バルバーサ錠 3 mg
バルバーサ錠 4 mg
バルバーサ錠 5 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ヤンセンファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

ヤンセンファーマ株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯を主に第 2 部（5）に記載した（表 1.5-1）。また，本申請に関する品質試験，非臨床試験，及び臨床試験の一覧をそれぞれ，表 1.5-2，表 1.5-3 及び表 1.5-4 に示す。

表 1.5-1 CTD 1.5 項の内容の記載場所

CTD 1.5 項の内容	CTD 第 2 部の記載場所
起原又は発見の経緯	2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果
尿路上皮癌の臨床的／病態生理学的側面及び治療の現状，並びに本薬開発の科学的根拠	2.5.1.2 開発の科学的根拠
開発の経緯	2.5.1.3 臨床開発経緯
申請効能・効果に対する有用性	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

表 1.5-2 品質試験の一覧

試験項目		実施時期
安定性	原薬	2016 年 3 月～継続中
	製剤	2016 年 7 月～継続中

表 1.5-3 非臨床試験の一覧

試験項目		実施時期
薬理試験	効力を裏付ける試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	副次的薬理試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	安全性薬理試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
薬物動態試験	分析法	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	吸収	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	分布	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	代謝	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	薬物動態学的薬物相互作用	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
毒性試験	反復投与毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	遺伝毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	生殖発生毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	局所刺激性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	その他の毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 1.5-4 臨床試験の一覧

相	実施地域	対象	試験番号等	実施時期
1	海外	健康成人	42756493EDI1002（参考資料）	2014 年 8 月 13 日～2014 年 12 月 2 日
1	海外	健康成人	42756493EDI1003（参考資料）	2014 年 9 月 19 日～2014 年 11 月 22 日
1	海外	健康成人	42756493EDI1004（参考資料）	2015 年 6 月 18 日～2015 年 8 月 31 日
1	海外	健康成人	42756493EDI1005（参考資料）	2016 年 3 月 24 日～2016 年 8 月 6 日
1	海外	健康成人	42756493EDI1006（参考資料）	2017 年 3 月 14 日～2017 年 5 月 12 日

相	実施地域	対象	試験番号等	実施時期
1	海外	健康成人	42756493EDI1007 （参考資料）	2017 年 4 月 24 日～2017 年 9 月 1 日
1	海外	肝機能障害患者及び肝機能正常被験者	42756493EDI1008 （参考資料）	2018 年 12 月 7 日～2020 年 12 月 22 日
1	海外	健康成人	42756493NAP1001 （参考資料）	2022 年 1 月 19 日～2022 年 6 月 14 日
1	海外	難治性又は進行性の固形腫瘍又はリンパ腫患者	42756493EDI1001 （評価資料）	2012 年 6 月 19 日～2017 年 7 月 5 日
1	国内	難治性又は進行性の固形腫瘍又はリンパ腫患者	42756493GAC1001 （評価資料）	2013 年 8 月 26 日～2016 年 1 月 28 日
1/2a	海外	進行性肝細胞癌患者	42756493HCC1001 （参考資料）	2015 年 6 月 18 日～2019 年 5 月 16 日
2	海外	転移性又は切除不能な尿路上皮癌患者	42756493BLC2001 （評価資料）	2015 年 5 月 25 日～2021 年 7 月 27 日
2	海外	進行固形癌患者	42756493BLC2001 DDI （参考資料）	2021 年 2 月 18 日～継続中
1b/2	海外	転移性又は局所進行性尿路上皮癌患者	42756493BLC2002 （参考資料）	2018 年 5 月 25 日～継続中
2	国際共同	進行固形腫瘍患者	42756493CAN2002 （参考資料）	2019 年 12 月 5 日～継続中
2a	海外	進行性の非小細胞肺癌，尿路上皮癌，胃癌，食道癌又は胆管細胞癌患者	42756493LUC2001 （参考資料）	2016 年 8 月 22 日～2021 年 11 月 19 日
3	国際共同	進行性尿路上皮癌患者	42756493BLC3001 （評価資料）	2018 年 4 月 26 日～継続中

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における承認状況

エルダフィチニブは米国で locally advanced or metastatic urothelial carcinoma の適応で 2019 年 4 月 12 日に世界で初めて承認され，2024 年 9 月末現在，20 以上の国又は地域で承認されている。欧州では 2024 年 8 月に承認を取得し，英国では 2024 年 7 月に承認申請した。米国及び欧州における本剤の承認状況の概要を表 1.6-1 及び表 1.6-2 に示す。また，外国の添付文書として，米国及び欧州の添付文書，並びに企業中核データシート（CCDS）を添付する。

表 1.6-1 米国におけるエルダフィチニブの承認状況

販売名	BALVERSA (erdafitinib) tablets
承認時期	2019 年 4 月（迅速承認，検証試験結果に基づき 2024 年 1 月に承認継続）
剤形・含量	錠剤：3 mg，4 mg，5 mg
効能・効果	本剤は，FGFR3 の遺伝子異常を有し，少なくとも 1 ライン以上の全身療法の実施中又は実施後に進行した局所進行性又は転移性尿路上皮癌（mUC）の成人患者の治療を適応とする薬剤である。FDA が承認した本剤のコンパニオン診断に基づき治療を行う患者を選択すること。 PD-1 又は PD-L1 阻害剤投与に適格であり，かつ投与歴がない患者の治療には本剤は推奨されない。
用法・用量	患者選択： 本剤による局所進行又は転移性尿路上皮癌の治療を受ける患者は，FDA 承認済みのコンパニオン診断薬により検出された腫瘍検体の FGFR3 遺伝子異常の有無に基づいて選択すること。尿路上皮癌における FGFR3 遺伝子異常を検出するための FDA 承認済みの検査に関する情報は，http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics で入手可能である。 推奨用量及び投与スケジュール： 本剤の推奨開始用量は 8 mg（4 mg 錠を 2 錠）の 1 日 1 回経口投与であり，投与開始から 14～21 日後の高リン血症の発現有無を含む忍容性に基づき 9 mg（3 mg 錠を 3 錠）の 1 日 1 回経口投与に増量する（※）。 食事の有無にかかわらず，錠剤をそのまま服用すること。本剤服用後に嘔吐した場合は，翌日に次回分を服用すること。疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続する。 本剤の服用を忘れた場合は，その日のうちにできるだけ早く服用すること。翌日から通常の投与スケジュールを再開する。飲み忘れた分を補うために余分に服用しないこと。 ※血清リン酸塩濃度に基づく増量：

	投与開始から 14～21 日後に血清リン酸塩濃度を測定する。血清リン酸塩濃度が 9.0 mg/dL 未満で，眼障害又はグレード 2 以上の副作用が認められない場合，本剤を 1 日 1 回 9 mg に増量する。高リン血症の確認のために血清リン酸塩濃度を毎月モニタリングすること。
禁忌	なし
警告及び使用上の注意	眼障害：本剤は，視野欠損に至る中心性漿液性網膜症/網膜色素上皮剥離（CSR/RPED）などの眼障害を引き起こすことがある。投与開始後 4 ヵ月間は月 1 回，その後は 3 ヵ月ごとに眼科検査を実施し，視覚症状が認められた場合には，いつでも緊急に眼科検査を実施すること。CSR/RPED が発現した場合は本剤を休薬し，4 週間以内に回復しない場合又はグレード 4 の場合は投与を中止する。 高リン血症：血清リン酸塩濃度の上昇は本剤の薬力学的作用である。投与期間中は高リン血症をモニタリングし，必要に応じて本剤を休薬，減量又は中止する。 胚・胎児毒性：胎児に悪影響を及ぼすおそれがある。妊婦には胎児への潜在的リスクについて説明し，有効な避妊法を使用するよう指導すること。

表 1.6-2 欧州におけるエルダフィチニブの承認状況

販売名	BALVERSA film-coated tablets
承認時期	2024 年 8 月
剤形・含量	錠剤：3 mg，4 mg，5 mg
効能・効果	本剤は単剤療法として，切除不能又は転移性の治療において，PD-1 又は PD-L1 阻害剤を含む治療を 1 ライン以上受けたことがある FGFR3 遺伝子異常を有する切除不能又は転移性の尿路上皮癌（UC）の成人患者の治療を適応とする。
用法・用量	抗がん剤治療に精通している医師が本剤の投与を開始し，管理すること。本剤の投与前に，医師は CE マークを取得した体外診断用（IVD）医療機器を用いて評価した FGFR3 遺伝子異常有無を確認すること。CE マークを取得した IVD が利用できない場合，バリデートされた代替検査を使用すること。 用量： 本剤の推奨開始用量は 8 mg の 1 日 1 回経口投与である。この用量を維持し，投与開始後 14～21 日の間に血清リン酸塩濃度を評価すること。血清リン酸塩濃度が 9.0 mg/dL（2.91 mmol/L）未満で，薬剤に関連する毒性が認められない場合は，9 mg 1 日 1 回経口投与に増量する。リン濃度が 9.0 mg/dL 以上の場合又はそれ以上の用量は，欧州添付文書 4.2 項

	の表 2 の用量調節に従う。Day 21 以降は，血清リン酸塩濃度を増量決定の指針として使用してはならない。本剤服用後に嘔吐した場合は，翌日に次回分を服用する。 治療期間： 疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続する。 飲み忘れ： 本剤を飲み忘れた場合は，できるだけ早く服用する。翌日から通常の投与スケジュールを再開する。飲み忘れた分を補うために錠剤を余分に服用しないこと。
禁忌	有効成分又は添加剤のいずれかに対する過敏症。
警告及び使用上の注意	眼障害：本剤の投与開始前に，アムスラーグリッド検査，眼底検査，視力検査，及び可能であれば光干渉断層撮影（OCT）を含むベースラインの眼科検査を実施する。本剤は視野欠損に至る中心性漿液性網膜症（CSR）などの眼疾患を引き起こす可能性がある。65 歳以上の患者，及び中心性漿液性網膜症，黄斑/網膜変性，糖尿病網膜症，網膜剥離の既往歴などを含むがこれらに限定されない網膜障害などの臨床的に重大な医学的眼障害を有する患者では，綿密な臨床モニタリングが推奨される。 投与開始後 4 ヵ月間は月 1 回，その後は 3 ヵ月ごとにアムスラーグリッド検査を含む眼科検査を実施する。また，視覚症状が認められた場合はいつでも緊急に眼科検査を実施する。 高リン血症：本剤は高リン血症を引き起こす可能性があり，長期にわたる高リン酸塩血症は，軟部組織鉱質沈着，皮膚石灰沈着症，非尿毒症性カルシフィラキシス，低カルシウム血症，貧血，二次性副甲状腺機能亢進症，筋痙攣，痙攣発作，QT 間隔延長及び不整脈を引き起こす可能性がある。投与期間を通じて高リン血症をモニタリングすること。食事からのリン酸塩摂取を制限し（1 日 600～800 mg），血清リン酸塩濃度が 5.5 mg/dL 以上の場合，血清リン酸塩濃度を上昇させる可能性のある薬剤の併用を避けること。 血清リン酸塩値及びカルシウム値の上昇に寄与する可能性があるため，本剤投与中の被験者へのビタミン D の補給は推奨されない。血清リン濃度が 7.0 mg/dL を上回る場合，血清リン濃度が 7.0 mg/dL 未満に戻るまで経口リン吸着薬の追加を検討すること。高リン酸塩血症の持続期間及び重症度に応じて，本剤の休薬，減量又は中止を検討すること。

