

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤/FGFR阻害剤

バルバーサ[®]錠 3mg
4mg
5mgBalversa[®] tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品* ※ 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	バルバーサ錠3mg: 1錠中エルダフィチニブ3mgを含有 バルバーサ錠4mg: 1錠中エルダフィチニブ4mgを含有 バルバーサ錠5mg: 1錠中エルダフィチニブ5mgを含有
一般名	和名:エルダフィチニブ(JAN) 洋名:Erdafitinib(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日:2024年12月27日 薬価基準収載年月日:2025年7月16日 販売開始年月日:2025年7月16日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元(輸入):ヤンセンファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター フリーダイヤル:0120-183-275 (土・日・祝日及び会社休日を除く) 医薬品情報サイト: https://www.janssenpro.jp

本IFは2025年7月作成(第1版)の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MRと略す)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要綱2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要綱を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や胃腸用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名(命名法)又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	13
VI. 薬効薬理に関する項目	34
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	34
2. 薬理作用	34
VII. 薬物動態に関する項目	40
1. 血中濃度の推移	40
2. 薬物速度論的パラメータ	44
3. 母集団(ポピュレーション)解析	44
4. 吸収	45
5. 分布	45

6. 代謝	46
7. 排泄	48
8. トランスポーターに関する情報	48
9. 透析等による除去率	48
10. 特定の背景を有する患者	49
11. その他	51
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	52
1. 警告内容とその理由	52
2. 禁忌内容とその理由	52
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	52
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	52
5. 重要な基本的注意とその理由	52
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	53
7. 相互作用	54
8. 副作用	56
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	71
10. 過量投与	71
11. 適用上の注意	71
12. その他の注意	72
IX. 非臨床試験に関する項目	73
1. 薬理試験	73
2. 毒性試験	74
X. 管理的事項に関する項目	78
1. 規制区分	78
2. 有効期間	78
3. 包装状態での貯法	78
4. 取扱い上の注意	78
5. 患者向け資材	78
6. 同一成分・同効薬	78
7. 国際誕生年月日	78
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	78
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	78
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	78
11. 再審査期間	78
12. 投薬期間制限に関する情報	79
13. 各種コード	79
14. 保険給付上の注意	79
XI. 文献	80
1. 引用文献	80
2. その他の参考文献	81
XII. 参考資料	82
1. 主な外国での発売状況	82
2. 海外における臨床支援情報	83
XIII. 備考	85
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	85
2. その他の関連資料	85

略語表

略語	略語内容
AIC	Akaike's information criterion
ALP	アルカリホスファターゼ(alkaline phosphatase)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ(alanine aminotransferase)
ANOVA	分散分析(analysis of variance)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(aspartate aminotransferase)
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積(area under the plasma concentration-time curve)
AUC _{last}	0時間から最終定量可能時間までのAUC(area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration)
AUC _{last,free}	非結合型のAUC _{last}
AUC _τ	投与間隔(τ)におけるAUC[area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval (τ)]
AUC _{24h}	0時間から24時間までのAUC(area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours)
AUC _{72h}	0時間から72時間までのAUC(area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 72 hours)
AUC _{168h}	0時間から168時間までのAUC(area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 168 hours)
AUC _∞	0時間から無限大時間までのAUC(area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity)
AUC _{∞,free}	非結合型のAUC _∞
BAIAP2L1	BAR/IMD domain containing adaptor protein 2 like 1
BCOP	ウシ摘出角膜の混濁度及び透過性(bovine corneal opacity-permeability)
BCRP	乳癌耐性タンパク質(breast cancer resistance protein)
BCS	biopharmaceutics classification system
BICC1	BicC family RNA binding protein 1
CASP7	caspase 7
CI	信頼区間(confidence interval)
C _{max}	最高血漿中濃度(maximum plasma concentration)
C _{max,free}	非結合型のC _{max}
C _{min}	最低血漿中濃度(minimum plasma concentration)
CR	完全奏効(complete response)
CTx	I型コラーゲンのC末端テロペプチド(C-terminal telopeptide of type I collagen)
CV	変動係数(coefficient of variation)
CYP	チトクロームP450(cytochrome P450)
DDI	薬物間相互作用(drug-drug interaction)
DMSO	ジメチルスルホキシド(dimethyl sulfoxide)
DOR	奏効持続期間(duration of response)
EAD	早期後脱分極(early afterdepolarizations)
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status

略語	略語内容
eGFR	推定糸球体ろ過量(estimated glomerular filtration rate)
EQ-5D-5L	ヨーロッパQoL尺度-5項目5水準(European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels Questionnaire)
ERK	細胞外シグナル制御キナーゼ(extracellular signal-regulated kinase)
FACT-BI	癌治療の機能評価-膀胱癌(Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder Cancer)
FGF	線維芽細胞増殖因子(fibroblast growth factor)
FGFR	線維芽細胞増殖因子受容体(fibroblast growth factor receptor)
GGT	γ -グルタミルトランスフェラーゼ(gamma glutamyltransferase)
HEK293	ヒト胎児腎293(human embryonic kidney 293)
hERG	ヒトether-a-go-go関連遺伝子(human ether-a-go-go-related gene)
HET-CAM	受精鶏卵漿尿膜試験(hen's egg test-chorioallantoic membrane)
HR	ハザード比(hazard ratio)
IC ₅₀	50%阻害濃度(half-maximal inhibitory concentration)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
I _{Kr}	急速活性化遅延整流カリウムチャネル(rapidly activating delayed rectifier potassium channel)
I _{Ks}	緩徐活性化遅延整流カリウムチャネル(slowly activating delayed rectifier potassium channel)
ITT	intent-to-treat
K _a	吸収速度定数(absorption rate constant)
K _d	解離定数(dissociation constant)
K _i	最大不活性化速度の50%の速度をもたらす阻害薬の濃度(inactivation constant)
K _{inact}	最大不活性化速度定数(maximal inactivation rate constant)
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析(liquid chromatography-tandem mass spectrometry)
MAPK	マイトジェン活性化プロテインキナーゼ(mitogen-activated protein kinase)
MATE	多剤・毒性化合物排出タンパク質(multidrug and toxin extrusion protein)
MedDRA	医薬品規制用語集(Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MEK	マイトジェン活性化細胞外シグナル関連キナーゼ(mitogen-activated extracellular signal-related kinase)
MMRM	混合効果モデル(mixed models for repeated measures)
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NTx	I型コラーゲンのN末端テロペプチド(N-terminal telopeptide of type I collagen)
OAT	有機アニオントランスポーター(organic anion transporter)
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド(organic anion-transporting polypeptide)
OCT	有機カチオントランスポーター(organic cation transporter)
OR	オッズ比(odds ratio)
ORR	奏効率(objective response rate/overall response rate)
OS	全生存期間(overall survival)
PBPK	生理学的薬物速度論(physiologically based pharmacokinetics)
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応(polymerase chain reaction)
PD-1	プログラム細胞死1(programmed death 1)

略語	略語内容
PD-L1	プログラム細胞死リガンド1(programmed death-ligand 1)
PDX	患者腫瘍組織移植片(patient-derived xenograft)
PFS	無増悪生存期間(progression-free survival)
P-gp	P糖タンパク質(P-glycoprotein)
PK/PD	薬物動態/薬力学[pharmacokinetic(s)/pharmacodynamic(s)]
PLC γ	ホスホリパーゼC γ (phospholipase C gamma)
PM	poor metabolizer
PPES	手掌・足底発赤知覚不全症候群(Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)
PR	部分奏効(partial response)
PTH	副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone)
QD	1日1回[quaque die(once a day)]
QoL	quality of life
qRT-PCR	定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(quantitative reverse transcription polymerase chain reaction)
QTc	補正QT間隔(QT interval corrected for heart rate)
QTcB	Bazett補正法で補正されたQTc(QTc according to Bazett's correction)
QTcF	Fridericia補正法で補正されたQTc(QTc according to Fridericia's correction)
QTcVDW	Van de Water補正法で補正されたQTc(QT interval corrected according to Van de Water)
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
RET	rearranged during transfection
RP2D	第II相試験推奨用量(recommended Phase 2 dose)
TACC3	transforming acidic coiled-coil containing protein 3
T/C	投与/対照(treated/control)
TdP	トルサード・ド・ポアント(torsade de pointes)
TGI	腫瘍増殖抑制(tumor growth inhibition)
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間(time to reach the maximum plasma concentration)
TOI	Trial Outcome Index
TTR	奏効到達期間(time to response)
T _{1/2}	消失半減期(elimination half-life)
VAS	Visual Analogue Scale
V _d /F	みかけの分布容積(apparent volume of distribution)
VEGFR2	血管内皮増殖因子受容体2(vascular endothelial growth factor receptor 2)
WBA	全身オートラジオグラフィー(whole-body autoradiography)
2LL	2 log likelihood
5-HT _{1B}	セロトニン受容体1B(5-hydroxytryptamine receptor 1B)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

バルバーサ®(一般名:エルダフィチニブ)(以下、本剤)は経口のFGFRチロシンキナーゼ阻害剤である。FGFR遺伝子異常は尿路上皮癌において癌の発生及び進展に寄与していることが解明されており、筋層浸潤性膀胱癌では10～15%にFGFR3遺伝子変異が認められる¹⁾。本剤は、がん細胞のFGFR経路活性化を介した細胞増殖を阻害する。

本剤の臨床開発は2012年に開始され、固形腫瘍又はリンパ腫患者を対象とした海外第I相試験(EDI1001試験)及び特定のFGFR遺伝子異常を有する切除不能又は転移性尿路上皮癌患者を対象とした海外第II相試験(BLC2001試験)の結果に基づき、米国で「FGFR3又はFGFR2遺伝子異常を有し、プラチナ製剤を含む1ライン以上の化学療法実施中又は実施後(プラチナ製剤を含む術前又は術後補助化学療法の12カ月以内を含む)に疾患進行した局所進行又は転移性尿路上皮癌(mUC)の成人患者の治療」を効能又は効果として2019年4月に世界で初めて承認(accelerated approval)された。

BLC2001試験の結果を踏まえ、特定のFGFR遺伝子異常を有する切除不能又は転移性尿路上皮癌患者を対象に、本剤と既存治療の有効性及び安全性を比較検討する国際共同第III相、多施設共同、ランダム化、実薬対照、非盲検試験であるBLC3001試験(THOR試験)が実施された。本試験のコホート1では、PD-1/PD-L1阻害剤を含む1又は2ラインの前治療で疾患進行が認められた患者を対象に化学療法と比較し、本剤の有効性ととも安全性及び忍容性が確認された。米国では、本試験結果に基づき適応症の承認を継続するため2023年8月に本試験結果を医薬品承認事項変更申請として提出し、2024年1月に「FGFR3の遺伝子異常を有し、少なくとも1ライン以上の全身療法の実施中又は実施後に進行した局所進行性又は転移性尿路上皮癌(mUC)の成人患者の治療」を効能又は効果として承認(full approval)された。また、欧州では2023年9月に承認申請し、2024年8月に「切除不能又は転移性の治療において、PD-1又はPD-L1阻害剤を含む治療を1ライン以上受けたことがあるFGFR3遺伝子異常を有する切除不能又は転移性の尿路上皮癌(UC)の成人患者の治療」を効能又は効果として承認された。

本邦では、固形腫瘍又はリンパ腫患者を対象とした国内第I相試験(GAC1001試験)にて本剤の日本人に対する忍容性を確認した後に、BLC3001試験に参加した。日本人集団を含むBLC3001試験コホート1で有効性及び安全性が確認されたことから、2023年11月に医薬品製造販売承認申請を行い、2024年12月に「がん化学療法後に増悪したFGFR3遺伝子変異又は融合遺伝子を有する根治切除不能な尿路上皮癌」を効能又は効果として承認された。

2. 製品の治療学的特性

1. 経口のFGFRチロシンキナーゼ阻害剤である。[V.3.(1)、VI.2.(1)]
2. FGFR1～4のキナーゼ活性を阻害し、FGFR3融合遺伝子を有するヒト膀胱がん細胞株(RT-112及びRT-4)に対して増殖抑制作用を示した(*in vitro*)。[VI.2.(2)]
3. ヒト膀胱がん細胞株(RT-112)を皮下移植した担がんマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した(マウス)。[VI.2.(2)]
4. PD-1/PD-L1阻害剤を含む治療歴のあるFGFR遺伝子異常を有する根治切除不能な尿路上皮癌に対し、有効性を示した。
 - ・ PD-1/PD-L1阻害剤を含む治療歴のあるFGFR遺伝子異常を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者^{*1}を対象とした国際共同第III相試験(BLC3001試験コホート1)において、主要評価項目である全生存期間(OS)の有意な延長を示し、本剤群の化学療法(ドセタキセル^{*2}又はvinflunine^{*3})群に対する優越性が検証された。OSの中央値(95%CI)は本剤群で12.06カ月(10.28～16.36)、化学療法群で7.79カ月(6.54～11.07)であった(HR: 0.64、95%CI: 0.47～0.88、 $p=0.0050$ 、非層別log-rank検定)。[V.5.(4)1]

*1 FGFR3遺伝子変異又は融合遺伝子を有する患者が組み入れられた。
*2 本邦では未承認の効能又は効果
*3 本邦未承認

※ 特性の4の臨床成績には、国内承認外のFGFR3遺伝子異常を有さない症例が含まれている。

5. 安全性

重大な副作用として網膜剥離、角膜障害、高リン血症、重度の爪障害、手足症候群、急性腎障害が報告されている。[Ⅷ.8.(1)]

また、その他の副作用(頻度20%以上)として食欲減退、味覚不全、下痢、口内炎、口内乾燥、脱毛症、皮膚乾燥、爪甲脱落症、ALT増加が報告されている。[Ⅷ.8.(2)]

詳細については、電子添文の副作用及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I.6.RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料: 適正使用ガイド ・患者向け資料: バルバーサ®を服用する患者さんとご家族の方へ(「XⅢ.備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	無
保険適用上の留意事項通知	有	「使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について」(令和7年7月15日付保医発0715第1号)(「X.管理的事項に関する項目」の項参照)

(2025年7月現在)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪したFGFR3遺伝子変異又は融合遺伝子を有する根治切除不能な尿路上皮癌

6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・網膜剥離 ・高リン血症 ・角膜障害 ・爪障害 ・手足症候群 ・急性腎障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・生殖発生毒性 ・眼障害(網膜剥離及び角膜障害を除く) ・重度の皮膚障害(手足症候群を除く) 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成、提供 ・患者向け資材の作成、提供

(2024年12月現在)

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291093>

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

バルバーサ[®]錠3mg、バルバーサ[®]錠4mg、バルバーサ[®]錠5mg

(2)洋名

BALVERSA[®] Tablets

(3)名称の由来

特になし

2. 一般名

(1)和名(命名法)

エルダフィチニブ(JAN)

(2)洋名(命名法)

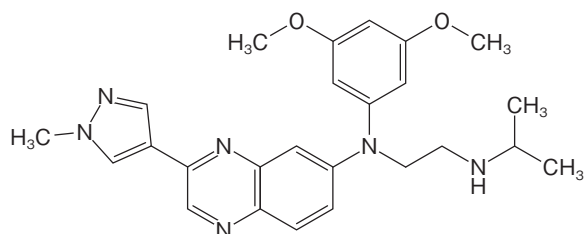
Erdaftinib(JAN)

erdaftinib(INN)

(3)ステム(Stem)

チロシンキナーゼ阻害剤: -tinib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₂₅H₃₀N₆O₂

分子量: 446.54

5. 化学名(命名法)又は本質

*N*¹-(3,5-Dimethoxyphenyl)-*N*¹-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-*N*²-(propan-2-yl)ethane-1,2-diamine(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

会社又は研究所コード: JNJ-42756493-AAA、R601230

CAS番号: 1346242-81-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色～帯黄色の粉末

(2) 溶解性

エタノールにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

非吸湿性。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約141℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁：9.2(塩基アミン)、pKa₂：1.9(塩基ピラゾール)

(6) 分配係数

Log P=3.96(1-オクタノール/水性緩衝液pH 12.0)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性²⁾

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	二重の低密度ポリエチレン袋に詰め、プラスチック製の容器に入れる	60カ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH		6カ月	規格内
苛酷試験(光)	曝光	無包装	総照度として120万lux・hr以上及び総近紫外放射エネルギーとして200W・h/m ² 以上	規格内

試験項目：性状、類縁物質、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

定量法：液体クロマトグラフィー









IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		バルバーサ錠3mg	バルバーサ錠4mg	バルバーサ錠5mg
色・剤形		黄色のフィルムコーティング錠	橙色のフィルムコーティング錠	褐色のフィルムコーティング錠
外形	表面			
	裏面			
	側面			
大きさ	直径(mm)	7.6	8.1	8.6
	厚さ(mm)	3.6	4.1	4.5
	重量(g)	0.156	0.208	0.26

(3) 識別コード

バルバーサ錠3mg：EF3

バルバーサ錠4mg：EF4

バルバーサ錠5mg：EF5

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	バルバーサ錠3mg	バルバーサ錠4mg	バルバーサ錠5mg
有効成分	(1錠中)エルダフィチニブ3mg	(1錠中)エルダフィチニブ4mg	(1錠中)エルダフィチニブ5mg
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、メグルミン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、酸化チタン、グリセリン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄 ^{注1)} 、黒酸化鉄 ^{注2)}		

注1)バルバーサ錠4mg及び5mgのみに添加

注2)バルバーサ錠5mgのみに添加

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

分解生成物及び原薬由来の合成不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性²⁾

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP包装*	36カ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH		6カ月	規格内
苛酷試験(光)	曝光	無包装	総照度として120万lux・hr以上及び総近紫外放射エネルギーとして200W・h/m ² 以上	規格内

試験項目：性状、分解生成物、溶出性、含量、微生物限度(長期保存試験のみ)

* ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム/アルミニウム箔

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

(方法)回転バスケット法

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2)包装

バルバーサ錠3mg：28錠[14錠(PTP)×2]

バルバーサ錠4mg：28錠[14錠(PTP)×2]

バルバーサ錠5mg：28錠[14錠(PTP)×2]

(3)予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン/アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した*FGFR3*遺伝子変異又は融合遺伝子を有する根治切除不能な尿路上皮癌

(解説)

尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(BLC3001試験)コホート1^{3,4)}の結果に基づき設定した。

BLC3001試験は、尿路上皮癌患者を対象とした、国際共同、ランダム化、実薬対照、非盲検試験であり、コホート1では尿路上皮癌患者に関する主な適格性基準として、下記が設定された。

- ・ PD-1/PD-L1阻害剤の単剤又は併用療法による前治療(全身療法)歴あり
- ・ 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が認められた
- ・ 切除不能又は転移性尿路上皮癌を有する
- ・ 分子学的適格基準として*FGFR*遺伝子異常(*FGFR3*遺伝子変異: R248C、S249C、G370C、Y373C、*FGFR*融合遺伝子: *FGFR2-BICC1*、*FGFR2-CASP7*、*FGFR3-TACC3*、*FGFR3-BAIAP2L1*)を一つ以上有する

有効性評価では、主要評価項目のOSについて、本剤群の化学療法群に対する優越性が認められ、重要な副次評価項目のPFS及びORRについても、化学療法群に対して有意な改善が認められた。また、日本人集団においても試験全体と一貫した結果が得られ、忍容性及び安全性に大きな問題は認められなかった。なお、*FGFR2*融合遺伝子を有する被験者は組み入れられなかったため、*FGFR2*融合遺伝子陽性の尿路上皮癌に対する有効性は不明であった。以上より、本剤の効能又は効果を「がん化学療法後に増悪した*FGFR3*遺伝子変異又は融合遺伝子を有する根治切除不能な尿路上皮癌」とした。

「V.5.臨床成績(4)検証的試験」の項参照。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.2 PD-1/PD-L1阻害剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 5.3 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 5.4 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*FGFR3*遺伝子変異又は融合遺伝子が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

(解説)

5.1 本剤の尿路上皮癌に対する一次治療に関する臨床試験成績は得られていないため、一次治療に対する適応患者の選択に際して十分な検討がなされるように設定した。

5.2 BLC3001試験コホート1の結果から、PD-1/PD-L1阻害剤を含む治療歴を有する患者に対しては、化学療法に比較して優越性を示した一方で^{3,4)}、BLC3001試験コホート2では、PD-1/PD-L1阻害剤を含む治療歴のない患者に対して、対照薬であるペムブロリズマブに比較して優越性は示せなかったため⁵⁾、PD-1/PD-L1阻害剤による治療を優先することとした。

5.3 本剤の尿路上皮癌に対する手術の補助療法に関する臨床試験成績は得られていないため、手術の補助療法に対する適応患者の選択に際して十分な検討がなされるように設定した。

5.4 本剤の作用機序から、本剤により期待される効果を得るためには、*FGFR3*遺伝子変異又は融合遺伝子を適切な検査により確認することが重要であるため設定した。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いて適切に測定すること。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはエルダフィチニブとして1日1回8mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回9mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(解説)

本剤は、複数の規格(3mg、4mg、5mg)があるため、投与量が6mg以上のときは、同じ規格の錠剤を組み合わせ投与してください(例：9mgの場合、3mg錠を3錠。8mgの場合、4mg錠を2錠。6mgの場合、3mg錠を2錠。)

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、特定の*FGFR*遺伝子異常を有する切除不能又は転移性尿路上皮癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験のBLC2001試験^{6,7)}及び国際共同第Ⅲ相試験のBLC3001試験コホート1^{3,4)}の結果に基づき設定した。(「V.5.臨床試験」の項参照)

BLC2001試験は2つの投与レジメンで開始し、患者をレジメン1[本剤10mg/日の間欠投与(7日間投与/7日間休薬)、血清リン濃度に基づき12mg/日の間欠投与(7日間投与/7日間休薬)に増量可]及びレジメン2(本剤6mg/日の連日投与、血清リン濃度に基づき8mg/日の連日投与に増量可)にランダム化した。中間解析の結果、レジメン1はORRが低かったため中止し、連日投与の安全性及び有効性データの更なる解析及びPK/PDモデリングの結果から、レジメン2も中止した。レジメン2よりも優れると予測されたレジメン3(本剤8mg/日の連日投与、血清リン濃度に基づき9mg/日の連日投与に増量可)を設定し、その後組み入れられた全ての患者はレジメン3で投与された。主要解析の結果、確定ORRは、レジメン2(34.6%)よりも、レジメン3(40.4%)で高く、PFS及びOSの結果からも、レジメン3の有効性がより優れているという一貫した傾向が示された^{6,7)}。また、血清リン濃度とOS、PFS及びORRの間には統計学的に有意な正の相関が認められた(OS及びPFSはCox回帰モデル、ORRはロジスティック回帰モデルにより解析、いずれも名目上の $p \leq 0.05$)⁸⁾。

BLC2001試験では、血清リン濃度の閾値を5.5mg/dLとして本剤を増量し、持続的な高リン血症を有する(5.5mg/dLを超える血清リン濃度が1カ月を超えて持続)患者で、高リン血症の続発症と考えられる有害事象の発現リスクの上昇は認められなかったが、休薬又は減量が必要な患者も認められた^{6,7)}。そのためBLC3001試験の用法及び用量は、本剤の開始用量を8mg/日(連日投与)、血清リン濃度(Cycle 1 Day 14の血清リン濃度が9.0mg/dL未満)に基づき9mg/日(連日投与)に増量可とした。その結果、主要評価項目、重要な副次評価項目において化学療法群に比べて本剤群で良好な結果が得られ、日本人集団でも、主要評価項目及び重要な副次評価項目において、全体集団と同様の結果が得られた^{3,4)}。また、全体集団及び日本人集団において、本剤の忍容可能な安全性プロファイルが示された^{3,4)}。さらにBLC3001試験の曝露量-有効性解析では、本剤投与による血清リン濃度の上昇に関連してOS、PFS及びORRが統計学的に有意に改善したこと、曝露量-安全性解析では、*FGFR*阻害剤の一部のクラスエフェクトと事象発現日までの血清リン濃度の平均値に統計学的に有意な正の相関が示され⁹⁾、これらの結果からBLC3001試験コホート1で用いた血清リン濃度に基づく用量漸増法が支持された。

以上より、本剤の用法及び用量を「通常、成人にはエルダフィチニブとして1日1回8mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回9mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 投与2週間後の血清リン濃度が9mg/dL以上の場合、本剤の増量は行わないこと。

7.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。[8.1、8.2、11.1.1-11.1.3参照]

減量の目安

減量段階	投与量	
通常投与量	8mg	9mg
1段階減量	6mg	8mg
2段階減量	5mg	6mg
3段階減量	4mg	5mg
4段階減量	投与中止	4mg
5段階減量	—	投与中止

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
眼障害	Grade1	<ul style="list-style-type: none"> 眼科検査の結果、角膜炎又は網膜異常と診断された場合は、回復するまで休薬する。休薬後4週間以内に回復した場合は、1段階減量して投与を再開できる。休薬後4週間以内に回復しなかった場合は、患者のリスクベネフィットを考慮して、投与再開の可否を判断する。再開後1ヵ月間は1～2週間毎に再発の有無を確認する。再発が認められない場合、増量を検討する。 眼科検査の結果、角膜又は網膜の病変が認められなかった場合は、投与を継続できる。
	Grade2	Grade1以下に回復するまで休薬する。休薬後4週間以内に回復した場合は、1段階減量して投与を再開できる。休薬後4週間以内に回復しなかった場合は、患者のリスクベネフィットを考慮して、投与再開の可否を判断する。再開後1ヵ月間は1～2週間毎に再発の有無を確認する。
	Grade3	Grade1以下に回復するまで休薬する。休薬後4週間以内に回復した場合は、2段階減量して投与を再開できる。休薬後4週間以内に回復しなかった場合は、患者のリスクベネフィットを考慮して、投与再開の可否を判断する。再開後1ヵ月間は1～2週間毎に再発の有無を確認する。再開後に再発が認められた場合は、投与中止を検討する。
	Grade4	投与を中止する。
高リン血症	血清リン濃度 5.5mg/dL以上 7.0mg/dL未満	リン制限食を開始する。
	血清リン濃度 7.0mg/dL以上 9.0mg/dL未満	<ul style="list-style-type: none"> リン制限食に加え、血清リン濃度が7.0mg/dL未満になるまで、高リン血症治療剤を投与する。 高リン血症治療剤による治療を行っても血清リン濃度7.0mg/dL以上が2ヵ月間にわたって継続する場合は、1段階減量する。
	血清リン濃度 9.0mg/dL以上 10.0mg/dL以下	<ul style="list-style-type: none"> 血清リン濃度が7.0mg/dL未満に改善するまで休薬し、リン制限食に加え、高リン血症治療剤を投与する。 休薬後、7.0mg/dL未満に改善した場合は、休薬前の用量で投与を再開できる。ただし、休薬後に血清リン濃度9.0mg/dL以上が1ヵ月間にわたって継続し、その後7.0mg/dL未満に改善した場合は、1段階減量して投与を再開する。

