2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法：「参考文献」の項

2.7.2 臨床薬理試験：「参考文献」の項

2.7.3 臨床的有効性：「参考文献」の項

2.7.4 臨床的安全性：「参考文献」の項

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 2
全臨床試験一覧表 2
2.7.6.1 海外臨床第1相試験（42756493EDI1002，参考資料：5.3.1.1.1） 11
2.7.6.2 海外臨床第1相試験（42756493EDI1006，参考資料：5.3.1.1.2） 16
2.7.6.3 海外臨床第1相試験（42756493EDI1003，参考資料：5.3.1.2.1） 21
2.7.6.4 海外臨床第1相試験（42756493EDI1004，参考資料：5.3.1.2.2） 26
2.7.6.5 海外臨床第1相試験（42756493EDI1005，参考資料：5.3.3.1.1） 30
2.7.6.6 海外臨床第1相試験（42756493EDI1001，評価資料：5.3.3.2.1-1及び5.3.3.2.1-2） 35
2.7.6.7 国内臨床第1相試験（42756493GAC1001，評価資料：5.3.3.2.2） 70
2.7.6.8 海外臨床第1/2a相試験（42756493HCC1001，参考資料：5.3.3.2.3） 83
2.7.6.9 海外臨床第1相試験（42756493EDI1008，参考資料：5.3.3.3.1） 90
2.7.6.10 海外臨床第1相試験（42756493EDI1007，参考資料：5.3.3.4.1） 98
2.7.6.11 海外臨床第1相試験（42756493NAP1001，参考資料：5.3.3.4.2） 108
2.7.6.12 国際共同第3相試験（42756493BLC3001 Cohort 1，評価資料：5.3.5.1.1-1） 115
2.7.6.13 国際共同第3相試験（42756493BLC3001 Cohort 2，評価資料：5.3.5.1.2-1） 151
2.7.6.14 海外臨床第2相試験（42756493BLC2001，評価資料：5.3.5.2.1-1及び5.3.5.2.1-3，参考資料：5.3.5.2.1-2） 195
2.7.6.15 海外臨床第2相試験（42756493BLC2001 Drug-Drug Interaction Substudy，参考資料：5.3.5.2.2） 252
2.7.6.16 海外臨床第1b/2相試験（42756493BLC2002，参考資料：5.3.5.2.3） 257
2.7.6.17 国際共同第2相試験（42756493CAN2002，参考資料：5.3.5.2.4） 265
2.7.6.18 海外臨床第2a相試験（42756493LUC2001，参考資料：5.3.5.2.5） 279

2.7.6 個々の試験のまとめ

全臨床試験一覧表

試験の種類（開発の相）	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況
PK 薬力学 安全性 （第 1 相）	42756493 EDI1002	5.3.1.1.1	主要目的 ・ 本薬（液剤）10 mg を単回経口投与後，JNJ-61818549（^{13}C 標識 JNJ-42756493）100 µg を単回静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを評価する。 ・ 本薬（錠剤及び液剤）10 mg をクロスオーバーで単回経口投与したときの錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価する。 副次目的 ・ 本薬の薬力学的バイオマーカーを評価する。 ・ 本薬（錠剤及び液剤）を空腹時に単回経口投与したとき，並びに JNJ-61818549 を単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	ランダム化，非盲検，2 期クロスオーバー，単施設，単回投与，PK 試験	被験薬 製剤 A：本薬（錠剤）10 mg を単回経口投与 対照薬 製剤 B：本薬（液剤）10 mg を単回経口投与し，その 2 時間後に JNJ-61818549 100 µg（^{13}C 標識 JNJ-42756493，静注液）を単回静脈内投与 被験者を 2 つの投与順序（AB，BA）のいずれかにランダムに割り付け，夜間絶食（10 時間以上）後に投与した。	8 例	健康成人	2 回	完了
PK 安全性 （第 1 相）	42756493 EDI1006	5.3.1.1.2	主要目的 ・ 本薬 9 mg を単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティへの食事の影響を評価する。 副次目的 ・ 空腹時又は食後に本薬 9 mg を単回経口投与したときの安全性を評価する。	単施設，ランダム化，非盲検，2 期クロスオーバー試験	被験薬 投与 A：本薬（錠剤）9 mg を空腹時に単回経口投与 対照薬 投与 B：本薬（錠剤）9 mg を食後に単回経口投与 被験者を 2 つの投与順序（AB，BA）のいずれかにランダムに割り付けた。	16 例	健康成人	2 回	完了

Confidential

試験の種類（開発の相）	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況
PK 安全性（第 1 相）	42756493 EDI1003	5.3.1.2.1	主要目的 ・ 本薬（錠剤及びカプセル剤）10 mg をクロスオーバーで単回経口投与したときの錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価する。 副次目的 ・ 本薬（錠剤及びカプセル剤）を経口投与したときの個々の PK パラメータを算出し，本薬の吸収モデルを確認する。 ・ 本薬（錠剤及びカプセル剤）を空腹時に単回経口投与したとき，並びに JNJ-61818549（^{13}C 標識 JNJ-42756493）を空腹時に単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	ランダム化，非盲検，2 期クロスオーバー，単施設，単回投与，PK 試験	被験薬 製剤 A：本薬（錠剤）10 mg を単回経口投与 対照薬 製剤 B：本薬（カプセル剤）10 mg を単回経口投与 製剤 C：JNJ-61818549 100 µg（^{13}C 標識 JNJ-42756493，静注液）を単回静脈内投与 被験者を 2 つの投与順序（AB，BA）のいずれかにランダムに割り付け，夜間絶食（10 時間以上）後に投与した。製剤 C は最初の本薬投与（製剤 A 又は B）の 2 時間後に投与した。	12 例	健康成人	2 回	完了
PK 安全性（第 1 相）	42756493 EDI1004	5.3.1.2.2	主要目的 ・ 本薬の現行の臨床試験用錠剤（製剤 A）と比較したときの，2 つのプロトタイプ錠剤（製剤 B 及び C）の相対的バイオアベイラビリティを評価する。 副次目的 ・ 本薬の各製剤の安全性及び忍容性を評価する。	非盲検，ランダム化，3 期クロスオーバー試験	被験薬 製剤 B：本薬 10 mg のプロトタイプ錠剤 I（粒子径 78 µm，フィルムコーティング錠）を単回経口投与 製剤 C：本薬 10 mg のプロトタイプ錠剤 II（粒子径 119 µm，フィルムコーティング錠）を単回経口投与 対照薬 製剤 A：本薬 10 mg の現行の臨床試験用錠剤（粒子径 17 µm，フィルムコーティング錠）を単回経口投与 被験者を 6 つの投与順序（ABC，BCA，CAB，ACB，BAC，CBA）のいずれかにランダムに割り付け，夜間絶食（10 時間以上）後に投与した。	12 例	健康成人	3 回	完了

Confidential

試験の種類（開発の相）	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況
PK 安全性 （第 1 相）	42756493 EDI1005	5.3.3.1.1	主要目的 ・ ^{14}C 標識した本薬 12 mg（液剤）を単回経口投与したときの本薬の吸収，代謝及び排泄経路を評価する。 副次目的 ・ 本薬の全般的な安全性を評価する。	単施設，非盲検，単回投与試験	被験薬 本薬 12 mg（^{14}C 標識した経口液剤）を単回経口投与	8 例	健康成人男性	1 回	完了
安全性 PK 薬力学 （第 1 相）	42756493 EDI1001	5.3.3.2.1-1 5.3.3.2.1-2	主要目的 ・ 本薬の RP2D を決定する（Part 1，用量漸増パート）。 ・ 特定の遺伝子異常を有する NSCLC，SCLC，乳癌及びその他固形腫瘍患者に対する RP2D での本薬の効果発現の可能性を検討する（Part 3 及び 4，用量拡大パート）。 副次目的 ・ 本薬の PK を評価する。 ・ 本薬の薬力学的バイオマーカー及び予測バイオマーカーを評価する。 ・ 特定の遺伝子異常を有する NSCLC，SCLC，乳癌及びその他固形腫瘍患者に本薬 RP2D を投与したときの奏効，PFS，DOR 及び安全性を評価する（Part 3 及び 4，用量拡大パート）。	非盲検，多施設共同，4 パート，first-in-human 試験	被験薬 Part 1：本薬（液剤又はカプセル剤）0.5，2，4，6，9 若しくは 12 mg を 1 日 1 回経口投与，又は 10 若しくは 12 mg の間欠投与（7 日間経口投与／7 日間休薬） Part 2：本薬（カプセル剤）6 又は 9 mg を 1 日 1 回（RP2D 又はそれ以下）経口投与 Part 3：本薬（カプセル剤）9 mg を 1 日 1 回経口投与 Part 4：本薬（カプセル剤）10 mg の間欠投与（7 日間経口投与／7 日間休薬）	187 例 Part 1：66 例 Part 2：11 例 Part 3：46 例 Part 4：64 例	難治性又は進行性の固形腫瘍又はリンパ腫患者	放射線画像に基づく疾患進行，臨床的進行，許容できない毒性発現，投与中止に至った合併症又は管理できない疾患関連事象の発現，被験者の妊娠，被験者による投与継続の拒否又は治験担当医師の判断による投与中止まで	完了
安全性 PK 薬力学 （第 1 相）	42756493 GAC1001	5.3.3.2.2	主要目的 ・ 日本人及びアジア人被験者を対象に，本薬の RP2D を決定する。 副次目的 ・ 本薬の PK を評価する。 ・ 本薬の薬力学的バイオマーカー及び予測バイオマーカーを評価する。 ・ 特定の遺伝子異常を有する腺癌（胃又は胃食道接合部）患者に本薬 RP2D を投与したときの ORR，DCR，PFS 及び DOR を評価する（Part 2，用量拡大パート）。	非盲検，多施設共同，2 パート，用量漸増／用量拡大試験	被験薬 本薬（カプセル剤）2，4 若しくは 6 mg を 1 日 1 回経口投与，又は 10 若しくは 12 mg の間欠投与（7 日間経口投与／7 日間休薬）	19 例（Part 1：用量漸増パートのみ実施）	難治性又は進行性の固形腫瘍又はリンパ腫患者	疾患進行，許容できない毒性発現，又は治験実施計画書に規定されたその他の投与中止理由に該当するまで	中止

試験の種類（開発の相）	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況
安全性 PK 薬力学 （第 1/2a 相）	42756493 HCC1001	5.3.3.2.3	主要目的 ・ 進行性 HCC 患者における本薬の安全で忍容可能な RP2D を決定する。 ・ FGF19 増幅遺伝子を有する進行性 HCC 患者に本薬 RP2D を投与したときの ORR を評価する。 副次目的 ・ 本薬の安全性，忍容性，PK，薬力学，予測バイオマーカー，TTP，PFS，DCR 及び DOR を評価する。	非盲検，多施設共同，2 パート試験	被験薬 Part 1：本薬（錠剤）8，10 又は 12 mg を間欠投与（7 日間経口投与／7 日間休薬），若しくは本薬 8 mg を 1 日 1 回連日投与 Part 2：本薬（錠剤）10 mg を間欠投与（7 日間経口投与／7 日間休薬），又は本薬 8 mg を 1 日 1 回連日投与	53 例	進行性 HCC 患者	疾患進行，許容できない毒性発現，又は治験実施計画書にて規定した本薬投与中止事由が認められるまで	完了
PK 安全性 （第 1 相）	42756493 EDI1008	5.3.3.3.1	主要目的 ・ 肝機能障害患者を対象に，本薬を単回経口投与したときの PK を肝機能正常被験者と比較検討する。 副次目的 ・ 肝機能障害患者及び肝機能正常被験者を対象に，本薬を単回経口投与したときの安全性を評価する。	非盲検，単回投与，非ランダム化試験	被験薬 本薬（錠剤）6 mg を空腹時に単回経口投与	全体：26 例 軽度及び中等度肝機能障害コホート：各 8 例 重度肝機能障害コホート：2 例 肝機能正常コホート：8 例	肝機能障害（軽度，中等度，重度）患者及び肝機能正常被験者	1 回	完了
PK 安全性 （第 1 相）	42756493 EDI1007	5.3.3.4.1	主要目的 ・ 本薬 4 mg を単回経口投与したときの PK に対する，フルコナゾール（CYP2C9 及び CYP3A の阻害薬）及びイトラコナゾール（CYP3A4 及び P-gp の阻害薬）の反復投与の影響を評価する。 副次目的 ・ 本薬 4 mg を単独若しくはフルコナゾール又はイトラコナゾールとの併用下で単回経口投与したときの安全性を評価する。	ランダム化，非盲検，並行群間，単施設，3 投与群，薬物相互作用試験	被験薬 投与群 B：フルコナゾール 400 mg（カプセル剤）を 1 日 1 回反復経口投与中に本薬 WBC（錠剤）4 mg を単回経口投与 投与群 C：イトラコナゾール 200 mg（カプセル剤）を 1 日 1 回反復経口投与中に本薬（錠剤）4 mg を単回経口投与 対照薬 投与群 A：本薬（錠剤）4 mg を単回経口投与	54 例	健康成人	投与群 A：28 日間 投与群 B：33 日間 投与群 C：33 日間	完了

試験の種類（開発の相）	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況
PK 安全性 （第 1 相）	42756493 NAP1001	5.3.3.4.2	主要目的 ・ 健康成人被験者に本薬 12 mg を単回経口投与したときの本薬の PK に対するカルバマゼピン（CYP3A4 の強力かつ CYP2C9 の弱い誘導薬）の反復投与の影響を評価する。 副次目的 ・ 健康成人被験者に本薬 12 mg を単独経口投与したとき，及びカルバマゼピン反復投与時に本薬 12 mg を単回経口投与したときの安全性を評価する。	非盲検，単一投与順序，薬物相互作用試験	被験薬 本薬（錠剤）：Day 1 及び 28 の朝，標準的な朝食摂取開始後 30 分に 12 mg（4 mg 錠 3 錠）を単回投与 カルバマゼピン：Day 15～35，標準食（朝食及び夕食，12 時間ごと）摂取開始後 30 分に経口投与［Day 15～17：1 回 100 mg（100 mg 錠 1 錠），Day 18～20：1 回 200 mg（100 mg 錠 2 錠），Day 21～35：1 回 300 mg（100 mg 錠 3 錠）］	15 例	健康成人	本薬 2 回 カルバマゼピン 21 日間	完了
有効性 安全性 PK （第 3 相）	42756493 BLC3001 Cohort 1	5.3.5.1.1-1	主要目的 ・ 特定の FGFR 遺伝子異常を有し，1 又は 2 ラインの前治療［1 種類以上の PD-(L)1 抗体を含む］後に疾患進行した進行性 UC 患者を対象に，本薬群と化学療法群の有効性を比較・評価する。 副次目的 ・ 本薬群と化学療法群の PFS，ORR，HRQoL，DOR 及び安全性プロファイルを比較・評価する。 ・ 本薬の母集団薬物動態を評価する。	ランダム化，非盲検，実薬対照，多施設共同試験	被験薬 本薬（錠剤）8 mg を 1 日 1 回経口投与（Cycle 1 Day 14 の血清リン濃度に応じて，Day 15 から 9 mg に増量可） 対照薬（化学療法） vinflunine 320 mg/m² を 3 週に 1 回，20 分かけて静脈内投与又は，ドセタキセル 75 mg/m² を 3 週に 1 回，1 時間かけて静脈内投与	本薬群 136 例 化学療法群 130 例	FGFR 遺伝子異常を有する進行性 UC 患者	疾患進行，許容できない毒性の発現，同意撤回又は治験担当医師による投与中止の決定まで	継続中
有効性 安全性 PK （第 3 相）	42756493 BLC3001 Cohort 2	5.3.5.1.2-1	主要目的 ・ 特定の FGFR 遺伝子異常を有し，抗 PD-(L)1 抗体を含まない 1 ラインの前治療後に疾患進行した進行性 UC 患者を対象に，本薬群とペムブロリズマブ群の有効性を比較・評価する。 副次目的 ・ 本薬群とペムブロリズマブ群の PFS，ORR，HRQoL，DOR 及び安全性プロファイルを比較・評価する。 ・ 本薬の母集団薬物動態を評価する。	ランダム化，非盲検，実薬対照，多施設共同試験	被験薬 本薬（錠剤）8 mg を 1 日 1 回経口投与（Cycle 1 Day 14 の血清リン濃度に応じて，Day 15 から 9 mg に増量可） 対照薬 ペムブロリズマブ 200 mg を 3 週に 1 回，30 分かけて静脈内投与	本薬群 175 例 ペムブロリズマブ群 176 例	FGFR 遺伝子異常を有する進行性 UC 患者	疾患進行，許容できない毒性の発現，同意撤回又は治験担当医師による投与中止の決定まで	継続中

試験の種類（開発の相）	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況
有効性 安全性 PK （第 2 相）	42756493 BLC2001	5.3.5.2.1-1 5.3.5.2.1-2 5.3.5.2.1-3	主要目的 特定の FGFR 遺伝子異常を有する転移性又は切除不能な UC 患者を対象に，選択された投与レジメンで本薬を投与したときの ORR を評価する。 副次目的 ・ 化学療法歴のある被験者を対象に，選択された投与レジメンの ORR を評価する。 ・ 全ての被験者及び化学療法歴のある被験者を対象に，選択された投与レジメンの PFS，DOR 及び OS を評価する。 ・ バイオマーカーのサブグループ別（遺伝子変異 対 融合遺伝子）に，選択された投与レジメンの ORR を評価する。 ・ 選択されなかった投与レジメンの ORR，PFS，DOR 及び OS を評価する。 ・ 全ての投与レジメンについて，本薬の安全性及び PK を評価する。	非盲検，多施設共同試験	被験薬 本薬（フィルムコーティング錠）を以下の 3 つの投与レジメンで，28 日間を 1 サイクルとして経口投与した。 Regimen 1：本薬 10 mg を 1 日 1 回 7 日間投与し，7 日間休薬する間欠投与（薬力学的指標に基づき用量を 12 mg/日に増量可） Regimen 2：本薬 6 mg を 1 日 1 回連日投与（薬力学的指標に基づき用量を 8 mg/日に増量可） Regimen 3：本薬 8 mg を 1 日 1 回連日投与（薬力学的指標に基づき用量を 9 mg/日に増量可）	全体：212 例 Regimen 1：33 例 Regimen 2：78 例 Regimen 3：101 例	FGFR 遺伝子異常を有する転移性又は切除不能な UC 患者	疾患進行，許容できない毒性発現，又は治験実施計画書に規定されたその他の投与中止理由に該当するまで	完了
PK 安全性 （第 2 相）	42756493 BLC2001 substudy	5.3.5.2.2	主要目的 ・ 特定の FGFR 遺伝子異常を有する切除不能，局所進行，又は転移性固形癌患者を対象に，ミダゾラム（CYP3A4 の基質）及びメトホルミン（OCT2 の基質）を単回投与したときの PK に対する本薬連日投与の影響を評価する。 副次目的 ・ 本薬の安全性を評価する。	多施設共同，非盲検，単一投与順序，薬物相互作用サブスタディ	被験薬 本薬（錠剤）8 mg を 1 日 1 回経口投与（Day 14 の血清リン濃度に応じて，Day 15 から 9 mg に増量可） プローブ薬 ミダゾラム：Day −2 及び 13 に 2.5 mg をシロップ剤，液剤又は懸濁剤として経口投与 メトホルミン：Day −1 及び 14 に 1000 mg 錠 1 錠を経口投与	25 例	FGFR 遺伝子異常を有する進行固形癌患者	疾患進行，許容できない毒性の発現，同意撤回，治験担当医師による投与中止の決定，又は試験中止まで。 薬物相互作用サブスタディの本薬投与期間は 15 日間。	継続中

試験の種類（開発の相）	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況
有効性 安全性 PK 薬力学 （第 1b/2 相）	42756493 BLC2002	5.3.5.2.3	第 1b 相パート 主要目的 ・ 転移性又は局所進行性 UC 患者を対象に，下記レジメンの安全性及び忍容性を評価し，RP2D を決定する。 － 本薬及び cetrelimab の 2 剤併用 － 本薬，cetrelimab 及びプラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）の 3 剤併用 副次目的 ・ 本薬及び cetrelimab の PK を評価する。 ・ Cetrelimab 及びプラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）を併用したときの本薬の PK を評価する。 ・ Cetrelimab の免疫原性を評価する。 第 2 相パート 主要目的 ・ 特定の FGFR 遺伝子異常を有し，転移病巣に対する全身療法歴がなく，シスプラチン不適応の転移性又は局所進行性 UC 患者に本薬を単独投与，並びに本薬及び cetrelimab を併用投与したときの安全性及び有効性を評価する。 副次目的 ・ 本薬及び cetrelimab の PK を評価する。 ・ Cetrelimab の免疫原性を評価する。 ・ 本薬 RP2D を単独投与したとき，並びに本薬及び cetrelimab の RP2D を併用投与したときの安全性をさらに評価する。 ・ 本薬 RP2D を単独投与したとき，並びに本薬及び cetrelimab の RP2D を併用投与したときの有効性をさらに評価する。	非盲検，多施設共同試験	第 1b 相パート ・ 本薬［6 又は 8 mg（増量なし又はあり）］ ＋cetrelimab［240 mg[a]（Cycle 1 Day 1 又は Cycle 2 Day 1 開始）］ ・ 本薬［8 mg（増量なし）］ ＋ cetrelimab 360 mg +シスプラチン 50 mg/m^2 IV 又はカルボプラチン AUC 4 mg/mL/min IV 第 2 相パート ・ 本薬 8 mg（増量あり） ・ 本薬 8 mg（増量なし[b]） ＋ cetrelimab 240 mg[a] 被験薬 本薬（錠剤）6 又は 8 mg を 1 日 1 回経口投与。薬力学的指標に基づき用量を 1 回 8→9 mg に増量可。 Cetrelimab 240 mg を 2 週ごと（2 剤併用時，1 サイクル 28 日間）又は 360 mg を 3 週ごと（3 剤併用時，1 サイクル 21 日間）に IV。 シスプラチン 50 mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 4 mg/mL/min を 3 週ごとに IV（最大 4 サイクル，1 サイクル 21 日間）。	第 1b 相パート：36 例 第 2 相パート：89 例	転移性又は局所進行性 UC 患者	疾患進行，許容できない毒性発現，又はその他の投与中止基準に該当するまで	継続中

試験の種類（開発の相）	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況
有効性 安全性 PK （第 2 相）	42756493 CAN2002	5.3.5.2.4	主要目的 ・ Broad Panel コホート及び Core Panel コホート標的 FGFR 遺伝子変異又は任意の FGFR 融合遺伝子を有する進行固形腫瘍患者（Broad Panel コホート），事前に規定した特定の FGFR 遺伝子異常を有する患者［Core Panel コホート(Broad Panel コホートのサブグループ）］，又は両患者を対象に，IRC 判定による ORR に基づき本薬の有効性を評価する。 ・ Pediatric コホート Broad Panel コホートで対象とするバリアントを含む任意の FGFR 遺伝子変異，任意の FGFR 融合遺伝子又は FGFR 遺伝子内部タンデム重複を有する小児の進行固形腫瘍患者を対象に，IRC 判定による ORR に基づき本薬の有効性を評価する。 副次目的 ・ 医師判定による ORR に基づき本薬の有効性を評価する。 ・ DOR に基づき本薬の有効性を評価する。 ・ DCR，CBR，PFS 及び OS 等，その他の有効性評価項目を評価する。 ・ 本薬の PK を評価する。 ・ 本薬の安全性及び忍容性を評価する。 ・ HRQoL を評価する。 探索的目的 Broad Panel コホートの分子学的適格基準に合致しない FGFR 遺伝子変異を有する進行固形腫瘍患者を対象に，ORR を評価する。 Cholangiocarcinoma Expansion コホートの目的 Broad Panel コホートで予定被験者数の上限に達したため組み入れられなかった，標的 FGFR 遺伝子変異又は任意の FGFR 融合遺伝子を有する CCA 患者を対象に，本薬の有効性及び安全性を評価する。	非盲検，多施設共同試験	被験薬 本薬（フィルムコーティング錠）を以下の投与レジメンで，21 日間を 1 サイクルとして経口投与した。 成人被験者（18 歳以上）及び青年期被験者（15 歳以上 18 歳未満）：本薬 8 mg を 1 日 1 回投与（Cycle 1 Day 14 の血清リン濃度に基づき用量を 9 mg/日まで増量可） 青年期被験者（12 歳以上 15 歳未満）：本薬 5 mg を 1 日 1 回投与（Cycle 1 Day 14 及び Cycle 2 Day 7 の血清リン濃度に基づき用量を 6 mg/日又は更に 8 mg/日まで増量可） 主要解析のデータカットオフ日までに 12 歳未満の小児は組み入れられなかった。	全体：306 例 Broad Panel コホート：217 例 Exploratory コホート：53 例 Cholangio-carcinoma Expansion コホート：35 例 Pediatric コホート：3 例（うち 2 例は Broad Panel コホートにも含めた）	FGFR 遺伝子異常を有する進行固形腫瘍患者	疾患進行，許容できない毒性発現，同意撤回又は治験担当医師による投与中止の決定まで	継続中

試験の種類（開発の相）	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況
有効性 安全性 PK （第 2a 相）	42756493 LUC2001	5.3.5.2.5	主要目的 ・ NSCLC，UC，食道癌又は CCA を有するアジア人患者に本薬 8 mg を 1 日 1 回投与したときの ORR を分子学的サブセットごとに評価する。 副次目的 ・ NSCLC，UC，食道癌又は CCA を有するアジア人患者に本薬を投与したときの PFS，DOR，DCR 及び OS を分子学的サブセットごとに評価する。 ・ NSCLC，UC，食道癌又は CCA を有するアジア人患者に本薬を投与したときの安全性及び忍容性，並びに PK を評価する。	非盲検，多施設共同試験	被験薬 改訂 INT-1 までに投与開始した被験者 本薬（錠剤）10 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与し，7 日間休薬（10 mg 間欠投与）。薬力学的指標に基づき用量を 1 回 12 mg に増量可。改訂 INT-1 以降も間欠投与を継続。 改訂 INT-1 以降に投与開始した被験者 本薬（錠剤）8 mg を 1 日 1 回経口投与（8 mg 連日投与）。薬力学的指標に基づき用量を 1 回 9 mg に増量可。	35 例	進行性又は難治性の固形癌（NSCLC，UC，食道癌，CCA）患者	疾患進行，許容できない毒性発現，又は治験実施計画書に規定されたその他の投与中止理由に該当するまで	継続中

AUC= area under the curve，CBR=clinical benefit rate，CCA=胆管細胞癌，CYP=チトクローム P450，DCR=病勢コントロール率，DOR=奏効持続期間，FGFR=線維芽細胞増殖因子受容体，HCC=肝細胞癌，HRQoL=健康関連 quality of life，IRC=独立評価委員会，IV=静脈内投与，NSCLC=非小細胞肺癌，OCT2=organic cation transporter 2，ORR=奏効率，OS=全生存期間，PD-(L)1=抗プログラム細胞死（リガンド）1，PFS=無増悪生存期間，P-gp=P-糖タンパク質，PK=薬物動態，RP2D=第 2 相試験推奨用量，SCLC=小細胞肺癌，TTP= time to progression，UC=尿路上皮癌，本薬=エルダフィチニブ

a: Cetrelimab は 2 週ごとに静脈内投与した（1 サイクル 28 日）。治験実施計画書改訂 3（2020 年 6 月 26 日発行）以降は，4 サイクルを完了した被験者には 480 mg を 4 週ごとに静脈内投与した。

b: データレビュー委員会の勧告に基づいて，治験実施計画書改訂 3（2020 年 6 月 26 日発行）にて増量規定を廃止した。

Confidential

2.7.6.1　海外臨床第 1 相試験（42756493EDI1002，参考資料：5.3.1.1.1）

2.7.6.1.1　計画

(1) 治験の標題

健康被験者を対象に，JNJ-42756493（エルダフィチニブ，以下本薬）を錠剤及び液剤で経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ，及び本薬を経口投与後に JNJ-61818549（本薬の安定同位体）を静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを評価する単回投与，非盲検，ランダム化，2 期クロスオーバー，薬物動態（PK）試験

(2) 治験実施医療機関

ベルギー（1 施設）

(3) 治験実施期間

2014 年 8 月 13 日～2014 年 12 月 2 日

(4) 開発の相

第 1 相

(5) 目的

主要目的

- 健康被験者を対象に，本薬 10 mg（液剤）を単回経口投与後，JNJ-61818549（^{13}C 標識 JNJ-42756493）100 μg を単回静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを評価する。
- 健康被験者を対象に，本薬 10 mg（錠剤及び液剤）をクロスオーバーで単回経口投与したときの錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価する。

副次目的

- 本薬の薬力学的バイオマーカーを評価する。
- 本薬（錠剤及び液剤）を空腹時に単回経口投与したとき，並びに JNJ-61818549 を単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

(6) 治験方法

本試験は，健康被験者を対象に，本薬を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ，及び相対的バイオアベイラビリティを評価する第 1 相，ランダム化，非盲検，2 期クロスオーバー，単施設，単回投与，PK 試験である。本試験は，スクリーニング期，投与期 1，投与期 2 で構成された（投与期 1 には washout 期間，投与期 2 には後観察期間を含む）。

同意取得後，スクリーニング期（Day −21～Day −2）に被験者の適格性を評価した。適格となった被験者は Day −2 に治験実施医療機関に入院した。以下の投与順序（AB 又は BA）のいずれかにランダムに割り付け，夜間絶食（10 時間以上）後，Day 1 に被験者に治験薬を投与した。

- 投与順序 AB
  - 投与期 1 の Day 1：本薬 10 mg（錠剤，製剤 A）を経口投与

- 投与期 2 の Day 1：本薬 10 mg（液剤，製剤 B）を経口投与し，その 2 時間後に JNJ-61818549（100 μg，製剤 B）を静脈内投与

・ 投与順序 BA

- 投与期 1 の Day 1：本薬 10 mg（液剤，製剤 B）を経口投与し，その 2 時間後に JNJ-61818549（100 μg，製剤 B）を静脈内投与
- 投与期 2 の Day 1：本薬 10 mg（錠剤，製剤 A）を経口投与

いずれの投与期でも，本薬経口投与後 4 時間以降に食事開始とした。本薬及び JNJ-61818549 の血漿中濃度測定用の血液検体を，投与前及び投与後 144 時間まで採取した。本血液検体にて，血漿タンパク結合，並びにリン，カルシトリオール（1,25-$[OH]_2$ ビタミン D），副甲状腺ホルモン（PTH）及びカルシウムの血漿中濃度の変化も評価した。また，リンなどの腎臓からの排泄物濃度測定用の 24 時間蓄尿検体を Day −1 から Day 3（投与後 48 時間）まで採取した。

本薬の安全性は，有害事象，バイタルサイン，臨床検査，身体所見，眼科検査及び心電図（ECG）を用いて評価した。最終投与後 12〜14 日（後観察来院時）に，安全性評価のための血液生化学検査等を実施し，最終投与以降の新たな有害事象及び併用薬のデータを収集した。

本試験のファーマコゲノミクスパートへの参加は任意とし，別途同意が得られた被験者からファーマコゲノミクス評価用の血液検体を採取した。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

8 例

解析時

8 例を組み入れ，全例を安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とした。

(8) 診断及び主な組入れ基準

体格指数（BMI）18〜30 kg/m^2，体重 50 kg 以上，18〜55 歳の健康な男女（女性は閉経後又は不妊手術後であること）

(9) 被験薬，用量及び投与方法

本薬 10 mg（5 mg のフィルムコーティング錠 2 錠）を単回経口投与（製剤 A）

(10) 対照薬，用量及び投与方法

本薬 10 mg（0.5 mg/mL 液剤）を単回経口投与（製剤 B）

JNJ-61818549 100 μg（^{13}C 標識 JNJ-42756493，0.1 mg/mL 静注液）を単回静脈内投与（製剤 B）

(11) 試験期間

試験期間は約 6〜7 週間であり，その内訳は以下のとおりであった。

・ スクリーニング期：1〜20 日間（Day −21〜Day −2）

・ 投与期 1：入院・ベースライン検査（Day −2〜Day −1），投与（Day 1），washout 期間（15 日間以上）

・ 投与期 2：入院・ベースライン検査（Day −2～Day −1），投与（Day 1），後観察期間（12～14 日間）

(12)評価基準

薬物動態

治験薬投与前及び投与後 144 時間まで経時的に血液検体を採取し，本薬の結合型及び非結合型，並びに総 JNJ-61818549 の血漿中濃度を測定した。また，Day 1 の投与前及び投与後 2 時間に採取した血液検体を用いて，血漿中 α1-酸性糖タンパク質を測定した。血液検体は，静脈内投与した腕とは異なる腕から採取した。

バイオマーカー

バイオマーカーの日内変動を評価するために，ベースラインとして Day −1 に血液検体及び蓄尿検体を採取した。血中の PTH，カルシウム，カルシトリオール（1,25-$[OH]_2$ ビタミン D）並びに血中及び尿中のリンなどの可溶性マーカー濃度は，バリデートされた分析法で測定した。必要に応じて，その他のバイオマーカーも測定した。

ファーマコゲノミクス

ファーマコゲノミクスパートへの被験者の参加は任意とし，ファーマコゲノミクス評価用の血液検体は必要に応じて採取した。

安全性

安全性及び忍容性は試験期間を通して評価した。安全性は，スクリーニング期から試験終了までの有害事象の種類，発現割合及び重症度，臨床検査値，身体所見，眼科検査，12 誘導 ECG 並びにバイタルサインにて評価した。

(13)統計手法

被験者数の設定

本試験では，正式な統計学的検定は実施しなかった。本薬の PK パラメータ［血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）など］の算出に必要な 6 例の試験完了例を確保するために，8 例以上の被験者を組み入れることとした。

薬物動態

JNJ-61818549 を静脈内投与したときの主要 PK パラメータ［最高血漿中濃度（C_{max}），0 時間から 24 時間後までの AUC（AUC_{24}），0 時間から最終定量可能時間までの AUC（AUC_{last}），0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{∞}），1 次モーメント曲線下面積（AUMC），平均滞留時間（MRT），全身クリアランス（CL），最終相における分布容積（Vd_z），消失半減期（$t_{1/2}$）］を算出した。その他の PK パラメータも算出可能とした。また，本薬の錠剤及び液剤を経口投与したときの主要 PK パラメータ［C_{max}，最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），AUC_{24}，AUC_{last}，AUC_{∞}，$t_{1/2}$］を算出した。

本薬の絶対的バイオアベイラビリティは，JNJ-61818549 静脈内投与時の補正後 AUC に対する本薬（液剤）経口投与時の AUC の比を用いて算出した。

相対的バイオアベイラビリティは本薬の液剤に対する錠剤の AUC 比を用いて算出した。相対的バイオアベイラビリティの統計解析で注目した主要 PK パラメータは，C_{max}，AUC_{24}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}であった。

バイオアベイラビリティは試験完了例を解析対象とし，時点によって算出できない PK パラメータがある被験者がいた場合，当該被験者の当該 PK パラメータのデータは解析から除外した。

本薬の各評価時点の血漿中濃度及び全ての PK パラメータは，算術平均値，標準偏差，変動係数，幾何平均値，中央値，最小値及び最大値などの記述統計量を用いて要約した。

薬物動態／薬力学

治験薬投与後の血中及び尿中バイオマーカー濃度の変化量を，Day −1 データをベースラインとして算出した。全てのバイオマーカーについて，要約統計量及びベースラインからの変化量（又は変化率）を示した。バイオマーカー濃度のベースラインからの変化量を本薬の血漿中濃度に対してプロットした。ベースライン及び治験薬投与後のバイオマーカーデータは，母集団薬物動態／薬力学解析に利用可能とした。

安全性

治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者を安全性及び忍容性の解析対象とした。有害事象の発現割合を製剤別に要約した。臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導 ECG は記述統計量を用いて要約した。身体所見及び眼科検査の結果は一覧に示した。

2.7.6.1.2 結果

(1) 対象集団

健康被験者 8 例（投与順序 AB 及び BA に各 4 例）を本試験に組み入れた。全例に治験薬が投与され，試験を完了した。

8 例（男性 5 例，女性 3 例）の年齢の中央値（範囲）は 51.0（35～55）歳，BMI の中央値（範囲）は 26.391（21.25～28.27）kg/m^2 であった。

治験実施計画書からの重大な逸脱として，24 時間蓄尿検体の記録に関する逸脱（投与期 1 の蓄尿量の未記録，8 例全例）及び治験薬投与に関する逸脱（液剤用量の逸脱，1 例）が報告された。

(2) 薬物動態

本薬の液剤に対する錠剤の AUC 及び C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間は，いずれも 80%～125%の範囲内であり，本薬の錠剤及び液剤のバイオアベイラビリティは同程度であることが示された（表 2.7.6.1-1）。

表 2.7.6.1-1 本薬の液剤に対する錠剤の幾何平均比及び 90%信頼区間（PK 解析対象集団）

Parameter[a]	Test Treatment / Reference Treatment	N	Geometric Mean	Ratio: Test/Reference (%)	90% Confidence Interval (%)	Intra-Subject CV (%)
AUC_{24} (ng*hr/mL)	Tablet/	8	5937.48	99.2	(93.92, 104.68)	5.7
	Oral Solution	8	5988.18			
AUC_{last} (ng*hr/mL)	Tablet/	8	18930.71	99.0	(92.86, 105.58)	6.8
	Oral Solution	8	19118.60			
AUC_{∞} (ng*hr/mL)	Tablet/	6	24281.01	101.8	(92.65, 111.91)	8.1
	Oral Solution	6	23845.92			
C_{max} (ng/mL)	Tablet/	8	341.81	97.5	(88.75, 107.21)	10.0
	Oral Solution	8	350.41			

[a] A mixed-effects model with treatment as a fixed effect and subject as a random effect was used for analysis on a log scale, and the results were presented at original scale after anti-log transformation.

Test: 10 mg JNJ-42756493 tablet formulation administered as two 5-mg oral film coated tablets

Reference: 10 mg oral solution administered as 20 mL of a 0.5 mg/mL JNJ-42756493 solution

絶対的バイオアベイラビリティ［本薬（液剤）を経口投与したときの AUC_{∞}／JNJ-61818549 を静脈内投与したときの補正後 AUC_{∞}］の中央値（範囲）は 178（127～1250）%であった。生理学的に現実的な結果ではないため，静脈内投与したときの PK パラメータの解釈には注意が必要である。

(3) 薬力学

血漿中カルシウム，リン及び PTH 濃度に用量依存的な変化は認められなかった。血漿中カルシトリオール濃度は治験薬投与後約 4 時間から上昇し，投与後 24～48 時間に最高値に達した。投与後 16 時間のベースライン（Day −1 の対応する時間）からの変化量は 34.0～41.8 ng/L であった。尿中リン濃度は投与後 8～12 時間に最大の低下（6.62～11.4 mmol）が認められた。

(4) 安全性

有害事象は 6 例（75.0%）に認められた。Grade 別では，Grade 1 は 6 例，Grade 2 は 1 例（腹部膨満）に認められ，Grade 3 以上は認められなかった。治験担当医師により治験薬と関連性がある［因果関係が「可能性小（Possible）」，「可能性大（Probable）」又は「ほぼ確実（Very Likely）」］と評価された有害事象は 4 例に認められた。その内訳は，無力症，発声障害，着色尿，口内乾燥，カテーテル留置部位疼痛，関節痛及び腹部膨満（各 1 件）であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。休薬した被験者もいなかった。

試験期間中，臨床検査値に臨床的に意味のある変化は認められず，眼科検査に関連する有害事象も認められなかった。ECG パラメータ，身体所見及びバイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.1.3 結論

- 本試験の PK の結果から，本薬の錠剤及び液剤のバイオアベイラビリティは同程度であることが示された。
- 本薬（錠剤及び液剤）の忍容性は良好であり，本薬 10 mg を単回経口投与したときの安全性に新たな知見は認められなかった。

2.7.6.2　海外臨床第 1 相試験（42756493EDI1006，参考資料：5.3.1.1.2）

2.7.6.2.1　計画

(1) 治験の標題

健康被験者を対象に，エルダフィチニブ（以下，本薬）の薬物動態（PK）に対する食事の影響を検討するランダム化，非盲検，2 期クロスオーバー試験

(2) 治験実施医療機関

米国（1 施設）

(3) 治験実施期間

2017 年 3 月 14 日～2017 年 5 月 12 日

(4) 開発の相

第 1 相

(5) 目的

主要目的

健康被験者を対象に，本薬 9 mg を単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティへの食事の影響を評価する。

副次目的

健康被験者を対象に，空腹時又は食後に本薬 9 mg を単回経口投与したときの安全性を評価する。

(6) 治験方法

本試験は，第 1 相，単施設，ランダム化，非盲検，2 期クロスオーバー試験である。スクリーニング期（Day −21～Day −1）に適格性が確認された被験者は，Day −1 に治験実施医療機関に入院した。投与期 1 の Day 1 に，被験者を 2 つの投与順序のいずれかにランダムに割り付けた（表 2.7.6.2-1）。投与期 1 及び投与期 2 の Day 1 に，全ての被験者に投与 A 又は投与 B の投与方法で本薬を投与した。各投与期は 15 日間とし，投与期 1 と投与期 2 の各投与日間には 28 日間（± 2 日）の washout 期間を設けた。

表 2.7.6.2-1 被験者の各投与順序へのランダム割付け

投与順序	投与期 1	投与期 2
1	投与 A	投与 B
2	投与 B	投与 A

- 投与 A（空腹時投与）：夜間絶食（10 時間以上）後，本薬 9 mg（4 mg 錠 1 錠及び 5 mg 錠 1 錠）を非炭酸水 240 mL とともに経口投与
- 投与 B（食後投与）：夜間絶食（10 時間以上）後，高脂肪・高カロリーの朝食を摂取（30 分以内に完了）し，食事開始 30 分後，本薬 9 mg（4 mg 錠 1 錠及び 5 mg 錠 1 錠）を非炭酸水 240 mL とともに経口投与

各投与期で，本薬の血漿中濃度測定用の血液検体を，投与開始から投与後 336 時間まで採取した。各投与期の投与前及び投与後 2 時間の血漿タンパク結合率を測定した。

被験者は Day 3 の手順終了後に退院し，Day 4 以降は規定の血液検体採取及び評価のために毎日来院した。試験終了時の評価は，投与期 2 Day 15 の最終の PK 用検体採取後に実施した。試験期間を通して安全性を評価した。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

16 例

解析時

16 例を組み入れ，全例を安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とした。

(8) 診断及び主な組入れ基準

体格指数（BMI）18～32 kg/m^2，体重 50 kg 以上，18～55 歳の健康な男女（女性は閉経後又は不妊手術後であること）

(9) 被験薬，用量及び投与方法

本薬 9 mg（4 mg 及び 5 mg のフィルムコーティング錠）を食後に単回経口投与（投与 B，投与期 1 及び投与期 2 の計 2 回）

(10)対照薬，用量及び投与方法

本薬 9 mg（4 mg 及び 5 mg のフィルムコーティング錠）を空腹時に単回経口投与（投与 A，投与期 1 及び投与期 2 の計 2 回）

(11)試験期間

Washout 期間を挟んで，2 回単回投与した。試験期間は約 62～66 日であった。その内訳は以下のとおりであった。

- スクリーニング期：21 日間（Day −21～Day −1）
- 投与期 1：入院（Day −1），投与（Day 1），washout 期間［28 日間（± 2 日）］
- 投与期 2：入院（Day −1），投与（Day 1），後観察期間（14 日間）

(12)評価基準

薬物動態

PK 解析は標準的なノンコンパートメント法を用いた。個々の血漿中濃度データ及び実際の検体採取時間を用いて，最高血漿中濃度（C_{max}），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}），及び 0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{∞}）を算出した。血漿中の本薬の非結合型分率及び非結合型の PK パラメータを含むその他の PK パラメータも算出した。

安全性

安全性及び忍容性は，有害事象，臨床検査値，心電図（ECG），バイタルサイン，身体所見及び眼科検査にて評価した。

(13)統計手法

被験者数の設定

本試験では，正式な統計学的検定は実施しなかった。これまでの試験では，C_{max}，AUC_{last}及びAUC_{∞}の被験者内変動係数（CV）は10%以下であった。この結果に基づくと，空腹時投与（投与A）に対する食後投与（投与B）のPKパラメータの幾何平均比の点推定値が，真の値の92.9%～107.6%の範囲内となる確率が90%であることから，被験者数は12例で十分と考えられた。12例の両投与方法完了例を確保するために，16例の被験者を組み入れることとした。

薬物動態

各時点の本薬の血漿中濃度－時間データを，被験者数，平均値，標準偏差，CV%，幾何平均値，中央値，最小値及び最大値を用いて投与方法別に要約した。上記と同じ記述統計量を用いて，本薬のPKパラメータ，並びに非結合型の本薬のC_{max}，AUC_{last}及びAUC_{∞}を投与方法別に要約した。

統計解析は，空腹時投与（投与A）及び食後投与（投与B）の両方の投与方法を完了した被験者を対象とした。主要PKパラメータは，本薬のC_{max}，AUC_{last}及びAUC_{∞}とした。PKパラメータは統計解析前にデータを対数変換した。投与方法，投与期及び投与順序を固定効果，被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いて，最小二乗平均及び被験者内変動を推定した。これらの推定値を用いて，対数変換したPKパラメータの混合効果モデルから，空腹時投与（投与A）及び食後投与（投与B）のC_{max}，AUC_{last}及びAUC_{∞}の平均値の差の90%信頼区間（CI）を算出した。得られた結果を逆変換してPKパラメータの幾何平均比及びその90% CIを得た。

安全性

治験薬を1回以上投与された全ての被験者を安全性の解析対象とした。有害事象は医薬品規制用語集（MedDRA）Version 19.1を用いてコード化し，集計した。有害事象の重症度はNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）第4.03版を用いて評価した。有害事象の発現割合を投与方法別に要約した。臨床検査値，バイタルサイン及びECGは記述統計量を用いて要約した。身体所見及び眼科検査の結果は一覧に示した。

2.7.6.2.2　結果

(1) 対象集団

16例が投与順序1又は2にランダムに割り付けられ，クロスオーバー法で空腹時投与（投与A）及び食後投与（投与B）の投与方法で本薬を投与され，全例が試験を完了した。組み入れられた16例のうち，男性は11例（68.8%），女性は5例（31.3%）であった。年齢の中央値（範囲）は49.5（28～55）歳であった。BMIの中央値（範囲）は26.915（21.95～31.91）kg/m^2であった。

(2) 薬物動態

空腹時投与（投与A）及び食後投与（投与B）のC_{max}，AUC_{last}及びAUC_{∞}は同程度であり，幾何平均比はそれぞれ86.15%，93.70%，及び93.62%であった。幾何平均比の90% CIは，それぞれ80.58%～92.11%，88.76%～98.92%，及び88.90%～98.60%であり，生物学的同等性の基準（80.00%～125.00%）の範囲内であった。

最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値（範囲）は，空腹時投与（投与 A）及び食後投与（投与 B）でそれぞれ 2.52（2.00～5.98）時間及び 3.98（2.00～6.00）時間であった。

全ての PK パラメータを以下に示す（表 2.7.6.2-2 及び表 2.7.6.2-3）。

表 2.7.6.2-2 本薬 9 mg（4 mg 錠 1 錠及び 5 mg 錠 1 錠）を空腹時（投与 A）及び食後（投与 B）に単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetics of erdafitinib (mean [SD], t_{max}: median [range])	**Treatment A 9 mg erdafitinib fasted**	**Treatment B 9 mg erdafitinib fed (high-fat breakfast)**
n	16	16
C_{max} (ng/mL)	354 (101)	304 (80.0)
t_{max} (h)	2.52 (2.00 - 5.98)	3.98 (2.00 - 6.00)
AUC_{last} (ng.h/mL)	21067 (5415)	19752 (5374)
AUC_{∞} (ng.h/mL)	21649 (5729)	20262 (5581)
$t_{1/2term}$ (h)	69.5 (23.1)	63.3 (15.5)
CL/F (L/h)	0.449 (0.139)	0.478 (0.135)
V_d/F (L)	43.2 (12.0)	42.6 (11.9)
FU_{0h} (%)	0.559 (0.166)	0.605 (0.235)
FU_{2h} (%)	0.353 (0.0976)	0.415 (0.191)
FU[a] (%)	0.35 (0.10)	0.45 (0.23)
$C_{max,u}$ (ng/mL)	1.19 (0.254)	1.29 (0.485)
$AUC_{last,u}$ (ng.h/mL)	70.3 (11.0)	82.4 (25.0)
$AUC_{\infty,u}$ (ng.h/mL)	72.2 (11.6)	84.5 (25.3)

[a] Fraction unbound used to calculate PK parameters for unbound erdafitinib.

表 2.7.6.2-3 本薬 9 mg（4 mg 錠 1 錠及び 5 mg 錠 1 錠）を空腹時（投与 A）及び食後（投与 B）に単回経口投与したときの本薬の PK パラメータの要約統計量（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter	**Geometric Mean**		**Geometric Mean Ratio, (%)**	**90% CI, (%)**	**Intra-subject CV, (%)**
	Treatment A 9 mg erdafitinib fasted (reference)	**Treatment B 9 mg erdafitinib fed (high-fat breakfast) (test)**			
n	16	16			
C_{max} (ng/mL)	341	294	86.15	80.58 - 92.11	10.8
AUC_{last} (ng.h/mL)	20353	19071	93.70	88.76 - 98.92	8.7
AUC_{∞} (ng.h/mL)	20871	19540	93.62	88.90 - 98.60	8.3

(3) 安全性

・ 本薬を空腹時及び食後に単回投与したとき，有害事象は 7 例（43.8%）に認められた。このうち 4 例（25%）が，治験担当医師により治験薬と関連性がある［因果関係が「可能性小（Possible）」，「可能性大（Probable）」又は「ほぼ確実（Very Likely）」］と評価された有害事象を発現した。

- 主な有害事象（3 例以上に発現）は Grade 1 の下痢［投与 A：2 例（12.5%），投与 B：1 例（6.3%）］であった。空腹時投与（投与 A）及び食後投与（投与 B）で有害事象の発現割合に差は認められなかった［投与 A：4 例（25%），投与 B：4 例（25%）］。
- 有害事象の重症度はいずれも Grade 1 であった。
- 死亡，その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査で臨床的に意味があると判断された検査値はなかった。治験担当医師により有害事象として報告された臨床検査値異常はなかった。本試験中に臨床的に意味のある ECG 又はバイタルサインの所見は認められなかった。

2.7.6.2.3 結論

- C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何平均比及び 90% CI から，本薬の空腹時投与（投与 A）と食後投与（投与 B）の相対的バイオアベイラビリティは同程度であった。
- 本薬は，空腹時投与（投与 A）及び食後投与（投与 B）のいずれにおいても良好な忍容性及び安全性を示した。新たな安全性に関する懸念は認められなかった。

2.7.6.3　海外臨床第 1 相試験（42756493EDI1003，参考資料：5.3.1.2.1）

2.7.6.3.1　計画

(1) 治験の標題

健康被験者を対象に，JNJ-42756493（エルダフィチニブ，以下本薬）の錠剤及びカプセル剤を経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する単回投与，非盲検，ランダム化，2 期クロスオーバー，薬物動態（PK）試験

(2) 治験実施医療機関

ベルギー（1 施設）

(3) 治験実施期間

2014 年 9 月 19 日～2014 年 11 月 22 日

(4) 開発の相

第 1 相

(5) 目的

主要目的

- 健康被験者を対象に，本薬 10 mg（錠剤及びカプセル剤）をクロスオーバーで単回経口投与したときの錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価する。

副次目的

- 本薬（錠剤及びカプセル剤）を経口投与したときの個々の PK パラメータを算出し，本薬の吸収モデルを確認する。
- 本薬（錠剤及びカプセル剤）を空腹時に単回経口投与したとき，並びに JNJ-61818549（^{13}C 標識 JNJ-42756493）を空腹時に単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

(6) 治験方法

本試験は，健康被験者を対象に，本薬（錠剤及びカプセル剤）を経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する第 1 相，ランダム化，非盲検，2 期クロスオーバー，単施設，単回投与，PK 試験である。相対的バイオアベイラビリティは，本薬（錠剤又はカプセル剤）の経口投与後，本薬の安定同位体である JNJ-61818549 を単回静脈内投与して評価した。本試験は，スクリーニング期，投与期 1 + washout 期間，投与期 2 + 後観察期間で構成された。

同意取得後，スクリーニング期（Day −21～Day −2）に被験者の適格性を評価した。適格となった被験者は Day −1 に治験実施医療機関に入院した。

以下の投与順序（AB 又は BA）のいずれかにランダムに割り付け，夜間絶食（10 時間以上）後，Day 1 に被験者に治験薬を投与した。

・ 投与順序 AB

- 投与期 1 の Day 1：本薬 10 mg（錠剤，製剤 A）を経口投与し，最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）である約 2 時間後（錠剤投与後 2 時間の PK 用検体採取後）に JNJ-61818549（100 µg，製剤 C）を静脈内投与
- 投与期 2 の Day 1：本薬 10 mg（カプセル剤，製剤 B）を経口投与

・ 投与順序 BA

- 投与期 1 の Day 1：本薬 10 mg（カプセル剤，製剤 B）を経口投与し，t_{max} である約 2 時間後（カプセル剤投与後 2 時間の PK 用検体採取後）に JNJ-61818549（100 µg，製剤 C）を静脈内投与
- 投与期 2 の Day 1：本薬 10 mg（錠剤，製剤 A）を経口投与

いずれの投与期でも，飲水は治験薬投与前 1 時間まで可能とし，投与後 2 時間以降に再び可能とした。食事は本薬経口投与後 4 時間以降に開始とした。本薬及び JNJ-61818549 の血漿中濃度測定用の血液検体を，投与前及び投与後 144 時間まで採取した。本血液検体にて，血漿タンパク結合率も評価した。全ての評価が完了し，治験担当医師が安全性に問題はないと判断した後，被験者は Day 3 に退院した。被験者は評価のために Day 4（投与後 72 時間），Day 5（投与後 96 時間），Day 6（投与後 120 時間）及び Day 7（投与後 144 時間）に治験実施医療機関に来院した。

本薬の安全性は，有害事象，バイタルサイン，身体所見，心電図（ECG），臨床検査及び眼科検査を用いて評価した。最終投与後 12～14 日（後観察来院時）に，安全性評価のための臨床検査等を行い，最終投与以降の新たな有害事象及び併用薬のデータを収集した。

本試験のファーマコゲノミクスパートへの参加は任意とし，別途同意が得られた被験者からファーマコゲノミクス評価用の血液検体を採取した。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

12 例

解析時

12 例を組み入れ，全例を安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とした。

(8) 診断及び主な組入れ基準

体格指数（BMI）18～30 kg/m^2，体重 50 kg 以上，18～55 歳の健康な男女（女性は閉経後又は不妊手術後であること）

(9) 被験薬，用量及び投与方法

本薬 10 mg（5 mg のフィルムコーティング錠 2 錠）を単回経口投与（製剤 A）

(10) 対照薬，用量及び投与方法

本薬 10 mg（5 mg のカプセル剤 2 カプセル）を単回経口投与（製剤 B）

JNJ-61818549 100 µg（^{13}C 標識 JNJ-42756493，0.1 mg/mL の静注液）を単回静脈内投与（製剤 C）

(11)試験期間

試験期間は約 6～7 週間であり，その内訳は以下のとおりであった。

- スクリーニング期：20 日以内（Day −21～Day −2）
- 投与期 1：［入院（Day −1），投与（Day 1）を含む Day 7 まで］+ washout 期間（投与後 15 日間以上）
- 投与期 2：［入院（Day −1），投与（Day 1）を含む Day 7 まで］+ 後観察期間（投与後 12～14 日間）

(12)評価基準

薬物動態

治験薬投与前及び投与後 144 時間まで経時的に血液検体を採取し，本薬の結合型及び非結合型，並びに総 JNJ-61818549 の血漿中濃度を測定した。また，Day 1 の投与前及び投与後 2 時間に採取した血液検体を用いて，血漿中 α1-酸性糖タンパク質を測定した。血液検体は，静脈内投与した腕とは異なる腕から採取した。

ファーマコゲノミクス

ファーマコゲノミクスパートへの被験者の参加は任意とし，ファーマコゲノミクス評価用の血液検体は必要に応じて採取した。

安全性

安全性及び忍容性は試験期間を通して評価した。安全性は，スクリーニング期から試験終了までの有害事象の種類，発現割合及び重症度，臨床検査値，身体所見，眼科検査，12 誘導 ECG 並びにバイタルサインにて評価した。

(13)統計手法

被験者数の設定

本試験では，正式な統計学的検定は実施しなかった。本薬の PK パラメータ［血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）等］の算出に必要な 10 例の試験完了例を確保するために，12 例以上の被験者を組み入れることとした。変動係数を 20%とした場合，本薬のカプセル剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティの点推定値が真の値の 85%～118%の範囲内となる確率が 90%であることから，被験者数は 10 例で十分と考えられた。

薬物動態

JNJ-61818549 を静脈内投与したときの主要 PK パラメータ［最高血漿中濃度（C_{max}），0 時間から 24 時間後までの AUC（AUC_{24}），0 時間から最終定量可能時間までの AUC（AUC_{last}），0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{∞}），1 次モーメント曲線下面積（AUMC），平均滞留時間（MRT），全身クリアランス（CL），最終相における分布容積（Vd_z），消失半減期（$t_{1/2}$）］を算出した。その他の PK パラメータも算出可能とした。また，本薬の錠剤及びカプセル剤を経口投与したときの主要 PK パラメータ（C_{max}，t_{max}，AUC_{24}，AUC_{last}，AUC_{∞}，$t_{1/2}$）を算出した。

本薬の絶対的バイオアベイラビリティは，JNJ-61818549 を静脈内投与したときの AUC 及び本薬（錠剤）を経口投与したときの AUC に基づいて算出した。

相対的バイオアベイラビリティは，本薬（錠剤又はカプセル剤）を経口投与したときの C_{max}，AUC_{24}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} を用いて算出した。

本薬の各評価時点の血漿中濃度及び全ての PK パラメータは，算術平均値，標準偏差（SD），変動係数，幾何平均値，中央値，最小値及び最大値などの記述統計量を用いて要約した。

試験完了例を解析対象とした。時点によって算出できない PK パラメータがある被験者がいた場合，当該被験者の当該 PK パラメータのデータは，解析から除外した。

安全性

治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者を安全性及び忍容性の解析対象とした。有害事象の発現割合を製剤別に要約した。臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導 ECG は記述統計量を用いて要約した。身体所見及び眼科検査の結果は一覧に示した。

2.7.6.3.2 結果

(1) 対象集団

健康被験者 12 例（投与順序 AB 及び BA に各 6 例）を本試験に組み入れた。全例に治験薬が投与され，試験を完了した。

12 例（男性 8 例，女性 4 例）の年齢の中央値（範囲）は 52.0（45～55）歳，BMI の中央値（範囲）は 25.896（22.75～28.63）kg/m^2 であった。

(2) 薬物動態

本薬のカプセル剤に対する錠剤の AUC 及び C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間は，いずれも 80%～125%の範囲内であり，本薬の錠剤及びカプセル剤のバイオアベイラビリティは同程度であることが示された（表 2.7.6.3-1）。相対的バイオアベイラビリティの平均値（SD）は 98.2（9.20）%であった。

表 2.7.6.3-1 本薬のカプセル剤に対する錠剤の幾何平均比及び 90%信頼区間（PK 解析対象集団）

Parameter[a]	Test Treatment / Reference Treatment	N	Geometric Mean	Ratio: Test/Reference (%)	90% Confidence Interval (%)	Intra-Subject CV (%)
AUC_{24} (ng*hr/mL)	Tablet/	12	6281.36	96.9	(90.99, 103.10)	8.5
	Capsule Formulation	12	6485.19			
AUC_{last} (ng*hr/mL)	Tablet/	12	20655.43	95.1	(87.59, 103.15)	11.2
	Capsule Formulation	12	21730.47			
AUC_{∞} (ng*hr/mL)	Tablet/	11	24391.30	97.8	(92.78, 103.04)	6.8
	Capsule Formulation	11	24946.82			
C_{max} (ng/mL)	Tablet/	12	340.68	95.4	(89.96, 101.26)	8.1
	Capsule Formulation	12	356.95			

a A mixed-effects model with treatment as a fixed effect and subject as a random effect was used for analysis on a log scale, and the results were presented at original scale after anti-log transformation.

Test: 10 mg JNJ-42756493 tablet formulation administered as two 5-mg oral film coated tablets.

Reference: 10 mg JNJ-42756493 oral capsule formulation.

[TPKCON01.rtf] [JNJ-42756493\EDI1003\DBR_CSR\RE_CSR\tpkcon01.sas] 28APR2015, 22:40

JNJ-61818549 の静脈内投与は，pharmacy manual に従って実施されず，治験実施計画書からの重大な逸脱と判断された。絶対的バイオアベイラビリティの平均値（SD）は 168（68.8）%であった。生理学的に現実的な結果ではないため，静脈内投与したときの PK パラメータの解釈には注意が必要である。

上記理由のため，本薬の吸収モデルについては解析しなかった。

(3) 安全性

有害事象は 7 例（58.3%）に認められた。Grade 別では，Grade 1 は 7 例，Grade 2 は 2 例（1 例はカテーテル留置部位腫脹，1 例は頭痛及び鼻閉）に認められ，Grade 3 以上は認められなかった。治験担当医師により治験薬と関連性がある［因果関係が「可能性小（Possible）」，「可能性大（Probable）」又は「ほぼ確実（Very Likely）」］と評価された有害事象は 2 例（いずれも Grade 1 の口内乾燥）に認められた。

死亡，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。休薬した被験者もいなかった。

試験期間中，臨床検査値に臨床的に意味のある変化は認められず，眼科検査に関連する有害事象も認められなかった。ECG パラメータ，身体所見及びバイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.3.3 結論

- 本試験の PK の結果から，本薬の錠剤及びカプセル剤のバイオアベイラビリティは同程度であることが示された。
- 本薬（錠剤及びカプセル剤）の単回経口投与及び本薬の ^{13}C 標識体の単回静脈内投与の忍容性は良好であり，新たな安全性に関する懸念は認められなかった。

2.7.6.4　海外臨床第 1 相試験（42756493EDI1004，参考資料：5.3.1.2.2）

2.7.6.4.1　計画

(1) 治験の標題

JNJ-42756493（エルダフィチニブ，以下本薬）錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価するための非盲検，ランダム化，3 期クロスオーバー試験

(2) 治験実施医療機関

ベルギー（1 施設）

(3) 治験実施期間

2015 年 6 月 18 日～2015 年 8 月 31 日

(4) 開発の相

第 1 相

(5) 目的

主要目的

本薬の現行の臨床試験用錠剤（製剤 A）と比較したときの，2 つのプロトタイプ錠剤（製剤 B 及び C）の相対的バイオアベイラビリティを評価する。

副次目的

本薬の各製剤の安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的

本薬の血漿タンパク結合率を測定する。

(6) 治験方法

本試験は，健康成人を対象とした非盲検，ランダム化，3 期クロスオーバー試験である。同意取得後，スクリーニング期間中に被験者の適格性を評価した。適格となった被験者を 1 から 6 の投与順序のいずれかにランダムに割り付けた（表 2.7.6.4-1）。被験者は Day −1 に治験実施医療機関に入院した。

表 2.7.6.4-1 被験者の各投与順序へのランダム割付け

投与順序	投与期 1	投与期 2	投与期 3
1	A	B	C
2	B	C	A
3	C	A	B
4	A	C	B
5	B	A	C
6	C	B	A

各投与期で，夜間絶食（10 時間以上）後，Day 1 に本薬のいずれかの製剤を投与した。

本薬投与後の血漿中濃度測定用の血液検体を，投与後 144 時間まで経時的に採取した。各投与期で，投与後 2 時間に血漿タンパク結合率を測定した。各投与期は 7 日間とし，被験者は治験薬投与の 10 時間以上前から Day 3（投与後 48 時間）の採血まで治験実施医療機関に入院し，

Day 4，5，6 及び 7 は朝に来院して採血を受けることとした。各投与期間には 21 日間（±2 日）の washout 期間を設けた。被験者は投与期 3 の Day 10（±2 日）に，最終の安全性評価を完了した後，試験を終了した。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

12 例

解析時

12 例を組み入れ，11 例（91.7%）が試験を完了した。

(8) 診断及び主な組入れ基準

非喫煙者で，体格指数（BMI）18～30 kg/m^2，体重 50 kg 以上の 18～55 歳の健康成人（女性は閉経後又は不妊手術後であること）

(9) 被験薬，用量及び投与方法

製剤 B：本薬 10 mg のプロトタイプ錠剤 I（粒子径 78 μm，5 mg フィルムコーティング錠，2 錠）を空腹時に単回経口投与

製剤 C：本薬 10 mg のプロトタイプ錠剤 II（粒子径 119 μm，5 mg フィルムコーティング錠，2 錠）を空腹時に単回経口投与

(10)対照薬，用量及び投与方法

製剤 A：本薬 10 mg の現行の臨床試験用錠剤（粒子径 17 μm，5 mg フィルムコーティング錠，2 錠）を空腹時に単回経口投与

(11)試験期間

各投与期に治験薬を単回投与した。試験期間は約 3 カ月であった。

(12)評価基準

薬物動態

治験薬投与前及び投与後 144 時間まで経時的に血液検体を採取し，本薬の結合型及び非結合型の血漿中濃度を測定した。

安全性

安全性は，身体所見，有害事象，心電図，バイタルサイン，臨床検査及び眼科検査にて評価した。

(13)統計手法

被験者数の設定

最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の被験者内変動係数を 11%とすると，被験薬（製剤 B 及び C）と対照薬（製剤 A）の C_{max} の幾何平均比の点推定値が，真の値の 90%～111%以内に 90%の確率で含まれることから，被験者数を 10 例とすることで十分であると考えられた。

薬物動態

本薬の血漿中濃度－時間推移の個別値及び平均値［及び標準偏差（SD）］を，製剤別に図示した。各時点の本薬の血漿中濃度を，平均値，中央値，最小値，最大値，SD 及び変動係数（%）を用いて製剤別に要約した。本薬の全ての薬物動態（PK）パラメータ推定値を平均値，中央値，幾何平均値，最小値，最大値，SD 及び変動係数（%）を用いて製剤別に要約した。

相対的バイオアベイラビリティは，総薬物濃度に基づく C_{max}，0 時間から 24 時間までの AUC（AUC_{24}），0 時間から最終定量可能時間までの AUC（AUC_{last}）及び 0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{∞}）を用いて算出した。統計解析は，対照薬及び 1 種類以上の被験薬投与を完了した被験者を対象とした。製剤，投与期及び投与順序を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて，最小二乗平均及び被験者内変動を推定した。対数変換した PK パラメータの混合効果モデルから推定した最小二乗平均及び被験者内変動を用いて，以下の製剤の組合せ別に AUC_{last}，AUC_{∞}及び C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間（CI）を算出した。

（1） 製剤 B 対 製剤 A,（2）製剤 C 対 製剤 A

2.7.6.4.2 結果

(1) 対象集団

健康成人被験者 12 例がランダム化され，11 例（91.7%）が試験を完了した。1 例（8.3%）は治験実施計画書からの逸脱により投与期 2 の開始前に試験を中止した。本被験者は，製剤 B は投与されたが，製剤 A 及び C は投与されなかった。男性は 8 例（66.7%），女性は 4 例（33.3%）で，年齢の中央値（範囲）は 41.0（19～54）歳であった。白人が 10 例（83.3%）と大部分を占め，アジア人は 1 例，その他の人種は 1 例であった。ヒスパニック系又はラテン系の被験者はいなかった。

(2) 薬物動態

臨床試験用錠剤（対照薬）に対するプロトタイプ錠剤（被験薬）の AUC_{∞}の比に基づく相対的バイオアベイラビリティは，製剤 B で約 94%，製剤 C で約 102%であった（表 2.7.6.4-2）。各 AUC パラメータの幾何平均比の 90% CI は 87.62%～110.43%の範囲を示したことから，被験薬である 2 種類のプロトタイプ錠剤と対照薬である臨床試験用錠剤の AUC は生物学的に同等であることが示された。臨床試験用錠剤（対照薬）に対する C_{max} の幾何平均比の 90% CI は製剤 B が 84.81%～98.36%，製剤 C が 89.21%～103.50%であり，被験薬である 2 種類のプロトタイプ錠剤と対照薬である臨床試験用錠剤の C_{max} も生物学的に同等であることが示された。

表 2.7.6.4-2 2 種類のプロトタイプ錠剤と臨床試験用錠剤における PK パラメータの幾何平均比及び 90% CI の比較（PK 解析対象集団）

Parameter[a]	Reference Treatment/ Test Treatment[d]	N	Geometric Mean	Ratio: Test/Reference[b] (%)	90% Confidence Interval[c] (%)	Intra-Subject CV (%)
AUC_{24} (ng*hr/mL)	Treatment A	11	6891.95			9.2
	Treatment B	12	6550.59	95.0	(88.85, 101.67)	
	Treatment C	11	6985.53	101.4	(94.74, 108.44)	

Parameter[a]	Reference Treatment/ Test Treatment[d]	N	Geometric Mean	Ratio: Test/Reference[b] (%)	90% Confidence Interval[c] (%)	Intra-Subject CV (%)
AUC_{last} (ng*hr/mL)	Treatment A	11	20493.43			8.8
	Treatment B	12	19899.38	97.1	(91.01, 103.60)	
	Treatment C	11	21208.84	103.5	(96.99, 110.43)	
AUC_{∞} (ng*hr/mL)	Treatment A	10	24068.66			9.4
	Treatment B	12	22675.67	94.2	(87.62, 101.30)	
	Treatment C	9	24589.93	102.2	(94.73, 110.19)	
C_{max} (ng/mL)	Treatment A	11	414.03			10.1
	Treatment B	12	378.16	91.3	(84.81, 98.36)	
	Treatment C	11	397.83	96.1	(89.21, 103.50)	

[a] Parameter values were natural log (ln) transformed before analysis, and a mixed-effects model with Treatment, Period, and Treatment Sequence as fixed effects and subject as a random effect was used.
[b] Ratio of parameter means (expressed as a percent), transformed back to the linear scale.
[c] 90% confidence interval (CI) for ratio of parameter means (expressed as a percent), transformed back to the linear scale.
[d] Treatment A: JNJ-42756493 10 mg (2 x 5 mg tablets), current clinical formulation (G-018, 17 micron particle size).
Treatment B: JNJ-42756493 10 mg (2 x 5 mg tablets), Prototype Formulation I (G-025, 78 micron particle size).
Treatment C: JNJ-42756493 10 mg (2 x 5 mg tablets), Prototype Formulation II (G-025, 119 micron particle size).

