

審議結果報告書

令和 6 年 11 月 5 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] バルバーサ錠 3 mg、同錠 4 mg、同錠 5 mg
[一 般 名] エルダフィチニブ
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年11月20日

[審 議 結 果]

令和 6 年 10 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書の修正表

[販 売 名] バルバーサ錠 3 mg、同錠 4 mg、同錠 5 mg
[一 般 名] エルダフィチニブ
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 11 月 20 日

令和 6 年 10 月 17 日付の上記品目の審査報告書の別紙について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
73	39～40	株式会社キアゲンより製造販売承認 <u>申請</u> された	株式会社キアゲンより製造販売承認された

(下線部変更)

以上

審査報告書

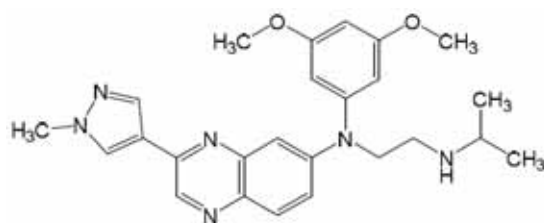
令和 6 年 10 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] バルバーサ錠 3 mg、同錠 4 mg、同錠 5 mg
[一 般 名] エルダフィチニブ
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 11 月 20 日
[剤形・含量] 1 錠中にエルダフィチニブ 3 mg、4 mg 又は 5 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式: $C_{25}H_{30}N_6O_2$

分子量: 446.54

化学名:

(日 本 名) N^1 -(3,5-ジメトキシフェニル)- N^1 -[3-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノキサリン-6-イル]- N^2 -(プロパン-2-イル)エタン-1,2-ジアミン

(英 名) 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

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の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に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、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）について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[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 8 mg を 2 週間経口投与し、それ以降は 1 日 1 回 9 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[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。

審査報告 (1)

令和 6 年 8 月 28 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] バルバーサ錠 3 mg、同錠 4 mg、同錠 5 mg
[一 般 名] エルダフィチニブ
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 11 月 20 日
[剤形・含量] 1 錠中にエルダフィチニブ 3 mg、4 mg 又は 5 mg を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]

FGFR3 遺伝子変異又は融合遺伝子を有するがん薬物療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはエルダフィチニブとして 8 mg を 1 日 1 回経口投与する。投与後 14 日目の血清リン濃度に応じて (9 mg/dL 未満の場合) 9 mg まで増量する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	19
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	27
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	40
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	95
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	95

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

FGFR ファミリータンパク (FGFR1~4) は、FGF ファミリーメンバーと結合して二量体を形成することにより活性化され、下流のシグナル伝達経路の活性化を介して、細胞の増殖等に関与することが報告されている (Nat Rev Cancer 2010; 10: 116-29)。

本薬は、米国 Johnson&Johnson 社及び英国 Astex Therapeutics Limited 社 (現 Astex Pharmaceuticals 社) により共同で創製された FGFR1~4 に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、FGFR1~4 のリン酸化を阻害し、下流の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。

1.2 開発の経緯

海外において、申請者により、2012 年 6 月から進行固形癌患者又は悪性リンパ腫患者を対象とした海外第 I 相試験 (EDI1001 試験) が実施された。その後、申請者により、2015 年 5 月から *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海外第 II 相試験 (BLC2001 試験 (主試験)) が実施され、2018 年 4 月から化学療法歴のある *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) が実施された。

米国では、BLC2001 試験 (主試験) を主要な臨床試験として、2018 年 9 月に承認申請が行われ、2019 年 4 月に「BALVERSA is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC) that has susceptible *FGFR3* or *FGFR2* genetic alterations and progressed during or following at least one line of prior platinum-containing chemotherapy including within 12 months of neoadjuvant or adjuvant platinum-containing chemotherapy.」の効能・効果にて迅速承認された。また、BLC3001 試験を主要な臨床試験として、2023 年 8 月に承認申請が行われ、2024 年 1 月に「BALVERSA is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC) with susceptible *FGFR3* genetic alterations whose disease has progressed on or after at least one line of prior systemic therapy.」の効能・効果に変更され、承認された¹⁾。EU では、BLC3001 試験を主要な臨床試験として、2023 年 9 月に承認申請が行われ、現在審査中である。なお、2024 年 7 月時点において、本薬は 19 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、進行固形癌患者又はリンパ腫患者を対象とした国内第 I 相試験 (GAC1001 試験) が 2013 年 8 月から実施された。また、BLC3001 試験への患者の組入れが、2019 年 3 月から開始された。

今般、BLC3001 試験を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

¹⁾ 迅速承認時において、BLC2001 試験では *FGFR3* 遺伝子変異を有する患者、*FGFR3* 融合遺伝子を有する患者及び *FGFR2* 融合遺伝子を有する患者における奏効率 (BICR 判定) はそれぞれ 40.6、11.1 及び 0%であった。この結果に基づき、FDA より迅速承認時における本薬の対象患者として *FGFR3* 融合遺伝子及び *FGFR2* 融合遺伝子を有する患者も含めるものの、*FGFR3* 融合遺伝子及び *FGFR2* 融合遺伝子を有する患者の奏効率が *FGFR3* 遺伝子変異を有する患者よりも低いことから、Postmarketing Requirements として BLC3001 試験の結果提出を求め、BLC3001 試験の結果から *FGFR* 融合遺伝子を有する患者に対する臨床的有用性を確認することとされた。その後、BLC3001 試験に基づく承認申請が行われ、FDA による審査の結果、*FGFR2* 融合遺伝子を有する患者については効能・効果から除外された。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は黄色～帯黄色の粉末であり、性状、融点、溶解度、酸解離定数、分配係数、吸湿性及び粒子径分布について検討された。

原薬の化学構造は、MS、元素分析、IR、UV-VIS 及び NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR) により確認された。

2.1.2 製造方法

原薬は、出発物質A²⁾、出発物質B³⁾、出発物質C⁴⁾ 及び 出発物質D⁵⁾ を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの PAR の検討

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	、規格及び試験方法
類縁物質	、規格及び試験方法
残留溶媒	、規格及び試験方法

重要工程として、中間体A⁶⁾ 工程、中間体B⁷⁾ 工程及び 工程が設定されている。また、重要中間体として、中間体C⁸⁾ 及び 中間体B* が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験（類縁物質（LC）及び残留溶媒（GC））及び定量法（LC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール：	25℃	60%RH	二重の低密度ポリエチレン袋	60 カ月
加速試験	4 ロット	40℃	75%RH	+プラスチック容器	6 カ月

²⁾ 出発物質A*

³⁾ 出発物質B*

⁴⁾ 出発物質C*

⁵⁾ 出発物質D*

⁶⁾ 中間体A*

⁷⁾ 中間体B*

⁸⁾ 中間体C*

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、室温保存するとき、■ カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬3、4又は5 mgを含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、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、添加剤A* (3 mg 錠のみ)、添加剤B* (4 mg 錠のみ) 及び添加剤C* (5 mg 錠のみ) が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は篩過、予混合、篩過、初期混合、最終混合、打錠、フィルムコーティング懸濁液調製、フィルムコーティング・試験及び包装・試験・保管からなる工程により製造される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの PAR の検討

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量（原薬）	■、規格及び試験方法
性状	■、規格及び試験方法
確認試験（原薬）	規格及び試験方法
製剤均一性	■、規格及び試験方法
純度試験（分解生成物）	規格及び試験方法
溶出性	■、規格及び試験方法
■	■*
■	■
■	■

*：■

重要工程は■工程とされ、■

■工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（LC 及び紫外吸収スペクトル）、純度試験（分解生成物（LC））、製剤均一性（含量均一性試験（LC））、溶出性（LC）及び定量法（LC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりであり、結果は安定であった。■mg 錠の安定性試験では■法が適用されている。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

含量	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
3 mg	長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装（ポリ塩化ビ ニル/ポリクロロトリ フルオロエチレン及び アルミニウム箔）	36 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月
4 mg*	長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	25℃	60%RH		36 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月
5 mg	長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	25℃	60%RH		36 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

*：

以上より、製剤の有効期間は、PTP（ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン及びアルミニウム箔）に包装して室温保存するとき、36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 FGFR のキナーゼ活性に対する阻害作用（Mol Cancer Ther 2017; 16: 1010-20）

ヒト FGFR1～4（組換えタンパク）のキナーゼ活性に対する阻害作用が TR-FRET 法により検討された。その結果、各種 FGFR に対する本薬の IC₅₀ 値は表 5 のとおりであった。

表 5 FGFR1～4 のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
FGFR1	1.2±0.4
FGFR2	2.5±0.9
FGFR3	3.0±0.5
FGFR4	5.7±0.8

平均値±標準偏差

3.1.2 各種キナーゼに対する結合親和性（CTD 4.2.1.1.1）

387 種類のキナーゼ（組換えタンパク）に対する本薬の結合親和性が、DNA 標識酵素を用いた qPCR 法により検討された。その結果、本薬に対する K_D 値が 10 nmol/L 未満のキナーゼは表 6 のとおりであった。

表 6 本薬に対する K_D 値が 10 nmol/L 未満のキナーゼ

キナーゼ	K _D 値 (nmol/L)	キナーゼ	K _D 値 (nmol/L)
FGFR1	<1	PDGFRβ	3.56
FGFR2	<1	CSF1R	3.94
FGFR4	<1	FLT4	4
FGFR3	1.05	VEGFR2	5.88
RET	2.05	KIT	6.95

3.1.3 FGFR シグナル伝達分子のリン酸化に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.4、4.2.1.1.5、4.2.1.1.34）

①FGFR1 遺伝子増幅を有するヒト NSCLC 由来 NCI-H1581 細胞株、②FGFR2 遺伝子増幅を有するヒト胃癌由来 SNU-16 細胞株、③FGFR3^{Y377C} を有するヒト多発性骨髄腫由来 KMS-11 細胞株及び④FGFR4^{Y367C} 遺伝子増幅を有するヒト乳癌由来 MDA-MB-453 細胞株を用いて、①FGFR1、②FGFR2、③

FGFR3 及び④FGFR4 の自己リン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、FGFR1～4 のそれぞれの自己リン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

NCI-H1581 細胞株を用いて、FGF2 による FGFR1 及び下流のシグナル伝達分子⁹⁾ のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、FGFR1 の自己リン酸化、並びに FRS2、PLC γ 1、ERK1/2 及び S6K のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

ヒト肺 SCC 由来 LUX001 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス (3 例/群) に、腫瘍体積が 300～600 mm³ に達した時点で本薬 3.125 又は 12.5 mg/kg を単回経口投与し、腫瘍細胞における ERK のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、ERK のリン酸化に対する本薬の用量依存的な阻害作用が認められた。

3.1.4 本薬のリソソーム蓄積による FGFR に対する持続的阻害作用 (CTD 4.2.1.1.7、4.2.1.1.9)

ヒト神経膠芽腫由来 GAMG 細胞株を用いて、本薬の細胞内局在が蛍光標識した酸性オルガネラ (リソソーム) との共局在を指標に検討された。その結果、本薬はリソソームへの蓄積が認められ、当該蓄積は液胞型プロトン ATPase 阻害剤¹⁰⁾ であるバフィロマイシンにより減少した。

FGFR2 遺伝子増幅を有するヒト胃癌由来 KatoIII 細胞株を用いて、本薬のリソソームへの蓄積が FGFR2 の自己リン酸化阻害作用の持続時間に与える影響がウエスタンブロット法により検討された。その結果、FGFR2 の自己リン酸化は、本薬単独では洗浄 4 時間後まで完全に阻害された一方で、バフィロマイシンで前処理を行った場合は洗浄後 2 時間以内にベースラインまで回復した。

3.1.5 悪性腫瘍由来細胞株等に対する増殖抑制作用

3.1.5.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.3、4.2.1.1.6)

ヒト FGFR1、3 及び 4、VEGFR2 並びに FLT3 をそれぞれ導入したマウス pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は表 7 のとおりであった。

表 7 FGFR、VEGFR2 及び FLT3 を導入した Ba/F3 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

キナーゼ	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
FGFR1	28	22.1±4.3
FGFR3	21	13.2±2.2
FGFR4	21	25.0±1.2
VEGFR2	27	1,160.0±162.5
FLT3	28	7,782.5±737.8

平均値±標準誤差

21 種類のヒト悪性腫瘍由来細胞株を用いて、本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は、表 8 のとおりであった。

⁹⁾ FRS2、PLC γ 1、ERK1/2、S6K、SRC、AKT、S6 並びに STAT1 及び 5

¹⁰⁾ オートファゴソームとリソソームが融合する過程を阻害する。

表 8 各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	由来	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	細胞株	由来	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
KatoIII ^{*1}	胃癌	11	0.1±0.02	G-402	腎平滑筋芽細胞腫	1	226.0
NCI-H716	結腸・直腸癌	1	0.2	Caki-1	腎癌	3	242.3±40.3
SNU-16 ^{*1}	胃癌	13	0.4±0.08	A549	肺癌	3	925.0±80.0
RT-112 ^{*2}	膀胱癌	3	1.3±0.4	HCC827	肺癌	3	1,830.0±291.4
NCI-H1581	NSCLC	1	1.3	SW-620	結腸・直腸癌	3	2,056.7±141.0
A-204 ^{*3}	横紋筋肉腫	2	4.0、5.1	MDA-MB-134-VI	乳癌	3	2,080.0±170.4
RT-4 ^{*2}	膀胱癌	3	5.1±1.1	NB-1	神経芽腫	3	3,958.7±1,543.5
DMS-114 ^{*4}	小細胞肺癌	6	7.0±2.8	PC-3	前立腺癌	5	3,036.0±197.0
A-427 ^{*4}	肺癌	3	71.1±44.3	Hep G2	肝細胞癌	3	3,706.7±68.9
KMS-11 ^{*5}	多発性骨髄腫	3	102.4±92.9	MCF-7	乳癌	3	5,346.7±320.5
MDA-MB-453 ^{*6}	乳癌	4	129.2±60.8				

平均値±標準誤差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、*1: *FGFR2* 遺伝子増幅を有する、*2: *FGFR3-TACC3* 融合遺伝子を有する、*3: *FGFR4* 遺伝子増幅を有する、*4: *FGFR1* 遺伝子増幅を有する、*5: *FGFR3*^{Y377C} を有する、*6: *FGFR4*^{Y367C} を有する

3.1.5.2 *in vivo*

3.1.5.2.1 尿路上皮癌由来細胞株 (CTD 4.2.1.1.10、4.2.1.1.11)

*FGFR3-TACC3*¹¹⁾ 融合遺伝子を有するヒト尿路上皮癌由来 RT-112 細胞株を皮下移植したヌードマウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日) として、腫瘍体積の平均が 100~200 mm³ に達した翌日 (第 23 日目) から腫瘍体積が一定の基準を超える、又は許容できない毒性が認められる¹²⁾ (第 72 日目) まで本薬 6.25、12.5 及び 25 mg/kg が QD 経口投与され、腫瘍体積が測定された。その結果、対照群¹³⁾ と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

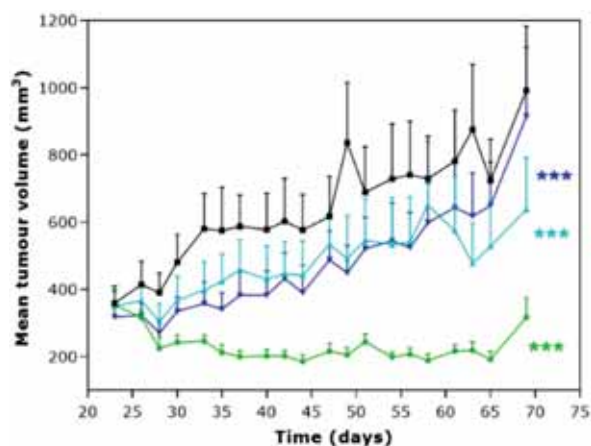


図 1 RT-112 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

黒色：対照群、青色：本薬 6.25 mg/kg 群、水色：本薬 12.5 mg/kg 群、緑色：本薬 25 mg/kg 群
n=9~10、平均値±標準誤差、対照群に対して***: $p < 0.0001$ (二元配置分散分析)

RT-112 細胞株、及び変異型 *FGFR3*^{V555M}-*TACC3* 融合遺伝子を有する RT-112-VM 細胞株を皮下移植したヌードマウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日 (第

¹¹⁾ *FGFR3* 遺伝子のエクソン 18 と *TACC3* 遺伝子のエクソン 11 が融合

¹²⁾ Home Office Project Licence PPL 40/2962 に沿った有害事象若しくは腫瘍体積の拡大が認められた場合、又は腫瘍面積が 250 mm² 以上、若しくは腫瘍体積が 1500 mm³ 以上になった場合

¹³⁾ 対照群は 10% HP-β-CD 水溶液が投与された。

0 日) とし、第 8 日目から、RT-112 細胞株が移植されたマウスでは 23 日間、RT-112-VM 細胞株が移植されたマウスでは 14 日間、本薬 12.5 mg/kg が BID 経口投与され腫瘍体積が測定された。その結果、TGI 値¹⁴⁾ ¹⁵⁾ は、RT-112 細胞株が移植されたマウスで 101% (第 28 日目)、RT-112-VM 細胞株が移植されたマウスで 36.9% (第 21 日目) であった。

3.1.5.2.2 膀胱癌以外の悪性腫瘍由来細胞株等

3.1.5.2.2.1 肺癌由来細胞

3.1.5.2.2.1.1 肺癌由来細胞株 (CTD 4.2.1.1.12)

NCI-H1581 細胞株を皮下移植したヌードラット (9 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日) とし、第 40 日目から 10 日間本薬 10 又は 20 mg/kg が QD 経口投与され、腫瘍体積が測定された。その結果、第 50 日目における T/C 値¹⁶⁾ は、本薬 10 及び 20 mg/kg 群でそれぞれ 41.26 及び 7.65% であった。

3.1.5.2.2.1.2 肺癌患者由来腫瘍組織片 (CTD 4.2.1.1.34)

FGFR 融合遺伝子を有する 7 種類の肺癌患者由来腫瘍組織片、又は変異型 *FGFR3*^{S249C} を有する 1 種類の肺癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス (8~10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積の平均が 150~250 mm³ に達した時点を試験開始日 (第 0 日) として、第 0 日目から評価日まで本薬 12.5 又は 25.0 mg/kg が BID 経口投与され、腫瘍体積が測定された¹⁷⁾。その結果、各腫瘍組織片に対する本薬の TGI 値¹⁴⁾ は表 9 のとおりであり、*FGFR* 融合遺伝子の mRNA の発現量が多い腫瘍組織片において TGI 値が高い傾向が認められた。また、各腫瘍組織片における PI3K/PTEN の遺伝子異常は表 9 のとおりであった。

¹⁴⁾ TGI 値 (%) = $[1 - \{ (T_t/T_0) / (C_t/C_0) \}] / \{1 - (C_0/C_t)\} \times 100$ 、 T_t : 測定日の本薬群の平均腫瘍体積、 T_0 : ベースラインの本薬群の平均腫瘍体積、 C_t : 測定日の対照群の平均腫瘍体積、 C_0 : ベースラインの対照群の平均腫瘍体積

¹⁵⁾ 対照群は 20% HP- β -CD 水溶液が投与された。

¹⁶⁾ T/C 値 (%) = (投与群の相対腫瘍体積の変化平均値/対照群の相対腫瘍体積の変化平均値) $\times 100$ 、対照群は 20% HP- β -CD 水溶液が投与された。

¹⁷⁾ LU0743 のみ、評価日翌日の第 26 日目まで本薬が投与された。

表9 *FGFR* 融合遺伝子を有する各種患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスに対する本薬の腫瘍増殖抑制作用

腫瘍組織片	由来	<i>FGFR</i> 遺伝子異常	PI3K/PTEN の遺伝子異常	Δ Ct 値 ^{*1}	評価日 (日)	本薬 12.5 mg/kg 群			本薬 25 mg/kg 群		
						n	TGI 値 (%)	p 値	n	TGI 値 (%)	p 値
LU-01-0048	SCC	FGFR3 ^{S249C}	なし	—	25	8	117 ^{*2}	<0.001 ^{*3}	0	—	—
LUX001	SCC	FGFR3-TACC3 V1	なし	1.7	28	8	106 ^{*4}	<0.001 ^{*3}	0	—	—
LU-01-0010	Ad	COL25A1-FGFR2	<i>PIK3CA</i> 遺伝子変異	12.2	28	10	50 ^{*2}	<0.001 ^{*3}	0	—	—
LU0743	SCC	FGFR2-MCU	<i>PTEN</i> 遺伝子欠損	7.9	25	10	48 ^{*2, *5}	0.093 ^{*6}	10	47 ^{*4, *7}	0.099 ^{*6}
LU-01-0004	SCC	FGFR2-CDCC6	なし	24.1	24	8	25 ^{*2}	0.236 ^{*3}	0	—	—
LU6423	SCC	FGFR3-TACC3 v3	<i>PIK3CA</i> 遺伝子変異	21.8	15	10	0 ^{*4}	0.998 ^{*3}	0	—	—
LUN#0331	SCC	FGFR2-CASP7	不明	21.8	20	10	0 ^{*2}	0.393 ^{*3}	0	—	—
LU0009	SCC	FGFR2-CASP7	<i>PIK3CA</i> 遺伝子増幅	23.3	21	10	0 ^{*4}	0.946 ^{*3}	0	—	—

—：実施せず、*1：qRT-PCR での *FGFR* 融合遺伝子と *GAPDH* 遺伝子のサイクル閾値の差、数値が小さい程 *FGFR* 融合遺伝子の mRNA の発現量が多い、*2：対照群は 20% HP- β -CD 水溶液が投与された、*3：対照群との比較 (Student's t 検定)、*4：対照群は 10% HP- β -CD 水溶液が投与された、*5：第 7 日目まで 6.25 mg/kg、第 8 日目から 12.5 mg/kg を投与、*6：対照群との比較 (Games-Howell 検定)、*7：第 7 日目まで 12.5 mg/kg、第 8 日目から 25 mg/kg を投与

FGFR 融合遺伝子を有し、かつ *PTEN* 遺伝子欠損、*PIK3CA* 遺伝子変異又は *PIK3CA* 遺伝子増幅を有する LU0743、LU-01-0010 又は LU0009 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス (8~10 例/群) を用いて、本薬単独、PI3K 阻害剤である BKM120 単独及び本薬と BKM120 との併用の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積の平均が 150~250 mm³ に達した時点を試験開始日 (第 0 日) とし、第 1 日目から評価日前日まで、本薬は 12.5 mg/kg が BID、BKM120 は 20 mg/kg が QD 経口投与され、腫瘍体積が測定された。その結果、TGI 値¹⁸⁾ は表 10 のとおりであった。

表 10 *FGFR* 融合遺伝子を有し、かつ、*PTEN* 遺伝子欠損又は *PIK3CA* 遺伝子変異を有する各患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスに対する本薬及び BKM120 の腫瘍増殖抑制作用

腫瘍組織片	由来	融合タンパク	PI3K/PTEN の遺伝子異常	評価日 (日)	本薬		BKM120		本薬+BKM120	
					TGI 値 (%)	p 値	TGI 値 (%)	p 値	TGI 値 (%)	p 値
LU-01-0010	Ad	COL25A1-FGFR2	<i>PIK3CA</i> 遺伝子変異	28	52	0.130 ^{*1}	41	0.321 ^{*1}	77	0.009 ^{*1}
LU0743	SCC	FGFR2-MCU	<i>PTEN</i> 遺伝子欠損	20	31	0.066 ^{*2}	37	0.029 ^{*2}	56	0.003 ^{*2}
LU0009	SCC	FGFR2-CASP7	<i>PIK3CA</i> 遺伝子増幅	20	5.2	0.803 ^{*2}	34	0.109 ^{*2}	44	0.044 ^{*2}

n=10 (LU0743 腫瘍組織片の本薬+BKM120 群は n=8)、*1：Dunnett 検定、*2：対照群との比較 (Fisher's LSD 検定)

3.1.5.2.2.2 胃癌由来細胞株 (CTD 4.2.1.1.39、4.2.1.1.41)

SNU-16 細胞株を皮下移植したヌードラット (9 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日) とし、第 10 日目から本薬 5、10、20 又は 50 mg/kg が QD 21 日間経口投与され、腫瘍体積が測定された。その結果、第 30 日目における T/C 値¹⁹⁾ は、本薬 5、10、20 及び 50 mg/kg 群でそれぞれ 62.3%、9.9%、-8.3%及び-10.8%であった。

¹⁸⁾ TGI 値 (%) = $[1 - \{ (T_t/T_0) / (C_t/C_0) \}] / [1 - (C_0/C_t)] \times 100$ 、 T_t ：測定日の本薬群の平均腫瘍体積、 T_0 ：ベースラインの本薬群の平均腫瘍体積、 C_t ：測定日の対照群の平均腫瘍体積、 C_0 ：ベースラインの対照群の平均腫瘍体積、対照群は 20% HP- β -CD 水溶液及び NMP：PEG300 (10：90 (v/v)) が投与された。

¹⁹⁾ T/C 値 (%) = $[\{ (T_t/T_0) \text{ の平均値} - 1 \} / \{ (C_t/C_0) \text{ の平均値} - 1 \}] \times 100$ 、 T_t ：測定日の本薬群の腫瘍体積、 T_0 ：ベースラインの本薬群の腫瘍体積、 C_t ：測定日の対照群の腫瘍体積、 C_0 ：ベースラインの対照群の腫瘍体積、対照群は 10% HP- β -CD 水溶液

同様に、SNU-16 細胞株を皮下移植したヌードラット (6 例/群) に、第 18 日目から 21 日間本薬 10 mg/kg が BID、20 mg/kg が QD、隔日又は QD 4 日間投与後 3 日間休薬 (4 on/3 off)、又は 40 mg が隔日経口投与され、腫瘍体積が測定された。その結果、第 39 日目における T/C 値¹⁹⁾ は、本薬 10 mg/kg BID 群、20 mg/kg QD 群、20 mg/kg 隔日群、20 mg/kg (4 on/3 off) 群及び 40 mg/kg 隔日群でそれぞれ -59.3%、-57.6%、-2.7%、-42.5%及び -50.4%であった。

3.1.5.2.2.3 肝細胞癌由来腫瘍組織片 (CTD 4.2.1.1.50)

7 種類の肝細胞癌患者由来腫瘍組織片をそれぞれ皮下移植したヌードマウス (8~10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 150~250 mm³ に達した時点を試験開始日 (第 0 日) として、第 0 日目から本薬 25.0 mg が BID 経口投与され、腫瘍体積が測定された。その結果、各種腫瘍組織片に対する本薬の TGI¹⁴⁾ 値は表 11 のとおりであった。

表 11 各種患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスに対する本薬の腫瘍増殖抑制作用

腫瘍組織片	FGF19 遺伝子増幅 ^{*1}	FGF19 発現 (pg/ml/100 µg)	投与期間 (日)	評価日 (日)	n	TGI 値 (%)	p 値 ^{*2}
LI0187	High Amp	136±75	28	24	8	54 ^{*3}	0.033
LI0141	High Amp	322±138	23	21	8	58 ^{*4}	0.017
LI1069	Non-Amp	80±60	22	21	10	61 ^{*4}	0.001
LI0191	Non-Amp	302±180	18	18	8	131 ^{*3}	<0.001
LI1054	Non-Amp	280±186	24	23	10	50 ^{*4}	0.032
LI0252	Non-Amp	25±17	14	14	8	26 ^{*4}	0.387
LI0801	Non-Amp	<15	22	21	8	36 ^{*4}	0.096

*1: Fish 法により、クラスターが認められた腫瘍組織片を High Amp、Fish ratio が 1.5 以上及び 1.5 未満の腫瘍組織片をそれぞれ Low Amp 及び Non-Amp とされた、*2: 対照群との比較 (Student's t 検定)、*3: 対照群は 10% HP-β-CD 水溶液が投与された、*4: 対照群は 20% HP-β-CD 水溶液が投与された

FGF19 遺伝子増幅及び HGF 過剰発現を有する肝細胞癌患者由来 LI1646 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス (10 例/群) を用いて、本薬単独、MET 阻害剤である JNJ-38877618 単独、EGFR 及び MET に対する二重特異性抗体である CANTO4424 単独、並びに本薬と JNJ-38877618 又は CANTO4424 との併用の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 150~250 mm³ に達した時点を試験開始日 (第 0 日) として、本薬は 25 mg/kg が BID、JNJ-38877618 は 50 mg/kg が QD 21 日間経口投与、CANTO4424 は 10 mg/kg が週 2 回 21 日間腹腔内投与され、腫瘍体積が測定された。その結果、第 21 日目における TGI 値^{14) 15)} は表 12 のとおりであった。

表 12 LI1646 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスに対する本薬、JNJ-38877618 及び CANTO4424 の腫瘍増殖抑制作用

	本薬	JNJ-38877618	CANTO4424	本薬 + JNJ-38877618	本薬 + CANTO4424
TGI 値	41	33	3.3	94	105
p 値*	0.152	0.312	1.000	<0.001	<0.001

n=10、*: 対照群との比較 (Fisher's LSD 検定)

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2.1、4.2.1.2.2)

51 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬の結合性が、各受容体等への放射性標識リガンドの結合に対する本薬の阻害作用を指標に検討された。その結果、本薬 1 µmol/L により 50%以上の阻害作用が認められた受容体等は 5-HT_{1B} 受容体 (55%) であった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響

ラット (20 例/群) を用いた 1 カ月間反復投与試験 (5.2 参照) において、本薬 4、8 若しくは 16 mg/kg が QD、又は本薬 32 mg/kg が週 2 回経口投与され、一般状態及び神経行動学的機能に対する本薬の影響が、Irwin 変法により検討された。その結果、本薬 8 mg/kg 以上の用量群で筋緊張低下、本薬 16 mg/kg 投与群において麻痺が認められた。

申請者は、上記の所見について、本薬投与による無機リン増加が一過性の筋力低下を引き起こした可能性が考えられ、中枢神経系に対する影響は二次的な影響と考える旨を説明している。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.2.2.1 心臓イオンチャンネルに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.3、4.2.1.3.4)

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 0.03、0.1、0.3、1、3 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、本薬 0.03、0.1、0.3、1、3 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ による hERG カリウム電流の阻害率 (平均値 $\pm$ 標準誤差、 $n=5$) は、それぞれ 15 ± 3 、 24 ± 3 、 40 ± 4 、 67 ± 3 、 87 ± 1 及び $97\pm1\%$ であり、すべての本薬群で対照群²⁰⁾ と比較して統計学的に有意な阻害作用が認められた ($p<0.05$ 、Mann-Whitney U 検定)。また、 IC_{50} 値は 0.408 $\mu\text{mol/L}$ であった。

KvLQT1/minK を導入した HEK293 細胞株を用いて、KvLQT1/minK カリウム電流に対する本薬 3、10、30 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、本薬 3、10、30 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ による KvLQT1/minK カリウム電流の阻害率 (平均値 $\pm$ 標準誤差、 $n=3\sim4$) は、それぞれ 3.7 ± 0.7 、 37.0 ± 6.0 、 47.2 ± 4.8 及び $87.7\pm4.6\%$ であり、 IC_{50} 値は 25.3 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.2.2.2 心血管機能に及ぼす影響

3.2.2.2.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.3.2、4.2.1.3.5)

モルモット右心房標本 (3 例) を用いて、収縮速度、収縮強度及び有効不応期に対する本薬 1、3 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ 以上で収縮強度の増加、本薬 3 $\mu\text{mol/L}$ 以上で収縮速度の低下、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ で有効不応頻度の低下が認められた。

ウサギ左心室動脈還流標本 (6 例) を用いて、QT 間隔、QRS 間隔、Tp-Te 間隔、Tp-Te/QT 比、TdP スコア、有効不応期、収縮力等に対する本薬 0.01、0.1、1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、本薬 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 以上で Tp-Te 間隔の延長、本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ 以上で QT 間隔の延長、Tp-Te/QT 比の増加、TdP スコアの上昇が認められた。

3.2.2.2.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.3.6、4.2.1.3.7、4.2.1.3.8、4.2.1.3.9)

麻酔下のモルモット (7 例) に本薬 0.32、0.64、1.25、2.5、5、10、20 及び 40 mg/kg が漸増的に静脈内投与され、平均動脈圧、心拍数及び心電図 (PQ 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTcB 間隔) に対する本薬の影響が検討された。その結果、平均動脈圧は本薬 0.32 mg/kg 投与時から増加、20 mg/kg 投与時から減少が認められた。心拍数は本薬 10 mg/kg 投与時から減少が認められた。QT 間隔及び QTcB 間隔は本薬 2.5 mg/kg、PQ 間隔は本薬 20 mg/kg、QRS 間隔は本薬 40 mg/kg 投与時から延長が認められた。

²⁰⁾ 対照群は 0.3%DMSO とされた。

麻酔下のイヌ（4例）に本薬 0.32、0.63、1.25、2.5、5 及び 10 mg/kg が漸増的に静脈内投与され、心電図（PQ 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTc 間隔、RR 間隔及び APD90 RVen）及び血行動態²¹⁾ に対する本薬の影響が検討された。本薬 0.32 mg/kg 投与時から QT 間隔及び APD90 RVen の延長が認められた。0.63 mg/kg 投与時から肺動脈圧（収縮期及び拡張期）及び左室拡張末期圧の低下、並びに PQ 間隔、QTcVDW 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔の延長が認められた。本薬 1.25 mg/kg 投与時から左室圧最小変化率の減少、本薬 2.5 mg 投与時から心拍数の増加及び RR 間隔の短縮が認められた。本薬 10 mg/kg 投与では大動脈圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）、 τ 及び二重積の増加傾向が認められた。

イヌ（4例）に本薬 1、2.5 及び 5 mg/kg が漸増的に経口投与され、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧）、心拍数及び心電図（PQ 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔）に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 5 mg/kg 投与後 1 例において、心拍数の減少、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔及び QTcVDW 間隔の延長が認められた。当該イヌには固有心室調律及び心室補充調律が認められた。

申請者は、上記の所見について、麻酔下のモルモット及び覚醒下のイヌで心電図への影響が認められなかった最大用量投与時の血漿中非結合型本薬の C_{max} (81.7 ng/mL 及び 12.4 ng/mL) は、それぞれ本薬の臨床での最大推奨用量 (9 mg QD) 投与時の血漿中非結合型本薬の C_{max} (5.12 ng/mL) の約 16 倍及び約 2.4 倍であったこと等から、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低い旨を説明している。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.8、4.2.1.3.9)

麻酔下のイヌ（4例）に本薬 0.32、0.63、1.25、2.5、5 及び 10 mg/kg が漸増的に静脈内投与され、1 回換気量、呼吸気道抵抗、動肺コンプライアンス、動脈血の pH、酸素分圧、二酸化炭素分圧、酸素飽和度、重炭酸塩濃度及び酸塩基平衡に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

イヌ（4例）に本薬 1、2.5 及び 5 mg/kg が漸増的に経口投与され、呼吸数及び動脈血の酸素飽和度に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び *FGFR3* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する尿路上皮癌に対する有効性について、以下のように説明している。

FGFR ファミリータンパク (FGFR1~4) は、FGF ファミリーメンバーと結合して二量体を形成することで活性化され、下流のシグナル伝達分子 (RAS、PI3K、PLC γ 、STAT 等) のリン酸化を介して、細胞の増殖等に関与することが報告されている (Nat Rev Cancer 2010; 10: 116-29)。