	QT 間隔を延長させることが知られている薬剤との併用：QT 間隔を延長することが知られている医薬品又はクラス IA（キニジン，ジソピラミド等）又はクラス III（アミオダロン，ソタロール，イブチリド等）の抗不整脈薬，マクロライド系抗生物質，SSRI（シタロプラム，エスシタロプラム等），メサドン，モキシフロキサシン及び抗精神病薬（ハロペリドール，チオリダジン等）のトルサードドポアントを誘発する可能性のある医薬品と本剤を併用投与する場合は注意が必要である。 低リン酸血症：本剤の投与中に低リン酸血症が発現する恐れがある。本剤投与中及び本剤投与中断中は血清リン酸塩濃度をモニタリングする。血清リン濃度が正常値を下回った場合，リン酸塩低下療法及び食事によるリン酸塩制限（該当する場合）を中止すべきである。重度の低リン酸血症は，錯乱，痙攣発作，局所神経学的所見，心不全，呼吸不全，筋力低下，横紋筋融解症，及び溶血性貧血を伴うことがある。 爪の障害：本剤投与により，爪甲離床症，爪変色及び爪囲炎を含む爪の障害が高頻度に発現する可能性がある。爪毒性の徴候及び症状をモニタリングすること。患者には，適切な衛生習慣と，必要に応じて市販の爪補強剤などの予防治療について指導し，感染の徴候をモニタリングすること。 皮膚障害：皮膚乾燥，手掌・足底発赤知覚不全（PPES）症候群，脱毛症，及びそう痒症を含む皮膚障害は，本剤投与により極めて高頻度に発現する可能性がある。患者を観察し，日光への不必要な曝露及び石鹸の過剰使用や入浴を避けるなどの支持療法を行うこと。患者は定期的に保湿剤を使用し，香りつきの製品を避けること。 光線過敏性反応：本剤投与に伴う光毒性反応の潜在的リスクがあるため，保護衣を着用したり日焼け止めを塗ったりして日光曝露に注意すること。 粘膜障害：本剤投与により口内炎及び口内乾燥が非常に高頻度に発現する可能性がある。症状が悪化した場合は，医師の診察を受けるよう患者に勧めるべきである。患者をモニタリングし，適切な口腔衛生，必要に応じて 1 日 3~4 回の重曹入りマウスウォッシュ，並びに辛い及び，又は酸性の食品の回避などの支持療法を行うこと。 臨床検査：本剤を投与した患者でクレアチニン増加，低ナトリウム血症，トランスアミナーゼ増加及び貧血が報告されている。本剤投与中は

	定期的に全血球数及び血清生化学検査を実施し，これらの変化をモニタリングすること。 生殖発生毒性試験：本剤は胚毒性及び催奇形性を有する。妊婦には胎児への潜在的リスクについて説明すること。妊娠可能な女性患者には MT-MD 001 の投与前，投与中及び最終投与後 1 ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう指導する。男性患者には本剤の投与期間中及び最終投与後 1 ヵ月間は有効な避妊法（例：コンドーム）を使用し，精液を提供又は保存しないよう指導する。 妊娠可能な女性に対しては，本剤投与開始前に高感度アッセイによる妊娠検査を実施することが推奨される。 CYP2C9 又は CYP3A4 の強力又は中程度の阻害剤との併用：本剤を中等度の CYP2C9 阻害剤又は強力な CYP3A4 阻害剤と併用する場合は用量調節が必要である。 強力又は中程度の CYP3A4 誘導剤との併用：本剤と強力な CYP3A4 誘導剤との併用は推奨されない。本剤を中程度の CYP3A4 誘導剤と併用する場合は用量調節が必要である。 ホルモン避妊薬との併用：本剤との併用により，ホルモン避妊薬の有効性が低下する可能性がある。ホルモン避妊薬を使用している患者には，本剤の投与期間中及び最終投与 1 ヵ月後までは，酵素誘導剤の影響を受けない別の避妊法（例：非ホルモン性子宮内避妊器具）又はホルモンを使用しない避妊法（例：コンドーム）を使用するよう指導すること。

Janssen Research & Development, LLC

COMPANY CORE DATA SHEET

erdafitinib

BALVERSA®

[redacted] 20[redacted]

Version [redacted]

[redacted]

[redacted]

以下，非公表のため2頁-25頁を省略

[redacted]

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use BALVERSA safely and effectively. See full prescribing information for BALVERSA.

BALVERSA® (erdafitinib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2019

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1)	01/2024
Dosage and Administration (2.2), (2.3)	01/2024
Warnings and Precautions (5.1), (5.2)	01/2024

----------INDICATIONS AND USAGE----------

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.

Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for BALVERSA. (1, 2.1)

Limitations of Use

BALVERSA is not recommended for the treatment of patients who are eligible for and have not received prior PD-1 or PD-L1 inhibitor therapy. (1, 14.1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Confirm the presence of *FGFR3* genetic alterations in tumor specimens prior to initiation of treatment with BALVERSA. (2.1)
- Recommended initial dosage: 8 mg orally once daily with a dose increase to 9 mg daily if criteria are met. (2.2)
- Swallow whole with or without food. (2.2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablets: 3 mg, 4 mg, and 5 mg. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Ocular disorders: BALVERSA can cause central serous retinopathy/retinal pigment epithelial detachment (CSR/RPED). Perform monthly ophthalmological examinations during the first four months of treatment, every 3 months afterwards, and at any time for visual symptoms. Withhold BALVERSA when CSR/RPED occurs and permanently discontinue if it does not resolve within 4 weeks or if Grade 4 in severity. (2.3, 5.1)
- Hyperphosphatemia: Increases in phosphate levels are a pharmacodynamic effect of BALVERSA. Monitor for hyperphosphatemia and manage with dose modifications when required. (2.3, 5.2)
- Embryo-fetal toxicity: Can cause fetal harm. Advise patients of the potential risk to the fetus and to use effective contraception (5.3, 8.1, 8.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common (>20%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were increased phosphate, nail disorders, stomatitis, diarrhea, increased creatinine, increased alkaline phosphatase, increased alanine aminotransferase, decreased hemoglobin, decreased sodium, increased aspartate aminotransferase, fatigue, dry mouth, dry skin, decreased phosphate, decreased appetite, dysgeusia, constipation, increased calcium, dry eye, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, increased potassium, alopecia, and central serous retinopathy. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Janssen Products, LP. at 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN and www.BALVERSA.com) or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Moderate CYP2C9 or strong CYP3A4 inhibitors: Consider alternative agents or monitor closely for adverse reactions. (7.1)
- Strong CYP3A4 inducers: Avoid concomitant use with BALVERSA. (7.1)
- Moderate CYP3A4 inducers: Administer BALVERSA at a dose of 9 mg. (7.1)
- Serum phosphate level-altering agents: Avoid concomitant use with agents that can alter serum phosphate levels before the initial dose modification period. (2.3, 7.1)
- P-gp substrates: Separate BALVERSA administration by at least 6 hours before or after administration of P-gp substrates with narrow therapeutic indices. (7.2)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 01/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection
2.2 Recommended Dosage and Schedule
2.3 Dose Modifications for Adverse Reactions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Ocular Disorders
5.2 Hyperphosphatemia and Soft Tissue Mineralization
5.3 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Other Drugs on BALVERSA
7.2 Effect of BALVERSA on Other Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 CYP2C9 Poor Metabolizers
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.5 Pharmacogenomics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Urothelial Carcinoma with Susceptible FGFR3 Genetic Alterations
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

Reference ID: 5313271

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

BALVERSA is 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.

Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for BALVERSA *[see Dosage and Administration (2.1) and Clinical Studies (14.1)]*.

Limitations of Use

BALVERSA is not recommended for the treatment of patients who are eligible for and have not received prior PD-1 or PD-L1 inhibitor therapy *[see Clinical Studies (14.1)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Select patients for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma with BALVERSA based on the presence of susceptible *FGFR3* genetic alterations in tumor specimens as detected by an FDA-approved companion diagnostic *[see Clinical Studies (14.1)]*.

Information on FDA-approved tests for the detection of *FGFR3* genetic alterations in urothelial cancer is available at: http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

2.2 Recommended Dosage and Schedule

The recommended starting dose of BALVERSA is 8 mg (two 4 mg tablets) orally once daily, with a dose increase to 9 mg (three 3 mg tablets) once daily based on tolerability, including hyperphosphatemia, at 14 to 21 days *[see Dosage and Administration (2.3)].*

Swallow tablets whole with or without food. If vomiting occurs any time after taking BALVERSA, the next dose should be taken the next day. Treatment should continue until disease progression or unacceptable toxicity occurs.

If a dose of BALVERSA is missed, it can be taken as soon as possible on the same day. Resume the regular daily dose schedule for BALVERSA the next day. Extra tablets should not be taken to make up for the missed dose.

Dose Increase based on Serum Phosphate Levels

Assess serum phosphate levels 14 to 21 days after initiating treatment. Increase the dose of BALVERSA to 9 mg once daily if serum phosphate level is < 9.0 mg/dL and there are no ocular disorders or Grade 2 or greater adverse reactions. Monitor phosphate levels monthly for hyperphosphatemia *[see Pharmacodynamics (12.2)]*.

2.3 Dose Modifications for Adverse Reactions

The recommended dose modifications for adverse reactions are listed in Table 1.

Table 1: BALVERSA Dose Reduction Schedule

Dose	1st dose reduction	2nd dose reduction	3rd dose reduction	4th dose reduction	5th dose reduction
9 mg → (three 3 mg tablets)	8 mg (two 4 mg tablets)	6 mg (two 3 mg tablets)	5 mg (one 5 mg tablet)	4 mg (one 4 mg tablet)	Stop
8 mg → (two 4 mg tablets)	6 mg (two 3 mg tablets)	5 mg (one 5 mg tablet)	4 mg (one 4 mg tablet)	Stop	

Table 2 summarizes recommendations for dose interruption, reduction, or discontinuation of BALVERSA in the management of specific adverse reactions.

