂食下で 0%であった。Part A において，複数例に発現した有害事象は認められず，発現した有害事象はいずれも軽度であり，治験終了までに回復した。死亡例の発現はなかった。Part A の投与期 1（絶食下）の 1 例（Subject ID : [redacted]）で皮脂欠乏性湿疹，眼瞼紅斑及び眼瞼腫脹が認められ，追加の皮膚検査のために入院期間が延長されたことから，重篤な有害事象となった。いずれの事象（皮脂欠乏性湿疹，眼瞼紅斑及び眼瞼腫脹）も治験薬との因果関係が「関連あり」と判定されたが，重症度は軽度であり，回復した（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 24）。当該被験者は，眼瞼紅斑及び眼瞼腫脹の有害事象により Part A の投与期 2（摂食下）の開始前に治験を中止した。当該被験者の詳細な経過を添付資料 5.3.3.4.1 の 14.3.3 項に示した。

2.7.4.5.3 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。

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［強いチトクローム P450（CYP）3A 誘導剤］）に関する影響を評価するため，健康成人を対象として表 2.7.4-36

（2.7.4.5.2 項）に示した 003 試験を実施した。Part B では，吸収速度及び吸収量に及ぼす胃酸分泌抑制剤（ラベプラゾール）の影響を評価し，Part C では，PK に及ぼす強い CYP3A 誘導剤（リファンピシン）の影響を評価した。

003 試験の Part B 及び Part C の有害事象発現率，副作用発現率を添付資料 5.3.3.4.1 の Table 22（Part B）及び Table 23（Part C）に示した。

003 試験（Part B［ラベプラゾールの併用］）の安全性解析対象集団における有害事象発現率は全体で 28.6%（4/14 例），本薬単独投与で 14.3%（2/14 例），ラベプラゾール単独投与で 0%，ラベプラゾール併用投与で 14.3%（2/14 例），副作用発現例はなかった。また，003 試験（Part C［リファンピシンの併用］）の安全性解析対象集団における有害事象発現率は全体で 28.6%（4/14 例），本薬単独投与で 7.1%（1/14 例），リファンピシン単独投与で 28.6%（4/14 例），リファンピシン併用投与で 14.3%（2/14 例），副作用発現率は全体で 7.1%（1/14 例），本薬単独投与で 7.1%（1/14 例），リファンピシン単独投与で 0%，リファンピシン併用投与で 7.1%（1/14 例）であった。Part B 及び Part C 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）。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

101 試験，201 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。

2.7.4.5.5 過量投与

101 試験の Part 2 の 1 例（Subject ID：[redacted]）に本薬の過量投与が 1 件報告された。当該被験者は Day 50（Cycle 2 の Day 22）に本薬を多く服用したため，用量は計画時（140 mg）よりも多くなった（280 mg）。

201 試験の胆管癌集団の 1 例（Subject ID：[redacted]）に本薬の過量投与が 1 件報告された。当該被験者は Day 126 に本薬を多く服用したため，用量は計画時（140 mg）よりも多くなった（280 mg）。

2.7.4.5.6 薬物乱用

101 試験，201 試験において，薬物乱用に関する報告はなかった。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状又は反跳現象の検討を目的とした臨床試験は実施していない。

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

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の検討を目的とした臨床試験は実施していない。

2.7.4.6 市販後データ

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。

2.7.4.7 付録

付録 2.7.4-1　特に注目すべき有害事象の定義

付録 2.7.4-2　死亡に至った有害事象一覧（201 試験）

付録 2.7.4-3　重篤な有害事象一覧（101 試験）

付録 2.7.4-4　重篤な有害事象一覧（201 試験）

高リン血症

コード	PT（英名）	PT（和名）
10050196	Blood phosphorus increased	血中リン増加
10020711	Hyperphosphataemia	高リン血症