(3) 安全性

本試験で治験薬が 1 回以上投与された被験者 12 例のうち，10 例（83.3%）に有害事象が報告された。主な有害事象として，頭痛及び筋痙縮が各 3 例（25.0%：Grade 2 の頭痛 1 例及び筋痙縮 1 例を除き，いずれも Grade 1）並びに腹痛が 2 例（16.7%：Grade 1 及び 2 が各 1 例）に認められた。被験者数及び事象数が少ないため，製剤間の比較評価は困難であった。Grade 3 又は 4 の有害事象は報告されなかった。死亡，重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。臨床的に意味のある血液学的検査値及び尿検査値の変動は報告されなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及び高コレステロール血症が有害事象として報告されたが，関連する臨床検査値は Grade 1 であった。

2.7.6.4.3 結論

- 粒子径が大きい 2 種類のプロトタイプ錠剤（粒子径 78 μm 及び 119 μm）と対照薬である臨床試験用錠剤（粒子径 17 μm）の AUC 及び C_{max} は生物学的に同等であった。
- 健康成人被験者に 3 種類の本薬錠剤を単回経口投与したときの忍容性は良好であり，新たな安全性の懸念は認められなかった。

2.7.6.5　海外臨床第 1 相試験（42756493EDI1005，参考資料：5.3.3.1.1）

2.7.6.5.1　計画

(1) 治験の標題

健康男性被験者を対象に，^{14}C 標識した JNJ-42756493（エルダフィチニブ，以下本薬）を経口投与したときの吸収，代謝及び排泄経路を特定する非盲検，第 1 相試験

(2) 治験実施医療機関

米国（1 施設）

(3) 治験実施期間

2016 年 3 月 24 日～2016 年 8 月 6 日

(4) 開発の相

第 1 相

(5) 目的

主要目的

健康成人男性被験者を対象に，^{14}C 標識した本薬 12 mg（液剤）を単回経口投与したときの本薬の吸収，代謝及び排泄経路を評価する。

副次目的

本薬の全般的な安全性を評価する。

(6) 治験方法

本試験は，健康成人男性被験者を対象に，本薬の吸収，代謝及び排泄経路を評価する単施設，非盲検，単回投与試験である。チトクローム P450（CYP）2D6 の代謝型検査を含む適格性の確認を 35 日間のスクリーニング期に実施し，適格な被験者は Day −2 に治験実施医療機関に入院した。夜間絶食（10 時間以上）後，Day 1 に全ての被験者に ^{14}C 標識した本薬 12 mg（液剤）を単回経口投与した。本薬の投与前後 2 時間は飲水を不可とし，投与後 4 時間以降に食事開始とした。本薬の濃度測定用の血漿及び尿検体を採取した。また，血漿，尿及び糞中の総放射性物質濃度を測定し，総放射性物質の回収率が投与量の 85%を超えるまで，又は尿及び糞中に 24 時間で排泄された放射性物質濃度が 2 日間連続で 1%以下となるまで，被験者は約 14 日間（最長 28 日間）治験実施医療機関に入院した。退院後も継続して有害事象を収集するため，30（±2）日間の後観察期を設けた。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

8 例。CYP2D6 の遺伝子型が低代謝型の被験者を含める。

解析時

8 例を組み入れ，全例を安全性解析対象集団及び薬物動態（PK）解析対象集団とした。

(8) 診断及び主な組入れ基準

体格指数（BMI）18～30 kg/m^2，体重 50 kg 以上，30～55 歳の健康な男性

(9) 被験薬，用量及び投与方法

本薬 12 mg（^{14}C 標識した 0.5 mg/mL 経口液剤）を単回経口投与

(10)対照薬，用量及び投与方法

該当なし

(11)試験期間

試験期間は約 79～93 日間であり，スクリーニング期（35 日間），非盲検期（14～28 日間），後観察期（30 日間）で構成された。

(12)評価基準

薬物動態

血液及び尿検体を採取し，本薬の血漿中及び尿中濃度を測定した。血液，尿及び糞検体を採取し，総放射性物質濃度を測定した。尿及び糞検体は，退院基準を満たすまで最長 28 日間採取した。本薬の血漿タンパク結合率測定用の血液検体を採取した。

ファーマコゲノミクス

CYP2D6 の代謝型を判定するため，スクリーニング期に全ての被験者からファーマコゲノミクス評価用の血液検体（10 mL）を採取した。

安全性

安全性及び忍容性は試験期間を通して評価した。安全性は，スクリーニング期から試験終了までの有害事象の種類及び発現割合，臨床検査値，身体所見，眼科検査，12 誘導心電図並びにバイタルサインにて評価した。

(13)統計手法

被験者数の設定

本試験では，正式な統計学的検定は実施しなかった。放射性標識 PK 試験の実施に適切と考えられる 7 例以上の試験完了例を確保するために，被験者数を 8 例とした。CYP2D6 の代謝型の関与を検討するため，CYP2D6 の遺伝子型が低代謝型（poor metabolizer）の被験者を含めることとした。

先行試験（42756493EDI1003 試験）の結果から，血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の被験者内変動係数（CV）は 33%以下と推定された。これに基づくと，AUC の平均値の推定値が，真の値の 74%～135%に 95%の確率で含まれるため，試験完了例を 7 例とすることで十分であると考えられた。

薬物動態

各評価時点の本薬及び総放射性物質の血漿中濃度－時間データを，平均値，中央値，幾何平均値，最小値，最大値，標準偏差（SD）及び CV を用いて要約した。また，投与後 2 時間の本薬の非結合型分率及びタンパク濃度（総タンパク，アルブミン及び α1-酸性糖タンパク）を，平均値，中央値，幾何平均値，最小値，最大値，SD 及び CV を用いて要約した。

本薬及び非結合型の本薬，並びに総放射性物質の PK パラメータを，平均値，中央値，幾何平均値，最小値，最大値，SD 及び CV を用いて要約した。

本薬の尿中排泄量及び尿中累積排泄量，並びに総放射性物質の尿中排泄率及び尿中累積排泄率を，平均値，中央値，幾何平均値，最小値，最大値，SD 及び CV を用いて検体採取時点ごとに要約した。また，総放射性物質の糞中累積排泄率を，平均値，中央値，幾何平均値，最小値，最大値，SD 及び CV を用いて要約した。

血漿，尿及び糞検体を用いて代謝物プロファイルを評価した。

安全性

治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者を安全性及び忍容性の解析対象とした。有害事象は，治験担当医師が症例報告書で使用した用語を，医薬品規制用語集（MedDRA）Version 18.1 を用いてコード化し，集計した。臨床検査値，12 誘導心電図及びバイタルサインは記述統計量を用いて要約した。身体所見及び眼科検査の結果は一覧表に示した。

2.7.6.5.2　結果

(1) 対象集団

本試験には健康成人男性 8 例を組み入れ，全例に治験薬が投与された。2 例が試験終了前に同意を撤回したため，試験完了例は 6 例であったが，組み入れた 8 例全例が全ての PK 及び安全性評価を完了していたため，全例を安全性及び PK の解析対象とした。

8 例の年齢の中央値（範囲）は 35.5（30～55）歳であり，BMI の中央値（範囲）は 26.445（21.48～29.79）kg/m^2 であった。

(2) 薬物動態

^{14}C 標識した本薬 12 mg（液剤）を単回経口投与したときの総放射性物質の血漿中濃度は本薬の血漿中濃度と同程度であることが示された。曝露量のパラメータである最高血漿中濃度（C_{max}），0 時間から最終定量可能時間までの AUC（AUC_{last}）及び 0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{∞}）は，本薬及び総放射性物質で同程度であった。C_{max} 到達時間（t_{max}）の中央値は，本薬及び総放射性物質でそれぞれ 2.50 時間及び 2.00 時間であり，個々の値の範囲も同程度であった。みかけの消失半減期の平均値は，本薬及び総放射性物質でそれぞれ 66.3 時間及び 65.3 時間であった。本薬のみかけのクリアランスの平均値は 0.395 L/h と低く，みかけの分布容積の平均値は 37.5 L であった（表 2.7.6.5-1）。CYP2D6 低代謝型の被験者（n = 3）では，CYP2D6 高代謝型（extensive metabolizer）の被験者（n = 5）と比較して，本薬の C_{max} の平均値が約 18%，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の平均値がそれぞれ約 30%低かった。

本薬の血漿タンパク結合率は高かった。本薬の非結合型分率の平均値（SD）は，0.37（±0.09）%と低く，個々の値の範囲は 0.22%～0.49%であった。

本薬の未変化体の尿中排泄量及び本薬の腎クリアランス（CL_R）の平均値（SD）は低く，それぞれ 1.59（±0.363）mg（投与量の 13.3%）及び 0.0541（±0.0146）L/h であった。

表 2.7.6.5-1 ^{14}C 標識した本薬 12 mg（液剤）を単回経口投与したときの本薬及び総放射性物質の PK の概要

PK parameters[a]	Total JNJ-42756493	Total Radioactivity
N	8	8
C_{max}, ng (eq)/mL	525±128	508±163
t_{max}, h	2.50 (2.00 – 3.00)	2.00 (2.00 – 4.00)
AUC_{last}, ng (eq).h/mL	30430±7156	30388±7335
AUC_{∞}, ng (eq).h/mL	31913±7545	31806±7854
$t_{1/2term}$, h	66.3±15.8	65.3±13.1
CL/F, L/h	0.395±0.0929	-
V_d/F, L	37.5±10.6	-
MRT, h	90.6±20.6	-

[a] mean±SD, t_{max}: median [range]

検体採取期間終了時の総放射性物質回収率の平均値（SD）は投与量の 87.4（±5.23）%であり，個々の値の範囲は 79.2%～93.1%であった。総放射性物質の大部分は糞中に排泄され，糞中累積排泄率の平均値（SD）は投与量の 68.7（±4.80）%であり，個々の値の範囲は 59.7%～75.1%であった。

総放射性物質の尿中累積排泄率の平均値（SD）は投与量の 18.7（±2.71）%であり，個々の値の範囲は 16.2%～24.8%であった。

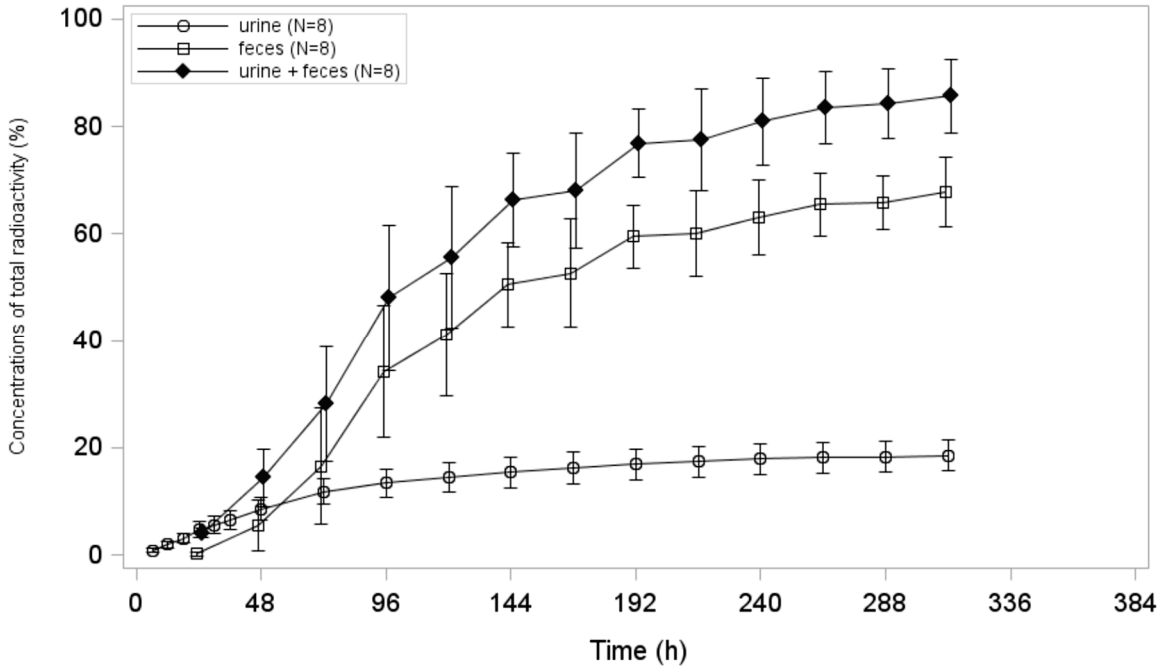


図 2.7.6.5-1 総放射性物質の尿中及び糞中累積排泄率，並びに回収率（尿中 + 糞中）の平均値（SD）：投与量に対する割合－時間データ

(3) 安全性

本薬が投与された 8 例中 7 例（87.5%）に有害事象が認められた。主な有害事象は下痢［6 例（75.0%）］であった。治験担当医師により治験薬と関連性がある［因果関係が「可能性小（Possible）」，「可能性大（Probable）」又は「ほぼ確実（Very Likely）」］と評価された有害

事象は 4 例（50.0%）に認められた。その内訳は，便習慣変化［2 例（25.0%）］，嚥下障害［1 例（12.5%）］，並びに便秘及び腹部不快感［1 例（12.5%）］であった。有害事象の重症度はいずれも Grade 1 であった。

死亡，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値の変動が認められた被験者は少なく，これらの変動は臨床的に意味のある変化ではないと判断され，有害事象として報告された変動もなかった。

身体所見，眼科検査，12 誘導心電図及びバイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.5.3 結論

- 総放射性物質の血漿中濃度は本薬の血漿中濃度と同程度であることが示された。
- CYP2D6 高代謝型と低代謝型の被験者の PK データを比較した結果，CYP2D6 が本薬の消失に関与しないことが示唆された。
- 総放射性物質回収率の平均値は投与量の 87.4%であり，尿中累積排泄率は 18.7%，糞中累積排泄率は 68.7%であった。本薬の未変化体の尿中排泄量の平均値は，投与量の 13.3%であった。
- ^{14}C 標識した本薬（液剤）の忍容性は良好であり，安全性に新たな懸念は認められなかった。

2.7.6.6 海外臨床第 1 相試験（42756493EDI1001，評価資料：5.3.3.2.1-1 及び 5.3.3.2.1-2）

2.7.6.6.1 主要解析（データカットオフ日：2017 年 1 月 3 日，評価資料 5.3.3.2.1-1）

2.7.6.6.1.1 計画

(1) 治験の標題

難治性又は進行性の固形腫瘍又はリンパ腫患者を対象とした，汎線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）チロシンキナーゼ阻害薬である JNJ-42756493（エルダフィチニブ，以下本薬）の安全性，薬物動態（PK）及び薬力学を評価する第 1 相試験

(2) 治験実施医療機関

フランス（5 施設），スペイン（9 施設），米国（18 施設）

(3) 治験実施期間

2012 年 6 月 19 日（最初の被験者の同意取得日）～2017 年 1 月 3 日（主要解析のデータカットオフ日）

(4) 開発の相

第 1 相

(5) 目的

主要目的

- 本薬の第 2 相試験推奨用量（RP2D）を決定する（Part 1，用量漸増パート）。
- 特定の遺伝子異常を有する非小細胞肺癌（NSCLC），小細胞肺癌（SCLC），乳癌及びその他固形腫瘍患者に対する本薬 RP2D の効果発現の可能性を検討する（Part 3 及び 4，用量拡大パート）。

副次目的

- 本薬の PK を評価する。
- 本薬の薬力学的バイオマーカー及び予測バイオマーカーを評価する。
- 特定の遺伝子異常を有する NSCLC，SCLC，乳癌及びその他固形腫瘍患者に本薬 RP2D を投与したときの奏効，無増悪生存期間（PFS），奏効持続期間（DOR）及び安全性を評価する（Part 3 及び 4，用量拡大パート）。

探索的目的

- 腫瘍に対する本薬の効果を予測し得る組織及び血中のバイオマーカー（DNA，RNA 又はタンパク質）を探索する。

(6) 治験方法

本試験は，既存治療の対象とならない難治性又は進行性の固形腫瘍又はリンパ腫を有する 18 歳以上の患者に本薬を経口投与したときの安全性，PK 及び薬力学を評価する第 1 相，非盲検，

多施設共同，4 パート，first-in-human 試験である。治験担当医師により疾患評価可能と判断された患者を対象とした。Part 1（用量漸増パート）では，一般的な 3 + 3 デザインにて，本薬 0.5，2，4，6，9 及び 12 mg を 1 日 1 回連日投与，並びに 10 及び 12 mg の間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）の安全性，PK 及び薬力学を検討し，RP2D を決定した。Part 1 では，遺伝子異常の分子学的適格基準は設定しなかった。Part 2（腫瘍生検パート）では，分子学的適格基準（KRAS 遺伝子が野生型であり，以下のいずれかの遺伝子異常を有する固形腫瘍患者：FGFR 増幅，FGFR 活性変異，FGFR 転座，又は FGFR 経路を活性化する他の分子学的異常）に合致した固形腫瘍患者に RP2D 又はそれ以下の用量の本薬を投与し，FGFR 経路阻害作用を確認した。Part 2 では，本薬投与前後で腫瘍を生検した。Part 3（用量拡大パート）では，RP2D の 1 用量である本薬 9 mg/日を投与した。Part 3 には，3 つの疾患特異的コホート（扁平上皮 NSCLC，SCLC 及び乳癌）及びその他固形腫瘍コホートの計 4 コホートを設定し，全てのコホートで Part 2 と同様の分子学的適格基準を設定した。Part 4（用量拡大パート）では，RP2D の 1 用量である本薬 10 mg を間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）した。Part 4 では，NSCLC 及びその他固形腫瘍コホートの計 2 コホートを設定した。Part 4 では分子学的適格基準を FGFR 活性変異又は FGFR 転座に限定した。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

- Part 1：3〜6 例／用量
- Part 2：約 10〜20 例
- Part 3：Cohort A（扁平上皮 NSCLC）に最大 30 例，Cohort B（SCLC）に最大 30 例，Cohort C（乳癌）に最大 30 例，Cohort D（その他固形腫瘍）に最大 30 例
- Part 4：Cohort E（NSCLC）の各組織型に最大 15 例，Cohort F（その他固形腫瘍）の各癌種に最大 15 例

解析時

試験期間中に計 187 例を組み入れ，本薬を投与した。全例を安全性，有効性，PK 及び薬力学の解析対象とした。

(8) 診断及び主な組入れ基準

本試験では，以下の主な組入れ基準を満たす 18 歳以上の患者を対象とした。

- Part 1
  - 転移性又は切除不能な難治性又は進行性の固形腫瘍又はリンパ腫を有し，標準治療が無効となった患者
- Part 2
  - 転移性又は切除不能な難治性又は進行性の固形腫瘍（リンパ腫を除く）を有し，標準治療が無効となった患者

- 治験実施医療機関又は中央検査機関の検査にて，以下の遺伝子異常の分子学的適格基準を満たした患者：KRAS 遺伝子が野生型であり，FGFR 遺伝子に増幅，活性変異，転座，又は FGFR 経路を活性化する他の分子学的異常を有する患者
- 本薬投与前及び投与後に腫瘍生検が可能な患者

・ Part 3

- 治験実施医療機関又は中央検査機関の検査にて，以下の遺伝子異常の分子学的適格基準を満たした患者：KRAS 遺伝子が野生型であり，FGFR 遺伝子に増幅，活性変異，転座，又は FGFR 経路を活性化する他の分子学的異常を有する患者
- Cohort A：難治性又は進行性扁平上皮 NSCLC
- Cohort B：難治性又は進行性 SCLC
- Cohort C：難治性又は進行性乳癌
- Cohort D：難治性又は進行性の固形腫瘍［胃癌，頭頸部癌，肺腺癌，尿路上皮癌，膠芽腫（GBM），卵巣癌又は前立腺癌のいずれか］
- 1 ライン以上の標準的な抗癌剤治療後に疾患進行が認められた患者（前治療の数は問わない）

・ Part 4

- 治験実施医療機関又は中央検査機関の検査にて，以下の遺伝子異常の分子学的適格基準を満たした患者：FGFR 遺伝子に活性変異又は転座を有する患者
- Cohort E：難治性又は進行性 NSCLC（扁平上皮型及び非扁平上皮型）
- Cohort F：難治性又は進行性の固形腫瘍（乳癌，尿路上皮癌，GBM，卵巣癌，頭頸部癌，食道癌，胃癌，胆管癌のいずれか）
- 1 ライン以上の標準的な抗癌剤治療後に疾患進行が認められた患者（前治療の数は問わない）

(9) 被験薬，用量及び投与方法

Part 1 では，経口液剤又はカプセル剤，Part 2～4 では，ブリスター包装した経口カプセル剤として，本薬を提供した。

含量	製剤
0.025 mg/mL	0.025 mg/mL 経口液剤
0.5 mg/mL	0.5 mg/mL 経口液剤
1 mg	1 mg 経口カプセル剤
5 mg	5 mg 経口カプセル剤

(10)対照薬，用量及び投与方法

該当なし

(11)投与期間

以下のいずれかの条件を満たすまで本薬を投与した。

- 放射線画像に基づく疾患進行，臨床的進行（臨床徴候及び症状に基づいて評価される疾患進行），許容できない毒性発現，投与中止に至った合併症又は管理できない疾患関連事象の発現，被験者の妊娠，被験者による投与継続の拒否又は治験担当医師の判断による投与中止

(12)評価基準

PK 用検体は，規定された各時点で 4 mL の静脈血検体を採取し，本薬の血漿中濃度を測定した。Part 1 及び 2 では複数時点で採取し，Part 3 及び 4 ではスパースサンプリングした。腫瘍生検検体は本薬投与前及び投与後に採取した。Part 1 及び 3 では任意とし，Part 2 では本薬投与前／投与後のペア 5 組の採取を必須とした。皮膚生検検体は，Part 1 及び 2 の全ての被験者から本薬投与前及び投与後に採取した。Part 1 の全ての被験者，特定の遺伝子検査の結果の記録がない Part 2 及び 3 の被験者，並びに遺伝子検査用の組織又は血液を新たに採取できない，又は遺伝子検査の結果の記録がない Part 4 の被験者は，過去の診断時の腫瘍生検検体を用いて遺伝子検査した。Part 1～3 では全血を採取し，circulating tumor cell を評価した。Part 1 及び 2 では血清検体を採取し，循環血中バイオマーカーを探索的に評価した。

疾患評価は，本薬を連日投与した被験者では 6 週ごと，間欠投与した被験者では 8 週ごとに実施した。Part 2～4 では，試験開始後 1 年以降は 12 週ごとに，放射線画像により評価した。固形腫瘍に対する効果判定は，「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）」（第 1.1 版）に基づき治験担当医師が実施した。

有害事象は，被験者の自発報告又は来院時の問診により収集した。臨床検査として，血液学的検査，血液生化学検査，凝固検査及び尿検査を実施した。Part 1 では，カルシウム／リン酸ホメオスタシスパネルを実施した。眼科検査として，スクリーニング時の詳細な眼科検査，並びにスクリーニング時及び 1 サイクルおきのアムスラーグリッド検査を実施した。心モニタリングとして，24 時間ホルター心電図及び心エコー（Part 1 のみ），並びに 12 誘導心電図の 3 回連続測定（全パート）を複数時点で実施した。また，血圧及び心拍数，身体所見並びに Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status を用いて安全性を評価した。

(13)統計手法

Part 1 では，一般的な 3 + 3 用量漸増法に基づき，本薬を 3～6 例／用量に投与した。Part 2 では，最初に設定した RP2D 又はそれ以下の用量の本薬を約 10～20 例に投与した。Part 3 又は 4 の被験者数は以下の仮説を基に設定した（本薬の真の奏効率を p とした）。

- 各コホートでの有効な奏効率の最小値は 0.15 である。
- RP2D で投与したときの本薬の期待奏効率は 0.30 以上である。
- p=0.15 のとき，本薬が無効（p<0.15）と結論付ける第一種の過誤確率（α_1）は 0.2 であり，本薬が有効（p>0.15）と結論付ける第一種の過誤確率（α_2）は 0.2 である。
- p=0.30 のとき，本薬が有効と結論付ける検出力は，0.80 以上である。

上記仮説の下で，Part 3 では 26 例以上の奏効評価可能例を得るため，各コホートに最大 30 例を組み入れる計画とした。Part 4 では，$\alpha_1 = 0.4$ と仮定し，その他は上記と同様の仮説の下で，13 例以上の奏効評価可能例を得るため，Cohort E の各組織型及び Cohort F の各癌種に最大 15 例を組み入れる計画とした。

用量別に要約統計量を示し，本薬の血漿中濃度を経時的に評価した（Part 1～4）。また，本薬の PK パラメータについて用量別及びコホート別（Part 1 及び 2）に要約統計量を示した。PK パラメータは，最高血漿中濃度（C_{max}），連日投与時の投与 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_τ），最低血漿中濃度（C_{min}），有効消失半減期（$t_{1/2eff}$），みかけの全身クリアランス（CL/F），C_{max} に基づく累積率（AR_{Cmax}）及び AUC に基づく累積率（AR_{AUC}）とした。C_{max} 及び AUC_τ を用量別に図示した。全ての PK データを併合し，母集団 PK 解析を別途実施することとした。

線維芽細胞増殖因子 23（FGF23），副甲状腺ホルモン（PTH），ビタミン D，リン及びカルシウムについて，要約統計量及び対応するベースラインからの変化量（又は変化率）を示した。本薬の血漿中濃度及び血清リン濃度と QT 間隔との関連を評価した。

以下の有効性解析を実施した。

- 各疾患特異的コホートの奏効評価可能集団及び本薬を投与された全ての被験者（全投与集団）について，RECIST［GBM の被験者は Response Assessment in Neuro-Oncology（RANO）基準を用いて評価］に基づく奏効率（ORR）［complete response（CR）又は partial response（PR）が認められた被験者の割合］を 95%信頼区間（CI）とともにそれぞれ算出した。病勢コントロール率［CR，PR 又は 77 日間以上の stable disease が得られた被験者の割合］も示した。
- Kaplan-Meier 法を用いて PFS を評価した。PFS は，初回投与日から疾患進行が最初に確認された日，又は死亡のいずれか早い方までの期間と定義した。
- DOR［CR 又は PR の基準を最初に満たした日から progressive disease（PD）が最初に確認された日（又は十分なデータがある場合は死亡のいずれか早い方）までの期間］を評価した。

安全性評価項目として，用量制限毒性（Part 1），全ての有害事象，Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象を要約した。臨床検査データは臨床検査の検査別に要約した。ベースライン時の各臨床検査項目について，記述統計量を算出した。事前に規定した毒性グレードを用いて，パラメータを要約した。臨床検査については，ベースラインから最悪重症度の変化をシフトテーブルで示した。脈拍数，心拍数及び仰臥位血圧（収縮期及び拡張期）の記述統計量及びベースラインからの変化量を要約し，臨床的に重要なベースラインからの変化が認められた被験者の割合を要約した。

2.7.6.6.1.2 結果

(1) 対象集団

試験期間中に計 187 例を組み入れた。主要解析のデータカットオフ日（2017 年 1 月 3 日）時点で，投与継続は 1 例（Part 4），投与中止は 186 例であった。主な中止理由は PD（157 例，84.0%）であった。

被験者の年齢の中央値（範囲）は 60.0（21～84）歳であった。26.2%（49 例）が 65 歳超であった。被験者の 57.2%（107 例）が女性であり，90.9%（170 例）が白人であった。被験者の 75.4%（141 例）が非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。主な癌種は，乳癌（36 例，19.3%），尿路上皮癌（30 例，16.0%）及び NSCLC（24 例，12.8%）であった。全ての被験者（100%）に放射線療法歴があり，1 例を除く 186 例に全身療法歴があった。診断から本薬の初回投与までの期間の中央値（範囲）は 31.1（3～283）カ月であり，ECOG performance status は 2 であった 1 例を除き，全例が 0 又は 1 であった。

投与サイクル数の中央値（範囲）は 2.0（1～31）サイクルであった。RP2D（9 mg 連日投与）の用量強度の平均値は 7.0 mg/日，相対用量強度の平均値は 97.8%であった。RP2D（10 mg 間欠投与）の用量強度の平均値は 5.5 mg/日（12 mg に増量した 8 例を含む），相対用量強度の平均値は 99.0%であった。

(2) 有効性

全投与集団（187 例）及び奏効評価可能集団（164 例）を対象に有効性を評価した。奏効評価可能集団は，本薬を 1 回以上投与され，ベースラインの前及び後に各 1 回以上疾患評価された全ての被験者と定義した。

全投与集団 187 例中 21 例に PR が認められ，ORR は 11.2%であった。全投与集団のうち，尿路上皮癌の被験者（30 例）の ORR は 40.0%であった。奏効評価可能集団のうち，FGFR 遺伝子異常を有する尿路上皮癌患者（26 例）の ORR は 46.2%であり，9 mg 連日投与例（10 例）での ORR は 70.0%であった。奏効評価可能集団のうち，FGFR 遺伝子異常を有する胆管癌患者（11 例）の ORR は 27.3%であった。

(3) 薬物動態

Part 1 又は 2 にて本薬を単回投与し，PK 用検体を経時的に採取した 76 例のコホート別の本薬の最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は，投与後 1.00～3.44 時間であった。0.5～12 mg の用量範囲で T_{max} に用量依存性は認められなかった。C_{max} に到達後，血漿中濃度は長い半減期を伴い，時間とともに低下した。C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴って増加したが，0.5～12 mg の用量範囲で用量比を超える一貫した又は顕著な逸脱は認められなかった。本薬の血漿タンパク非結合型分率（平均して 0.250%～0.506%）により，本薬の血漿タンパク結合率は高いことが示された。非結合型分率は α1-酸性糖タンパク質濃度と逆相関した（表 2.7.6.6-1）。

表 2.7.6.6-1 連日投与又は間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）された被験者における本薬初回投与後（Cycle 1 Day 1）の血漿中エルダフィチニブの薬物動態パラメータ（算術平均値 ± 標準偏差）（Part 1 及び 2）

	Continuous daily dosing							Intermittent dosing	
	Part 1					Part 2	Part 1	Part 1	
	0.5 mg	2 mg	4 mg	6 mg	9 mg	9 mg	12 mg	10 mg	12 mg
N	3	4	7	9	9	10	7	14	13
C_{max} (ng/mL)	24.4 ± 8.11	108 ± 51.5	182 ± 77.1	248 ± 103	431 ± 177	578 ± 234	745 ± 246	566 ± 168	912 ± 473
T_{max} (h)	1.00 (0.50-6.00)	2.50 (1.00-4.07)	1.75 (0.95-6.17)	2.07 (0.52-24.00)	2.07 (2.00-6.00)	3.44 (2.03-8.00)	1.22 (0.50-2.00)	2.57 (1.00-6.00)	2.08 (1.00-4.00)
AUC_{24} (ng.h/mL)	393 ± 93.4	1757 ± 678	3226 ± 1508	4239 ± 2138	7410 ± 3213	10069 ± 2559[c]	12374 ± 4400	10058 ± 3136[e]	14209 ± 5421
AUC_{72} (ng.h/mL)	873 ± 203	4394 ± 1964[a]	6743 ± 3318[b]	8361 ±3250[c]	17564 ± 9364[d]	NA	30175 ± 13807	NA	NA
C_{maxu} (ng/mL)	0.0799 ± 0.00780	0.288 ± 0.136	0.594 ± 0.330	0.824 ± 0.209	1.77 ± 0.580[c]	1.43 ± 0.698	2.09 ± 0.609	1.88 ± 0.684	2.85 ± 1.54
AUC_{24u} (ng.h/mL)	1.33 ± 0.293	4.80 ± 2.33	10.2 ± 5.58	14.0 ± 4.00	29.3 ± 8.44[c]	25.4 ± 8.09[c]	34.5 ± 9.23	32.0 ± 9.36[e]	43.1 ± 13.1
Unbound Fraction (%)	0.359 ± 0.144	0.294 ± 0.169	0.463 ± 0.475	0.400 ± 0.227	0.506 ± 0.243 [c]	0.250 ± 0.0859	0.316 ± 0.141	0.343 ± 0.109	0.362 ± 0.199
AGP (mg/dL)	81.6 ± 29.6	106 ± 52.6	110 ± 48	86.4 ± 42.4	86.4 ± 40.8 [c]	131 ± 51.5	126 ±73	110 ± 40.3	132 ± 73.8

T_{max} is reported as median (min-max). AGP: plasma concentration of alpha-1 acid glycoprotein; NA: not available.
a: n=3; b: n=6; c: n=8; d: n=7; e: n=12

連日投与された被験者の定常状態での C_{max} 及び AUC_{τ} に基づく累積率の平均値は，それぞれ 2.74～3.94 及び 3.08～4.96 であった。累積率に基づいて算出した $t_{1/2eff}$（42.4～73.9 時間）は，異なる用量レベルでおおむね同程度の範囲であると推定された。CL/F は 0.245～0.521 L/h であった。PK の用量比例性から予測されるとおり，CL/F は投与量と一致した又は関連した依存性を示さなかった。全体として，本薬は緩徐に消失し，高いタンパク結合率によりクリアランスは制限されている。全身曝露量は用量に伴い増加したが，用量比例性からの相対的又は顕著な逸脱は認められなかった（表 2.7.6.6-2）。

表 2.7.6.6-2 連日投与された被験者における本薬 1 日 1 回 21 日間投与後（Cycle 2 Day 1）の血漿中エルダフィチニブの薬物動態パラメータ（算術平均値 ± 標準偏差）（Part 1 及び 2）

Parameter	Continuous daily dosing						
	Part 1					Part 2	Part 1
	0.5 mg	2 mg	4 mg	6 mg	9 mg	9 mg	12 mg
N	3	4	5	8	1	6	3
C_{max} (ng/mL)	65.6 ± 22.3	377 ± 247	675 ± 267	818 ± 352	494	2018 ± 744	3057 ± 1622
T_{max} (h)	2.27 (1.00-4.07)	2.58 (1.92-4.00)	4.00 (2.25-7.00)	2.55 (2.00-8.02)	3.00	2.65 (2.00-23.75)	2.00 (1.00-8.25)
C_{min} (ng/mL)	44.9 ± 13.9	263 ± 201	429 ± 178	552 ± 344	290	1247 ± 766	2317 ± 1527
AUC_{τ} (ng.h/mL)	1084 ± 5.22[a]	9283 ± 5090[b]	13516 ± 8619 [a]	13789 ± 7060[c]	NA	39587 ± 17575[d]	64085 ± 43539
AR_{Cmax}	2.74 ± 0.58	3.43 ± 1.30	3.18 ± 0.78	3.46 ± 1.21	4.15	3.61 ± 0.843	3.94 ± 1.10
AR_{AUC}	3.19 ± 0.181[a]	4.96 ±1.16[b]	3.08 ± 0.50[a]	4.16 ± 1.87[c]	NA	3.74 ± 0.304[b]	4.55 ± 1.22
CL/F (L/h)	0.461 ± 0.00222[a]	0.254 ± 0.107[b]	0.371 ± 0.237[a]	0.521 ± 0.219[c]	NA	0.264 ± 0.105 [d]	0.245 ± 0.131

Parameter	Continuous daily dosing						
	Part 1					Part 2	Part 1
	0.5 mg	2 mg	4 mg	6 mg	9 mg	9 mg	12 mg
$t_{1/2eff}$(h)	44.3 ± 3.0[a]	73.9 ± 19.4[b]	42.4 ± 8.4[a]	60.4 ± 31.3[c]	NA	53.4 ± 5.10[b]	67.1 ± 20.5
C_{maxu} (ng/mL)	0.218 ± 0.044	0.900 ± 0.370	2.21 ± 0.88	2.93 ± 1.02	4.01	5.12 ± 2.87	7.99 ± 2.65
$AUC_{\tau u}$ (ng.h/mL)	4.64 ± 1.25[a]	19.3 ± 9.58[b]	37.8 ± 2.3[a]	53.7 ± 21.8[c]	NA	98.7 ± 36.5[d]	157 ± 41.0
T_{max} is reported as median (min-max). NA: not assessable. Mean ± SD values and median for T_{max} are not reported in cohorts with n=1, instead the individual value is presented. a: n=2; b: n=3; c: n=6; d: n=5							

間欠投与後 7 日（定常状態に到達する前）の全身曝露量の平均値は 10～12 mg の間で用量に依存して増加した。本薬 10 及び 12 mg を間欠投与したときの C_{max} の累積率はそれぞれ 3.24 及び 2.66 であり，AUC_{τ} の累積率はそれぞれ 3.60 及び 3.16 であった（表 2.7.6.6-3）。

表 2.7.6.6-3 間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）された被験者における本薬 1 日 1 回 7 日間投与後（Cycle 1 Day 7）の血漿中エルダフィチニブの薬物動態パラメータ（算術平均値 ± 標準偏差）（Part 1）

Parameter	Intermittent dosing	
	10 mg	12 mg
N	13	10
C_{max} (ng/mL)	1792 ± 624	2132 ± 1032
T_{max} (h)	3.00 (0.92-24.00)	2.25 (1.00-6.00)
C_{min} (ng/mL)	1185 ± 534	1311 ± 784
AUC_{τ} (ng.h/mL)	35880 ± 12798	41339 ± 20781
AR_{Cmax}	3.24 ± 0.684	2.66 ± 0.649
AR_{AUC}	3.60 ± 0.792[a]	3.16 ± 0.668
C_{maxu} (ng/mL)	5.63 ± 1.89	6.78 ± 1.79
$AUC_{\tau u}$ (ng.h/mL)	112 ± 35.3	131 ± 39.0
T_{max} is reported as median (min-max). a: n=11 *The PK assessments collected on C1D7 for the intermittent 7 days on/7 days off regimen were actually recorded as collected as C1D8 in the eCRF and are presented as C1D7 in the CSR (Module 5.3.3.2.1-1).		

間欠投与時の本薬の血漿中濃度は Cycle 1 Day 1 と比較して Cycle 2 Day 1 で高く，本薬を 7 日間休薬しても本薬は体内から完全に消失しないため，投与前検体で薬物濃度が検出された（表 2.7.6.6-1 及び表 2.7.6.6-4）。

表 2.7.6.6-4 間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）された被験者における 7 日間の休薬後（Cycle 2 Day 1）の血漿中エルダフィチニブの薬物動態パラメータ（算術平均値 ± 標準偏差）（Part 1）

Parameter	Intermittent dosing	
	10 mg	12 mg
N	10	12
C_{max} (ng/mL)	1023 ± 590	1155 ± 591
T_{max} (h)	3.01 (1.00-24.00)	2.18 (1.00-6.00)
C_{min} (ng/mL)	287 ±270	424 ± 328
AUC_{τ} (ng.h/mL)	16850 ± 9238[a]	19613 ± 12122[b]
C_{maxu} (ng/mL)	3.80 ± 3.04	3.86 ± 1.83
$AUC_{\tau u}$ (ng.h/mL)	56.8 ± 41.3[a]	58.0 ± 20.3[b]
T_{max} is reported as median (min-max). a: n=7; b: n=8		

(4) 薬力学

検討した少数の被験者では，腫瘍組織及び皮膚による薬力学的バイオマーカーの評価結果にばらつきがみられ，結論づけることは困難であった。

血液による薬力学的バイオマーカー評価により，データは限られているものの，FGF23 濃度はリン及びビタミン D 濃度の最高値への上昇と同時に上昇し，高値を維持することが示された。これは，FGF23 発現がこれらの因子によって誘導され，クリアランスを正に調節することを考慮すると説明可能である。リン濃度の上昇は PTH 分泌を刺激する可能性がある。FGF23 は PTH を抑制するが，カルシウム濃度は PTH 分泌の主要な調節因子である。本試験の結果，本薬はカルシウム濃度に顕著な影響を及ぼさず，PTH 分泌はわずかに減少したのみであった。これらのデータから，評価したバイオマーカーのうち，リンは本薬の投与初期の主要な薬力学的バイオマーカーであり（2.7.6.6.1.2(5)参照），ビタミン D も本薬の薬力学的バイオマーカーである可能性が示された。

(5) 安全性

有害事象の発現割合は 99.5%（186/187 例）であり，本薬と関連性あり［因果関係が「可能性小（Possible）」，「可能性大（Probable）」又は「ほぼ確実（Very Likely）」］の有害事象の発現割合は 92.5%（173/187 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は 47.1%（88/187 例）であり，本薬と関連性ありの重篤な有害事象の発現割合は 7.0%（13/187 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 61.5%（115/187 例）であった（表 2.7.6.6-5）。

表 2.7.6.6-5 用量別の有害事象の概要（全投与集団）

	≤ 4 mg (QD)	6.00 mg (QD)	9.00 mg (QD)	10.00 mg (7d on/ 7d off)	12.00 mg (QD)	12.00 mg (7d on/ 7d off)	Total
Total number of subjects	14	10	65	78	7	13	187
Any adverse event (AE)	13 (92.9%)	10 (100.0%)	65 (100.0%)	78 (100.0%)	7 (100.0%)	13 (100.0%)	186 (99.5%)
Grade 3 or worse	5 (35.7%)	3 (30.0%)	43 (66.2%)	54 (69.2%)	3 (42.9%)	7 (53.8%)	115 (61.5%)
Any drug-related[a] AE	10 (71.4%)	9 (90.0%)	63 (96.9%)	71 (91.0%)	7 (100.0%)	13 (100.0%)	173 (92.5%)
Grade 3 or worse	0	1 (10.0%)	23 (35.4%)	18 (23.1%)	3 (42.9%)	5 (38.5%)	50 (26.7%)
Any serious AE	4 (28.6%)	2 (20.0%)	28 (43.1%)	47 (60.3%)	2 (28.6%)	5 (38.5%)	88 (47.1%)
Drug-related[a]	0	0	7 (10.8%)	6 (7.7%)	0	0	13 (7.0%)
AE leading to treatment discontinuation	1 (7.1%)	0	9 (13.8%)	12 (15.4%)	0	0	22 (11.8%)
AE with outcome death[b]	2 (14.3%)	0	4 (6.2%)	11 (14.1%)	0	0	17 (9.1%)
Drug-related[a]	0	0	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.1%)

QD = Once daily
[a] Adverse event reported as very likely, possible or probable to JNJ-42756493.
[b] Death within 30 days of last treatment dose are included.
Treatment emergent adverse events are defined as any events which occurred on or after first treatment dose date to last treatment dose date + 30 days.
A subject is counted only once at corresponding row levels if any relevant event(s) occurred.

主な有害事象は，高リン酸塩血症（122 例，65.2%），口内乾燥（86 例，46.0%），無力症（84 例，44.9%），口内炎（72 例，38.5%），便秘（69 例，36.9%），食欲減退（63 例，33.7%）及び下痢（56 例，29.9%）であり，これらの事象の多くは，本薬と関連性ありと判断された［主な有害事象のうち，本薬と関連性ありと判断された有害事象：高リン酸塩血症（119 例，63.6%），

口内乾燥（78 例，41.7%），口内炎（69 例，36.9%），無力症（52 例，27.8%），食欲減退（42 例，22.5%），下痢（38 例，20.3%），便秘（26 例，13.9%）］。上記以外の本薬と関連性ありと判断された主な有害事象には，皮膚乾燥（49 例，26.2%）及び味覚異常（48 例，25.7%）があった。

主な有害事象は，多くが Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の有害事象は 46.0%（86 例）に認められ，主な Grade 3 の有害事象は貧血（17 例，9.1%）であった。Grade 4 の有害事象は 12 例（6.4%）に認められた。Grade 5 の有害事象は 17 例（9.1%）（内訳：全身健康状態低下が 7 例，黄疸，敗血症，脳出血，頭蓋内出血，腎出血，急性呼吸不全，呼吸困難，誤嚥性肺炎，肺水腫及び腫瘍出血が各 1 例）に認められた。本薬と関連性ありの死亡は 10 mg を間欠投与された 2 例［頭蓋内出血による死亡（GBM 患者，本薬を 2 回投与），腫瘍出血による死亡（頭頸部扁平上皮癌患者，本薬を 14 回投与）］であった。

有害事象による本薬の投与中断は 99 例（52.9%）で認められ，投与中断に至った主な有害事象は，高リン酸塩血症（47 例，25.1%）及び口内炎（15 例，8.0%）であった。有害事象による本薬の減量は 33 例（17.6%）で認められ，減量に至った主な有害事象は，高リン酸塩血症（5.3%，10 例）であったが，高リン酸塩血症のために本薬の投与を中止した被験者はいなかった。有害事象による本薬の投与中止は 22 例（11.8%）で認められ，投与中止に至った主な有害事象は，全身健康状態低下（5 例，2.7%），無力症及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 2 例，1.1%）であった。

本試験では，皮膚，爪，及び眼に関連する事象並びに高リン酸塩血症を特に注目すべき有害事象として規定した。主な皮膚関連事象は，皮膚乾燥（54 例，28.9%，いずれも Grade 1 又は 2）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（20 例，10.7%，Grade 3 は 3.2%，Grade 4 はなし），主な爪関連事象は，爪甲剥離症（20 例，10.7%，Grade 3 は 2.1%）及び爪ジストロフィー（16 例，8.6%，Grade 3 は 0.5%），主な眼関連事象は，眼乾燥（25 例，13.4%），霧視（9 例，4.8%），角膜炎及び流涙増加（各 4 例，2.1%）であった。また，網脈絡膜症，網膜剥離及び網膜浮腫が各 2 例（うち，網脈絡膜症の 1 例は重篤），網膜色素上皮剥離及び網膜症が各 1 例に認められた。Grade 4 の角膜炎（1 例，重篤，投与中止）以外の眼関連事象はいずれも Grade 1 又は 2 であった。網膜症，網脈絡膜症，網膜剥離及び網膜色素上皮剥離は，いずれも回復又は軽快した。Grade 4 の角膜炎の 1 例は，主要解析のデータカットオフ日（2017 年 1 月 3 日）時点で未回復であったが，その他の角膜炎の 3 例は回復又は軽快していた。

高リン酸塩血症については，Grade 3 の 1 例を除き，いずれも Grade 1 又は 2 であった。高リン酸塩血症は，主に投与中断及び併用薬により管理された。試験期間中に sevelamer，アセタゾラミド及び sevelamer carbonate を投与された被験者は，それぞれ 39.0%，9.6%及び 1.6%であった。血清リン濃度の最高値は 7～8 mg/dL であった。血清リン濃度上昇の管理について治験実施計画書で規定していたため，本試験では規定来院時に測定した血清リン濃度が 9.0 mg/dL を超えることはなかった。Grade 3（9.0～10.0 mg/dL）の血清リン濃度が 1 例に認められた（12 mg/日投与例，Cycle 1 Day 14 の規定外来院時の 9.5 mg/dL）。当該被験者の血清リン濃度は，Cycle 1 Day 15 の規定来院時は 8.5 mg/dL，翌日は 7.7 mg/dL であり，その後は 7.5 mg/dL を下回った。

薬物動態／薬力学（PK/PD）モデリングでは，血清リン濃度と血漿中総エルダフィチニブ濃度との間に有意な相関が認められた。血清リン濃度の経時的な平均変化率のプロファイルから，血

清リン濃度は本薬投与の Cycle 1 と Cycle 2 の間で最高値に達することが示された。癌種及び用量コホートにかかわらず，ベースラインの血清リン濃度の平均値は同程度であった（3.2～3.5 mg/dL）。血清リン濃度の平均値は，おおむね全用量及び投与スケジュールで，Cycle 1 Day 7（間欠投与）又は Day 8（連日投与）から Cycle 2 Day 15 までに最高値に達した。9 mg/日投与例 65 例中，評価対象例 62 例の Cycle 1 Day 8 での血清リン濃度のベースラインからの平均変化率は 58%（5.4 mg/mL）であった。10 mg 間欠投与例 78 例中，評価対象例 76 例の Cycle 1 Day 7 での血清リン濃度のベースラインからの平均変化率は 64%（5.2 mg/dL）であった。血清リン濃度の最高値の上昇は一過性であり，血清リン濃度は時間の経過に伴って安定した。至適薬力学的範囲に到達したかどうかを判断するため，初回サイクル終了時までのリンの目標薬力学的増加量として 5.5 mg/dL（ベースラインからの平均変化率が約 60%）以上を選択した。奏効（CR 又は PR）が認められた被験者（レスポンダー）21 例中 16 例（76.2%）で，ベースライン後の血清リン濃度の最高値が薬力学的閾値の 5.5 mg/dL 以上であった。血清リン濃度の最高値は，レスポンダー21 例中 7 例（33.3%）で 5.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 未満の範囲であり，9 例（42.9%）で 7.0 mg/dL 以上 9.0 mg/dL 未満の範囲であった。また，5 例（23.8%）でベースライン後の血清リン濃度の最高値が 5.5 mg/dL 未満であり，これら 5 例はいずれも 10 mg 間欠投与例であった。

血清リン濃度以外の臨床検査では，血液学的検査値及び血液生化学検査値のほとんどは Grade 0 又は 1 であった。

4 例（2.1%）に心電図 QT 延長が認められた。1 例に Grade 3 の Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）延長及び Bazett 法による補正 QT 間隔（QTcB）延長が認められ，当該被験者は心電図 QT 延長により投与を中止した。全ての被験者で試験期間を通して心電図検査を実施したが，投与期間中に臨床的に意味のある異常所見は認められなかった。QTcF 又は QTcB のベースラインからの平均変化量が 60 msec を超えた被験者はいなかった。また，3 回連続の心電図測定の平均では，2 例を除いてベースライン後に平均補正 QT 間隔（QTc）が 500 msec を超えた被験者はいなかった。PK/PD モデリングでは，本薬の血漿中濃度と QTc の変化との間に有意な相関は認められなかった。

2.7.6.6.1.3　結論

- 様々な種類の固形腫瘍を有する患者 187 例を組み入れた。Part 1 では，RP2D として 9 mg 連日投与及び 10 mg 間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）の 2 用量を決定した。最大耐用量は確認されなかった。
- 血清リン濃度は，本薬の頑健な薬力学的バイオマーカーであると判断された。
  - 血清リン濃度は本薬の用量及び血漿中濃度と関連していた。
  - 血清リン濃度の平均値は，おおむね全用量及び投与スケジュールで，Cycle 1 Day 7（間欠投与）又は Day 8（連日投与）から Cycle 2 Day 15 までに最高値に達した。
  - 本試験の予備的なデータから，本薬の連日投与下で血清リン濃度の目標値 5.5 mg/dL 以上を達成することは，良好な奏効と関連する可能性があることが示唆される。目標リン濃度を達成するため，本薬を個別化した用量で投与する必要がある。

- 最も多く認められた有害事象は高リン酸塩血症（122 例，65.2%）であった。最も多く認められた本薬の投与中断に至った有害事象は高リン酸塩血症（47 例，25.1%）であったが，血清リン濃度の上昇により投与を中止した被験者はいなかった。

・ 主な有害事象は，高リン酸塩血症（122 例，65.2%），口内乾燥（86 例，46.0%），無力症（84 例，44.9%），口内炎（72 例，38.5%），便秘（69 例，36.9%），食欲減退（63 例，33.7%）及び下痢（56 例，29.9%）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 61.5%，投与中止に至った有害事象の発現割合は 11.8%であった。

・ 本薬は QTc に重要な影響を及ぼさなかった。

・ 本薬を連日又は間欠投与したときの PK 特性は以下のとおりであった。

- 単回及び反復投与後のいずれにおいても，全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量に比例して増加した。
- T_{max} の中央値は，単回投与後では 1.00～3.44 時間であった。
- 本薬はタンパク結合率が高く（非結合型分率は平均して 0.250%～0.506%），みかけの総血漿クリアランスは低い（CL/F は平均して 0.245～0.521 L/h）ことが確認された。半減期は長く（$t_{1/2eff}$ は平均して 42～74 時間），1 日 1 回連日投与したときの定常状態での AUC は，21 日間連日投与後に 3～5 倍の範囲の累積を示した。
- 非結合型分率は α1-酸性糖タンパク質濃度と逆相関した。

・ 複数の前治療歴を有し，様々な種類の固形腫瘍を有する被験者からなる全投与集団での ORR は 11.2%であった。

・ 奏効評価可能集団のうち，FGFR 遺伝子異常を有する尿路上皮癌患者（26 例）の ORR は 46.2%であり，9 mg 連日投与例（10 例）では 70.0%であった。

・ 奏効評価可能集団のうち，FGFR 遺伝子異常を有する胆管癌患者（11 例）の ORR は 27.3%であった。

2.7.6.6.2 最終解析（データカットオフ日：2017 年 7 月 5 日，評価資料 5.3.3.2.1-2）

2.7.6.6.2.1 計画

本項で記載する内容を除き，治験計画は 2.7.6.6.1.1 と同様である。

(1) 治験実施期間

2012 年 6 月 19 日（最初の被験者の同意取得日）～2017 年 7 月 5 日（最終解析のデータカットオフ日）

(2) 統計手法

2017 年 7 月 5 日の最終解析のデータカットオフ日時点における被験者の内訳及び安全性データを更新した。本試験では，主要解析のデータカットオフ日（2017 年 1 月 3 日）以降は，試験継続中の被験者について以下の項目のデータを収集することとした：治験薬投与，器官別大分類（SOC）で「眼障害」の有害事象，「眼障害」以外の SOC で本薬と関連性ありの有害事象，重篤な有害事象，報告された有害事象／重篤な有害事象に関連する臨床的に意味のある臨床検査値異常，報告された有害事象／重篤な有害事象の治療に用いた併用薬。主要解析のデータカットオフ日（2017 年 1 月 3 日）時点では中止例として処理していた被験者 2 例（主要解析のデータカットオフ日時点の中止理由：PD 及び有害事象，各 1 例）を含む Part 4 の計 3 例が，主要解析のデータカットオフ日時点で試験継続中であった。

2.7.6.6.2.2 結果

(1) 対象集団

試験期間中に計 187 例を組み入れた。最終解析のデータカットオフ日（2017 年 7 月 5 日）時点で，全ての被験者が投与を中止しており，最も多かった中止理由は PD であった（158 例，84.5%）（表 2.7.6.6-6）。

表 2.7.6.6-6 パート別の被験者の内訳（全投与集団）

	Part 1	Part 2	Part 3	Part 4	Total
Total number of subjects	66	11	46	64	187
Treatment ongoing	0	0	0	0	0
Discontinued treatment	66 (100%)	11 (100%)	46 (100%)	64 (100%)	187 (100%)
Reason for discontinuation					
Withdrawal of consent	3 (4.5%)	0	3 (6.5%)	1 (1.6%)	7 (3.7%)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Sponsor ends the study	0	0	0	0	0
Death	1 (1.5%)	1 (9.1%)	0	1 (1.6%)	3 (1.6%)
Investigator decision	4 (6.1%)	0	1 (2.2%)	0	5 (2.7%)
Adverse event	2 (3%)	0	2 (4.3%)	9 (14.1%)	13 (7%)
Progressive disease	56 (84.8%)	10 (90.9%)	39 (84.8%)	53 (82.8%)	158 (84.5%)
Pregnancy	0	0	0	0	0
Subsequent therapy follow up per protocol	0	0	0	0	0
Other	0	0	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)

[TDS02A3.rtf] [JNJ-42756493\EDI1001\DBR_CSR\CSR\tds02a3.sas] 14NOV2017, 10:36

(2) 安全性

主要解析のデータカットオフ日（2017 年 1 月 3 日）時点で試験継続中であった 3 例で，主要解析以降に新たに Grade 3 の白内障（1 例）及び投与中止に至った有害事象（Grade 2 の腹痛，1 例）が認められた。

有害事象の発現割合は 99.5%（186/187 例）であり，本薬と関連性ありの有害事象の発現割合は 92.5%（173/187 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は 47.1%（88/187 例）であり，本薬と関連性ありの重篤な有害事象の発現割合は 7.0%（13/187 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 62.0%（116/187 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は 12.3%（23/187 例），本薬の最終投与から 30 日以内に死亡に至った有害事象の発現割合は 9.1%（17/187 例）であった（表 2.7.6.6-7）。

主な有害事象は，高リン酸塩血症（122 例，65.2%），口内乾燥（86 例，46.0%），無力症（84 例，44.9%），口内炎（72 例，38.5%），便秘（69 例，36.9%），食欲減退（63 例，33.7%）及び下痢（56 例，29.9%）であり，主要解析の結果と同様であった。特に注目すべき有害事象も主要解析の結果と同様であった。新たな死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.6-7 用量別の有害事象の概要（全投与集団）

	≤ 4 mg (QD)	6.00 mg (QD)	9.00 mg (QD)	10.00 mg (7d on/ 7d off)	12.00 mg (QD)	12.00 mg (7d on/ 7d off)	Total
Total number of subjects	14	10	65	78	7	13	187
Any adverse event (AE)	13 (92.9%)	10 (100.0%)	65 (100.0%)	78 (100.0%)	7 (100.0%)	13 (100.0%)	186 (99.5%)
Grade 3 or worse	5 (35.7%)	3 (30.0%)	43 (66.2%)	55 (70.5%)	3 (42.9%)	7 (53.8%)	116 (62.0%)
Any drug-related[a] AE	10 (71.4%)	9 (90.0%)	63 (96.9%)	71 (91.0%)	7 (100.0%)	13 (100.0%)	173 (92.5%)
Grade 3 or worse	0	1 (10.0%)	23 (35.4%)	18 (23.1%)	3 (42.9%)	5 (38.5%)	50 (26.7%)
Any serious AE	4 (28.6%)	2 (20.0%)	28 (43.1%)	47 (60.3%)	2 (28.6%)	5 (38.5%)	88 (47.1%)
Drug-related[a]	0	0	7 (10.8%)	6 (7.7%)	0	0	13 (7.0%)
AE leading to treatment discontinuation	1 (7.1%)	0	9 (13.8%)	13 (16.7%)	0	0	23 (12.3%)
AE with outcome death[b]	2 (14.3%)	0	4 (6.2%)	11 (14.1%)	0	0	17 (9.1%)
Drug-related[a]	0	0	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.1%)

QD = Once daily
[a] Adverse event reported as very likely, possible or probable to JNJ-42756493.
[b] Death within 30 days of last treatment dose are included.
Treatment emergent adverse events are defined as any events which occurred on or after first treatment dose date to last treatment dose date + 30 days.
A subject is counted only once at corresponding row levels if any relevant event(s) occurred.

[TAE01A1.rtf] [JNJ-42756493\EDI1001\DBR_CSR\CSR\tae01a1.sas] 01DEC2017, 08:23

2.7.6.6.2.3 結論

最終解析では，主要解析のデータカットオフ日（2017 年 1 月 3 日）以降に本薬投与継続中又は有害事象追跡調査中であった 3 例から得られた安全性データを含む試験期間全体の安全性データを示した。

最終解析時の全体的な安全性プロファイルは，主要解析の安全性プロファイルと本質的に一致していた。主要解析のデータカットオフ日以降に新たな安全性の懸念は認められなかった。Grade 3 の有害事象及び投与中止に至った有害事象が各 1 例に発現したが，主要解析のその他の結論に変更はない。主な有害事象は，高リン酸塩血症（122 例，65.2%），口内乾燥（86 例，

46.0%），無力症（84 例，44.9%），口内炎（72 例，38.5%），便秘（69 例，36.9%），食欲減退（63 例，33.7%）及び下痢（56 例，29.9%）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 62.0%，投与中止に至った有害事象の発現割合は 12.3%であった。

2.7.6.6.3　全ての有害事象及び本薬と関連性がある有害事象

主要解析のデータカットオフ日（2017 年 1 月 3 日）までに認められた全ての有害事象及び本薬と関連性がある有害事象を，それぞれ表 2.7.6.6-8 及び表 2.7.6.6-9 に示す。

表 2.7.6.6-8 全ての有害事象（全投与集団）

	≤ 4 mg (QD)	6.00 mg (QD)	9.00 mg (QD)	10.00 mg (7d on/7d off)	12.00 mg (QD)	12.00 mg (7d on/7d off)	Total
Total number of subjects	14	10	65	78	7	13	187
Subjects with any treatment-emergent adverse events	13 (92.9%)	10 (100.0%)	65 (100.0%)	78 (100.0%)	7 (100.0%)	13 (100.0%)	186 (99.5%)
System organ class/Preferred term							
胃腸障害	12 (85.7%)	9 (90.0%)	59 (90.8%)	66 (84.6%)	7 (100.0%)	13 (100.0%)	166 (88.8%)
口内乾燥	3 (21.4%)	7 (70.0%)	30 (46.2%)	32 (41.0%)	6 (85.7%)	8 (61.5%)	86 (46.0%)
口内炎	1 (7.1%)	3 (30.0%)	35 (53.8%)	26 (33.3%)	5 (71.4%)	2 (15.4%)	72 (38.5%)
便秘	5 (35.7%)	3 (30.0%)	30 (46.2%)	21 (26.9%)	4 (57.1%)	6 (46.2%)	69 (36.9%)
下痢	3 (21.4%)	3 (30.0%)	18 (27.7%)	26 (33.3%)	2 (28.6%)	4 (30.8%)	56 (29.9%)
悪心	3 (21.4%)	3 (30.0%)	25 (38.5%)	15 (19.2%)	3 (42.9%)	2 (15.4%)	51 (27.3%)
嘔吐	3 (21.4%)	4 (40.0%)	22 (33.8%)	16 (20.5%)	1 (14.3%)	4 (30.8%)	50 (26.7%)
腹痛	4 (28.6%)	1 (10.0%)	17 (26.2%)	15 (19.2%)	3 (42.9%)	0	40 (21.4%)
上腹部痛	1 (7.1%)	2 (20.0%)	6 (9.2%)	11 (14.1%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	23 (12.3%)
消化不良	2 (14.3%)	1 (10.0%)	5 (7.7%)	7 (9.0%)	0	0	15 (8.0%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (10.0%)	4 (6.2%)	3 (3.8%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	11 (5.9%)
嚥下障害	0	0	2 (3.1%)	5 (6.4%)	0	2 (15.4%)	9 (4.8%)
腸閉塞	2 (14.3%)	0	3 (4.6%)	4 (5.1%)	0	0	9 (4.8%)
口腔内潰瘍形成	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)	4 (5.1%)	2 (28.6%)	1 (7.7%)	9 (4.8%)
腹部膨満	0	0	4 (6.2%)	4 (5.1%)	0	0	8 (4.3%)
腹水	0	0	3 (4.6%)	3 (3.8%)	0	0	6 (3.2%)
痔核	0	0	5 (7.7%)	1 (1.3%)	0	0	6 (3.2%)
食道炎	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)	2 (2.6%)	0	0	4 (2.1%)
アフタ性潰瘍	0	0	0	1 (1.3%)	0	2 (15.4%)	3 (1.6%)
口唇炎	0	0	0	3 (3.8%)	0	0	3 (1.6%)
鼓腸	0	0	1 (1.5%)	2 (2.6%)	0	0	3 (1.6%)
胃炎	0	0	2 (3.1%)	1 (1.3%)	0	0	3 (1.6%)
歯肉痛	0	0	2 (3.1%)	0	1 (14.3%)	0	3 (1.6%)
嚥下痛	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	1 (14.3%)	0	3 (1.6%)
腹部不快感	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (7.7%)	2 (1.1%)
下腹部痛	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (1.1%)
裂肛	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
大腸炎	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (1.1%)
齲歯	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
舌痛	0	0	1 (1.5%)	0	1 (14.3%)	0	2 (1.1%)
血便排泄	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
口唇腫脹	0	0	0	0	0	2 (15.4%)	2 (1.1%)

	≤ 4 mg (QD)	6.00 mg (QD)	9.00 mg (QD)	10.00 mg (7d on/7d off)	12.00 mg (QD)	12.00 mg (7d on/7d off)	Total
口腔内痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (7.7%)	2 (1.1%)
小腸閉塞	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
歯痛	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
おくび	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
胃静脈瘤出血	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
消化管運動障害	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
胃腸管閉塞	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
歯肉出血	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
吐血	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
口の感覚鈍麻	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
大腸閉塞	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
口唇水疱	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
口唇潰瘍	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
メレナ	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
粘液便	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
口腔内不快感	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
口腔知覚不全	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
膵炎	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
急性膵炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
口の錯感覚	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
直腸炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
直腸出血	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
歯の知覚過敏	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
亜イレウス	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
舌腫脹	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
舌苔	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
舌障害	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
代謝および栄養障害	8 (57.1%)	10 (100.0%)	62 (95.4%)	59 (75.6%)	5 (71.4%)	13 (100.0%)	157 (84.0%)
高リン酸塩血症	5 (35.7%)	7 (70.0%)	58 (89.2%)	34 (43.6%)	5 (71.4%)	13 (100.0%)	122 (65.2%)
食欲減退	3 (21.4%)	2 (20.0%)	24 (36.9%)	24 (30.8%)	3 (42.9%)	7 (53.8%)	63 (33.7%)
低マグネシウム血症	1 (7.1%)	3 (30.0%)	4 (6.2%)	9 (11.5%)	1 (14.3%)	1 (7.7%)	19 (10.2%)
低ナトリウム血症	0	0	5 (7.7%)	8 (10.3%)	0	1 (7.7%)	14 (7.5%)
低カリウム血症	0	1 (10.0%)	5 (7.7%)	5 (6.4%)	1 (14.3%)	0	12 (6.4%)
脱水	0	0	5 (7.7%)	3 (3.8%)	0	2 (15.4%)	10 (5.3%)
高カルシウム血症	0	0	4 (6.2%)	5 (6.4%)	1 (14.3%)	0	10 (5.3%)
低アルブミン血症	0	0	3 (4.6%)	6 (7.7%)	0	0	9 (4.8%)

	≤ 4 mg (QD)	6.00 mg (QD)	9.00 mg (QD)	10.00 mg (7d on/7d off)	12.00 mg (QD)	12.00 mg (7d on/7d off)	Total
高カリウム血症	0	0	3 (4.6%)	2 (2.6%)	0	2 (15.4%)	7 (3.7%)
高血糖	0	1 (10.0%)	0	5 (6.4%)	0	0	6 (3.2%)
低リン酸血症	0	0	5 (7.7%)	1 (1.3%)	0	0	6 (3.2%)
高トリグリセリド血症	0	1 (10.0%)	2 (3.1%)	1 (1.3%)	0	1 (7.7%)	5 (2.7%)
低カルシウム血症	0	0	1 (1.5%)	3 (3.8%)	0	0	4 (2.1%)
栄養障害	0	0	0	2 (2.6%)	0	1 (7.7%)	3 (1.6%)
悪液質	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
高コレステロール血症	0	1 (10.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
高ナトリウム血症	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
血液量増加症	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
過小食	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
代謝性アシドーシス	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
ナトリウム貯留	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
ビタミンD欠乏	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
ビタミンK欠乏	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (50.0%)	7 (70.0%)	48 (73.8%)	54 (69.2%)	7 (100.0%)	9 (69.2%)	132 (70.6%)
無力症	7 (50.0%)	6 (60.0%)	24 (36.9%)	35 (44.9%)	7 (100.0%)	5 (38.5%)	84 (44.9%)
疲労	1 (7.1%)	0	16 (24.6%)	17 (21.8%)	0	2 (15.4%)	36 (19.3%)
発熱	1 (7.1%)	2 (20.0%)	10 (15.4%)	9 (11.5%)	1 (14.3%)	0	23 (12.3%)
末梢性浮腫	0	1 (10.0%)	5 (7.7%)	9 (11.5%)	1 (14.3%)	0	16 (8.6%)
全身健康状態低下	1 (7.1%)	0	1 (1.5%)	12 (15.4%)	0	1 (7.7%)	15 (8.0%)
胸痛	0	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	0	2 (15.4%)	6 (3.2%)
乾燥症	0	0	1 (1.5%)	4 (5.1%)	0	1 (7.7%)	6 (3.2%)
倦怠感	0	0	4 (6.2%)	1 (1.3%)	0	0	5 (2.7%)
粘膜乾燥	0	0	1 (1.5%)	3 (3.8%)	1 (14.3%)	0	5 (2.7%)
冷感	0	0	0	2 (2.6%)	0	1 (7.7%)	3 (1.6%)
疼痛	0	0	1 (1.5%)	2 (2.6%)	0	0	3 (1.6%)
悪寒	0	0	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.1%)
熱感	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (7.7%)	2 (1.1%)
粘膜の炎症	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
全身性炎症反応症候群	0	0	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.1%)
腋窩痛	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (0.5%)
カテーテル留置部位出血	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
顔面浮腫	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
顔面痛	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
歩行障害	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)

	≤ 4 mg (QD)	6.00 mg (QD)	9.00 mg (QD)	10.00 mg (7d on/7d off)	12.00 mg (QD)	12.00 mg (7d on/7d off)	Total
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
末梢腫脹	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
苦悶感	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
温度変化不耐症	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
口渇	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	1 (7.1%)	3 (30.0%)	39 (60.0%)	45 (57.7%)	7 (100.0%)	9 (69.2%)	104 (55.6%)
皮膚乾燥	1 (7.1%)	1 (10.0%)	20 (30.8%)	21 (26.9%)	6 (85.7%)	5 (38.5%)	54 (28.9%)
脱毛症	0	1 (10.0%)	16 (24.6%)	11 (14.1%)	5 (71.4%)	3 (23.1%)	36 (19.3%)
爪甲剥離症	0	0	5 (7.7%)	9 (11.5%)	3 (42.9%)	3 (23.1%)	20 (10.7%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	9 (13.8%)	6 (7.7%)	3 (42.9%)	2 (15.4%)	20 (10.7%)
爪ジストロフィー	0	1 (10.0%)	5 (7.7%)	7 (9.0%)	0	3 (23.1%)	16 (8.6%)
爪変色	0	0	8 (12.3%)	2 (2.6%)	1 (14.3%)	0	11 (5.9%)
爪の障害	0	1 (10.0%)	6 (9.2%)	2 (2.6%)	2 (28.6%)	0	11 (5.9%)
爪痛	0	0	5 (7.7%)	4 (5.1%)	0	1 (7.7%)	10 (5.3%)
そう痒症	1 (7.1%)	0	2 (3.1%)	3 (3.8%)	0	4 (30.8%)	10 (5.3%)
皮膚亀裂	0	0	3 (4.6%)	3 (3.8%)	1 (14.3%)	1 (7.7%)	8 (4.3%)
爪破損	1 (7.1%)	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	1 (14.3%)	1 (7.7%)	7 (3.7%)
発疹	0	0	0	6 (7.7%)	0	0	6 (3.2%)
過角化	0	0	3 (4.6%)	1 (1.3%)	1 (14.3%)	0	5 (2.7%)
紅斑	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	1 (7.7%)	3 (1.6%)
爪線状隆起	0	0	2 (3.1%)	1 (1.3%)	0	0	3 (1.6%)
乾皮症	0	0	0	2 (2.6%)	0	1 (7.7%)	3 (1.6%)
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
毛質異常	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (7.7%)	2 (1.1%)
紅斑性皮疹	1 (7.1%)	0	0	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
皮膚剥脱	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (1.1%)
水疱	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
皮膚石灰化	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
皮膚炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
斑状出血	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
湿疹	0	1 (10.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
貨幣状湿疹	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
男性型多毛症	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
多汗症	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
瘢痕そう痒感	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)

	≤ 4 mg (QD)	6.00 mg (QD)	9.00 mg (QD)	10.00 mg (7d on/7d off)	12.00 mg (QD)	12.00 mg (7d on/7d off)	Total
斑	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
睫毛眉毛脱落症	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
爪床出血	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
爪の不快感	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
手掌紅斑	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
脂肪織炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
点状出血	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚萎縮	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚色素過剰	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚腫脹	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚毒性	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
皮膚潰瘍	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (21.4%)	8 (80.0%)	36 (55.4%)	34 (43.6%)	5 (71.4%)	9 (69.2%)	95 (50.8%)
背部痛	1 (7.1%)	2 (20.0%)	9 (13.8%)	13 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	28 (15.0%)
関節痛	2 (14.3%)	2 (20.0%)	10 (15.4%)	11 (14.1%)	0	2 (15.4%)	27 (14.4%)
四肢痛	0	0	5 (7.7%)	10 (12.8%)	2 (28.6%)	1 (7.7%)	18 (9.6%)
筋肉痛	0	0	3 (4.6%)	9 (11.5%)	1 (14.3%)	0	13 (7.0%)
筋骨格痛	0	1 (10.0%)	3 (4.6%)	4 (5.1%)	2 (28.6%)	2 (15.4%)	12 (6.4%)
筋痙縮	0	1 (10.0%)	3 (4.6%)	2 (2.6%)	1 (14.3%)	4 (30.8%)	11 (5.9%)
骨痛	0	1 (10.0%)	4 (6.2%)	2 (2.6%)	0	0	7 (3.7%)
筋骨格系胸痛	0	1 (10.0%)	4 (6.2%)	1 (1.3%)	1 (14.3%)	0	7 (3.7%)
側腹部痛	0	0	3 (4.6%)	2 (2.6%)	0	0	5 (2.7%)
筋力低下	0	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	0	0	4 (2.1%)
肢径部痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
関節滲出液	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
関節硬直	0	1 (10.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
筋攣縮	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
筋骨格不快感	0	1 (10.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
筋骨格硬直	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
頚部痛	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
変形性関節症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
顎痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
病的骨折	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
姿勢異常	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
顎関節症候群	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)

	≤ 4 mg (QD)	6.00 mg (QD)	9.00 mg (QD)	10.00 mg (7d on/7d off)	12.00 mg (QD)	12.00 mg (7d on/7d off)	Total
腱炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
開口障害	0	1 (10.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
神経系障害	1 (7.1%)	3 (30.0%)	30 (46.2%)	39 (50.0%)	5 (71.4%)	8 (61.5%)	86 (46.0%)
味覚異常	1 (7.1%)	1 (10.0%)	21 (32.3%)	20 (25.6%)	4 (57.1%)	5 (38.5%)	52 (27.8%)
頭痛	0	0	4 (6.2%)	5 (6.4%)	1 (14.3%)	1 (7.7%)	11 (5.9%)
錯感覚	0	0	3 (4.6%)	3 (3.8%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	9 (4.8%)
浮動性めまい	0	0	1 (1.5%)	3 (3.8%)	0	2 (15.4%)	6 (3.2%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	3 (4.6%)	1 (1.3%)	0	0	4 (2.1%)
痙攣発作	0	0	1 (1.5%)	3 (3.8%)	0	0	4 (2.1%)
傾眠	0	0	3 (4.6%)	1 (1.3%)	0	0	4 (2.1%)
味覚消失	0	1 (10.0%)	0	2 (2.6%)	0	0	3 (1.6%)
認知障害	0	0	2 (3.1%)	1 (1.3%)	0	0	3 (1.6%)
不全片麻痺	0	0	1 (1.5%)	2 (2.6%)	0	0	3 (1.6%)
感覚鈍麻	0	0	1 (1.5%)	2 (2.6%)	0	0	3 (1.6%)
頭蓋内圧上昇	0	0	0	3 (3.8%)	0	0	3 (1.6%)
記憶障害	0	0	0	1 (1.3%)	0	2 (15.4%)	3 (1.6%)
末梢性ニューロパチー	0	0	2 (3.1%)	1 (1.3%)	0	0	3 (1.6%)
坐骨神経痛	0	0	2 (3.1%)	1 (1.3%)	0	0	3 (1.6%)
失語症	0	0	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.1%)
運動失調	0	0	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.1%)
構語障害	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (7.7%)	2 (1.1%)
頭蓋内出血	0	0	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.1%)
振戦	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (7.7%)	2 (1.1%)
異痛症	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
健忘	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
脳出血	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
大脳静脈血栓症	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
注意力障害	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
異常感覚	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
顔面麻痺	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
蟻走感	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
全身性強直性間代性発作	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
半盲	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
肝性脳症	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
知覚過敏	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
意識消失	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)

	≤ 4 mg (QD)	6.00 mg (QD)	9.00 mg (QD)	10.00 mg (7d on/7d off)	12.00 mg (QD)	12.00 mg (7d on/7d off)	Total
運動機能障害	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
ミオクローヌス	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
神経痛	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (0.5%)
部分発作	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
精神運動亢進	0	1 (10.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
脊髄圧迫	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
てんかん重積状態	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
失神	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.1%)	1 (10.0%)	26 (40.0%)	40 (51.3%)	3 (42.9%)	8 (61.5%)	79 (42.2%)
呼吸困難	0	0	9 (13.8%)	11 (14.1%)	1 (14.3%)	3 (23.1%)	24 (12.8%)
鼻出血	0	0	8 (12.3%)	12 (15.4%)	1 (14.3%)	1 (7.7%)	22 (11.8%)
咳嗽	0	1 (10.0%)	7 (10.8%)	8 (10.3%)	1 (14.3%)	3 (23.1%)	20 (10.7%)
鼻乾燥	0	1 (10.0%)	2 (3.1%)	4 (5.1%)	2 (28.6%)	1 (7.7%)	10 (5.3%)
胸水	0	0	2 (3.1%)	3 (3.8%)	0	3 (23.1%)	8 (4.3%)
労作性呼吸困難	0	0	2 (3.1%)	4 (5.1%)	0	1 (7.7%)	7 (3.7%)
口腔咽頭痛	0	0	4 (6.2%)	3 (3.8%)	0	0	7 (3.7%)
低酸素症	0	0	2 (3.1%)	1 (1.3%)	0	1 (7.7%)	4 (2.1%)
鼻閉	0	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	0	0	4 (2.1%)
鼻漏	0	0	1 (1.5%)	3 (3.8%)	0	0	4 (2.1%)
発声障害	0	0	0	3 (3.8%)	0	0	3 (1.6%)
喀血	0	0	1 (1.5%)	2 (2.6%)	0	0	3 (1.6%)
しゃっくり	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (1.1%)
胸膜痛	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
肺臓炎	0	0	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.1%)
気胸	0	0	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.1%)
湿性咳嗽	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
肺塞栓症	0	0	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.1%)
萎縮性鼻炎	0	0	1 (1.5%)	0	1 (14.3%)	0	2 (1.1%)
急性呼吸不全	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
誤嚥	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
喘息	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
気管支閉塞	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
横隔膜障害	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
咽喉乾燥	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
喉頭の炎症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)

	≤ 4 mg (QD)	6.00 mg (QD)	9.00 mg (QD)	10.00 mg (7d on/7d off)	12.00 mg (QD)	12.00 mg (7d on/7d off)	Total
鼻部不快感	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
鼻閉塞	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
鼻潰瘍	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
咽頭紅斑	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
誤嚥性肺炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
肺水腫	1 (7.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
呼吸窮迫	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
呼吸不全	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
気道うっ血	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
アレルギー性鼻炎	0	1 (10.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
くしゃみ	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
感染症および寄生虫症	4 (28.6%)	4 (40.0%)	27 (41.5%)	38 (48.7%)	3 (42.9%)	2 (15.4%)	78 (41.7%)
尿路感染	2 (14.3%)	2 (20.0%)	6 (9.2%)	13 (16.7%)	1 (14.3%)	1 (7.7%)	25 (13.4%)
爪囲炎	0	0	5 (7.7%)	3 (3.8%)	1 (14.3%)	0	9 (4.8%)
結膜炎	1 (7.1%)	0	3 (4.6%)	2 (2.6%)	2 (28.6%)	0	8 (4.3%)
敗血症	0	0	2 (3.1%)	5 (6.4%)	0	0	7 (3.7%)
上気道感染	0	0	2 (3.1%)	5 (6.4%)	0	0	7 (3.7%)
気管支炎	1 (7.1%)	1 (10.0%)	2 (3.1%)	2 (2.6%)	0	0	6 (3.2%)
肺炎	0	0	2 (3.1%)	3 (3.8%)	0	1 (7.7%)	6 (3.2%)
口腔カンジダ症	0	0	1 (1.5%)	4 (5.1%)	0	0	5 (2.7%)
膀胱炎	0	0	1 (1.5%)	2 (2.6%)	0	0	3 (1.6%)
爪真菌症	0	1 (10.0%)	2 (3.1%)	0	0	0	3 (1.6%)
口腔真菌感染	0	0	2 (3.1%)	1 (1.3%)	0	0	3 (1.6%)
気道感染	0	0	1 (1.5%)	2 (2.6%)	0	0	3 (1.6%)
鼻咽頭炎	1 (7.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	2 (1.1%)
咽頭炎	0	0	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.1%)
副鼻腔炎	0	0	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.1%)
口角口唇炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
医療機器関連感染	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
感染性小腸結腸炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
丹毒	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
毛包炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
胃腸炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
消化管感染	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
肺感染	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
粘膜感染	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)

	≤ 4 mg (QD)	6.00 mg (QD)	9.00 mg (QD)	10.00 mg (7d on/7d off)	12.00 mg (QD)	12.00 mg (7d on/7d off)	Total
爪感染	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
食道カンジダ症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
眼帯状疱疹	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
壊死性肺炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
処置後感染	0	1 (10.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
術後創感染	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
歯髄炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
膿尿	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
回帰熱	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
鼻炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
皮膚感染	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
ブドウ球菌感染	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
真菌性舌感染	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
歯膿瘍	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
歯感染	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
シュードモナス性尿路感染	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
腟感染	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
外陰腟真菌感染	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
創傷感染	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
臨床検査	3 (21.4%)	3 (30.0%)	24 (36.9%)	30 (38.5%)	1 (14.3%)	6 (46.2%)	67 (35.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (14.3%)	1 (10.0%)	7 (10.8%)	11 (14.1%)	1 (14.3%)	4 (30.8%)	26 (13.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (14.3%)	0	9 (13.8%)	9 (11.5%)	0	5 (38.5%)	25 (13.4%)
体重減少	0	2 (20.0%)	11 (16.9%)	10 (12.8%)	0	1 (7.7%)	24 (12.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (7.1%)	0	5 (7.7%)	4 (5.1%)	0	2 (15.4%)	12 (6.4%)
血中クレアチニン増加	0	1 (10.0%)	2 (3.1%)	6 (7.7%)	0	0	9 (4.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (7.1%)	1 (10.0%)	3 (4.6%)	1 (1.3%)	0	1 (7.7%)	7 (3.7%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (7.1%)	0	1 (1.5%)	3 (3.8%)	0	1 (7.7%)	6 (3.2%)
心電図ＱＴ延長	0	0	2 (3.1%)	1 (1.3%)	0	1 (7.7%)	4 (2.1%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
アンモニア増加	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
血中カルシウム増加	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
血中リン増加	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
血中尿素増加	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
血液およびリンパ系障害	3 (21.4%)	1 (10.0%)	16 (24.6%)	28 (35.9%)	0	8 (61.5%)	56 (29.9%)

	≤ 4 mg (QD)	6.00 mg (QD)	9.00 mg (QD)	10.00 mg (7d on/7d off)	12.00 mg (QD)	12.00 mg (7d on/7d off)	Total
貧血	3 (21.4%)	1 (10.0%)	14 (21.5%)	27 (34.6%)	0	6 (46.2%)	51 (27.3%)
リンパ球減少症	0	0	0	4 (5.1%)	0	1 (7.7%)	5 (2.7%)
好中球減少症	0	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	0	0	4 (2.1%)
血小板減少症	0	0	1 (1.5%)	2 (2.6%)	0	1 (7.7%)	4 (2.1%)
リンパ節症	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (1.1%)
白血球増加症	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
リンパ節炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
眼障害	0	1 (10.0%)	19 (29.2%)	25 (32.1%)	3 (42.9%)	5 (38.5%)	53 (28.3%)
眼乾燥	0	1 (10.0%)	11 (16.9%)	8 (10.3%)	2 (28.6%)	3 (23.1%)	25 (13.4%)
霧視	0	0	6 (9.2%)	3 (3.8%)	0	0	9 (4.8%)
角膜炎	0	0	1 (1.5%)	2 (2.6%)	1 (14.3%)	0	4 (2.1%)
流涙増加	0	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	0	0	4 (2.1%)
眼瞼炎	0	0	0	1 (1.3%)	2 (28.6%)	0	3 (1.6%)
眼痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	2 (15.4%)	3 (1.6%)
羞明	0	0	1 (1.5%)	2 (2.6%)	0	0	3 (1.6%)
視力低下	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	1 (14.3%)	0	3 (1.6%)
視力障害	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	1 (7.7%)	3 (1.6%)
調節障害	0	0	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.1%)
網脈絡膜症	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (7.7%)	2 (1.1%)
眼刺激	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (7.7%)	2 (1.1%)
変視症	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
網膜剥離	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
網膜浮腫	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
眼球乾燥症	0	0	0	1 (1.3%)	1 (14.3%)	0	2 (1.1%)
片側失明	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
色視症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
網膜色素上皮剥離	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
糖尿病網膜症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
眼瞼内反	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
眼瞼浮腫	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
兎眼	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (0.5%)
黄斑変性	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
眼充血	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
視神経乳頭浮腫	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
網膜症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)

	≤ 4 mg (QD)	6.00 mg (QD)	9.00 mg (QD)	10.00 mg (7d on/7d off)	12.00 mg (QD)	12.00 mg (7d on/7d off)	Total
精神障害	3 (21.4%)	2 (20.0%)	12 (18.5%)	21 (26.9%)	1 (14.3%)	8 (61.5%)	47 (25.1%)
不眠症	2 (14.3%)	1 (10.0%)	7 (10.8%)	7 (9.0%)	0	1 (7.7%)	18 (9.6%)
うつ病	1 (7.1%)	0	3 (4.6%)	4 (5.1%)	1 (14.3%)	5 (38.5%)	14 (7.5%)
不安	0	1 (10.0%)	4 (6.2%)	4 (5.1%)	0	2 (15.4%)	11 (5.9%)
睡眠障害	0	0	0	1 (1.3%)	0	2 (15.4%)	3 (1.6%)
錯乱状態	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (1.1%)
感情障害	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
激越	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
譫妄	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
抑うつ気分	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
失見当識	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
幻視	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
精神状態変化	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
持続性抑うつ障害	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
人格変化	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
腎および尿路障害	0	1 (10.0%)	16 (24.6%)	18 (23.1%)	1 (14.3%)	4 (30.8%)	40 (21.4%)
排尿困難	0	1 (10.0%)	3 (4.6%)	6 (7.7%)	0	3 (23.1%)	13 (7.0%)
血尿	0	0	3 (4.6%)	5 (6.4%)	0	0	8 (4.3%)
急性腎障害	0	0	1 (1.5%)	3 (3.8%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	7 (3.7%)
腎機能障害	0	0	3 (4.6%)	3 (3.8%)	0	0	6 (3.2%)
尿閉	0	0	2 (3.1%)	1 (1.3%)	0	1 (7.7%)	4 (2.1%)
水腎症	0	0	1 (1.5%)	2 (2.6%)	0	0	3 (1.6%)
腎不全	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (1.1%)
高窒素血症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
着色尿	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
慢性腎臓病	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
失禁	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
夜間頻尿	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
頻尿	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
腎盂腎杯拡張症	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (0.5%)
腎出血	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
腎尿細管壊死	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
尿管結石症	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
尿道狭窄	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
尿失禁	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
尿路閉塞	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)

	≤ 4 mg (QD)	6.00 mg (QD)	9.00 mg (QD)	10.00 mg (7d on/7d off)	12.00 mg (QD)	12.00 mg (7d on/7d off)	Total
血管障害	0	1 (10.0%)	10 (15.4%)	12 (15.4%)	1 (14.3%)	4 (30.8%)	28 (15.0%)
低血圧	0	0	3 (4.6%)	3 (3.8%)	0	3 (23.1%)	9 (4.8%)
深部静脈血栓症	0	0	3 (4.6%)	1 (1.3%)	0	0	4 (2.1%)
高血圧	0	0	0	4 (5.1%)	0	0	4 (2.1%)
リンパ浮腫	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	1 (14.3%)	0	3 (1.6%)
起立性低血圧	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	3 (1.6%)
動脈障害	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
塞栓症	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
血腫	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
出血	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
ほてり	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
骨盤静脈血栓症	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
静脈炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	4 (6.2%)	8 (10.3%)	2 (28.6%)	1 (7.7%)	15 (8.0%)
転倒	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
裂傷	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
腱断裂	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
熱傷	0	0	1 (1.5%)	0	1 (14.3%)	0	2 (1.1%)
腹部損傷	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
寛骨臼骨折	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
造影剤反応	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (0.5%)
挫傷	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
腰椎骨折	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
爪裂離	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
処置後出血	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
放射線性食道炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
脊椎圧迫骨折	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
ストーマ部硬結	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
肝胆道系障害	1 (7.1%)	2 (20.0%)	3 (4.6%)	6 (7.7%)	0	1 (7.7%)	13 (7.0%)
肝細胞損傷	0	2 (20.0%)	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	1 (7.7%)	5 (2.7%)
胆汁うっ滞	0	0	1 (1.5%)	3 (3.8%)	0	0	4 (2.1%)
高ビリルビン血症	1 (7.1%)	0	0	3 (3.8%)	0	0	4 (2.1%)
黄疸	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
胆管閉塞	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
水腫性胆嚢炎	0	1 (10.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
門脈血栓症	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)

	≤ 4 mg (QD)	6.00 mg (QD)	9.00 mg (QD)	10.00 mg (7d on/7d off)	12.00 mg (QD)	12.00 mg (7d on/7d off)	Total
心臓障害	0	0	5 (7.7%)	5 (6.4%)	0	2 (15.4%)	12 (6.4%)
頻脈	0	0	3 (4.6%)	3 (3.8%)	0	1 (7.7%)	7 (3.7%)
徐脈	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (7.7%)	2 (1.1%)
うっ血性心不全	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (7.7%)	2 (1.1%)
狭心症	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
心房細動	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
心房粗動	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
心原性ショック	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
拘束性心筋症	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
洞性頻脈	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
心室性不整脈	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
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）	2 (14.3%)	0	2 (3.1%)	7 (9.0%)	0	0	11 (5.9%)
腫瘍疼痛	1 (7.1%)	0	1 (1.5%)	6 (7.7%)	0	0	8 (4.3%)
腫瘍出血	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
腫瘍熱	1 (7.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
耳および迷路障害	0	0	6 (9.2%)	3 (3.8%)	1 (14.3%)	0	10 (5.3%)
耳鳴	0	0	2 (3.1%)	3 (3.8%)	0	0	5 (2.7%)
回転性めまい	0	0	2 (3.1%)	1 (1.3%)	1 (14.3%)	0	4 (2.1%)
耳痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
耳垢分泌過多	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
生殖系および乳房障害	0	0	4 (6.2%)	4 (5.1%)	1 (14.3%)	0	9 (4.8%)
不正子宮出血	0	0	0	1 (1.3%)	1 (14.3%)	0	2 (1.1%)
前立腺炎	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
腟出血	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
萎縮性外陰腟炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
骨盤痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
腟分泌物	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
内分泌障害	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
外科および内科処置	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (0.5%)
脱毛術	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (0.5%)

QD = Once daily
Treatment emergent adverse events are defined as any events which occurred on or after first treatment dose date to last treatment dose date + 30 days.
A subject is counted only once at corresponding row levels if any relevant event(s) occurred.

