2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表

治験名 治験の種類	実施国	治験実施 計画書番号	報告書を 添付した 場所	治験の目的	治験デザイン及 び対照の種類	治験薬，用量 投与方法，投与経路	投与 例数	対象被験者	治験の進行状況 報告書の種類
002 試験 第 1 相 （評価資料）	英国	E7090-E044-002	5.3.3.1.1	マスバランス	単施設非盲検 単回投与試験	^{14}C 標識された本薬 35 mg， 単回経口投与	8	健康成人	完了 完全な報告書
003 試験 第 1 相 （評価資料）	日本	E7090-J081-003	5.3.3.4.1	食事の影響及び 薬物相互作用の 検討	単施設非盲検 単回投与試験	本薬 35 mg，単回経口投与	42	健康成人	完了 完全な報告書
101 試験 第 1 相 （評価資料）	日本	E7090-J081-101	5.3.5.2.1	忍容性，安全 性，予備的有効 性，薬物動態	多施設共同非盲 検	本薬，1 日 1 回連続経口投与 Part 1：1～180 mg Part 2：140 mg	40	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	完了 完全な報告書
201 試験 第 2 相 （評価資料）	日本 中国	E7090-J000-201	5.3.5.2.2	有効性，安全 性，薬物動態	多施設共同非盲 検	本薬，140 mg，1 日 1 回連続 経口投与	63	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	実施中 完全な報告書

2.7.6.1 002 試験（外国第 1 相試験）

……（添付資料 5.3.3.1.1）

2.7.6.1.1 治験方法

表 2.7.6.1-1　治験方法の概略（002 試験）

治験実施計画書番号：E7090-E044-002
治験課題名：An Open-Label, Single-Dose Study to Determine the Metabolism and Elimination of [^{14}C]E7090 in Healthy Male Subjects
目的： 主要目的 • 健康成人男性におけるタスルグラチニブ及びその代謝物の薬物動態（PK）及び排泄を検討する • 健康成人男性におけるタスルグラチニブ単回投与時の安全性及び忍容性を評価する 副次目的 • 血漿中のタスルグラチニブ代謝物を構造的に明らかにする • （可能な場合）排泄物中に回収された放射能量の 80%超を構成する代謝物プロファイルを明らかにする
治験デザイン： 本治験は健康成人男性を対象とした非盲検，単回投与，単施設試験である。本治験は 3 つの期（前投与期，投与期及びフォローアップ期）から成る。前投与期は同意取得し適格性を確認するスクリーニング期間，適格性を確認しベースライン時の評価を行うベースライン期間が含まれる。 前投与期の後，全ての被験者は，一晩（すなわち 10 時間）の絶食後の Day 1 の朝に約 100 µCi の放射活性を含有する[^{14}C]タスルグラチニブ 35 mg の単回投与を受け，投与後 4 時間絶食した。 被験者は投与期の間施設に入院し，入院期間は最短で投与後 7 日（Day 8），最長で投与後 28 日（Day 29）とした。被験者は次の基準を満たし次第退院した：1）投与された放射能量の>90%が回収され，かつ，2）24 時間畜尿・畜糞から回収された放射能量が 2 回連続で投与された放射線量の<1%であった場合。 投与後 28 日の最長入院期間完了までに規定の退院基準を満たさなかった場合，最大 4 回のフォローアップのための来院を必要とした。フォローアップは 24 時間の入院で構成され，退院基準 2）を満たすまで，Day 36，Day 43，Day 50 及び Day 57（±2 日）に実施された。
対象： 非喫煙者で，同意取得時の年齢 35 歳以上 55 歳以下，スクリーニング時の BMI が 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 未満であり，1 日に 1 回以上の排便のある健康な男性
投与量，投与方法，投与期間： 約 100 µCi の[^{14}C]タスルグラチニブで放射性標識された 35 mg のタスルグラチニブのカプセルの単回経口投与

表 2.7.6.1-1　治験方法の概略（002 試験）

評価項目： 薬物動態 投与前及び投与後（最長）28 日までの入院期間中，全血中，血漿中，赤血球中，尿中，糞中及びトイレットペーパー中の[^{14}C]タスルグラチニブ関連物質（タスルグラチニブ及び代謝物）の総放射能濃度を測定した。必要に応じて，退院後 Day 57 まで毎週来院し，尿中，糞中及びトイレットペーパー中における放射能濃度を継続して測定した。 安全性 安全性評価は，全ての有害事象，重篤な有害事象（SAE），血液学，生化学及び尿の臨床検査値，バイタルサイン，心電図（ECG），身体的検査，眼科検査及び Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）から成る。
解析方法： 主要エンドポイント 主要エンドポイントは，放射能の累積回収率によるタスルグラチニブのマスバランス回収率，血漿中のタスルグラチニブ及びその代謝物 M2 の PK，並びに全血中，赤血球中，血漿中，排泄物中の総放射能量である。これらは生体試料中の総放射能濃度，タスルグラチニブ濃度及び代謝物濃度の PK 解析によって決定した。 解析対象集団 全被験者集団には同意取得し，治験実施計画書に従ってデータベースに評価が記録された全ての被験者が含まれる。 安全性解析対象集団は治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つ以上の投与後の安全性評価を有する集団である。 薬物動態解析対象集団は治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの PK パラメータを算出するために十分な薬物動態データを有する被験者の集団である。t_{max} の中央値の 2 倍の時間までに有害事象として嘔吐が認められた被験者は，薬物動態の要約統計量から除外することとした。 薬物動態の解析 血漿中のタスルグラチニブ及び M2，総放射能濃度の PK 解析はノンコンパートメント解析を使用して実施した。全血，血漿，洗浄された血液細胞，尿及び糞中の放射能濃度が測定され，尿，糞便及びトイレットペーパー中の放射能の回収率が測定された。各時点で LC-MS/MS によって定量されたタスルグラチニブ及び M2，血漿中総放射能量に対する各血漿分析物量の比及びタスルグラチニブに対する分子量補正した M2 の AUC 比（metabolite to parent ratio［MPR］）を算出した。
被験者数： 計画時：8 例 投与例：8 例
実施施設： 単施設，英国
実施期間： 2020 年 9 月 9 日～2020 年 10 月 21 日

2.7.6.1.2 結果

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

25 例がスクリーニングを受け，17 例が治験薬の投与を受けなかった。未投与の 17 例のうち，10 例は選択・除外基準を満たさず，6 例は予備被験者であり，1 例はその他の理由で除外された。適格と判断された 8 例の被験者が本治験に登録し，治験薬の投与を受け，治験を完了した。

2.7.6.1.3 解析対象集団

投与を受けた 8 例全例が全被験者集団，薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた。

2.7.6.1.4 被験者背景

投与を受けた被験者（8 例）は，全て男性であり，6 例（75.0%）が White，2 例（25.0%）が Black or African American であった。年齢の中央値は 42.0（範囲 36～54）歳であった。BMI の平均値は 24.75 kg/m^2 であった。

2.7.6.1.5 薬物動態の結果

総放射能回収率：

投与後 28 日（672 時間）までに，投与された[^{14}C]放射能の 85.5%（平均値）が尿中，糞中及びトイレットペーパー中から回収され，各被験者の範囲は 80.3%～91.5%であった。

主な消失経路は糞中排泄であった。投与後 28 日（672 時間）までの糞中の総放射能の平均累積回収率は 79.7%（範囲：73.7%～88.9%）であった。トイレットペーパーからの回収率は最小限に留まり（0.03%），尿中の総放射能の平均累積回収率は 5.84%（範囲：2.58%～9.13%）であった。

薬物動態：

血漿中及び全血中の[^{14}C]タスルグラチニブ由来放射能の濃度（中央値）は，それぞれ投与 4 時間後及び 6 時間後に最高値に達した。血漿中の放射能濃度は投与後 3 日目（48 時間）までに，全血の放射能濃度は投与後 12 時間までに検出不可となった。

赤血球の放射能濃度は，全被験者の全ての採血ポイントで定量下限未満であった。全血中濃度は，限られた時点（投与後 3 時間及び 4 時間の計 7 ポイント）でのみ定量可能であったため，全血中／血漿中の放射能濃度比の平均値は算出できなかったが，定量可能であった時点では，全血中／血漿中の放射能濃度比は 0.631～0.733 であり，薬物関連物質の血球への放射能の特異的な分布はなかった。

経口投与後，タスルグラチニブは速やかに吸収され，タスルグラチニブ及び代謝物 M2 の t_{max}（中央値）はともに 3 時間であった。

タスルグラチニブ及び M2 の血漿中 $t_{½}$（幾何平均値）はそれぞれ 16.7 時間及び 13.8 時間であった。血漿中放射能濃度の $t_{½}$（幾何平均値）は 9.91 時間であったが，最終消失相を評価するために必要な十分な濃度データが得られていないことから，参考値とした。

血漿中総放射能量のうち，タスルグラチニブは 52.4%，M2 は 39.7%を占めた。タスルグラチニブ及び M2 の合計（分子量補正済み）は 92.2%であった。

2.7.6.1.6 安全性の結果

有害事象の概要を表 2.7.6.1-2 に示した。

健康成人男性を対象とした本治験において，約 100 μCi の[^{14}C]タスルグラチニブを含むタスルグラチニブ 35 mg の単回経口投与は安全かつ忍容性は良好であった。有害事象は 4 例（50.0%）に報告され，全て軽度であった。最も多く発現した治験薬と因果関係のある有害事象は味覚不全（2 例）であった。

死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現はなかった。治験期間中，臨床検査値，バイタルサイン，心電図，身体的検査，眼科検査又は C-SSRS について臨床的に重要な所見はなかった。

全ての有害事象及び副作用をそれぞれ付録 2.7.6.1.1 及び付録 2.7.6.1.2 に示した。

表 2.7.6.1-2　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（002 試験）

	35 mg [^{14}C]タスルグラチニブ (N = 8) nS (%) [nE]
TEAEs	
Overall	4 (50.0%) [6]
Serious	–
Leading to Discontinuation	–
Leading to Death	–
Severity	
Mild	4 (50.0%) [6]
Moderate	–
Severe	
Treatment-Related TEAEs	
Overall	3 (37.5%) [4]
Serious	–
Leading to Discontinuation	–
Leading to Death	–
Severity	
Mild	3 (37.5%) [4]
Moderate	–
Severe	–

nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
The nS (%) [nE] statistics presented.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after dosing, or started prior to dosing and increased in severity after dosing, up to 30 days after the last treatment.
A treatment-related TEAE was defined as a TEAE related to the study treatment, as determined by the investigator.
Where the severity of a TEAE was missing, a TEAE was counted under the maximum severity possible.
Where a subject experienced multiple TEAEs with the same preferred term, this was counted as 1 TEAE for that treatment under the maximum severity recorded.

（添付資料 5.3.3.1.1 の Table 14.3.1-1 を引用）

2.7.6.2 003 試験（国内第 1 相試験）

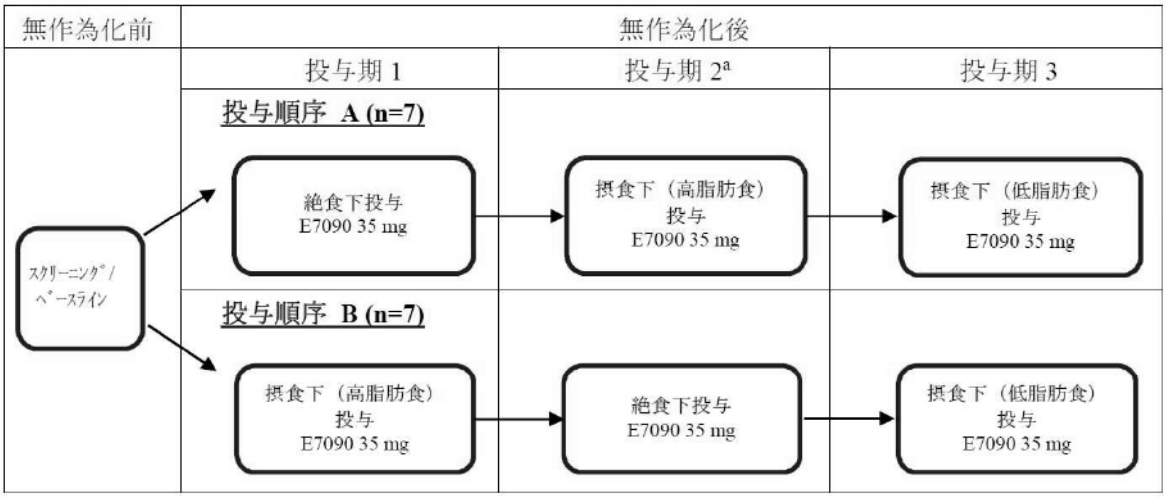
……（添付資料 5.3.3.4.1）

2.7.6.2.1 治験方法

表 2.7.6.2-1　治験方法の概略（003 試験）

治験実施計画書番号：E7090-J081-003
治験課題名： An Open-Label, Single-Dose Study to Assess the Effect of Food Intake and Drug-Drug Interactions of E7090 When Coadministered with Rabeprazole (Gastric Acid-Reducing Agent), or Rifampin (Strong CYP3A Inducer) in Healthy Subjects
目的： 主要目的 Part A • 健康成人にタスルグラチニブを単回経口投与した際のタスルグラチニブの吸収速度及び吸収量に及ぼす食事の影響を評価する Part B • 健康成人にタスルグラチニブを単回経口投与した際のタスルグラチニブの吸収速度及び吸収量に及ぼすラベプラゾール（胃酸分泌抑制剤）の影響を評価する Part C • 健康成人にタスルグラチニブを単回経口投与した際のタスルグラチニブの薬物動態（PK）に及ぼすリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）の影響を評価する 副次目的 • 健康成人にタスルグラチニブを単回投与した際の安全性及び忍容性を評価する
治験デザイン： 本治験は，健康成人を対象とした非盲検及び単回投与試験で，3 つのパートから構成された。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。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）の影響を評価した。Part C では，PK に及ぼす強い CYP3A 誘導剤（リファンピシン）の影響を検討した。これらの Part は並行して実施した。 <u>Part A</u> Part A はタスルグラチニブ 35 mg（35 mg 錠を 1 錠）を単回経口投与した際の食事の影響を評価する無作為化，3 期試験である。Part A は無作為化前及び無作為化後の 2 段階から構成された。無作為化前はスクリーニング（Day –21～Day –2）及びベースライン期 1（Day –1）から構成され，被験者の適格性とベースライン評価を行った。ベースライン期 1 を完了し，選択基準を全て満たし，除外基準に該当しないことが確認された被験者は，投与順序 A 又は B に無作為に割り当てられて無作為化後へと移行した。スクリーニング後，被験者はベースライン評価のため，実施医療機関に Day –1 に入院した。無作為化後は 3 つの投与期があり，タスルグラチニブの 1 回目投与（投与期 1），タスルグラチニブの 2 回目投与（投与期 2）及び低脂肪食とともに服用するタスルグラチニブの 3 回目投与（投与期 3）で構成された。投与期 2 の終了後，PK 及び安全性データの中間解析を実施した。摂食下（高脂肪食）と絶食下で顕著な影響がみられない場合，Part A は終了し，フォローアップ（外来）へと移行することとした。顕著な影響がみられた場合は，投与期 3 へと移行することとした。各投与期の前にベースライン期を設定した（ベースライン 2 及び 3）。