眼障害

コード	PT（英名）	PT（和名）
10083851	Abetalipoproteinaemia	無βリポ蛋白血症
10083860	Ablepharon macrostomia syndrome	無眼瞼・巨口症症候群
10000173	Abnormal sensation in eye	眼の異常感
10069408	Acanthamoeba keratitis	アカントアメーバ角膜炎
10000389	Accommodation disorder	調節障害
10065058	Acquired corneal dystrophy	後天性角膜ジストロフィー
10056511	Acquired epiblepharon	後天性眼瞼贅皮
10086462	Acquired hypertrophy of the retinal pigment epithelium	後天性網膜色素上皮肥大
10064659	Acquired lenticonus	後天性円錐水晶体
10054881	Acquired pigmented retinopathy	後天性色素性網膜症
10087216	Acute graft versus host disease in eye	急性眼移植片対宿主病
10067817	Acute haemorrhagic conjunctivitis	急性出血性結膜炎
10086444	Acute macular neuroretinopathy	急性黄斑神経網膜症
10078300	Acute myopia	急性近視
10001257	Adenoviral conjunctivitis	アデノウイルス結膜炎
10064930	Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性
10054935	Aicardi's syndrome	アイカルディ症候群
10053227	AIDS retinopathy	エイズ網膜症
10057380	Allergic keratitis	アレルギー性角膜炎
10068783	Alstroem syndrome	アルストレム症候群
10053549	Altered visual depth perception	深径覚の変化
10001902	Amaurosis	黒内障
10001903	Amaurosis fugax	一過性黒内障
10001906	Amblyopia	弱視
10001907	Amblyopia alcohol	アルコール性弱視
10001908	Amblyopia congenital	先天性弱視
10001912	Amblyopia strabismic	斜視弱視
10001914	Amblyopia tobacco	タバコ性弱視
10086436	Anaemic retinopathy	貧血網膜症
10082764	Anaesthesia eye	眼の感覚消失
10002500	Angle closure glaucoma	閉塞隅角緑内障
10002532	Aniridia	無虹彩症
10083858	Aniridia-cerebellar ataxia-mental deficiency	無虹彩症・小脳性運動失調・精神遅滞
10002534	Aniseikonia	不等像視
10002535	Anisocoria	瞳孔不同症
10002537	Anisometropia	不同視
10002633	Anomaly of orbit, congenital	先天性眼窩異常
10002640	Anophthalmos	無眼球症
10081725	Anterior capsular rupture	前嚢破裂
10054045	Anterior capsule contraction	前嚢収縮
10088740	Anterior capsule opacification	前嚢混濁
10053781	Anterior chamber cell	前房内細胞
10059199	Anterior chamber cleavage syndrome	前房分離不全症候群
10071684	Anterior chamber collapse	前房虚脱
10058664	Anterior chamber crystallisation	前眼房結晶形成
10002681	Anterior chamber degeneration	前眼房の変性
10061641	Anterior chamber disorder	前眼房障害
10054774	Anterior chamber fibrin	前房のフィブリン