表 2.7.6.6-9 本薬と関連性がある有害事象（全投与集団）

	≤ 4 mg (QD)	6.00 mg (QD)	9.00 mg (QD)	10.00 mg (7d on/7d off)	12.00 mg (QD)	12.00 mg (7d on/7d off)	Total
Total number of subjects	14	10	65	78	7	13	187
Subjects with any drug-related treatment-emergent adverse events	10 (71.4%)	9 (90.0%)	63 (96.9%)	71 (91.0%)	7 (100.0%)	13 (100.0%)	173 (92.5%)
System organ class/Preferred term							
胃腸障害	5 (35.7%)	8 (80.0%)	52 (80.0%)	56 (71.8%)	7 (100.0%)	11 (84.6%)	139 (74.3%)
口内乾燥	1 (7.1%)	6 (60.0%)	28 (43.1%)	29 (37.2%)	6 (85.7%)	8 (61.5%)	78 (41.7%)
口内炎	1 (7.1%)	3 (30.0%)	34 (52.3%)	24 (30.8%)	5 (71.4%)	2 (15.4%)	69 (36.9%)
下痢	1 (7.1%)	1 (10.0%)	16 (24.6%)	18 (23.1%)	0	2 (15.4%)	38 (20.3%)
悪心	0	2 (20.0%)	17 (26.2%)	10 (12.8%)	0	1 (7.7%)	30 (16.0%)
便秘	1 (7.1%)	0	14 (21.5%)	8 (10.3%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	26 (13.9%)
嘔吐	1 (7.1%)	1 (10.0%)	11 (16.9%)	4 (5.1%)	0	2 (15.4%)	19 (10.2%)
口腔内潰瘍形成	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)	3 (3.8%)	2 (28.6%)	1 (7.7%)	8 (4.3%)
腹痛	0	0	4 (6.2%)	3 (3.8%)	0	0	7 (3.7%)
上腹部痛	0	1 (10.0%)	3 (4.6%)	3 (3.8%)	0	0	7 (3.7%)
消化不良	0	1 (10.0%)	2 (3.1%)	2 (2.6%)	0	0	5 (2.7%)
アフタ性潰瘍	0	0	0	1 (1.3%)	0	2 (15.4%)	3 (1.6%)
口唇炎	0	0	0	3 (3.8%)	0	0	3 (1.6%)
胃炎	0	0	2 (3.1%)	1 (1.3%)	0	0	3 (1.6%)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	1 (14.3%)	0	3 (1.6%)
歯肉痛	0	0	2 (3.1%)	0	1 (14.3%)	0	3 (1.6%)
痔核	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (1.1%)
口唇腫脹	0	0	0	0	0	2 (15.4%)	2 (1.1%)
食道炎	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
口腔内痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (7.7%)	2 (1.1%)
腹部膨満	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
裂肛	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
齲歯	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
歯肉出血	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
舌痛	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (0.5%)
口の感覚鈍麻	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
口唇水疱	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
口唇潰瘍	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
メレナ	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
嚥下痛	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (0.5%)
口腔内不快感	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)

	≤ 4 mg (QD)	6.00 mg (QD)	9.00 mg (QD)	10.00 mg (7d on/7d off)	12.00 mg (QD)	12.00 mg (7d on/7d off)	Total
口腔知覚不全	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
急性膵炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
直腸炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
歯の知覚過敏	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
舌腫脹	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
舌苔	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
舌障害	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
歯痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
代謝および栄養障害	5 (35.7%)	7 (70.0%)	58 (89.2%)	44 (56.4%)	5 (71.4%)	13 (100.0%)	132 (70.6%)
高リン酸塩血症	5 (35.7%)	7 (70.0%)	56 (86.2%)	33 (42.3%)	5 (71.4%)	13 (100.0%)	119 (63.6%)
食欲減退	0	0	18 (27.7%)	16 (20.5%)	3 (42.9%)	5 (38.5%)	42 (22.5%)
低マグネシウム血症	0	2 (20.0%)	2 (3.1%)	4 (5.1%)	1 (14.3%)	0	9 (4.8%)
高カルシウム血症	0	0	0	2 (2.6%)	1 (14.3%)	0	3 (1.6%)
低ナトリウム血症	0	0	2 (3.1%)	1 (1.3%)	0	0	3 (1.6%)
低アルブミン血症	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (1.1%)
低カリウム血症	0	0	1 (1.5%)	0	1 (14.3%)	0	2 (1.1%)
脱水	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
低リン酸血症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
栄養障害	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	1 (7.1%)	3 (30.0%)	36 (55.4%)	42 (53.8%)	7 (100.0%)	8 (61.5%)	97 (51.9%)
皮膚乾燥	0	1 (10.0%)	18 (27.7%)	19 (24.4%)	6 (85.7%)	5 (38.5%)	49 (26.2%)
脱毛症	0	1 (10.0%)	15 (23.1%)	10 (12.8%)	5 (71.4%)	2 (15.4%)	33 (17.6%)
爪甲剥離症	0	0	5 (7.7%)	9 (11.5%)	3 (42.9%)	3 (23.1%)	20 (10.7%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	9 (13.8%)	6 (7.7%)	3 (42.9%)	2 (15.4%)	20 (10.7%)
爪ジストロフィー	0	1 (10.0%)	5 (7.7%)	7 (9.0%)	0	3 (23.1%)	16 (8.6%)
爪の障害	0	1 (10.0%)	6 (9.2%)	2 (2.6%)	2 (28.6%)	0	11 (5.9%)
爪変色	0	0	7 (10.8%)	2 (2.6%)	1 (14.3%)	0	10 (5.3%)
爪痛	0	0	5 (7.7%)	4 (5.1%)	0	1 (7.7%)	10 (5.3%)
皮膚亀裂	0	0	3 (4.6%)	3 (3.8%)	1 (14.3%)	1 (7.7%)	8 (4.3%)
爪破損	1 (7.1%)	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	1 (14.3%)	1 (7.7%)	7 (3.7%)
過角化	0	0	3 (4.6%)	1 (1.3%)	1 (14.3%)	0	5 (2.7%)
発疹	0	0	0	4 (5.1%)	0	0	4 (2.1%)
爪線状隆起	0	0	2 (3.1%)	1 (1.3%)	0	0	3 (1.6%)
そう痒症	0	0	1 (1.5%)	0	0	2 (15.4%)	3 (1.6%)
乾皮症	0	0	0	2 (2.6%)	0	1 (7.7%)	3 (1.6%)
紅斑	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (7.7%)	2 (1.1%)

	≤ 4 mg (QD)	6.00 mg (QD)	9.00 mg (QD)	10.00 mg (7d on/7d off)	12.00 mg (QD)	12.00 mg (7d on/7d off)	Total
毛質異常	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (7.7%)	2 (1.1%)
皮膚剥脱	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (1.1%)
水疱	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
皮膚石灰化	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
湿疹	0	1 (10.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
貨幣状湿疹	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
男性型多毛症	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
斑	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
睫毛眉毛脱落症	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
爪床出血	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
爪の不快感	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
手掌紅斑	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
皮膚萎縮	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚色素過剰	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚毒性	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (14.3%)	4 (40.0%)	33 (50.8%)	32 (41.0%)	6 (85.7%)	5 (38.5%)	82 (43.9%)
無力症	2 (14.3%)	4 (40.0%)	19 (29.2%)	17 (21.8%)	6 (85.7%)	4 (30.8%)	52 (27.8%)
疲労	0	0	11 (16.9%)	12 (15.4%)	0	1 (7.7%)	24 (12.8%)
粘膜乾燥	0	0	1 (1.5%)	3 (3.8%)	1 (14.3%)	0	5 (2.7%)
乾燥症	0	0	1 (1.5%)	4 (5.1%)	0	0	5 (2.7%)
末梢性浮腫	0	0	1 (1.5%)	2 (2.6%)	0	0	3 (1.6%)
粘膜の炎症	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
発熱	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
冷感	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
倦怠感	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
疼痛	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
温度変化不耐症	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
神経系障害	1 (7.1%)	1 (10.0%)	22 (33.8%)	22 (28.2%)	5 (71.4%)	6 (46.2%)	57 (30.5%)
味覚異常	1 (7.1%)	1 (10.0%)	19 (29.2%)	18 (23.1%)	4 (57.1%)	5 (38.5%)	48 (25.7%)
錯感覚	0	0	2 (3.1%)	0	1 (14.3%)	1 (7.7%)	4 (2.1%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	2 (3.1%)	1 (1.3%)	0	0	3 (1.6%)
味覚消失	0	0	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.1%)
頭痛	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (1.1%)

	≤ 4 mg (QD)	6.00 mg (QD)	9.00 mg (QD)	10.00 mg (7d on/7d off)	12.00 mg (QD)	12.00 mg (7d on/7d off)	Total
不全片麻痺	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
末梢性ニューロパチー	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (1.1%)
異痛症	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
健忘	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
頭蓋内出血	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
知覚過敏	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
ミオクローヌス	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
神経痛	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (0.5%)
坐骨神経痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
痙攣発作	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
傾眠	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
眼障害	0	1 (10.0%)	16 (24.6%)	15 (19.2%)	3 (42.9%)	5 (38.5%)	40 (21.4%)
眼乾燥	0	1 (10.0%)	11 (16.9%)	8 (10.3%)	2 (28.6%)	3 (23.1%)	25 (13.4%)
角膜炎	0	0	1 (1.5%)	2 (2.6%)	1 (14.3%)	0	4 (2.1%)
霧視	0	0	3 (4.6%)	1 (1.3%)	0	0	4 (2.1%)
眼瞼炎	0	0	0	1 (1.3%)	2 (28.6%)	0	3 (1.6%)
眼痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	2 (15.4%)	3 (1.6%)
視力障害	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	1 (7.7%)	3 (1.6%)
網脈絡膜症	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (7.7%)	2 (1.1%)
網膜浮腫	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
視力低下	0	0	1 (1.5%)	0	1 (14.3%)	0	2 (1.1%)
眼球乾燥症	0	0	0	1 (1.3%)	1 (14.3%)	0	2 (1.1%)
色視症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
網膜色素上皮剥離	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
眼刺激	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
眼瞼浮腫	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
流涙増加	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
兎眼	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (0.5%)
変視症	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
眼充血	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
羞明	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
網膜剥離	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
網膜症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (14.3%)	2 (20.0%)	15 (23.1%)	10 (12.8%)	3 (42.9%)	4 (30.8%)	36 (19.3%)
関節痛	2 (14.3%)	1 (10.0%)	8 (12.3%)	1 (1.3%)	0	0	12 (6.4%)
四肢痛	0	0	1 (1.5%)	4 (5.1%)	2 (28.6%)	1 (7.7%)	8 (4.3%)

	≤ 4 mg (QD)	6.00 mg (QD)	9.00 mg (QD)	10.00 mg (7d on/7d off)	12.00 mg (QD)	12.00 mg (7d on/7d off)	Total
筋痙縮	0	1 (10.0%)	3 (4.6%)	0	0	3 (23.1%)	7 (3.7%)
筋肉痛	0	0	3 (4.6%)	3 (3.8%)	1 (14.3%)	0	7 (3.7%)
骨痛	0	0	3 (4.6%)	0	0	0	3 (1.6%)
筋力低下	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
筋骨格痛	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
関節滲出液	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
関節硬直	0	1 (10.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
筋攣縮	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
筋骨格硬直	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
顎痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
顎関節症候群	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (10.0%)	13 (20.0%)	15 (19.2%)	2 (28.6%)	2 (15.4%)	33 (17.6%)
鼻出血	0	0	6 (9.2%)	8 (10.3%)	1 (14.3%)	1 (7.7%)	16 (8.6%)
鼻乾燥	0	1 (10.0%)	2 (3.1%)	3 (3.8%)	2 (28.6%)	1 (7.7%)	9 (4.8%)
口腔咽頭痛	0	0	3 (4.6%)	1 (1.3%)	0	0	4 (2.1%)
労作性呼吸困難	0	0	1 (1.5%)	2 (2.6%)	0	0	3 (1.6%)
萎縮性鼻炎	0	0	1 (1.5%)	0	1 (14.3%)	0	2 (1.1%)
咳嗽	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
咽喉乾燥	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
発声障害	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
呼吸困難	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
鼻部不快感	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
鼻潰瘍	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
咽頭紅斑	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
胸膜痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
アレルギー性鼻炎	0	1 (10.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
鼻漏	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
臨床検査	0	0	12 (18.5%)	10 (12.8%)	1 (14.3%)	6 (46.2%)	29 (15.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	7 (10.8%)	3 (3.8%)	0	5 (38.5%)	15 (8.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	5 (7.7%)	2 (2.6%)	1 (14.3%)	4 (30.8%)	12 (6.4%)
体重減少	0	0	6 (9.2%)	3 (3.8%)	0	1 (7.7%)	10 (5.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	2 (3.1%)	0	0	1 (7.7%)	3 (1.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	1 (7.7%)	3 (1.6%)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (7.7%)	2 (1.1%)
血中尿素増加	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)

	≤ 4 mg (QD)	6.00 mg (QD)	9.00 mg (QD)	10.00 mg (7d on/7d off)	12.00 mg (QD)	12.00 mg (7d on/7d off)	Total
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
感染症および寄生虫症	0	1 (10.0%)	10 (15.4%)	8 (10.3%)	2 (28.6%)	0	21 (11.2%)
爪囲炎	0	0	5 (7.7%)	3 (3.8%)	1 (14.3%)	0	9 (4.8%)
結膜炎	0	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	2 (28.6%)	0	6 (3.2%)
爪真菌症	0	1 (10.0%)	2 (3.1%)	0	0	0	3 (1.6%)
口腔カンジダ症	0	0	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.1%)
口角口唇炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
毛包炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
口腔真菌感染	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
歯髄炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
歯感染	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
血液およびリンパ系障害	0	0	6 (9.2%)	11 (14.1%)	0	1 (7.7%)	18 (9.6%)
貧血	0	0	4 (6.2%)	8 (10.3%)	0	1 (7.7%)	13 (7.0%)
好中球減少症	0	0	2 (3.1%)	1 (1.3%)	0	0	3 (1.6%)
血小板減少症	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
リンパ節炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
リンパ球減少症	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
精神障害	0	0	2 (3.1%)	5 (6.4%)	0	1 (7.7%)	8 (4.3%)
うつ病	0	0	1 (1.5%)	2 (2.6%)	0	0	3 (1.6%)
不眠症	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
睡眠障害	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (7.7%)	2 (1.1%)
抑うつ気分	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (0.5%)
幻視	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
肝胆道系障害	0	0	2 (3.1%)	4 (5.1%)	0	1 (7.7%)	7 (3.7%)
胆汁うっ滞	0	0	1 (1.5%)	2 (2.6%)	0	0	3 (1.6%)
肝細胞損傷	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (7.7%)	2 (1.1%)
高ビリルビン血症	0	0	0	2 (2.6%)	0	0	2 (1.1%)
耳および迷路障害	0	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	0	0	4 (2.1%)
耳鳴	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
回転性めまい	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
腎および尿路障害	0	0	0	3 (3.8%)	0	0	3 (1.6%)
急性腎障害	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
血尿	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
腎機能障害	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (1.5%)	0	1 (14.3%)	0	2 (1.1%)
爪裂離	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)

	≤ 4 mg (QD)	6.00 mg (QD)	9.00 mg (QD)	10.00 mg (7d on/7d off)	12.00 mg (QD)	12.00 mg (7d on/7d off)	Total
熱傷	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (0.5%)
血管障害	0	1 (10.0%)	0	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)
低血圧	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
起立性低血圧	0	1 (10.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
心臓障害	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
徐脈	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
内分泌障害	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
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）	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
腫瘍出血	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
萎縮性外陰腟炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
外科および内科処置	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (0.5%)
脱毛術	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (0.5%)

QD = Once daily
Treatment emergent adverse events are defined as any events which occurred on or after first treatment dose date to last treatment dose date + 30 days.
A subject is counted only once at corresponding row levels if any relevant event(s) occurred.

Confidential

2.7.6.7　国内臨床第 1 相試験（42756493GAC1001，評価資料：5.3.3.2.2）

2.7.6.7.1　概要

2.7.6.7.1.1　計画

(1) 治験の標題

難治性又は進行性の固形腫瘍又はリンパ腫患者を対象とした，汎線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）チロシンキナーゼ阻害薬である JNJ-42756493（エルダフィチニブ，以下本薬）の安全性，薬物動態（PK）及び薬力学を評価する第 1 相試験

(2) 治験実施医療機関

日本（3 施設）

(3) 治験実施期間

2013 年 8 月 26 日～2016 年 1 月 28 日

(4) 開発の相

第 1 相

(5) 目的

主要目的

・ 日本人及びアジア人被験者を対象に，本薬の第 2 相試験推奨用量（RP2D）を決定する。

副次目的

・ 本薬の PK を評価する。

・ 本薬の薬力学的バイオマーカー及び予測バイオマーカーを評価する。

・ 特定の遺伝子異常を有する腺癌（胃又は胃食道接合部）患者に本薬 RP2D を投与したときの奏効率（ORR），病勢コントロール率（DCR），無増悪生存期間及び奏効持続期間（DOR）を評価する（Part 2，用量拡大パート）。

(6) 治験方法

本試験は，既存治療の対象とならない難治性又は進行性の固形腫瘍又はリンパ腫を有する 20 歳以上の患者に本薬を経口投与したときの安全性，PK，薬力学及び有効性を評価する第 1 相，非盲検，多施設共同，2 パート，用量漸増／用量拡大試験である。本薬は，21 日間を 1 サイクルとする 1 日 1 回投与（連日投与）又は 28 日間を 1 サイクルとする 7 日間投与／7 日間休薬（間欠投与）にて投与した。

本試験の 6 mg 連日投与を評価した治験評価委員会（SET）の会議結果，及び同時期に進行中であった海外第 1 相試験（42756493EDI1001 試験）から得られた安全性及び薬物動態／薬力学（PK/PD）データに基づき，間欠投与の評価は 10 mg の用量から開始した。

Part 1（用量漸増パート）では，被験者は Cycle 1 Day 1 の初回投与から Cycle 2 Day 2（連日投与）又は Cycle 1 Day 14（間欠投与）まで入院した。間欠投与では，Cycle 2 Day 2 までの入院延長を可とした。

Part 1 では，本薬の安全性及び PK/PD データに基づく RP2D を決定するため，3 + 3 用量漸増法に従い，原則として 3〜6 例／用量の新規被験者を順次組み入れた。最初のコホートの本薬用量は 2 mg とし，以降のコホートで用量を漸増した。33.0%以上の被験者に用量制限毒性（DLT）が発現する，又は血漿中濃度［連日投与は Cycle 1 Day 1 又は Day 8，間欠投与は Cycle 1 Day 1 又は Day 7 での非結合型の本薬の最高血漿中濃度（C_{max}）］が事前に規定した心血管安全性の閾値に達した時点で用量漸増を中止することとした。PK 用検体採取のため，連日投与では Cycle 1 Day 1 に本薬を投与し，続く 2 日間の休薬後，Day 4 から本薬の連日投与を再開した。PK 用検体採取後のサイクル及び間欠投与では休薬期間を設定しなかった。Part 1 は日本のみで実施した。

SET は本試験の Part 2（用量拡大パート）の開始前に，Part 1 で得られた全ての安全性，PK 及び薬力学データを評価し，RP2D を決定した。

Part 2（用量拡大パート）は，RP2D 決定後に開始する予定であった。Part 2 は，腫瘍における本薬の有効性及び薬力学を評価し，RP2D での安全性及び PK に関する更なる情報を得るためにデザインされた。Part 2 の被験者は，分子学的適格基準及び他の適格性基準を全て満たす患者とした。奏効評価可能例が 10 例に達した時点で中間解析を実施する予定であった。最初の奏効評価可能例 10 例のうち，奏効が 1 例以下の場合，無益性が示されたとすることとした。Stable disease（SD）の割合も無益性の指標とみなした。無益性により試験が中止されなかった場合，最大 25 例の奏効評価可能な被験者を組み入れる予定であった。さらに，20.0%以上の ORR が認められた場合，本薬の有効性を確認するために，特定の分子又は組織学的サブタイプの被験者を最大 25 例組み入れることも可とした。Part 2 には，日本に加え韓国及び台湾も参加する予定であった。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

- Part 1：本パートは用量漸増パートであり，被験者数は RP2D となった用量（血漿中濃度が心血管安全性の閾値に達した用量又は DLT が発現した用量）に依存する。
- Part 2：約 30 例

解析時

治験依頼者の決定（Part 2 の分子学的適格基準を判定するための測定系が入手困難）により本試験は中止されたため，Part 1 のみが実施された。19 例を組み入れ，本薬を投与した。全例を安全性，PK 及び薬力学の解析対象とし，18 例を DLT 及び奏効評価対象例とした。

(8) 診断及び主な組入れ基準

本試験では，以下の主な組入れ基準を満たす 20 歳以上の患者を対象とした。

選択基準

- 組織学的又は細胞学的に確認された難治性又は進行性の固形腫瘍又はリンパ腫（転移性又は切除不能）を有し，標準治療が無効となった患者（Part 1 のみ）
- 組織学的又は細胞学的に確認された難治性又は進行性の腺癌（胃又は胃食道接合部）を有し，標準治療が無効となった患者で，分子学的適格基準及び他の適格性基準を全て満たす患者（Part 2 のみ）

- Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0 又は 1 の患者
- Cycle 1 Day 1 前の 7 日以内に十分な骨髄機能，肝機能及び腎機能が確認された患者

除外基準

- 本薬の初回投与前 3 週間以内に化学療法，分子標的療法，放射線療法，免疫療法又は臨床試験用抗悪性腫瘍薬による治療（ニトロソウレア系及びマイトマイシン C は 6 週間以内）を受けた患者
- スクリーニング期に基準値上限を超える持続性のカルシウム又はリン酸値を示した患者
- コントロール不良の心血管疾患の既往歴又は合併症を有する患者
- 補正 QT 間隔（QTc）延長及びトルサード・ド・ポアントを引き起こすリスクがある薬剤若しくは強力なチトクローム P450（CYP）3A 阻害薬又は誘導薬として知られている薬剤を投与中の患者
- 左室駆出率が 50.0%未満の患者

(9) 被験薬，用量及び投与方法

本薬は，1 及び 5 mg の白色ヒドロキシプロピルメチルセルロース経口カプセル剤として提供された。

本薬は 2，4 及び 6 mg で連日投与，又は 10 及び 12 mg で間欠投与した。

(10)対照薬，用量及び投与方法

該当なし

(11)試験期間

疾患進行，許容できない毒性発現，又は治験実施計画書に規定されたその他の投与中止理由に該当するまで本薬を投与した。

(12)評価基準

薬物動態

Part 1 では，規定された各時点で 5 mL の静脈血検体を採取した。血液検体を処理して血漿を得た後，バリデートされた分析法を用いて本薬の血漿中濃度を測定した。本薬及び必要に応じて本薬の代謝物の PK パラメータ［C_{max}，最低血漿中濃度（C_{min}），最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{τ}），消失半減期（$t_{1/2}$），みかけの分布容積（V_d/F），みかけの全身クリアランス（CL/F）及び累積係数］を算出した。必要に応じて，非結合型分率（C_{max} を除く）などの追加の PK パラメータも算出した。

薬力学

血液，皮膚及び腫瘍から得られたバイオマーカーに基づき，薬力学評価を実施した。

- 血液検体：Part 1 では，規定の時点で静脈血検体を採取し，線維芽細胞増殖因子 23（FGF23），オステオポンチン，sFGFR2/3/4，血管内皮増殖因子受容体 2（sVEGFR2），IV 型コラーゲンの可溶性バイオマーカー及びその他の関連する可能性があるバイオマーカ

ーを解析した。薬力学的バイオマーカー候補として，Part 1 の連日投与のみ，追加の血液検体を採取して circulating tumor cell（CTC）を分析した。

- 皮膚生検：Part 1 の連日投与のみ，治験薬投与前（Cycle 1 Day 1 前 28 日以内）及び投与期間中［Cycle 2 Day 1（± 2 日）］に全ての被験者から皮膚検体を採取し，phosphorylated FGFR（pFGFR），phosphorylated extracellular signal-regulated kinase（pErk），phosphorylated S6 ribosomal protein（pS6）及びその他の関連する可能性があるバイオマーカーを解析した。
- 腫瘍生検：Part 2 の被験者を対象に，任意で腫瘍生検を実施する予定であった。原発巣又は転移巣を有する被験者には腫瘍生検を強く推奨し，腫瘍生検検体は，治験薬投与前及び投与期間中に採取し，腫瘍パラフィン組織ブロックとすることとした。腫瘍検体を用いて，pFGFR，pErk 及び pS6，並びに関連する可能性がある他のバイオマーカーを解析することとした。

予測バイオマーカー

Part 1 では，これまでに診断用に採取し保存された腫瘍検体を，可能な場合は全ての被験者からスクリーニング時に収集し，FGFR 遺伝子の増幅，転座又は活性変異，RAS 経路の変異，及びその他の関連する可能性のあるバイオマーカーについて解析した。Part 2 では，全ての被験者から血液検体を採取して FGFR 遺伝子の変異及びその他のバイオマーカーを解析し，全ての被験者から奏効が期待される被験者を分類する予定であった。EBV，CDH 1，BRAF，EGFR，ERBB2，KRAS，MET，PIK3CA，TP53 及び ARID1A の遺伝子バイオマーカーは，分子学的適格基準の判定時に併せて解析することとした。

有効性

放射線画像による評価及び腫瘍マーカー検査（該当する場合）を実施し，「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）」（第 1.1 版）に従って固形腫瘍に対する効果を判定した。Part 1 では，ベースライン，Cycle 2 終了時（± 1 週間），その後は最長 24 週間まで 2 サイクル（± 1 週間）ごとに測定可能病変を評価した。その後は治験担当医師の判断で放射線画像による評価の頻度を決定した。Part 2 では，最初の 3 回は 6 週間（± 1 週間）ごと，その後は投与終了時来院まで 8 週間（± 1 週間）ごとに有効性評価を実施することとした。後観察期間中は疾患進行，後治療の開始，被験者の同意撤回又は死亡のいずれか早い時点まで，8 週間（± 1 週間）ごとに有効性評価を実施することとした。

安全性

安全性は，規定された時点での有害事象，バイタルサイン，心電図（ECG）（Part 1 のみ 24 時間ホルターECG を含む），心エコー（心エコー図が入手できない場合は，マルチゲート収集法を使用），身体所見，眼科検査，アムスラーグリッド検査，臨床検査，カルシウム／リン酸ホメオスタシスパネル（Part 1 のみ）及び ECOG performance status にて評価した。

(13)統計手法

被験者数の設定

Part 1 では，3 + 3 用量漸増法に基づき，本薬を 3～6 例／用量に投与した。Part 2 には約 30 例を組み入れる予定であった。

薬物動態

本薬の血漿中濃度（総濃度及び非結合型濃度）の個別値及び要約統計量を経時的に用量別の一覧表にした。また，実際の採血時間に対して図（線形及び片対数スケール）に示した。本薬の血漿中濃度（総濃度及び非結合型濃度）の平均値（± 標準偏差）を予定の採血時間（nominal time）に対して図に示した。血漿中濃度がいずれも定量下限未満又は欠測値の場合は，薬物濃度データ一覧表にその旨を記載した。

薬力学／バイオマーカー解析

リン，ビタミン D，副甲状腺ホルモン（PTH），カルシウム，FGF23，pS6，pErk，pFGFR，CTC などのバイオマーカーについて，要約統計量及び対応するベースラインからの変化量（又は変化率）を示した。

有効性

各被験者の腫瘍縮小効果及び DOR，並びに全被験者の ORR［complete response（CR）又は partial response（PR）が認められた被験者の割合］及び DCR［CR，PR 又は SD が 12 週間以上認められた被験者の割合］を要約した。

安全性

有害事象の種類及び発現割合，特に注目すべき有害事象，並びに血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの変化量を要約し，安全性を評価した。

- 有害事象：試験期間中に発現し，報告された全ての有害事象を解析対象とし，記述統計量及び頻度表を用いて評価した。
- 臨床検査：臨床検査データは臨床検査の検査別に要約した。基準値範囲及び顕著な異常値を臨床検査データの要約に示した。
- ECG：本薬が ECG［QT 間隔（QRS 波の開始から T 波の終了までの時間），QTc，PR 間隔，QRS 幅及び心拍数］に及ぼす影響について，記述統計量及び頻度表を用いて評価した。

その他の安全性データは一覧表又は集計表に示した。

2.7.6.7.1.2　結果

(1) 対象集団

本試験は，治験依頼者の決定（Part 2 の分子学的適格基準を判定するための測定系が入手困難）により中止されたため，Part 1 のみが実施された。Part 1 では計 19 例を組み入れ，5 用量を投与した。本薬 2，4 及び 6 mg を各 3 例に連日投与し，10 及び 12 mg をそれぞれ 3 例及び 7 例に間欠投与した。

本薬が投与された 19 例全例を安全性，PK 及び薬力学の解析対象とした。12 mg 間欠投与例の 7 例中 1 例が DLT 評価期間中に投与を中止し，追加の被験者を組み入れたため，有効性の奏効評価可能例は 18 例であった。

Part 1 で本薬を投与された 19 例全例が試験を中止した。中止理由の内訳は，疾患進行が 16 例（84.2%），同意撤回が 2 例（10.5%），治験担当医師の判断による中止が 1 例（5.3%）であった。

被験者の年齢の中央値（範囲）は 65.0（32～79）歳であり，8 例（42.1%）が 65 歳超であった。男性［11 例（57.9%）］が女性［8 例（42.1%）］よりもわずかに多かった。ベースライン時の ECOG performance status は 12 例（63.2%）が 0 であり，7 例（36.8%）が 1 であった。

初回診断から本薬の初回投与までの期間の中央値（範囲）は 35.00（9.6～148.4）カ月であった。組み入れられた癌種は，結腸直腸癌及び非小細胞肺癌（各 3 例［15.8%］）が最も多く，次いで胃癌及び食道癌（各 2 例［10.5%］）であった。リンパ腫の被験者はいなかった。

(2) 有効性

固形腫瘍患者を対象に，RECIST（第 1.1 版）に基づいて効果判定した。奏効評価可能例の 18 例中 15 例（83.3%）に progressive disease が認められた。2 例（11.1%）が評価不能（すなわち，CR，PR，SD 又は progressive disease の基準を満たさない）と判断された。PR 以上の奏効が認められた被験者はいなかった。4 mg 連日投与例の 1 例で認められた 12 週間以上の SD が最良総合効果であった。

(3) 薬物動態

全ての PK パラメータは実際の採血時間を用いて算出した。投与後 0.5 時間の時点で，各用量の大部分の被験者で本薬は検出可能な血漿中濃度を示した。2，4 及び 6 mg 連日投与例では，全ての被験者で Cycle 1 Day 1 の投与後 72 時間まで本薬の血漿中濃度が検出可能であった。10 及び 12 mg 間欠投与例では，全ての被験者で Cycle 1 Day 1 の投与後 24 時間まで本薬の血漿中濃度が検出可能であった。

本薬の t_{max} の中央値は，Cycle 1 Day 1 の単回投与後では 2.00～3.00 時間，Cycle 1 Day 7 までの反復投与後では 2.95～5.93 時間であった。

本薬を 2，4 及び 6 mg で連日投与，並びに 10 及び 12 mg で間欠投与したとき，Day 1 及び 8（10 及び 12 mg 間欠投与では Day 7）のいずれにおいても，C_{max} 及び AUC は用量増加に伴い上昇した。

本薬の非結合型濃度は，初回投与後 3～4 時間に最高値を示した。

(4) 薬力学

Part 1 ではリン酸ホメオスタシスに対する本薬の影響を調べるため，リン，カルシウム，FGF23，PTH 及びカルシトリオール（1,25-$[OH]_2$ ビタミン D）の血清中濃度を評価した。腫瘍における標的分子の影響は，免疫組織化学的検査を用いて，pFGFR，pErk 及び pS6 の反応を評価した。CTC は，Part 1 の連日投与例に対してのみ解析した。

血漿中リン濃度の平均値は本薬の単回経口投与後に上昇した。用量増加に伴うリン濃度の変化に明らかな傾向は認められなかったが，各用量でリン濃度の平均値は経時的に上昇し，本薬投与終了後にベースライン値に回復した。

カルシウム，PTH 及び FGF23 に用量依存的な変化は認められなかった。カルシトリオール濃度は投与後約 4 時間から上昇し，投与後 24～48 時間の間で最高値に達した。pS6，pErk 及び pFGFR 濃度の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

Cycle 1 Day 1 投与前に CTC を測定した。3 用量（2，4 及び 6 mg）の平均 CTC 数は非常に少なく，被験者当たりに検出された CTC 数は 0～8 個であった。

(5) 安全性

有害事象は 19 例全例に認められた（表 2.7.6.7-1）。本薬と関連性あり［因果関係が「可能性小（Possible）」，「可能性大（Probable）」又は「ほぼ確実（Very Likely）」］の有害事象は 18 例（94.7%）に認められた。Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。12 mg 間欠投与例の 1 例が有害事象（網膜色素上皮剥離，Grade 2）により本薬の投与を中止した。当該事象は治験担当医師により因果関係が「可能性大（Probable）」と判断された。減量に至った有害事象は認められなかったが，5 例（26.3%）で投与中断に至った有害事象が認められた。

表 2.7.6.7-1 有害事象の概要（Part 1，安全性解析対象集団）

	JNJ-42756493					
	2 mg (QD)	4 mg (QD)	6 mg (QD)	10 mg (7 d on/7 d off)	12 mg (7 d on/7 d off)	Total
Analysis Set: Safety	3	3	3	3	7	19
Subjects with 1 or more TEAEs	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	7 (100.0%)	19 (100.0%)
TEAEs of Toxicity Grade 3 or higher	0	0	0	0	0	0
Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
TEAEs leading to dose reduction	0	0	0	0	0	0
TEAEs leading to dose skipped	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	3 (42.9%)	5 (26.3%)
TEAEs leading to death	0	0	0	0	0	0
Related TEAEs [a]	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	7 (100.0%)	18 (94.7%)
Related TEAEs of Toxicity Grade 3 or higher	0	0	0	0	0	0
Related Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0
Related TEAEs leading to discontinuation	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
Related TEAEs leading to dose reduction	0	0	0	0	0	0
Related TEAEs leading to dose skipped	0	1 (33.3%)	0	0	1 (14.3%)	2 (10.5%)
Related TEAEs leading to death	0	0	0	0	0	0

Key: TEAE=Treatment-emergent adverse event; QD=once daily
[a] Adverse events reported as possible, probable, or very likely related to the study agent are classified as related.
Note: Adverse events reported any time from the first treatment dose to within 30 days of last treatment dose are included.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least 1 adverse event, not the number of events.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in safety population of each group as denominator.

器官別大分類別の主な有害事象（発現割合 30.0%以上）は，「代謝および栄養障害」（15 例，78.9%），「胃腸障害」（13 例，68.4%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（8 例，42.1%）及

び「皮膚および皮下組織障害」（7 例，36.8%）であった。基本語別の主な有害事象（5 例以上に発現）は，高リン酸塩血症（14 例，73.7%），悪心（7 例，36.8%），口内炎及び味覚異常（各 5 例，26.3%）であった。

主な特に注目すべき有害事象（発現割合 20.0%以上）は，高リン酸塩血症（14 例，73.7%），口内炎（5 例，26.3%）及び口内乾燥（4 例，21.1%）であった。12 mg 間欠投与例の 2 例に霧視が認められ，1 例に網膜色素上皮剥離（両側性）が認められた。6 mg 連日投与例の 1 例に眼瞼炎が認められた。高リン酸塩血症，口内炎及び口内乾燥はいずれも治験担当医師により本薬と関連性ありと判断された。

12 mg 間欠投与例の胃癌の被験者 1 例に DLT として網膜色素上皮剥離（両側性）が 1 件認められた。当該事象の最悪重症度は Grade 2 で，本薬の投与中止に至った。当該事象は治験担当医師により本薬と関連性ありと判断されたため DLT と判定されたが，非重篤であった。SET は当該事象について検討し，この用量の安全性を更に明らかにするため，追加の 3 例を組み入れることを決定した。SET は 6 例の安全性を評価し，開始用量を 10 mg とし，12 mg まで増量可とする間欠投与を RP2D とした。本薬の忍容性は良好であり，最大耐量には達しなかった。

血液学的検査値及び血液生化学検査値の異常は主に Grade 2 以下であった。Grade 3 の異常が少数の被験者に認められたが，Grade 4 の異常は認められなかった。試験期間中，臨床的に意味のあるバイタルサイン又は身体所見の変化は認められなかった。治験担当医師により臨床的に重要と判断された ECG 変化はなく，有害事象として報告された ECG 変化もなかった。

2.7.6.7.1.3　結論

- 本薬 2，4 又は 6 mg の連日投与及び 10 又は 12 mg の間欠投与において，本薬の経口投与は，難治性又は進行性の固形腫瘍を有する日本人患者に対して良好な忍容性を示した。
- 本試験の結果に基づき，開始用量を 10 mg とし，12 mg まで増量可とする間欠投与を RP2D とした。
- 最大耐量には達しなかった。
- 4 mg 連日投与の 1 例に認められた 12 週間以上の SD が最良総合効果であった。
- Day 1 及び 8（10 及び 12 mg 間欠投与では Day 7）の C_{max} 及び AUC は，本薬の用量増加に伴って上昇した。
- t_{max} の中央値は，本薬初回投与後で 2.00～3.00 時間及び Cycle 1 Day 7 までの反復投与後で 2.95～5.93 時間であった。

2.7.6.7.2　全ての有害事象及び本薬と関連性がある有害事象

試験終了日（2016 年 1 月 28 日）までに認められた全ての有害事象及び本薬と関連性がある有害事象を，それぞれ表 2.7.6.7-2 及び表 2.7.6.7-3 に示す。

表 2.7.6.7-2 全ての有害事象（Part 1，安全性解析対象集団）

	JNJ-42756493					
	2 mg (QD)	4 mg (QD)	6 mg (QD)	10 mg (7 d on/7 d off)	12 mg (7 d on/7 d off)	Total
Analysis Set: Safety	3	3	3	3	7	19
Subjects with TEAEs	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	7 (100.0%)	19 (100.0%)
System organ class / Preferred term						
代謝および栄養障害	1 (33.3%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	6 (85.7%)	15 (78.9%)
高リン酸塩血症	1 (33.3%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	5 (71.4%)	14 (73.7%)
食欲減退	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	0	2 (10.5%)
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
低ナトリウム血症	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (5.3%)
胃腸障害	3 (100.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	5 (71.4%)	13 (68.4%)
悪心	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (42.9%)	7 (36.8%)
口内炎	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)	5 (26.3%)
口内乾燥	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (14.3%)	4 (21.1%)
下痢	0	0	0	0	3 (42.9%)	3 (15.8%)
嘔吐	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	3 (15.8%)
下腹部痛	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (5.3%)
便秘	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (5.3%)
胃炎	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (5.3%)
歯痛	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (5.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (100.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (42.9%)	8 (42.1%)
咳嗽	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	2 (10.5%)
呼吸困難	0	0	0	0	2 (28.6%)	2 (10.5%)
アレルギー性鼻炎	0	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	2 (10.5%)
鼻出血	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
喉頭痛	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (5.3%)
口腔咽頭痛	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (5.3%)
湿性咳嗽	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (66.7%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)	7 (36.8%)
そう痒症	0	0	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	2 (10.5%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (33.3%)	1 (14.3%)	2 (10.5%)
脱毛症	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (5.3%)
皮膚炎	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (5.3%)
皮膚乾燥	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (5.3%)

Confidential (9)

	JNJ-42756493					
	2 mg (QD)	4 mg (QD)	6 mg (QD)	10 mg (7 d on/7 d off)	12 mg (7 d on/7 d off)	Total
爪変色	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (5.3%)
爪痛	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (5.3%)
感染症および寄生虫症	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)	1 (14.3%)	5 (26.3%)
上気道感染	0	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (14.3%)	3 (15.8%)
爪囲炎	0	1 (33.3%)	0	0	1 (14.3%)	2 (10.5%)
口角口唇炎	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (5.3%)
膀胱炎	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (5.3%)
歯肉炎	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (5.3%)
帯状疱疹	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (5.3%)
臨床検査	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	3 (42.9%)	5 (26.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	3 (15.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	3 (15.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (33.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	2 (10.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
体重減少	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
神経系障害	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)	5 (26.3%)
味覚異常	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)	5 (26.3%)
血液およびリンパ系障害	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)	4 (21.1%)
貧血	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	3 (15.8%)
血小板減少症	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
眼障害	0	0	1 (33.3%)	0	3 (42.9%)	4 (21.1%)
霧視	0	0	0	0	2 (28.6%)	2 (10.5%)
眼瞼炎	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (5.3%)
網膜色素上皮剥離	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0	0	1 (14.3%)	4 (21.1%)
疲労	1 (33.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	2 (10.5%)
倦怠感	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (5.3%)
発熱	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (5.3%)
精神障害	1 (33.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	2 (10.5%)
不眠症	1 (33.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	2 (10.5%)
腎および尿路障害	0	0	0	0	2 (28.6%)	2 (10.5%)
腎機能障害	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
尿閉	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
胆管炎	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)

	JNJ-42756493					
	2 mg (QD)	4 mg (QD)	6 mg (QD)	10 mg (7 d on/7 d off)	12 mg (7 d on/7 d off)	Total
肝機能異常	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (5.3%)
挫傷	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (5.3%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
筋骨格痛	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
血管障害	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
低血圧	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)

Key: TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Adverse events are coded using MedDRA version 18.1.
Note: Adverse events reported any time from the first treatment dose to within 30 days of last treatment dose are included.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in safety population of each group as denominator.

[TSFAE02_P1.RTF] [JNJ-42756493\GAC1001\DBR_CSR\RE_PART1\PROD\TSFAE02_P1.SAS] 03AUG2016, 04:18

表 2.7.6.7-3 本薬と関連性がある有害事象（Part 1，安全性解析対象集団）

	JNJ-42756493					
	2 mg (QD)	4 mg (QD)	6 mg (QD)	10 mg (7 d on/7 d off)	12 mg (7 d on/7 d off)	Total
Analysis Set: Safety	3	3	3	3	7	19
Subjects with TEAEs	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	7 (100.0%)	18 (94.7%)
System organ class / Preferred term						
代謝および栄養障害	1 (33.3%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	6 (85.7%)	15 (78.9%)
高リン酸塩血症	1 (33.3%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	5 (71.4%)	14 (73.7%)
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
胃腸障害	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	4 (57.1%)	9 (47.4%)
口内炎	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)	5 (26.3%)
口内乾燥	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (14.3%)	4 (21.1%)
悪心	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)	4 (21.1%)
下痢	0	0	0	0	3 (42.9%)	3 (15.8%)
嘔吐	0	0	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	2 (10.5%)
下腹部痛	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (5.3%)
胃炎	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (5.3%)
神経系障害	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)	5 (26.3%)
味覚異常	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)	5 (26.3%)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	2 (28.6%)	5 (26.3%)
脱毛症	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (5.3%)
皮膚乾燥	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (5.3%)
爪変色	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (5.3%)
爪痛	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (5.3%)
そう痒症	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
血液およびリンパ系障害	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	3 (15.8%)
貧血	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	0	2 (10.5%)
血小板減少症	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
眼障害	0	0	1 (33.3%)	0	2 (28.6%)	3 (15.8%)
眼瞼炎	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (5.3%)
網膜色素上皮剥離	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
霧視	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
臨床検査	1 (33.3%)	0	0	0	2 (28.6%)	3 (15.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	2 (10.5%)

Confidential

	JNJ-42756493					
	2 mg (QD)	4 mg (QD)	6 mg (QD)	10 mg (7 d on/7 d off)	12 mg (7 d on/7 d off)	Total
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	2 (10.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (33.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	2 (10.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
感染症および寄生虫症	0	1 (33.3%)	0	0	1 (14.3%)	2 (10.5%)
爪囲炎	0	1 (33.3%)	0	0	1 (14.3%)	2 (10.5%)
口角口唇炎	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (5.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (5.3%)
倦怠感	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (5.3%)
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
肝機能異常	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
精神障害	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (5.3%)
不眠症	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (5.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)
鼻出血	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)

Key: TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Adverse events are coded using MedDRA version 18.1.
Adverse events reported as possible, probable, or very likely related to the study drug are classified as related.
Note: Adverse events reported any time from the first treatment dose to within 30 days of last treatment dose are included.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in safety population of each group as denominator.

[TSFAE02H_P1.RTF] [JNJ-42756493\GAC1001\DBR_CSR\RE_PART1\PROD\TSFAE02H_P1.SAS] 03AUG2016, 04:18

2.7.6.8　海外臨床第 1/2a 相試験（42756493HCC1001，参考資料：5.3.3.2.3）

2.7.6.8.1　計画

(1) 治験の標題

進行性肝細胞癌（HCC）患者を対象とした，線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）チロシンキナーゼ阻害薬 JNJ-42756493（エルダフィチニブ，以下本薬）の安全性，薬物動態（PK）及び薬力学を評価する第 1/2a 相試験

(2) 治験実施医療機関

中国（5 施設），韓国（4 施設），台湾（4 施設）

(3) 治験実施期間

2015 年 6 月 18 日（最初の被験者の同意日）～2019 年 5 月 16 日（最終被験者の最終観察日）

(4) 開発の相

第 1/2a 相

(5) 目的

主要目的

- 進行性 HCC 患者における本薬の安全で忍容可能な第 2 相試験推奨用量（RP2D）を決定する。
- FGF19 増幅遺伝子を有する進行性 HCC 患者に本薬 RP2D を投与したときの奏効率（ORR）［complete response（CR）又は partial response（PR）が認められた被験者の割合］を評価する。

副次目的

- 本薬の安全性，忍容性，PK，薬力学，予測バイオマーカー，time to progression（TTP），無増悪生存期間（PFS），病勢コントロール率（DCR）［CR，PR 又は stable disease（SD）が認められた被験者の割合］及び奏効持続期間（DOR）を評価する。

(6) 治験方法

本試験は，進行性 HCC 患者を対象として本薬を評価する非盲検，多施設共同，2 パート，第 1/2a 相試験であり，アジア（韓国，台湾，中国）の施設にて実施した。Part 1（用量漸増パート）では，本薬の安全性，PK 及び薬力学を検討し，RP2D を決定した。Part 2（用量拡大パート）では，FGF19 増幅遺伝子を有する進行性 HCC 患者に Part 1 で決定した本薬 RP2D を投与したときの有効性及び安全性を評価した。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

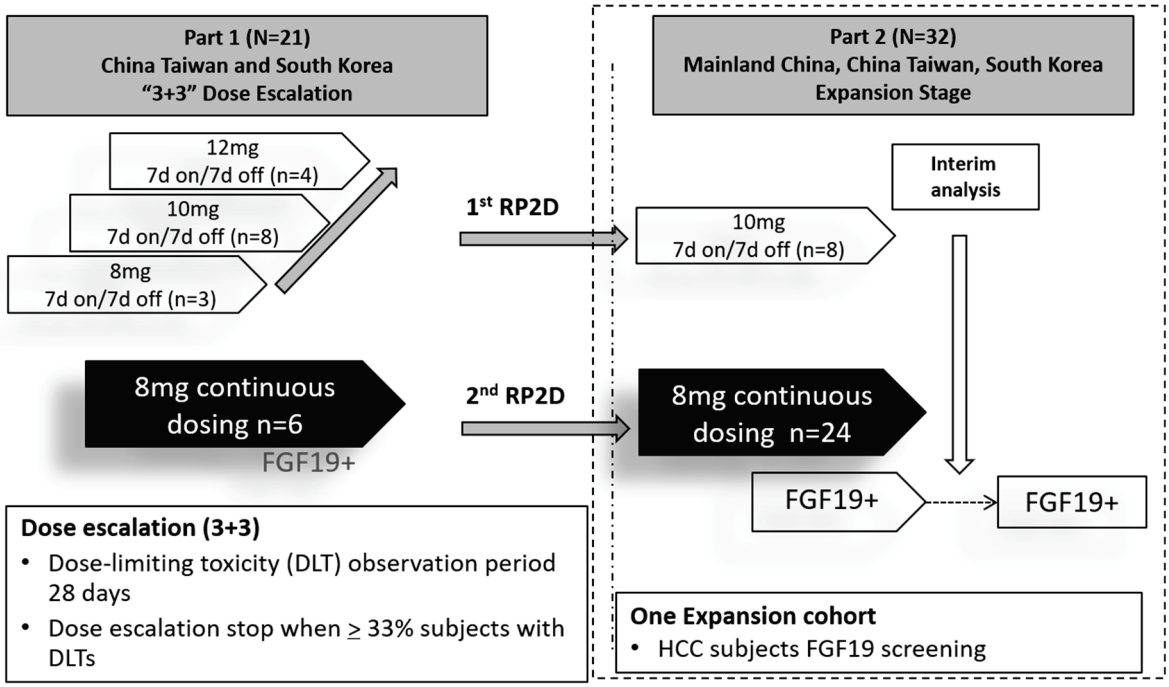
計画時

Part 1：間欠投与／連日投与の各用量 3～6 例（必要に応じて，RP2D に最大 10 例）

Part 2：約 40 例

解析時

本薬投与例 53 例（Part 1：21 例，Part 2：32 例）



(8) 診断及び主な組入れ基準

組織学的又は細胞学的に HCC と診断されたアジア人を対象とした（過去の生検検体を用いた検査結果も許容）。Part 1 の連日投与及び Part 2 の対象は，FGF19 増幅遺伝子を有する HCC 患者とした。

以下の全ての基準を満たす進行性の HCC 患者を対象とした。

・ 外科又は局所療法後に疾患進行した患者（該当する場合）

・ 外科，局所又は全身療法が適応外の患者

・ 2 ライン以上の全身療法歴がない患者

(9) 被験薬，用量及び投与方法

本薬は，経口用の錠剤を提供した。1 サイクル 28 日とした。

・ 8，10 及び 12 mg 間欠投与：本薬を Day 1～7 及び Day 15～21 に投与

・ 8 mg 連日投与：本薬を 1 日 1 回 28 日間投与

(10)投与期間

疾患進行，許容できない毒性発現，又は治験実施計画書にて規定した本薬投与中止事由が認められるまで本薬を投与した。

(11)評価基準

PK 用検体は，規定された各時点で血液検体を採取し，本薬の血漿中濃度を測定した。血漿中 α1 酸性糖たん白濃度及び血漿中の本薬の非結合型分率を測定し，本薬の非結合型濃度を算出し

た。PK パラメータは，本薬の血漿中濃度推移から算出した。本薬の臨床濃度で検出された代謝物をプロファイリングし，代謝物評価の必要性を検討した。

薬力学用検体は規定された時点で採取し，本薬投与後の FGFR シグナル伝達経路に関連する可溶性バイオマーカーの変化を評価した。血液検体を用いて，可溶性薬力学的バイオマーカーである FGF19 及び FGF23，並びにその他の関連バイオマーカーを酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）にて分析した。Part 1 及び 2 の全被験者から，診断用腫瘍検体（保存又は新鮮検体）及び血清検体を採取した。fluorescence in situ hybridization（FISH）法を用いて腫瘍検体の FGF19 増幅遺伝子を検出した。FGFR4 等のバイオマーカーも評価した。本薬投与前の腫瘍検体（保存又は新鮮検体）の採取は必須，本薬投与後の腫瘍検体の採取は任意とした。本薬投与前後の腫瘍検体を採取できた場合，免疫組織化学法を用いて，腫瘍検体のリン酸化細胞外シグナル制御キナーゼ（pErk）及びその他の関連バイオマーカーを分析した。

有効性は，modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（mRECIST）に基づいて評価した。投与前及び 24 週までは 6 週ごとに疾患評価し，24 週以降は，疾患進行，許容できない毒性，又は試験中止まで 12 週ごとに放射線学的評価を実施した。疾患進行前に本薬投与を中止した被験者については，疾患進行，次の抗癌治療の開始，死亡，同意撤回，又は最大 6 カ月のいずれか早い時点まで，治験担当医師の判断に基づいて，6〜12 週ごとに疾患評価した。

安全性は，本薬投与後に発現した有害事象，バイタルサイン，心電図，心エコー，身体所見，臨床検査，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status を用いて評価した。

(12)統計手法

Part 1 及び 2 にて RP2D 候補 2 用量を投与された FGF19 増幅遺伝子を有する被験者にて，本薬の有効性を評価した。RP2D 候補 2 用量投与例として約 40 例，うち Part 2 の最終 RP2D 投与例 25 例以上を組み入れることとした。Part 1 で FGF 増幅遺伝子を有する被験者に本薬 RP2D を投与された場合，最終 RP2D 投与例を 28 例以上とした。FGF19 増幅遺伝子を有する被験者 28 例以上に本薬 RP2D が投与され，奏効評価可能例が約 13 例集積された時点での中間解析を計画した。中間解析での無益性評価に基づいて組入れを終了することとした。

Part 1 の用量ごとに，最良抗腫瘍効果及び DOR を評価した。Part 2 の被験者，及び Part 1 で本薬 RP2D を投与した FGF19 増幅遺伝子を有する被験者を統合した奏効評価可能集団の ORR を集計した。本薬を投与した被験者集団の TTP，PFS 及び DOR，並びに Part 2 の被験者，及び Part 1 で RP2D 以外の本薬を投与した FGF19 増幅遺伝子を有する被験者の ORR，DCR，TTP，PFS 及び DOR も評価した。安全性は，本薬を投与した被験者集団で，有害事象，臨床検査，バイタルサイン及び心電図の結果を要約し，評価した。

2.7.6.8.2　結果

Part 1 では，2 用量の RP2D 候補を選択した（10 mg 間欠投与及び 8 mg 連日投与）。本薬の他の国際共同試験データを勘案し，HCC 患者の最終的な RP2D を 8 mg 連日投与とした。

(1) 分子学的スクリーニング

遺伝子検査実施 232 例中 27 例（11.6%）の組織検体は result failure であった。FGF19 増幅遺伝子陽性は 69 例に認められ，その割合は，result failure 除いた 205 例では 33.7%，result failure 含めた 232 例では 29.7%であった。

(2) 対象集団

本薬投与例は 53 例（Part 1: 21 例，Part 2: 32 例）であり，8 mg 連日投与が 30 例，8，10 及び 12 mg 間欠投与がそれぞれ 3，16 及び 4 例であった。FGF19 増幅遺伝子を有する被験者は 42 例（79.2%）であった。

全被験者の年齢の中央値（範囲）は 56.0（31～74）歳であり，男性が 44 例（83.0%）であった。Child-Pugh スコアは全ての被験者がクラス A であり，Barcelona clinic liver cancer（BCLC）病期分類 C が 48 例（90.6%），ECOG performance status 0 が 36 例（67.9%）であった。直近の前治療後の進行／再発から本薬の初回投与までの期間の中央値は 49.0 日，初回診断から本薬の初回投与までの期間の中央値は 683.0 日であった。全ての被験者が HCC に対する全身療法歴があり，ソラフェニブ（51 例，96.2%）が最も多かった。8 mg 連日投与例の被験者背景は，全体とおおむね一致していた。

治験実施計画書からの重大な逸脱が 4 例（7.5%）に認められた（本薬の不適切投与 2 例，中止基準に該当するも中止せず 1 例，組入れ後に選択／除外基準不適格が判明 1 例）。これらの被験者のデータ（安全性，有効性，PK，薬力学及びバイオマーカー）は全て採用した。

全被験者の投与期間の中央値は 2.3 カ月，用量強度の中央値は 6.0 mg/日であった。53 例全例が投与及び試験中止例であった。投与中止理由は，疾患進行 48 例（90.6%），有害事象 3 例（5.7%），死亡 1 例（1.9%）及び患者の拒絶 1 例（1.9%），試験中止理由は，疾患進行 40 例（75.5%），次治療開始 8 例（15.1%），死亡 3 例（5.7%），同意撤回 1 例（1.9%）及び有害事象 1 例（1.9%）であった。

(3) 有効性

全被験者 53 例のうち奏効（CR 又は PR）は 2 例（いずれも，10 mg 間欠投与例であり，FGF19 増幅遺伝子を有する被験者），ORR（95% CI）は 3.8（0.5, 13.0）%であった。8 mg 連日投与では奏効は認められなかった。DCR（95% CI）は，全被験者 30.2（18.3, 44.3）%，8 mg 連日投与 36.7（19.9, 56.1）%であった。奏効例 2 例の DOR は 6.93 及び 23.59 カ月であった。

PFS の中央値（95% CI）は，全被験者 1.58（1.38, 2.60）カ月，8 mg 連日投与 1.58（1.38, 2.79）カ月，TTP の中央値（95% CI）は，全被験者 1.58（1.41, 2.60）カ月，8 mg 連日投与 1.58（1.38, 2.79）カ月であった。

FGF19 増幅遺伝子を有する被験者 42 例の ORR は 4.8%（2 例）及び DCR は 35.7%（15 例），FGF19 増幅遺伝子を有さない被験者 11 例の DCR は 9.1%（1 例）であった。FGF19 増幅遺伝子を有する被験者の PFS 中央値（95% CI）は 1.59（1.41, 2.76）カ月，FGF19 増幅遺伝子を有さない被験者の PFS 中央値（95% CI）は 1.31（0.95, 2.60）カ月であった。

(4) 薬物動態

本薬のタンパク結合率は高かった（PK 評価対象例の血漿タンパク非結合率の平均値は 0.267～0.528%）。

Part 1 の 21 例に本薬（8，10 及び 12 mg 間欠投与並びに 8 mg 連日投与）を投与したときの t_{max} は 1.0～6.0 時間（間欠投与例 1.0～5.9 時間，連日投与例 2.2～6.0 時間）であり，用量依存性は認められなかった。C_{max} 到達後，長い半減期にて血漿中濃度は低下した。本試験の被験者数は限られているため，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ と用量間の関連は明確でなかった。

間欠投与例の Cycle 1 Day 7 の t_{max} 中央値は 2.0～5.9 時間，C_{max} 及び AUC_{TAU} の蓄積比は 2.72～2.82 及び 2.56~3.70 であり，8～12 mg の用量間でほぼ同程度であった。連日投与例の Cycle 1 Day 8 の t_{max} 中央値は 1.9～7.0 時間，C_{max} 及び AUC_{TAU} の蓄積比は 2.32 及び 2.73 であった。

定常状態（8 mg 連日投与の Cycle 1 Day 21）の C_{max} 及び AUC_{TAU} の蓄積比はそれぞれ 2.57 及び 2.84 であった。みかけの全身クリアランスは 0.436～0.562 L/h であった。

8，10 及び 12 mg 間欠投与例において，Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 7 の本薬の総濃度及び非結合型濃度から算出した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ と用量との関係を検討したところ，Cycle 1 Day 1 の非結合型の C_{max}，並びに Cycle 1 Day 7 の非結合型の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ に用量比例性が認められた。ただし，被験者数が限られており，非結合型分画にばらつきもあったため，用量と PK パラメータ（総濃度及び非結合型濃度に基づく C_{max}，$AUC_{0\text{-}24}$ 及び蓄積比）との関連の解釈には注意が必要である。

(5) 安全性

全被験者 53 例に有害事象が認められ，本薬と関連性あり［因果関係が「可能性小（Possible）」，「可能性大（Probable）」又は「ほぼ確実（Very Likely）」］の有害事象発現割合は 96.2%（51 例）であった。Grade 3 以上の有害事象発現割合は 45.3%（24 例）であった（表 2.7.6.8-1）。

表 2.7.6.8-1 有害事象の概要

	8.00 mg (7 d on/ 7 d off)	10.00 mg (7 d on/ 7 d off)	12.00 mg (7 d on/ 7 d off)	8.00 mg (QD)	Total
Number of subjects in treated population	3	16	4	30	53
TEAE					
Any grade	3 (100.0%)	16 (100.0%)	4 (100.0%)	30 (100.0%)	53 (100.0%)
Grade ≥3	2 (66.7%)	7 (43.8%)	1 (25.0%)	14 (46.7%)	24 (45.3%)
Treatment-emergent serious adverse Events					
Any grade	2 (66.7%)	5 (31.3%)	1 (25.0%)	4 (13.3%)	12 (22.6%)
Grade ≥3	1 (33.3%)	4 (25.0%)	1 (25.0%)	4 (13.3%)	10 (18.9%)
Treatment-emergent drug-related adverse Events					
Any grade	2 (66.7%)	15 (93.8%)	4 (100.0%)	30 (100.0%)	51 (96.2%)
Grade ≥3	0	3 (18.8%)	0	11 (36.7%)	14 (26.4%)
Treatment-emergent drug-related serious adverse events	0	3 (18.8%)	0	0	3 (5.7%)
Treatment-emergent adverse events leading to dose reduction	0	1 (6.3%)	1 (25.0%)	13 (43.3%)	15 (28.3%)
Treatment-emergent adverse events leading to dose interruption	2 (66.7%)	6 (37.5%)	1 (25.0%)	22 (73.3%)	31 (58.5%)
Treatment-emergent adverse events leading to treatment discontinuation	0	1 (6.3%)	0	2 (6.7%)	3 (5.7%)
Treatment-emergent serious adverse events leading to hospitalization	2 (66.7%)	5 (31.3%)	1 (25.0%)	4 (13.3%)	12 (22.6%)
Treatment-emergent adverse events leading to death	0	1 (6.3%)	0	0	1 (1.9%)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as adverse events with onset or worsening on or after date of first dose of study treatment up to and including 30 days after date of last dose of study medication. Note: Percentages are calculated with the number of subjects in treated population of each treatment group as the denominator.

[TSFAE01.RTF] [JNJ-42756493\HCC1001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE01.SAS] 24SEP2019, 04:35

発現割合が 30%以上の有害事象は，高リン血症（47 例，88.7%），爪囲炎（17 例，32.1%）及び口内乾燥（16 例，30.2%）であった。ほとんどが全身性の事象ではなく，生命を脅かす事象ではなかった。発現割合が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は，爪甲離床症（7 例，13.2%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（6 例，11.3%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4 例，7.5%）であった。

重篤な有害事象の発現割合は 22.6%（12 例）であり，本薬と関連性ありの重篤な有害事象の発現割合は 5.7%（3 例）であった。個々の事象の発現割合は低く，発現割合が 6%以上の有害事象は認められず，2 例以上に認められた事象は，発熱 3 例（5.7%），食道静脈瘤出血及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 2 例（3.8%）であった。

本薬の減量及び休薬に至った有害事象は，それぞれ 15 例（28.3%）及び 31 例（58.5%）に認められ，主な有害事象は，いずれも，高リン血症［4 例（7.5%）及び 16 例（30.2%）］及び爪甲離床症［5 例（9.4%）及び 6 例（11.3%）］であった。投与中止に至った有害事象は 3 例（5.7%）に認められた（白内障，爪甲剥離症及び爪囲炎，各 1 例，いずれも本薬との関連性あり）。

クリニカルカットオフ時点で 3 例（5.7%）が死亡し，うち 2 例（3.8%）は最終投与後 30 日以内に死亡した。疾患進行による死亡は 1 例，2 例は有害事象（食道静脈瘤出血及び胃腸出血）による死亡であった（いずれも本薬との関連性なし）。

FGFR 阻害薬のクラス効果として知られている中心性漿液性網膜症を特に注目すべき有害事象，高リン血症，爪毒性及び皮膚毒性などのその他の既知のクラス効果を臨床的に重要な有害事象と規定した。

眼関連の有害事象

特に注目すべき有害事象（FGFR 阻害薬のクラス効果）である中心性漿液性網膜症（基本語：網脈絡膜症及び網膜色素上皮剥離）が 2 例（3.8%）に認められた（いずれも Grade 1）。8 mg 連日投与の 1 例は投与中断し，10 mg 間欠投与例の 1 例は用量調節不要であった。いずれも本薬の投与を中止しなかった。

臨床的に重要な有害事象である眼毒性（中心性漿液性網膜症除く）は 21 例（39.6%）に認められた。重篤な事象 1 例，減量 2 例，休薬 6 例であった。1 例が白内障により本薬の投与を中止した。

高リン血症

最も発現割合が高かった事象は高リン血症（88.7%，47 例）であったが，ほとんどが Grade 1 又は 2 であり（84.9%，45 例），Grade 3 は 2 例（3.8%）に認められた。いずれも重篤な事象ではなく，自然経過によって回復した（本薬投与継続 3～4 カ月後に回復開始）。血中リン濃度の増加は，主に用量調節及びリン吸着薬投与によって管理された。休薬 16 例，減量 4 例であった。高リン血症による本薬の投与中止はなかった。

その他の臨床的に重要な有害事象

その他の主な臨床的に重要な有害事象は，爪毒性（47.2%，25 例）及び皮膚毒性（26.4%，14 例）であり，ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。爪又は皮膚毒性が認められた被験者のほとんどは本薬投与を継続し，本薬投与中止例は 2 例であった（爪甲剥離症及び爪囲炎，単発性）。

2.7.6.8.3 結論

- HCC 患者 53 例に本薬を投与した。Part 1 では，RP2D 候補として 2 用量を選択した（10 mg 間欠投与及び 8 mg 連日投与）。本薬の他の国際共同試験の全データを勘案し，HCC 患者の最終的な RP2D を 8 mg 連日投与に決定した。最大耐用量は確認されなかった。
- 本薬を投与した被験者の ORR は 3.8%，DCR は 30.2%であった。奏効例（2 例）はいずれも 10 mg 間欠投与例であり，DOR はそれぞれ 6.93 及び 23.59 ヵ月であった。10 mg 間欠投与及び 8 mg/日投与を統合したときの PFS 及び TTP の中央値は，いずれも 1.58 ヵ月であった。
- FGF19 増幅遺伝子を有する被験者の ORR は 4.8%（2/42 例）であった。遺伝子検査実施 232 例の FGF19 増幅遺伝子陽性の割合は，分母から result failure 除くと 33.7%，分母に result failure 含めると 29.7%であった。2 例の奏効例を除いて，FGF19 増幅遺伝子を有する被験者に対する効果は認められなかった。
- 被験者に本薬（用量調節あり）を単独投与したときの忍容性は良好であった。FGFR 阻害薬に特異的で非全身性の毒性は，おおむね可逆的で，投与制限はほぼ必要なく，支持療法及び用量調節により管理可能であった。
- 本薬の全身曝露量は，おおむね用量に比例して増加した。しかし，被験者数が限られていたため，明らかな傾向は認められなかった。t_{max} の中央値は，単回投与では 2.30～4.10 時間，反復投与では 3.00～4.46 時間であった。定常状態における C_{max} 及び AUC_{TAU} の累積比は，それぞれ 2.57 及び 2.84 であった。本薬のみかけの総血漿クリアランスは低かった（平均 0.436～0.562 L/h）。

2.7.6.9　海外臨床第 1 相試験（42756493EDI1008，参考資料：5.3.3.3.1）

2.7.6.9.1　計画

(1) 治験の標題

エルダフィチニブ（以下，本薬）の薬物動態（PK）に対する肝機能障害の影響を評価する第 1 相，非盲検，単回投与試験

(2) 治験実施医療機関

ドイツ（2 施設）

(3) 治験実施期間

2018 年 12 月 7 日～2020 年 12 月 22 日

(4) 開発の相

第 1 相

(5) 目的

主要目的

・ 肝機能障害患者を対象に，本薬を単回経口投与したときの PK を肝機能正常被験者と比較検討する。

副次目的

・ 肝機能障害患者及び肝機能正常被験者を対象に，本薬を単回経口投与したときの安全性を評価する。

(6) 治験方法

本試験は，肝機能障害（軽度，中等度，重度）患者及び肝機能正常被験者を対象に，本薬を経口投与したときの PK を評価する非盲検，単回投与，非ランダム化，第 1 相試験である。肝機能障害の重症度は Child-Pugh Classification of Severity of Liver Disease に従い，軽度（Grade A，Child-Pugh スコア 5 又は 6），中等度（Grade B，Child-Pugh スコア 7～9），重度（Grade C，Child-Pugh スコア 10～15）に分類した。軽度及び中等度肝機能障害コホートに組み入れられた全ての被験者の安全性及び PK を評価した後，重度肝機能障害コホートの被験者を組み入れた。

同意取得後，スクリーニング期（Day −21～Day −2）にスクリーニング検査を実施し，被験者の適格性を評価した。

軽度及び中等度肝機能障害コホートの被験者は同時期に組み入れた。軽度及び中等度肝機能障害コホートの全例が試験を完了した後，肝機能正常コホートの被験者を組み入れた。肝機能正常コホートでは，軽度及び中等度肝機能障害コホートの試験完了例の平均年齢（±10 歳）及び平均体重（±20%）と一致させた。

組み入れた全ての被験者に対して Day 1 に本薬 6 mg を単回経口投与した。投与前 8 時間から投与後 2 時間まで絶食とした。

治験薬投与前及び投与後 480 時間（Day 21）まで経時的に血液検体を採取し，本薬の血漿中濃度を測定した。非結合型の本薬の濃度を評価するため，治験薬投与前及び投与後の最高血漿中濃

度（C_{max}）前後の血漿検体を用いて血漿タンパク結合率を評価した。試験期間を通して被験者の安全性をモニタリングした。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

32 例（軽度，中等度又は重度肝機能障害コホート：各 8 例，肝機能正常コホート：8 例，各コホートに 2～4 例の女性被験者を含む）

解析時

26 例（軽度及び中等度肝機能障害コホート：各 8 例，重度肝機能障害コホート：2 例，肝機能正常コホート：8 例）

本試験開始以降，重度肝機能障害コホートの組入れについて，適格性基準の変更等，組入れ促進の取組みを行ったものの，新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行に伴う治験実施医療機関での組入れ中断もあり，2021 年 1 月までに組み入れられた重度肝機能障害コホートの被験者は，予定被験者数 8 例に対して 2 例のみであった。本試験の重度肝機能障害コホートへの組入れが困難であること，また，軽度及び中等度肝機能障害コホートで本薬の曝露量に対する明らかな影響は認められなかったことから，米国食品医薬品局（FDA）に本試験の重度肝機能障害コホートの組入れ中止を要請し，2021 年 1 月 25 日に承認された。

(8) 診断及び主な組入れ基準

体格指数（BMI）18～34.9 kg/m^2，体重 50 kg 以上，18～80 歳の健康な男女（女性は閉経後又は不妊手術後であること）

(9) 被験薬，用量及び投与方法

本薬 6 mg（3 mg のフィルムコーティング錠 2 錠）を空腹時に単回経口投与

(10)対照薬，用量及び投与方法

該当なし

(11)試験期間

試験期間は，スクリーニング期を含めて約 50 日間であった。スクリーニング期（Day −21～Day −2）の後，非盲検投与期の Day −1 から Day 8 まで，被験者は治験実施医療機関に入院した。被験者は，Day 8 での投与後 168 時間の PK 用血液検体の採取完了後に退院し，後観察のため Day 14 及び Day 21，試験終了時評価のため Day 28 に治験実施医療機関に来院した。規定の PK 評価を完了する前に試験を中止した被験者は，試験中止時に試験終了時評価を受けた。

(12)評価基準

薬物動態

治験実施計画書に規定した時点で，本薬の血漿中濃度測定用の血液検体（各 2 mL）を採取した。

本薬の PK は，実際の検体採取時間を用いた個々の濃度－時間データに基づいて解析した。本薬の PK パラメータ［C_{max}，最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}），0 時間から 168 時間後までの AUC（AUC_{0-168}），0 時間から最終定量可能時間までの AUC（AUC_{last}），0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{∞}），最終相

の消失半減期（$t_{1/2,\lambda}$），対数変換した薬物濃度－時間曲線の最終相の傾きから算出された一次速度定数（λ_z），AUC_∞とAUC_{last}の差がAUC_∞に占める割合（$\%AUC_{\infty,ex}$），みかけの全身クリアランス（CL/F），最終定量可能な血漿中濃度到達時間（t_{last}）及びみかけの分布容積（Vd/F）］を必要に応じて算出した。C_{max}，AUC_{last}及びAUC_∞について，非結合型の本薬のPKパラメータを算出した。治験薬投与前及び投与後のC_{max}前後の血漿検体を用いて，血漿タンパク結合率を評価した。

重度肝機能障害コホートの2例では，PKパラメータは算出したが，肝機能正常コホートと比較する推測統計解析は実施しなかった。

安全性

安全性及び忍容性は試験期間を通じて評価した。安全性は，スクリーニング期から試験終了までの有害事象，身体所見，アムスラーグリッド検査，眼科検査，バイタルサイン，心電図（ECG）及び臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，凝固検査）にて評価した。

(13)統計手法

被験者数の設定

42756493EDI1004試験及び42756493EDI1006試験で，AUC（AUC_{last}及びAUC_∞）及びC_{max}の総変動係数（CV）は，それぞれ36%及び26%以下であることが示された。この結果に基づき，AUCの総CVを36%とした場合，肝機能正常被験者に対する肝機能障害患者のAUCの幾何平均比の点推定値が真の平均値の比の70%～143%に90%の確率で含まれるため，各コホートの被験者数は6例で十分と考えられた。

C_{max}の総CVを26%とした場合，肝機能正常被験者に対する肝機能障害患者のC_{max}の幾何平均比の点推定値が真の平均値の比の77%～130%に90%の確率で含まれるため，各コホートの被験者数は6例で十分と考えられた。

薬物動態

PK解析はノンコンパートメント法を用いた。1つ以上のPKパラメータを算出することができる血漿中濃度が得られた全ての被験者をPK解析対象集団とした。

本薬及び非結合型の本薬の血漿中濃度，並びにそれらの血漿中濃度に基づくPKパラメータの個別値及び平均値を，記述統計量を用いて要約した。また，非結合型分率及び血漿タンパク濃度（α1-酸性糖タンパク質，アルブミン及び総タンパク）などの血漿タンパク結合率を，記述統計量を用いて要約した。肝機能障害の重症度コホート別に本薬の血漿中濃度の個別値及び平均値の推移をプロットした。

本薬の総濃度に基づくPKパラメータ及び非結合型濃度に基づくPKパラメータをそれぞれ対数変換し，分散分析を実施した。肝機能正常コホートに対する軽度肝機能障害コホート，及び肝機能正常コホートに対する中等度肝機能障害コホートの組合せに対して，本薬のAUC_∞，AUC_{last}及びC_{max}，又は非結合型の本薬のAUC_∞（$AUC_{\infty,free}$），AUC_{last}（$AUC_{last,free}$）及びC_{max}（$C_{max,free}$）の幾何平均比とその90%信頼区間（CI）を算出し，得られた結果を逆変換した。

本薬の曝露量とChild-Pugh Classification of Severity of Liver Diseaseに基づく肝機能障害の重症度との関連性を検討するため，探索的解析を実施した。PKパラメータの算出には，対数変換したPKパラメータを従属変数とし，Child-Pugh Classification of Severity of Liver Diseaseに基づく重

症度，年齢，性別，体重及び／又は民族などの共変量を固定効果とする固定効果モデルを用いた。特定の PK パラメータと肝機能の測定値との関連性を探索的に検討した。

安全性

治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者を安全性の解析対象とした。臨床検査，12 誘導 ECG 及びバイタルサインのベースライン値は，いずれも治験薬投与前の最後の測定値と定義した。本薬の安全性は，有害事象の種類及び重症度，臨床検査値，身体所見，12 誘導 ECG，バイタルサイン，アムスラーグリッド検査及び眼科検査にて評価した。

有害事象は，治験担当医師が症例報告書で使用した用語を，医薬品規制用語集（MedDRA）Version 23.0 を用いてコード化し，集計した。

2.7.6.9.2　結果

(1) 対象集団

26 例（軽度及び中等度肝機能障害コホート：各 8 例，重度肝機能障害コホート：2 例，肝機能正常コホート：8 例）に治験薬が投与され，全例が試験を完了した。

BMI の中央値（範囲）は 26.82（21.6～34.7）kg/m^2，年齢の中央値（範囲）は 63.5（39～78）歳であった。Child-Pugh スコアの中央値（範囲）は，軽度肝機能障害コホートでは 5.5（5～6），中等度肝機能障害コホートでは 8.0（7～9），重度肝機能障害コホートでは 10.5（10～11）であった。

(2) 薬物動態

軽度肝機能障害コホート，中等度肝機能障害コホート及び肝機能正常コホートに本薬 6 mg を単回経口投与したときの t_{max} の中央値はいずれも 3.00 時間であった。本薬の $t_{1/2}$ は，中等度肝機能障害コホートでは肝機能正常コホートと比較してやや長く（約 20.0%延長，それぞれ 76.9 時間及び 64.1 時間），V_d/F（約 143%増，それぞれ 106 L 及び 43.6 L）及び CL/F（約 93.4%増，それぞれ 0.913 L/h 及び 0.472 L/h）は増加していた。軽度肝機能障害コホートでは肝機能正常コホートと比較して，V_d/F（約 17.7%増，それぞれ 51.3 L 及び 43.6 L）及び CL/F（約 22.0%増，それぞれ 0.576 L/h，0.472 L/h）はやや増加していたが，$t_{1/2}$ はわずかに短かった（約 3.28%短縮，それぞれ 62.0 時間及び 64.1 時間）。また，中等度肝機能障害コホートの 1 例で PK パラメータに外れ値が認められため，当該被験者のデータを除外した中等度肝機能障害コホートについても集計した。本薬の $t_{1/2}$ は，外れ値が認められた 1 例を除外した中等度肝機能障害コホートでは肝機能正常コホートと比較してやや長く（約 7.02%延長，それぞれ 68.6 時間，64.1 時間），V_d/F（約 171%増，それぞれ 118 L 及び 43.6 L）及び CL/F（約 118%増，それぞれ 1.03 L/h 及び 0.472 L/h）は増加していた。これは，全ての被験者を含めた中等度肝機能障害コホートでの結果と異なっていた。なお，外れ値が認められた 1 例を除く中等度肝機能障害コホートの t_{max} の中央値は 3.00 時間であり，軽度肝機能障害コホート，中等度肝機能障害コホート及び肝機能正常コホートと同様であった。

重度肝機能障害コホートの 2 例に本薬 6 mg を単回経口投与したときの PK パラメータを表 2.7.6.9-1 に示す。

表 2.7.6.9-1 重度肝機能障害コホートの 2 例に本薬 6 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ

	Severe Hepatic Impairment	
Pharmacokinetics of Erdafitinib (mean, t_{max}, t_{last}: median)	**Subject A**	**Subject B**
n	1	1
C_{max} (ng/mL)	59.5	105
t_{max} (h)	2.00	3.00
$AUC_{0\text{-}24}$ (h*ng/mL)	1071	1988
$AUC_{0\text{-}168}$ (h*ng/mL)	4318	8740
AUC_{last} (h*ng/mL)	6144	11650
AUC_{∞} (h*ng/mL)	6485	11800
$t_{1/2}$ (h)	114	74.9
λ_z (1/h)	0.006	0.009
t_{last} (h)	480	480
CL/F (L/h)	0.925	0.508
Vd/F (L)	152	54.9

肝機能正常コホートに対する本薬の AUC_{∞} の幾何平均比（90% CI）は，軽度肝機能障害コホートでは 82.28%（54.98%～123.13%），中等度肝機能障害コホートでは 84.89%（55.24%～130.45%）であり，外れ値が認められた 1 例を除外した中等度肝機能障害コホートでは 61.47%（43.66%～86.55%）であった。

肝機能正常コホートに対する $AUC_{\infty,free}$ の幾何平均比（90% CI）は，軽度肝機能障害コホートで 95.22%（75.85%～119.54%），中等度肝機能障害コホートで 106.73%（83.75%～136.02%）であり，外れ値が認められた 1 例を除外した中等度肝機能障害コホートでは 87.51%（73.55%～104.12%）であった（表 2.7.6.9-2，表 2.7.6.9-3 及び表 2.7.6.9-4）。

本薬の C_{max} 及び AUC の幾何平均比は，肝機能正常コホートと比較して，軽度肝機能障害コホート，中等度肝機能障害コホート，及び外れ値が認められた 1 例を除外した中等度肝機能障害コホートで低かった。非結合型分率は，肝機能正常コホートと比較して軽度肝機能障害コホートでわずかに高く（約 15.9%増），中等度肝機能障害コホート（約 67.1%増）及び外れ値が認められた 1 例を除外した中等度肝機能障害コホート（約 82.3%増）で高かった。肝機能障害の重症度コホート間で，本薬の血漿中 PK パラメータ及び非結合型分率に違いが認められたが，非結合型の本薬の C_{max} 及び AUC の幾何平均比は全てのコホートで同程度であった。

表 2.7.6.9-2 軽度肝機能障害コホート及び肝機能正常コホートの PK パラメータの比較

	Geometric Means				
	Hepatic Function				
PK Parameter	Normal Hepatic Function (Reference)	Mild Hepatic Impairment (Test)	Ratio of Geometric Means (%)	90% CI (%)	Total Variability (%)
C_{max} (ng/mL)	157	130	83.02	59.91-115.04	38.7
AUC_{last} (h*ng/mL)	11152	9208	82.57	55.27-123.37	48.5
AUC_{∞} (h*ng/mL)	11393	9374	82.28	54.98-123.13	48.7
$C_{max,free}$ (ng/mL)	0.71	0.68	96.07	83.43-110.63	16.3
$AUC_{last,free}$ (h*ng/mL)	50.4	48.2	95.56	76.67-119.09	25.6
$AUC_{\infty,free}$ (h*ng/mL)	51.5	49.1	95.22	75.85-119.54	26.5

The ANOVA model included log transformed PK parameters as response variable, fixed effect term as level of hepatic function [normal and mild subjects] and age, body weight, and sex as covariate.
Note: Analysis done on log transformed data and the results were back-transformed using anti-logarithm.
Reference: Normal Hepatic Function (n=8)
Test: Mild Hepatic Function (n=8)
Total Variability (%)= 100*sqrt(exp(MSE)-1)

表 2.7.6.9-3 中等度肝機能障害コホート及び肝機能正常コホートの PK パラメータの比較

	Geometric Means				
	Hepatic Function				
PK Parameter	Normal Hepatic Function (Reference)	Moderate Hepatic Impairment (Test)	Ratio of Geometric Means (%)	90% CI (%)	Total Variability (%)
C_{max} (ng/mL)	157	126	80.30	56.72-113.70	38.7
AUC_{last} (h*ng/mL)	11152	9315	83.53	54.45-128.15	48.5
AUC_{∞} (h*ng/mL)	11393	9671	84.89	55.24-130.45	48.7
$C_{max,free}$ (ng/mL)	0.71	0.72	100.97	86.87-117.36	16.3
$AUC_{last,free}$ (h*ng/mL)	50.4	53.0	105.03	83.06-132.81	25.6
$AUC_{\infty,free}$ (h*ng/mL)	51.5	55.0	106.73	83.75-136.02	26.5