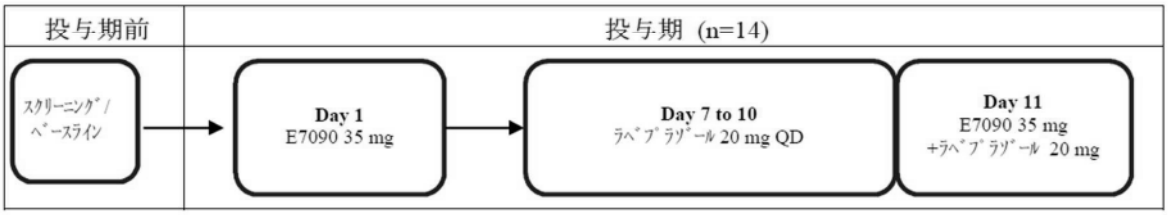
表 2.7.6.2-1　治験方法の概略（003 試験）



a: 投与期 2 終了後に PK 及び安全性データの中間解析を実施し，投与期 3 を実施するか否かを判断した

Part B

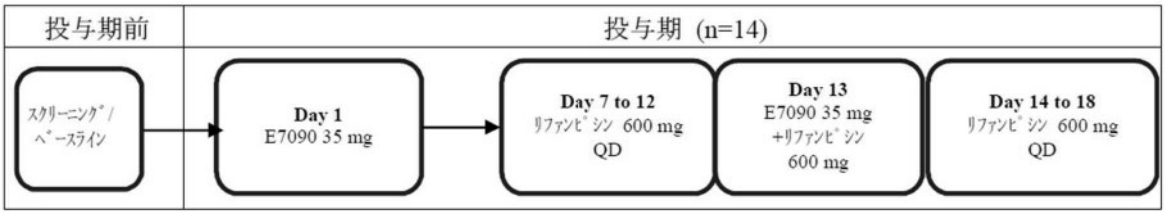
Part B はタスルグラチニブの吸収速度及び吸収量に及ぼすラベプラゾール（胃酸分泌抑制剤）の影響を評価する連続した 2 期試験である。Part B は投与期前及び投与期から構成された。投与期前は，スクリーニング（Day –21～Day –2）及びベースライン期（Day –1）から構成され，被験者の適格性とベースライン評価を行った。ベースライン期を完了し，選択基準を全て満たし，除外基準に該当しないことが確認された被験者は，投与期へと移行した。



Part C

Part C は，リファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）の影響を評価する連続した 2 期試験である。Part C は投与期前及び投与期から構成された。投与期前は，スクリーニング（Day –21～Day –2）及びベースライン期（Day –1）から構成され，被験者の適格性とベースライン評価を行った。ベースライン期を完了し，選択基準を全て満たし，除外基準に該当しないことが確認された被験者は，投与期へと移行した。スクリーニング後，被験者はベースライン評価のため，実施医療機関に Day –1 に入院した。投与期では，被験者は 10 時間以上の夜間絶食の後，Day 1 の朝に 200 mL の水とともにタスルグラチニブ 35 mg を経口投与した。タスルグラチニブの投与から 5 日間（Day 2～Day 6）の休薬期間後，被験者は Day 7 から Day 18 まで 200 mL の水とともに 1 日 1 回リファンピシン 600 mg を服用した。10 時間以上の夜間絶食の後，Day 13 に被験者には 200 mL の水とともにタスルグラチニブ 35 mg とリファンピシン 600 mg を投与した。Day 1 及び Day 13 の投与後 4 時間まで絶食，投与前後 1 時間は摂水も禁止した。PK 評価のための血液検体は Day 1 及び Day 13 の投与後 144 時間まで採取した。Day 19 の評価が完了後，被験者を退院させた。被験者の最終治験薬服用から 28 日後までに発現した有害事象を収集するため Day 41（許容範囲：+5 日）に再度来院し，最終観察を行った。被験者は，ベースライン期（Day –1）から Day 19 まで入院した（19 泊 20 日）。

表 2.7.6.2-1　治験方法の概略（003 試験）



対象：
同意取得時の年齢が 20 歳以上 54 歳以下で非喫煙の男性又は妊娠の可能性のない女性で，スクリーニング時の体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 以下の健康成人。さらに健康被験者のその他の標準的な基準を適用した。

投与量，投与方法，投与期間：
被験薬：タスルグラチニブ
被験者は各投与期の Day 1，Part B の Day 11 及び Part C の Day 13 にタスルグラチニブ 35 mg（35 mg 錠を 1 錠）を単回経口投与した。
併用薬：
Part 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 回投与した。
Part 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 回投与した。
投与期間：
Part A
無作為化前：最大 21 日間
無作為化後：36 日間（投与期 2 までの場合）又は 44 日間（投与期 3 までの場合，ただし中間解析期間は除く）
Part B
投与期前：最大 21 日間
投与期：39 日間
Part C
投与期前：最大 21 日間
投与期：41 日間

評価項目：
薬物動態
タスルグラチニブ及び代謝物 M2，併用薬ラベプラゾール及びリファンピシンの血漿中濃度。
安全性
安全性評価は，全ての有害事象，血液学，生化学及び尿の臨床検査値，バイタルサイン，心電図（ECG），身体的検査及び眼科検査から成る。

表 2.7.6.2-1　治験方法の概略（003 試験）

解析方法： 主要エンドポイント タスルグラチニブの C_{max}，$AUC_{(0-t)}$，$AUC_{(0-inf)}$。 解析対象集団 薬物動態解析対象集団は治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの PK パラメータを算出するために十分な薬物動態データを有する被験者の集団である。 安全性解析対象集団は少なくとも 1 回治験薬が投与された被験者の集団である。 薬物動態の解析 タスルグラチニブ及び M2 の PK パラメータについて Part 及び投与期ごとに算出し要約した。 Part A に関しては，タスルグラチニブ及び M2 の C_{max}，$AUC_{(0-72h)}$，$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$を対数変換し，線形混合効果モデルにて，タスルグラチニブの吸収速度及び吸収量に及ぼす食事の影響を評価した。投与，投与順序及び投与期を固定効果とし，被験者を変量効果とし，高脂肪食摂食下及び絶食下の比較を行った。絶食下に対する摂食下のタスルグラチニブ及び M2 の C_{max}，$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$の最小二乗幾何平均値の比（摂食下／絶食下）及びその両側 90%信頼区間（CIs）を算出し，タスルグラチニブの C_{max}，$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$の幾何平均値の比の 90% CIs が 0.80～1.25 の間となったとき，食事の影響がないと仮定した。 Part B 及び Part C において，対数変換した PK パラメータ（C_{max}，$AUC_{(0-72h)}$，$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$）を独立変数，投与期を固定効果，被験者を変量効果とし，C_{max}，$AUC_{(0-72h)}$，$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$の幾何平均値の比（ラベプラゾール又はリファンピシン併用時／非併用時）及びその 90% CIs を算出し，薬物相互作用の程度を評価した。規制当局のガイダンスに基づき，C_{max}，$AUC_{(0-72h)}$，$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$の幾何平均値の比の 90% CIs が，1.25 以上 2 未満又は 0.5 より大きく 0.8 以下の場合を弱い相互作用，2 以上 5 未満又は 0.2 より大きく 0.5 以下の場合を中等度の相互作用，5 以上又は 0.2 以下の場合を強い相互作用とした。
被験者数： 計画時：42 例（各 Part 14 例） 投与例：42 例（各 Part 14 例）
実施施設： 単施設，日本
実施期間： 2020 年 10 月 16 日～2021 年 3 月 31 日

2.7.6.2.2 結果

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

119 例がスクリーニング（同意取得）され，77 例がスクリーニング脱落し，42 例が本治験に登録された。

Part A において，14 例が投与順序 A 又は投与順序 B に均等に割り付けられた。投与順序 A では 7 例が投与期 1（絶食下），6 例が投与期 2（摂食下）を完了した。投与期 1（絶食下）を完了した 1 例が投与期 2（摂食下）の投与開始前に重篤な有害事象を発現したため，治験を中止し，投与期 2 の投与は行われなかった。投与順序 B においては 7 例が投与期 1（摂食下）及び投与期 2（絶食下）を完了した。合計で 14 例が無作為化され，13 例が治験完了，1 例が中止に至った。なお，中間解析の結果，摂食下（高脂肪食）と絶食下で顕著な影響がみられなかったことから，投与期 3（低脂肪食）は実施しなかった。

Part B 及び Part C において，各 14 例が計画された投与を完了し，中止に至った被験者はいなかった。

2.7.6.2.3 解析対象集団

Part A の摂食下（薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団それぞれ 13 例）を除き，全 14 例が各 Part の薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた。

2.7.6.2.4 被験者背景

いずれの Part においても，全ての被験者が日本人男性（14 例，100.0%）であった。年齢の中央値は Part A，Part B 及び Part C においてそれぞれ 40.0（範囲 21～52）歳，25.0（範囲 20～54）歳及び 27.0（範囲 20～42）歳であった。BMI の平均値は Part A，Part B 及び Part C においてそれぞれ 22.0 kg/m^2，20.8 kg/m^2 及び 21.6 kg/m^2 であった。

2.7.6.2.5 薬物動態の結果

Part A：食事の影響（高脂肪食）

高脂肪食（約 800～1000 kcal，かつ，総カロリーに対する脂質のエネルギーの占める割合が約 50%）摂食下にタスルグラチニブ 35 mg を投与した結果，血漿中タスルグラチニブの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$はそれぞれ約 33%及び約 23%低下し，t_{max} は約 1.0 時間遅延した。また，血漿中 M2 の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$はそれぞれ約 47%及び約 30%低下し，t_{max} は摂食下投与と絶食下投与で同程度であった。

以上の結果から，高脂肪食摂食下に本薬を投与した際には，空腹時と比較して，タスルグラチニブの吸収速度及び吸収量は影響を受けることが示唆された。

Part B：薬物相互作用（胃酸分泌抑制剤）

タスルグラチニブ 35 mg 単独投与と胃酸分泌抑制剤であるラベプラゾール 20 mg 併用投与を比較した結果，タスルグラチニブ及び M2 の $AUC_{(0\text{-}inf)}$はそれぞれ 8%及び 18%増加した。タスルグラチニブ及び M2 の C_{max} 及び t_{max} に対する影響はみられなかった。胃酸分泌抑制剤との併用によるタスルグラチニブ及び M2 の薬物動態への影響はない又は軽微であり，併用可能であると考えられた。

Part C：薬物相互作用（CYP3A 誘導剤）

タスルグラチニブ 35 mg 単独投与と強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシン 600 mg 併用投与を比較した結果，タスルグラチニブ及び M2 の $AUC_{(0\text{-}inf)}$はそれぞれ約 16%及び約 12%低下した。一方，$t_{½}$に影響はなかった。以上の結果から，強力な CYP3A の誘導剤との併用によるタスルグラチニブ及び M2 の薬物動態への影響は，軽微であり，併用可能であると考えられた。

2.7.6.2.6 安全性の結果

Part A，Part B 及び Part C における有害事象の概要を表 2.7.6.2-2，表 2.7.6.2-3 及び表 2.7.6.2-4 に示した。

Part A，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 1 例で皮脂欠乏性湿疹，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。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 の開始前に治験を中止した。

全ての臨床検査値の結果において，臨床的に意味のある変化は認められず，バイタルサイン，身体的検査，ECG パラメータ及び眼科検査においても臨床的に意味のある所見は認められなかった。

全ての有害事象及び副作用を付録 2.7.6.2.1.1～付録 2.7.6.2.2.3 に示した。

表 2.7.6.2-2　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（003 試験 – Part A）

Category	Fasted (N=14) n (%)	Fed (N=13) n (%)	Overall (N=14) n (%)
All TEAEs	3 (21.4)	1 (7.7)	4 (28.6)
Treatment-related TEAEs [a]	2 (14.3)	0	2 (14.3)
Serious TEAEs	1 (7.1)	0	1 (7.1)
Deaths	0	0	0
Other SAEs			
Required inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	1 (7.1)	0	1 (7.1)
TEAEs leading to study drug discontinuation	1 (7.1)	0	1 (7.1)

MedDRA Version 24.0
Percentages are based on the number of treated subjects in relevant header columns for each treatment and the number of Safety Analysis Set for overall.
TEAEs are summarized under the most recently administered treatment.
For each row category, a subject with 2 or more adverse events in that category is counted only once.
SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event.
a: Include TEAEs considered by the investigator to be related to study treatment (tasurgratinib).