コード	PT（英名）	PT（和名）
10052127	Anterior chamber flare	前房のフレア
10054765	Anterior chamber inflammation	前房の炎症
10002683	Anterior chamber opacity	前眼房混濁
10057400	Anterior chamber pigmentation	前房色素沈着
10076692	Anterior segment ischaemia	前眼部虚血
10086342	Anterior segment neovascularisation	前眼部血管新生
10059397	Antimetropia	異種不同視
10002945	Aphakia	無水晶体眼
10002947	Aphakia congenital	先天性無水晶体眼
10054773	Aqueous fibrin	房水のフィブリン
10070497	Aqueous humour leakage	房水漏出
10058646	Arcus lipoides	角膜リポイド環
10003093	Argyll-Robertson pupils	アーガイルロバートソン瞳孔
10063452	Arteriosclerotic retinopathy	動脈硬化性網膜症
10003267	Arthritis reactive	反応性関節炎
10003552	Asthenopia	眼精疲労
10003569	Astigmatism	乱視
10069649	Atopic cataract	アトピー性白内障
10069664	Atopic keratoconjunctivitis	アトピー性角結膜炎
10065684	Atrophy of globe	眼球萎縮
10081123	Autoimmune eye disorder	自己免疫性眼障害
10071578	Autoimmune retinopathy	自己免疫性網膜症
10075690	Autoimmune uveitis	自己免疫性ぶどう膜炎
10078453	Bacterial blepharitis	細菌性眼瞼炎
10056501	Bacterial dacryocystitis	細菌性涙嚢炎
10084936	Bacterial endophthalmitis	細菌性眼内炎
10063619	Bacterial iritis	細菌性虹彩炎
10057375	Balint's syndrome	バリント症候群
10071641	Bell's phenomenon	ベル現象
10085451	Benedikt's syndrome	ベネディクト症候群
10004313	Benign neoplasm of choroid	脈絡膜の良性新生物
10004315	Benign neoplasm of conjunctiva	結膜の良性新生物
10004316	Benign neoplasm of cornea	角膜の良性新生物
10004325	Benign neoplasm of eye	眼の良性新生物
10063707	Benign neoplasm of eyelid	眼瞼の良性新生物
10004337	Benign neoplasm of lacrimal duct	涙管の良性新生物
10004338	Benign neoplasm of lacrimal gland	涙腺の良性新生物
10057424	Benign neoplasm of optic nerve	視神経の良性新生物
10004355	Benign neoplasm of orbit	眼窩の良性新生物
10004390	Benign neoplasm of retina	網膜の良性新生物
10081443	Bergmeister's papilla	ベルクマイスター乳頭
10076985	Bickerstaff's encephalitis	ビッカースタッフ型脳炎
10061010	Binocular eye movement disorder	両眼球運動障害
10072959	Birdshot chorioretinopathy	散弾状網脈絡膜症
10069166	Blebitis	濾過胞炎
10057885	Blepharal papilloma	眼瞼乳頭腫
10005147	Blepharal pigmentation	眼瞼色素沈着
10005148	Blepharitis	眼瞼炎
10005149	Blepharitis allergic	アレルギー性眼瞼炎
10005152	Blepharochalasis	眼瞼弛緩症

コード	PT（英名）	PT（和名）
10005155	Blepharophimosis	瞼裂狭小
10049241	Blepharophimosis congenital	先天性瞼裂狭小
10005159	Blepharospasm	眼瞼痙攣
10069641	Blepharosynechia	眼瞼癒着
10005169	Blindness	失明
10005176	Blindness congenital	先天性失明
10005177	Blindness cortical	皮質盲
10005178	Blindness day	昼盲
10005184	Blindness transient	一過性失明
10005185	Blindness traumatic	外傷性失明
10005186	Blindness unilateral	片側失明
10006027	Borderline glaucoma	境界域緑内障
10083269	Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome	ボッシュ・ブーンストラ・シャーフ視神経萎縮症候群
10057884	Bowman's membrane disorder	ボーマン膜障害
10075397	Bowman's membrane injury	ボーマン膜損傷
10081258	BPES syndrome	BPES 症候群
10059449	Candida endophthalmitis	カンジダ性眼内炎
10068612	Candida retinitis	カンジダ性網膜炎
10088816	CANOMAD syndrome	CANOMAD 症候群
10078216	CANVAS syndrome	CANVAS 症候群
10063937	Capsular block syndrome	嚢ブロック症候群
10007368	Carcinoma in situ of eye	眼の上皮内癌
10007739	Cataract	白内障
10007747	Cataract congenital	先天性白内障
10007748	Cataract cortical	皮質白内障
10007749	Cataract diabetic	糖尿病性白内障
10007759	Cataract nuclear	核性白内障
10057419	Cataract operation complication	白内障手術合併症
10007764	Cataract subcapsular	嚢下白内障
10007766	Cataract traumatic	外傷性白内障
10079769	Cavernous sinus syndrome	海綿静脈洞症候群
10007918	Cellulitis orbital	眼窩蜂巣炎
10086644	Central serous chorioretinopathy	中心性漿液性脈絡網膜症
10081186	Central vision loss	中心視野喪失
10008388	Chalazion	霰粒腫
10064063	CHARGE syndrome	CHARGE 症候群
10063354	Charles Bonnet syndrome	シャルル・ボネ症候群
10008422	Chemical burns of eye	眼部化学熱傷
10067348	Chiasma syndrome	視交差症候群
10008585	Chloropsia	緑視症
10074331	Cholesterolosis bulbi	眼球コレステロール沈着症
10008763	Chorioretinal degeneration congenital	先天性脈絡網膜変性
10061763	Chorioretinal disorder	脈絡網膜障害
10075124	Chorioretinal folds	網脈絡膜皺襞
10008766	Chorioretinal scar	脈絡網膜瘢痕
10008769	Chorioretinitis	脈絡網膜炎
10063118	Chorioretinopathy	網脈絡膜症
10008773	Choroid melanoma	脈絡膜黒色腫
10057405	Choroid neoplasm	脈絡膜新生物