The ANOVA model included log transformed PK parameters as response variable, fixed effect term as level of hepatic function [normal and moderate subjects] and age, body weight, and sex as covariate.
Note: Analysis done on log transformed data and the results were back-transformed using anti-logarithm.
Reference: Normal Hepatic Function (n=8)
Test: Moderate Hepatic Function (n=8)
Total Variability (%)= 100*sqrt(exp(MSE)-1)

表 2.7.6.9-4 外れ値が認められた 1 例を除外した中等度肝機能障害コホート及び肝機能正常コホートの PK パラメータの比較

	Geometric Means				
	Hepatic Function				
PK Parameter	Normal Hepatic Function (Reference)	Moderate Hepatic Impairment (Test)	Ratio of Geometric Means (%)	90% CI (%)	Total Variability (%)
C_{max} (ng/mL)	159[a]	117[b]	73.62	50.32-107.69	38.7
AUC_{last} (h*ng/mL)	12147[a]	7457[b]	61.39	43.07-87.50	35.9
AUC_{∞} (h*ng/mL)	12473[a]	7668[b]	61.47	43.66-86.55	34.5
$C_{max,free}$ (ng/mL)	0.70[a]	0.73[b]	104.79	88.88-123.55	16.3
$AUC_{last,free}$(h*ng/mL)	53.4[a]	46.6[b]	87.39	73.12-104.45	17.6
$AUC_{\infty,free}$ (h*ng/mL)	54.8[a]	48.0[b]	87.51	73.55-104.12	17.2

The ANOVA model included log transformed PK parameters as response variable, fixed effect term as level of hepatic function [normal and moderate subjects] and age, body weight, and sex as covariate.
Note: Analysis done on log transformed data and the results were back-transformed using anti-logarithm.
a. Reference: Normal Hepatic Function (n=8)
b. Test: Moderate Hepatic Function (n=7; Excluding Subject. [redacted] from Moderate Hepatic Impairment Group due to abnormal pk)
Total Variability (%) = 100*sqrt(exp(MSE)-1)

(3) 安全性

有害事象は 9 例（34.6%）［軽度肝機能障害コホート：2 例（25.0%），中等度肝機能障害コホート：3 例（37.5%），重度肝機能障害コホート：1 例（50.0%），肝機能正常コホート：3 例（37.5%）］に認められた。

治験担当医師により治験薬と関連性がある［因果関係が「可能性小（Possible）」，「可能性大（Probable）」又は「ほぼ確実（Very Likely）」］と評価された有害事象が 6 例（23.1%）［軽度肝機能障害コホート：2 例（25.0%），中等度肝機能障害コホート：2 例（25.0%），重度肝機能障害コホート：0 例，肝機能正常コホート：2 例（25.0%）］に認められた。

有害事象の多くは重症度が Grade 1 であった。軽度肝機能障害コホートの 1 例に Grade 3 の有害事象（治験薬と関連性がない血中クレアチンホスホキナーゼ増加）が発現した。

肝機能正常コホートでは，頭痛が 2 例（25.0%）（Grade 1 及び Grade 2 が各 1 例）に認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は「可能性小」と判断された。

軽度肝機能障害コホートで認められた治験薬と関連性がある有害事象 2 例の内訳は，第二度房室ブロック，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（いずれも Grade 1）が 1 例，便秘，疲労及び AST 増加（いずれも Grade 1）が 1 例であった。Grade 1 の第二度房室ブロックが発現した被験者は，治験薬と関連性がない Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加も発現したが，採血前の数日間に実施していた運動（ジムでのトレーニング）に起因する可能性があると考えられた。

中等度肝機能障害コホートで認められた治験薬と関連性がある有害事象 2 例の内訳は，Grade 1 の頭痛が各 1 例であった。[redacted]の既往歴を有する 1 例で，心房粗動の存在下で心室応答レートの上昇を伴う Grade 2 の心房頻脈（心房粗動の悪化）が認められたが，当該事象は治験担当医師により治験薬と関連性がないと判断された。

重度肝機能障害コホートでは，治験担当医師により治験薬と関連性がないと判断された有害事象が 1 例（Grade 1 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加）に認められた。当該事象は臨床的に重要ではなく，日常の肉体労働に起因するものと考えられた。

有害事象として報告された臨床的に意味のある臨床検査値異常として，肝機能正常コホートで Grade 1 の ALT 増加及び血小板減少症（各 1 例，いずれも治験薬と関連性なし）が認められた。軽度肝機能障害コホートでは，Grade 1～3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加（治験薬と関連性なし），Grade 1 の AST 増加及び ALT 増加（いずれも治験薬との因果関係が「可能性大」）が同一被験者に発現した。また，Grade 1 の AST 増加（治験薬との因果関係が「可能性大」）が 1 例に発現した。重度肝機能障害コホートでは，Grade 1 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加（治験薬と関連性なし）が 1 例に発現した。

上記の軽度肝機能障害コホートの 1 例に発現した Grade 1 の第二度房室ブロック（治験薬との因果関係が「可能性小」）及び中等度肝機能障害コホートの 1 例に発現した Grade 2 の心房頻脈（心房粗動の悪化，治験薬との関連性なし）を除き，有害事象として報告された臨床的に意味のある ECG 所見は認められなかった。

死亡，重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.9.3 結論

- 本薬 6 mg を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータについて，軽度及び中等度肝機能障害コホートにおける C_{max} 及び AUC の幾何平均比は，肝機能正常コホートと比較して低かった。
- 本薬 6 mg を単回経口投与したときの非結合型の本薬の PK パラメータについて，軽度及び中等度肝機能障害コホートにおける C_{max} 及び AUC の幾何平均比は，肝機能正常コホートと同程度であった。
- 軽度，中等度及び重度肝機能障害コホート，並びに肝機能正常コホートを対象に本薬 6 mg を単回経口投与したときの本薬の忍容性は良好であり，いずれのコホートにおいても本薬の安全性に新たな知見は認められなかった。

2.7.6.10　海外臨床第 1 相試験（42756493EDI1007，参考資料：5.3.3.4.1）

2.7.6.10.1　計画

(1) 治験の標題

健康成人被験者を対象に，JNJ-42756493（エルダフィチニブ，以下本薬）の薬物動態（PK）に対するフルコナゾール及びイトラコナゾールの影響を評価するランダム化，非盲検，並行群間，薬物相互作用試験

(2) 治験実施医療機関

ベルギー（1 施設）

(3) 治験実施期間

2017 年 4 月 24 日～2017 年 9 月 1 日

(4) 開発の相

第 1 相

(5) 目的

主要目的

- 健康成人被験者に本薬 4 mg を単回経口投与したときの PK に対する，フルコナゾール［チトクローム P450（CYP）2C9 及び CYP3A の阻害薬］及びイトラコナゾール［CYP3A4 及び P-糖タンパク質（P-gp）の阻害薬］の反復投与の影響を評価する。

副次目的

- 健康成人被験者に本薬 4 mg を単独若しくはフルコナゾール又はイトラコナゾールとの併用下で単回経口投与したときの安全性を評価する。

探索的目的

- 健康成人被験者を対象に，本薬の PK に対する CYP2C9 の遺伝子型の影響を検討する。
- 健康成人被験者を対象に，本薬及び本薬の O-脱メチル化代謝物 M6 の尿中排泄に対する P-gp 阻害薬の影響を検討する。

(6) 治験方法

本試験は，健康成人被験者を対象に，フルコナゾール及びイトラコナゾールと本薬との薬物相互作用を評価するランダム化，非盲検，並行群間，単施設，3 投与群，第 1 相試験である。

28 日間のスクリーニング期の後，適格となった被験者は Day −1 に治験実施医療機関に入院し，Day 1 に CYP2C9 の遺伝子型により以下の 3 つの投与群のいずれかにランダムに割り付けられた。

- 投与群 A（本薬単独投与）：夜間絶食（10 時間以上）後，Day 1 に本薬 4 mg を単回経口投与

・ 投与群 B（本薬＋フルコナゾール併用）：Day 1 から Day 11 まで，夜間絶食（10 時間以上）後にフルコナゾール 400 mg を 1 日 1 回経口投与し，Day 5 のみフルコナゾール投与後 30 ± 10 分に本薬 4 mg を単回経口投与

・ 投与群 C（本薬＋イトラコナゾール併用）：Day 1 から Day 11（Day 5 を除く）まで，朝食後すぐにイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回経口投与し，Day 5 のみ夜間絶食（10 時間以上）後にイトラコナゾールを投与し，その後 30 ± 10 分に本薬 4 mg を単回経口投与

CYP2C9 の代謝経路への関与をより詳細に検討するため，スクリーニング期に被験者の CYP2C9 活性の遺伝子型検査を実施し，CYP2C9 の遺伝子型が*1/*1（野生型，頻度約 62%～70%），*1/*2（頻度約 18%～22%）及び*1/*3（頻度約 8.6%～15%）の被験者を適格とし，他の遺伝子型（*2/*2，*2/*3 及び*3/*3 等）の被験者は除外した。遺伝子型が*1/*3 の被験者は投与群 A（本薬単独投与）及び B（本薬 +フルコナゾール併用）に割り付けられた場合は適格とし，投与群 C（本薬＋イトラコナゾール併用）に割り付けられた場合は，この遺伝子型では主要代謝経路の阻害に関する安全性の懸念が考えられたため，本試験への参加を中止した。

本薬の血漿中濃度測定のため，本薬投与後 672 時間（28 日間）まで PK 評価用の血漿検体を経時的に採取した。本薬の非結合型，総タンパク及び血清アルブミン，並びに α1-酸性糖タンパク質の血漿中濃度を，本薬投与前及び投与後 2 時間に測定した。フルコナゾール及びイトラコナゾールの投与前（トラフ）血漿中濃度測定用の血漿検体を Day 5，6 及び 7 に採取し，CYP 阻害薬の曝露量をモニタリングした。

投与群 A（本薬単独投与）の被験者は Day 1 から Day 7（本薬投与後最長 168 時間）まで，投与群 B（本薬＋フルコナゾール併用）及び C（本薬＋イトラコナゾール併用）の被験者は Day 5 から Day 11（本薬投与後最長 168 時間）まで蓄尿検体を採取し，尿中に排泄された本薬及びその代謝物 M6 の量を算出し，本薬の未変化体及び M6 の腎排泄に及ぼす影響を検討した。

投与群 A（本薬単独投与）の被験者は，Day 8 に規定の全ての手順完了後に退院し，Day 14，21 及び 28 に PK 評価用の血漿検体採取及び規定の評価のために来院した。試験終了時の評価は，Day 28 に最後の PK 評価用の血漿検体採取後に実施した。

投与群 B（本薬＋フルコナゾール併用）及び C（本薬＋イトラコナゾール併用）の被験者は，Day 12 に規定の全ての手順完了後に退院し，Day 19，26 及び 33 に PK 評価用の血漿検体採取及び規定の評価のために来院した。試験終了時の評価は，Day 33 に最後の PK 評価用の血漿検体採取後に実施した。

本薬の安全性は，有害事象の種類，発現割合及び重症度，並びにバイタルサイン，臨床検査値，肝機能のモニタリング，心電図（ECG），眼科検査及び身体所見にて評価した。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

54 例

解析時

56 例を組み入れ，安全性の解析は治験薬が投与された 54 例を対象とした。血漿中 PK の解析は，全般的には試験完了した 53 例（投与群 A：19 例，投与群 B：17 例，投与群 C：17 例）を対

象とし，一部集計では投与を中止した投与群 B の 1 例を対象に含めた。尿中 PK の解析は，算出可能であった 51 例（投与群 A，B，C：各 17 例）を対象とした。

(8) 診断及び主な組入れ基準

体格指数（BMI）18.0～32.0 kg/m^2，体重 50.0 kg 以上の 18～55 歳の健康な男女（女性は閉経後又は不妊手術後であること）で，CYP2C9 の遺伝子型が*1/*1（野生型），*1/*2 又は*1/*3（変異型）である被験者を適格とした。

(9) 被験薬，用量及び投与方法

投与群 B：フルコナゾール 400 mg（100 mg の経口カプセル剤 4 カプセル）を 1 日 1 回反復投与中に本薬 4 mg（経口フィルムコーティング錠 1 錠）を単回投与

投与群 C：イトラコナゾール 200 mg（100 mg の経口カプセル剤 2 カプセル）を 1 日 1 回反復投与中に本薬 4 mg（経口フィルムコーティング錠 1 錠）を単回投与

(10) 対照薬，用量及び投与方法

投与群 A：本薬 4 mg（経口フィルムコーティング錠 1 錠）を単回投与

(11)試験期間

本試験の試験期間（スクリーニング期及び試験終了時の評価を除く）は，投与群 A（本薬単独投与）が 28 日間，投与群 B（本薬 + フルコナゾール併用）及び C（本薬 + イトラコナゾール併用）が 33 日間であった。

(12)評価基準

<u>薬物動態</u>

全ての投与群で，本薬の血漿中 PK パラメータ［最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），0 時間から 168 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{168h}），0 時間から最終定量可能時間までの AUC（AUC_{last}），0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{∞}），消失半減期（$t_{1/2}$），最終相における消失速度定数（λ_z），AUC_{∞}と AUC_{last}の差が AUC_{∞}に占める割合（$\%AUC_{\infty,ex}$），みかけの全身クリアランス（CL/F），最終相におけるみかけの分布容積（Vd/F）］及び非結合型の本薬の血漿中 PK パラメータ［$C_{max,unbound}$，$AUC_{168h,unbound}$，$AUC_{last,unbound}$，$AUC_{\infty,unbound}$，非結合型分率］を算出し，C_{max}，AUC_{168h}，AUC_{last}及び AUC_{∞}を主要パラメータとして評価した。また，本薬及びその代謝物 M6 の尿中 PK パラメータ［t_1 時間から t_2 時間までの尿中排泄量（$Ae_{t1\text{-}t2}$），尿中総排泄量（Ae_{total}），累積尿中排泄率（Ae,%Dose）及び腎クリアランス（CL_R）（本薬のみ），分子量で補正した尿中総排泄比（$Ae_{total,M6/erdafitinib}$）］も算出した。

フルコナゾール及びイトラコナゾールについては，トラフ濃度（C_{trough}）を算出した。

<u>ファーマコゲノミクス</u>

本薬の PK に対する CYP2C9 の遺伝子型の影響を評価するため，スクリーニング期にファーマコゲノミクス評価用の血液検体を採取し，被験者の CYP2C9 の遺伝子型を検査した。

<u>安全性</u>

安全性及び忍容性は，試験期間を通して評価した。安全性及び忍容性は，有害事象の発現状況，臨床検査値，ECG，バイタルサイン，身体所見及び眼科検査にて評価した。

(13)統計手法

1) 被験者数の設定

健康被験者を対象とした試験（42756493EDI1002，42756493EDI1003 及び 42756493EDI1004 試験）で，本薬を単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC 項目（AUC_{last} 及び AUC_{∞}）の被験者内変動係数（CV）は 39%未満であることが示された。これに基づき，C_{max} 及び AUC 項目の被験者内 CV を 39%とすると，パラメータの幾何平均比の点推定値が真の値の 81%～124%に 90%の確率で含まれるため，各投与群の被験者数は 15 例（計 45 例）とすることで十分であると考えられた。

各投与群で 15 例以上の試験完了例を確保するため，各投与群に 18 例（計 54 例）をランダムに割り付けることとした。

副次解析は CYP2C9 の遺伝子型が*1/*1 の被験者のみを対象とした。上記と同じ被験者内 CV の仮説に基づくと，パラメータの幾何平均比の点推定値が真の値の 74%～135%に 90%の確率で含まれるため，各投与群の遺伝子型が*1/*1 の被験者数は 8 例以上とすることで十分であると考えられた。

本試験の主要解析は，遺伝子型が*1/*1 及び*1/*2 の被験者（頻度はそれぞれ 62%～70%及び 18%～22%）を対象とし，副次解析では*1/*1 の被験者のみを対象としたことから，各投与群で 8 例以上の*1/*1 の被験者の試験完了例を確保するため，各投与群に 18 例（計 54 例）を組み入れることとした。

2) 薬物動態

本薬の血漿中濃度，血漿中 PK パラメータ，並びに本薬及びその代謝物 M6 の尿中 PK パラメータの個別値及び平均値を記述統計量により要約した。血漿中濃度－時間プロファイルの個別値及び平均値を投与群別にプロットした。また，血漿中及び尿中 PK パラメータの個別値を投与群別及び CYP2C9 の遺伝子型別（*1/*1，*1/*2，*1/*3，*1/*1 + *1/*2，*1/*2 + *1/*3 及び*1/*1 + *1/*2 + *1/*3）に記述統計量により要約した。非結合型の本薬の C_{max} 及び AUC 項目は非結合型分率のデータに基づいて算出した。

フルコナゾール及びイトラコナゾールについては，C_{trough} を一覧にし，記述統計量により要約した。

主要な血漿中 PK パラメータを本薬の C_{max}，AUC_{168h}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}，主要な尿中 PK パラメータを $Ae_{total,M6/erdafitinib}$ とした。PK 評価可能な全ての被験者を統計解析に含め，PK パラメータのデータは解析前に対数変換した。

全ての投与群で以下の統計解析を実施した。

<u>主要解析</u>

CYP2C9 の遺伝子型が*1/*1 及び*1/*2 の被験者は，*1/*3 の被験者とは異なり，全ての投与群に割り付けられ治験薬が投与されているため，主要目的の達成を目的とした主要解析の対象集団には遺伝子型が*1/*1 及び*1/*2 の被験者のみを含めた。投与群及び遺伝子型を固定効果とする線形混合モデルを用いて，遺伝子型が*1/*1 及び*1/*2 の被験者の最小二乗平均及び被験者内変動を推定した。投与群 A，B 及び C をモデルに含めた。これらの推定値を用いて，対数変換した PK パラメータの混合効果モデルから，試験治療［投与群 B（本薬 + フルコナゾール併用）及び C（本薬 + イトラコナゾール併用）］と対照治療［投与群 A（本薬単独投与）］の C_{max}，

AUC_{168h}，AUC_{last}及びAUC_{∞}の平均値の差の 90%信頼区間（CI）を算出した。得られた結果を逆変換し，PK パラメータの幾何平均比及び 90% CI を算出した。

副次解析

本解析の対象集団には，全ての投与群の CYP2C9 の遺伝子型が*1/*1 の被験者のみを含めた。上記の主要解析と同じ線形混合モデルを用いた。

探索的解析

以下の探索的解析を実施した。

- 投与群 A 及び B の CYP2C9 の遺伝子型が*1/*1，*1/*2 及び*1/*3 の被験者を解析対象集団に含め，主要解析と同様の統計解析モデルを適用して，投与群 A に対する投与群 B の主要 PK パラメータの幾何平均比及び 90% CI を算出した。
- 遺伝子型間の全身曝露量の差を探索するため，各投与群の本薬の AUC を遺伝子型別に比較した。
  - 投与群 A：*1/*1（対照群）　対　*1/*2 + *1/*3（試験群）
  - 投与群 B：*1/*1（対照群）　対　*1/*2 + *1/*3（試験群）
  - 投与群 C：*1/*1（対照群）　対　*1/*2（試験群）
- 遺伝子型を固定効果とした線形混合モデルを上記の各投与群にそれぞれ適用し，最小二乗平均及び被験者内変動を推定した。これらの推定値を用いて，対数変換した PK パラメータの混合効果モデルから，遺伝子型の試験群［*1/*2 + *1/*3（投与群 A，投与群 B）又は *1/*2（投与群 C）］と対照群［*1/*1（投与群 A，投与群 B，投与群 C）］のC_{max}，AUC_{168h}，AUC_{last}及びAUC_{∞}の平均値の差の 90% CI を算出した。得られた結果を逆変換し，PK パラメータの幾何平均比及び 90% CI を投与群別に算出した。
- 遺伝子型［*1/*1（対照群）　対　*1/*2 + *1/*3（試験群）］の治療効果を考慮した全身曝露量の差を探索するため，3 投与群の全ての被験者データに対して投与群及び遺伝子型を固定効果とする線形混合モデルを適用し，最小二乗平均及び被験者内変動を推定した。これらの推定値を用いて，対数変換した PK パラメータの混合効果モデルから，遺伝子型の試験群（*1/*2 + *1/*3）と対照群（*1/*1）のC_{max}，AUC_{168h}，AUC_{last}及びAUC_{∞}の平均値の差の 90% CI を算出した。得られた結果を逆変換して PK パラメータの幾何平均比及び 90% CI を算出した。

3) 尿中薬物動態

本解析の対象集団には全ての投与群の CYP2C9 の遺伝子型が*1/*1 及び*1/*2 の被験者を含めた。投与群 A（本薬単独投与）と投与群 C（本薬 + イトラコナゾール併用）の本薬及びその代謝物 M6 の尿中 PK パラメータを比較した。投与群を固定効果とする線形混合モデルを用いて，最小二乗平均及び被験者内変動を推定した。これらの推定値を用いて，対数変換した PK パラメータの混合効果モデルから，試験治療（投与群 C）と対照治療（投与群 A）の$Ae_{total,erdafitinib}$，$Ae_{total,M6}$の平均値及び$Ae_{total,M6/erdafitinib}$の比の差の 90% CI を算出した。得られた結果を逆変換し，PK パラメータの幾何平均比及び 90% CI を算出した。

4) ファーマコゲノミクス

CYP2C9 の遺伝子型別（*1/*1，*1/*2，*1/*3，*1/*1 + *1/*2，*1/*2 + *1/*3 及び *1/*1 + *1/*2 + *1/*3）に記述統計量を算出した。

5) 安全性

治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者を安全性の解析対象とした。有害事象は医薬品規制用語集（MedDRA）Version 20.0 を用いてコード化し，有害事象の重症度の判定には National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）第 4.03 版を用いた。有害事象の発現割合を投与群別に要約した。臨床検査値，ECG 及びバイタルサインは記述統計量を用いて要約した。身体所見及び眼科検査の結果は一覧に示した。

2.7.6.10.2 結果

(1) 対象集団

本試験には 56 例の被験者が組み入れられた。投与群 C（本薬 + イトラコナゾール併用）に割付けられた CYP2C9 の遺伝子型が*1/*3 の 2 例は治験薬投与前に試験を中止し，54 例に治験薬が投与された。投与群 B（本薬 + フルコナゾール併用）の遺伝子型が*1/*2 の 1 例が有害事象により Day 6 以降のフルコナゾール投与を中止した。投与群 A（本薬単独投与）で遺伝子型が*1/*1，*1/*2 及び*1/*3 であった被験者は，それぞれ 12 例，5 例及び 2 例（計 19 例）であった。投与群 B では，それぞれ 12 例，4 例及び 2 例（計 18 例）であった。投与群 C では，遺伝子型が*1/*1 及び*1/*2 であった被験者は，それぞれ 13 例及び 4 例（計 17 例）であった。遺伝子型が*1/*3 の被験者は各群 2 例であったため，遺伝子型別の集計では*1/*3 の被験者の血漿中濃度及び PK パラメータの記述統計量は算出しなかった。

(2) 薬物動態及びファーマコゲノミクス

1) 本薬の薬物動態に対するフルコナゾールの影響

主要解析対象集団（CYP2C9 の遺伝子型*1/*1 + *1/*2）の本薬単独投与（投与群 A）に対する，フルコナゾール併用下（投与群 B）の本薬単回投与後の C_{max}，AUC_{168h}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何平均比は，それぞれ 121.10%，137.59%，149.05%及び 147.85%であった（表 2.7.6.10-1）。副次解析対象集団（遺伝子型*1/*1 のみ）及び探索的解析対象集団（遺伝子型 *1/*1 + *1/*2 + *1/*3）でも同様の結果が示された。また，本薬及び非結合型の本薬の血漿中 PK パラメータは同様の結果を示した。本薬単回投与後の t_{max} の中央値（範囲）は，本薬単独投与［2.00（1.00～6.01）時間］とフルコナゾール併用下［3.02（1.00～8.00）時間］で同程度であった。$t_{1/2}$ の平均値［標準偏差（SD）］は，本薬単独投与［59.1（11.4）時間］と比較して，フルコナゾール併用下［68.3（9.1）時間］で長かった。

表 2.7.6.10-1 本薬 4 mg の単独投与（投与群 A）及びフルコナゾール 400 mg 併用下（投与群 B）における本薬単回投与時の PK パラメータの概要（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters of Erdafitinib	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio, (%)	90% CI, (%)	CV, (%)
	4 mg Oral Dose of Erdafitinib (reference, Treatment A)	4 mg Oral Dose of Erdafitinib + Daily 400 mg Oral Dose of Fluconazole (test 1, Treatment B)			
	Primary analysis (CYP2C9 genotype *1/*1 + *1/*2)[a]				
n	17	15[b]			
C_{max} (ng/mL)	136	164	121.10	99.88 - 146.84	33.8
AUC_{168h} (ng.h/mL)	7490	10306	137.59	113.56 - 166.70	33.0
AUC_{last} (ng.h/mL)	8413	12540	149.05	120.30 - 184.67	37.1
AUC_{∞} (ng.h/mL)	8655	12796	147.85	119.95 - 182.24	36.1

a Based on a mixed effect model including both genotype and treatment as fixed effects
b n=16 for C_{max}

2) 本薬の薬物動態に対するイトラコナゾールの影響

主要解析対象集団（CYP2C9 の遺伝子型*1/*1 + *1/*2）では，本薬単独投与（投与群 A）と比較して，イトラコナゾール併用下（投与群 C）の本薬単回投与後の C_{max} は同程度であり，AUC_{168h}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}の幾何平均比は，それぞれ 120.15%，133.10%及び 133.86%であった（表 2.7.6.10-2）。副次解析対象集団（遺伝子型*1/*1 のみ）のこれらの幾何平均比は 111.79%～122.85%とやや低かったが，ほぼ同様の結果が得られた。また，本薬及び非結合型の本薬の血漿中 PK パラメータは同様の結果を示した。本薬単回投与後の t_{max} の中央値（範囲）は，本薬単独投与［2.00（1.00～6.01）時間］とイトラコナゾール併用下［2.00（1.00～4.01）時間］で同程度であった。$t_{1/2}$ の平均値（SD）は，本薬単独投与［59.1（11.4）時間］と比較して，イトラコナゾール併用下［77.5（29.7）時間］で長かった。

表 2.7.6.10-2 本薬 4 mg の単独投与（投与群 A）及びイトラコナゾール 200 mg 併用下（投与群 C）における本薬単回投与時の PK パラメータの概要（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters of Erdafitinib	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio, (%)	90% CI, (%)	CV, (%)
	4 mg Oral Dose of Erdafitinib (reference, Treatment A)	4 mg Oral Dose of Erdafitinib + Daily 200 mg Oral Dose of Itraconazole (test 2, Treatment C)			
	Primary analysis (CYP2C9 genotype *1/*1 + *1/*2)[a]				
n	17	17[b]			
C_{max} (ng/mL)	136	142	104.79	86.66 - 126.70	33.8
AUC_{168h} (ng.h/mL)	7490	9000	120.15	99.81 - 144.62	33.0
AUC_{last} (ng.h/mL)	8413	11198	133.10	108.21 - 163.72	37.1
AUC_{∞} (ng.h/mL)	8655	11585	133.86	109.05 - 164.33	36.1

a Based on a mixed effect model including both genotype and treatment as fixed effects
b n=16 for AUC_{∞}
c n=12 for AUC_{∞}

3) 本薬の薬物動態に対する CYP2C9 の遺伝子型の影響

CYP2C9 の*1/*2 及び*1/*3 の変異型を有する被験者と野生型（*1/*1）を有する被験者の C_{max}，AUC_{168h}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}は同程度であった（表 2.7.6.10-3）。

表 2.7.6.10-3 本薬 4 mg の単独投与（投与群 A），フルコナゾール 400 mg 併用下（投与群 B）及びイトラコナゾール 200 mg 併用下（投与群 C）における本薬単回投与時の CYP2C9 遺伝子型別 PK パラメータの概要（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters of Erdafitinib	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio, (%)	90% CI, (%)	CV, (%)
	CYP2C9 *1/*1 (reference)	CYP2C9 *1/*2 + *1/*3 (test 1)			
	Erdafitinib Alone (Treatment A)[a]				
n	12	7			
C_{max} (ng/mL)	134	136	101.32	79.67 - 128.86	29.7
AUC_{168h} (ng.h/mL)	7730	7483	96.81	75.26 - 124.52	31.1
AUC_{last} (ng.h/mL)	8885	8333	93.79	70.24 - 125.22	36.0
AUC_{∞} (ng.h/mL)	9128	8646	94.71	71.89 - 124.79	34.3
	Erdafitinib + Fluconazole (Treatment B)[a]				
n	12	5[b]			
C_{max} (ng/mL)	161	165	102.07	71.02 - 146.70	43.4
AUC_{168h} (ng.h/mL)	10914	9138	83.73	58.09 - 120.69	40.7
AUC_{last} (ng.h/mL)	13577	11245	82.83	56.24 - 121.97	43.3
AUC_{∞} (ng.h/mL)	13883	11420	82.26	56.16 - 120.49	42.7
	Erdafitinib + Itraconazole (Treatment C)[a]				
n	13[c]	4			
C_{max} (ng/mL)	137	152	111.38	84.00 - 147.67	28.7
AUC_{168h} (ng.h/mL)	8641	10613	122.83	95.70 - 157.64	25.3
AUC_{last} (ng.h/mL)	10827	13417	123.93	92.17 - 166.63	30.2
AUC_{∞} (ng.h/mL)	11215	13675	121.94	91.00 - 163.41	29.4

a Based on a mixed effect model including genotype as fixed effect.
b n= 6 for C_{max}.
c n=12 for AUC_{∞}.

4) 本薬及び M6 の尿中排泄量，並びに未変化体に対する代謝物の尿中排泄比

本薬投与後 7 日間の未変化体の尿中総排泄量（本薬投与量に対する割合）は，本薬単独投与（投与群 A），フルコナゾール併用下（投与群 B）及びイトラコナゾール併用下（投与群 C）でそれぞれ 13.1%，17.6%及び 14.4%であった。本薬の腎クリアランスの平均値は全ての投与群で同程度であった（63.4～70.8 mL/hr）。M6 の尿中総排泄量（本薬投与量に対する割合）は，本薬単独投与，フルコナゾール併用下及びイトラコナゾール併用下でそれぞれ 1.61%，0.575%及び 1.92%であった。

本薬単独投与に対する，イトラコナゾール併用下の本薬単回投与後の本薬及び M6 の尿中総排泄量，並びに未変化体に対する代謝物の尿中総排泄比の幾何平均比は，それぞれ 109.10%，121.05%及び 110.95%であった（表 2.7.6.10-4）。

表 2.7.6.10-4 本薬 4 mg の単独投与（投与群 A）及びイトラコナゾール 200 mg 併用下（投与群 C）における本薬単回投与時の尿中 PK パラメータの概要（PK 解析対象集団）

Urinary Pharmacokinetic Parameters of Erdafitinib and M6	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio, (%)	90% CI, (%)	CV, (%)
	4 mg Oral Dose of Erdafitinib (reference, Treatment A)	4 mg Oral Dose of Erdafitinib + Daily 200 mg Oral Dose of Itraconazole (test 1, Treatment C)			
	CYP2C9 genotype *1/*1 + *1/*2[a]				
n	15	17			
$Ae_{total,erdafitinib}$ (mg)	0.506	0.552	109.10	92.19 - 129.11	28.9
$Ae_{total,M6}$ (mg)	0.0585	0.0708	121.05	98.59 - 148.63	35.5
$Ae_{total,M6/erdafitinib}$	0.119	0.132	110.95	86.36 - 142.54	44.0

a Based on a mixed effect model including treatment as fixed effect

(3) 安全性

有害事象の発現割合は，本薬単独投与（投与群 A）と比較して，フルコナゾール併用下（投与群 B）及びイトラコナゾール併用下（投与群 C）で同程度であった（それぞれ 68.4%，72.2%及び 52.9%）。有害事象の重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。投与群 B の 1 例は，Grade 1 の鼻咽頭炎のため，Day 6 にフルコナゾールの投与を中止した。本薬と関連性がある［因果関係が「可能性小（Possible）」，「可能性大（Probable）」又は「ほぼ確実（Very Likely）」］有害事象として，可逆性の眼障害が 2 例（投与群 B 及び C の各 1 例）に発現した（Grade 1 の眼部不快感及び Grade 2 の霧視）。いずれの事象も治験担当医師により本薬との因果関係が「可能性小」と判断された。眼科検査では，これらの被験者に異常は認められなかった。本薬単独投与とフルコナゾール併用下及びイトラコナゾール併用下では，臨床検査値異常の発現に明らかな差は認められなかった。有害事象として報告された臨床検査値異常はなかった。治験担当医師により有害事象として報告された臨床的に意味のある ECG，身体所見又はバイタルサインの所見はなかった。

2.7.6.10.3 結論

- 本薬単独投与（投与群 A）に対する，フルコナゾール併用下（投与群 B）の本薬単回投与後の C_{max}，AUC_{168h}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何平均比は，それぞれ 121.10%，137.59%，149.05%及び 147.85%であった。
- 本薬単独投与（投与群 A）と比較して，イトラコナゾール併用下（投与群 C）の本薬単回投与後の C_{max} は同程度であり，AUC_{168h}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何平均比は，それぞれ 120.15%，133.10%及び 133.86%であった。
- CYP2C9 の*1/*2 及び*1/*3 の変異型を有する被験者と野生型（*1/*1）を有する被験者の C_{max}，AUC_{168h}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} は同程度であった。
- 本薬単独投与（投与群 A）に対する，イトラコナゾール併用下（投与群 C）の本薬単回投与後の本薬及び M6 の尿中総排泄量，並びに未変化体に対する代謝物の尿中総排泄比の幾何平均比は，それぞれ 109.10%，121.05%及び 110.95%であった。

・ 健康成人被験者において，本薬の単独投与及びフルコナゾール又はイトラコナゾールとの併用投与は安全であり，概して忍容性は良好であった。本試験において新たな安全性の懸念は認められなかった。

2.7.6.11　海外臨床第 1 相試験（42756493NAP1001，参考資料：5.3.3.4.2）

2.7.6.11.1　計画

(1) 治験の標題

健康成人被験者を対象に，JNJ-42756493（エルダフィチニブ，以下本薬）錠を単回投与したときの薬物動態（PK）に対するカルバマゼピンの影響を評価する非盲検，単一投与順序，薬物相互作用試験

(2) 治験実施医療機関

ベルギー（1 施設）

(3) 治験実施期間

2022 年 1 月 19 日（最初の被験者の同意日）～2022 年 6 月 14 日（最終被験者の最終来院日）

(4) 開発の相

第 1 相

(5) 目的

主要目的

- 健康成人被験者に本薬 12 mg を単回経口投与したときの本薬の PK に対するカルバマゼピン［チトクローム P450（CYP）3A4 の強力かつ CYP2C9 の弱い誘導薬］の反復投与の影響を評価する。

副次目的

- 健康成人被験者に本薬 12 mg を単独経口投与したとき，及びカルバマゼピン反復投与時に本薬 12 mg を単回経口投与したときの安全性を評価する。

(6) 治験方法

本試験では，スクリーニング（Day −35～−1），Study Period 1（Day 1～14）及び Study Period 2（Day 15～44）を設定した。スクリーニング後，被験者は投与前日から本薬投与後 48 時間まで治験実施医療機関に入院した（Day −1～3）。Day 1 の標準的な朝食後に本薬 12 mg を単回経口投与した。本薬投与後 312 時間（Day 14）まで本薬の PK 評価用の血漿検体を経時的に採取した。Day 15～35 にカルバマゼピンを 1 日 2 回経口投与（標準食摂取後，Day 15～17：1 回 100 mg，Day 18～20：1 回 200 mg，Day 21～35：1 回 300 mg）し，Day 28 にカルバマゼピンと同時に本薬 12 mg を単回経口投与した。本薬投与後 312 時間（Day 28～41）まで，本薬の PK 評価用血漿検体を経時的に採取した。血漿中カルバマゼピンのトラフ濃度測定用検体を Day 15，28，31 及び 35 に採取し，CYP3A4 及び CYP2C9 誘導に十分な血漿中カルバマゼピン濃度に到達・維持していることを確認した。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

17 例（試験完了し，かつ PK 評価可能な被験者 12 例を確保するため）

解析時

組み入れた 15 例全例に本薬を投与した。安全性解析対象集団及び PK Data Analysis Set（本薬及び／又はカルバマゼピンの評価可能な PK 測定値を有する被験者集団）は 15 例，PK Data Statistical Analysis Set（ノンコンパートメント解析に十分かつ解釈可能な Study Period 1 及び 2 の PK 解析結果を有する被験者集団）は 13 例とした。

(8) 診断及び主な組入れ基準

体格指数（BMI）18.0～32.0 kg/m^2，体重 50.0 kg 以上の 18～60 歳の健康な男女（女性は閉経後又は不妊手術後）で，CYP2C9 遺伝子型*1/*1（野生型）又は*1/*2 を有する被験者を適格とした。human leukocyte antigen（HLA）-A*3101 又は HLA-B*1502 対立遺伝子を有する被験者候補は対象外とした。

(9) 被験薬，用量及び投与方法

本薬：Day 1 及び 28 の朝，標準的な朝食摂取開始後 30 分に 12 mg（4 mg 錠 3 錠）を単回投与した。投与後 4 時間は絶食とした。

カルバマゼピン：Day 15～35，標準食（朝食及び夕食，12 時間ごと）摂取開始後 30 分に経口投与した［Day 15～17：1 回 100 mg（100 mg 錠 1 錠），Day 18～20：1 回 200 mg（100 mg 錠 2 錠），Day 21～35：1 回 300 mg（100 mg 錠 3 錠）］。投与後 4 時間は絶食とした。

(10)試験期間

最長 79 日間：スクリーニング期（最長 35 日間，Day −35～−1），Study Period 1（Day 1～14）及び Study Period 2（Day 15～44）

(11)評価基準

薬物動態

本薬の血漿中 PK パラメータ［最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），0 時間から 168 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{168h}），0 時間から最終定量可能時間までの AUC（AUC_{last}），0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{∞}），消失半減期（$t_{1/2}$），最終相における消失速度定数（λ_z），AUC_{∞}とAUC_{last}の差がAUC_{∞}に占める割合（$\%AUC_{\infty,ex}$），みかけの全身クリアランス（CL/F），みかけの分布容積（Vd/F）］及び非結合型エルダフィチニブの血漿中 PK パラメータ［C_{max}，AUC_{168h}，AUC_{last}，AUC_{∞}等］を算出し，C_{max}，AUC_{168h}，AUC_{last}及びAUC_{∞}を主要パラメータとして評価した。

カルバマゼピンは，トラフ濃度（C_{trough}）を算出した。

安全性

安全性及び忍容性は，試験期間を通して評価した。安全性及び忍容性は，有害事象の発現状況，臨床検査値，ECG，バイタルサイン，身体所見（神経学的検査及び皮膚視診），Columbia Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）及び眼科検査にて評価した。有害事象と治験薬との因果関係は治験担当医師が評価し，合理的な因果関係がある場合は「関連あり」，合理的な因果関係がない場合は「関連なし」とした。

(12)統計手法

1) 被験者数の設定

健康被験者を対象とした同様のデザインの試験（42756493EDI1004 及び 42756493EDI1006 試験）において，本薬を単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC の被験者内変動係数（CV）は，それぞれ 10～11%及び 8～9%であった。C_{max} 及び AUC の被験者内 CV を 15%と仮定すると，C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比の点推定値を適切な精度で得るための PK 評価可能被験者数は 12 例であった。試験完了し，かつ PK 評価可能な被験者 12 例を確保するため，組入れ予定被験者数を約 17 例とした。

2) 薬物動態

本薬単独投与及びカルバマゼピンとの併用投与別に，本薬（総濃度及び非結合型濃度）の血漿中濃度及び血漿中 PK パラメータは，記述統計量を用いて要約し，濃度推移を図示した。本薬及びカルバマゼピン併用投与と本薬単独投与の C_{max}，AUC_{168h}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}の平均値の差の 90%信頼区間（CI）を算出した。各被験者の血漿中カルバマゼピン濃度は，記述統計量を用いて要約し，濃度推移を図示した。

3) 安全性

治験薬を 1 回以上投与した全ての被験者を安全性解析対象集団とした。有害事象は医薬品規制用語集（MedDRA）Version 24.1 を用いてコード化し，有害事象の重症度の判定には National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）第 5.0 版を用いた。有害事象の発現割合を要約した。臨床検査値，ECG 及びバイタルサインは記述統計量を用いて要約した。身体所見及び眼科検査の結果は一覧に示した。C-SSRS の自殺念慮及び自殺リスクデータは，検査時点ごとに記述的に要約した。

2.7.6.11.2 結果

(1) 対象集団

本試験には 15 例（男性 11 例，女性 4 例）が組み入れられた。12 例は予定された治験薬を全て投与され，試験を完了し，3 例が試験を中止した（中止理由：有害事象 2 例，同意撤回 1 例）。有害事象による試験中止の 1 例は Day 1（本薬 1 回）のみ投与，他の 1 例は Day 1 及び Day 15～27 投与（Day 27 は 1 回のみ，本薬は Day 1 及び 28 の 2 回投与），同意撤回による試験中止 1 例は Day 1 及び Day 15～32 投与（Day 32 は 1 回のみ，本薬は Day 1 及び 28 の 2 回投与）であった。年齢の中央値（範囲）は 51.0（27～58）歳，BMI の中央値（範囲）は 26.00（21.4～28.3）kg/m^2 であり，白人 14 例，黒人又はアフリカ系アメリカ人 1 例であった。CYP2C9 遺伝子型*1/*1 を有する被験者は 12 例，*1/*2 を有する被験者は 3 例であった。

(2) 薬物動態

<u>総エルダフィチニブ</u>

カルバマゼピン併用投与時の総エルダフィチニブの血漿中濃度は，本薬単独投与時と比べて，いずれの時点でも低かった。総エルダフィチニブの $t_{1/2}$（平均値）は，カルバマゼピン併用により短縮（本薬単独投与時 56.5 時間，カルバマゼピン併用時 36.8 時間，以下同順）し，CL/F（平

均値）及び Vd/F（平均値）は，カルバマゼピン併用により増加した（CL/F：0.475 及び 1.24 L/h，Vd/F：38.2 及び 65.7 L）。総エルダフィチニブの t_{max}（中央値）は，本薬単独投与時及びカルバマゼピン併用投与時ともに 4.00 時間であった（表 2.7.6.11-1）。

カルバマゼピン併用時の総エルダフィチニブの C_{max}，$AUC_{168\,h}$，AUC_{last} 及び AUC_{∞}は，本薬単独投与時と比べて，それぞれ約 35%，56%，60%及び 62%減少した（表 2.7.6.11-2）。

表 2.7.6.11-1 本薬 12 mg を単独投与及びカルバマゼピンと併用投与したときの総エルダフィチニブの PK パラメータ（PK Data Analysis Set）

Pharmacokinetics of Total Erdafitinib mean (SD), t_{max}: median (range)	Erdafitinib 12 mg alone (reference)	Erdafitinib 12 mg + Carbamazepine (test)
n	15[a]	13[b]
t_{max} (h)	4.00 (2.00 - 8.00)	4.00 (2.00 - 8.00)
C_{max} (ng/mL)	397 (107)	247 (65.7)
AUC_{168h} (ng.h/mL)	23,874 (7,186)	9,719 (2,668)
AUC_{last} (ng.h/mL)	25,719 (6,902)	10,034 (2,723)
$t_{1/2}$ (h)	56.5 (9.5)	36.8 (9.4)
AUC_{∞} (ng.h/mL)	27,808 (8,982)	10,318 (2,790)
CL/F (L/h)	0.475 (0.158)	1.24 (0.313)
Vd/F (L)	38.2 (13.2)	65.7 (22.7)

[a]: n= 14 for AUC_{last}
[b]: n= 12 for AUC_{168h} and AUC_{last}; n= 11 for $t_{1/2}$, AUC_{∞}, CL/F, and Vd/F

表 2.7.6.11-2 本薬 12 mg を単独投与及びカルバマゼピンと併用投与したときの総エルダフィチニブの PK パラメータの統計解析結果（PK Data Statistical Primary Analysis Set*）

		Geometric Mean		Test vs Reference		Source of variability	
Pharmacokinetic Parameter (Total Erdafitinib)	n	Erdafitinib 12 mg alone (reference)	Erdafitinib 12 mg + Carbamazepine (test)	GMR (%)	90% CI (%)	Intra-participant CV(%)	Inter-participant CV(%)
C_{max} (ng/mL)	13	365	239	65.44	(60.77, 70.46)	10.6	24.6
AUC_{168h} (ng.h/mL)	12	21,616	9,407	43.52	(40.12, 47.21)	11.1	25.8
AUC_{last} (ng.h/mL)	12	24,537	9,714	39.59	(36.28, 43.20)	11.9	26.4
AUC_{∞} (ng.h/mL)	11	26,494	9,993	37.72	(35.35, 40.25)	8.4	24.7

Log transformed PK parameters were analyzed by a linear model analysis of variance controlling for treatment as fixed effect and participant as a random effect and the results were back-transformed using anti-logarithm.
n: number of paired observations
GMR: geometric mean ratio, CV: coefficient of variation, CI: confidence interval
* All participants who had sufficient and interpretable PK assessments to calculate at least one noncompartmental PK parameter for each period (Pharmacokinetics Data Statistical Analysis Set), and for whom only paired observations for test and reference were included in the statistical analysis (primary analysis).

<u>非結合型エルダフィチニブ</u>

カルバマゼピン併用投与時の非結合型エルダフィチニブの血漿中濃度は，本薬単独投与時と比べて，いずれの時点でも低かった。本薬単独投与時及びカルバマゼピン併用時の非結合型エルダフィチニブの $t_{1/2}$（平均値）は 55.6 及び 36.8 時間であり，カルバマゼピン併用により短縮した。本薬単独投与時及びカルバマゼピン併用時の非結合型エルダフィチニブの CL/F（平均値）及び Vd/F（平均値）は，それぞれ 74.0 及び 154 L/h，5869 及び 8191 L であり，カルバマゼピン併用により増加した。本薬単独投与時及びカルバマゼピン併用時の非結合型エルダフィチニブの t_{tmax}（中央値）は，3.50 及び 4.00 時間であった（表 2.7.6.11-3）。

カルバマゼピン併用時の非結合型エルダフィチニブの C_{max}，$AUC_{168\,h}$，AUC_{last} 及び AUC_{∞}は，本薬単独投与時と比べて，それぞれ約 22%，48%，52%及び 55%減少した（表 2.7.6.11-4）。

カルバマゼピン併用時の本薬の血漿中曝露量の減少は，非結合型エルダフィチニブと比べて，総エルダフィチニブで顕著であった。

表 2.7.6.11-3 本薬 12 mg を単独投与及びカルバマゼピンと併用投与したときの非結合型エルダフィチニブの PK パラメータ（PK Data Analysis Set）

Pharmacokinetics of Free Erdafitinib mean (SD), t_{max}: median (range)	Erdafitinib 12 mg alone (reference)	Erdafitinib 12 mg + Carbamazepine (test)
n	14[a]	13[b]
t_{max} (h)	3.50 (2.00 - 8.00)	4.00 (2.00 - 8.00)
C_{max} (ng/mL)	2.47 (0.391)	1.88 (0.208)
AUC_{168h} (ng.h/mL)	147 (29.7)	75.1 (11.3)
AUC_{last} (ng.h/mL)	166 (38.6)	77.6 (11.8)
$t_{1/2}$ (h)	55.6 (9.2)	36.8 (9.4)
AUC_{∞} (ng.h/mL)	170 (39.4)	79.7 (12.4)
CL/F (L/h)	74.0 (16.7)	154 (24.7)
Vd/F (L)	5,869 (1,425)	8,191 (2,672)

[a]: n= 13 for AUC_{last}
[b]: n= 12 for AUC_{168h} and AUC_{last}; n= 11 for $t_{1/2}$, AUC_{∞}, CL/F, and Vd/F

表 2.7.6.11-4 本薬 12 mg を単独投与及びカルバマゼピンと併用投与したときの非結合型エルダフィチニブの PK パラメータの統計解析結果（PK Data Statistical Primary Analysis Set*）

		Geometric Mean		Test vs Reference		Source of variability	
Pharmacokinetic Parameter (Free Erdafitinib)	n	Erdafitinib 12 mg alone (reference)	Erdafitinib 12 mg + Carbamazepine (test)	GMR (%)	90% CI (%)	Intra-participant CV(%)	Inter-participant CV(%)
C_{max} (ng/mL)	12	2.42	1.88	77.76	(72.76, 83.12)	9.1	11.5
AUC_{168h} (ng.h/mL)	11	142	73.8	52.07	(46.14, 58.75)	15.7	12.5
AUC_{last} (ng.h/mL)	11	161	76.5	47.62	(41.91, 54.10)	16.6	13.4
AUC_{∞} (ng.h/mL)	10	173	78.5	45.28	(39.74, 51.59)	16.0	13.3

Log transformed PK parameters were analyzed by a linear model analysis of variance controlling for treatment as fixed effect and participant as a random effect and the results were back-transformed using anti-logarithm.
n: number of paired observations
GMR: geometric mean ratio, CV: coefficient of variation, CI: confidence interval
* All participants who had sufficient and interpretable PK assessments to calculate at least one noncompartmental PK parameter for each period (Pharmacokinetics Data Statistical Analysis Set), and for whom only paired observations for test and reference were included in the statistical analysis (primary analysis).

CYP2C9 遺伝子型*1/*1（野生型）を有する被験者の総エルダフィチニブ及び非結合型エルダフィチニブの PK の結果は，いずれも上記と同様であった。CYP2C9 遺伝子型*1/*2 を有する被験者は 3 例であったため，主要統計解析を実施しなかった。

(3) 安全性

Day 1～44 の「全投与期」，Day 1～14 の「本薬単独投与期」，Day 15～28（本薬投与前）の「カルバマゼピン単独投与期」及び Day 28～44（本薬投与後）の「併用投与期」別に要約した。

全ての被験者 15 例に有害事象が認められた。本薬単独投与期，カルバマゼピン単独投与期及び併用投与期の有害事象は，それぞれ，6，13 及び 10 例に認められた。3 例以上に認められた有害事象（本薬単独投与期，カルバマゼピン単独投与期及び併用投与期，以下同順）は，傾眠 10 例（0，10 及び 0 例），浮動性めまい 6 例（0，6 及び 0 例），頭痛 5 例（0，3 及び 4 例），便秘 3 例（0，2 及び 1 例），下痢 3 例（2，0 及び 2 例），霧視 3 例（0，3 及び 0 例），疲労 3 例（0，1 及び 2 例）であった。Grade 1 の有害事象は 13 例（5，12 及び 10 例），Grade 2 は 2 例

（1，1 及び 0 例）に認められた。Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

本薬と関連ありの有害事象は 5 例，カルバマゼピンと関連ありの有害事象は 14 例に認められた。投与中止・試験中止に至った有害事象が 2 例に認められた（細菌性眼瞼炎，Grade 2，本薬単独投与期，本薬と「関連なし」／好中球減少症，Grade 2，カルバマゼピン単独投与期，本薬と「関連なし」，カルバマゼピンと「関連あり」）。

本試験で認められた有害事象は，本薬及びカルバマゼピンの既知の安全性プロファイルと一致していた。

臨床検査値，バイタルサイン及び ECG パラメータのベースラインからの経時的な変化量（中央値）は小さく，本薬単独投与期，カルバマゼピン単独投与期及び併用投与期の変化量は同程度であり，特定の傾向は認められなかった。臨床検査値異常関連の有害事象は，好中球減少症 1 例（Grade 2），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 1）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 1）2 例，血中アルカリホスファターゼ増加（Grade 1）1 例に認められた（いずれも，本薬と「関連なし」，カルバマゼピンと「関連あり」）。バイタルサイン異常及び心電図関連の有害事象は認められなかった。

身体所見の異常は認められなかった。

眼科検査にて異常所見が 1 例に認められた（弱視，スクリーニング時及び試験終了時の右眼視力 0.6）が，有害事象と判断されなかった。

Amsler Grid Eye Test で異常所見は認められなかった。

眼障害関連の有害事象は 4 例（本薬単独投与期 0 例，カルバマゼピン単独投与期 3 例，併用投与期 1 例）に認められたが，いずれも，眼科検査及び Amsler Grid Eye Test で異常所見は認められなかった。

自殺念慮又は自殺リスク行動は認められなかった。

2.7.6.11.3　結論

- 健康被験者にカルバマゼピンを反復投与時に本薬 12 mg を単回投与したとき，総エルダフィチニブ及び非結合型エルダフィチニブの血漿中曝露量は顕著に減少した。カルバマゼピン併用時の総エルダフィチニブ及び非結合型エルダフィチニブの C_{max} は，本薬単独投与時と比べて，それぞれ約 35%及び 22%減少した。カルバマゼピン併用時の総エルダフィチニブ及び非結合型エルダフィチニブの AUC（$AUC_{168\,h}$，AUC_{last} 及び AUC_{∞}）は，本薬単独投与時と比べて，それぞれ約 56%～62%，48%～55%減少した。薬物相互作用を検討する際に一般的に使用される無影響量の下限値 50%を基準とすると，CYP3A4 及び CYP2C9 誘導薬であるカルバマゼピンは，本薬の PK に有意な影響を及ぼすことが示唆された。そのため，本薬とカルバマゼピンを含む強力な CYP3A4 又は CYP2C9 誘導薬との併用は避けるべきである。
- 健康被験者に本薬 12 mg を単独投与，及びカルバマゼピンと併用投与したとき，おおむね安全であり，忍容性は良好であった。

・ 本試験で認められた有害事象は，本薬及びカルバマゼピンの既知の安全性プロファイルと一致していた。

2.7.6.12　国際共同第 3 相試験（42756493BLC3001 Cohort 1，評価資料：5.3.5.1.1-1）

本項では，Cohort 1 の結果を記載する。

2.7.6.12.1　計画

(1) 治験の標題

特定の FGFR 遺伝子異常を有する進行性尿路上皮癌の被験者を対象にエルダフィチニブとドセタキセル若しくは vinflunine 又はペムブロリズマブとを比較する第 3 相試験

(2) 治験実施医療機関

121 施設（23 カ国／地域：アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ブラジル，ブルガリア，カナダ，中国，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，日本，オランダ，ロシア，韓国，スペイン，台湾，トルコ，英国，米国）

(3) 治験実施期間

試験全体：2018 年 4 月 26 日（最初の被験者のフルスクリーニングに対する同意取得日）～継続中

Cohort 1：2018 年 8 月 6 日（最初の被験者のフルスクリーニングに対する同意取得日）～2023 年 1 月 15 日（Cohort 1 の中間解析のデータカットオフ日）

(4) 開発の相

第 3 相

(5) 目的及び評価項目

主要目的

特定の線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）遺伝子異常を有し，1 種類以上の抗プログラム細胞死（リガンド）1［PD-(L)1］抗体を含む 1 又は 2 ラインの前治療後（Cohort 1），あるいは抗 PD-(L)1 抗体を含まない 1 ラインの前治療後（Cohort 2）に疾患進行した進行性尿路上皮癌患者を対象に，エルダフィチニブ（以下，本薬）と化学療法又はペムブロリズマブの有効性を比較評価する。

以下の 2 つの Cohort を対象に，主要評価項目である全生存期間（OS）を評価した。

Cohort 1：　抗 PD-(L)1 抗体の投与歴がある被験者を対象に，本薬と化学療法（ドセタキセル又は vinflunine）を比較

Cohort 2：　抗 PD-(L)1 抗体の投与歴がない被験者を対象に，本薬とペムブロリズマブを比較

副次目的

- 本薬を投与した被験者と化学療法又はペムブロリズマブを投与した被験者について，以下の項目を比較評価する。
  - 無増悪生存期間（PFS）
  - 奏効率（ORR）
  - 健康関連 quality of life（HRQoL）

- 奏効持続期間（DOR）
- 安全性プロファイル

・ 本薬の母集団薬物動態を評価する。

評価項目

・ 主要評価項目：

- 全生存期間（OS）で，ランダム割付け日から被験者の死亡日までの期間

・ 副次評価項目：

- PFS：ランダム割付け日から治験担当医師が「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）第 1.1 版」に基づく疾患進行［又は CR からの再発］と判定した日又は死亡日のいずれか早い方までの期間
- ORR：RECIST 第 1.1 版に基づく治験担当医師の判定による CR 又は PR を達成した被験者の割合
- DOR：奏効が認められた被験者について，奏効が最初に記録された日から疾患進行（又は試験中に CR を達成した被験者では再発）のエビデンスが最初に記録された日，又は死亡日のいずれか早い方までの期間
- 患者報告アウトカム：Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder Cancer（FACT-Bl），European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels（EQ-5D-5L），及び Patient Global Impression of Severity（PGIS）により評価した HRQoL のベースラインからの変化量，並びに膀胱癌の症状悪化までの期間（FACT-Bl の 3 項目の膀胱癌症状スコアがベースラインから事前に定義した閾値を超えて初めて悪化するまでの期間）
- 安全性：有害事象，臨床検査値，心電図，バイタルサイン，眼科検査，身体所見の収集。
- 経口クリアランス，血漿中濃度-時間曲線下面積（及び必要な場合かつデータがある場合には他のパラメータ）を，母集団アプローチを用いて推定する。

(6) 治験方法

42756493BLC3001 試験（以下，本試験）は，ランダム化，非盲検，実薬対照，多施設共同の国際共同第 3 相試験である。本試験の Cohort 1 では，特定の FGFR 遺伝子異常を有する進行性尿路上皮癌患者のうち，抗 PD-(L)1 抗体を含む 1 又は 2 ラインの前治療の実施中又は実施後に疾患進行した患者を対象とし，本薬と化学療法（ドセタキセル又は vinflunine）を比較評価した。化学療法の種類（ドセタキセル又は vinflunine）は，被験者の登録前に治験担当医師が選択した。

各 Cohort で被験者の登録数が約 60 例以上となった時点，その後は 6 カ月ごとに独立データモニタリング委員会（IDMC）が安全性データをレビューした。IDMC は，事前に各 Cohort で 1 回規定した中間解析での安全性及び有効性データもレビューした。

スクリーニング期は，分子学的スクリーニング及びフルスクリーニングで構成された。フルスクリーニング期は，治験薬の初回投与 30 日前に開始した。地域（北アメリカ vs EU vs その他の

地域），Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）（0 又は 1 vs 2），及び腫瘍分布（肺，肝臓又は骨への内臓転移：あり vs なし）を層別因子とし，被験者を本薬群又は化学療法群に 1：1 の比でランダム割付けした。治験薬の投与期間は，ランダム割付け後から，疾患進行，許容できない毒性の発現，同意撤回又は治験担当医師による投与中止までとした。投与終了後の追跡調査期間は，投与終了時の来院から，被験者の死亡，同意撤回，追跡不能又は試験終了のいずれか早い時点までとした。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 280 例（各群約 140 例）

解析時：intent-to-treat 及び安全性解析対象集団の被験者数を下表に示す。

Cohort 1 Data Sets Analyzed

	Erdafitinib	Chemotherapy	Total
Intent-to-treat population	136	130	266
Safety population	135	112	247

NOTE: Intent-to-treat population includes all randomized subjects.
NOTE: Safety population includes all randomized subjects who received at least 1 dose of study drug.

本薬群 1 例及び化学療法群 18 例は，ランダム割付けされたが治験薬を投与されなかったため，安全性解析対象集団から除外された。

(8) 診断及び主な組入れ基準

特定の FGFR 遺伝子異常を有し，1 又は 2 ラインの前治療（全身療法）の実施中又は実施後に疾患進行した局所進行性で切除不能又は転移性尿路上皮癌を有する成人（18 歳以上）患者。

主な組入れ基準：

- 組織学的に尿路上皮の移行上皮癌が確認されること。
- 転移性又は外科的切除不能な尿路上皮癌であること。
- ランダム割付け前に疾患進行（治療の変更を要する進行と定義）の記録が確認されること。
- 抗 PD-(L)1 抗体での単剤療法又は併用療法の前治療歴があり，全身療法歴は 2 ラインまでとした。抗 PD-(L)1 抗体での前治療はネオアジュバント療法，アジュバント療法，若しくは一次療法又は維持療法として受けた転移性尿路上皮癌に対する治療は許容された。
- 中央検査機関でのスクリーニング，若しくは Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA）認証又は地域の同等の検査機関で実施した治験実施医療機関の過去の検査結果（組織又は血液）により分子学的適格性を判断した。各地域の次世代シーケンシング法，ダイレクトデジタルカウント法，又はキアゲン Therascreen FGFR Rotor-Gene Q (RGQ) reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) 検査により，適切な分子学的適格性基準を満たした患者。
- 腫瘍に以下の遺伝子異常を 1 つ以上有する患者。
  - 融合遺伝子：FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1

- FGFR3 遺伝子変異：R248C, S249C, G370C, Y373C

・ ECOG PS が Grade 0，1 又は 2 の患者。

(9) 被験薬，用量及び投与方法

本薬は経口投与用の錠剤で，21 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回投与した。本薬群にランダム割付けされた被験者に，Cycle 1 Day 1 から Day 14 まで本薬 8 mg を 1 日 1 回投与した。Cycle 1 Day 14 の血清リン濃度が 8.99 mg/dL（2.90 mmol/L）以下の被験者は，9 mg への増量を可とした。

(10)対照薬，用量及び投与方法

化学療法群では，vinflunine 320 mg/m^2 を 3 週に 1 回，20 分かけて静脈内投与するか，ドセタキセル 75 mg/m^2 を 3 週に 1 回，1 時間かけて静脈内投与した。

(11)投与期間

被験者は，疾患進行，許容できない毒性，同意撤回又は治験担当医師による投与中止の決定まで治験薬の投与を継続した。疾患進行が最初に認められた後も，被験者が臨床的に安定した状態にある場合は，治験担当医師の判断で本薬の投与を継続可能とした。

(12)評価基準

本薬の有効性は，RECIST（第 1.1 版）に基づき，最初の 6 カ月間は 6 週ごと，その後の 6 カ月間は 12 週ごとに，治験担当医師が評価した。

安全性は，有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン，ECOG PS，妊娠検査，身体検査及び眼科検査にて評価した。

(13)統計手法

被験者数の設定

Cohort 1 には約 280 例（各群約 140 例）を組み入れる予定であった。最終解析は約 208 件の死亡イベントが発生した時点とし，その約 65%（約 136 件）の死亡イベントが発生した時点で実施した中間解析及び最終解析により，有意水準 5%（両側）でハザード比 0.65 を検出する検出力が 85%以上であった。

有効性

主要評価項目について，第一種の過誤確率を 5%（両側）に制御した。検定は全て両側有意水準 0.05 で実施し，95%信頼区間（CI）を示した。副次評価項目については，ファミリーワイズの第一種の過誤確率を 5%（両側）で強く制御した。また，副次評価項目には階層的検定法を用いた。PFS，ORR，膀胱癌症状悪化までの期間の順に検定し，O’Brien-Fleming 型の α 消費関数に基づき，主要評価項目と同じ有意水準で検定した。

OS の生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いて，各群の OS の分布を推定し，中央値及び 95% CI を記述した。層別ログランク検定を用いて，群間の OS 生存曲線を比較した。さらに，Cox 比例ハザードモデルに基づき，対照群に対する本薬のハザード比及びその 95% CI を算出した。層別因子は ECOG PS，腫瘍分布及び地域であったが，統計解析計画書で規定した層別因子の併合アルゴリズムを用いて解析した。PFS は主要評価項目と同じ方法を用いて解析した。ORR は層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定により解析した。膀胱癌の症状悪化までの期間の中央値を，Kaplan-

Meier 法を用いて推定した。ハザード比及びその 95% CI は，非層別 Cox 比例ハザードモデルにより推定した。

安全性

有害事象は，医薬品規制用語集（MedDRA）Version 24.1 に従ってコード化し，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）第 4.03 版を用いて重症度を判定した。有害事象の発現割合を要約し，死亡及び重篤な有害事象は一覧に示した。臨床検査値は，統計解析計画書で規定した基準値の範囲及び異常値を用いて要約し，被験者ごとの重症度のベースラインからの変化をシフトテーブルで示した。心電図は，パラメータ（心拍数，RR 間隔，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔及び補正 QTc 間隔）を経時的に要約した。ECOG PS は，規定された時点ごとに記述統計量を用いて要約した。

薬物動態

薬物動態データは，血漿中濃度が得られている全ての被験者について一覧を作成した。

2.7.6.12.2　結果

本項では，Cohort 1 の中間解析の結果を示す（データカットオフ日：2023 年 1 月 15 日）。

(1) 対象集団

Cohort 1 の中間解析は，155 例の死亡（情報分数約 75%）が認められた後に実施した。O'Brien-Fleming 型の α 消費関数に基づき，有効性の境界 p 値は 0.019（両側）と設定した。IDMC は，化学療法群に対する本薬群の優越性を示した中間解析の結果を踏まえ，Cohort 1 を中止し化学療法群の被験者を本薬群にクロスオーバーさせることを勧告した。

本試験（Cohort 1 及び Cohort 2 を含む）の分子学的適格性検査に関する同意説明文書に署名した被験者 8733 例のうち，8396 例から腫瘍検体を収集し，このうち 7293 例から結果が得られた。FGFR 陽性率（陽性例数／結果が得られた腫瘍検体の例数）は 16.6%であった。

Cohort 1 では，本薬群 136 例，化学療法群 130 例の計 266 例がランダム割付けされた。このうち，247 例（本薬群 135 例，化学療法群 112 例）には治験薬が投与されたが，本薬群の 1 例（医師の判断）及び化学療法群の 18 例（治療拒否 12 例，医師の判断 2 例，死亡 1 例，その他 3 例）には投与されなかった。

治験薬の投与を中止した被験者は計 208 例で，本薬群は 106/136 例（77.9%），化学療法群は 102/130 例（78.5%）であった。治験薬の投与中止の理由として最も多かったのは，両群とも疾患進行［本薬群 81/106 例（76.4%），化学療法群 62/102 例（60.8%）］で，次いで有害事象［本薬群 17/106 例（投与中止例の 16.0%），化学療法群 19/102 例（18.6%）］であった。

本薬群 136 例のうち，試験完了（死亡）は 77 例（56.6%），試験継続中は 57 例（41.9%），試験中止は 2 例（1.5%）であった。化学療法群 130 例のうち，試験完了（死亡）は 78 例（60.0%），試験継続中は 37 例（28.5%），試験中止は 15 例（11.5%）であった。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性，FGFR 遺伝子異常，並びに前治療としての全身療法歴は，群間で大きな差はなかった。フルスクリーニング時の年齢の中央値（範囲）は，67（32～86）歳で，被験者の大半は男性（71.4%），白人（54.1%），欧州からの参加者（60.9%）であった。

原発腫瘍部位別の被験者の割合は，上部尿路が 33.5%，下部尿路が 66.5%であった。内臓転移は 74.4%（肺 51.9%，肝臓 25.9%，骨 28.2%）に認められた。外科的切除不能又は転移性尿路上皮癌と診断されてから，本試験へのランダム割付けまでの期間の中央値（範囲）は，12.7（0.6～74.6）カ月であった。ベースライン時の ECOG PS は，0（42.9%），1（47.7%）又は 2（9.4%）であった。PD-L1 発現率の結果が得られた大部分の被験者（89.7%）では，PD-L1 の発現は低かった［combined positive score (CPS) <10］。

分子的適格基準を満たした遺伝子異常を有する被験者は 99.2%で，FGFR 遺伝子変異のみが 80.8%，FGFR 癒合遺伝子のみが 16.5%，遺伝子変異及び融合遺伝子の両方が 1.9%であった［2 例（各群 1 例）が，中央検査機関での検査結果に基づき Cohort 1 にランダム割付けされた後に偽陽性であることが判明した］。FGFR 遺伝子変異が認められた全ての被験者で，1 つ以上の FGFR3 遺伝子異常が認められたが，FGFR2 遺伝子異常は認められなかった。

2 ラインの前治療歴がある被験者は 66.2%で，1 ラインの前治療歴を有する被験者は 33.1%であった。ランダム化割付け時にウェブ自動応答システムの誤った割付けフローにより Cohort 1 に割り付けられた 3 例を除く全例が，治験実施計画書で規定された抗 PD-(L)1 抗体による前治療歴を有した。両群の半数以上の被験者（本薬群 55.9%，化学療法群 58.5%）が，二次療法としての抗 PD-(L)1 抗体の単剤投与歴を有した。89.1%の被験者が化学療法歴を有し，そのほとんど（87.6%）がプラチナ製剤ベースの化学療法であった。

ベースラインの患者報告アウトカムスコア（FACT-Bl，EQ-5D-5L 及び PGIS）は，群間で大きな差はなかった。

治験薬投与期間の中央値（範囲）は，本薬群（用量範囲：4～9 mg）で 146.0（5～1162）日，化学療法群 43.0（1～820）日であった。Cycle 1 Day 14 に血清リン濃度が 8.99 mg/dL（2.90 mmol/L）以下であった本薬群の 104 例（77.0%）が 9 mg に増量し，このうち 57 例（42.2%）が増量された 9 mg，又は開始用量 8 mg を維持した。

(2) 有効性

主要評価項目

全生存期間（OS）：データカットオフ時点の OS の中央値（95% CI）は，本薬群で 12.06（10.28～16.36）カ月で，化学療法群 7.79（6.54～11.07）カ月と比較して有意な延長が認められ，有効性の主要評価項目を達成した（ハザード比=0.64，95% CI: 0.47～0.88，p 値=0.0050）。この結果は，化学療法群と比較して本薬群で死亡リスクが 36%低下したことを示した。生存に関する追跡調査期間の中央値は 15.90 カ月であった。

主要解析で示された本薬の OS に対するベネフィットは，前治療ライン数別，抗 PD-(L)1 抗体による前治療別，前治療の種類別（プラチナ製剤をベースとした化学療法の有無，並びにシスプラチン及びカルボプラチンをベースとした化学療法），化学療法の種類別（ドセタキセル又は vinflunine），及び肝又は肺への転移の有無別によるサブグループ解析の結果でもおおむね一致していた。

副次評価項目

無増悪生存期間（PFS）（主要な副次評価項目）：データカットオフ時点で，PFS イベント例数は 191 例［本薬群 101 例（74.3%），化学療法剤群 90 例（69.2%）］であった。PFS の中央値

（95% CI）は，本薬群 5.55（4.40～5.65）カ月，化学療法剤群 2.73（1.81～3.68）カ月であり，本薬群で疾患進行又は死亡のリスクが 42.0%低下した［ハザード比（95% CI）：0.58（0.44～0.78）。事前に定めた両側境界 p 値（0.019）を下回り，本薬群で統計学的に有意な延長を示した［p=0.0002（非層別 Log-rank 検定）］。

奏効率（ORR）（主要な副次評価項目）：RECIST 第 1.1 版に基づく治験担当医師の判断による ORR は，化学療法群（11.5%）と比較して本薬群（45.6%）で統計学的に有意に高かった［相対リスク（95% CI）：3.94（2.37～6.57），両側 p<0.001］。この結果により，化学療法群と比較して本薬群で ORR が達成される確率は約 4 倍高いことが示された。

膀胱癌の症状悪化までの期間（主要な副次評価項目）：膀胱癌の症状悪化までの期間の中央値（95% CI）は，本薬群 1.5（0.82～2.83）カ月，化学療法群 2.8（1.51～5.32）カ月であり，群間に統計学的な有意差は認められなかった（ハザード比は 1.47（95% CI: 0.978～2.208，p=0.0642）。

奏効持続期間（DOR）：DOR の中央値（95% CI）は，本薬群 4.86（3.84～7.46）カ月，化学療法群 5.55（2.14～6.01）カ月であった。

健康関連 QoL（HRQoL）のベースラインからの変化：Mixed models for repeated measures 解析の結果，FACT-Bl により評価した HRQoL 及び EQ-5D-5L により評価した全般的な健康状態は，投与期間中維持され，群間差はほとんどなかった。

(3) 薬物動態

Cycle 1 Day 14 に本薬 8 mg を投与した被験者では，本薬の平均血漿中濃度は Cycle 1 Day 14 の投与後で 1458 ng/mL，Cycle 2 Day 1 の投与前で 986 ng/mL，投与 2～4 時間後で 1112 ng/mL であった。Cycle 1 Day 14 に本薬を 9 mg まで増量した被験者では，本薬の平均血漿中濃度は Cycle 1 Day 14 の投与後で 1225 ng/mL（検体採取時に本薬 9 mg を 1 回のみ投与），Cycle 2 Day 1 の投与前で 1414 ng/mL，投与 2～4 時間後で 1605 ng/mL であった。母集団解析及び本薬の血漿中濃度と血清リン濃度との関連を母集団薬物動態・薬力学解析で，血清リン濃度と有効性及び安全性との関連を曝露-反応解析で検討した。

(4) 安全性

有害事象：データカットオフ時点で，1 件以上の有害事象が本薬群 133 例（98.5%）及び化学療法群 109 例（97.3%）で認められた。治験薬と関連性ありと判断された有害事象が，大部分の被験者［本薬群 131 例（97.0%），化学療法群 97 例（86.6%）］で認められた。化学療法群と比較して本薬群で発現割合が 30%以上高かった有害事象は，高リン血症（本薬群 80.0%，化学療法群 0%）（以下，同順），下痢（62.2%，17.0%），口内炎（48.1%，12.5%）及び口内乾燥（39.3%，3.6%）であった。本薬群と比較して化学療法群で発現割合が 10%以上高かった有害事象は，無力症（14.8%，25.0%），好中球減少症（0%，19.6%）及び白血球減少症（0.7%，13.4%）であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象は，本薬群 85 例（63.0%）及び化学療法群 72 例（64.3%）で認められた。いずれかの群で発現割合が 8%以上であった Grade 3 又は 4 の有害事象は，好中球減少症（本薬群 0%，化学療法群 14.3%）（以下，同順），手掌・足底発赤知覚不全症候群（9.6%，0%），白血球減少症（0%，8.9%），口内炎（8.1%，1.8%）及び貧血（7.4%，8.0%）であった。

治験薬と関連のある有害事象は，本薬群 131 例（97.0%），化学療法群 97 例（86.6%）（以下，同順）で認められた。また，いずれかの群で発現割合が 70%以上であった治験薬と関連性のある主な有害事象（器官別大分類）は，胃腸障害（86.7%，54.5%），代謝および栄養障害（83.0%，21.4%）並びに皮膚および皮下組織障害（74.8%，30.4%）であった。

死亡：試験期間中の死亡は，本薬群 77 例（56.6%）及び化学療法群 78 例（60.0%）で認められた。いずれの群でも主な死因は疾患進行であった［本薬群 63 例（46.3%），化学療法群 63 例（48.5%）］。

死亡に至った有害事象：本薬群 6 例（4.4%）で死亡に至った有害事象（突然死 2 例，誤嚥性肺炎，壊死性肺炎，心肺停止及び腎不全各 1 例）が認められ，このうち 1 例（突然死）は本薬と関連性ありと判断された。化学療法群では 7 例（6.3%）で死亡に至った有害事象（敗血症性ショック及び有熱性骨髄無形成各 2 例，全身健康状態悪化，異型肺炎及び発熱性好中球減少症各 1 例）が認められ，このうち 6 例は治験薬（ドセタキセル又は vinflunine）と関連性ありと判断された。

重篤な有害事象：本薬群 56 例（41.5%）及び化学療法群 47 例（42.0%）で，重篤な有害事象が認められた。このうち本薬群 18 例（13.3%）及び化学療法群 27 例（24.1%）が，治験薬と関連性ありと判断された。いずれかの群で発現割合が 3%以上であった重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症（本薬群 0%，化学療法群 6.3%）（以下，同順），尿路感染（4.4%，1.8%），血尿（3.7%，0.9%）及び有熱性骨髄無形成（0%，3.6%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象：本薬群 19 例（14.1%）及び化学療法群 20 例（17.9%）で，治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。このうち本薬群 11 例（8.1%）及び化学療法群 15 例（13.4%）が治験薬と関連性ありと判断された。いずれかの群で発現割合が 2%以上であった投与中止に至った有害事象は，有熱性骨髄無形成（本薬群 0%，化学療法群 2.7%）であった。

治験薬の減量に至った有害事象：本薬群 93 例（68.9%）及び化学療法群 27 例（24.1%）で，治験薬の減量に至った有害事象が認められた。

治験薬の休薬に至った有害事象：本薬群 97 例（71.9%）及び化学療法群 35 例（31.3%）で，治験薬の休薬に至った有害事象が認められた。

特に注目すべき有害事象：FGFR 阻害薬のクラスエフェクトである中心性漿液性網膜症（基本語：網脈絡膜症，網膜色素上皮剥離，網膜下液，黄斑剥離，網膜症及び黄斑網膜色素上皮剥離を含む）は，特に注目すべき有害事象に特定されており，本薬群 23 例（17.0%）で認められたが，化学療法群では認められなかった。中心性漿液性網膜症で発現割合が 3%以上であった有害事象（基本語別）は，網脈絡膜症 8 例（5.9%），網膜色素上皮剥離 7 例（5.2%）及び網膜下液 5 例（3.7%）であった。Grade 3 の中心性漿液性網膜症は 3 例（2.2%）（網膜色素上皮剥離 2 例，黄斑網膜色素上皮剥離 1 例）で認められ，このうち 2 例は重篤な網膜色素上皮剥離であった。本薬の投与中止に至った網膜色素上皮剥離が 1 例（0.7%）に発現した。減量に至った中心性漿液性網膜症は，本薬群 15 例（11.1%）で認められ，このうち最も多かったのは網脈絡膜症 6 例（4.4%）及び網膜色素上皮剥離 4 例（3.0%）であった。また，休薬に至った中心性漿液性網膜症は本薬群 7 例（5.2%）で認められ，最も多かったのは網膜色素上皮剥離 3 例（2.2%）であった。Grade 1 又は 2 は 14.8%，Grade 3 は 2.2%，Grade 4 及び Grade 5（死亡）は認められなかった。

臨床的に重要な有害事象：FGFR 阻害薬のクラスエフェクトとして，眼毒性（中心性漿液性網膜症を除く），高リン血症，爪毒性，皮膚毒性及び消化管毒性に分類される有害事象が含まれた。臨床的に重要な有害事象は，本薬群で 125 例（92.6%）［高リン血症 108 例（80.0%），消化管毒性 98 例（72.6%）に，爪毒性 90 例（66.7%），皮膚毒性 74 例（54.8%），眼毒性（中心性漿液性網膜症を除く）57 例（42.2%）］で認められた。化学療法群では 33 例（29.5%）［消化管毒性 18 例（16.1%），皮膚毒性 14 例（12.5%），眼毒性（中心性漿液性網膜症を除く）及び爪毒性が各 6 例（各 5.4%）］で認められた。本薬群で認められた有害事象の大部分は，Grade 1 又は 2 であった。Grade 4 の高リン血症が 1 例で認められた。

2.7.6.12.3　結論

特定の FGFR 遺伝子異常を有する局所進行性で切除不能又は転移性尿路上皮癌を有し，抗 PD-(L)1 抗体の前治療により疾患進行した被験者では，本薬の投与により OS，PFS 及び ORR が統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。サブグループ解析では，前治療ライン数，抗 PD-(L)1 抗体による前治療ライン，プラチナ製剤ベースの化学療法による前治療，化学療法の種類（ドセタキセル又は vinflunine）及び肝臓又は肺転移の有無にかかわらず，臨床的に重要な全てのサブグループで，本薬の化学療法に対する OS，PFS 及び ORR での優越性が裏付けられた。

本試験では，用量調節した本薬の忍容性プロファイルは良好であった。本試験で認められた有害事象は，主に高リン血症，皮膚毒性，爪毒性，中心性漿液性網膜症及びその他の眼毒性，並びに消化管毒性であり，FGFR 阻害薬のクラスエフェクトと一致していた。治験薬と関連性がある有害事象のほとんどは重症度が低く，多くは生命を脅かすものではなかった。本薬の安全性プロファイルは化学療法と比較して良好であり，治験薬と関連性ありと判断された死亡に至った有害事象，重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は，化学療法群と比較して本薬群で少なかった。

Cohort 1 で得られた有効性及び安全性の結果から，特定の FGFR 遺伝子異常を有し，抗 PD-(L)1 抗体を含む全身療法の実施中又は実施後に疾患進行した局所進行性で切除不能又は転移性尿路上皮癌患者に対し，本薬の意義のある臨床的ベネフィット及び化学療法と比較して良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。

2.7.6.12.4　全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象

Cohort 1 の中間解析のデータカットオフ日（2023 年 1 月 15 日）までに認められた全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象［因果関係が「可能性小（Possible）」，「可能性大（Probable）」又は「ほぼ確実（Very Likely）」と評価された有害事象］を，それぞれ表 2.7.6.12-1 及び表 2.7.6.12-2 に示す。