副作用	程度 ^{注)}	処置
高リン血症	血清リン濃度 10.0mg/dL超	<ul style="list-style-type: none"> 血清リン濃度が7.0mg/dL未満に改善するまで休薬し、リン制限食に加え、高リン血症治療剤を投与する。 休薬後、7.0mg/dL未満に改善した場合は、1段階減量して投与を再開できる。 血清リン濃度10.0mg/dL超が2週間以上継続する場合は、投与を中止する。
	高リン血症による 腎機能障害又は Grade3以上の低 カルシウム血症	投与を中止する。
爪障害	Grade2	<ul style="list-style-type: none"> 爪囲炎の場合、投与を継続し、2週間以内にGrade1以下に回復しなければ休薬を検討する。休薬した場合は、Grade1以下又はベースラインまで回復後、休薬前の用量又は1段階減量して投与を再開できる。 爪変色、爪甲脱落、爪線状隆起、爪甲剥離症及び爪ジストロフィーの場合、休薬を検討する。休薬した場合は、初回の発現であり、2週間以内にGrade1以下又はベースラインまで回復した場合、休薬前の用量で投与を再開できる。2回目以降の発現又は2週間以内にGrade1以下若しくはベースラインまで回復しなかった場合は、回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade3	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade3	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade4	投与を中止する。

注)GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

(解説)

7.1 高リン血症のリスクを軽減させるため、臨床試験に基づき設定した。

7.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用時の有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していないため、設定した。

7.3 副作用が発現した場合には表中の基準に基づく対応が必要であるため設定した。

眼障害はFGFR阻害剤のクラスエフェクトと考えられている。本剤の投与開始前にはアムスラーグリッド検査、視力検査、眼底検査、光干渉断層撮影を含む眼科検査を実施するとともに、その後も定期的に検査を実施し、異常が認められた場合は表中の基準に基づき対応すること。

高リン血症はFGFR阻害剤の作用機序から予測される一過性の臨床検査値異常である。本剤投与中は定期的に血清リン濃度を測定し、血清リン濃度の上昇が継続する場合又は患者の状態によって、表中の基準に基づき対応すること。

爪障害はFGFR阻害剤のクラスエフェクトと考えられている。爪障害発現時には早期に皮膚科医に相談し、表中の基準に基づき対応すること。

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪したFGFR3遺伝子変異又は融合遺伝子を有する根治切除不能な尿路上皮癌

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内外で実施した有効性及び安全性の根拠となる臨床試験

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
EDI1002 ¹⁰⁾	第I相	健康成人8例	—	○	○	<海外> 単施設、ランダム化、非盲検、2期クロスオーバー、単回投与、PK試験 絶対的/相対的バイオアベイラビリティを評価
EDI1003 ¹¹⁾	第I相	健康成人12例	—	○	○	<海外> 単施設、ランダム化、非盲検、2期クロスオーバー、単回投与、PK試験 相対的バイオアベイラビリティを評価
EDI1004 ¹²⁾	第I相	健康成人12例	—	○	○	<海外> 単施設、ランダム化、非盲検、3期クロスオーバー試験 相対的バイオアベイラビリティを評価
EDI1005 ¹³⁾	第I相	健康成人8例	—	○	○	<海外> 単施設、非盲検、単回投与試験 吸収、代謝、排泄経路を評価
EDI1006 ¹⁴⁾	第I相	健康成人16例	—	○	○	<海外> 単施設、ランダム化、非盲検、2期クロスオーバー試験 食事の影響を評価
EDI1007 ¹⁵⁾	第I相	健康成人54例	—	○	○	<海外> 単施設、ランダム化、非盲検、3投与群、並行群間、薬物相互作用試験 フルコナゾール及びイトラコナゾールとの相互作用を評価
EDI1008 ¹⁶⁾	第I相	肝機能障害患者18例 及び肝機能正常健康成人8例	—	○	○	<海外> 2施設、非ランダム化、非盲検、単回投与試験 肝機能障害の影響を評価
NAP1001 ¹⁷⁾	第I相	健康成人15例	—	○	○	<海外> 単施設、非盲検、単一投与順序、薬物相互作用試験 カルバマゼピンとの相互作用を評価
EDI1001 ¹⁸⁾	第I相	難治性又は進行性の固形腫瘍又はリンパ腫患者187例	—	◎	◎	<海外> 多施設共同、非盲検、4パート、first-in-human試験 RP2Dを決定及びRP2Dでの効果発現の可能性を検討
GAC1001 ¹⁹⁾	第I相	難治性又は進行性の固形腫瘍又はリンパ腫患者19例	—	◎	◎	<国内> 多施設共同、非盲検、2パート、用量漸増/用量拡大試験 ^{*1} RP2Dを決定
BLC2001 ^{6,7)}	第II相	特定のFGFR遺伝子異常を有する切除不能又は転移性尿路上皮癌患者212例	◎	◎	◎	<海外> 多施設共同、非盲検試験 選択された投与レジメンを評価

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
BLC2001 DDI ²⁰⁾	第II相	FGFR遺伝子異常を有する進行固形癌患者25例	—	○	○	<海外> 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 ミダゾラム及びメトホルミンとの相互作用を評価(継続中)
BLC2002 ²¹⁾	第Ib/II相	転移性又は局所進行性尿路上皮癌患者(第Ib相パート36例、第II相パート89例)	○	○	○	<海外> 多施設共同、非盲検試験 複数レジメンを評価(継続中)
HCC1001 ²²⁾	第I/IIa相	進行性肝細胞癌患者53例	—	○	○	<海外> 多施設共同、非盲検、2パート試験 RP2Dを決定及びRP2Dでの効果発現の可能性を検討
LUC2001 ²³⁾	第IIa相	難治性又は進行性の固形癌(非小細胞肺癌、食道癌又は胆管細胞癌)患者35例	○	○	○	<海外> 多施設共同、非盲検試験 日本人を除くアジア人患者での有効性を分子学的サブセットごとに評価(継続中)
CAN2002 ²⁴⁾	第II相	FGFR遺伝子異常を有する進行固形癌患者306例(日本人30例)	○	○	○	<日本を含む国際共同> 多施設共同、非盲検試験 尿路上皮癌を除くFGFR遺伝子異常を有する進行固形癌での有効性評価(継続中)
BLC3001 ^{3,4,5)} (THOR試験)	第III相	化学療法歴のあるFGFR遺伝子異常を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者 コホート1:266例(日本人27例) コホート2:351例(日本人21例)	◎	◎	◎	<日本を含む国際共同> 多施設共同、ランダム化、実薬対照、非盲検試験 ドセタキセル ^{*2} /vinflunine ^{*3} (コホート1)又はペムプロリズマブ(コホート2)との比較(継続中)

◎:評価資料 ○:参考資料 —:非検討若しくは評価の対象とせず

*1 パート1(用量漸増パート)のみ実施

*2 本邦では未承認の効能又は効果

*3 本邦未承認

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪したFGFR3遺伝子変異又は融合遺伝子を有する根治切除不能な尿路上皮癌

(2)臨床薬理試験

1) 忍容性試験[単回・反復投与試験(外国人データ、海外第I相試験：EDI1001試験)¹⁸⁾

既存治療の対象とならない難治性又は進行性の固形癌又はリンパ腫を有する18歳以上の外国人患者187例を対象に、本剤0.5、2、4、6、9及び12mgを1日1回連日投与、並びに10及び12mgを1日1回間欠投与(7日間投与/7日間休薬)したときの安全性、PK/PDを検討し、RP2Dを決定した。連日投与では21日を1サイクル、間欠投与では28日を1サイクルとし、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)、許容できない毒性の発現、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、患者の妊娠、患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投与を継続した。0.5、2及び4mgは液剤で経口投与し、6mgコホートはブリッジングコホート(最初の5例は液剤、次の4例はカプセル剤を投与)として実施し、9、10及び12mgはカプセル剤で投与した*。

RP2Dとして9mg連日投与及び10mg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。

血清リン濃度の上昇は用量依存的に認められ、最初の測定時点におけるベースラインからの平均変化率は4mg/日以下の連日投与で27%(14例)、6mg/日の連日投与で48%(10例)、9mg/日の連日投与で58%(62例)、12mg/日の間欠投与で75%(12例)、12mg/日の連日投与で65%(7例)であった。ま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、血清リン濃度とエルダフィチニブの血漿中濃度は関連していた。

本剤と関連性がある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、本剤と関連性がある重篤な有害事象の発現割合は7.0%(13/187例)であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は11.8%(22/187例)、本剤の最終投与から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)であり、本剤と関連性がある死亡は10mgを間欠投与された2例[頭蓋内出血による死亡(膠芽腫患者、本剤を2回投与)、腫瘍出血による死亡(頭頸部扁平上皮癌患者、本剤を14回投与)]であった。

* 液剤及びカプセル剤は国内外未承認
(データカットオフ日：2017年1月3日)

2) 忍容性試験[単回・反復投与試験(国内第I相試験：GAC1001試験)]¹⁹⁾

既存治療の対象とならない難治性又は進行性の固形癌又はリンパ腫を有する20歳以上の日本人患者19例を対象に、本剤(カプセル剤)*2、4及び6mgを1日1回連日投与、並びに10及び12mgを1日1回間欠投与(7日間投与/7日間休薬)したときの安全性、PK/PDを検討し、日本人におけるRP2Dを決定した。連日投与では21日を1サイクル、間欠投与では28日を1サイクルとし、疾患進行、許容できない毒性の発現、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投与を継続した。

いずれの投与レジメンにおいても、本剤の経口投与は良好な忍容性を示し、本試験の結果に基づき、開始用量を10mgとし、12mg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。

本剤の単回投与後、血清リン濃度の平均値は上昇した。また、血清リン濃度は各投与群で経時的に緩やかに上昇し、本剤投与終了後にベースライン値に回復した。

本剤と関連性がある有害事象の発現割合は94.7%(18/19例)であった。重篤な有害事象及び死亡は認められなかったが、12mg間欠投与例の1例が有害事象(網膜色素上皮剥離)により本剤の投与を中止し、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。

* 国内外未承認

3) QT/QTc評価[外国人データ、海外第I相試験：EDI1001試験(曝露量-反応解析)]¹⁸⁾

外国人患者を対象としたEDI1001試験の187例から本剤0.5～12mgの用量範囲で得られたデータを用いて曝露量-反応解析(濃度-QTc解析)を実施した。解析には12誘導心電図、中央心電図判読機関にて手動で判読された心電図、ホルター心電図(時間を一致させたベースライン使用)の3種類の心電図データを用いた。

曝露量-反応解析では一貫して、本剤の血漿中濃度(総濃度及び非結合型濃度)とQTcのベースラインからの変化(Δ QTc)との間に有意な関連性は認められなかった。臨床最高用量(9mg)を反復投与したときの C_{max} における Δ QTcの両側90%CI上限は2.5ms以下であり、ICH E14ガイドラインQ&A(R3)で定められた許容閾値20ms²⁵⁾を下回った。心室再分極又はその他の心電図パラメータに対する本剤の影響は認められなかった。

(3)用量反応探索試験

1) 海外第II相試験：BLC2001試験(外国人データ)^{6,7)}

目的	特定のFGFR遺伝子異常を有する切除不能又は転移性尿路上皮癌患者を対象に、選択された投与レジメンで本剤を投与したときの有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象	特定のFGFR遺伝子異常を有する成人の切除不能又は転移性尿路上皮癌患者212例(レジメン1:33例、レジメン2:78例、レジメン3:101例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 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： <ul style="list-style-type: none"> - 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
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 治験薬投与開始の2週間以内に化学療法、個別化治療、根治的放射線治療、又は他の治験薬による治療を受けた患者(ニトロソウレア系抗がん剤及びマイトマイシンCにおいては6週間以内、免疫療法においては4週間以内) 医学的管理下においても、スクリーニング期間(投与開始前14日以内及び投与開始日)を通して血清リン濃度が正常値上限を超えていた患者
試験方法	<p>本剤を以下の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。</p> <ul style="list-style-type: none"> レジメン1：本剤10mg/日の間欠投与(7日間投与/7日間休薬) (Cycle 1 Day 21の血清リン濃度に基づいて12mg/日に増量可) レジメン2：本剤6mg/日の連日投与 (Cycle 2 Day 1の血清リン濃度に基づいて8mg/日に増量可) レジメン3：本剤8mg/日の連日投与 (Cycle 1 Day 14の血清リン濃度に基づいて9mg/日に増量可) <p>本試験では、レジメン1及びレジメン2に患者を1:1でランダム化し、中間解析1の結果に基づき、中間解析後の投与レジメンは、レジメン1又は2のいずれかとする計画であったが、データレビュー委員会にて、第I相試験(ED11001試験)のデータを含む本剤について得られている全てのデータが検討され、レジメン1の終了、並びにレジメン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PK/PDモデリングの結果から、データレビュー委員会による推奨に基づき、レジメン2を終了しレジメン3を開始した。</p> <p>本剤の投与は、疾患進行、許容できない毒性の発現、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した。</p>
主要評価項目	<p>確定ORR：効果の確定はRECIST(第1.1版)に基づき、連続する2回の6週間超の疾患評価期間*で最良総合効果によるCR又はPRを達成した患者の割合</p> <p>データカットオフ日：2021年7月27日</p> <p>* 最初の3か月間は治験担当医師がRECIST(第1.1版)に基づいて6週ごとに疾患評価し、次の9か月間は12週ごと、その後は疾患進行が認められるまで4～6か月ごとに評価した。</p>
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> PFS：治験薬の初回投与日から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 OS：治験薬の初回投与日から死亡日(死因は問わない)までの期間 確定DOR：奏効(CR又はPR)*¹が認められた患者について、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を達成した患者では再発)のエビデンスが最初に記録された日、又は死亡日までのいずれか早い方までの期間 安全性：有害事象、臨床検査など <p>データカットオフ日：2021年7月27日</p> <p>*¹ RECIST(第1.1版)に基づき、連続する2回の6週間超の疾患評価期間*²で最良総合効果を決定した。</p> <p>*² 最初の3か月間は治験担当医師がRECIST(第1.1版)に基づいて6週ごとに疾患評価し、次の9か月間は12週ごと、その後は疾患進行が認められるまで4～6か月ごとに評価した。</p>

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪したFGFR3遺伝子変異又は融合遺伝子を有する根治切除不能な尿路上皮癌

6. 用法及び用量

通常、成人にはエルダフィチニブとして1日1回8mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回9mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

有効性評価	<p>本剤8mg/日(薬力学的指標に基づく9mg/日の増量例を含む)を1回以上投与された全ての患者(有効性主要解析集団:101例)を対象に有効性を解析した。</p> <p>主要評価項目: <ul style="list-style-type: none"> 確定ORR(CR+PR)は、39.6%(95%CI: 30.1~49.1)であった。 </p> <p>副次評価項目: <ul style="list-style-type: none"> 追跡調査期間の中央値は48.16カ月であり、PFSの中央値は5.52カ月(95%CI: 4.34~5.95)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101例中83例(82.2%)が死亡し、OSの中央値は11.30カ月(95%CI: 9.69~15.15)、12カ月及び24カ月生存率はそれぞれ49%及び30%であった。 有効性主要解析集団の奏効例(40例)における確定DORの中央値は5.98カ月(95%CI: 4.24~7.52)であった。 </p>
安全性評価	<ul style="list-style-type: none"> 本剤と関連性がある有害事象は、101例中98例(97.0%)に発現し、主な事象(30%以上発現)は高リン血症75例(74.3%)、口内炎57例(56.4%)、口内乾燥44例(43.6%)、下痢41例(40.6%)、皮膚乾燥34例(33.7%)であった。 重篤な有害事象は101例中47例(46.5%)に認められ、主な事象(2%以上発現)は尿路感染4例(4.0%)、尿路性敗血症、全身健康状態悪化、呼吸困難各2例(2.0%)であった。 投与中止に至った有害事象は27例(26.7%)に認められ、内訳は全身健康状態悪化3例(3.0%)、網膜色素上皮剥離、無力症、口内炎、口内乾燥、食欲減退、PPES、急性腎障害各2例(2.0%)、角膜炎、角膜症、視力障害、網脈絡膜症、角膜びらん、黄斑症、視神経萎縮、視力低下、疲労、下痢、嚥下障害、小腸閉塞、尿路性敗血症、骨髄炎、肺炎、高リン血症、爪ジストロフィー、皮膚潰瘍、肺陰影、味覚異常、グリオーシス、骨盤痛、急性心筋梗塞、門脈血栓症各1例(1.0%)であった。 死亡に至った有害事象は9例(8.9%)に認められ、内訳は無力症、全身健康状態悪化各2例(2.0%)、状態悪化、活動状態低下、敗血症性ショック、肺炎、急性心筋梗塞各1例(1.0%)であった。いずれも本剤と関連性なしと判断された。(MedDRA version 24.0) <p>データカットオフ日: 2021年7月27日</p>

2)海外第Ib/II相試験: BLC2002試験、第II相パート(外国人データ)²¹⁾

目的	<p>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剤を単独投与、並びに本剤及びcetrelimab(PD-1阻害剤)*を併用投与したときの有効性を評価する。</p> <p>* 本邦未承認</p>
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象	<p>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87例(本剤単独投与群43例、本剤+cetrelimab*群44例)</p> <p>* 本邦未承認</p>
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 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(第1.1版)に基づいて画像診断による測定可能病変を有する患者 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 <p>*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 - FGFR融合遺伝子: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1 - FGFR3遺伝子変異: R248C, S249C, G370C, Y373C</p> <p>*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60mL/min未満(Cockcroft-Gault式による算出)、Grade2以上の末梢性ニューロパチー又は難聴(NCI-CTCAE v5.0に基づく)</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 治験薬投与開始の30日以内に他の治験薬による治療を受けた患者 PD-1/PD-L1阻害剤又はPD-L2阻害剤の前治療歴がある患者 - 病勢進行又は再発の12カ月以上前に実施され、毒性発現により投与中止していないネオアジュバント療法及びアジュバント療法は許容された - 筋層非浸潤性膀胱癌に対するPD-1/PD-L1阻害剤の前治療歴は許容された
試験方法	<p>本剤8mgを1日1回経口投与した。本剤単独投与群では、Cycle 1 Day 15の血清リン濃度が9.00mg/dL未満で、本剤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患者には、9mgに増量可能とした。本剤の投与は、疾患進行、許容できない毒性の発現、又はその他の投与中止基準に該当するまで継続した。</p>
主要評価項目	<p>確定ORR: 効果の確定はRECIST(第1.1版)に基づき、連続する2回の6週間超の疾患評価期間で最良総合効果によるCR又はPRを達成した患者の割合</p> <p>データカットオフ日: 2022年9月30日</p>

副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ PFS: ランダム割付け日から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 ・ OS: ランダム割付け日から死亡日(死因は問わない)までの期間 ・ 確定TTR: ランダム割付け日から奏効(CR又はPR)*が最初に記録された日までの期間 ・ 確定DOR: 奏効(CR又はPR)*が認められた患者について、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を達成した患者では再発)のエビデンスが最初に記録された日、又は死亡日までのいずれか早い方までの期間 <p>データカットオフ日: 2022年9月30日 * RECIST(第1.1版)に基づき、連続する2回の6週間超の疾患評価期間で最良総合効果を決定した。</p>
有効性評価	<p>本剤8mg/日を1回以上投与された本剤単独投与群の患者(43例)から得られた有効性の結果を示す。</p> <p>主要評価項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 確定ORR(CR+PR)は、44.2%(95%CI: 29.1~60.1)であった。 <p>副次評価項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 追跡調査期間の中央値は13.86カ月であり、PFSの中央値は5.62カ月(95%CI: 4.34~7.36)であった。 ・ OSの中央値は16.28カ月(95%CI: 8.31~推定不能)、データカットオフ日時点での生存割合は51.2%であった。 ・ 奏効例(19例)における確定TTRの中央値は1.5カ月、確定DORの中央値は9.72カ月(95%CI: 4.60~推定不能)であった。
安全性評価	<p>本剤8mg/日を1回以上投与された本剤単独投与群の患者(43例)から得られた安全性の結果を示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤と関連性がある有害事象は、43例中41例(95.3%)に発現し、主な事象(30%以上発現)は高リン血症36例(83.7%)、口内炎30例(69.8%)、下痢18例(41.9%)、口内乾燥16例(37.2%)、皮膚乾燥14例(32.6%)であった。 ・ 重篤な有害事象は43例中22例(51.2%)に認められ、主な事象(3%以上発現)は全身健康状態悪化3例(7.0%)、敗血症、血尿、尿閉、発熱、低ナトリウム血症各2例(4.7%)であった。 ・ 投与中止に至った有害事象は10例(23.3%)に認められ、内訳は口内炎2例(4.7%)、黄斑症、潰瘍性角膜炎、敗血症、COVID-19肺炎、爪囲炎、過角化、PPES、無力症、腎不全各1例(2.3%)であった。 ・ 死亡に至った有害事象は7例(16.3%)に認められ、内訳は全身健康状態悪化3例(7.0%)、疼痛、COVID-19肺炎、敗血症、腎不全各1例(2.3%)であった。いずれも本剤と関連性なしと判断された。 <p>(MedDRA version 24.1) データカットオフ日: 2022年9月30日</p>

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した*FGFR3*遺伝子変異又は融合遺伝子を有する根治切除不能な尿路上皮癌

6. 用法及び用量

通常、成人にはエルダフィチニブとして1日1回8mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回9mgを経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相試験：BLC3001試験コホート1(日本人を含む海外データ)^{3,4)}

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、実薬対照、非盲検試験
対象	PD-1/PD-L1阻害剤を含む治療歴のあるFGFR遺伝子異常を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者266例(日本人患者27例を含む)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 組織学的に尿路上皮の移行上皮癌が確認された患者 転移性又は外科的切除不能な尿路上皮癌の患者 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)が認められた患者 PD-1/PD-L1阻害剤を含む単剤療法又は併用療法の前治療歴がある患者(全身療法歴は2ラインまで、PD-1/PD-L1阻害剤での前治療には、ネオアジュバント療法、アジュバント療法、若しくは転移性尿路上皮癌に対する一次療法又は維持療法が含まれる) 腫瘍に以下の遺伝子異常を1つ以上有する患者 <ul style="list-style-type: none"> - FGFR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Grade0,1又は2の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ランダム割付け前30日以内に、他の治験薬による治療を受けているか、治療目的で他の臨床試験に参加している患者 活動性の悪性腫瘍を有する患者(尿路上皮癌、完治した皮膚癌、グリソンスコア6の限局性前立腺癌、又は再発リスクが低いと考えられるグリソンスコア3+4の限局性前立腺癌は許容された) 症候性の中樞神経系転移を有する患者 FGFR阻害剤による治療歴を有する患者 エルダフィチニブ又はその賦形剤に対するアレルギー、過敏症又は不耐性を有する患者 中心性漿液性網膜症又は網膜色素上皮剥離を有する患者 ドセタキセルを使用している施設;ドセタキセル又はポリソルベートとパクリタキセルを配合する薬剤に対する重度の過敏症の既往歴を有する患者、並びに、間質性肺疾患又は活動性の非感染性肺炎を有する患者
投与方法	<p>地域、ECOG PS及び腫瘍分布を層別因子とし、患者を本剤群又は化学療法群に1:1の比でランダム割付けした。本剤群では本剤8mgを1日1回経口投与した。なお、投与後14日目の血清リン濃度が9mg/dL未満の場合、本剤を9mgまで増量し、患者の状態により適宜減量した。化学療法群では、ドセタキセル^{*1}75mg/m²を3週に1回、1時間かけて静脈内投与、又はvinflunine^{*2}320mg/m²を3週に1回、20分かけて静脈内投与した^{*3}。治験薬の投与は、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継続した。</p> <div style="text-align: center;"> <p>試験デザイン</p> <pre> graph LR A["PD-1/PD-L1阻害剤を含む 治療歴のある*4 FGFR遺伝子異常*5を有する 根治切除不能な尿路上皮癌患者 n=266 (ITT集団) (国内承認外のFGFR3遺伝子異常を 有さない症例が含まれる)"] -- ランダム化 --> B["1:1"] B --> C["本剤8mg/日*7経口投与 n=136 (日本人14例を含む)"] B --> D["化学療法 3週に1回静脈内投与 (ドセタキセル*1又はvinflunine*2) n=130 (日本人13例を含む*3)"] C -- 投与期間*6 --> E["投与終了時来院"] D -- 投与期間*6 --> E E -- 投与後期間*8 --> F["追跡調査"] </pre> </div> <p>*1 本邦では未承認の効能又は効果 *2 本邦未承認 *3 本邦ではvinflunineは未承認であるため、ドセタキセルが選択された。 *4 1又は2つの化学療法歴のある患者が対象とされた。術前又は術後補助療法中又は終了後12カ月以内に疾患進行が認められた場合は、1つの化学療法歴としてみなすこととされた。 *5 FGFR3遺伝子変異(R248C, S249C, G370C又はY373C)又はFGFR融合遺伝子(FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3又はFGFR3-BAIAP2L1)のいずれかに該当する遺伝子異常が対象とされ、FGFR3遺伝子変異(R248C, S249C, G370C, Y373C)及びFGFR3-TACC3を有する患者が組み入れられた。 *6 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 *7 投与後14日目の血清リン濃度が9mg/dL未満の場合、本剤を9mgまで増量し、患者の状態により適宜減量した。 *8 投与終了時の来院から、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</p>
主要評価項目	OS:ランダム割付け日から死亡日(死因は問わない)までの期間(検証的な解析項目)