Table 2: Dose Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	BALVERSA Dose Modification
Hyperphosphatemia	
In all patients, restrict phosphate intake to 600-800 mg daily.	
<6.99 mg/dL	Continue BALVERSA at current dose.
7-8.99 mg/dL	• Continue BALVERSA at current dose. • Start phosphate binder with food until phosphate level is <7 mg/dL. • Reduce the dose if serum phosphate remains ≥7 mg/dL for a period of 2 months or if clinically necessary.
9-10 mg/dL	• Withhold BALVERSA with weekly reassessments until level returns to <7 mg/dL. Then restart BALVERSA at the same dose level. • Start phosphate binder with food until serum phosphate level returns to <7 mg/dL. • Reduce the dose for serum phosphate ≥9 mg/dL for a period of 1 month or if clinically necessary.
>10 mg/dL	• Withhold BALVERSA with weekly reassessments until level returns to <7 mg/dL. Then may restart BALVERSA at the first reduced dose level. • If hyperphosphatemia (≥10 mg/dL) for >2 weeks, discontinue BALVERSA permanently. • Medical management of symptoms as clinically relevant.
Serum phosphate with life-threatening consequences; urgent intervention indicated (e.g., dialysis)	• Discontinue BALVERSA permanently.
Central Serous Retinopathy (CSR)	
Any	Withhold BALVERSA and perform an ophthalmic evaluation within 2 weeks: • If improving within 14 days, restart BALVERSA at the current dose. • If not improving within 14 days, withhold BALVERSA until improving; once improving, may resume at the next lower dose level. Upon restarting BALVERSA, monitor for recurrence every 1 to 2 weeks for a month. If recurs or has not improved after 4 weeks of withholding BALVERSA, consider permanent discontinuation.

Other Adverse Reactions [a]	
Grade 3	Withhold BALVERSA until resolves to Grade 1 or baseline, then may resume dose level lower.
Grade 4	Permanently discontinue.

[a] Dose adjustment graded using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAEv5.0).

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets:

- 3 mg: Yellow, round biconvex, film-coated, debossed with "3" on one side; and "EF" on the other side.
- 4 mg: Orange, round biconvex, film-coated, debossed with "4" on one side; and "EF" on the other side.
- 5 mg: Brown, round biconvex, film-coated, debossed with "5" on one side; and "EF" on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Ocular Disorders

BALVERSA can cause ocular disorders, including central serous retinopathy/retinal pigment epithelial detachment (CSR/RPED) resulting in visual field defect.

In the pooled safety population *[see Adverse Reactions (6)]*, CSR/RPED occurred in 22% of patients treated with BALVERSA, with a median time to first onset of 46 days. In 104 patients with CSR, 40% required dose interruptions and 56% required dose reductions; 2.9% of BALVERSA-treated patients required permanent discontinuation for CSR. Of the 24 patients who restarted BALVERSA after dose interruption with or without dose reduction, 67% had recurrence and/or worsening of CSR after restarting. CSR was ongoing in 41% of the 104 patients at the time of last evaluation.

Dry eye symptoms occurred in 26% of BALVERSA-treated patients. All patients should receive dry eye prophylaxis with ocular demulcents as needed.

Perform monthly ophthalmological examinations during the first 4 months of treatment and every 3 months afterwards, and urgently at any time for visual symptoms. Ophthalmological examination should include assessment of visual acuity, slit lamp examination, fundoscopy, and optical coherence tomography.

Withhold or permanently discontinue BALVERSA based on severity and/or ophthalmology exam findings *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.2 Hyperphosphatemia and Soft Tissue Mineralization

BALVERSA can cause hyperphosphatemia leading to soft tissue mineralization, cutaneous calcinosis, non-uremic calciphylaxis and vascular calcification. Increases in phosphate levels are a pharmacodynamic effect of BALVERSA *[see Pharmacodynamics (12.2)]*.

In the pooled safety population *[see Adverse Reactions (6)],* increased phosphate occurred in 73% of BALVERSA-treated patients. The median onset time of increased phosphate was 16 days (range: 8-421) after initiating BALVERSA. Twenty-four percent of patients received phosphate binders during treatment with BALVERSA. Vascular calcification was observed in 0.2% of patients treated with BALVERSA.

Monitor for hyperphosphatemia throughout treatment. Restrict dietary phosphate intake (600-800 mg daily) and avoid concomitant use of agents that may increase serum phosphate levels.

If serum phosphate is above 7.0 mg/dL, consider adding an oral phosphate binder until serum phosphate level returns to <7.0 mg/dL. Withhold, dose reduce, or permanently discontinue BALVERSA based on duration and severity of hyperphosphatemia according to Table 2 *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.3 Embryo-Fetal Toxicity

Based on the mechanism of action and findings in animal reproduction studies, BALVERSA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In an embryo-fetal toxicity study, oral administration of erdafitinib to pregnant rats during the period of organogenesis caused malformations and embryo-fetal death at maternal exposures that were less than the human exposures at the maximum human recommended dose based on area under the curve (AUC). Advise pregnant women of the potential risk to the fetus. Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BALVERSA and for one month after the last dose. Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BALVERSA and for one month after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3) and Clinical Pharmacology (12.1)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are also described elsewhere in the labeling:

- Ocular Disorders *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Hyperphosphatemia *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The pooled safety population described in the WARNINGS AND PRECAUTIONS reflects exposure to BALVERSA as a single agent at the recommended dose (8 to 9 mg orally daily) in 479 patients with advanced urothelial cancer and *FGFR* alterations in 42756493BLC3001 (NCT03390504),

42756493BLC2001 (NCT02365597), 42756493BLC2002 (NCT 03473743), and 42756493EDI1001 (NCT01703481). Among 479 patients who received BALVERSA, the median duration of treatment was 4.8 months (range: 0.1 to 43 months). In this pooled safety population, the most common (>20%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were increased phosphate, nail disorders, stomatitis, diarrhea, increased creatinine, increased alkaline phosphatase, increased alanine aminotransferase, decreased hemoglobin, decreased sodium, increased aspartate aminotransferase, fatigue, dry mouth, dry skin, decreased phosphate, decreased appetite, dysgeusia, constipation, increased calcium, dry eye, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, increased potassium, alopecia, and central serous retinopathy.

BLC3001

The safety of BALVERSA was evaluated in Cohort 1 of the BLC3001 study that included patients with locally advanced unresectable or metastatic urothelial carcinoma which had susceptible *FGFR3* genetic alterations and were previously treated with a PD-1 or PD-L1 inhibitor *[see Clinical Studies (14.1)]*. Patients received either BALVERSA (8 mg orally once daily with individualized up-titration to 9 mg) (n=135) or chemotherapy (docetaxel 75 mg/m^2 once every 3 weeks or vinflunine 320 mg/m^2 once every 3 weeks) (n=112). Among patients who received BALVERSA, median duration of treatment was 4.8 months (range: 0.2 to 38 months).

Serious adverse reactions occurred in 41% of patients who received BALVERSA. Serious reactions in >2% of patients included urinary tract infection (4.4%), hematuria (3.7%), hyponatremia (2.2%), and acute kidney injury (2.2%). Fatal adverse reactions occurred in 4.4% of patients who received BALVERSA, including sudden death (1.5%), pneumonia (1.5%), renal failure (0.7%), and cardiorespiratory arrest (0.7%).

Permanent discontinuation of BALVERSA due to an adverse reaction occurred in 14% of patients. Adverse reactions which resulted in permanent discontinuation of BALVERSA in >2% of patients included nail disorders (3%) and eye disorders (2.2%).

Dosage interruptions of BALVERSA due to an adverse reaction occurred in 72% of patients. Adverse reactions which required dosage interruption in >4% of patients included nail disorders (22%), stomatitis (19%), eye disorders (16%), palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (15%), diarrhea (10%), hyperphosphatemia (7%), increased aspartate aminotransferase (6%), and increased alanine aminotransferase (5%).

Dose reductions of BALVERSA due to an adverse reaction occurred in 69% of patients. Adverse reactions which required dose reductions in >4% of patients included nail disorders (27%), stomatitis (19%), eye disorders (17%), palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (12%), diarrhea (7%), dry mouth (4.4%), and hyperphosphatemia (4.4%).

Table 3 presents adverse reactions reported in ≥15% of patients treated with BALVERSA at 8 or 9 mg once daily versus chemotherapy.

Table 3: Adverse Reactions Reported in ≥15% of Patients Who Received BALVERSA Versus Chemotherapy (Study BLC3001)

Adverse Reaction	BALVERSA (N=135)		Chemotherapy (N=112)	
	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Nail disorders[a]	70	12	5	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	30	10	0.9	0
Dry skin[a]	27	1.5	6	0
Alopecia	25	0.7	24	0
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea[a]	63	3	17	2.7
Stomatitis[a]	56	10	18	1.8
Dry Mouth	39	0	3.6	0
Constipation	27	0	28	1.8
Nervous system disorders				
Dysgeusia[a]	30	0.7	7	0
General disorders				
Fatigue[a]	29	1.5	42	7
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	27	3	21	2.7
Eye disorders				
Dry eye[a]	25	0.7	3.6	0
Central serous retinopathy[a]	18	2.2	0	0
Investigations				
Decreased weight	22	2	2.7	0

[a] Includes multiple terms

Clinically relevant adverse reactions in <15% of patients who received BALVERSA included nausea (15%), pyrexia (15%), epistaxis (13%), vomiting (10%), and arthralgia (10%).

Table 4 presents laboratory abnormalities reported in ≥15% of patients treated with BALVERSA at 8 or 9 mg once daily versus chemotherapy.

Table 4: Selected Laboratory Abnormalities Reported in ≥15% of Patients Who Received BALVERSA Versus Chemotherapy; Cohort 1 Safety Analysis Set (Study BLC3001)

Laboratory Abnormality	BALVERSA (N=135[1])		Chemotherapy (N=112[2])	
	All Grades[3] (%)	Grade 3-4[3] (%)	All Grades[3] (%)	Grade 3-4[3] (%)
Chemistry				
Increased phosphate	76	5	0	0
Increased alkaline phosphatase	54	4.7	29	1
Increased alanine aminotransferase	46	3.8	15	1
Increased aspartate aminotransferase	44	3.1	13	0
Decreased sodium	44	16	25	6
Increased creatinine	43	1.5	17	0
Decreased phosphate	34	8	25	3.6
Increased calcium	27	8	9	0
Increased potassium	24	0	21	0

Hematology				
Decreased hemoglobin	50	12	57	12
Decreased platelet count	17	1.5	18	1
Decreased neutrophil count	16	0.8	40	26

[1] The denominator used to calculate the rate varied from 52 to 131 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

[2] The denominator used to calculate the rate varied from 11 to 102 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

[3] Severity graded per NCI CTCAE v4.03.

BLC2001

The safety of BALVERSA was evaluated in the BLC2001 study that included 87 patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma which had susceptible *FGFR3* and other *FGFR* alterations, and which progressed during or following at least one line of prior chemotherapy including within 12 months of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy *[see Clinical Studies (14.1)]*. Patients were treated with BALVERSA at 8 mg orally once daily; with a dose increase to 9 mg in patients with phosphate levels <5.5 mg/dL on Day 14 of Cycle 1. Median duration of treatment was 5.3 months (range: 0 to 17 months).

Serious adverse reactions occurred in 41% of patients. The most frequent (>3%) serious adverse reactions were central serous retinopathy (4.6%), urinary tract infection (3.4%), and general physical health deterioration (3.4%).

Fatal adverse reactions occurred in 8% of patients, including acute myocardial infarction (1.1%).

Permanent discontinuation of BALVERSA due to an adverse reaction occurred in 21% of patients. The most frequent (≥ 2%) reasons for permanent discontinuation included central serous retinopathy (4.6%), general physical health deterioration (3.4%), palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (2.3%), acute kidney injury (2.3%), and fatigue (2.3%).