尿路上皮癌において、FGFR シグナル伝達経路を活性化する遺伝子変異として *FGFR3* 遺伝子の変異又は融合遺伝子が報告されており、*FGFR3* 遺伝子変異は 42%、*FGFR3* 融合遺伝子は 3~6%に認められて

²¹⁾ 心拍数、大動脈圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧）、肺動脈圧（収縮期圧、拡張期圧）、左室圧（左室拡張末期圧、LV dp/dt_{max}、LV dp/dt_{max}/pd、LV dp/dt_{min} 及び τ ）、心拍出量、1 回拍出量、総頸部血流量、血管抵抗（末梢血管抵抗、肺血管抵抗、総頸部血管抵抗）、二重積

いる (J Pathol 2007; 213: 91-8、Clin Cancer Res 2015; 21: 2684-94 等)。なお、尿路上皮癌においては、*FGFR3* 遺伝子の変異と比べて、他の *FGFR* 遺伝子の変異は稀である (NPJ Precis Oncol 2021; 5: 66)。

本薬は、*FGFR1*~*4* のキナーゼ活性を阻害し (3.1.1 参照)、下流のシグナル伝達分子 (*FRS2*、*PLC γ 1*、*ERK1/2* 等) のリン酸化を阻害することにより (3.1.3 参照)、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

上記に加えて、下記の点等を考慮すると、*FGFR3* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する尿路上皮癌に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- 本薬は *FGFR3-TACC3* 融合遺伝子を有する尿路上皮癌由来細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示したこと (3.1.5.2.1 参照)
- 以下の点等を踏まえると、本薬は、*FGFR3* 遺伝子変異を有する尿路上皮癌に対しても有効性が期待できると考えること
 - *FGFR3* 遺伝子変異を有するヒト尿路上皮癌由来細胞株等に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用を検討した非臨床試験成績は得られていないものの、本薬の投与対象となる *FGFR3* 遺伝子変異 (*R248C*、*S249C*、*G370C* 及び *Y373C*) はいずれも細胞外ドメイン又は膜貫通ドメインに生じるシステイン変異であり、当該変異により生じた遊離システイン残基間のジスルフィド結合により、二量体化を誘導すること (Carcinogenesis 2006; 27: 740-7、Oncogene 2000; 19: 5543-6 等)
 - 本薬は、上記の *FGFR3* 融合遺伝子及び遺伝子変異のいずれでも保存されている *FGFR3* のキナーゼドメインの活性を阻害することで *FGFR* シグナル伝達を阻害すると考えられること (Nat Rev Clin Oncol 2024; 21: 312-29、Pharmacol Res 2020; 151: 104567 等)

申請者は、本薬の耐性機序について、以下のように説明している。

本薬に対する *FGFR3* の耐性変異として、*FGFR3*^{N540K}、*FGFR3*^{V555L/M} 及び *FGFR3*^{L608V} が報告されている (Nat Rev Clin Oncol 2024; 21: 312-29)。また、*FGFR* 以外の受容体型チロシンキナーゼ、下流のシグナル伝達経路の活性化により、*FGFR* 阻害剤に対して耐性を獲得することが報告されている (Nat Rev Clin Oncol 2024; 21: 312-29) ことに加えて、以下の結果が得られている。

- 本薬投与後に疾患進行を示した *FGFR3* 遺伝子異常を有する尿路上皮癌患者 38 例の検体を用いた解析において、*PIK3CA*^{E545K/A} が 3 例、*PIK3CA*^{E726K}、*PTEN*^{C136fs} 及び *AKT1*^{E17K} が各 1 例で同定された (Clin Cancer Res 2023; 29: 4586-95、Cancer Discov 2023; 13: 1998-2011)
- *FGFR2* 又は *FGFR3* 遺伝子に異常を有する尿路上皮癌患者 82 例に本薬を投与した結果、*EGFR*、*BRAF* 又は *CCND1* に異常を有する患者における PFS の中央値は、遺伝子異常を有さない患者と比較して短縮した (Ann Oncol 2020; 31: S584)

また、申請者は、本薬と本邦で承認されている他の *FGFR* 阻害剤 (ペミガチニブ及びフチバチニブ) の薬理学的特性の異同について、以下のように説明している。

本薬及びペミガチニブは *FGFR* の ATP 結合部位に非共有結合することで *FGFR* のキナーゼ活性を阻害する点で同一である (Nat Rev Clin Oncol 2024; 21: 312-29)。一方、フチバチニブは *FGFR* の ATP 結合部位に共有結合することで *FGFR* のキナーゼ活性を阻害する。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、マウス、ラット等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

マウス及びラット血漿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限²²⁾：それぞれ 0.2～2.5 及び 0.4 ng/mL）。ラット組織中における放射能の定量は、定量的全身オートラジオグラフィ法により行われた（定量下限：10 ng Eq./g）。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性マウスに本薬 2.5 mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬 3、6.25 若しくは 10 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 13）。

表 13 本薬の PK パラメータ*（雄性マウス、単回静脈内又は経口投与）

投与経路	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
静脈内	2.5	—	—	487	0.95
経口	3	4.99	0.5	6.09	1.1
	6.25	16.6	0.5	29.7	3.1
	10	202	1.0	229	1.9

*：各測定時点の血漿中本薬の平均値（n=3）に基づき算出された、—：算出せず

4.1.2 反復投与

雌雄ラットに本薬 4、8 若しくは 16 mg/kg を QD、又は 32 mg/kg を週 2 回 28 日間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 14）。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。

表 14 本薬の PK パラメータ（雌雄ラット、28 日間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)		t _{max} *1 (h)		AUC _{0-7h} (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	4	2.65±0.45	3.11±0.11	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (0.50, 1.00)	10.4±1.68	10.6±1.88*2
	8	12.1±2.77	10.1±1.38	2.00 (1.00, 2.00)	2.00 (1.00, 2.00)	46.0±9.32	38.8±2.25
	16	30.3±8.45	36.4±14.8	2.00 (2.00, 2.00)	2.00 (2.00, 2.00)	139±28.1	136±42.8
	32	257±136	455±76.0	2.00 (2.00, 4.00)	2.00 (2.00, 2.00)	1,056±385	1,758±354
28	4	3.70±1.17	6.29±1.67	2.00 (1.00, 2.00)	1.00 (1.00, 1.00)	14.0±3.86*2	17.4±5.58*2
	8	33.1±9.06	46.5±16.8	2.00 (2.00, 2.00)	1.00 (1.00, 1.00)	105±34.7	125±25.7
	16	103±9.79	201±37.2	2.00 (2.00, 4.00)	2.00 (2.00, 2.00)	472±18.7	611±122
	32	254±87.3	608±211	2.00 (2.00, 4.00)	2.00 (2.00, 2.00)	—	2,230±771

平均値±標準偏差、n=3、*1：中央値（最小値、最大値）、*2：AUC_{0-6h} の値、—：算出せず

²²⁾ マウスを用いた単回投与試験における定量下限は①静脈内投与及び 10 mg/kg 経口投与、②3 mg/kg 経口投与及び③ 6.25 mg/kg 経口投与において、それぞれ①0.5 又は 2.5、②0.2 及び③0.4 ng/mL であった。

4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ の $P_{\text{app A} \rightarrow \text{B}}$ 及び $P_{\text{app B} \rightarrow \text{A}}$ はそれぞれ 7.0×10^{-6} 及び $10.1 \times 10^{-6} \text{ cm/秒}$ であった。申請者は、当該結果に加え、高膜透過性のレボカバステチン (20 $\mu\text{mol/L}$) の $P_{\text{app A} \rightarrow \text{B}}$ 及び $P_{\text{app B} \rightarrow \text{A}}$ はそれぞれ 11.3×10^{-6} 及び $16.7 \times 10^{-6} \text{ cm/秒}$ 、低膜透過性のアテノロール (20 $\mu\text{mol/L}$) の $P_{\text{app A} \rightarrow \text{B}}$ 及び $P_{\text{app B} \rightarrow \text{A}}$ はそれぞれ 0.3×10^{-6} 及び $0.63 \times 10^{-6} \text{ cm/秒}$ であったことを考慮すると、本薬の膜透過性は中程度又は高いと考える旨を説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性有色ラットに ^{14}C 標識体 4 mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織での組織中放射能濃度は投与 0.5～1 時間後までに最高値を示した。小腸壁、肝臓、盲腸壁、腎髄質外層及びブドウ膜における組織中放射能濃度の最大値（それぞれ 29.3、2.61、2.31、1.36、0.921 $\mu\text{g Eq./g}$ ）は、血液中放射能濃度の最大値（0.165 $\mu\text{g Eq./g}$ ）と比較して特に高値を示した。有色皮膚及び白色皮膚における放射能の組織/血液中 AUC 比はいずれも 1.9 であったことから、申請者は、本薬及び本薬の代謝物はメラニンに結合しないと考える旨を説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

モルモット、マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿と ^3H 標識体（モルモット：5 $\mu\text{mol/L}$ 、マウス、ラット及びイヌ：0.034～1.68 $\mu\text{mol/L}$ 、ヒト：0.034～3.36 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37℃で 4.5 時間（モルモット）又は 24 時間（モルモット以外）インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、モルモット、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ 89.5、89.4～94.3²³⁾、92.2～97.9²⁴⁾、86.3～86.5 及び 99.3～99.5% であった。

ヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパク (0.2～2.0 mg/mL) 及びヒト血清アルブミン (10～60 mg/mL) と ^3H 標識体 (0.034 $\mu\text{mol/L}$) を 37℃で 24 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬のヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパク及びヒト血清アルブミンへの結合が検討された。その結果、ヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパク及びヒト血清アルブミンへの本薬の結合率は、それぞれ 94.1～99.5 及び 53.4～83.9% であった。

4.2.3 血球移行性

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血液と ^3H 標識体 (0.0336～1.68 $\mu\text{mol/L}$) を 37℃で 30 分間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.90～1.03、0.76～1.15、1.53～1.69 及び 0.60²⁵⁾ であった。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠ラットに本薬 1～8 mg/kg を妊娠 6～17 日目に QD 反復経口投与し、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性が検討された。その結果、①4 mg/kg 群の妊娠 17 日目投与 2 時間後並びに②8 mg/kg 群の妊娠 17 日目投与 1 及び 2 時間後における母動物に対する胎児の血漿中本薬濃度比は、それぞれ①0.11 並びに②0.04 及び 0.07 であった。また、1 mg/kg 群の妊娠 17 日目投与 1 及び 2 時間後並びに 4 mg/kg 群の妊娠 17

²³⁾ 雄性 CD-1 マウス、雌性 CD-1 マウス及び NMRI マウスでそれぞれ 89.4～89.7、93.5～93.7 及び 93.9～94.3% であった。

²⁴⁾ 雌雄 SD ラット及び雄性ヌードラットでそれぞれ 92.2～93.5 及び 97.6～97.9% であった。

²⁵⁾ すべての濃度で同じ値であった。

日投与 1 時間後における胎児の血漿中本薬濃度はいずれも定量下限未満であった。申請者は、以上の結果に加え、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において胚・胎児死亡、着床後胚損失率高値、骨格・内臓奇形及び骨格変異が認められたこと（5.5 参照）を考慮すると、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある旨を説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソームと ^3H 標識体 (0.3 及び 3 $\mu\text{mol/L}$) を 37°C で 30 分間 (ヒト以外) 又は 120 分間 (ヒト) インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、マウス、ラット及びイヌにおいて主に M1 及び M9 (いずれも O-脱メチル化体) が検出され、ヒトにおいて主に M8 (N-脱アルキル化体) が検出された。

ラット、イヌ及びヒトの肝細胞と ^3H 標識体 (0.3 及び 3 $\mu\text{mol/L}$) を 37°C で 5 及び 30 分間 (ラット) 又は 30 及び 120 分間 (ラット以外) インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、いずれの動物種及びヒトにおいても主に M2 (グルクロン酸抱合体) が検出された。その他、①ラット、②イヌ及び③ヒトにおいて主に、それぞれ①M3 (グルクロン酸抱合体)、M5 (酸化体)、M6 (O-脱メチル化体) 及び M9、②M9、並びに③M6 及び M8 が検出された。

ヒトにおける本薬の代謝に関与する代謝酵素について、以下の検討が行われた。申請者は、当該検討結果に基づき、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP2C9 及び 3A4 が関与することが示された旨を説明している。なお、本薬と CYP2C9 又は CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3 薬物相互作用試験」及び「6.R.1 CYP2C9 又は CYP3A 阻害剤及び誘導剤」の項に記載する。

- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5) と ^3H 標識体 (0.3 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下において 37°C で 120 分間インキュベートした。その結果、本薬の残存率は、CYP2C9、2D6 及び 3A4 存在下においてそれぞれ 86.5、53.0 及び 88.4%であり、検討された他の CYP 分子種存在下において 90.8%以上であった。
- ヒト肝細胞と ^3H 標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$) を、CYP 分子種 (2C8、2C9、2D6 及び 3A) の阻害剤²⁶⁾ 及び NADPH 存在下において 37°C で 240 分間インキュベートした。その結果、本薬の代謝に対する阻害率は、CYP2C9 及び 3A 阻害剤存在下でそれぞれ 50%²⁷⁾ 及び 42%²⁸⁾ であり、検討されたその他の CYP 分子種の阻害剤存在下において本薬の代謝は阻害されなかった。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未手術の雄性ラットに ^3H 標識体 4 及び 60 mg/kg、並びに胆管カニューレ未手術及び胆管カニューレ挿入手術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 4 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未手術の雄性ラットから採取された ^3H 標識体投与 1～48 時間後までの血漿中には、主に未変化体及び M2 が認められた。

²⁶⁾ CYP2C8、2C9、2D6 及び 3A の阻害剤として、それぞれケルセチン及びゲムフィブロジル、チエニル酸及びスルファフェナゾール、パロキセチン及びキニジン、並びにケトコナゾール及びトロレアンドマイシンが用いられた。

²⁷⁾ CYP2C9 の阻害剤としてチエニル酸及びスルファフェナゾールを用いた際の阻害率はいずれも 50%であった。

²⁸⁾ CYP3A の阻害剤としてケトコナゾールを用いた際の阻害率。トロレアンドマイシンを用いた際の阻害率は 16%であった。

- 胆管カニューレ未手術の雄性ラットから採取された ^3H 標識体投与 24 時間後までの尿中には、主に M2 が認められた（投与放射能に対する割合は、4 及び 60 mg/kg 投与群においてそれぞれ 0.970 及び 1.09%²⁹⁾）。また、胆管カニューレ未手術及び胆管カニューレ挿入手術後の雄性ラットから採取された ^{14}C 標識体投与 24 時間後までの尿中には、主に M2 が認められた（投与放射能に対する割合は、それぞれ 1.27 及び 2.62%）。
- 胆管カニューレ未手術の雄性ラットから採取された ^3H 標識体投与 24 時間後までの糞中には、主に M6 が認められた（投与放射能に対する割合は、4 及び 60 mg/kg 投与群においてそれぞれ 9.55 及び 13.6%）。また、胆管カニューレ未手術の雄性ラットから採取された ^{14}C 標識体投与 24 時間後までの糞中には、主に M6、M20（O-脱メチル化体）及び未変化体が認められた（投与放射能に対する割合は、46.2、14.1 及び 8.85%）。さらに、胆管カニューレ挿入手術後の雄性ラットから採取された ^{14}C 標識体投与 48 時間後までの糞中には、主に未変化体及び M6 が認められた（投与放射能に対する割合は、21.5 及び 16.3%）。
- 胆管カニューレ挿入手術後の雄性ラットから採取された投与 24 時間後までの胆汁中には主に M2、M15 及び M13（いずれもグルクロン酸抱合体）が検出された（投与放射能に対する割合は、それぞれ 14.18、9.24 及び 4.08%³⁰⁾）。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

申請者は、以下の検討結果等から、本薬及び本薬の代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄され则认为る旨を説明している。

- 胆管カニューレ未手術の雄性ラットに ^{14}C 標識体 4 mg/kg を単回経口投与した際の投与 48 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 2.57 及び 95.1%であった。
- 胆管カニューレ挿入手術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 4 mg/kg を単回経口投与した際の投与 48 時間後まで放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 12.4、30.6 及び 47.9%であった。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁移行性については検討されていない。申請者は、本薬の物理化学的性質（ $\text{pK}_{\text{a}1}$ 値：9.2、 $\text{pK}_{\text{a}2}$ 値：1.9、 $\log\text{P}$ 値：3.96 及びヒト血漿タンパク結合率（4.2.2 参照））を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、以下の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量の最高用量（9 mg）で投与した際の定常状態における非結合形本薬の C_{max} （0.0115 $\mu\text{mol/L}$ ³¹⁾）等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある则认为る旨を説明している。なお、

²⁹⁾ ^3H 標識体 4 及び 60 mg/kg 群のいずれにおいても、M2 及び M3 は共溶出した。

³⁰⁾ 3 例中 1 例のラットの M2 及び M15 においては、投与 24 時間後までの放射能のみではなく、投与後 24～48 時間の放射能が少量（M2：0.49%、M15：0.13%）含まれた。

³¹⁾ 海外第 I 相試験試験（EDII1001 試験）において、進行固形癌又はリンパ腫患者に本薬 9 mg を QD 投与した際の定常状態における本薬の C_{max} （6.2.2.1 参照）及び血漿タンパク結合率（4.2.2 参照）から算出した値

本薬と CYP3A 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3 薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.021~15 $\mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種 (1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質³²⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質³³⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A の基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示した。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。また、ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.3~100 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、CYP3A の基質 (ミダゾラム) とインキュベートし、 K_I 値及び k_{inact} 値を検討した結果、それぞれ 11.7 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.0209 min^{-1} であった。

4.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞と本薬 (0.005~3 $\mu\text{mol/L}$) を 2 日間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現量が検討された。その結果、いずれの CYP 分子種の mRNA 発現量にも明確な増加は認められなかった。申請者は、以上の検討結果に加えて、本薬を申請用法・用量の最高用量 (9 mg) で投与した際の定常状態における非結合形本薬の C_{max} (0.0115 $\mu\text{mol/L}$ ³¹⁾) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP 分子種の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

4.5.3 トランスポーター

以下の検討結果等に基づき、本薬は P-gp の基質であることが示された。なお、本薬と P-gp 阻害剤との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3 薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒト P-gp を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株を用いて、P-gp を介した本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、本薬の efflux ratio は、P-gp 阻害剤 (GF120918 (5 $\mu\text{mol/L}$)) 存在下及び非存在下において、それぞれ 0.44 及び 2.60 であった。
- ヒト BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、BCRP を介した本薬 (0.00608~9.43 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、本薬の efflux ratio は、BCRP 阻害剤 (Ko143 (1 $\mu\text{mol/L}$)) 存在下及び非存在下において、それぞれ 0.42~0.70 及び 0.54~0.93 であった。
- ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 をそれぞれ発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬 (0.329~27.3 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、各トランスポーター非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬の取込み速度の比は、いずれも 2 未満であった。

³²⁾ CYP1A2、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、アモジアキン、トルブタミド、S-メフェニトイン及びデキストロメトルファン、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

³³⁾ CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A の基質として、それぞれフェナセチン、トルブタミド、S-メフェニトイン、デキストロメトルファン及びテストステロンが用いられた。

また、申請者は、以下の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量の最高用量（9 mg）で投与した際の定常状態における非結合形本薬の $C_{\max}$ ($0.0115 \mu\text{mol/L}^{31)}$ ）及び本薬を申請用法・用量の最高用量（9 mg）で投与した際の消化管における本薬濃度の推定値（ $80.62 \mu\text{mol/L}$ ）を考慮すると、臨床使用時において、本薬による OCT2 及び P-gp の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はある旨を説明している。なお、本薬と OCT2 基質及び P-gp 基質との薬物動態学的相互作用については、それぞれ「6.2.3 薬物相互作用試験」及び「6.R.3 P-gp 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞株を用いて、P-gp の基質 (^3H 標識したジゴキシン (30 nmol/L)) の輸送に対する本薬 ($0.00146 \sim 6.33 \mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は $0.666 \mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト BCRP を発現させた膜小胞を用いて、BCRP の基質 (^3H 標識したエストロン-3-硫酸 ($1 \mu\text{mol/L}$)) の輸送に対する本薬 ($0.010 \sim 100 \mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は BCRP の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は $14.9 \mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 をそれぞれ発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質³⁴⁾ の輸送に対する本薬 ($0.024 \sim 100 \mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OATP1B1 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は $36.5 \mu\text{mol/L}$ であった。一方、OATP1B3 の基質の輸送に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OCT1、OCT2 又は OAT1 を発現させた CHO 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質³⁵⁾ の輸送に対する本薬 ($0.0244 \sim 100 \mu\text{mol/L}^{36)}$ の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OCT1 及び OCT2 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 0.73 及び $0.0434 \mu\text{mol/L}$ であった。一方、OAT1 の基質の輸送に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OAT3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質³⁷⁾ の輸送に対する本薬 ($0.0244 \sim 100 \mu\text{mol/L}^{38)}$ の阻害作用が検討された。その結果、本薬は MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 2.26 及び $1.89 \mu\text{mol/L}$ であった。一方、OAT3 の基質の輸送に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されておらず、マウスを用いた 2 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.1)、ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.2) 及び *in vivo* 小核試験の用量設定試験 (CTD 4.2.3.3.2.1)、並びにイヌを用いた 5 日間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.6) における初回投与後の結果

³⁴⁾ OATP1B1 及び OATP1B3 の基質として ^3H 標識したエストラジオール-17 β -グルクロニド ($36.5 \mu\text{mol/L}$) が用いられた。

³⁵⁾ OCT1、OCT2 及び OAT1 の基質として、それぞれ ^{14}C 標識したテトラメチルアンモニウムブロミド ($5 \mu\text{mol/L}$)、 ^{14}C 標識したメトホルミン ($10 \mu\text{mol/L}$) 及び ^{14}C 標識した *p*-アミノ馬尿酸 ($5 \mu\text{mol/L}$) が用いられた。

³⁶⁾ OCT2 及び OAT1 の検討は、それぞれ $0.0098 \sim 40.0$ 及び $0.0391 \sim 40.0 \mu\text{mol/L}$ で行われた。

³⁷⁾ OAT3 の基質として ^3H 標識したエストロン-3-硫酸 ($1 \mu\text{mol/L}$)、MATE1 及び MATE2-K の基質として ^{14}C 標識したメトホルミン ($4 \mu\text{mol/L}$) が用いられた。

³⁸⁾ MATE1 及び MATE2-K の検討は $0.00244 \sim 10.0 \mu\text{mol/L}$ で行われた。

に基づき、本薬の急性毒性及び概略の致死量が評価された。マウスでは急性毒性は認められず、ラットでは流涎、可聴レベルの呼吸音、四肢、耳介及び尿の黄色化、眼瞼裂狭小化、紅涙並びに嗜眠、イヌでは嘔吐、流涎、軟便及び振戦が認められた。経口投与における概略の致死量は、マウスで 100 mg/kg 超、ラットで 2,000 mg/kg、イヌで 45 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた 1 及び 3 カ月間反復投与毒性試験が実施され、忍容性の観点から本薬の反復投与毒性が評価された（表 15）。ラット及びイヌに共通した主な毒性所見として、血中無機リン・ALP 高値及び他の骨代謝マーカーの変化、尿中カルシウム高値、全身の器官・組織の鈣質沈着、角膜混濁、骨軟骨異形成及び歯象牙質・爪・被毛異常、ラットの毒性所見として、血中カルシウム高値、過骨症、角膜・乳腺萎縮及び卵巣黄体壊死、イヌの毒性所見として、眼瞼裂狭小化（眼瞼下垂）、眼瞼痙攣、白血球系パラメータの低値及び甲状腺濾胞小型化が認められた。

申請者は、歯象牙質への影響について、FGFR シグナル伝達に関連し（Stem Cells Int. 2018; 2018: 1-14）、切歯伸長が生涯を通じて生じるラット及び象牙質が形成中の若齢イヌ³⁹⁾への本薬投与で認められた変化であり、成人患者における安全性上の懸念は低いと考える旨を説明している。なお、中枢系への影響が疑われる眼瞼裂狭小化（眼瞼下垂）及び眼瞼痙攣について、血中カルシウム濃度に影響は認められていないこと、Shirmer テストで涙液産生量減少が認められていること等から涙液産生減少による二次的な変化と判断された。

表 15 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	1 カ月 間 +回復 1 カ月 間	QD : 0 ^{*1} 、 4、8、16 週 2 回:32	【QD 投与】 ≥8 : 血中 ALP・FGF23 高値、尿中カルシウム高値（雌雄）、膝関節軟骨異形成・過骨症、乳腺萎縮（雄）、血中カルシウム高値、血中 PTH 低値^{*2}（雌） 16 : 血中無機リン・1,25-ジヒドロキシビタミン D₃^{*2} 高値、胸骨変形、胸椎隆起、胸骨軟骨異形成・過骨症、胸椎軟骨異形成、鼻部軟骨化生（雌雄）、筋緊張低下、麻痺、網状赤血球数低値、血中カルシウム高値、血中 PTH 低値^{*2}、尿中タンパク・潜血・精子・非晶質物質高値、切歯象牙質異常（雄）、尿中無機リン低値^{*2}、尿中白血球・扁平上皮細胞高値、膝関節軟骨異形成・過骨症（雌） 【週 2 回投与】 32 : 血中無機リン・ALP・FGF23・1,25-ジヒドロキシビタミン D₃ 高値、血中 PTH 低値、胸骨・膝関節軟骨異形成・過骨症、鼻部軟骨化生（雌雄）、血中カルシウム高値、尿中ケトン低値、尿中潜血高値、胸骨変形、乳腺萎縮（雄）、尿中無機リン低値^{*2}、尿中タンパク高値（雌） 回復期間終了後 【QD 投与】 16 : 尿中タンパク高値（雄） 【週 2 回投与】 32 : 尿中潜血高値（雄）	4 (QD)	4.2.3.2.4

³⁹⁾ 投与開始時月齢：約 6～8 カ月齢

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	3 カ月 間	QD : 0*1、 4、8 7 日間投 与/7 日間 休薬 : 16、 32	【QD 投与】 ≥4 : 血中 FGF23 高値 (雌雄)、血中 1,25-ジヒドロキシビタミン D₃ 低値*3、血中 PTH 低値、尿中デオキシピリジノリン高値 (雄)、角膜・眼窩外涙腺萎縮 (雌) 8 : 血中カルシウム*3・ALP 高値、胸骨軟骨異形成/化生、ハーダー腺腺房拡張、唾液腺・乳腺萎縮、皮膚毛包数増加・小型化、気管・喉頭軟骨異形成 (雌雄)、尿中 pH 高値、角膜・眼窩外涙腺萎縮、膝関節軟骨異形成/化生、腎臓鉍質沈着、切歯過剰成長線 (雄)、爪損傷、ヘモグロビン高値、網状赤血球数・血小板数低値、血中 PTH 低値、尿中デオキシピリジノリン高値、胸骨変形、切歯変色、骨変色、骨軟骨異形成/化生 (雌) 【7 日間投与/7 日間休薬】 死亡例 32 : 1/10 例 (雄) 歩行異常、後肢麻痺、大動脈・心筋鉍質沈着・変性・炎症 生存例 16 : 歯不正咬合 ≥16 : 血中 FGF23・ALP・ALT 高値、血中 PTH 低値、血中 1,25-ジヒドロキシビタミン D₃ 低値*3、尿中デオキシピリジノリン高値、骨変形、骨変色、角膜・眼窩外涙腺萎縮、骨・胸骨・膝関節軟骨異形成/化生・過骨症、ハーダー腺腺房拡張、腎臓鉍質沈着、唾液腺・乳腺萎縮、皮膚毛包数増加・小型化、切歯過剰成長線・不規則象牙質、気管・喉頭軟骨異形成、舌上皮・口腔粘膜萎縮 (雌雄)、尾部変形*4、歩行異常、血中 AST・GGT・CTx 高値、歯変色、爪床腫脹・赤色化、胃鉍質沈着、尾部関節軟骨異形成/化生、歯異常象牙質/象牙芽細胞変性 (雄)、胸骨変形*4、血中グロブリン高値、血中 A/G 比低値、尿中カルシウム高値 (雌) 32 : 円背位、血中 1,25-ジヒドロキシビタミン D₃ 高値*5、網状赤血球数低値、血中カルシウム・無機リン高値、被毛粗造、爪床変形 (雌雄)、胸骨変形*4、消瘦、体重・体重増加量・摂餌量低値、带状角膜混濁、尿中カルシウム高値、尿中 pH 高値、大動脈硬化・変色斑/変色部位、四肢変形、心臓変色、胃壁肥厚、大動脈軟骨化生、大動脈・心臓・肺・十二指腸・舌・角膜鉍質沈着、膝関節骨梁数減少・皮質骨菲薄化、大腿骨髄細胞密度低下、鼻部軟骨化生 (雄)、歩行異常、被毛菲薄化、爪損傷、血中 AST・CTx 高値、尿中シュウ酸カルシウム結晶、尾部変形*4、切歯変色、尾部関節軟骨異形成/化生、歯異常象牙質/象牙芽細胞変性、卵巣黄体壊死 (雌)	雄 : 4 雌 : 4 未満 (QD)	4.2.3.2.5
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	1 カ月 間 +回復 1 カ月 間	QD : 0*1、 0.25、0.5、 1 週 2 回 : 2	【QD 投与】 ≥0.5 : 血中 FGF23 高値 (雄)、腎臓鉍質沈着*6 (雌) 1 : 流涎過多、血中無機リン・FGF23・1,25-ジヒドロキシビタミン D₃ 高値*7、肺鉍質沈着、大腿骨軟骨異形成/化生、胸骨軟骨異形成 (雌雄)、血中トリグリセリド低値、大動脈・腎臓・胃鉍質沈着 (雄)、自発運動低下、化膿性鼻漏、眼脂、血便、粘液便、結膜蒼白、体重・摂餌量低値、ヘマトクリット・網状赤血球数低値、白血球数・好中球数・単球数・好酸球数高値、フィブリノゲン高値、血中コレステロール・ALP 高値、心臓・唾液腺・舌鉍質沈着、小白歯不規則象牙質 (雌) 【週 2 回投与】 2 : 血中無機リン・FGF23 高値、血中 1,25-ジヒドロキシビタミン D₃ 低値、大腿骨軟骨異形成/化生、胸骨軟骨異形成 (雌雄)、血中トリグリセリド低値、心臓鉍質沈着 (雄)、胃・腎臓鉍質沈着 (雌)	0.5 (QD)	4.2.3.2.8

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				回復期間終了後： 【QD 投与】 1：大動脈鉍質沈着（雄）		
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	3 カ月間	QD：0* ¹ 、 0.5、0.75 7 日間投与/7 日間 休薬：1.5	【QD 投与】 ≥0.5：立毛、血中 FGF23 高値、涙腺・唾液腺・舌上皮萎縮（雌雄）、被毛粗造、爪伸長、眼脂（雄）、網状赤血球数低値、甲状腺重量低値、大腿骨軟骨異形成/化生（雌） 0.75：脱毛* ⁴ 、爪損傷、眼瞼裂狭小化（眼瞼下垂）、眼瞼痙攣、角膜混濁、皮膚赤色化、血中無機リン高値、血中 PTH 低値* ³ 、尿中デオキシピリジノリン高値、大動脈・心臓不整表面、心臓・大動脈鉍質沈着、胸骨軟骨異形成/化生（雌雄）、大腿骨軟骨異形成/化生（雄）、被毛粗造、円背位、後肢硬直、爪伸長、眼脂、強膜赤色化、甲状腺濾胞小型化（雌） 0.5：白血球数・リンパ球数・好中球数・単球数低値（雌） 【7 日間投与/7 日間休薬】 1.5：立毛、爪伸長、眼脂、体重・摂餌量低値、網状赤血球数・白血球数・リンパ球数・好中球数・単球数低値、血中無機リン・フィブリノゲン・FGF23・ALP・NTx 高値、血中 PTH 低値、血中 1,25-ジヒドロキシビタミン D ₃ 低値* ³ 、尿中デオキシピリジノリン高値、大動脈・心臓不整表面、心臓・大動脈鉍質沈着、胸骨軟骨異形成/化生、大腿骨軟骨異形成/化生、涙腺・唾液腺・舌上皮萎縮、歯象牙質異常、口腔粘膜上皮萎縮（雌雄）、血便、被毛粗造、心臓白褐色斑、耳皮膚毛包増加（雄）、脱毛、眼瞼痙攣、角膜混濁、皮膚赤色化、尿中カルシウム高値、甲状腺重量低値、甲状腺濾胞小型化（雌）	0.5 未満 (QD)	4.2.3.2.9

*1：20% HP-β-CD 水溶液、*2：投与 1 日目、*3：投与 55 日目、*4：一般状態観察所見及び剖検所見、*5：投与 91 日目、*6：所見の程度が軽微であることから毒性学的意義は低いと判断された、*7：投与 2 日目

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験、ラットを用いた *in vivo* 小核試験が実施され、本薬は遺伝毒性を示さないと判断された。

表 16 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1535、 TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9－ 0* ¹ 、10、25、50、75、150、300 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1
			S9＋ 0* ¹ 、10、25、50、75、150、300 µg/plate		
	小核試験	ヒトリンパ芽球由来細胞 (TK6 細胞)	S9－ (3 時間) 0* ¹ 、4.93、9.85、11.6、13.6、16.0、18.9、 22.2、25.5 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9－ (27 時間) 0* ¹ 、0.83、1.66、3.32、3.91、4.60、4.95、 5.29 µg/mL	陰性	
			S9＋ (3 時間) 0* ¹ 、11.7、23.3、27.5、32.3、38.0、44.7、 51.4 µg/mL	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験	雄ラット (Sprague Dawley)、 2 日間、経口、骨髓	0* ² 、250、500、1,000 mg/kg/日	陰性	4.2.3.3.2.2

*1：DMSO、*2：0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液

5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬の受胎能に対する影響について、ラットを用いた3カ月間反復投与毒性試験において、黄体壊死が認められ、当該所見は黄体形成時の血管新生（J Toxicol Pathol 2022; 35: 7-17）における本薬のFGFR 阻害による血管新生阻害（Reprod Fertil Dev 2021; 33: 817-30、Reprod Fertil Dev 2012; 24: 905-15）に関連すると判断された。なお、黄体壊死が認められた用量群における非結合形本薬の曝露量（AUC_{0-24h}）は、トキシコキネティクスが検討された2例でそれぞれ1,289及び152 ng・h/mLであり、申請者は、2例の曝露量の個体差が大きいものの、より曝露量が低い個体での曝露量は臨床曝露量⁴⁰⁾と同程度であった旨を説明している。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施され（表17）、主な毒性所見として、胚・胎児死亡、着床後胚損失率高値、骨格・内臓奇形及び骨格変異が認められた。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験における胚・胎児に対する無毒性量は1 mg/kg/日と判断された。1 mg/kg/日投与時の血中濃度が低かったため曝露量（AUC_{0-24h}）は算出されていない。なお、4 mg/kg/日を投与したときの非結合形本薬の曝露量（AUC_{0-24h}）は1.74 ng・h/mLであり、臨床曝露量⁴⁰⁾と比較して0.1倍未満であった。