表 2.7.6.12-1 全ての有害事象（安全性解析対象集団）

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
Analysis Set: Safety	135						112					
Subjects with 1 or more TEAEs	133 (98.5%)						109 (97.3%)					
System Organ Class Preferred Term												
胃腸障害	126 (93.3%)	40 (29.6%)	59 (43.7%)	26 (19.3%)	1 (0.7%)	0	71 (63.4%)	24 (21.4%)	36 (32.1%)	11 (9.8%)	0	0
下痢	84 (62.2%)	49 (36.3%)	31 (23.0%)	4 (3.0%)	0	0	19 (17.0%)	7 (6.3%)	9 (8.0%)	3 (2.7%)	0	0
口内炎	65 (48.1%)	22 (16.3%)	32 (23.7%)	11 (8.1%)	0	0	14 (12.5%)	4 (3.6%)	8 (7.1%)	2 (1.8%)	0	0
口内乾燥	53 (39.3%)	45 (33.3%)	8 (5.9%)	0	0	0	4 (3.6%)	4 (3.6%)	0	0	0	0
便秘	36 (26.7%)	24 (17.8%)	12 (8.9%)	0	0	0	31 (27.7%)	13 (11.6%)	16 (14.3%)	2 (1.8%)	0	0
悪心	20 (14.8%)	10 (7.4%)	8 (5.9%)	2 (1.5%)	0	0	27 (24.1%)	15 (13.4%)	10 (8.9%)	2 (1.8%)	0	0
嘔吐	13 (9.6%)	7 (5.2%)	4 (3.0%)	2 (1.5%)	0	0	16 (14.3%)	9 (8.0%)	4 (3.6%)	3 (2.7%)	0	0
腹痛	9 (6.7%)	5 (3.7%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	9 (8.0%)	2 (1.8%)	7 (6.3%)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	8 (5.9%)	5 (3.7%)	3 (2.2%)	0	0	0	4 (3.6%)	4 (3.6%)	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	7 (5.2%)	2 (1.5%)	4 (3.0%)	1 (0.7%)	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0
消化不良	6 (4.4%)	5 (3.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0
嚥下障害	5 (3.7%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0
口角口唇炎	5 (3.7%)	2 (1.5%)	3 (2.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	3 (2.2%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
口唇炎	3 (2.2%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔核	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
イレウス	2 (1.5%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
腹部膨満	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸炎	2 (1.5%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下腹部痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
歯痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
裂肛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門の炎症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
齲歯	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸膀胱瘻	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管運動障害	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼡径ヘルニア	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腸閉塞	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
口唇水疱	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
機械的イレウス	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
メレナ	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
吐き戻し	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
唾液腺結石	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小腸閉塞	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
亜イレウス	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
舌苔	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
舌潰瘍	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼓腸	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
食中毒	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
胃腸の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
吐血	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
口腔内痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
直腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
直腸出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	117 (86.7%)	50 (37.0%)	43 (31.9%)	20 (14.8%)	4 (3.0%)	0	38 (33.9%)	12 (10.7%)	15 (13.4%)	10 (8.9%)	1 (0.9%)	0
高リン血症	108 (80.0%)	70 (51.9%)	31 (23.0%)	6 (4.4%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	36 (26.7%)	18 (13.3%)	14 (10.4%)	4 (3.0%)	0	0	23 (20.5%)	10 (8.9%)	10 (8.9%)	3 (2.7%)	0	0
低ナトリウム血症	16 (11.9%)	3 (2.2%)	3 (2.2%)	7 (5.2%)	3 (2.2%)	0	4 (3.6%)	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
高カルシウム血症	9 (6.7%)	5 (3.7%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
高カリウム血症	8 (5.9%)	3 (2.2%)	5 (3.7%)	0	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0
低マグネシウム血症	8 (5.9%)	5 (3.7%)	3 (2.2%)	0	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
低リン血症	7 (5.2%)	5 (3.7%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
脱水	5 (3.7%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	0	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
低アルブミン血症	3 (2.2%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0	0	4 (3.6%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	0
栄養障害	3 (2.2%)	0	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0	2 (1.8%)	0	0	2 (1.8%)	0	0
細胞死	3 (2.2%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
低クロール血症	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
低カルシウム血症	2 (1.5%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
高血糖	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	4 (3.6%)	0	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0
低カリウム血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	4 (3.6%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0
アシドーシス	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
高脂血症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
体液貯留	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痛風	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高アルブミン血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高アミラーゼ血症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高クレアチニン血症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高尿酸血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
葉酸欠乏	0	0	0	0	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
糖尿病性代謝代償不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
多飲症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
２型糖尿病	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
ビタミンＤ欠乏	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	103 (76.3%)	25 (18.5%)	51 (37.8%)	27 (20.0%)	0	0	38 (33.9%)	24 (21.4%)	14 (12.5%)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	41 (30.4%)	6 (4.4%)	22 (16.3%)	13 (9.6%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
脱毛症	34 (25.2%)	29 (21.5%)	4 (3.0%)	1 (0.7%)	0	0	27 (24.1%)	16 (14.3%)	11 (9.8%)	0	0	0
皮膚乾燥	31 (23.0%)	23 (17.0%)	6 (4.4%)	2 (1.5%)	0	0	5 (4.5%)	4 (3.6%)	1 (0.9%)	0	0	0
爪甲剥離症	31 (23.0%)	9 (6.7%)	14 (10.4%)	8 (5.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
爪甲脱落症	28 (20.7%)	9 (6.7%)	17 (12.6%)	2 (1.5%)	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0
爪変色	24 (17.8%)	16 (11.9%)	7 (5.2%)	1 (0.7%)	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
爪の障害	19 (14.1%)	11 (8.1%)	6 (4.4%)	2 (1.5%)	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
爪ジストロフィー	11 (8.1%)	3 (2.2%)	5 (3.7%)	3 (2.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	7 (5.2%)	5 (3.7%)	2 (1.5%)	0	0	0	4 (3.6%)	4 (3.6%)	0	0	0	0
爪線状隆起	7 (5.2%)	3 (2.2%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
爪毒性	6 (4.4%)	0	6 (4.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	4 (3.0%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0
皮膚炎	4 (3.0%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
湿疹	4 (3.0%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
紅斑	4 (3.0%)	4 (3.0%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
皮膚潰瘍	4 (3.0%)	0	4 (3.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乾皮症	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
皮膚亀裂	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
爪痛	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪破損	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚毒性	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尋常性白斑	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
指尖皮膚炎	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
過剰肉芽組織	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過角化	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多毛症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪の不快感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚萎縮	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病性足病変	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
びまん性脱毛症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
斑状出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
皮下出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
皮膚色素過剰	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
皮膚硬結	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	75 (55.6%)	20 (14.8%)	32 (23.7%)	19 (14.1%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	33 (29.5%)	4 (3.6%)	7 (6.3%)	17 (15.2%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)
爪囲炎	16 (11.9%)	6 (4.4%)	9 (6.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	15 (11.1%)	3 (2.2%)	6 (4.4%)	6 (4.4%)	0	0	8 (7.1%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	3 (2.7%)	0	0
結膜炎	13 (9.6%)	5 (3.7%)	8 (5.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	12 (8.9%)	7 (5.2%)	4 (3.0%)	1 (0.7%)	0	0	5 (4.5%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
爪感染	7 (5.2%)	1 (0.7%)	5 (3.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	4 (3.0%)	0	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	0	3 (2.7%)	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	0	0
帯状疱疹	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	3 (2.7%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	0	0
腎盂腎炎	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	3 (2.7%)	0	0	3 (2.7%)	0	0
腹部感染	2 (1.5%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
蜂巣炎	2 (1.5%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
歯肉炎	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔真菌感染	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	2 (1.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0
感染	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
腎感染	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
敗血症	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
肛門膿瘍	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
菌血症	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カンジダ感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜膿瘍	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丹毒	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
真菌感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペス眼感染	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
クレブシエラ性菌血症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
下気道感染	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食道カンジダ症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎周囲膿瘍	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
壊死性肺炎	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0
急性腎盂腎炎	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
軟部組織感染	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ストーマ部感染	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
股部白癬	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足部白癬	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
シュードモナス性尿路感染	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性尿路感染	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷感染	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0	2 (1.8%)	0	0	0	0	2 (1.8%)
腹部敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)	0
異型肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
医療機器関連感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
大腸感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
モルガネラ感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
歯周炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
腹膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
シュードモナス感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
尿路カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
細菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
腸球菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
尿路性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)	0
外陰部炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	73 (54.1%)	33 (24.4%)	31 (23.0%)	7 (5.2%)	0	2 (1.5%)	74 (66.1%)	34 (30.4%)	23 (20.5%)	16 (14.3%)	0	1 (0.9%)
無力症	20 (14.8%)	6 (4.4%)	12 (8.9%)	2 (1.5%)	0	0	28 (25.0%)	9 (8.0%)	15 (13.4%)	4 (3.6%)	0	0
疲労	20 (14.8%)	12 (8.9%)	8 (5.9%)	0	0	0	21 (18.8%)	13 (11.6%)	4 (3.6%)	4 (3.6%)	0	0
発熱	20 (14.8%)	13 (9.6%)	6 (4.4%)	1 (0.7%)	0	0	14 (12.5%)	10 (8.9%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0
末梢性浮腫	8 (5.9%)	5 (3.7%)	3 (2.2%)	0	0	0	13 (11.6%)	7 (6.3%)	4 (3.6%)	2 (1.8%)	0	0
粘膜の炎症	7 (5.2%)	3 (2.2%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	0	3 (2.7%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	0	0
疼痛	4 (3.0%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
乾燥症	4 (3.0%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
全身健康状態悪化	2 (1.5%)	0	0	2 (1.5%)	0	0	5 (4.5%)	0	1 (0.9%)	3 (2.7%)	0	1 (0.9%)
悪寒	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
非心臓性胸痛	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
末梢腫脹	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
突然死	2 (1.5%)	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
浮腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	3 (2.7%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	0	0
胸痛	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
炎症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
腋窩痛	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性浮腫	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異常高熱	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注入部位小水疱	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
粘膜乾燥	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前癌状態	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
恥骨上痛	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	4 (3.6%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0	0
投与部位漏出	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
慢性炎症反応症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
早期満腹	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
冷感	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
歩行障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
高体温症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
注入部位刺激感	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
眼障害	71 (52.6%)	39 (28.9%)	26 (19.3%)	6 (4.4%)	0	0	7 (6.3%)	2 (1.8%)	5 (4.5%)	0	0	0
ドライアイ	23 (17.0%)	20 (14.8%)	3 (2.2%)	0	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0
霧視	12 (8.9%)	8 (5.9%)	4 (3.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
流涙増加	11 (8.1%)	9 (6.7%)	2 (1.5%)	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
角膜炎	8 (5.9%)	5 (3.7%)	3 (2.2%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
眼球乾燥症	8 (5.9%)	6 (4.4%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
網脈絡膜症	8 (5.9%)	5 (3.7%)	3 (2.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜色素上皮剥離	7 (5.2%)	3 (2.2%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
白内障	6 (4.4%)	4 (3.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
視力低下	6 (4.4%)	4 (3.0%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜下液	5 (3.7%)	4 (3.0%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	4 (3.0%)	4 (3.0%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
視力障害	4 (3.0%)	4 (3.0%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
眼痛	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼毒性	3 (2.2%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜充血	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜障害	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼刺激	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼そう痒症	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
緑内障	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄斑剥離	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
点状角膜炎	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜症	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視野欠損	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失明	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
核性白内障	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜びらん	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜刺激	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄斑網膜色素上皮剥離	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
複視	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼外反	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼球陥入	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
眼瞼紅斑	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼脂	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼の障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼機能障害	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼刺激	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼縁痂皮	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼下垂	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄斑変性	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄斑浮腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲の炎症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睫毛乱生	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
長睫毛症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
潰瘍性角膜炎	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼痙攣	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
強膜障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
臨床検査	66 (48.9%)	22 (16.3%)	30 (22.2%)	13 (9.6%)	1 (0.7%)	0	20 (17.9%)	13 (11.6%)	3 (2.7%)	4 (3.6%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	37 (27.4%)	24 (17.8%)	9 (6.7%)	4 (3.0%)	0	0	4 (3.6%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
体重減少	30 (22.2%)	12 (8.9%)	15 (11.1%)	3 (2.2%)	0	0	3 (2.7%)	3 (2.7%)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29 (21.5%)	21 (15.6%)	5 (3.7%)	3 (2.2%)	0	0	3 (2.7%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	0	0
血中クレアチニン増加	19 (14.1%)	8 (5.9%)	11 (8.1%)	0	0	0	7 (6.3%)	6 (5.4%)	1 (0.9%)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	14 (10.4%)	6 (4.4%)	5 (3.7%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	4 (3.6%)	3 (2.7%)	0	1 (0.9%)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (3.7%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	0	0
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
血中副甲状腺ホルモン増加	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中リン増加	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重増加	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
血中クレアチン増加	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス検査陽性	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
炎症マーカー上昇	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼科検査異常	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜機能検査異常	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
血中重炭酸塩減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
血中尿素増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
心電図肺性Ｐ波	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
神経系障害	51 (37.8%)	36 (26.7%)	13 (9.6%)	2 (1.5%)	0	0	39 (34.8%)	20 (17.9%)	14 (12.5%)	5 (4.5%)	0	0
味覚不全	37 (27.4%)	28 (20.7%)	8 (5.9%)	1 (0.7%)	0	0	8 (7.1%)	5 (4.5%)	3 (2.7%)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	5 (3.7%)	4 (3.0%)	1 (0.7%)	0	0	0	6 (5.4%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0
頭痛	4 (3.0%)	4 (3.0%)	0	0	0	0	7 (6.3%)	5 (4.5%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
味覚障害	4 (3.0%)	4 (3.0%)	0	0	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
浮動性めまい	3 (2.2%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0	0	6 (5.4%)	4 (3.6%)	2 (1.8%)	0	0	0
味覚消失	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
多発ニューロパチー	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
錯感覚	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	3 (2.7%)	3 (2.7%)	0	0	0	0
坐骨神経痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
平衡障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳血管障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
構語障害	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
視神経炎	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
麻痺	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣発作	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	5 (4.5%)	5 (4.5%)	0	0	0	0
失神	0	0	0	0	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0
脳虚血	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
異常感覚	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
肋間神経痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
神経毒性	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
迷走神経障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	45 (33.3%)	26 (19.3%)	16 (11.9%)	3 (2.2%)	0	0	31 (27.7%)	14 (12.5%)	13 (11.6%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0
鼻出血	17 (12.6%)	15 (11.1%)	2 (1.5%)	0	0	0	3 (2.7%)	3 (2.7%)	0	0	0	0
咳嗽	8 (5.9%)	8 (5.9%)	0	0	0	0	9 (8.0%)	5 (4.5%)	4 (3.6%)	0	0	0
呼吸困難	8 (5.9%)	1 (0.7%)	6 (4.4%)	1 (0.7%)	0	0	6 (5.4%)	2 (1.8%)	4 (3.6%)	0	0	0
鼻乾燥	5 (3.7%)	5 (3.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	3 (2.2%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
鼻閉	3 (2.2%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
発声障害	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
鼻の炎症	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭の炎症	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	4 (3.6%)	0	1 (0.9%)	3 (2.7%)	0	0
カタル	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
喀血	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
湿性咳嗽	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
誤嚥	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭出血	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺障害	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻痂皮	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸膜肥厚	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺腫瘤	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
扁桃肥大	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	3 (2.7%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	0	0
肺臓炎	0	0	0	0	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.8%)	0	0	0
過敏性肺臓炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
胸水	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)	0
筋骨格系および結合組織障害	44 (32.6%)	16 (11.9%)	21 (15.6%)	7 (5.2%)	0	0	35 (31.3%)	19 (17.0%)	11 (9.8%)	5 (4.5%)	0	0
関節痛	14 (10.4%)	6 (4.4%)	6 (4.4%)	2 (1.5%)	0	0	9 (8.0%)	5 (4.5%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0
背部痛	12 (8.9%)	5 (3.7%)	5 (3.7%)	2 (1.5%)	0	0	11 (9.8%)	6 (5.4%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	0	0
四肢痛	10 (7.4%)	2 (1.5%)	6 (4.4%)	2 (1.5%)	0	0	5 (4.5%)	4 (3.6%)	1 (0.9%)	0	0	0
筋肉痛	4 (3.0%)	4 (3.0%)	0	0	0	0	10 (8.9%)	5 (4.5%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	0	0
筋痙縮	4 (3.0%)	4 (3.0%)	0	0	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
骨痛	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.8%)	0	0	0
側腹部痛	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
滑液包炎	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚部痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0
肢径部痛	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
顎痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
関節炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋筋膜炎	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨炎	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性関節症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多発性関節炎	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
軟部組織壊死	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足変形	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
椎間板障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
変形性脊椎症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
腎および尿路障害	44 (32.6%)	22 (16.3%)	12 (8.9%)	9 (6.7%)	0	1 (0.7%)	23 (20.5%)	9 (8.0%)	9 (8.0%)	5 (4.5%)	0	0
血尿	16 (11.9%)	9 (6.7%)	4 (3.0%)	3 (2.2%)	0	0	10 (8.9%)	5 (4.5%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	0	0
急性腎障害	9 (6.7%)	3 (2.2%)	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
排尿困難	6 (4.4%)	6 (4.4%)	0	0	0	0	4 (3.6%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0	0

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
尿閉	5 (3.7%)	1 (0.7%)	4 (3.0%)	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
腎機能障害	4 (3.0%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎不全	3 (2.2%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
着色尿	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
水腎症	2 (1.5%)	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿失禁	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	3 (2.7%)	3 (2.7%)	0	0	0	0
尿路閉塞	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
膀胱充血	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱穿孔	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性腎臓病	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎仙痛	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	0	4 (3.6%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0	0
尿意切迫	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
多尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
尿道出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
膀胱皮膚瘻	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	42 (31.1%)	14 (10.4%)	17 (12.6%)	11 (8.1%)	0	0	59 (52.7%)	7 (6.3%)	15 (13.4%)	15 (13.4%)	19 (17.0%)	3 (2.7%)
貧血	35 (25.9%)	10 (7.4%)	15 (11.1%)	10 (7.4%)	0	0	36 (32.1%)	8 (7.1%)	19 (17.0%)	9 (8.0%)	0	0
血小板減少症	3 (2.2%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0	0	6 (5.4%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	0	1 (0.9%)	0
リンパ球減少症	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	2 (1.5%)	0	0	4 (3.6%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	0
白血球減少症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	15 (13.4%)	4 (3.6%)	1 (0.9%)	7 (6.3%)	3 (2.7%)	0
白血球増加症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.8%)	0	0	0
好酸球減少症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
著明な白血球増多	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
腎性貧血	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	0	0	22 (19.6%)	1 (0.9%)	5 (4.5%)	3 (2.7%)	13 (11.6%)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	0	9 (8.0%)	0	1 (0.9%)	4 (3.6%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)
有熱性骨髄無形成	0	0	0	0	0	0	4 (3.6%)	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.8%)
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
骨髄抑制	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)	0
血小板増加症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
血管障害	14 (10.4%)	4 (3.0%)	5 (3.7%)	5 (3.7%)	0	0	11 (9.8%)	3 (2.7%)	5 (4.5%)	3 (2.7%)	0	0

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
低血圧	6 (4.4%)	2 (1.5%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
深部静脈血栓症	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
高血圧	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	3 (2.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
起立性低血圧	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
乾性壊疽	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢壊死	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
潮紅	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ浮腫	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性虚血	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血管石灰化	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓症	0	0	0	0	0	0	3 (2.7%)	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	0
血管炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	14 (10.4%)	2 (1.5%)	10 (7.4%)	2 (1.5%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
骨盤痛	3 (2.2%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腟出血	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
良性前立腺肥大症	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰嚢皮膚炎	2 (1.5%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
陰嚢紅斑	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
亀頭包皮炎	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房痛	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖器痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟灼熱感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟の炎症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	13 (9.6%)	9 (6.7%)	4 (3.0%)	0	0	0	14 (12.5%)	7 (6.3%)	5 (4.5%)	2 (1.8%)	0	0
不眠症	5 (3.7%)	3 (2.2%)	2 (1.5%)	0	0	0	8 (7.1%)	6 (5.4%)	2 (1.8%)	0	0	0
不安	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	3 (2.7%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	0	0
うつ病	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
錯乱状態	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
譫妄	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
気分変化	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
感情的苦悩	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食事および食物恐怖症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	12 (8.9%)	6 (4.4%)	5 (3.7%)	1 (0.7%)	0	0	6 (5.4%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0
肋骨骨折	3 (2.2%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
尿路ストーマ合併症	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
圧迫骨折	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面損傷	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
転倒	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨折	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手骨折	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭部損傷	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜損傷	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢損傷	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投薬過誤	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ワクチン接種合併症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
仙骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
股関節部骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
爪損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
耳および迷路障害	12 (8.9%)	7 (5.2%)	4 (3.0%)	1 (0.7%)	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
回転性めまい	5 (3.7%)	2 (1.5%)	3 (2.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
聴力低下	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
耳閉	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭位性回転性めまい	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	11 (8.1%)	6 (4.4%)	3 (2.2%)	2 (1.5%)	0	0	3 (2.7%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	0	0
肝細胞融解	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
肝機能異常	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胆嚢炎	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
胆汁うっ滞	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
急性肝不全	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝病変	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	11 (8.1%)	9 (6.7%)	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0
副甲状腺機能亢進症	7 (5.2%)	7 (5.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
甲状腺機能低下症	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
副甲状腺機能低下症	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
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）	9 (6.7%)	2 (1.5%)	4 (3.0%)	3 (2.2%)	0	0	5 (4.5%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	0
癌疼痛	3 (2.2%)	0	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍疼痛	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	0	0
膀胱癌	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱新生物	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂漏性角化症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
肝臓血管腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
心臓障害	8 (5.9%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	5 (4.5%)	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0
心房細動	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
急性冠動脈症候群	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心停止	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
心タンポナーデ	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
心肺停止	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0
期外収縮	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
心室性不整脈	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
狭心症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
心不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
慢性心不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)	0
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0
陰嚢水瘤	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
包茎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
形成不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
免疫系障害	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
過敏症	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
カテーテル留置	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0

Key: AE = adverse event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity is used. If a subject has missing toxicity for a specific adverse event, the subject is only counted in the total column for that adverse event. Adverse events are coded using MedDRA Version 24.1.

[TSFAE02A.RTF] [PROD/JNJ-42756493/BLC3001/DBR_IA2/RE_C1_UNBLIND/TSFAE02A.SAS] 17APR2023, 09:33

Confidential

表 2.7.6.12-2 治験薬と関連性がある有害事象（安全性解析対象集団）

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
Analysis Set: Safety	135						112					
Subjects with 1 or more drug-related TEAEs	131 (97.0%)						97 (86.6%)					
System Organ Class Preferred Term												
胃腸障害	117 (86.7%)	44 (32.6%)	53 (39.3%)	20 (14.8%)	0	0	61 (54.5%)	24 (21.4%)	28 (25.0%)	9 (8.0%)	0	0
下痢	74 (54.8%)	43 (31.9%)	27 (20.0%)	4 (3.0%)	0	0	12 (10.7%)	3 (2.7%)	6 (5.4%)	3 (2.7%)	0	0
口内炎	62 (45.9%)	20 (14.8%)	31 (23.0%)	11 (8.1%)	0	0	13 (11.6%)	4 (3.6%)	7 (6.3%)	2 (1.8%)	0	0
口内乾燥	52 (38.5%)	44 (32.6%)	8 (5.9%)	0	0	0	3 (2.7%)	3 (2.7%)	0	0	0	0
悪心	14 (10.4%)	6 (4.4%)	7 (5.2%)	1 (0.7%)	0	0	22 (19.6%)	12 (10.7%)	8 (7.1%)	2 (1.8%)	0	0
便秘	12 (8.9%)	8 (5.9%)	4 (3.0%)	0	0	0	21 (18.8%)	9 (8.0%)	10 (8.9%)	2 (1.8%)	0	0
嘔吐	9 (6.7%)	4 (3.0%)	3 (2.2%)	2 (1.5%)	0	0	15 (13.4%)	8 (7.1%)	4 (3.6%)	3 (2.7%)	0	0
口腔内潰瘍形成	7 (5.2%)	2 (1.5%)	4 (3.0%)	1 (0.7%)	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0
腹痛	5 (3.7%)	4 (3.0%)	1 (0.7%)	0	0	0	5 (4.5%)	1 (0.9%)	4 (3.6%)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	5 (3.7%)	2 (1.5%)	3 (2.2%)	0	0	0	3 (2.7%)	3 (2.7%)	0	0	0	0
消化不良	5 (3.7%)	4 (3.0%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0
口角口唇炎	5 (3.7%)	2 (1.5%)	3 (2.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	3 (2.2%)	0	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
口唇炎	3 (2.2%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
アフタ性潰瘍	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
大腸炎	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔核	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌苔	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
鼓腸	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
胃腸の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	112 (83.0%)	59 (43.7%)	37 (27.4%)	15 (11.1%)	1 (0.7%)	0	24 (21.4%)	8 (7.1%)	10 (8.9%)	5 (4.5%)	1 (0.9%)	0
高リン血症	106 (78.5%)	70 (51.9%)	29 (21.5%)	6 (4.4%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	28 (20.7%)	15 (11.1%)	10 (7.4%)	3 (2.2%)	0	0	20 (17.9%)	8 (7.1%)	9 (8.0%)	3 (2.7%)	0	0
低ナトリウム血症	8 (5.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	6 (4.4%)	0	0	3 (2.7%)	2 (1.8%)	0	0	1 (0.9%)	0
高カルシウム血症	4 (3.0%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	4 (3.0%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	3 (2.2%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
脱水	2 (1.5%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
栄養障害	2 (1.5%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
細胞死	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低リン血症	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
高アルブミン血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高アミラーゼ血症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高クレアチニン血症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低クロール血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0
高血糖	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
高脂血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	101 (74.8%)	25 (18.5%)	51 (37.8%)	25 (18.5%)	0	0	34 (30.4%)	23 (20.5%)	11 (9.8%)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	41 (30.4%)	6 (4.4%)	22 (16.3%)	13 (9.6%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
脱毛症	32 (23.7%)	27 (20.0%)	4 (3.0%)	1 (0.7%)	0	0	24 (21.4%)	15 (13.4%)	9 (8.0%)	0	0	0
爪甲剥離症	31 (23.0%)	9 (6.7%)	14 (10.4%)	8 (5.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
皮膚乾燥	30 (22.2%)	22 (16.3%)	6 (4.4%)	2 (1.5%)	0	0	4 (3.6%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0	0
爪甲脱落症	27 (20.0%)	8 (5.9%)	17 (12.6%)	2 (1.5%)	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0
爪変色	24 (17.8%)	16 (11.9%)	7 (5.2%)	1 (0.7%)	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0
爪の障害	18 (13.3%)	10 (7.4%)	6 (4.4%)	2 (1.5%)	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
爪ジストロフィー	11 (8.1%)	3 (2.2%)	5 (3.7%)	3 (2.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	6 (4.4%)	5 (3.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	4 (3.6%)	4 (3.6%)	0	0	0	0
爪線状隆起	6 (4.4%)	2 (1.5%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
爪毒性	6 (4.4%)	0	6 (4.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	4 (3.0%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
皮膚潰瘍	3 (2.2%)	0	3 (2.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乾皮症	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0
皮膚炎	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
紅斑	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
皮膚亀裂	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
爪痛	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪破損	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚毒性	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
指尖皮膚炎	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
過剰肉芽組織	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過角化	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多毛症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪の不快感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚萎縮	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尋常性白斑	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
びまん性脱毛症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
斑状出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
皮膚色素過剰	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
眼障害	64 (47.4%)	35 (25.9%)	23 (17.0%)	6 (4.4%)	0	0	7 (6.3%)	2 (1.8%)	5 (4.5%)	0	0	0
ドライアイ	22 (16.3%)	19 (14.1%)	3 (2.2%)	0	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0
霧視	11 (8.1%)	7 (5.2%)	4 (3.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
流涙増加	9 (6.7%)	8 (5.9%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
網脈絡膜症	8 (5.9%)	5 (3.7%)	3 (2.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼球乾燥症	7 (5.2%)	5 (3.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
網膜色素上皮剥離	7 (5.2%)	3 (2.2%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜炎	6 (4.4%)	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視力低下	6 (4.4%)	4 (3.0%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
視力障害	4 (3.0%)	4 (3.0%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
眼瞼炎	4 (3.0%)	4 (3.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜下液	4 (3.0%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼毒性	3 (2.2%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白内障	2 (1.5%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
結膜充血	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜障害	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼刺激	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼痛	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼そう痒症	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄斑剥離	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜症	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視野欠損	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜刺激	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄斑網膜色素上皮剥離	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼球陥入	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼紅斑	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼脂	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼の障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼縁痂皮	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼下垂	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄斑変性	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲の炎症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
点状角膜炎	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睫毛乱生	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
潰瘍性角膜炎	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼痙攣	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
臨床検査	48 (35.6%)	20 (14.8%)	19 (14.1%)	8 (5.9%)	1 (0.7%)	0	11 (9.8%)	9 (8.0%)	0	2 (1.8%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29 (21.5%)	18 (13.3%)	7 (5.2%)	4 (3.0%)	0	0	3 (2.7%)	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25 (18.5%)	18 (13.3%)	5 (3.7%)	2 (1.5%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
体重減少	14 (10.4%)	4 (3.0%)	10 (7.4%)	0	0	0	3 (2.7%)	3 (2.7%)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (7.4%)	3 (2.2%)	4 (3.0%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	6 (4.4%)	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0	0	4 (3.6%)	4 (3.6%)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.2%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0
血中副甲状腺ホルモン増加	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中リン増加	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチン増加	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼科検査異常	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜機能検査異常	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中尿素増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	43 (31.9%)	22 (16.3%)	18 (13.3%)	2 (1.5%)	0	1 (0.7%)	52 (46.4%)	25 (22.3%)	18 (16.1%)	9 (8.0%)	0	0
疲労	18 (13.3%)	12 (8.9%)	6 (4.4%)	0	0	0	17 (15.2%)	10 (8.9%)	3 (2.7%)	4 (3.6%)	0	0
無力症	11 (8.1%)	4 (3.0%)	6 (4.4%)	1 (0.7%)	0	0	21 (18.8%)	8 (7.1%)	11 (9.8%)	2 (1.8%)	0	0
粘膜の炎症	6 (4.4%)	2 (1.5%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
乾燥症	4 (3.0%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	3 (2.2%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0	0	7 (6.3%)	7 (6.3%)	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	7 (6.3%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0
胸痛	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
異常高熱	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
粘膜乾燥	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
突然死	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	3 (2.7%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	0	0
全身健康状態悪化	0	0	0	0	0	0	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
慢性炎症反応症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
早期満腹	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
冷感	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
高体温症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
注入部位刺激感	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
神経系障害	41 (30.4%)	29 (21.5%)	11 (8.1%)	1 (0.7%)	0	0	32 (28.6%)	19 (17.0%)	9 (8.0%)	4 (3.6%)	0	0
味覚不全	34 (25.2%)	25 (18.5%)	8 (5.9%)	1 (0.7%)	0	0	7 (6.3%)	4 (3.6%)	3 (2.7%)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	4 (3.0%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	0	0	6 (5.4%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0
味覚障害	4 (3.0%)	4 (3.0%)	0	0	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
浮動性めまい	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	6 (5.4%)	4 (3.6%)	2 (1.8%)	0	0	0
味覚消失	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多発ニューロパチー	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	4 (3.6%)	3 (2.7%)	0	1 (0.9%)	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	4 (3.6%)	4 (3.6%)	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
失神	0	0	0	0	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0
異常感覚	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
感染症および寄生虫症	36 (26.7%)	11 (8.1%)	21 (15.6%)	4 (3.0%)	0	0	12 (10.7%)	3 (2.7%)	3 (2.7%)	3 (2.7%)	0	3 (2.7%)
爪囲炎	16 (11.9%)	6 (4.4%)	9 (6.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪感染	7 (5.2%)	1 (0.7%)	5 (3.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	6 (4.4%)	1 (0.7%)	5 (3.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔真菌感染	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
限局性感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食道カンジダ症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
軟部組織感染	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
股部白癬	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0	2 (1.8%)	0	0	0	0	2 (1.8%)

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
異型肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
尿路カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
細菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
腸球菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
外陰部炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (15.6%)	14 (10.4%)	6 (4.4%)	1 (0.7%)	0	0	16 (14.3%)	7 (6.3%)	7 (6.3%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0
鼻出血	12 (8.9%)	11 (8.1%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
鼻乾燥	5 (3.7%)	5 (3.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	3 (2.2%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	4 (3.6%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	0	0	0
発声障害	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻の炎症	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭の炎症	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻痂皮	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0	0	4 (3.6%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0	0
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0
肺臓炎	0	0	0	0	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.8%)	0	0	0
胸水	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	20 (14.8%)	10 (7.4%)	5 (3.7%)	5 (3.7%)	0	0	53 (47.3%)	6 (5.4%)	13 (11.6%)	13 (11.6%)	18 (16.1%)	3 (2.7%)
貧血	16 (11.9%)	8 (5.9%)	4 (3.0%)	4 (3.0%)	0	0	31 (27.7%)	6 (5.4%)	18 (16.1%)	7 (6.3%)	0	0
血小板減少症	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	6 (5.4%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	0	1 (0.9%)	0
リンパ球減少症	2 (1.5%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	3 (2.7%)	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	0
好酸球減少症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	0	0	21 (18.8%)	1 (0.9%)	5 (4.5%)	3 (2.7%)	12 (10.7%)	0
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	13 (11.6%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	6 (5.4%)	3 (2.7%)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	0	9 (8.0%)	0	1 (0.9%)	4 (3.6%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
有熱性骨髄無形成	0	0	0	0	0	0	3 (2.7%)	0	0	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
著明な白血球増多	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
白血球増加症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
骨髄抑制	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)	0
血小板増加症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	20 (14.8%)	10 (7.4%)	8 (5.9%)	2 (1.5%)	0	0	18 (16.1%)	11 (9.8%)	6 (5.4%)	1 (0.9%)	0	0
四肢痛	7 (5.2%)	2 (1.5%)	4 (3.0%)	1 (0.7%)	0	0	3 (2.7%)	3 (2.7%)	0	0	0	0
関節痛	5 (3.7%)	2 (1.5%)	3 (2.2%)	0	0	0	4 (3.6%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0
筋肉痛	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0	0	0	8 (7.1%)	4 (3.6%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0
筋痙縮	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
顎痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
関節炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液包炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨炎	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多発性関節炎	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
軟部組織壊死	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
頚部痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	8 (5.9%)	2 (1.5%)	5 (3.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
陰嚢皮膚炎	2 (1.5%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
陰嚢紅斑	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
亀頭包皮炎	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖器痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨盤痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腟出血	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟の炎症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	7 (5.2%)	4 (3.0%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0	4 (3.6%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	0
急性腎障害	3 (2.2%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
血尿	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
尿閉	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
腎不全	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
内分泌障害	7 (5.2%)	6 (4.4%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副甲状腺機能亢進症	5 (3.7%)	5 (3.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副甲状腺機能低下症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	6 (4.4%)	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
肝細胞融解	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝病変	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
血管障害	5 (3.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)	0	0	4 (3.6%)	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0
低血圧	3 (2.2%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
乾性壊疽	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢壊死	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血管石灰化	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓症	0	0	0	0	0	0	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
耳および迷路障害	4 (3.0%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
回転性めまい	3 (2.2%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
精神障害	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0
不眠症	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
気分変化	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
心臓障害	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0
徐脈	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性心不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)	0
頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
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 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0
脂漏性角化症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Chemotherapy					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
肝臓血管腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
腫瘍疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
形成不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
過敏症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
爪損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0

Key: AE = adverse event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity is used. If a subject has missing toxicity for a specific adverse event, the subject is only counted in the total column for that adverse event. Adverse events are coded using MedDRA Version 24.1.

[TSFAE06A.RTF] [PROD/JNJ-42756493/BLC3001/DBR_IA2/RE_C1_UNBLIND/TSFAE06A.SAS] 17APR2023, 09:33

2.7.6.13　国際共同第 3 相試験（42756493BLC3001 Cohort 2，評価資料：5.3.5.1.2-1）

本項では，Cohort 2 の結果を記載する。

2.7.6.13.1　計画

(1) 治験の標題

特定の FGFR 遺伝子異常を有する進行性尿路上皮癌被験者を対象にエルダフィチニブとドセタキセル若しくは vinflunine 又はペムブロリズマブとを比較する第 3 相試験

(2) 治験実施医療機関

168 施設（24 カ国／地域：オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ブラジル，カナダ，中国，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，日本，オランダ，ポーランド，ポルトガル，ロシア，韓国，スペイン，台湾，トルコ，ウクライナ，英国，米国）

(3) 治験実施期間

試験全体：2018 年 4 月 26 日（最初の被験者のフルスクリーニングに対する同意取得日）～継続中

Cohort 2：2018 年 4 月 26 日（最初の被験者のフルスクリーニングに対する同意取得日）～2023 年 1 月 15 日（Cohort 2 の最終解析データカットオフ日）

(4) 開発の相

第 3 相

(5) 目的

主要目的

特定の線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）遺伝子異常を有し，1 種類以上の抗プログラム細胞死（リガンド）1［PD-(L)1］抗体を含む 1 又は 2 ラインの前治療後（Cohort 1），あるいは抗 PD-(L)1 抗体を含まない 1 ラインの前治療後（Cohort 2）に疾患進行した進行性尿路上皮癌患者を対象に，エルダフィチニブ（以下，本薬）と化学療法又はペムブロリズマブの有効性を比較評価する。

以下の 2 つの Cohort を対象に，主要評価項目である全生存期間（OS）を評価した。

Cohort 1：抗 PD-(L)1 抗体の投与歴がある被験者を対象に，本薬と化学療法（ドセタキセル又は vinflunine）を比較

Cohort 2：抗 PD-(L)1 抗体の投与歴がない被験者を対象に，本薬とペムブロリズマブを比較

副次目的

- 本薬を投与した被験者と化学療法又はペムブロリズマブを投与した被験者について，以下の項目を比較評価する。
  - 無増悪生存期間（PFS）
  - 奏効率（ORR）
  - 健康関連 quality of life（HRQoL）

- 奏効持続期間（DOR）
- 安全性プロファイル

・ 本薬の母集団薬物動態を評価する。

評価項目

・ 主要評価項目：

- 全生存期間（OS）で，ランダム割付けした日から被験者の死亡日までの期間

・ 副次評価項目：

- PFS：ランダム割付けした日から治験担当医師が「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）第 1.1 版」に基づく疾患進行［又は CR からの再発］と判定した日又は死亡日のいずれか早い方までの期間
- ORR：RECIST 第 1.1 版に基づく治験担当医師の判定による CR 又は PR を達成した被験者の割合
- DOR：奏効が認められた被験者で，最初に奏効が記録された日から疾患進行（又は試験中に CR を達成した被験者では再発）のエビデンスが最初に記録された日，又は死亡日のいずれか早い方までの期間
- 患者報告アウトカム：Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder Cancer（FACT-Bl），European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels（EQ-5D-5L），及び Patient-Global Impression of Severity（PGIS）により評価した HRQoL のベースラインからの変化量並びに膀胱癌の症状悪化までの期間（FACT-Bl の 3 項目の膀胱癌症状スコアがベースラインから事前に定義した閾値を超えて初めて悪化するまでの期間）
- 安全性：有害事象，臨床検査値，心電図，バイタルサイン，眼科検査，身体所見の収集。
- 経口クリアランス，血漿中濃度-時間曲線下面積（及び必要な場合かつデータがある場合には他のパラメータ）を，母集団アプローチを用いて推定する。

(6) 治験方法

42756493BLC3001 試験（以下，本試験）は，ランダム化，非盲検，実薬対照，多施設共同の国際共同第 3 相試験である。本試験の Cohort 2 では，特定の FGFR 遺伝子異常を有する進行性尿路上皮癌患者のうち，抗 PD-(L)1 抗体を含まない 1 ラインの前治療の実施中又は実施後に疾患進行した患者を対象とし，本薬とペムブロリズマブを比較評価した。

被験者の登録数が約 60 例以上となった時点，その後は 6 カ月ごとに独立データモニタリング委員会（IDMC）が安全性データをレビューした。IDMC は事前に各 Cohort で 1 回規定した中間解析での安全性及び有効性データもレビューした。

スクリーニング期は，分子学的スクリーニング及びフルスクリーニングで構成された。フルスクリーニング期は，治験薬の初回投与 30 日前に開始した。地域（北アメリカ vs EU vs その他の地域），Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）（0 又は 1 vs 2），腫

瘍分布（肺，肝臓又は骨への内臓転移：あり vs なし）を層別因子とし，被験者を本薬群又はペムブロリズマブ群に 1：1 の比でランダム割付けした。治験薬の投与期間は，ランダム割付け後から，疾患進行，許容できない毒性の発現，同意撤回又は治験担当医師による投与中止までとした。投与終了後の追跡調査期間は，投与終了時の来院から，被験者の死亡，同意撤回，追跡不能又は試験終了のいずれか早い時点までとした。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 350 例（各群約 175 例）

解析時：Intent-to-treat 及び安全性解析対象集団の被験者数を下表に示す。

Cohort 2 Data Sets Analyzed

	Erdafitinib	Pembrolizumab	Total
Intent-to-treat population	175	176	351
Safety population	173	173	346

NOTE: Intent-to-treat population includes all randomized subjects.
NOTE: Safety population includes all randomized subjects who received at least 1 dose of study drug.

(8) 診断及び主な組入れ基準

特定の FGFR 遺伝子異常を有し，1 ラインの前治療（全身療法）の実施中又は実施後に疾患進行した局所進行性で切除不能又は転移性尿路上皮癌を有する成人（18 歳以上）患者。

主な組入れ基準：

- 組織学的に尿路上皮の移行上皮癌が確認されること。
- 転移性又は外科的切除不能な尿路上皮癌であること。
- ランダム割付け前に疾患進行（治療の変更を要する進行と定義）の記録が確認されること。
- 抗 PD-(L)1 抗体での治療歴がなく，全身治療歴は 1 ラインのみの患者。
- 中央検査機関でのスクリーニング，若しくは Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA）認証又は地域の同等の検査機関で実施した治験実施医療機関の過去の検査結果（組織又は血液）により分子学的適格性を判断した。各地域の次世代シーケンシング法，ダイレクトデジタルカウント法，又はキアゲン Therascreen FGFR Rotor-Gene Q (RGQ) reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) 検査により，適切な分子学的適格性基準を満たした患者。
- 腫瘍に以下の遺伝子異常を 1 つ以上有する患者。
  - 融合遺伝子：FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1
  - FGFR3 遺伝子変異：R248C, S249C, G370C, Y373C
- ECOG PS が Grade 0，1 又は 2 の患者。

(9) 被験薬，用量及び投与方法

本薬は経口投与用の錠剤で，21 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回投与した。本薬群にランダム割付けされた被験者に，Cycle 1 Day 1 から Day 14 まで本薬 8 mg を 1 日 1 回投与した。Cycle 1 Day 14 の血清中リン濃度が 8.99 mg/dL（2.90 mmol/L）以下の被験者は用量を 9 mg への増量を可とした。

(10)対照薬，用量及び投与方法

ペムブロリズマブ 200 mg を 3 週に 1 回，30 分かけて静脈内投与した。

(11)投与期間

被験者は，疾患進行，許容できない毒性，同意撤回又は治験担当医師による投与中止の決定まで治験薬の投与を継続した。疾患進行が最初に認められた後も，被験者が臨床的に安定した状態にある場合は，治験担当医師の判断で本薬又はペムブロリズマブの投与を継続可能とした。

(12)評価基準

本薬の有効性は RECIST 第 1.1 版に基づき，最初の 6 カ月間は 6 週ごと，その後の 6 カ月間は 12 週ごとに，治験担当医師が評価した。

安全性は，有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン，ECOG PS，妊娠検査，身体所見及び眼科検査にて評価した。

(13)統計手法

被験者数の設定

Cohort 2 には約 350 例（各群約 175 例）を組み入れる予定であった。最終解析は約 264 件の死亡イベントが発生した時点とし，その約 65%（約 172 件）の死亡イベントが発生した時点で中間解析を実施した。中間及び最終解析により，有意水準 5%（両側）でハザード比 0.69 を検出する検出力が 85%以上であった。

有効性

主要評価項目について，第一種の過誤確率を 5%（両側）に制御した。検定は全て両側有意水準 0.05 で実施し，95%信頼区間（CI）を示した。副次評価項目については，階層的検定アプローチを用いて，検定の順序を PFS，ORR，膀胱癌症状悪化までの期間とし，ファミリーワイズの第一種の過誤確率を 5%（両側）で強く制御した。主要帰無仮説及びそれ以前の全ての副次的帰無仮説が棄却された場合に限り，各 Cohort 内で副次的帰無仮説を検定する。中間解析及び最終解析のいずれでも，O'Brien-Fleming 型の α 消費関数に基づき，主要評価項目と同じ有意水準で検定した。

OS の生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いて，各群の OS の分布を推定し，中央値及び 95% CI を記述した。層別ログランク検定を用いて，群間の OS 生存曲線を比較した。さらに，Cox 比例ハザードモデルに基づき，対照群に対する本薬のハザード比及びその 95% CI を算出した。層別因子は ECOG PS，腫瘍分布及び地域であったが，統計解析計画書で規定した層別因子の併合アルゴリズムを用いて解析した。PFS は主要評価項目と同じ方法を用いて解析した。ORR は層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定により解析した。膀胱癌の症状悪化までの期間の中央値を，Kaplan-

Meier 法を用いて推定した。ハザード比及びその 95% CI は，非層別 Cox 比例ハザードモデルにより推定した。

安全性

有害事象は，医薬品規制用語集（MedDRA）Version 24.1 に従ってコード化し，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）第 4.03 版を用いて重症度を判定した。有害事象の発現割合を要約し，死亡及び重篤な有害事象は一覧に示した。臨床検査値は，統計解析計画書で規定した基準値の範囲及び異常値を用いて要約し，被験者ごとの重症度のベースラインからの変化をシフトテーブルで示した。心電図は，パラメータ（心拍数，RR 間隔，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔及び補正 QT 間隔）を経時的に要約した。ECOG PS は，規定された時点ごとに記述統計量を用いて要約した。

薬物動態

薬物動態データは，血漿中濃度が得られている全ての被験者について一覧を作成した。

2.7.6.13.2　結果

本項では，Cohort 2 の最終解析の結果を示す（データカットオフ日：2023 年 1 月 15 日）。

(1) 対象集団

本試験（Cohort 1 及び Cohort 2 を含む）の分子学的適格性検査に関する同意説明文書に署名した被験者 8733 例のうち，8396 例から腫瘍検体が得られ，このうち 7293 例から結果が得られた。FGFR 陽性率（陽性例数／結果が得られた腫瘍検体の例数）は 16.6%であった。

Cohort 2 では，351 例（本薬群 175 例，ペムブロリズマブ群 176 例）がランダム割付けされ，このうちいずれの群も 173 例が治験薬を投与された。

治験薬の投与を中止した被験者は計 324 例で，本薬群 164 例（93.7%），ペムブロリズマブ群 160 例（90.9%）であった。両群とも治験薬の投与中止の理由として最も多かったのは疾患進行［本薬群 125 例（投与中止例の 76.2%）及びペムブロリズマブ群 130 例（投与中止例の 81.3%）］で，次いで有害事象［本薬群 35 例（投与中止例の 21.3%）及びペムブロリズマブ群 18 例（投与中止例の 11.3%）］であった。

本薬群 175 例のうち，試験完了（死亡）は 136 例（77.7%），試験継続中は 31 例（17.7%），試験中止は 8 例（4.6%）であった。ペムブロリズマブ群 176 例のうち，試験完了（死亡）は 121 例（68.8%），試験継続中は 53 例（30.1%），試験中止は 2 例（1.1%）であった。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性，FGFR 遺伝子異常，並びに前治療としての全身療法歴は，群間でおおむね同様であった。フルスクリーニング時の年齢の中央値（範囲）は，68.0（31～87）歳で，被験者の大半は男性（78.1%），白人（58.7%），欧州からの参加者（67.5%）であった。

移行上皮癌を有した被験者は 92.9%で，組織学的異型を部分的に（全体の 50%未満）有していた被験者は 7.1%であった。原発腫瘍部位別の被験者の割合は，上部尿路が 24.6%，下部尿路が 75.4%であった。内臓転移は 71.5%（肺 45.6%，肝臓 23.9%，骨 29.9%）に認められた。外科的切除不能又は転移性尿路上皮癌と診断されてから，本試験へのランダム割付けまでの期間の中央値（範囲）は 7.75（0.1～147.3）カ月であった。ベースラインの ECOG PS は 0（51.3%），1

（42.2%）又は 2（6.6%）であった。PD-L1 発現率の結果が得られた大部分の被験者（90.6%）では，PD-L1 の発現は少なかった［combined positive score (CPS) <10］。

Cohort 2 で認められた FGFR 遺伝子異常は，群間でおおむね同様であった。分子学的適格基準を満たし遺伝子異常を有していた被験者の割合は，FGFR 遺伝子変異のみ 80.9%，FGFR 融合遺伝子のみ 17.1%，遺伝子変異及び融合遺伝子の両方 2.0%であった。FGFR2 遺伝子異常（FGFR2-BICC1）及び FGFR3 遺伝子異常を有する 1 例を除き，いずれも FGFR3 遺伝子異常のみを有する被験者であった。

被験者の 99.4%が化学療法歴を有したが，本薬群の 2 例は全身化学療法歴がなかった。また，抗 PD-(L)1 抗体の前治療歴を有した 2 例が，Cohort 2 に誤って組み入れられた。

ベースラインの FACT-Bl，EQ-5D-5L 及び PGIS スコアは，群間で大きな差はなかった。

治験薬投与期間の中央値（範囲）は，本薬群（用量範囲：4～9 mg）で 140.0（4～1322）日，ペムブロリズマブ群で 106.0（1～1536）日であった。Cycle 1 Day 14 に血清リン濃度が 8.99 mg/dL（2.90 mmol/L）以下であった本薬群の 142 例（82.1%）が 9 mg に増量し，このうち 92 例（53.2%）が 9 mg，又は開始用量の 8 mg を維持した。また，本薬群 68 例（39.3%）で 8 mg 未満への減量が報告された。

(2) 有効性

主要評価項目

全生存期間（OS）：Cohort 2 では，OS に関して本薬のペムブロリズマブに対する優越性は示されなかったため，主要目的を達成しなかった。

データカットオフ時点の OS の中央値（95% CI）は，本薬群 10.9（9.2～12.6）カ月，ペムブロリズマブ群 11.1（9.7～13.6）カ月であった。OS 中央値に群間で統計学的に有意な差は認められなかったが，ランダム割付け後最初の 11 カ月間は，ペムブロリズマブ群と比較して本薬群で OS に対するベネフィットを示す傾向が認められた。11 カ月超では，ペムブロリズマブ群で OS に対するベネフィットを示す傾向が認められた。その結果，ハザード比（95% CI）は 1.18（0.92～1.51）で，ペムブロリズマブ群が数値的に良好であった（両側 p 値=0.1819）。OS の追跡調査期間の中央値は両群で同程度であり，本薬群 34.76 カ月，ペムブロリズマブ群 31.05 カ月であった。

主要解析で群間に統計学的な有意差が認められなかったため，主な副次評価項目（PFS，ORR，膀胱癌症状悪化までの期間）は検定を行わなかった。

副次評価項目

無増悪生存期間（PFS）（主要な副次評価項目）：PFS の中央値（95% CI）は，本薬群 4.4（4.1～5.5）カ月，ペムブロリズマブ群 2.7（1.6～3.0）カ月であった。ハザード比（95% CI）は 0.88（0.70～1.10）であり，疾患進行又は死亡のリスクはペムブロリズマブ群と比較して本薬群で 12.0%低下した（名目両側 p 値=0.2595）。

奏効率（ORR）（主要な副次評価項目）：RECIST 第 1.1 版に基づく治験担当医師の判断による ORR は，本薬群 40.0%，ペムブロリズマブ群 21.6%であった。奏効を達成する確率は，ペムブロリズマブ群と比較して本薬群で 85.0%高いことが示された［相対リスク（95% CI）：1.85（1.32～2.59），名目両側 p 値<0.001）。

膀胱癌の症状悪化までの期間（主要な副次評価項目）：膀胱癌の症状悪化までの期間の中央値（95% CI）は，本薬群で 2.1（1.41～3.48）カ月，ペムブロリズマブ群で 2.1（1.38～4.17）カ月であった［ハザード比（95% CI）：1.01（0.75～1.36，名目両側 p 値=0.94）］。なお，疾患進行が認められた又は死亡した被験者は，これらの解析で打ち切りとされた。
奏効持続期間（DOR）：DOR の中央値（95% CI）は，本薬群 4.3（3.7～6.9）カ月，ペムブロリズマブ群 14.4（7.4～27.8）カ月であった。
健康関連 QoL（HRQoL）のベースラインからの変化：Mixed models for repeated measures 解析の結果，FACT-BI により評価した HRQoL，及び EQ-5D-5L により評価した全体的な健康状態は，投与期間中おおむね維持され，経時的な変化及び群間差は小さかった。

(3) 薬物動態

Cycle 1 Day 14 に本薬 8 mg から漸増又は減量を行わなかった被験者では，Cycle 1 Day 14 の投与後の本薬の平均血漿中濃度は 1466 ng/mL であった（1 例が Cycle 1 Day 14 の投与前に減量した）。Cycle 2 Day 1 の投与前は 1179 ng/mL，Cycle 2 Day 1 の投与 2～4 時間後は 1360 ng/mL であった。Cycle 1 Day 14 に本薬を 9 mg に増量した被験者では，Cycle 1 Day 14 の投与後の平均血漿中濃度は 1190 ng/mL であった（検体採取時に本薬 9 mg を 1 回のみ投与）。Cycle 2 Day 1 の投与前は 1229 ng/mL，Cycle 2 Day 1 の投与 2～4 時間後は 1402 ng/mL であった。母集団解析及び本薬の血漿中濃度と血清リン濃度との関連を母集団薬物動態・薬力学解析で，血清リン濃度と有効性及び安全性との関連を曝露-反応解析で検討した。

(4) 安全性

有害事象：データカットオフ時点で，1 件以上の有害事象が本薬群 173 例（100.0%），ペムブロリズマブ群 167 例（96.5%）で認められた。

最も多くみられた有害事象を器官別大分類でみると，胃腸障害（本薬群 93.1%，ペムブロリズマブ群 54.3%）（以下，同順），代謝および栄養障害（88.4%，33.5%），皮膚および皮下組織障害（74.0%，28.9%）及び一般・全身障害および投与部位の状態（58.4%，51.4%）であった。

本薬群でペムブロリズマブ群と比較して発現割合が 30%以上高かった有害事象は，高リン血症（77.5%，1.2%），下痢（53.2%，13.9%），口内炎（47.4%，3.5%）及び口内乾燥（36.4%，4.6%）であった。さらに，鼻出血，低ナトリウム血症，体重減少及び血中クレアチニン増加などについても，本薬群で発現割合が高かった。本薬群と比較してペムブロリズマブ群で発現割合が 10%以上高かった有害事象は，甲状腺機能低下症のみであった（0%，11.0%）。

Grade 3 又は 4 の有害事象は，本薬群 112 例（64.7%）及びペムブロリズマブ群 88 例（50.9%）で認められた。いずれかの群で発現割合が 8%以上であった Grade 3 又は 4 の有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群（9.2%，0%），口内炎（9.2%，0%），低ナトリウム血症（8.1%，0.6%）及び貧血（2.9%，8.7%）であった。

治験薬と関連性のある有害事象は，本薬群 169 例（97.7%），ペムブロリズマブ群 105 例（60.7%）（以下，同順）で認められた。また，いずれかの群で発現割合が 70%以上であった治験薬と関連性のある主な有害事象（器官別大分類）は，胃腸障害（84.4%，19.7%），代謝および栄養障害（78.6%，6.4%）並びに皮膚および皮下組織障害（70.5%，20.2%）であった。治験薬と

関連性のある Grade 3 又は 4 の有害事象は，本薬群 75 例（43.4%），ペムブロリズマブ群 21 例（12.1%）であった。

死亡：試験期間中の死亡は，本薬群 136 例（77.7%）及びペムブロリズマブ群 121 例（68.8%）で認められた。いずれの群も主な死因は疾患進行であった［本薬群 117 例（66.9%），ペムブロリズマブ群 97 例（55.1%）］。

死亡に至った有害事象：ペムブロリズマブ群（12 例，6.9%）と比較し本薬群（5 例，2.9%）で，死亡に至った有害事象は少なかった。死亡に至った有害事象のうち，本薬群で本薬と関連性ありと判断された有害事象はなかった。ペムブロリズマブ群では死亡に至った有害事象のうち，3 例（1.7%）がペムブロリズマブとの関連性ありと判断された。

重篤な有害事象：本薬群 69 例（39.9%）及びペムブロリズマブ群 80 例（46.2%）で，重篤な有害事象が認められた。このうち，本薬群 23 例（13.3%）及びペムブロリズマブ群 18 例（10.4%）が治験薬と関連性ありと判断された。最も多くみられた重篤な有害事象（器官別大分類）は，胃腸障害（本薬群 12.1%，ペムブロリズマブ群 5.2%）（以下，同順），感染症および寄生虫症（11.6%，12.7%）及び腎および尿路障害（8.7%，11.6%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象：本薬群 33 例（19.1%）及びペムブロリズマブ群 19 例（11.0%）で治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。このうち本薬群 26 例（15.0%）及びペムブロリズマブ群 8 例（4.6%）（以下，同順）が治験薬と関連性ありと判断された。最も多くみられたられた投与中止に至った有害事象（器官別大分類）は，胃腸障害（6.4%，1.2%）及び眼障害（5.2%，0%）であった。

治験薬の減量に至った有害事象：本薬群 98 例（56.6%）で治験薬の減量に至った有害事象が認められた。ペムブロリズマブは，添付文書で減量が推奨されていないため，減量に至った有害事象は認められなかった。

治験薬の休薬に至った有害事象：本薬群 125 例（72.3%）及びペムブロリズマブ群 57 例（32.9%）で治験薬の休薬に至った有害事象が認められた。

特に注目すべき有害事象：FGFR 阻害薬のクラスエフェクトである中心性漿液性網膜症（基本語：網脈絡膜症，網膜色素上皮剥離，網膜下液，黄斑剥離，網膜症及び黄斑網膜色素上皮剥離を含む）は，特に注目すべき有害事象として特定されており，本薬群の 39 例（22.5%）で認められたが，ペムブロリズマブ群では認められなかった。中心性漿液性網膜症とされる有害事象の大半は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の網膜色素上皮剥離が 2 例（1.2%）に発現したが，中心性漿液性網膜症による失明（Grade 4）は認められなかった。また，重篤な中心性漿液性網膜症が 3 例（1.7%）で認められた。投与中止に至った中心性漿液性網膜症は 7 例（4.0%），減量に至った中心性漿液性網膜症は 25 例（14.5%），休薬に至った中心性漿液性網膜症は 18 例（10.4%）であった。データカットオフ時点で，ほとんどの被験者で中心性漿液性網膜症は回復していた。

臨床的に重要な有害事象： FGFR 阻害薬のクラスエフェクトとして，眼毒性（中心性漿液性網膜症以外），高リン血症，爪毒性，皮膚毒性及び消化管毒性に分類される有害事象が含まれた。臨床的に重要な有害事象は，本薬群 164 例（94.8%）［高リン血症 134 例（77.5%），胃腸障害 117 例（67.6%），爪毒性 102 例（59.0%），皮膚毒性 94 例（54.3%）及び眼障害（中心性漿液性網膜症以外）66 例（38.2%）］で認められた。これらの有害事象のほとんどは Grade 1 又は 2 であ

り，重篤な有害事象は少なく（4.0%），Grade 4 の有害事象は下痢 1 例のみであった。本薬の臨床的に重要な有害事象が認められた被験者のほとんどは，本薬の投与を継続した。

2.7.6.13.3　結論

Cohort 2 の本薬の有効性の結果では，特定の FGFR 遺伝子異常を有する局所進行性の切除不能又は転移性尿路上皮癌を有し，抗 PD-(L)1 抗体を含まない 1 ラインの前治療（大部分がプラチナ製剤ベースの化学療法による前治療）後に疾患進行が認められた患者で，本薬の臨床活性が示された。しかしながら，OS に関しては，本薬のペムブロリズマブに対する優越性は示されなかったため，Cohort 2 の主要目的は達成されなかった。OS の中央値は，本薬群は 10.9 カ月，ペムブロリズマブ群は 11.1 カ月，ハザード比が 1.18（95% CI: 0.92～1.51）で，ペムブロリズマブによるベネフィットが示された。両群を比較すると，DOR はペムブロリズマブ群で本薬群より長かったものの，ORR 及び PFS の中央値は本薬群でより大きな改善が示された。

過去の尿路上皮癌についての報告では，FGFR 遺伝子異常の Luminal 1 サブタイプは，低 T 細胞浸潤腫瘍に豊富に含まれることが示されていたため，FGFR3 遺伝子変異又は FGFR2 融合遺伝子を有する転移性尿路上皮癌患者での抗 PD-(L)1 抗体の臨床活性は限定的であると想定された。ペムブロリズマブの OS の中央値は，統計モデリング，文献からのデータ（非選択 FGFR 集団）及び海外第 2 相 42756493BLC2001 試験（以下，BLC2001 試験）から得られた予備的データ（選択的 FGFR 集団）を用いて，過去には 7.24 カ月と仮定されていた。一方，本薬の OS の中央値は，統計モデリングから得られた結果及び BLC2001 試験から得られた予備的データ（選択的 FGFR 集団）を用いて，10.5 ヵ月と仮定されていた。これらの仮定を本試験の Cohort 2 の症例数推定のベースとした。

PD-L1 の発現と FGFR 遺伝子異常との逆相関を示した過去の報告と一致して，Cohort 2 に登録されたほとんどの被験者（90.9%）で PD-L1 の発現率が低かった。特定の FGFR 遺伝子異常を有する進行性尿路上皮癌患者では，PD-L1 の発現率が低いことが Cohort 2 で確認された。しかしながら，この低い PD-L1 発現は，過去に仮定された FGFR 遺伝子異常を有する患者集団でのペムブロリズマブの転帰不良とは関連しなかった。Cohort 2 で示されたペムブロリズマブの有効性［OS の中央値（95% CI）：11.1（9.7～13.6）カ月］は，過去に推定された OS の中央値 7.24 カ月より良好であり，KEYNOTE-045 試験などの特定の FGFR 遺伝子異常の有無を問わない被験者に関する過去の報告と同様であった。本薬群については，Cohort 2 で示された OS の中央値（95% CI）は 10.9（9.2～12.6）カ月で，過去に推定された OS の中央値 10.5 カ月と一致していた。

本薬は用量調節を行うことにより，免疫療法［抗 PD-(L)1 薬，ペムブロリズマブ］と比較して管理可能な忍容性プロファイルを示した。最も多かった死因は，いずれの群でも疾患進行であった。治験薬と関連性ありと判断された Grade 3 又は 4 の有害事象，及び投与中止に至った有害事象はペムブロリズマブ群と比較して本薬群で多く認められたが，本薬群で治験薬と関連性ありと判断された有害事象は休薬又は減量により管理可能であり，多くは生命を脅かすものではなかった。重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は，本薬群と比較してペムブロリズマブ群で多く認められた。本薬と関連性のある有害事象は主に高リン血症，皮膚毒性，爪毒性，中心性漿液性網膜症及びその他の眼毒性，並びに消化管毒性であり，FGFR 阻害薬のクラスエフェクトと一致

していた。ペムブロリズマブの忍容性プロファイルは，既知の安全性プロファイルと一致していた。

本薬は有効性の主要評価項目である OS について，抗 PD-1 抗体であるペムブロリズマブと比較して優越性を示さなかったものの，ORR 及び PFS でペムブロリズマブ群と比較して大きな改善を示すなど臨床的なベネフィットは示した。Cohort 2 の安全性の結果から，特定の FGFR 遺伝子異常を有する局所進行性で切除不能又は転移性尿路上皮癌患者に対する本薬の忍容性は良好で，管理可能な安全性プロファイルが示された。

2.7.6.13.4　全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象

Cohort 2 の最終解析のデータカットオフ日（2023 年 1 月 15 日）までに認められた全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象［因果関係が「可能性小（Possible）」，「可能性大（Probable）」又は「ほぼ確実（Very Likely）」と評価された有害事象］を，それぞれ表 2.7.6.13-1 及び表 2.7.6.13-2 に示す。

表 2.7.6.13-1 全ての有害事象（安全性解析対象集団）

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
Analysis Set: Safety	173						173					
Subjects with 1 or more TEAEs	173 (100.0%)						167 (96.5%)					
System Organ Class Preferred Term												
胃腸障害	161 (93.1%)	54 (31.2%)	69 (39.9%)	32 (18.5%)	4 (2.3%)	2 (1.2%)	94 (54.3%)	49 (28.3%)	34 (19.7%)	11 (6.4%)	0	0
下痢	92 (53.2%)	59 (34.1%)	25 (14.5%)	7 (4.0%)	1 (0.6%)	0	24 (13.9%)	18 (10.4%)	6 (3.5%)	0	0	0
口内炎	82 (47.4%)	32 (18.5%)	34 (19.7%)	16 (9.2%)	0	0	6 (3.5%)	5 (2.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
口内乾燥	63 (36.4%)	48 (27.7%)	14 (8.1%)	1 (0.6%)	0	0	8 (4.6%)	6 (3.5%)	2 (1.2%)	0	0	0
便秘	40 (23.1%)	21 (12.1%)	18 (10.4%)	1 (0.6%)	0	0	37 (21.4%)	22 (12.7%)	13 (7.5%)	2 (1.2%)	0	0
悪心	28 (16.2%)	17 (9.8%)	9 (5.2%)	2 (1.2%)	0	0	18 (10.4%)	12 (6.9%)	6 (3.5%)	0	0	0
嘔吐	25 (14.5%)	15 (8.7%)	8 (4.6%)	2 (1.2%)	0	0	8 (4.6%)	6 (3.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
腹痛	21 (12.1%)	11 (6.4%)	7 (4.0%)	3 (1.7%)	0	0	10 (5.8%)	3 (1.7%)	6 (3.5%)	1 (0.6%)	0	0
消化不良	12 (6.9%)	10 (5.8%)	2 (1.2%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
上腹部痛	11 (6.4%)	6 (3.5%)	5 (2.9%)	0	0	0	5 (2.9%)	5 (2.9%)	0	0	0	0
腸閉塞	10 (5.8%)	1 (0.6%)	4 (2.3%)	5 (2.9%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
痔核	6 (3.5%)	5 (2.9%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	6 (3.5%)	4 (2.3%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	4 (2.3%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (1.7%)	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0
口腔内潰瘍形成	4 (2.3%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
イレウス	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
唾液欠乏	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
歯肉痛	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
肛門の炎症	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸炎	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼓腸	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
舌炎	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇乾燥	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内痛	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
糞塊	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
嚥下痛	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
直腸出血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
下腹部痛	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
肛門失禁	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
腹水	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
齲歯	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
下部消化管出血	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
亜イレウス	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
歯痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
裂肛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口角口唇炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門直腸不快感	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔灼熱感症候群	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇のひび割れ	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯嚢胞	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
細菌叢異常	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
びらん性食道炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸の炎症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化器痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管穿孔	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
歯肉萎縮	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸管虚血	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
腸管穿孔	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
大腸穿孔	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇出血	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
弛緩歯	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔知覚不全	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
直腸しぶり	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小腸閉塞	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
舌浮腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臍ヘルニア	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上部消化管出血	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	4 (2.3%)	4 (2.3%)	0	0	0	0
十二指腸胃逆流	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
胃出血	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	0	2 (1.2%)	0	0
胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0
結腸尿道瘻	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
横隔膜ヘルニア	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
胃障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
びらん性胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
胃腸管閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
メレナ	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
膵萎縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
肛門周囲痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
直腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
代謝および栄養障害	153 (88.4%)	68 (39.3%)	58 (33.5%)	24 (13.9%)	3 (1.7%)	0	58 (33.5%)	23 (13.3%)	18 (10.4%)	14 (8.1%)	3 (1.7%)	0
高リン血症	134 (77.5%)	99 (57.2%)	34 (19.7%)	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
食欲減退	59 (34.1%)	29 (16.8%)	25 (14.5%)	5 (2.9%)	0	0	21 (12.1%)	11 (6.4%)	8 (4.6%)	2 (1.2%)	0	0
低ナトリウム血症	24 (13.9%)	8 (4.6%)	2 (1.2%)	12 (6.9%)	2 (1.2%)	0	4 (2.3%)	3 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)	0
高カリウム血症	13 (7.5%)	3 (1.7%)	7 (4.0%)	3 (1.7%)	0	0	7 (4.0%)	4 (2.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
低アルブミン血症	9 (5.2%)	5 (2.9%)	4 (2.3%)	0	0	0	4 (2.3%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0
高カルシウム血症	7 (4.0%)	6 (3.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	9 (5.2%)	2 (1.2%)	3 (1.7%)	4 (2.3%)	0	0
低リン血症	6 (3.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	4 (2.3%)	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0
低カリウム血症	6 (3.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
細胞死	5 (2.9%)	4 (2.3%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
低カルシウム血症	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0	4 (2.3%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0
悪液質	3 (1.7%)	0	3 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血糖	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	6 (3.5%)	4 (2.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
低マグネシウム血症	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	5 (2.9%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
高トリグリセリド血症	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
低クロール血症	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
ビタミンD欠乏	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
鉄欠乏	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝性アシドーシス	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
高尿酸血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	4 (2.3%)	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0
脱水	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	3 (1.7%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0
高マグネシウム血症	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
アシドーシス	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高アミラーゼ血症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高クレアチニン血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ビタミン欠乏症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
食物渇望	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
耐糖能障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
過小食	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
低蛋白血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
低尿酸血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
２型糖尿病	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
皮膚および皮下組織障害	128 (74.0%)	37 (21.4%)	54 (31.2%)	36 (20.8%)	0	0	50 (28.9%)	31 (17.9%)	16 (9.2%)	3 (1.7%)	0	0
皮膚乾燥	43 (24.9%)	31 (17.9%)	9 (5.2%)	3 (1.7%)	0	0	9 (5.2%)	9 (5.2%)	0	0	0	0
爪甲剥離症	42 (24.3%)	10 (5.8%)	22 (12.7%)	10 (5.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	38 (22.0%)	11 (6.4%)	11 (6.4%)	16 (9.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
脱毛症	31 (17.9%)	16 (9.2%)	13 (7.5%)	2 (1.2%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
爪変色	29 (16.8%)	15 (8.7%)	10 (5.8%)	4 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪ジストロフィー	20 (11.6%)	7 (4.0%)	10 (5.8%)	3 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪甲脱落症	15 (8.7%)	3 (1.7%)	8 (4.6%)	4 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪の障害	11 (6.4%)	6 (3.5%)	4 (2.3%)	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
過角化	9 (5.2%)	3 (1.7%)	6 (3.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乾皮症	9 (5.2%)	8 (4.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	7 (4.0%)	4 (2.3%)	3 (1.7%)	0	0	0	24 (13.9%)	17 (9.8%)	6 (3.5%)	1 (0.6%)	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
爪毒性	7 (4.0%)	0	5 (2.9%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪痛	7 (4.0%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	7 (4.0%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	6 (3.5%)	5 (2.9%)	1 (0.6%)	0	0	0	14 (8.1%)	10 (5.8%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0
紅斑	6 (3.5%)	3 (1.7%)	0	2 (1.2%)	0	0	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0
皮膚亀裂	6 (3.5%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	4 (2.3%)	4 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
皮膚病変	4 (2.3%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
皮膚炎	3 (1.7%)	0	0	3 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
水疱	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
接触皮膚炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
水疱性皮膚炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚毒性	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
血管皮膚炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚血管炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
指尖皮膚炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
指紋消失	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
毛髪変色	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手皮膚炎	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
男性型多毛症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪床出血	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪床障害	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪線状隆起	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手掌紅斑	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
掌蹠角皮症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足底紅斑	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痂皮	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
敏感肌	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚萎縮	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
皮膚脆弱性	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚のべとつき感	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管性紫斑病	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄色爪症候群	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
乾癬様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
毛孔性扁平苔癬	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
斑	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
爪乾癬	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
寝汗	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
乾癬	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
膿疱性乾癬	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
斑状皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
小水疱性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	101 (58.4%)	51 (29.5%)	31 (17.9%)	16 (9.2%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	89 (51.4%)	46 (26.6%)	26 (15.0%)	14 (8.1%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)
無力症	48 (27.7%)	25 (14.5%)	15 (8.7%)	8 (4.6%)	0	0	38 (22.0%)	23 (13.3%)	10 (5.8%)	5 (2.9%)	0	0
疲労	29 (16.8%)	12 (6.9%)	12 (6.9%)	4 (2.3%)	1 (0.6%)	0	25 (14.5%)	15 (8.7%)	5 (2.9%)	5 (2.9%)	0	0
末梢性浮腫	15 (8.7%)	10 (5.8%)	5 (2.9%)	0	0	0	19 (11.0%)	13 (7.5%)	6 (3.5%)	0	0	0
発熱	12 (6.9%)	10 (5.8%)	2 (1.2%)	0	0	0	22 (12.7%)	13 (7.5%)	9 (5.2%)	0	0	0
乾燥症	7 (4.0%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
全身健康状態悪化	6 (3.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	5 (2.9%)	0	0	4 (2.3%)	0	1 (0.6%)
粘膜の炎症	4 (2.3%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	0
胸痛	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
疼痛	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
高体温症	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
炎症	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	5 (2.9%)	2 (1.2%)	3 (1.7%)	0	0	0
冷感	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
全身性浮腫	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
多臓器機能不全症候群	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
嚢胞	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬剤離脱症候群	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異形成	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体温変動感	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性浮腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
粘膜乾燥	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
恥骨上痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	0
歩行障害	0	0	0	0	0	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
活動状態低下	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
カテーテル留置部位関連反応	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
状態悪化	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
熱感	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
医療機器使用部位そう痒感	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
分泌物分泌	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
眼障害	86 (49.7%)	48 (27.7%)	33 (19.1%)	5 (2.9%)	0	0	9 (5.2%)	7 (4.0%)	2 (1.2%)	0	0	0
ドライアイ	22 (12.7%)	18 (10.4%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
流涙増加	17 (9.8%)	13 (7.5%)	4 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網脈絡膜症	12 (6.9%)	5 (2.9%)	7 (4.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視	10 (5.8%)	8 (4.6%)	2 (1.2%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
眼球乾燥症	9 (5.2%)	8 (4.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
網膜色素上皮剥離	9 (5.2%)	3 (1.7%)	4 (2.3%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
視力障害	8 (4.6%)	7 (4.0%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
白内障	7 (4.0%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
角膜炎	7 (4.0%)	0	5 (2.9%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
視力低下	6 (3.5%)	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
網膜症	5 (2.9%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	4 (2.3%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
点状角膜炎	4 (2.3%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜剥離	4 (2.3%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼毒性	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
漿液性網膜剥離	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜下液	3 (1.7%)	0	3 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼そう痒症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
閉塞隅角緑内障	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無水晶体眼	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼精疲労	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
片側失明	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜充血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜刺激	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜浸潤	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜白斑	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
後天性涙道狭窄	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄斑網膜色素上皮剥離	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病網膜症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
複視	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上強膜炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼紅斑	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼脂	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼刺激	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼球浮腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼機能障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
緑内障	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
光輪視	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄斑色素沈着	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄斑症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
マイボーム腺機能不全	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変視症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
非感染性結膜炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視神経乳頭浮腫	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
羞明	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜変性	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
網膜肥厚	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜血管障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜下高反射滲出液	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
長睫毛症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ぶどう膜炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視野欠損	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子体剥離	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼血腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
老視	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
網膜裂孔	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
臨床検査	80 (46.2%)	38 (22.0%)	31 (17.9%)	11 (6.4%)	0	0	52 (30.1%)	26 (15.0%)	19 (11.0%)	7 (4.0%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28 (16.2%)	19 (11.0%)	7 (4.0%)	2 (1.2%)	0	0	14 (8.1%)	7 (4.0%)	3 (1.7%)	4 (2.3%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28 (16.2%)	18 (10.4%)	7 (4.0%)	3 (1.7%)	0	0	13 (7.5%)	8 (4.6%)	5 (2.9%)	0	0	0
体重減少	28 (16.2%)	8 (4.6%)	16 (9.2%)	4 (2.3%)	0	0	7 (4.0%)	3 (1.7%)	4 (2.3%)	0	0	0
血中クレアチニン増加	27 (15.6%)	17 (9.8%)	10 (5.8%)	0	0	0	13 (7.5%)	5 (2.9%)	7 (4.0%)	1 (0.6%)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	17 (9.8%)	7 (4.0%)	8 (4.6%)	2 (1.2%)	0	0	8 (4.6%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	3 (1.7%)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (4.0%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
血中副甲状腺ホルモン増加	4 (2.3%)	4 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
体重増加	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
血中アルブミン減少	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
血中カルシウム増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中リン増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ナトリウム増加	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図Ｔ波逆転	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国際標準比増加	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
リパーゼ増加	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼科検査異常	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿量減少	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	0	0	0	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
血中重炭酸塩減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
血中ブドウ糖変動	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
血中ナトリウム減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
血中尿素増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
プロカルシトニン増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
赤血球数増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
トロポニンＩ増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
尿潜血	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
尿沈渣陽性	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
尿検査異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	78 (45.1%)	22 (12.7%)	32 (18.5%)	21 (12.1%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	73 (42.2%)	19 (11.0%)	29 (16.8%)	20 (11.6%)	1 (0.6%)	4 (2.3%)
尿路感染	23 (13.3%)	4 (2.3%)	11 (6.4%)	8 (4.6%)	0	0	36 (20.8%)	13 (7.5%)	14 (8.1%)	8 (4.6%)	0	1 (0.6%)
結膜炎	17 (9.8%)	11 (6.4%)	6 (3.5%)	0	0	0	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	0
爪囲炎	12 (6.9%)	6 (3.5%)	6 (3.5%)	0	0	0	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	0
腎盂腎炎	4 (2.3%)	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	2 (1.2%)	0	0	2 (1.2%)	0	0
肺炎	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	7 (4.0%)	0	2 (1.2%)	5 (2.9%)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0	6 (3.5%)	2 (1.2%)	3 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
口腔カンジダ症	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
敗血症性ショック	3 (1.7%)	0	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
皮膚感染	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
尿路性敗血症	3 (1.7%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
咽頭炎	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
敗血症	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	3 (1.7%)	0	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)
菌血症	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
歯感染	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
丹毒	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪感染	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪真菌症	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	8 (4.6%)	5 (2.9%)	3 (1.7%)	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
膀胱炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
鼻炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
軟部組織感染	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0
膿疱性ざ瘡	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
腹膜炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
膿尿	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
腹部感染	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ダニ皮膚炎	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
穿孔性虫垂炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
細気管支炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カンジダ感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脈絡網膜炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性結膜炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心内膜炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
腸球菌性菌血症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸菌感染	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
毛包炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
麦粒腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性感染	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪床感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼部単純ヘルペス	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔感染	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中咽頭カンジダ症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯周炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯髄炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性腎盂腎炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足部白癬	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路カンジダ症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性尿路感染	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性創感染	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0	5 (2.9%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
気道感染	0	0	0	0	0	0	3 (1.7%)	0	3 (1.7%)	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0
コロナウイルス感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
大腸菌性膀胱炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
クレブシエラ膀胱炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
医療機器関連感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
膿痂疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
大腸感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
慢性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
脊髄感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
尿道炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	71 (41.0%)	32 (18.5%)	32 (18.5%)	7 (4.0%)	0	0	65 (37.6%)	27 (15.6%)	29 (16.8%)	9 (5.2%)	0	0
関節痛	21 (12.1%)	16 (9.2%)	5 (2.9%)	0	0	0	14 (8.1%)	9 (5.2%)	5 (2.9%)	0	0	0
背部痛	20 (11.6%)	11 (6.4%)	6 (3.5%)	3 (1.7%)	0	0	22 (12.7%)	8 (4.6%)	12 (6.9%)	2 (1.2%)	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
四肢痛	19 (11.0%)	8 (4.6%)	9 (5.2%)	2 (1.2%)	0	0	9 (5.2%)	6 (3.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0
筋痙縮	8 (4.6%)	7 (4.0%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
骨痛	6 (3.5%)	1 (0.6%)	4 (2.3%)	1 (0.6%)	0	0	4 (2.3%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
単径部痛	5 (2.9%)	2 (1.2%)	3 (1.7%)	0	0	0	8 (4.6%)	2 (1.2%)	6 (3.5%)	0	0	0
筋骨格系胸痛	5 (2.9%)	4 (2.3%)	1 (0.6%)	0	0	0	8 (4.6%)	4 (2.3%)	4 (2.3%)	0	0	0
筋肉痛	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0	4 (2.3%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	0
側腹部痛	3 (1.7%)	0	3 (1.7%)	0	0	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
筋骨格痛	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
高クレアチン血症	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	3 (1.7%)	0	3 (1.7%)	0	0	0
脊椎痛	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
変形性関節症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
肋軟骨炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外骨腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節可動域低下	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
恥骨痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
サルコペニア	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱痛	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚部痛	0	0	0	0	0	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
関節炎	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
病的骨折	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
尾骨痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
関節滲出液	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
筋骨格不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
骨炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
骨端症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
顎痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
足底筋膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
多発性関節炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
仙骨痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
シェーグレン症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
腱炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	69 (39.9%)	45 (26.0%)	14 (8.1%)	8 (4.6%)	2 (1.2%)	0	49 (28.3%)	21 (12.1%)	16 (9.2%)	9 (5.2%)	0	3 (1.7%)
鼻出血	19 (11.0%)	17 (9.8%)	2 (1.2%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
呼吸困難	10 (5.8%)	6 (3.5%)	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	9 (5.2%)	2 (1.2%)	4 (2.3%)	3 (1.7%)	0	0
鼻乾燥	9 (5.2%)	7 (4.0%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	6 (3.5%)	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0
咳嗽	5 (2.9%)	4 (2.3%)	1 (0.6%)	0	0	0	17 (9.8%)	13 (7.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0
咽喉乾燥	4 (2.3%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
咽頭の炎症	4 (2.3%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
発声障害	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	0	4 (2.3%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0
鼻漏	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	0	4 (2.3%)	4 (2.3%)	0	0	0	0
喀血	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0	4 (2.3%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
急性呼吸不全	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
しゃっくり	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻痂皮	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻の炎症	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気胸	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
胸水	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0
湿性咳嗽	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
無気肺	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
喉頭不快感	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
呼吸不全	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
誤嚥	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
気管支拡張症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道分泌増加	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻部不快感	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
閉塞性気道障害	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺水腫	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸性アルカローシス	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
萎縮性鼻炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻呼吸	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
肺臓炎	0	0	0	0	0	0	6 (3.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
低酸素症	0	0	0	0	0	0	4 (2.3%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	1 (0.6%)
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
後天性横隔膜性内臓転位	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
肺浸潤	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
胸膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
肺腫瘤	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
呼吸障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
喘鳴	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
神経系障害	69 (39.9%)	39 (22.5%)	26 (15.0%)	4 (2.3%)	0	0	28 (16.2%)	17 (9.8%)	8 (4.6%)	3 (1.7%)	0	0
味覚不全	42 (24.3%)	23 (13.3%)	19 (11.0%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	6 (3.5%)	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
味覚障害	6 (3.5%)	5 (2.9%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
味覚消失	5 (2.9%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	4 (2.3%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	0	6 (3.5%)	5 (2.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
浮動性めまい	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	0	5 (2.9%)	4 (2.3%)	1 (0.6%)	0	0	0
異常感覚	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
坐骨神経痛	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
感覚鈍麻	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
錯感覚	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
失神寸前の状態	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
異痛症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
健忘	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無嗅覚	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失語症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平衡障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚腕症候群	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
認知障害	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
転倒発作	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性強直性間代性発作	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経毒性	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄圧迫	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
脳血管発作	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
認知症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
注意力障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
頭部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
白質脳症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
腰仙部神経根障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
運動障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
神経痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
声帯麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	61 (35.3%)	17 (9.8%)	38 (22.0%)	6 (3.5%)	0	0	56 (32.4%)	17 (9.8%)	19 (11.0%)	19 (11.0%)	1 (0.6%)	0
貧血	50 (28.9%)	14 (8.1%)	31 (17.9%)	5 (2.9%)	0	0	44 (25.4%)	12 (6.9%)	17 (9.8%)	15 (8.7%)	0	0
血小板減少症	13 (7.5%)	12 (6.9%)	1 (0.6%)	0	0	0	12 (6.9%)	9 (5.2%)	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0
リンパ球減少症	7 (4.0%)	4 (2.3%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	3 (1.7%)	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0
白血球減少症	5 (2.9%)	2 (1.2%)	3 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	3 (1.7%)	0	3 (1.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
白血球増加症	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
好中球増加症	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
血液毒性	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低色素血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓梗塞	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節痛	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0
リンパ球増加症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	56 (32.4%)	20 (11.6%)	22 (12.7%)	13 (7.5%)	1 (0.6%)	0	44 (25.4%)	10 (5.8%)	13 (7.5%)	19 (11.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
血尿	23 (13.3%)	13 (7.5%)	7 (4.0%)	3 (1.7%)	0	0	21 (12.1%)	8 (4.6%)	6 (3.5%)	7 (4.0%)	0	0
排尿困難	9 (5.2%)	7 (4.0%)	2 (1.2%)	0	0	0	4 (2.3%)	4 (2.3%)	0	0	0	0
急性腎障害	8 (4.6%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	9 (5.2%)	2 (1.2%)	4 (2.3%)	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)
腎機能障害	7 (4.0%)	5 (2.9%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	7 (4.0%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
腎不全	7 (4.0%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	5 (2.9%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0
尿閉	5 (2.9%)	1 (0.6%)	4 (2.3%)	0	0	0	4 (2.3%)	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0
尿路閉塞	4 (2.3%)	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
慢性腎臓病	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0
尿失禁	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
腎結石症	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
高窒素血症	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
尿路結石	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0
乏尿	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
尿管狭窄	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
膀胱腫瘤	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低カルシウム尿症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失禁	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎障害	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有痛性排尿困難	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿管結石症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿生殖器出血	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
水腎症	0	0	0	0	0	0	5 (2.9%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
尿管閉塞	0	0	0	0	0	0	4 (2.3%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0
膀胱機能障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
膀胱閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
尿路出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
白血球尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
腎盂瘻	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
尿道分泌物	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
尿道痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
尿路不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
尿流量減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
肝胆道系障害	21 (12.1%)	8 (4.6%)	5 (2.9%)	8 (4.6%)	0	0	12 (6.9%)	7 (4.0%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0
肝機能異常	6 (3.5%)	5 (2.9%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
高ビリルビン血症	5 (2.9%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	5 (2.9%)	5 (2.9%)	0	0	0	0
肝不全	4 (2.3%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
肝細胞融解	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
胆嚢炎	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胆汁うっ滞	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝腫大	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
門脈血栓症	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
急性胆嚢炎	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系疾患	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝毒性	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄疸	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝損傷	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胆道閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
胆管炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
胆石症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
肝臓痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
肝障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
血管障害	17 (9.8%)	6 (3.5%)	8 (4.6%)	3 (1.7%)	0	0	27 (15.6%)	12 (6.9%)	5 (2.9%)	9 (5.2%)	1 (0.6%)	0
低血圧	5 (2.9%)	2 (1.2%)	3 (1.7%)	0	0	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0
高血圧	4 (2.3%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	0	0	0	7 (4.0%)	4 (2.3%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0
深部静脈血栓症	2 (1.2%)	0	0	2 (1.2%)	0	0	4 (2.3%)	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0
血栓症	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0
リンパ浮腫	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
蒼白	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
末梢性虚血	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
塞栓症	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
コントロール不良の血圧	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
静脈塞栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
血腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
リンパうっ滞	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
末梢動脈瘤	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
傷害，中毒および処置合併症	15 (8.7%)	7 (4.0%)	7 (4.0%)	1 (0.6%)	0	0	12 (6.9%)	4 (2.3%)	4 (2.3%)	3 (1.7%)	0	1 (0.6%)
処置による疼痛	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
爪裂離	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
膀胱損傷	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
焼痂	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足骨折	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢損傷	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇損傷	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置後出血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
各種物質毒性	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷性血腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上肢骨折	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウロストミー合併症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
寛骨臼骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
転倒	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
大腿骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
股関節部骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
肉離れ	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
橈骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
交通事故	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
胸椎骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
外傷性骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
尿路ストーマ合併症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
ワクチン接種合併症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
創合併症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
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）	12 (6.9%)	1 (0.6%)	7 (4.0%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	12 (6.9%)	3 (1.7%)	5 (2.9%)	4 (2.3%)	0	0
癌疼痛	5 (2.9%)	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
腫瘍疼痛	3 (1.7%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	6 (3.5%)	2 (1.2%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0
肝転移	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
膀胱新生物	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼腫瘍	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
肝癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
骨転移	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
中枢神経系転移	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	10 (5.8%)	6 (3.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	16 (9.2%)	9 (5.2%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	0	0
骨盤痛	4 (2.3%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
陰嚢浮腫	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
良性前立腺肥大症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰嚢紅斑	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰嚢びらん	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣浮腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟不快感	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟乾燥	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰茎痛	0	0	0	0	0	0	4 (2.3%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	0
月経中間期出血	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
腟出血	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0
亀頭包皮炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
乳房痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
勃起不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
性器分泌物	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
陰茎発疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
会陰痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
腟分泌物	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
心臓障害	10 (5.8%)	6 (3.5%)	3 (1.7%)	0	1 (0.6%)	0	5 (2.9%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)
徐脈	4 (2.3%)	4 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
房室ブロック	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心機能障害	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心不全	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心肺停止	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
左室肥大	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
心嚢液貯留	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上室性頻脈	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
心停止	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
洞性徐脈	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
精神障害	9 (5.2%)	2 (1.2%)	5 (2.9%)	1 (0.6%)	0	0	15 (8.7%)	11 (6.4%)	4 (2.3%)	0	0	0
不眠症	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	5 (2.9%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	0	0
不安	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	4 (2.3%)	4 (2.3%)	0	0	0	0
うつ病	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
錯乱状態	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
抑うつ症状	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
譫妄	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
注意欠如・多動性障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
失見当識	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
気分変化	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
内分泌障害	8 (4.6%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	29 (16.8%)	18 (10.4%)	9 (5.2%)	2 (1.2%)	0	0
副甲状腺機能亢進症	4 (2.3%)	4 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎機能不全	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副甲状腺機能低下症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	19 (11.0%)	12 (6.9%)	7 (4.0%)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	0	9 (5.2%)	6 (3.5%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0
甲状腺障害	0	0	0	0	0	0	4 (2.3%)	4 (2.3%)	0	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
甲状腺腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
甲状腺腫瘤	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
耳および迷路障害	6 (3.5%)	6 (3.5%)	0	0	0	0	7 (4.0%)	3 (1.7%)	4 (2.3%)	0	0	0
難聴	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
突発性難聴	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	5 (2.9%)	2 (1.2%)	3 (1.7%)	0	0	0
耳そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
前庭障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
免疫系障害	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
過敏症	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
製品の問題	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
医療機器閉塞	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
アンダーセンシング	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
社会環境	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
元タバコ使用者	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
男性更年期	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

Key: AE = adverse event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity is used. If a subject has missing toxicity for a specific adverse event, the subject is only counted in the total column for that adverse event. Adverse events are coded using MedDRA Version 24.1.