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 14.3.1.2.1.1 を引用）

表 2.7.6.2-3　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（003 試験 – Part B）

Category	Tasurgratinib alone (N=14) n (%)	Rabeprazole alone (N=14) n (%)	Tasurgratinib + Rabeprazole (N=14) n (%)	Overall (N=14) n (%)
All TEAEs	2 (14.3)	0	2 (14.3)	4 (28.6)
Treatment-related TEAEs[a]	0	0	0	0
Serious TEAEs	0	0	0	0
Deaths	0	0	0	0
Other SAEs	0	0	0	0
TEAEs leading to study drug discontinuation	0	0	0	0

MedDRA Version 24.0
Percentages are based on the number of treated subjects in relevant header columns for each treatment and the number of Safety Analysis Set for overall.
TEAEs were assigned to tasurgratinib alone if onset was on or after the dose of tasurgratinib on Day 1 but before the first dose of rabeprazole on Day 7.
TEAEs were assigned to rabeprazole alone if onset was on or after the first dose of rabeprazole on Day 7 but before the dose of tasurgratinib + rabeprazole on Day 11.
TEAEs were assigned to tasurgratinib + rabeprazole if onset was on or after the dose of tasurgratinib + rabeprazole on Day 11 but before the end of the study.
Discontinuation of study drug is discontinuation of tasurgratinib or rabeprazole.
For each row category, a subject with 2 or more adverse events in that category is counted only once.
SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event.
a:　Include TEAEs considered by the investigator to be related to study treatment (tasurgratinib).

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 14.3.1.2.1.2 を引用）

表 2.7.6.2-4　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（003 試験 – Part C）

Category	Tasurgratinib alone (N=14) n (%)	Rifampin alone (N=14) n (%)	Tasurgratinib + Rifampin (N=14) n (%)	Overall (N=14) n (%)
All TEAEs	1 (7.1)	4 (28.6)	2 (14.3)	4 (28.6)
Treatment-related TEAEs[a]	1 (7.1)	0	1 (7.1)	1 (7.1)
Serious TEAEs	0	0	0	0
Deaths	0	0	0	0
Other SAEs	0	0	0	0
TEAEs leading to study drug discontinuation	0	0	0	0

MedDRA Version 24.0
Percentages are based on the number of treated subjects in relevant header columns for each treatment and the number of Safety Analysis Set for overall.
TEAEs were assigned to tasurgratinib alone if onset was on or after the dose of tasurgratinib on Day 1 but before the first dose of rifampin on Day 7.
TEAEs were assigned to rifampin alone if onset was on or after the first dose of rifampin on Day 7 but before the dose of tasurgratinib + rifampin on Day 13.
TEAEs were assigned to tasurgratinib + rifampin if onset was on or after the dose of tasurgratinib + rifampin on Day 13 but before the end of the study.
Discontinuation of study drug is discontinuation of tasurgratinib or rifampin.
For each row category, a subject with 2 or more adverse events in that category is counted only once.
SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event.
a:　Include TEAEs considered by the investigator to be related to study treatment (tasurgratinib).

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 14.3.1.2.1.3 を引用）

2.7.6.3 101 試験（国内第 1 相試験）

……（添付資料 5.3.5.2.1）

2.7.6.3.1 治験方法

表 2.7.6.3-1　治験方法の概略（101 試験）

治験実施計画書番号：E7090-J081-101
治験課題名：A Phase 1 Study of E7090 in Subjects with Solid Tumor
目的： 主要目的 • 固形がん患者を対象にタスルグラチニブの忍容性及び安全性を検討する 副次目的 • タスルグラチニブの最大耐量（MTD）を推定する（Part 1 のみ） • タスルグラチニブの薬物動態（PK）を評価する • 次相以降の治験におけるタスルグラチニブの推奨用量を推定する • タスルグラチニブの抗腫瘍効果を予備的に評価する 探索的な目的 • タスルグラチニブを投与した際の全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）を評価する（Part 2 のみ）
治験デザイン： 本治験は固形がん患者を対象としたタスルグラチニブの臨床第 1 相試験であり，2 つのパート（Part 1 及び Part 2）から構成された。Part 1 では固形がん患者に対しタスルグラチニブを投与した場合の MTD を推定するため用量制限毒性（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。Part 1 の結果から選択した用量でのタスルグラチニブの忍容性及び安全性のさらなる検討並びに予備的な有効性評価を行った。Part 1 及び Part 2 の結果を基に，次相以降の治験におけるタスルグラチニブの推奨用量を推定した。Part 2 における用量の選択は，治験責任医師，治験依頼者及び医学専門家が協議して決定した。  試験デザイン概要 (1)Part 1：Part 1 の対象は固形がん患者である。Part 1 は準備期，治療期，フォローアップ期で構成された。準備期は同意取得，スクリーニング検査，登録，ベースライン検査から構成された。治療期は Cycle 0 と Cycle 1 より構成された。Cycle 0 を 7 日間，Cycle 1 以降は各サイクルを 28 日間とした。Cycle 0 では単回投与による PK を評価するために，各投与量群の投与量を Day 1 に単回投与した。Cycle 1 以降は各投与量群の投与量を 1 日 1 回連続投与し，「被験者の中止基準」に該当するまで投与を継続した。フォローアップ期は中止時検査と最終観察より

表 2.7.6.3-1　治験方法の概略（101 試験）

構成された。

被験者の用量割付方法

被験者は，modified toxicity probability interval（mTPI）デザインを用いて割付けられた。本治験の目標 DLT 発現率を 25%と設定し，20%–30%（適量），0%–20%（用量不足）及び 30%–100%（過量）で定義される毒性発現確率の 3 区間に基づいた mTPI デザインの規則に従って，各被験者にタスルグラチニブの用量が割り当てられた。全ての用量割付の決定規則は，mTPI デザインに基づいて事前に計算され，以下の「用量割付のための決定規則」で示された。

用量割付のための決定規則

		各用量で処置された症例数				
		2	4	6	8	10
DLT を発現した症例数	0	E	E	E	E	E
	1	D[a]	S	S	E	E
	2	D, U	D	S	S[b]	S
	3		D, U	D	S	S[b]
	4		D, U	D, U	D, U	S
	5			D, U	D, U	D, U

E = 一段階増量, **S** = 同用量に追加, **D** = 一段階減量,

U = 当該用量は忍容性なし（当該用量には被験者を再登録しないこと）

目標 DLT 発現率及び同等とみなす区間：25%及び 20%～30%，コホートサイズ：2 例

各用量の症例数が 10 例を超える場合は省略した

a:　初回投与量の場合，症例を追加できることとした

b:　登録の早期終了を考慮できることとした

各用量レベルに対して 2 例ずつ登録した。新たな投与量を投与する投与群においては，1 例目の被験者の安全性を評価した上で，2 例目以降の被験者を組み入れることとした。各用量レベルで DLT を発現した症例数に基づき，「用量割付のための決定規則」に従って次の用量の割付を決定した。ただし，初回投与量において，2 例中 1 例に DLT が発現した場合は，治験責任医師，治験依頼者及び医学専門家と協議の上，症例を追加できることとした。この際，必要に応じ，効果安全性評価アドバイザーの提言を得ることができることとした。DLT の評価不能例（例：Cycle 1 中に DLT 発現以外の理由で中止した被験者）に対しては，当該用量レベルにおいて補完を行った。mTPI デザインの下では，初回投与量での DLT 発現率が目標 DLT 発現率（25%）をはるかに超えるとき，又は事前に規定した最大症例数（約 20 例）に到達したときに登録を終了することとした。ただし，最大症例数は，必要に応じて調整することとした。また，ある用量において，その後の登録例も当該用量に割り付けられる確率が十分に高いと予測されるときは，登録の早期終了を可能とした。

次投与量群の用量の決定方法

次投与量群の用量は，直前の投与量群の被験者が Cycle 0 及び Cycle 1 で発現した毒性（タスルグラチニブとの因果関係を否定できない有害事象）の程度により決定した（下表参照）。直

表 2.7.6.3-1　治験方法の概略（101 試験）

前の投与量群の Cycle 0 及び Cycle 1 において，Grade 1 以下の毒性のみ発現する場合は 100%の増量，Grade 2 の毒性が 1 例に発現する場合は 50%の増量，Grade 2 の毒性が 2 例又は Grade 3 以上の毒性が 1 例以上に発現する場合は 33%の増量とした。
なお，mTPI デザインに従い一段階増量又は減量する際，上又は下の用量で以前に検討された用量レベルが存在する場合は，以下の「次投与量群の用量の決定方法」は適用せずに，以前に検討された直近の用量に症例を追加した。また，必要に応じて，以前に検討された用量の安全性や PK 等に基づき，さらに中間の用量を追加できることとした。新たな用量の追加は，治験責任医師，治験依頼者，医学専門家及び必要に応じて効果安全性評価アドバイザーが協議して決定することとした。

次投与量群の用量の決定方法

次投与量群における増量 (%)	第 0 サイクル及び第 1 サイクル中に発現する毒性 [a]
100	Grade 1 以下のみ
50	Grade 2 が 1 例に発現
33	Grade 2 が 2 例又は Grade 3 以上が 1 例以上に発現

a:　治療が不要な臨床検査値異常など，臨床的に問題とならない事象は除く

投与量群の移行は，治験責任医師，治験依頼者及び医学専門家が協議の上決定した。この際，必要に応じて効果安全性アドバイザーの提言を得た。なお，DLT 解析対象集団から除外された被験者の安全性情報も加味した上で，投与量群の移行（用量の割付，増量幅の変更を含む）を決定した。

(2)Part 2：Part 2 は固形がん患者を対象とし，以下のコホートが含まれた。
胃癌コホート：*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（腺癌と診断された食道胃接合部癌患者を含む）
胆管癌コホート：*FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者

Part 2 は準備期，治療期，フォローアップ期で構成された。
準備期は，スクリーニング 1，スクリーニング 2，ベースライン検査から構成された。スクリーニング 1 では腫瘍における *FGFR* 遺伝子異常の状況を確認し，スクリーニング 2 ではその他の適格基準を確認した。スクリーニング 1，スクリーニング 2 の開始前にそれぞれ文書同意を取得した。

表 2.7.6.3-1　治験方法の概略（101 試験）

対象：

Part 1 と Part 2 に共通：

組織学的又は細胞学的に固形がんと診断された，標準的治療法に効果がない又は他に適切な治療法がない成人被験者（20 歳以上）。治験実施計画書で定義した適切な肝機能，骨髄機能，血液凝固機能及び腎機能を有し，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（PS）が 0～1 であり，登録時（Part 1）又は治験薬投与開始時（Part 2）より 3 ヵ月以上の生存が可能であると予測される被験者。さらに，本治験においては前治療と治験薬投与の間に以下の間隔が必要とされた。

- 抗がん治療

✓他の治験薬，抗体療法：4 週間以上（ただし他の治験薬の場合は，半減期の判明している場合，5 半減期以上が経過していればよい）

✓抗がん剤（低分子の分子標的薬を除く），手術療法，放射線療法：3 週間以上

✓内分泌療法，免疫療法，低分子の分子標的薬：2 週間以上

- 支持療法

✓輸血，血液製剤，G-CSF 製剤等の造血因子製剤：2 週間以上

Part 2 のみ:

- スクリーニング 1 において，以下のうち，いずれかを満たす固形がんと確認された患者
  - ✓ *FGFR2* 遺伝子増幅又は FGFR2 タンパクの高発現が確認された胃癌患者（腺癌と診断された食道胃接合部癌患者を含む）
  - ✓ *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者
- RECIST1.1 で評価可能な標的病変を有する患者
- 腫瘍検体の提出について，以下の 1)，2)を共に満たす患者

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）

投与量，投与方法，投与期間：

タスルグラチニブを 1 日 1 回経口投与した。使用した治験薬は[redacted]mg の[redacted]（Part 1）及び[redacted] mg の[redacted]（Part 2）であった。Part 1 の初回投与量を 1 mg とし，Part 2 の開始用量を 140 mg とした。

投与スケジュール

(1) Part 1

1) Cycle 0（7～9 日間）

単回投与時の PK を評価するために Day 1 に各投与量群の該当投与量を単回投与した。10 時間以上の夜間絶食後，Day 1 の起床後の空腹時に治験薬を単回投与した。被験者は，投与後 2 時間は飲食禁止としたが，水のみ摂取可能とした。

2) Cycle 1 以降（各サイクル 28 日間）

Cycle 0 の投与後 8 日から 10 日までに Cycle 1 を開始し，治験薬を 1 日 1 回連続投与した。朝食の 2 時間以上後に治験薬を投与し，投与後は 1 時間摂食しないこととした。ただし，Cycle 1 Day 8 は，PK 評価のため前日に 10 時間以上の夜間絶食後，起床後の空腹時に治験薬を投与した。投与後 2 時間は飲食禁止としたが，水のみ摂取可能とした。被験者は下記の「被験者の中止基準」に該当しない限り，投与を継続できることとした。