Dosage interruptions of BALVERSA occurred in 68% of patients. The most frequent (≥ 5%) adverse reactions requiring dosage interruption included hyperphosphatemia (24%), stomatitis (17%), nail disorders (16%), central serous retinopathy (9%), palmar-plantar erythro-dysesthesia syndrome (8%), and fatigue (8%).

Dose reductions of BALVERSA occurred in 53% of patients. The most frequent (≥ 5%) adverse reactions for dose reductions included nail disorders (21%), stomatitis (15%), central serous retinopathy (14%), hyperphosphatemia (7%), palmar-plantar erythro-dysesthesia syndrome (7%), fatigue (6%), and blurred vision (6%).

Table 5 presents adverse reactions reported in ≥15% of patients treated with BALVERSA at 8 mg or 9 mg once daily.

Table 5: Adverse Reactions Reported in ≥15% of Patients (Study BLC2001)

Adverse Reaction	BALVERSA 8 mg daily (N=87)	
	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
Gastrointestinal disorders		
Stomatitis[a]	62	11
Diarrhea[a]	48	4.6
Dry mouth	45	0
Constipation	28	1.1
Nausea	21	1.1
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Nail disorders[a]	62	14
Dry skin[a]	37	0
Alopecia	26	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	26	6
General disorders and admin. site conditions		
Fatigue[a, b]	54	8
Decreased weight	16	0
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	38	0.0
Nervous system disorders		
Dysgeusia[a]	38	1.1
Eye disorders		
Dry eye[a]	29	1.1
Central serous retinopathy[a]	28	4.6
Blurred vision	17	0
Infections and Infestations		
Urinary tract infection	17	6

[a] Includes multiple terms
[b] Includes fatal adverse reactions (n=2)

Clinically relevant adverse reactions in <15% of patients who received BALVERSA included pyrexia (14%), extremity pain (13%), vomiting (13%), and peripheral edema (10%).

Table 6 presents laboratory abnormalities reported in ≥15% of patients treated with BALVERSA at 8 mg or 9 mg once daily.

Table 6: Selected Laboratory Abnormalities Reported in ≥ 15% of Patients

Laboratory Abnormality	BALVERSA 8 mg daily (N=87[1])	
	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
Chemistry		
Increased phosphate	76	1.2
Increased creatinine	52	4.7
Increased alanine aminotransferase	41	1.2
Increased alkaline phosphatase	41	1.2
Decreased sodium	40	16
Decreased magnesium	31	1.2
Increased aspartate aminotransferase	30	0

Decreased phosphate	24	9
Increased calcium	22	3.5
Hematology		
Decreased hemoglobin	35	3.5
Decreased platelets	19	1.2
Decreased leukocytes	17	0

[1] The denominator used to calculate the rate varied from 83 to 86 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on BALVERSA

Table 7 summarizes drug interactions that affect the exposure of BALVERSA or serum phosphate level and their clinical management.

Table 7: Drug Interactions that Affect BALVERSA

Moderate CYP2C9 or Strong CYP3A4 Inhibitors	
Clinical Impact	• Co-administration of BALVERSA with moderate CYP2C9 or strong CYP3A4 inhibitors increased erdafitinib plasma concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. • Increased erdafitinib plasma concentrations may lead to increased drug-related toxicity *[see Warnings and Precautions (5)]*.
Clinical Management	• Consider alternative therapies that are not moderate CYP2C9 or strong CYP3A4 inhibitors during treatment with BALVERSA. • If co-administration of a moderate CYP2C9 or strong CYP3A4 inhibitor is unavoidable, monitor closely for adverse reactions and consider dose modifications accordingly *[see Dosage and Administration (2.3)]*. If the moderate CYP2C9 or strong CYP3A4 inhibitor is discontinued, resume the BALVERSA dose before dose modifications in the absence of drug-related toxicity.
Strong CYP3A4 Inducers	
Clinical Impact	• Co-administration of BALVERSA with strong CYP3A4 inducers decreased erdafitinib plasma concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. • Decreased erdafitinib plasma concentrations may lead to decreased activity.
Clinical Management	• Avoid co-administration of strong CYP3A4 inducers with BALVERSA.
Moderate CYP3A4 Inducers	
Clinical Impact	• Co-administration of BALVERSA with moderate CYP3A4 inducers may decrease erdafitinib plasma concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. • Decreased erdafitinib plasma concentrations may lead to decreased activity.
Clinical Management	• If a moderate CYP3A4 inducer must be co-administered at the start of BALVERSA treatment, administer BALVERSA at a dose of 9 mg daily. • When a moderate CYP3A4 inducer is discontinued, continue BALVERSA at the same dose, in the absence of drug-related toxicity.
Serum Phosphate Level-Altering Agents	
Clinical Impact	• Co-administration of BALVERSA with other serum phosphate level-altering agents may increase or decrease serum phosphate levels *[see Pharmacodynamics (12.2)]*. • Changes in serum phosphate levels due to serum phosphate level-altering agents (other than erdafitinib) may interfere with serum phosphate levels needed for the determination of initial dose increased based on serum phosphate levels *[see Dosage and Administration (2.3)]*.
Clinical Management	• Avoid co-administration of serum phosphate level-altering agents with BALVERSA before initial dose increase period based on serum phosphate levels (Days 14 to 21) *[see*

	Dosage and Administration (2.3)].

7.2 Effect of BALVERSA on Other Drugs

Table 8 summarizes the effect of BALVERSA on other drugs and their clinical management.

Table 8: BALVERSA Drug Interactions that Affect Other Drugs

P-glycoprotein (P-gp) Substrates	
Clinical Impact	• Co-administration of BALVERSA with P-gp substrates may increase the plasma concentrations of P-gp substrates *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. • Increased plasma concentrations of P-gp substrates may lead to increased toxicity of the P-gp substrates.
Clinical Management	• If co-administration of BALVERSA with P-gp substrates is unavoidable, separate BALVERSA administration by at least 6 hours before or after administration of P-gp substrates with narrow therapeutic index.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on the mechanism of action and findings in animal reproduction studies, BALVERSA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no available data on BALVERSA use in pregnant women to inform a drug-associated risk. Oral administration of erdafitinib to pregnant rats during organogenesis caused malformations and embryo-fetal death at maternal exposures that were less than the human exposures at the maximum recommended human dose based on AUC (see *Data*). Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to the fetus.

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

Data

Animal Data

In an embryo-fetal toxicity study, erdafitinib was orally administered to pregnant rats during the period of organogenesis. Doses ≥4 mg/kg/day (at total maternal exposures <0.1% of total human exposures at the maximum recommended human dose based on AUC) produced embryo-fetal death, major blood vessel malformations and other vascular anomalies, limb malformations (ectrodactyly, absent or misshapen long bones), an increased incidence of skeletal anomalies in multiple bones (vertebrae, sternebrae, ribs), and decreased fetal weight.

8.2 Lactation

Risk Summary

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

BALVERSA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

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

Contraception

Females

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

Males

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

Infertility

Females

Based on findings from animal studies, BALVERSA may impair fertility in females of reproductive potential *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use

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

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

8.5 Geriatric Use

Of the 479 patients treated with BALVERSA in clinical studies, 40% of patients were less than 65 years old, 40% of patients were 65 years to 74 years old, and 20% were 75 years old and over.

Patients 65 years of age and older treated with BALVERSA experienced a higher incidence of adverse reactions requiring treatment discontinuation than younger patients. In clinical trials, the incidence of treatment discontinuations of BALVERSA due to adverse reactions was 10% in patients younger than 65 years, 20% in patients ages 65-74 years, and 35% in patients 75 years or older.

No overall difference in efficacy was observed between these patients and younger patients *[see Clinical Studies (14.1)]*.

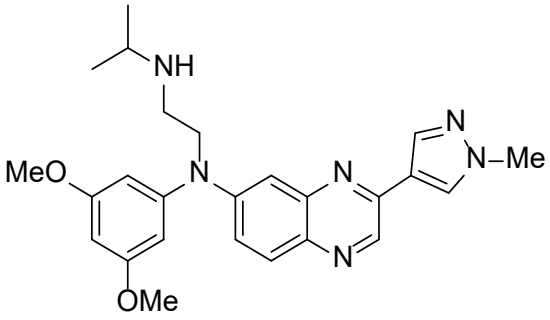
8.6 CYP2C9 Poor Metabolizers

*CYP2C9*3/*3 Genotype:* Erdafitinib plasma concentrations are predicted to be higher in patients with the CYP2C9*3/*3 genotype. Monitor for increased adverse reactions in patients who are known or suspected to have CYP2C9*3/*3 genotype *[see Pharmacogenomics (12.5)]*.

11 DESCRIPTION

Erdafitinib, the active ingredient in BALVERSA, is a kinase inhibitor. The chemical name is N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]ethane-1,2-diamine. Erdafitinib is a yellow powder. It is practically insoluble, or insoluble to freely soluble in organic solvents, and slightly soluble to practically insoluble, or insoluble in aqueous media over a wide range of pH values. The molecular formula is $C_{25}H_{30}N_6O_2$ and molecular weight is 446.56.

Chemical structure of erdafitinib is as follows:



BALVERSA® (erdafitinib) tablets are supplied as 3 mg, 4 mg or 5 mg film-coated tablets for oral administration and contains the following inactive ingredients:

Tablet Core: Croscarmellose sodium, Magnesium stearate (from vegetable source), Mannitol, Meglumine, and Microcrystalline Cellulose.

Film Coating: (Opadry amb II): Glycerol monocaprylocaprate Type I, Polyvinyl alcohol-partially hydrolyzed, Sodium lauryl sulfate, Talc, Titanium dioxide, Iron oxide yellow, Iron oxide red (for the orange and brown tablets only), Ferrosoferric oxide/iron oxide black (for the brown tablets only).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Erdafitinib is a kinase inhibitor that binds to and inhibits enzymatic activity of FGFR1, FGFR2, FGFR3 and FGFR4 based on *in vitro* data. Erdafitinib inhibited FGFR phosphorylation and signaling and decreased cell viability in cell lines expressing *FGFR* genetic alterations, including point mutations, amplifications, and fusions. Erdafitinib demonstrated antitumor activity in FGFR-expressing cell lines and xenograft models derived from tumor types, including bladder cancer.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

Based on evaluation of QTc interval in an open-label, dose escalation and dose expansion study in 187 patients with cancer, erdafitinib had no large effect (i.e., > 20 ms) on the QTc interval.

Serum Phosphate

FGFR inhibition by BALVERSA increases serum phosphate level *[see Dosage and Administration (2.3) and Drug Interactions (7.1)]*.

12.3 Pharmacokinetics

Following administration of BALVERSA 8 mg once daily, the mean (coefficient of variation [CV%]) erdafitinib steady-state maximum plasma concentration (C_{max}), area under the curve (AUC_{tau}), and minimum plasma concentration (C_{min}) were 1,399 ng/mL (51%), 29,268 ng·h/mL (60%), and 936 ng/mL (65%), respectively.