表 2.7.6.13-2 治験薬と関連性がある有害事象（安全性解析対象集団）

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
Analysis Set: Safety	173						173					
Subjects with 1 or more drug-related TEAEs	169 (97.7%)						105 (60.7%)					
System Organ Class Preferred Term												
胃腸障害	146 (84.4%)	62 (35.8%)	60 (34.7%)	22 (12.7%)	2 (1.2%)	0	34 (19.7%)	22 (12.7%)	11 (6.4%)	1 (0.6%)	0	0
口内炎	78 (45.1%)	31 (17.9%)	32 (18.5%)	15 (8.7%)	0	0	5 (2.9%)	4 (2.3%)	1 (0.6%)	0	0	0
下痢	77 (44.5%)	48 (27.7%)	23 (13.3%)	6 (3.5%)	0	0	10 (5.8%)	8 (4.6%)	2 (1.2%)	0	0	0
口内乾燥	61 (35.3%)	46 (26.6%)	14 (8.1%)	1 (0.6%)	0	0	5 (2.9%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	0	0
悪心	21 (12.1%)	12 (6.9%)	8 (4.6%)	1 (0.6%)	0	0	8 (4.6%)	6 (3.5%)	2 (1.2%)	0	0	0
便秘	17 (9.8%)	11 (6.4%)	6 (3.5%)	0	0	0	7 (4.0%)	2 (1.2%)	5 (2.9%)	0	0	0
嘔吐	15 (8.7%)	9 (5.2%)	4 (2.3%)	2 (1.2%)	0	0	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	0
腹痛	11 (6.4%)	8 (4.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
消化不良	8 (4.6%)	6 (3.5%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	7 (4.0%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	4 (2.3%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	4 (2.3%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
唾液欠乏	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
肛門の炎症	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸炎	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌炎	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔核	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇乾燥	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内痛	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
裂肛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口角口唇炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
口腔灼熱感症候群	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇のひび割れ	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
細菌叢異常	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
びらん性食道炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼓腸	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸の炎症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉萎縮	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
イレウス	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腸閉塞	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸穿孔	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇出血	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下痛	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔知覚不全	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌浮腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
直腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
代謝および栄養障害	136 (78.6%)	77 (44.5%)	43 (24.9%)	16 (9.2%)	0	0	11 (6.4%)	5 (2.9%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0
高リン血症	126 (72.8%)	94 (54.3%)	31 (17.9%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	39 (22.5%)	18 (10.4%)	18 (10.4%)	3 (1.7%)	0	0	5 (2.9%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	0	0
低ナトリウム血症	13 (7.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	9 (5.2%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
細胞死	5 (2.9%)	4 (2.3%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
高カリウム血症	3 (1.7%)	0	3 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低クロール血症	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
低リン血症	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
高尿酸血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
低カルシウム血症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
アシドーシス	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪液質	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脱水	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
高クレアチニン血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高マグネシウム血症	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
食物渇望	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
２型糖尿病	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
皮膚および皮下組織障害	122 (70.5%)	35 (20.2%)	51 (29.5%)	36 (20.8%)	0	0	35 (20.2%)	20 (11.6%)	12 (6.9%)	3 (1.7%)	0	0
皮膚乾燥	43 (24.9%)	31 (17.9%)	9 (5.2%)	3 (1.7%)	0	0	6 (3.5%)	6 (3.5%)	0	0	0	0
爪甲剥離症	41 (23.7%)	9 (5.2%)	22 (12.7%)	10 (5.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	38 (22.0%)	11 (6.4%)	11 (6.4%)	16 (9.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪変色	27 (15.6%)	13 (7.5%)	10 (5.8%)	4 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
脱毛症	26 (15.0%)	14 (8.1%)	10 (5.8%)	2 (1.2%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
爪ジストロフィー	19 (11.0%)	7 (4.0%)	9 (5.2%)	3 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪甲脱落症	15 (8.7%)	3 (1.7%)	8 (4.6%)	4 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪の障害	11 (6.4%)	6 (3.5%)	4 (2.3%)	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
過角化	9 (5.2%)	3 (1.7%)	6 (3.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乾皮症	9 (5.2%)	8 (4.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	7 (4.0%)	4 (2.3%)	3 (1.7%)	0	0	0	21 (12.1%)	14 (8.1%)	6 (3.5%)	1 (0.6%)	0	0
爪毒性	7 (4.0%)	0	5 (2.9%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪痛	7 (4.0%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	6 (3.5%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	5 (2.9%)	4 (2.3%)	1 (0.6%)	0	0	0	10 (5.8%)	8 (4.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
紅斑	5 (2.9%)	3 (1.7%)	0	2 (1.2%)	0	0	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0
皮膚剥脱	5 (2.9%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
皮膚炎	3 (1.7%)	0	0	3 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
皮膚疼痛	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
水疱	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
水疱性皮膚炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚毒性	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
血管皮膚炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
指尖皮膚炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
指紋消失	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
毛髪変色	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手皮膚炎	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
男性型多毛症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪床出血	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪床障害	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪線状隆起	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手掌紅斑	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
掌蹠角皮症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足底紅斑	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚萎縮	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚脆弱性	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚のべとつき感	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄色爪症候群	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
乾癬様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
毛孔性扁平苔癬	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
斑	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
爪乾癬	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
乾癬	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
膿疱性乾癬	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
斑状皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
小水疱性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
眼障害	79 (45.7%)	45 (26.0%)	30 (17.3%)	4 (2.3%)	0	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
ドライアイ	20 (11.6%)	16 (9.2%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
流涙増加	15 (8.7%)	12 (6.9%)	3 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網脈絡膜症	12 (6.9%)	5 (2.9%)	7 (4.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視	10 (5.8%)	8 (4.6%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼球乾燥症	9 (5.2%)	8 (4.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
網膜色素上皮剥離	9 (5.2%)	3 (1.7%)	4 (2.3%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
視力障害	7 (4.0%)	6 (3.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視力低下	5 (2.9%)	2 (1.2%)	3 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	4 (2.3%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜炎	4 (2.3%)	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜剥離	4 (2.3%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜症	4 (2.3%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白内障	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼毒性	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
点状角膜炎	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
漿液性網膜剥離	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜下液	3 (1.7%)	0	3 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼そう痒症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
眼精疲労	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
片側失明	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜充血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜刺激	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜白斑	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄斑網膜色素上皮剥離	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
複視	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上強膜炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼紅斑	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼脂	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼刺激	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼球浮腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼機能障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
緑内障	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
光輪視	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄斑色素沈着	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄斑症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変視症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
非感染性結膜炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視神経乳頭浮腫	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜変性	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜肥厚	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜下高反射滲出液	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
長睫毛症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視野欠損	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子体剥離	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	61 (35.3%)	35 (20.2%)	20 (11.6%)	6 (3.5%)	0	0	42 (24.3%)	30 (17.3%)	11 (6.4%)	1 (0.6%)	0	0
無力症	35 (20.2%)	20 (11.6%)	12 (6.9%)	3 (1.7%)	0	0	18 (10.4%)	13 (7.5%)	5 (2.9%)	0	0	0
疲労	18 (10.4%)	9 (5.2%)	8 (4.6%)	1 (0.6%)	0	0	17 (9.8%)	13 (7.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0
乾燥症	7 (4.0%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
粘膜の炎症	4 (2.3%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身健康状態悪化	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	6 (3.5%)	2 (1.2%)	4 (2.3%)	0	0	0
倦怠感	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
冷感	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
嚢胞	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異形成	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
炎症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性浮腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
粘膜乾燥	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
恥骨上痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
高体温症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
神経系障害	57 (32.9%)	31 (17.9%)	23 (13.3%)	3 (1.7%)	0	0	7 (4.0%)	6 (3.5%)	1 (0.6%)	0	0	0
味覚不全	41 (23.7%)	22 (12.7%)	19 (11.0%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
味覚障害	6 (3.5%)	5 (2.9%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
味覚消失	4 (2.3%)	3 (1.7%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	4 (2.3%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異常感覚	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
浮動性めまい	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
錯感覚	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
異痛症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
健忘	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無嗅覚	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
認知障害	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経毒性	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
頭部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
臨床検査	49 (28.3%)	29 (16.8%)	15 (8.7%)	5 (2.9%)	0	0	22 (12.7%)	13 (7.5%)	7 (4.0%)	2 (1.2%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23 (13.3%)	15 (8.7%)	5 (2.9%)	3 (1.7%)	0	0	7 (4.0%)	3 (1.7%)	4 (2.3%)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (11.0%)	15 (8.7%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	8 (4.6%)	3 (1.7%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	0
体重減少	18 (10.4%)	8 (4.6%)	9 (5.2%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	8 (4.6%)	6 (3.5%)	2 (1.2%)	0	0	0	5 (2.9%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (4.6%)	4 (2.3%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0
血中副甲状腺ホルモン増加	4 (2.3%)	4 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.3%)	3 (1.7%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	0
血中リン増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図T波逆転	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国際標準比増加	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
眼科検査異常	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	40 (23.1%)	30 (17.3%)	8 (4.6%)	2 (1.2%)	0	0	15 (8.7%)	6 (3.5%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)
鼻出血	13 (7.5%)	11 (6.4%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻乾燥	9 (5.2%)	7 (4.0%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉乾燥	4 (2.3%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭の炎症	4 (2.3%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
呼吸困難	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
発声障害	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
鼻閉	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻痂皮	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
無気肺	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
しゃっくり	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道分泌増加	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭不快感	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻の炎症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気胸	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
萎縮性鼻炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺臓炎	0	0	0	0	0	0	5 (2.9%)	3 (1.7%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
喀血	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
呼吸不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
感染症および寄生虫症	38 (22.0%)	17 (9.8%)	18 (10.4%)	3 (1.7%)	0	0	12 (6.9%)	5 (2.9%)	5 (2.9%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
結膜炎	17 (9.8%)	11 (6.4%)	6 (3.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
爪囲炎	11 (6.4%)	5 (2.9%)	6 (3.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
尿路感染	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0	3 (1.7%)	0	2 (1.2%)	0	0	1 (0.6%)
爪感染	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪真菌症	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	3 (1.7%)	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
カンジダ感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脈絡網膜炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
毛包炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性感染	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪床感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔感染	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中咽頭カンジダ症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯髄炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
膿痂疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
大腸感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	35 (20.2%)	14 (8.1%)	20 (11.6%)	1 (0.6%)	0	0	15 (8.7%)	8 (4.6%)	6 (3.5%)	1 (0.6%)	0	0
貧血	22 (12.7%)	8 (4.6%)	13 (7.5%)	1 (0.6%)	0	0	8 (4.6%)	5 (2.9%)	3 (1.7%)	0	0	0
血小板減少症	12 (6.9%)	11 (6.4%)	1 (0.6%)	0	0	0	5 (2.9%)	4 (2.3%)	0	1 (0.6%)	0	0
リンパ球減少症	5 (2.9%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0
白血球減少症	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
血液毒性	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低色素血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
筋骨格系および結合組織障害	28 (16.2%)	17 (9.8%)	9 (5.2%)	2 (1.2%)	0	0	12 (6.9%)	5 (2.9%)	6 (3.5%)	1 (0.6%)	0	0
四肢痛	8 (4.6%)	3 (1.7%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
筋痙縮	7 (4.0%)	6 (3.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	6 (3.5%)	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
背部痛	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
筋肉痛	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
恥骨痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱痛	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節炎	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0
頚部痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
シェーグレン症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
腎および尿路障害	16 (9.2%)	9 (5.2%)	3 (1.7%)	4 (2.3%)	0	0	8 (4.6%)	2 (1.2%)	5 (2.9%)	0	1 (0.6%)	0
急性腎障害	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	0	0	3 (1.7%)	0	3 (1.7%)	0	0	0
血尿	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
腎不全	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
腎機能障害	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
排尿困難	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
失禁	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有痛性排尿困難	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿失禁	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性腎臓病	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
水腎症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
尿道痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
尿閉	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
肝胆道系障害	14 (8.1%)	8 (4.6%)	4 (2.3%)	2 (1.2%)	0	0	4 (2.3%)	3 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)	0
肝機能異常	6 (3.5%)	5 (2.9%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
高ビリルビン血症	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
胆汁うっ滞	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝細胞融解	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝不全	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
胆嚢炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系疾患	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝毒性	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝損傷	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
内分泌障害	6 (3.5%)	4 (2.3%)	2 (1.2%)	0	0	0	26 (15.0%)	15 (8.7%)	9 (5.2%)	2 (1.2%)	0	0
副甲状腺機能亢進症	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎機能不全	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副甲状腺機能低下症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	18 (10.4%)	11 (6.4%)	7 (4.0%)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	0	7 (4.0%)	4 (2.3%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0
甲状腺障害	0	0	0	0	0	0	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
甲状腺腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	5 (2.9%)	2 (1.2%)	3 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪裂離	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇損傷	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷性血腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	4 (2.3%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	0	5 (2.9%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
陰嚢紅斑	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰嚢浮腫	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰嚢びらん	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟乾燥	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
勃起不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
骨盤痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
陰茎発疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
会陰痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
心臓障害	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
房室ブロック	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Erdafitinib						Pembrolizumab					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
洞性徐脈	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
血管障害	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0	5 (2.9%)	4 (2.3%)	0	1 (0.6%)	0	0
高血圧	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0
末梢性虚血	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
耳および迷路障害	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0
難聴	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0	0
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）	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
眼瞼腫瘍	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
精神障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0	0
不眠症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注意欠如・多動性障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0

Key: AE = adverse event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity is used. If a subject has missing toxicity for a specific adverse event, the subject is only counted in the total column for that adverse event. Adverse events are coded using MedDRA Version 24.1.

Confidential

2.7.6.14　海外臨床第 2 相試験（42756493BLC2001，評価資料：5.3.5.2.1-1 及び 5.3.5.2.1-3，参考資料：5.3.5.2.1-2）

2.7.6.14.1　主要解析（データカットオフ日：2018 年 3 月 15 日，評価資料 5.3.5.2.1-1）

2.7.6.14.1.1　計画

(1) 治験の標題

線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）遺伝子異常を有する転移性又は切除不能な尿路上皮癌患者を対象に，汎 FGFR チロシンキナーゼ阻害薬である JNJ-42756493（エルダフィチニブ，以下本薬）の用量が異なる 2 レジメンの有効性及び安全性を検討する第 2 相，2 群，多施設共同，非盲検試験

(2) 治験実施医療機関

イスラエル（4 施設），韓国（5 施設），台湾（2 施設），オーストリア（3 施設），ベルギー（4 施設），フランス（11 施設），ドイツ（9 施設），イタリア（11 施設），モルドバ（1 施設），ルーマニア（1 施設），ロシア（7 施設），スペイン（9 施設），英国（4 施設），米国（16 施設）

(3) 治験実施期間

2015 年 5 月 25 日（最初の被験者の同意取得日）～2018 年 3 月 15 日（主要解析データカットオフ日）

(4) 開発の相

第 2 相

(5) 目的

主要目的

- 特定の FGFR 遺伝子異常を有する転移性又は切除不能な尿路上皮癌患者を対象に，選択された投与レジメンで本薬を投与したときの奏効率（ORR）［complete response（CR）又は partial response（PR）が認められた被験者の割合］を評価する。

副次目的

- 化学療法歴のある被験者を対象に，選択された投与レジメンの ORR を評価する。
- 全ての被験者及び化学療法歴のある被験者を対象に，選択された投与レジメンの無増悪生存期間（PFS），奏効持続期間（DOR）及び全生存期間（OS）を評価する。
- バイオマーカーのサブグループ別（遺伝子変異　対　融合遺伝子）に，選択された投与レジメンの ORR を評価する。
- 選択されなかった投与レジメンの ORR，PFS，DOR 及び OS を評価する。
- 全ての投与レジメンについて，本薬の安全性及び薬物動態（PK）を評価する。

探索的目的

- 腫瘍に対する本薬の効果を予測し得る組織及び血中のバイオマーカー（DNA，RNA 又はタンパク質）を探索する。
- 腫瘍検体の PD-L1 の状態及び分子サブタイプを判定する。
- 本薬の腫瘍免疫細胞浸潤に対する影響を判定する。
- 非線形混合効果モデルを用いて本薬の PK を探索的に評価し，人口統計学的及び生理学的な共変量の意味のある影響を推定する。
- PK，有効性及び安全性／忍容性の評価項目の関連性を探索的に評価し，人口統計学的及び生理学的な共変量の意味のある影響を推定する。
- Symptom Measurement Questionnaire（以下，症状評価スコア）を用いて，症状の評価及び臨床的な健康状態に対する本薬の影響を経時的に探索する。

(6) 治験方法

本試験は，第 2 相，多施設共同，非盲検試験であり，スクリーニング期，投与期及び後観察期で構成された。本試験では，Regimen 1［本薬 10 mg/日の間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）］及び Regimen 2（本薬 6 mg/日の連日投与）の 2 つの投与レジメンに被験者を 1：1 でランダム化し，28 日間を 1 サイクルとして治験薬を投与した。中間解析 1（IA1）の結果に基づいて，IA1 後の投与レジメンは，Regimen 1 又は 2 のいずれかとする計画であった。データレビュー委員会（DRC）にて，第 1 相試験（42756493EDI1001 試験）のデータを含め，本薬について得られている全てのデータが検討され，その結果，Regimen 1 の終了，並びに Regimen 1 及び 2 の安全性及び有効性の更なる解析が推奨された。その解析及び薬物動態／薬力学（PK/PD）モデリングの結果から，DRC による推奨に基づき，Regimen 2 を終了し Regimen 3（8 mg/日の連日投与）を開始した。いずれの投与レジメンにおいても，薬力学的指標に基づき用量増量を可能とした。

本試験では，Regimen 3 の被験者の登録完了から 6 カ月後に主要解析を，12 カ月後に 12 カ月時解析を実施する計画とした。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時の被験者数，本試験に登録され治験薬が投与された被験者数，並びに有効性及び安全性の解析対象集団を表 2.7.6.14-1 に示す。

表 2.7.6.14-1 投与レジメン別被験者数（計画時及び解析時）

	8 mg QD (Regimen 3)	6 mg QD (Regimen 2)	10 mg 7 on/7 off (Regimen 1)	Total
Planned (after IA1)	100	50	30	180
Enrolled and treated	99	78[a]	33	210
Efficacy populations				
Primary efficacy population	99			
Chemo relapsed/refractory[b]	87	73	29	189
Treated population	99	78	33	210
Safety population[c]	99	78	33	210

QD = Once daily

[a] After IA1 and before the implementation of Amendment 3, all subjects enrolled were assigned to Regimen 2, which led to more subjects enrolled than originally planned.

[b] Includes subjects treated with at least 1 dose of erdafitinib and had progressed on or after at least one prior chemotherapy or progressed/relapsed within 12 months of last dose of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy

[c] Includes all treated subjects who received at least 1 dose of study agent.

(8) 診断及び主な組入れ基準

- 組織学的に転移性又は切除不能な尿路上皮癌と診断され，過去の化学療法後に疾患進行が認められた患者，又は化学療法を受けておらず，腎機能障害のためにシスプラチンの適応とならない患者
- 腫瘍組織の評価により，以下の分子学的適格基準のいずれかに合致した患者：
  - FGFR 融合遺伝子の FGFR2-BICC1，FGFR2-CASP7，FGFR3-TACC3，FGFR3-BAIAP2L1 のいずれかを有する。
  - FGFR3 遺伝子の R248C，S249C，G370C，Y373C のいずれかに変異を有する。

(9) 被験薬，用量及び投与方法

本薬は，経口投与用の 3，4 又は 5 mg のフィルムコーティング錠として提供され，以下の 3 つの投与レジメンで，28 日間を 1 サイクルとして投与された。いずれの投与レジメンにおいても，規定評価日の血清リン濃度が 5.5 mg/dL 未満であり，治験担当医師により治験薬に関連する毒性発現がないと判断された場合に，薬力学的指標に基づき用量増量を可能とした。

- Regimen 1：本薬 10 mg を 1 日 1 回 7 日間投与し，7 日間休薬する間欠投与。薬力学的指標に基づき用量を 12 mg/日に増量可。
- Regimen 2：本薬 6 mg を 1 日 1 回 28 日間連日投与。薬力学的指標に基づき用量を 8 mg/日に増量可。
- Regimen 3：本薬 8 mg を 1 日 1 回 28 日間連日投与。薬力学的指標に基づき用量を 9 mg/日に増量可。

(10)対照薬，用量及び投与方法

該当なし

(11)試験期間

被験者は，最長 30 日間のスクリーニング期の後，Day 1 に本薬の投与を開始し，疾患進行，許容できない毒性発現，又は治験実施計画書に規定されたその他の投与中止理由に該当するまで，

本薬の投与を継続した。治験薬の投与中止後は，被験者の死亡，同意撤回，追跡不能又は治験終了のいずれか早い時点まで，生存の追跡調査を行うこととした。

(12)評価基準

本薬の有効性は，「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）」（第 1.1 版）に基づき評価した。腫瘍に対する効果判定は，被験者全例について治験担当医師が実施し，選択された投与レジメン（Regimen 3：8 mg/日の連日投与）の ORR が閾値（25%）を上回った場合に，独立画像評価委員会（IRRC）による効果判定も実施した。安全性は，有害事象，身体検査，心電図（ECG），心エコー，臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査），バイタルサイン，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status，症状評価スコア及び眼科検査にて評価した。PK，臨床検査，バイオマーカー及び薬力学的パラメータ評価用の血液検体を採取した。

(13)統計手法

被験者数の設定

IA1 を実施後，Regimen 3 の被験者数を，以下の想定に基づき，88 例以上と設定した。

- 帰無仮説：Regimen 3 の ORR が 25%以下である。
- 対立仮説：Regimen 3 の ORR が 25%を上回る。
- 帰無仮説が真の場合に誤って棄却される確率（第一種の過誤確率）が 0.025（片側有意水準）である。
- Regimen 3 の真の ORR が 42%以上の場合に帰無仮説が正しく棄却される確率（検出力）は 85%以上である。

有効性

主要仮説は，特定の FGFR 遺伝子異常を有する転移性又は切除不能な尿路上皮癌患者に，選択された投与レジメン（Regimen 3：8 mg/日の連日投与）で本薬を投与したときの，医師による ORR が 25%を上回る，であった。ORR 及びその 95%両側信頼区間（CI）は，二項分布の正規近似を用いて算出した。ORR の 95%両側 CI の下限が 25%を上回った場合に帰無仮説は棄却され，これが満たされた場合に IRRC による効果判定を実施し，その結果を主要評価項目とした。DOR（試験期間中に奏効を達成した被験者を対象に算出），PFS 及び OS の解析は，Kaplan-Meier 法を用いて実施し，中央値及び 95% CI を示した。融合遺伝子と遺伝子変異のサブグループ間で比較したバイオマーカー別の ORR も評価した。

安全性

有害事象は，治験担当医師が電子症例報告書（eCRF）で使用した用語を，医薬品規制用語集（MedDRA）を用いてコード化した。有害事象の重症度は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）第 4.0 版を用いて評価した。有害事象の発現割合を要約し，死亡及び重篤な有害事象は一覧に示した。臨床検査値，バイタルサイン，ECG 及び症状評価スコアは記述統計量を用いて要約し，ECOG performance status はシフトテーブルに示した。

薬物動態

本薬の血漿中濃度を来院及び投与レジメン別に記述統計量を用いて要約した。

2.7.6.14.1.2 結果

(1) 対象集団

210 例の被験者が 3 つの投与レジメンに登録され，8 mg/日の連日投与（以下，8 mg/日レジメン）で 99 例，6 mg/日の連日投与（以下，6 mg/日レジメン）で 78 例，10 mg/日の間欠投与（以下，10 mg 間欠投与レジメン）で 33 例に本薬が投与された。主要解析のデータカットオフ日時点で，8 mg/日レジメンの 99 例中 78 例が投与を中止しており，その主な理由は疾患進行（62 例）及び有害事象（13 例）であった。死亡による投与中止は 8 mg/日レジメンでは認められなかったが，6 mg/日レジメンの 1 例に認められた。死因は疾患進行に伴う敗血症であり，本薬と関連性なしと判断された。主要解析のデータカットオフ日時点で，8 mg/日レジメンの 21 例が本薬の投与を継続しており，本投与レジメンの生存追跡調査期間の中央値は 11.04 カ月であった。

8 mg/日レジメン 99 例の年齢の中央値は 68.00 歳であり，被験者の大半は白人（74 例，74.7%）であった。登録時の尿路上皮癌は，ほとんどの被験者が転移性（95 例，96.0%）であり，78.8%（78 例）の被験者が内臓転移を有していた。また，全ての被験者に移行上皮癌が認められた。被験者の多くが化学療法後に再発又は難治性となり（87 例，87.9%），そのうち，84 例がプラチナ製剤を含む化学療法を受けていた。尿路上皮癌の初回診断から治験薬の初回投与までの期間の中央値（範囲）は 24.74（1.6～288.9）カ月であった。

8 mg/日レジメンの治験薬投与期間は中央値が 5.3 カ月であり，最長で 17 カ月であった。

(2) 有効性

以下の被験者を，有効性の解析対象集団とした。

- 有効性主要解析集団：本薬を 1 回以上投与された 8 mg/日レジメンの被験者（99 例）
- 化学療法後再発／難治例集団：1 つ以上の過去の化学療法でその実施中又は実施後に疾患進行が認められたか，術前又は術後補助化学療法の最終投与から 12 カ月以内に疾患進行又は再発が認められた被験者で，本薬を 1 回以上投与された 8 mg/日レジメンの被験者（87 例）
- 全投与集団：本試験で本薬を 1 回以上投与された全ての被験者（210 例）

主要解析のデータカットオフ日時点までに，医師による ORR が 25%の閾値を上回った（主要目的を達成した）ため，IRRC による ORR を評価した。8 mg/日レジメン（薬力学的指標に基づく 9 mg/日の増量例を含む）では，他の 2 つの投与レジメンと比較して，ORR，病勢コントロール率（DCR），PFS 及び OS で最も高い臨床的ベネフィットが得られた。化学療法後再発／難治例集団で認められたベネフィットは，全投与集団で認められたベネフィットと一致していた。主な有効性の結果を以下に示す。

- 医師による ORR（95% CI）は，有効性主要解析集団で 40.4%（30.7%，50.1%），化学療法後再発／難治例集団で 40.2%（29.9%，50.5%）であった。DCR（CR + PR + stable disease,

95% CI）は，有効性主要解析集団で 79.8%（71.9%，87.7%），化学療法後再発／難治例集団で 79.3%（70.8%，87.8%）であり，両集団で同程度であった。

- FGFR 遺伝子変異及び融合遺伝子の十分なデータが得られたサブグループでは，全体集団と同等の奏効が示された。
- 本薬の腫瘍縮小効果は，過去の全身療法（前治療）のライン数にかかわらず頑健であった。有効性主要解析集団の抗 PD-L1 抗体薬による治療歴を有する被験者（22 例）の医師による ORR（95% CI）は 59.1%（38.5%，79.6%）であり，良好な奏効が認められた。
- 内臓転移の有無又は腫瘍部位にかかわらず奏効が認められた。
- 本薬の腫瘍縮小効果は，年齢及び性別，並びにヘモグロビン値や腎機能などのベースライン時の疾患特性に依存しなかった。

· IRRC による ORR（95% CI）は，有効性主要解析集団で 34.3%（25%，43.7%），化学療法後再発／難治例集団で 32.2%（22.4%，42%）であった。化学療法後再発／難治例集団の測定可能病変を有する被験者（81 例）では，IRRC による ORR（95% CI）は 34.6%（24.2%，44.9%）であった。

· 医師による評価と IRRC による評価の結果は一致していた。

· 有効性主要解析集団の CR 又は PR が認められた被験者（奏効例，40 例）における医師による DOR の中央値（範囲）は 5.59（1.4+，14.3+）カ月と奏効は持続的であり，奏効例の 29%が 12 カ月以上奏効を示すことが推定された。

· 有効性主要解析集団の奏効例（40 例）における医師による初回奏効までの期間の中央値は 1.41 カ月であり，奏効は速やかに得られた。

· 有効性主要解析集団における医師による PFS の中央値（95% CI）は 5.52（4.17，5.95）カ月であり，追跡調査期間の中央値は 11.24 カ月であった。

· 主要解析のデータカットオフ日時点で，有効性主要解析集団の 40 例（40.4%）が死亡した。OS の中央値（95% CI）は 13.80［9.82，評価不能（NE）］カ月で，12 カ月生存率は 55%であった。化学療法後再発／難治例集団では 38 例（43.7%）が死亡し，OS の中央値（95% CI）は 12.02（8.64，NE）カ月で，12 カ月生存率は 52%であった。

· 8 mg/日レジメンでは，血清リン濃度が 5.5 mg/dL 以上の被験者の ORR は，5.5 mg/dL 未満の被験者より高く，PFS 及び OS も血清リン濃度が 5.5 mg/dL 以上の被験者で延長した。

· 6 mg/日レジメンの ORR（95% CI）は 34.6%（24.1%，45.2%），10 mg 間欠投与レジメンの ORR（95% CI）は 21.2%（7.3%，35.2%）であり，8 mg/日レジメンよりも低かった。

(3) 薬物動態

8 mg/日レジメンにおける Cycle 1 の本薬投与後 2 及び 4 時間の本薬の血漿中濃度の平均値は，Day 1 ではそれぞれ 372.99 及び 365.25 ng/mL であった。Day 2 以降も 8 mg/日の投与を継続した被

験者では，Day 21 にそれぞれ 1371.38 及び 1329.85 ng/mL を示し，連日投与による累積と一致していた。これら 8 mg/日の投与継続例の Day 21 の定常状態における投与前の血漿中濃度の平均値は 1097.53 ng/mL であった。9 mg/日に増量した被験者では，増量以降のおおむね全ての測定時点で，本薬の血漿中濃度の上昇が認められた。一方，6 mg/日に減量した被験者では，概して本薬の減量に伴う血漿中濃度の低下が認められた。

本薬の曝露量の平均値は，全ての投与レジメンで，概して用量の増量に伴って増加した。

(4) 安全性

8 mg/日レジメンの結果を以下に示す。

- 8 mg/日レジメンの 99 例全例に有害事象が認められた。主な有害事象は，高リン血症（76 例，76.8%），口内炎（57 例，57.6%），下痢（50 例，50.5%）及び口内乾燥（45 例，45.5%）であった。Grade 3〜4 の主な有害事象（発現割合が 5.0%超）は，低ナトリウム血症（11 例，11.1%），口内炎（10 例，10.1%），無力症（7 例，7.1%），爪ジストロフィー（6 例，6.1%），並びに尿路感染及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 5 例，5.1%）であった。
- 重篤な有害事象は 39.4%（39 例）に認められた。個々の事象の発現割合は低く，発現割合が 3.0%を超える重篤な有害事象は認められなかった。最も発現割合の高かった重篤な有害事象は，尿路感染及び全身健康状態低下（各 3 例，3.0%）であった。
- 治験薬の休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象がそれぞれ 70.7%（70 例）及び 55.6%（55 例）に認められた。治験薬の休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象のいずれにおいても，主な有害事象は高リン血症（それぞれ 23 例，23.2%及び 9 例，9.1%）及び口内炎（それぞれ 22 例，22.2%及び 16 例，16.2%）であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象が 21.2%（21 例）に認められ，最も多く認められた事象は全身健康状態低下（3 例，3.0%）であった。
- データカットオフ日時点で，40 例（40.4%）が死亡した。主な死因は疾患進行（39 例，39.4%）であり，有害事象による死亡は 1 例（急性心筋梗塞，本薬と関連性なし）であった。本薬の最終投与後 30 日以内の死亡は，前述の有害事象により死亡した 1 例を含め，8 例（8.1%）であった。
- 中心性漿液性網膜症（特に注目すべき有害事象）が 23.2%（23 例）に認められた。ほとんどが Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 が 3 例に認められた。Grade 4 は認められなかった。中心性漿液性網膜症により休薬した被験者は 8 例，本薬を減量した被験者は 13 例であった。中心性漿液性網膜症により本薬の投与を中止した被験者は 3 例であり，認められた事象の内訳は，網膜色素上皮剥離（2 例）及び網脈絡膜症（1 例）であった。データカットオフ日までに，中心性漿液性網膜症は 12 例で消失した。11 例が未回復であったが，全て Grade 1 又は 2 であった。中心性漿液性網膜症以外の眼障害（臨床的に重要な有害事象）は 54.5%（54 例）に認められた。主な事象は，眼乾燥，霧視，結膜炎及び流涙増加であった。

- 高リン血症（臨床的に重要な有害事象）は 76.8%（76 例）に認められた。そのほとんどは Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 が 2 例に認められた。Grade 4 及び重篤な高リン血症は認められなかった。血清リン濃度の上昇は一過性であり，ほとんどの高リン血症はデータカットオフ日時点までに消失した。未回復は 6 例で，全て Grade 1 であった。血清リン濃度の平均値は，Cycle 1 Day 14 から上昇し，Cycle 2 Day 14 に最高値に達した。その後低下し，Cycle 5 までに平均値は 4.5 mg/dL を下回った。血清リン濃度の上昇は，主に本薬の用量調整及びリン吸着剤の投与により管理した。高リン血症により休薬した被験者は 23 例，本薬を減量した被験者は 9 例であった。高リン血症により本薬の投与を中止した被験者は 1 例であった。
- 持続的な高リン血症を有する（5.5 mg/dL を超える血清リン濃度が 1 カ月を超えて持続した）被験者で，高リン血症の続発症と考えられる有害事象（貧血，低血圧，高カルシウム血症，腎機能障害の悪化，低カルシウム血症，副甲状腺機能亢進症，及び腎不全の悪化）の発現リスクの増加は認められなかった。
- 爪障害及び皮膚障害（臨床的に重要な有害事象）はそれぞれ 56.6%（56 例）及び 50.5%（50 例）に認められ，その多くは Grade 1 又は 2 であった。爪障害又は皮膚障害が認められた被験者のほとんどが本薬の投与を継続し，これらの事象により本薬の投与を中止した被験者は 3.0%以下と少なかった。データカットオフ日時点で未回復であった爪障害又は皮膚障害の多くは Grade 1 であった。

2.7.6.14.1.3　結論

本試験は主要目的を達成し，特定の FGFR 遺伝子異常を有する転移性又は切除不能な尿路上皮癌患者で臨床的に意味のある ORR が得られた。本薬の腫瘍縮小効果は前治療のライン数，内臓転移の有無又は腫瘍部位によらず，速やかかつ持続的であった。

本薬を被験者ごとに用量を調整して単独投与したときの忍容性は良好であった。安全性プロファイルにより，FGFR 阻害薬に特異的な非全身性の毒性は概して可逆的であり，支持療法及び用量調整により管理可能であることが示された。

以上，本試験の有効性及び安全性の結果から，本薬のベネフィット・リスクプロファイルは良好であり，特定の FGFR 遺伝子異常を有する転移性又は切除不能な尿路上皮癌患者にとって本薬による治療は有用であることが示された。

2.7.6.14.2 登録完了後 12 カ月時解析（データカットオフ日：2019 年 8 月 9 日，参考資料 5.3.5.2.1-2）

2.7.6.14.2.1 計画

本項で記載する内容を除き，治験計画は 2.7.6.14.1.1 項と同様である。

(1) 治験実施期間

2015 年 5 月 25 日（最初の被験者の同意取得日）～2019 年 8 月 9 日（登録完了後 12 カ月時解析データカットオフ日）

(2) 被験者数（計画時及び解析時）

12 カ月時解析に用いられた有効性及び安全性の解析対象集団を表 2.7.6.14-2 に示す。

表 2.7.6.14-2 投与レジメン別被験者数（計画時及び解析時）

	8 mg QD (Regimen 3)	6 mg QD (Regimen 2)	10 mg 7 on/7 off (Regimen 1)	Total
Planned	~100	~50	~30	~180
Enrolled and treated	101	78[a]	33	212
Efficacy populations				
Primary efficacy population	101	78	33	212
Chemo relapsed/refractory[b]	89	73	29	191
Safety population[c]	101	78	33	212

QD = Once daily

[a] After IA1 and before the implementation of Amendment 3, all subjects enrolled were assigned to Regimen 2, which led to more subjects enrolled than originally planned.

[b] Includes subjects treated with at least 1 dose of erdafitinib and had progressed on or after at least one prior chemotherapy or progressed/relapsed within 12 months of last dose of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy.

[c] Includes all treated subjects who received at least 1 dose of study agent.

(3) 評価基準及び統計手法

主要解析と同じ定義及び統計手法を用いて，医師による ORR，DOR，PFS，OS，有害事象及び臨床検査の結果を更新した。12 カ月時解析では有効性データの IRRC による評価は実施しなかった。

2.7.6.14.2.2 結果

(1) 対象集団

主要解析のデータカットオフ日（2018 年 3 月 15 日）以降に 2 例が 8 mg/日レジメンに登録されたが，主要解析時（2.7.6.14.1.2(1)項）と比較して 12 カ月時解析の人口統計学的及びベースライン特性の概要に顕著な変化は認められなかった。

12 カ月時解析のデータカットオフ日時点で試験を継続していた被験者は，8 mg/日レジメンで 101 例中 24 例（23.8%）及び全投与レジメンで 212 例中 32 例（15.1%）であり，投与を継続していた被験者はそれぞれ 5 例（5.0%）及び 6 例（2.8%）であった。生存追跡調査期間の中央値は，8 mg/日レジメンで 28.45 カ月，全投与レジメンで 30.03 カ月であった。

主要解析と同様に，最も多い投与中止理由は疾患進行であった。死亡による投与中止は主要解析時の 1 例のみであり（6 mg/日レジメン，2.7.6.14.1.2(1)項），12 カ月時解析では新たな死亡による投与中止は認められなかった。

(2) 有効性

12 カ月時解析のデータカットオフ日時点で，引き続き主要目的を達成していた。12 カ月時解析の有効性の結果は，主要解析の結果とおおむね一致していた。8 mg/日レジメン（薬力学的指標に基づく 9 mg/日の増量例を含む）では，ORR，DCR，PFS 及び OS で良好な臨床的ベネフィットが持続した。化学療法後再発／難治例集団で認められたベネフィットは，全投与集団で認められたベネフィットと一致していた。主な有効性の結果を以下に示す。

- 医師による ORR（95% CI）は，有効性主要解析集団で 39.6%（30.1%，49.1%），化学療法後再発／難治例集団で 39.3%（29.2%，49.5%）であった。DCR（95% CI）は，有効性主要解析集団で 80.2%（72.4%，88%），化学療法後再発／難治例集団で 79.8%（71.4%，88.1%）であり，両集団で同程度であった。
- 奏効は持続的であり，有効性主要解析集団の奏効例（40 例）における医師による DOR の中央値（95% CI）は，主要解析時の 5.59 カ月（2.7.6.14.1.2(2)項）から 5.98（4.24，7.52）カ月に延長し，奏効例の 31%で奏効が 12 カ月以上持続した。
- 12 カ月時解析の有効性主要解析集団の追跡調査期間の中央値は 23.98 カ月であり，医師による PFS の中央値（95% CI）は 5.52（4.34，5.95）カ月であった。
- 12 カ月時解析のデータカットオフ日時点で，有効性主要解析集団の 101 例中 72 例（71.3%）が死亡した。OS の中央値（95% CI）は 11.30（9.69，15.15）カ月で，12 カ月生存率は 49%であった。化学療法後再発／難治例集団では 89 例中 65 例（73.0%）が死亡し，OS の中央値（95% CI）は 10.58（8.97，14.72）カ月で，12 カ月生存率は 46%であった。
- 12 カ月時解析の 6 mg/日レジメン及び 10 mg 間欠投与レジメンの有効性の結果は，主要解析の結果と同様であった。

(3) 安全性

12 カ月時解析の安全性プロファイルは，主要解析で認められた安全性プロファイル及び本薬の既知の安全性プロファイルと一致していた。

12 カ月時解析の 8 mg/日レジメンの結果を以下に示す。

- 8 mg/日レジメンの 101 例全例に有害事象が認められた。主な有害事象（発現割合が 30%超）は，高リン血症（79 例，78.2%），口内炎（60 例，59.4%），下痢（55 例，54.5%），口内乾燥（46 例，45.5%），食欲減退及び味覚異常（各 41 例，40.6%），皮膚乾燥及び脱毛症（各 34 例，33.7%），並びに疲労（33 例，32.7%）であった。Grade 3～4 の主な有害事象（発現割合が 5.0%超）は，口内炎（14 例，13.9%），低ナトリウム血症（11 例，10.9%），無力症（8 例，7.9%）及び爪ジストロフィー（6 例，5.9%）であった。
- 重篤な有害事象は 45 例（44.6%）に認められた。個々の事象の発現割合は低く，最も発現割合の高かった重篤な有害事象は尿路感染（4 例，4.0%）で，次いで全身健康状態低下（3 例，3.0%）であった。
- 治験薬の休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象がそれぞれ 71.3%（72 例）及び 59.4%（60 例）に認められた。治験薬の休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象

のいずれにおいても，最も発現割合の高かった有害事象は主要解析と同じく口内炎（それぞれ 27 例，26.7%及び 19 例，18.8%）及び高リン血症（それぞれ 24 例，23.8%及び 11 例，10.9%）であった。

- 治験薬の投与中止に至った有害事象が 25.7%（26 例）に認められ，最も多く認められた事象は全身健康状態低下（3 例，3.0%）であった。
- 12 カ月時解析のデータカットオフ日時点で，72 例（71.3%）が死亡し，主要解析のデータカットオフ日以降に 32 例増加した。いずれの死亡も本薬と関連性なしと判断された。主要解析の結果と同様に，主な死因は疾患進行（67 例，66.3%）であった。本薬の最終投与後 30 日以内の死亡は 9 例（8.9%）であった。
- 眼障害は 64.4%（65 例）に認められた。主な事象は，眼乾燥（28 例，27.7%），霧視（18 例，17.8%）及び流涙増加（12 例，11.9%）であった。中心性漿液性網膜症（特に注目すべき有害事象）が 26.7%（27 例）に認められた。そのほとんどは Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 が 4 例に認められ，いずれも 12 カ月時解析のデータカットオフ日までに消失した。Grade 4 は認められなかった。中心性漿液性網膜症により休薬した被験者は 8 例，本薬を減量した被験者は 13 例であった。中心性漿液性網膜症により本薬の投与を中止した被験者は 3 例であり，その内訳は網膜色素上皮剥離が 2 例（用量増量なし），網脈絡膜症が 1 例（用量増量あり）であった。
- 高リン血症（臨床的に重要な有害事象）は 78.2%（79 例）に認められた。そのほとんどは Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 が 2 例に認められた。Grade 4 及び重篤な高リン血症は認められなかった。高リン血症は，本薬の用量調整及びリン吸着剤の投与により良好に管理された。高リン血症により休薬した被験者は 24 例，本薬を減量した被験者は 11 例であった。高リン血症により本薬の投与を中止した被験者は 1 例であった。リン吸着剤の投与開始以前の血清リン濃度の中央値は 6.04 mg/dL であった。
- 8 mg/日レジメンの全例（101 例）及び持続的な高リン血症を有する被験者（21 例）で高リン血症の続発症と考えられる有害事象の発現割合は，それぞれ 36.6%（37 例）及び 33.3%（7 例）であり，持続的な高リン血症を有する被験者でやや低かった。事象別の発現割合では，貧血がそれぞれ 21.8%（22 例）及び 28.6%（6 例），腎機能障害がそれぞれ 8.9%（9 例）及び 14.3%（3 例）であり，持続的な高リン血症を有する被験者でわずかに高かった。
- 爪障害及び皮膚障害（臨床的に重要な有害事象）はそれぞれ 59.4%（60 例）及び 54.5%（55 例）に認められた。爪障害の主な有害事象（発現割合が 10%以上）は，爪甲剥離症及び爪囲炎（各 19 例，18.8%），爪ジストロフィー（17 例，16.8%），爪変色（13 例，12.9%）及び爪の障害（11 例，10.9%）であった。皮膚障害の主な有害事象（発現割合が 10%以上）は，皮膚乾燥（34 例，33.7%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（25 例，24.8%）であった。爪障害及び皮膚障害の重症度は Grade 1 又は 2 が大半を占めた。爪障害の多くは本薬の休薬又は減量によって管理され，爪障害により本薬の投与を中止した被験者は 1 例（Grade 3 の爪ジストロフィー）であった。皮膚障害により本薬の投与を中止した

被験者は 3 例であり，その内訳は Grade 3 の手掌・足底発赤知覚不全症候群が 2 例，Grade 1 の皮膚潰瘍が 1 例であった。

2.7.6.14.2.3　結論

本試験は，主要解析時に達成した主要目的を 12 カ月解析時にも継続して達成しており，主要解析の結果と同様に，特定の FGFR 遺伝子異常を有する転移性又は切除不能な尿路上皮癌患者で臨床的に意味のある ORR が得られた。本薬の腫瘍縮小効果は前治療のライン数によらず，速やかかつ持続的であった。

本薬を被験者ごとに用量を調整して単独投与したときの忍容性は良好であった。安全性プロファイルは主要解析と一致しており，FGFR 阻害薬に特異的な非全身性の毒性は概して可逆的であり，支持療法及び用量調整により管理可能であることが示された。

以上，本試験の有効性及び安全性の結果から，本薬のベネフィット・リスクプロファイルは良好であり，特定の FGFR 遺伝子異常を有する転移性又は切除不能な尿路上皮癌患者にとって本薬による治療は有用であることが引き続き示された。

2.7.6.14.3　主試験終了時解析（データカットオフ日：2021 年 7 月 27 日，評価資料 5.3.5.2.1-3）

2.7.6.14.3.1　計画

本項で記載する内容を除き，治験計画は 2.7.6.14.2.1 項と同様である。

(1) 治験実施期間

2015 年 5 月 25 日（最初の被験者の同意取得日）～2021 年 7 月 27 日（主試験終了時解析データカットオフ日）

2.7.6.14.3.2　結果

(1) 対象集団

主要解析のデータカットオフ日（2018 年 3 月 15 日）以降に 2 例が 8 mg/日レジメンに登録され，計 101 例が 8 mg/日レジメンで本薬を投与されたが，主要解析時（2.7.6.14.1.2(1)項）と比較して主試験終了時解析の人口統計学的及びベースライン特性の概要に顕著な変化は認められなかった。

主要解析と同様に，最も多い投与中止理由は疾患進行であった。主要解析のデータカットオフ日時点までに，死亡による投与中止が 6 mg/日レジメンの 1 例で認められた。死因は疾患進行に伴う敗血症であり，本薬と関連性なしと判断された。それ以降，12 カ月時解析のデータカットオフ日（2019 年 8 月 9 日）時点までは，新たな死亡による投与中止は認められなかったが，主試験終了時解析のデータカットオフ日時点までに，8 mg/日レジメンの 1 例が死亡により本薬の投与を中止した。本症例は肺炎を発現後に死亡し，本薬と関連性なしと判断された。

主試験終了時解析のデータカットオフ日時点（2021 年 7 月 27 日）で，全ての被験者が投与を中止していた。8 mg/日レジメンの生存追跡調査期間の中央値は 50.33 カ月であった。

(2) 有効性

本試験は主要目的を達成した。主試験終了時解析の有効性の結果は，主要解析の結果とおおむね一致していた。8 mg/日レジメン（薬力学的指標に基づく 9 mg/日の増量例を含む）では，ORR，DCR，PFS 及び OS で良好な臨床的ベネフィットが持続した。化学療法後再発／難治例集団で認められたベネフィットは，全投与集団で認められたベネフィットと一致していた。主な有効性の結果を以下に示す。

- 医師による ORR（95% CI）は，有効性主要解析集団で 39.6%（30.1%，49.1%），化学療法後再発／難治例集団で 39.3%（29.2%，49.5%）であった。DCR（95% CI）は，有効性主要解析集団で 80.2%（72.4%，88%），化学療法後再発／難治例集団で 79.8%（71.4%，88.1%）であり，両集団で同程度であった。
- 奏効は持続的であり，有効性主要解析集団の奏効例（40 例）における医師による DOR の中央値（95% CI）は主要解析以降，5.98（4.24，7.52）カ月に延長した。
- 有効性主要解析集団のうち，2 レジメン以上の前治療歴を有する被験者（43 例）における医師による ORR（95% CI）は 44.2%（29.3%，59%）であった。また，2 レジメン以上の前

治療歴を有する奏効例（19 例）における医師による DOR（95% CI）は 5.59（4.21，7.85）カ月であった。

- 主試験終了時解析の有効性主要解析集団の追跡調査期間の中央値は 48.16 カ月であり，医師による PFS の中央値（95% CI）は 5.52（4.34，5.95）カ月であった。
- 主試験終了時解析のデータカットオフ日時点で，有効性主要解析集団の 101 例中 83 例（82.2%）が死亡した。OS の中央値（95% CI）は 11.30（9.69，15.15）カ月であり，12 カ月及び 24 カ月生存率はそれぞれ 49%及び 30%であった。化学療法後再発／難治例集団では 89 例中 75 例（84.3%）が死亡した。OS の中央値（95% CI）は 10.58（8.97，14.72）カ月であり，12 カ月生存率は 46%であった。
- 主試験終了時解析の 6 mg/日レジメン及び 10 mg 間欠投与レジメンの有効性の結果は，主要解析の結果と同様であった。

(3) 安全性

主試験終了時解析の安全性プロファイルは，主要解析で認められた安全性プロファイル及び本薬の既知の安全性プロファイルと一致していた。

主試験終了時解析の 8 mg/日レジメンの結果を以下に示す。

- 8 mg/日レジメンの 101 例全例に有害事象が認められた。主な有害事象（発現割合が 30%超）は，高リン血症（79 例，78.2%），口内炎（60 例，59.4%），下痢（56 例，55.4%），口内乾燥（46 例，45.5%），食欲減退（41 例，40.6%），皮膚乾燥及び脱毛症（各 34 例，33.7%）並びに疲労及び味覚異常（各 33 例，32.7%）であった。Grade 3～4 の主な有害事象（発現割合が 5.0%超）は，口内炎（14 例，13.9%），低ナトリウム血症（11 例，10.9%），無力症（8 例，7.9%）及び爪ジストロフィー（6 例，5.9%）であった。
- 重篤な有害事象は 47 例（46.5%）に認められた。個々の事象の発現割合は低く，発現割合が 4.0%を超える重篤な有害事象は認められなかった。
- 治験薬の休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象がそれぞれ 71.3%（72 例）及び 59.4%（60 例）に認められた。休薬に至った主な有害事象は，口内炎（27 例，26.7%）及び高リン血症（24 例，23.8%）であった。同様に，減量に至った主な有害事象は，口内炎（19 例，18.8%）及び高リン血症（11 例，10.9%）であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は 26.7%（27 例）に認められた。治験薬の投与中止に至った個々の有害事象の発現割合は低く，発現割合が 3.0%を超える事象は認められなかった。
- 主試験終了時解析までに 83 例（82.2%）が死亡し，主要解析時から 43 例増加した。主要解析の結果と同様に，主な死因は疾患進行（75 例，74.3%）であった。本薬の最終投与後 30 日以内の死亡は 10 例（9.9%）であった。
- 眼障害は 64.4%（65 例）に認められた。主な事象（発現割合が 10%以上）は，眼乾燥（28 例，27.7%），霧視（18 例，17.8%）及び流涙増加（12 例，11.9%）であった。中心性漿液性網膜症（特に注目すべき有害事象）は 28.7%（29 例）に認められた。そのほとんどは

Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 は 5 例に認められた。Grade 4 は認められなかった。中心性漿液性網膜症により休薬した被験者は 8 例，本薬を減量した被験者は 13 例であった。中心性漿液性網膜症により本薬の投与を中止した被験者は 4 例であり，その内訳は Grade 3 の黄斑症が 1 例（用量増量なし），Grade 2 の網膜色素上皮剥離が 2 例（用量増量なし）及び Grade 1 の網脈絡膜症が 1 例（用量増量あり）であった。

- 高リン血症（臨床的に重要な有害事象）は 78.2%（79 例）に認められた。そのほとんどは Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 が 2 例に認められた。Grade 4 及び重篤な高リン血症は認められなかった。高リン血症は，本薬の用量調整及びリン吸着剤の投与により良好に管理された。高リン血症により休薬した被験者は 24 例，本薬を減量した被験者は 11 例であった。高リン血症により本薬の投与を中止した被験者は 1 例であった。リン吸着剤の投与開始以前の血清リン濃度の中央値は 6.04 mg/dL であった。
- 高リン血症の続発症と考えられる有害事象の持続的な高リン血症の有無別の発現割合は，持続的な高リン血症を有する被験者（21 例）で 33.3%（7 例）であり，持続的な高リン血症のない被験者（80 例）の 37.5%（30 例）よりも低かった。
- 爪障害，皮膚障害及び胃腸毒性（臨床的に重要な有害事象）はそれぞれ 62.4%（63 例），54.5%（55 例）及び 77.2%（78 例）に認められ，その多くは Grade 1 又は 2 であった。爪障害，皮膚障害及び胃腸毒性の多くは本薬の休薬又は減量によって管理された。爪障害により本薬の投与を中止した被験者は 1 例（Grade 3 の爪ジストロフィー）であった。皮膚障害により本薬の投与を中止した被験者は 3 例（Grade 3 の手掌・足底発赤知覚不全症候群が 2 例，Grade 1 の皮膚潰瘍が 1 例）であった。胃腸毒性により本薬の投与を中止した被験者は 4 例（Grade 3 の口内炎，Grade 2 の口内炎，Grade 2 の口内乾燥及び Grade 1 の口内乾燥が各 1 例）であった。

2.7.6.14.3.3　結論

本試験の主要仮説は，特定の FGFR 遺伝子異常を有する転移性又は切除不能な尿路上皮癌患者に，選択された投与レジメン（8 mg/日レジメン）で本薬を投与したときの，医師による ORR が 25%を上回る，であった。本試験は，主要解析時に ORR の 95% CI の下限が 25%を上回って主要目的を達成しており，主試験終了時解析でも主要目的の達成が再確認された。本薬の投与により，特定の FGFR 遺伝子異常を有する転移性又は切除不能な尿路上皮癌患者で臨床的に意味のある ORR が得られた。本薬の腫瘍縮小効果は前治療のライン数によらず，速やかかつ持続的であった。

本薬を被験者ごとに用量を調整して単独投与したときの忍容性は良好であった。安全性プロファイルは主要解析と一致しており，FGFR 阻害薬に特異的な非全身性の毒性は概して可逆的であり，支持療法及び用量調整により管理可能であることが示された。

以上，本試験の有効性及び安全性の結果から，本薬のベネフィット・リスクプロファイルは良好であり，特定の FGFR 遺伝子異常を有する転移性又は切除不能な尿路上皮癌患者にとって本薬による治療は有用であることが引き続き示された。

2.7.6.14.4　全ての有害事象及び本薬と関連性がある有害事象

主試験終了時解析のデータカットオフ日（2021 年 7 月 27 日）までに認められた全ての有害事象及び本薬と関連性がある有害事象［因果関係が「可能性小（Possible）」，「可能性大（Probable）」又は「ほぼ確実（Very Likely）」と評価された有害事象］をそれぞれ表 2.7.6.14-3 及び表 2.7.6.14-4 に示す。

表 2.7.6.14-3 全ての有害事象（全投与集団）

	8 mg QD	8 mg QD: uptitrated	8 mg QD: non-uptitrated	6 mg QD	10 mg 7 on/7 off	Total
Total number of subjects	101	41	60	78	33	212
Subjects with any TEAEs	101 (100.0%)	41 (100.0%)	60 (100.0%)	78 (100.0%)	33 (100.0%)	212 (100.0%)
System Organ Class / Preferred Term						
胃腸障害	95 (94.1%)	39 (95.1%)	56 (93.3%)	66 (84.6%)	31 (93.9%)	192 (90.6%)
下痢	56 (55.4%)	24 (58.5%)	32 (53.3%)	39 (50.0%)	15 (45.5%)	110 (51.9%)
口内炎	60 (59.4%)	23 (56.1%)	37 (61.7%)	34 (43.6%)	16 (48.5%)	110 (51.9%)
口内乾燥	46 (45.5%)	18 (43.9%)	28 (46.7%)	31 (39.7%)	16 (48.5%)	93 (43.9%)
便秘	29 (28.7%)	7 (17.1%)	22 (36.7%)	20 (25.6%)	14 (42.4%)	63 (29.7%)
悪心	23 (22.8%)	10 (24.4%)	13 (21.7%)	16 (20.5%)	5 (15.2%)	44 (20.8%)
嘔吐	15 (14.9%)	8 (19.5%)	7 (11.7%)	11 (14.1%)	9 (27.3%)	35 (16.5%)
腹痛	8 (7.9%)	2 (4.9%)	6 (10.0%)	14 (17.9%)	5 (15.2%)	27 (12.7%)
消化不良	12 (11.9%)	4 (9.8%)	8 (13.3%)	9 (11.5%)	4 (12.1%)	25 (11.8%)
上腹部痛	9 (8.9%)	2 (4.9%)	7 (11.7%)	6 (7.7%)	1 (3.0%)	16 (7.5%)
嚥下障害	6 (5.9%)	3 (7.3%)	3 (5.0%)	5 (6.4%)	0	11 (5.2%)
胃食道逆流性疾患	7 (6.9%)	1 (2.4%)	6 (10.0%)	1 (1.3%)	1 (3.0%)	9 (4.2%)
口角口唇炎	3 (3.0%)	2 (4.9%)	1 (1.7%)	2 (2.6%)	1 (3.0%)	6 (2.8%)
アフタ性潰瘍	4 (4.0%)	2 (4.9%)	2 (3.3%)	2 (2.6%)	0	6 (2.8%)
口唇炎	4 (4.0%)	1 (2.4%)	3 (5.0%)	2 (2.6%)	0	6 (2.8%)
大腸炎	5 (5.0%)	2 (4.9%)	3 (5.0%)	0	1 (3.0%)	6 (2.8%)
下腹部痛	3 (3.0%)	0	3 (5.0%)	1 (1.3%)	1 (3.0%)	5 (2.4%)
口腔内痛	3 (3.0%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)	1 (1.3%)	1 (3.0%)	5 (2.4%)
腹部不快感	3 (3.0%)	2 (4.9%)	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	4 (1.9%)
痔核	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	0	2 (6.1%)	4 (1.9%)
嚥下痛	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	1 (1.3%)	1 (3.0%)	4 (1.9%)
歯痛	3 (3.0%)	2 (4.9%)	1 (1.7%)	0	1 (3.0%)	4 (1.9%)
腸閉塞	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	0	1 (3.0%)	3 (1.4%)
口腔内潰瘍形成	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	3 (1.4%)
直腸出血	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	1 (1.3%)	1 (3.0%)	3 (1.4%)
腹部膨満	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	1 (3.0%)	2 (0.9%)
肛門出血	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	0	0	2 (0.9%)
肛門直腸不快感	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	0	0	2 (0.9%)
腹水	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	2 (0.9%)
消化管運動障害	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	0	0	2 (0.9%)
歯肉出血	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.9%)
歯肉痛	0	0	0	1 (1.3%)	1 (3.0%)	2 (0.9%)

	8 mg QD	8 mg QD: uptitrated	8 mg QD: non-uptitrated	6 mg QD	10 mg 7 on/7 off	Total
血便排泄	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	0	0	2 (0.9%)
鼠径ヘルニア	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	0	0	2 (0.9%)
口唇乾燥	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	0	0	2 (0.9%)
口唇痛	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	0	0	2 (0.9%)
口唇潰瘍	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	1 (3.0%)	2 (0.9%)
口腔知覚不全	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	2 (0.9%)
小腸閉塞	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.9%)
亜イレウス	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	2 (0.9%)
腹部ヘルニア	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
裂肛	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
肛門失禁	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
口腔灼熱感症候群	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
口唇のひび割れ	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
十二指腸胃逆流	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
腸管皮膚瘻	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
吐糞症	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
糞塊	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
変色便	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
鼓腸	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
食中毒	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
胃ポリープ	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
胃潰瘍	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
胃炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
胃腸障害	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
胃腸出血	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
胃腸の炎症	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
消化器痛	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
舌炎	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
舌痛	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
痔出血	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
イレウス	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
麻痺性イレウス	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
過敏性腸症候群	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
大腸閉塞	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
口唇障害	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
悪性消化管閉塞	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)

	8 mg QD	8 mg QD: uptitrated	8 mg QD: non-uptitrated	6 mg QD	10 mg 7 on/7 off	Total
食道浮腫	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
食道痛	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
潰瘍性食道炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
口腔内不快感	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
口内知覚過敏	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
口腔内過角化	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
口腔粘膜紅斑	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
急性膵炎	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
歯周病	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
肛門周囲痛	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
舌不快感	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
代謝および栄養障害	92 (91.1%)	34 (82.9%)	58 (96.7%)	66 (84.6%)	23 (69.7%)	181 (85.4%)
高リン血症	79 (78.2%)	27 (65.9%)	52 (86.7%)	52 (66.7%)	16 (48.5%)	147 (69.3%)
食欲減退	41 (40.6%)	16 (39.0%)	25 (41.7%)	29 (37.2%)	11 (33.3%)	81 (38.2%)
低ナトリウム血症	13 (12.9%)	6 (14.6%)	7 (11.7%)	7 (9.0%)	2 (6.1%)	22 (10.4%)
低マグネシウム血症	13 (12.9%)	7 (17.1%)	6 (10.0%)	6 (7.7%)	2 (6.1%)	21 (9.9%)
高カルシウム血症	7 (6.9%)	4 (9.8%)	3 (5.0%)	5 (6.4%)	3 (9.1%)	15 (7.1%)
低リン血症	8 (7.9%)	4 (9.8%)	4 (6.7%)	3 (3.8%)	3 (9.1%)	14 (6.6%)
脱水	7 (6.9%)	2 (4.9%)	5 (8.3%)	4 (5.1%)	0	11 (5.2%)
高血糖	6 (5.9%)	4 (9.8%)	2 (3.3%)	2 (2.6%)	2 (6.1%)	10 (4.7%)
高カリウム血症	4 (4.0%)	2 (4.9%)	2 (3.3%)	2 (2.6%)	3 (9.1%)	9 (4.2%)
低カルシウム血症	4 (4.0%)	2 (4.9%)	2 (3.3%)	3 (3.8%)	2 (6.1%)	9 (4.2%)
低カリウム血症	5 (5.0%)	2 (4.9%)	3 (5.0%)	3 (3.8%)	1 (3.0%)	9 (4.2%)
低アルブミン血症	4 (4.0%)	0	4 (6.7%)	3 (3.8%)	0	7 (3.3%)
悪液質	0	0	0	2 (2.6%)	0	2 (0.9%)
低血糖	0	0	0	1 (1.3%)	1 (3.0%)	2 (0.9%)
食物不耐性	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
高アミラーゼ血症	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
高尿酸血症	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
低クロール血症	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
低蛋白血症	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
ビタミン欠乏症	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
ビタミンＢ１２欠乏	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
ビタミンＤ欠乏	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	79 (78.2%)	33 (80.5%)	46 (76.7%)	53 (67.9%)	19 (57.6%)	151 (71.2%)
皮膚乾燥	34 (33.7%)	14 (34.1%)	20 (33.3%)	18 (23.1%)	9 (27.3%)	61 (28.8%)
脱毛症	34 (33.7%)	15 (36.6%)	19 (31.7%)	10 (12.8%)	4 (12.1%)	48 (22.6%)

	8 mg QD	8 mg QD: uptitrated	8 mg QD: non-uptitrated	6 mg QD	10 mg 7 on/7 off	Total
手掌・足底発赤知覚不全症候群	25 (24.8%)	13 (31.7%)	12 (20.0%)	14 (17.9%)	2 (6.1%)	41 (19.3%)
爪甲剥離症	19 (18.8%)	10 (24.4%)	9 (15.0%)	13 (16.7%)	7 (21.2%)	39 (18.4%)
爪ジストロフィー	17 (16.8%)	7 (17.1%)	10 (16.7%)	7 (9.0%)	2 (6.1%)	26 (12.3%)
爪変色	13 (12.9%)	6 (14.6%)	7 (11.7%)	7 (9.0%)	1 (3.0%)	21 (9.9%)
爪甲脱落症	7 (6.9%)	4 (9.8%)	3 (5.0%)	8 (10.3%)	1 (3.0%)	16 (7.5%)
爪の障害	11 (10.9%)	5 (12.2%)	6 (10.0%)	4 (5.1%)	0	15 (7.1%)
そう痒症	6 (5.9%)	4 (9.8%)	2 (3.3%)	6 (7.7%)	1 (3.0%)	13 (6.1%)
紅斑	8 (7.9%)	3 (7.3%)	5 (8.3%)	1 (1.3%)	1 (3.0%)	10 (4.7%)
発疹	7 (6.9%)	4 (9.8%)	3 (5.0%)	1 (1.3%)	1 (3.0%)	9 (4.2%)
皮膚亀裂	6 (5.9%)	1 (2.4%)	5 (8.3%)	1 (1.3%)	2 (6.1%)	9 (4.2%)
過角化	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	2 (2.6%)	2 (6.1%)	6 (2.8%)
爪線状隆起	3 (3.0%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)	2 (2.6%)	1 (3.0%)	6 (2.8%)
爪痛	6 (5.9%)	2 (4.9%)	4 (6.7%)	0	0	6 (2.8%)
褥瘡性潰瘍	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	2 (2.6%)	0	4 (1.9%)
爪破損	4 (4.0%)	1 (2.4%)	3 (5.0%)	0	0	4 (1.9%)
皮膚疼痛	4 (4.0%)	2 (4.9%)	2 (3.3%)	0	0	4 (1.9%)
皮膚剥脱	3 (3.0%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)	0	1 (3.0%)	4 (1.9%)
湿疹	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	2 (2.6%)	0	3 (1.4%)
毛髪変色	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	1 (1.3%)	0	3 (1.4%)
爪床出血	0	0	0	2 (2.6%)	1 (3.0%)	3 (1.4%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	3 (3.8%)	0	3 (1.4%)
皮膚びらん	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	1 (1.3%)	0	3 (1.4%)
皮膚病変	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)	1 (3.0%)	3 (1.4%)
皮膚潰瘍	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	1 (1.3%)	0	3 (1.4%)
ざ瘡	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	1 (3.0%)	2 (0.9%)
毛質異常	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	2 (0.9%)
手掌紅斑	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.9%)
乾皮症	0	0	0	2 (2.6%)	0	2 (0.9%)
光線角化症	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
水疱	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
皮膚炎	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
斑状出血	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
皮膚肉芽腫	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
毛髪成長異常	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
男性型多毛症	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
多汗症	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)

	8 mg QD	8 mg QD: uptitrated	8 mg QD: non-uptitrated	6 mg QD	10 mg 7 on/7 off	Total
嵌入爪	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
間擦疹	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
爪甲白斑	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
爪成長異常	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
爪毒性	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
掌蹠角皮症	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
足底紅斑	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
乾癬	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
膿疱性乾癬	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
斑状皮疹	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
丘疹性皮疹	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚萎縮	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
皮膚障害	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚肥厚	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
皮膚臭異常	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
蕁麻疹	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
尋常性白斑	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	70 (69.3%)	29 (70.7%)	41 (68.3%)	52 (66.7%)	22 (66.7%)	144 (67.9%)
疲労	33 (32.7%)	14 (34.1%)	19 (31.7%)	21 (26.9%)	7 (21.2%)	61 (28.8%)
無力症	23 (22.8%)	4 (9.8%)	19 (31.7%)	18 (23.1%)	10 (30.3%)	51 (24.1%)
発熱	13 (12.9%)	5 (12.2%)	8 (13.3%)	14 (17.9%)	5 (15.2%)	32 (15.1%)
末梢性浮腫	10 (9.9%)	7 (17.1%)	3 (5.0%)	6 (7.7%)	5 (15.2%)	21 (9.9%)
全身健康状態悪化	5 (5.0%)	2 (4.9%)	3 (5.0%)	3 (3.8%)	2 (6.1%)	10 (4.7%)
非心臓性胸痛	4 (4.0%)	1 (2.4%)	3 (5.0%)	3 (3.8%)	1 (3.0%)	8 (3.8%)
乾燥症	4 (4.0%)	2 (4.9%)	2 (3.3%)	3 (3.8%)	0	7 (3.3%)
悪寒	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	2 (2.6%)	2 (6.1%)	6 (2.8%)
粘膜乾燥	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	1 (1.3%)	1 (3.0%)	4 (1.9%)
倦怠感	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	2 (2.6%)	0	3 (1.4%)
疼痛	2 (2.0%)	2 (4.9%)	0	1 (1.3%)	0	3 (1.4%)
末梢腫脹	3 (3.0%)	2 (4.9%)	1 (1.7%)	0	0	3 (1.4%)
冷感	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	0	0	2 (0.9%)
限局性浮腫	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	1 (3.0%)	2 (0.9%)
突出痛	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
カテーテル留置部位出血	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
状態悪化	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
嚢胞	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)

	8 mg QD	8 mg QD: uptitrated	8 mg QD: non-uptitrated	6 mg QD	10 mg 7 on/7 off	Total
疾患進行	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
薬物不耐性	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
顔面浮腫	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
歩行障害	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
全身性浮腫	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
多臓器機能不全症候群	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
夜間痛	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
活動状態低下	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
恥骨上痛	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
腫脹	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
感染症および寄生虫症	63 (62.4%)	26 (63.4%)	37 (61.7%)	44 (56.4%)	17 (51.5%)	124 (58.5%)
尿路感染	18 (17.8%)	5 (12.2%)	13 (21.7%)	13 (16.7%)	4 (12.1%)	35 (16.5%)
爪囲炎	19 (18.8%)	7 (17.1%)	12 (20.0%)	12 (15.4%)	2 (6.1%)	33 (15.6%)
結膜炎	13 (12.9%)	5 (12.2%)	8 (13.3%)	7 (9.0%)	5 (15.2%)	25 (11.8%)
肺炎	3 (3.0%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)	4 (5.1%)	2 (6.1%)	9 (4.2%)
爪真菌症	5 (5.0%)	4 (9.8%)	1 (1.7%)	3 (3.8%)	0	8 (3.8%)
尿路性敗血症	3 (3.0%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)	4 (5.1%)	1 (3.0%)	8 (3.8%)
上咽頭炎	3 (3.0%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)	2 (2.6%)	1 (3.0%)	6 (2.8%)
気管支炎	2 (2.0%)	2 (4.9%)	0	3 (3.8%)	0	5 (2.4%)
爪感染	4 (4.0%)	3 (7.3%)	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	5 (2.4%)
麦粒腫	3 (3.0%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)	1 (1.3%)	0	4 (1.9%)
インフルエンザ	3 (3.0%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)	0	1 (3.0%)	4 (1.9%)
限局性感染	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	1 (1.3%)	1 (3.0%)	4 (1.9%)
口腔ヘルペス	3 (3.0%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)	1 (1.3%)	0	4 (1.9%)
敗血症	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	2 (2.6%)	1 (3.0%)	4 (1.9%)
副鼻腔炎	0	0	0	2 (2.6%)	2 (6.1%)	4 (1.9%)
蜂巣炎	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)	1 (3.0%)	3 (1.4%)
膀胱炎	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	0	1 (3.0%)	3 (1.4%)
歯肉炎	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)	1 (3.0%)	3 (1.4%)
下気道感染	0	0	0	2 (2.6%)	1 (3.0%)	3 (1.4%)
上気道感染	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	3 (1.4%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	1 (3.0%)	2 (0.9%)
医療機器関連感染	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	2 (0.9%)
憩室炎	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	1 (3.0%)	2 (0.9%)
皮膚真菌感染	0	0	0	1 (1.3%)	1 (3.0%)	2 (0.9%)
胃腸炎	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	2 (0.9%)
帯状疱疹	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	1 (3.0%)	2 (0.9%)