申請者は、上記の試験成績を踏まえ、①妊娠可能な女性及び男性には本薬投与中及び投与終了後1カ月間⁴¹⁾避妊を行うよう説明する旨、及び②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旨について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する旨を説明している。

表17 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児発生に関する試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 6 ～ 17 日	0 ^{*1} 、1、4、8	母動物 8：体重増加量・子宮重量低値 ^{*2} 胚・胎児 ≥4：食道背方鎖骨下動脈 ^{*3} 、胸骨裂 ^{*3} 、第13肋骨短小発生頻度高値 ^{*4} 8：胎児体重・同腹胎児数低値、着床後胚損失率・吸収胚数高値、脳形態異常 ^{*3} ・水頭症 ^{*3} 、欠指 ^{*3} 、食道背方大動脈弓・頸動脈 ^{*3} 、大動脈弓離断 ^{*3} 、大血管形態異常 ^{*3} 、長管骨欠損・変形 ^{*3} 、四肢欠損 ^{*3} 、胸椎形態異常 ^{*3} 、胸骨分節非対称 ^{*3} 、中手骨・胸骨分節・尾椎・胸椎体未骨化 ^{*4} 発生頻度高値、上後頭骨・中足骨・胸骨分節・頸椎弓・胸椎体不完全骨化 ^{*4} 発生頻度高値	母動物（一般毒性）：8 胚・胎児：1	4.2.3.5.2.2

*1：20% HP-β-CD 水溶液、*2：胎児毒性による二次的変化と判断、*3：奇形所見、*4：変異所見

⁴⁰⁾ 国内第I相試験（GAC1001試験、6.2.1.1参照）の本薬0.5～12 mg QD投与における血漿中本薬濃度から推定された、進行固形癌又はリンパ腫患者に対する本薬9 mg QD投与した際の定常状態における非結合形本薬のAUC_{0-24h}は93.4 ng・h/mLであった。

⁴¹⁾ 「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）を踏まえ、本薬を申請用法・用量でヒトへ投与した際の半減期の5倍（約13.8日間）に相当する期間に基づき、より慎重に設定された。

5.6 局所刺激性試験

ウシ摘出角膜を用いた混濁及び透過性試験並びに *in vitro* 受精鶏卵漿尿膜試験が実施された (表 18)。本薬は強い眼刺激性物質であり、また、血管には刺激性を示さないと判断された。

表 18 局所刺激性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
<i>in vitro</i> ウシ摘出角膜試験 (BCOP)	ウシ摘出角膜	0 [*] 、20%溶液を 4 時間曝露し、角膜混濁度及びフルオレセインナトリウムの透過性の測定	眼刺激性スコア : 109.5 及び 120.0 重度の角膜混濁 強い眼刺激性物質と分類	4.2.3.6.4 (参考)
<i>in vitro</i> 受精鶏卵漿尿膜試験	受精鶏卵漿尿膜	0 [*] 、0.02、0.1、0.5 mg/mL を 60 分間曝露し、漿尿膜の血管刺激作用を評価	血管刺激性なし	4.2.3.6.5 (参考)

* : 0.9%塩化ナトリウム水溶液

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 光安全性試験

本薬は 290~700 nm の波長の光を吸収し、モル吸光係数が $1,000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ を上回ると算出されたことから (試験番号 : DS-TEC-106793)、マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験及び有色ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験が実施された (表 19)。*in vitro* 試験において光毒性を示唆する結果が得られたものの、*in vivo* 試験において皮膚で光毒性は認められなかったことから、申請者は本薬は光毒性を示さないと考える旨を説明している。

表 19 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	1 回目 0 ^{*1} 、3.9、7.8、15.6、31.3、62.5、125、250、500、1,000 µg/mL で 1 時間処理の後、UV-A (50 分、5 J/cm ²) を照射 2 回目 0 ^{*1} 、0.039、0.078、0.156、0.313、0.625、1.25、2.5、5、10 µg/mL で 1 時間処理の後、UV-A (50 分、5 J/cm ²) を照射	光毒性あり PIF 1 回目 : 152.5 2 回目 : 292.07	4.2.3.6.1 (参考)
<i>in vivo</i>	雌ラット (Long Evans)	0 ^{*2} 、4、8、16 mg/kg を QD 3 日間経口投与し、2 時間後に UV-A (42 分、10 J/cm ²) を照射	光毒性なし	4.2.3.6.2

*1 : DMSO、*2 : 20% HP-β-CD 水溶液

5.7.2 皮膚感作性試験

マウスを用いた局所リンパ節試験が実施され (表 20)、本薬は皮膚感作性を示す可能性があると判断された。

表 20 皮膚感作性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
局所リンパ節試験 (LLNA)	雌 マ ウ ス (CBA/Ca)	両耳介背部に 0 ^{*1} 、2.5、5、10%溶液を QD 3 日間塗布し、耳介の流入領域リンパ節細胞の ³ H-メチルチミジンの取込みを測定	刺激指数 ^{*2} 2.5%溶液 : 2.7、5%溶液 : 4.1、10%溶液 : 7.7 感作性あり	4.2.3.6.3

*1 : ジメチルホルムアミド、*2 : 溶媒対照群の測定値に対する本薬投与群の測定値の比

5.7.3 毒性の発現機序に関する試験

本薬のラット反復投与毒性試験において認められた組織への鉍質沈着と血中バイオマーカーの経時的変化との関連性、並びに低リン食、ビタミン D₃ 欠乏食又はリン吸着薬含有食が全身の器官・組織におけ

る鉍質沈着に及ぼす影響が検討された(表 21)。血中無機リン上昇は組織への鉍質沈着に先行して認められ、低リン食及びビタミン D₃ 欠乏食により、明確な全身の器官・組織への鉍質沈着の軽減傾向は認められなかったが、リン吸着薬含有食により全身の器官・組織への鉍質沈着の軽減傾向が認められた。

表 21 毒性の発現機序に関する試験

試験系	試験方法	発現機序に関わる主な所見	添付資料 CTD
雄ラット (Sprague Dawley)	50 mg/kg を単回経口投与、又は 100 mg/kg/日を QD 4 日間反復経口投与し、骨代謝マーカー測定及び病理組織学的検査を実施	100 : 死亡 (8/45 例)、一般状態悪化、体重・体重増加量・摂餌量低値 【1 回目投与 4 時間後検査】 ≥ 50 : 血中 FGF23・オステオポンチン低値 【1 回目投与 24 時間後検査】 100 : 無機リン・1,25-ジヒドロキシビタミン D ₃ 高値、オステオポンチン低値、膝関節軟骨異形成 【2 回目投与 24 時間後検査】 100 : 無機リン・カルシウム・ALP・1,25-ジヒドロキシビタミン D ₃ 高値、PTH 低値、胸骨・膝関節軟骨異形成、膝関節骨細胞数減少・単細胞壊死・過骨症、心臓鉍質沈着、胃鉍質沈着・コッサ染色陽性 【3 回目投与 24 時間後検査】 100 : 無機リン・カルシウム・ALP・1,25-ジヒドロキシビタミン D ₃ ・オステオポンチン・PTH 高値、大動脈鉍質沈着・コッサ染色陽性、胸骨・膝関節軟骨異形成、膝関節骨細胞数減少・単細胞壊死・限局性骨吸収増加・過骨症、心臓・腎臓鉍質沈着、胃鉍質沈着・コッサ染色陽性	4.2.3.7.3.1 (参考)
雄ラット (Sprague Dawley)	標準食 (リン含量 0.55~1.00%) の摂餌条件下又は低リン食 (リン含量 0.22%) 又はビタミン D ₃ 欠乏食の摂餌条件下で 50 mg/kg/日を QD 2 週間反復経口投与し、血中バイオマーカー測定及び病理組織学的検査を実施	<u>標準食群</u> 50 : 死亡 (2/6 例)、体重・体重増加量・摂餌量低値、血中無機リン・カルシウム・FGF23・1,25-ジヒドロキシビタミン D ₃ 高値、PTH 低値、尿中カルシウム高値、胸骨肥厚・変形、胸椎脊髓限局性隆起、大動脈・心臓・腎臓・胃・十二指腸・大腸・肺鉍質沈着、胸骨・膝関節・胸椎軟骨異形成 <u>低リン食群</u> 50 : 死亡 (3/6 例)、体重・体重増加量・摂餌量低値、血中無機リン・FGF23・1,25-ジヒドロキシビタミン D ₃ 高値、胸骨肥厚・変形、胸椎脊髓限局性隆起、大動脈・心臓 ^{*1} ・腎臓 ^{*1} ・胃 ^{*1} ・十二指腸 ^{*1} ・大腸 ^{*1} ・肺・腸間膜リンパ節・脾臓鉍質沈着、胸骨・膝関節・胸椎軟骨異形成 <u>ビタミン D₃ 欠乏食群</u> 50 : 死亡 (3/6 例)、体重・体重増加量・摂餌量低値、血中無機リン・FGF23・1,25-ジヒドロキシビタミン D ₃ 高値、胸椎脊髓限局性隆起、大動脈・心臓 ^{*1} ・腎臓 ^{*1} ・胃 ^{*1} ・十二指腸 ^{*1} ・大腸 ^{*1} ・肺・脾臓血管鉍質沈着、胸骨・膝関節・胸椎軟骨異形成	4.2.3.7.3.2 (参考)
雄ラット (Sprague Dawley)	低リン食 (リン含量 0.22%) の摂餌条件下で 30 mg/kg/日を、3% リン吸着薬 (セベラマー) 含有食の摂餌条件下で 30、50 mg/kg/日を QD 2 週間反復経口投与し、血中バイオマーカー測定及び病理組織学的検査を実施	<u>低リン食群</u> 30 : 死亡 (2/6 例)、体重・摂餌量低値、血中 ALP・FGF23・オステオポンチン高値、尿中カルシウム高値、胸骨肥厚・変形、胸椎脊髓限局性隆起、大動脈・心臓・腎臓・肺・十二指腸・胃・腸間膜動脈鉍質沈着、胸骨・膝関節・胸椎 (脊髓) 軟骨異形成 <u>リン吸着薬含有食群</u> 30 : 死亡 (1/6 例) 50 : 死亡 (1/6 例) ≥ 30 : 体重 ^{*4} ・摂餌量 ^{*4} 低値、血中 ALP・FGF23・オステオポンチン ^{*2} 高値、血中 PTH 低値 ^{*3} 、尿中カルシウム高値、尿中無機リン低値、胸骨肥厚・変形、胸椎脊髓限局性隆起、胸骨・膝関節軟骨異形成、大動脈 ^{*4} ・心臓 ^{*3} ^{*4} ・腎臓 ^{*3} ^{*4} ・胃 ^{*4} ・腸間膜動脈鉍質沈着、胸部脊髄軟骨異形成	4.2.3.7.3.3 (参考)

*1 : 標準食と比較して程度が悪化、*2 : 30 mg/kg 群のみ、*3 : 50 mg/kg 群のみ、*4 : 低リン食群と比較して所見の程度・発生頻度が低下

5.7.4 不純物の毒性試験

原薬及び製剤の不純物である 不純物A* のラットを用いた 1 カ月間反復経口投与毒性試験が実施され、不純物A* の曝露に起因する毒性所見は認められなかった。

表 22 不純物の毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	1 カ月 間	0* ¹ 、4* ² 、4* ³	不純物含有原薬 4：なし 不純物非含有原薬 4：なし	4.2.3.7.6.1

*1：20% HP-β-CD 水溶液、*2：不純物A* を 1% 含む原薬、*3：不純物非含有原薬

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 鉍質沈着及び骨軟骨形成異常について

申請者は、ラット及びイヌにおいて臨床曝露量⁴⁰⁾未満に相当する用量から認められた血中無機リン高値及び骨代謝マーカー変化と関連する全身の器官・組織における鉍質沈着、骨軟骨形成異常、並びに当該毒性所見に関するヒトにおける安全性について、以下のように説明している。

腎臓において FGFR を介する FGF23 シグナル伝達が阻害されると、CYP27b1 及び CYP24a1 の制御異常によりビタミン D 過剰症及び高リン血症が誘発される (Toxicol Pathol 2005; 33: 449-55、J Bone Miner Res 2011; 26: 2486-97) ことから、本薬の反復投与毒性試験において認められた鉍質沈着及び骨軟骨形成異常は、本薬により引き起こされた血中無機リン高値に起因すると考える。ラット及びイヌの骨端軟骨で認められた病変は、ラットでは生涯を通じて大腿骨遠位及び脛骨近位での骨端軟骨は閉鎖しないこと (J Toxicol Pathol 2016; 29: 49S-103S)、及びイヌを用いた反復投与毒性試験では骨端末閉鎖の動物⁴²⁾が用いられたことによると考えられる。本薬は骨成長が完了した成人に投与されること、本薬の臨床試験において骨格系への影響に関連する有害事象は認められていないこと、並びに添付文書において血清リン濃度のモニタリング及び高リン血症に関する用量調節基準を規定することにより、本薬の臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。なお、反復投与毒性試験において認められた鉍質沈着及び骨軟骨形成異常については、添付文書で情報提供を行う。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。当該毒性所見に関するヒトにおける安全性については、臨床試験における高リン血症等の発現状況を踏まえ、「7.R.3.3 高リン血症」の項で議論する。

5.R.2 上皮系組織変化について

⁴²⁾ 投与開始時月齢：6～8 カ月齢

申請者は、ラット又はイヌにおいて臨床曝露量⁴⁰⁾未満に相当する用量から認められた角膜上皮萎縮・混濁、爪・被毛異常を含む上皮系組織の萎縮性病変に関するヒトにおける安全性について、以下のよう

に説明している。

これらの毒性所見は、上皮系組織に発現している FGFR に対する本薬の阻害作用（Eur J Cancer B Oral Oncol 1996; 32B: 76-82、Cell Tissue Res 2011; 345: 265-73、J Biol Chem 2006; 281: 15694-700 等）に関連した変化と考えられる。臨床試験において、関連する有害事象として眼障害（「7.R.3.5 眼障害（網膜障害を除く）」の項参照）、爪障害（「7.R.3.6 爪障害」の項参照）、皮膚障害（「7.R.3.7 皮膚障害」の項参照）が認められたものの、忍容可能であったこと、添付文書において定期的な眼科検査を行うことも含めて注意喚起を行うことにより、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ヒトにおける角膜も含めた上皮系組織への影響については、臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえ、「7.R.3 安全性について」の項で議論する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として液剤、カプセル剤、初期錠剤及び最終錠剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 23）。市販予定製剤と国際共同第Ⅲ相試験（BLC3001 試験）、海外第Ⅰ相試験（EDI1006 試験）等で使用された最終錠剤との間では、錠剤の印字のみが異なり、処方は同一である。

なお、市販予定製剤の 3 mg 錠、4 mg 錠及び 5 mg 錠の間の生物学的同等性は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号）に従って実施された溶出試験により確認されている。

表 23 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
液剤	海外第Ⅰ相試験（EDI1001 試験、EDI1002 試験、EDI1005 試験 ^{*1)} ）
カプセル剤 (1 及び 5 mg)	海外第Ⅰ相試験（EDI1001 試験）、国内第Ⅰ相試験（GAC1001 試験）
初期錠剤 (3、4 及び 5 mg)	国内第Ⅰ相試験（GAC1001 試験）、海外第Ⅰ相試験（EDI1002 試験 ^{*2)} 、EDI1003 試験 ^{*2)} ）、海外第Ⅰ/Ⅱa 試験（HCC1001 試験）、海外第Ⅱ相試験（BLC2001 試験）
最終錠剤 (3、4 及び 5 mg)	国際共同第Ⅱ相試験（CAN2002 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（BLC3001 試験）、海外第Ⅰ相試験（EDI1004 試験 ^{*3)} 、EDI1006 試験 ^{*4)} 、EDI1007 試験 ^{*2)} 、EDI1008 試験、NAP1001 試験 ^{*2)} ）、海外第Ⅰ/Ⅱa 試験（BLC2002 試験、HCC1001 試験）、海外第Ⅱ相試験（BLC2001 試験）、海外第Ⅱa 相試験（LUC2001 試験）

*1：¹⁴C 標識体を含む経口液剤が用いられた、*2：4 mg 錠が用いられた、*3：5 mg 錠が用いられた、*4：4 及び 5 mg 錠が用いられた

ヒト血漿及び尿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：それぞれ 1.00 及び 0.375 ng/mL）。

6.1.1 海外臨床試験

6.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.2 : EDI1006 試験<2017 年 3 月～5 月>)

健康成人 16 例 (PK 解析対象は 16 例) を対象に、食事が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 9 mg を空腹時⁴³⁾ 又は高脂肪食⁴⁴⁾ の摂取約 30 分後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 28 日間とされた。

その結果、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.862 [0.806, 0.921] 及び 0.936 [0.889, 0.986] であった。

申請者は、当該結果を考慮すると、食事は本薬の PK に明確な影響を及ぼさなかったことから、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能と考える旨を説明している。

6.1.2 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響

申請者は、pH 1.0～7.4 の範囲における本薬の溶解度は 0.19～10 mg/mL であり、本薬の 1 回最高用量である 9 mg は水 250 mL に溶解すると考えることから、プロトンポンプ阻害剤等の投与に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.2 : GAC1001 試験<2013 年 8 月～2016 年 1 月>)

進行固形癌又は悪性リンパ腫患者 19 例 (PK 解析対象は 19 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 2～6 mg を QD 連日経口投与 (第 2 及び 3 日目には投与せず)、並びに本薬 10 及び 12 mg を QD 7 on/7 off (間歇経口投与) することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 24 のとおりであった。

表 24 本薬の PK パラメータ

用法・用量	投与日 (日)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^* (h)	AUC_t (ng・h/mL)
2 mg QD 連日	1	3	98.0±21.2	3.0 (3.0, 6.0)	1,770±388
	8	3	283±37.4	4.1 (4.0, 5.9)	5,941±878
	22	2	404、920	3.0、5.9	6,928、16,413
4 mg QD 連日	1	3	162±52.5	2.0 (1.0, 4.0)	2,458±563
	8	3	375±114	3.0 (3.0, 4.1)	7,383±2,537
	22	3	524±181	5.9 (4.0, 7.4)	11,552±4,271
6 mg QD 連日	1	3	398±97.3	2.9 (1.9, 3.9)	6,989±1,812
	8	3	1,146±294	3.0 (2.8, 3.9)	22,790±6,622
	22	2	1,090、1,660	1.0、3.9	20,797、31,458
10 mg QD 間歇	1	3	521±164	2.9 (2.0, 3.9)	8,935±1,935
	7	3	1,567±506	3.0 (2.0, 3.9)	31,425±10,534
	29	2	350、633	7.1、7.8	7,723、12,257
12 mg QD 間歇	1	7	701±451	2.8 (1.0, 4.0)	12,698±6,698
	7	7	1,947±1,106	5.9 (2.0, 23.9)	40,280±21,049
	29	4	652±277	6.0 (4.1, 23.9)	13,301±6,375

平均値±標準偏差 (2 例の場合は個別値)、*: 中央値 (最小値, 最大値)

⁴³⁾ 10 時間以上絶食後に投与し、投与後 4 時間絶食する。

⁴⁴⁾ 総カロリー約 800～1,000 kcal のうち、脂質を 50%含む。

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1-1 及び 5.3.3.2.1-2 : EDI1001 試験パート 1 及び 2<2012 年 6 月～2017 年 7 月>)

進行性固形癌又は悪性リンパ腫患者（パート 1：66 例、パート 2：11 例（PK 解析対象はそれぞれ 66 及び 11 例））を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

パート 1：本薬 0.5～12 mg を QD 連日経口投与（第 2 及び 3 日目には投与せず）、並びに本薬 10 及び 12 mg を QD 7 on/7 off（間歇経口投与）

パート 2：本薬 9 mg を QD 連日経口投与

パート 1 及び 2 の本薬の PK パラメータは表 25 のとおりであった。本薬を連日投与した際の定常状態での C_{max} 及び AUC_{τ} に基づく蓄積比はそれぞれ 2.74～4.15 及び 3.08～4.96 であり、当該蓄積比に基づいて算出した $t_{1/2}$ は 42.4～73.9 時間であった。

表 25 本薬の PK パラメータ

	用法・用量	投与日 (日)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} *1 (h)	AUC_{τ} *2 (ng・h/mL)
パート 1	0.5 mg QD 連日	1	3	24.4±8.11	1.00 (0.50, 6.00)	873±203
		22	3	65.6±22.3	2.27 (1.00, 4.07)	1080、1087*3
	2 mg QD 連日	1	4	108±51.5	2.50 (1.00, 4.07)	4,394±1,964*4
		22	4	377±247	2.58 (1.92, 4.00)	9,283±5,090*4
	4 mg QD 連日	1	7	182±77.1	1.75 (0.95, 6.17)	6,743±3,318*5
		22	5	675±267	4.00 (2.25, 7.00)	7,421、19,610*3
	6 mg QD 連日	1	9	248±103	2.07 (0.52, 24.00)	8,361±3,250*6
		22	8	818±352	2.55 (2.00, 8.02)	13,789±7,060*5
	9 mg QD 連日	1	9	431±177	2.07 (2.00, 6.00)	17,564±9,364*7
		22	1	494	3.00	—
	12 mg QD 連日	1	7	745±246	1.22 (0.50, 2.00)	30,175±13,807
		22	3	3,057±1,622	2.00 (1.00, 8.25)	64,085±43,539
パート 2	10 mg QD 間歇	1	14	566±168	2.57 (1.00, 6.00)	10,058±3,136*8
		7	13	1,792±624	3.00 (0.92, 24.00)	35,880±12,798
	12 mg QD 間歇	1	13	912±473	2.08 (1.00, 4.00)	14,209±5,421
		7	10	2,132±1,032	2.25 (1.00, 6.00)	41,339±20,781
パート 2	9 mg QD 連日	1	10	578±234	3.44 (2.03, 8.00)	10,069±2,559*6
		22	6	2,018±744	2.65 (2.00, 23.75)	39,587±17,575*9

平均値±標準偏差（1 又は 2 例の場合は個別値）、*1：中央値（最小値、最大値）、*2：投与日が 1 日目の場合 AUC_{0-72h} 、7 及び 22 日目の場合 AUC_{0-24h} 、*3：2 例、*4：3 例、*5：6 例、*6：8 例、*7：7 例、*8：12 例、*9：5 例、—：算出せず

6.2.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 4.2.2.4.3 及び 5.3.3.1.1 : EDI1005 試験<2016 年 3 月～8 月>)

健康成人 8 例（PK 解析対象は 8 例）⁴⁵⁾ を対象に、マスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、 ^{14}C 標識体 12 mg を単回経口投与することとされ、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 2 時間後までの血漿中において、主に未変化体が検出された。また、投与 384 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合、以下、同様）は、それぞれ 18.7 及び 68.7%であった。CYP2D6 の①EM⁴⁶⁾ 及び②PM の健康成人の尿中（①384 及び②360 時間後まで）において、主に未変化

⁴⁵⁾ CYP2D6 の遺伝子型が EM 及び PM の健康成人が、それぞれ 5 及び 3 例

⁴⁶⁾ EM の 5 例のうち、本薬投与及び測定が同時に行われなかった 1 例を除く 4 例の結果

体及び M6 (O-脱メチル化体) が検出された (それぞれ①15.6 及び 2.30%並びに②9.96 及び 1.93%)。CYP2D6 の①EM⁴⁶⁾ 及び②PM の健康成人の糞中 (①384 及び②360 時間後まで) において、主に未変化体及び M6 が検出された (それぞれ①22.6 及び 24.0%並びに②14.1 及び 23.8%)。

6.2.2.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : EDI1007 試験<2017 年 4 月～9 月>)

健康成人 19 例 (PK 解析対象は 19 例)⁴⁷⁾ を対象に、CYP2C9 遺伝子多型が本薬の PK に及ぼす影響等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 4 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬単回経口投与後の CYP2C9 野生型遺伝子 (CYP2C9*1/*1) を有する健康成人 (12 例) に対する CYP2C9 変異型遺伝子 (CYP2C9*1/*2 又は CYP2C9*1/*3) を有する健康成人 (7 例：それぞれ 5 及び 2 例) における C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.01 [0.797, 1.29] 及び 0.947 [0.719, 1.25] であった。

6.2.3 薬物相互作用試験 (CTD5.3.3.4.1 : EDI1007 試験<2017 年 4 月～9 月>、5.3.3.4.2 : NAP1001 試験<2022 年 1 月～6 月>、5.3.5.2.2 : BLC2001 試験 (DDI サブ試験) <2021 年 2 月～2022 年 9 月>)

本薬と他の薬剤を併用したときの薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした、健康成人 (EDI1007 試験⁴⁸⁾ 及び NAP1001 試験⁴⁹⁾) 又は進行固形癌患者 (BLC2001 試験 (DDI サブ試験)) を対象とした臨床試験が実施された (表 26 及び表 27)。

表 26 併用薬が本薬の PK に及ぼす影響 (本薬の被相互作用薬としての検討)

試験名	本薬の 用法・用量 (すべて経口投与)	併用薬	併用薬の 用法・用量 (すべて経口投与)	例数*2 (併用時/ 非併用時)	幾何平均値の比*2 [90%CI] (併用時/非併用時)	
					C _{max}	AUC _{inf}
EDI1007*1	第 5 日目に 4 mg 単回	フルコナゾール (中程度の CYP2C9 阻害作用 と中程度の CYP3A 阻害作用 の両者を有する薬剤)	第 1～11 日目に 400 mg QD	16/17*3	1.21 [0.999, 1.47]	1.48 [1.20, 1.82]
		イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害作用と P-gp 阻害作用の両者を有する 薬剤)	第 1～11 日目に 200 mg QD	17/17*4	1.05 [0.867, 1.27]	1.34 [1.09, 1.64]
NAP1001	第 1 及び 28 日目に 12 mg QD	カルバマゼピン (弱い CYP2C9 誘導作用と 強い CYP3A 誘導作用の両者 を有する剤)	第 15～17 日目に 100 mg QD、 第 18～20 日目に 200 mg QD、 第 21～35 日目に 300 mg QD	13/13*5	0.654 [0.608, 0.705]	0.377 [0.354, 0.403]

*1：本薬単独投与群では第 1 日目に本薬 4 mg 単回経口投与することとされた、*2：EDI1007 試験は主要解析対象集団 (CYP2C9*1/*1 又は CYP2C9*1/*2 を有する健康成人) の結果、*3：AUC_{inf} は 15/17、*4：AUC_{inf} は 16/17、*5：AUC_{inf} は 11/11

⁴⁷⁾ 本薬単独投与時における、CYP2C9 遺伝子多型が本薬の PK に及ぼす影響を検討した投与群の例数

⁴⁸⁾ CYP2C9*1/*1、CYP2C9*1/*2 又は CYP2C9*1/*3 を有する健康成人が本薬単独投与群、フルコナゾール併用投与群及びイトラコナゾール併用投与群に割り付けられた。ただし、CYP2C9*1/*3 を有する健康成人は、本薬の主要代謝経路の阻害により安全性の懸念が考えられたため、イトラコナゾール併用投与群に割り付けられた場合には、本試験への参加が中止された。

⁴⁹⁾ CYP2C9*1/*1 及び CYP2C9*1/*2 を有する健康成人が対象とされた。

表 27 本薬が併用薬の PK に及ぼす影響 (本薬の相互作用薬としての検討)

試験名	本薬の用法・用量 (経口投与)	併用薬	併用薬の 用法・用量 (すべて経口投与)	例数 (併用時/ 非併用時)	幾何平均値の比 [90%CI] (併用時/非併用時)	
					C _{max}	AUC _{inf}
BLC2001 (DDI サ ブ試験)	第 1 日目から 8 mg QD	ミダゾラム (CYP3A 基質)	本薬投与開始 2 日前及び 第 13 日目に 2.5 mg QD	21/21 ^{*1}	0.863 [0.735, 1.01]	0.821 [0.708, 0.952]
		メトホルミン (OCT2 基質)	本薬投与開始 1 日前及び 第 14 日目に 1,000 mg QD	16/16 ^{*2}	1.09 [0.903, 1.31]	1.14 [0.932, 1.39]

*1 : AUC_{inf} は 17/17、*2 : AUC_{inf} は 14/14

また、EDI1007 試験において、本薬の尿中排泄量についても検討され、本薬単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時における本薬の尿中総排泄量の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.09 [0.922, 1.29] であった。

申請者は、上記の結果を踏まえ、本薬と P-gp 阻害剤、CYP3A 基質及び OCT2 基質との併用投与について、それぞれ以下のように説明している。

- 経口投与した本薬は腸管でほぼ完全に吸収されると推定されたこと (6.2.2.2 参照)⁵⁰⁾、及び EDI1007 試験における尿中排泄量の検討において、イトラコナゾールとの併用は本薬の尿中排泄量に明確な影響を及ぼさなかったことを考慮すると、P-gp 阻害剤は本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、P-gp 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要である。
- 本薬との併用はミダゾラム及びメトホルミンの曝露量に明確な影響を及ぼさなかったことから、CYP3A 又は OCT2 基質との併用投与に関する注意喚起は不要である。

なお、CYP2C9 又は 3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与については、「6.R.1 CYP2C9 又は CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

6.2.4 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.1 : EDI1008 試験 <2018 年 12 月～2020 年 12 月>)

肝機能正常被験者、及び軽度 (Child-Pugh 分類 A)、中等度 (Child-Pugh 分類 B) 又は重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を有する被験者 26 例 (それぞれ 8、8、8 及び 2 例 (PK 解析対象はそれぞれ 8、8、8 及び 2 例)) を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 6 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

非結合形本薬の PK パラメータは表 28 のとおりであった。

⁵⁰⁾ 申請者は、*in vitro* 試験において本薬はヒト腸ミクロソーム中で安定であることから、腸管での本薬の分解は想定されない旨、海外第 I 相試験 (EDI1005 試験) の結果から、投与放射能のうち吸収された放射能の割合は 82.0% (投与 360 又は 384 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率の合計 (87.4%) - 投与 3 日後までの未変化体の糞中排泄率 (5.4%)) と推定され、本薬を経口投与した際の腸管からの吸収率は約 94% (吸収された放射能の割合 (82.0%) / 投与 360 又は 384 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率の合計 (87.4%)) と推定された旨を説明している。

表 28 肝機能障害の重症度別の非結合形本薬の PK パラメータ

肝機能障害の 程度	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害を有する被験者/肝機能正常被験者)	
				C _{max}	AUC _{inf}
正常	8	0.752±0.151	54.9±10.8	—	—
軽度	8	0.711±0.133	51.7±7.82	0.961 [0.834, 1.11]	0.952 [0.759, 1.20]
中等度	8	0.677±0.172	57.7±28.6	1.01 [0.869, 1.17]	1.07 [0.838, 1.36]
重度	2	0.735、1.19	82.6、130	—	—

平均値±標準偏差（2 例の場合は個別値）、—：算出せず

申請者は、上記の結果に基づき、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のよう
に説明している。

- 軽度及び中等度の肝機能障害は本薬の曝露量に明確な影響を及ぼさなかったこと等から、中等度以下
の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要である。
- 重度の肝機能障害を有する被験者 2 例の結果から、重度の肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を
評価することには限界があるものの、本薬は主に肝代謝により消失すること（6.2.2.2 参照）を考慮
すると、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与には注意が必要と考えることから、当
該内容を添付文書で情報提供する。

6.2.5 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とし
た臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考
える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験（EDI1005 試験）の結果から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいことが示
唆されたこと（6.2.2.2 参照）
- PPK 解析の結果、腎機能障害（eGFR 及び CL_{cr}）は本薬の CL に対する有意な共変量として選択さ
れなかったこと（6.2.7 参照）
- 国際共同第Ⅲ相試験（BLC3001 試験）、海外第 I 相試験（EDI1001 試験）、海外第 I b/Ⅱ試験（BLC2002
試験）及び海外第Ⅱ相試験（BLC2001 試験（主試験））において本薬 8 又は 9 mg を単独投与され、
腎機能⁵¹⁾が確認できた患者における安全性について、腎機能が正常な患者（53 例）、並びに軽度
（188 例）、中等度（228 例）及び重度（10 例）の腎機能障害を有する患者において、死亡に至った
有害事象は 1.9、5.3、7.9 及び 0%、重篤な有害事象は 54.7、39.9、41.2 及び 60.0%、本薬の投与中止
に至った有害事象は 26.4、16.0、21.1 及び 10.0%、本薬の休薬に至った有害事象は 73.6、69.1、74.1
及び 70.0%、並びに本薬の減量に至った有害事象は 43.4、60.6、63.2 及び 50.0%に認められ、腎機能
と有害事象の発現割合との間に明確な関連は認められなかったこと

6.2.6 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 I 相試験（EDI1001 試験）のデータに基づき、血漿中本薬濃度と ΔQTcI との関連について、線
形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中本薬濃度と ΔQTcI との間に明確な関連は認め

⁵¹⁾ eGFR (mL/min/1.73m²) が 90 以上は腎機能正常、60 以上 90 未満は軽度、30 以上 60 未満は中等度、15 以上 30 未満
は重度の腎機能障害と分類された。

られなかった。また、本薬 9 mg を QD 経口投与した際の定常状態における C_{max} の幾何平均値 (1,911 ng/mL) における、 $\Delta QTcI$ の 90%CI の上限値は 10 ms 未満と予測された。

申請者は、上記の結果に基づき、本薬の臨床使用時に QT/QTc 間隔の延長が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.7 PPK 解析

国内第 I 相試験 (GAC1001 試験)、国際共同第 II 相試験 (CAN2002 試験)、国際共同第 III 相試験 (BLC3001 試験)、海外第 I 相試験 (EDI1001 試験、EDI1002 試験、EDI1003 試験、EDI1005 試験)、海外第 I / II 試験 (BLC2002 試験、HCC1001 試験) 及び海外第 II 相試験 (LUC2001 試験、BLC2001 試験) で得られた本薬及び非結合形本薬の PK データ (1,145 例、本薬 : 8,566 測定時点、非結合形本薬 : 839 測定時点)⁵²⁾ に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア : NONMEM Version 7.4.3)。なお、本薬の PK は、ラグタイムのある 1 次吸収過程を伴う 3 コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の①CL 及び②F1 に対する共変量として、それぞれ①年齢、体重、性別、健康状態、肝機能障害、腎機能障害、人種、東アジア地域民、中国人、中国人又は台湾人、日本人及び CYP2C9 遺伝子型並びに②体重、性別、健康状態、人種、東アジア地域民、中国人、中国人又は台湾人、日本人が検討された。その結果、CL に対する共変量として年齢が、F1 に対する共変量として性別及び健康状態が選択された。

年齢、性別及び健康状態が本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的⁵³⁾ であると推定されたことから、当該共変量に基づく用量調節は不要である、と申請者は説明している。

6.2.8 曝露量と有効性及び安全性との関連

本薬は FGFR と結合し、下流のシグナル伝達障害を介して、血清リン濃度を上昇させることから、血清リン濃度と本薬の曝露量 (AUC、 C_{max} 及び C_{min}) との関連が示唆されている (Cancer Chemother Pharmacol 2022; 89: 151-64)。そのため、本薬の曝露量の指標として血清リン濃度を用いて、本薬投与後の血清リン濃度と有効性及び安全性との関連が検討された。