<p>重要な 副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ PFS: ランダム割付け日から治験担当医師が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 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を達成した患者の割合 確定ORR: 効果の確定はRECIST(第1.1版)に基づき、連続する2回の6週間超の疾患評価期間で最良総合効果によるCR又はPRを達成した患者の割合 ・ 膀胱癌の症状悪化までの期間: FACT-BIの3項目の膀胱癌症状スコア*1がベースラインから事前に定義した閾値*2を超えて初めて悪化するまでの期間 <p>*1 FACT-BIは、39の主要項目を5段階のリッカート奏効尺度で評価するもので、5つの主要領域(身体的健康、社会的/家庭的健康、精神的健康、機能的健康及び膀胱癌患者のその他の懸念事項)をカバーする。スコアが高いほどQoLが良好である。本試験では質問項目「BL1. 尿を漏らしてしまうことがある」「BL2. いつもより排尿の回数が多い」「BL3. 排尿の時、ひりひりするような感じがする」に基づき評価した。</p> <p>*2 アンカーとしてPGISを使用した解析により、ベースラインから1点以上の減少と定められた。</p>
<p>その他の 副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ DOR DOR: 奏効(CR又はPR)が認められた患者について、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を達成した患者では再発)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 確定DOR: RECIST(第1.1版)に基づき、連続する2回の6週間超の疾患評価期間で最良総合効果を決定したDOR ・ HRQoLのベースラインからの変化量: FACT-BI及びEQ-5D-5L*スコアのベースラインからの変化量 ・ 安全性: 有害事象、臨床検査など <p>* EQ-5D-5Lは、5つの領域をカバーする5項目からなる一般的な健康尺度で、スコアが高いほどQoLが良好である。</p>
<p>解析計画</p>	<p><主要評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡が136例(情報分数: 約65%)に達した時点で中間解析を1回実施する計画とし、O'Brien-Flemingの有意水準を用いた優越性及び無益性の両方を評価した*1 ・ 第一種の過誤確率を5%(両側)に制御した ・ Kaplan-Meier法を用いて投与群別に中央値と95%CIを推定し、層別log-rank検定を用いて、群間のOS生存曲線を比較した ・ Cox比例ハザードモデルに基づき、化学療法群に対する本剤群のHR及びその95%CIを算出した ・ 層別因子は、ランダム化の層別因子(ECOG PS、腫瘍分布及び地域)のうち統計解析計画書で規定した併合アルゴリズムに従って選択した ・ 層別因子ごとのイベント数が少ない(<10)場合は、層別化せずに解析した ・ 事前に規定した人口統計学的特性、疾患特性及び分子学的適格性別のサブグループ解析*2を実施した ・ 事前に規定した日本人集団についてサブグループ解析を実施した <p><重要な副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ OSの検定で本剤群が統計学的に有意であった場合にのみ、PFS、ORR、膀胱癌の症状悪化までの期間の順に逐次的に検定し、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 ・ PFSの解析は主要評価項目と同じ方法を用いた ・ ORRの解析は層別Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いた ・ 膀胱癌の症状悪化までの期間の中央値はKaplan-Meier法を用いて推定し、HR及びその95%CIは、層別変数を用いた層別Cox比例ハザードモデルにより推定した ・ 事前に規定した人口統計学的特性、疾患特性及び分子学的適格性別のサブグループ解析*2を実施した ・ 事前に規定した日本人集団についてサブグループ解析を実施した <p><その他の副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ DORの中央値及びその95%CIはKaplan-Meier法を用いて推定し、HR及びその95%CIは、治療群を説明変数とするCox比例ハザードモデルにより推定した ・ FACT-BI及びEQ-5D-5Lスコアは、1サイクル目の1、14日目、2サイクル目以降は1日目に測定した ・ FACT-BI及びEQ-5D-5Lスコアについて、ベースラインのスコアと各来院時のスコアを算出し、患者を変量効果、ベースラインのスコア、投与群、期間、投与群と時間の交互作用及び層別因子を固定効果とするMMRM解析によりベースラインからの変化量を推定した ・ 事前に規定した日本人集団についてサブグループ解析を実施した ・ 有害事象は、MedDRA version 24.1を用いて発現割合を要約し、死亡及び重篤な有害事象は一覧に示した <p>*1 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(データカットオフ日: 2023年1月15日)、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。独立データモニタリング委員会は、化学療法群に対する本剤群の優越性を理由として、コホート1を中止し化学療法群の患者を本剤群にクロスオーバーさせることを勧告したため、中間解析が最終解析とみなされた。</p> <p>*2 地域、ベースラインのECOG PS、遠隔転移、骨転移、肝転移、肺転移、原発腫瘍部位、FGFR遺伝子異常の種類、PD-L1発現状態、ベースラインのクレアチニンクリアランス、ベースラインのヘモグロビン値、性別、年齢、人種、民族</p>

<全体集団(ITT)>			
		本剤群 n=136	化学療法群 n=130
人口統計学的特性			
年齢	中央値(範囲)、歳 <65歳 65～69歳 70～74歳 ≥75歳	66.0(32～85) 59(43.4%) 30(22.1%) 21(15.4%) 26(19.1%)	69.0(35～86) 45(34.6%) 23(17.7%) 32(24.6%) 30(23.1%)
性別	女性 男性	40(29.4%) 96(70.6%)	36(27.7%) 94(72.3%)
人種	アジア人 黒人又はアフリカ系アメリカ人 白人 混血 報告なし	37(27.2%) 0 81(59.6%) 0 18(13.2%)	40(30.8%) 1(0.8%) 63(48.5%) 1(0.8%) 25(19.2%)
民族	ヒスパニック系又はラテン系 ヒスパニック系又はラテン系以外 報告なし	2(1.5%) 114(83.8%) 20(14.7%)	4(3.1%) 96(73.8%) 30(23.1%)
地域	北米 欧州 その他	8(5.9%) 82(60.3%) 46(33.8%)	5(3.8%) 80(61.5%) 45(34.6%)
疾患特性			
患者背景	最終の前治療ラインでの 疾患進行又は再発から ランダム割付けまでの期間 (月)	中央値(範囲) 1.40(0.2～41.1) ^a	1.31(0.2～19.7) ^b
	切除不能又は転移性尿路 上皮癌と診断されてから ランダム割付けまでの期間 (月)	中央値(範囲) 12.91(0.6～74.6) ^c	11.71(1.8～63.5)
	原発腫瘍部位	下部尿路 膀胱 尿道 上部尿路 腎盂 尿管	95(69.9%) 90(66.2%) 5(3.7%) 48(36.9%) 20(15.4%) 28(21.5%)
	組織型	尿路上皮癌 希少異型組織 ^{*1} を伴う尿路上皮癌	128(94.1%) 8(5.9%)
	ECOG PS	0 1 2	51(39.2%) 66(50.8%) 13(10.0%)
	試験開始時の転移部位	遠隔転移あり 肺 肝臓 骨 肺、肝臓、骨に遠隔転移なし	97(74.6%) 67(51.5%) 38(29.2%) 39(30.0%) 33(25.4%)
	PD-L1発現状態	CPS≥10 CPS<10	11(13.9%) ^e 68(86.1%) ^e
前治療 ^{*2,3}			
	1ラインの全身療法歴あり	45(33.1%)	33(25.4%)
	2ラインの全身療法歴あり	90(66.2%)	97(74.6%)

分子学的適格性			
FGFR遺伝子異常あり*4,5		135 (99.3%)	129 (99.2%)
FGFR3遺伝子変異あり (融合遺伝子は含まない)	全体	108 (79.4%)	107 (82.3%)
	FGFR3-S249C	65 (47.8%)	59 (45.4%)
	FGFR3-Y373C	18 (13.2%)	27 (20.8%)
	FGFR3-R248C	17 (12.5%)	8 (6.2%)
	FGFR3-G370C	5 (3.7%)	8 (6.2%)
	FGFR3-R248C+FGFR3-Y373C	2 (1.5%)	0
	FGFR3-S249C+FGFR3-Y373C	1 (0.7%)	1 (0.8%)
	FGFR3-G370C+FGFR3-Y373C	0	1 (0.8%)
	FGFR3-R248C+FGFR3-S249C	0	1 (0.8%)
	FGFR3-G370C+FGFR3-S249C+FGFR3-Y373C	0	1 (0.8%)
FGFR3-R248C+FGFR3-S249C+FGFR3-Y373C	0	1 (0.8%)	
FGFR3融合遺伝子あり (遺伝子変異は含まない)	全体	25 (18.4%)	19 (14.6%)
	FGFR3-TACC3_V1	16 (11.8%)	10 (7.7%)
	FGFR3-TACC3	5 (3.7%)	6 (4.6%)
	FGFR3-TACC3_V3	3 (2.2%)	1 (0.8%)
	FGFR3-BAIAP2L1	0	1 (0.8%)
	FGFR3-BAIAP2L1+FGFR3-TACC3_V1	0	1 (0.8%)
	FGFR3-TACC3_V1+FGFR3-TACC3_V3	1 (0.7%)	0
FGFR3遺伝子変異及び 融合遺伝子ともにあり	全体	2 (1.5%)	3 (2.3%)
	FGFR3-S249C+FGFR3-TACC3_V1	2 (1.5%)	0
	FGFR3-R248C+FGFR3-TACC3_V1	0	1 (0.8%)
	FGFR3-S249C+FGFR3-TACC3_V3	0	1 (0.8%)
	FGFR3-Y373C+FGFR3-TACC3_V1	0	1 (0.8%)

患者背景

a: n=128, b: n=124, c: n=135, d: n=96, e: n=79

*1 全体の50%未満

*2 本剤群の1例が3ラインの全身療法歴を有していたが、表には含まれていない。

*3 ランダム割付け時にウェブ自動応答システムによる割付けフローに誤りがあったため、3例がPD-1/PD-L1阻害剤による前治療歴を有していなかった。

*4 FGFR3遺伝子異常が認められた264例のうち、197例(74.6%)は中央検査機関でのPCR検査を、67例(25.4%)は治験実施医療機関での次世代シーケンシング検査を用いて分子学的適格性を判定した

*5 2例(各群1例ずつ)は偽陽性であり、FGFR3遺伝子異常は認められなかった

※ 上記*5に該当する患者は国内承認外の症例になります。本剤投与にあたっては最新の電子添文をご確認ください。

<日本人集団(サブグループ解析, ITT)>

		本剤群 n=14	化学療法群 n=13
人口統計学的特性			
年齢	中央値(範囲)、歳	68.5 (50~81)	70.0 (51~84)
	<65歳	5 (35.7%)	2 (15.4%)
	65~69歳	2 (14.3%)	3 (23.1%)
	70~74歳	4 (28.6%)	5 (38.5%)
	≥75歳	3 (21.4%)	3 (23.1%)
性別	女性	2 (14.3%)	1 (7.7%)
	男性	12 (85.7%)	12 (92.3%)

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪したFGFR3遺伝子変異又は融合遺伝子を有する根治切除不能な尿路上皮癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

5.2 PD-1/PD-L1阻害剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

患者背景

疾患特性			
最終の前治療ラインでの疾患進行又は再発からランダム割付けまでの期間(月)	中央値(範囲)	0.99(0.3~14.0)	1.15(0.5~4.8)
切除不能又は転移性尿路上皮癌と診断されてからランダム割付けまでの期間(月)	中央値(範囲)	11.78(3.9~45.7)	11.20(2.6~21.7)
原発腫瘍部位	下部尿路 膀胱 尿道 上部尿路 腎盂 尿管	4(28.6%) 3(21.4%) 1(7.1%) 10(71.4%) 5(35.7%) 5(35.7%)	7(53.8%) 7(53.8%) 0 6(46.2%) 4(30.8%) 2(15.4%)
組織型	尿路上皮癌 希少異型組織*を伴う尿路上皮癌	13(92.9%) 1(7.1%)	12(92.3%) 1(7.7%)
ECOG PS	0 1 2	13(92.9%) 1(7.1%) 0	8(61.5%) 5(38.5%) 0
試験開始時の転移部位	遠隔転移あり 肺 肝臓 骨 肺、肝臓、骨に遠隔転移なし	10(71.4%) 7(50.0%) 2(14.3%) 4(28.6%) 4(28.6%)	9(69.2%) 8(61.5%) 2(15.4%) 2(15.4%) 4(30.8%)
PD-L1発現状態	CPS \geq 10 CPS<10	0 ^a 9(100.0%) ^a	1(16.7%) ^b 5(83.3%) ^b
前治療			
1ラインの全身療法歴あり		4(28.6%)	1(7.7%)
2ラインの全身療法歴あり		10(71.4%)	12(92.3%)
分子学的適格性			
FGFR遺伝子異常あり		14(100.0%)	13(100.0%)
FGFR3遺伝子変異あり (融合遺伝子は含まない)	全体	11(78.6%)	10(76.9%)
	FGFR3-Y373C	3(21.4%)	8(61.5%)
	FGFR3-S249C	4(28.6%)	2(15.4%)
	FGFR3-G370C	2(14.3%)	0
	FGFR3-R248C	2(14.3%)	0
FGFR3融合遺伝子あり (遺伝子変異は含まない)	全体	3(21.4%)	1(7.7%)
	FGFR3-TACC3	1(7.1%)	1(7.7%)
	FGFR3-TACC3_V1	1(7.1%)	0
	FGFR3-TACC3_V3	1(7.1%)	0
FGFR3遺伝子変異及び 融合遺伝子ともにあり	全体	0	2(15.4%)
	FGFR3-S249C+FGFR3-TACC3_V3	0	1(7.7%)
	FGFR3-Y373C+FGFR3-TACC3_V1	0	1(7.7%)

a: n=9, b: n=6

* 全体の50%未満

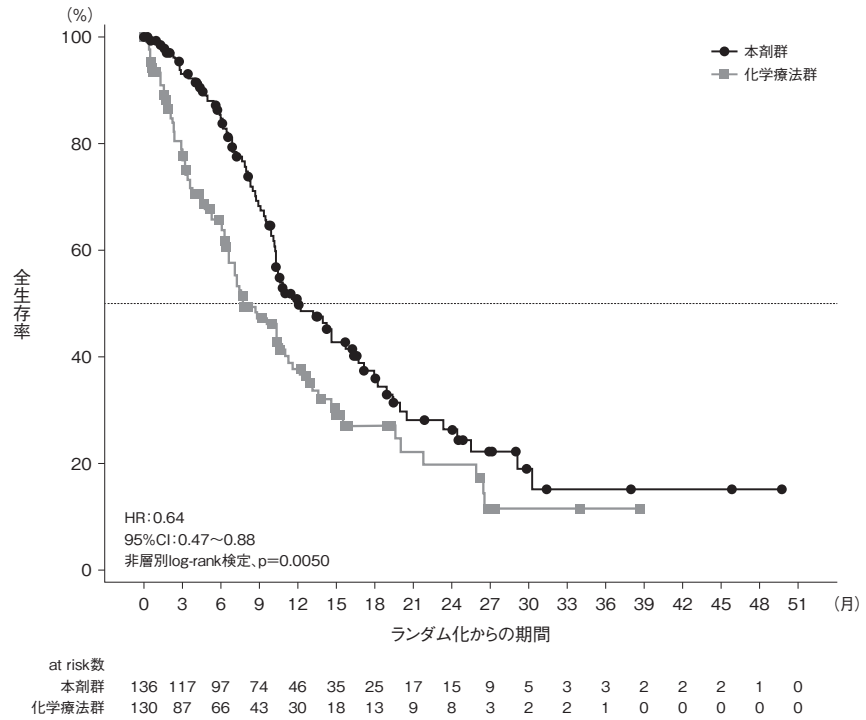
有効性評価

<主要評価項目>

●全生存期間(OS)<全体集団(ITT)>(検証的解析結果)

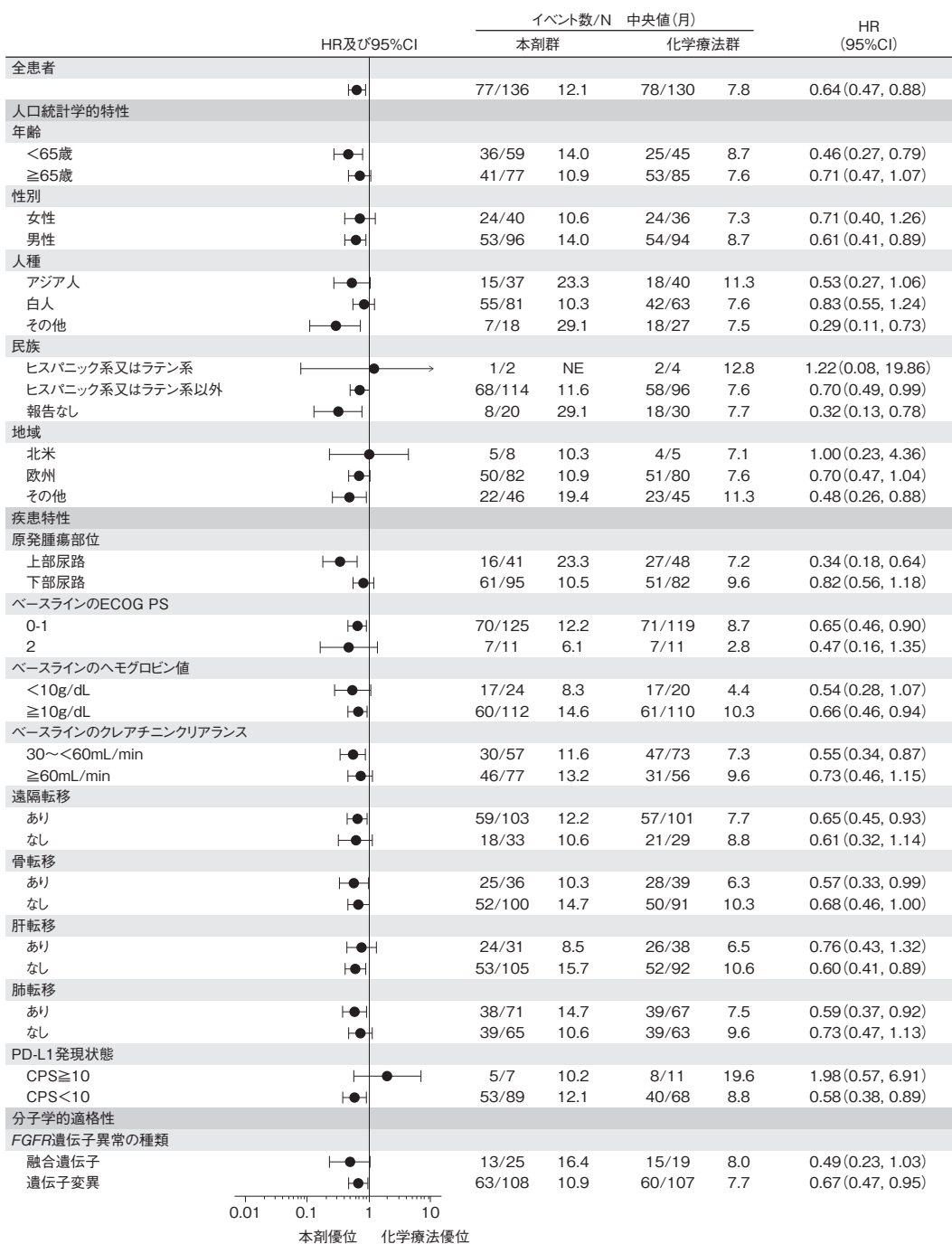
追跡期間の中央値は15.90カ月であり、Kaplan-Meier法を用いて推定されたOSの中央値(95%CI)は、本剤群で12.06カ月(10.28~16.36)、化学療法群で7.79カ月(6.54~11.07)であった。層別因子ごとのイベント数が規定数に達しなかったことから、層別化せずに化学療法群と比較したところ、本剤群でOSが統計学的に有意に延長し、死亡リスクが36%低下した(HR:0.64, 95%CI:0.47~0.88, 非層別log-rank検定, p=0.0050)。本結果はO'Brien-Fleming型の α 消費関数に基づき事前に規定した有効性の両側境界p値(p=0.019)を下回り、OSに関して化学療法群に対する本剤群の優越性が検証された。

OSのKaplan-Meier曲線<全体集団(ITT)>



●全生存期間(OS)＜全体集団(ITT)：サブグループ解析＞

OSのForest Plot＜全体集団(ITT)：サブグループ解析＞



有効性評価

●全生存期間(OS)＜日本人集団(サブグループ解析、ITT)＞

日本人集団(本剤群14例、化学療法群13例)におけるOSの中央値(95%CI)は本剤群で25.43カ月(10.12~推定不能)、化学療法群で12.35カ月(4.40~推定不能)であり、HRは0.23(95%CI:0.06~0.88)であった。

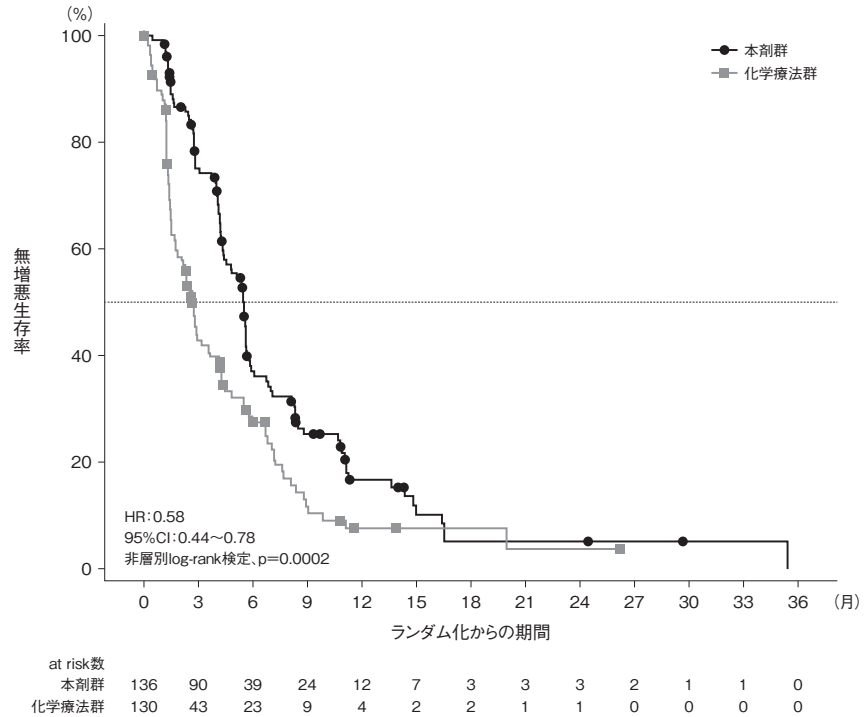
有効性評価

<副次評価項目>

●無増悪生存期間(PFS)<全体集団(ITT)>

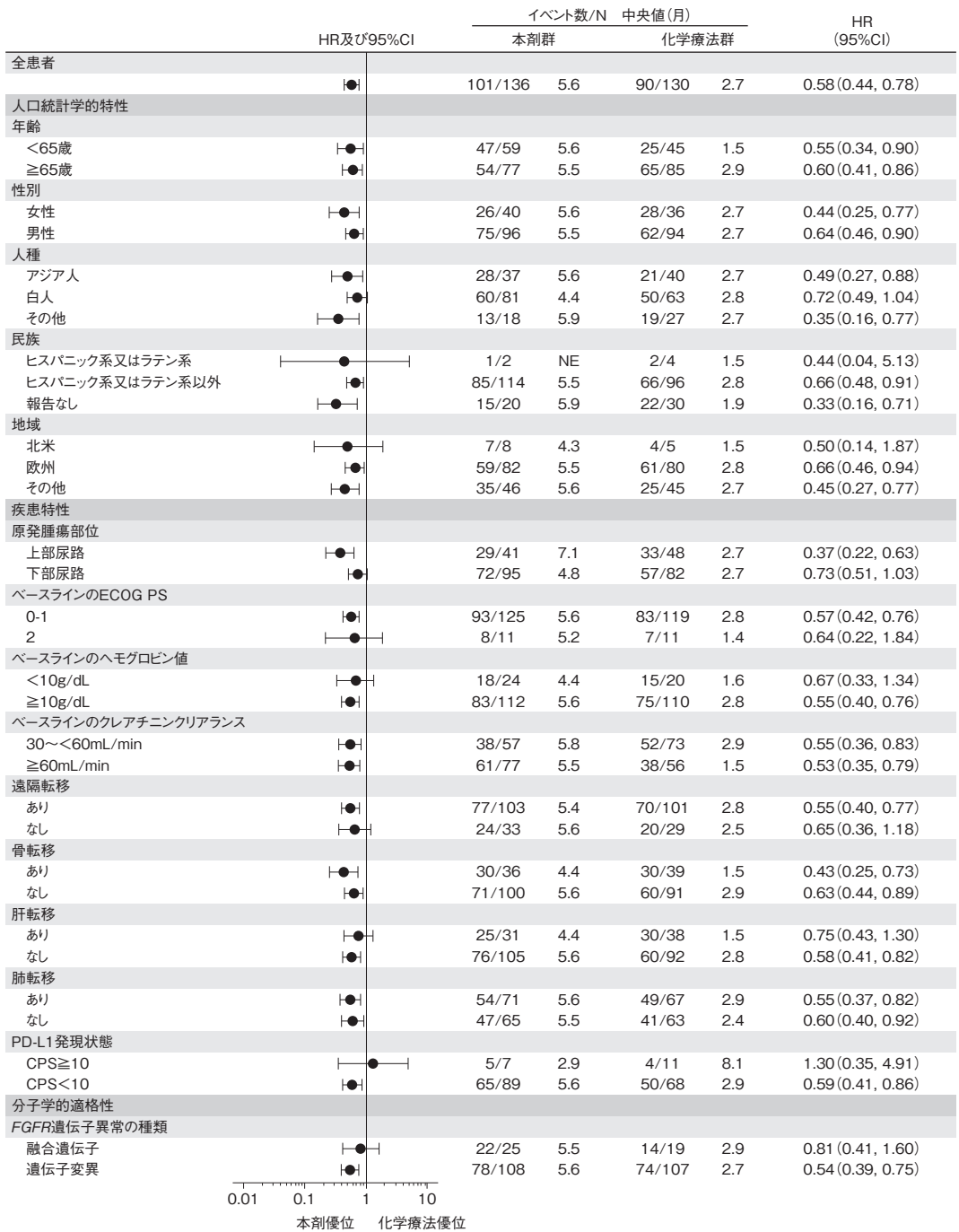
データカットオフ日時点で、PFSの中央値(95%CI)は本剤群で5.55カ月(4.40~5.65)、化学療法群で2.73カ月(1.81~3.68)であった。層別因子ごとのイベント数が規定数に達しなかったことから、層別化せずに化学療法群と比較したところ、本剤群で疾患進行又は死亡のリスクが42%低下した(HR:0.58、95%CI:0.44~0.78、非層別log-rank検定、 $p=0.0002$)。事前に定めた両側境界 p 値($p=0.019$)を下回り、PFSは本剤群で統計学的に有意な延長を示した。

PFSのKaplan-Meier曲線<全体集団(ITT)>



●無増悪生存期間(PFS)＜全体集団(ITT)：サブグループ解析＞

PFSのForest Plot＜全体集団(ITT)：サブグループ解析＞



有効性評価

●無増悪生存期間(PFS)＜日本人集団(サブグループ解析, ITT)＞

日本人集団(本剤群14例、化学療法群13例)におけるPFSの中央値(95%CI)は本剤群で8.43カ月(4.07~11.10)、化学療法群で2.92カ月(1.28~7.66)であり、HRは0.56(95%CI: 0.24~1.31)であった。

●奏効率(ORR)＜全体集団(ITT)＞

ORR(CR+PR)は本剤群で45.6%、化学療法群で11.5%であり、化学療法群と比較して本剤群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)、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定、 $p < 0.001$]。