表 2.7.6.3-1　治験方法の概略（101 試験）

(2) Part 2
朝食の 2 時間以上後に治験薬を投与し，投与後は 1 時間摂食しないこととした。ただし Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 8 は，PK 評価のため 10 時間以上の絶食後，起床後の空腹時に治験薬を投与した。投与後 2 時間は飲食禁止としたが，水のみ摂取可能とした。被験者は下記の「被験者の中止基準」に該当しない限り，投与を継続できることとした。

被験者の中止基準

(1)被験者より治験参加継続拒否の申し出あるいは同意撤回があった場合
(2)登録後（Part 1）又は組み入れ後（Part 2）に重大な選択除外基準違反が判明した場合
(3)有害事象の発現を認め，治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を困難と判断した場合
(4)被験者が妊娠した場合
(5)病勢進行が認められた場合（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した場合は除く）
(6)副作用の発現により，1 mg 未満（Part 1）又は 35 mg 未満（Part 2）の用量に減量が必要な場合
(7)治験責任医師又は治験分担医師が，治験の中止を適切と判断した場合

評価項目：

有効性
腫瘍評価（標的病変，非標的病変，新病変の有無）には RECIST 1.1 を使用した。腫瘍マーカーについても測定した。生存調査は最後の被験者が登録されてから 2 年後に終了とした（Part 2）。

薬物動態
タスルグラチニブ及び代謝物 M2 の尿中，血漿中濃度

安全性
全ての有害事象と重篤な有害事象をモニタリング，記録し，安全性評価を行った。臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，ECOG-PS，身体的検査，眼科検査を規定のポイントで評価した。
さらに，MTD を推定するために DLT を評価した。有害事象の特徴，頻度，重症度を評価し，重症度は CTCAE v4.03 を用いて Grade 判定を行った。DLT は，Cycle 0 から Cycle 1 で発現した治験薬との因果関係が否定できないと判定された下記の事象とした。DLT の判定は治験責任医師，治験依頼者及び医学専門家が協議の上決定した。この際，必要に応じ，効果安全性評価アドバイザーの提言を得られることとした。
1) DLT 基準
(a) 発熱性好中球減少症又は 7 日間以上持続する Grade 4 の好中球数減少症
(b) Grade 4 の血小板減少症又は血小板輸血を必要とする Grade 3 の血小板減少症
(c) Grade 3 以上の非血液毒性を発現した場合。ただし以下の場合を除く
　a) 臨床的に意義のない臨床検査値異常
　b) 最大限の支持療法により Grade 2 以下にコントロール可能な毒性
(d) 軟部組織，腎臓，腸，心臓又は肺などに臨床的に問題があると考えられる新たな画像上の石灰化を認める場合
(e) 以下のいずれかに該当する高リン血症
　a) 最大限の治療にも関わらず，7 mg/dL を超える血清リン値が 7 日以上継続する
　b) 最大限の治療にも関わらず，血清リン値が 9 mg/dL を超える
(f) 治験薬に関連すると考えられる毒性発現の結果，Cycle 0 から Cycle 1 において 8 日以上の休薬が必要な場合。ただし，毒性以外の理由により 8 日以上の休薬が必要であった場合は DLT としない。この場合，本症例は DLT 評価対象から除外し，新たな症例を追加することとした。

表 2.7.6.3-1　治験方法の概略（101 試験）

2) MTD の決定
治験薬の MTD は，mTPI デザインを用いて決定した。Part 1 終了時に，各用量における DLT 発現率の事後分布に基づき，目標 DLT 発現率 25%との差が最小となる用量を選択することとした。

解析方法：
主要エンドポイント
- DLT（Part 1）
- 安全性の評価項目（有害事象，臨床検査，バイタルサイン，体重，12 誘導心電図，ECOG-PS，眼科検査）

副次エンドポイント
- PK パラメータ
- 有効性の評価項目（最良総合効果［BOR］，客観的奏効率［ORR］，病勢コントロール率［DCR］，標的病変の径和のベースラインからの変化率［適切な場合］）

探索的なエンドポイント
- 有効性の評価項目（無増悪生存期間［PFS］，全生存期間［OS］）

解析対象集団
DLT 解析対象集団とは，Part 1 において，Cycle 0 及び Cycle 1 を治験薬の服薬率 75%以上で完了し，DLT 評価が行われた被験者，及び Cycle 0 又は Cycle 1 に DLT を発現した被験者の集団とした。これは，Part 1 における MTD 推定のための解析対象集団とした。
安全性解析対象集団とは，治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団とした。
有効性解析対象集団とは，治験薬が 1 回以上投与され，ベースライン及び投与後の腫瘍評価が一点以上ある被験者の集団とした。本集団は Part 2 の中間評価にも用いた。
薬物動態解析対象集団とは，治験薬が 1 回以上投与され，一つ以上の PK パラメータを算出することが可能なデータを有する被験者の集団とした。
忍容性/安全性の解析
DLT の解析は DLT 解析対象集団を用いて実施した。DLT を発現した被験者の数及び割合を算出し，DLT のタイプ別に集計した。その他の安全性の解析は安全性解析対象集団を用いて実施した。有害事象及び重篤な有害事象を発現した被験者の数及び割合を MedDRA system organ class（SOC）及び preferred term（PT）別に集計した。安全性データに関する要約統計量（連続変数は症例数，平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値，分類変数は症例数及び割合）を実際に投与された治療に基づき Part 1 の投与群ごと，Part 2 のコホートごと，各 Part の合計及び全合計について算出した。臨床検査値，バイタルサイン，体重，12 誘導心電図，ECOG-PS 及び眼科検査の値及びベースラインからの変化量について，要約統計量を算出した。
有効性の解析
Part 1
RECIST 1.1 に基づき，BOR を投与群ごと及び全投与群の合計で例数及び割合を集計した。BOR は，完全奏効（CR），部分奏効（PR），安定（SD），病勢進行（PD）及び評価不能（NE）とした。非標的病変のみの症例においては，BOR が non-CR/non-PD の場合，SD のカテゴリーに分類された。
Part 2
コホートごと及び全コホート合計で集計した。Part 1 の解析に加えて，客観的奏効例，病勢コントロール例とそれぞれの割合（ORR，DCR）及びその正確な両側 95%信頼区間を算出した。PFS 及び OS について Kaplan-Meier 法を用いて要約し，経時的にプロットした。投与後の最大腫瘍縮小時における標的病変の径和のベースラインからの変化率について，Waterfall plot を作成した。

薬物動態の解析
タスルグラチニブ，M2 の C_{max}，t_{max}，AUC を含めた PK パラメータを算出し要約した。タスルグラ

表 2.7.6.3-1　治験方法の概略（101 試験）

チニブの尿中濃度により腎クリアランスを算出した。
被験者数： 計画時 Part 1：20 例，Part 2：15～20 例（胃癌 10 例，胆管癌 5～10 例） 投与例 40 例 Part 1：24 例，Part 2：16 例（胃癌 10 例，胆管癌 6 例）
実施施設： Part 1：単施設，日本 Part 2：多施設共同，18 施設，日本
実施期間： 2014 年 10 月 28 日～2021 年 9 月 3 日

2.7.6.3.2 結果

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

Part 1

Part 1 に登録された 24 例全例（1，2，4，8，16，30 mg 群各 2 例，60，100，140，180 mg 群各 3 例）が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた。20 例（各群 2 例）が DLT 評価のための治験を完了し，4 例（16.7%，60，100，140，180 mg 群各 1 例）が DLT 評価期間中に DLT の発現なしに治験を中止した。治験中止の主要な理由は，画像上の病勢進行（3 例）及び被験者の選択（1 例）であった。22 例は病勢進行，2 例（8.3%，100，140 mg 群各 1 例）は病勢進行以外の理由で治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止の主要な理由は被験者の選択（1 例，140 mg 群）及び同意撤回（1 例，100 mg 群）であった。

Part 2

Part 2 に登録された 16 例（胃癌コホート 10 例，胆管癌コホート 6 例）全例が 1 回以上の治験薬の投与を受けた。14 例（87.5%，胃癌コホート 9 例，胆管癌コホート 5 例）が病勢進行，2 例（12.5%，胃癌コホート 1 例，胆管癌コホート 1 例）が病勢進行以外の理由で治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止の主要な理由は，有害事象 1 例（胃癌コホート）及びその他（医師の判断［切除適応］）1 例（胆管癌コホート）であった。

2.7.6.3.3 解析対象集団

投与を受けた全ての被験者が安全性解析対象集団，PK 解析対象集団，薬力学及び PGx 解析対象集団に含まれた。Part 1 における DLT 解析対象集団については，DLT 評価期間中に治験中止に至った 4 例（60，100，140 及び 180 mg 群各 1 例）が除外された。4 例の中止理由は，画像上の病勢進行が 3 例（60，100 及び 180 mg 群各 1 例），被験者の選択が 1 例（140 mg 群）であった。また，治験薬投与後の腫瘍評価を有さない Part 2 の 1 例（胃癌コホート）は有効性解析対象集団から除外された。

2.7.6.3.4 被験者背景

Part 1

被験者（24 例）の約半数（13 例，54.2%）が女性，年齢の中央値は 65.0（範囲 42～75）歳であり，23 例（95.8%）が日本人，1 例（4.2%）が中国人であった。ベースライン時の ECOG-PS は 0（17 例，70.8%）又は 1（7 例，29.2%）であった。

Part 2

被験者（16 例）の多く（12 例，75.0%）は男性，年齢の中央値は 62.5（範囲 40～79）歳であり，全て（16 例，100%）日本人であった。ベースライン時の ECOG-PS は 0（8 例，50.0%）又は 1（8 例，50.0%）であった。原発巣部位は胃癌 10 例（62.5%），肝内胆管癌 6 例（37.5%）であり，16 例（100.0%）全例が *FGF/FGFR* 遺伝子異常を有していた。

2.7.6.3.5 治験薬の暴露状況

Part 1

治療期において，24 例が治験薬（1，2，4，8，16，30 mg 各 2 例，60，100，140，180 mg 各 3 例）の投与を受けた。Part 1 における投与期間の中央値は 31.0 日間（140 mg 群）から 99.0 日間（180 mg 群）の範囲であった。

Part 2

治療期において，16 例（胃癌コホート 10 例，胆管癌コホート 6 例）が治験薬（140 mg）の投与を受けた。

胃癌コホートにおいて，投与期間の中央値は 53.5 日間（範囲 28～148），被験者ごとの総投与量（mg）の中央値は 6807.5 mg（範囲 3605～20720）であった。総暴露人時間（全ての被験者の暴露期間の合計）は 90.6 週，被験者あたりの用量強度（mg/day）の中央値は 140.0 mg/day（範囲 67.1～140.0），相対用量強度（実投与量/計画用量）の中央値は 100.00%（範囲 48.0%～100.0%）であった。

胆管癌コホートにおいて，投与期間の中央値は 252.0 日間（範囲 118～1036），被験者ごとの総投与量（mg）の中央値は 28682.5 mg（範囲 14070～84280）であった。総暴露人時間は 343.9 週，被験者あたりの用量強度（mg/day）の中央値は 123.14 mg/day（範囲 78.9～140.0），相対用量強度（実投与量/計画用量）の中央値は 87.96%（範囲 56.3%～100.0%）であった。

2.7.6.3.6 薬物動態の結果

血漿中タスルグラチニブ及び M2 濃度は，初回投与後及び反復投与後 1～5 時間で C_{max} に達した。タスルグラチニブ及び M2 の暴露（C_{max} 及び AUC）は，投与量の増加に伴い上昇した。被験者数が少なくかつ PK パラメータのばらつきが大きかったため，統計的にタスルグラチニブ及び M2 の用量比例性は示せなかったが，これらの結果は用量比例性を完全に否定するものではなかった。タスルグラチニブ及び M2 の $t_{½}$はそれぞれ 11.9～22.7 時間及び 12.1～28.0 時間であり，投与量によらず一定であった。CL/F 及び V_z/F は用量間で変動したが，いずれも投与量との間に相関は認められなかった。1 日 1 回反復投与した際に，タスルグラチニブ及び M2 の血漿中トラフ濃度は投与 8 日目までに定常状態に達した。タスルグラチニブ及び M2 の AUC に基づいた累積係数は，それぞれ 1.17～2.28 及び 1.19～2.35 であり，1 日 1 回投与後の累積は最小限であった。投与後 24 時間までのタスルグラチニブ（未変化体）の尿中排泄率は投与量の 5%未満であった。タスルグラチニブの消失における腎排泄の寄与は小さく，用量依存的ではないことが示唆された。タスルグラチニブに対する M2 の AUC 比は 100 mg 以上で用量の増加に伴い低下する傾向が見られ，140 mg における AUC 比は約 60%（平均値）であった。胆管癌患者におけるタスルグラチニブ及び M2 の初回投与後及び定常状態時の暴露は Part 1 の同じ用量の固形がん患者及び Part 2 の胃癌患者と比較してそれぞれ 0.3～0.5 倍，0.2～0.3 倍と低い値を示した。

2.7.6.3.7 有効性の結果（主治医判定）

Part 1

RECIST 1.1 に基づく最良総合効果（BOR）は，24 例のうち 1 例（4.2%）が部分奏効（PR），7 例（29.2%）が安定（SD），14 例（58.3%）が病勢進行（PD）であった。PR の 1 例は 180 mg 群，*FGFR2* 遺伝子増幅を伴う胃癌であり，腫瘍縮小率は 71.1%であった。