⁵²⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目 (中央値 (最小値, 最大値)) 又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。
年齢 : 62 (12, 92) 歳、体重 : 70 (34.8, 166) kg、性別 : 男性 722 例、女性 423 例、健康状態 : 健康成人 28 例、癌患者 1,117 例、肝機能 (National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group 基準) : 正常 917 例、軽度 220 例、中等度 3 例、重度 1 例、不明 4 例、腎機能 (CLcr) : 正常 414 例、軽度 422 例、中等度 301 例、重度 8 例、腎機能 (eGFR) : 正常 339 例、軽度 467 例、中等度 326 例、重度 13 例、人種 : 白人 (ヒスパニック及びラテンアメリカ以外) 619 例、黒人 22 例、白人 (ヒスパニック及びラテンアメリカ) 49 例、アジア人 293 例、ネイティブハワイアン又はその他の太平洋諸島の人 2 例、アメリカンインディアン又はアラスカンネイティブ 1 例、その他又は不明 159 例、東アジア地域民 : 東アジア以外 864 例、東アジア 281 例、中国人 : 中国以外の出身 1,106 例、中国の出身 39 例、中国人又は台湾人 : 中国又は台湾以外の出身 1,017 例、中国又は台湾の出身 128 例、日本人 : 日本人以外 1,072 例、日本人 73 例、CYP2C9 遺伝子型 : PM 11 例、EM 259 例、IM 75 例、不明 800 例

⁵³⁾ PPK 解析に含まれた被験者全体の非結合形本薬の AUC に対する、①65 歳未満、②65 歳以上 75 歳未満、③75 歳以上、④男性、⑤女性の被験者、⑥健康成人及び⑦癌患者における非結合形本薬の AUC の比は、それぞれ①0.95、②1.05、③1.16、④0.94、⑤1.12、⑥1.26 及び⑦0.99 と推定された。

6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（BLC3001 試験）コホート 1 のデータに基づき、血清リン濃度⁵⁴⁾（①時間依存的血清リン濃度及び②本薬投与後 6 週間までの個々の平均血清リン濃度）と①OS 及び PFS 並びに②奏効率との関連について検討された。その結果、血清リン濃度の増加に伴い、OS 及び PFS が延長し、奏効率が增加する傾向が認められた。

6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

海外第Ⅰb/Ⅱ試験（BLC2002 試験）、海外第Ⅱ相試験（BLC2001 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（BLC3001 試験）のデータに基づき、血清リン濃度⁵⁴⁾（投与開始から事象発現までの平均血清リン濃度）と Grade 2 以上の眼毒性（中心性漿液性網膜症を除く）、爪毒性、皮膚毒性及び消化管毒性、並びに全 Grade の中心性漿液性網膜症との関連について検討された。その結果、血清リン濃度の増加に伴い Grade 2 以上の眼毒性（中心性漿液性網膜症を除く）、爪毒性及び皮膚毒性の発現割合が増加する傾向が認められた。血清リン濃度と Grade 2 以上の消化管毒性及び全 Grade の中心性漿液性網膜症との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.9 本薬の PK の国内外差

申請者は、以下の点を考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

- 国内第Ⅰ相試験（GAC1001 試験）の日本人患者と海外第Ⅰ相試験（EDI1001 試験）の外国人患者との間で、本薬を反復経口投与した際の本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと（6.2.1.1 及び 6.2.2.1 参照）
- PPK 解析の結果、日本人は本薬の CL 及び F1 に対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.7 参照）

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 CYP2C9 又は CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP2C9 又は CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、それぞれ以下のように説明している。

① CYP2C9 又は CYP3A 阻害剤との併用について：

海外第Ⅰ相試験（EDI1007 試験）において本薬単独投与時に対するイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害作用と P-gp 阻害作用の両者を有する薬剤）との併用投与時における本薬の AUC 比は 1.34 であったこと（6.2.3 参照）、及び P-gp 阻害剤は本薬の PK に臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられたこと（6.2.3 参照）から、強い CYP3A 阻害剤との併用時には本薬単独投与時よりも本薬の AUC は約 1.34 倍に増加すると考える。

⁵⁴⁾ 血漿中非結合形本薬濃度（PPK 解析（6.2.7 参照）により推定）と血清リン濃度の関係をモデル化した PPK－薬力学解析により推定された。

また、海外第Ⅰ相試験（EDI1007 試験）において本薬単独投与時に対するフルコナゾール（中程度の CYP2C9 阻害作用と中程度の CYP3A 阻害作用の両者を有する薬剤）との併用投与時における本薬の AUC 比は 1.48 であったこと（6.2.3 参照）、及び本薬の代謝には CYP3A4 よりも CYP2C9 の寄与が大きいこと⁵⁵⁾ から、中程度の CYP2C9 阻害剤との併用時には本薬単独投与時よりも本薬の AUC は最大で約 1.48 倍に増加すると考える。

海外第Ⅰ相試験（EDI1001 試験）において本薬の曝露量は概ね用量に比例して増加したこと（6.2.2.1 参照）及び本薬の臨床用量は 8 mg/日（血清リン濃度に応じて増量した際は 9 mg/日）であることを考慮すると、本薬の AUC の約 1.34 倍及び約 1.48 倍の増加は、本薬 10～12 mg/日（血清リン濃度に応じて増量した際は 12～13.3 mg/日）を単独投与したときの AUC に相当すると想定される。本薬の申請用法・用量における 1 日最大投与量は 9 mg であり、根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象に本薬を 9 mg/日より高い用量で連日投与したときの安全性を評価した臨床試験は実施していないことから、強い CYP3A 阻害剤又は中程度以上の CYP2C9 阻害剤との併用投与は可能な限り避け、やむを得ず併用投与する場合には、本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する必要がある旨を添付文書で注意喚起する。

なお、強い CYP2C9 阻害作用を有する薬剤は現時点で本邦において製造販売承認されていないものの、今後製造販売承認される可能性を考慮し、強い CYP2C9 阻害作用を有する薬剤も含めて注意喚起することが適切と考える。

② CYP2C9 又は CYP3A 誘導剤との併用について：

海外第Ⅰ相試験（NAP1001 試験）において本薬単独投与時に対するカルバマゼピン（弱い CYP2C9 誘導作用と強い CYP3A 誘導作用の両者を持つ薬剤）との併用投与時における本薬の AUC 比は 0.377 であったこと（6.2.3 参照）から、本薬単独投与時に対する CYP2C9 誘導作用と強い CYP3A 誘導作用の両者を持つ薬剤との併用投与時における本薬の AUC 比は約 0.377 よりも低下すると考える。本薬の臨床用量（8 mg/日、血清リン濃度に応じて増量した際は 9 mg/日）投与時よりも 0.377 倍以下に低下した AUC 相当の用量における有効性を評価した臨床試験は実施されておらず、有効性は不明であることから、CYP2C9 誘導作用と強い CYP3A 誘導作用の両者を持つ薬剤との併用投与は可能な限り避け、他の薬剤への代替を考慮する必要がある旨を添付文書で注意喚起する。

中程度以上の CYP2C9 誘導剤又は中程度以上の CYP3A 誘導剤と本薬の薬物相互作用試験は実施しておらず、当該誘導剤併用投与時の本薬の AUC の低下の程度は不明であるものの、カルバマゼピン（弱い CYP2C9 誘導剤及び強い CYP3A 誘導剤）併用時よりは AUC の低下の程度は小さいと考える。下記の点を考慮すると、中程度以上の CYP2C9 誘導剤又は中程度以上の CYP3A 誘導剤併用時に本薬 9 mg を投与することで、海外第Ⅱ相試験（BLC2001 試験（主試験））において一定の有効性が期待できる結果であった 6 mg 連日投与群⁵⁶⁾ と同程度以上の曝露量が得られると考えることから、中程度以上の CYP2C9 誘導剤又は中程度以上の CYP3A 誘導剤と併用する場合には、本薬の用法・用量及び用量調節基準における血清リン濃度に関する規定に従い、1 日投与量 9 mg を超えない範囲で本薬の増量を検討する旨を添付文書で注意喚起する。

⁵⁵⁾ 本薬の代謝における CYP3A 及び CYP2C9 の寄与率は、*in vitro* 試験の結果及び EDI1005 試験の結果からそれぞれ 34 及び 66%と設定された（6.R.2 参照）。

⁵⁶⁾ 申請者は、海外第Ⅱ相試験（BLC2001 試験（主試験））において本薬 6 mg 連日投与群における奏効率（34.6%）は本薬 8 mg 連日投与群の奏効率（40.4%）より低い傾向が認められたものの、一定の有効性は期待される旨を説明している。

- 予備的な PBPK モデル⁵⁷⁾において、本薬単独投与時に対するエファビレンツ及びリファブチン（いずれも中程度の CYP3A 誘導剤）との併用投与時における本薬の AUC 比はそれぞれ 0.74 及び 0.89 と推定されたこと
- 上記の PBPK モデルにおけるエファビレンツ又はリファブチンとの併用投与時における本薬の AUC 比及び海外第 I 相試験（NAP1001 試験）において本薬単独投与時に対するカルバマゼピン（弱い CYP2C9 誘導剤及び強い CYP3A 誘導剤）との併用投与時における本薬の AUC 比は 0.377 であったことを考慮すると、本薬単独投与時に対する強い CYP3A 誘導剤との併用投与時における本薬の AUC 比は 0.37～0.89 の範囲であると想定されること
- CYP2C9 と CYP3A4 の誘導機序は同様であり、CYP2C9 誘導剤は CYP3A 誘導作用も有していることが多いこと、かつ CYP2C9 誘導作用は CYP3A4 誘導作用よりも弱いことが報告されていること（Drug Metab Dispos 2019; 34: 325-33）から、中程度以上の CYP2C9 誘導剤の併用による本薬の曝露量の低下の程度は、中程度以上の CYP3A 誘導剤に比べて小さいと考えること

なお、強い CYP2C9 誘導作用を有する薬剤は現時点で本邦において製造販売承認されていないものの、今後製造販売承認される可能性を踏まえ、強い CYP2C9 誘導作用を有する薬剤も含めて注意喚起することが適切と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CYP2C9 阻害剤、CYP3A 阻害剤、及び CYP2C9 誘導作用と強い CYP3A 誘導作用の両者を持つ薬剤との併用投与について、申請者の説明を了承した。

一方で、中程度以上の CYP2C9 誘導剤又は中程度以上の CYP3A 誘導剤との併用について、下記の点から 1 日投与量 9 mg を超えない範囲で本薬を増量することによる適切性は不明であると考えことから、当該薬剤との併用投与は可能な限り避け、他の薬剤への代替を考慮する必要がある旨を添付文書で注意喚起することが適切と判断した。

- 中程度以上の CYP2C9 誘導剤又は中程度以上の CYP3A 誘導剤と本薬の薬物相互作用試験は実施されておらず、これらの薬剤との併用時の本薬の AUC の低下の程度は不明であること
- 中程度以上の CYP2C9 誘導剤又は中程度以上の CYP3A 誘導剤との併用時に本薬 9 mg を投与することで、海外第 II 相試験（BLC2001 試験（主試験））の本薬 6 mg 連日投与群と同程度以上の曝露量が得られる場合であっても、本薬 6 mg 連日投与群の奏効率は 8 mg 連日投与群よりも低く（7.R.5.1 参照）、当該曝露量の場合に中程度以上の CYP2C9 誘導剤又は中程度以上の CYP3A 誘導剤と併用しない場合と同程度の有効性が得られるかは不明であること

なお、CYP2C9 誘導剤又は CYP3A 誘導剤と本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は、PBPK モデルの推定結果等に基づく CYP2C9 誘導剤又は CYP3A 誘導剤との併用投与に関する注意喚起の適切性を確認するために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな情報を踏まえて上記の注意

⁵⁷⁾ PBPK モデル解析には、Simcyp version 16.が使用された。本薬のモデルは CYP2C9 遺伝子多型が本薬の PK に及ぼす影響の検討に用いられたモデル（6.R.2 参照）と同一であり、生理学的パラメータは Simcyp の初期設定値が用いられた。エファビレンツ及びリファブチンに関するパラメータは Simcyp の初期設定値に加え、リファンピシンに関する Simcyp の初期設定値（CYP3A4 と CYP2C9 の誘導作用の比）等が導入された。

喚起の適切性について検討した上で、有用な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6.R.2 CYP2C9 遺伝子多型が本薬の PK に及ぼす影響について

申請者は、CYP2C9 遺伝子多型が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

本薬は CYP2C9 の基質であること (4.3.1 参照)、及び中程度の CYP2C9 阻害剤の併用投与は本薬の曝露量に影響を及ぼしたこと (6.2.3 参照) から、PBPK モデルを用いて、CYP2C9 遺伝子多型が本薬の PK に及ぼす影響を検討した。

PBPK モデル解析には、Simcyp version 16.1 を使用した。本薬の吸収モデルには the advanced dissolution, absorption and metabolism (ADAM) モデル、分布モデルには minimal PBPK モデルを選択した。本薬の代謝における CYP3A 及び CYP2C9 の寄与率は、*in vitro* 試験の結果 (4.3.1 参照) 及び EDI1005 試験の結果 (6.2.2.2 参照) からそれぞれ 34 及び 66% と設定した。生理学的パラメータ並びに CYP3A 阻害剤及び誘導剤に関連するパラメータは Simcyp の初期設定値を用いた。ただし、イトラコナゾール及びイトラコナゾールの代謝物、並びにフルコナゾールに関連するパラメータは、公表論文 (それぞれ Clin Pharmacokinet 2016; 55: 735 等及び J Clin Pharmacol 2011; 51: 561-74 等) に基づき、Simcyp の初期設定値から変更した。また、CYP2C9 遺伝子多型に関するパラメータは公表論文 (Clin Pharmacol Ther. 2009; 86: 54-61 等) に基づき設定した。

下記の点から、CYP2C9 遺伝子多型が本薬の PK に及ぼす影響の推定に使用した PBPK モデルは適切と考える。

- 海外第 I 相試験 (EDI1001 試験) 等で得られた本薬の曝露量の実測値と上記の PBPK モデルで得られた推定値は概ね一致し、血漿中濃度推移も実測値と推定値で同様であることが確認されたこと
- 本薬単独投与時に対する①フルコナゾール又は②イトラコナゾールとの併用投与時における本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{inf}) の比について、海外第 I 相試験 (EDI1007 試験) で得られた実測値 (それぞれ①1.21 及び 1.49、並びに②1.04 及び 1.34) と上記の PBPK モデルで得られた推定値 (それぞれ①1.04 及び 1.65、並びに②1.02 及び 1.18) は概ね一致したこと
- ミダゾラム単独投与時に対するイトラコナゾール及びフルコナゾールとの併用投与時におけるミダゾラムの曝露量の比について、実測値 (それぞれ Clin Pharmacol Ther 1994; 55: 481-5 等及び Anesth Analg 1996; 82: 511-6) と上記の PBPK モデルで得られた推定値は概ね一致したこと
- ワルファリン単独投与時に対するフルコナゾールとの併用投与時におけるワルファリンの曝露量の比について、実測値 (Drug Met Dispos 1996; 24: 422 等) と上記の PBPK モデルで得られた推定値は概ね一致したこと
- CYP2C9 遺伝子多型を有する集団におけるトルブタミドの曝露量について、実測値 (Pharmacogenetics 2002; 12: 101-9 等) と上記の PBPK モデルで得られた推定値は概ね一致したこと

上記の PBPK モデルを用いて、本薬 9 mg を QD 投与 (イトラコナゾール併用及び非併用) した際の、CYP2C9 野生型遺伝子 (CYP2C9*1/*1) を有する患者に対する CYP2C9 変異型遺伝子 (CYP2C9*2/*2、*2/*3 又は *3/*3) を有する患者における本薬の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比を推定した結果は、表 29 のとおりであった。

表 29 CYP2C9 遺伝子多型が本薬の PK に及ぼす影響

	CYP2C9 遺伝子多型	幾何平均値の比*	
		C _{max}	AUC
イトラコナゾール 非併用	CYP2C9*2/*2	1.14	1.14
	CYP2C9*2/*3	1.25	1.26
	CYP2C9*3/*3	1.47	1.51
イトラコナゾール 併用	CYP2C9*2/*2	1.30	1.32
	CYP2C9*2/*3	1.44	1.46
	CYP2C9*3/*3	1.73	1.79

*: CYP2C9*1/*1 を有する患者に対する CYP2C9*2/*2、*2/*3 又は*3/*3 を有する患者の比

以上の結果を踏まえ、CYP2C9 変異型遺伝子 (CYP2C9*1/*2、*1/*3、*2/*2、*2/*3 及び*3/*3) を有する患者に対する本薬の投与について、下記のように考える。

海外第 I 相試験 (EDI1007 試験) における CYP2C9 野生型遺伝子 (CYP2C9*1/*1) を有する患者に対する CYP2C9*1/*2 又は*1/*3 を有する患者における本薬の曝露量の幾何平均値の比 (6.2.2.3 参照)、及び上記の PBPK モデルによる推定結果を考慮すると、CYP2C9*1/*2、*1/*3、*2/*2 又は*2/*3 の遺伝子型は本薬の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、当該遺伝子型を有する患者に対する注意喚起は不要である。

CYP2C9*3/*3 遺伝子型は、上記の PBPK モデルによる推定結果を考慮すると、本薬の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性があることから、CYP2C9*3/*3 を有する患者に本薬を投与する場合には有害事象の発現に注意が必要と考える。ただし、CYP2C9*3/*3 遺伝子型の発現頻度は 0.4~3%と低いこと (Mayo Clin Proc 2009; 84: 1079-94) 等を考慮し、CYP2C9 遺伝子多型に関しては、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項では注意喚起せず、薬物動態の項で上記の PBPK モデルによる推定結果を情報提供する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CYP2C9*1/*2、*1/*3、*2/*2、*2/*3 を有する患者に関する本薬の投与について、申請者の説明を了承した。

CYP2C9*3/*3 の遺伝子型は、上記の PBPK モデルにおける CYP2C9 野生型遺伝子を有する患者に対する CYP2C9*3/*3 を有する患者における本薬の曝露量の幾何平均値の比の程度 (約 1.51 倍) を考慮すると、CYP2C9*3/*3 を有する患者に対して本薬を投与する際には有害事象の発現に注意が必要と考える。一方で、下記の点も踏まえると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされることを前提として、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項では注意喚起せず、薬物動態の項で PBPK モデルによる推定結果を情報提供することが適切との申請者の説明は受入れ可能と判断した。

- CYP2C9*3/*3 を有する患者に本薬 8 mg/日を単独投与する場合の本薬の AUC は CYP2C9 野生型遺伝子を有する患者に本薬 12 mg/日を単独投与したときの AUC に相当すると想定され、臨床試験において本薬 12 mg/日を単独投与した際の忍容性は確認されていること (7.1.1.1 参照) から、少なくとも CYP2C9*3/*3 を有する患者に開始用量である本薬 8 mg/日を単独投与する場合の忍容性に懸念はないと考えること
- 日本人における CYP2C9*3/*3 の遺伝子型の発現頻度は極めて低い (0.04%) 旨が報告されていること (Xenobio Metabol and Dispos 2001; 16: 69-74)

なお、CYP2C9 遺伝子多型が本薬の PK に及ぼす影響に関する情報は、PBPK モデルの推定結果等に基づく CYP2C9 変異型遺伝子を有する患者に関する注意喚起の適切性を確認するために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな情報を踏まえて上記の注意喚起の適切性について検討した上で、有用な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6.R.3 P-gp 基質との薬物動態学的相互作用について

申請者は、P-gp 基質との薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

in vitro 試験において、本薬は P-gp を阻害したこと (4.5.3 参照) から、PBPK モデル⁵⁸⁾ を用いて、本薬がジゴキシシン (P-gp 基質) の PK に及ぼす影響を検討した。

PBPK モデルを用いて、癌患者を対象に本薬 9 mg を QD 投与するとともに、ジゴキシシン 0.5 mg を単回投与した際の、ジゴキシシンの曝露量を推定した。その結果、ジゴキシシン単独投与時に対する本薬併用投与時のジゴキシシンの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 1.45 及び 1.18 であった。また、P-gp に対する本薬の K_i 値を保守的に設定 (K_i 値を 1/30 倍) した感度解析の結果、ジゴキシシン単独投与時に対する本薬併用投与時のジゴキシシンの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 1.70 及び 1.31 であった。以上より、本薬との併用により P-gp 基質の曝露量が増加する可能性があることから、P-gp 基質との併用投与には注意が必要であり、添付文書において当該内容を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬と P-gp 基質との併用投与に係る申請者の説明について、概ね了承した。ただし、本薬が P-gp 基質の PK に及ぼす影響を定量的に検討するための臨床試験は実施されていないことに加え、上記の PBPK モデルによる感度解析の結果等を考慮すると、臨床使用時において本薬と P-gp 基質を併用した際に、当該基質の曝露量がどの程度増加するかは明確とはなっていないと考える。したがって、本薬が P-gp 基質の PK に及ぼす影響を検討するための臨床試験の実施等についても検討した上で、本薬と P-gp 基質との併用投与に係る薬物動態学的相互作用に関する新たな知見が得られた場合には医療現場に情報提供する等、適切に対応する必要があると判断した。

⁵⁸⁾ PBPK モデル解析には、Simcyp version 16.1 が使用された。本薬のモデルは CYP2C9 遺伝子多型が本薬の PK に及ぼす影響の検討に用いられたモデル (6.R.2 参照) と同一であり、生理学的パラメータ及びジゴキシシンに関するパラメータは Simcyp の初期設定値が用いられた。P-gp に対する本薬の K_i 値は、*in vitro* 試験の結果 (4.5.3 参照) から 0.027 $\mu\text{mol/L}$ と設定された。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 30 に示す試験が提出された。

表 30 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	GAC1001 試験	I	進行固形癌患者又はリンパ腫患者	19	本薬 2、4 若しくは 6 mg を QD 連日経口投与又は本薬 10 若しくは 12 mg を QD 7 on/7 off	忍容性 安全性 PK
	国際共同	BLC3001 試験	III	化学療法歴のある <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 1 : PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある患者 コホート 2 : PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のない患者	コホート 1 : 266 ①136 ②130 コホート 2 : 351 ③175 ④176	①③ 本薬 8 mg ^{*1} を QD 連日経口投与 ② DTX 75 mg/m ² 又は vinflunine (本邦未承認) 320 mg/m ² のいずれかを Q3W で静脈内投与 ④ Pembro 200 mg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
	海外	EDI1001 試験	I	進行固形癌患者又はリンパ腫患者	187 ①66 ②11 ③46 ④64	① 本薬 0.5、2、4、6、9 若しくは 12 mg を QD 連日経口投与又は本薬 10 若しくは 12 mg を QD 7 on/7 off ② 本薬 6 又は 9 mg を QD 連日経口投与 ③ 本薬 9 mg を QD 連日経口投与 ④ 本薬 10 mg ^{*2} を QD 7 on/7 off	忍容性 安全性 PK
	海外	BLC2001 試験 (主試験)	II	<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	212 ①33 ②78 ③101	① 本薬 10 mg ^{*2} を QD 7 on/7 off ② 本薬 6 mg ^{*3} を QD 連日経口投与 ③ 本薬 8 mg ^{*4} を QD 連日経口投与	有効性 安全性
参考	国際共同	CAN2002 試験	II	<i>FGFR</i> 遺伝子異常を有する進行固形癌患者 ①Broad Panel コホート : 12 歳以上の患者 (事前に規定された <i>FGFR1</i> 、 <i>FGFR2</i> 、 <i>FGFR3</i> 若しくは <i>FGFR4</i> 遺伝子変異又は <i>FGFR</i> 融合遺伝子を有する) ②Exploratory コホート : 12 歳以上の患者 (Broad Panel コホートで規定されていない <i>FGFR</i> 遺伝子異常を含む) ③肝内胆管癌拡大コホート : 12 歳以上の肝内胆管癌患者 ④小児コホート : 6 歳以上 18 歳未満の患者	①217 ^{*5} ②53 ③35 ④3	15 歳以上 : 本薬 8 mg ^{*1} を QD 連日経口投与 12 歳以上 15 歳未満 : 本薬 5 mg ^{*6} を QD 連日経口投与	有効性 安全性
	海外	EDI1002 試験	I	健康成人	8	本薬 10 mg を単回経口投与、及び ¹³ C 標識体 100 µg を単回静脈内投与	PK
		EDI1003 試験	I	健康成人	12	本薬 10 mg を単回経口投与、及び ¹³ C 標識体 100 µg を単回静脈内投与	PK
		EDI1004 試験	I	健康成人	12	本薬 10 mg を単回経口投与	PK
		EDI1005 試験	I	健康成人	8	¹⁴ C 標識体 12 mg を単回経口投与	PK
		EDI1006 試験	I	健康成人	16	本薬 9 mg を食後又は空腹時に単回経口投与	PK

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価 項目
		EDI1007 試験	I	健康成人	54	本薬 4 mg を単独又はフルコナゾール若しくはイトラコナゾールとの併用で単回経口投与	PK
		EDI1008 試験	I	肝機能が正常又は肝機能障害を有する者	26	本薬 6 mg を単回経口投与	PK
		NAP1001 試験	I	健康成人	15	本薬 12 mg を単独又はカルバマゼピンとの併用で単回経口投与	PK
		HCC1001 試験	I /IIa	切除不能な肝細胞癌患者	53 パート1：21 パート2：32	パート1： 本薬 8 mg を QD 連日経口投与又は 本薬 8、10 若しくは 12 mg を QD 7 on/7 off パート2： 本薬 8 mg を QD 連日経口投与又は 本薬 10 mg を QD 7 on/7 off	忍容性 安全性 有効性
		BLC2002 試験	I b /II	FGFR 遺伝子異常を有する根治 切除不能な尿路上皮癌患者 第 I b 相パート： 本薬/cetrelimab (本邦未承認) 群 (①～④)：化学療法歴の有無 を問わない患者 本薬/cetrelimab (本邦未承認) / 白金製剤群 (⑤)：化学療法歴 のない患者 第 II 相パート (⑥、⑦)： 化学療法歴のない CDDP 不適応 の患者	第 I b 相 パート： 36 ①4 ②3 ③12 ④11 ⑤6 第 II 相 パート： 89 ⑥44 ⑦45	① 本薬 6 mg を QD 経口投与及び cetrelimab 240 mg を Q2W で静脈 内投与*7 ②～④及び⑦ 本薬 8 mg を QD 連日 経口投与 (③④は血清リン濃度に 基づき増量*8) 及び cetrelimab (本 邦未承認) 240 mg を Q2W で静脈 内投与*7 ⑤ 本薬 8 mg を QD 連日経口投与、 cetrelimab (本邦未承認) 360 mg を Q2W で静脈内投与及び CDDP 50 mg/m ² 又は CBDCA AUC 4 mg・min/mL 相当量を Q3W で静 脈内投与*7*9 ⑥ 本薬 8 mg*8 を QD 連日経口投与	忍容性 安全性 有効性
		BLC2001 試験 (DDI サブ 試験)	II	FGFR 遺伝子異常を有する進行 固形癌患者	25	本薬 8 mg*4 をミダゾラム及びメトホルミンとの併用で QD 連日経口投与	PK
		LUC2001 試験	II a	FGFR 遺伝子異常又は RET 遺伝 子異常を有する進行固形癌患者	35	本薬 10 mg*2 を QD 7 on/7 off 又は本 薬 8 mg*4 を QD 連日経口投与*10	有効性 安全性

*1：投与開始 14 日目の血清リン濃度が 8.99 mg/dL 以下の患者は 9 mg に増量、*2：投与開始 21 日目の血清リン濃度が 5.5 mg/dL 未満の患者は 12 mg に増量、*3：28 日間を 1 サイクルとして、サイクル 2 の第 1 日目の血清リン濃度が 5.5 mg/dL 未満の患者は 8 mg に増量、*4：投与開始 14 日目の血清リン濃度が 5.5 mg/dL 未満の患者は 9 mg に増量、*5：小児コホートの 2 例含む、*6：21 日間を 1 サイクルとして、投与開始 14 日目の血清リン濃度が 8.99 mg/dL 以下の患者は 6 mg に増量、さらにサイクル 2 の第 7 日目の血清リン濃度が 8.99 mg/dL 以下の患者は 6 mg から 8 mg に増量、*7：28 日間を 1 サイクルとして、①～③、⑤及び⑦はサイクル 1 の第 1 日目から、④はサイクル 2 の第 1 日目から cetrelimab (本邦未承認) の投与が開始された。治験実施計画書改訂第 3 版 (2020 年 6 月 26 日付け) 以降は、4 サイクルを完了した患者は 5 サイクル目から cetrelimab (本邦未承認) 480 mg を Q4W で静脈内投与された、*8：投与開始 15 日目の血清リン濃度が 8.99 mg/dL 以下の患者は 9 mg に増量、*9：21 日間を 1 サイクルとして、CDDP 及び CBDCA は最大 4 サイクルとされた、*10：試験開始時は本薬 10 mg を QD 7 on/7 off とされたが、治験実施計画書改訂第 1 版 (2016 年 9 月 18 日付け) 以降は本薬 8 mg を QD 連日経口投与に変更された。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.2：GAC1001 試験＜2013 年 8 月～2016 年 1 月＞）

進行固形癌患者又は悪性リンパ腫患者（目標症例数は、パート 1：各用量群に 3～6 例、パート 2：30 例）を対象に、本薬の忍容性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 3 施設で実施された。パート 1 の結果に基づき RP2D 決定後にパート 2 において本薬の薬力学反応、安全性等の検討が実施される予定であったが、治験依頼者の決定によりパート 1 のみが実施され、パート 2 は実施せずに試験中止となった⁵⁹⁾。

パート 1 の用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして本薬 2、4 若しくは 6 mg を QD 経口投与（連日投与）、又は 28 日間を 1 サイクルとして本薬 10 若しくは 12 mg を QD 7 on/7 off（間歇投与）することとされ、疾患進行等の治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験のパート 1 に登録された 19 例（2～6 mg 連日投与群及び 10 mg 間歇投与群各 3 例、12 mg 間歇投与群 7 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、本薬投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされ、DLT 評価期間中に治験中止となった 1 例（12 mg 間歇投与群）⁶⁰⁾を除く 18 例（2～6 mg 連日投与群及び 10 mg 間歇投与群各 3 例、12 mg 間歇投与群 6 例）が DLT 評価対象とされた。

その結果、12 mg 間歇投与群の 1/6 例（Grade 2 の網膜色素上皮剥離）に DLT が認められた。

本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

以上の結果から、本薬の RP2D は 10 mg を QD 7 on/7 off（12 mg まで増量可）と決定された。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：BLC3001 試験コホート 1＜2018 年 8 月～実施中〔データカットオフ日：2023 年 1 月 15 日〕＞）

PD-1/PD-L1 阻害剤を含む治療歴⁶¹⁾のある *FGFR* 遺伝子異常⁶²⁾を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者（目標症例数：280 例⁶³⁾）を対象に、本薬と治験担当医師により選択された化学療法（DTX 又は vinflunine（本邦未承認））⁶⁴⁾の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が本邦を含む 23 の国又は地域、121 施設で実施された。

用法・用量は、それぞれ以下のとおりとされ、疾患進行等の治験中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、本薬群については、疾患進行が確認された場合でも、臨床的に安定した状態にあり、本薬の投与を継続することが治療上最善の方法であると治験担当医師が判断した場合は、本薬の投与継続が許容された。

⁵⁹⁾ 中止となった理由は、パート 2 の分子学的適格基準（*FGFR* 活性化変異及び *FGFR* 遺伝子転座の有無）を判定するための測定系が入手困難となったためとされている。

⁶⁰⁾ 治験中止となった理由は同意撤回であった。DLT に該当する事象は認められていない。

⁶¹⁾ 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。

⁶²⁾ *FGFR* 融合遺伝子（*FGFR2-BICC1*、*FGFR2-CASP7*、*FGFR3-TACC3* 又は *FGFR3-BAIAP2L1*）又は *FGFR3* 遺伝子変異（R248C、S249C、G370C 又は Y373C）のいずれかに該当する遺伝子異常が対象とされた。これらの遺伝子異常の有無は中央検査機関又は臨床検査室改善法（Clinical Laboratory Improvement Amendments）認証若しくは同等の地域検査機関における腫瘍組織又は血液検体を用いた検査により確認することとされた。

⁶³⁾ 主要評価項目とされた OS について、化学療法群に対する本薬群のハザード比を 0.65 と仮定し、割付比を 1：1、有意水準（両側）0.05 とした場合に、85%の検出力を確保するために必要となるイベント数は 208 件と算出されたことから、観察期間等を考慮して、目標症例数は 280 例と設定された。

⁶⁴⁾ 本邦では vinflunine は未承認であるため、DTX が選択された。

- 本薬群：本薬 8 mg を QD 連日経口投与、投与開始 14 日目の血清リン濃度が 8.99 mg/dL 以下の患者は、9 mg へ増量
- 化学療法群：DTX 75 mg/m² 又は vinflunine（本邦未承認）320 mg/m² のいずれかを Q3W で静脈内投与

本試験に登録され、無作為化された 266 例（本薬群 136 例、化学療法群 130 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 14 例、化学療法群 13 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 19 例（本薬群 1 例、化学療法群 18 例）を除く 247 例（本薬群 135 例、化学療法群 112 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 14 例、化学療法群 13 例）。

本試験の主要評価項目は OS とされた。有効性評価を目的とした 1 回の中間解析が計画され、試験開始時の計画では、中間解析は 50%の OS イベント（104 件）が発生した時点で実施することとされた。しかしながら、よりイベントが発生した成熟したデータに基づき中間解析を実施するために、中間解析の実施時期が 65%のイベント（136 件）が発生した時点に変更された（治験実施計画書改訂第 5 版（2021 年 3 月 25 日付け））。また、試験開始時の計画では、中間解析時点において目標イベント数及び症例数を再推定する可能性があったものの、被験者登録が困難になる可能性があり、妥当な試験期間内で試験を完了するために治験実施計画書から削除された（治験実施計画書改訂第 5 版（2021 年 3 月 25 日付け））。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、OS の中間解析（2023 年 1 月 15 日データカットオフ）⁶⁵⁾ の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 31 及び図 2 のとおりであり、化学療法群に対する本薬群の優越性が検証された。

⁶⁵⁾ 中間解析は 136 件の OS イベントが発生した時点で実施することが予定されていたものの、年末年始の休日を避けた上で、コホート 1 及び 2 のデータカットオフ日を 2023 年 1 月 15 日と統一し、治験実施機関の負担を最小限に抑えることとしたため、実際は 155 件の OS イベントが発生した時点で中間解析が実施された。

表 31 OS の中間解析結果 (ITT 集団、2023 年 1 月 15 日データカットオフ)

	本薬群	化学療法群
例数	136	130
イベント数 (%)	77 (56.6)	78 (60.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.1 [10.3, 16.4]	7.8 [6.5, 11.1]
ハザード比 [95%CI] ^{*1}	0.64 [0.47, 0.88] ^{*2}	
p 値 (両側) ^{*3}	0.0050	

*1: ECOG PS (0 又は 1、2)、肺、肝臓又は骨への遠隔転移 (あり、なし) 及び地域 (北米、EU、その他) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルが計画されていたものの、事前規定した層の併合手順に基づき、非層別 Cox 比例ハザードモデルにより推定、*2: 有意水準に対応した 98.1%CI は [0.44, 0.93]、*3: 非層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同じく、層別 log-rank 検定が計画されていたものの、事前規定した層の併合手順に基づき、非層別 log-rank 検定となった)、有意水準 (両側) 0.019