なお、確定ORRは本剤群で35.3%、化学療法群で8.5%であり、相対リスクは4.16(95%CI : 2.27～7.64、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定、名目上の $p < 0.001$)であった。

ORR＜全体集団(ITT)＞

	ORR		確定ORR	
	本剤群 n=136	化学療法群 n=130	本剤群 n=136	化学療法群 n=130
CR	9(6.6%)	1(0.8%)	7(5.1%)	1(0.8%)
PR	53(39.0%)	14(10.8%)	41(30.1%)	10(7.7%)
ORR(CR+PR)	62(45.6%)	15(11.5%)	48(35.3%)	11(8.5%)
相対リスク(95%CI)、 p値*	3.94(2.37～6.57)、 $p < 0.001$		4.16(2.27～7.64)、 名目上の $p < 0.001$	

* ECOG PS(0/1 vs. 2)を層別因子とするCochran-Mantel-Haenszel検定で解析

●FGFR遺伝子異常別の奏効率(ORR)＜全体集団(ITT)：サブグループ解析＞

FGFR3遺伝子変異を有する部分集団(本剤群108例、化学療法群107例)で、ORRは本剤群で47.2%、化学療法群で12.1%であり、相対リスクは3.89(95%CI : 2.25～6.72、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定、名目上の $p < 0.001$)であった。FGFR3融合遺伝子を有する部分集団(本剤群25例、化学療法群19例)で、ORRは本剤群で44.0%、化学療法群で10.5%であり、相対リスクは4.18(95%CI : 1.05～16.67、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定、名目上の $p < 0.001$)であった。

●奏効率(ORR)＜日本人集団(サブグループ解析、ITT)＞

日本人集団(本剤群14例、化学療法群13例)におけるORRは本剤群で57.1%、化学療法群で15.4%であり、相対リスクは3.71(95%CI : 0.96～14.37)であった。なお、確定ORRは本剤群で57.1%、化学療法群で7.7%であり、相対リスクは7.43(95%CI : 1.07～51.54)であった。

●【参考情報】膀胱癌の症状悪化までの期間＜全体集団(ITT)＞

FACT-BIの3項目の膀胱癌症状スコアに基づく膀胱癌の症状悪化までの期間の中央値(95%CI)は、本剤群で1.5カ月(0.82～2.83)、化学療法群で2.8カ月(1.51～5.32)であり、群間で統計学的に有意な差は認められなかった(HR : 1.47、95%CI : 0.978～2.208、Cox比例ハザードモデル、 $p = 0.0642$)。解析計画に基づき検定の手順を終了した。

●奏効持続期間(DOR)＜全体集団(ITT)＞

奏効例^{*1}(本剤群62例、化学療法群15例)におけるDORの中央値(95%CI)は、本剤群4.86カ月(3.84～7.46)、化学療法群5.55カ月(2.14～6.01)であった(HR : 0.85、95%CI : 0.43～1.66)。

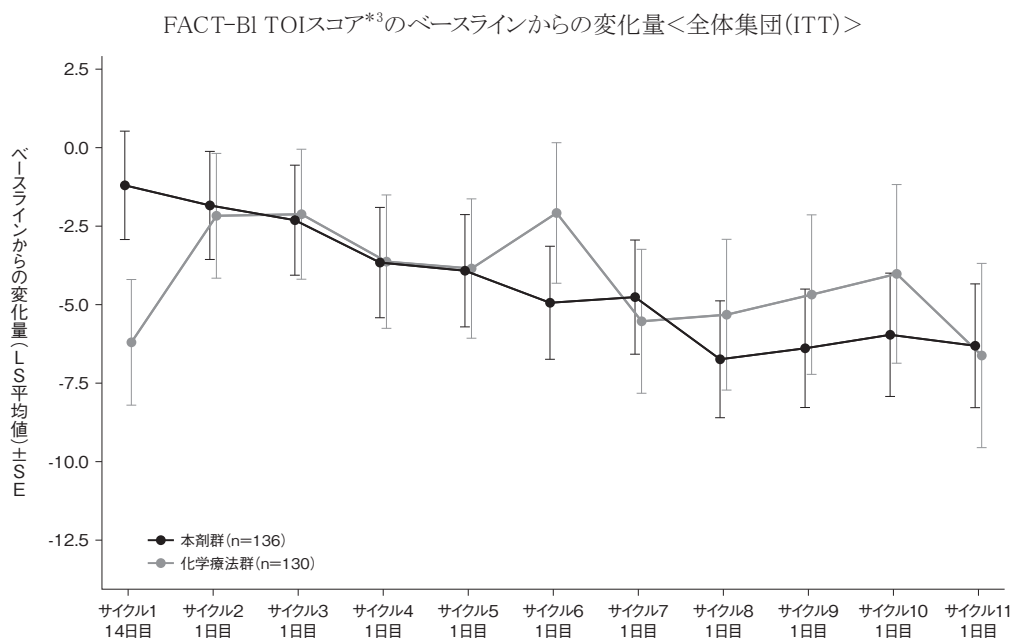
なお、効果の確定した^{*2}奏効例(本剤群48例、化学療法群11例)における確定DORの中央値(95%CI)は、本剤群5.55カ月(4.17～8.31)、化学療法群5.75カ月(4.86～7.16)であった(HR : 0.94、95%CI : 0.43～2.06)。

●奏効持続期間(DOR)＜日本人集団(サブグループ解析、ITT)＞

奏効例^{*1}(本剤群8例、化学療法群2例)におけるDORの中央値(95%CI)は、本剤群7.51カ月(2.79～11.99)、化学療法群3.17カ月(1.48～推定不能)であった。

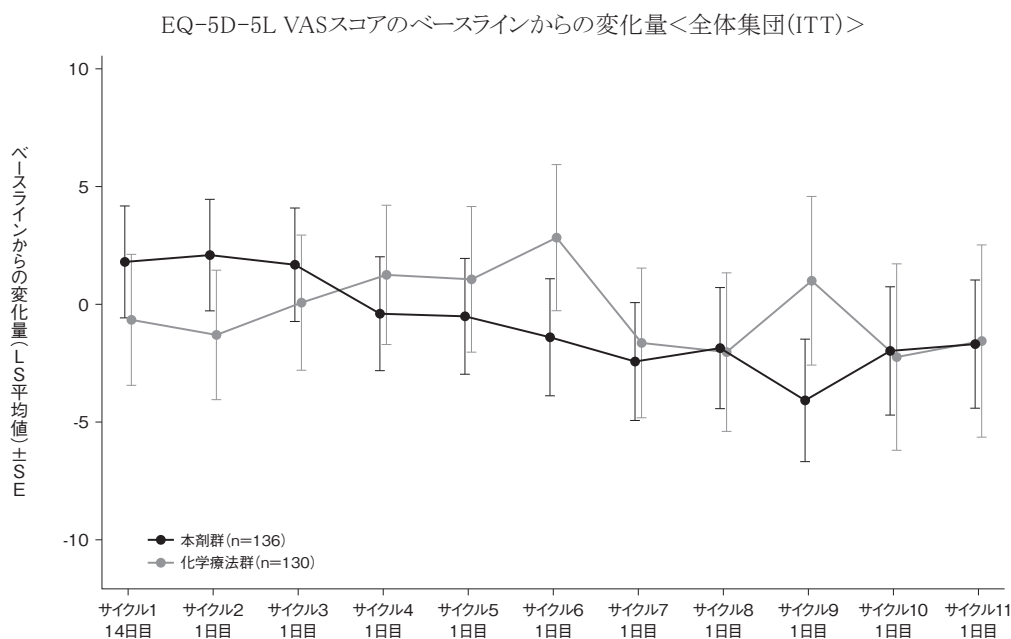
なお、効果の確定した^{*2}奏効例(本剤群8例、化学療法群1例)における確定DORの中央値(95%CI)は、本剤群7.51カ月(2.79～11.99)、化学療法群4.86カ月(推定不能)であった。

●【参考情報】HRQoLのベースラインからの変化量<全体集団(ITT)>



※ 1サイクル：21日

有効性評価



※ 1サイクル：21日

*1 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を達成した患者

*2 効果の確定はRECIST(第1.1版)に基づき、連続する2回の6週間超の疾患評価期間で最良総合効果によるCR又はPRを達成した患者

*3 身体的健康スコア、機能的健康スコア、膀胱癌症状スコアを合算したスコア

有害事象の発現状況<全体集団(安全性解析対象集団)>						
	本剤群 (n=135) 発現例数 (%)			化学療法群 (n=112) 発現例数 (%)		
すべての有害事象	133 (98.5)			109 (97.3)		
主な有害事象 ($\geq 30\%$)		全Grade	Grade3 以上		全Grade	Grade3 以上
	高リン血症	108 (80.0)	7 (5.2)	貧血	36 (32.1)	9 (8.0)
	下痢	84 (62.2)	4 (3.0)			
	口内炎	65 (48.1)	11 (8.1)			
	口内乾燥	53 (39.3)	0			
	PPES	41 (30.4)	13 (9.6)			
重篤な有害事象	56 (41.5)			47 (42.0)		
主な重篤な 有害事象 ($\geq 2\%$)		全Grade	Grade3 以上		全Grade	Grade3 以上
	尿路感染	6 (4.4)	6 (4.4)	発熱性好中球減少症	7 (6.3)	6 (5.4)
	血尿	5 (3.7)	3 (2.2)	有熱性骨髄無形成	4 (3.6)	4 (3.6)
	急性腎障害	3 (2.2)	3 (2.2)	好中球減少症	3 (2.7)	3 (2.7)
	低ナトリウム血症	3 (2.2)	3 (2.2)	発熱	3 (2.7)	2 (1.8)
				全身健康状態悪化	3 (2.7)	3 (2.7)
投与中止に至った 有害事象	19 (14.1)			20 (17.9)		
主な投与中止に 至った有害事象 ($\geq 1\%$)		全Grade	Grade3 以上		全Grade	Grade3 以上
	全身健康状態悪化	2 (1.5)	2 (1.5)	有熱性骨髄無形成	3 (2.7)	3 (2.7)
	突然死	2 (1.5)	2 (1.5)	全身健康状態悪化	2 (1.8)	2 (1.8)
	爪甲剥離症	2 (1.5)	1 (0.7)	敗血症性ショック	2 (1.8)	2 (1.8)
				下痢	2 (1.8)	1 (0.9)
死亡に至った 有害事象	6 (4.4)			7 (6.3)		
	突然死	2 (1.5)		敗血症性ショック	2 (1.8)	
	誤嚥性肺炎	1 (0.7)		有熱性骨髄無形成	2 (1.8)	
	壊死性肺炎	1 (0.7)		全身健康状態悪化	1 (0.9)	
	心肺停止	1 (0.7)		異型肺炎	1 (0.9)	
	腎不全	1 (0.7)		発熱性好中球減少症	1 (0.9)	

MedDRA version 24.1

関連性がある有害事象の発現状況<全体集団(安全性解析対象集団)>

	本剤群 (n=135) 発現例数 (%)			化学療法群 (n=112) 発現例数 (%)		
関連性がある有害事象	131 (97.0)			97 (86.6)		
主な関連性がある有害事象 (≧20%)		全Grade	Grade3以上		全Grade	Grade3以上
	高リン血症	106 (78.5)	7 (5.2)	貧血	31 (27.7)	7 (6.3)
	下痢	74 (54.8)	4 (3.0)	脱毛症	24 (21.4)	0
	口内炎	62 (45.9)	11 (8.1)			
	口内乾燥	52 (38.5)	0			
	PPES	41 (30.4)	13 (9.6)			
	味覚不全	34 (25.2)	1 (0.7)			
	脱毛症	32 (23.7)	1 (0.7)			
	爪甲剥離症	31 (23.0)	8 (5.9)			
	皮膚乾燥	30 (22.2)	2 (1.5)			
	ALT増加	29 (21.5)	4 (3.0)			
	食欲減退	28 (20.7)	3 (2.2)			
	爪甲脱落症	27 (20.0)	2 (1.5)			
関連性がある重篤な有害事象	18 (13.3)			27 (24.1)		
主な関連性がある重篤な有害事象 (≧1%)		全Grade	Grade3以上		全Grade	Grade3以上
	口内炎	2 (1.5)	2 (1.5)	発熱性好中球減少症	7 (6.3)	6 (5.4)
	低ナトリウム血症	2 (1.5)	2 (1.5)	有熱性骨髄無形成	3 (2.7)	3 (2.7)
	網膜色素上皮剥離	2 (1.5)	2 (1.5)	好中球減少症	3 (2.7)	3 (2.7)
				白血球減少症	2 (1.8)	2 (1.8)
				敗血症性ショック	2 (1.8)	2 (1.8)
関連性がある投与中止に至った有害事象	11 (8.1)			15 (13.4)		
主な関連性がある投与中止に至った有害事象 (≧1%)		全Grade	Grade3以上		全Grade	Grade3以上
	爪甲剥離症	2 (1.5)	1 (0.7)	有熱性骨髄無形成	3 (2.7)	3 (2.7)
				敗血症性ショック	2 (1.8)	2 (1.8)
				下痢	2 (1.8)	1 (0.9)
関連性がある死亡に至った有害事象	1 (0.7)			6 (5.4)		
	突然死	1 (0.7)		敗血症性ショック	2 (1.8)	
				有熱性骨髄無形成	2 (1.8)	
				異型肺炎	1 (0.9)	
				発熱性好中球減少症	1 (0.9)	

MedDRA version 24.1

<日本人集団(安全性解析対象集団)>

	本剤群 (n=14) 発現例数 (%)			化学療法群 (n=13) 発現例数 (%)		
関連性がある有害事象	14 (100.0)			13 (100.0)		
主な関連性がある有害事象 (≥20%)		全Grade	Grade3以上		全Grade	Grade3以上
	味覚不全	10 (71.4)	1 (7.1)	脱毛症	6 (46.2)	0
	高リン血症	10 (71.4)	1 (7.1)	白血球減少症	4 (30.8)	3 (23.1)
	爪甲脱落症	9 (64.3)	0	好中球減少症	4 (30.8)	4 (30.8)
	下痢	8 (57.1)	0	発熱	4 (30.8)	0
	口内乾燥	8 (57.1)	0	下痢	3 (23.1)	0
	口内炎	8 (57.1)	0	末梢性感覚ニューロパチー	3 (23.1)	0
	脱毛症	6 (42.9)	0	貧血	3 (23.1)	2 (15.4)
	爪囲炎	6 (42.9)	0	発熱性好中球減少症	3 (23.1)	2 (15.4)
	爪変色	5 (35.7)	0	末梢性浮腫	3 (23.1)	1 (7.7)
	食欲減退	5 (35.7)	2 (14.3)			
	皮膚乾燥	4 (28.6)	1 (7.1)			
	口角口唇炎	4 (28.6)	0			
	鼻出血	4 (28.6)	0			
	爪甲剥離症	3 (21.4)	0			
	悪心	3 (21.4)	0			
	貧血	3 (21.4)	1 (7.1)			
	AST増加	3 (21.4)	0			
重篤な有害事象	6 (42.9)			3 (23.1)		
		全Grade	Grade3以上		全Grade	Grade3以上
癌疼痛	2 (14.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	尿路感染	1 (7.7)	1 (7.7)
尿路感染	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	イレウス	1 (7.7)	1 (7.7)
肺炎	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	結腸癌	1 (7.7)	0
腎盂腎炎	1 (7.1)	0	0	発熱性好中球減少症	1 (7.7)	0
機械的イレウス	1 (7.1)	0	0	発熱	1 (7.7)	1 (7.7)
嘔吐	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)			
心停止	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)			
胆嚢炎	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)			
食欲減退	1 (7.1)	0	0			
構語障害	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)			
麻痺	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)			
痙攣発作	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)			
前立腺炎	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)			
投与中止に至った有害事象	0			3 (23.1)		
		全Grade			全Grade	
				イレウス	1 (7.7)	
				末梢性感覚ニューロパチー	1 (7.7)	
				肺臓炎	1 (7.7)	
死亡に至った有害事象	0			0		

MedDRA version 24.1

2) 安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査の概要(実施予定)

安全性検討事項	眼障害(網膜剥離及び角膜障害を除く)、重度の皮膚障害(手足症候群を除く)
試験の目的	がん化学療法後に増悪したFGFR3遺伝子変異又は融合遺伝子を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象に、本剤の使用実態下における各安全性検討事項の発現状況を検討する。
調査方式	中央登録方式
症例数	目標症例数58例(登録症例として)
調査期間等	調査期間:販売開始日より7年 登録期間:販売開始日より5年 観察期間:本剤投与開始日より最長52週 観察期間は12カ月(52週)とする。但し、各期間終了までに登録症例の転院・死亡等により観察が不可となった場合、観察が不可となった時点までを観察期間とする。

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「I.5.(1)承認条件」の項を参照すること。

(7)その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

FGFR阻害剤：ペミガチニブ、フチバチニブ、タスルグラチニブコハク酸塩

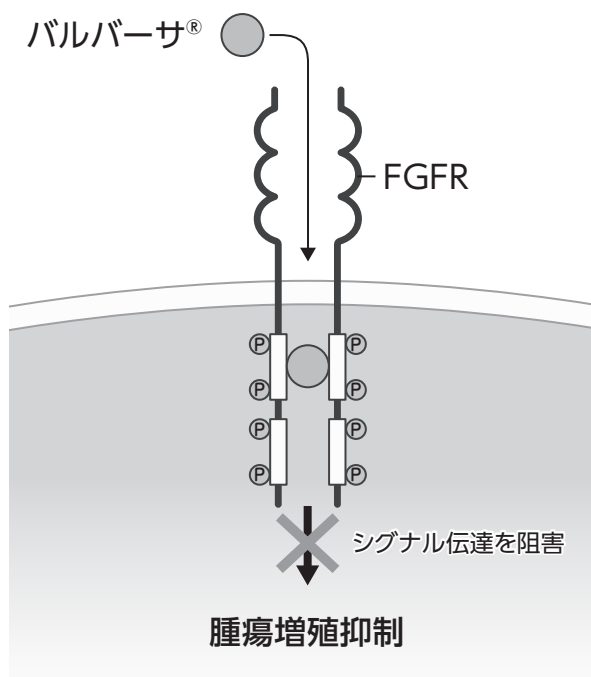
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{26,27)}

エルダフィチニブは、FGFRのチロシンキナーゼ活性を阻害する低分子化合物である。エルダフィチニブは、変異型FGFR3(S249C等)、FGFR3融合タンパク等リン酸化を阻害し、下流シグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

エルダフィチニブの作用機序



(2)薬効を裏付ける試験成績

1)FGFRキナーゼに対する阻害作用/選択性(*in vitro*)^{26,27)}

酵素キナーゼアッセイにおいて、エルダフィチニブはFGFR1~4のキナーゼ活性を1.2~5.7nmol/LのIC₅₀で阻害した。一方、類縁受容体チロシンキナーゼであるVEGFR2に対する阻害活性は弱かった(IC₅₀値:36.8nmol/L)。また、キナーゼ解析プラットフォームを用いて、451種のキナーゼパネルに対するエルダフィチニブの結合親和性を検討した結果、FGFR1~4のK_dは0.24~2.2nmol/Lであり、RETタンパク質(K_d=0.94nmol/L)を除き、検討したその他のキナーゼに対して高い結合親和性は認められなかった。さらに、マウスBa/F3細胞に発現させた種々のヒトチロシンキナーゼに対する作用を評価した結果、エルダフィチニブはFGFR1、FGFR3及びFGFR4キナーゼを強力かつ選択的に阻害し、IC₅₀値は13.2~25nmol/Lであった。Ba/F3細胞に発現させた他のチロシンキナーゼに対するIC₅₀値は、いずれも上記よりも高く、VEGFR2に対するIC₅₀値は1160nmol/Lであった。

FGFR1~4及びVEGFR2に対するエルダフィチニブの作用

	IC ₅₀ (nmol/L)	K _d (nmol/L) ^{*1}	キナーゼ発現マウスBa/F3細胞 ^{*2}	
FGFR1	1.2	0.24	FGFR1	22.1
FGFR2	2.5	2.2	FGFR3	13.2
FGFR3	3	1.1	FGFR4	25
FGFR4	5.7	1.4	VEGFR2	1160
VEGFR2	36.8	6.6		

*1 K_d値が0.94nmol/LであったRETタンパク質を除き、その他のキナーゼのK_d値はより高かった。

*2 Ba/F3細胞に発現させた他のチロシンキナーゼのIC₅₀値はFGFR1、FGFR3及びFGFR4より高かった。

2)がん細胞株における増殖阻害作用(*in vitro*)^{26,27)}

エルダフィチニブはFGFR遺伝子異常を有する特定のがん細胞株パネルに対して増殖抑制活性を示し、IC₅₀値は0.1~129.2nmol/Lであった。FGFR3-TACC3融合遺伝子を有する膀胱がん細胞(RT-112及びRT-4)に対するIC₅₀値はそれぞれ1.3nmol/L、5.1nmol/Lであった。

FGFR遺伝子異常を有するがん細胞株に対するエルダフィチニブの増殖阻害作用

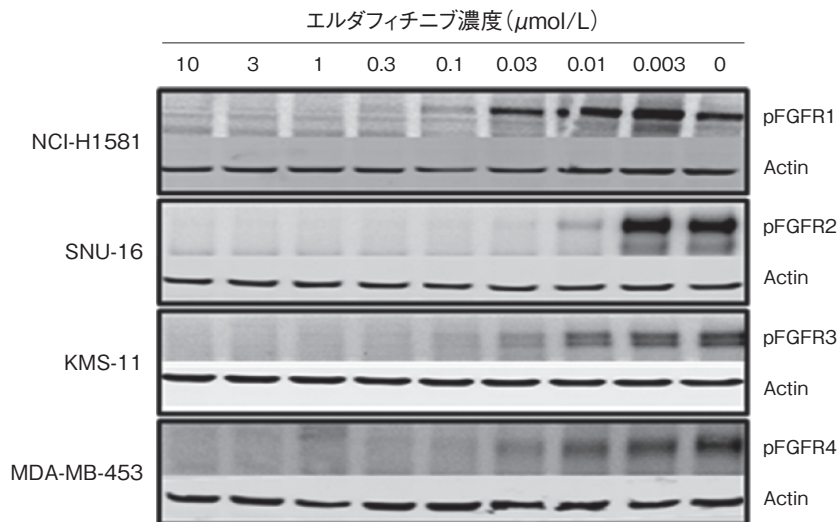
細胞株	IC ₅₀ (nmol/L)	
FGFR3-TACC3融合遺伝子を有する膀胱がん細胞	RT-112	1.3
	RT-4	5.1
FGFR1遺伝子増幅を有する肺がん細胞	NCI-H1581	2.6
	DMS-114	7.0
	A-427	71.1
FGFR2遺伝子増幅を有する胃がん細胞	KATOIII	0.1
	SNU-16	0.4
FGFR4遺伝子増幅を有する横紋筋肉腫細胞	A-204	4.5
FGFR3 Y377C変異を有する多発性骨髄腫細胞	KMS-11	102.4
FGFR4 Y367C変異を有する乳がん細胞	MDA-MB-453	129.2

3) FGFRシグナル伝達の阻害作用 (*in vitro*)^{26,27)}

FGFR1(NCI-H1581)、FGFR2(SNU-16)、FGFR3(KMS-11)又はFGFR4(MDA-MB-453)が活性化されているがん細胞株にエルダフィチニブを曝露した結果、いずれの細胞株でもFGFRの自己リン酸化(pFGFR)が抑制された。

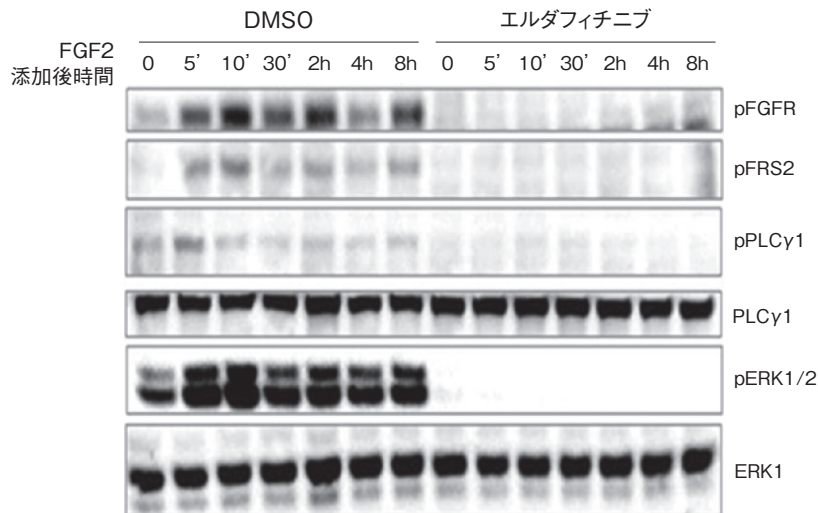
さらに、エルダフィチニブの前処理を1時間行ってから薬物除去した後にFGF2を添加したNCI-H1581細胞において、FGFR、FRS2、PLC γ 1及びERK1/2を含むFGFRシグナル伝達マーカーのリン酸化阻害が最長で8時間持続した。