Part 2

胃癌コホート（9 例）において，客観的奏効率（ORR［CR + PR］）は 11.1%（95%信頼区間：0.3%，48.2%），病勢コントロール率（DCR［CR + PR + SD］）は 55.6%（95%信頼区間：21.2%，86.3%）であった。無増悪生存期間（PFS）の中央値は 3.25 ヵ月（95%信頼区間：0.95，4.86），全生存期間（OS）の中央値は 4.27 ヵ月（95%信頼区間：2.23，7.95）であった。

胆管癌コホート（6 例）において，ORR（CR + PR）は 83.3%（95%信頼区間：35.9%，99.6%），DCR（CR + PR + SD）は 100.0%（95%信頼区間：54.1%，100.0%）であった。PFS の中央値は 8.26 ヵ月（95%信頼区間：3.84，評価不能［NE］），OS の中央値は 22.49 ヵ月（95%信頼区間：6.37，NE）であった。

2.7.6.3.8 安全性の結果

Part 1

Part 1 における有害事象の概要を表 2.7.6.3-2 に示した。

1 mg，2 mg，4 mg，8 mg，16 mg，30 mg，60 mg，100 mg 又は 140 mg 群において，DLT の発現はなかった。180 mg 群の 1 例に DLT（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，MTD は決定されず，Part 2 における本薬の推奨用量は 140 mg に決定された。

用量群全体において，24 例中 22 例（91.7%）に有害事象，18 例（75.0%）に治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）が発現した。Grade 3 以上の有害事象は 60 mg 群の 1 例（33.3%）及び 180 mg 群の 3 例（100%）に発現した。

Part 1 における全ての有害事象及び副作用をそれぞれ付録 2.7.6.3.1.1 及び付録 2.7.6.3.2.1 に示した。

表 2.7.6.3-2　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（101 試験：Part 1）

	1 mg N = 2 n (%)	2 mg N = 2 n (%)	4 mg N = 2 n (%)	8 mg N = 2 n (%)	16 mg N = 2 n (%)	30 mg N = 2 n (%)	60 mg N = 3 n (%)	100 mg N = 3 n (%)	140 mg N = 3 n (%)	180 mg N = 3 n (%)	Total N = 24 n (%)
Subjects with any TEAEs	2 (100)	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	22 (91.7)
Subjects with any Treatment-Related TEAEs	0	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100)	1 (50.0)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	18 (75.0)
Subjects with CTCAE Grade 3, 4 or 5 TEAEs	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	3 (100)	4 (16.7)
Subjects with CTCAE Grade 3, 4 or 5 Treatment-Related TEAEs	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	3 (100)	4 (16.7)
Serious TEAEs	0	0	0	2 (100)	0	1 (50.0)	0	0	0	0	3 (12.5)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with TEAEs Leading to Study Treatment Dose Adjustment											
TEAEs Leading to Study Treatment Withdrawal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEAEs Leading to Study Treatment Dose Reduction	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (12.5)
TEAEs Leading to Study Treatment Interruption	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (50.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	9 (37.5)
Subjects with Treatment-Related TEAEs Leading to Study Treatment Dose Adjustment											
Treatment-Related TEAEs Leading to Study Treatment Withdrawal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Treatment-Related TEAEs Leading to Study Treatment Dose Reduction	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (12.5)
Treatment-Related TEAEs Leading to Study Treatment Interruption	0	0	0	0	0	0	2 (66.7)	0	2 (66.7)	2 (66.7)	6 (25.0)

For each row category, a subject with two or more Adverse Events in that category is counted only once.
Adverse Events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03.
TEAE = treatment-emergent adverse event.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.1.2.2.1 及び Table 14.3.1.2.2.3 を引用）

Part 2

Part 2 における有害事象の概要を表 2.7.6.3-3 に示した。

Part 2 の 16 例全例に有害事象及び副作用が認められた。

胃癌コホート（10 例）において，7 例（70.0%）に Grade 3 以上の有害事象，4 例（40.0%）に重篤な有害事象が認められた。死亡に至った有害事象は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（10.0%），減量に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は，それぞれ 3 例（30.0%）及び 5 例（50.0%）に認められた。

胆管癌コホート（6 例）において，4 例（66.7%）に Grade 3 以上の有害事象が認められた。重篤な有害事象は 1 例（16.7%）に報告されたが，死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。減量に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は，それぞれ 3 例

（50.0%）及び 2 例（33.3%）に認められた。

Part 2 における全ての有害事象及び副作用をそれぞれ付録 2.7.6.3.1.2 及び付録 2.7.6.3.2.2 に示した。

表 2.7.6.3-3　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（101 試験：Part 2）

	Gastric Cancer N = 10 n (%)	Cholangiocarcinoma N = 6 n (%)	Total N = 16 n (%)
Subjects with any TEAEs	10 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)
Subjects with any Treatment-Related TEAEs	10 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)
Subjects with CTCAE Grade 3, 4 or 5 TEAEs	7 (70.0)	4 (66.7)	11 (68.8)
Subjects with CTCAE Grade 3, 4 or 5 Treatment-Related TEAEs	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Serious TEAEs	4 (40.0)	1 (16.7)	5 (31.3)
Death	0	0	0
Subjects with TEAEs Leading to Study Treatment Dose Adjustment			
TEAEs Leading to Study Treatment Withdrawal	1 (10.0)	0	1 (6.3)
TEAEs Leading to Study Treatment Dose Reduction	3 (30.0)	3 (50.0)	6 (37.5)
TEAEs Leading to Study Treatment Interruption	5 (50.0)	2 (33.3)	7 (43.8)
Subjects with Treatment-Related TEAEs Leading to Study Treatment Dose Adjustment			
Treatment-Related TEAEs Leading to Study Treatment Withdrawal	0	0	0
Treatment-Related TEAEs Leading to Study Treatment Dose Reduction	2 (20.0)	3 (50.0)	5 (31.3)
Treatment-Related TEAEs Leading to Study Treatment Interruption	2 (20.0)	1 (16.7)	3 (18.8)

For each row category, a subject with two or more Adverse Events in that category is counted only once.

Adverse Events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03.
TEAE = treatment-emergent adverse event.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.1.2.2.2 及び Table 14.3.1.2.2.3 を引用）

2.7.6.3.8.1 主な有害事象

Part 1

Part 1 において，投与群合計で 3 例以上に認められた有害事象を表 2.7.6.3-4 に示した。

発現率の高かった有害事象は，血中クレアチニン増加及び高リン血症（各 9 例，37.5%），悪心（8 例，33.3%），下痢（7 例，29.2%），疲労及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 6 例，25.0%），発熱，リパーゼ増加，腫瘍疼痛，便秘及び嘔吐（各 5 例，20.8%）であった。Part 2 の推奨用量である 140 mg 群で 2 例以上に認められた有害事象は，血中クレアチニン増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び高リン血症（各 3 例，100%），下痢，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及び味覚不全（各 2 例，66.7%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 4 例（60 mg 群 1 例，180 mg 群 3 例）に発現し，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例），リンパ球数減少，嘔吐，アスパラギン酸アミノトランスフェラ

ーゼ増加，好中球数減少及び食欲減退（各 1 例）であった。Part 1 において Grade 4 又は Grade 5 の有害事象の発現はなかった。

表 2.7.6.3-4　投与群合計で 3 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（101 試験：Part 1）

MedDRASystem Organ Class Preferred Term	1 mg N = 2 n (%)	2 mg N = 2 n (%)	4 mg N = 2 n (%)	8 mg N = 2 n (%)	16 mg N = 2 n (%)	30 mg N = 2 n (%)	60 mg N = 3 n (%)	100 mg N = 3 n (%)	140 mg N = 3 n (%)	180 mg N = 3 n (%)	Total N = 24 n (%)
有害事象	2 (100)	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	22 (91.7)
血液およびリンパ系障害											
貧血	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	3 (12.5)
眼障害											
漿液性網膜剥離	0	0	0	0	0	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	3 (12.5)
胃腸障害											
悪心	0	1 (50.0)	0	0	0	2 (100)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	8 (33.3)
下痢	0	0	0	0	0	0	2 (66.7)	0	2 (66.7)	3 (100)	7 (29.2)
便秘	1 (50.0)	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (20.8)
嘔吐	0	1 (50.0)	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (20.8)
一般・全身障害および投与部位の状態											
疲労	0	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	6 (25.0)
発熱	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	2 (66.7)	0	1 (33.3)	5 (20.8)
臨床検査											
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (100)	1 (33.3)	9 (37.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	3 (100)	2 (66.7)	6 (25.0)
リパーゼ増加	0	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (20.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (16.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	2 (66.7)	0	3 (12.5)
代謝および栄養障害											
高リン血症	0	0	0	0	0	0	0	3 (100)	3 (100)	3 (100)	9 (37.5)
食欲減退	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (12.5)
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）											
腫瘍疼痛	0	0	0	2 (100)	1 (50.0)	1 (50.0)	0	1 (33.3)	0	0	5 (20.8)
神経系障害											
味覚不全	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (12.5)
精神障害											
不眠症	1 (50.0)	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	1 (33.3)	3 (12.5)
皮膚および皮下組織障害											

表 2.7.6.3-4　投与群合計で 3 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）
（101 試験：Part 1）

MedDRASystem Organ Class Preferred Term	1 mg N = 2 n (%)	2 mg N = 2 n (%)	4 mg N = 2 n (%)	8 mg N = 2 n (%)	16 mg N = 2 n (%)	30 mg N = 2 n (%)	60 mg N = 3 n (%)	100 mg N = 3 n (%)	140 mg N = 3 n (%)	180 mg N = 3 n (%)	Total N = 24 n (%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	2 (66.7)	4 (16.7)

Percentages are based on the total number of treated subjects in the relevant treatment group.

A subject with two or more Adverse Events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).

Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 24.0.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.1.2.4.1.1 及び Table 14.3.1.2.4.1.3 を引用）

Part 2

Part 2 において，2 例以上に認められた有害事象を表 2.7.6.3-5 に示した。

発現率の高かった有害事象は高リン血症（16 例，100.0%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（10 例，62.5%），爪囲炎（9 例，56.3%），食欲減退（7 例，43.8%），下痢，口内炎及び味覚不全（各 6 例，37.5%），血中クレアチニン増加（5 例，31.3%），貧血，腹部膨満及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 4 例，25.0%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 11/16 例（68.8%）に認められ，2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は貧血，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，リパーゼ増加及び食欲減退（各 2 例，12.5%）であった。Grade 4 の有害事象は胃癌コホートの 2 例に認められ，急性胆嚢炎，敗血症性ショック及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1 例であった。Grade 5 の有害事象の報告はなかった。

表 2.7.6.3-5　投与群合計で 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）
（101 試験：Part 2）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	**Gastric Cancer** **N = 10** **n (%)**		**Cholangiocarcinoma** **N = 6** **n (%)**		**Total** **N = 16** **n (%)**	
	Any Grade	≥ Grade 3	Any Grade	≥ Grade 3	Any Grade	≥ Grade 3
有害事象	10 (100.0)	7 (70.0)	6 (100.0)	4 (66.7)	16 (100.0)	11 (68.8)
血液およびリンパ系障害						
貧血	4 (40.0)	2 (20.0)	0	0	4 (25.0)	2 (12.5)
眼障害						
ドライアイ	0	0	2 (33.3)	0	2 (12.5)	0
胃腸障害						
下痢	2 (20.0)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	6 (37.5)	1 (6.3)
口内炎	3 (30.0)	0	3 (50.0)	0	6 (37.5)	0
腹部膨満	3 (30.0)	1 (10.0)	1 (16.7)	0	4 (25.0)	1 (6.3)
便秘	2 (20.0)	0	1 (16.7)	0	3 (18.8)	0
口内乾燥	2 (20.0)	0	1 (16.7)	0	3 (18.8)	0
腹痛	1 (10.0)	0	1 (16.7)	0	2 (12.5)	0
嘔吐	2 (20.0)	1 (10.0)	0	0	2 (12.5)	1 (6.3)
口角口唇炎	1 (10.0)	0	0	0	2 (12.5)	0
嚥下障害	0	0	1 (16.7)	0	2 (12.5)	0
舌炎	0	0	1 (16.7)	0	2 (12.5)	0
イレウス	0	0	1 (16.7)	0	2 (12.5)	0
悪心	1 (10.0)	0	0	0	2 (12.5)	0
歯周病	0	0	1 (16.7)	0	2 (12.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	1 (10.0)	0	2 (33.3)	0	3 (18.8)	0
倦怠感	1 (10.0)	0	1 (16.7)	0	2 (12.5)	0
感染症および寄生虫症						
爪囲炎	5 (50.0)	0	4 (66.7)	0	9 (56.3)	0
上咽頭炎	1 (10.0)	0	1 (16.7)	0	2 (12.5)	0
臨床検査						
血中クレアチニン増加	3 (30.0)	0	2 (33.3)	0	5 (31.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (30.0)	2 (20.0)	1 (16.7)	0	4 (25.0)	2 (12.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (30.0)	1 (10.0)	0	0	3 (18.8)	1 (6.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (30.0)	2 (20.0)	0	0	3 (18.8)	2 (12.5)
リパーゼ増加	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (12.5)	2 (12.5)
血小板数減少	1 (10.0)	0	1 (16.7)	0	2 (12.5)	0
体重減少	1 (10.0)	0	1 (16.7)	0	2 (12.5)	0
代謝および栄養障害						
高リン血症	10 (100.0)	0	6 (100.0)	0	16 (100.0)	0

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Gastric Cancer N = 10 n (%)		Cholangiocarcinoma N = 6 n (%)		Total N = 16 n (%)	
	Any Grade	≥ Grade 3	Any Grade	≥ Grade 3	Any Grade	≥ Grade 3
食欲減退	5 (50.0)	1 (10.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	7 (43.8)	2 (12.5)
低アルブミン血症	3 (30.0)	1 (10.0)	0	0	3 (18.8)	1 (6.3)
低リン血症	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (12.5)	1 (6.3)
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）						
癌疼痛	2 (20.0)	0	0	0	2 (12.5)	0
腫瘍熱	2 (20.0)	0	0	0	2 (12.5)	0
腫瘍疼痛	2 (20.0)	1 (10.0)	0	0	2 (12.5)	1 (6.3)
悪性腹水	0	0	1 (16.7)	0	2 (12.5)	0
神経系障害						
味覚不全	4 (40.0)	0	2 (33.3)	0	6 (37.5)	0
頭痛	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (12.5)	1 (6.3)
精神障害						
不眠症	1 (10.0)	0	1 (16.7)	0	2 (12.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻出血	1 (10.0)	0	1 (16.7)	0	2 (12.5)	0
皮膚および皮下組織障害						
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (40.0)	0	6 (100.0)	0	10 (62.5)	0
皮膚乾燥	0	0	3 (50.0)	0	3 (18.8)	0
爪の障害	1 (10.0)	0	1 (16.7)	0	2 (12.5)	0
そう痒症	1 (10.0)	0	1 (16.7)	0	2 (12.5)	0

Percentages are based on the total number of treated subjects in the relevant part.