コード	PT（英名）	PT（和名）
10008779	Choroid tubercles	脈絡膜結核結節
10057402	Choroidal coloboma	脈絡膜欠損
10008783	Choroidal detachment	脈絡膜剥離
10008785	Choroidal dystrophy	脈絡膜ジストロフィー
10063970	Choroidal effusion	脈絡膜滲出
10070957	Choroidal haemangioma	脈絡膜血管腫
10068642	Choroidal haematoma	脈絡膜血腫
10008786	Choroidal haemorrhage	脈絡膜出血
10057403	Choroidal infarction	脈絡膜梗塞
10060823	Choroidal neovascularisation	脈絡膜血管新生
10084635	Choroidal osteoma	脈絡膜骨腫
10008790	Choroidal rupture	脈絡膜破裂
10052486	Choroidal sclerosis	脈絡膜硬化症
10008792	Choroiditis	脈絡膜炎
10008795	Chromatopsia	色視症
10083757	Chronic graft versus host disease in eye	慢性眼移植片対宿主病
10009181	Ciliary body degeneration	毛様体変性
10057415	Ciliary body disorder	毛様体障害
10057417	Ciliary body haemorrhage	毛様体出血
10081428	Ciliary body melanoma	毛様体黒色腫
10083324	Ciliary ganglionitis	毛様体神経節炎
10052129	Ciliary hyperaemia	毛様充血
10009185	Ciliary muscle spasm	毛様体筋痙攣
10068351	Ciliary zonular dehiscence	毛様小帯断裂
10087553	Ciliary zonular weakness	毛様小帯脆弱
10085447	Claude's syndrome	クロード症候群
10076662	Closed globe injury	閉鎖性眼球損傷
10009835	Cockayne's syndrome	コケーン症候群
10056667	Cogan's syndrome	コーガン症候群
10049066	Cohen syndrome	コーエン症候群
10009934	Coloboma	眼欠損症
10010050	Colour blindness	色覚異常
10010051	Colour blindness acquired	後天性色覚異常
10071321	Commotio retinae	網膜振盪
10068906	Computer vision syndrome	コンピュータ視覚症候群
10083940	Cone dystrophy	錐体ジストロフィー
10085521	Cone-rod dystrophy	錐体ー杆体ジストロフィー
10086805	Congenital anisocoria	先天性瞳孔不同症
10074992	Congenital astigmatism	先天性乱視
10057886	Congenital choroidal anomaly	先天性脈絡膜異常
10061059	Congenital corneal anomaly	先天性角膜異常
10056531	Congenital epiblepharon	先天性眼瞼贅皮
10059159	Congenital eye disorder	先天性眼障害
10051050	Congenital eye naevus	眼の先天性母斑
10074554	Congenital Horner's syndrome	先天性ホルネル症候群
10057411	Congenital iris anomaly	先天性虹彩異常
10010523	Congenital lacrimal gland anomaly	先天性涙腺異常
10062338	Congenital lacrimal passage anomaly	先天性涙道異常
10064660	Congenital lenticonus	先天性円錐水晶体
10069153	Congenital myopia	先天性近視