FGFR活性化異常を有するがん細胞株でのFGFR自己リン酸化に対するエルダフィチニブの阻害作用



ウエスタンブロット法によりリン酸化タンパク質を検出
Actinはローディングコントロール

FGFR活性化異常を有するがん細胞株でのFGFRシグナル伝達経路に対するエルダフィチニブの阻害作用



ウエスタンブロット法によりリン酸化タンパク質を検出
PLC γ 1とERK1はローディングコントロール

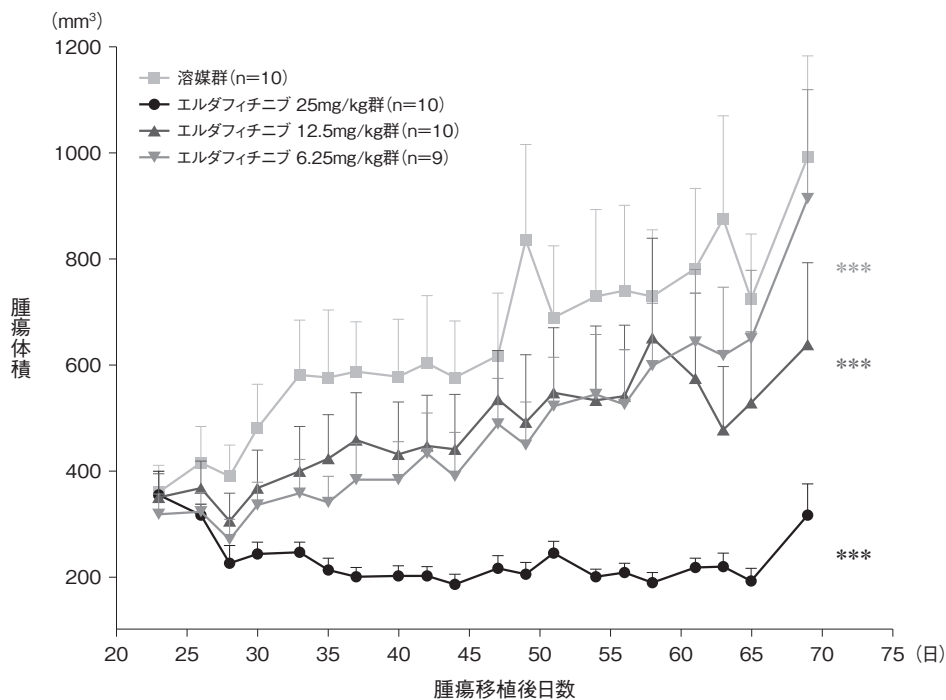
4)膀胱がんモデルにおける抗腫瘍効果(マウス)²⁸⁾

①RT-112膀胱がん異種移植モデルにおける抗腫瘍効果

*FGFR3-TACC3*融合遺伝子を有する膀胱がん細胞(RT-112)を皮下移植した免疫不全マウスにエルダフィチニブを25、12.5及び6.25mg/kgで1日1回50日間経口投与した結果、抗腫瘍効果が認められた。25mg/kg投与群では、投与開始後1週間以内に抗腫瘍効果が認められ、試験終了時(Day 69)のT/C値*は-5.75%であり、腫瘍退縮が認められた。12.5mg/kg投与群では腫瘍増殖抑制(T/C値=35%)が認められたが、6.25mg/kg投与群では抗腫瘍効果は認められなかった(T/C値=72%)。

* T/C値は、評価時点の腫瘍体積を試験開始時の腫瘍体積(投与0日目)に対して正規化し、「T/C値(%)=[投与群の相対腫瘍体積の変化平均値/対照(溶媒投与)群の相対腫瘍体積の変化平均値]×100」を用いて算出した。抗腫瘍効果は、42%≧T/C値>5%:腫瘍増殖抑制、5%≧T/C値>-5%:腫瘍増殖静止、-5%≧T/C値:腫瘍退縮と定義した。

RT-112膀胱がん異種移植モデルにおけるエルダフィチニブの抗腫瘍効果



平均値+標準誤差

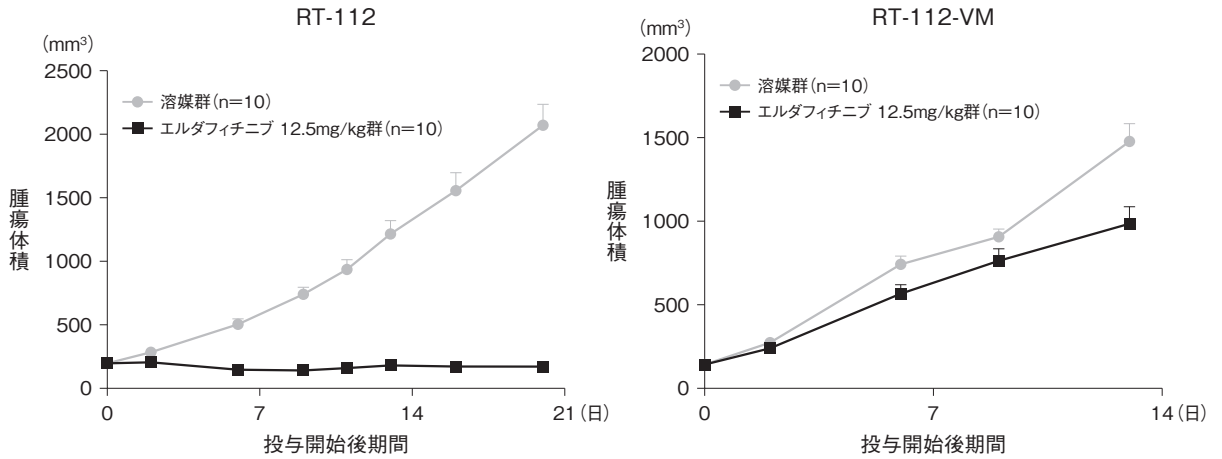
*** p<0.0001 vs. 溶媒群(two-way ANOVA)

②RT-112及びRT-112-VM膀胱がん異種移植モデルにおける抗腫瘍効果

RT-112及び、RT-112を遺伝子改変し*FGFR3*にゲートキーパー変異(V555M)を有する変異細胞株(RT-112-VM)を皮下移植した免疫不全マウスに、エルダフィチニブを12.5mg/kgで1日2回23日間(RT-112)又は14日間(RT-112-VM)経口投与した結果、RT-112に対して有意な抗腫瘍効果が認められ(p<0.0001, one-way ANOVA)、投与後20日時点のTGI値*は101%であった。一方、RT-112-VMに対しては、投与後13日時点で抗腫瘍効果はほとんど認められず、*FGFR3*ゲートキーパー変異によりエルダフィチニブに対する耐性が生じることが確認された。

* TGI値は、「%TGI=(1-{Tt/T0/Ct/C0}/1-{C0/Ct})×100」を用いて算出した[Tt:時点tでの投与群の平均腫瘍体積、T0:時点0での投与群の平均腫瘍体積、Ct:時点tでの対照(溶媒投与)群の平均腫瘍体積、C0:時点0での対照群の平均腫瘍体積]。抗腫瘍効果は、95%>TGI値≥50%:腫瘍増殖抑制、105%>TGI値≥95%:腫瘍増殖静止、TGI値≥105%:腫瘍退縮と定義した。

RT-112及びRT-112-VM膀胱がん異種移植モデルにおけるエルダフィチニブの抗腫瘍効果



平均値+標準誤差

RT-112(Day 20) : p<0.0001、RT-112-VM(Day 13) : p<0.0595 vs. 溶媒群(one-way ANOVA)

5) 臨床における薬理評価(曝露量-有効性解析)(日本人、外国人データ)⁹⁾

エルダフィチニブはFGFRチロシンキナーゼ阻害剤であり、FGF-23を介したシグナル伝達の阻害により、血清リン濃度が上昇する。血清リン濃度はエルダフィチニブの標的結合に関連のある薬力学的マーカーとして特定されていることから、曝露量-反応解析の投与量の指標として選択し、PD-1/PD-L1阻害剤を含む1又は2ラインの前治療(全身療法)を受けた患者から収集したBLC3001試験コホート1のデータ(本剤群135例、化学療法群112例)を用いて曝露量-有効性解析を実施した。主要な有効性評価項目は、BLC3001試験の主要評価項目であるOSとし、PFS及びORRを含む有効性の副次評価項目も解析に含めた。解析では層別因子(ECOG PS、ヘモグロビン値、人種及び疾患分布)の影響を考慮した。

Cox比例ハザード分析により、時間依存的血清リン濃度(PO_{4-Time dependent})のAICは、投与後6週(計画された最初の有効性評価時期)までの平均血清リン濃度(PO_{4-avg-6 weeks})及び事象発現までの平均血清リン濃度(PO_{4-avg-up to event})のAICよりも低く、OSとPFSの予測により適していると考えられた。統計的に有意な予後因子(ECOG PS、ヘモグロビン、人種)で調整後、PO_{4-Time dependent}の1mg/dL変化に対するOSのHRは0.53と推定された。同様に、単変量PFSのHRは、PO_{4-Time dependent}の1mg/dL変化に対して0.69と推定された。ORRのPO_{4-avg-6 weeks}の変化1mg/dLあたりのORは1.84であった。

本解析から、エルダフィチニブの投与により血清リン濃度が上昇し、それに伴いOS、PFS及びORRが統計的に有意に改善することが示された(いずれも名目上のp<0.001、OS及びPFS: Cox比例ハザード分析、ORR: ロジスティック回帰分析)。

血清リン濃度-有効性解析モデル

評価項目	-2LL ^{*1}	AIC ^{*1}	バイオマーカー/予後因子	HR又はOR ^{*2} (95%CI)	名目上のp値 ^{*3}
OS	1396.2	1404.2	PO _{4-Time dependent} (1mg/dL上昇)	0.53(0.44~0.65)	<0.001
			ECOG PS>1(vs. 0-1)	1.84(1.09~3.11)	0.023
			ヘモグロビン≥10g/dL(vs. <10g/dL)	0.53(0.35~0.78)	0.001
			人種:白人(vs. 白人以外)	1.58(1.14~2.20)	0.007
PFS	1719.2	1721.2	PO _{4-Time dependent} (1mg/dL上昇)	0.69(0.60~0.79)	<0.001
ORR	233.5	237.5	Intercept	0.03(0.01~0.09)	<0.001
			PO _{4-ave-6 weeks} (1mg/dL上昇)	1.84(1.43~2.37)	<0.001

*1 最良モデルは-2LLが有意に低い(入れ子モデル)、又はAICが最も低い(非入れ子モデル)

*2 OSとPFSはHR、ORRはOR

*3 OSとPFSはCox比例ハザード分析、ORRはロジスティック回帰分析

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人患者：GAC1001試験

① 単回投与¹⁹⁾

日本人の難治性又は進行性の固形腫瘍又はリンパ腫患者に本剤(カプセル剤)*2~12mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下の表のとおりであった。

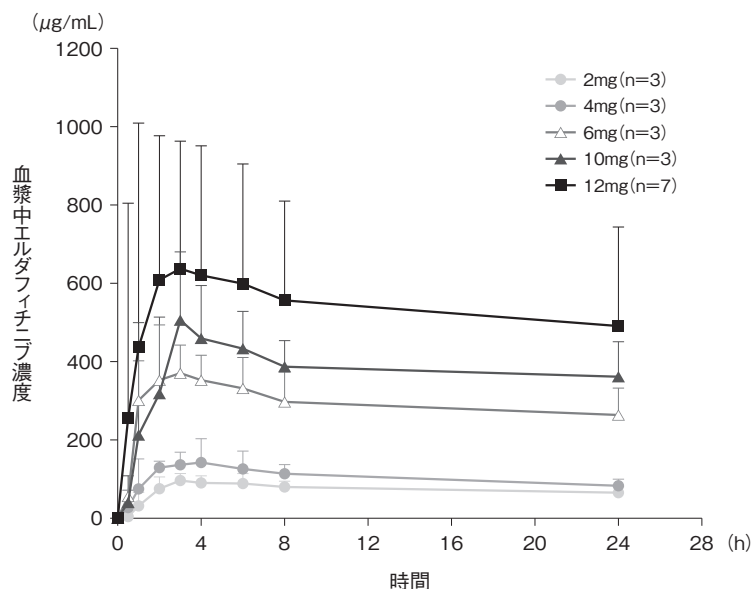
* 国内外未承認

単回経口投与時のエルダフィチニブの薬物動態パラメータ
(日本人の難治性又は進行性の固形腫瘍又はリンパ腫患者)

用量(mg)	例数	T _{max} ^a (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{24h} (ng・h/mL)
2	3	3.00(3.0~6.0)	98.0±21.2	1770±388
4	3	2.00(1.0~4.0)	162±52.5	2458±563
6	3	2.92(1.9~3.9)	398±97.3	6989±1812
10	3	2.88(2.0~3.9)	521±164	8935±1935
12	7	2.82(1.0~4.0)	701±451	12698±6698

平均値±標準偏差、a：中央値(範囲)

単回経口投与時の血漿中エルダフィチニブ濃度推移
(日本人の難治性又は進行性の固形腫瘍又はリンパ腫患者)



平均値+標準偏差

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した*FGFR3*遺伝子変異又は融合遺伝子を有する根治切除不能な尿路上皮癌

6. 用法及び用量

通常、成人にはエルダフィチニブとして1日1回8mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回9mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

②反復投与^{19,29)}

日本人の難治性又は進行性の固形腫瘍又はリンパ腫患者に本剤(カプセル剤)*2~6mgを1日1回反復投与したときの薬物動態パラメータは以下の表のとおりであった。

* 国内外未承認

反復経口投与時のエルダフィチニブの薬物動態パラメータ(Cycle 1 Day 8)

(日本人の難治性又は進行性の固形腫瘍又はリンパ腫患者)

用量(mg)	例数	T _{max} ^a (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _τ (ng・h/mL)
2	3	4.05(4.0~5.9)	283±37.4	5941±878
4	3	2.98(3.0~4.1)	375±114	7383±2537
6	3	2.95(2.8~3.9)	1146±294	22790±6622

平均値±標準偏差、a:中央値(範囲)

GAC1001試験で得られた全ての投与量のデータを併合し、8mg投与に正規化した結果、本剤8mgを1日1回投与(開始用量)したとき約2週間で定常状態に達し、投与3週後におけるC_{max}及びAUC_{24h}の平均値(CV%)はそれぞれ1730ng/mL(56.7%)及び33192ng・h/mL(49.8%)であった。AUC_{24h}に基づく累積率は約4倍であった。

反復経口投与時のエルダフィチニブの薬物動態パラメータ(Cycle 2 Day 1, 8mg投与量に正規化)

(日本人の難治性又は進行性の固形腫瘍又はリンパ腫患者)

用量(mg)	例数	T _{max} ^a (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{24h} (ng・h/mL)
8	7	3.98(0.95~7.43)	1730(56.7)	33192(49.8)

平均値(CV%)、a:中央値(範囲)

2)外国人患者: EDI1001試験(外国人データ)

①単回投与¹⁸⁾

外国人の難治性又は進行性の固形腫瘍又はリンパ腫患者に本剤(液剤又はカプセル剤)*0.5~12mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下の表のとおりであった。

* 国内外未承認

単回経口投与時のエルダフィチニブの薬物動態パラメータ

(外国人の難治性又は進行性の固形腫瘍又はリンパ腫患者)

用量(mg)	例数	T _{max} ^a (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{24h} (ng・h/mL)	AUC _{72h} (ng・h/mL)
0.5	3	1.00(0.50~6.00)	24.4±8.11	393±93.4	873±203
2	4	2.50(1.00~4.07)	108±51.5	1757±678	4394±1964 ^b
4	7	1.75(0.95~6.17)	182±77.1	3226±1508	6743±3318 ^c
6	9	2.07(0.52~24.00)	248±103	4239±2138	8361±3250 ^d
9	9	2.07(2.00~6.00)	431±177	7410±3213	17564±9364 ^e
12	7	1.22(0.50~2.00)	745±246	12374±4400	30175±13807

平均値±標準偏差、a:中央値(範囲)、b:n=3、c:n=6、d:n=8、e:n=7

②反復投与¹⁸⁾

外国人の難治性又は進行性の固形腫瘍又はリンパ腫患者に本剤(液剤又はカプセル剤)*0.5~12mgを連日投与したときの薬物動態パラメータは以下の表のとおりであった。

* 国内外未承認

反復経口投与時のエルダフィチニブの薬物動態パラメータ(Cycle 2 Day 1)
(外国人の難治性又は進行性の固形腫瘍又はリンパ腫患者)

用量(mg)	例数	T _{max} ^a (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _τ (ng・h/mL)	C _{min} (ng/mL)
0.5	3	2.27(1.00~4.07)	65.6±22.3	1084±5.22 ^b	44.9±13.9
2	4	2.58(1.92~4.00)	377±247	9283±5090 ^c	263±201
4	5	4.00(2.25~7.00)	675±267	13516±8619 ^b	429±178
6	8	2.55(2.00~8.02)	818±352	13789±7060 ^d	552±344
9	1	3.00	494	—	290
12	3	2.00(1.00~8.25)	3057±1622	64085±43539	2317±1527

平均値±標準偏差、a:中央値(範囲)、b:n=2、c:n=3、d:n=6

(3)中毒域¹⁸⁾

EDI1001試験のPK/PDモデリングにおいて、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、本剤9mg/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%(5.4mg/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が、本剤の重大な副作用として高リン血症が報告されていることから、十分に観察しながら投与する必要がある。

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した*FGFR3*遺伝子変異又は融合遺伝子を有する根治切除不能な尿路上皮癌

6. 用法及び用量

通常、成人にはエルダフィチニブとして1日1回8mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回9mgを経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

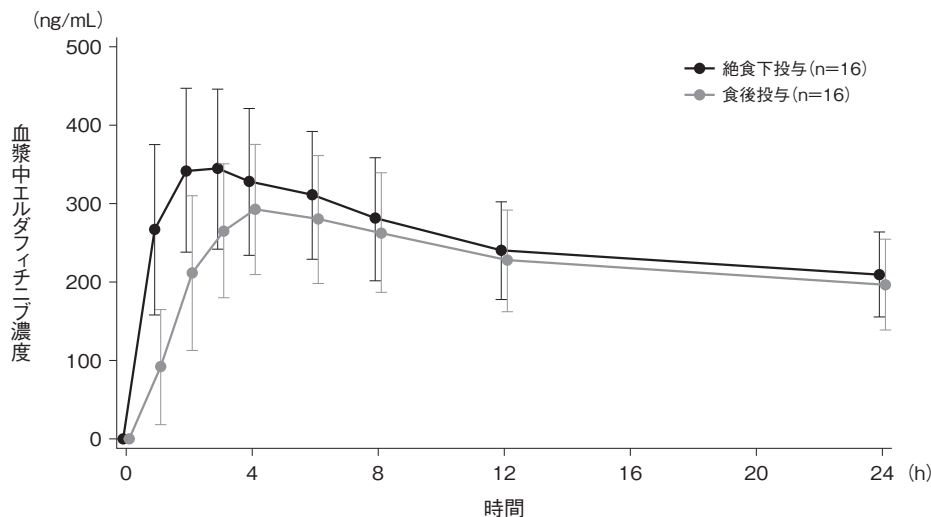
8.2 高リン血症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血清リン濃度を測定し、血清リン濃度の変動に注意すること。[7.3、11.1.2参照]

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響：EDI1006試験(外国人データ)¹⁴⁾

外国人の健康成人16例に本剤9mgをクロスオーバーデザインで2回単回経口投与したとき、絶食下投与(16例)と比較して食後投与(高脂肪食)(16例)では、 T_{max} (中央値)が約1.5時間延長し(絶食下で2.52時間、食後で3.98時間)、 C_{max} (幾何平均値)は14%減少した(絶食下で341ng/mL、食後で294ng/mL)。 $T_{1/2}$ (平均値)は、絶食下で69.5時間、食後で63.3時間であった。 C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何平均比の90%CIは標準的な生物学的同等性の範囲である80~125%の範囲内であり、食事の影響は認められなかった。

エルダフィチニブ9mgを絶食下又は食後に単回経口投与したときの血漿中濃度推移(外国人健康成人)



平均値±標準偏差

2) 併用薬の影響(外国人データ)

「VIII.7. 相互作用」の項参照。

<参考>

「VIII.7. 相互作用」の項に記載されていない薬剤に関する情報

薬剤名等	エルダフィチニブと併用した際の影響
ミダゾラム	健康成人(21例)にミダゾラム(CYP3A基質)2.5mg(本剤投与開始2日前及び13日目に投与)と本剤8mg(1日1回反復投与)を併用投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比はそれぞれ0.863及び0.821であった ²⁰⁾ (外国人データ)。
メホルミン	健康成人(16例)にメホルミン(OCT2基質)1000mg(本剤投与開始1日前及び14日目に投与)と本剤8mg(1日1回反復投与)を併用投与したとき、メホルミン単独投与時に対する本剤併用投与時のメホルミンの C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比はそれぞれ1.09及び1.14であった ²⁰⁾ (外国人データ)。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

ノンコンパートメント解析及び母集団薬物動態解析を用いて行った。
母集団薬物動態解析については、「VII.3.(1)解析方法」の項参照。

(2)吸収速度定数³⁰⁾

(日本人、外国人データ)

最終母集団薬物動態モデルにおいて、エルダフィチニブの錠剤に対するKaの母集団平均値は1.83/hと推定された。

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

(外国人データ)¹⁸⁾

固形癌又はリンパ腫患者におけるエルダフィチニブの見かけの全身クリアランスは0.362L/hであった。

(5)分布容積

(外国人データ)³¹⁾

癌患者におけるエルダフィチニブの V_d/F の平均値(CV%)は28.8L(51.2%)、健康成人では37.4L(33.1%)であった。

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1)解析方法

ラグタイム付き1次吸収項を含む3コンパートメントモデル

(2)パラメータ変動要因

(日本人、外国人データ)³⁰⁾

エルダフィチニブの薬物動態に及ぼす内外因性要因の影響を評価するため、11試験(EDI1001、EDI1002、EDI1003、EDI1005、BLC2001、GAC1001、BLC3001、BLC2002、CAN2002、HCC1001、LUC2001試験)に参加した1145例(男性722例、女性423例、健康成人28例、癌患者1117例)から得られた血漿中エルダフィチニブ濃度及びエルダフィチニブの非結合型濃度データを用いて、非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態解析を実施した。共変量解析により、有意な影響としてクリアランスに対する年齢、バイオアベイラビリティに対する性別及び健康状態(癌患者又は健康成人)が認められたが、曝露量に対するこれらの影響は限定的であった。また共変量探索において、クリアランスに対する性別、健康状態(癌患者又は健康成人)、クレアチニンクリアランス及びeGFRに基づく腎機能障害、肝機能障害、人種、中国人、中国人又は台湾人、日本人、東アジア地域民、CYP2C9代謝活性の違い(正常又はPM)や、バイオアベイラビリティに対する人種、中国人、中国人又は台湾人、日本人、東アジア地域民について検討したが、統計学的に有意な影響は認められなかった。

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した*FGFR3*遺伝子変異又は融合遺伝子を有する根治切除不能な尿路上皮癌

6. 用法及び用量

通常、成人にはエルダフィチニブとして1日1回8mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回9mgを経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

4. 吸収

(外国人データ)¹⁴⁾

エルダフィチニブは高い溶解性、中程度から高度の膜透過性及び消化管内安定性を有するBCSクラスIの薬剤である。外国人健康成人に本剤9mgを絶食時に経口投与したときの T_{max} の中央値は2.52時間(範囲:2.00~5.98時間)であり、経口投与後、ほぼ完全に吸収された。
(「VII.1.(4)食事・併用薬の影響」の項を参照)

5. 分布

(1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>脳内への移行(ラット)³²⁾

雄Sprague-Dawleyラット(3例/時点)にエルダフィチニブを10mg/kgの用量で単回経口投与し、投与後0.5~24時間における血漿中及び組織内エルダフィチニブ濃度をLC-MS/MS法を用いて測定した。脳内エルダフィチニブ濃度は、全ての試料採取時点で定量下限(20ng/g)未満であった。

(2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>胎盤通過性(ラット)³²⁾

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、器官形成期の母動物(各6例/群)にエルダフィチニブを1日1回経口投与し、妊娠17日目の投与後1及び2時間に胎児血漿中エルダフィチニブ濃度を測定した。高用量群(8mg/kg)では、投与後1及び2時間における血漿中濃度はそれぞれ1.34及び2.63ng/mL、中用量群(4mg/kg)における投与後2時間の血漿中濃度は0.545ng/mLであった。中用量群の投与後1時間並びに低用量群(1mg/kg)の投与後1及び2時間では、血漿中エルダフィチニブ濃度は定量下限(0.04ng/mL)未満であった。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>その他組織分布(ラット)³²⁾

雄有色Lister-Hoodedラット(1例/時点)に¹⁴C標識エルダフィチニブを4mg/kgの用量で単回経口投与したときの組織内放射能を、WBAを用いて測定した。放射能濃度は、多くの組織で投与後0.5又は1時間に、水晶体及びぶどう膜では投与後24時間に最高値を示し、多くの組織の放射能濃度は最終試料採取時点である投与後72時間までに定量下限(0.01µg eq/g)付近又は未満となった。放射能の組織内/血液中AUC比は、小腸壁107、ぶどう膜61.6、肝臓55.0、盲腸壁40.6、腎髄質外層36.0、膀胱壁6.4、白色及び有色皮膚各1.9、水晶体1.1などであった。

<参考>血球移行性(*in vitro*)³¹⁾

ヒト血液にエルダフィチニブ15及び750ng/mLを添加したところ、ヒト血液中でエルダフィチニブはほぼ血漿タンパクに結合した。エルダフィチニブの血液/血漿中濃度比は0.6であり、濃度依存性は認められなかった。

(6)血漿蛋白結合率(*in vitro*)³¹⁾

エルダフィチニブのヒト血漿中タンパク結合率は99.7%であり、主にα1-酸性糖タンパク質に結合する。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 (*in vitro*、外国人データ)

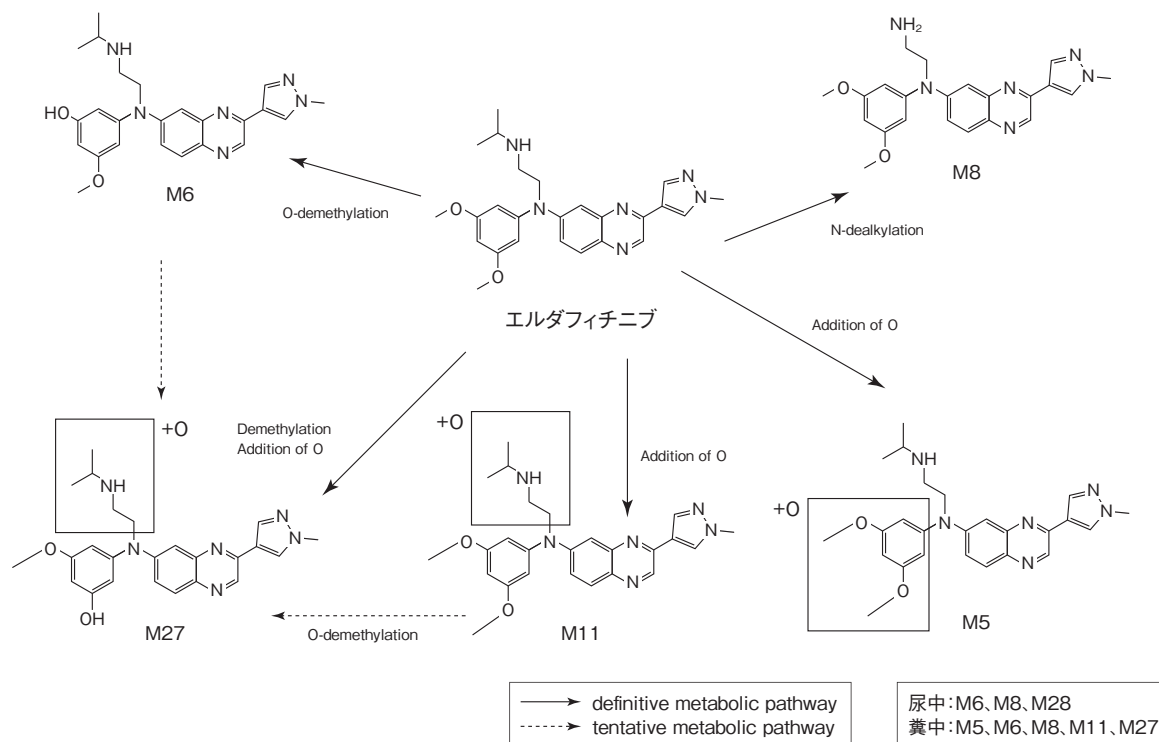
³H標識エルダフィチニブ、ヒト肝ミクロソーム、肝細胞及び遺伝子組換えCYP酵素を用いたフェノタイピング試験により、エルダフィチニブは主にCYP2C9及びCYP3A4により代謝されて主要な代謝物であるO-脱メチル化代謝物M6を生成し、一部CYP3A4により代謝されてN-脱アルキル化代謝物M8を生成すると推定された³³⁾。