A subject with two or more Adverse Events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).

Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 24.0.

Adverse Events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.1.2.4.1.2，Table 14.3.1.2.4.1.3，Table 14.3.1.2.5.1.2 及び Table 14.3.1.2.5.1.3 を引用）

2.7.6.3.8.2 死亡及び重篤な有害事象

Part 1

死亡に至った有害事象の報告はなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 3 例（8 mg 群 2 例，30 mg 群 1 例）に報告され，腫瘍疼痛（8 mg 群 1 例），呼吸困難（8 mg 群 1 例）及び発熱（30 mg 群 1 例）であった。治験薬との因果関係のある重篤な有害事象はなかった。

Part 2

死亡に至った有害事象の報告はなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 5 例（胃癌コホート 4 例，胆管癌コホート 1 例）に報告された。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなく，発現し

た重篤な有害事象は胃癌コホートで発熱，急性胆嚢炎，肺炎，敗血症性ショック，食欲減退，腫瘍性閉塞，腫瘍疼痛及び意識レベルの低下（各 1 例），胆管癌コホートでイレウス，胆管炎及び遊走性血栓静脈炎（各 1 例）であった。治験薬との因果関係のある重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.3.8.3 投与中止，休薬又は減量に至った有害事象

Part 1

Part 1 において治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。治験薬の減量に至った有害事象は 140 mg 群の 1 例（33.3%）及び 180 mg 群の 2 例（66.7%）に発現した。

Part 2

治験薬の投与中止に至った有害事象は胃癌コホートの 1 例に認められた（急性胆嚢炎及び敗血症性ショック）。減量に至った有害事象は 6/16 例（胃癌コホート 3/10 例，胆管癌コホート 3/6 例）に報告され，爪囲炎及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 2 例，胆管癌コホート），口内炎，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び食欲減退（各 1 例，胃癌コホート）であった。休薬に至った有害事象は 7/16 例（胃癌コホート 5/10 例，胆管癌コホート 2/6 例）に報告された。2 例以上に認められた休薬に至った有害事象はなく，報告されたのは頻脈，網膜症，下痢，口内炎，粘膜の炎症，発熱，肺炎，腎盂腎炎，食欲減退及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 1 例，胃癌コホート），イレウス，胆管炎，肝機能異常，爪囲炎及び関節痛（各 1 例，胆管癌コホート）であった。

2.7.6.3.8.4 その他の安全性評価項目（Part 2）

臨床検査値のほとんどのパラメータは中央値のベースラインからの変化は小さく，平均値又は中央値の経時変化に関して，臨床的に意味のある傾向は認められなかった。治療期における平均値及び中央値のベースライン値からの変化に関して，リパーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ，クレアチニン，アルカリホスファターゼ値及び尿検査の pH で増加，C 反応性タンパクで減少が認められた。リン酸塩値の平均値又は中央値のベースラインからの増加はわずかであり，休薬・減量基準に従いコントロールされていたと考えられる。

バイタルサインの平均値に臨床的に重要な変化はみられなかった。

胃癌コホートにおいて，>480 msec の QTcF の延長が認められた被験者はなかった。QTcF のベースライン値から>30 msec 及び>60 msec の延長は 2 例（20.0%）及び 1 例（10.0%）に認められた。1 例（10.0%）に QTcF の>450 msec の延長が認められた。胆管癌コホートにおいて QTcF のベースライン値から>30 msec 及び>60 msec の延長は 2 例（33.3%）及び 1 例（16.7%）に認められた。QTcF の>450 msec，>480 msec 及び>500 msec の延長は 2 例（33.3%），1 例（16.7%）及び 1 例（16.7%）に認められた。

胃癌コホートにおいて，ECOG-PS は，ベースライン時には 0（5 例，50.0%）又は 1（5 例，50.0%），中止時には 0（2 例，33.3%），1（2 例，33.3%），2（1 例，16.7%）又は 4（1 例，16.7%）であった。胆管癌コホートにおいて，ECOG-PS は，ベースライン時には 0（3 例，50.0%）又は

1（3 例，50.0%），中止時には 0（2 例，50.0%），1（1 例，25.0%）又は 3（1 例，25.0%）であった。

胃癌コホートにおいて矯正視力の明らかな低下は認められなかった。胆管癌コホートにおいて，3 例に矯正視力の低下が認められ，MedDRA SOC 眼障害にコード化される 3 件の有害事象に関連した。3 件の有害事象のうち，2 件は治験薬との因果関係ありと判断され，1 件は治験薬の休薬に至った。いずれの有害事象も回復又は改善した。

2.7.6.3.9 結論

Part 1 において，180 mg 群の 1 例に DLT（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）が認められた。MTD は決定されず，安全性，薬物動態及び PD マーカーのデータに基づき，Part 2 における本薬の推奨用量は 140 mg 1 日 1 回と決定された。

Part 2 において，本薬の 140 mg QD 投与は，規定の減量・休薬基準に従うことにより，忍容かつ管理可能な安全性プロファイルが示され，*FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者及び *FGFR2* 遺伝子増幅又は FGFR2 タンパクの高発現が確認された胃癌患者において，臨床的な効果が示唆された。Part 2 における有効性及び安全性の結果に基づき，次相以降における本薬単剤での推奨用量は 140 mg と決定された。

2.7.6.4 201 試験（国際共同第 2 相試験）

……（添付資料 5.3.5.2.2）

2.7.6.4.1 治験方法

表 2.7.6.4-1　治験方法の概略（201 試験）

治験実施計画書番号：E7090-J000-201
治験課題名：A Multicenter, Open-Label, Phase 2 Trial of E7090 in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma With *FGFR2* Gene Fusion
目的： 主要目的 • ゲムシタビン併用化学療法後の *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者を対象に独立画像判定（IIR）に基づいてタスルグラチニブの客観的奏効率（ORR）を評価する 副次目的 • タスルグラチニブを投与した際の無増悪生存期間（PFS）を IIR に基づき評価する • タスルグラチニブを投与した際の全生存期間（OS）を評価する • タスルグラチニブの抗腫瘍効果（奏効期間［DOR］，奏効到達期間［TTR］，病勢コントロール率［DCR］，臨床的有用率［CBR］）を IIR に基づき評価する • タスルグラチニブの安全性を評価する • タスルグラチニブの薬物動態（PK）プロファイルを評価する 探索的な目的 • タスルグラチニブ投与による有効性（ORR，PFS，DOR，TTR，DCR，CBR）を主治医判定に基づき評価する
治験デザイン： 本治験は，ゲムシタビン併用化学療法後の切除不能進行性又は転移性の *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者を対象としたタスルグラチニブの多施設共同，非盲検，第 2 相試験である。本試験では，*FGFR2* 融合遺伝子を有する被験者におけるタスルグラチニブの有効性及び安全性を評価した。 全ての選択基準を満たし，除外基準に抵触しない被験者約 60 例を組み入れ，タスルグラチニブの 140 mg を 1 日 1 回（QD）連続経口投与した。 中国人における PK プロファイルを評価するため，約 12 例の中国人被験者による PK sub-study を実施した。 主要解析のためのデータカットオフは，全ての被験者が Cycle 6 の評価及び Week 24 の腫瘍評価を終了した場合，又は Cycle 6 の前に中止した場合に実施した。本治験は，治療前期，治療期，拡張期の 3 期から構成される。 治療前期 治療前期は，スクリーニング 1，スクリーニング 2 及びベースライン評価で構成される。スクリーニング 1 において，腫瘍検体を提出可能な被験者は中央測定機関にて *FGFR2* 融合遺伝子検出キット（fluorescence in situ hybridization［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場合は治験依頼者と協議の上，判断することとした。*FGFR2* 融合遺伝子が確認された後，スクリーニング 2 を実施しその他の適格性を確認した。 治療期 治療期は，Cycle 1 の治験薬初回投与から開始し，データカットオフ時まで 28 日間/サイクルのタスルグラチニブ 140 mg の QD 継続経口投与から成る。被験者は，IIR による病勢の進行の確定（治験責任医師の判断により緊急の安全性懸念がある場合又は次治療の必要性がある場合は除く），許容

表 2.7.6.4-1　治験方法の概略（201 試験）

されない毒性発現，被験者の要望，同意撤回，又は治験依頼者による治験中止まで，治験薬の投与を継続することとした。 フォローアップ期は中止時検査後に速やかに開始した。治験薬最終投与後 30 日以内に最終観察を実施することとした。被験者の状態悪化により早急に他の抗がん剤等を開始する必要がある場合，治験薬最終投与後 30 日間を経過する前に最終観察を実施できることとした。全ての有害事象は最終来院時（治験薬最終投与から 30 日後）又は回復する（いずれか早い方）まで追跡調査を行った。全被験者の生存状況の追跡調査は，同意撤回又は治験依頼者が生存状況の追跡調査を中止しない限り，中止時から 12 週間ごとに実施した。生存状況の追跡調査は，最後の被験者の登録から 2 年後に終了することとした。 拡張期 主要解析のためのデータカットオフ後，投与継続中の被験者は治験薬投与を継続可能であった。治験中の評価は，主要解析のためのデータカットオフ後のスケジュールに従い，実施した。 拡張期の治療期は，28 日間/サイクルのタスルグラチニブの継続経口投与から成る。被験者は，IIR による病勢の進行の確定（治験責任医師の判断により緊急の安全性懸念がある場合又は次治療の必要性がある場合は除く），許容されない毒性発現，被験者の要望，同意撤回，又は治験依頼者による治験中止まで，治験薬の投与を継続した。 拡張期のフォローアップ期は中止時検査後から開始した。治験薬最終投与後 30 日以内に最終観察を実施した。被験者の状態の悪化により早急に他の抗がん剤等を開始する必要がある場合，治験薬最終投与後 30 日間を経過する前に最終観察を実施できることとした。全ての有害事象は最終来院時（治験薬最終投与から 30 日後）又は回復する（いずれか早い方）まで追跡調査を行った。全被験者の生存状況の追跡調査は，同意撤回又は治験依頼者が生存状況の追跡調査を中止しない限り，中止時から 12 週間ごとに実施した。生存状況の追跡調査は，最後の被験者の登録から 2 年後に終了することとした。
対象： 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 20 歳以上の男性又は女性。中央測定機関又は同等の FISH 検査にて *FGFR2* 融合遺伝子が確認され，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のある切除不能進行性又は転移性の患者。RECIST 1.1 に基づく測定可能病変を 1 つ以上有し，治験実施計画書で定義した適切な肝機能，骨髄機能，血液凝固機能及び腎機能を有し，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（PS）スコアが 0～1 の被験者を対象とした。
投与量，投与方法，投与期間： <u>投与法</u> タスルグラチニブ 140 mg を 28 日サイクルで 1 日 1 回経口投与した。使用する治験薬は 35 mg 錠とした。 <u>投与スケジュール</u> タスルグラチニブは朝食の 2 時間以上後に投与し，投与後 1 時間は摂食禁止とした。 <u>投与期間</u> タスルグラチニブは被験者の中止基準に該当するまで継続した。 <u>被験者の中止基準</u>： (1)被験者より治験参加継続拒否の申し出あるいは同意撤回があった場合 (2)有害事象の発現を認め，治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を困難と判断した場合 (3)被験者が妊娠した場合 (4)RECIST 1.1 に基づく病勢進行が IIR により認められた場合（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及び治験依頼者が判断した場合は除く） (5)治験責任医師又は治験分担医師が，治験の中止を適切と判断した場合

表 2.7.6.4-1　治験方法の概略（201 試験）

評価項目：

有効性

腫瘍反応の客観的な測定値を観察し，記録した。腫瘍評価（標的病変，非標的病変，新病変の有無）は RECIST 1.1 に基づき，CT/MRI により 8 週ごと，中止時及び臨床的に必要な場合に実施した。生存状況の追跡調査は，最後の被験者の登録から 2 年後に終了することとした。

バイオマーカー評価

スクリーニング 1 において腫瘍の *FGFR2* 融合遺伝子の検出のため，文書で同意した被験者の腫瘍検体（ホルマリン固定パラフィン包埋）を中央測定機関に提出する。