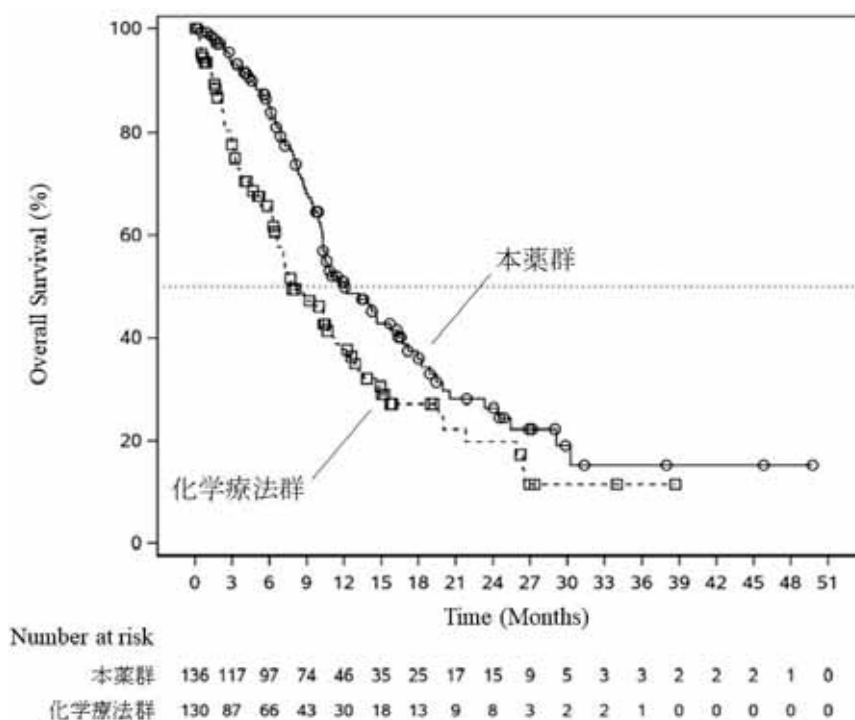


図 2 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2023 年 1 月 15 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 17/135 例 (12.6%)、化学療法群 11/112 例 (9.8%) に認められた (うち、日本人患者における死亡は本薬群 1 例)。疾患進行による死亡 (本薬群 10 例、化学療法群 4 例) を除く患者の死因は、本薬群で突然死 2 例、壊死性肺炎、腎不全、心肺不全、心肺停止及び誤嚥性肺炎各 1 例、化学療法群で有熱性骨髄無形成及び敗血症性ショック各 2 例、全身健康状態悪化、発熱性好中球減少症及び異型肺炎各 1 例であった。このうち、本薬群の突然死 1 例⁶⁶⁾、化学療法群の有熱性骨髄無形成及び敗血症性ショック各 2 例、発熱性好中球減少症及び異型肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった (日本人患者における死亡例 1 例の死因は疾患進行であった)。

⁶⁶⁾ 60 代男性の尿路上皮癌患者、本薬投与開始後 15 日目に自宅で死亡。剖検は実施されなかったが、治験依頼者は合併症 (慢性閉塞性肺疾患、肥満等) 及び臨床症状 (片側性下肢浮腫、呼吸困難等) から肺塞栓症を合併した深部静脈血栓症の可能性が高いと判断した。

7.1.2.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2 : BLC3001 試験コホート 2<2018 年 4 月～実施中 [データ カットオフ日 : 2023 年 1 月 15 日] >）

PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴がなく、化学療法歴のある⁶⁷⁾ *FGFR* 遺伝子異常⁶²⁾ を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者（目標症例数 : 350 例⁶⁸⁾）を対象に、本薬と Pembro の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が本邦を含む 24 の国と地域、168 施設で実施された。

用法・用量は、それぞれ以下のとおりとされ、疾患進行等の治験中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、疾患進行が確認された場合でも、臨床的に安定した状態にあり、本薬の投与を継続することが治療上最善の方法であると治験担当医師が判断した場合は、治験担当医師の判断で治験薬の投与継続が許容された。

- 本薬群 : 本薬 8 mg を QD 連日経口投与、投与開始 14 日目の血清リン濃度が 8.99 mg/dL 以下の患者は 9 mg へ増量
- Pembro 群 : Pembro 200 mg を Q3W 静脈内投与

本試験に登録され、無作為化された 351 例（本薬群 175 例、Pembro 群 176 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 11 例、Pembro 群 10 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 5 例（本薬群 2 例、Pembro 群 3 例）を除く 346 例（本薬群 173 例、Pembro 群 173 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 11 例、Pembro 群 9 例）。

本試験の主要評価項目は OS とされた。有効性評価を目的とした 1 回の中間解析が計画され、試験開始時の計画では、中間解析は 50% のイベント（132 件）が発生した時点で実施することとされた。しかしながら、よりイベントが発生した成熟したデータに基づき中間解析を実施するために、中間解析の実施時期が 65% のイベント（172 件）が発生した時点に変更された（治験実施計画書改訂第 5 版（2021 年 3 月 25 日付け））。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、OS の最終解析（2023 年 1 月 15 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 32 及び図 3 のとおりであり、Pembro 群に対する本薬群の優越性は検証されなかった。

⁶⁷⁾ PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴がなく、1 つの化学療法歴のある患者が対象とされた。術前若しく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。

⁶⁸⁾ 主要評価項目とされた OS について、化学療法群に対する本薬群のハザード比を 0.69 と仮定し、割付比を 1 : 1、有意水準（両側）0.05 とした場合に、85% の検出力を確保するために必要となるイベント数は 264 件と算出されたことから、観察期間等を考慮して、目標症例数は 350 例と設定された。

表 32 OS の最終解析結果 (ITT 集団、2023 年 1 月 15 日データカットオフ)

	本薬群	Pembro 群
例数	175	176
イベント数 (%)	136 (77.7)	121 (68.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.9 [9.2, 12.6]	11.1 [9.7, 13.6]
ハザード比 [95%CI] * ¹		1.18 [0.92, 1.51]
p 値 (両側) * ²		0.1819

*¹: ECOG PS (0 又は 1、2) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*²: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (両側) 0.046

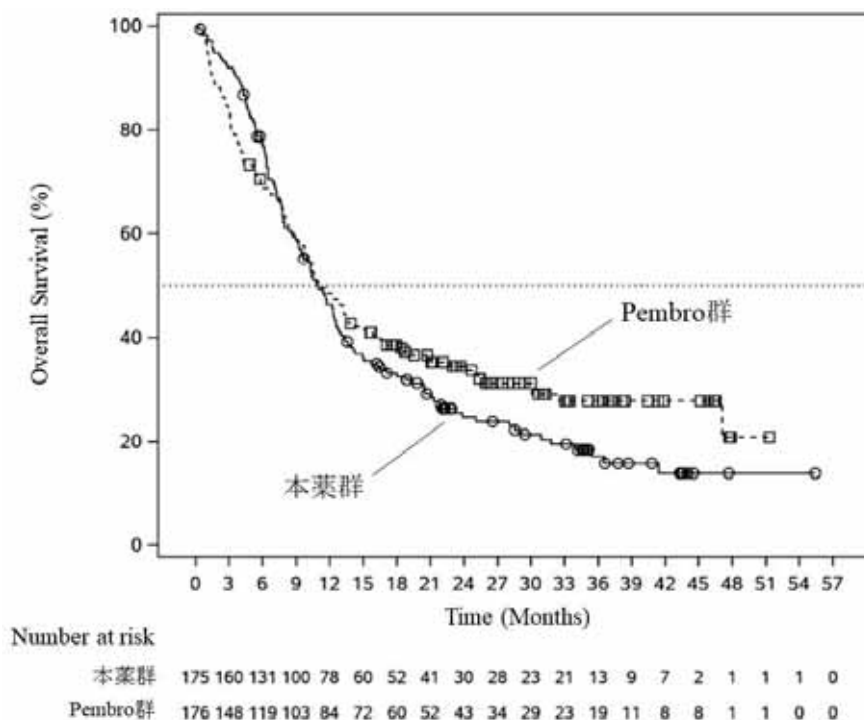


図 3 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2023 年 1 月 15 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 23/173 例 (13.3%)、Pembro 群 26/173 例 (15.0%) に認められた (うち、日本人患者における死亡は本薬群 1 例)。疾患進行による死亡 (本薬群 18 例、Pembro 群 15 例) を除く患者の死因は、本薬群で心内膜炎、敗血症性ショック、消化管穿孔、多臓器機能不全症候群及び敗血症各 1 例、Pembro 群で COVID-19、呼吸不全、肺塞栓症、低酸素症、敗血症性ショック、心停止、全身健康状態悪化、急性腎障害、尿路感染、敗血症及びその他各 1 例であった。このうち、Pembro 群の呼吸不全、肺塞栓症及び尿路感染各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった (日本人患者における死亡例 1 例の死因は疾患進行であった)。

7.1.3 海外試験

7.1.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1-1 及び 5.3.3.2.1-2: EDI1001 試験<2012 年 6 月～2017 年 7 月>)

進行固形癌患者又は悪性リンパ腫患者⁶⁹⁾ (目標症例数は、パート 1: 各用量群に 3～6 例、パート 2: 10～20 例、パート 3: SQ-NSCLC 患者 30 例、SCLC 患者 30 例、乳癌患者 30 例、その他の固形癌患者 30 例、パート 4: SQ-NSCLC 患者 15 例、NSQ-NSCLC 患者 15 例、その他の固形癌患者のがん種ごとに 15 例) を対象に、本薬の忍容性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 32 施設で実施された。

用法・用量は、以下のとおり設定され、疾患進行等の治験中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、パート 2～4 においては、疾患進行が確認された場合でも、本薬の投与を継続することが治療上最善の方法であると治験担当医師が判断した場合は、本薬の投与継続が許容された。

<パート 1>

- 本薬 0.5、2、4、6、9 若しくは 12 mg を QD 連日経口投与又は本薬 10 若しくは 12 mg を QD 7 on/7 off

<パート 2>

- 本薬 6 又は 9 mg を QD 連日経口投与

<パート 3>

- 本薬 9 mg を QD 連日経口投与

<パート 4>

- 本薬 10 mg を QD 7 on/7 off、投与開始 21 日目の血清リン濃度が 5.5 mg/dL 未満の患者は 12 mg へ増量

本試験に登録された 187 例 (パート 1: 0.5 mg 連日投与群 3 例、2 mg 連日投与群 4 例、4 mg 連日投与群 7 例、6 mg 連日投与群 9 例、9 mg 連日投与群 9 例、12 mg 連日投与群 7 例、10 mg 間歇投与群 14 例、12 mg 間歇投与群 13 例、パート 2: 6 mg 連日投与群 1 例、9 mg 連日投与群 10 例、パート 3: SQ-NSCLC 患者 5 例、乳癌患者 15 例、その他の固形癌患者 26 例、パート 4: NSCLC 患者 12 例、その他の固形癌患者 52 例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

パート 1 において DLT が評価され、本薬投与開始後 21 日目 (連日投与群) 又は 28 日目 (間歇投与群) までは DLT 評価期間とされた。その結果、12 mg 連日投与群の 1/7 例 (Grade 3 の ALT 増加)、12 mg 間歇投与群の 1/13 例 (Grade 3 の ALT 増加及び AST 増加) に DLT が認められ、有効性及び安全性が評価された結果、RP2D は①9 mg を QD 経口投与及び②10 mg を QD 7 on/7 off と決定された。

パート 1～4 における本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、0.5～4 mg 連日投与群 2/14 例 (14.3%)、9 mg 連日投与群 10/65 例 (15.4%)、10 mg 間歇投与群 12/78 例 (15.4%)、12 mg 間歇投与群 2/13 例 (15.4%) に認められ、6 mg 連日投与群及び 12 mg 連日投与群では認められなかった。疾患

⁶⁹⁾ パート 1 (用量漸増パート)、パート 2 (腫瘍生検パート)、パート 3 (用量拡大パート) 及びパート 4 (用量拡大パート) から構成され、それぞれ以下の患者が組み入れられた。適格基準における遺伝子異常は中央検査機関又は治験実施医療機関での検査の結果に基づき判定された。

パート 1: 進行固形癌患者又は悪性リンパ腫患者

パート 2: KRAS 遺伝子が野生型であり、FGFR 遺伝子増幅、FGFR 遺伝子活性化変異、FGFR 遺伝子転座又は FGFR 経路を活性化する他の遺伝子異常のいずれかを有する進行固形癌患者

パート 3: パート 2 と同じ遺伝子異常に係る適格基準を満たした SQ-NSCLC 患者、SCLC 患者、乳癌患者及びその他の進行固形癌 (胃癌、頭頸部癌、肺腺癌、尿路上皮癌、膠芽腫、卵巣癌又は前立腺癌) 患者

パート 4: FGFR 遺伝子活性化変異又は FGFR 遺伝子転座を有する NSCLC 患者及びその他の進行固形癌 (乳癌、尿路上皮癌、膠芽腫、卵巣癌、頭頸部癌、食道癌、胃癌又は胆管癌) 患者

進行による死亡（0.5～4 mg 連日投与群 1 例、9 mg 連日投与群 8 例、10 mg 間歇投与群 6 例、12 mg 間歇投与群 2 例）を除く患者の死因は、0.5～4 mg 連日投与群で肺水腫 1 例、9 mg 連日投与群で敗血症及び脳出血各 1 例、10 mg 間歇投与群で頭蓋内出血、急性呼吸不全、腫瘍出血、呼吸困難、誤嚥性肺炎及び腎出血各 1 例であった。このうち、10 mg 間歇投与群の頭蓋内出血及び腫瘍出血各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.3.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1-1～3：BLC2001 試験（主試験）＜2015 年 5 月～2021 年 7 月＞）

FGFR 遺伝子異常⁷⁰⁾を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者⁷¹⁾（目標症例数：180 例⁷²⁾）を対象に本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験⁷³⁾が、海外 87 施設で実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、それぞれ以下のとおりとされ、疾患進行等の治験中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、疾患進行が確認された場合でも、本薬の投与を継続することが治療上最善の方法であると治験担当医師が判断した場合は、本薬の投与継続が許容された。用量選択、無益性評価等を目的とした 2 回の中間解析が計画され、1 回目の中間解析は、試験開始時に設定されていた 10 mg 間歇投与群及び 6 mg 連日投与群のそれぞれで 20 例以上に本薬が投与され、治療効果が評価可能になった時点で実施された。1 回目の中間解析結果に加え、EDI1001 試験における連日投与群の安全性データ等も踏まえた DRC による検討の結果、10 mg 間歇投与群及び 6 mg 連日投与群のいずれも終了し、新たに 8 mg 連日投与群が設定された（治験実施計画書改訂第 3 版（2016 年 8 月 9 日付け））。なお、2 回目の中間解析は、8 mg 連日投与群で 40 例以上に本薬が投与され、治療効果が評価可能になった時点で実施することとされた。

- 10 mg 間歇投与群：本薬 10 mg を QD 7 on/7 off、投与開始 21 日目の血清リン濃度が 5.5 mg/dL 未満の患者は 12 mg へ増量
- 6 mg 連日投与群：本薬 6 mg を QD 経口投与、サイクル 2 の第 1 日目の血清リン濃度が 5.5 mg/dL 未満の患者は 8 mg へ増量
- 8 mg 連日投与群：本薬 8 mg を QD 経口投与、投与開始 14 日目の血清リン濃度が 5.5 mg/dL 未満の患者は 9 mg へ増量

本試験に登録された 212 例（10 mg 間歇投与群 33 例、6 mg 連日投与群 78 例⁷⁴⁾、8 mg 連日投与群 101 例）全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

⁷⁰⁾ FGFR 融合遺伝子（FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、FGFR3-TACC3 又は FGFR3-BAIAP2L1）又は FGFR3 遺伝子変異（R248C、S249C、G370C 又は Y373C）のいずれかに該当する遺伝子異常が対象とされた。これらの遺伝子異常の有無は中央検査機関における腫瘍組織を用いた検査により確認することとされた。

⁷¹⁾ ①化学療法歴のある患者又は②化学療法歴がなく腎機能障害（GFR 60 mL/min/1.73m² 未満）又は NCI-CTCAE v4.0 Grade 2 以上の末梢神経障害のために CDDP 不適応の患者が組み入れられた。

⁷²⁾ 試験開始時には 10 mg 間歇投与群及び 6 mg 連日投与群が設定され、目標症例数は計 165 例とされていた。1 回目の中間解析の結果等を踏まえ、8 mg 連日投与群が新たに設定され（治験実施計画書改訂第 3 版（2016 年 8 月 9 日付け））、8 mg 連日投与群について、主要評価項目である奏効率の閾値を 25%、期待値を 42%と仮定し、有意水準（片側）2.5%とした場合に 85%の検出力を確保するための症例数は 88 例と算出され、目標症例数は 100 例とされた（10 mg 間歇投与群及び 6 mg 連日投与群（10 mg 間歇投与群：30 例、6 mg 連続投与群：50 例）と合わせた試験全体の目標症例数は 180 例）。なお、8 mg 連日投与群について、化学療法歴のある患者は 80 例以上組み入れることとされた。

⁷³⁾ 1 回目の中間解析までは 10 mg 間歇投与群と 6 mg 連日投与群に無作為化されたが、1 回目の中間解析以降、無作為化は行われなかった。

⁷⁴⁾ 6 mg 連日投与群の目標症例数は 50 例とされていたものの、1 回目の中間解析後から治験実施計画書第 3 版改訂（2016 年 8 月 9 日付け）までの間は、本試験に登録されたすべての患者が 6 mg 連日投与群に組み入れられたため、目標症例数よりも多い症例数となった。

本試験の主要評価項目は、8 mg 連日投与群における RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による奏効率とされ、閾値奏効率は 25%⁷⁵⁾ とされた。主要解析は、8 mg 連日投与群の最後の被験者が登録された 6 カ月後に実施することとされ、8 mg 連日投与群の 99 例⁷⁶⁾ が解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた 8 mg 連日投与群における RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による奏効率の主要解析の結果は表 33 のとおりであり、95%CI の下限値は事前に設定された閾値奏効率 (25%) を上回った (2018 年 3 月 15 日データカットオフ)。

表 33 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、治験責任医師判定、8 mg 連日投与群、2018 年 3 月 15 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	8 mg 連日投与群 99 例
CR	3 (3.0)
PR	37 (37.4)
SD	39 (39.4)
PD	18 (18.2)
NE	2 (2.0)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	40 (40.4 [30.7, 50.1])

* : 正規近似法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、10 mg 間歇投与群 6/33 例 (18.2%)、6 mg 連日投与群 18/78 例 (23.1%)、8 mg 連日投与群 10/101 例 (9.9%) に認められた。疾患進行による死亡 (10 mg 間歇投与群 6 例、6 mg 連日投与群 17 例、8 mg 連日投与群 8 例) を除く患者の死因は、6 mg 連日投与群で呼吸窮迫 1 例、8 mg 連日投与群で急性心筋梗塞及び肺炎各 1 例で、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験 9 試験 (EDI1002 試験、EDI1003 試験、EDI1004 試験、EDI1005 試験、EDI1006 試験、EDI1007 試験、EDI1008 試験、NAP1001 試験及び BLC2001 試験 (DDI サブ試験)) において (表 30 参照)、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 2 例に認められ (BLC2001 試験 (DDI サブ試験) 2/25 例 (8.0%))、死因はいずれも疾患進行であった。

7.2.2 国際共同試験

7.2.2.1 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.4 : CAN2002 試験<2019 年 12 月~2022 年 8 月>)

本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、Broad Panel コホート 37/215⁷⁷⁾ 例 (17.2%)、Exploratory コホート 8/53 例 (15.1%)、肝内胆管癌拡大コホート 3/35 例 (8.6%) に認められ、小児コホートでは認められなかった (うち、日本人患者における死亡は Broad Panel コホートで 3 例、Exploratory コホートで 1 例、肝内胆管癌拡大コホートで 1 例)。疾患進行による死亡 (Broad Panel コホート 31 例、

⁷⁵⁾ 試験計画時点の NCCN ガイドライン (ver.2.2014) において根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する二次治療の選択肢として記載されていたタキサン系薬剤及びゲムシタビン塩酸塩の奏効率が 10~20%と報告されていたこと (J Clin Oncol 1997; 15: 1853-7 及び Eur J Cancer 1998; 34: 1208-12) 等を参考に設定された。

⁷⁶⁾ 本試験に登録された 8 mg 連日投与群 101 例のうち 2 例は、主要解析のデータカットオフ (2018 年 3 月 15 日) 後に組み入れられた。

⁷⁷⁾ 18 歳以上の患者 (8 又は 9 mg 投与例)

Exploratory コホート 7 例、肝内胆管癌拡大コホート 1 例)を除く患者の死因は、Broad Panel コホートで発熱、呼吸不全、敗血症、心停止、COVID-19 関連及びその他各 1 例、Exploratory コホートで呼吸不全 1 例、肝内胆管癌拡大コホートで敗血症及び自殺企図各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された(日本人患者における死亡例 5 例の死因はいずれも疾患進行であった)。

7.2.3 海外試験

7.2.3.1 海外第 I / IIa 相試験 (CTD 5.3.3.2.3 : HCC1001 試験<2015 年 6 月~2019 年 5 月>)

本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、10 mg 間歇投与群 2/16 例 (12.5%) に認められ、8 mg 連日投与群、8 mg 間歇投与群及び 12 mg 間歇投与群では認められなかった。疾患進行による死亡 1 例を除く患者の死因は、食道静脈瘤出血 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

7.2.3.2 海外第 I b / II 相試験 (CTD 5.3.5.2.3 : BLC2002 試験<2018 年 5 月~2022 年 9 月>)

第 I b 相パートにおける治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬 6 mg/cetrelimab (本邦未承認) 投与コホート 2/4 例 (50.0%)、本薬/cetrelimab (本邦未承認) /白金製剤 (CDDP) 投与コホート 1/3 例 (33.3%) に認められ、その他のコホートでは認められなかった。患者の死因は、本薬 6 mg/cetrelimab (本邦未承認) 投与コホートで大腸閉塞及び尿路感染各 1 例、本薬/cetrelimab (本邦未承認) /白金製剤 (CDDP) 投与コホートで播種性血管内凝固 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

第 II 相パートにおいて、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬単独群 7/43 例 (16.3%)、本薬/cetrelimab (本邦未承認) 群 5/44 例 (11.4%) に認められた。疾患進行による死亡 (本薬単独群 4 例、本薬/cetrelimab (本邦未承認) 群 2 例) を除く患者の死因は、本薬単独群で腎不全、COVID-19 肺炎及び敗血症各 1 例、本薬/cetrelimab (本邦未承認) 群で肺炎、呼吸不全及び全身健康状態悪化各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2.3.3 海外第 IIa 相試験 (CTD 5.3.5.2.5 : LUC2001 試験<2016 年 8 月~2021 年 11 月>)

本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、8 mg 連日投与群 2/31 例 (6.5%) に認められ、10 mg 間歇投与群では認められなかった。疾患進行による死亡 1 例を除く患者の死因は、敗血症 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある *FGFR* 遺伝子異常を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (BLC3001 試験) コホート 1 であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。また、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のない *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) コホート 2 については、対照薬を Pembrolizumab (Pembro) として本薬の有効性及び安全性について評価された試験であり、PD-1/PD-L1 阻害剤と本薬との臨床的位置付けを明確にするために重要な試験であると判断した。なお、日本人患者における本薬の有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」の一部改正について」(令和 3 年 12 月 10

日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成30年6月12日付け薬生薬審発0612第1号)等を踏まえ、BLC3001試験コホート1等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、PD-1/PD-L1阻害剤による治療歴のある *FGFR* 遺伝子異常を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、BLC3001試験コホート1における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

BLC3001試験コホート1の計画時点において、当該試験の対象とされたPD-1/PD-L1阻害剤による治療歴のある *FGFR* 遺伝子異常を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する標準的な治療法は確立していなかったものの、NCCNガイドライン(ver.5.2017)及びEAUガイドライン(2017年版)において、DTX⁷⁸⁾、vinflunine(本邦未承認)⁷⁹⁾等が二次治療の選択肢とされていたこと等を考慮し、BLC3001試験コホート1における対照群では、治験担当医師がDTX又はvinflunine(本邦未承認)のいずれかの化学療法を選択することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、対照群において選択された化学療法が本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性については、確認する必要があると判断した(7.R.2.2参照)。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

BLC3001試験コホート1において、主要評価項目とされたOSについて、化学療法群に対する本薬群の優越性が検証された(7.1.2.1参照)。

無作為化前に選択された化学療法群の薬剤(DTX及びvinflunine(本邦未承認))別の部分集団におけるOSの解析結果は表34のとおりであった。

表34 無作為化前に選択された薬剤別の部分集団におけるOSの解析結果
(ITT集団、2023年1月15日データカットオフ)

無作為化前に 選択された薬剤	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI] *
DTX	本薬群	98	49 (50.0)	12.2 [10.2, 19.4]	0.65 [0.43, 0.98]
	化学療法群	82	44 (53.7)	8.7 [6.1, 13.6]	
vinflunine (本邦未承認)	本薬群	38	28 (73.7)	11.6 [8.8, 16.4]	0.65 [0.39, 1.09]
	化学療法群	48	34 (70.8)	7.6 [4.0, 10.4]	

*: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

BLC3001試験コホート1では、*FGFR* 遺伝子異常として、尿路上皮癌において高頻度に認められる *FGFR* 遺伝子異常及びEDI1001試験における本薬の効果が示唆された患者が有していた *FGFR* 遺伝子異常を考慮し、*FGFR* 遺伝子活性化変異である *FGFR3* 遺伝子変異(S249C、Y373C、R248C及びG370C)

⁷⁸⁾ CDDPを含む化学療法歴のある尿路上皮癌患者に対して、DTXの有効性を示唆する結果が認められた旨の報告(J Clin Oncol 1997; 15: 1853-7)に基づく。

⁷⁹⁾ 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある二次治療の尿路上皮癌患者に対して、best supportive careと比較してvinflunine(本邦未承認)の有効性を示唆する結果が認められた旨の報告(J Clin Oncol 2009; 27: 4454-61)に基づく。

及び *FGFR* 融合遺伝子 (*FGFR3-TACC3*、*FGFR3-BAIAP2L1*、*FGFR2-CASP7* 及び *FGFR2-BICC1*) が対象とされた。*FGFR* 遺伝子異常の種類別 (*FGFR* 遺伝子変異及び *FGFR* 融合遺伝子) の部分集団における OS の解析結果は表 35 のとおりであった。

表 35 *FGFR* 遺伝子異常の種類別の部分集団における OS の解析結果*¹
(ITT 集団、2023 年 1 月 15 日データカットオフ)

<i>FGFR</i> 遺伝子異常	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI] * ²
遺伝子変異	本薬群	108	63 (58.3)	10.9 [10.1, 15.7]	0.67 [0.47, 0.95]
	化学療法群	107	60 (56.1)	7.7 [6.5, 11.1]	
融合遺伝子	本薬群	25	13 (52.0)	16.4 [8.9, -]	0.49 [0.23, 1.03]
	化学療法群	19	15 (78.9)	8.0 [3.4, 13.2]	

—：推定不能、*¹：遺伝子変異及び融合遺伝子の両方が認められた患者（本薬群 2 例、化学療法群 3 例）及び遺伝子異常が認められなかった患者（本薬群及び化学療法群各 1 例）は除外された、*²：非層別 Cox 比例ハザードモデル

日本人集団における OS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 36 及び図 4 のとおりであった。

表 36 日本人集団における OS の中間解析結果 (ITT 集団、2023 年 1 月 15 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	14	13
イベント数 (%)	6 (42.9)	8 (61.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	25.4 [10.1, -]	12.4 [4.4, -]
ハザード比 [95%CI] *	0.23 [0.06, 0.88]	

—：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

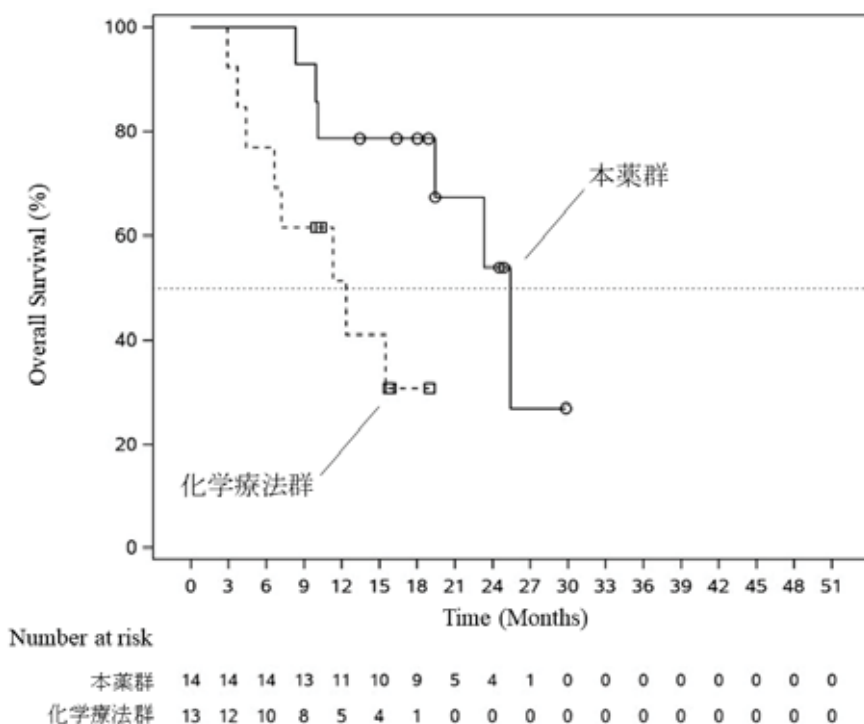


図 4 日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (2023 年 1 月 15 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある *FGFR* 遺伝子異常を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- BLC3001 試験コホート 1 において、主要評価項目とされた OS について、化学療法群に対する本薬群の優越性が検証されたこと
- BLC3001 試験コホート 1 における日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人集団の結果を基に日本人における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、高リン血症、網膜剥離、角膜障害、眼障害（網膜剥離及び角膜障害を除く）、重度の爪障害、手足症候群、重度の皮膚障害（手足症候群を除く）及び急性腎障害であり、本薬投与にあたっては、これらの事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、BLC3001 試験のコホート 1 及びコホート 2 において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

BLC3001 試験のコホート 1 及びコホート 2 における安全性の概要は、表 37 のとおりであった。

表 37 安全性の概要（BLC3001 試験）

	例数 (%)			
	コホート 1		コホート 2	
	本薬群 135 例	化学療法群 112 例	本薬群 173 例	Pembro 群 173 例
全有害事象	133 (98.5)	109 (97.3)	173 (100)	167 (96.5)
Grade 3 以上の有害事象	86 (63.7)	72 (64.3)	112 (64.7)	88 (50.9)
死亡に至った有害事象	6 (4.4)	7 (6.3)	5 (2.9)	12 (6.9)
重篤な有害事象	56 (41.5)	47 (42.0)	69 (39.9)	80 (46.2)
投与中止に至った有害事象	19 (14.1)	20 (17.9)	33 (19.1)	19 (11.0)
休薬に至った有害事象	97 (71.9)	35 (31.3)	125 (72.3)	57 (32.9)
減量に至った有害事象	93 (68.9)	27 (24.1)	98 (56.6)	0

BLC3001 試験コホート 1 において、化学療法群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象は、表 38 のとおりであった。化学療法群と比較して本薬群で発現割合が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 38 化学療法群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象
(安全性解析対象集団、BLC3001 試験コホート 1)

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)	
	本薬群 135 例	化学療法群 112 例
全 Grade の有害事象*1		
高リン血症	108 (80.0)	0
下痢	84 (62.2)	19 (17.0)
口内炎	65 (48.1)	14 (12.5)
口内乾燥	53 (39.3)	4 (3.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	41 (30.4)	1 (0.9)
ALT 増加	37 (27.4)	4 (3.6)
味覚不全	37 (27.4)	8 (7.1)
皮膚乾燥	31 (23.0)	5 (4.5)
爪甲剥離症	31 (23.0)	1 (0.9)
体重減少	30 (22.2)	3 (2.7)
AST 増加	29 (21.5)	3 (2.7)
爪甲脱落症	28 (20.7)	2 (1.8)
爪変色	24 (17.8)	2 (1.8)
ドライアイ	23 (17.0)	2 (1.8)
爪の障害	19 (14.1)	2 (1.8)
爪囲炎	16 (11.9)	0
Grade 3 以上の有害事象*2		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	13 (9.6)	0
口内炎	11 (8.1)	2 (1.8)
低ナトリウム血症	10 (7.4)	2 (1.8)
爪甲剥離症	8 (5.9)	0
高リン血症	7 (5.2)	0
重篤な有害事象*3		
尿路感染症	6 (4.4)	2 (1.8)
血尿	5 (3.7)	1 (0.9)
急性腎障害	3 (2.2)	0
休薬に至った有害事象*2		
口内炎	22 (16.3)	1 (0.9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	20 (14.8)	1 (0.9)
下痢	12 (8.9)	1 (0.9)
爪甲剥離症	11 (8.1)	0
高リン血症	10 (7.4)	0
爪甲脱落症	9 (6.7)	0
AST 増加	8 (5.9)	0
ALT 増加	7 (5.2)	0
減量に至った有害事象*2		
口内炎	21 (15.6)	1 (0.9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	16 (11.9)	1 (0.9)
爪甲剥離症	14 (10.4)	0
爪甲脱落症	11 (8.1)	0

*1: 本薬群で発現割合が 10%以上高かった事象、*2: 本薬群で発現割合が 5%以上高かった事象、

*3: 本薬群で発現割合が 2%以上高かった事象

BLC3001 試験コホート 2 において、Pembro 群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象は、表 39 のとおりであった。Pembro 群と比較して本薬群で発現割合が 2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 39 Pembro 群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象
(安全性解析対象集団、BLC3001 試験コホート 2)

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)	
	本薬群 173 例	Pembro 群 173 例
全 Grade の有害事象*1		
高リン血症	134 (77.5)	2 (1.2)
下痢	92 (53.2)	24 (13.9)
口内炎	82 (47.4)	6 (3.5)
口内乾燥	63 (36.4)	8 (4.6)
食欲減退	59 (34.1)	21 (12.1)
皮膚乾燥	43 (24.9)	9 (5.2)
味覚不全	42 (24.3)	1 (0.6)
爪甲剥離症	42 (24.3)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	38 (22.0)	0
脱毛症	31 (17.9)	1 (0.6)
爪変色	29 (16.8)	0
体重減少	28 (16.2)	7 (4.0)
低ナトリウム血症	24 (13.9)	4 (2.3)
ドライアイ	22 (12.7)	2 (1.2)
爪ジストロフィー	20 (11.6)	0
鼻出血	19 (11.0)	1 (0.6)
Grade 3 の有害事象*2		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	16 (9.2)	0
口内炎	16 (9.2)	0
低ナトリウム血症	14 (8.1)	1 (0.6)
爪甲剥離症	10 (5.8)	0
重篤な有害事象*3		
腸閉塞	6 (3.5) *4	1 (0.6) *4
投与中止に至った有害事象*3		
網膜色素上皮剥離	5 (2.9)	0
休薬に至った有害事象*2		
口内炎	24 (13.9)	0
爪甲剥離症	15 (8.7)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	15 (8.7)	0
下痢	12 (6.9)	0
爪変色	11 (6.4)	0
減量に至った有害事象*2		
口内炎	20 (11.6)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	18 (10.4)	0
爪甲剥離症	14 (8.1)	0
爪変色	10 (5.8)	0