Following single and repeat once daily dosing of BALVERSA, erdafitinib exposure (C_{max} and AUC) increased proportionally across the dose range of 0.5 to 12 mg (0.06 to 1.3 times the maximum approved recommended dose). Steady state was achieved after 2 weeks with once daily dosing with a mean accumulation ratio of 4-fold.

Absorption

Median time to achieve peak plasma concentration (t_{max}) was 2.5 hours (range: 2 to 6 hours).

Effect of Food

No clinically meaningful differences in erdafitinib exposure was observed following administration of BALVERSA with a high-fat and high-calorie meal (800 calories to 1,000 calories with approximately 50% of total caloric content of the meal from fat).

Distribution

The mean apparent volume of distribution of erdafitinib was 29 L.

Erdafitinib protein binding was 99.7% in patients, primarily to alpha-1-acid glycoprotein.

Elimination

The mean total apparent clearance (CL/F) of erdafitinib was 0.362 L/h.

The mean effective half-life of erdafitinib was 59 hours.

Metabolism

Erdafitinib is primarily metabolized by CYP2C9 and CYP3A4. The contribution of CYP2C9 and CYP3A4 in the total clearance of erdafitinib is estimated to be 39% and 20%, respectively. Unchanged erdafitinib was the major drug-related moiety in plasma, there were no circulating metabolites.

Excretion

Following a single oral dose of radiolabeled erdafitinib, approximately 69% of the dose was recovered in feces (19% as unchanged) and 19% in urine (13% as unchanged).

Specific Populations

No clinically meaningful effects on erdafitinib exposure were observed based on age (21-92 years), sex, race (White, Hispanic or Asian), body weight (36-166 kg), mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment, or mild to moderate renal impairment (eGFR 30 to 89 mL/min/1.73 m^2). Limited data are available in patients with severe (Child-Pugh C) hepatic impairment and in patients with severe renal impairment. The pharmacokinetics of erdafitinib in patients with renal impairment requiring dialysis is unknown.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

Effect of Other Drugs on Erdafitinib

Moderate CYP2C9 Inhibitors

Erdafitinib mean ratios for C_{max} and AUC_{inf} were 121% and 148%, respectively, when BALVERSA was co-administered with fluconazole, a moderate CYP2C9 and CYP3A4 inhibitor, relative to BALVERSA administered alone.

Strong CYP3A4 Inhibitors

Erdafitinib mean ratios for C_{max} and AUC_{inf} were 105% and 134%, respectively, when BALVERSA was co-administered with itraconazole (a strong CYP3A4 inhibitor and P-gp inhibitor) relative to BALVERSA alone.

CYP3A4/2C9 Inducers

Erdafitinib mean ratios for C_{max} and AUC_{inf} were 78% and 45%, respectively, when BALVERSA was co-administered with carbamazepine (a strong CYP3A4 and weak CYP2C9 inducer) relative to BALVERSA alone.

Effect of Erdafitinib on Other Drugs

CYP3A4 Substrates:

No clinically meaningful effect on the exposure of midazolam (a CYP3A4 substrate) was observed following coadministration with BALVERSA.

OCT2 Substrates:

No clinically meaningful effect on the exposure of metformin (an OCT2 substrate) was observed following coadministration with BALVERSA.

In Vitro Studies

CYP Substrates

Erdafitinib is a time dependent inhibitor and inducer of CYP3A4. Erdafitinib is not an inhibitor of other major CYP isozymes at clinically relevant concentrations.

Transporters

Erdafitinib is a substrate and inhibitor of P-gp. P-gp inhibitors are not expected to affect erdafitinib exposure to a clinically relevant extent. Erdafitinib is an inhibitor of OCT2.

Erdafitinib does not inhibit BCRP, OATP1B, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, MATE-1, or MATE-2K at clinically relevant concentrations.

Acid-Lowering Agents

Erdafitinib has adequate solubility across the pH range of 1 to 7.4. Acid-lowering agents (including antacids, H_2-antagonistsand proton pump inhibitors) are not expected to affect the bioavailability of erdafitinib.

12.5 Pharmacogenomics

CYP2C9 activity is reduced in individuals with genetic variants, such as the CYP2C9*2 and CYP2C9*3 polymorphisms. Erdafitinib exposure was similar in subjects with CYP2C9*1/*2 and *1/*3 genotypes relative to subjects with CYP2C9*1/*1 genotype (wild type). No data are available in subjects characterized by other genotypes (e.g., *2/*2, *2/*3, *3/*3). Simulation suggested no clinically meaningful differences in erdafitinib exposure in subjects with CYP2C9*2/*2 and *2/*3 genotypes. The exposure of erdafitinib is predicted to be 50% higher in subjects with the CYP2C9*3/*3 genotype, estimated to be present in 0.4% to 3% of the population among various ethnic groups.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with erdafitinib.

Erdafitinib was not mutagenic in a bacterial reverse mutation (Ames) assay and was not clastogenic in an *in vitro* micronucleus or an *in vivo* rat bone marrow micronucleus assay.

Fertility studies in animals have not been conducted with erdafitinib. In the 3-month repeat-dose toxicity study, erdafitinib showed effects on female reproductive organs (necrosis of the ovarian corpora lutea) in rats at an exposure less than the human exposure (AUC) at maximum recommended human dose.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Urothelial Carcinoma with Susceptible *FGFR3* Genetic Alterations

The efficacy of BALVERSA was evaluated in Study BLC3001 (NCT03390504) Cohort 1, a randomized, open-label, multicenter study in which 266 patients with advanced urothelial cancer harboring selected *FGFR3* alterations were randomized 1:1 to receive BALVERSA (8 mg with titration up to 9 mg) versus chemotherapy (docetaxel 75 mg/m^2 once every 3 weeks or vinflunine 320 mg/m^2 once every 3 weeks) until unacceptable toxicity or progression. Randomization was stratified by region (North America vs. Europe vs. rest of world), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (0 or 1 vs. 2) and visceral or bone metastases (yes vs. no). All patients needed to have had disease progression after 1 or 2 prior treatments, at least 1 of which included a PD-1 or PD-L1 inhibitor. *FGFR3* genetic alterations were identified from tumor tissue in a central laboratory by the QIAGEN *therascreen*® *FGFR* RGQ RT-Polymerase Chain Reaction (PCR) kit in 75% of patients while the remainder (25%) were identified by local next generation sequencing (NGS) assays.

The major efficacy outcome measures were overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and objective response rate (ORR) assessed by investigator using RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Version 1.1.

The median age was 67 years (range: 32 to 86 years) and 71% were male; 54% were White, 29% Asian, 0.4% Black, 0.4% multiple races, 16% not reported; 2% were Hispanic/Latino; and baseline ECOG performance status was 0 (43%), 1 (48%), or 2 (9%). Eighty-one percent of patients had *FGFR3* mutations, 17% had fusions, and 2% had both mutations and fusions. Ninety-five percent of patients had pure transitional cell carcinoma (TCC) and 5% had TCC with other histologic variants. The primary tumor location was the upper tract for 33% of subjects and lower tract for 67%; 74% of patients had visceral or bone metastases. Eighty-eight percent of patients received platinum-containing chemotherapy previously. PD-1 or PD-L1 inhibitor therapy was received only in the neoadjuvant or adjuvant setting in 7% of patients.

Statistically significant improvements in OS, PFS, and ORR were demonstrated for BALVERSA compared with chemotherapy.

Table 9 and Figures 1 and 2 summarize the efficacy results for BLC3001 Cohort 1.

Table 9: Efficacy Results for Study BLC3001 Cohort 1

	BALVERSA N=136	**Chemotherapy N=130**
Overall Survival (OS)		
Number of events (%)	77 (56.6%)	78 (60.0%)
Median[a], months (95% CI)	12.1 (10.3, 16.4)	7.8 (6.5, 11.1)
Hazard ratio[b] (95% CI)	0.64 (0.47, 0.88)	
p-value[c]	0.0050	
Progression-free survival (PFS)		
Number of events (%)	101 (74.3%)	90 (69.2%)
Median[a], months (95% CI)	5.6 (4.4, 5.7)	2.7 (1.8, 3.7)

Hazard ratio[b] (95% CI)	0.58 (0.44, 0.78)	
p-value[c]	0.0002	
Objective response rate (ORR)		
ORR (95% CI)	35.3% (27.3, 43.9)	8.5% (4.3, 14.6)
p-value[d]	<0.001	
Complete response, CR (%)	5.1%	0.8%
Partial response, PR (%)	30.1%	7.7%

All p-values reported are 2-sided and compared with 0.019 of the allocated alpha for the interim analysis.

[a] Based on Kaplan-Meier estimates

[b] Based on an unstratified Cox proportional hazard model

[c] Based on an unstratified log-rank test

[d] p-value is estimated using Cochran-Haenszel (CMH) test with ECOG performance status (0 or 1 vs 2) as a stratification factor.

ORR = confirmed objective response (CR + PR)

CI = Confidence Interval

Figure 1: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival (Study BLC3001 Cohort 1)