薬物動態

タスルグラチニブ及び代謝物 M2 の血漿中濃度（全ての被験者）

安全性

全ての有害事象と重篤な有害事象をモニタリング，記録し，安全性評価を行った。血液学的検査，血液生化学検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，ECOG-PS，身体的検査，眼科検査を実施した。有害事象の重症度は CTCAE v4.03 を用いて Grade 判定を行った。

12 誘導ホルター心電図記録を用いた高精度 QTcF 分析は，PK sub-study の被験者において Day 1 及び Day 8 の投与前から投与後 24 時間（Day 2 及び Day 9）に，PK sub-study の被験者を除く全ての被験者において Day 1 及び Day 8 の投与前から投与後 1～4 時間の PK 測定前に実施した。

日本のみ：外部専門家から有害事象マネジメントについての助言取得，若しくは追加評価のために，治験依頼者から当該資料を要求された場合には，匿名化の上，皮膚又は眼の有害事象の写真及び/又は画像のコピーを被験者の医療記録に保管し，提供することとした。

解析方法：

主要エンドポイント

本治験の主要エンドポイントは RECIST 1.1 に基づく IIR により評価された客観的奏効率（ORR）である。ORR は，最良総合効果（BOR）が完全寛解（CR）又は部分寛解（PR）の被験者の割合と定義した。本治験における CR 及び PR は，少なくとも 4 週後の次の効果判定による確定を必要とした。

副次エンドポイント

- PFS は，初回投与日から RECIST 1.1 に基づく IIR による病勢の進行又は死亡（いずれか早い方）までの期間と定義した。PFS の打ち切りルールは FDA のガイダンス（2018）に従った
- DOR は，RECIST 1.1 に基づく IIR による CR 又は PR が最初に記録された日から病勢の進行又は死因を問わない死亡日まで（いずれか早い方）までの期間とした
- TTR は，治験薬の初回投与日から RECIST 1.1 に基づく IIR による最初の CR 又は PR までの期間と定義した
- OS は，初回投与日から死因を問わない死亡日までの期間と定義した。追跡不能又は生存している被験者については，OS は最終生存確認日で打ち切りとした
- DCR は，RECIST 1.1 に基づき IIR により BOR が CR，PR 又は安定（SD）と評価された被験者の割合と定義した。BOR を SD とするには効果判定が初回投与日から 7 週間以上経過してから観察されなければならない
- CBR は，RECIST 1.1 に基づき IIR により BOR が CR，PR 又は長期 SD（dSD，SD 期間≥23 週）の被験者の割合と定義した

探索的なエンドポイント

探索的エンドポイントは，RECIST 1.1 に基づく医師判定による ORR，PFS，DOR，TTR，DCR 及び CBR である。定義は IIR と同様である。

表 2.7.6.4-1　治験方法の概略（201 試験）

安全性エンドポイント 安全性エンドポイントは，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，体重，12 誘導心電図，ECOG-PS 及び眼科検査結果とした。 薬物動態エンドポイント 血漿中のタスルグラチニブ及び M2 の PK プロファイルとした。 解析対象集団 Full Analysis Set（FAS）はタスルグラチニブを 1 回以上投与した被験者の集団とした。FAS は全ての有効性解析に用いた。 安全性解析対象集団はタスルグラチニブを 1 回以上投与した被験者の集団とした。 薬物動態解析対象集団はタスルグラチニブが 1 回以上投与され，一つ以上の薬物動態パラメータを算出することが可能なデータを有する被験者の集団とした。 有効性の解析 有効性解析は FAS を用いて実施した。本治験の主要目的として，RECIST 1.1 による IIR による腫瘍評価に基づき，BOR を要約し ORR 及びその両側 90%信頼区間を算出した。信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。記述的な目的として ORR の 95%信頼区間も示した。 投与後の標的病変の径和のベースラインからの変化率について，nadir（すなわち最大腫瘍縮小）時における Waterfall plot を作成した。 PFS，DOR，TTR 及び OS について Kaplan-Meier 法を用いて要約し経時的にプロットした。DCR，CBR 及びそれらの 95%信頼区間を示した。 薬物動態の解析 PK sub-study の被験者では，血漿中タスルグラチニブ及び M2 濃度を用い，ノンコンパートメント解析により C_{max}，t_{max} 及び AUC を含む PK パラメータを算出した。
被験者数： 計画時：約 60 例 投与例：63 例
実施施設： 多施設共同，56 施設，日本及び中国
実施期間： 2020 年 1 月 22 日～実施中（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

2.7.6.4.2 結果

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

本治験では，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（fluorescence in situ hybridization［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%）が治験中止に至った。主な中止理由は疾患進行（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。

2.7.6.4.3 解析対象集団

全ての投与例（63 例［日本人 28 例，中国人 35 例］）が FAS，安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に含まれた。

2.7.6.4.4 被験者背景

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。

肝内の原発腫瘍の位置は，肝内胆管癌（61 例，96.8%）及び肝門部領域胆管癌（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。

2.7.6.4.5 治験薬の暴露状況

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。

日本人集団における投与期間の中央値は 4.55 ヵ月（範囲：0.2～26.0），被験者あたりの総投与量の中央値は 15295.0 mg（範囲：700～59360）であった。被験者あたりの用量強度の中央値は 113.92 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 81.37%（範囲：39.4%～100.0%）であった。

中国人集団における投与期間の中央値は 6.21 ヵ月（範囲：1.4～17.5），被験者あたりの総投与量の中央値は 24010.0 mg（範囲：5740～73920）であった。被験者あたりの用量強度の中央値は 119.16 mg/day（範囲：76.8～140.0），相対用量強度（実投与量/計画用量）の中央値は 85.11%（範囲：54.8%～100.0%）であった。

2.7.6.4.6 薬物動態の結果

PK sub-study の中国人被験者では，血漿中タスルグラチニブの t_{max}（中央値）は初回投与後及び定常状態において，それぞれ 3.04 時間及び 4.04 時間であり，M2 の t_{max}（中央値）は初回投与後及び定常状態いずれも 5.00 時間であった。PK sub-study の中国人被験者における初回投与後のタスルグラチニブの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$（平均値）はそれぞれ 138 ng/mL 及び 1170 ng•h/mL，M2 の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$（平均値）はそれぞれ 83.8 ng/mL 及び 932 ng•h/mL であった。定常状態におけるタスルグラチニブの $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{(0\text{-}\tau)}$（平均値）はそれぞれ 141 ng/mL 及び 1760 ng•h/mL，M2 の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{(0\text{-}\tau)}$（平均値）はそれぞれ 70.6 ng/mL 及び 1060 ng•h/mL であった。タスルグラチニブに対する M2 の AUC 比（平均値）は初回投与後及び定常状態において，それぞれ 89.3%及び 76.0%であった。タスルグラチニブ及び M2 の AUC に基づいた累積係数（平均値）は，それぞれ 1.70 及び 1.46 であった。タスルグラチニブ 140 mg を 1 日 1 回反復投与した際に，日本人及び中国人におけるタスルグラチニブ及び M2 の血漿中トラフ濃度は投与 8 日目までに定常状態に達した。タスルグラチニブ及び M2 の血漿中トラフ濃度は日本人と中国人で類似していた。

2.7.6.4.7 有効性の結果

2.7.6.4.7.1 RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく客観的奏効率（主要評価項目）

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 週後の次の効果判定による確定を必要とした。

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。

2.7.6.4.7.2 RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく無増悪生存期間（副次評価項目）

全体（63 例）で，49 例（77.8%）が PD，2 例（3.2%）が死亡によりイベント例となった。PFS の中央値は 5.4 ヵ月（95%信頼区間：3.7，5.6）であった。

2.7.6.4.7.3 RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく奏効期間（副次評価項目）

全体で最良総合効果が 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進行なし）となった。奏効期間の中央値は 5.6 ヵ月（95%信頼区間：3.7，9.3）であった。

2.7.6.4.7.4 RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく奏効到達期間（副次評価項目）

全体で最良総合効果が PR であった奏効例（19 例）において，奏効到達期間の中央値は 1.87 ヵ月（四分位範囲：1.77，2.10）であった。

2.7.6.4.7.5 RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく病勢コントロール率及び臨床的有用率（副次評価項目）

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。

2.7.6.4.7.6 全生存期間（副次評価項目）

全体（63 例）において，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。OS の中央値は 13.1 ヵ月（95%信頼区間：10.8，17.4）であった。

2.7.6.4.8 安全性の結果

有害事象の概要を表 2.7.6.4-2 に示した。

63 例全例（100%）に有害事象，61 例（96.8%）に副作用が発現した。Grade 3 以上の有害事象は 35 例（55.6%），Grade 3 以上の副作用は 18 例（28.6%）に発現した。重篤な有害事象は 22 例（34.9%），死亡に至った有害事象は 4 例（6.3%）に報告されたが，いずれも本薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は 6 例（9.5%）に認められた。治験薬の減量及び休薬に至った有害事象は，それぞれ 35 例（55.6%）及び 31 例（49.2%）に認められた。

全ての有害事象及び副作用をそれぞれ付録 2.7.6.4.1 及び付録 2.7.6.4.2 に示した。

表 2.7.6.4-2　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（201 試験）

	Japanese (N=28) n (%)	Chinese (N=35) n (%)	Overall (N=63) n (%)
Subjects with Any TEAEs	28 (100.0)	35 (100.0)	63 (100.0)
Subjects with Any Treatment-Related TEAEs	26 (92.9)	35 (100.0)	61 (96.8)
Subjects with Any TEAE Worst CTCAE Grade of >= 3	17 (60.7)	18 (51.4)	35 (55.6)
Subjects with Any Treatment-Related TEAE Worst CTCAE Grade of >= 3	7 (25.0)	11 (31.4)	18 (28.6)
Subjects with Any Serious TEAEs [a]	11 (39.3)	11 (31.4)	22 (34.9)
Subjects with Any Fatal TEAEs	3 (10.7)	1 (2.9)	4 (6.3)
Subjects with Any Non-Fatal Serious TEAEs	11 (39.3)	10 (28.6)	21 (33.3)
Subjects with Any Serious Treatment-Related TEAEs [a]	2 (7.1)	4 (11.4)	6 (9.5)
Subjects with Any Treatment-Related Fatal TEAEs	0	0	0
Subjects with Any Treatment-Related Non-Fatal Serious TEAEs	2 (7.1)	4 (11.4)	6 (9.5)
Subjects with TEAEs Leading to Study Drug Dose Adjustment [a]			
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal	2 (7.1)	4 (11.4)	6 (9.5)
TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	16 (57.1)	19 (54.3)	35 (55.6)
TEAEs Leading to Study Drug Interruption	13 (46.4)	18 (51.4)	31 (49.2)
Subjects with Treatment-Related TEAEs Leading to Study Drug Dose Adjustment [a]			
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal	0	3 (8.6)	3 (4.8)
TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	16 (57.1)	18 (51.4)	34 (54.0)
TEAEs Leading to Study Drug Interruption	6 (21.4)	12 (34.3)	18 (28.6)

Percentages are based on the total number of subjects in the relevant treatment group.
TEAE is defined as an AE that emerged during time from the first dose of study drug to 30 days following the last dose of study, having been absent at pretreatment (Baseline) or 1)Reemerged during treatment, having been present at pretreatment (Baseline) but stopped before treatment, or 2)Worsened in severity during treatment relative to the pretreatment state, when the AE was continuous. MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression', 'Malignant Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' will be excluded from TEAE summary tables, if not related to the study drug.
a: For each row category, a subject with two or more adverse events in that category is counted only once. Subject may be counted in multiple category.
Adverse Events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03.
AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.
（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3.1.2.1.1 及び Table 14.3.1.2.1.2 を引用）

2.7.6.4.8.1 主な有害事象及び副作用

全体で 10%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.4-3 に示した。

全体で発現率の高い（発現率 20%以上の）有害事象は，高リン血症（81.0%，51 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群（44.4%，28 例），下痢（36.5%，23 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（31.7%，20 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（28.6%，18 例），口内炎（25.4%，16 例），口内乾燥，発熱及び爪囲炎（各 22.2%，14 例），角膜炎，血中アルカリホスファターゼ増加，血中クレアチニン増加及びリパーゼ増加（各 20.6%，13 例）であった。

全体で発現率の高い（発現率 20%以上の）副作用は，高リン血症（81.0%，51 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群（44.4%，28 例），下痢（31.7%，20 例），爪囲炎及び口内炎（各 22.2%，14 例）であった。