	8 mg QD	8 mg QD: uptitrated	8 mg QD: non-uptitrated	6 mg QD	10 mg 7 on/7 off	Total
口腔カンジダ症	0	0	0	1 (1.3%)	1 (3.0%)	2 (0.9%)
口腔真菌感染	0	0	0	1 (1.3%)	1 (3.0%)	2 (0.9%)
咽頭炎	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.9%)
気道感染	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	1 (3.0%)	2 (0.9%)
鼻炎	2 (2.0%)	2 (4.9%)	0	0	0	2 (0.9%)
敗血症性ショック	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	2 (0.9%)
唾液腺炎	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	2 (0.9%)
膿瘍	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
異型肺炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
細菌性敗血症	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
カンジダ性亀頭炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
乳房膿瘍	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
ウイルス性結膜炎	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
角膜膿瘍	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
腸球菌性菌血症	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
精巣上体炎	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
丹毒	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
大腸菌感染	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
眼膿瘍	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
眼感染	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
毛包炎	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
陰部ヘルペス	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
単純ヘルペス	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
ヘルペスウイルス感染	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
咬傷感染	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
感染性角膜潰瘍	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
腎感染	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
大腸感染	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
喉頭炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
口腔感染	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
精巣炎	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
骨髄炎	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
中耳炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
耳下腺炎	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
骨盤膿瘍	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
軟骨膜炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)

	8 mg QD	8 mg QD: uptitrated	8 mg QD: non-uptitrated	6 mg QD	10 mg 7 on/7 off	Total
眼窩周囲膿瘍	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
肺結核	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
膿尿	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
膿疱性皮疹	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚カンジダ	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
足部白癬	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
扁桃炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
歯膿瘍	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
歯感染	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
細菌性尿路感染	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
腟感染	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
血管デバイス感染	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
ウイルス性上気道感染	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
真菌性創感染	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
眼障害	65 (64.4%)	24 (58.5%)	41 (68.3%)	35 (44.9%)	16 (48.5%)	116 (54.7%)
ドライアイ	28 (27.7%)	13 (31.7%)	15 (25.0%)	7 (9.0%)	3 (9.1%)	38 (17.9%)
流涙増加	12 (11.9%)	3 (7.3%)	9 (15.0%)	13 (16.7%)	6 (18.2%)	31 (14.6%)
霧視	18 (17.8%)	5 (12.2%)	13 (21.7%)	5 (6.4%)	5 (15.2%)	28 (13.2%)
白内障	6 (5.9%)	2 (4.9%)	4 (6.7%)	5 (6.4%)	1 (3.0%)	12 (5.7%)
網脈絡膜症	7 (6.9%)	6 (14.6%)	1 (1.7%)	2 (2.6%)	2 (6.1%)	11 (5.2%)
視力障害	7 (6.9%)	2 (4.9%)	5 (8.3%)	3 (3.8%)	1 (3.0%)	11 (5.2%)
角膜炎	5 (5.0%)	2 (4.9%)	3 (5.0%)	2 (2.6%)	3 (9.1%)	10 (4.7%)
網膜剥離	4 (4.0%)	1 (2.4%)	3 (5.0%)	5 (6.4%)	1 (3.0%)	10 (4.7%)
視力低下	7 (6.9%)	2 (4.9%)	5 (8.3%)	1 (1.3%)	0	8 (3.8%)
眼瞼炎	6 (5.9%)	3 (7.3%)	3 (5.0%)	1 (1.3%)	0	7 (3.3%)
網膜色素上皮剥離	5 (5.0%)	2 (4.9%)	3 (5.0%)	2 (2.6%)	0	7 (3.3%)
眼痛	4 (4.0%)	3 (7.3%)	1 (1.7%)	1 (1.3%)	1 (3.0%)	6 (2.8%)
硝子体剥離	6 (5.9%)	1 (2.4%)	5 (8.3%)	0	0	6 (2.8%)
眼球乾燥症	3 (3.0%)	0	3 (5.0%)	2 (2.6%)	1 (3.0%)	6 (2.8%)
点状角膜炎	5 (5.0%)	1 (2.4%)	4 (6.7%)	0	0	5 (2.4%)
漿液性網膜剥離	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	2 (2.6%)	1 (3.0%)	5 (2.4%)
眼の異物感	3 (3.0%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)	0	1 (3.0%)	4 (1.9%)
羞明	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	1 (1.3%)	1 (3.0%)	4 (1.9%)
角膜症	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	0	1 (3.0%)	3 (1.4%)
網膜浮腫	3 (3.0%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)	0	0	3 (1.4%)
潰瘍性角膜炎	3 (3.0%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)	0	0	3 (1.4%)

	8 mg QD	8 mg QD: uptitrated	8 mg QD: non-uptitrated	6 mg QD	10 mg 7 on/7 off	Total
閉塞隅角緑内障	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	0	0	2 (0.9%)
乱視	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	0	0	2 (0.9%)
皮質白内障	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	0	0	2 (0.9%)
網脈絡膜萎縮	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	0	0	2 (0.9%)
結膜充血	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	1 (3.0%)	2 (0.9%)
角膜びらん	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	2 (0.9%)
複視	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	0	0	2 (0.9%)
眼刺激	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	1 (3.0%)	2 (0.9%)
黄斑線維症	2 (2.0%)	2 (4.9%)	0	0	0	2 (0.9%)
黄斑症	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	0	0	2 (0.9%)
マイボーム腺機能不全	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	0	0	2 (0.9%)
網膜裂孔	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	0	0	2 (0.9%)
網膜症	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	0	0	2 (0.9%)
網膜下液	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	0	0	2 (0.9%)
硝子体変性	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	0	0	2 (0.9%)
眼精疲労	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
核性白内障	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
嚢下白内障	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
結膜出血	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
結膜刺激	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
角膜障害	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
角膜浸潤	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
角膜白斑	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
角膜色素沈着	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
涙石	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
後天性涙道狭窄	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
黄斑網膜色素上皮剥離	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
上強膜炎	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
眼脂	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
眼の炎症	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
眼そう痒症	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
眼潰瘍	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
眼瞼浮腫	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
フロッピー眼瞼症候群	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
睫毛の成長	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
光輪視	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
円錐角膜	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)

	8 mg QD	8 mg QD: uptitrated	8 mg QD: non-uptitrated	6 mg QD	10 mg 7 on/7 off	Total
黄斑剥離	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
黄斑浮腫	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
変視症	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
近視	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
眼充血	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
視神経萎縮	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
光視症	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
老視	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
網膜動脈閉塞	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
網膜肥厚	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
網膜静脈閉塞	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
高血圧性網膜症	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
漿液性網膜症	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
ぶどう膜炎	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
硝子体浮遊物	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
黄視症	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
神経系障害	63 (62.4%)	27 (65.9%)	36 (60.0%)	30 (38.5%)	17 (51.5%)	110 (51.9%)
味覚不全	33 (32.7%)	14 (34.1%)	19 (31.7%)	7 (9.0%)	7 (21.2%)	47 (22.2%)
味覚障害	10 (9.9%)	3 (7.3%)	7 (11.7%)	3 (3.8%)	3 (9.1%)	16 (7.5%)
頭痛	7 (6.9%)	2 (4.9%)	5 (8.3%)	6 (7.7%)	1 (3.0%)	14 (6.6%)
浮動性めまい	5 (5.0%)	2 (4.9%)	3 (5.0%)	3 (3.8%)	2 (6.1%)	10 (4.7%)
末梢性感覚ニューロパチー	5 (5.0%)	2 (4.9%)	3 (5.0%)	2 (2.6%)	1 (3.0%)	8 (3.8%)
錯感覚	3 (3.0%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)	4 (5.1%)	0	7 (3.3%)
感覚鈍麻	3 (3.0%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)	1 (1.3%)	1 (3.0%)	5 (2.4%)
失神	3 (3.0%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)	1 (1.3%)	1 (3.0%)	5 (2.4%)
振戦	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)	2 (6.1%)	4 (1.9%)
末梢性ニューロパチー	2 (2.0%)	2 (4.9%)	0	1 (1.3%)	0	3 (1.4%)
失神寸前の状態	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	3 (1.4%)
傾眠	0	0	0	2 (2.6%)	1 (3.0%)	3 (1.4%)
味覚消失	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.9%)
ジスキネジア	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	1 (3.0%)	2 (0.9%)
知覚過敏	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	0	0	2 (0.9%)
味覚減退	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.9%)
意識消失	0	0	0	1 (1.3%)	1 (3.0%)	2 (0.9%)
嗅覚錯誤	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.9%)
無嗅覚	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
運動失調	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)

	8 mg QD	8 mg QD: uptitrated	8 mg QD: non-uptitrated	6 mg QD	10 mg 7 on/7 off	Total
脳浮腫	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
灼熱感	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
体位性めまい	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
顔面麻痺	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
グリオーシス	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
嗜眠	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
記憶障害	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
精神的機能障害	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
ミオクロニーてんかん	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
神経痛	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
おとがいしびれ症候群	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
下肢静止不能症候群	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43 (42.6%)	20 (48.8%)	23 (38.3%)	26 (33.3%)	16 (48.5%)	85 (40.1%)
呼吸困難	8 (7.9%)	3 (7.3%)	5 (8.3%)	6 (7.7%)	8 (24.2%)	22 (10.4%)
咳嗽	11 (10.9%)	7 (17.1%)	4 (6.7%)	7 (9.0%)	2 (6.1%)	20 (9.4%)
鼻乾燥	9 (8.9%)	5 (12.2%)	4 (6.7%)	6 (7.7%)	3 (9.1%)	18 (8.5%)
口腔咽頭痛	10 (9.9%)	4 (9.8%)	6 (10.0%)	8 (10.3%)	0	18 (8.5%)
鼻出血	9 (8.9%)	5 (12.2%)	4 (6.7%)	6 (7.7%)	2 (6.1%)	17 (8.0%)
胸水	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	2 (2.6%)	2 (6.1%)	6 (2.8%)
鼻閉	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	3 (3.8%)	1 (3.0%)	5 (2.4%)
湿性咳嗽	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	4 (5.1%)	0	5 (2.4%)
発声障害	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	2 (2.6%)	0	4 (1.9%)
喀血	0	0	0	3 (3.8%)	0	3 (1.4%)
鼻の炎症	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	3 (1.4%)
肺塞栓症	0	0	0	1 (1.3%)	2 (6.1%)	3 (1.4%)
鼻漏	2 (2.0%)	2 (4.9%)	0	1 (1.3%)	0	3 (1.4%)
労作性呼吸困難	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	2 (0.9%)
咽頭の炎症	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	1 (3.0%)	2 (0.9%)
肺臓炎	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	1 (3.0%)	2 (0.9%)
副鼻腔うっ血	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	0	0	2 (0.9%)
副鼻腔障害	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	0	0	2 (0.9%)
上気道咳症候群	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	2 (0.9%)
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
カタル	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
咽喉乾燥	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)

	8 mg QD	8 mg QD: uptitrated	8 mg QD: non-uptitrated	6 mg QD	10 mg 7 on/7 off	Total
しゃっくり	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
低換気	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
低酸素症	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
肺硬化	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
肺陰影	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
鼻そう痒症	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
咽頭紅斑	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
気胸	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
肺水腫	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
ラ音	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
呼吸窮迫	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
アレルギー性鼻炎	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
睡眠時無呼吸症候群	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
咽喉絞扼感	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
喘鳴	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	33 (32.7%)	14 (34.1%)	19 (31.7%)	34 (43.6%)	17 (51.5%)	84 (39.6%)
四肢痛	14 (13.9%)	6 (14.6%)	8 (13.3%)	9 (11.5%)	5 (15.2%)	28 (13.2%)
関節痛	8 (7.9%)	3 (7.3%)	5 (8.3%)	10 (12.8%)	9 (27.3%)	27 (12.7%)
背部痛	5 (5.0%)	3 (7.3%)	2 (3.3%)	12 (15.4%)	5 (15.2%)	22 (10.4%)
筋肉痛	4 (4.0%)	1 (2.4%)	3 (5.0%)	2 (2.6%)	3 (9.1%)	9 (4.2%)
筋痙縮	6 (5.9%)	0	6 (10.0%)	2 (2.6%)	0	8 (3.8%)
筋骨格系胸痛	3 (3.0%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)	1 (1.3%)	3 (9.1%)	7 (3.3%)
側腹部痛	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	3 (3.8%)	1 (3.0%)	5 (2.4%)
筋骨格痛	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	3 (3.8%)	1 (3.0%)	5 (2.4%)
骨痛	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	1 (1.3%)	1 (3.0%)	4 (1.9%)
単径部痛	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	3 (3.8%)	0	4 (1.9%)
筋力低下	2 (2.0%)	2 (4.9%)	0	0	2 (6.1%)	4 (1.9%)
脊椎痛	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	1 (1.3%)	1 (3.0%)	4 (1.9%)
頚部痛	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	0	1 (3.0%)	3 (1.4%)
関節炎	0	0	0	1 (1.3%)	1 (3.0%)	2 (0.9%)
筋骨格不快感	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	1 (3.0%)	2 (0.9%)
尾骨痛	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
筋肉内血腫	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
四肢不快感	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
筋拘縮	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
筋不快感	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
筋肉疲労	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)

	8 mg QD	8 mg QD: uptitrated	8 mg QD: non-uptitrated	6 mg QD	10 mg 7 on/7 off	Total
顎痛	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
腱炎	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
臨床検査	46 (45.5%)	15 (36.6%)	31 (51.7%)	25 (32.1%)	12 (36.4%)	83 (39.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19 (18.8%)	8 (19.5%)	11 (18.3%)	9 (11.5%)	2 (6.1%)	30 (14.2%)
体重減少	18 (17.8%)	7 (17.1%)	11 (18.3%)	8 (10.3%)	3 (9.1%)	29 (13.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (12.9%)	4 (9.8%)	9 (15.0%)	9 (11.5%)	3 (9.1%)	25 (11.8%)
血中クレアチニン増加	10 (9.9%)	4 (9.8%)	6 (10.0%)	7 (9.0%)	5 (15.2%)	22 (10.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (6.9%)	3 (7.3%)	4 (6.7%)	7 (9.0%)	3 (9.1%)	17 (8.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (3.0%)	2 (4.9%)	1 (1.7%)	2 (2.6%)	0	5 (2.4%)
血中尿素増加	0	0	0	3 (3.8%)	1 (3.0%)	4 (1.9%)
血中副甲状腺ホルモン増加	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	1 (1.3%)	0	3 (1.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.9%)
血中アルブミン減少	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
血中重炭酸塩減少	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
血中クロール減少	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
心雑音	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
ヘマトクリット減少	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
国際標準比増加	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
腸通過時間異常	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
好中球数増加	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
総蛋白減少	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
体重増加	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
腎および尿路障害	37 (36.6%)	11 (26.8%)	26 (43.3%)	19 (24.4%)	7 (21.2%)	63 (29.7%)
血尿	13 (12.9%)	2 (4.9%)	11 (18.3%)	6 (7.7%)	3 (9.1%)	22 (10.4%)
腎機能障害	9 (8.9%)	1 (2.4%)	8 (13.3%)	2 (2.6%)	2 (6.1%)	13 (6.1%)
急性腎障害	6 (5.9%)	2 (4.9%)	4 (6.7%)	3 (3.8%)	1 (3.0%)	10 (4.7%)
排尿困難	6 (5.9%)	1 (2.4%)	5 (8.3%)	3 (3.8%)	0	9 (4.2%)
夜間頻尿	4 (4.0%)	2 (4.9%)	2 (3.3%)	2 (2.6%)	0	6 (2.8%)
尿閉	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	2 (2.6%)	0	4 (1.9%)
尿路閉塞	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	1 (1.3%)	1 (3.0%)	4 (1.9%)
水腎症	3 (3.0%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)	0	0	3 (1.4%)
頻尿	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	1 (1.3%)	0	3 (1.4%)
腎不全	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	3 (1.4%)
尿失禁	3 (3.0%)	2 (4.9%)	1 (1.7%)	0	0	3 (1.4%)

	8 mg QD	8 mg QD: uptitrated	8 mg QD: non-uptitrated	6 mg QD	10 mg 7 on/7 off	Total
慢性腎臓病	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.9%)
蛋白尿	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	1 (3.0%)	2 (0.9%)
排尿躊躇	2 (2.0%)	2 (4.9%)	0	0	0	2 (0.9%)
膀胱痛	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
着色尿	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
失禁	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
腎結石症	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
乏尿	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
腎盂腎杯拡張症	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
腎仙痛	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
腎損傷	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
腎臓痛	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
尿管障害	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
尿道障害	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
尿道出血	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
尿道狭窄	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
尿路痛	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
血液およびリンパ系障害	27 (26.7%)	11 (26.8%)	16 (26.7%)	17 (21.8%)	9 (27.3%)	53 (25.0%)
貧血	23 (22.8%)	9 (22.0%)	14 (23.3%)	13 (16.7%)	8 (24.2%)	44 (20.8%)
血小板減少症	6 (5.9%)	2 (4.9%)	4 (6.7%)	3 (3.8%)	2 (6.1%)	11 (5.2%)
好中球減少症	5 (5.0%)	2 (4.9%)	3 (5.0%)	2 (2.6%)	1 (3.0%)	8 (3.8%)
リンパ球減少症	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	2 (2.6%)	1 (3.0%)	4 (1.9%)
白血球減少症	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)	1 (3.0%)	3 (1.4%)
リンパ節痛	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	1 (3.0%)	2 (0.9%)
正球性貧血	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
血管障害	22 (21.8%)	8 (19.5%)	14 (23.3%)	13 (16.7%)	3 (9.1%)	38 (17.9%)
低血圧	7 (6.9%)	1 (2.4%)	6 (10.0%)	7 (9.0%)	2 (6.1%)	16 (7.5%)
高血圧	7 (6.9%)	4 (9.8%)	3 (5.0%)	0	1 (3.0%)	8 (3.8%)
深部静脈血栓症	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	2 (2.6%)	0	3 (1.4%)
潮紅	3 (3.0%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)	0	0	3 (1.4%)
リンパ浮腫	0	0	0	3 (3.8%)	0	3 (1.4%)
毛細血管脆弱	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
拡張期低血圧	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
塞栓症	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
充血	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
高血圧クリーゼ	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
起立性低血圧	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)

	8 mg QD	8 mg QD: uptitrated	8 mg QD: non-uptitrated	6 mg QD	10 mg 7 on/7 off	Total
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
末梢冷感	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
鎖骨下静脈血栓症	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
大静脈血栓症	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
四肢静脈血栓症	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
精神障害	17 (16.8%)	7 (17.1%)	10 (16.7%)	11 (14.1%)	6 (18.2%)	34 (16.0%)
不眠症	9 (8.9%)	4 (9.8%)	5 (8.3%)	8 (10.3%)	3 (9.1%)	20 (9.4%)
不安	5 (5.0%)	2 (4.9%)	3 (5.0%)	0	3 (9.1%)	8 (3.8%)
錯乱状態	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)	2 (6.1%)	4 (1.9%)
うつ病	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	1 (1.3%)	1 (3.0%)	4 (1.9%)
失見当識	0	0	0	1 (1.3%)	1 (3.0%)	2 (0.9%)
精神緩慢	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
抑うつ症状	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
幻視	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
混合性不安抑うつ障害	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	11 (10.9%)	4 (9.8%)	7 (11.7%)	9 (11.5%)	3 (9.1%)	23 (10.8%)
転倒	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	1 (1.3%)	1 (3.0%)	4 (1.9%)
節足動物咬傷	0	0	0	2 (2.6%)	0	2 (0.9%)
挫傷	0	0	0	2 (2.6%)	0	2 (0.9%)
背部損傷	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
口腔熱傷	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
角膜擦過傷	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
毒性物質曝露	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
眼外傷	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
大腿骨頚部骨折	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
手骨折	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
腸骨骨折	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
関節脱臼	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
靭帯断裂	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
四肢損傷	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
腰椎骨折	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
処置後分泌物	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
肋骨骨折	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
皮膚裂傷	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
外傷性血腫	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
外陰腟損傷	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
創傷	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)

	8 mg QD	8 mg QD: uptitrated	8 mg QD: non-uptitrated	6 mg QD	10 mg 7 on/7 off	Total
生殖系および乳房障害	11 (10.9%)	4 (9.8%)	7 (11.7%)	9 (11.5%)	3 (9.1%)	23 (10.8%)
骨盤痛	4 (4.0%)	2 (4.9%)	2 (3.3%)	1 (1.3%)	2 (6.1%)	7 (3.3%)
女性化乳房	0	0	0	2 (2.6%)	0	2 (0.9%)
陰嚢紅斑	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	0	0	2 (0.9%)
腟出血	0	0	0	2 (2.6%)	0	2 (0.9%)
亀頭包皮炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
膀胱瘤	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
女性生殖器瘻	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
性器不快感	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
性器紅斑	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
性器発疹	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
月経中間期出血	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
骨盤不快感	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
陰嚢皮膚炎	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
陰嚢刺激症状	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
陰嚢潰瘍	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
自発陰茎勃起	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
子宮瘻	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
腟分泌物	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
外陰腟痛	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
耳および迷路障害	4 (4.0%)	1 (2.4%)	3 (5.0%)	4 (5.1%)	3 (9.1%)	11 (5.2%)
回転性めまい	3 (3.0%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)	3 (3.8%)	1 (3.0%)	7 (3.3%)
聴力低下	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	1 (3.0%)	2 (0.9%)
難聴	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
耳痛	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
外耳の炎症	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
耳鳴	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
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）	4 (4.0%)	2 (4.9%)	2 (3.3%)	5 (6.4%)	1 (3.0%)	10 (4.7%)
癌疼痛	0	0	0	2 (2.6%)	1 (3.0%)	3 (1.4%)
基底細胞癌	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
乳癌	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
血管腫	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
メラノサイト性母斑	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
骨転移	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
腫瘍熱	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
尿管新生物	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)

	8 mg QD	8 mg QD: uptitrated	8 mg QD: non-uptitrated	6 mg QD	10 mg 7 on/7 off	Total
肝胆道系障害	6 (5.9%)	3 (7.3%)	3 (5.0%)	3 (3.8%)	0	9 (4.2%)
高ビリルビン血症	3 (3.0%)	2 (4.9%)	1 (1.7%)	2 (2.6%)	0	5 (2.4%)
肝障害	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	2 (0.9%)
胆石症	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
肝機能異常	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
黄疸	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
門脈血栓症	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
心臓障害	4 (4.0%)	3 (7.3%)	1 (1.7%)	2 (2.6%)	2 (6.1%)	8 (3.8%)
狭心症	2 (2.0%)	2 (4.9%)	0	0	0	2 (0.9%)
頻脈	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	2 (0.9%)
急性冠動脈症候群	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
急性心筋梗塞	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
心筋梗塞	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
動悸	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
洞性頻脈	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
内分泌障害	6 (5.9%)	1 (2.4%)	5 (8.3%)	1 (1.3%)	1 (3.0%)	8 (3.8%)
副甲状腺機能亢進症	2 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	0	1 (3.0%)	3 (1.4%)
甲状腺機能低下症	3 (3.0%)	0	3 (5.0%)	0	0	3 (1.4%)
副腎機能不全	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
免疫系障害	2 (2.0%)	0	2 (3.3%)	0	0	2 (0.9%)
アナフィラキシー反応	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
造影剤アレルギー	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
製品の問題	0	0	0	1 (1.3%)	1 (3.0%)	2 (0.9%)
医療機器位置異常	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
医療機器圧出	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
先天性黄斑部ジストロフィー	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
社会環境	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)
障害者	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (0.5%)

QD = Once daily
Subjects with > 1 records are counted only once at corresponding row levels.

[TSFAE03A.RTF] [JNJ-42756493\BLC2001\DBR_CSR_FINAL\RE_CSR_FINAL\PROD\TSFAE03A.SAS] 14SEP2021, 20:04

表 2.7.6.14-4 本薬と関連性がある有害事象（全投与集団）

	Toxicity Grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
8 mg QD						
Total number of subjects						101
Subjects with any drug-related TEAEs	12 (11.9%)	33 (32.7%)	53 (52.5%)	0	0	98 (97.0%)
System Organ Class / Preferred Term						
胃腸障害	28 (27.7%)	38 (37.6%)	18 (17.8%)	0	0	84 (83.2%)
口内炎	19 (18.8%)	25 (24.8%)	13 (12.9%)	0	0	57 (56.4%)
口内乾燥	32 (31.7%)	11 (10.9%)	1 (1.0%)	0	0	44 (43.6%)
下痢	24 (23.8%)	13 (12.9%)	4 (4.0%)	0	0	41 (40.6%)
悪心	6 (5.9%)	4 (4.0%)	0	0	0	10 (9.9%)
消化不良	8 (7.9%)	0	0	0	0	8 (7.9%)
上腹部痛	5 (5.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	7 (6.9%)
便秘	4 (4.0%)	3 (3.0%)	0	0	0	7 (6.9%)
嘔吐	5 (5.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	7 (6.9%)
胃食道逆流性疾患	2 (2.0%)	3 (3.0%)	0	0	0	5 (5.0%)
アフタ性潰瘍	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0	0	4 (4.0%)
口唇炎	3 (3.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	4 (4.0%)
口角口唇炎	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	3 (3.0%)
嚥下障害	3 (3.0%)	0	0	0	0	3 (3.0%)
腹痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (2.0%)
肛門出血	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (2.0%)
口腔内痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (2.0%)
肛門直腸不快感	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
口腔灼熱感症候群	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
口唇のひび割れ	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
大腸炎	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
消化管運動障害	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
消化器痛	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
舌炎	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)
舌痛	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
痔核	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
腸閉塞	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)
口唇乾燥	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
口唇痛	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)

	Toxicity Grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
口唇潰瘍	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
口腔内潰瘍形成	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
口腔内不快感	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
口腔知覚不全	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
口内知覚過敏	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
舌不快感	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
歯痛	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
代謝および栄養障害	46 (45.5%)	34 (33.7%)	4 (4.0%)	0	0	84 (83.2%)
高リン血症	50 (49.5%)	23 (22.8%)	2 (2.0%)	0	0	75 (74.3%)
食欲減退	12 (11.9%)	14 (13.9%)	1 (1.0%)	0	0	27 (26.7%)
低マグネシウム血症	5 (5.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	6 (5.9%)
低ナトリウム血症	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0	0	4 (4.0%)
脱水	0	3 (3.0%)	0	0	0	3 (3.0%)
高カルシウム血症	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (2.0%)
低カリウム血症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (2.0%)
高血糖	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
高カリウム血症	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
低カルシウム血症	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
低リン血症	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害	25 (24.8%)	28 (27.7%)	18 (17.8%)	0	0	71 (70.3%)
皮膚乾燥	25 (24.8%)	9 (8.9%)	0	0	0	34 (33.7%)
脱毛症	23 (22.8%)	7 (6.9%)	0	0	0	30 (29.7%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	5 (5.0%)	15 (14.9%)	5 (5.0%)	0	0	25 (24.8%)
爪ジストロフィー	6 (5.9%)	5 (5.0%)	6 (5.9%)	0	0	17 (16.8%)
爪甲剥離症	5 (5.0%)	10 (9.9%)	2 (2.0%)	0	0	17 (16.8%)
爪変色	9 (8.9%)	3 (3.0%)	0	0	0	12 (11.9%)
爪の障害	3 (3.0%)	3 (3.0%)	4 (4.0%)	0	0	10 (9.9%)
爪甲脱落症	2 (2.0%)	5 (5.0%)	0	0	0	7 (6.9%)
爪痛	3 (3.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	6 (5.9%)
そう痒症	6 (5.9%)	0	0	0	0	6 (5.9%)
皮膚亀裂	5 (5.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	6 (5.9%)
紅斑	5 (5.0%)	0	0	0	0	5 (5.0%)
発疹	4 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	5 (5.0%)
爪破損	3 (3.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	4 (4.0%)
爪線状隆起	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	3 (3.0%)
皮膚疼痛	3 (3.0%)	0	0	0	0	3 (3.0%)

	Toxicity Grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
皮膚剥脱	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	3 (3.0%)
毛髪変色	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (2.0%)
過角化	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	2 (2.0%)
皮膚びらん	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (2.0%)
ざ瘡	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
水疱	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
皮膚肉芽腫	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
毛質異常	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
爪甲白斑	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
手掌紅斑	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
掌蹠角皮症	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
斑状皮疹	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
皮膚障害	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
皮膚肥厚	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
皮膚病変	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
皮膚臭異常	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
皮膚潰瘍	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
尋常性白斑	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
眼障害	31 (30.7%)	23 (22.8%)	10 (9.9%)	0	0	64 (63.4%)
ドライアイ	19 (18.8%)	6 (5.9%)	1 (1.0%)	0	0	26 (25.7%)
霧視	9 (8.9%)	7 (6.9%)	0	0	0	16 (15.8%)
流涙増加	8 (7.9%)	3 (3.0%)	0	0	0	11 (10.9%)
網脈絡膜症	2 (2.0%)	5 (5.0%)	0	0	0	7 (6.9%)
視力障害	5 (5.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	7 (6.9%)
眼瞼炎	3 (3.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	5 (5.0%)
網膜色素上皮剥離	2 (2.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	5 (5.0%)
角膜炎	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	4 (4.0%)
網膜剥離	1 (1.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	4 (4.0%)
視力低下	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	4 (4.0%)
白内障	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	3 (3.0%)
眼痛	3 (3.0%)	0	0	0	0	3 (3.0%)
眼の異物感	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	3 (3.0%)
網膜浮腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	3 (3.0%)
潰瘍性角膜炎	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	3 (3.0%)
眼球乾燥症	1 (1.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	3 (3.0%)
乱視	0	2 (2.0%)	0	0	0	2 (2.0%)

	Toxicity Grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
角膜症	0	2 (2.0%)	0	0	0	2 (2.0%)
黄斑症	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	2 (2.0%)
点状角膜炎	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (2.0%)
網膜症	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	2 (2.0%)
漿液性網膜剥離	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (2.0%)
硝子体剥離	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	2 (2.0%)
閉塞隅角緑内障	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)
眼精疲労	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
結膜充血	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
角膜びらん	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)
角膜色素沈着	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
複視	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
上強膜炎	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
眼の炎症	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
眼刺激	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
眼そう痒症	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
眼瞼浮腫	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
フロッピー眼瞼症候群	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
光輪視	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
黄斑線維症	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
黄斑浮腫	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
近視	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
視神経萎縮	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)
羞明	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
網膜裂孔	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
漿液性網膜症	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
網膜下液	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
ぶどう膜炎	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
硝子体浮遊物	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
神経系障害	27 (26.7%)	15 (14.9%)	4 (4.0%)	0	0	46 (45.5%)
味覚不全	20 (19.8%)	8 (7.9%)	2 (2.0%)	0	0	30 (29.7%)
味覚障害	6 (5.9%)	4 (4.0%)	0	0	0	10 (9.9%)
味覚消失	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
運動失調	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
灼熱感	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
浮動性めまい	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)

	Toxicity Grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
顔面麻痺	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
グリオーシス	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)
頭痛	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
知覚過敏	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
感覚鈍麻	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
味覚減退	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
末梢性ニューロパチー	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
錯感覚	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
嗅覚錯誤	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (13.9%)	22 (21.8%)	5 (5.0%)	0	0	41 (40.6%)
疲労	8 (7.9%)	11 (10.9%)	2 (2.0%)	0	0	21 (20.8%)
無力症	3 (3.0%)	10 (9.9%)	3 (3.0%)	0	0	16 (15.8%)
乾燥症	1 (1.0%)	3 (3.0%)	0	0	0	4 (4.0%)
末梢腫脹	3 (3.0%)	0	0	0	0	3 (3.0%)
粘膜乾燥	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (2.0%)
悪寒	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
嚢胞	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
顔面浮腫	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
全身健康状態悪化	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
臨床検査	18 (17.8%)	11 (10.9%)	2 (2.0%)	0	0	31 (30.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (9.9%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)	0	0	15 (14.9%)
体重減少	8 (7.9%)	5 (5.0%)	0	0	0	13 (12.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (6.9%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	10 (9.9%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (2.0%)
血中クレアチニン増加	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (2.0%)
血中副甲状腺ホルモン増加	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)
感染症および寄生虫症	8 (7.9%)	18 (17.8%)	4 (4.0%)	0	0	30 (29.7%)
爪囲炎	1 (1.0%)	11 (10.9%)	3 (3.0%)	0	0	15 (14.9%)
結膜炎	4 (4.0%)	5 (5.0%)	0	0	0	9 (8.9%)
爪感染	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	4 (4.0%)
爪真菌症	1 (1.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	3 (3.0%)
毛包炎	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
胃腸炎	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)

	Toxicity Grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
歯肉炎	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
麦粒腫	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
骨髄炎	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)
膿疱性皮疹	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
鼻炎	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (18.8%)	8 (7.9%)	2 (2.0%)	0	0	29 (28.7%)
鼻乾燥	6 (5.9%)	3 (3.0%)	0	0	0	9 (8.9%)
口腔咽頭痛	5 (5.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	7 (6.9%)
鼻出血	5 (5.0%)	0	0	0	0	5 (5.0%)
呼吸困難	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	2 (2.0%)
鼻の炎症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (2.0%)
副鼻腔うっ血	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (2.0%)
咳嗽	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
発声障害	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
肺陰影	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
鼻そう痒症	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
咽頭の炎症	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
気胸	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
アレルギー性鼻炎	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
咽喉絞扼感	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
上気道咳症候群	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
筋骨格系および結合組織障害	10 (9.9%)	6 (5.9%)	0	0	0	16 (15.8%)
四肢痛	7 (6.9%)	3 (3.0%)	0	0	0	10 (9.9%)
筋痙縮	4 (4.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	5 (5.0%)
関節痛	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	4 (4.0%)
筋肉痛	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (2.0%)
骨痛	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
筋力低下	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
筋骨格系胸痛	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
血管障害	5 (5.0%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	9 (8.9%)
高血圧	0	1 (1.0%)	2 (2.0%)	0	0	3 (3.0%)
低血圧	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (2.0%)
毛細血管脆弱	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
深部静脈血栓症	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
拡張期低血圧	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
潮紅	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)

	Toxicity Grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
末梢冷感	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
腎および尿路障害	7 (6.9%)	0	0	0	0	7 (6.9%)
腎機能障害	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (2.0%)
排尿躊躇	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (2.0%)
急性腎障害	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
排尿困難	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
夜間頻尿	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
尿閉	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
血液およびリンパ系障害	1 (1.0%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)	0	0	6 (5.9%)
貧血	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	4 (4.0%)
好中球減少症	0	3 (3.0%)	0	0	0	3 (3.0%)
血小板減少症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (2.0%)
精神障害	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	4 (4.0%)
不眠症	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	4 (4.0%)
生殖系および乳房障害	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	4 (4.0%)
性器紅斑	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
性器発疹	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
月経中間期出血	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
陰嚢皮膚炎	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
陰嚢紅斑	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)
陰嚢潰瘍	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
内分泌障害	3 (3.0%)	0	0	0	0	3 (3.0%)
副甲状腺機能亢進症	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (2.0%)
甲状腺機能低下症	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
耳および迷路障害	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (2.0%)
聴力低下	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
回転性めまい	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)

	Toxicity Grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
6 mg QD						
Total number of subjects						78
Subjects with any drug-related TEAEs	13 (16.7%)	34 (43.6%)	22 (28.2%)	0	0	69 (88.5%)
System Organ Class / Preferred Term						
胃腸障害	25 (32.1%)	24 (30.8%)	10 (12.8%)	0	0	59 (75.6%)
口内炎	14 (17.9%)	13 (16.7%)	7 (9.0%)	0	0	34 (43.6%)
口内乾燥	23 (29.5%)	6 (7.7%)	2 (2.6%)	0	0	31 (39.7%)
下痢	16 (20.5%)	13 (16.7%)	0	0	0	29 (37.2%)
消化不良	4 (5.1%)	2 (2.6%)	0	0	0	6 (7.7%)
悪心	4 (5.1%)	2 (2.6%)	0	0	0	6 (7.7%)
嘔吐	6 (7.7%)	0	0	0	0	6 (7.7%)
上腹部痛	3 (3.8%)	2 (2.6%)	0	0	0	5 (6.4%)
腹痛	2 (2.6%)	0	1 (1.3%)	0	0	3 (3.8%)
便秘	1 (1.3%)	2 (2.6%)	0	0	0	3 (3.8%)
アフタ性潰瘍	2 (2.6%)	0	0	0	0	2 (2.6%)
口唇炎	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0	0	2 (2.6%)
嚥下障害	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	2 (2.6%)
口角口唇炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
糞塊	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
歯肉痛	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
口腔内潰瘍形成	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
嚥下痛	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
食道浮腫	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
潰瘍性食道炎	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
口腔知覚不全	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
口腔内痛	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
代謝および栄養障害	38 (48.7%)	17 (21.8%)	3 (3.8%)	0	0	58 (74.4%)
高リン血症	41 (52.6%)	8 (10.3%)	0	0	0	49 (62.8%)
食欲減退	7 (9.0%)	9 (11.5%)	2 (2.6%)	0	0	18 (23.1%)
低ナトリウム血症	3 (3.8%)	0	0	0	0	3 (3.8%)
高カルシウム血症	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	2 (2.6%)
低マグネシウム血症	2 (2.6%)	0	0	0	0	2 (2.6%)
脱水	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
低カルシウム血症	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
低カリウム血症	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)

	Toxicity Grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
低リン血症	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
皮膚および皮下組織障害	22 (28.2%)	21 (26.9%)	5 (6.4%)	0	0	48 (61.5%)
皮膚乾燥	8 (10.3%)	8 (10.3%)	0	0	0	16 (20.5%)
爪甲剥離症	2 (2.6%)	6 (7.7%)	5 (6.4%)	0	0	13 (16.7%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	5 (6.4%)	8 (10.3%)	0	0	0	13 (16.7%)
脱毛症	8 (10.3%)	0	0	0	0	8 (10.3%)
爪甲脱落症	2 (2.6%)	6 (7.7%)	0	0	0	8 (10.3%)
爪変色	5 (6.4%)	2 (2.6%)	0	0	0	7 (9.0%)
爪ジストロフィー	6 (7.7%)	1 (1.3%)	0	0	0	7 (9.0%)
爪の障害	2 (2.6%)	2 (2.6%)	0	0	0	4 (5.1%)
斑状丘疹状皮疹	3 (3.8%)	0	0	0	0	3 (3.8%)
湿疹	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	2 (2.6%)
爪床出血	2 (2.6%)	0	0	0	0	2 (2.6%)
そう痒症	2 (2.6%)	0	0	0	0	2 (2.6%)
乾皮症	2 (2.6%)	0	0	0	0	2 (2.6%)
紅斑	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
毛髪変色	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
毛質異常	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
過角化	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
間擦疹	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
爪成長異常	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
爪線状隆起	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
爪毒性	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
手掌紅斑	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
足底紅斑	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
膿疱性乾癬	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
発疹	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
紅斑性皮疹	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
皮膚びらん	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
皮膚亀裂	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
眼障害	17 (21.8%)	9 (11.5%)	2 (2.6%)	0	0	28 (35.9%)
流涙増加	9 (11.5%)	3 (3.8%)	0	0	0	12 (15.4%)
網膜剥離	3 (3.8%)	2 (2.6%)	0	0	0	5 (6.4%)
霧視	3 (3.8%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	5 (6.4%)
ドライアイ	2 (2.6%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	4 (5.1%)
視力障害	1 (1.3%)	2 (2.6%)	0	0	0	3 (3.8%)

	Toxicity Grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
網脈絡膜症	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	2 (2.6%)
網膜色素上皮剥離	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	2 (2.6%)
漿液性網膜剥離	2 (2.6%)	0	0	0	0	2 (2.6%)
眼球乾燥症	2 (2.6%)	0	0	0	0	2 (2.6%)
眼瞼炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
白内障	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
嚢下白内障	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
結膜出血	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
角膜びらん	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
角膜白斑	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
黄斑網膜色素上皮剥離	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
眼痛	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
睫毛の成長	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
角膜炎	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
黄斑剥離	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
変視症	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
羞明	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
網膜肥厚	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
視力低下	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (11.5%)	12 (15.4%)	5 (6.4%)	0	0	26 (33.3%)
疲労	6 (7.7%)	6 (7.7%)	1 (1.3%)	0	0	13 (16.7%)
無力症	3 (3.8%)	4 (5.1%)	4 (5.1%)	0	0	11 (14.1%)
乾燥症	0	2 (2.6%)	1 (1.3%)	0	0	3 (3.8%)
悪寒	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
倦怠感	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
粘膜乾燥	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
末梢性浮腫	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
発熱	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
感染症および寄生虫症	5 (6.4%)	12 (15.4%)	1 (1.3%)	0	0	18 (23.1%)
爪囲炎	1 (1.3%)	10 (12.8%)	0	0	0	11 (14.1%)
爪真菌症	1 (1.3%)	2 (2.6%)	0	0	0	3 (3.8%)
結膜炎	2 (2.6%)	0	0	0	0	2 (2.6%)
歯肉炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
単純ヘルペス	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
爪感染	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
口腔ヘルペス	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)

	Toxicity Grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
咽頭炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
尿路感染	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
神経系障害	12 (15.4%)	5 (6.4%)	0	0	0	17 (21.8%)
味覚不全	4 (5.1%)	3 (3.8%)	0	0	0	7 (9.0%)
味覚障害	2 (2.6%)	1 (1.3%)	0	0	0	3 (3.8%)
味覚消失	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
無嗅覚	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
体位性めまい	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
頭痛	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
味覚減退	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
ミオクロニーてんかん	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
失神寸前の状態	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
傾眠	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
臨床検査	10 (12.8%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	12 (15.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (6.4%)	0	0	0	0	5 (6.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (6.4%)	0	0	0	0	5 (6.4%)
体重減少	3 (3.8%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	5 (6.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (3.8%)	0	0	0	0	3 (3.8%)
血中クレアチニン増加	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
腸通過時間異常	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (11.5%)	1 (1.3%)	0	0	0	10 (12.8%)
鼻乾燥	6 (7.7%)	0	0	0	0	6 (7.7%)
鼻出血	4 (5.1%)	0	0	0	0	4 (5.1%)
口腔咽頭痛	2 (2.6%)	1 (1.3%)	0	0	0	3 (3.8%)
発声障害	2 (2.6%)	0	0	0	0	2 (2.6%)
鼻の炎症	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
鼻漏	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
上気道咳症候群	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
血液およびリンパ系障害	1 (1.3%)	5 (6.4%)	1 (1.3%)	0	0	7 (9.0%)
貧血	0	4 (5.1%)	1 (1.3%)	0	0	5 (6.4%)
リンパ球減少症	0	2 (2.6%)	0	0	0	2 (2.6%)
白血球減少症	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)

	Toxicity Grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
好中球減少症	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
血小板減少症	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.6%)	0	0	0	0	2 (2.6%)
挫傷	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
毒性物質曝露	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.6%)	0	0	0	0	2 (2.6%)
関節痛	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
鼡径部痛	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
筋肉痛	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
肝胆道系障害	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
高ビリルビン血症	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
精神障害	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
精神緩慢	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
腎および尿路障害	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
血尿	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
生殖系および乳房障害	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
亀頭包皮炎	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)

	Toxicity Grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
10 mg 7 on7 off						
Total number of subjects						33
Subjects with any drug-related TEAEs	7 (21.2%)	17 (51.5%)	8 (24.2%)	0	0	32 (97.0%)
System Organ Class / Preferred Term						
胃腸障害	16 (48.5%)	11 (33.3%)	2 (6.1%)	0	0	29 (87.9%)
口内炎	9 (27.3%)	6 (18.2%)	1 (3.0%)	0	0	16 (48.5%)
口内乾燥	13 (39.4%)	1 (3.0%)	0	0	0	14 (42.4%)
下痢	7 (21.2%)	5 (15.2%)	1 (3.0%)	0	0	13 (39.4%)
悪心	3 (9.1%)	2 (6.1%)	0	0	0	5 (15.2%)
消化不良	2 (6.1%)	1 (3.0%)	0	0	0	3 (9.1%)
嘔吐	3 (9.1%)	0	0	0	0	3 (9.1%)
便秘	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0	0	0	2 (6.1%)
上腹部痛	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
口角口唇炎	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
大腸炎	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
胃腸の炎症	0	1 (3.0%)	0	0	0	1 (3.0%)
痔核	0	1 (3.0%)	0	0	0	1 (3.0%)
嚥下痛	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
代謝および栄養障害	12 (36.4%)	5 (15.2%)	1 (3.0%)	0	0	18 (54.5%)
高リン血症	14 (42.4%)	1 (3.0%)	0	0	0	15 (45.5%)
食欲減退	2 (6.1%)	4 (12.1%)	0	0	0	6 (18.2%)
食物不耐性	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
低カルシウム血症	0	0	1 (3.0%)	0	0	1 (3.0%)
低マグネシウム血症	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
低リン血症	0	1 (3.0%)	0	0	0	1 (3.0%)
皮膚および皮下組織障害	8 (24.2%)	6 (18.2%)	1 (3.0%)	0	0	15 (45.5%)
皮膚乾燥	7 (21.2%)	1 (3.0%)	0	0	0	8 (24.2%)
爪甲剥離症	2 (6.1%)	3 (9.1%)	1 (3.0%)	0	0	6 (18.2%)
脱毛症	1 (3.0%)	2 (6.1%)	0	0	0	3 (9.1%)
過角化	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0	0	0	2 (6.1%)
爪ジストロフィー	2 (6.1%)	0	0	0	0	2 (6.1%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	2 (6.1%)	0	0	0	2 (6.1%)
皮膚亀裂	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0	0	0	2 (6.1%)
ざ瘡	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
紅斑	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)

	Toxicity Grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
毛髪成長異常	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
爪床出血	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
爪変色	0	1 (3.0%)	0	0	0	1 (3.0%)
爪線状隆起	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
爪甲脱落症	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
皮膚萎縮	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
皮膚剥脱	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
皮膚病変	0	1 (3.0%)	0	0	0	1 (3.0%)
眼障害	7 (21.2%)	6 (18.2%)	1 (3.0%)	0	0	14 (42.4%)
霧視	4 (12.1%)	1 (3.0%)	0	0	0	5 (15.2%)
流涙増加	4 (12.1%)	0	0	0	0	4 (12.1%)
ドライアイ	2 (6.1%)	1 (3.0%)	0	0	0	3 (9.1%)
角膜炎	0	3 (9.1%)	0	0	0	3 (9.1%)
網脈絡膜症	0	2 (6.1%)	0	0	0	2 (6.1%)
白内障	0	0	1 (3.0%)	0	0	1 (3.0%)
結膜刺激	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
眼刺激	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
眼痛	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
眼の異物感	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
円錐角膜	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
角膜症	0	1 (3.0%)	0	0	0	1 (3.0%)
羞明	0	1 (3.0%)	0	0	0	1 (3.0%)
網膜剥離	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
漿液性網膜剥離	0	1 (3.0%)	0	0	0	1 (3.0%)
視力障害	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
黄視症	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
眼球乾燥症	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
神経系障害	8 (24.2%)	4 (12.1%)	0	0	0	12 (36.4%)
味覚不全	5 (15.2%)	2 (6.1%)	0	0	0	7 (21.2%)
味覚障害	2 (6.1%)	1 (3.0%)	0	0	0	3 (9.1%)
嗜眠	0	1 (3.0%)	0	0	0	1 (3.0%)
振戦	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (12.1%)	5 (15.2%)	2 (6.1%)	0	0	11 (33.3%)
無力症	2 (6.1%)	2 (6.1%)	2 (6.1%)	0	0	6 (18.2%)
疲労	2 (6.1%)	2 (6.1%)	0	0	0	4 (12.1%)
粘膜乾燥	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)

	Toxicity Grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
末梢性浮腫	0	1 (3.0%)	0	0	0	1 (3.0%)
感染症および寄生虫症	5 (15.2%)	3 (9.1%)	0	0	0	8 (24.2%)
結膜炎	3 (9.1%)	2 (6.1%)	0	0	0	5 (15.2%)
爪囲炎	0	2 (6.1%)	0	0	0	2 (6.1%)
皮膚真菌感染	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
歯肉炎	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
限局性感染	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
口腔真菌感染	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
腟感染	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
筋骨格系および結合組織障害	5 (15.2%)	3 (9.1%)	0	0	0	8 (24.2%)
関節痛	3 (9.1%)	0	0	0	0	3 (9.1%)
筋肉痛	1 (3.0%)	2 (6.1%)	0	0	0	3 (9.1%)
四肢痛	2 (6.1%)	0	0	0	0	2 (6.1%)
筋拘縮	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
筋力低下	0	1 (3.0%)	0	0	0	1 (3.0%)
臨床検査	4 (12.1%)	2 (6.1%)	0	0	0	6 (18.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.1%)	0	0	0	0	2 (6.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (6.1%)	0	0	0	0	2 (6.1%)
体重減少	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0	0	0	2 (6.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (3.0%)	0	0	0	1 (3.0%)
血液およびリンパ系障害	1 (3.0%)	0	2 (6.1%)	0	0	3 (9.1%)
貧血	1 (3.0%)	0	2 (6.1%)	0	0	3 (9.1%)
白血球減少症	0	1 (3.0%)	0	0	0	1 (3.0%)
好中球減少症	0	1 (3.0%)	0	0	0	1 (3.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (9.1%)	0	0	0	0	3 (9.1%)
鼻乾燥	2 (6.1%)	0	0	0	0	2 (6.1%)
咽頭の炎症	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
内分泌障害	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
副甲状腺機能亢進症	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
腎および尿路障害	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
着色尿	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
生殖系および乳房障害	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)
骨盤不快感	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (3.0%)

	Toxicity Grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
All dose levels						
Total number of subjects						212
Subjects with any drug-related TEAEs	32 (15.1%)	84 (39.6%)	83 (39.2%)	0	0	199 (93.9%)
System Organ Class / Preferred Term						
胃腸障害	69 (32.5%)	73 (34.4%)	30 (14.2%)	0	0	172 (81.1%)
口内炎	42 (19.8%)	44 (20.8%)	21 (9.9%)	0	0	107 (50.5%)
口内乾燥	68 (32.1%)	18 (8.5%)	3 (1.4%)	0	0	89 (42.0%)
下痢	47 (22.2%)	31 (14.6%)	5 (2.4%)	0	0	83 (39.2%)
悪心	13 (6.1%)	8 (3.8%)	0	0	0	21 (9.9%)
消化不良	14 (6.6%)	3 (1.4%)	0	0	0	17 (8.0%)
嘔吐	14 (6.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	16 (7.5%)
上腹部痛	9 (4.2%)	4 (1.9%)	0	0	0	13 (6.1%)
便秘	6 (2.8%)	6 (2.8%)	0	0	0	12 (5.7%)
アフタ性潰瘍	4 (1.9%)	0	2 (0.9%)	0	0	6 (2.8%)
口唇炎	4 (1.9%)	0	2 (0.9%)	0	0	6 (2.8%)
腹痛	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	5 (2.4%)
口角口唇炎	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	5 (2.4%)
嚥下障害	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	5 (2.4%)
胃食道逆流性疾患	2 (0.9%)	3 (1.4%)	0	0	0	5 (2.4%)
口腔内痛	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.4%)
肛門出血	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
大腸炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
痔核	0	2 (0.9%)	0	0	0	2 (0.9%)
口腔内潰瘍形成	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
嚥下痛	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
口腔知覚不全	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
肛門直腸不快感	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
口腔灼熱感症候群	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
口唇のひび割れ	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
糞塊	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
胃腸の炎症	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
消化管運動障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
消化器痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
歯肉痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
舌炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)

	Toxicity Grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
舌痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
腸閉塞	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
口唇乾燥	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
口唇痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
口唇潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
食道浮腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
潰瘍性食道炎	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
口腔内不快感	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
口内知覚過敏	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
舌不快感	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
歯痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
代謝および栄養障害	96 (45.3%)	56 (26.4%)	8 (3.8%)	0	0	160 (75.5%)
高リン血症	105 (49.5%)	32 (15.1%)	2 (0.9%)	0	0	139 (65.6%)
食欲減退	21 (9.9%)	27 (12.7%)	3 (1.4%)	0	0	51 (24.1%)
低マグネシウム血症	8 (3.8%)	1 (0.5%)	0	0	0	9 (4.2%)
低ナトリウム血症	5 (2.4%)	0	2 (0.9%)	0	0	7 (3.3%)
脱水	0	4 (1.9%)	0	0	0	4 (1.9%)
高カルシウム血症	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	4 (1.9%)
低カルシウム血症	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0	0	3 (1.4%)
低カリウム血症	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0	0	0	3 (1.4%)
低リン血症	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0	0	0	3 (1.4%)
食物不耐性	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
高血糖	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
高カリウム血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	55 (25.9%)	55 (25.9%)	24 (11.3%)	0	0	134 (63.2%)
皮膚乾燥	40 (18.9%)	18 (8.5%)	0	0	0	58 (27.4%)
脱毛症	32 (15.1%)	9 (4.2%)	0	0	0	41 (19.3%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	10 (4.7%)	25 (11.8%)	5 (2.4%)	0	0	40 (18.9%)
爪甲剥離症	9 (4.2%)	19 (9.0%)	8 (3.8%)	0	0	36 (17.0%)
爪ジストロフィー	14 (6.6%)	6 (2.8%)	6 (2.8%)	0	0	26 (12.3%)
爪変色	14 (6.6%)	6 (2.8%)	0	0	0	20 (9.4%)
爪甲脱落症	5 (2.4%)	11 (5.2%)	0	0	0	16 (7.5%)
爪の障害	5 (2.4%)	5 (2.4%)	4 (1.9%)	0	0	14 (6.6%)
皮膚亀裂	6 (2.8%)	3 (1.4%)	0	0	0	9 (4.2%)
そう痒症	8 (3.8%)	0	0	0	0	8 (3.8%)
紅斑	7 (3.3%)	0	0	0	0	7 (3.3%)

	Toxicity Grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
爪痛	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	6 (2.8%)
発疹	5 (2.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	6 (2.8%)
過角化	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	5 (2.4%)
爪線状隆起	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	5 (2.4%)
爪破損	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	4 (1.9%)
皮膚剥脱	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	4 (1.9%)
毛髪変色	3 (1.4%)	0	0	0	0	3 (1.4%)
爪床出血	3 (1.4%)	0	0	0	0	3 (1.4%)
皮膚疼痛	3 (1.4%)	0	0	0	0	3 (1.4%)
斑状丘疹状皮疹	3 (1.4%)	0	0	0	0	3 (1.4%)
皮膚びらん	3 (1.4%)	0	0	0	0	3 (1.4%)
ざ瘡	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
湿疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
毛質異常	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
手掌紅斑	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
皮膚病変	0	2 (0.9%)	0	0	0	2 (0.9%)
乾皮症	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
水疱	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚肉芽腫	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
毛髪成長異常	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
間擦疹	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
爪甲白斑	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
爪成長異常	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
爪毒性	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
掌蹠角皮症	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
足底紅斑	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
膿疱性乾癬	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
紅斑性皮疹	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
斑状皮疹	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚萎縮	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚肥厚	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚臭異常	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
尋常性白斑	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)

	Toxicity Grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
眼障害	55 (25.9%)	38 (17.9%)	13 (6.1%)	0	0	106 (50.0%)
ドライアイ	23 (10.8%)	8 (3.8%)	2 (0.9%)	0	0	33 (15.6%)
流涙増加	21 (9.9%)	6 (2.8%)	0	0	0	27 (12.7%)
霧視	16 (7.5%)	9 (4.2%)	1 (0.5%)	0	0	26 (12.3%)
網脈絡膜症	3 (1.4%)	8 (3.8%)	0	0	0	11 (5.2%)
視力障害	7 (3.3%)	4 (1.9%)	0	0	0	11 (5.2%)
網膜剥離	5 (2.4%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0	0	10 (4.7%)
角膜炎	0	5 (2.4%)	3 (1.4%)	0	0	8 (3.8%)
網膜色素上皮剥離	3 (1.4%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	7 (3.3%)
眼瞼炎	4 (1.9%)	2 (0.9%)	0	0	0	6 (2.8%)
眼球乾燥症	4 (1.9%)	2 (0.9%)	0	0	0	6 (2.8%)
白内障	1 (0.5%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	5 (2.4%)
眼痛	5 (2.4%)	0	0	0	0	5 (2.4%)
漿液性網膜剥離	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	5 (2.4%)
視力低下	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	5 (2.4%)
眼の異物感	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	4 (1.9%)
角膜症	0	3 (1.4%)	0	0	0	3 (1.4%)
羞明	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.4%)
網膜浮腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	3 (1.4%)
潰瘍性角膜炎	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.4%)
乱視	0	2 (0.9%)	0	0	0	2 (0.9%)
角膜びらん	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)
眼刺激	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
黄斑症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)
点状角膜炎	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
網膜症	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)
硝子体剥離	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)
閉塞隅角緑内障	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
眼精疲労	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
嚢下白内障	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
結膜出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
結膜充血	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
結膜刺激	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
角膜白斑	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
角膜色素沈着	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
黄斑網膜色素上皮剥離	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)

	Toxicity Grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
複視	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
上強膜炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
眼の炎症	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
眼そう痒症	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
眼瞼浮腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
フロッピー眼瞼症候群	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
睫毛の成長	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
光輪視	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
円錐角膜	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
黄斑剥離	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
黄斑線維症	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
黄斑浮腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
変視症	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
近視	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
視神経萎縮	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
網膜裂孔	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
網膜肥厚	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
漿液性網膜症	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
網膜下液	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
ぶどう膜炎	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
硝子体浮遊物	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
黄視症	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (12.7%)	39 (18.4%)	12 (5.7%)	0	0	78 (36.8%)
疲労	16 (7.5%)	19 (9.0%)	3 (1.4%)	0	0	38 (17.9%)
無力症	8 (3.8%)	16 (7.5%)	9 (4.2%)	0	0	33 (15.6%)
乾燥症	1 (0.5%)	5 (2.4%)	1 (0.5%)	0	0	7 (3.3%)
粘膜乾燥	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	4 (1.9%)
末梢腫脹	3 (1.4%)	0	0	0	0	3 (1.4%)
悪寒	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
末梢性浮腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
嚢胞	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
顔面浮腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
全身健康状態悪化	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
倦怠感	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
発熱	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)

	Toxicity Grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
神経系障害	47 (22.2%)	24 (11.3%)	4 (1.9%)	0	0	75 (35.4%)
味覚不全	29 (13.7%)	13 (6.1%)	2 (0.9%)	0	0	44 (20.8%)
味覚障害	10 (4.7%)	6 (2.8%)	0	0	0	16 (7.5%)
味覚消失	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
頭痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
味覚減退	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)
無嗅覚	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
運動失調	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
灼熱感	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
浮動性めまい	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
体位性めまい	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
顔面麻痺	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
グリオーシス	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
知覚過敏	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
感覚鈍麻	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
嗜眠	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
ミオクロニーてんかん	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
錯感覚	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
嗅覚錯誤	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
失神寸前の状態	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
傾眠	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
振戦	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
感染症および寄生虫症	18 (8.5%)	33 (15.6%)	5 (2.4%)	0	0	56 (26.4%)
爪囲炎	2 (0.9%)	23 (10.8%)	3 (1.4%)	0	0	28 (13.2%)
結膜炎	9 (4.2%)	7 (3.3%)	0	0	0	16 (7.5%)
爪真菌症	2 (0.9%)	4 (1.9%)	0	0	0	6 (2.8%)
爪感染	2 (0.9%)	3 (1.4%)	0	0	0	5 (2.4%)
歯肉炎	3 (1.4%)	0	0	0	0	3 (1.4%)
毛包炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚真菌感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
胃腸炎	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
単純ヘルペス	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
麦粒腫	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
限局性感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)

	Toxicity Grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
口腔真菌感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
骨髄炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
咽頭炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
膿疱性皮疹	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
鼻炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
尿路感染	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
腟感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
臨床検査	32 (15.1%)	14 (6.6%)	3 (1.4%)	0	0	49 (23.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (7.1%)	5 (2.4%)	1 (0.5%)	0	0	21 (9.9%)
体重減少	12 (5.7%)	7 (3.3%)	1 (0.5%)	0	0	20 (9.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (6.6%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	17 (8.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (3.3%)	0	0	0	0	7 (3.3%)
血中クレアチニン増加	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.4%)
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)
腸通過時間異常	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31 (14.6%)	9 (4.2%)	2 (0.9%)	0	0	42 (19.8%)
鼻乾燥	14 (6.6%)	3 (1.4%)	0	0	0	17 (8.0%)
口腔咽頭痛	7 (3.3%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	10 (4.7%)
鼻出血	9 (4.2%)	0	0	0	0	9 (4.2%)
発声障害	3 (1.4%)	0	0	0	0	3 (1.4%)
鼻の炎症	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.4%)
呼吸困難	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)
咽頭の炎症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
副鼻腔うっ血	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
上気道咳症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
咳嗽	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
肺陰影	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
鼻そう痒症	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
気胸	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
鼻漏	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
咽喉絞扼感	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)

	Toxicity Grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
筋骨格系および結合組織障害	17 (8.0%)	9 (4.2%)	0	0	0	26 (12.3%)
四肢痛	9 (4.2%)	3 (1.4%)	0	0	0	12 (5.7%)
関節痛	6 (2.8%)	2 (0.9%)	0	0	0	8 (3.8%)
筋肉痛	4 (1.9%)	2 (0.9%)	0	0	0	6 (2.8%)
筋痙縮	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	5 (2.4%)
筋力低下	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
骨痛	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
鼡径部痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
筋拘縮	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
筋骨格系胸痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
血液およびリンパ系障害	3 (1.4%)	9 (4.2%)	4 (1.9%)	0	0	16 (7.5%)
貧血	3 (1.4%)	5 (2.4%)	4 (1.9%)	0	0	12 (5.7%)
好中球減少症	0	5 (2.4%)	0	0	0	5 (2.4%)
血小板減少症	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.4%)
白血球減少症	0	2 (0.9%)	0	0	0	2 (0.9%)
リンパ球減少症	0	2 (0.9%)	0	0	0	2 (0.9%)
腎および尿路障害	9 (4.2%)	0	0	0	0	9 (4.2%)
腎機能障害	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
排尿躊躇	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
急性腎障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
着色尿	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
排尿困難	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
血尿	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
夜間頻尿	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
尿閉	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
血管障害	5 (2.4%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	9 (4.2%)
高血圧	0	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0	0	3 (1.4%)
低血圧	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
毛細血管脆弱	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
深部静脈血栓症	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
拡張期低血圧	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
潮紅	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
末梢冷感	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
生殖系および乳房障害	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	6 (2.8%)
亀頭包皮炎	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
性器紅斑	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)

	Toxicity Grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
性器発疹	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
月経中間期出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
骨盤不快感	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
陰嚢皮膚炎	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
陰嚢紅斑	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
陰嚢潰瘍	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
精神障害	3 (1.4%)	2 (0.9%)	0	0	0	5 (2.4%)
不眠症	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	4 (1.9%)
精神緩慢	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
内分泌障害	4 (1.9%)	0	0	0	0	4 (1.9%)
副甲状腺機能亢進症	3 (1.4%)	0	0	0	0	3 (1.4%)
甲状腺機能低下症	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
耳および迷路障害	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
聴力低下	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
回転性めまい	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
挫傷	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
毒性物質曝露	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
肝胆道系障害	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
高ビリルビン血症	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)

QD = Once daily
The table is the summary of worst toxicity grade per subject, per subject and SOC, or per subject and SOC and preferred term.

2.7.6.15　海外臨床第 2 相試験（42756493BLC2001 Drug-Drug Interaction Substudy，参考資料：5.3.5.2.2）

2.7.6.15.1　計画

(1) 治験の標題

特定の線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）遺伝子変異又は FGFR 融合遺伝子を有する進行固形癌患者を対象に，ミダゾラム及びメトホルミンを単回投与したときの薬物動態（PK）に対する JNJ-42756493（エルダフィチニブ，以下本薬）連日投与の影響を評価する薬物相互作用サブスタディ

(2) 治験実施医療機関

フランス，インド，スペイン，トルコ及びアメリカ（計 19 施設）

(3) 治験実施期間

2021 年 2 月 18 日（最初の被験者の分子学的スクリーニング同意日）
～2022 年 9 月 15 日（薬物相互作用解析用のカットオフ日）

(4) 開発の相

第 2 相（サブスタディ）

(5) 目的

主要目的：特定の FGFR 遺伝子異常を有する切除不能，局所進行，又は転移性固形癌患者を対象に，ミダゾラム［cytochrome P450（CYP）3A4 の基質］及びメトホルミン［organic cation transporter 2（OCT2）の基質］を単回投与したときの PK に対する本薬連日投与の影響を評価する。

副次目的：本薬の安全性を評価する。

(6) 治験方法

本試験は，42756493BLC2001 試験のサブスタディであり，多施設共同，非盲検，単一投与順序にて実施した。本試験は，スクリーニング期，投与期及びサブスタディ終了時の来院で構成された。

Day −2 にミダゾラム，Day −1 にメトホルミンを単回経口投与した。Day 1 から本薬を連日経口投与し，本薬の血漿中濃度が定常状態である Day 13 にミダゾラム，Day 14 にメトホルミンを単回経口投与した。PK 評価用の血液検体は，プローブ薬 1 回目投与後（Day −2，−1 及び 1），プローブ薬 2 回目投与後（Day 13，14 及び 15）の規定時点に採取した。薬物相互作用サブスタディ終了後（Day 16 以降）も，疾患進行，許容できない毒性，同意撤回，治験担当医師による投与中止，又は試験中止のいずれか早い時点まで，本薬投与を継続した。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

<u>計画時</u>

22 例（PK 評価可能な被験者 15 例を確保するため）

解析時

25 例（ミダゾラム評価対象集団 21 例，メトホルミン評価対象集団 16 例，安全性解析対象集団 25 例）

(8) 診断及び主な組入れ基準

特定の FGFR 遺伝子異常を有し，1 ライン以上の全身療法後に疾患進行した，切除不能，局所進行，又は転移性固形癌患者で，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0，1 又は 2 の 18 歳以上の男女を対象とした。

(9) 被験薬，用量及び投与方法

本薬：8 mg を 1 日 1 回経口投与した。Day 14 の血清リン濃度に応じて，Day 15 から 9 mg に増量できるものとした。

(10) プローブ薬，用量及び投与方法

ミダゾラム：Day −2 及び 13 に 2.5 mg をシロップ剤，液剤又は懸濁剤として経口投与した。

メトホルミン：Day −1 及び 14 に 1000 mg 錠 1 錠を経口投与した。

(11) 試験期間

疾患進行，許容できない毒性の発現，同意撤回，治験担当医師による投与中止の決定，又は試験中止まで本薬を投与した。

(12) 薬物相互作用サブスタディの本薬投与期間は 15 日間。評価基準

ミダゾラム及びメトホルミンの単独投与時と本薬併用投与時のミダゾラム，1-OH-ミダゾラム（ミダゾラムの代謝物）及びメトホルミンの最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}），及び 0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{∞}）を主要 PK パラメータとして算出した。その他，ミダゾラム及びメトホルミンのみかけのクリアランス（CL/F），並びにミダゾラム，1-OH-ミダゾラム及びメトホルミンの半減期（$t_{1/2}$）も算出した。ミダゾラム及びメトホルミンの単独投与時に対する本薬併用投与時のミダゾラム及びメトホルミンの C_{max}，AUC_{last}，及び AUC_{∞}の幾何平均比及び 90%信頼区間（CI）を算出した。1-OH-ミダゾラムの PK パラメータについても同様に評価した。

治験担当医師は，標準的な方法で定期的に画像診断し，疾患進行を評価したが，有効性データは収集しなかった。

安全性は，有害事象の発現状況，併用薬，臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査）値，身体所見，バイタルサイン，心電図，Amsler grid 検査，及び眼科検査にて評価した。

探索的バイオマーカー検査用に組織検体を任意で採取した。

(13) 統計手法

1) 被験者数の設定

被験者内変動が大きい可能性を考慮し，22 例の組入れを計画した。Day 15 までの PK 評価可能例が 15 例未満の場合，被験者の組入れ追加を許容した。

2) 薬物動態

Cycle 2 Day 1 を完了した被験者を解析対象とした。ミダゾラム，1-OH-ミダゾラム（ミダゾラムの代謝物），及びメトホルミンの血漿中濃度及び血漿中 PK パラメータは，記述統計量を用いて要約し，濃度推移を図示した。本薬の血漿中濃度は，記述統計量を用いて要約した。

3) 安全性

治験薬を 1 回以上投与した全ての被験者を安全性解析対象集団とした。有害事象の発現割合を要約した。臨床検査値，心電図及びバイタルサインは，記述統計量及びベースラインからの変化量を用いて要約した。身体所見及び眼科検査の結果は一覧に示した。

2.7.6.15.2 結果

(1) 対象集団

本試験には 25 例（男性 15 例，女性 10 例）を組み入れた。年齢の中央値（範囲）は 69.0（40～80）歳，白人が 20 例であった。カットオフ時点で遺伝子検査結果が得られていた 22 例のうち，14 例が特定の FGFR 遺伝子変異，8 例は FGFR 融合遺伝子を有していた。カットオフ時点で遺伝子検査結果が得られなかった 3 例も，その後，いずれも特定の FGFR 遺伝子変異を有していたことが確認された。初回診断から初回投与までの期間の中央値（範囲）は，20.24（7.1～271.9）カ月であり，19 例は転移性癌患者であった。ECOG performance status は，0 が 9 例，1 が 15 例，2 が 1 例であった。全身療法歴は，1 及び 2 ラインが各 9 例，3 ライン以上が 5 例であった。

25 例全例に治験薬が投与され，投与中止は 8 例であった（中止理由：疾患進行 4 例，死亡 3 例，有害事象 1 例）。カットオフ時点で，6 例が試験を完了し，残り 19 例中 17 例は試験継続，2 例は試験中止であった（中止理由：同意撤回及び追跡不能，各 1 例）。

本薬投与期間の中央値（範囲）は 3.6（1～19）カ月，用量強度の中央値（範囲）は 7.4（3～9）mg/日であった。

(2) 薬物動態

ミダゾラム

ミダゾラム単独投与時の本薬併用時に対するミダゾラムの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何平均比（90% CI）は，それぞれ 86.29（73.52 - 101.28）%，88.46（76.55 - 102.22）%及び 82.11（70.83 - 95.18）%であり，各 PK パラメータの幾何平均比の 90% CI はいずれも 80.00～125.00%の範囲を下回った。ミダゾラム単独投与時及び本薬併用時のミダゾラムの t_{max} の中央値は 0.50 及び 0.58 時間，CL/F の平均値は 45.1 及び 59.8 L/h，$t_{1/2}$ の平均値は 6.2 及び 6.0 時間であった。

1-OH-ミダゾラム

ミダゾラム単独投与時の本薬併用時に対する 1-OH-ミダゾラムの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何平均比（90% CI）は，それぞれ 99.77（81.09 - 122.75）%，97.37（77.41 - 122.46）%及び 101.46（70.08 - 146.89）%であり，C_{max} の幾何平均比の 90% CI は 80.00～125.00%の範囲内であり，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何平均比の 90% CI は，いずれも 80.00～125.00%の範囲外であった。ミダゾラム単独投与時及び本薬併用時の 1-OH-ミダゾラムの t_{max} の中央値はいずれも 0.58 時間，$t_{1/2}$ の平均値は 5.1 及び 4.4 時間であった。

メトホルミン

メトホルミン単独投与時の本薬併用時に対するメトホルミンの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何平均比（90% CI）は，それぞれ 108.66（90.31 - 130.75）%，119.01（98.85 - 143.27）%及び 113.92（93.22 - 139.23）%であり，各 PK パラメータの幾何平均比の 90% CI はいずれも 80.00～125.00%の範囲外であった。メトホルミン単独投与時及び本薬併用時のメトホルミンの t_{max} の中央値は 2.04 及び 3.00 時間，CL/F の平均値は 51.9 及び 43.8 L/h，$t_{1/2}$ の平均値は 5.0 及び 4.6 時間であった。

(3) 安全性

25 例全例に有害事象が認められた。主な有害事象（発現割合 40%以上）は，高リン血症（17 例，68.0%），下痢（15 例，60.0%）及び口内炎（13 例，52.0%）であった。

ほとんどの有害事象は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の有害事象が 14 例（56.0%）に認められ，Grade 4 の有害事象は認められなかった。2 例以上認められた Grade 3 の有害事象は，高リン血症，貧血，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び爪甲剥離症であった（各 2 例，8.0%）。

治験薬（本薬，ミダゾラム及びメトホルミンのいずれか）と「関連性あり」の有害事象は 23 例（92.0%）に認められた。治験薬と「関連性あり」の主な有害事象（発現割合 40%以上）は，高リン血症（16 例，64.0%），下痢（14 例，56.0%）及び口内炎（13 例，52.0%）であった。治験薬と「関連性あり」の Grade 3 又は 4 の有害事象は，7 例（28.0%）に認められた（いずれも本薬のみと「関連性あり」）。治験薬と「関連性あり」の重篤な有害事象は，3 例（12.0%）に認められた（麻痺性イレウス 1 例，骨挫傷 1 例，急性腎障害及び中毒性腎症 1 例，いずれも本薬のみと「関連性あり」）。

3 例が死亡した。死因はいずれも疾患進行であった。死亡に至った有害事象は 2 例（8.0%）に認められた（呼吸困難及び呼吸不全，各 1 例，いずれも治験薬と「関連性なし」）。

重篤な有害事象は 9 例（36.0%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

本薬の減量に至った有害事象は 7 例（28.0%）に認められ，いずれも治験薬と「関連性あり」であった。

本薬の休薬に至った有害事象は 15 例（60.0%）に認められた。そのうち 14 例（56.0%）の事象が治験薬と「関連性あり」であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 3 例（12.0%）に認められた。そのうち，治験薬と「関連性あり」の有害事象は 2 例（8.0%）に認められた（網膜剥離及び口内炎，各 1 例）。

特に注目すべき有害事象（FGFR 阻害薬のクラス効果）である中心性漿液性網膜症は，3 例（12.0%）に認められ，いずれも治験薬と「関連性あり」，Grade 1 又は 2，いずれも重篤ではなかった。1 例は発現後 15 日以内に回復，他の 2 例はカットオフ時点で未回復であった。

臨床的に重要な有害事象は 23 例（92.0%）に認められた。主な臨床的に重要な有害事象（発現割合 20%以上）は，高リン血症（17 例，68.0%），口内炎（13 例，52.0%），口内乾燥（9 例，36.0%），爪ジストロフィー（7 例，28.0%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（5 例，20.0%）であった。治験薬の減量，休薬又は投与中止に至った臨床的に重要な有害事象は，それぞれ 5 例

（20.0%），12 例（48.0%），及び 1 例（4.0%）に認められた。臨床的に重要な有害事象 162 件中 122 件（75.3%）が回復，又は後遺症ありで回復であった。未回復の臨床的に重要な有害事象は，いずれも Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の臨床的に重要な有害事象は 4 例（16.0%）に認められた。臨床的に重要な有害事象は，いずれも重篤ではなかった。

治験薬と「関連性あり」の臨床的に重要な有害事象は，22 例（88.0%）に認められた。治験薬と「関連性あり」の臨床的に重要な有害事象 152 件中 117 件（77.0%）が回復，又は後遺症ありで回復であった。未回復の治験薬と「関連性あり」の臨床的に重要な有害事象は，いずれも Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上で，治験薬と「関連性あり」の臨床的に重要な有害事象は，4 例（16.0%）に認められた。治験薬と「関連性あり」の臨床的に重要な有害事象は，いずれも重篤ではなかった。

血液学的検査及び血液生化学検査にて経時的な変動が認められたが，血清リン濃度を除いて，一定の傾向は認められなかった。血清リン濃度の平均値は，Cycle 1 Day 14 から増加，Cycle 2 Day 14 で最大となり，その後減少した。

2.7.6.15.3　結論

特定の FGFR 遺伝子異常を有する，切除不能，局所進行，又は転移性固形癌患者を対象とした本試験において，以下の点が明らかになった。

- ミダゾラム（CYP3A4 の基質）を単回投与したときのミダゾラム又は 1-OH-ミダゾラム（ミダゾラムの代謝物）の PK に対して，本薬連日投与は臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- メトホルミン（OCT2 の基質）を単回投与したときの PK に対して，本薬連日投与は臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- 本薬投与前，及び本薬連日投与開始から 2 週間後に，ミダゾラム及びメトホルミンを単回投与しても，本薬の安全性プロファイルに変化はなく，忍容性は良好であった。
- 認められたほとんどの有害事象の重症度は低く，可逆的であり，支持療法及び休薬・減量にて管理可能であった。投与中止に至ることはまれであった。認められた有害事象は，本薬の既知の安全性プロファイルと一致していた。

2.7.6.16　海外臨床第 1b/2 相試験（42756493BLC2002，参考資料：5.3.5.2.3）

2.7.6.16.1　計画

(1) 治験の標題

転移性又は局所進行性尿路上皮癌患者を対象に，エルダフィチニブ（以下本薬）の各レジメンの安全性，有効性，薬物動態（PK）及び薬力学を検討する第 1b/2 相試験

(2) 治験実施国及び医療機関数

ベラルーシ，ベルギー，ブラジル，フランス，イタリア，ポーランド，ロシア，韓国，スペイン，台湾，トルコ，英国，米国，計 54 施設

(3) 治験実施期間

2018 年 5 月 25 日（最初の被験者のスクリーニング日／分子学的スクリーニングの同意取得日）～2022 年 9 月 30 日（有効性の主要解析のデータカットオフ日）

(4) 開発の相

第 1b/2 相

(5) 目的及び評価項目

1) 第 1b 相パート

主要目的	評価項目
・ 下記レジメンの安全性及び忍容性を評価し，第 2 相試験推奨用量（RP2D）を決定する。 － 本薬及び cetrelimab の 2 剤併用 － 本薬，cetrelimab 及びプラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）の 3 剤併用	・ 用量制限毒性（DLT）の発現割合及び種類
副次目的	**評価項目**
・ 本薬及び cetrelimab の PK を評価する。 ・ Cetrelimab 及びプラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）と併用したときの本薬の PK を評価する。	・ 本薬，cetrelimab，及びプラチナ製剤（該当する場合）の血中濃度及び PK パラメータ
・ Cetrelimab の免疫原性を評価する。	・ 抗 cetrelimab 抗体の検出及び血清中 cetrelimab 濃度に対する影響

2) 第 2 相パート

主要目的	評価項目
・ 特定の線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）遺伝子異常を有し，転移病巣に対する全身療法歴がなく，シスプラチン不適応の転移性又は局所進行性尿路上皮癌患者に本薬を単独投与，並びに本薬及び cetrelimab を併用投与したときの安全性及び有効性を評価する。	・ 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン第 1.1 版（RECIST 1.1）に基づく治験担当医師判定（医師判定）の奏効率（ORR）［完全奏功（CR）+部分奏効（PR）］ ・ 有害事象
副次目的	**評価項目**
・ 本薬及び cetrelimab の PK を評価する。	・ 本薬の血漿中濃度及び血清中 cetrelimab 濃度
・ Cetrelimab の免疫原性を評価する。	・ 抗 cetrelimab 抗体の検出及び血清中 cetrelimab 濃度に対する影響
・ 本薬 RP2D を単独投与したとき，並びに本薬及び cetrelimab の RP2D を併用投与したときの安全性をさらに評価する。 ・ 本薬 RP2D を単独投与したとき，並びに本薬及び cetrelimab の RP2D を併用投与したときの有効性をさらに評価する。	・ 有害事象及び重篤な有害事象の発現割合，並びに臨床検査値 ・ 奏効持続期間（DOR） ・ 奏効到達期間（TTR） ・ 無増悪生存期間（PFS） ・ 全生存期間（OS）

(6) 治験方法

本試験は，第 1b/2 相，多施設共同，非盲検試験である。

第 1b 相パート（用量漸増パート）では，転移性又は局所進行性尿路上皮癌患者に，本薬及び cetrelimab［抗 programmed death-1（PD-1）抗体薬］を 2 剤併用投与［4 レジメン 4 コホート（DL1，DL2A，DL2 及び DL2B）］，若しくは，本薬，cetrelimab 及びプラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）を 3 剤併用投与［2 レジメン 2 コホート（DL2C 及び DL2D）］した。第 1b 相パートの安全性評価に基づいて，第 2 相パートの RP2D として DL2 を選択した。

第 2 相パート（用量拡大パート）では，特定の FGFR 遺伝子異常を有し，転移病巣に対する全身療法歴がなく，シスプラチン不適応の転移性又は局所進行性尿路上皮癌患者に本薬 RP2D を単独投与，並びに本薬及び cetrelimab の RP2D を併用投与したときの安全性及び有効性を評価した。Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）を層別因子（0-1 対 2）とし，被験者を本薬単独投与群と本薬及び cetrelimab 併用投与群（本薬+cetrelimab 群）に 1:1 の比でランダムに割り付けた。また，被験者の安全確保のために，データを継続的にモニタリングするデータレビュー委員会（DRC）を設置した。