コード	PT（英名）	PT（和名）
10010559	Congenital night blindness	先天性夜盲
10010562	Congenital nystagmus	先天性眼振
10053877	Congenital oculomotor apraxia	先天性眼球運動失行
10061528	Congenital optic nerve anomaly	先天性視神経異常
10073470	Congenital retinoblastoma	先天性網膜芽細胞腫
10083496	Congenital rubella syndrome	先天性風疹症候群
10061530	Congenital scleral disorder	先天性強膜障害
10059157	Congenital visual acuity reduced	先天性視力低下
10061085	Congenital vitreous anomaly	先天性硝子体異常
10010695	Conjunctival abrasion	結膜擦過傷
10010696	Conjunctival adhesion	結膜癒着
10052114	Conjunctival bleb	結膜濾過胞
10010703	Conjunctival cyst	結膜嚢胞
10085660	Conjunctival defect	結膜欠損
10010705	Conjunctival degeneration	結膜変性
10010708	Conjunctival deposit	結膜沈着物
10010712	Conjunctival discolouration	結膜変色
10061446	Conjunctival disorder	結膜障害
10010716	Conjunctival erosion	結膜びらん
10069165	Conjunctival filtering bleb leak	結膜濾過胞漏出
10010717	Conjunctival follicles	結膜濾胞
10010718	Conjunctival granuloma	結膜肉芽
10010719	Conjunctival haemorrhage	結膜出血
10051625	Conjunctival hyperaemia	結膜充血
10010725	Conjunctival irritation	結膜刺激
10074785	Conjunctival laceration	結膜裂傷
10080291	Conjunctival lymphangiectasia	結膜リンパ管拡張症
10066384	Conjunctival melanoma	結膜黒色腫
10057406	Conjunctival neoplasm	結膜新生物
10010726	Conjunctival oedema	結膜浮腫
10053163	Conjunctival opacity	結膜の混濁
10068819	Conjunctival pallor	結膜蒼白
10051631	Conjunctival papillae	結膜乳頭
10062276	Conjunctival pigmentation	結膜色素沈着
10066925	Conjunctival primary acquired melanosis	原発性後天性結膜メラノーシス
10079837	Conjunctival retraction	結膜後退
10010733	Conjunctival scar	結膜瘢痕
10084034	Conjunctival suffusion	結膜溢血
10072143	Conjunctival telangiectasia	結膜毛細血管拡張症
10085433	Conjunctival thinning	結膜菲薄化
10010736	Conjunctival ulcer	結膜潰瘍
10061783	Conjunctival vascular disorder	結膜血管障害
10075398	Conjunctivalisation	結膜上皮侵入
10010741	Conjunctivitis	結膜炎
10010744	Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎
10061784	Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎
10010745	Conjunctivitis chlamydial	クラミジア性結膜炎
10080825	Conjunctivitis fungal	真菌性結膜炎
10010749	Conjunctivitis gonococcal neonatal	新生児淋菌性結膜炎
10010754	Conjunctivitis tuberculous	結核性結膜炎

コード	PT（英名）	PT（和名）
10010755	Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎
10064132	Conjunctivochalasis	結膜弛緩症
10075402	Contact lens acute red eye	コンタクトレンズによる急性眼充血
10010804	Contact lens intolerance	コンタクトレンズ不耐性
10010983	Corectopia	瞳孔偏位
10077604	Cornea verticillata	渦巻き角膜
10010984	Corneal abrasion	角膜擦過傷
10010985	Corneal abscess	角膜膿瘍
10051558	Corneal bleeding	角膜出血
10061787	Corneal cyst	角膜嚢胞
10052117	Corneal decompensation	角膜代償不全
10051559	Corneal defect	角膜欠損
10010996	Corneal degeneration	角膜変性
10011000	Corneal deposits	角膜沈着物
10061453	Corneal disorder	角膜障害
10011005	Corneal dystrophy	角膜ジストロフィー
10071681	Corneal endothelial cell loss	角膜内皮細胞減少
10062621	Corneal endotheliitis	角膜内皮炎
10086034	Corneal epithelial downgrowth	角膜上皮増殖
10068144	Corneal epithelial microcysts	角膜上皮小嚢胞
10080786	Corneal epithelial wrinkling	角膜上皮皺襞
10011010	Corneal epithelium defect	角膜上皮欠損
10011013	Corneal erosion	角膜びらん
10064489	Corneal exfoliation	角膜落屑
10071690	Corneal flap complication	角膜フラップ合併症
10081851	Corneal graft failure	角膜移植不全
10011017	Corneal graft rejection	角膜移植片拒絶反応
10055015	Corneal hypertrophy	角膜肥大
10061788	Corneal infection	角膜感染
10011022	Corneal infiltrates	角膜浸潤
10056476	Corneal irritation	角膜刺激
10085832	Corneal laceration	角膜裂傷
10011026	Corneal lesion	角膜病変
10066968	Corneal leukoma	角膜白斑
10084903	Corneal leukoplakia	角膜白斑症
10055665	Corneal neovascularisation	角膜血管新生
10011033	Corneal oedema	角膜浮腫
10011035	Corneal opacity	角膜混濁
10011037	Corneal opacity congenital	先天性角膜混濁
10011039	Corneal perforation	角膜穿孔
10011040	Corneal pigmentation	角膜色素沈着
10011044	Corneal scar	角膜瘢痕
10011048	Corneal staphyloma	角膜ブドウ腫
10052118	Corneal striae	角膜線条
10071164	Corneal thickening	角膜肥厚
10054760	Corneal thinning	角膜菲薄化
10011055	Corneal touch	角膜接触
10082599	Corneal toxicity	角膜毒性
10075404	Corneal warpage	角膜形状変化
10076660	Cortical visual impairment	皮質性視力障害