表 2.7.6.4-3　全体で発現率 10%以上の有害事象（安全性解析対象集団）（201 試験）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Japanese (N=28) n (%)		Chinese (N=35) n (%)		Overall (N=63) n (%)	
	Overall	Grade ≥3	Overall	Grade ≥3	Overall	Grade ≥3
Subjects with Any TEAEs	28 (100.0)	17 (60.7)	35 (100.0)	18 (51.4)	63 (100.0)	35 (55.6)
眼障害						
角膜炎	8 (28.6)	0	5 (14.3)	0	13 (20.6)	0
ドライアイ	6 (21.4)	1 (3.6)	3 (8.6)	0	9 (14.3)	1 (1.6)
角膜上皮欠損	1 (3.6)	0	7 (20.0)	1 (2.9)	8 (12.7)	1 (1.6)
眼球乾燥症	0	0	8 (22.9)	0	8 (12.7)	0
黄斑浮腫	5 (17.9)	0	2 (5.7)	0	7 (11.1)	0
胃腸障害						
下痢	12 (42.9)	0	11 (31.4)	0	23 (36.5)	0
口内炎	14 (50.0)	1 (3.6)	2 (5.7)	0	16 (25.4)	1 (1.6)
口内乾燥	6 (21.4)	0	8 (22.9)	0	14 (22.2)	0
便秘	4 (14.3)	0	4 (11.4)	0	8 (12.7)	0
悪心	8 (28.6)	0	0	0	8 (12.7)	0
嘔吐	5 (17.9)	0	3 (8.6)	0	8 (12.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	10 (35.7)	0	4 (11.4)	0	14 (22.2)	0
感染症および寄生虫症						
爪囲炎	11 (39.3)	0	3 (8.6)	0	14 (22.2)	0
臨床検査						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (21.4)	1 (3.6)	14 (40.0)	1 (2.9)	20 (31.7)	2 (3.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (14.3)	1 (3.6)	14 (40.0)	1 (2.9)	18 (28.6)	2 (3.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (10.7)	1 (3.6)	10 (28.6)	1 (2.9)	13 (20.6)	2 (3.2)
血中クレアチニン増加	5 (17.9)	0	8 (22.9)	0	13 (20.6)	0
リパーゼ増加	8 (28.6)	3 (10.7)	5 (14.3)	2 (5.7)	13 (20.6)	5 (7.9)
好中球数減少	3 (10.7)	0	7 (20.0)	2 (5.7)	10 (15.9)	2 (3.2)
白血球数減少	1 (3.6)	0	9 (25.7)	1 (2.9)	10 (15.9)	1 (1.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (14.3)	3 (10.7)	5 (14.3)	2 (5.7)	9 (14.3)	5 (7.9)
血小板数減少	1 (3.6)	0	6 (17.1)	1 (2.9)	7 (11.1)	1 (1.6)
代謝および栄養障害						
高リン血症	21 (75.0)	2 (7.1)	30 (85.7)	1 (2.9)	51 (81.0)	3 (4.8)
食欲減退	7 (25.0)	1 (3.6)	2 (5.7)	0	9 (14.3)	1 (1.6)
低ナトリウム血症	0	0	8 (22.9)	3 (8.6)	8 (12.7)	3 (4.8)
高カルシウム血症	2 (7.1)	0	5 (14.3)	2 (5.7)	7 (11.1)	2 (3.2)
高尿酸血症	3 (10.7)	0	4 (11.4)	0	7 (11.1)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	4 (14.3)	0	3 (8.6)	1 (2.9)	7 (11.1)	1 (1.6)

表 2.7.6.4-3　全体で発現率 10%以上の有害事象（安全性解析対象集団）（201 試験）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Japanese (N=28) n (%)		Chinese (N=35) n (%)		Overall (N=63) n (%)	
	Overall	Grade ≥3	Overall	Grade ≥3	Overall	Grade ≥3
神経系障害						
味覚不全	9 (32.1)	0	2 (5.7)	0	11 (17.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻出血	5 (17.9)	0	4 (11.4)	0	9 (14.3)	0
皮膚および皮下組織障害						
手掌・足底発赤知覚不全症候群	14 (50.0)	2 (7.1)	14 (40.0)	0	28 (44.4)	2 (3.2)
爪変色	4 (14.3)	0	8 (22.9)	0	12 (19.0)	0
爪甲剥離症	7 (25.0)	0	5 (14.3)	0	12 (19.0)	0
爪床出血	7 (25.0)	0	3 (8.6)	0	10 (15.9)	0
脱毛症	4 (14.3)	0	4 (11.4)	0	8 (12.7)	0
爪甲脱落症	2 (7.1)	0	5 (14.3)	0	7 (11.1)	0

Percentages are based on the total number of subjects in the relevant treatment group.
TEAE is defined as an AE that emerged during time from the first dose of study drug to 30 days following the last dose of study, having been absent at pretreatment (Baseline) or 1)Reemerged during treatment, having been present at pretreatment (Baseline) but stopped before treatment, or 2)Worsened in severity during treatment relative to the pretreatment state, when the AE was continuous. MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression', 'Malignant Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' will be excluded from TEAE summary tables, if not related to the study drug.
Subject with two or more Adverse Events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 26.0.
AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.
（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3.1.2.3.1 を引用）

2.7.6.4.8.2 死亡及び重篤な有害事象

死亡に至った有害事象は，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。

重篤な有害事象は 63 例中 22 例（34.9%）に発現した。2 例以上に認められた重篤な有害事象は肝機能異常（3 例，4.8%），死亡及び癌疼痛（各 2 例，3.2%）であった。重篤な副作用は 6 例（9.5%）に発現した。2 例以上に認められた重篤な副作用はなかった。

2.7.6.4.8.3 投与中止，減量又は休薬に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 例（9.5%）に発現した。中止に至った有害事象は角膜上皮欠損，口内炎，多臓器機能不全症候群，肝機能異常，脳梗塞及び喀血（各 1 例）であり，2 例以上に発現した中止に至った有害事象はなかった。投与中止に至った副作用は，角膜上皮欠損，口内炎，喀血（各 1 例，1.6%）であった。

治験薬の減量に至った有害事象は 35 例（55.6%）に発現した。2 例以上に発現し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（8 例，12.7%），高リン血症，爪囲炎（各 4 例，6.3%），角膜上皮欠損，角膜炎，網膜剥離，下痢（各 3 例，4.8%），角膜混濁，霧視，口内炎，爪床出血，爪痛，爪甲剥離症（各 2 例，3.2%）であり，全て副作用であった。

休薬に至った有害事象は 31 例（49.2%）に認められた。2 例以上に発現した休薬に至った有害

事象は，悪心，口内炎及び発熱（各 3 例，4.8%），角膜混濁，網膜下液，COVID-19，血小板数減少，食欲減退，爪甲剥離症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 2 例，3.2%）であった。2 例以上に認められた休薬に至った副作用は，口内炎（3 例，4.8%），角膜混濁，網膜下液，爪甲剥離症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 2 例，3.2%）であった。

2.7.6.4.9 結論

FGFR2 融合遺伝子を有する胆管癌患者に対して，ORR は 30.2%（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。安全性に関しては，本薬の投与により発現する「高リン血症」，「眼障害」及び「皮膚障害」に注意が必要なものの，定期的な検査による観察を行い，適切な支持療法や休薬，減量等の処置を行うことにより管理可能であった。

2.7.6.5 付録

付録 2.7.6.1.1　SOC/PT 別の有害事象発現率（002 試験）
付録 2.7.6.1.2　SOC/PT 別の副作用発現率（002 試験）
付録 2.7.6.2.1.1 SOC/PT 別の有害事象発現率（003 試験，Part A）
付録 2.7.6.2.1.2 SOC/PT 別の有害事象発現率（003 試験，Part B）
付録 2.7.6.2.1.3 SOC/PT 別の有害事象発現率（003 試験，Part C）
付録 2.7.6.2.2.1 SOC/PT 別の副作用発現率（003 試験，Part A）
付録 2.7.6.2.2.2 SOC/PT 別の副作用発現率（003 試験，Part B）
付録 2.7.6.2.2.3 SOC/PT 別の副作用発現率（003 試験，Part C）
付録 2.7.6.3.1.1 SOC/PT 別の有害事象発現率（101 試験，Part 1）
付録 2.7.6.3.1.2 SOC/PT 別の有害事象発現率（101 試験，Part 2）
付録 2.7.6.3.2.1 SOC/PT 別の副作用発現率（101 試験，Part 1）
付録 2.7.6.3.2.2 SOC/PT 別の副作用発現率（101 試験，Part 2）
付録 2.7.6.4.1　SOC/PT 別の有害事象発現率（201 試験）
付録 2.7.6.4.2　SOC/PT 別の副作用発現率（201 試験）

付録2.7.6.1.1　SOC/PT別の有害事象発現率（002試験）

Protocol Reference: E7090-E044-002
Population: Safety

Preferred Term	35-mg [^{14}C]E7090 (N = 8) nS (%)
Overall	4 (50.0%)
味覚不全	2 (25.0%)
浮動性めまい	1 (12.5%)
軟便	1 (12.5%)
血便排泄	1 (12.5%)
悪心	1 (12.5%)

nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23.0.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after dosing, or started prior to dosing and increased in severity after dosing, up to 30 days after the last treatment.

付録2.7.6.1.2　SOC/PT別の副作用発現率（002試験）

Protocol Reference: E7090-E044-002
Population: Safety

Preferred Term	35-mg [^{14}C]E7090 (N = 8) nS (%)
Overall	3 (37.5%)
味覚不全	2 (25.0%)
軟便	1 (12.5%)
悪心	1 (12.5%)

nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23.0.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after dosing, or started prior to dosing and increased in severity after dosing, up to 30 days after the last treatment.

付録2.7.6.2.1.1
SOC/PT 別の有害事象発現率（003試験）
Safety Analysis Set
Part A

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Fasted (N=14) n (%)	Fed (N=13) n (%)	Overall (N=14) n (%)
Subjects with Any TEAEs	3 (21.4)	1 (7.7)	4 (28.6)
眼障害	1 (7.1)	0	1 (7.1)
アレルギー性結膜炎	1 (7.1)	0	1 (7.1)
眼瞼紅斑	1 (7.1)	0	1 (7.1)
眼瞼腫脹	1 (7.1)	0	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.1)	0	1 (7.1)
発熱	1 (7.1)	0	1 (7.1)
神経系障害	1 (7.1)	0	1 (7.1)
頭痛	1 (7.1)	0	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (7.7)	1 (7.1)
鼻出血	0	1 (7.7)	1 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (7.1)	0	1 (7.1)
皮脂欠乏性湿疹	1 (7.1)	0	1 (7.1)

Percentages are based on the number of treated subjects in relevant header columns for each treatment and the number of Safety Analysis Set for overall.
TEAE = treatment-emergent adverse event.
TEAEs are summarized under the most recently administered treatment.
A subject with two or more Adverse Events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 24.0.

付録2.7.6.2.1.2
SOC/PT 別の有害事象発現率（003試験）
Safety Analysis Set
Part B

MedDRA System Organ Class Preferred Term	E7090 alone (N=14) n (%)	Rabeprazole alone (N=14) n (%)	E7090 + Rabeprazole (N=14) n (%)	Overall (N=14) n (%)
Subjects with Any TEAEs	2 (14.3)	0	2 (14.3)	4 (28.6)
胃腸障害	2 (14.3)	0	1 (7.1)	3 (21.4)
便秘	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
下痢	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
硬便	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
関節痛	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)

Percentages are based on the number of treated subjects in relevant header columns for each treatment and the number of Safety Analysis Set for overall.
TEAE = treatment-emergent adverse event.
TEAEs were assigned to E7090 alone if onset was on or after the dose of E7090 on Day 1 but before the first dose of rabeprazole on Day 7.
TEAEs were assigned to rabeprazole alone if onset was on or after the first dose of rabeprazole on Day 7 but before the dose of E7090 + rabeprazole on Day 11.
TEAEs were assigned to E7090 + rabeprazole if onset was on or after the dose of E7090 + rabeprazole on Day 11 but before the end of the study.
A subject with two or more Adverse Events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 24.0.

付録2.7.6.2.1.3
SOC/PT 別の有害事象発現率（003試験）
Safety Analysis Set
Part C

MedDRA System Organ Class Preferred Term	E7090 alone (N=14) n (%)	Rifampin alone (N=14) n (%)	E7090 + Rifampin (N=14) n (%)	Overall (N=14) n (%)
Subjects with Any TEAEs	1 (7.1)	4 (28.6)	2 (14.3)	4 (28.6)
胃腸障害	1 (7.1)	1 (7.1)	0	2 (14.3)
下痢	1 (7.1)	1 (7.1)	0	2 (14.3)
腹痛	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.1)	0	1 (7.1)	1 (7.1)
熱感	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
発熱	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
感染症および寄生虫症	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
鼻炎	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
臨床検査	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
尿中蛋白陽性	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
代謝および栄養障害	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
食欲減退	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
四肢痛	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)

Percentages are based on the number of treated subjects in relevant header columns for each treatment and the number of Safety Analysis Set for overall.
TEAE = treatment-emergent adverse event.
TEAEs were assigned to E7090 alone if onset was on or after the dose of E7090 on Day 1 but before the first dose of rifampin on Day 7.
TEAEs were assigned to rifampin alone if onset was on or after the first dose of rifampin on Day 7 but before the dose of E7090 + rifampin on Day 13.
TEAEs were assigned to E7090 + rifampin if onset was on or after the dose of E7090 + rifampin on Day 13 but before the end of the study.
A subject with two or more Adverse Events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 24.0.

付録2.7.6.2.2.1
SOC/PT 別の副作用発現率（003試験）
Safety Analysis Set
Part A

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Fasted (N=14) n (%)	Fed (N=13) n (%)	Overall (N=14) n (%)
Subjects with Any Treatment-Related TEAEs	2 (14.3)	0	2 (14.3)
眼障害	1 (7.1)	0	1 (7.1)
アレルギー性結膜炎	1 (7.1)	0	1 (7.1)
眼瞼紅斑	1 (7.1)	0	1 (7.1)
眼瞼腫脹	1 (7.1)	0	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.1)	0	1 (7.1)
発熱	1 (7.1)	0	1 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (7.1)	0	1 (7.1)
皮脂欠乏性湿疹	1 (7.1)	0	1 (7.1)

Percentages are based on the number of treated subjects in relevant header columns for each treatment and the number of Safety Analysis Set for overall.
TEAE = treatment-emergent adverse event.
TEAEs are summarized under the most recently administered treatment.
A subject with two or more Adverse Events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 24.0.