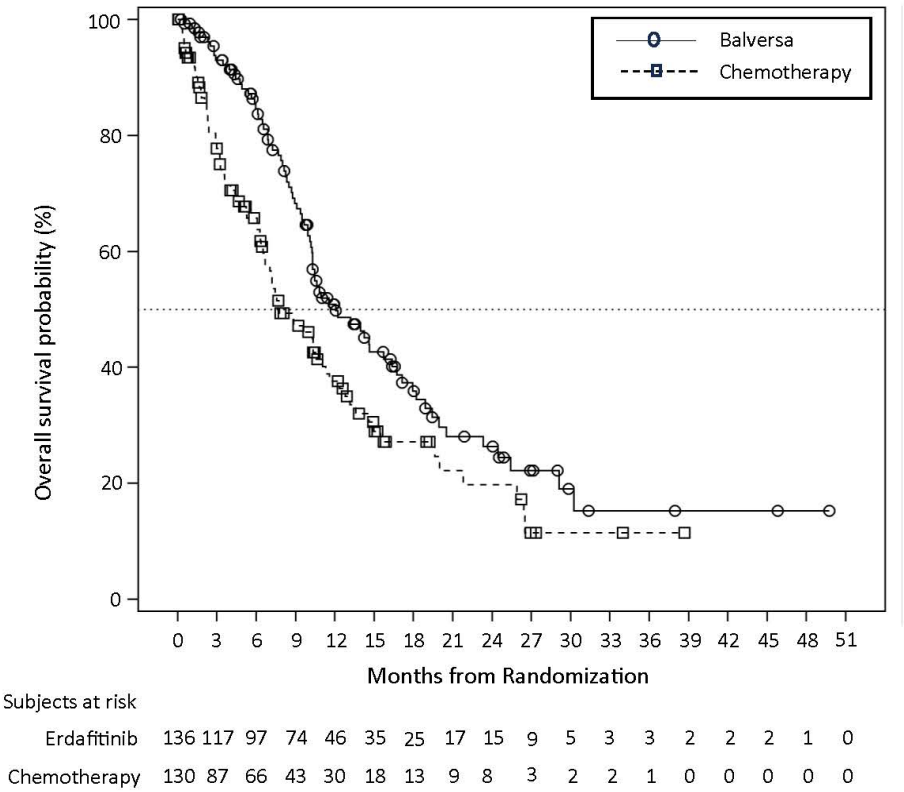
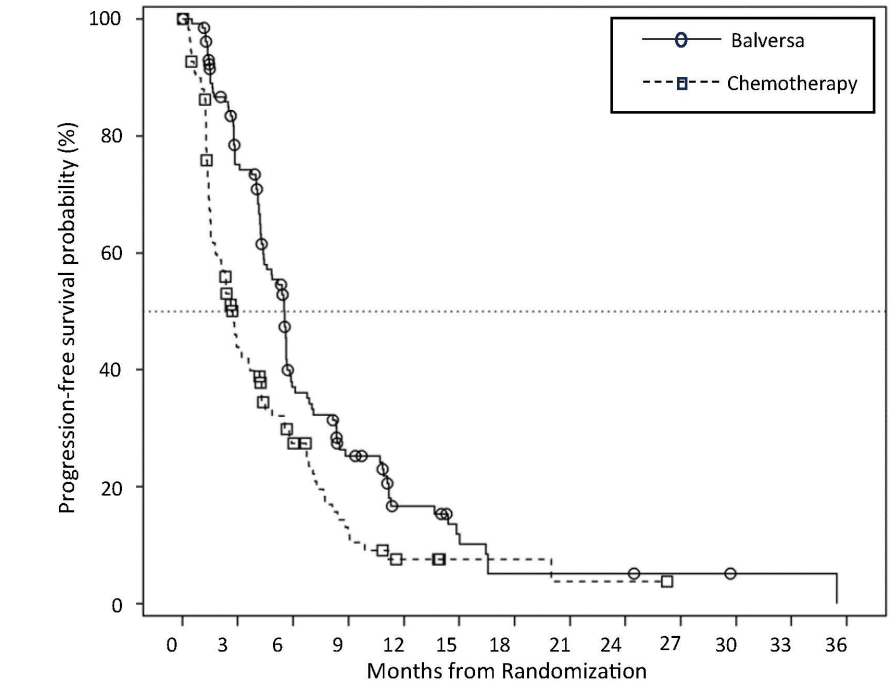


Figure 2: Kaplan-Meier Plot of Progression-free Survival (Study BLC3001 Cohort 1)



Study BLC3001 Cohort 2

Study BLC3001 (NCT03390504) Cohort 2 was a multicenter, open-label, randomized study in 351 patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma with selected *FGFR3* alterations who received 1 prior line of systemic therapy and no prior PD-1 or PD-L1 inhibitor. Patients were randomized 1:1 to receive BALVERSA (8 mg with titration up to 9 mg) or pembrolizumab 200 mg every 3 weeks. The study did not meet its major efficacy outcome measure for superiority of OS at the pre-specified final analysis. The OS hazard ratio (HR) was 1.18 (95% CI: 0.92, 1.51; p=0.18), median 10.9 (95% CI: 9.2, 12.6) months for BALVERSA versus 11.1 (95% CI: 9.7, 13.6) months for pembrolizumab *[see Indications and Usage (1)]*.

Study BLC2001

Study BLC2001 (NCT02365597) was a multicenter, open-label, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of BALVERSA in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). *FGFR* mutation status for screening and enrollment of patients was determined by a clinical trial assay (CTA). The efficacy population consists of a cohort of eighty-seven patients who were enrolled in this study with disease that had progressed on or after at least one prior chemotherapy and that had at least 1 of the following genetic alterations: *FGFR3* gene mutations (*R248C*, *S249C*, *G370C*, *Y373C*) or *FGFR* gene fusions (*FGFR3-TACC3*, *FGFR3-BAIAP2L1*, *FGFR2-BICC1*, *FGFR2-CASP7*), as

determined by the CTA performed at a central laboratory. Tumor samples from 69 patients were tested retrospectively by the QIAGEN *therascreen*® *FGFR* RGQ RT-PCR Kit, which is the FDA-approved test for selection of patients with mUC for BALVERSA.

Patients received a starting dose of BALVERSA at 8 mg once daily with a dose increase to 9 mg once daily in patients whose serum phosphate levels were below the target of 5.5 mg/dL between days 14 and 17; a dose increase occurred in 41% of patients. BALVERSA was administered until disease progression or unacceptable toxicity. The major efficacy outcome measures were ORR and duration of response (DoR), as determined by blinded independent review committee (BIRC) according to RECIST v1.1.

The median age was 67 years (range: 36 to 87 years), 79% were male, and 74% were Caucasian. Most patients (92%) had a baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1. Sixty-six percent of patients had visceral metastases. Eighty-four (97%) patients received at least one of cisplatin or carboplatin previously. Fifty-six percent of patients only received prior cisplatin-based regimens, 29% received only prior carboplatin-based regimens, and 10% received both cisplatin and carboplatin-based regimens. Three (3%) patients had disease progression following prior platinum-containing neoadjuvant or adjuvant therapy only. Twenty-four percent of patients had been treated with prior anti PD-L1/PD-1 therapy.

Efficacy results are summarized in Table 10 and Table 11. ORR was 32.2%. Responders included patients who had previously not responded to anti PD-L1/PD-1 therapy.

Table 10: Efficacy Results

Endpoint	BIRC[a] Assessment N=87
ORR (95% CI)	32.2% (22.4, 42.0)
Complete response (CR)	2.3%
Partial response (PR)	29.9%
Median DoR in months (95% CI)	5.4 (4.2, 6.9)

[a] BIRC: Blinded Independent Review Committee
ORR = CR + PR
CI = Confidence Interval

Table 11: Efficacy Results by *FGFR* Genetic Alteration

	BIRC[a] Assessment
FGFR3 Point Mutation	N=64
ORR (95% CI)	40.6% (28.6, 52.7)
FGFR3 Fusion [b, c]	N=18
ORR (95% CI)	11.1% (0, 25.6)
FGFR2 Fusion [c]	N=6
ORR	0

[a] BIRC: Blinded Independent Review Committee
[b] Both responders had FGFR3-TACC3_V1 fusion
[c] One patient with a FGFR2-CASP7/FGFR3-TACC3_V3 fusion is reported in both FGFR2 fusion and FGFR3 fusion above
ORR = CR + PR
CI = Confidence Interval

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

BALVERSA® (erdafitinib) tablets are available in the strengths and packages listed below:

- 3 mg tablets: Yellow, round biconvex, film-coated, debossed with "3" on one side and "EF" on the other side.
  - Bottle of 56-tablets with child resistant closure (NDC 59676-030-56).
  - Bottle of 84-tablets with child resistant closure (NDC 59676-030-84).
- 4 mg tablets: Orange, round biconvex, film-coated, debossed with "4" on one side and "EF" on the other side.
  - Bottle of 28-tablets with child resistant closure (NDC 59676-040-28).
  - Bottle of 56-tablets with child resistant closure (NDC 59676-040-56).
- 5 mg tablets: Brown, round biconvex, film-coated, debossed with "5" on one side and "EF" on the other side.
  - Bottle of 28-tablets with child resistant closure (NDC 59676-050-28).

Store at 20 °C to 25 °C (68 °F to 77 °F); excursions permitted between 15 °C to 30 °C (59 °F to 86 °F) *[see USP Controlled Room Temperature]*.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

FGFR Genetic Alterations

Advise patients that evidence of a susceptible *FGFR3* mutation or gene fusion within the tumor specimen is necessary to identify patients for whom treatment is indicated *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Ocular Disorders

Advise patients to contact their healthcare provider if they experience any visual changes *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. In order to prevent or treat dry eyes, advise patients to use artificial tear substitutes, hydrating or lubricating eye gels or ointments frequently, at least every 2 hours during waking hours *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Skin, Mucous or Nail Disorders

Advise patients to contact their healthcare provider if they experience progressive or intolerable skin, mucous or nail disorders *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Hyperphosphatemia and Soft Tissue Mineralization

Inform patients that BALVERSA may cause hyperphosphatemia and soft tissue mineralization. Advise patients to immediately inform their healthcare provider of painful skin lesions or any symptoms related

to acute change in phosphate levels such as muscle cramps, numbness, or tingling around the mouth *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Advise patients that their healthcare provider will assess their serum phosphate level between 14 and 21 days of initiating treatment and will adjust the dose if needed *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Advise patients to restrict phosphate intake to 600-800 mg daily. During this initial phosphate-assessment period, advise patients to avoid concomitant use with agents that can alter serum phosphate levels. Advise patients that, after the initial phosphate assessment period, monthly phosphate level monitoring for hyperphosphatemia should be performed during treatment with BALVERSA *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Drug Interactions

Advise patients to inform their healthcare providers of all concomitant medications, including prescription medicines, over-the-counter drugs, and herbal products *[see Drug Interactions (7.1, 7.2)]*.

Dosing Instructions

Instruct patients to swallow the tablets whole once daily with or without food. If vomiting occurs any time after taking BALVERSA, advise patients to take the next dose the next day *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Missed Dose

If a dose is missed, advise patients to take the missed dose as soon as possible. Resume the regular daily dose schedule for BALVERSA the next day. Extra tablets should not be taken to make up for the missed dose *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to the fetus. Advise females to inform their healthcare providers of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.1)]*.
Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for one month after the last dose of BALVERSA. Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for one month after the last dose of BALVERSA *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation

Advise females not to breastfeed during treatment with BALVERSA and for one month after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Infertility

Advise females of reproductive potential that BALVERSA may impair fertility *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Product of Switzerland

Manufactured for:
Janssen Products, LP
Horsham, PA 19044, USA

Under license from Astex Therapeutics Limited.

For patent information: www.janssenpatents.com

©2019 Janssen Pharmaceutical Companies

PATIENT INFORMATION
BALVERSA® (bal-VER-sah)
(erdafitinib) tablets

What is BALVERSA?

BALVERSA is a prescription medicine used to treat adults with bladder cancer (urothelial cancer) that has spread or cannot be removed by surgery:

- which has a certain type of abnormal FGFR gene, **and**
- who have tried at least one other medicine by mouth or injection (systemic therapy) that did not work or is no longer working.

Your healthcare provider will test your cancer for certain types of abnormal FGFR genes and make sure that BALVERSA is right for you.

BALVERSA is not recommended for the treatment of people who are eligible for and have not received prior PD-1 or PD-L1 inhibitor therapy.

It is not known if BALVERSA is safe and effective in children.

Before taking BALVERSA tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have vision or eye problems.
- are pregnant or plan to become pregnant. BALVERSA can harm your unborn baby. You should not become pregnant during treatment with BALVERSA.

  Females who can become pregnant:
  - Your healthcare provider may do a pregnancy test before you start treatment with BALVERSA.
  - You should use effective birth control during treatment and for 1 month after the last dose of BALVERSA. Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you.
  - Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you may be pregnant.

  Males with female partners who can become pregnant:
  - You should use effective birth control when sexually active during treatment with BALVERSA and for 1 month after the last dose.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. Do not breastfeed during treatment and for 1 month after the last dose of BALVERSA.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How should I take BALVERSA?