*1: 本薬群で発現割合が 10%以上高かった事象、*2: 本薬群で発現割合が 5%以上高かった事象、

*3: 本薬群で発現割合が 2%以上高かった事象、*4: いずれも治験薬との因果関係は否定された

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BLC3001 試験のコホート 1 及びコホート 2 において、化学療法群又は Pembro 群と比較して本薬群で発現割合が高かった全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象、並びに重篤な有害事象については、本薬投与時に発現する可能性が高いため、本薬投与時には本薬との関連も考慮しつつ患者の状態を注意して観察する必要があるものの、多くは本薬の休薬により対処可能であった。以上の点を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされる場合には、本薬投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、BLC3001 試験のコホート 1 及びコホート 2 において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

BLC3001 試験のコホート 1 及びコホート 2 の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 40 のとおりであった。

表 40 国内外の安全性の概要 (BLC3001 試験の本薬群)

	例数 (%)			
	コホート 1		コホート 2	
	日本人患者 14 例	外国人患者 121 例	日本人患者 11 例	外国人患者 162 例
全有害事象	14 (100)	119 (98.3)	11 (100)	162 (100)
Grade 3 以上の有害事象	8 (57.1)	78 (64.5)	5 (45.5)	107 (66.0)
死亡に至った有害事象	0	6 (5.0)	0	5 (3.1)
重篤な有害事象	6 (42.9)	50 (41.3)	5 (45.5)	64 (39.5)
投与中止に至った有害事象	0	19 (15.7)	2 (18.2)	31 (19.1)
休薬に至った有害事象	12 (85.7)	85 (70.2)	8 (72.7)	117 (72.2)
減量に至った有害事象	12 (85.7)	81 (66.9)	8 (72.7)	90 (55.6)

BLC3001 試験コホート 1 において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、表 41 のとおりであった。日本人患者で死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 41 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象
(BLC3001 試験コホート 1 の本薬群)

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)	
	日本人患者 14 例	外国人患者 121 例
全 Grade の有害事象*1		
口内炎	10 (71.4)	55 (45.5)
味覚不全	10 (71.4)	27 (22.3)
爪甲脱落症	10 (71.4)	18 (14.9)
発熱	6 (42.9)	14 (11.6)
爪囲炎	6 (42.9)	10 (8.3)
爪変色	5 (35.7)	19 (15.7)
口角口唇炎	4 (28.6)	1 (0.8)
Grade 3 以上の有害事象*2		
食欲減退	2 (14.3)	2 (1.7)
重篤な有害事象*2		
癌疼痛	2 (14.3)	0
休薬に至った有害事象*2		
爪甲脱落症	5 (35.7)	4 (3.3)
爪囲炎	3 (21.4)	1 (0.8)
爪甲剥離症	2 (14.3)	9 (7.4)
爪変色	2 (14.3)	2 (1.7)
食欲減退	2 (14.3)	2 (1.7)
角膜障害	2 (14.3)	0
減量に至った有害事象*2		
爪甲脱落症	4 (28.6)	7 (5.8)
網脈絡膜症	2 (14.3)	4 (3.3)
悪心	2 (14.3)	1 (0.8)
角膜炎	2 (14.3)	0

*1：日本人患者で発現割合が 20%以上高かった事象、*2：日本人患者で発現割合が 5%以上高くかつ 2 例以上に認められた事象

BLC3001 試験コホート 2 において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、表 42 のとおりであった。日本人患者で死亡に至った有害事象は認められなかった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高かつ 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 42 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象
(BLC3001 試験コホート 2 の本薬群)

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)	
	日本人患者 11 例	外国人患者 162 例
全 Grade の有害事象*1		
下痢	8 (72.7)	84 (51.9)
味覚不全	7 (63.6)	35 (21.6)
食欲減退	6 (54.5)	53 (32.7)
爪変色	6 (54.5)	23 (14.2)
湿疹	3 (27.3)	1 (0.6)
休業に至った有害事象*2		
下痢	3 (27.3)	9 (5.6)
食欲減退	2 (18.2)	3 (1.9)
倦怠感	2 (18.2)	0
減量に至った有害事象*2		
口内炎	2 (18.2)	18 (11.1)
下痢	2 (18.2)	6 (3.7)

*1：日本人患者で発現割合が 20%以上高かった事象、*2：日本人患者で発現割合が 5%以上高かつ 2 例以上に認められた事象

なお、BLC3001 試験のコホート 1 において、爪甲脱落症、爪囲炎等の爪障害について外国人患者と比較して日本人患者において発現割合が高い傾向が認められた一方で、コホート 2 においては、外国人患者と日本人患者との間でこれらの事象の発現割合に明確な差異は認められなかった。コホート間で異なる傾向が認められた理由について、コホート 1 とコホート 2 の日本人集団における本薬の投与期間の違いが影響した可能性があると考え（投与期間の中央値（最小値、最大値）（日）：コホート 1 の全体集団 146.0（5、1162）、日本人集団 287.5（25、903）、コホート 2 の全体集団 140.0（4、1322）、日本人集団 85.0（23、617））。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、BLC3001 試験で確認された安全性プロファイルは国内外で概ね同様であり、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。ただし、BLC3001 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった爪障害については本薬投与時に注意する必要がある。

機構は、以下の項では、BLC3001 試験等における安全性の結果を基に、本薬群で発現割合が高かった有害事象、本薬と同様に FGFR を標的とする既承認の薬剤（ペミガチニブ及びフチバチニブ）で注意が必要とされている有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.3 高リン血症

申請者は、本薬投与による高リン血症について、以下のように説明している。

高リン血症として、MedDRA PT の「高リン血症」及び「血中リン増加」を集計した。

BLC3001 試験の本薬群では、スクリーニング時、本薬投与期間中は 3 週間を 1 サイクルとして第 1～3 サイクルは第 1 及び 14 日目、第 4 サイクル以降は第 1 日目に血清リン濃度を測定し、高リン血症が認められた場合には食事のリン制限食への変更及び高リン血症治療剤の投与、本薬の休薬・減量等の管理法が設定された。

BLC3001 試験のコホート 1 及びコホート 2 における高リン血症の発現状況は、表 43 及び表 44 のとおりであった。BLC3001 試験のコホート 1 の①本薬群並びにコホート 2 の②本薬群及び③Pembro 群における高リン血症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①15（11、140）、②16（8、337）及び③61.5（54、69）であった。

表 43 高リン血症の発現状況（BLC3001 試験）

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)							
	コホート 1				コホート 2			
	本薬群 135 例	化学療法群 112 例	本薬群 173 例	Pembro 群 173 例	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高リン血症*	108 (80.0)	7 (5.2)	0	0	134 (77.5)	1 (0.6)	2 (1.2)	0
高リン血症	108 (80.0)	7 (5.2)	0	0	134 (77.5)	1 (0.6)	2 (1.2)	0
血中リン増加	2 (1.5)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 44 重篤な高リン血症等の発現状況（BLC3001 試験）

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)			
	コホート 1		コホート 2	
	本薬群 135 例	化学療法群 112 例	本薬群 173 例	Pembro 群 173 例
死亡に至った高リン血症	0	0	0	0
重篤な高リン血症	0	0	0	0
投与中止に至った高リン血症	0	0	0	0
休薬に至った高リン血症	10 (7.4)	0	4 (2.3)	0
減量に至った高リン血症	6 (4.4)	0	5 (2.9)	0

なお、BLC3001 試験のコホート 1 及びコホート 2 の本薬群において高リン血症の続発症の可能性のある有害事象⁸⁰⁾は、コホート 1 で 11.9% (16/135 例)、コホート 2 で 8.1% (14/173 例) に認められた。高リン血症の続発症の可能性のある有害事象としてコホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ、高カルシウム血症 9 及び 7 例、副甲状腺機能亢進症 7 及び 4 例、低カルシウム血症 2 及び 3 例、血管石灰化 1 及び 0 例、続発性副甲状腺機能亢進症 0 及び 1 例が認められ、重篤な有害事象はコホート 1 の高カルシウム血症及び血管石灰化各 1 例、コホート 2 の高カルシウム血症 1 例で認められた。また、BLC3001 試験のコホート 1 及びコホート 2 の本薬群において高リン血症に続発した腎機能障害⁸¹⁾は、コホート 1 で腎不全 1 例が認められた。

⁸⁰⁾ 高リン血症の続発症の可能性のある有害事象は、石灰沈着症、カルシフィラキス、カルシウム代謝障害、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、クボステック徴候、高カルシウム血症、高カルシウム血症性腎症、高カルシトニン血症、副甲状腺機能亢進症、原発性副甲状腺機能亢進症、続発性副甲状腺機能亢進症、反射亢進、低カルシウム血症、低カルシウム血症性痙攣、骨軟化症、テタニー、トルソー徴候、血管石灰化とされた。

⁸¹⁾ 血清リン濃度 7 mg/dL が 1 カ月を超えて持続した患者のうち、血清リン濃度が初めて 7 mg/dL 以上となった日以降に発現した腎機能障害に該当する有害事象のうち、高リン血症との時間的關係等に基づき特定された。

上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において重篤な高リン血症は認められなかった。本薬の海外製造販売後の使用における、本薬との因果関係が否定できない重篤な高リン血症の発現が認められた患者の詳細は、表 45 のとおりであった。

表 45 本薬との因果関係が否定できない重篤な高リン血症を発現した患者一覧（製造販売後）

年齢	性別	PT	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
	女	高リン血症	不明	289	不明	不変	軽快
6	男	血中リン増加	不明	15	6	中止	回復
2	男	高リン血症	不明	34	不明	中止	軽快
不明	女	高リン血症	不明	不明	不明	不明	不明
6	男	血中リン増加	不明	12	不明	不明	未回復
不明	不明	高リン血症	不明	不明	不明	不変	不明
6	男	血中リン増加	不明	31	不明	中止	未回復
80 代	女	高リン血症	不明	不明	不明	中止	回復
7	男	高リン血症	不明	不明	不明	中止	回復
7	男	血中リン増加	不明	243	不明	中止	不明
7	男	血中リン増加	不明	122	不明	中止	不明
4	女	高リン血症	不明	40	不明	中止	回復
高齢	不明	高リン血症	不明	不明	不明	不変	回復
高齢	不明	高リン血症	不明	不明	不明	減量	不明
不明	不明	高リン血症	不明	不明	不明	中止	不明
5	女	高リン血症	2	不明	不明	中止	不明
7	女	高リン血症	不明	28	不明	中止	軽快
1	女	高リン血症	不明	21	不明	中止	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において重篤な高リン血症は認められていないものの、高リン血症に対する管理法が設定された BLC3001 試験において高頻度に高リン血症が認められたこと、高リン血症の持続により重篤な続発症が発現する可能性があること、及び高リン血症は FGFR 阻害剤の作用機序から推測される有害事象であり、他の FGFR 阻害剤における既知のリスクであることを考慮すると、本薬投与に際して高リン血症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における高リン血症の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 網膜障害

申請者は、本薬投与による網膜障害について、以下のように説明している。

網膜障害として、MedDRA PT の「網脈絡膜症」、「黄斑網膜色素上皮剥離」、「網膜色素上皮剥離」、「網膜剥離」、「網膜浮腫」、「網膜症」、「硝子体剥離」、「黄斑剥離」、「漿液性網膜剥離」、「網膜下液」、「網膜肥厚」、「脈絡網膜炎」、「漿液性網膜症」、「黄斑症」、「脈絡膜滲出」及び「中心性漿液性脈絡網膜症」を集計した。

網膜障害は FGFR 阻害剤の既知のリスクであることから、BLC3001 試験では、スクリーニング時に眼科検査及び治験担当医師によるアムスラーグリッド検査が行われた。本薬投与期間中は 3 週間毎に治験担当医師によるアムスラーグリッド検査が実施され、臨床的に必要とされた場合又はスクリーニング時の眼科検査において必要とされた場合には定期的に眼科検査が行われた。

BLC3001 試験のコホート 1 及びコホート 2 における網膜障害の発現状況は、表 46 及び表 47 のとおりであった。BLC3001 試験のコホート 1 及びコホート 2 の本薬群における網膜障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 44（16、232）及び 45（5、274）であった。

表 46 網膜障害の発現状況 (BLC3001 試験)

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)							
	コホート 1				コホート 2			
	本薬群 135 例		化学療法群 112 例		本薬群 173 例		Pembro 群 173 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
網膜障害*	23 (17.0)	3 (2.2)	0	0	39 (22.5)	2 (1.2)	0	0
網脈絡膜症	8 (5.9)	0	0	0	12 (6.9)	0	0	0
網膜色素上皮剥離	7 (5.2)	2 (1.5)	0	0	9 (5.2)	2 (1.2)	0	0
網膜下液	5 (3.7)	0	0	0	3 (1.7)	0	0	0
網膜症	2 (1.5)	0	0	0	5 (2.9)	0	0	0
黄斑剥離	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
黄斑網膜色素上皮剥離	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)	0	0	0
網膜剥離	0	0	0	0	4 (2.3)	0	0	0
漿液性網膜剥離	0	0	0	0	3 (1.7)	0	0	0
脈絡網膜炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
黄斑症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
網膜肥厚	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
硝子体剥離	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 47 重篤な網膜障害等の発現状況 (BLC3001 試験)

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)			
	コホート 1		コホート 2	
	本薬群 135 例	化学療法群 112 例	本薬群 173 例	Pembro 群 173 例
死亡に至った網膜障害	0	0	0	0
重篤な網膜障害	2 (1.5)	0	3 (1.7)	0
網膜色素上皮剥離	2 (1.5)	0	2 (1.2)	0
漿液性網膜剥離	0	0	1 (0.6)	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な網膜障害	2 (1.5)	0	3 (1.7)	0
網膜色素上皮剥離	2 (1.5)	0	2 (1.2)	0
漿液性網膜剥離	0	0	1 (0.6)	0
投与中止に至った網膜障害	1 (0.7)	0	7 (4.0)	0
休薬に至った網膜障害	7 (5.2)	0	18 (10.4)	0
減量に至った網膜障害	15 (11.1)	0	25 (14.5)	0

また、BLC3001 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な網膜障害の発現が認められた患者の詳細は、表 48 のとおりであった。

表 48 本薬との因果関係が否定できない重篤な網膜障害を発現した患者一覧 (BLC3001 試験)

年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
6	男	網膜色素上皮剥離	3	111	29	中止	未回復
6	男	網膜色素上皮剥離	3	64	21	休薬	回復
7	男	網膜色素上皮剥離	3	45	不明	中止	未回復
7	男	漿液性網膜剥離	1	125	42	休薬	回復
6	男	網膜色素上皮剥離	2	49	23	減量	回復
		網膜色素上皮剥離	2	78	98	中止	回復

* : MedDRA ver.24.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な網膜剥離が複数例認められていること、及び網膜剥離は FGFR 阻害剤の作用機序から推測される有害事象であり、他の FGFR 阻害剤における既知のリスクであることを考慮すると、本薬の投与に際して網膜剥離の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における網膜剥離の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある。

7.R.3.5 眼障害（網膜障害を除く）

申請者は、本薬投与による眼障害（網膜障害を除く、以下同様）について、以下のように説明している。

眼障害として、MedDRA PT の「ドライアイ」、「眼球乾燥症」、「角膜炎」、「潰瘍性角膜炎」、「結膜炎」、「眼瞼炎」、「白内障」、「嚢下白内障」、「結膜出血」、「結膜充血」、「結膜刺激」、「角膜びらん」、「角膜浸潤」、「眼の炎症」、「眼刺激」、「眼痛」、「眼の異物感」、「流涙増加」、「夜盲」、「眼充血」、「羞明」、「霧視」、「視力低下」、「視力障害」及び「黄視症」を集計した。

BLC3001 試験では、スクリーニング時及び投与期間中に眼科検査等を実施することとされた（詳細は 7.R.3.4 参照）。

BLC3001 試験のコホート 1 及びコホート 2 における眼障害の発現状況は、表 49 及び表 50 のとおりであった。BLC3001 試験のコホート 1 の①本薬群及び②化学療法群、並びにコホート 2 の③本薬群及び④Pembro 群における眼障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①46（1、306）、②103（35、176）、③46（2、444）及び④79（2、670）であった。

表 49 いずれかの群において 1%以上に認められた眼障害の発現状況（BLC3001 試験）

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)							
	コホート 1				コホート 2			
	本薬群 135 例		化学療法群 112 例		本薬群 173 例		Pembro 群 173 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害*	57 (42.2)	3 (2.2)	6 (5.4)	0	66 (38.2)	3 (1.7)	9 (5.2)	0
ドライアイ	23 (17.0)	0	2 (1.8)	0	22 (12.7)	1 (0.6)	2 (1.2)	0
結膜炎	13 (9.6)	0	0	0	17 (9.8)	0	3 (1.7)	0
霧視	12 (8.9)	0	0	0	10 (5.8)	0	1 (0.6)	0
流涙増加	11 (8.1)	0	1 (0.9)	0	17 (9.8)	0	0	0
眼球乾燥症	8 (5.9)	1 (0.7)	1 (0.9)	0	9 (5.2)	0	1 (0.6)	0
角膜炎	8 (5.9)	0	1 (0.9)	0	7 (4.0)	2 (1.2)	0	0
白内障	6 (4.4)	1 (0.7)	1 (0.9)	0	7 (4.0)	0	1 (0.6)	0
視力低下	6 (4.4)	0	0	0	6 (3.5)	0	1 (0.6)	0
視力障害	4 (3.0)	0	1 (0.9)	0	8 (4.6)	0	1 (0.6)	0
眼瞼炎	4 (3.0)	0	1 (0.9)	0	4 (2.3)	0	0	0
眼痛	3 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
結膜充血	2 (1.5)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
眼刺激	2 (1.5)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 50 重篤な眼障害等の発現状況 (BLC3001 試験)

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)			
	コホート 1		コホート 2	
	本薬群 135 例	化学療法群 112 例	本薬群 173 例	Pembro 群 173 例
死亡に至った眼障害	0	0	0	0
重篤な眼障害	1 (0.7)	0	2 (1.2)	0
白内障	1 (0.7)	0	0	0
角膜炎	0	0	2 (1.2)	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
白内障	1 (0.7)	0	0	0
角膜炎	0	0	1 (0.6)	0
投与中止に至った眼障害	2 (1.5)	0	4 (2.3)	0
休薬に至った眼障害	8 (5.9)	0	15 (8.7)	0
減量に至った眼障害	6 (4.4)	0	11 (6.4)	0

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害の発現が認められた患者の詳細は、表 51 のとおりであった。

表 51 本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害を発現した患者一覧 (臨床試験)

試験名	年齢	性別	PT*1	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
BLC3001	3	男	白内障	3	573	52	不変	回復
	6	女	角膜炎	3	71	90	中止	軽快
	5	男	白内障	3	542	16	休薬	回復
	8	男	霧視 ドライアイ	3	79	25	減量	回復
BLC2001	5	女	角膜炎	3	112	15	中止	回復
	7	男	視力低下	3	60	26	休薬	回復
	6	男	角膜びらん	3	351	21	中止	回復
	3	男	白内障	3	391	7	非該当*2	回復
	8	女	角膜炎	3	193	30	減量	回復
BLC2002	8	男	潰瘍性角膜炎	3	258	35	休薬	回復
BLC2003	7	男	角膜炎	3	252	不明	不明	軽快
CAN2002	5	男	白内障	4	610	43	休薬	回復
	5	女	角膜炎	3	92	16	休薬	回復
	4	女	角膜炎	3	64	15	休薬	未回復
	6	女	ドライアイ	3	173	36	休薬	回復
	4	女	ドライアイ	3	106	26	中止	軽快
	7	女	潰瘍性角膜炎	3	94	不明	非該当*2	未回復
HCC1001	6	男	白内障	3	694	1	非該当*2	回復
			白内障	3	719	1	非該当*2	回復

*1 : MedDRA ver.24.1 (BLC3001 試験、BLC2002 試験、CAN2002 試験)、MedDRA ver.24.0 (BLC2001 試験)、MedDRA ver.27.0 (BLC2003 試験)、MedDRA ver.21.0 (HCC1001 試験)、*2 : 有害事象発現前に投与中止

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な角膜障害が複数例認められていること及び非臨床試験において上皮系組織異常が認められていること (5.R.2 参照) を踏まえると、本薬の投与に際して角膜障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における角膜障害の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある。

一方、臨床試験において認められた角膜障害以外の重篤な眼障害については、本薬以外の要因も考えられ、本薬との因果関係が明確に否定できない症例は限られていることから、現時点において本薬投与

による角膜障害以外の眼障害の発現リスクについて、明確に結論付けることは困難である。しかしながら角膜障害以外の眼障害についても、日常生活への影響は大きいことから、臨床試験における角膜障害以外の眼障害の発現状況、対処法等について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.6 爪障害

申請者は、本薬投与による爪障害について、以下のように説明している。

爪障害として、MedDRA PT の「爪床出血」、「爪変色」、「爪の障害」、「爪ジストロフィー」、「爪線状隆起」、「爪痛」、「爪破損」、「爪甲剥離症」、「爪囲炎」、「爪毒性」及び「爪甲脱落症」を集計した。

BLC3001 試験のコホート 1 及びコホート 2 における爪障害の発現状況は、表 53 及び表 54 のとおりであった。BLC3001 試験のコホート 1 の①本薬群及び②化学療法群、並びにコホート 2 の③本薬群及び④Pembro 群における爪障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①59（2、211）、②76.5（43、114）、③59（10、617）及び④377（20、679）であった。

表 53 爪障害の発現状況（BLC3001 試験）

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)							
	コホート 1				コホート 2			
	本薬群 135 例		化学療法群 112 例		本薬群 173 例		Pembro 群 173 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
爪障害*	90 (66.7)	15 (11.1)	6 (5.4)	0	102 (59.0)	24 (13.9)	5 (2.9)	0
爪甲剥離症	31 (23.0)	8 (5.9)	1 (0.9)	0	42 (24.3)	10 (5.8)	0	0
爪甲脱落症	28 (20.7)	2 (1.5)	2 (1.8)	0	15 (8.7)	4 (2.3)	0	0
爪変色	24 (17.8)	1 (0.7)	2 (1.8)	0	29 (16.8)	4 (2.3)	0	0
爪の障害	19 (14.1)	2 (1.5)	2 (1.8)	0	11 (6.4)	1 (0.6)	2 (1.2)	0
爪囲炎	16 (11.9)	1 (0.7)	0	0	12 (6.9)	0	3 (1.7)	0
爪ジストロフィー	11 (8.1)	3 (2.2)	0	0	20 (11.6)	3 (1.7)	0	0
爪線状隆起	7 (5.2)	1 (0.7)	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0	0	0
爪毒性	6 (4.4)	0	0	0	7 (4.0)	2 (1.2)	0	0
爪痛	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	7 (4.0)	2 (1.2)	0	0
爪破損	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
爪床出血	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 54 重篤な爪障害等の発現状況 (BLC3001 試験)

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)			
	コホート 1		コホート 2	
	本薬群 135 例	化学療法群 112 例	本薬群 173 例	Pembro 群 173 例
死亡に至った爪障害	0	0	0	0
重篤な爪障害	0	0	2 (1.2)	0
爪甲剥離症	0	0	1 (0.6)	0
爪ジストロフィー	0	0	1 (0.6)	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な爪障害	0	0	2 (1.2)	0
爪甲剥離症	0	0	1 (0.6)	0
爪ジストロフィー	0	0	1 (0.6)	0
投与中止に至った爪障害	4 (3.0)	0	4 (2.3)	0
休薬に至った爪障害	27 (20.0)	0	39 (22.5)	0
減量に至った爪障害	35 (25.9)	0	35 (20.2)	0

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外製造販売後の使用において、本薬との因果関係が否定できない重篤な爪障害の発現が認められた患者の詳細は、表 55 のとおりであった。

表 55 本薬との因果関係が否定できない重篤な爪障害を発現した患者一覧（臨床試験及び製造販売後）

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
BLC3001	6	男	爪ジストロフィー	3	140	7	中止	回復
	6	男	爪甲剥離症	3	99	11	休薬	軽快
CAN2002	5	女	爪囲炎	3	135	10	休薬	回復
	5	男	爪毒性	不明	37	不明	中止	未回復
製造販売後			爪甲剥離症	不明	不明	不明	不明	未回復
	70代	男	爪甲剥離症	不明	不明	不明	中止	不明
	不明	不明	爪甲剥離症	2	不明	不明	中止	不明
	不明	女	爪甲剥離症	不明	不明	不明	減量	不明
	不明	不明	爪甲剥離症	2	不明	不明	中止	不明
	7	男	爪甲剥離症	不明	不明	不明	中止	軽快
			爪囲炎	不明	不明	不明	中止	軽快
	不明	不明	爪甲剥離症	3	不明	不明	中止	不明
	不明	不明	爪甲剥離症	3	不明	不明	中止	不明
	不明	不明	爪の障害	不明	不明	不明	不明	不明
	8	女	爪変色	不明	不明	不明	不明	未回復
			爪甲剥離症	不明	不明	不明	不明	未回復
	不明	不明	爪の障害	不明	不明	不明	不明	不明
	4	女	爪の障害	3	109	不明	中止	未回復
	不明	男	爪甲剥離症	不明	不明	不明	不明	不明
	不明	女	爪毒性	2	不明	不明	中止	不明
	高齢	男	爪毒性	2	不明	不明	減量	不明
	不明	女	爪毒性	不明	不明	不明	中止	不明
	6	男	爪甲剥離症	3	不明	不明	不変	不明
	8	男	爪甲剥離症	不明	61	不明	中止	軽快
	不明	男	爪の障害	不明	不明	不明	減量	軽快
	不明	不明	爪囲炎	3	不明	不明	不明	不明
	不明	不明	爪囲炎	不明	不明	不明	不変	不明
	1	男	爪甲剥離症	不明	140	不明	不変	未回復
	高齢	不明	爪毒性	3	不明	不明	中止	回復
	不明	不明	爪囲炎	不明	61	不明	中止	不明
	不明	女	爪囲炎	不明	不明	不明	中止	不明
	不明	不明	爪甲剥離症	不明	不明	不明	中止	不明
			爪の障害	不明	不明	不明	中止	不明
	7	男	爪甲剥離症	3	64	不明	中止	軽快
	6	女	爪甲剥離症	不明	46	不明	不変	未回復
	不明	男	爪毒性	不明	212	不明	減量	不明
	不明	不明	爪囲炎	3	不明	不明	不明	不明
	6	男	爪囲炎	2	206	不明	不変	軽快

* : MedDRA ver.24.1 (BLC3001 試験、CAN2002 試験)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験等において、本薬との因果関係が否定できない重篤な爪障害が複数例認められていること、対照群と比較して本薬群における Grade 3 以上の爪障害の発現割合が高い傾向が認められていること、非臨床試験において上皮系組織異常が認められていること（5.R.2 参照）等を踏まえると、本薬の投与に際して重度の爪障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における爪障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある。

7.R.3.7 皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害（爪障害を除く、以下同様）について、以下のように説明している。

皮膚障害として、MedDRA PT の「皮膚乾燥」、「過角化」、「皮膚萎縮」、「皮膚剥脱」、「皮膚亀裂」、「皮膚病変」、「乾皮症」、「水疱」、「紅斑」、「手掌紅斑」、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」、「足底紅斑」、「発疹」、「紅斑性皮疹」、「斑状皮疹」、「斑状丘疹状皮疹」、「皮膚潰瘍」、「中毒性皮疹」、「スティーヴンス・ジョンソン症候群」、「中毒性表皮壊死融解症」及び「多形紅斑」を集計した。

BLC3001 試験のコホート 1 及びコホート 2 における皮膚障害の発現状況は、表 56 及び表 57 のとおりであった。BLC3001 試験のコホート 1 の①本薬群及び②化学療法群、並びにコホート 2 の③本薬群及び④Pembro 群における皮膚障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①49（3、231）、②22（1、193）、③43（2、463）及び④49（1、1514）であった。

表 56 皮膚障害の発現状況（BLC3001 試験）

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)							
	コホート 1				コホート 2			
	本薬群 135 例		化学療法群 112 例		本薬群 173 例		Pembro 群 173 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害*	74 (54.8)	16 (11.9)	14 (12.5)	0	94 (54.3)	20 (11.6)	28 (16.2)	2 (1.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	41 (30.4)	13 (9.6)	1 (0.9)	0	38 (22.0)	16 (9.2)	0	0
皮膚乾燥	31 (23.0)	2 (1.5)	5 (4.5)	0	43 (24.9)	3 (1.7)	9 (5.2)	0
発疹	7 (5.2)	0	4 (3.6)	0	6 (3.5)	0	14 (8.1)	1 (0.6)
紅斑	4 (3.0)	0	1 (0.9)	0	6 (3.5)	2 (1.2)	2 (1.2)	0
皮膚潰瘍	4 (3.0)	0	0	0	2 (1.2)	0	0	0
乾皮症	3 (2.2)	0	1 (0.9)	0	9 (5.2)	0	0	0
皮膚病変	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	4 (2.3)	0	1 (0.6)	0
皮膚亀裂	2 (1.5)	0	1 (0.9)	0	6 (3.5)	1 (0.6)	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (1.5)	0	1 (0.9)	0	0	0	3 (1.7)	0
皮膚剥脱	2 (1.5)	0	0	0	7 (4.0)	0	0	0
過角化	1 (0.7)	0	0	0	9 (5.2)	0	0	0
皮膚萎縮	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
水疱	0	0	0	0	2 (1.2)	0	0	0
手掌紅斑	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
足底紅斑	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
斑状皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 57 重篤な皮膚障害等の発現状況 (BLC3001 試験)

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)			
	コホート 1		コホート 2	
	本薬群 135 例	化学療法群 112 例	本薬群 173 例	Pembro 群 173 例
死亡に至った皮膚障害	0	0	0	0
重篤な皮膚障害	1 (0.7)	0	1 (0.6)	2 (1.2)
皮膚乾燥	1 (0.7)	0	0	0
紅斑	0	0	1 (0.6)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (0.6)
中毒性皮疹	0	0	0	1 (0.6)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害	1 (0.7)	0	1 (0.6)	2 (1.2)
皮膚乾燥	1 (0.7)	0	0	0
紅斑	0	0	1 (0.6)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (0.6)
中毒性皮疹	0	0	0	1 (0.6)
投与中止に至った皮膚障害	1 (0.7)	0	3 (1.7)	1 (0.6)
休薬に至った皮膚障害	26 (19.3)	1 (0.9)	25 (14.5)	2 (1.2)
減量に至った皮膚障害	20 (14.8)	2 (1.8)	22 (12.7)	0

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外製造販売後の使用において、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害の発現が認められた患者の詳細は、表 58 のとおりであった。

表 58 本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
BLC3001	6	女	皮膚乾燥	2	80	9	休薬	回復
	6	女	紅斑	3	69	2	不変	回復
BLC2002	6	男	斑状丘疹状皮疹	3	377	10	休薬	回復するも 後遺症あり
	8	男	多形紅斑	1	6	不明	不変	未回復
CAN2002	7	男	多形紅斑	2	127	157	不変	回復
LUC2001	6	男	紅斑性皮疹	3	43	34	休薬	回復
製造販売後	5	男	手掌・足底発赤知覚不全症候群	不明	不明	不明	不明	不明
	不明	女	手掌・足底発赤知覚不全症候群	3	不明	不明	中止	不明
	7	男	斑状皮疹	不明	不明	不明	中止	軽快
	6	女	皮膚病変	不明	56	不明	不明	未回復
	7	男	水疱	不明	不明	不明	中止	軽快
	7	男	皮膚剥脱	不明	不明	不明	中止	軽快
	不明	男	手掌・足底発赤知覚不全症候群	3	不明	不明	減量	不明
	不明	不明	手掌・足底発赤知覚不全症候群	3	不明	不明	不明	不明
	不明	不明	手掌・足底発赤知覚不全症候群	不明	不明	不明	中止	不明
	高齢	不明	手掌・足底発赤知覚不全症候群	2	不明	不明	減量	不明
	6	男	手掌・足底発赤知覚不全症候群	不明	31	不明	中止	回復
	7	男	皮膚亀裂	不明	64	不明	中止	軽快
	7	男	手掌・足底発赤知覚不全症候群	不明	64	不明	中止	軽快
	不明	不明	発疹	3	不明	不明	不明	不明
	不明	不明	手掌・足底発赤知覚不全症候群	3	不明	不明	不明	不明

* : MedDRA ver.24.1 (BLC3001 試験、BLC2002 試験、CAN2002 試験)、MedDRA ver.23.0 (LUC2001 試験)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BLC3001 試験において、本薬投与により一定の発現割合で Grade 3 以上の事象を含む手掌・足底発赤知覚不全症候群が認められ、海外製造販売後における使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な手掌・足底発赤知覚不全症候群が複数報告されていることを踏まえると、本薬の投与に際し

て手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある。

手掌・足底発赤知覚不全症候群以外の皮膚障害について、提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が認められた患者は限られており、本薬以外の要因も考えられたこと等から、現時点において本薬投与による手掌・足底発赤知覚不全症候群以外の重篤な皮膚障害の発現リスクについて、明確に結論付けることは困難である。しかしながら、BLC3001 試験において本薬投与により手掌・足底発赤知覚症候群以外の皮膚障害が一定の発現割合で認められていること及び非臨床試験において上皮系組織異常が認められていること（5.R.2 参照）を考慮すると、臨床試験における皮膚障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.8 急性腎障害

申請者は、本薬投与による急性腎障害について、以下のように説明している。

急性腎障害として、MedDRA SMQ の「急性腎不全（広域）」に該当する事象を集計した。

BLC3001 試験のコホート 1 及びコホート 2 における急性腎障害の発現状況は、表 59 及び表 60 のとおりであった。BLC3001 試験のコホート 1 の①本薬群及び②化学療法群、並びにコホート 2 の③本薬群及び④Pembro 群における急性腎障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①43（1、463）、②21（1、75）、③41.5（7、567）及び④59（11、614）であった。

表 59 急性腎障害の発現状況（BLC3001 試験）

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)							
	コホート 1				コホート 2			
	本薬群 135 例		化学療法群 112 例		本薬群 173 例		Pembro 群 173 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
急性腎障害*	33 (24.4)	5 (3.7)	11 (9.8)	1 (0.9)	44 (25.4)	8 (4.6)	29 (16.8)	7 (4.0)
血中クレアチニン増加	19 (14.1)	0	7 (6.3)	0	27 (15.6)	0	13 (7.5)	1 (0.6)
急性腎障害	9 (6.7)	3 (2.2)	2 (1.8)	1 (0.9)	8 (4.6)	4 (2.3)	9 (5.2)	3 (1.7)
腎機能障害	4 (3.0)	1 (0.7)	0	0	7 (4.0)	1 (0.6)	7 (4.0)	2 (1.2)
腎不全	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.9)	0	7 (4.0)	3 (1.7)	5 (2.9)	2 (1.2)
蛋白尿	1 (0.7)	0	3 (2.7)	0	0	0	0	0
高クレアチニン血症	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
血中尿素増加	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.6)	0
高窒素血症	0	0	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
乏尿	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
尿量減少	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
尿中タンパク陽性	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 60 重篤な急性腎障害等の発現状況 (BLC3001 試験)