(外国人データ)^{13,34)}

外国人の健康成人8例に¹⁴C標識した本剤(液剤)*12mgを単回経口投与したとき、投与13日後までの血漿中において、主に未変化体が検出され、代謝物は認められなかった。

* 国内外未承認

ヒトにおけるエルダフィチニブの推定代謝経路



(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

1)代謝に関与する酵素・寄与率³⁵⁾

<in vitro及び生理学的薬物動態モデルシミュレーションにおける検討>

エルダフィチニブの物理化学的特性、in vitro試験及び臨床試験データを基に構築したPBPKモデルより、エルダフィチニブの代謝におけるCYP2C9及びCYP3A4の寄与率はそれぞれ、39%及び20%と推定された。

2)代謝酵素に対する誘導・阻害作用

<in vitroにおける検討>³⁶⁾

酵素誘導:

ヒトの肝細胞を用いて、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4に対するエルダフィチニブの誘導作用を検討したところ、エルダフィチニブは評価可能であった最高濃度7.5 µmol/LまでCYP1A2及びCYP2B6に対して顕著な誘導作用を示さなかったが、3例中1例のドナー由来の肝細胞において、CYP3A4のmRNAが誘導された。しかし、用量反応関係の直線の傾きが陽性対照(リファンピシン)の2.5%未満であり、エルダフィチニブのCYP3A4の誘導作用は弱く、臨床的に重要ではないと判断された。

酵素阻害:

ヒト肝ミクロソームを用いて、エルダフィチニブのCYP分子種(1A2、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4)に対する可逆的阻害活性及び時間依存的阻害活性を評価したところ、エルダフィチニブは0.021~15 µmol/Lの濃度でCYPに対して可逆的阻害を示さず、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19及びCYP2D6に対して時間依存的阻害作用を示さなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、エルダフィチニブ(0.1~100 µmol/L)のCYP分子種に対する時間依存的阻害活性を、NADPH生成系の存在下及び非存在下で検討したところ、エルダフィチニブは100 µmol/Lの濃度でCYP3A4に対し弱い時間依存的阻害剤であることが示された。さらに、ヒト肝ミクロソームを用いて、エルダフィチニブ(0.3~100 µmol/L)のCYP3A4に対して最大不活性化速度の50%をもたらす K_i 及び K_{inact} の値を算出したところ、ミクロソームタンパク質への非特異的結合率で補正したときのCYP3A4(基質:ミダゾラム)に対するエルダフィチニブ及びエリスロマイシン(陽性対照)の K_{inact}/K_i 比は、それぞれ11.5及び12.7L/min/mmolであったことから、エルダフィチニブのCYP3A4に対する時間依存的阻害作用は、エリスロマイシンと同程度であることが示された。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

エルダフィチニブは主に糞中及び尿中に排泄される。

(外国人データ)^{13,37)}

外国人の健康成人8例に¹⁴C標識した本剤(液剤)*12mg(1.85MBq)を単回経口投与し、糞及び尿中から回収された放射能を評価した。投与後16日までに投与した放射能の平均87.4%が回収され、68.7%が糞中(未変化体として14.1~20.8%)に、18.7%が尿中(未変化体として13.3%)に排泄された。このうち、M6は糞中に投与量の約24%、尿中に約2%が排泄され、M8は糞中に投与量の約3%、尿中に約1%が排泄された。M11、M27及びM28は、それぞれ投与量の2%未満が糞中に排泄された。

* 国内外未承認

8. トランスポーターに関する情報

<in vitro、in vivoにおける検討>³⁸⁾

In vitro試験において、エルダフィチニブはP-gpの基質であるが、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質ではないこと、OATP1B3、OAT1及びOAT3の阻害剤ではないが、P-gp、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、BCRP及びOATP1B1の阻害剤であることが示された。これらのトランスポーターについて、本邦の通知³⁹⁾で推奨されているカットオフ基準に基づき、in vivoでの薬物相互作用の可能性を評価した結果、エルダフィチニブはOCT2及びP-gp(消化管)以外のトランスポーターに対しては、臨床的に重要な薬物相互作用を起こさないと考えられた。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪したFGFR3遺伝子変異又は融合遺伝子を有する根治切除不能な尿路上皮癌

6. 用法及び用量

通常、成人にはエルダフィチニブとして1日1回8mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回9mgを経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害患者(外国人データ)^{16,40)}

軽度(Child-Pugh分類A)、中等度(Child-Pugh分類B)及び重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害患者並びに正常な肝機能を有する健康成人を対象としたEDI1008試験にて、本剤6mgを単回投与したときの薬物動態パラメータは以下の表のとおりであった。重度の肝機能障害患者におけるデータは限られているため統計学的評価は行わなかった。

肝機能正常健康成人及び軽度又は中等度肝機能障害患者にエルダフィチニブ6mgを単回投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比、% [90%CI]
	肝機能正常(対照) n=8	軽度肝機能障害 n=8	
C _{max} (ng/mL)	157	130	83.02[59.91~115.04]
AUC _{last} (ng・h/mL)	11152	9208	82.57[55.27~123.37]
AUC _∞ (ng・h/mL)	11393	9374	82.28[54.98~123.13]
C _{max, free} (ng/mL)	0.71	0.68	96.07[83.43~110.63]
AUC _{last, free} (ng・h/mL)	50.4	48.2	95.56[76.67~119.09]
AUC _{∞, free} (ng・h/mL)	51.5	49.1	95.22[75.85~119.54]
薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比、% [90%CI]
	肝機能正常(対照) n=8	中等度肝機能障害 n=8	
C _{max} (ng/mL)	157	126	80.30[56.72~113.70]
AUC _{last} (ng・h/mL)	11152	9315	83.53[54.45~128.15]
AUC _∞ (ng・h/mL)	11393	9671	84.89[55.24~130.45]
C _{max, free} (ng/mL)	0.71	0.72	100.97[86.87~117.36]
AUC _{last, free} (ng・h/mL)	50.4	53.0	105.03[83.06~132.81]
AUC _{∞, free} (ng・h/mL)	51.5	55.0	106.73[83.75~136.02]

対数変換した薬物動態パラメータを従属変数、共変量である肝機能の重症度(正常、軽度/中等度)、年齢、体重、性別を固定効果とするANOVAモデルで解析(各薬物動態パラメータは対数変換した値を用い、得られた結果を逆変換した)

重度肝機能障害患者2例にエルダフィチニブ6mgを単回投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	患者A	患者B
C _{max} (ng/mL)	59.5	105
AUC _{last} (ng・h/mL)	6144	11650
AUC _∞ (ng・h/mL)	6485	11800
C _{max, free} (ng/mL)	1.19	0.735
AUC _{last, free} (ng・h/mL)	123	81.6
AUC _{∞, free} (ng・h/mL)	130	82.6

(2)腎機能障害患者(外国人データ)¹⁸⁾

腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していないが、本剤(液剤)*12mgを投与したときの尿中排泄は13.3%であった^{13,37)}。

外国人癌患者を対象とした第I相試験(EDI1001試験)の事後的サブグループ解析により、軽度(eGFR: 60~89mL/min/1.73m²、36例)及び中等度(eGFR: 30~59mL/min/1.73m²、2例)の腎機能障害患者と腎機能正常被験者(eGFR: ≥90mL/min/1.73m²、39例)の薬物動態パラメータを比較した結果、本剤(液剤又はカプセル剤)*を単回及び反復投与したときの投与量で正規化した薬物動態パラメータは以下の表のとおりであった。

* 国内外未承認

正常腎機能被験者及び軽度又は中等度腎機能障害患者にエルダフィチニブを単回投与したときの投与量で正規化した薬物動態パラメータ(EDI1001試験:サブグループ解析)

正規化したC _{max}					
	例数	腎機能正常	例数	軽度/中等度腎機能障害	比
1日1回連日投与群	28	405(154)	21	435(198)	1.07
間欠投与群	10	535(207)	17	523(274)	0.98
全患者	38	439(177)	38	475(236)	1.08
正規化したAUC _{72h}					
	例数	腎機能正常	例数	軽度/中等度腎機能障害	比
1日1回連日投与群	21	15129(7444)	13	15163(7375)	1.00
間欠投与群	0	—	0	—	—
全患者	21	15129(7444)	13	15163(7375)	1.00

正常腎機能被験者及び軽度又は中等度腎機能障害患者にエルダフィチニブを反復投与したとき(Cycle 2 Day 1)の投与量で正規化した薬物動態パラメータ(EDI1001試験:サブグループ解析)

正規化したC _{max}					
	例数	腎機能正常	例数	軽度/中等度腎機能障害	比
1日1回連日投与群	17	1391(786)	13	1410(631)	1.01
間欠投与群	8	1048(495)	14	646(302)	0.62
正規化したAUC _{24h}					
	例数	腎機能正常	例数	軽度/中等度腎機能障害	比
1日1回連日投与群	13	28814(19815)	8	30005(14240)	1.04
間欠投与群	5	18954(10801)	10	10420(2906)	0.55
正規化したC _{min}					
	例数	腎機能正常	例数	軽度/中等度腎機能障害	比
1日1回連日投与群	17	958(680)	13	909(524)	0.95
間欠投与群	8	339(284)	14	213(156)	0.63

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪したFGFR3遺伝子変異又は融合遺伝子を有する根治切除不能な尿路上皮癌

6. 用法及び用量

通常、成人にはエルダフィチニブとして1日1回8mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回9mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(3) CYP2C9遺伝子多型

1) 健康成人を対象とした試験での検討: EDI1007試験(外国人データ)^{15,41)}

CYP2C9野生型遺伝子(CYP2C9*1/*1)を有する被験者とCYP2C9変異型遺伝子(CYP2C9*1/*2又はCYP2C9*1/*3)を有する被験者で、CYP2C9の遺伝子多型がエルダフィチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討したところ、本剤4mgを単回投与したときの曝露量(C_{max}、AUC_{168h}、AUC_{last}及びAUC_∞)は両被験者で同程度であった。

エルダフィチニブ4mg単回投与時のCYP2C9遺伝子型別薬物動態パラメータ

エルダフィチニブの薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比、% [90%CI]
	CYP2C9*1/*1(対照) n=12	CYP2C9*1/*2+*1/*3 n=7	
C _{max} (ng/mL)	134	136	101.32[79.67~128.86]
AUC _{168h} (ng・h/mL)	7730	7483	96.81[75.26~124.52]
AUC _{last} (ng・h/mL)	8885	8333	93.79[70.24~125.22]
AUC _∞ (ng・h/mL)	9128	8646	94.71[71.89~124.79]

遺伝子型を固定効果として含む混合効果モデルに基づく

2) 母集団薬物動態解析(外国人データ)³⁵⁾

EDI1007試験で除外対象であった遺伝子変異(CYP2C9*2/*2、CYP2C9*2/*3及びCYP2C9*3/*3)についてPBPKシミュレーションを行った結果、CYP2C9*2/*2及びCYP2C9*2/*3を有する集団ではCYP2C9野生型遺伝子を有する集団に比べ、臨床的に意味のあるエルダフィチニブの曝露量の変化は認められなかったが、CYP2C9*3/*3を有する集団ではエルダフィチニブの曝露量が約1.5倍増加すると予測された。

CYP2C9の代謝能の低い被験者にエルダフィチニブ9mgを単回投与したときの薬物動態パラメータの予測値(中央値)

CYP2C9遺伝子型	シミュレーション結果(n=100)			
	C _{max} (ng/mL)	AUC _c (ng・h/mL)	C _{max} 比 [※]	AUC比 [※]
*1/*1	1159	25481		
*2/*2	1322	29164	1.14	1.14
*2/*3	1446	32014	1.25	1.26
*3/*3	1699	38439	1.47	1.51

※野生型(*1/*1)に対する比

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

(解説)

本剤は、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があるため、専門の医療施設及び医師の管理下で、観察を十分行い投与すること。

また、本剤の投与開始に先立ち、添付文書情報等により患者又はその家族に本剤のリスクベネフィットを十分に説明し、同意を得た上で投与を開始すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の投与により過敏症を起こす可能性があるため、投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 網膜剥離及び角膜障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に眼科検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[7.3、11.1.1参照]

8.2 高リン血症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血清リン濃度を測定し、血清リン濃度の変動に注意すること。[7.3、11.1.2参照]

8.3 急性腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

(解説)

8.1 臨床試験の結果に基づき、網膜剥離及び角膜障害が報告されていることから、定期的な眼科検査や臨床症状の十分な観察、異常が認められた場合の適切な処置を促すために設定した。なお、網膜剥離及び角膜障害の報告については、「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状11.1.1」の項を参照のこと。

- 8.2 臨床試験の結果に基づき、血清リン濃度の上昇が報告されていることから、投与中の定期的な測定を促すために設定した。なお、高リン血症の報告については、「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状11.1.2」の項を参照のこと。
- 8.3 臨床試験の結果に基づき、急性腎障害が報告されていることから、定期的な腎機能検査や臨床症状の十分な観察を促すために設定した。なお、急性腎障害の報告については、「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状11.1.5」の項を参照のこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[9.5参照]

(解説)

9.4.1 臨床試験において本剤の妊婦における使用経験がなく、安全性が確立できていないことから、「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」⁴²⁾に基づき設定した。(「VIII.6.(5)妊婦」の項参照)

9.4.2 本剤による精液を介した催奇形性を否定することができないことから、「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」⁴²⁾に基づき設定した。(「VIII.6.(5)妊婦」の項参照)

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で胚・胎児死亡、着床後胚損失率高値及び催奇形性(四肢の欠損、主要血管の形態異常、骨格異常等)が報告されている。[9.4.1、9.4.2参照]

(解説)

臨床試験において本剤の妊婦における使用経験がなく、安全性が確立できていない。動物実験(ラット)において、臨床曝露量未満に相当する用量で胚・胎児死亡、着床後胚損失率高値及び催奇形性が報告されていることから設定した。(「VIII.6.(4)生殖能を有する者」、「IX.2.(5)2)胚・胎児発生に関する試験(ラット)」の項参照)

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2参照]

(解説)

動物及びヒトにおける乳汁中への移行については不明であり、本剤が乳汁排泄される可能性が否定できないため設定した。「VIII.12.(2)非臨床試験に基づく情報」の項参照)

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

臨床試験において本剤の小児における使用経験がなく、安全性が確立できていないため設定した。

(8)高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主にCYP2C9及びCYP3A4により代謝される。また、本剤はP-gpを阻害する。

(解説)

本剤の代謝には、主として薬物代謝酵素CYP2C9及びCYP3A4が関与している。また臨床薬理試験の結果から、CYP2C9、CYP3A4及びP-gpを介した相互作用が認められており、これらの代謝酵素に影響を与える薬剤と併用した場合、本剤の作用に影響する可能性がある。

副作用の発現や効果減弱の危険性を回避するため、服用している薬剤について、すべて担当医に伝えるよう指導すること。また、本剤服用中に新たに服用する薬剤について、事前に担当医に相談するよう指導すること。

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した*FGFR3*遺伝子変異又は融合遺伝子を有する根治切除不能な尿路上皮癌

6. 用法及び用量

通常、成人にはエルダフィチニブとして1日1回8mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回9mgを経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール、ケトコナゾール、クラリスロマイシン等 [16.7.1参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度のCYP2C9阻害剤 フルコナゾール、アミオダロン、ミコナゾール等 [16.7.2参照]		これらの薬剤がCYP2C9を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 カルバマゼピン、フェニトイン、フェンバルピタール等 [16.7.3参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、他の薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
強い又は中程度のCYP2C9誘導剤 エンザルタミド、リファンピシン等 [16.7.3参照]		これらの薬剤がCYP2C9を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
P-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン、ダビガトランエテキシラート、エドキサバン等 [16.7.4参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

(解説)

<強いCYP3A阻害剤及び強い又は中程度のCYP2C9阻害剤>

本剤は主にCYP3A4及びCYP2C9によって代謝されるため、強いCYP3A阻害剤、若しくは強い又は中程度のCYP2C9阻害剤と併用することで本剤の曝露量が多くなり、本剤の副作用が増強されるおそれがある。したがって、本剤との併用が必要な場合、CYP3A阻害作用及びCYP2C9阻害作用がない又は弱い薬剤に代替すること。やむを得ず併用する場合は、本剤の推奨用法・用量の規定に従って減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。

・強いCYP3A阻害剤

健康成人(17例)にイトラコナゾール200mg(1~11日目に1日1回反復投与)と本剤4mg(5日目に投与)を併用投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のエルダフィチニブのC_{max}及びAUC_∞の幾何平均値の比はそれぞれ1.05及び1.34であった^{15,43}。(外国人データ)

・強い又は中程度のCYP2C9阻害剤

健康成人(16例)にフルコナゾール400mg(1~11日目に1日1回反復投与)と本剤4mg(5日目に投与)を併用投与したとき、本剤単独投与時に対するフルコナゾール併用投与時のエルダフィチニブのC_{max}及びAUC_∞の幾何平均値の比はそれぞれ1.21及び1.48であった^{15,43}。(外国人データ)

<強い又は中程度のCYP3A誘導剤及び強い又は中程度のCYP2C9誘導剤>

本剤は主にCYP3A4及びCYP2C9によって代謝されるため、強い又は中程度のCYP3A誘導剤、若しくは強い又は中程度のCYP2C9誘導剤と併用することで、本剤の有効性が減弱するおそれがある。したがって、CYP3A誘導作用又はCYP2C9誘導作用を持つ薬剤との併用は可能な限り避け、他の薬剤への代替を考慮すること。本剤とCYP3A誘導剤又はCYP2C9誘導剤を併用する場合は、本剤の推奨用法・用量の規定に従って、本剤の投与量を9mg/日を超えない範囲で増量することが推奨される。

・強い又は中程度のCYP3A誘導剤

健康成人(13例)にカルバマゼピン100～300mg(15～17日目に100mg、18～20日目に200mg、21～35日目に300mgを1日1回反復投与)と本剤12mg(1及び28日目に投与)を併用投与したとき、本剤単独投与時に対するカルバマゼピン併用投与時のエルダフィチニブの C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比はそれぞれ0.654及び0.377であった¹⁷⁾。(外国人データ)

<P-gpの基質となる薬剤>

*In vitro*試験により、本剤はP-gp阻害剤であることが示されており³⁸⁾、P-gpの基質となる薬剤と併用することで、これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがある。したがって、本剤と併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。

なお、PBPKモデルに基づいたシミュレーションにおいて、ジゴキシン単独投与時と比較して本剤併用時にジゴキシンの曝露量が上昇する可能性が示唆された⁴⁴⁾。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 網膜剥離(12.6%)、角膜障害(5.2%)

網脈絡膜症、網膜剥離、角膜炎等があらわれることがある。霧視、飛蚊症、視野欠損、光視症、視力低下等が認められた場合には、眼科検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[7.3、8.1参照]

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した*FGFR3*遺伝子変異又は融合遺伝子を有する根治切除不能な尿路上皮癌

6. 用法及び用量

通常、成人にはエルダフィチニブとして1日1回8mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回9mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(解説)

発現頻度は化学療法歴のある*FGFR*遺伝子異常を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(BLC3001試験)のコホート1^{3,4)}の135例で発現した副作用に基づき記載した。

本剤の臨床試験で網膜剥離及び角膜障害が報告されており、十分な観察及び適切な処置を促すために設定した。網膜剥離は*FGFR*阻害剤のクラスエフェクトと考えられており、MEK阻害剤の使用に伴う網膜症と臨床的及び形態学的所見が類似していることから、MAPK経路阻害が発現機序に関与すると考えられる⁴⁵⁾。

BLC3001試験コホート1において、網膜剥離を含む網膜障害の発現割合は本剤投与群(135例)で12.6%(17例)で、内訳は網脈絡膜症が5.9%(8例)、網膜色素上皮剥離が5.2%(7例)、網膜下液が3.0%(4例)、黄斑剥離及び網膜症が各1.5%(2例)、黄斑網膜色素上皮剥離が0.7%(1例)であった。重篤例は1.5%(2例)、Grade3は2.2%(3例)認められ、Grade4以上の発現は認められなかった。角膜障害の発現割合は5.2%(7例)で、内訳は角膜炎が4.4%(6例)、潰瘍性角膜炎が0.7%(1例)であった。Grade3は0.7%(1例)認められ、重篤例及びGrade4以上の発現は認められなかった。

本剤投与中は視覚症状の発現に注意し、症状が認められた場合には、眼科検査を実施するとともに、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。(「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由」の項参照)

眼障害に対する休薬、減量及び中止基準

程度 ^{注)}	処置
Grade1	<ul style="list-style-type: none">眼科検査の結果、角膜炎又は網膜異常と診断された場合は、回復するまで休薬する。休薬後4週間以内に回復した場合、1段階減量して投与を再開できる。休薬後4週間以内に回復しなかった場合は、患者のリスクベネフィットを考慮して、投与再開の可否を判断する。再開後1ヵ月間は1～2週間毎に再発の有無を確認する。再発が認められない場合、増量を検討する。眼科検査の結果、角膜又は網膜の病変が認められなかった場合は、投与を継続できる。
Grade2	Grade1以下に回復するまで休薬する。休薬後4週間以内に回復した場合、1段階減量して投与を再開できる。休薬後4週間以内に回復しなかった場合は、患者のリスクベネフィットを考慮して、投与再開の可否を判断する。再開後1ヵ月間は1～2週間毎に再発の有無を確認する。
Grade3	Grade1以下に回復するまで休薬する。休薬後4週間以内に回復した場合、2段階減量して投与を再開できる。休薬後4週間以内に回復しなかった場合は、患者のリスクベネフィットを考慮して、投与再開の可否を判断する。再開後1ヵ月間は1～2週間毎に再発の有無を確認する。再開後に再発が認められた場合は、投与中止を検討する。
Grade4	投与を中止する。

注)GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

11.1 重大な副作用

11.1.2 高リン血症(78.5%)

[7.3、8.2参照]

(解説)

発現頻度は化学療法歴のある*FGFR*遺伝子異常を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(BLC3001試験)のコホート1^{3,4)}の135例で発現した副作用に基づき記載した。

本剤の臨床試験で高リン血症が報告されており、十分な観察及び適切な処置を促すために設定した。高リン血症は、本剤を含む*FGFR*阻害剤の作用機序から予測される一過性の臨床検査値異常である。

BLC3001試験コホート1において、高リン血症の発現割合は本剤投与群(135例)で78.5%(106例)で、内訳は高リン血症が78.5%(106例)、血中リン増加が1.5%(2例)であった。Grade3は4.4%(6例)、Grade4は0.7%(1例)認められた。

高リン血症は、用量調節及びリン吸着剤の投与などにより管理可能である。本剤投与により高リン血症が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。(「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由」の項参照)

高リン血症に対する休薬、減量及び中止基準

程度 ^{注)}	処置
血清リン濃度 5.5mg/dL以上7.0mg/dL未満	リン制限食を開始する。
血清リン濃度 7.0mg/dL以上9.0mg/dL未満	<ul style="list-style-type: none"> リン制限食に加え、血清リン濃度が7.0mg/dL未満になるまで、高リン血症治療剤を投与する。 高リン血症治療剤による治療を行っても血清リン濃度7.0mg/dL以上が2ヵ月間にわたって継続する場合は、1段階減量する。
血清リン濃度 9.0mg/dL以上10.0mg/dL以下	<ul style="list-style-type: none"> 血清リン濃度が7.0mg/dL未満に改善するまで休薬し、リン制限食に加え、高リン血症治療剤を投与する。 休薬後、7.0mg/dL未満に改善した場合は、休薬前の用量で投与を再開できる。ただし、休薬後に血清リン濃度9.0mg/dL以上が1ヵ月間にわたって継続し、その後7.0mg/dL未満に改善した場合は、1段階減量して投与を再開する。
血清リン濃度 10.0mg/dL超	<ul style="list-style-type: none"> 血清リン濃度が7.0mg/dL未満に改善するまで休薬し、リン制限食に加え、高リン血症治療剤を投与する。 休薬後、7.0mg/dL未満に改善した場合は、1段階減量して投与を再開できる。 血清リン濃度10.0mg/dL超が2週間以上継続する場合は、投与を中止する。
高リン血症による腎機能障害又はGrade3以上の低カルシウム血症	投与を中止する。

注)GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

11.1 重大な副作用

11.1.3 重度の爪障害

爪甲剥離症(23.0%)、爪囲炎(11.9%)、爪ジストロフィー(8.1%)等の重度の爪障害があらわれることがある。[7.3参照]

(解説)

発現頻度は化学療法歴のある*FGFR*遺伝子異常を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(BLC3001試験)のコホート1^{3,4)}の135例で発現した副作用に基づき記載した。

本剤の臨床試験で重度の爪障害が報告されており、十分な観察及び適切な処置を促すために設定した。爪障害は*FGFR*阻害剤で共通にみられる副作用である。本剤投与により爪障害が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。

爪障害に対する休薬、減量及び中止基準

程度 ^{注)}	処置
Grade2	<ul style="list-style-type: none"> 爪囲炎の場合、投与を継続し、2週間以内にGrade1以下に回復しなければ休薬を検討する。休薬した場合は、Grade1以下又はベースラインまで回復後、休薬前の用量又は1段階減量して投与を再開できる。 爪変色、爪甲脱落、爪線状隆起、爪甲剥離症及び爪ジストロフィーの場合、休薬を検討する。休薬した場合は、初回の発現であり、2週間以内にGrade1以下又はベースラインまで回復した場合、休薬前の用量で投与を再開できる。2回目以降の発現又は2週間以内にGrade1以下若しくはベースラインまで回復しなかった場合は、回復後、1段階減量して投与を再開できる。
Grade3	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。
Grade4	投与を中止する。

注)GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

11.1 重大な副作用

11.1.4 手足症候群(30.4%)

(解説)

発現頻度は化学療法歴のある*FGFR*遺伝子異常を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(BLC3001試験)のコホート1^{3,4)}の135例で発現した副作用に基づき記載した。