各パートのレジメンを以下に示す。

第 1b 相パート（用量漸増）		
本薬+cetrelimab	DL1	本薬 6 mg + cetrelimab 240 mg [a]
	DL2A	本薬 8 mg（増量なし）+ cetrelimab 240 mg [a]
	DL2[*]	本薬 8 mg（増量あり）+ cetrelimab 240 mg [a]
	DL2B	本薬 8 mg（増量あり）+ cetrelimab 240 mg [a]（Cycle 2 Day 1 開始）
本薬+cetrelimab+プラチナ製剤	DL2C	本薬 8 mg（増量なし）+ cetrelimab 360 mg +シスプラチン 50 mg/m^2 静脈内投与（IV）
	DL2D	本薬 8 mg（増量なし）+ cetrelimab 360 mg +カルボプラチン AUC 4 mg/mL/min IV
第 2 相パート（用量拡大）		
本薬単独投与	A 群	本薬 8 mg（増量あり）
本薬+cetrelimab	B 群	本薬 8 mg（増量なし [b]）+ cetrelimab 240 mg [a]

*: RP2D
a: Cetrelimab は 2 週ごとに静脈内投与した（1 サイクル 28 日）。治験実施計画書改訂 3（2020 年 6 月 26 日発行）以降は，4 サイクルを完了した被験者には 480 mg を 4 週ごとに静脈内投与した。
b: 当初 B 群も本薬増量を規定していたが，DRC 勧告に基づいて，治験実施計画書改訂 3（2020 年 6 月 26 日発行）にて増量規定を廃止した。

第 1b 相パート及び第 2 相パートのいずれも，スクリーニング期（分子学的スクリーニング及びフルスクリーニング），投与期及び後観察期で構成された。治験薬は，疾患進行，許容できない毒性発現（治験担当医師の判断），又は治験実施計画書に規定されたその他の投与中止基準に該当するまで，投与を継続した。疾患進行後であっても，治験薬の投与継続基準に合致し，臨床的ベネフィットがあると治験担当医師が判断した場合，治験依頼者の了承の元，治験薬の投与を継続可能とした。後観察は，被験者の死亡，同意撤回，又は治験終了のいずれか早い時点までとした。

本項では，有効性の主要解析のデータカットオフ日（2022 年 9 月 30 日）までに登録された被験者の結果を示した。治験実施計画書改訂 5（2022 年 7 月 11 日発行）にて，本カットオフ時に後観察期の被験者は試験完了とし，後観察を中止した。本カットオフ時に治験薬投与中の被験者（及び治験薬のベネフィットが継続していると治験担当医師が判断した被験者）は治験薬の投与を継続可能とし，一部の安全性データ（Company repository 経由で報告された重篤な有害事象）を収集した。また，各国の規制範囲内で，post-trial access program への移行も可能とした。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

1) 第 1b 相パート

計画時：最大 70 例登録（2 剤併用コホート最大 30 例，3 剤併用コホート最大 40 例）

解析時：治験薬投与 36 例［2 剤併用コホート（DL1/DL2A/DL2/DL2B）：4/3/12/11 例，
3 剤併用コホート（DL2C/DL2D）：各 3 例］

2) 第 2 相パート

計画時：約 90 例登録

解析時：ランダム化 89 例（本薬単独群 44 例，本薬+cetrelimab 群 45 例），
治験薬投与 87 例（本薬単独群 43 例，本薬+cetrelimab 群 44 例）

(8) 診断及び主な組入れ基準

- 第 1b 相パート・第 2 相パート共通：18 歳以上の転移性又は局所進行性尿路上皮癌患者（American Joint Committee on Cancer 病期分類ガイドラインに基づく Stage IV）で，分子学的適格基準[#1] に合致し，ベースライン時に RECIST 1.1 に基づいて画像診断による測定可能病変を有する患者

  #1: 分子学的適格基準：下記のいずれかの遺伝子異常を有する患者［第 1b 相パートの 3 剤併用コホート（各群最大 3 例）は除く］
  FGFR 融合遺伝子：FGFR2-BICC1，FGFR2-CASP7，FGFR3-TACC3，FGFR3-BAIAP2L1
  FGFR3 遺伝子変異：R248C，S249C，G370C，Y373C

- 第 1b 相パート・2 剤併用コホート：前治療のライン数は不問
- 第 1b 相パート・3 剤併用コホート：転移病巣に対する全身療法歴なしの患者
- 第 2 相パート：転移病巣に対する全身療法歴なし，及びシスプラチン不適応[#2] の患者

  #2: シスプラチン不適応：下記のいずれかに該当する患者
  ・ECOG PS が 2
  ・ECOG PS が 0 又は 1 の場合，クレアチニンクリアランス 60 mL/min 未満（Cockcroft-Gault 式による算出），Grade 2 以上の末梢性ニューロパチー又は難聴［National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）第 5.0 版に基づく］

(9) 被験薬，用量及び投与方法

本薬：6 又は 8 mg（6 mg は DL1 のみ）を 1 日 1 回，錠剤として経口投与した。第 1b 相パートの DL2，DL2B 及び第 2 相パートの本薬単独群では，Cycle 1 Day 15 の血清リン濃度が 9.00 mg/dL 未満で，本薬に関連する重大な毒性が認められないと治験担当医師が判断した被験者には，9 mg に増量可能とした。この用量増量規定は，第 2 相パートの本薬+cetrelimab 群にも当初適用されたが，DRC 勧告に基づき，治験実施計画書改訂 3（2020 年 6 月 26 日発行）にて増量規定を廃止した（本薬+cetrelimab 群 6 例は，治験実施計画書改訂 3 発行前に増量した）。

Cetrelimab：第 1b 相パートの 2 剤併用コホート（DL1，DL2，DL2A，DL2B）及び第 2 相パートの本薬+cetrelimab 群では，240 mg を 2 週ごとに静脈内投与した（1 サイクル 28 日間）。治験実施計画書改訂 3 以降は，4 サイクル完了した被験者には，それ以降 480 mg を 4 週ごとに静脈内投与した。

第 1b 相パートの 3 剤併用コホート（DL2C，DL2D）では，360 mg を 3 週ごとに静脈内投与した（1 サイクル 21 日間）。

シスプラチン又はカルボプラチン：第 1b 相パートの 3 剤併用コホート（DL2C，DL2D）で，シスプラチン 50 mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 4 mg/mL/min を 3 週ごとに静脈内投与した（最大 4 サイクル，1 サイクル 21 日間）。

(10)投与期間

疾患進行，許容できない毒性発現，又はその他の投与中止基準に該当するまで，治験薬を投与した。

(11)統計手法

第 2 相パートの有効性の主要解析は，最終登録被験者が約 6 カ月の後観察を完了した時点（最終登録被験者が約 6 カ月の後観察完了前に中止した場合は，それ以前）で実施する計画であった。有効性の主要評価項目は，RECIST 1.1 に基づく医師判定の ORR（確定 CR+確定 PR），副次評価項目は，PFS，OS，TTR 及び DOR であり，PFS，OS 及び DOR の解析は Kaplan-Meier 法を用いた。ORR，PFS 及び OS は，投与解析集団（ランダム化され，治験薬を 1 回以上投与された被験者）を対象に解析し，TTR 及び DOR は奏効例を対象に解析した。第 2 相パートの投与群はいずれも標準治療ではないため，群間比較は事前に計画しなかった。

有害事象は，医薬品規制用語集（MedDRA）第 24.1 版を用いて，治験担当医師が使用した用語を読み替えた。有害事象の重症度は，NCI-CTCAE 第 5.0 版を用いて評価した。有害事象は，安全性解析集団（治験薬を 1 回以上投与した被験者）で投与群別に要約し，一覧に示した。その他の安全性データは記述統計量／シフトテーブルを用いて要約した。

本薬の血漿中濃度又は血清中 cetrelimab 濃度が得られている全ての被験者（PK 解析集団）の PK データを一覧に示した。各採血時の血漿／血清中濃度は記述統計量を用いて要約した。また，免疫原性データの一覧を作成し，要約した。

2.7.6.16.2　結果

分子学的スクリーニングに同意した 1430 例中 235 例が分子学的適格基準に合致した。うち 178 例がフルスクリーニングを受け，123 例が登録され，全例に治験薬を投与した（第 1b 相パート 36 例，第 2 相パート 87 例）。

第 1b 相パートでは DLT は認められなかったため，Study Evaluation Team（SET）が RP2D を決定した。以下に，第 2 相パートの結果を中心に示し，安全性は，第 1b 相パートも含めた結果を示す。その他の第 1b 相パートの結果は，治験総括報告書 Attachment を参照。

(1) 対象集団（第 2 相パート）

データカットオフ時点で，本薬単独群 43 例及び本薬+cetrelimab 群 44 例（以下同順）に治験薬を投与し，11 例（25.6%）及び 16 例（36.4%）が投与を継続していた。試験完了例は 21 例（48.8%）及び 17 例（38.6%）であり（いずれも死亡），試験中止例は 0 例及び 3 例（6.8%）であった（いずれも同意撤回）。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，2 群間でおおむね同様であった。原発腫瘍部位が下部尿路の被験者は，本薬単独群 31 例（72.1%）及び本薬+cetrelimab 群 38 例（86.4%）（以下同順），内臓転移ありの被験者は 27 例（62.8%）及び 26 例（59.1%）であった。手術不能又は転移の診断から治験薬の初回投与までの期間の中央値（範囲）は 2.30（0.2～21.5）及び 1.81

（0.1～37.9）カ月であった。PD-L1 発現が陰性又は低度［Combined Positive Score（CPS）が 10 未満］の被験者は 28 例（65.1%）及び 28 例（63.6%），PD-L1 発現が陽性（CPS が 10 以上）の被験者は 4 例（9.3%）及び 4 例（9.1%）であった。

第 2 相パートの 2 群間の本薬の曝露は同程度であった。本薬の用量強度の中央値（範囲）は，本薬単独群 6.69（3.3～9.0）及び本薬+cetrelimab 群 6.56（1.9～9.0）mg/日（以下同順），相対用量強度の中央値（範囲）は 70.6（24～100）及び 71.4（24～100）%であった。本薬曝露期間の中央値（範囲）は 5.55（0.3～31.6）及び 7.46（0.5～23.1）カ月，6 カ月以上の本薬投与例は 20 例（46.5%）及び 28 例（63.6%）であった。

本薬+cetrelimab 群の cetrelimab 曝露期間の中央値（範囲）は 7.8（0～33）カ月，投与サイクル数の中央値（範囲）は 9.5（1～37）サイクルであった。

(2) 有効性（第 2 相パート）

第 2 相パートの PFS 及び OS の後観察期間の中央値は，それぞれ 13.86 及び 14.16 カ月であった。有効性の結果を以下の表に示す。

医師判定の ORR は，本薬単独群 44.2%及び本薬+cetrelimab 群 54.5%（以下同順）であり，確定 CR は 1 例（2.3%）及び 6 例（13.6%）であった。奏効は持続的であり，DOR の中央値は 9.72 及び 11.10 カ月であった。PFS の中央値は 5.62 及び 10.97 カ月，OS の中央値は 16.28 及び 20.76 カ月であった。データカットオフ時点での生存割合は 51.2%及び 61.4%であった。

Summary of Efficacy Results for Phase 2

	Erdafitinib Monotherapy (Arm A)	Erdafitinib + Cetrelimab (Arm B)
Treated Analysis Set	43	44
ORR[a] (CR+PR) (95% CI)	[n=19] 44.2% (29.1%; 60.1%)	[n=24] 54.5% (38.8%; 69.6%)
Disease Control Rate (CR+PR+SD) (95% CI)	[n=38] 88.4% (74.9%; 96.1%)	[n=35] 79.5% (64.7%; 90.2%)
Best Overall Response		
Confirmed CR	[n=1] 2.3%	[n=6] 13.6%
Confirmed PR	[n=18] 41.9%	[n=18] 40.9%
SD	[n=19] 44.2%	[n=11] 25.0%
TTR[b] [median]	1.5 months	2.9 months
DOR[b] [median (95% CI)]	9.72 (4.60; NE) months	11.10 (8.77; NE) months
PFS [median (95% CI)]	5.62 (4.34; 7.36) months	10.97 (5.45; 13.63) months
OS [median (95% CI)]	16.28 (8.31; NE) months	20.76 (11.96; NE) months

a Primary endpoint; b In Phase 2 responders

(3) 薬物動態（第 2 相パート）

Cycle 1 Day 15（用量増量前）の本薬投与前の本薬の血漿中濃度の平均値は，本薬単独群 1375 ng/mL 及び本薬+cetrelimab 群 1403 ng/mL と同様の値を示した。

本薬+cetrelimab 群の Cycle 1 Day 1，Cycle 2 Day 1，Cycle 3 Day 1，Cycle 4 Day 1 及び Cycle 5 Day 1 の cetrelimab 投与終了時の血清中 cetrelimab 濃度の平均値は，それぞれ，63.3，83.0，86.7，104 及び 153 μg/mL であった。Cycle 2 Day 1，Cycle 3 Day 1，Cycle 4 Day 1 及び Cycle 5 Day 1 の cetrelimab 投与前の血清中 cetrelimab 濃度の平均値は，それぞれ，27.9，36.9，44.8 及び 50.0 μg/mL であった。

(4) 免疫原性（第 2 相パート）

本薬+cetrelimab 群の 4 例（9.1%）が抗 cetrelimab 抗体陽性であった。Cetrelimab に対する中和抗体陽性の被験者は認められなかった。

(5) 安全性（第 1b 相パート及び第 2 相パート）

安全性は，安全性解析対象集団（第 1b 相パート 36 例及び第 2 相パート 87 例）を対象に解析した。有害事象の要約を以下に示す。

Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events in Phase 1b and Phase 2 (Safety Analysis Set)

	Phase 1b		Phase 2	
	Erdafitinib + Cetrelimab (DL1, DL2, DL2A, DL2B	Erdafitinib + Cetrelimab + Chemo (DL2C, DL2D)	Erdafitinib Monotherapy (Arm A)	Erdafitinib + Cetrelimab (Arm B)
Total number of subjects	30	6	43	44
Any TEAEs	30 (100.0%)	6 (100.0%)	43 (100.0%)	44 (100.0%)
Drug-related	30 (100.0%)	6 (100.0%)	41 (95.3%)	43 (97.7%)
Grade 3-4 TEAEs	26 (86.7%)	5 (83.3%)	33 (76.7%)	31 (70.5%)
Drug-related	20 (66.7%)	3 (50.0%)	20 (46.5%)	20 (45.5%)
Serious TEAEs	14 (46.7%)	4 (66.7%)	22 (51.2%)	19 (43.2%)
Drug-related	6 (20.0%)	2 (33.3%)	6 (14.0%)	7 (15.9%)
TEAEs leading to dose reduction	23 (76.7%)	5 (83.3%)	27 (62.8%)	29 (65.9%)
Drug-related	23 (76.7%)	4 (66.7%)	26 (60.5%)	27 (61.4%)
TEAEs leading to dose interruption	27 (90.0%)	5 (83.3%)	33 (76.7%)	34 (77.3%)
Drug-related	25 (83.3%)	4 (66.7%)	30 (69.8%)	27 (61.4%)
TEAEs leading to treatment discontinuation	15 (50.0%)	1 (16.7%)	10 (23.3%)	18 (40.9%)
Drug-related	11 (36.7%)	0	6 (14.0%)	14 (31.8%)
TEAEs leading to death	3 (10.0%)	2 (33.3%)	7 (16.3%)	4 (9.1%)
Drug-related	0	0	0	1 (2.3%)

Notes: An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to either study agent.
Dose reductions are applicable only to Erdafitinib.
Drug interruptions are applicable to Erdafitinib or Cetrelimab or Chemotherapy.
Treatment discontinuation is applicable Erdafitinib or Cetrelimab or Chemotherapy.

第 1b 相パート

全ての被験者で有害事象が認められた（有害事象の要約は上表を参照）。

第 2 相パート

Grade 3 又は 4 の有害事象，重篤な有害事象，減量・休薬に至った有害事象及び死亡に至った有害事象の発現割合は，本薬単独群及び本薬+cetrelimab 群でいずれも 10%未満の差であった。本薬単独群で本薬の投与中止に至った有害事象は 10 例（23.3%）に認められた。本薬+cetrelimab 群でいずれかの治験薬が投与中止に至った有害事象は 18 例（40.9%）に認められた［本薬の投与中止 15 例（34.1%），cetrelimab の投与中止 11 例（25.0%），いずれも投与中止 7 例（15.9%）］。死亡に至った有害事象は，本薬単独群 7 例（16.3%）及び本薬+cetrelimab 群 4 例（9.1%）に認められた。死亡に至った有害事象のうち 1 件（呼吸不全，本薬+cetrelimab 群）は，cetrelimab との因果関係は「可能性小」，本薬との関連性は「多分なし」と判断された。その他の死亡に至った有害事象は，いずれの治験薬とも「関連なし」と判断された。

本薬単独群又は本薬+cetrelimab 群で認められた主な有害事象（発現割合 25%以上）は，高リン血症（本薬単独群 83.7%，本薬+cetrelimab 群 68.2%，以下同順），口内炎（72.1%，59.1%），下痢（48.8%，45.5%），貧血（39.5%，38.6%），口内乾燥（37.2%，59.1%），皮膚乾燥（34.9%，38.6%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（32.6%，25.0%），便秘（32.6%，15.9%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（25.6%，22.7%）及び疲労（23.3%，25.0%）であった。Grade 3 以上の主な有害事象（発現割合 10%超）は，口内炎（16.3%，9.1%），低ナトリウム血症（14.0%，6.8%），貧血（11.6%，9.1%）であった。

本薬の特に注目すべき有害事象として複数の基本語（PT）をまとめた中心性漿液性網膜症は，本薬単独群 9 例（20.9%）及び本薬+cetrelimab 群 9 例（20.5%）（以下同順）に認められた。主な事象（PT）は，漿液性網膜剥離［3 例（7.0%），2 例（4.5%）］，網膜剥離［2 例（4.7%），1 例（2.3%）］及び脈絡網膜症［1 例（2.3%），2 例（4.5%）］であった。本薬単独群 1 例に Grade 3 の重篤な有害事象（黄斑症）が認められ，本薬投与中止後 57 日で回復した。その他の中心性漿液性網膜症は，Grade 1 又は 2，非重篤であった。中心性漿液性網膜症は，主に支持療法又は用量調節により管理可能であった。治験薬の投与中止に至った中心性漿液性網膜症は 3 例に認められた［本薬単独群 1 例（上述の黄斑症）及び本薬+cetrelimab 群 2 例（黄斑症及び網脈絡膜症）］。中心性漿液性網膜症のほとんどは，データカットオフ時点には回復した［12/15 件（80.0%），19/19 件（100.0%）］。

本薬の臨床的に重要な有害事象（AECI）は，高リン血症，胃腸障害，爪の障害，皮膚障害及びその他の眼障害（中心性漿液性網膜症を除く）である。胃腸障害（本薬単独群 83.7%，本薬+cetrelimab 群 84.1%）（以下同順），爪の障害（62.8%，59.1%），皮膚障害（58.1%，54.5%）及びその他の眼障害（37.2%，40.9%）の発現割合は，本薬単独群及び本薬+cetrelimab 群で同程度であった。高リン血症は本薬単独群の発現割合が高かった（83.7%，68.2%）。ほとんどの AECI は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の AECI は，本薬単独群 15 例（34.9%）及び本薬+cetrelimab 群 12 例（27.3%）に認められ，Grade 4 の AECI は認められなかった。重篤な AECI は 3 例（口内炎 2 例，潰瘍性角膜炎 1 例）に認められたが，本薬の休薬により回復した。AECI は，主に支持療法又は用量調節により管理可能であった。治験薬の投与中止に至った AECI は，本薬単独群 5 例（11.6%），本薬+cetrelimab 群 7 例（15.9%）に認められた。AECI のほとんどは，データカットオフ時点までには回復した［342/427 件（80.1%），294/361 件（81.4%）］。

免疫関連の有害事象及び infusion related reaction（IRR）は，cetrelimab などの抗 PD-1 抗体薬で認められる有害事象である。本薬+cetrelimab 群では，免疫関連の有害事象は 16 例（36.4%）に認められ，主な事象は，甲状腺機能低下症及びリパーゼ増加であった［各 3 例（6.8%）］。ほとんどの免疫関連の有害事象は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の免疫関連の有害事象は 5 例（11.4%），Grade 4 は 1 例（2.3%）に認められた。重篤な免疫関連の有害事象は 2 例（4.5%）に認められた（1 型糖尿病及び甲状腺機能低下症）。IRR は認められなかった。

他の安全性パラメータ（バイタルサイン，心電図，臨床検査値，アムスラーグリッド検査，視力，ECOG PS）の結果は，本薬及び cetrelimab の既知の安全性プロファイル及び本患者集団の基礎疾患から予想される結果と一致していた。

2.7.6.16.3　結論

第 1b 相パートでは，転移性又は局所進行性尿路上皮癌患者に本薬+cetrelimab（抗 PD-1 抗体薬）又は，本薬+cetrelimab+プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）を投与したときの安全性及び忍容性を評価した。いずれのコホートでも DLT は認められず，第 2 相パートの本薬+cetrelimab の RP2D として，本薬 8 mg を 1 日 1 回経口投与（Cycle 1 Day 15 の血清リン濃度に基づいて 9 mg/日に増量）＋cetrelimab 240 mg を 2 週ごとに静脈内投与を選択した。

第 2 相パートでは，特定の FGFR 遺伝子異常を有し，転移病巣に対する全身療法歴がなく，シスプラチン不適応の転移性又は局所進行性尿路上皮癌患者に本薬 RP2D を単独投与，並びに本薬及び cetrelimab の RP2D を併用投与したときの安全性及び有効性を評価した。

ORR は，本薬単独群 44.2%及び本薬+cetrelimab 群 54.5%（以下同順），確定 CR は 1 例（2.3%）及び 6 例（13.6%）であった。DOR の中央値は 9.72 及び 11.10 カ月であった。PFS の中央値は 5.62 及び 10.97 カ月，OS の中央値は 16.28 及び 20.76 カ月であった（後観察期間の中央値：約 14 カ月）。

尿路上皮癌では，FGFR 異常は管腔腫瘍でより高頻度に認められ，T 細胞浸潤の減少及び PD-L1 発現の低下と関連することが報告されている。本試験の第 2 相パートに登録された特定の FGFR 遺伝子異常を有する進行性尿路上皮癌患者の PD-L1 検査結果はこの所見を裏付けている。しかし，第 2 相パートの対象集団では，PD-L1 発現割合が低かったにもかかわらず，PD-1 阻害薬である cetrelimab 及び本薬の併用投与により，ORR，DOR，PFS 及び OS で良好な有効性が得られた。

本薬単独投与，及び本薬と cetrelimab 併用投与したときの本薬の忍容性は良好であり，用量調節により管理可能であった。本薬及び cetrelimab で認められた毒性は予測可能であり，本薬，cetrelimab，他の FGFR 阻害薬，及び他の抗 PD-1 抗体薬の既知の安全性プロファイルと一致しており，併用による毒性の増強は認められなかった。治験薬と関連性がある有害事象は，休薬，減量及び支持療法にておおむね管理可能であった。

以上，本試験の有効性及び安全性の結果から，本薬単独投与，又は本薬及び cetrelimab の併用投与のベネフィット・リスクプロファイルは良好であり，特定の FGFR 遺伝子異常を有し，転移病巣に対する全身療法歴がなく，シスプラチン不適応の転移性又は局所進行性尿路上皮癌患者に対して臨床的に意義のある有効性及び管理可能な安全性を有することが示された。

2.7.6.17　国際共同第 2 相試験（42756493CAN2002，参考資料：5.3.5.2.4）

2.7.6.17.1　計画

(1) 治験の標題

線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）遺伝子異常を有する進行固形腫瘍患者を対象としたエルダフィチニブ（以下，本薬）の第 2 相試験

(2) 治験実施医療機関

実施医療機関数：156 施設

実施国・地域：アルゼンチン，オーストラリア，ベルギー，ブラジル，中国，フランス，ドイツ，イタリア，日本，ポーランド，韓国，スペイン，台湾，英国，米国

(3) 治験実施期間

2019 年 12 月 5 日（最初の被験者の同意取得日）～2022 年 8 月 15 日（主要解析のデータカットオフ日）

(4) 開発の相

第 2 相

(5) 目的

主要目的

- Broad Panel コホート及び Core Panel コホート

  標的 FGFR 遺伝子変異又は任意の FGFR 融合遺伝子を有する進行固形腫瘍患者（Broad Panel コホート），事前に規定した特定の FGFR 遺伝子異常を有する患者［Core Panel コホート（Broad Panel コホートのサブグループ）］，又は両患者を対象に，独立評価委員会（IRC）判定による奏効率（ORR）に基づき本薬の有効性を評価する。

- Pediatric コホート

  Broad Panel コホートで対象とするバリアントを含む任意の FGFR 遺伝子変異，任意の FGFR 融合遺伝子又は FGFR 遺伝子内部タンデム重複を有する小児の進行固形腫瘍患者を対象に，IRC 判定による ORR に基づき本薬の有効性を評価する。

副次目的

- 医師判定による ORR に基づき本薬の有効性を評価する。
- 奏効持続期間（DOR）に基づき本薬の有効性を評価する。
- 病勢コントロール率（DCR），clinical benefit rate（CBR），無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）等，その他の有効性評価項目を評価する。
- 本薬の薬物動態（PK）を評価する。
- 本薬の安全性及び忍容性を評価する。
- 健康関連 quality of life（HRQoL）を評価する。

探索的目的

・ Broad Panel コホートの分子学的適格基準に合致しない FGFR 遺伝子変異を有する進行固形腫瘍患者を対象に，ORR を評価する。

Cholangiocarcinoma Expansion コホートの目的

・ Broad Panel コホートで予定被験者数の上限に達したため組み入れられなかった，標的 FGFR 遺伝子変異又は任意の FGFR 融合遺伝子を有する胆管細胞癌（CCA）患者を対象に，本薬の有効性及び安全性を評価する。

(6) 治験方法

本試験は，癌化に関与する FGFR 遺伝子異常を有する進行固形腫瘍（尿路上皮癌を除く）患者を対象に，本薬の有効性及び安全性を評価する第 2 相，非盲検，多施設共同試験である。本試験は，スクリーニング期（分子学的スクリーニング期及びフルスクリーニング期），投与期及び投与中止後の後観察期で構成された。分子学的スクリーニング実施後に 30 日間のフルスクリーニング期を開始し，被験者の適格性を評価した。適格となった被験者は投与期に移行した（21 日／1 サイクル，本薬 1 日 1 回投与）。投与期は，治験薬の初回投与から疾患進行，許容できない毒性発現，同意撤回又は治験担当医師による投与中止の決定までとした。投与中止後の後観察期は，被験者の死亡，同意撤回，追跡不能又は治験終了のいずれか早い時点まで継続した。

本試験は，Broad Panel コホート，Exploratory コホート，Cholangiocarcinoma Expansion コホート及び Pediatric コホートの 4 つのコホートで構成した。

・ Broad Panel コホート（主要評価項目の評価対象）：標的 FGFR 遺伝子変異又は任意の FGFR 融合遺伝子を有する 12 歳以上の被験者を組み入れた。

・ Exploratory コホート： Broad Panel コホートの分子学的適格基準に合致しない FGFR 遺伝子変異を有する被験者を組み入れた。

・ Cholangiocarcinoma Expansion コホート：Broad Panel コホートの分子学的適格基準を満たしているが予定被験者数の上限に達したため組入れできなかった被験者（Broad Panel コホートに組み入れられなかった CCA 患者）を組み入れた。

・ Pediatric コホート：任意の FGFR 遺伝子異常を有する小児又は青年期の固形腫瘍患者で，前治療後に疾患進行したものの使用可能な標準治療の選択肢がない被験者 20 例，及び新規に診断されたものの使用可能な標準治療がない被験者 6 例を組み入れる計画であった。Broad Panel コホートの分子学的適格基準を満たし，予定被験者数上限に未達の腫瘍組織型を有する小児又は青年期被験者は Broad Panel コホートにも組み入れた。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

Broad Panel コホート：240 例（奏効評価可能例 200 例），Exploratory コホート：40 例，Cholangiocarcinoma Expansion コホート：30 例，Pediatric コホート：26 例

解析時

主要解析のデータカットオフ日までに，Broad Panel コホート，Exploratory コホート及び Cholangiocarcinoma Expansion コホートへの組入れが終了し，計 306 例に本薬を投与した。コホート別の内訳は Broad Panel コホート 217 例，Exploratory コホート 53 例，Cholangiocarcinoma Expansion コホート 35 例，Pediatric コホート 3 例（うち 2 例は Broad Panel コホートにも含めた）で，全例を有効性及び安全性の解析対象とした。

(8) 診断及び主な組入れ基準

- 成人（18 歳以上）及び小児又は青年期（6 歳以上 18 歳未満）で，組織学的に切除不能，局所進行又は転移性の固形腫瘍患者
- 「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）」（第 1.1 版）又は原発性脳腫瘍は「Response Assessment in Neuro-Oncology（RANO）基準」に基づき測定可能病変を有する患者
- 切除不能，進行性又は転移性の固形腫瘍に対する 1 ライン以上の全身薬物療法後に疾患進行が認められ，関連する原疾患に対して臨床的にベネフィットが得られる標準治療及び治療選択肢がない患者，又はそれらの治療に忍容不能であった患者
- 小児又は青年期の新規に診断された固形腫瘍患者で，使用可能な標準治療がない患者（Pediatric コホート）
- 成人患者（18 歳以上）は Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0 又は 1，小児及び青年期患者で 16 歳以上 18 歳未満の場合は Karnofsky スコア 80 以上， 6 歳以上 16 歳未満の場合は Lansky スコア 80 以上の適格な全身状態を示す患者
- 以下の分子学的適格基準を満たす患者
  - 全コホート：治験実施医療機関*又は中央検査機関のスクリーニングにより判定された FGFR 遺伝子変異又は FGFR 融合遺伝子（選択／除外基準に定義した生殖細胞系変異，FGFR バリンゲートキーパー変異及び耐性変異を除く）を有する。
    *治験実施医療機関，又は臨床検査室改善法（CLIA）認定若しくは同等の検査機関で，組織又は血液を用いて実施した次世代シーケンシング（NGS）検査，直接デジタルカウント法又は Qiagen *therascreen* ® FGFR 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）検査で得られた結果
  - Broad Panel コホート及び Cholangiocarcinoma Expansion コホート：標的 FGFR 遺伝子変異又はパートナー遺伝子と FGFR の intact キナーゼドメインを含むように融合した FGFR 融合遺伝子を有する。
  - Exploratory コホート：Broad Panel コホートの分子学的適格基準に合致しない FGFR 遺伝子変異を有する。
  - Pediatric コホート：任意の FGFR 遺伝子変異，Broad Panel コホートで規定した FGFR 融合遺伝子，又は FGFR 遺伝子内部タンデム重複［1 つの切断点がイントロン 8 から

エクソン 11 までの間に位置しており，もう 1 つの切断点がイントロン 17 からイントロン 18 までの間（3' UTR を含む）に位置している FGFR キナーゼドメインの遺伝子内重複（FGFR-FGFR）］を有する。

(9) 被験薬，用量及び投与方法

本薬 3，4 又は 5 mg のフィルムコーティング錠を，以下の投与レジメンで 21 日間を 1 サイクルとして経口投与した。

- 成人被験者（18 歳以上）及び青年期被験者（15 歳以上 18 歳未満）：本薬 8 mg を 1 日 1 回投与で開始。Cycle 1 Day 14 の血清リン濃度に基づき用量を 9 mg/日まで増量可。
- 青年期被験者（12 歳以上 15 歳未満）：本薬 5 mg を 1 日 1 回投与で開始。Cycle 1 Day 14 及び Cycle 2 Day 7 の血清リン濃度に基づき用量を 6 mg/日又は更に 8 mg/日まで増量可。

なお，主要解析のデータカットオフ日までに 12 歳未満の小児は組み入れられなかった。

(10)対照薬，用量及び投与方法

該当なし

(11)試験期間

被験者は，分子学的スクリーニング期及び最長 30 日間のフルスクリーニング期の後，Day 1 に本薬の投与を開始し，疾患進行，許容できない毒性発現，同意撤回又は治験担当医師による投与中止の決定まで，本薬の投与を継続した。投与中止後は，被験者の死亡，同意撤回，追跡不能又は治験終了のいずれか早い時点まで被験者を観察した。

(12)評価基準

有効性

RECIST（第 1.1 版）又は RANO 基準に従って，腫瘍に対する本薬の効果を IRC 及び治験担当医師が判定した。

薬物動態

本薬の血漿中濃度，並びに必要に応じて本薬の非結合型，α-1 酸性糖タンパク質及び総タンパクの血漿中濃度を測定した（本主要解析では PK は解析していない）。

バイオマーカー

保存腫瘍組織又は採取した新鮮生検検体を用いて，分子学的スクリーニングにより適格性を判定した。また，血液検体を用いて血中循環腫瘍 DNA 値をモニタリングした。加えて，腫瘍と関連するバイオマーカー（DNA，RNA 及びタンパク質）を探索的に評価する計画とした（本主要解析では分子学的スクリーニング以外は解析していない）。

安全性

試験中に報告された有害事象，臨床検査値，バイタルサイン測定値，心電図（ECG），performance status の評価及び眼科検査にて評価した。有害事象と治験薬との因果関係は治験担当医師が評価し，合理的な因果関係がある場合は「関連性あり」，合理的な因果関係がない場合は「関連性なし」とした。小児及び青年期被験者では，追加の安全性評価として X 線画像検査（成長板及び骨年齢），骨デンシトメトリーのための二重エネルギーX 線吸収測定法（DEXA）スキ

ャン，並びに甲状腺刺激ホルモン（TSH），総トリヨードサイロニン（T3），遊離サイロキシン（T4）及びインスリン様成長因子 1（IGF-1）の臨床検査も実施した。

(13)統計手法

主要解析は Broad Panel コホートで最後に組み入れられた被験者が本薬を初回投与されてから 6 カ月後に実施する計画とした。本解析は，全コホートの投与集団（本薬を 1 回以上投与した被験者）を対象に実施した。有効性はコホートごとに評価し，有効性の主要解析は，Broad Panel コホート及び Core Panel コホート（Broad Panel コホートのサブグループ）の全ての腫瘍組織型の併合データを用いて実施した。主要評価項目である RECIST（第 1.1 版）又は RANO 基準に基づく IRC 判定による ORR［complete response（CR）又は partial response（PR）が認められた被験者の割合］は，その 95%両側信頼区間（CI）とともに算出した。特に規定のない限り，IRC 判定による ORR は片側有意水準 0.025 で検定した。多重性を調整するため，有意水準は Core Panel コホートと Broad Panel コホートの被験者数の比率に応じてエラー消費関数を用いて算出した。副次評価項目である医師判定による ORR は，IRC 判定による ORR と同一の手法で解析した。DOR，PFS 及び OS の分布は Kaplan-Meier 法を用いて要約し，推定された中央値及び 95% CI を示した。DCR［CR，PR 又は stable disease（SD）が認められた被験者の割合］及び CBR［CR，PR 又は durable SD（SD 持続期間が 4 カ月以上）が認められた被験者の割合］は 95%両側 CI とともに算出した。患者報告アウトカム評価は，各評価時点の記述統計量（平均値，標準偏差，ベースラインからの変化量を含む）を用いて解析した。有害事象は医薬品規制用語集（MedDRA）を用いてコード化し，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）第 5.0 版以降を用いて重症度を判定した。有害事象の発現割合を要約し，死亡及び重篤な有害事象は一覧に示した。また，治験薬の減量に至った有害事象，休薬に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象をコホートごとに要約し，被験者ごとに一覧に示した。臨床検査値，バイタルサイン，ECG は記述統計量を用いて要約し，performance status はシフトテーブルに示した。

2.7.6.17.2　結果

主要解析のデータカットオフ日（2022 年 8 月 15 日）時点の Broad Panel コホート及び Core Panel コホートの主要解析の結果，並びに Exploratory コホート，Cholangiocarcinoma Expansion コホート及び Pediatric コホートの解析結果を以下に示す。

(1) 対象集団

分子学的スクリーニングとして，中央検査機関では計 11,353 例の組織検体に対して分子学的適格性検査を実施し，10,169 例（89.6%）で有効な検査結果が得られ，最終的に 83 例に本薬を投与した。治験実施医療機関では計 333 例の FGFR 遺伝子異常の分子学的検査結果が得られ，そのうち 223 例に本薬を投与した。全体で計 306 例（Broad Panel コホート 217 例，Exploratory コホート 53 例，Cholangiocarcinoma Expansion コホート 35 例，及び Pediatric コホート 3 例）に本薬を投与した。なお，Pediatric コホート 3 例のうち 2 例は Broad Panel コホートにも組み入れた。

主要解析のデータカットオフ日時点で，Broad Panel コホートの本薬投与例 217 例のうち，試験完了例が 134 例，試験継続例が 67 例（投与期間中が 22 例，後観察期間中が 45 例），試験中止

例が 16 例であった。全コホートでは，本薬投与例 306 例のうち，試験完了例が 194 例，試験継続例が 85 例（投与期間中が 25 例，後観察期間中が 60 例），試験中止例が 27 例であった（表 2.7.6.17.4-1）。

Broad Panel コホート 217 例の年齢の中央値（範囲）は 57.0（12～79）歳であった。18 歳以上 65 歳未満が 162 例（74.7%），青年期（12 歳以上 18 歳未満）は 2 例（0.9%），65 歳以上は 53 例（24.4%）であった。被験者の約半数が男性［120 例（55.3%）］であった。組入れ時に転移巣を有していた被験者は 179 例（82.5%）であり，その 179 例中 165 例（92.2%）が内臓転移を有していた。Broad Panel コホート 217 例における切除不能，進行性又は転移性の固形腫瘍に対する前治療（全身薬物療法）のライン数の中央値（範囲）は 2（1～12）ラインであり，ライン数別の内訳は 1 ラインが 50 例（23.0%），2 ラインが 67 例（30.9%），3 ライン以上が 100 例（46.1%）であった。その他の前治療歴として，140 例（64.5%）が癌関連の手術歴を有し，113 例（52.1%）が放射線治療歴を有していた。これらの Broad Panel コホートの被験者背景は，全コホートの被験者背景と同様であった（表 2.7.6.17.4-2 及び表 2.7.6.17.4-3）。

Broad Panel コホートの用量強度の中央値は 6.7 mg/日，相対用量強度の中央値は 72.9%であった。投与期間の中央値（範囲）は 4.30（0.1～27.6）カ月であり，本薬を 12 カ月以上投与した被験者は 31 例（14.3%）であった。全コホートでは，用量強度の中央値は 6.8 mg/日，相対用量強度の中央値は 73.1%であった。投与期間の中央値（範囲）は 3.98（0.1～27.6）カ月であり，本薬を 12 カ月以上投与した被験者は 41 例（13.4%）であった（表 2.7.6.17.4-4）。

(2) 有効性

本薬を 1 回以上投与した被験者を対象に，本薬の有効性をコホートごとに評価した。

Broad Panel コホート

Broad Panel コホート（217 例）の主要評価項目の帰無仮説（IRC 判定による ORR が 15%以下）は有意水準 0.0168 で棄却された。Broad Panel コホート 217 例中 64 例が IRC により奏効と判定され，ORR（95% CI）は 29.5%（23.5%，36.0%）であった。奏効の内訳は CR が 6 例（2.8%），PR が青年期被験者 2 例を含む 58 例（26.7%）であった。奏効は 16 の異なる腫瘍組織型で認められ，主な腫瘍組織型（被験者数 5 例以上）の ORR は 10.0%～100.0%であった。CR と判定された被験者は，CCA，非扁平上皮非小細胞肺癌，低悪性度神経膠腫，唾液腺癌及び甲状腺癌で報告された。FGFR 遺伝子変異を有する被験者（75 例）では 3 例（4.0%）が CR，16 例（21.3%）が PR と判定され，FGFR 融合遺伝子を有する被験者（144 例）では 3 例（2.1%）が CR，44 例（30.6%）が PR と判定された。特出して奏効が多く認められた腫瘍組織型，腫瘍組織型のサブセット又は FGFR 遺伝子異常はなかった。Broad Panel コホートでの奏効は持続的であり，IRC 判定による DOR の中央値（95% CI）は 6.90（4.37，7.10）カ月であった。また，DCR（95% CI）は 73.7%（67.3%，79.5%），CBR（95% CI）は 45.6%（38.9%，52.5%），PFS の中央値（95% CI）は 4.24（4.07，5.49）カ月，OS の中央値（95% CI）は 10.68（8.71，12.12）カ月であった。Broad Panel コホートで主要評価項目が達成されたため，Core Panel コホートの集計結果は提示しない。

Cholangiocarcinoma Expansion コホート

Cholangiocarcinoma Expansion コホート（35 例）では，21 例が IRC により奏効と判定され，ORR（95% CI）は 60.0%（42.1%，76.1%）であった。奏効の内訳は CR が 0 例，PR が 21 例であった。奏効は持続的であり，IRC 判定による DOR の中央値（95% CI）は 5.55（2.83，8.28）カ月であった。DCR（95% CI）は 100.0%（90.0%，100.0%），CBR（95% CI）は 71.4%（53.7%，85.4%）であった。また，PFS の中央値（95% CI）は 8.41（5.49，9.72）カ月，OS の中央値（95% CI）は 18.69［8.94，推定不能（NE）］カ月であった。

Exploratory コホート

Exploratory コホート（53 例）では，2 例が医師により PR と判定され，医師判定による ORR（95% CI）は 3.8%（0.5%，13.0%）であった。PFS の中央値（95% CI）は 1.41（1.35，2.73）カ月，OS の中央値（95% CI）は 5.32（3.71，10.28）カ月であった。

Pediatric コホート

Broad Panel コホートに組み入れた 2 例を含む Pediatric コホート（3 例）では，IRC 判定では 2 例が，医師判定では 1 例が PR と判定され，ORR（95% CI）はそれぞれ 66.7%（9.4%，99.2%）及び 33.3%（0.8%，90.6%）であった。

(3) 安全性

全コホートで本薬を 1 回以上投与した被験者 306 例を対象に安全性を評価した。

主要解析のデータカットオフ日までに全コホートの 99.7%に少なくとも 1 回の有害事象が認められ，主な有害事象は高リン血症（73.9%），下痢（60.1%），口内炎（54.9%）及び口内乾燥（48.7%）であった。Grade 3 以上の有害事象が 71.9%に認められ，本薬と関連性ありと判断された Grade 3 以上の有害事象は 48.7%に認められた。重篤な有害事象は 41.2%に認められ，本薬と関連性ありと判断された重篤な有害事象は 10.8%に認められた。本薬の減量に至った有害事象が 60.1%，本薬の休薬に至った有害事象が 72.2%に認められた。本薬の投与中止に至った有害事象が 10.8%に認められた。本薬の投与中止に至った本薬と関連性ありと判断された有害事象は 8.5%に認められた。死亡に至った有害事象が 3.3%に認められたが，本薬と関連性ありと判断された死亡に至った有害事象は認められなかった。

Broad Panel コホートにおける本薬の安全性プロファイルは，全コホートと一致していた。Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象等の各カテゴリーの有害事象の発現割合は，コホート間及び事前に規定したその他のサブグループ間［年齢（18 歳以上 65 歳未満及び 65 歳以上。12 歳以上 18 歳未満の年齢群は例数が 3 例と少なく，発現割合にばらつきがある），性別，ECOG performance status，地理的地域及び用量漸増状況］でおおむね一致していた。本薬の減量に至った有害事象の発現割合は，65 歳以上の被験者（39/85 例，45.9%）より 18 歳以上 65 歳未満の被験者（143/218 例，65.6%）で高かった。重篤な有害事象の発現割合は，ECOG performance status が 0 の被験者（30/103 例，29.1%）より 1 の被験者（93/199 例，46.7%）で高かった。

特に注目すべき有害事象である中心性漿液性網膜症（関連事象を含む）が 14.1%に認められた。ほとんどが Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 が 3 例（1.0%）に認められた（網脈絡膜症，網膜色素上皮剥離及び網膜浮腫各 1 例，いずれも重篤）。Grade 4 の中心性漿液性網膜症は認められ

なかった。中心性漿液性網膜症により本薬を減量した被験者は 7.5%，本薬を休薬した被験者は 6.9%であった。中心性漿液性網膜症により本薬の投与を中止した被験者は 3 例（1.0%）であった（黄斑症，網膜症及び漿液性網膜剥離各 1 例）。中心性漿液性網膜症の多く（28/43 例，65.1%）は回復した。中心性漿液性網膜症を発現した被験者の約半数（54.0%）でベースラインからの視力低下が報告された。ベースライン後の最も視力が低下した時点後に 1 回以上視力検査を行った 26 例の半数以上（57.7%）で，入手可能な最後の視力評価時に視力の改善が認められた。

小児及び青年期被験者を対象に特に注目すべき有害事象として設定した成長障害［骨成長促進及び大腿骨頭すべり症を含む］及び骨折が 2 例（66.7%）に認められ，その内訳は骨端離開及び脛骨骨折が 1 例，脛骨骨折及び上肢骨折が 1 例であった。

本薬を 1 回以上投与した被験者 306 例のほとんどの被験者（95.8%）で臨床的に重要な有害事象（胃腸障害，爪障害，皮膚障害，中心性漿液性網膜症以外の眼障害及び高リン血症）が 1 件以上報告された。その詳細を以下に示す。

・ 胃腸障害

胃腸障害は 75.8%で認められ，その主な事象は口内炎及び口内乾燥であった。胃腸障害の多くが Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 は 13.4%で認められ，Grade 4 は認められなかった。胃腸障害は支持療法及び用量調整により管理され，胃腸障害により本薬の投与を中止した被験者は 6 例（2.0%）であった。胃腸障害は，本薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 の有害事象の発現割合が他の臨床的に重要な有害事象と比較して高かった。重篤な胃腸障害が 5 例（1.6%）に認められ，いずれも口内炎であった。

・ 爪障害及び皮膚障害

爪障害及び皮膚障害はそれぞれ 62.4%及び 57.5%で認められた。半数以上が Grade 1 又は 2 であり，多くが支持療法により管理された。Grade 3 の爪障害及び皮膚障害はそれぞれ 8.5%及び 6.2%に認められ，そのほとんどは本薬を休薬及び／又は減量して投与を継続し，全身性の後遺症も認められなかった。Grade 4 は認められなかった。重篤な爪障害として爪囲炎が 1 例（0.3%）に認められたが，重篤な皮膚障害は認められなかった。

・ 中心性漿液性網膜症以外の眼障害

中心性漿液性網膜症以外の眼障害は 43.5%に認められ，その主な事象はドライアイ及び霧視であった。Grade 1 又は 2 が最も多く，Grade 3 以上は 9 例（2.9%）で，Grade 4（白内障）は 1 例（0.3%）に認められた。重篤な中心性漿液性網膜症以外の眼障害は 7 例（2.3%）に認められた。

・ 高リン血症

高リン血症は 73.9%に認められた。その多くが Grade 1 又は 2 であり，本薬の初回投与から約 3～4 カ月後に血清リン濃度が低下し，本薬の投与継続への影響はまれであった。本薬の投与中止に至った，又は重篤な高リン血症は認められなかった。Grade 3 以上は 4.2%に認められ，Grade 4 は 1 例（0.3%）に認められた。

2.7.6.17.3　結論

治療選択肢のない切除不能，局所進行又は転移性の固形腫瘍患者を対象とした本試験の主要解析では，IRC 判定に基づくと，16 の異なる腫瘍組織型全体で頑健な ORR［29.5%（95% CI：23.5%，36.0%）］及び臨床的に意味のある DOR（6.90 カ月）が得られた。特定の FGFR 遺伝子異常を有し，1 ライン以上の全身薬物療法実施中又は完了後に疾患進行が認められ，原疾患に対する有効な代替治療のない進行固形腫瘍患者では，FGFR 遺伝子変異及び FGFR 融合遺伝子間で同程度の活性が認められた。腫瘍組織型及び FGFR 遺伝子異常の種類によらず認められた奏効及び臨床的ベネフィットは，本薬の臓器横断的な効果及び適格性判定に用いたバイオマーカー検査の妥当性を裏付けるものである。

本薬を被験者ごとに用量を調整して単独投与したときの忍容性は良好であった。本薬及び他の FGFR 阻害薬の既知の安全性プロファイルに基づくと，本試験で認められた毒性は予測可能であった。本薬の休薬及び減量並びに支持療法により本薬に関連性のある有害事象を管理することで，有害事象による本薬の投与中止を最小限に抑えられた。

以上，本試験の有効性及び安全性の結果から，本薬は腫瘍組織型によらない良好なベネフィット・リスクプロファイルを有し，感受性の高い FGFR 遺伝子異常を有し他に治療選択肢がない成人及び小児の進行固形腫瘍患者に臨床的に意味のあるベネフィットをもたらすことが示された。

2.7.6.17.4 付録

表 2.7.6.17.4-1 被験者の内訳（全コホート，投与集団）

	Broad Panel Cohort	CCA Expansion Cohort	Exploratory Cohort	Pediatric Cohort	Total
Analysis set: Treated Subjects	217	35	53	3	306
On study	67 (30.9%)	15 (42.9%)	3 (5.7%)	2 (66.7%)	85 (27.8%)
Treatment on-going	22 (10.1%)	3 (8.6%)	0	1 (33.3%)	25 (8.2%)
Treatment discontinued	45 (20.7%)	12 (34.3%)	3 (5.7%)	1 (33.3%)	60 (19.6%)
Completed study participation	134 (61.8%)	19 (54.3%)	40 (75.5%)	1 (33.3%)	194 (63.4%)
Terminated study participation prematurely	16 (7.4%)	1 (2.9%)	10 (18.9%)	0	27 (8.8%)
Reason for termination					
Withdrawal by subject	15 (6.9%)	1 (2.9%)	9 (17.0%)	0	25 (8.2%)
Other	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.7%)

Note: The Pediatric Cohort includes adolescent subjects enrolled in the Broad Panel Cohort per the Pediatric Cohort definition. Two pediatric subjects who are included in both the Broad Panel Cohort and the Pediatric Cohort are only counted once in the Total. The Total represents unique subjects.

[TSIDS01_ALL.RTF] [PROD/JNJ-42756493/CAN2002/DBR_CSR/RE_CSR/TSIDS01_ALL.SAS] 15DEC2022, 16:30

表 2.7.6.17.4-2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（全コホート，投与集団）

	Broad Panel Cohort	CCA Expansion Cohort	Exploratory Cohort	Pediatric Cohort	Total
Analysis set: Treated Subjects	217	35	53	3	306
Age, years					
N	217	35	53	3	306
Mean (SD)	55.6 (13.51)	57.0 (9.94)	60.0 (11.74)	13.3 (1.53)	56.4 (13.12)
Median	57.0	57.0	62.0	13.0	58.0
Range	(12; 79)	(40; 74)	(24; 80)	(12; 15)	(12; 80)
≥12 years to <18 years	2 (0.9%)	0	0	3 (100.0%)	3 (1.0%)
≥18 years to <65 years	162 (74.7%)	25 (71.4%)	31 (58.5%)	0	218 (71.2%)
≥65 years	53 (24.4%)	10 (28.6%)	22 (41.5%)	0	85 (27.8%)
Sex					
N	217	35	53	3	306
Female	97 (44.7%)	23 (65.7%)	32 (60.4%)	0	152 (49.7%)
Male	120 (55.3%)	12 (34.3%)	21 (39.6%)	3 (100.0%)	154 (50.3%)

	Broad Panel Cohort	CCA Expansion Cohort	Exploratory Cohort	Pediatric Cohort	Total
Race					
N	217	35	53	3	306
American Indian or Alaska Native	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Asian	57 (26.3%)	11 (31.4%)	24 (45.3%)	1 (33.3%)	93 (30.4%)
Black or African American	6 (2.8%)	0	4 (7.5%)	0	10 (3.3%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	2 (0.9%)	0	0	0	2 (0.7%)
White	112 (51.6%)	18 (51.4%)	25 (47.2%)	0	155 (50.7%)
Multiple	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Not Reported	38 (17.5%)	6 (17.1%)	0	2 (66.7%)	44 (14.4%)
Ethnicity					
N	217	35	53	3	306
Hispanic or Latino	9 (4.1%)	1 (2.9%)	0	0	10 (3.3%)
Not Hispanic or Latino	173 (79.7%)	27 (77.1%)	52 (98.1%)	1 (33.3%)	253 (82.7%)
Not Reported	35 (16.1%)	7 (20.0%)	1 (1.9%)	2 (66.7%)	43 (14.1%)
Geographic region					
N	217	35	53	3	306
North America	48 (22.1%)	3 (8.6%)	1 (1.9%)	1 (33.3%)	52 (17.0%)
Europe	94 (43.3%)	18 (51.4%)	24 (45.3%)	1 (33.3%)	136 (44.4%)
Rest of the World	75 (34.6%)	14 (40.0%)	28 (52.8%)	1 (33.3%)	118 (38.6%)
Weight, kg					
N	217	35	53	3	306
Mean (SD)	70.6 (16.18)	73.7 (22.37)	69.8 (14.13)	47.8 (19.13)	70.7 (16.75)
Median	68.6	66.0	70.0	38.9	68.8
Range	(39; 118)	(45; 142)	(43; 111)	(35; 70)	(35; 142)
Hemoglobin level (g/dL)					
N	217	35	53	3	306
< 10	26 (12.0%)	6 (17.1%)	10 (18.9%)	0	42 (13.7%)
>= 10	191 (88.0%)	29 (82.9%)	43 (81.1%)	3 (100.0%)	264 (86.3%)
Creatinine clearance (mL/min)					
N	217	35	53	3	306
< 30	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
30 - <60	22 (10.1%)	3 (8.6%)	6 (11.3%)	0	31 (10.1%)
>= 60	194 (89.4%)	32 (91.4%)	47 (88.7%)	3 (100.0%)	274 (89.5%)

Note: The Pediatric Cohort includes adolescent subjects enrolled in the Broad Panel Cohort per the Pediatric Cohort definition. Two pediatric subjects who are included in both the Broad Panel Cohort and the Pediatric Cohort are only counted once in the Total. The Total represents unique subjects.
Note: N's for each parameter reflect non-missing values.

表 2.7.6.17.4-3 ベースライン疾患特性（全コホート，投与集団）

	Broad Panel Cohort	CCA Expansion Cohort	Exploratory Cohort	Pediatric Cohort	Total
Analysis Set: Treated Subjects	217	35	53	3	306
Time from progression/relapse on the last line of treatment to 1st dose (months)					
N [a]	214	34	51	3	300
Mean (SD)	2.43 (6.207)	1.48 (1.742)	1.78 (1.536)	4.95 (6.647)	2.21 (5.320)
Median	1.25	0.92	1.12	1.45	1.15
Range	(0.1; 67.1)	(0.2; 9.6)	(0.0; 6.1)	(0.8; 12.6)	(0.0; 67.1)
Baseline ECOG					
N[b]	215	35	53	0	303
0	65 (30.2%)	16 (45.7%)	22 (41.5%)		103 (34.0%)
1	149 (69.3%)	19 (54.3%)	31 (58.5%)		199 (65.7%)
2[c]	1 (0.5%)	0	0		1 (0.3%)
Metastatic disease sites					
N	217	35	53	3	306
Presence of metastases disease sites	179 (82.5%)	33 (94.3%)	47 (88.7%)	2 (66.7%)	260 (85.0%)
Lymph Node	119 (54.8%)	17 (48.6%)	27 (50.9%)	0	163 (53.3%)
Liver	99 (45.6%)	25 (71.4%)	29 (54.7%)	0	153 (50.0%)
Lung	94 (43.3%)	21 (60.0%)	26 (49.1%)	0	141 (46.1%)
Bone	49 (22.6%)	3 (8.6%)	12 (22.6%)	0	64 (20.9%)
Adrenal Gland	17 (7.8%)	1 (2.9%)	4 (7.5%)	0	22 (7.2%)
Brain	12 (5.5%)	2 (5.7%)	2 (3.8%)	0	16 (5.2%)
Spinal Cord	5 (2.3%)	0	1 (1.9%)	2 (66.7%)	7 (2.3%)
Other	68 (31.3%)	10 (28.6%)	20 (37.7%)	0	98 (32.0%)
Absence of metastatic disease sites	38 (17.5%)	2 (5.7%)	6 (11.3%)	1 (33.3%)	46 (15.0%)
Not reported	0	0	0	0	0
Number of body sites with metastatic disease [d]					
N	179	33	47	2	260
1	40 (22.3%)	7 (21.2%)	9 (19.1%)	2 (100.0%)	57 (21.9%)
2	50 (27.9%)	11 (33.3%)	13 (27.7%)	0	74 (28.5%)
≥3	89 (49.7%)	15 (45.5%)	25 (53.2%)	0	129 (49.6%)
Mean (SD)	2.59 (1.244)	2.39 (1.116)	2.57 (1.078)	1.00 (0.000)	2.55 (1.199)
Median	2.00	2.00	3.00	1.00	2.00
Range	(1.0; 6.0)	(1.0; 6.0)	(1.0; 5.0)	(1.0; 1.0)	(1.0; 6.0)

	Broad Panel Cohort	CCA Expansion Cohort	Exploratory Cohort	Pediatric Cohort	Total
Visceral metastasis					
N [e]	179	33	47	2	260
Yes	165 (92.2%)	30 (90.9%)	44 (93.6%)	0	239 (91.9%)
No	14 (7.8%)	3 (9.1%)	3 (6.4%)	2 (100.0%)	21 (8.1%)
Prior Radiotherapy					
N	217	35	53	3	306
Yes	113 (52.1%)	8 (22.9%)	30 (56.6%)	2 (66.7%)	152 (49.7%)
No	104 (47.9%)	27 (77.1%)	23 (43.4%)	1 (33.3%)	154 (50.3%)
Prior Cancer-Related Surgery/Procedure					
N	217	35	53	3	306
Yes	140 (64.5%)	18 (51.4%)	47 (88.7%)	3 (100.0%)	206 (67.3%)
No	77 (35.5%)	17 (48.6%)	6 (11.3%)	0	100 (32.7%)
Prior Systemic Therapy in advanced/metastatic setting					
N	217	35	53	3	306
Chemotherapy	215 (99.1%)	35 (100.0%)	51 (96.2%)	3 (100.0%)	302 (98.7%)
Immunotherapy	67 (30.9%)	11 (31.4%)	13 (24.5%)	0	91 (29.7%)
Other systemic therapy	91 (41.9%)	5 (14.3%)	21 (39.6%)	2 (66.7%)	118 (38.6%)
Number of prior lines of anti-cancer therapies					
N	217	35	53	3	306
1	50 (23.0%)	13 (37.1%)	11 (20.8%)	1 (33.3%)	74 (24.2%)
2	67 (30.9%)	12 (34.3%)	14 (26.4%)	2 (66.7%)	94 (30.7%)
≥3	100 (46.1%)	10 (28.6%)	28 (52.8%)	0	138 (45.1%)
Mean (SD)	2.89 (1.929)	2.11 (1.207)	3.23 (2.367)	1.67 (0.577)	2.86 (1.960)
Median	2.00	2.00	3.00	2.00	2.00
Range	(1.0; 12.0)	(1.0; 6.0)	(1.0; 14.0)	(1.0; 2.0)	(1.0; 14.0)

Note: The Pediatric Cohort includes adolescent subjects enrolled in the Broad Panel Cohort per the Pediatric Cohort definition. Two pediatric subjects who are included in both the Broad Panel Cohort and the Pediatric Cohort are only counted once in the Total. The Total represents unique subjects.
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.
Percentages are based on the number of subjects in a specified group.
[a] Applicable only to subjects with non-missing values for progression/relapse date of last line of treatment.
[b] ECOG is only applicable for adults.
[c] One subject was enrolled with ECOG noted as 2, which did not meet protocol eligibility criteria.
[d] Metastatic site with other will be considered as one body site.
[e] Applicable only to subjects with metastatic disease.

[TSIDC01_ALL.RTF] [PROD/JNJ-42756493/CAN2002/DBR_CSR/RE_CSR/TSIDC01_ALL.SAS] 15DEC2022, 16:30

Confidential

表 2.7.6.17.4-4 曝露状況（全コホート，投与集団）

	Broad Panel Cohort	CCA Expansion Cohort	Exploratory Cohort	Pediatric Cohort	Total
Analysis set: Treated Subjects	217	35	53	3	306
Total treatment duration (months)					
0 - <3 months	82 (37.8%)	3 (8.6%)	40 (75.5%)	1 (33.3%)	126 (41.2%)
3 - <6 months	54 (24.9%)	12 (34.3%)	7 (13.2%)	1 (33.3%)	73 (23.9%)
6 - <9 months	26 (12.0%)	5 (14.3%)	4 (7.5%)	0	35 (11.4%)
9 - <12 months	24 (11.1%)	6 (17.1%)	1 (1.9%)	0	31 (10.1%)
≥12 months	31 (14.3%)	9 (25.7%)	1 (1.9%)	1 (33.3%)	41 (13.4%)
Mean (SD)	6.42 (5.946)	8.74 (5.868)	2.62 (2.602)	9.47 (12.105)	6.01 (5.753)
Median	4.30	8.28	1.45	4.57	3.98
Range	(0.1; 27.6)	(1.4; 23.5)	(0.4; 13.8)	(0.6; 23.3)	(0.1; 27.6)
Total duration of exposure - excluding dose interruption (months)					
Mean (SD)	5.43 (5.053)	7.37 (5.149)	2.36 (2.258)	7.75 (9.358)	5.10 (4.893)
Median	3.48	6.54	1.41	4.37	3.20
Range	(0.1; 27.2)	(1.4; 22.9)	(0.4; 11.9)	(0.6; 18.3)	(0.1; 27.2)
Total prescribed dose (mg)					
Mean (SD)	1765.0 (1582.70)	2420.5 (1476.12)	734.5 (657.60)	2319.7 (2906.62)	1656.3 (1523.44)
Median	1175.0	2281.0	427.0	1155.0	1129.0
Range	(32; 7545)	(373; 6277)	(120; 3376)	(176; 5628)	(32; 7545)
Total dose (mg)					
Mean (SD)	1175.9 (1016.73)	1537.1 (927.65)	546.3 (420.22)	1093.0 (1137.76)	1104.7 (969.77)
Median	832.0	1319.0	373.0	792.0	802.0
Range	(24; 5898)	(364; 3940)	(88; 1885)	(136; 2351)	(24; 5898)
Dose intensity (mg/day)					
Mean (SD)	6.7 (1.63)	6.2 (1.48)	7.6 (1.35)	5.5 (2.12)	6.8 (1.61)
Median	6.7	6.1	8.1	5.7	6.9
Range	(2; 9)	(3; 9)	(4; 9)	(3; 8)	(2; 9)
Relative dose intensity (%)					
<70%	95 (43.8%)	23 (65.7%)	19 (35.8%)	2 (66.7%)	137 (44.8%)
70% - <90%	75 (34.6%)	9 (25.7%)	14 (26.4%)	1 (33.3%)	99 (32.4%)
≥90%	47 (21.7%)	3 (8.6%)	20 (37.7%)	0	70 (22.9%)
Mean (SD)	72.0 (17.59)	65.6 (14.66)	78.9 (17.40)	62.5 (18.50)	72.5 (17.53)
Median	72.9	66.7	81.4	68.6	73.1
Range	(25; 99)	(41; 98)	(40; 100)	(42; 77)	(25; 100)

Note: The Pediatric Cohort includes adolescent subjects enrolled in the Broad Panel Cohort per the Pediatric Cohort definition. Two pediatric subjects who are included in both the Broad Panel Cohort and the Pediatric Cohort are only counted once in the Total. The Total represents unique subjects.

[TSIEXP01_ALL.RTF] [PROD/JNJ-42756493/CAN2002/DBR_CSR/RE_CSR/TSIEXP01_ALL.SAS] 15DEC2022, 16:30

2.7.6.18　海外臨床第 2a 相試験（42756493LUC2001，参考資料：5.3.5.2.5）

2.7.6.18.1　計画

(1) 治験の標題

進行性の非小細胞肺癌（NSCLC），尿路上皮癌，胃癌，食道癌又は胆管細胞癌のアジア人患者に対する線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）チロシンキナーゼ阻害薬 JNJ-42756493（エルダフィチニブ，以下本薬）の有効性を評価する第 2a 相試験

(2) 治験実施医療機関

中国（3 施設），韓国（3 施設），台湾（4 施設）

(3) 治験実施期間

2016 年 8 月 22 日（最初の被験者の同意取得日）～2021 年 11 月 19 日（最終解析データカットオフ日）

(4) 開発の相

第 2a 相

(5) 目的

主要目的

- NSCLC，尿路上皮癌，食道癌又は胆管細胞癌を有するアジア人患者に本薬 8 mg を 1 日 1 回投与したときの奏効率（ORR）を「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）」（第 1.1 版）に基づいて分子学的サブセットごとに評価する。

副次目的

- NSCLC，尿路上皮癌，食道癌又は胆管細胞癌を有するアジア人患者に本薬を投与したときの無増悪生存期間（PFS），奏効持続期間（DOR），病勢コントロール率（DCR）及び全生存期間（OS）を分子学的サブセットごとに評価する。
- NSCLC，尿路上皮癌，食道癌又は胆管細胞癌を有するアジア人患者に本薬を投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- NSCLC，尿路上皮癌，食道癌又は胆管細胞癌を有するアジア人患者に本薬を投与したときの薬物動態を評価する。

(6) 治験方法

本試験は，非盲検，多施設共同，第 2a 相試験であり，進行性の NSCLC，尿路上皮癌，食道癌又は胆管細胞癌を有するアジア人患者に対する本薬の有効性，安全性及び薬物動態を評価した。

被験者には，1 サイクル 28 日とし，本薬 10 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与し，7 日間休薬した（10 mg 間欠投与）。薬力学的指標に基づき用量を 1 回 12 mg に増量可とした。改訂 INT-1（2016 年 9 年 18 日発行）以降も間欠投与を継続した。改訂 INT-1 以降に組み入れた被験者には，1 サイクル 28 日とし，本薬 8 mg を 1 日 1 回経口投与した（8 mg 連日投与）。薬力学的指標

に基づき用量を 1 回 9 mg に増量可とした。なお，改訂 INT-1 以降，胃癌患者の組入れは中止した。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：計 75 例（最大 175 例）

Cohort A（NSCLC コホート）：扁平上皮 NSCLC 患者，非扁平上皮 NSCLC 患者，各 15 例*

Cohort B（固形癌コホート）：食道癌患者，尿路上皮癌患者，胆管細胞癌患者，各 15 例*

*最大 35 例まで登録可能

解析時：35 例

胆管細胞癌患者 22 例，NSCLC 患者 12 例，食道癌患者 1 例

(8) 診断及び主な組入れ基準

- 病理学的又は細胞学的に固形癌（NSCLC，食道癌，尿路上皮癌，胆管細胞癌）と診断された進行性又は難治性の患者で，抗癌療法の治療歴を有する患者
- FGFR 活性化変異，FGFR 転座遺伝子，RET 活性化変異又は RET 転座遺伝子を有する患者

(9) 被験薬，用量及び投与方法

改訂 INT-1 までに投与開始した被験者：1 サイクル 28 日とし，本薬 10 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与し，7 日間休薬した（10 mg 間欠投与）。薬力学的指標に基づき用量を 1 回 12 mg に増量可とした。改訂 INT-1 以降も間欠投与を継続した。

改訂 INT-1 以降に投与開始した被験者：1 サイクル 28 日とし，本薬 8 mg を 1 日 1 回経口投与した（8 mg 連日投与）。薬力学的指標に基づき用量を 1 回 9 mg に増量可とした。

(10)試験期間

被験者は，最長 28 日間のスクリーニング期の後，Day 1 に本薬の投与を開始し，疾患進行，許容できない毒性発現，又は治験実施計画書に規定されたその他の投与中止理由に該当するまで，本薬の投与を継続した。ただし，疾患進行が認められるものの，被験者にとって本薬の投与継続が最良の利益であると治験担当医師が判断した場合，投与継続が被験者の利益にならないと治療担当医師及びメディカルモニターが判断するまで，本薬の投与を継続した。治験薬の投与中止後は，被験者の死亡，同意撤回，追跡不能又は治験終了のいずれか早い時点まで，生存の追跡調査を行うこととした。

(11)評価基準

本薬の有効性は，「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）」（第 1.1 版）に基づき，投与開始から 1 年後までは 8 週ごと，それ以降は 12 週ごとに治験担当医師が評価した。疾患進行前に本薬投与を中止した被験者については，疾患進行，次の抗癌治療の開始，死亡，又は同意撤回のいずれか早い時点まで，治験担当医師が 8 週ごとに疾患評価した。

安全性は，有害事象，身体所見，心電図，心エコー，臨床検査，バイタルサイン及び Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status にて評価した。PK，臨床検査及びバイオマーカー用の血液又は腫瘍検体を採取した。

(12)統計手法

被験者数の設定

第一種の過誤確率を 0.2（片側有意水準），本薬を投与したときの真の ORR を 35%と仮定すると，奏効評価可能例が 13 例以上の場合に ORR が 15%超と結論付けられる検出力は 72%以上であった。そのため，各組織型（Cohort A）又は各腫瘍型（Cohort B）の目標被験者数を各 15 例とし，それぞれ，奏効評価可能例 13 例以上を確保する計画とした。

有効性

各組織型又は腫瘍型ごとに，RECIST 1.1 基準に基づいた ORR［complete response（CR）又は partial response（PR）が認められた被験者の割合］，PFS，DOR，DCR［CR，PR，又は 12 週間の stable disease（SD）が認められた被験者の割合］及び OS を解析した。医師による評価を主要解析，独立画像判定委員会（IRC）による評価は副次解析とした。

安全性

有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及び心電図を解析した。

薬物動態

本薬の血漿中濃度の記述統計量を要約した。

2.7.6.18.2　結果

(1) 分子学的スクリーニング

中央検査機関で遺伝子検査を実施した 344 例（胆管細胞癌患者 273 例，食道癌患者 19 例及び NSCLC 患者 52 例）のうち，それぞれ，41 例，2 例，1 例が result failure であった。Result failure を分母から除外した FGFR 遺伝子異常陽性の割合は，それぞれ，16.8%（39/232 例），17.6%（3/17 例）及び 25.5%（13/51 例）であった。

(2) 対象集団

フルスクリーニング完了 46 例（胆管細胞癌患者 31 例，NSCLC 患者 14 例，食道癌患者 1 例）中，11 例（胆管細胞癌患者 9 例，NSCLC 患者 2 例，食道癌患者 0 例）が不適格であった。

本試験には 35 例が登録された（胆管細胞癌患者 22 例，NSCLC 患者 12 例，食道癌患者 1 例）。8 mg 連日投与は 31 例（胆管細胞癌患者 22 例，NSCLC 患者 8 例，食道癌患者 1 例），10 mg 間欠投与は 4 例（NSCLC 患者 4 例）であった。データカットオフ時の試験完了は 10 例（28.6%），試験継続は 6 例（17.1%）（投与継続 2 例，追跡調査 4 例，いずれも胆管細胞癌患者）であった。試験中止は 19 例（54.3%）であり，主な中止理由は疾患進行（15 例）であった。投与中止は 33 例（胆管細胞癌患者 20 例，NSCLC 患者 12 例，食道癌患者 1 例）であり，主な中止理由は疾患進行（29 例）であった（胆管細胞癌患者 19 例，NSCLC 患者 9 例，食道癌患者 1 例）。

胆管細胞癌患者 22 例の年齢の中央値（範囲）は 51.5（29～69）歳，男性 13 例，FGFR 再構成遺伝子を有する患者 14 例，FGFR short variant を有する患者 8 例であった。NSCLC 患者 12 例の年齢の中央値（範囲）は 54.0（25～78）歳，男性 8 例，RET 再構成遺伝子を有する患者 7 例，FGFR 再構成遺伝子を有する患者 1 例，FGFR short variant を有する患者 4 例であった。食道癌患者 1 例は，56 歳男性であり，FGFR3 再構成遺伝子を有していた。

本薬投与期間の中央値は 3.8 カ月であった（胆管細胞癌患者 6.16 カ月，NSCLC 患者 1.72 カ月，食道癌患者 316 日）。

(3) 有効性

胆管細胞癌患者 22 例

医師判定の ORR（95% CI）は 40.9（20.7, 63.6）%（CR 1 例，PR 8 例），FGFR 再構成遺伝子を有する患者 14 例では 57.1（28.9, 82.3）%（CR 1 例，PR 7 例），FGFR short variant を有する患者 8 例では 12.5（0.3, 52.7）%（PR 1 例）であった。PFS の中央値（95% CI）は 5.60（3.55, 12.65）カ月，DOR の中央値（95% CI）は 7.29（3.65, 17.54）カ月，奏効までの期間の中央値（範囲）は 1.81（1.5～5.6）カ月，OS の中央値（95% CI）は 25.82（9.92, NE）カ月，12 カ月生存率（95% CI）は 77（50, 91）%であった。

NSCLC 患者 12 例

奏効例は認められなかった。PFS の中央値（95% CI）は 1.84（0.76, 1.94）カ月であった。死亡は認められなかった。

食道癌患者 1 例

PR が認められた。PFS は 10.22 カ月，DOR は 8.51 カ月，奏効までの期間は 1.74 カ月，OS は 10.38 カ月超であった。

(4) 薬物動態

8 mg 連日投与での本薬投与後 3 及び 6 時間の平均血漿中濃度は，それぞれ，Cycle 1 Day 1 では 354 及び 340 ng/mL，Cycle 1 Day 14 では 1026 及び 1007 ng/mL であり，過去の臨床試験で得られた連続投与時の累積比データと一致した。増量例では，増量以降の測定時点のほとんどで本薬の血漿中濃度は上昇した。

10 mg 間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）での本薬投与後 3 及び 6 時間の平均血漿中濃度は，それぞれ，Cycle 1 Day 1 では 355 及び 407 ng/mL，Cycle 1 Day 7 では 1371 及び 1433 ng/mL であった。

(5) 安全性

本薬投与 35 例全例に有害事象が認められた。本薬と関連性あり［因果関係が「可能性小（Possible）」，「可能性大（Probable）」又は「ほぼ確実（Very Likely）」］の有害事象の発現割合は 94.3%（33 例），Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 62.9%（22 例），本薬と関連性ありの Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 37.1%（13 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は 45.7%（16 例），本薬と関連性ありの重篤な有害事象の発現割合は 8.6%（3 例）であった。COVID-19 関連の有害事象は認められなかった。

- 8 mg 連日投与 31 例全例に有害事象及び本薬と関連性ありの有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 64.5%（20 例），本薬と関連性ありの Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 41.9%（13 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は 48.4%（15 例），本薬と関連性ありの重篤な有害事象の発現割合は 9.7%（3 例）であった。

・ 10 mg 間欠投与 4 例全例に有害事象が認められ，2 例に本薬と関連性ありの有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象は 2 例（いずれも本薬と関連性なし），重篤な有害事象は 1 例（本薬と関連性なし）に認められた。

発現割合 30%以上の有害事象（全投与例）は，高リン血症（30 例，85.7%），口内乾燥（18 例，51.4%），口内炎（17 例，48.6%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（16 例，45.7%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（15 例，42.9%），下痢（13 例，37.1%），食欲減退（12 例，34.3%），皮膚乾燥（12 例，34.3%）及び便秘（11 例，31.4%）であった。

・ 8 mg 連日投与 31 例の主な有害事象は，高リン血症（29 例，93.5%），口内乾燥（18 例，58.1%），口内炎（16 例，51.6%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（15 例，48.4%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（14 例，45.2%），下痢（12 例，38.7%），皮膚乾燥（12 例，38.7%），食欲減退（10 例，32.3%）及び便秘（10 例，32.3%）であった。

・ 10 mg 間欠投与 4 例の主な有害事象は，筋骨格系胸痛 3 例，食欲減退，爪の障害及び頭痛（各 2 例）であった。

主な Grade 3 以上の有害事象（発現割合 10%以上）はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5 例，14.3%）であった。

・ 8 mg 連日投与 31 例中 20 例（64.5%）に Grade 3 以上の有害事象が認められた。主な Grade 3 以上の有害事象（発現割合 10%以上）はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5 例，16.1%）であった。

・ 10 mg 間欠投与 4 例中 2 例（50.0%）に Grade 3 以上の有害事象が認められた。主な Grade 3 以上の有害事象（発現割合 10%以上）は，筋骨格系胸痛及び非心臓性胸痛であった（各 1 例）。

主な本薬と関連性ありの有害事象（発現割合 40%以上，全投与例）は，高リン血症（30 例，85.7%），口内乾燥（18 例，51.4%）及び口内炎（15 例，42.9%）であった。

10 例（28.6%）が試験中に死亡した（うち 2 例は最終投与後 30 日以内の死亡）。死亡 10 例の死因は，疾患進行 8 例，有害事象 1 例，不明 1 例であった。死亡に至った有害事象は敗血症であった（8 mg 連日投与例 1 例，本薬と関連性なし）。

本薬の減量に至った有害事象（全投与例）の発現割合は 54.3%（19 例）であり，主な事象は，爪の障害，高リン血症及び口内炎であった（各 4 例，11.4%，いずれも 8 mg 連日投与）。

・ 8 mg 連日投与 31 例中 19 例（61.3%）に減量に至った有害事象が認められた（関連性あり 18 例）。最も多く認められた減量に至った有害事象は，爪の障害，高リン血症及び口内炎であった（各 4 例，12.9%）。

・ 10 mg 間欠投与では減量に至った有害事象は認められなかった。

休薬に至った有害事象（全投与例）の発現割合は 85.7%（30 例）であり，主な事象は高リン血症（16 例，45.7%）であった。27 例（77.1%）の休薬に至った有害事象は，本薬と関連性ありであった。

- 8 mg 連日投与 31 例中 28 例（90.3%）に休薬に至った有害事象が認められた（関連性あり 26 例）。最も多く認められた休薬に至った有害事象は高リン血症（15 例，48.4%）であった。
- 10 mg 間欠投与 4 例中 2 例（50.0%）に休薬に至った有害事象が認められた（関連性あり 1 例）。休薬に至った有害事象は，高リン血症及び筋骨格系胸痛であった（各 1 例）。

投与中止に至った有害事象の発現割合（全投与例）は 5.7%（2 例）であり，本薬との関連性ありの事象は，口内乾燥及び関節痛 1 例，紅斑性皮疹 1 例であった（いずれも 8 mg 連日投与，Grade 2）。

特に注目すべき有害事象は 1 例に認められた（8 mg 連日投与，網膜色素上皮剥離，Grade 2）。

臨床的に重要な有害事象の発現割合（全投与例）は 97.1%（34 例）であり，主な事象は高リン血症（30 例，85.7%）であった。8 mg 連日投与では全例に臨床的に重要な有害事象が認められ，高リン血症（29 例，93.5%）が最も多かった。10 mg 間欠投与では 4 例中 3 例（75.0%）に臨床的に重要な有害事象が認められ，爪の障害（2 例，50.0%）が最も多かった。

2.7.6.18.3　結論

- 344 例の分子学的適格性を中央検査機関にて検査した（胆管細胞癌患者 273 例，NSCLC 患者 52 例，食道癌患者 19 例）。胆管細胞癌患者，NSCLC 患者及び食道癌患者の FGFR 遺伝子異常陽性の割合（分母から result failure 除く）は，それぞれ，16.8%（39/232 例），25.5%（13/51 例）及び 17.6%（3/17 例）であった。
- フルスクリーニング完了 46 例（胆管細胞癌患者 31 例，NSCLC 患者 14 例，食道癌患者 1 例）中，11 例（胆管細胞癌患者 9 例，NSCLC 患者 2 例，食道癌患者 0 例）が不適格であった。
- 本薬を投与された胆管細胞癌患者 22 例の医師判定による ORR（95% CI）は 40.9（20.7, 63.6）%，医師判定の PFS の中央値（95% CI）は 5.60（3.55, 12.65）カ月，DOR の中央値（95% CI）は 7.29（3.65, 17.54）ヵ月，奏効までの期間の中央値（範囲）は 1.81（1.5～5.6）カ月，OS の中央値（95% CI）は 25.82（9.92, NE）カ月であった。FGFR 再構成遺伝子を有する胆管細胞癌患者の有効性データは，FGFR short variant を有する胆管細胞癌患者より良好であった（ORR はそれぞれ 57.1%及び 12.5%）。FGFR 遺伝子異常を有する進行性胆管細胞癌のアジア人患者に対する本薬の効果は持続的であり，本薬によるベネフィットが支持された。NSCLC 患者に対しては，本薬の効果は認められなかった（他の癌腫と比べて，NSCLC における FGFR 遺伝子異常の種類が異なること，及び分子生物学的な発癌機序が特異的であるためと考えられた）。本試験で本薬が投与された食道癌患者は 1 例のみで

あったものの，腫瘍縮小が認められた（DOR：8.51 カ月，PFS：10.22 カ月）ことから，胆管細胞癌以外の腫瘍にも本薬の効果が期待できることが示唆された。

・ 本薬投与は安全であり，忍容性が良好であった。安全性に関する新たな所見は認められなかった。