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)			
	コホート 1		コホート 2	
	本薬群 135 例	化学療法群 112 例	本薬群 173 例	Pembro 群 173 例
死亡に至った急性腎障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
腎不全	1 (0.7)	0	0	0
急性腎障害	0	0	0	1 (0.6)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った急性腎障害	0	0	0	0
重篤な急性腎障害	5 (3.7)	0	9 (5.2)	10 (5.8)
急性腎障害	3 (2.2)	0	6 (3.5)	6 (3.5)
腎不全	2 (1.5)	0	2 (1.2)	2 (1.2)
血中クレアチニン増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
尿量減少	0	0	1 (0.6)	0
腎機能障害	0	0	0	1 (0.6)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な急性腎障害	1 (0.7)	0	1 (0.6)	4 (2.3)
血中クレアチニン増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
急性腎障害	0	0	1 (0.6)	3 (1.7)
投与中止に至った急性腎障害	1 (0.7)	0	1 (0.6)	3 (1.7)
休薬に至った急性腎障害	8 (5.9)	0	9 (5.2)	8 (4.6)
減量に至った急性腎障害	1 (0.7)	1 (0.9)	4 (2.3)	0

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外製造販売後の使用において、本薬との因果関係が否定できない重篤な急性腎障害の発現が認められた患者の詳細は、表 61 のとおりであった。

表 61 本薬との因果関係が否定できない重篤な急性腎障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
BLC3001	6	男	血中クレアチニン 増加	2	23	22	休薬	回復
			血中クレアチニン 増加	2	77	4	休薬	未回復
BLC2001 (DDI サ ブ)	7	女	急性腎障害	3	617	不明	中止	未回復
			急性腎障害	3	23	3	休薬	回復
BLC2002	7	女	中毒性腎症	3	23	3	休薬	回復
			血中クレアチニン 増加	2	84	7	休薬	軽快
BLC2003	8	男	急性腎障害	3	61	10	不変	回復
CAN2002	4	女	急性腎障害	3	85	不明	休薬	未回復
製造販売後	不明	男	急性腎障害	不明	不明	不明	中止	不明
	6	男	血中クレアチニン 増加	不明	12	不明	中止	未回復
	不明	不明	腎不全	5	不明	不明	非該当	死亡
	7	男	血中クレアチニン 増加	不明	不明	不明	不明	不明
			腎機能障害	不明	不明	不明	不明	不明
	不明	不明	血中クレアチニン 増加	不明	不明	不明	不明	回復
	7	女	腎機能障害	不明	13	不明	中止	未回復
	不明	女	腎不全	不明	不明	不明	不明	不明
	6	男	腎機能障害	不明	不明	不明	不明	未回復
	不明	不明	腎機能障害	不明	不明	不明	減量	不明
	8	男	急性腎障害	不明	181	不明	中止	軽快
	不明	男	腎不全	不明	不明	不明	不明	不明
	高齢	不明	腎不全	不明	不明	不明	不明	不明
	不明	男	腎機能障害	不明	不明	不明	中止	不明
	不明	女	腎機能障害	不明	不明	不明	不明	不明
	不明	不明	糸球体濾過率減少	不明	不明	不明	中止	不明
	高齢	不明	中毒性腎症	不明	不明	不明	中止	未回復
	80 代	男	急性腎障害	不明	不明	不明	中止	不明
	7	女	血中クレアチニン 増加	不明	不明	不明	中止	軽快
	不明	不明	急性腎障害	不明	不明	不明	不明	不明
	8	男	腎機能検査異常	不明	13	不明	中止	未回復
	8	男	腎不全	不明	不明	不明	中止	不明

* : MedDRA ver.24.1 (BLC3001 試験、BLC2001 試験 (DDI サブ試験)、BLC2002 試験、CAN2002 試験)、MedDRA ver.27.0 (BLC2003 試験)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な急性腎障害が認められた患者は限られているものの、BLC3001 試験コホート 1 において対照群と比較して本薬群で急性腎障害の発現割合が高い傾向が認められていること、他の FGFR 阻害剤において急性腎障害の発現が報告されていることを考慮すると、本薬投与に際して急性腎障害の発現に注意が必要である。したがって臨床試験における急性腎障害の発現状況等について添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「*FGFR3* 遺伝子変異又は融合遺伝子を有するがん薬物療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 本薬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。
- PD-1/PD-L1 阻害剤の治療歴のない患者における本薬の有効性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
- 本薬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。
- 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・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」と整備して設定することが適切であると判断した。

- 本薬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。
- 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。
- 本薬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。
- 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。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、根治切除不能な尿路上皮癌に対する本薬投与に関する記載内容は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.4.2024) :
 - *FGFR3* 遺伝子異常を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する PD-1/PD-L1 阻害剤後の二次治療の Preferred regimen として、本薬投与は推奨される (Category 2A⁸²⁾)。
 - *FGFR3* 遺伝子異常を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する白金製剤又は他の化学療法後の二次治療の Alternative preferred regimen として、本薬投与は推奨される (Category 2A)。
- 米国 NCI-PDQ (2024 年 5 月 17 日版) :
 - 根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する二次治療の選択肢の一つとして、本薬投与は推奨される。
- EAU ガイドライン (2024 年版)
 - *FGFR3* 遺伝子異常を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する白金製剤を含む化学療法後の二次治療として、本薬投与は推奨される。

⁸²⁾ 比較的低いレベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

- **FGFR3** 遺伝子異常を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する EV/Pembro 後の二次治療の選択肢の一つ並びに EV、免疫チェックポイント阻害剤及び白金製剤を含む化学療法後の治療選択肢の一つとして、本薬投与は推奨される。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある **FGFR** 遺伝子異常を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした BLC3001 試験コホート 1 において、**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、当該患者に対する本薬の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照) ことから、本薬は、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある **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に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。BLC3001 試験コホート 1 において対象とされた **FGFR** 遺伝子異常⁸²⁾のうち、**FGFR2-BICC1**、**FGFR2-CASP7** 及び **FGFR3-BAIAP2L1** を有する患者は組み入れられなかった。海外第 II 相試験 (BLC2001 試験) においては、**FGFR2-BICC1**、**FGFR2-CASP7** 及び **FGFR3-BAIAP2L1** を有する患者はそれぞれ 5 例、9 例及び 6 例組み入れられ、そのうち **FGFR2-BICC1** を有する 1 例で PR (治験責任医師判定)⁸³⁾ が認められた。しかしながら、**FGFR2-BICC1**、**FGFR2-CASP7** 及び **FGFR3-BAIAP2L1** を有する尿路上皮癌患者に対するデータは限られており、当該患者に対する有効性は確認できていないことから、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。なお、米国においては、2019 年 4 月の迅速承認時には、**FGFR3** 及び **FGFR2** 遺伝子異常を有する患者を対象とする効能・効果で承認されたが、その後の BLC3001 試験に基づく審査の結果、2024 年 1 月に、**FGFR2** 遺伝子異常の患者については効能・効果から除外され、**FGFR3** 遺伝子異常を有する患者を対象とする効能・効果に変更となった (1.2 参照)。

また、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴がなく、PD-1/PD-L1 阻害剤以外の化学療法歴のある **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 BLC3001 試験コホート 2 の結果、主要評価項目とされた OS について、PD-1/PD-L1 阻害剤である Pembro 群に対する本薬の優越性は検証されなかった (7.1.2.2 参照)。したがって、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療が可能な場合には、本薬よりも PD-1/PD-L1 阻害剤による治療が優先されると考える。

また、現時点では、本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、手術の補助療法における本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項において BLC3001 試験コホート 1 の対象患者の概要について記載し、効能・効果に関連する注意の項において、下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「**FGFR3** 遺伝子変異又は融合遺伝子を有するがん薬物療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」と設定した。

- 本薬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。
- PD-1/PD-L1 阻害薬の治療歴のない患者における本薬の有効性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
- 本薬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。

⁸³⁾ 治験責任医師判定では PR と判定されたが、BICR 判定では新たな病変が確認され、PD と判定された。

なお、国内診療ガイドラインにおいて、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者に対して推奨される EV との使い分けについて、本薬と EV の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で不明であり、各薬剤の有効性及び安全性を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて選択されるものとする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床的位置付け及び投与対象に関する申請者の説明を概ね了承した。ただし、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴がない根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした BLC3001 試験コホート 2 の結果が得られており、当該試験の結果を踏まえると、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療が可能な場合には、本薬よりも PD-1/PD-L1 阻害剤による治療を優先する旨を注意喚起することが適切と判断した。

以上より、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・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」と整備して設定することが適切と判断した。

- 本薬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。
- 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。
- 本薬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。

なお、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う必要がある旨については、特記して注意喚起すべき内容はないことから、設定する必要はないと判断した。

7.R.4.2 *FGFR3* 遺伝子変異又は融合遺伝子の検査について

申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する *FGFR3* 遺伝子変異又は融合遺伝子の検査について、以下のように説明している。

BLC3001 試験コホート 1 では、中央検査機関における腫瘍組織を用いた「Qiagen therascreen *FGFR* RGQ RT-PCR Kit」による検査又は臨床検査室改善法（Clinical Laboratory Improvement Amendments）認証若しくは同等の地域検査機関における腫瘍組織又は血液検体を用いた検査により、*FGFR* 融合遺伝子（*FGFR2-BICC1*、*FGFR2-CASP7*、*FGFR3-TACC3* 又は *FGFR3-BAIAP2L1*）又は *FGFR3* 遺伝子変異（R248C、S249C、G370C 又は Y373C）のいずれか 1 つ以上の *FGFR* 遺伝子異常を有することが確認された患者を対象として実施し、当該試験において本薬の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

BLC3001 試験コホート 1 に組み入れられた 266 例のうち、199 例が中央検査機関における検査の結果に基づき組み入れられた。また、地域検査機関における検査の結果に基づき組み入れられた 67 例のうち、45 例が中央検査機関で再検査が可能であり、うち 34 例が中央検査機関における検査において *FGFR3* 遺伝子変異又は融合遺伝子陽性であることが確認された。これらの中央検査機関における検査で *FGFR3* 遺伝子変異又は融合遺伝子陽性と確認された 233 例のうち、偽陽性と判定された 2 例を除く 231 例（本薬群 120 例、化学療法群 111 例）の OS のハザード比 [95%CI] は 0.63 [0.45, 0.89] であり、ITT 集団の結果（0.64 [0.47, 0.88]）と明確に異なる傾向は認められなかった。

本薬の適応判定の補助を使用目的とするコンパニオン診断薬等として、株式会社キアゲンより製造販売承認申請された「therascreen *FGFR* 遺伝子変異・融合遺伝子検出キット RGQ「キアゲン」」は、BLC3001

試験コホート 1 の中央検査機関で用いられた検査法と同一である。BLC3001 試験コホート 1 において対象とされた *FGFR* 遺伝子異常及び「therascreen *FGFR* 遺伝子変異・融合遺伝子検出キット RGQ「キアゲン」」によって陽性又は陰性の判定が可能な *FGFR* 遺伝子異常は表 62 のとおりである。なお、*FGFR3-BAIAP2L1* 及び *FGFR2* 融合遺伝子については、BLC3001 試験コホート 1 の対象とされたものの、試験に組み入れられず、当該融合遺伝子を有する患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える（7.R.4.1 参照）ことから、「therascreen *FGFR* 遺伝子変異・融合遺伝子検出キット RGQ「キアゲン」」の判定の対象としていない。

表 62 BLC3001 試験コホート 1 の対象及び「therascreen *FGFR* 遺伝子変異・融合遺伝子検出キット RGQ「キアゲン」」において陽性と判定される *FGFR3* 遺伝子変異又は融合遺伝子

BLC3001 試験コホート 1		therascreen <i>FGFR</i> 遺伝子変異・融合遺伝子検出キット RGQ「キアゲン」
<i>FGFR3</i> 遺伝子変異	R248C、S249C、G370C、Y373C	R248C、S249C、G370C、Y373C
<i>FGFR</i> 融合遺伝子	<i>FGFR2-BICC1</i> *、 <i>FGFR2-CASP7</i> *、 <i>FGFR3-TACC3</i> 、 <i>FGFR3-BAIAP2L1</i> *	<i>FGFR3-TACC3</i>

*：BLC3001 試験コホート 1 に組み入れられなかった

以上より、本薬の使用にあたっては「therascreen *FGFR* 遺伝子変異・融合遺伝子検出キット RGQ「キアゲン」」を用いて患者を選択することが適切であり、当該内容について、効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

機構は、上記の申請者の説明を了承し、効能・効果に関連する注意の項を以下のように整備して設定することが適切と判断した。

- 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。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはエルダフィチニブとして 8 mg を 1 日 1 回経口投与する。投与後 14 日目の血清リン濃度に応じて（9 mg/dL 未満の場合）9 mg まで増量する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 本薬と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。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について（7.R.5.2 参照）

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量を「通常、成人にはエルダフィチニブとして 1 日 1 回 8 mg を 2 週間経口投与し、それ以降は 1 日 1 回 9 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切と判断した。また、用法・用量に関連する注意の項については、以下のように整備した上で設定することが適切と判断した。

- 投与 2 週間後の血清リン濃度が 9 mg/dL 以上の場合、本薬の増量を行わないこと。
- 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。

- 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。
(用量調節の基準は 7.R.5.2 参照)。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等に基づき、BLC3001 試験コホート 1 では、本薬 8 mg を QD で経口投与を開始し、投与開始 14 日目の血清リン濃度が 9 mg/dL 未満の場合には本薬 9 mg に増量する用法・用量を設定した。

- 海外第 II 相試験 (BLC2001 試験 (主試験)) において、試験開始当初は本薬 10 mg 間歇投与 (血清リン濃度に応じて 12 mg へ増量) と 6 mg 連日投与 (血清リン濃度に応じて 8 mg へ増量) の用法・用量が設定されたものの、1 回目の中間解析における 10 mg 間歇投与群の奏効率が低かったこと (21.2%)、6 mg 連日投与群の約半数の患者が血清リン濃度に基づき 8 mg に増量され、忍容性に問題は認められなかったこと、海外第 I 相試験 (EDI1001 試験) における本薬連日投与の安全性及び有効性データの更なる検討等を踏まえ、10 mg 間歇投与群と 6 mg 連日投与群の両群を中止し、新たに 8 mg 連日投与群 (血清リン濃度に応じて 9 mg へ増量) が設定された。その結果、8 mg 連日投与群の奏効率等は、6 mg 連日投与群よりも高い傾向が認められた (奏効率 [95%CI] (%) : 6 mg 連日投与群 34.6 [24.1, 45.2]、8 mg 連日投与群 40.4 [30.7, 50.1])。
- 海外第 II 相試験 (BLC2001 試験 (主試験)) において、血清リン濃度と OS、PFS 及び奏効率との間に正の相関を示唆する傾向が認められたこと、5.5 mg/dL 以上の血清リン濃度が 1 カ月を超えて持続した患者において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ことから、本薬を増量する血清リン濃度の閾値について、BLC2001 試験 (主試験) では 5.5 mg/dL と設定していたが、BLC3001 試験コホート 1 では 8.99 mg/dL に変更した。

BLC3001 試験コホート 1 において、本薬群 135 例のうち、128 例 (94.8%) の患者で投与開始 14 日目の血清リン濃度が測定され⁸⁴⁾、全例が血清リン濃度が 8.99 mg/dL 以下であり、104 例 (77.0%) の患者で本薬 9 mg に増量された。BLC3001 試験コホート 1 において、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある *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に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) 等から、BLC3001 試験コホート 1 における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

なお、現時点で本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、BLC3001 試験コホート 1 において、血清リン濃度の測定は 14 日目から ±2 日の許容期間が設定されており、当該測定日の血清リン濃度が 8.99 mg/dL 以下の場合に本薬を 9 mg に増量することとされ、大半の患者で増量されたことを踏まえると、本薬の用法・用量においては、用量としては最初の 2 週間は本薬 8 mg、その後は本薬 9 mg とする旨を設定し、用法・用量に関

⁸⁴⁾ 7 例において投与開始 14 日目の血清リン濃度が測定されなかった理由は、データカットオフ時点 (2023 年 1 月 15 日) で投与 14 日目に未達及び投与 14 日目に来院せず各 2 例、治験薬を服用していない、投与 14 日目の検査が欠測及び投与 14 日目までに投与中止各 1 例であった。

連する注意の項において、投与2週間後の血清リン濃度が9 mg/dL 以上の場合には増量しない旨を注意喚起することが適切と考える。

以上より、用法・用量に関連する注意において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはエルダフィチニブとして1日1回8 mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回9 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切と判断した。

- 投与2週間後の血清リン濃度が9 mg/dL 以上の場合、本薬の増量を行わないこと。
- 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.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

BLC3001試験コホート1では、本薬の休薬・減量・中止基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、BLC3001試験コホート1の設定に下記の変更を加えた用量調節基準を設定した。

- 爪障害について、BLC3001試験コホート1では、Grade 2の爪障害は発現した事象により下記のように規定していたものの、いずれの爪障害でもGrade 2の場合には治験担当医師の判断により本薬を休薬するか継続するかを選択可能であったことから、Grade 2の爪障害に係る規定は設定しない。Grade 3以上の爪障害発現時の用量調節基準は、BLC3001試験コホート1の設定に準じた設定とする。
 - Grade 2の爪変色、爪甲脱落、爪線状隆起等の爪障害が発現した場合、本薬の休薬を検討するとともに、1～2週間後に評価することを検討する。
 - Grade 2の爪囲炎が発現した場合、本薬を投与継続した上で、1～2週間以内に改善が認められなければ本薬の休薬を検討する。
- 眼障害、高リン血症、爪障害、皮膚障害、口内乾燥及び粘膜炎以外の副作用について、下記のように規定していたものの、重篤な副作用等の発現は少なく、Grade 2の副作用で臨床的に重要と判断される場合の対応やGrade 3の副作用で本薬休薬後の再開する場合の具体的な減量規定等については、添付文書における、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等の適切な処置を行う旨の注意喚起に含まれると考えることから、「上記以外の副作用」として、Grade 3及びGrade 4の副作用発現時の対応を注意喚起することで管理可能と考える。
 - Grade 2の副作用が発現した場合、本薬の投与を継続する。ただし、毒性が臨床的に重要と判断される場合には本薬の休薬を検討する。休薬した場合、ベースラインまで回復した場合には休薬前の用量で投与を再開、Grade 1までは回復しているもののベースラインまで回復していない場合には1段階減量して投与を再開することを検討する。
 - Grade 3の副作用が発現した場合、本薬を休薬する。28日以内にベースラインまで回復した場合には1段階減量して投与を再開することができる。28日以内にGrade 1までは回復しているもののベースラインまで回復していない場合には2段階減量して投与を再開することができる。28日以内に消失しない場合は投与を中止する。

減量の目安（申請者案）

減量段階	投与量	
通常投与量	8 mg	9 mg
1 段階減量	6 mg	8 mg
2 段階減量	5 mg	6 mg
3 段階減量	4 mg	5 mg
4 段階減量	投与中止	4 mg
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（申請者案）

副作用	程度	処置
眼障害*	Grade 1	- 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、回復するまで本剤を休薬する。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する。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 カ月間は 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みられなかった場合は、本剤の投与を継続する。
	Grade 2	- 直ちに本剤を休薬し、眼科検査を実施する。 - 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、回復するまで本剤を休薬する。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する。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 カ月間は 1～2 週間毎に再発の有無を確認する。
	Grade 3	- 直ちに本剤を休薬し、眼科検査を実施する。 - 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する。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 カ月間は 1～2 週間毎に再発の有無を確認する。再発が認められた場合は、本剤の中止を検討する。
	Grade 4	本剤の投与を中止する。
高リン血症	血清リン濃度 5.5 mg/dL 以上 6.99 mg/dL 以下	リン制限食を開始する。
	血清リン濃度 7.0 mg/dL 以上 8.99 mg/dL 以下	- リン制限食を開始する。 - 血清リン濃度が 7.0 mg/dL 未満になるまで、高リン血症治療剤を投与する。 - 血清リン濃度 7.0 mg/dL 以上が 2 カ月間にわたって継続する場合又は患者の状態に応じて本剤を減量する。
	血清リン濃度 9.0 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 以下	- リン制限食を開始する。 - 血清リン濃度が 7.0 mg/dL 未満になるまで、高リン血症治療剤を投与する。 - 血清リン濃度が 7.0 mg/dL 未満に改善するまで、本剤を休薬する。休薬後、7.0 mg/dL 未満に改善した場合は、休薬前の用量で本剤の投与を再開する。ただし休薬後に血清リン濃度 9.0 mg/dL 以上が 1 カ月間にわたって継続した場合又は患者の状態によって 1 段階減量して本剤の投与を再開する。
	血清リン濃度 10.0 mg/dL 超	- リン制限食を開始する。 - 血清リン濃度が 7.0 mg/dL 未満になるまで、高リン血症治療剤を投与する。 - 血清リン濃度が 7.0 mg/dL 未満に改善するまで、本剤を休薬する。休薬後 7.0 mg/dL 未満に改善した場合は、1 段階減量して本剤の投与を再開する。 - 血清リン濃度 10.0 mg/dL 超が 2 週間以上持続する場合は、本剤の投与を中止する。
	腎機能がベースラインから大幅に変化又は Grade3 以上の低カルシウム血症	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用*	Grade 3	休薬後、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、1 段階減量して本剤の投与を再開する。
	Grade 4	本剤の投与を中止する。

*：Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

爪障害以外の用量調節基準に係る申請者の説明を了承した。ただし、爪障害発現時の用量調節基準について、本薬の投与に際して重度の爪障害の発現に注意が必要と考えること（7.R.3.6 参照）から、爪障害が発現した場合の本薬の休薬・減量・中止基準は BLC3001 試験コホート 1 における規定に準じて設定することが適切と考える。以上より、用法・用量に関連する注意の項の用量調節に関する記載内容について、下記のように設定することが適切と判断した（減量の目安については申請者案から変更ないため記載省略）。

- 本薬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。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準（機構案）

副作用	程度*	処置
眼障害	Grade 1	- 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 カ月間は 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。
	Grade 2	Grade 1 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 カ月間は 1～2 週間毎に再発の有無を確認する。
	Grade 3	Grade 1 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 カ月間は 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。
	Grade 4	投与を中止する。
高リン血症	血清リン濃度 5.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 未満	リン制限食を開始する。
	血清リン濃度 7.0 mg/dL 以上 9.0 mg/dL 未満	- リン制限食に加え、血清リン濃度が 7.0 mg/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 7.0 mg/dL 以上が 2 カ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 9.0 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 以下	- 血清リン濃度が 7.0 mg/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、7.0 mg/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 9.0 mg/dL 以上が 1 カ月間にわたって継続し、その後 7.0 mg/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 10.0 mg/dL 超	- 血清リン濃度が 7.0 mg/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、7.0 mg/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 10.0 mg/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 Grade 3 以上の低カルシウム血症	投与を中止する。
爪障害	Grade 2	- 爪囲炎の場合、投与を継続し、2 週間以内に Grade 1 以下に回復しなければ休薬を検討する。休薬した場合は、Grade 1 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 Grade 1 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 Grade 1 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。
	Grade 3	Grade 1 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。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 1 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。
	Grade 4	投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

7.R.6 RMP（案）について

機構は、「5.5 生殖発生毒性試験」、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 63 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表 63 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
- 高リン血症 - 網膜剥離 - 角膜障害 - 爪障害 - 手足症候群 - 急性腎障害	- 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） - 生殖発生毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえ、本薬投与時に特に注意すべき事象である、中心性漿液性網膜症及び高リン血症を設定した。

調査予定症例数及び観察期間については、上記の安全性検討事項に設定した事象の BLC3001 試験コホート 1 における発現割合及び発現時期を考慮し、それぞれ 80 例及び 52 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.3 安全性について」の項における検討に加え、下記の理由等から、本調査の安全性検討事項として眼障害（網膜剥離及び角膜障害を除く）及び重度の皮膚障害（手足症候群を除く）を設定し、本薬の製造販売後には当該事象の発現リスクについて検討する必要があると判断した。

- 本薬の臨床試験及び海外製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害（網膜剥離及び角膜障害を除く）及び重度の皮膚障害（手足症候群を除く）が報告されているものの、現時点で本薬投与と当該事象との関連について明確に結論付けることは困難であり、本薬投与による当該事象の発現リスクを製造販売後に明らかにする必要があると考えること
- FGFR 阻害作用を有する薬剤が複数承認されているものの、これらの既承認の薬剤について、本邦における製造販売後の安全性情報は収集中であり⁸⁵⁾、現時点で日本人患者に対する安全性プロファイルが明らかになっているとはいえないと考えること

ただし、臨床試験成績及び海外における本薬の使用実績等から、本薬の安全性情報について一定の知見が得られており、本邦での製造販売後において、全例調査により明らかにすべき懸念事項は認められていないこと等を考慮すると、本調査を全例調査方式の製造販売後調査とする必要性は低いと判断した。

⁸⁵⁾ 2024 年 7 月時点で FGFR 阻害作用を有する薬剤として、ペマジール錠 4.5 mg 及びリトゴビ錠 4 mg が本邦で承認されており、いずれも製造販売後調査実施中である（ペマジール錠 4.5 mg に係る医薬品リスク管理計画書（令和 5 年 10 月 6 日提出）及びリトゴビ錠 4 mg に係る医薬品リスク管理計画書（令和 6 年 7 月 11 日提出））。

本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記の事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験 (BLC3001 試験)

7.3.1.1 コホート 1

有害事象は本薬群で 133/135 例 (98.5%)、化学療法群で 109/112 例 (97.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 131/135 例 (97.0%)、化学療法群で 97/112 例 (86.6%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 64 のとおりであった。

表 64 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)			
	本薬群 135 例		化学療法群 112 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	133 (98.5)	86 (63.7)	109 (97.3)	72 (64.3)
胃腸障害				
下痢	84 (62.2)	4 (3.0)	19 (17.0)	3 (2.7)
口内炎	65 (48.1)	11 (8.1)	14 (12.5)	2 (1.8)
口内乾燥	53 (39.3)	0	4 (3.6)	0
便秘	36 (26.7)	0	31 (27.7)	2 (1.8)
悪心	20 (14.8)	2 (1.5)	27 (24.1)	2 (1.8)
嘔吐	13 (9.6)	2 (1.5)	16 (14.3)	3 (2.7)
代謝および栄養障害				
高リン血症	108 (80.0)	7 (5.2)	0	0
食欲減退	36 (26.7)	4 (3.0)	23 (20.5)	3 (2.7)
低ナトリウム血症	16 (11.9)	10 (7.4)	4 (3.6)	2 (1.8)
皮膚および皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	41 (30.4)	13 (9.6)	1 (0.9)	0
脱毛症	34 (25.2)	1 (0.7)	27 (24.1)	0
皮膚乾燥	31 (23.0)	2 (1.5)	5 (4.5)	0
爪甲剥離症	31 (23.0)	8 (5.9)	1 (0.9)	0
爪甲脱落症	28 (20.7)	2 (1.5)	2 (1.8)	0
爪変色	24 (17.8)	1 (0.7)	2 (1.8)	0
爪の障害	19 (14.1)	2 (1.5)	2 (1.8)	0
感染症および寄生虫症				
爪囲炎	16 (11.9)	1 (0.7)	0	0
尿路感染	15 (11.1)	6 (4.4)	8 (7.1)	3 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	20 (14.8)	2 (1.5)	28 (25.0)	4 (3.6)
疲労	20 (14.8)	0	21 (18.8)	4 (3.6)
発熱	20 (14.8)	1 (0.7)	14 (12.5)	2 (1.8)
末梢性浮腫	8 (5.9)	0	13 (11.6)	2 (1.8)
眼障害				
ドライアイ	23 (17.0)	0	2 (1.8)	0
臨床検査				
ALT 増加	37 (27.4)	4 (3.0)	4 (3.6)	1 (0.9)
体重減少	30 (22.2)	3 (2.2)	3 (2.7)	0
AST 増加	29 (21.5)	3 (2.2)	3 (2.7)	0
血中クレアチニン増加	19 (14.1)	0	7 (6.3)	0
血中 ALP 増加	14 (10.4)	3 (2.2)	4 (3.6)	1 (0.9)
神経系障害				
味覚不全	37 (27.4)	1 (0.7)	8 (7.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻出血	17 (12.6)	0	3 (2.7)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	14 (10.4)	2 (1.5)	9 (8.0)	1 (0.9)
腎および尿路障害				
血尿	16 (11.9)	3 (2.2)	10 (8.9)	2 (1.8)
血液およびリンパ系障害				
貧血	35 (25.9)	10 (7.4)	36 (32.1)	9 (8.0)
白血球減少症	1 (0.7)	0	15 (13.4)	10 (8.9)
好中球減少症	0	0	22 (19.6)	16 (14.3)

重篤な有害事象は本薬群で 56/135 例 (41.5%)、化学療法群で 47/112 例 (42.0%) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象は表 65 のとおりであった。

表 65 いずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)			
	本薬群 135 例		化学療法群 112 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象
全有害事象	56 (41.5)	18 (13.3)	47 (42.0)	27 (24.1)
感染症および寄生虫症				
尿路感染	6 (4.4)	0	2 (1.8)	0
腎および尿路障害				
血尿	5 (3.7)	1 (0.7)	1 (0.9)	0
急性腎障害	3 (2.2)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	2 (1.5)	0	3 (2.7)	0
全身健康状態悪化	1 (0.7)	0	3 (2.7)	1 (0.9)
代謝および栄養障害				
低ナトリウム血症	3 (2.2)	2 (1.5)	1 (0.9)	1 (0.9)
血液およびリンパ系障害				
有熱性骨髄無形成	0	0	4 (3.6)	3 (2.7)
発熱性好中球減少症	0	0	7 (6.3)	7 (6.3)
好中球減少症	0	0	3 (2.7)	3 (2.7)

投与中止に至った有害事象は本薬群で 19/135 例 (14.1%)、化学療法群で 20/112 例 (17.9%) に認められた。各群で 2%以上に認められた投与中止に至った有害事象は化学療法群で有熱性骨髄無形成 3 例 (2.7%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.2 コホート 2

有害事象は本薬群で 173/173 例 (100%)、Pembro 群で 167/173 例 (96.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 169/173 例 (97.7%)、Pembro 群で 105/173 例 (60.7%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 66 のとおりであった。

表 66 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)			
	本薬群 173 例		Pembro 群 173 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	173 (100)	112 (64.7)	167 (96.5)	88 (50.9)
胃腸障害				
下痢	92 (53.2)	8 (4.6)	24 (13.9)	0
口内炎	82 (47.4)	16 (9.2)	6 (3.5)	0
口内乾燥	63 (36.4)	1 (0.6)	8 (4.6)	0
便秘	40 (23.1)	1 (0.6)	37 (21.4)	2 (1.2)
悪心	28 (16.2)	2 (1.2)	18 (10.4)	0
嘔吐	25 (14.5)	2 (1.2)	8 (4.6)	1 (0.6)
腹痛	21 (12.1)	3 (1.7)	10 (5.8)	1 (0.6)
代謝および栄養障害				
高リン血症	134 (77.5)	1 (0.6)	2 (1.2)	0
食欲減退	59 (34.1)	5 (2.9)	21 (12.1)	2 (1.2)
低ナトリウム血症	24 (13.9)	14 (8.1)	4 (2.3)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害				
皮膚乾燥	43 (24.9)	3 (1.7)	9 (5.2)	0
爪甲剥離症	42 (24.3)	10 (5.8)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	38 (22.0)	16 (9.2)	0	0
脱毛症	31 (17.9)	2 (1.2)	1 (0.6)	0
爪変色	29 (16.8)	4 (2.3)	0	0
爪ジストロフィー	20 (11.6)	3 (1.7)	0	0
そう痒症	7 (4.0)	0	24 (13.9)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	48 (27.7)	8 (4.6)	38 (22.0)	5 (2.9)
疲労	29 (16.8)	5 (2.9)	25 (14.5)	5 (2.9)
末梢性浮腫	15 (8.7)	0	19 (11.0)	0
発熱	12 (6.9)	0	22 (12.7)	0
眼障害				
ドライアイ	22 (12.7)	1 (0.6)	2 (1.2)	0
臨床検査				
ALT 増加	28 (16.2)	3 (1.7)	13 (7.5)	0
AST 増加	28 (16.2)	2 (1.2)	14 (8.1)	4 (2.3)
体重減少	28 (16.2)	4 (2.3)	7 (4.0)	0
血中クレアチニン増加	27 (15.6)	0	13 (7.5)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症				
尿路感染	23 (13.3)	8 (4.6)	36 (20.8)	9 (5.2)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	21 (12.1)	0	14 (8.1)	0
背部痛	20 (11.6)	3 (1.7)	22 (12.7)	2 (1.2)
四肢痛	19 (11.0)	2 (1.2)	9 (5.2)	2 (1.2)
神経系障害				
味覚不全	42 (24.3)	0	1 (0.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻出血	19 (11.0)	0	1 (0.6)	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	50 (28.9)	5 (2.9)	44 (25.4)	15 (8.7)
腎および尿路障害				
血尿	23 (13.3)	3 (1.7)	21 (12.1)	7 (4.0)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	0	0	19 (11.0)	0

重篤な有害事象は本薬群で 69/173 例 (39.9%)、Pembro 群で 80/173 例 (46.2%) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象は表 67 のとおりであった。

表 67 いずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)			
	本薬群 173 例		Pembro 群 173 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象
全有害事象	69 (39.9)	23 (13.3)	80 (46.2)	18 (10.4)
胃腸障害				
腸閉塞	6 (3.5)	0	1 (0.6)	0
感染症および寄生虫症				
尿路感染	6 (3.5)	0	8 (4.6)	1 (0.6)
肺炎	1 (0.6)	0	5 (2.9)	1 (0.6)
腎および尿路障害				
急性腎障害	6 (3.5)	1 (0.6)	6 (3.5)	3 (1.7)
血尿	3 (1.7)	1 (0.6)	5 (2.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	2 (1.2)	1 (0.6)	4 (2.3)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
全身健康状態悪化	2 (1.2)	1 (0.6)	4 (2.3)	0

投与中止に至った有害事象は本薬群で 33/173 例 (19.1%)、Pembro 群で 19/173 例 (11.0%) に認められた。各群で 2%以上に認められた投与中止に至った有害事象は本薬群で網膜色素上皮剥離 5 例 (2.9%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 海外第Ⅱ相試験 (BLC2001 試験 (主試験))

有害事象は 10 mg 間歇投与群で 33/33 例 (100%)、6 mg 連日投与群で 78/78 例 (100%)、8 mg 連日投与群で 101/101 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 10 mg 間歇投与群で 32/33 例 (97.0%)、6 mg 連日投与群で 69/78 例 (88.5%)、8 mg 連日投与群で 98/101 例 (97.0%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象は表 68 のとおりであった。