コード	PT（英名）	PT（和名）
10011385	Cri du Chat syndrome	ネコ泣き症候群
10065562	Crocodile tears syndrome	ワニの涙症候群
10011497	Cryptophthalmos	潜在眼球症
10077301	Cutaneous horn of eyelid	眼瞼皮角
10051819	Cyanopsia	青視症
10052119	Cyclitic membrane	毛様体膜
10011715	Cyclitis	毛様体炎
10057648	Cyclopia	単眼症
10011719	Cycloplegia	毛様体筋麻痺
10011761	Cystic eyeball, congenital	先天性嚢胞性眼球
10058202	Cystoid macular oedema	嚢胞様黄斑浮腫
10048843	Cytomegalovirus chorioretinitis	サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎
10011841	Dacryoadenitis acquired	後天性涙腺炎
10011843	Dacryocanaliculitis	涙小管炎
10011844	Dacryocystitis	涙嚢炎
10083192	Dacryocystocoele	涙嚢ヘルニア
10083194	Dacryocystocoele acquired	後天性涙嚢ヘルニア
10011848	Dacryolith	涙石
10053990	Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄
10011850	Dacryostenosis congenital	先天性涙道狭窄
10064729	Dark circles under eyes	眼の隈
10083947	De Barsy syndrome	ドゥ・バルシー症候群
10079171	Deep anterior chamber of the eye	深前眼房
10012141	Deformity of orbit	眼窩変形
10072729	Delayed dark adaptation	暗順応遅延
10079805	Delayed light adaptation	明順応遅延
10075539	Delayed visual maturation	視覚成熟遅延
10052122	Dellen	角膜縁凹窩
10087989	Demodex blepharitis	毛包虫眼瞼炎
10012369	Deposit eye	眼沈着物
10012493	Dermatochalasis	眼瞼皮膚弛緩症
10012532	Detached Descemet's membrane	デスメ膜剥離
10071004	Detachment of macular retinal pigment epithelium	黄斑網膜色素上皮剥離
10052501	Detachment of retinal pigment epithelium	網膜色素上皮剥離
10012565	Developmental glaucoma	発達緑内障
10012646	Diabetic blindness	糖尿病性失明
10012661	Diabetic eye disease	糖尿病性眼病変
10012667	Diabetic glaucoma	糖尿病性緑内障
10066786	Diabetic keratopathy	糖尿病性角膜症
10067567	Diabetic ophthalmoplegia	糖尿病性眼筋麻痺
10012688	Diabetic retinal oedema	糖尿病性網膜浮腫
10012689	Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症
10012692	Diabetic uveitis	糖尿病性ぶどう膜炎
10071683	Diffuse lamellar keratitis	びまん性層状角膜炎
10078228	Diffuse uveal melanocytic proliferation	びまん性ぶどう膜メラノサイト増殖症
10013036	Diplopia	複視
10054716	Disorder of globe	眼球障害
10054717	Disorder of orbit	眼窩障害
10082802	Disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment	視細胞外節内節破壊