- Take BALVERSA exactly as your healthcare provider tells you.
- Take BALVERSA 1 time each day.
- Swallow BALVERSA tablets whole with or without food.
- Your healthcare provider may change your dose of BALVERSA, temporarily stop or completely stop treatment if you get certain side effects.
- If you miss a dose of BALVERSA, take the missed dose as soon as possible on the same day. Take your regular dose of BALVERSA the next day. Do not take more BALVERSA than prescribed to make up for the missed dose.
- If you vomit after taking BALVERSA, do not take another BALVERSA tablet. Take your regular dose of BALVERSA the next day.

What are the possible side effects of BALVERSA?

BALVERSA may cause serious side effects, including:

- **Eye problems.** Eye problems are common with BALVERSA but can also be serious. Eye problems include dry or inflamed eyes, inflamed cornea (front part of the eye) and disorders of the retina, an internal part of the eye. Tell your healthcare provider right away if you develop blurred vision, loss of vision or other visual changes. You should use artificial tear substitutes, hydrating or lubricating eye gels or ointments at least every 2 hours during waking hours to help prevent dry eyes. During treatment with BALVERSA, your healthcare provider will send you to see an eye specialist.
- **High phosphate levels in the blood (hyperphosphatemia).** Hyperphosphatemia is common with BALVERSA but

can also be serious. High levels of phosphate in your blood may lead to build-up of minerals such as calcium in different tissues in your body. Your healthcare provider will check your blood phosphate level between 14 and 21 days after starting treatment with BALVERSA, and then monthly.

- Your healthcare provider may prescribe changes in your diet or phosphate lowering therapy, or change or stop treatment with BALVERSA if needed.
- Tell your healthcare provider right away if you develop painful skin lesions, any muscle cramps, or numbness or tingling around your mouth.

The most common side effects of BALVERSA include:

- nails separate from the bed or poor formation of the nail
- mouth sores
- diarrhea
- increased level of creatinine in the blood
- increased level of the enzyme alkaline phosphatase in the blood
- change in liver function
- decreased red blood cells (anemia)
- decreased salt (sodium) levels in the blood
- tiredness
- dry mouth
- dry skin
- decreased phosphate in the blood
- decreased appetite
- change in sense of taste
- constipation
- increased level of calcium in the blood
- dry eye
- redness, swelling, peeling or tenderness, mainly on the hands or feet (hand-foot syndrome)
- increased level of potassium in the blood
- hair loss
- fluid buildup behind the retina in your eye

Tell your healthcare provider right away if you develop any nail or skin problems including nails separating from the nail bed, nail pain, nail bleeding, breaking of the nails, color or texture changes in your nails, infected skin around the nail, an itchy skin rash, dry skin, or cracks in the skin.

BALVERSA may affect fertility in females who are able to become pregnant. Talk to your healthcare provider if this is a concern for you.

These are not all of the possible side effects of BALVERSA. Call your healthcare provider for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store BALVERSA?

- Store BALVERSA tablets at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

Keep BALVERSA and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of BALVERSA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in Patient Information leaflets. Do not use BALVERSA for a condition for which it was not prescribed. Do not give BALVERSA to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about BALVERSA that is written for healthcare professionals.

What are the ingredients in BALVERSA?

Active ingredient: erdafitinib

Inactive ingredients:

Tablet Core: Croscarmellose sodium, Magnesium stearate (from vegetable source), Mannitol, Meglumine, and Microcrystalline Cellulose.

Film Coating (Opadry amb II): Glycerol monocaprylocaprate Type I, Polyvinyl alcohol-partially hydrolyzed, Sodium lauryl sulfate, Talc, Titanium dioxide, Iron oxide yellow, Iron oxide red (for the orange and brown tablets only), Ferrosoferric oxide/iron oxide black (for the brown tablets only).

Manufactured for: Janssen Products, LP, Horsham, PA 19044, USA
For patent information: www.janssenpatents.com
© 2019 Janssen Pharmaceutical Companies
For more information call Janssen Products, LP at 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) or go to www.BALVERSA.com.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 01/2024

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Balversa 3 mg film-coated tablets
Balversa 4 mg film-coated tablets
Balversa 5 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Balversa 3 mg film-coated tablets
Each film-coated tablet contains 3 mg of erdafitinib.

Balversa 4 mg film-coated tablets
Each film-coated tablet contains 4 mg of erdafitinib.

Balversa 5 mg film-coated tablets
Each film-coated tablet contains 5 mg of erdafitinib.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

3 mg tablets
Yellow, round biconvex shaped film-coated tablet, 7.6 mm in diameter, debossed with “3” on one side; and “EF” on the other side.

4 mg tablets
Orange, round biconvex shaped film-coated tablet, 8.1 mm in diameter, debossed with “4” on one side; and “EF” on the other side.

5 mg tablets
Brown, round biconvex shaped film-coated tablet, 8.6 mm in diameter, debossed with “5” on one side; and “EF” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Balversa as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic urothelial carcinoma (UC), harbouring susceptible FGFR3 genetic alterations who have previously received at least one line of therapy containing a PD-1 or PD-L1 inhibitor in the unresectable or metastatic treatment setting (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Balversa should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer therapies.

Before taking Balversa, the physician must have confirmation of (a) susceptible FGFR3 gene alteration(s) (see section 5.1) assessed by a CE-marked *in vitro* diagnostic (IVD) medical device with the corresponding intended purpose. If a CE-marked IVD is not available, an alternative validated test should be used.

Posology
The recommended starting dose of Balversa is 8 mg orally once daily.
This dose should be maintained and serum phosphate level should be assessed between 14 and 21 days after initiating treatment. Up-titrate the dose to 9 mg once daily if the serum phosphate level is <9.0 mg/dL (<2.91 mmol/L), and there is no drug-related toxicity. If the phosphate level is 9.0 mg/dL or higher follow the relevant dose modifications in Table 2. After day 21 the serum phopshate level should not be used to guide up-titration decision.

If vomiting occurs any time after taking Balversa, the next dose should be taken the next day.

Duration of treatment
Treatment should continue until disease progression or unacceptable toxicity occurs.

Missed dose
If a dose of Balversa is missed, it can be taken as soon as possible. The regular daily dose schedule for Balversa should be resumed the next day. Extra tablets should not be taken to make up for the missed dose.

Dose reduction and management of adverse reactions
For recommended dose reduction schedule, see Tables 1 to 5.

Table 1: Balversa dose reduction schedule

Dose	**1st dose reduction**	**2nd dose reduction**	**3rd dose reduction**	**4th dose reduction**	**5th dose reduction**
9 mg → (e.g., three 3 mg tablets)	8 mg (e.g., two 4 mg tablets)	6 mg (two 3 mg tablets)	5 mg (one 5 mg tablet)	4 mg (one 4 mg tablet)	Stop
8 mg → (e.g., two 4 mg tablets)	6 mg (two 3 mg tablets)	5 mg (one 5 mg tablet)	4 mg (one 4 mg tablet)	Stop	

Hyperphosphataemia management
Hyperphosphataemia is an expected, transient pharmacodynamic effect of FGFR inhibitors (see sections 4.4, 4.8 and 5.1). Phosphate concentrations should be assessed prior to the first dose and then monitored monthly. For elevated phosphate concentrations in patients treated with Balversa dose modification guidelines in Table 2 should be followed. For persistently elevated phosphate concentrations, adding a non-calcium containing phosphate binder (e.g., sevelamer carbonate) should be considered as needed (see Table 2).

Table 2: Recommended dose modifications based on serum phosphate concentrations with the use of Balversa after up-titration

Serum phosphate concentration	**Balversa management**
For phosphate concentrations >5.5 mg/dL, restrict phosphate intake to 600-800 mg/day.	
<6.99 mg/dL (<2.24 mmol/L)	Continue Balversa at current dose.
7.00-8.99 mg/dL (2.25-2.90 mmol/L)	Continue Balversa treatment. Start phosphate binder with food until phosphate level is <7.00 mg/dL.

	A dose reduction should be implemented for a sustained serum phosphate level of ≥7.00 mg/dL for a period of 2 months or in the presence of additional adverse events or additional electrolyte disturbances linked to prolonged hyperphosphataemia.
9.00-10.00 mg/dL (>2.91-3.20 mmol/L)	Withhold Balversa treatment until serum phosphate level returns to <7.00 mg/dL (weekly testing recommended). Start phosphate binder with food until serum phosphate level returns to <7.00 mg/dL. Re-start treatment at the same dose level (see Table 1). A dose reduction should be implemented for sustained serum phosphate level of ≥9.00 mg/dL for a period of 1 month or in the presence of additional adverse events or additional electrolyte disturbances linked to prolonged hyperphosphataemia.
>10.00 mg/dL (>3.20 mmol/L)	Withhold Balversa treatment until serum phosphate level returns to <7.00 mg/dL (weekly testing recommended). Re-start treatment at the first reduced dose level (see Table 1). If serum phosphate level of ≥10.00 mg/dL is sustained for >2 weeks, Balversa should be discontinued permanently. Medical management of symptoms as clinically appropriate (see section 4.4).
Significant alteration from baseline renal function or Grade 3 hypocalcaemia due to hyperphosphataemia.	Balversa should be discontinued permanently. Medical management as clinically appropriate.

Eye disorder management
Treatment with Balversa should be discontinued or modified based on erdafitinib-related toxicity as described in Table 3.

Table 3: Guideline for management of eye disorders with use of Balversa

Severity grading	Balversa dose management
Grade 1 Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only, or abnormal Amsler grid test.	Refer for an ophthalmologic examination (OE). If an OE cannot be performed within 7 days, withhold Balversa until an OE can be performed. If no evidence of eye toxicity on OE, continue Balversa at same dose level. If diagnosis from OE is keratitis or retinal abnormality (e.g., CSR[a]), withhold Balversa until resolution. If reversible in 4 weeks on OE, resume at next lower dose. Upon restarting Balversa, monitor for recurrence every 1-2 weeks for a month and as clinically appropriate thereafter. Consider dose re-escalation if no recurrence.
Grade 2 Moderate; limiting age appropriate instrumental activities of daily living (ADL).	Immediately withhold Balversa and refer for an OE. If there is no evidence of eye toxicity, resume erdafitinib therapy at the next lower dose level upon resolution. If resolved (complete resolution or stabilisation and asymptomatic) within 4 weeks on OE, resume Balversa at the next lower dose level. Upon restarting Balversa, monitor for recurrence every 1 to 2 weeks for a month and as clinically appropriate thereafter.
Grade 3 Severe or medically	Immediately withhold Balversa and refer for an OE. If resolved (complete resolution or stabilisation and asymptomatic)

significant but not immediate sight-threatening; limiting self-care ADL.	within 4 weeks, then Balversa may be resumed at 2 dose levels lower. Upon restarting Balversa, monitor for recurrence every 1 to 2 weeks for a month and as clinically appropriate thereafter. Consider permanent discontinuation of Balversa for recurrence.
Grade 4 Sight-threatening consequences; blindness (20/200 or worse).	Permanently discontinue Balversa. Monitor until complete resolution or stabilisation.