表 68 いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)					
	10 mg 間歇投与群 33 例		6 mg 連日投与群 78 例		8 mg 連日投与群 101 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	33 (100)	23 (69.7)	78 (100)	54 (69.2)	101 (100)	72 (71.3)
胃腸障害						
口内炎	16 (48.5)	1 (3.0)	34 (43.6)	7 (9.0)	60 (59.4)	14 (13.9)
下痢	15 (45.5)	1 (3.0)	39 (50.0)	0	56 (55.4)	4 (4.0)
口内乾燥	16 (48.5)	0	31 (39.7)	2 (2.6)	46 (45.5)	1 (1.0)
便秘	14 (42.4)	0	20 (25.6)	0	29 (28.7)	1 (1.0)
悪心	5 (15.2)	0	16 (20.5)	1 (1.3)	23 (22.8)	1 (1.0)
嘔吐	9 (27.3)	0	11 (14.1)	0	15 (14.9)	2 (2.0)
代謝および栄養障害						
高リン血症	16 (48.5)	0	52 (66.7)	0	79 (78.2)	2 (2.0)
食欲減退	11 (33.3)	1 (3.0)	29 (37.2)	4 (5.1)	41 (40.6)	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	4 (12.1)	0	10 (12.8)	0	34 (33.7)	0
皮膚乾燥	9 (27.3)	0	18 (23.1)	0	34 (33.7)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (6.1)	0	14 (17.9)	0	25 (24.8)	5 (5.0)
爪甲剥離症	7 (21.2)	1 (3.0)	13 (16.7)	5 (6.4)	19 (18.8)	2 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	7 (21.2)	0	21 (26.9)	4 (5.1)	33 (32.7)	2 (2.0)
無力症	10 (30.3)	2 (6.1)	18 (23.1)	9 (11.5)	23 (22.8)	8 (7.9)
眼障害						
ドライアイ	3 (9.1)	0	7 (9.0)	1 (1.3)	28 (27.7)	1 (1.0)
神経系障害						
味覚不全	7 (21.2)	0	7 (9.0)	0	33 (32.7)	2 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	8 (24.2)	3 (9.1)	6 (7.7)	2 (2.6)	8 (7.9)	2 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	9 (27.3)	2 (6.1)	10 (12.8)	1 (1.3)	8 (7.9)	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	8 (24.2)	6 (18.2)	13 (16.7)	5 (6.4)	23 (22.8)	5 (5.0)

重篤な有害事象は 10 mg 間歇投与群で 14/33 例 (42.4%)、6 mg 連日投与群で 39/78 例 (50.0%)、8 mg 連日投与群で 47/101 例 (46.5%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は表 69 のとおりであった。

表 69 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)					
	10 mg 間歇投与群 33 例		6 mg 連日投与群 78 例		8 mg 連日投与群 101 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象
全有害事象	14 (42.4)	1 (3.0)	39 (50.0)	4 (5.1)	47 (46.5)	11 (10.9)
感染症および寄生虫症						
尿路感染	0	0	4 (5.1)	0	4 (4.0)	0
肺炎	1 (3.0)	0	1 (1.3)	0	2 (2.0)	0
尿路性敗血症	0	0	3 (3.8)	0	2 (2.0)	0
敗血症	1 (3.0)	0	2 (2.6)	0	1 (1.0)	0
腎および尿路障害						
血尿	0	0	1 (1.3)	0	3 (3.0)	0
胃腸障害						
腸閉塞	1 (3.0)	0	0	0	2 (2.0)	1 (1.0)
眼障害						
白内障	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (1.3)	0	2 (2.0)	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	0	0	2 (2.6)	0	2 (2.0)	0
全身健康状態悪化	1 (3.0)	0	2 (2.6)	0	2 (2.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	2 (6.1)	0	1 (1.3)	0	2 (2.0)	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害						
四肢痛	0	0	2 (2.6)	0	0	0

投与中止に至った有害事象は 10 mg 間歇投与群で 5/33 例 (15.2%)、6 mg 連日投与群で 19/78 例 (24.4%)、8 mg 連日投与群で 27/101 例 (26.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は 6 mg 連日投与群で呼吸困難 2 例 (2.6%)、8 mg 連日投与群で全身健康状態悪化 3 例 (3.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.3.3 海外第 I b/II 相試験 (BLC2002 試験 (第 II 相パート))

有害事象は本薬単独群で 43/43 例 (100%)、本薬+cetrelimab (本邦未承認) 群で 44/44 例 (100%) に認められ、いずれかの治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬単独群で 41/43 例 (95.3%)、本薬+cetrelimab (本邦未承認) 群で 43/44 例 (97.7%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象は表 70 のとおりであった。

表 70 いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)			
	本薬単独群 43 例		本薬+cetrelimab (本邦未承認) 群 44 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	43 (100)	33 (76.7)	44 (100)	31 (70.5)
胃腸障害				
口内炎	31 (72.1)	7 (16.3)	26 (59.1)	4 (9.1)
下痢	21 (48.8)	2 (4.7)	20 (45.5)	1 (2.3)
口内乾燥	16 (37.2)	0	26 (59.1)	1 (2.3)
便秘	14 (32.6)	3 (7.0)	7 (15.9)	0
悪心	9 (20.9)	0	4 (9.1)	0
代謝および栄養障害				
高リン血症	36 (83.7)	3 (7.0)	30 (68.2)	0
低ナトリウム血症	10 (23.3)	6 (14.0)	7 (15.9)	3 (6.8)
食欲減退	8 (18.6)	1 (2.3)	10 (22.7)	1 (2.3)
皮膚および皮下組織障害				
皮膚乾燥	15 (34.9)	0	17 (38.6)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	11 (25.6)	1 (2.3)	10 (22.7)	3 (6.8)
感染症および寄生虫症				
爪囲炎	10 (23.3)	2 (4.7)	4 (9.1)	0
臨床検査				
ALT 増加	14 (32.6)	0	11 (25.0)	3 (6.8)
AST 増加	10 (23.3)	1 (2.3)	8 (18.2)	2 (4.5)
血中クレアチニン増加	7 (16.3)	0	10 (22.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	10 (23.3)	2 (4.7)	11 (25.0)	2 (4.5)
無力症	5 (11.6)	1 (2.3)	10 (22.7)	1 (2.3)
血液およびリンパ系障害				
貧血	17 (39.5)	5 (11.6)	17 (38.6)	4 (9.1)
神経系障害				
味覚不全	7 (16.3)	1 (2.3)	9 (20.5)	0

重篤な有害事象は本薬単独群で 22/43 例 (51.2%)、本薬+cetrelimab 群で 19/44 例 (43.2%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は表 71 のとおりであった。

表 71 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)			
	本薬単独群 43 例		本薬+cetrelimab (本邦未承認) 群 44 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象
全有害事象	22 (51.2)	6 (14.0)	19 (43.2)	7 (15.9)
一般・全身障害および投与部位の状態				
全身健康状態悪化	3 (7.0)	0	1 (2.3)	0
発熱	2 (4.7)	0	0	0
感染症および寄生虫症				
敗血症	2 (4.7)	0	1 (2.3)	0
腎および尿路障害				
血尿	2 (4.7)	0	1 (2.3)	0
尿閉	2 (4.7)	0	1 (2.3)	0
胃腸障害				
腸閉塞	0	0	2 (4.5)	0
代謝および栄養障害				
低ナトリウム血症	2 (4.7)	0	3 (6.8)	2 (4.5)
神経系障害				
脳血管発作	0	0	2 (4.5)	0
失神	0	0	2 (4.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸不全	0	0	2 (4.5)	1 (2.3)

投与中止に至った有害事象は本薬単独群で 10/43 例 (23.3%)、本薬+cetrelimab (本邦未承認) 群で 15/44 例 (34.1%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、本薬単独群で口内炎 2 例 (4.7%)、本薬+cetrelimab (本邦未承認) 群で口内炎、爪ジストロフィー及び呼吸不全各 2 例 (4.5%) であり、うち、本薬単独群の口内炎 2 例、本薬+cetrelimab (本邦未承認) 群の口内炎及び爪ジストロフィー各 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 国際共同第Ⅱ相試験 (CAN2002 試験)

有害事象は Broad Panel コホートで 214/215 例 (99.5%)、Exploratory コホートで 53/53 例 (100%)、肝内胆管癌拡大コホートで 35/35 例 (100%)、小児コホートで 3/3 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は Broad Panel コホートで 207/215 例 (96.3%)、Exploratory コホートで 51/53 例 (96.2%)、肝内胆管癌拡大コホートで 35/35 例 (100%)、小児コホートで 3/3 例 (100%) に認められた。いずれかのコホートで発現割合が 35%以上の有害事象は表 72 のとおりであった。

表 72 いずれかのコホートで発現割合が 35%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)			
	Broad Panel コホート 215 例		Exploratory コホート 53 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	214 (99.5)	150 (69.8)	53 (100)	39 (73.6)
胃腸障害				
下痢	126 (58.6)	9 (4.2)	28 (52.8)	2 (3.8)
口内炎	119 (55.3)	25 (11.6)	22 (41.5)	7 (13.2)
口内乾燥	104 (48.4)	1 (0.5)	24 (45.3)	0
便秘	65 (30.2)	2 (0.9)	10 (18.9)	1 (1.9)
代謝および栄養障害				
高リン血症	152 (70.7)	10 (4.7)	42 (79.2)	0
食欲減退	56 (26.0)	3 (1.4)	20 (37.7)	4 (7.5)
高カルシウム血症	20 (9.3)	5 (2.3)	4 (7.5)	0
皮膚および皮下組織障害				
皮膚乾燥	76 (35.3)	4 (1.9)	9 (17.0)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	73 (34.0)	12 (5.6)	5 (9.4)	2 (3.8)
脱毛症	43 (20.0)	0	6 (11.3)	0
臨床検査				
ALT 増加	61 (28.4)	11 (5.1)	17 (32.1)	6 (11.3)
体重減少	27 (12.6)	3 (1.4)	8 (15.1)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	37 (17.2)	3 (1.4)	7 (13.2)	1 (1.9)
四肢痛	23 (10.7)	1 (0.5)	3 (5.7)	0
筋肉痛	20 (9.3)	0	1 (1.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻出血	37 (17.2)	0	4 (7.5)	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	56 (26.0)	18 (8.4)	9 (17.0)	6 (11.3)
傷害、中毒および処置合併症				
脛骨骨折	0	0	0	0

SOC PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)			
	肝内胆管癌拡大コホート		小児コホート	
	35 例		3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	35 (100)	28 (80.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
胃腸障害				
下痢	28 (80.0)	1 (2.9)	2 (66.7)	0
口内炎	26 (74.3)	7 (20.0)	1 (33.3)	0
口内乾燥	19 (54.3)	1 (2.9)	2 (66.7)	0
便秘	14 (40.0)	0	1 (33.3)	0
代謝および栄養障害				
高リン血症	29 (82.9)	2 (5.7)	3 (100)	1 (33.3)
食欲減退	8 (22.9)	1 (2.9)	2 (66.7)	0
高カルシウム血症	5 (14.3)	1 (2.9)	2 (66.7)	0
皮膚および皮下組織障害				
皮膚乾燥	12 (34.3)	0	1 (33.3)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	17 (48.6)	2 (5.7)	0	0
脱毛症	13 (37.1)	0	1 (33.3)	0
臨床検査				
ALT 増加	12 (34.3)	2 (5.7)	2 (66.7)	0
体重減少	6 (17.1)	0	2 (66.7)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	8 (22.9)	1 (2.9)	2 (66.7)	0
四肢痛	6 (17.1)	1 (2.9)	2 (66.7)	0
筋肉痛	5 (14.3)	0	2 (66.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻出血	10 (28.6)	0	2 (66.7)	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	13 (37.1)	8 (22.9)	1 (33.3)	0
傷害、中毒および処置合併症				
脛骨骨折	0	0	2 (66.7)	0

重篤な有害事象は Broad Panel コホートで 83/215 例(38.6%)、Exploratory コホートで 26/53 例(49.1%)、肝内胆管癌拡大コホートで 15/35 例(42.9%)、小児コホートで 2/3 例(66.7%)に認められた。いずれかのコホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は表 73 のとおりであった。

表 73 いずれかのコホートで2例以上に認められた重篤な有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)			
	Broad Panel コホート 215 例		Exploratory コホート 53 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象
全有害事象	83 (38.6)	16 (7.4)	26 (49.1)	6 (11.3)
胃腸障害				
腹痛	7 (3.3)	1 (0.5)	1 (1.9)	0
下痢	4 (1.9)	4 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)
感染症および寄生虫症				
肺炎	7 (3.3)	0	1 (1.9)	0
敗血症	2 (0.9)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	6 (2.8)	0	1 (1.9)	0
全身健康状態悪化	5 (2.3)	0	2 (3.8)	0
疲労	0	0	2 (3.8)	1 (1.9)
代謝および栄養障害				
食欲減退	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0
高カルシウム血症	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0
低ナトリウム血症	2 (0.9)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
胸水	4 (1.9)	1 (0.5)	3 (5.7)	0
肝胆道系障害				
胆管炎	1 (0.5)	0	2 (3.8)	0
傷害、中毒および処置合併症				
脛骨骨折	0	0	0	0
眼障害				
角膜炎	0	0	0	0
腎および尿路障害				
急性腎障害	2 (0.9)	0	0	0

SOC PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)			
	肝内胆管癌拡大コホート		小児コホート	
	35 例	35 例	3 例	3 例
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象
全有害事象	15 (42.9)	9 (25.7)	0	0
胃腸障害				
腹痛	0	0	0	0
下痢	1 (2.9)	0	0	0
感染症および寄生虫症				
肺炎	0	0	0	0
敗血症	1 (2.9)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	0	0	0	0
全身健康状態悪化	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
高カルシウム血症	1 (2.9)	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
胸水	0	0	0	0
肝胆道系障害				
胆管炎	3 (8.6)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症				
脛骨骨折	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)
眼障害				
角膜炎	2 (5.7)	2 (5.7)	0	0
腎および尿路障害				
急性腎障害	4 (11.4)	1 (2.9)	0	0

投与中止に至った有害事象は Broad Panel コホートで 21/215 例 (9.8%)、Exploratory コホートで 7/53 例 (13.2%)、肝内胆管癌拡大コホートで 4/35 例 (11.4%)、小児コホートで 1/3 例 (33.3%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、Broad Panel コホートで口内炎及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 3 例 (1.4%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 海外第 I/IIa 相試験 (HCC1001 試験)

有害事象は 8 mg 連日投与群で 30/30 例 (100%)、8 mg 間歇投与群で 3/3 例 (100%)、10 mg 間歇投与群で 16/16 例 (100%)、12 mg 間歇投与群で 4/4 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、8 mg 連日投与群で 30/30 例 (100%)、8 mg 間歇投与群で 2/3 例 (66.7%)、10 mg 間歇投与群で 15/16 例 (93.8%)、12 mg 間歇投与群で 4/4 例 (100%) に認められた。各群で 30%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象は、8 mg 連日投与群で高リン酸塩血症 28 例 (93.3%)、口内乾燥 11 例 (36.7%)、口内炎、爪囲炎及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 10 例 (33.3%)、爪甲剥離症 9 例 (30.0%)、8 mg 間歇投与群で高リン酸塩血症 3 例 (100%)、便秘及び貧血各 2 例 (66.7%)、10 mg 間歇投与群で高リン酸塩血症 12 例 (75.0%)、爪囲炎 6 例 (37.5%)、12 mg 間歇投与群で高リン酸塩血症 4 例 (100%) であった。

重篤な有害事象は 8 mg 連日投与群で 4/30 例 (13.3%)、8 mg 間歇投与群で 2/3 例 (66.7%)、10 mg 間歇投与群で 5/16 例 (31.3%)、12 mg 間歇投与群で 1/4 例 (25.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認

められた重篤な有害事象は、10 mg 間歇投与群で発熱及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 2 例 (12.5%) であり、うち、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は 8 mg 連日投与群で 2/30 例 (6.7%)、10 mg 間歇投与群で 1/16 例 (6.3%) に認められ、8 mg 間歇投与群及び 12 mg 間歇投与群では認められなかった。認められた投与中止に至った有害事象は、8 mg 連日投与群で爪囲炎及び爪甲剥離症各 1 例 (3.3%)、10 mg 間歇投与群で白内障 1 例 (6.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.6 海外第Ⅱa 相試験 (LUC2001 試験)

有害事象は 8 mg 連日投与群で 31/31 (100%)、10 mg 間歇投与群で 4/4 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、8 mg 連日投与群で 31/31 (100%)、10 mg 間歇投与群で 2/4 例 (50.0%) に認められた。各群で 30%以上に認められた有害事象は、8 mg 連日投与群で高リン酸塩血症 29 例 (93.5%)、口内乾燥 18 例 (58.1%)、口内炎 16 例 (51.6%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 15 例 (48.4%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 14 例 (45.2%)、下痢及び皮膚乾燥各 12 例 (38.7%)、食欲減退及び便秘各 10 例 (32.3%)、10 mg 間歇投与群で筋骨格系胸痛 3 例 (75.0%)、食欲減退、爪の障害及び頭痛各 2 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象は、8 mg 連日投与群で 15/31 (48.4%)、10 mg 間歇投与群で 1/4 例 (25.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、8 mg 連日投与群で胆道感染、病的骨折、発熱及び呼吸困難各 2 例 (6.5%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、8 mg 連日投与群で 2/31 (6.5%) に認められ、10 mg 間歇投与群では認められなかった。認められた投与中止に至った有害事象は、口内乾燥、高ビリルビン血症、関節痛及び紅斑性皮疹各 1 例 (3.2%) であり、うち、口内乾燥、関節痛及び紅斑性皮疹各 1 例 (3.2%) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1.1-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の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に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は *FGFR* のチロシンキナーゼに対する阻害作用を有すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、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

(修正反映版)

治切除不能な尿路上皮癌における治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考え。また、機構は、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 10 月 16 日

申請品目

[販 売 名] バルバーサ錠 3 mg、同錠 4 mg、同錠 5 mg
[一 般 名] エルダフィチニブ
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 11 月 20 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある *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、主要評価項目とされた OS について、化学療法群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、高リン血症、網膜剥離、角膜障害、眼障害(網膜剥離及び角膜障害を除く)、重度の爪障害、手足症候群、重度の皮膚障害(手足症候群を除く)及び急性腎障害であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・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」と設定することが適切と判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 本薬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。
- 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。
- 本薬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。
- 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはエルダフィチニブとして 1 日 1 回 8 mg を 2 週間経口投与し、それ以降は 1 日 1 回 9 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切と判断した。

＜用法・用量に関連する注意＞

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

減量の目安

減量段階	投与量	
	8 mg	9 mg
通常投与量	8 mg	9 mg
1 段階減量	6 mg	8 mg
2 段階減量	5 mg	6 mg
3 段階減量	4 mg	5 mg
4 段階減量	投与中止	4 mg
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*	処置
眼障害	Grade 1	- 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 カ月間は 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。
	Grade 2	Grade 1 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 カ月間は 1～2 週間毎に再発の有無を確認する。
	Grade 3	Grade 1 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 カ月間は 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。
	Grade 4	投与を中止する。
高リン血症	血清リン濃度 5.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 未満	リン制限食を開始する。
	血清リン濃度 7.0 mg/dL 以上 9.0 mg/dL 未満	- リン制限食に加え、血清リン濃度が 7.0 mg/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 7.0 mg/dL 以上が 2 カ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 9.0 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 以下	- 血清リン濃度 7.0 mg/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、7.0 mg/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 9.0 mg/dL 以上が 1 カ月間にわたって継続し、その後 7.0 mg/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 10.0 mg/dL 超	- 血清リン濃度 7.0 mg/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、7.0 mg/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 10.0 mg/dL 以上が 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 Grade 3 以上の低カルシウム血症	投与を中止する。
爪障害	Grade 2	- 爪囲炎の場合、投与を継続し、2 週間以内に Grade 1 以下に回復しなければ休薬を検討する。休薬した場合は、Grade 1 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 Grade 1 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 Grade 1 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。
	Grade 3	Grade 1 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。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 1 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。
	Grade 4	投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、現時点における本薬の RMP（案）について表 74 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表 74 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
- 高リン血症 - 網膜剥離 - 角膜障害 - 爪障害 - 手足症候群 - 急性腎障害	- 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） - 生殖発生毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本薬の製造販売後には、重要な潜在的リスクである眼障害（網膜剥離及び角膜障害を除く）及び重度の皮膚障害（手足症候群を除く）と本薬の因果関係の評価を目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。なお、臨床試験成績及び海外における本薬の使用実績等から、本薬の安全性情報について一定の知見が得られていること等を考慮すると、本調査を全例調査方式の製造販売後調査とする必要性は低いと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、製造販売後調査の実施計画を検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項として眼障害（網膜剥離及び角膜障害を除く）及び重度の皮膚障害（手足症候群を除く）を設定する。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮し、それぞれ 58 例及び 52 週間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論等を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 75 及び表 76 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 75 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験
及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - がん化学療法後に増悪した <i>FGFR3</i> 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とした使用成績調査	該当なし	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供

表 76 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	製造販売後の使用実態下における本薬投与時の安全性を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与されたがん化学療法後に増悪した <i>FGFR3</i> 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
観察期間	52 週間
調査予定症例数	58 例
主な調査項目	安全性検討事項：眼障害（網膜剥離及び角膜障害を除く）及び重度の皮膚障害（手足症候群を除く） 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症等）、前治療歴、本薬の投与状況、併用薬等

1.6 その他

1.6.1 重度の肝機能障害患者における本薬の PK 及び安全性について

機構は、審査報告（1）の「6.2.4 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験」の項において申請者が添付文書で注意喚起するとしていた重度の肝機能障害患者に対する本薬の PK 及び安全性について、追加で検討を行った。

肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験（EDI1008 試験、審査報告（1）6.2.4 参照）における、肝機能障害の程度別の被験者ごとの非結合型本薬の血漿中濃度推移及び PK パラメータは図 5 及び図 6 のとおりであった。また、本薬の臨床試験において、重度の肝機能障害⁸⁶⁾を有する被験者は 3 例（EDI1008 試験 2 例及び CAN2002 試験 1 例）含まれ、2 例に有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ、そう痒症、浮動性めまい、食欲減退、消化不良、高ビリルビン血症、黄疸、脱毛症、背部痛、高リン血症、味覚障害、胆管炎及び浮腫各 1 例）が認められた。Grade 3 以上の有害事象は高ビリルビン血症及び胆管炎各 1 例に認められたがいずれも本薬との因果関係は否定され、その他の有害事象は Grade 1 又は 2 であった。

⁸⁶⁾ EDI1008 試験では Child-Pugh 分類 C、他の臨床試験ではベースライン時の総ビリルビンが基準値範囲上限の 3 倍超と定義された。

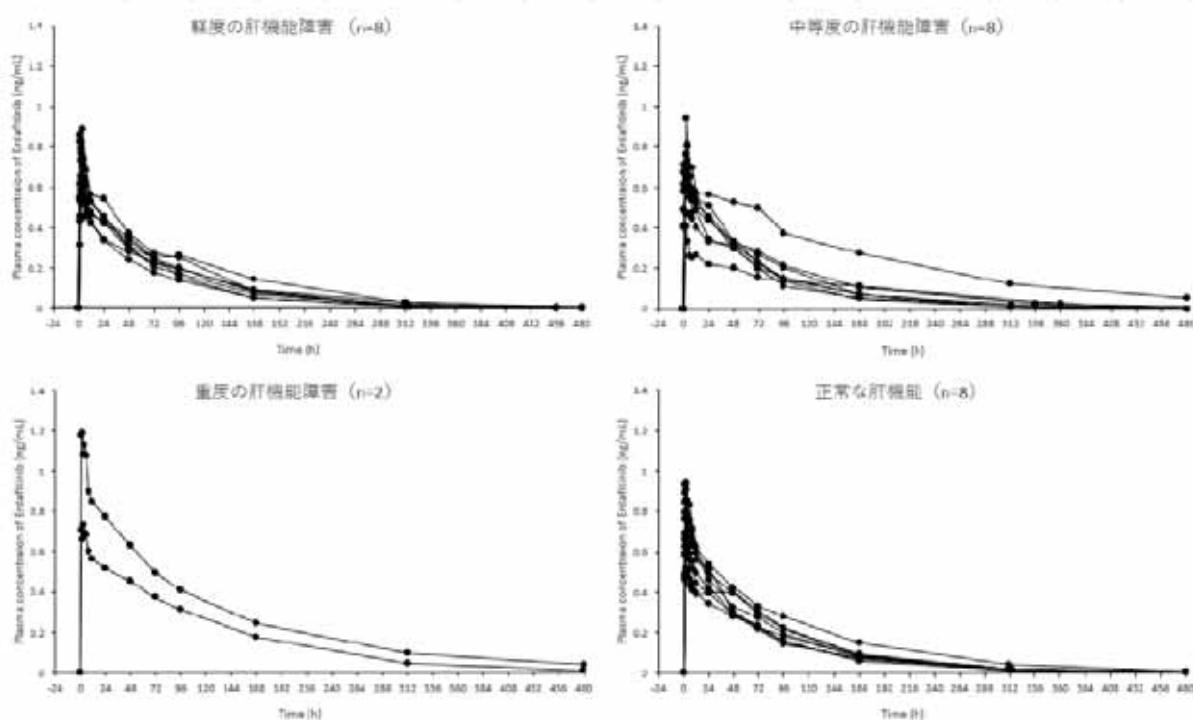


図5 被験者ごとの非結合型本薬の血漿中濃度推移図（肝機能障害の程度別）

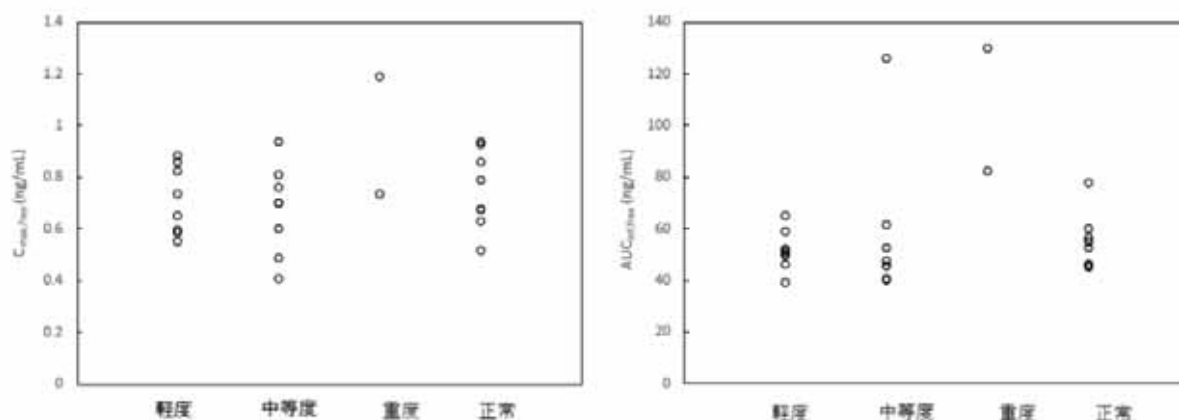


図6 被験者ごとの非結合型本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} のプロット（肝機能障害の程度別）

以上の結果から、重度の肝機能障害を有する被験者は2例と限られており、重度の肝機能障害が本薬のPKに及ぼす影響を評価することには限界があるものの、安全性については現時点で明確な懸念はなく、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与に関して、特別な注意喚起は不要と判断した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・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・用量]

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

[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。

[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。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

- 本薬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。
- 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。
- 本薬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。
- 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。

[用法・用量に関連する注意]

- 投与 2 週間後の血清リン濃度が 9 mg/dL 以上の場合、本薬の増量を行わないこと。
- 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。
- 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。

減量の目安

減量段階	投与量	
	8 mg	9 mg
通常投与量	8 mg	9 mg
1 段階減量	6 mg	8 mg
2 段階減量	5 mg	6 mg
3 段階減量	4 mg	5 mg
4 段階減量	投与中止	4 mg
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*	処置
眼障害	Grade 1	- 眼科検査の結果、角膜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 カ月間は 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。
	Grade 2	Grade 1 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 カ月間は 1～2 週間毎に再発の有無を確認する。
	Grade 3	Grade 1 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 カ月間は 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。
	Grade 4	投与を中止する。
高リン血症	血清リン濃度 5.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 未満	リン制限食を開始する。
	血清リン濃度 7.0 mg/dL 以上 9.0 mg/dL 未満	- リン制限食に加え、血清リン濃度が 7.0 mg/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 7.0 mg/dL 以上が 2 カ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 9.0 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 以下	- 血清リン濃度が 7.0 mg/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、7.0 mg/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 9.0 mg/dL 以上が 1 カ月間にわたって継続し、その後 7.0 mg/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 10.0 mg/dL 超	- 血清リン濃度が 7.0 mg/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、7.0 mg/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 10.0 mg/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 Grade 3 以上の低カルシウム血症	投与を中止する。
爪障害	Grade 2	- 爪囲炎の場合、投与を継続し、2 週間以内に Grade 1 以下に回復しなければ休薬を検討する。休薬した場合は、Grade 1 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 Grade 1 以下又はベースラインまで回復した場合は、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 Grade 1 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。
	Grade 3	Grade 1 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。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 1 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。
	Grade 4	投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
Ad	adenocarcinoma	腺癌
A/G 比	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
AKT	protein kinase B	
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APD90 RVen		右心室心内膜における 90%再分極時の活動 電位持続時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-6h}	AUC from time zero to 6 hours	投与 0 時間後から 6 時間後までの AUC
AUC _{0-7h}	AUC from time zero to 7 hours	投与 0 時間後から 7 時間後までの AUC
AUC _{inf}	AUC from time zero to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _τ	AUC over the dosing interval	投与間隔における AUC
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BICR	Blinded independent central review	盲検下独立中央判定
BID	bis in die	1 日 2 回
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモ ログ B1
C136fs		136 番目のシステインにフレームシフト変 異が生じている
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CCND1	Cyclin D1	サイクリン D1
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
COVID-19		重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 に よる感染症
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CSF1R	colony stimulating factor 1 receptor	
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTx	C-terminal telopeptide of type I collagen	I 型コラーゲン C 末端テロペプチド
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹³ C 標識体		¹³ C 標識したエルダフィチニブ
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したエルダフィチニブ
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DRC	data review committee	データレビュー委員会
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物

略語	英語	日本語
EAU	European Association of Urology	欧州泌尿器科学会
EAU ガイドライン	European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer	
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
eGFR	estimated glomerular filtration rate	糸球体濾過量推定値
EM	extensive metabolizers	
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
EU	European Union	欧州連合
EV	enfortumab vedotin	エンホルツマブ ベドチン (遺伝子組換え)
EV/Pembro		EV と Pembro との併用
E17K		17 番目のグルタミン酸がリシンに置換
E545K/A		545 番目のグルタミン酸がリシン又はアラニンに置換
E726K		726 番目のグルタミン酸がリシンに置換
FGF	fibroblast growth factor	線維芽細胞増殖因子
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
FLT	FMS-like tyrosine kinase	FMS 様チロシンキナーゼ
FRS2	fibroblast growth factor receptor substrate2	
F1	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
G370C		370 番目のグリシンがシステインに置換
GAPDH	glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase	グリセルアルデヒド 3 リン酸脱水素酵素
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GGT	γ -glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
GI ₅₀		50%増殖阻害濃度
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HGF	hepatocyte growth factor	肝細胞増殖因子
HP- β -CD	hydroxypropyl- β -cyclodextrin	ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン
5-HT _{1B}	5-hydroxytryptamine receptor 1B	セロトニン受容体 1B
³ H 標識体		³ H 標識したエルダフィチニブ
IC ₅₀	concentration that results in 50% inhibition	50%阻害濃度
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IM	intermediate metabolizers	
ITT	intention-to-treat	
K _D	dissociation constant	解離定数
K _I	concentration causing half-maximal inactivation	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害剤の濃度
K _i	inhibition constant	阻害定数
k _{inact}	maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	Kirsten ラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ
K650M/E		650 番目のリシンがメチオニン又はグルタミン酸に置換
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー

略語	英語	日本語
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
L608V		608 番目のロイシンがバリンに置換
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出輸送体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MET	cellular mesenchymal-epithelial transition	
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	mass spectrum	質量スペクトル
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancer	
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not evaluable	評価不能
NMP	N-methylpyrrolidone	N-メチルピロリドン
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NSQ-NSCLC	non- squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮癌以外の非小細胞肺癌
NTx	N-terminal telopeptide of type I collagen	I 型コラーゲン N 末端テロペプチド
N540K		540 番目のアスパラギンがリシンに置換
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
P _{app} A→B	apparent permeability in apical to basal direction	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
P _{app} B→A	apparent permeability in basolateral to apical direction	側底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
PAR	proven acceptable range	立証された許容範囲
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PD	progressive disease	進行
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド 1
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor	血小板由来増殖因子受容体
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
Pembro	Pembrolizumab (genetical recombination)	ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
pH	potential hydrogen	水素イオン濃度指数
PIF	photo irritation factor	光毒性係数
PIK3CA	PI3K catalytic subunit	
PIK3R1	PI3K regulatory subunit 1	
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase	ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PLC γ	phospholipase C γ	ホスホリパーゼ C γ

略語	英語	日本語
PM	poor metabolizers	
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTEN	phosphatase and tensin homolog	
PTH	parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
PTP	press through packaging	
QD	quaque die	1 日 1 回
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量的ポリメラーゼ連鎖反応
qRT-PCR	quantitative reverse transcription polymerase chain reaction	定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
Δ QTcI	Individual-corrected QT interval	個人ごとの心拍数で補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
Q2D	quaque 2 day	2 日に 1 回
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RAF	rapidly accelerated fibrosarcoma	
RAS	rat sarcoma	ラット肉腫
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RET	rearranged during transfection	
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
R248C		248 番目のアルギニンがシステインに置換
S249C		249 番目のセリンがシステインに置換
SCC	squamous cell carcinoma	扁平上皮癌
SCLC	small cell lung cancer	小細胞肺癌
SD	stable disease	安定
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SQ-NSCLC	squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮非小細胞肺癌
SRB	sulforhodamine B	スルホローダミン B
STAT	signal transducer and activator of transcription	
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TACC3	transforming acidic coiled-coil containing protein 3	
TGI	tumor growth inhibition	腫瘍増殖抑制
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TP53	tumor protein p53	
TR-FRET	time-resolved fluorescence-resonance energy transfer	時間分解蛍光共鳴エネルギー移動
UV-A	ultraviolet-A	紫外線 A
UV-VIS	ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V555L/M		555 番目のバリンがロイシン又はメチオニンに置換
V555M		555 番目のバリンがメチオニンに置換

略語	英語	日本語
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
Y367C		367 番目のチロシンがシステインに置換
Y373C		373 番目のチロシンがシステインに置換
Y377C		377 番目のチロシンがシステインに置換
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版 補足. 2022 日本泌尿器科学会編
白金製剤		白金系抗悪性腫瘍剤
本薬		エルダフィチニブ
BLC2001 試験		42756493BLC2001 試験
BLC2002 試験		42756493BLC2002 試験
BLC3001 試験		42756493BLC3001 試験
CAN2002 試験		42756493CAN2002 試験
EDI1001 試験		42756493EDI1001 試験
EDI1002 試験		42756493EDI1002 試験
EDI1003 試験		42756493EDI1003 試験
EDI1004 試験		42756493EDI1004 試験
EDI1005 試験		42756493EDI1005 試験
EDI1006 試験		42756493EDI1006 試験
EDI1007 試験		42756493EDI1007 試験
EDI1008 試験		42756493EDI1008 試験
GAC1001 試験		42756493GAC1001 試験
HCC1001 試験		42756493HCC1001 試験
LUC2001 試験		42756493LUC2001 試験
NAP1001 試験		42756493NAP1001 試験
7 on/7 off		7 日間経口投与後、7 日間休薬
14 on/7 off		14 日間経口投与後、7 日間休薬