本剤の臨床試験で手足症候群が報告されており、十分な観察及び適切な処置を促すために設定した。皮膚障害は*FGFR*阻害剤で共通にみられる副作用である。

BLC3001試験コホート1において、手足症候群の発現割合は本剤投与群(135例)で30.4%(41例)で、内訳は手掌・足底発赤知覚不全症候群が30.4%(41例)であった。Grade3は9.6%(13例)認められ、重篤例及びGrade4以上の発現は認められなかった。

本剤投与中は、皮膚障害の発現に注意し、症状が認められた場合には、休薬・減量・中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.5 急性腎障害(3.0%)

[8.3参照]

(解説)

発現頻度は化学療法歴のある*FGFR*遺伝子異常を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(BLC3001試験)のコホート1^{3,4)}の135例で発現した副作用に基づき記載した。

本剤の臨床試験で急性腎障害が報告されており、十分な観察及び適切な処置を促すために設定した。

本剤投与中は定期的に腎機能検査を行い、急性腎障害が発現した場合には、休薬・減量・中止するなど適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	20%以上	20%未満5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症			結膜炎	
血液及びリンパ系障害		貧血		
内分泌障害			副甲状腺機能亢進症	
代謝及び栄養障害	食欲減退	低ナトリウム血症	高カルシウム血症	
神経系障害	味覚不全			
眼障害		ドライアイ、霧視、流涙増加、眼球乾燥症	視力低下、視力障害、眼瞼炎、白内障	
血管障害			血管石灰化	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血	鼻乾燥	
肝胆道系障害			肝細胞融解、高ビリルビン血症、肝機能異常	
胃腸障害	下痢(54.8%)、口内炎(45.9%)、口内乾燥	悪心、便秘、嘔吐、口腔内潰瘍形成	腹痛、消化不良	
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症、皮膚乾燥、爪甲脱落症	爪変色、爪の障害	発疹、爪線状隆起、湿疹、乾皮症、そう痒症、皮膚亀裂、爪痛、爪破損、皮膚剥脱、皮膚病変、皮膚毒性、過角化、爪の不快感、皮膚萎縮	手掌紅斑、爪床出血
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、無力症	粘膜乾燥	
臨床検査	ALT増加	AST増加、体重減少	血中クレアチニン増加	

(解説)

発現頻度は化学療法歴のある*FGFR*遺伝子異常を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(BLC3001試験)のコホート1^{3,4)}の135例で発現した副作用に基づき記載し、BLC3001試験コホート1以外で認められた副作用は「頻度不明」とした。

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した*FGFR3*遺伝子変異又は融合遺伝子を有する根治切除不能な尿路上皮癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

5.2 PD-1/PD-L1阻害剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

◆副作用及び臨床検査値異常発現頻度一覧

安全性評価に用いた国際共同第Ⅲ相試験(BLC3001試験)の概要

コホート	対象患者
コホート1	PD-1/PD-L1阻害剤を含む治療歴のある <i>FGFR</i> 遺伝子異常を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者
コホート2	PD-1/PD-L1阻害剤を含む治療歴のない <i>FGFR</i> 遺伝子異常を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者

コホート1/コホート2併合(本剤群): BLC3001試験コホート1及び2の本剤投与例の併合データ

試験名	BLC3001試験	
	コホート1/コホート2併合 (本剤群)	コホート1 (本剤群)
安全性解析対象症例数	308	135
副作用発現症例数(%)	300(97.4%)	131(97.0%)

副作用の種類	発現例数(%)	
	コホート1/コホート2併合 (本剤群)	コホート1 (本剤群)
胃腸障害	263(85.4)	117(86.7)
下痢	151(49.0)	74(54.8)
口内炎	140(45.5)	62(45.9)
口内乾燥	113(36.7)	52(38.5)
悪心	35(11.4)	14(10.4)
便秘	29(9.4)	12(8.9)
嘔吐	24(7.8)	9(6.7)
腹痛	16(5.2)	5(3.7)
消化不良	13(4.2)	5(3.7)
口腔内潰瘍形成	11(3.6)	7(5.2)
上腹部痛	8(2.6)	1(0.7)
胃食道逆流性疾患	7(2.3)	5(3.7)
口角口唇炎	6(1.9)	5(3.7)
アフタ性潰瘍	5(1.6)	1(0.7)
嚥下障害	5(1.6)	3(2.2)
口唇炎	3(1.0)	3(2.2)
痔核	3(1.0)	1(0.7)
胃炎	3(1.0)	1(0.7)
大腸炎	3(1.0)	1(0.7)
唾液欠乏	3(1.0)	0
歯肉痛	2(0.6)	0
口腔内痛	2(0.6)	0
舌炎	2(0.6)	0
口唇乾燥	2(0.6)	0
肛門の炎症	2(0.6)	0
嚥下痛	2(0.6)	1(0.7)

副作用の種類	発現例数(%)	
	コホート1/コホート2併合 (本剤群)	コホート1 (本剤群)
口唇のひび割れ	1(0.3)	0
歯痛	1(0.3)	0
裂肛	1(0.3)	0
口腔灼熱感症候群	1(0.3)	0
歯肉出血	1(0.3)	1(0.7)
腸閉塞	1(0.3)	0
口腔知覚不全	1(0.3)	0
腹部不快感	1(0.3)	0
十二指腸潰瘍	1(0.3)	0
出血性十二指腸潰瘍	1(0.3)	0
細菌叢異常	1(0.3)	0
腸炎	1(0.3)	1(0.7)
心窩部不快感	1(0.3)	1(0.7)
びらん性食道炎	1(0.3)	0
鼓腸	1(0.3)	0
胃腸出血	1(0.3)	0
胃腸の炎症	1(0.3)	0
歯肉萎縮	1(0.3)	0
血便排泄	1(0.3)	0
イレウス	1(0.3)	0
大腸穿孔	1(0.3)	0
口唇出血	1(0.3)	0
下部消化管出血	1(0.3)	0
口腔障害	1(0.3)	0
舌苔	1(0.3)	1(0.7)
舌浮腫	1(0.3)	0
代謝および栄養障害	248(80.5)	112(83.0)
高リン血症	232(75.3)	106(78.5)
食欲減退	67(21.8)	28(20.7)
低ナトリウム血症	21(6.8)	8(5.9)
細胞死	7(2.3)	2(1.5)
低マグネシウム血症	6(1.9)	4(3.0)
高カルシウム血症	6(1.9)	4(3.0)
高カリウム血症	6(1.9)	3(2.2)
低リン血症	4(1.3)	2(1.5)
脱水	3(1.0)	2(1.5)
低カリウム血症	3(1.0)	1(0.7)
高トリグリセリド血症	3(1.0)	1(0.7)
低クロール血症	3(1.0)	1(0.7)

副作用の種類	発現例数(%)	
	コホート1/コホート2併合 (本剤群)	コホート1 (本剤群)
高クレアチニン血症	2(0.6)	1(0.7)
栄養障害	2(0.6)	2(1.5)
高アマラーゼ血症	1(0.3)	1(0.7)
低アルブミン血症	1(0.3)	0
低カルシウム血症	1(0.3)	0
アシドーシス	1(0.3)	0
悪液質	1(0.3)	0
高アルブミン血症	1(0.3)	1(0.7)
高マグネシウム血症	1(0.3)	0
高尿酸血症	1(0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	223(72.4)	101(74.8)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	79(25.6)	41(30.4)
皮膚乾燥	73(23.7)	30(22.2)
爪甲剥離症	72(23.4)	31(23.0)
脱毛症	58(18.8)	32(23.7)
爪変色	51(16.6)	24(17.8)
爪甲脱落症	42(13.6)	27(20.0)
爪ジストロフィー	30(9.7)	11(8.1)
爪の障害	29(9.4)	18(13.3)
爪毒性	13(4.2)	6(4.4)
乾皮症	12(3.9)	3(2.2)
発疹	11(3.6)	6(4.4)
過角化	10(3.2)	1(0.7)
爪痛	9(2.9)	2(1.5)
そう痒症	9(2.9)	2(1.5)
皮膚亀裂	8(2.6)	2(1.5)
紅斑	7(2.3)	2(1.5)
爪線状隆起	7(2.3)	6(4.4)
皮膚剥脱	7(2.3)	2(1.5)
湿疹	6(1.9)	4(3.0)
皮膚病変	5(1.6)	2(1.5)
皮膚炎	5(1.6)	2(1.5)
皮膚疼痛	3(1.0)	0
皮膚毒性	3(1.0)	2(1.5)
皮膚潰瘍	3(1.0)	3(2.2)
爪破損	2(0.6)	2(1.5)
水疱	2(0.6)	0
指尖皮膚炎	2(0.6)	1(0.7)
皮膚萎縮	2(0.6)	1(0.7)

副作用の種類	発現例数(%)	
	コホート1/コホート2併合 (本剤群)	コホート1 (本剤群)
毛髪変色	1(0.3)	0
手掌紅斑	1(0.3)	0
掌蹠角皮症	1(0.3)	0
尋常性白斑	1(0.3)	1(0.7)
血管皮膚炎	1(0.3)	0
褥瘡性潰瘍	1(0.3)	0
皮膚嚢腫	1(0.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	1(0.3)	1(0.7)
水疱性皮膚炎	1(0.3)	0
過剰肉芽組織	1(0.3)	1(0.7)
指紋消失	1(0.3)	0
手皮膚炎	1(0.3)	0
男性型多毛症	1(0.3)	0
多毛症	1(0.3)	1(0.7)
睫毛眉毛脱落症	1(0.3)	0
爪床出血	1(0.3)	0
爪床障害	1(0.3)	0
爪の不快感	1(0.3)	1(0.7)
足底紅斑	1(0.3)	0
斑状丘疹状皮疹	1(0.3)	1(0.7)
皮膚脆弱性	1(0.3)	0
皮膚刺激	1(0.3)	1(0.7)
皮膚のべとつき感	1(0.3)	0
黄色爪症候群	1(0.3)	0
眼障害	143(46.4)	64(47.4)
ドライアイ	42(13.6)	22(16.3)
流涙増加	24(7.8)	9(6.7)
霧視	21(6.8)	11(8.1)
網脈絡膜症	20(6.5)	8(5.9)
網膜色素上皮剥離	16(5.2)	7(5.2)
眼球乾燥症	16(5.2)	7(5.2)
視力障害	11(3.6)	4(3.0)
視力低下	11(3.6)	6(4.4)
角膜炎	10(3.2)	6(4.4)
眼瞼炎	8(2.6)	4(3.0)
網膜下液	7(2.3)	4(3.0)
網膜症	6(1.9)	2(1.5)
眼毒性	6(1.9)	3(2.2)
白内障	5(1.6)	2(1.5)

副作用の種類	発現例数(%)	
	コホート1/コホート2併合 (本剤群)	コホート1 (本剤群)
網膜剥離	4(1.3)	0
点状角膜炎	4(1.3)	1(0.7)
漿液性網膜剥離	3(1.0)	0
結膜充血	3(1.0)	2(1.5)
眼刺激	3(1.0)	2(1.5)
眼そう痒症	3(1.0)	2(1.5)
角膜障害	3(1.0)	2(1.5)
視野欠損	3(1.0)	2(1.5)
眼痛	2(0.6)	2(1.5)
眼充血	2(0.6)	1(0.7)
黄斑網膜色素上皮剥離	2(0.6)	1(0.7)
眼瞼紅斑	2(0.6)	1(0.7)
眼脂	2(0.6)	1(0.7)
黄斑剥離	2(0.6)	2(1.5)
潰瘍性角膜炎	1(0.3)	1(0.7)
黄斑症	1(0.3)	0
角膜症	1(0.3)	1(0.7)
硝子体剥離	1(0.3)	0
硝子体浮遊物	1(0.3)	1(0.7)
眼精疲労	1(0.3)	0
結膜出血	1(0.3)	0
複視	1(0.3)	0
上強膜炎	1(0.3)	0
光輪視	1(0.3)	0
変視症	1(0.3)	0
片側失明	1(0.3)	0
結膜刺激	1(0.3)	0
アレルギー性結膜炎	1(0.3)	0
角膜刺激	1(0.3)	1(0.7)
角膜白斑	1(0.3)	0
眼球陥入	1(0.3)	1(0.7)
眼の障害	1(0.3)	1(0.7)
眼球浮腫	1(0.3)	0
眼瞼機能障害	1(0.3)	0
眼瞼縁痂皮	1(0.3)	1(0.7)
眼瞼下垂	1(0.3)	1(0.7)
緑内障	1(0.3)	0
黄斑変性	1(0.3)	1(0.7)
黄斑色素沈着	1(0.3)	0

副作用の種類	発現例数(%)	
	コホート1/コホート2併合 (本剤群)	コホート1 (本剤群)
非感染性結膜炎	1(0.3)	0
視神経乳頭浮腫	1(0.3)	0
眼窩周囲の炎症	1(0.3)	1(0.7)
網膜変性	1(0.3)	0
網膜肥厚	1(0.3)	0
網膜下高反射滲出液	1(0.3)	0
睫毛乱生	1(0.3)	1(0.7)
長睫毛症	1(0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	104(33.8)	43(31.9)
無力症	46(14.9)	11(8.1)
疲労	36(11.7)	18(13.3)
乾燥症	11(3.6)	4(3.0)
粘膜の炎症	10(3.2)	6(4.4)
発熱	4(1.3)	3(2.2)
末梢性浮腫	3(1.0)	1(0.7)
全身健康状態悪化	3(1.0)	0
粘膜乾燥	2(0.6)	1(0.7)
顔面腫脹	2(0.6)	1(0.7)
嚢胞	1(0.3)	0
倦怠感	1(0.3)	0
胸痛	1(0.3)	1(0.7)
異形成	1(0.3)	0
冷感	1(0.3)	0
異常高熱	1(0.3)	1(0.7)
炎症	1(0.3)	0
限局性浮腫	1(0.3)	0
非心臓性胸痛	1(0.3)	1(0.7)
突然死	1(0.3)	1(0.7)
恥骨上痛	1(0.3)	0
神経系障害	98(31.8)	41(30.4)
味覚不全	75(24.4)	34(25.2)
味覚障害	10(3.2)	4(3.0)
末梢性感覚ニューロパチー	8(2.6)	4(3.0)
味覚消失	6(1.9)	2(1.5)
浮動性めまい	3(1.0)	2(1.5)
頭痛	2(0.6)	1(0.7)
異常感覚	2(0.6)	0
多発ニューロパチー	2(0.6)	2(1.5)
錯感覚	1(0.3)	0

副作用の種類	発現例数(%)	
	コホート1/コホート2併合 (本剤群)	コホート1 (本剤群)
神経毒性	1 (0.3)	0
異痛症	1 (0.3)	0
健忘	1 (0.3)	0
無嗅覚	1 (0.3)	0
認知障害	1 (0.3)	0
下肢静止不能症候群	1 (0.3)	1 (0.7)
失神	1 (0.3)	0
臨床検査	97 (31.5)	48 (35.6)
ALT増加	52 (16.9)	29 (21.5)
AST増加	44 (14.3)	25 (18.5)
体重減少	32 (10.4)	14 (10.4)
血中ALP増加	18 (5.8)	10 (7.4)
血中クレアチニン増加	14 (4.5)	6 (4.4)
GGT増加	7 (2.3)	3 (2.2)
血中副甲状腺ホルモン増加	6 (1.9)	2 (1.5)
血中リン増加	3 (1.0)	2 (1.5)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (0.6)	1 (0.7)
眼科検査異常	2 (0.6)	1 (0.7)
血中クレアチン増加	1 (0.3)	1 (0.7)
心電図T波逆転	1 (0.3)	0
国際標準比増加	1 (0.3)	0
網膜機能検査異常	1 (0.3)	1 (0.7)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	74 (24.0)	36 (26.7)
爪囲炎	27 (8.8)	16 (11.9)
結膜炎	23 (7.5)	6 (4.4)
爪感染	9 (2.9)	7 (5.2)
歯肉炎	3 (1.0)	2 (1.5)
皮膚感染	3 (1.0)	1 (0.7)
尿路感染	3 (1.0)	0
爪真菌症	2 (0.6)	0
口腔カンジダ症	2 (0.6)	1 (0.7)
限局性感染	2 (0.6)	1 (0.7)
口腔真菌感染	2 (0.6)	2 (1.5)
毛包炎	1 (0.3)	0
膿疱性皮疹	1 (0.3)	0
鼻炎	1 (0.3)	0
カンジダ感染	1 (0.3)	0
脈絡網膜炎	1 (0.3)	0

副作用の種類	発現例数(%)	
	コホート1/コホート2併合 (本剤群)	コホート1 (本剤群)
膀胱炎	1 (0.3)	0
爪床感染	1 (0.3)	0
食道カンジダ症	1 (0.3)	1 (0.7)
口腔感染	1 (0.3)	0
中咽頭カンジダ症	1 (0.3)	0
咽頭炎	1 (0.3)	0
肺炎	1 (0.3)	0
歯髄炎	1 (0.3)	0
軟部組織感染	1 (0.3)	1 (0.7)
股部白癬	1 (0.3)	1 (0.7)
歯膿瘍	1 (0.3)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	61 (19.8)	21 (15.6)
鼻出血	25 (8.1)	12 (8.9)
鼻乾燥	14 (4.5)	5 (3.7)
咽頭の炎症	6 (1.9)	2 (1.5)
鼻閉	5 (1.6)	3 (2.2)
口腔咽頭痛	4 (1.3)	1 (0.7)
発声障害	4 (1.3)	2 (1.5)
呼吸困難	4 (1.3)	2 (1.5)
咽喉乾燥	4 (1.3)	0
鼻の炎症	3 (1.0)	2 (1.5)
鼻痂皮	3 (1.0)	1 (0.7)
咳嗽	1 (0.3)	0
気胸	1 (0.3)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	0
萎縮性鼻炎	1 (0.3)	0
無気肺	1 (0.3)	0
しゃっくり	1 (0.3)	0
上気道分泌増加	1 (0.3)	0
喉頭不快感	1 (0.3)	0
咽喉刺激感	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	48 (15.6)	20 (14.8)
四肢痛	15 (4.9)	7 (5.2)
関節痛	11 (3.6)	5 (3.7)
筋痙縮	10 (3.2)	3 (2.2)
筋肉痛	5 (1.6)	3 (2.2)
背部痛	2 (0.6)	0
腱痛	2 (0.6)	1 (0.7)
関節炎	1 (0.3)	1 (0.7)

副作用の種類	発現例数(%)	
	コホート1/コホート2併合 (本剤群)	コホート1 (本剤群)
滑液包炎	1(0.3)	1(0.7)
関節腫脹	1(0.3)	1(0.7)
腰部脊柱管狭窄症	1(0.3)	0
筋骨格痛	1(0.3)	0
筋骨格硬直	1(0.3)	0
骨炎	1(0.3)	1(0.7)
顎痛	1(0.3)	1(0.7)
関節周囲炎	1(0.3)	1(0.7)
多発性関節炎	1(0.3)	1(0.7)
恥骨痛	1(0.3)	0
軟部組織壊死	1(0.3)	1(0.7)
血液およびリンパ系障害	55(17.9)	20(14.8)
貧血	38(12.3)	16(11.9)
血小板減少症	14(4.5)	2(1.5)
リンパ球減少症	7(2.3)	2(1.5)
白血球減少症	3(1.0)	0
好中球減少症	2(0.6)	0
好酸球増加症	1(0.3)	0
好酸球減少症	1(0.3)	1(0.7)
血液毒性	1(0.3)	0
低色素血	1(0.3)	0
腎および尿路障害	23(7.5)	7(5.2)
急性腎障害	6(1.9)	3(2.2)
血尿	5(1.6)	2(1.5)
腎不全	4(1.3)	1(0.7)
腎機能障害	3(1.0)	0
排尿困難	2(0.6)	0
尿閉	2(0.6)	2(1.5)
失禁	1(0.3)	0
頻尿	1(0.3)	0
有痛性排尿困難	1(0.3)	0
尿失禁	1(0.3)	0
肝胆道系障害	20(6.5)	6(4.4)
肝機能異常	7(2.3)	1(0.7)
高ビリルビン血症	5(1.6)	2(1.5)
肝細胞融解	4(1.3)	2(1.5)
胆汁うっ滞	2(0.6)	0
肝不全	2(0.6)	0
胆嚢炎	1(0.3)	0

副作用の種類	発現例数(%)	
	コホート1/コホート2併合 (本剤群)	コホート1 (本剤群)
肝病変	1(0.3)	1(0.7)
肝胆道系疾患	1(0.3)	0
肝毒性	1(0.3)	0
高トランスアミナーゼ血症	1(0.3)	0
肝損傷	1(0.3)	0
血管障害	7(2.3)	5(3.7)
低血圧	3(1.0)	3(2.2)
高血圧	1(0.3)	0
乾性壊疽	1(0.3)	1(0.7)
四肢壊死	1(0.3)	1(0.7)
末梢性虚血	1(0.3)	0
血管石灰化	1(0.3)	1(0.7)
内分泌障害	13(4.2)	7(5.2)
副甲状腺機能亢進症	8(2.6)	5(3.7)
副甲状腺機能低下症	2(0.6)	1(0.7)
甲状腺機能低下症	1(0.3)	1(0.7)
副腎機能不全	1(0.3)	0
続発性副甲状腺機能亢進症	1(0.3)	0
生殖系および乳房障害	12(3.9)	8(5.9)
陰嚢紅斑	3(1.0)	2(1.5)
陰嚢皮膚炎	2(0.6)	2(1.5)
骨盤痛	1(0.3)	1(0.7)
亀頭包皮炎	1(0.3)	1(0.7)
生殖器痛	1(0.3)	1(0.7)
陰嚢浮腫	1(0.3)	0
陰嚢びらん	1(0.3)	0
膣出血	1(0.3)	1(0.7)
外陰膣乾燥	1(0.3)	0
外陰膣の炎症	1(0.3)	1(0.7)
耳および迷路障害	6(1.9)	4(3.0)
回転性めまい	3(1.0)	3(2.2)
耳鳴	2(0.6)	1(0.7)
難聴	1(0.3)	0
精神障害	3(1.0)	2(1.5)
不眠症	3(1.0)	2(1.5)
傷害、中毒および処置合併症	5(1.6)	0
爪裂離	2(0.6)	0
口唇損傷	1(0.3)	0
皮膚擦過傷	1(0.3)	0

副作用の種類	発現例数(%)	
	コホート1/コホート2併合 (本剤群)	コホート1 (本剤群)
外傷性血腫	1(0.3)	0
心臓障害	4(1.3)	1(0.7)
徐脈	2(0.6)	1(0.7)
房室ブロック	1(0.3)	0
頻脈	1(0.3)	0
心室性期外収縮	1(0.3)	1(0.7)
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)	3(1.0)	1(0.7)
眼瞼腫瘍	1(0.3)	0
脂漏性角化症	1(0.3)	1(0.7)
皮膚乳頭腫	1(0.3)	0

MedDRA version 24.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

PTP包装の薬剤に共通の注意事項として設定した。

誤飲の要因として、外出のためにあわてて服用、会話をしながら服用など、服用の際に注意が他に向けられたことに起因するケースが多く報告されている⁴⁶⁾。また、PTPシートの誤飲により、非常に重篤な合併症を呈するケースが報告されている⁴⁷⁾。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

反復投与毒性試験(ラット及びイヌ)において、高リン血症を伴う軟骨異形成及び軟組織鈣質沈着が臨床曝露量未満に相当する用量で報告されている。また、腺及び上皮構造の萎縮(歯の変化、角膜上皮の菲薄化、涙腺萎縮、被毛及び爪の変化)が認められた。[9.6参照]

(解説)

非臨床試験で認められた毒性所見であるため設定した。(「IX.2.(2)反復投与毒性試験」の項参照)

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁴⁸⁾

試験項目	動物種 性別及び動物数	投与経路	投与量	結果
中枢神経系に 及ぼす影響	ラット 雄n=5/群	単回経口投与	0、4、8、16、 32mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> 全用量群でwire maneuverでの障害を認め、投与後2時間では、8mg/kg以上で発現割合が高く、32mg/kgでは最長で投与後24時間持続した。 16mg/kg以上で投与後24時間における筋緊張低下を認めた。
心血管系に 及ぼす影響	モルモット右心房 標本 雌n=3/群	<i>in vitro</i>	1、3、10 μ mol/L	<ul style="list-style-type: none"> 1μmol/L以上で収縮力が上昇し、3μmol/L以上で収縮速度が低下した。 10μmol/Lで有効不応頻度の低下を認めた。
	hERG遺伝子導入 HEK293細胞 n=5/群	<i>in vitro</i>	0.03、0.1、0.3、1、 3、10 μ mol/L	<ul style="list-style-type: none"> I_{Kr}が減少し、hERGカリウムチャンネルに対するIC₅₀値は0.41μmol/L、ヒル係数は0.85であった。
	hKvLQT1/hminK 遺伝子導入HEK 293細胞 n=3又は4/群	<i>in vitro</i>	3、10、30、 100 μ mol/L	<ul style="list-style-type: none"> 10μmol/L以上でI_{Ks}が減少し、hKvLQT1/hminKチャンネルに対するIC₅₀値は25.3μmol/L、ヒル係数は1.1であった。
	ウサギ心室動脈灌 流標本(ウェッジ標 本) 雌n=6/群	<i>in vitro</i>	0.01、0.1、1、 10 μ mol/L	<ul style="list-style-type: none"> QRS幅、QRSの心拍依存性及び収縮力への明らかな影響はなく、EAD、TdP、心室頻脈、心室細動及び非興奮は認めなかった。 0.1μmol/L以上でT_{peak}-T_{end}間隔が延長した。 1μmol/L以上でQT間隔が延長し、相対貫壁性ディスパージョン及びTdPスコアが増加した。
	麻酔下モルモット 雌n=7/試験	投与時間5分 間、投与間隔 15分で、漸増 単回静脈内投 与	高用量試験： 5、10、20、 40mg/kg 低用量試験： 0.32、0.64、1.25、 2.5、5、10mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> 2.5mg/kg以上で、QT及びQTcB間隔の延長、接合部補充調律を認めた。 20mg/kg以上でPQ間隔の延長、種々の不整脈(P on T型、軸偏位、第2度及び第3度房室ブロック、脚ブロック)を認めた。 40mg/kgでQRS幅が延長した。
	麻酔下イヌ 雄n=2 雌n=2	投与時間5分 間、投与間隔 30分で、漸増 単回静脈内投 与	0.32、0.63、1.25、 2.5、5、10mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> 0.32mg/kg以上で、QT間隔及び右心室心内膜での活動電位が90%再分極するまでの活動電位持続時間の延長を認めた。 0.63mg/kg以上で、肺動脈血圧及び左室拡張末期圧の低下、PQ、QTcVDW、QTcB及びQTcF間隔の延長を認めた。 1.25mg/kg以上で左室dp/dt_{min}の減少を認めた。 2.5mg/kg以上で心拍数の増加及びRR間隔の短縮を認めた。 10mg/kgで、大動脈血圧(収縮期及び拡張期)、弛緩時定数(tau)及び二重積(pressure rate product)の増加を認めた。
	覚醒イヌ 雄n=4	漸増単回経口 投与	0、1、2.5、5mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> 5mg/kgで投与後30分～3時間にわたる心拍数の減少及びQT間隔の延長、投与後2～6時間にわたるQTcB、QTcF及びQTcVDW間隔の延長を認めた。