コード	PT（英名）	PT（和名）
10066128	Distichiasis	睫毛重生
10075567	Dry age-related macular degeneration	乾性加齢黄斑変性
10013774	Dry eye	ドライアイ
10013799	Duane's syndrome	デュアン症候群
10013892	Dyschromatopsia	異常 3 色覚
10067557	Dysmetropsia	視測障害
10082384	Dysphotopsia	異常光視症
10057429	Eales' disease	イールズ病
10070917	Eccentric fixation	偏心固視
10014179	Ectropion	眼瞼外反
10079167	Ectropion uveae	ぶどう膜外反
10014194	Eczema eyelids	眼瞼湿疹
10079203	Emanuel syndrome	エマヌエル症候群
10060742	Endocrine ophthalmopathy	内分泌性眼症
10014801	Endophthalmitis	眼内炎
10014853	Enophthalmos	眼球陥入
10014856	Enophthalmos traumatic	外傷による眼球陥入
10061842	Entropion	眼瞼内反
10014923	Entropion congenital	先天性眼瞼内反症
10064697	Epiretinal membrane	網膜上膜
10052130	Episcleral hyperaemia	上強膜充血
10015084	Episcleritis	上強膜炎
10015237	Erythema of eyelid	眼瞼紅斑
10015290	Erythropsia	赤視症
10015552	Eversion of lacrimal punctum	涙点外転
10065166	Excessive eye blinking	瞬目過多
10053693	Excessive ocular convergence	眼の輻輳過多
10074026	Exfoliation glaucoma	落屑緑内障
10074027	Exfoliation syndrome	落屑症候群
10015683	Exophthalmos	眼球突出症
10050696	Exophthalmos congenital	先天性眼球突出症
10078951	Exposure keratitis	兎眼性角膜炎
10053635	Extraocular muscle disorder	外眼筋障害
10015831	Extraocular retinoblastoma	眼球外網膜芽細胞腫
10015901	Exudative retinopathy	滲出性網膜症
10015905	Eye abscess	眼膿瘍
10015907	Eye allergy	眼のアレルギー
10061051	Eye anterior chamber congenital anomaly	先天性前眼房異常
10072289	Eye colour change	眼の変色
10069837	Eye complication associated with device	医療機器関連眼合併症
10073354	Eye contusion	眼挫傷
10061127	Eye degenerative disorder	眼変性障害
10015915	Eye discharge	眼脂
10015916	Eye disorder	眼の障害
10071053	Eye haemangioma	眼血管腫
10079891	Eye haematoma	眼血腫
10015926	Eye haemorrhage	眼出血
10083006	Eye infarction	眼動脈梗塞
10015929	Eye infection	眼感染
10015930	Eye infection bacterial	細菌性眼感染

コード	PT（英名）	PT（和名）
10015932	Eye infection chlamydial	クラミジア性眼感染
10015933	Eye infection fungal	真菌性眼感染
10015935	Eye infection gonococcal	淋菌性眼感染
10065180	Eye infection helminthic	蠕虫性眼感染
10054762	Eye infection intraocular	眼内感染
10015937	Eye infection staphylococcal	ブドウ球菌性眼感染
10015938	Eye infection syphilitic	梅毒性眼感染
10015939	Eye infection toxoplasmal	トキソプラズマ性眼感染
10015940	Eye infection viral	ウイルス性眼感染
10015943	Eye inflammation	眼の炎症
10061128	Eye injury	眼外傷
10015946	Eye irritation	眼刺激
10067683	Eye laser scar	眼レーザー瘢痕
10015948	Eye luxation	眼の脱臼
10061129	Eye movement disorder	眼運動障害
10065088	Eye muscle entrapment	眼筋絞扼
10051045	Eye naevus	眼の母斑
10052139	Eye oedema	眼球浮腫
10078394	Eye opacity	眼混濁
10015958	Eye pain	眼痛
10076569	Eye paraesthesia	眼の異常感覚
10052140	Eye pruritus	眼そう痒症
10015967	Eye swelling	眼部腫脹
10075536	Eye symptom	眼症状
10073423	Eye ulcer	眼潰瘍
10015971	Eyeball avulsion	眼球裂離
10079646	Eyelash changes	睫毛変化
10058809	Eyelash discolouration	睫毛変色
10064121	Eyelash hyperpigmentation	睫毛色素過剰
10080075	Eyelash hypopigmentation	睫毛色素減少
10075519	Eyelash injury	睫毛損傷
10058810	Eyelash thickening	睫毛剛毛化
10053196	Eyelid bleeding	眼瞼出血
10083615	Eyelid calcification	眼瞼石灰化
10063692	Eyelid cyst	眼瞼嚢胞
10015982	Eyelid degenerative disorder	眼瞼変性障害
10061130	Eyelid disorder	眼瞼障害
10060762	Eyelid erosion	眼瞼びらん
10064580	Eyelid exfoliation	眼瞼落屑
10061145	Eyelid function disorder	眼瞼機能障害
10071054	Eyelid haemangioma	眼瞼血管腫
10064976	Eyelid haematoma	眼瞼血腫
10057385	Eyelid irritation	眼瞼刺激
10052132	Eyelid margin crusting	眼瞼縁痂皮
10076060	Eyelid myoclonus	眼瞼ミオクローヌス
10078745	Eyelid myokymia	眼瞼ミオキミア
10080691	Eyelid naevus	眼瞼母斑
10015993	Eyelid oedema	眼瞼浮腫
10059208	Eyelid pain	眼瞼痛
10015995	Eyelid ptosis	眼瞼下垂