試験項目	動物種 性別及び動物数	投与経路	投与量	結果
呼吸系に 及ぼす影響	麻酔下イヌ 雄n=2 雌n=2	投与時間5分 間、投与間隔 30分で、漸増 単回静脈内投 与	0.32、0.63、1.25、 2.5、5、10mg/kg	・機能的呼吸パラメータ(1回換気量、動的肺コンプライアンス及び気道抵抗)に明らかな影響は認められなかった。
	覚醒イヌ 雄n=4	漸増単回経口 投与	0、1、2.5、5mg/kg	・呼吸数及び酸素飽和度に意義のある変化は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

<in vitroにおける検討>⁴⁹⁾

放射性リガンドを用いた競合結合アッセイにより、エルダフィチニブ(1及び10 μ mol/L)と51種の受容体、イオンチャネル及び神経伝達物質輸送体とのオフターゲット相互作用を評価した。

1 μ mol/Lのエルダフィチニブは、5-HT_{1B}に対してのみ阻害作用(55%阻害)を示し、その他の受容体-リガンド相互作用に対しては50%以上の阻害作用を示さなかった。エルダフィチニブはFGFR1~4のキナーゼ活性を1.2~5.7nmol/LのIC₅₀値で阻害することから(「VI.2.(2)1)FGFRキナーゼに対する阻害作用/選択性(in vitro)」の項参照)、セロトニン受容体との相互作用が生じる可能性のある濃度は標的阻害に必要な濃度よりも十分に高いと考えられた。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵⁰⁾

動物種	投与経路	概略の致死量(mg/kg)
マウス ^{a)}	経口	雄:>100
ラット ^{b)}	経口	雄:>2000、雌:2000
イヌ	経口	雌雄:>45

a) 雄マウスを用いた2週間反復投与毒性試験の初回投与時の結果に基づく

b) 雌雄ラットを用いた小核試験のための用量設定試験結果に基づく

(2) 反復投与毒性試験⁵⁰⁾

動物種	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット 毒性評価群: 雌雄n=10/群 回復群: 雌雄n=5/群 (溶媒対照群、 16及び32mg/ kg/日投与群)	1カ月経口 休薬期間: 1カ月	0、4、8、16(QD) 32(週2回投与)	雌雄: 4(QD)	<p>≥8(QD): Caの増加、FGF23の増加、ALPの増加、PTHの減少、尿中Caの増加、軟骨異形成(膝関節)、乳腺萎縮が認められた。</p> <p>16(QD): 筋緊張低下、麻痺、網状赤血球の減少、無機リンの増加、1,25-ジヒドロキシビタミンD₃の増加、尿中無機リンの減少、胸骨変形、胸椎限局的隆起、軟骨異形成/過骨症(胸骨、胸椎)、軟骨化生(鼻部)、象牙質異常(切歯)が認められた。</p> <p>32(週2回): Caの増加、無機リンの増加、FGF23の増加、PTHの減少、1,25-ジヒドロキシビタミンD₃の増加、ALPの増加、尿中無機リンの減少、胸骨変形、軟骨異形成/過骨症(胸骨、膝関節)、乳腺萎縮、軟骨化生(鼻部)が認められた。 いずれの変化も1カ月間の休薬により回復性を示した。</p>

動物種	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット 毒性評価群： 雌雄n=10/群	3カ月経口	0, 4, 8(QD) 16, 32(7日間投与/ 7日間休薬)	雄：4(QD) 雌：<4(QD)	<p>≥4(QD)： 尿中デオキシピリジリンの増加、角膜萎縮、眼窩外涙腺の萎縮が認められた。</p> <p>8(QD)： 網状赤血球の減少、血小板の減少、ヘモグロビンの増加、Caの増加、FGF23の増加、PTHの減少、ALPの増加、尿中pHの上昇、爪損傷、胸骨変形、切歯変色、軟骨異形成/化生(膝関節、胸骨)、歯の象牙質変化、腺上皮萎縮(ハーダー腺、耳下腺、乳腺)、毛包の数増加及び小型化が認められた。</p> <p>≥16(7日間投与/7日間休薬)： 尾部変形、胸骨変形、切歯変色、歩行異常、FGF23の増加、PTHの減少、1,25-ジヒドロキシビタミンD₃の増加、CTxの増加、ALPの増加、ALTの増加、ASTの増加、GGTの増加、グロブリンの増加、アルブミン/グロブリン比の減少、尿中Caの増加、尿中デオキシピリジリンの増加、骨変形、切歯不正咬合、四肢爪床変色/腫脹、軟骨異形成/化生(胸骨、膝関節、尾部、気管、喉頭、胸椎)、過骨症(膝関節)、角膜萎縮、眼窩外涙腺の萎縮、歯の象牙質変化、腺上皮萎縮(ハーダー腺、耳下腺、乳腺)、舌上皮萎縮、口腔粘膜萎縮、毛包の数増加及び小型化が認められた。</p> <p>32(7日間投与/7日間休薬)： 安楽死(雄、1/10例、Day 34、歩行異常、後肢麻痺、大動脈鈣質沈着、鈣質沈着を伴う心筋の変性/炎症)、体重増加量の減少、摂餌量の減少、円背位、爪損傷、被毛菲薄化、帯状角膜混濁、網状赤血球の減少、Caの増加、無機リンの増加、尿中pHの上昇、大動脈硬化/褪色、心臓褪色、四肢爪床変形、粗毛、胃肥厚、鈣質沈着(胃、大動脈、心臓、腎臓、肺、舌の血管)、骨髓細胞密度低下(大腿骨骨髓)、骨梁減少(膝関節)、軟骨化生(鼻部)、卵巣の黄体壊死が認められた。</p>
イヌ 毒性評価群： 雌雄n=3/群 回復群： 雌雄n=2/群 (溶媒対照群、 1及び2mg/kg/ 日投与群)	1カ月経口 休薬期間： 1カ月	0, 0.25, 0.5, 1(QD) 2(週2回投与)	雌雄： 0.5(QD)	<p>≥0.25(QD)： FGF23の増加が認められた。</p> <p>1(QD)： 自発運動低下、化膿性鼻漏、眼脂、粘血便、摂餌量の減少、体重減少、好中球の増加、単球の増加、ヘマトクリットの減少、網状赤血球の減少、フィブリノーゲンの増加、無機リンの増加、FGF23の減少*¹、PTHの増加*²、1,25-ジヒドロキシビタミンD₃の増加、トリグリセリドの減少、ALPの増加、コレステロールの増加、鈣質沈着(心臓、大動脈、腎臓、胃、肺、舌の動脈、唾液腺)、軟骨異形成/化生(胸骨、大腿骨)、不規則な象牙質(小臼歯)が認められた。</p> <p>2(週2回)： 無機リンの増加*²、FGF23の増加、FGF23の減少*¹、PTHの増加*²、1,25-ジヒドロキシビタミンD₃の増加、トリグリセリドの減少、鈣質沈着(心臓、腎臓)、軟骨異形成/化生(胸骨、大腿骨)が認められた。</p> <p>*1 Day 0及び11、投与後6時間のみ *2 Day 0、投与後6時間のみ</p> <p>大動脈の鈣質沈着を除き、その他の変化は1カ月の休薬により回復性を示した。</p>

動物種	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
イヌ 雌雄n=4/群	3カ月経口	0、0.5、0.75(QD) 1.5(7日間投与/ 7日間休薬)	雌雄： <0.5(QD)	<p>≧0.5(QD)： 被毛の変化(粗毛、立毛)、爪の伸長、眼脂、網状赤血球の減少、総白血球の減少、FGF23の増加、リンパ球の減少、好中球の減少、単球の減少、甲状腺重量の減少、上皮萎縮(舌、耳下腺、涙腺)が認められた。</p> <p>0.75(QD)： 円背位、後肢の硬直、被毛の変化(脱毛、変色)、爪の損傷、強膜の赤色化、びまん性角膜混濁、眼瞼痙攣、無機リンの増加、PTHの減少、尿中デオキシピリジリンの増加、心臓/大動脈の不整表面、軟骨異形成/化生(胸骨及び大腿骨)、鈣質沈着/変性(心臓、大動脈)、甲状腺濾胞小型化が認められた。</p> <p>1.5(7日間投与/7日間休薬)： 血便、被毛の変化(脱毛、変色)、爪の伸長、眼脂、びまん性角膜混濁、眼瞼痙攣、摂餌量の減少、体重減少、網状赤血球の減少、総白血球の減少、リンパ球の減少、好中球の減少、単球の減少、無機リンの増加、FGF23の増加、PTHの減少、1,25-ジヒドロキシビタミンD₃の減少、NTxの増加、ALPの増加、フィブリノーゲンの増加、尿中Caの増加、尿中デオキシピリジリンの増加、甲状腺重量の減少、心臓/大動脈の不整表面、軟骨異形成/化生(胸骨及び大腿骨)、鈣質沈着/変性(心臓、大動脈)、上皮萎縮(舌、耳下腺、涙腺)、甲状腺濾胞小型化、歯の象牙質異常、口腔粘膜の萎縮、耳の毛包増加が認められた。</p>

(3) 遺伝毒性試験(*in vitro*、ラット)⁵⁰⁾

細菌を用いた*in vitro*復帰突然変異(Ames)試験、ヒト由来のTK6細胞を用いた*in vitro*小核試験及びラットを用いた*in vivo*小核試験で検討した結果、エルダフィチニブに遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験⁵⁰⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ラット)

受胎能及び着床までの初期胚発生のみを検討した試験は実施せずに、反復投与毒性試験の病理組織学的検査で雌雄生殖器への影響を評価した。

ラットを用いた3カ月間一般毒性試験において、32mg/kg/日間欠投与(7日間投与/7日間休薬)の雌2例で生殖器への影響として黄体壊死が認められた。

2) 胚・胎児発生に関する試験(ラット)

妊娠雌ラットにエルダフィチニブを0、1、4及び8mg/kg/日の用量で器官形成期間(妊娠6～17日)に1日1回投与した。8mg/kg/日では、母体毒性として着床後胚損失率の増加(一部のラットでは100%)及び平均胎児体重の減少に起因する妊娠後期の体重増加量の減少が認められた。妊娠後期の胎児では、四肢の形態異常に加えて、欠指症、長管骨及び胸椎の欠損/形態異常、並びに胎児体重減少に関連した骨化減少が認められた。4及び8mg/kg/日で、大動脈弓を含む大血管の形態異常が認められた。エルダフィチニブの胚・胎児発生に対する無毒性量は1mg/kg/日であり、4mg/kg/日以上で催奇形性及び胎児毒性があると判断された。母動物における体重増加量への影響は、胚・胎児発生毒性の二次的変化として生じたことから、母動物に対する無毒性量は8mg/kg/日と考えられた。

(6)局所刺激性試験⁵⁰⁾

1)皮膚感作性試験(マウス)

マウスを用いた局所リンパ節試験により、エルダフィチニブの局所接触時の皮膚感作性を評価した。溶媒投与群と比較した2.5%、5%及び10%溶液の刺激指数はそれぞれ2.7、4.1及び7.7で、5%及び10%で刺激指数が3以上となり、エルダフィチニブは皮膚感作性物質の可能性ありと判断された。溶媒対照群と比較し、刺激指数が3となるエルダフィチニブの濃度は3.5%であった。

2)眼刺激性試験(*in vitro*)

In vitro BCOP試験により、エルダフィチニブの眼への刺激性を評価した。高濃度[20%(w/w)]のエルダフィチニブを新鮮なウシ摘出角膜に4時間曝露した結果、角膜は極めて重度に混濁したが、透過性の上昇は認められなかった。2回の実験で算出された*in vitro*での眼刺激性スコアは109.5及び120.0であり、エルダフィチニブの20%溶液は極めて強い眼刺激性物質に分類された。

3)血管刺激性試験(*in vitro*)

In vitro HET-CAMにより、エルダフィチニブの血管刺激性を評価した。受精鶏卵の漿尿膜に0.02、0.1及び0.5mg/mLのエルダフィチニブ溶液、並びに0.1mg/mLの¹³C標識エルダフィチニブ溶液を最大60分間曝露した結果、いずれの濃度でも60分まで漿尿膜で血管刺激作用(出血、溶解又は血液凝固)は認められなかった。

(7)その他の特殊毒性⁵⁰⁾

光毒性試験(*in vitro*、ラット)

In vitro 3T3ニュートラルレッド取り込み光毒性試験において、陽性反応を示したが、有色ラットを用いた*in vivo*光毒性試験では、皮膚光毒性の所見は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：バルバーサ[®]錠3mg、バルバーサ[®]錠4mg、バルバーサ[®]錠5mg 劇薬、処方箋医薬品[※]

※注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：エルダフィチニブ

2. 有効期間

有効期間：36カ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

- ・患者向医薬品ガイド：あり
- ・くすりのしおり：あり
- ・患者向け資料：バルバーサ[®]を服用する患者さんとご家族の方へ
（「XⅢ.2.その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一有効成分薬：なし

同効薬：エンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え)、ドセタキセル水和物、ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)

7. 国際誕生年月日

2019年4月12日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2024年12月27日

承認番号：<バルバーサ[®]錠3mg>30600AMX00283000

<バルバーサ[®]錠4mg>30600AMX00284000

<バルバーサ[®]錠5mg>30600AMX00285000

薬価基準収載年月日：2025年7月16日

販売開始年月日：2025年7月16日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない


11. 再審査期間

2024年12月27日～2032年12月26日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、2026年7月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード	GS1コード (販売包装単位)
バルバーサ [®] 錠3mg	4291093F1026	4291093F1026	129897001	622989701	 (01)14987672586960
バルバーサ [®] 錠4mg	4291093F2022	4291093F2022	129898701	622989801	 (01)14987672586977
バルバーサ [®] 錠5mg	4291093F3029	4291093F3029	129899401	622989901	 (01)14987672586984

14. 保険給付上の注意

使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(令和7年7月15日付保医発0715第1号)(抜粋)

① 本剤の効能又は効果に関連する注意において、「十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*FGFR3*遺伝子変異又は融合遺伝子が確認された患者に投与すること。」とされているので、*FGFR3*遺伝子変異又は融合遺伝子を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず当該検査の実施年月日を記載すること。

② 本剤の効能又は効果に関連する注意において、「PD-1/PD-L1阻害剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。」とされているので、本剤をPD-1/PD-L1阻害剤による治療歴のない患者に投与する場合は、本剤を投与することとした理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Turner N, Grose R.: Nat Rev Cancer. 2010; 10: 116-129(PMID: 20094046) (J114222)
- 2) 社内資料: バルバーサ®錠の製剤の安定性 (J901571)
- 3) Loriot Y, et al.: N Eng J Med. 2023; 389: 1961-1971(PMID: 37870920) (J114219)
- 4) 社内資料: エルダフィチニブの尿路上皮癌患者に対する臨床成績
(42756493BLC3001試験コホート1、承認時評価資料)(2024年12月27日承認、CTD2.7.6.12) (J901563)
- 5) 社内資料: エルダフィチニブの尿路上皮癌患者に対する臨床成績
(42756493BLC3001試験コホート2、承認時評価資料)(2024年12月27日承認、CTD2.7.6.13) (J901564)
- 6) Siefker-Radtke AO, et al.: Lancet Oncol. 2022; 23: 248-258(PMID: 35030333) (J114221)
- 7) 社内資料: エルダフィチニブの海外第Ⅱ相試験成績(42756493BLC2001試験、承認時評価資料)
(2024年12月27日承認、CTD2.7.6.14) (J901552)
- 8) Dosne AG, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2022; 89: 151-164(PMID: 34977972) (J114217)
- 9) 社内資料: エルダフィチニブの曝露量-反応解析(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.7) (J901565)
- 10) 社内資料: エルダフィチニブの海外第Ⅰ相試験成績(42756493EDI1002試験、承認時参考資料)
(2024年12月27日承認、CTD2.7.6.1) (J901545)
- 11) 社内資料: エルダフィチニブの海外第Ⅰ相試験成績(42756493EDI1003試験、承認時参考資料)
(2024年12月27日承認、CTD2.7.6.3) (J901546)
- 12) 社内資料: エルダフィチニブの海外第Ⅰ相試験成績(42756493EDI1004試験、承認時参考資料)
(2024年12月27日承認、CTD2.7.6.4) (J901547)
- 13) 社内資料: エルダフィチニブの海外第Ⅰ相試験成績(42756493EDI1005試験、承認時参考資料)
(2024年12月27日承認、CTD2.7.6.5) (J901548)
- 14) 社内資料: エルダフィチニブの海外第Ⅰ相試験成績(42756493EDI1006試験、承認時参考資料)
(2024年12月27日承認、CTD2.7.6.2) (J901549)
- 15) 社内資料: エルダフィチニブの海外第Ⅰ相試験成績(42756493EDI1007試験、承認時参考資料)
(2024年12月27日承認、CTD2.7.6.10) (J901550)
- 16) 社内資料: エルダフィチニブの海外第Ⅰ相試験成績(42756493EDI1008試験、承認時参考資料)
(2024年12月27日承認、CTD2.7.6.9) (J901551)
- 17) 社内資料: 健康成人を対象にしたエルダフィチニブとカルバマゼピンとの薬物相互作用(承認時参考資料)
(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.3.1(2)) (J901573)
- 18) 社内資料: エルダフィチニブの海外第Ⅰ相試験成績(42756493EDI1001試験、承認時評価資料)
(2024年12月27日承認、CTD2.7.6.6) (J901544)
- 19) 社内資料: エルダフィチニブの日本人患者を対象とした薬物動態(42756493GAC1001試験、承認時評価資料)
(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.1.2(2)) (J901562)
- 20) 社内資料: 癌患者を対象にしたエルダフィチニブとミダゾラム及びメトホルミンとの薬物相互作用(承認時参考資料)
(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.3.2(1)) (J901572)
- 21) 社内資料: エルダフィチニブの海外臨床第Ⅰb/Ⅱ相試験成績(42756493BLC2002試験、承認時参考資料)
(2024年12月27日承認、CTD2.7.6.16) (J901554)
- 22) 社内資料: エルダフィチニブの海外臨床第Ⅰ/Ⅱa相試験成績(42756493HCC1001試験、承認時参考資料)
(2024年12月27日承認、CTD2.7.6.8) (J901553)
- 23) 社内資料: エルダフィチニブの海外臨床第Ⅱa相試験成績(42756493LUC2001試験、承認時参考資料)
(2024年12月27日承認、CTD2.7.6.18) (J901555)
- 24) 社内資料: エルダフィチニブの国際共同第Ⅱ相試験成績(42756493CAN2002試験、承認時参考資料)
(2024年12月27日承認、CTD2.7.6.17) (J901558)
- 25) 「非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」に関する
Q&Aについて(平成29年5月23日付け事務連絡). <https://www.pmda.go.jp/files/000218172.pdf>
(2025年7月アクセス)
- 26) Perera TPS, et al.: Mol Cancer Ther. 2017; 16: 1010-1020(PMID: 28341788) (J114220)

- 27) 社内資料:エルダフィチニブの*in vitro*薬理試験(2024年12月27日承認、CTD2.6.2.2.1) (J901538)
- 28) 社内資料:エルダフィチニブの*in vivo*薬理試験(2024年12月27日承認、CTD2.6.2.2.2) (J901539)
- 29) 社内資料:エルダフィチニブの反復投与時の薬物動態(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.1.2) (J901566)
- 30) 社内資料:エルダフィチニブの母集団薬物動態解析(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.5) (J901568)
- 31) 社内資料:エルダフィチニブのヒトにおける分布(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.2.2) (J901542)
- 32) 社内資料:エルダフィチニブの組織分布(2024年12月27日承認、CTD2.6.4.4) (J901559)
- 33) 社内資料:エルダフィチニブの代謝(2024年12月27日承認、CTD2.6.4.5) (J901560)
- 34) 社内資料:エルダフィチニブのヒトにおける代謝(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.2.4) (J901540)
- 35) 社内資料:生理学的薬物動態モデルシミュレーションによるエルダフィチニブの薬物相互作用の予測
(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.3.1(3)) (J901576)
- 36) 社内資料:エルダフィチニブの酵素誘導及び阻害の検討(2024年12月27日承認、CTD2.6.4.7.1) (J901557)
- 37) 社内資料:エルダフィチニブのヒトにおける排泄(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.2.5) (J901541)
- 38) 社内資料:エルダフィチニブの薬物トランスポーターの検討(2024年12月27日承認、CTD2.6.4.7.2) (J901569)
- 39) 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について
(平成30年7月23日付け薬生薬審発0723第6号). <https://www.pmda.go.jp/files/000225191.pdf>
(2025年7月アクセス)
- 40) 社内資料:エルダフィチニブの肝機能障害患者を対象とした薬物動態
(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.7.4) (J901556)
- 41) 社内資料:エルダフィチニブの薬物動態に及ぼすCYP2C9遺伝子多型の影響
(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.7.8) (J901570)
- 42) 医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて
(令和5年2月16日付け薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号).
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001064535.pdf>
(2025年7月アクセス)
- 43) 社内資料:健康成人を対象にしたエルダフィチニブとフルコナゾール及びイトラコナゾールとの薬物相互作用
(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.3.1(1)) (J901574)
- 44) 社内資料:生理学的薬物動態モデルシミュレーションによるエルダフィチニブとジゴキシンとの薬物相互作用
(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.9.2(4)) (J901575)
- 45) Francis JH, et al.: *Ophthalmol Retina*. 2021; 5: 1187-1195(PMID: 34102344) (J114218)
- 46) 黒山政一ほか: *病院薬学*. 1997; 23: 424-430 (J062450)
- 47) 藤田浩志ほか: *救急医学*. 1992; 16: 363-365 (J062451)
- 48) 社内資料:エルダフィチニブの安全性薬理試験(2024年12月27日承認、CTD2.6.2.4) (J901543)
- 49) 社内資料:エルダフィチニブの副次的薬理試験(2024年12月27日承認、CTD2.6.2.3) (J901567)
- 50) 社内資料:エルダフィチニブの毒性試験(2024年12月27日承認、CTD2.6.6) (J901561)

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国において、本剤は*FGFR3*又は*FGFR2*遺伝子異常を有し、プラチナ製剤を含む1ライン以上の化学療法実施中又は実施後(プラチナ製剤を含む術前又は術後補助化学療法の12カ月以内を含む)に疾患進行した局所進行又は転移性尿路上皮癌(mUC)の成人患者の治療薬として、BLC2001試験の主解析結果に基づき2019年4月12日に迅速承認された。2024年12月現在、20以上の国と地域で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能又は効果】

がん化学療法後に増悪した*FGFR3*遺伝子変異又は融合遺伝子を有する根治切除不能な尿路上皮癌

【用法及び用量】

通常、成人にはエルダフィチニブとして1日1回8mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回9mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

最新の米国の承認状況は以下をご確認ください。

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=212018>

米国における承認状況

国名	米国
会社名	Janssen Products, LP
販売名	BALVERSA® (erdafitinib) tablets
剤形・規格	3mg錠、4mg錠、5mg錠
承認年月	2019年4月
効能又は効果	BALVERSA is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC) with susceptible <i>FGFR3</i> genetic alterations whose disease has progressed on or after at least one line of prior systemic therapy. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for BALVERSA. <u>Limitations of Use</u> BALVERSA is not recommended for the treatment of patients who are eligible for and have not received prior PD-1 or PD-L1 inhibitor therapy.
用法及び用量	The recommended starting dose of BALVERSA is 8 mg (two 4 mg tablets) orally once daily, with a dose increase to 9 mg (three 3 mg tablets) once daily based on tolerability, including hyperphosphatemia, at 14 to 21 days. Swallow tablets whole with or without food. If vomiting occurs any time after taking BALVERSA, the next dose should be taken the next day. Treatment should continue until disease progression or unacceptable toxicity occurs. If a dose of BALVERSA is missed, it can be taken as soon as possible on the same day. Resume the regular daily dose schedule for BALVERSA the next day. Extra tablets should not be taken to make up for the missed dose. <u>Dose Increase based on Serum Phosphate Levels</u> Assess serum phosphate levels 14 to 21 days after initiating treatment. Increase the dose of BALVERSA to 9 mg once daily if serum phosphate level is < 9.0 mg/dL and there are no ocular disorders or Grade 2 or greater adverse reactions. If the phosphate level is 9.0mg/dL or higher follow the relevant dose modifications in Table 2. Monitor phosphate levels monthly for hyperphosphatemia.

(2024年10月時点)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者」「妊婦」「授乳婦」の項の記載は以下のとおりで、米国の添付文書の記載とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で胚・胎児死亡、着床後胚損失率高値及び催奇形性(四肢の欠損、主要血管の形態異常、骨格異常等)が報告されている。[9.4.1、9.4.2参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2参照]

米国の添付文書(2024年10月時点)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on the mechanism of action and findings in animal reproduction studies, BALVERSA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on BALVERSA use in pregnant women to inform a drug-associated risk. Oral administration of erdafitinib to pregnant rats during organogenesis caused malformations and embryo-fetal death at maternal exposures that were less than the human exposures at the maximum recommended human dose based on AUC. Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to the fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of erdafitinib in human milk, or the effects of erdafitinib on the breastfed child, or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions from erdafitinib in a breastfed child, advise lactating women not to breastfeed during treatment with BALVERSA and for one month following the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

BALVERSA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman.

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating treatment with BALVERSA.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BALVERSA and for one month after the last dose.

Males

Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BALVERSA and for one month after the last dose.

Infertility

Females

Based on findings from animal studies, BALVERSA may impair fertility in females of reproductive potential.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりで、米国の添付文書の記載とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国の添付文書(2024年10月時点)

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of BALVERSA in pediatric patients have not been established.

In 4 and 13-week repeat-dose toxicology studies in rats and dogs, toxicities in bone and teeth were observed at an exposure less than the human exposure (AUC) at the maximum recommended human dose. Chondroid dysplasia/metaplasia were reported in multiple bones in both species, and tooth abnormalities included abnormal/irregular denting in rats and dogs and discoloration and degeneration of odontoblasts in rats.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

- ・ 医療従事者向け資料：適正使用ガイド
- ・ 患者向け資料：バルバーサ®を服用する患者さんとご家族の方へ

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

ヤンセンファーマ株式会社 医薬品情報サイト：<https://www.janssenpro.jp>