コード	PT（英名）	PT（和名）
10015996	Eyelid ptosis congenital	先天性眼瞼下垂
10074620	Eyelid rash	眼瞼発疹
10015997	Eyelid retraction	眼瞼後退
10083592	Eyelid seborrhoeic keratosis	眼瞼脂漏性角化症
10015999	Eyelid sensory disorder	眼瞼知覚障害
10071717	Eyelid skin dryness	眼瞼皮膚乾燥
10072719	Eyelid thickening	眼瞼肥厚
10050497	Eyelid tumour	眼瞼腫瘍
10061147	Eyelid vascular disorder	眼瞼血管障害
10079647	Eyelid vellus hair changes	眼瞼のうぶ毛変化
10051627	Eyelids pruritus	眼瞼そう痒症
10067141	Faciodigitogenital dysplasia	顔面指性器異形成
10076671	Fat adherence syndrome	脂肪癒着症候群
10016590	Fibrin deposition on lens postoperative	術後水晶体のフィブリン沈着
10016674	Filariasis	糸状虫症
10016760	Flat anterior chamber of eye	浅前眼房
10069497	Floppy eyelid syndrome	フロッピー眼瞼症候群
10066373	Floppy iris syndrome	虹彩緊張低下症候群
10017012	Foreign body in eye	眼内異物
10051116	Foreign body sensation in eyes	眼の異物感
10017065	Foster-Kennedy Syndrome	フォスター・ケネディー症候群
10083329	Foveal degeneration	中心窩変性
10082594	Foville syndrome	フォヴィル症候群
10080219	Fraser syndrome	フレーザー症候群
10049511	Fuchs' syndrome	フックス症候群
10068613	Fungal retinitis	真菌性網膜炎
10083306	Galactosialidosis	ガラクトシアリドーシス
10056696	Gaze palsy	注視麻痺
10018250	Giant cell arteritis	巨細胞性動脈炎
10084138	Giant fornix syndrome	巨大結膜円蓋症候群
10018258	Giant papillary conjunctivitis	巨大乳頭結膜炎
10052128	Glare	グレア
10072465	Glassy eyes	生気のない目
10018304	Glaucoma	緑内障
10018330	Glaucoma traumatic	外傷性緑内障
10018333	Glaucomatocyclitic crises	緑内障性毛様体炎発症
10087733	Glaucomatous optic neuropathy	緑内障性視神経症
10083933	GM2 gangliosidosis	GM2 ガングリオシドーシス
10074563	Graft versus host disease in eye	眼移植片対宿主病
10018706	Graves' disease	グレーブス病
10048462	Growth of eyelashes	睫毛の成長
10018822	Haemangioma of retina	網膜血管腫
10085070	Haemorrhagic occlusive retinal vasculitis	出血性閉塞性網膜血管炎
10019099	Halo vision	光輪視
10019370	Heerfordt's syndrome	ヘールフォルト症候群
10019452	Hemianopia	半盲
10019455	Hemianopia heteronymous	異名性半盲
10019456	Hemianopia homonymous	同名性半盲
10019819	Hepato-lenticular degeneration	肝レンズ核変性症
10019864	Hereditary choroidal dystrophy	遺伝性脈絡膜形成異常