[a] CSR-central serous retinopathy, see section 4.4

Nail, skin, and mucosal changes

Nail, skin, and mucosal changes have been observed with Balversa. Treatment with Balversa should be discontinued or modified based on erdafitinib-related toxicity as described in Table 4.

Table 4: Recommended dose modifications for nail, skin and mucosal adverse reactions with use of Balversa

Severity of adverse reaction	**Balversa**
Nail disorder	***Balversa dose management***
Grade 1	Continue Balversa at current dose.
Grade 2	Withhold Balversa with reassessment in 1-2 weeks. If first occurrence and it resolves to ≤Grade 1 or baseline within 2 weeks, restart at same dose. If recurrent event or takes >2 weeks to resolve to ≤Grade 1 or baseline, then restart at next lower dose.
Grade 3	Withhold Balversa, with reassessment in 1-2 weeks. When resolves to ≤Grade 1 or baseline, restart at next lower dose.
Grade 4	Discontinue Balversa.
Dry skin and skin toxicity	
Grade 1	Continue Balversa at current dose.
Grade 2	Continue Balversa at current dose.
Grade 3	Withhold Balversa (for up to 28 days), with weekly reassessments of clinical condition. When resolves to ≤Grade 1 or baseline, restart at next lower dose.
Grade 4	Discontinue Balversa.
Oral mucositis	
Grade 1	Continue Balversa at current dose.
Grade 2	Withold Balversa if the subject has other concomitant erdafitinib related Grade 2 adverse reactions. Withhold Balversa if the subject was already on symptom management for more than a week. If Balversa is withheld, reassess in 1-2 weeks. If this is the first occurrence of toxicity and resolves to ≤Grade 1 or baseline within 2 weeks, restart at same dose. If recurrent event or takes >2 weeks to resolve to ≤Grade 1 or baseline, then restart at next lower dose.
Grade 3	Withhold Balversa, with reassessments of clinical condition in 1-2 weeks. When resolves to ≤Grade 1 or baseline, restart at next lower dose.
Grade 4	Discontinue Balversa.
Dry mouth	
Grade 1	Continue Balversa at current dose.

Grade 2	Continue Balversa at current dose.
Grade 3	Withhold Balversa (for up to 28 days), with weekly reassessments of clinical condition. When resolved to ≤Grade 1 or baseline, restart at next lower dose.

Table 5: Recommended dose modifications for other adverse reactions with use of Balversa

Other adverse reactions[a]	
Grade 3	Withhold Balversa until toxicity resolves to Grade 1 or baseline, then may resume Balversa at the next lower dose.
Grade 4	Permanently discontinue.

[a] Dose adjustment graded using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAEv5.0).

Special populations

Renal impairment

Based on population pharmacokinetic (PK) analyses, no dose adjustment is required for patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). There are no data on the use of Balversa in patients with severe renal impairment. Alternative treatment should be considered in patients with severe renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is required for patients with mild or moderate hepatic impairment (see section 5.2). Limited data are available on the use of Balversa in patients with severe hepatic impairment. Alternative treatment should be considered in patients with severe hepatic impairment (see section 5.2).

Elderly

No specific dose adjustments are considered necessary for elderly patients (see section 5.2).

Limited data are available in patients older than 85 years old.

Paediatric population

There is no relevant use of erdafitinib in the paediatric population for the treatment of urothelial carcinoma.

Method of administration

Balversa is for oral use. The tablets should be swallowed whole with or without food at about the same time each day.

Grapefruit or Seville oranges should be avoided while taking Balversa due to strong CYP3A4 inhibition (see section 4.5).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Ocular disorders

Prior to initiating Balversa, a baseline ophthalmological exam including an Amsler grid test, fundoscopy, visual acuity and, if available, an optical coherence tomography (OCT) should be performed.

Balversa can cause ocular disorders, including central serous retinopathy (CSR) (a grouped term including retinal pigment epithelial detachment (RPED)) resulting in visual field defect (see sections 4.7 and 4.8). The overall incidence of central serous retinopathy was higher in patients ≥65 years of age (33.3%) compared with patients <65 years of age (28.8%). Events of RPED were reported more frequently in patients ≥65 years of age (6.3%) compared with patients <65 years of age

(2.1%). Close clinical monitoring is recommended in patients aged 65 years and older as well as with patients that have clinically significant medical eye disorders, such as retinal disorders, including but not limited to, central serous retinopathy, macular/retinal degeneration, diabetic retinopathy, and previous retinal detachment (see section 4.8).

Dry eye symptoms occurred in 16.7% of patients during treatment with Balversa and were Grade 3 or 4 in 0.3% of patients (see section 4.8). All patients should receive dry eye prophylaxis or treatment with ocular demulcents (for example artificial tear substitutes, hydrating or lubricating eye gels or ointment) at least every 2 hours during waking hours. Severe treatment-related dry eye should be evaluated by an ophthalmologist.

Perform monthly ophthalmological examinations including an Amsler grid test during the first 4 months of treatment and every 3 months afterwards, and urgently at any time for visual symptoms (see section 4.2). If any abnormality is observed, follow the management guidelines in Table 3. Ophthalmological examination should include assessment of visual acuity, slit lamp examination, fundoscopy, and optical coherence tomography. Close monitoring including clinical ophthalmological examinations should be performed in patients who have restarted Balversa after an ocular adverse event.

When CSR occurs Balversa should be withheld and permanently discontinued if it does not resolve within 4 weeks or if Grade 4 in severity. For ocular adverse reactions, follow the dose modification guidelines (see section 4.2, Eye disorder management).

Hyperphosphataemia
Balversa can cause hyperphosphataemia. Prolonged hyperphosphataemia can lead to soft tissue mineralisation, cutaneous calcinosis, non-uraemic calciphylaxis, hypocalcaemia, anaemia, secondary hyperparathyroidism, muscle cramps, seizure activity, QT interval prolongation and arrhythmias. Hyperphosphataemia was reported early during Balversa treatment, with most events occurring within the first 3-4 months and Grade 3 events occurring within the first month.

Monitor for hyperphosphataemia throughout treatment. Dietary phosphate intake (600-800 mg daily) should be restricted and concomitant use of agents that may increase serum phosphate levels should be avoided for serum phosphate levels ≥5.5 mg/dL (see section 4.2). Supplementation with vitamin D in patients receiving erdafitinib is not recommended due to potential contribution to increased serum phosphate and calcium levels.

If serum phosphate is above 7.0 mg/dL, consider adding an oral phosphate binder until serum phosphate level returns to <7.0 mg/dL. Consider withholding, reducing the dose, or permanently discontinuing Balversa based on duration and severity of hyperphosphataemia, according to Table 2 (see section 4.2).

Use with products known to prolong QT interval
Caution is advised when administering Balversa with medicinal products known to prolong the QT interval or medicinal products with a potential to induce torsades de pointes, such as class IA (e.g., quinidine, disopyramide) or class III (e.g., amiodarone, sotalol, ibutilide) antiarrhythmic medicinal products, macrolide antibiotics, SSRIs (e.g., citalopram, escitalopram), methadone, moxifloxacin, and antipsychotics (e.g., haloperidol and thioridazine).

Hypophosphataemia
Hypophosphataemia can occur during treatment with Balversa. Serum phosphate level should be monitored during erdafitinib treatment and erdafitinib treatment breaks. If the serum phosphate level falls below normal, phosphate-lowering therapy and dietary phosphate restrictions (if applicable) should be discontinued. Severe hypophosphataemia may present with confusion, seizures, focal neurologic findings, heart failure, respiratory failure, muscle weakness, rhabdomyolysis, and haemolytic anaemia. For dose modifications see section 4.2. Hypophosphataemia reactions were Grade 3-4 in 1.0% of patients.

Nail disorders
Nail disorders including onycholysis, nail discolouration and paronychia can occur very commonly with Balversa treatment (see section 4.8).

Patients should be monitored for signs and symptoms of nail toxicities. Patients should be advised on preventative treatment such as good hygiene practices, over-the-counter nail strengthener as needed and monitor for signs of infection. Treatment with Balversa should be discontinued or modified based on erdafitinib-related toxicity as described in Table 4.

Skin disorders
Skin disorders including dry skin, palmar-plantar erythrodysaesthesia (PPES) syndrome, alopecia and pruritus can occur very commonly with Balversa treatment (see section 4.8). Patients should be monitored and provided supportive care such as avoiding unnecessary exposure to sunlight and excessive use of soap and bathing. Patients should use moisturisers regularly and avoid perfumed products. Treatment with Balversa should be discontinued or modified based on erdafitinib-related toxicity as described in Table 4.

Photosensitivity reactions
Care should be taken with sun exposure by wearing protective clothing and/or sunscreen due to the potential risk of phototoxicity reactions associated with Balversa treatment.

Mucosal disorders
Stomatitis and dry mouth can occur very commonly with Balversa treatment (see section 4.8). Patients should be counselled to seek medical attention should symptoms worsen. Patients should be monitored and provided supportive care as such as good oral hygiene, baking soda mouthwashes 3 or 4 times per day as needed and avoidance of spicy and/or acidic foods. Treatment with Balversa should be discontinued or modified based on erdafitinib-related toxicity as described in Table 4.

Laboratory tests
Creatinine elevations, hyponatraemia, transaminase elevations, and anaemia have been reported in patients receiving Balversa (see section 4.8). Complete blood counts and serum chemistries should be performed regularly during treatment with Balversa to monitor for these changes.

Reproductive and developmental toxicity
Based on the mechanism of action and findings in animal reproduction studies, erdafitinib is embryotoxic and teratogenic (see section 5.3). Pregnant women should be advised of the potential risk to the foetus. Female patients of reproductive potential should be advised to use highly effective contraception prior to and during treatment, and for 1 month after the last dose (see section 4.6). Male patients should be counselled to use effective contraception (e.g., condom) and not donate or store semen during treatment with and for 1 month after the last dose of Balversa (see section 4.6).

Pregnancy testing with a highly sensitive assay is recommended for females of reproductive potential prior to initiating Balversa.

Combination with strong or moderate CYP2C9 or CYP3A4 inhibitors
Concomitant use of Balversa with moderate CYP2C9 or strong CYP3A4 inhibitors requires dose adjustment (see section 4.5).

Combination with strong or moderate CYP3A4 inducers
Concomitant use of Balversa with strong CYP3A4 inducers is not recommended. Concomitant use of Balversa with moderate CYP3A4 inducers requires dose adjustment (see section 4.5).

Combination with hormonal contraceptives
Concomitant administration of Balversa may reduce the efficacy of hormonal contraceptives. Patients using hormonal contraceptives should be advised to use an alternative contraceptive not affected by enzyme inducers (e.g., non-hormonal intrauterine device) or an additional nonhormonal contraception

(e.g., condom) during treatment with and until 1 month after the last dose of Balversa (see sections 4.5 and 4.6).

Excipients with known effect
Each film-coated tablet contains less than 1 mmol sodium (23 mg), that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of other medicinal products on Balversa

Moderate CYP2C9 or strong CYP3A4 inhibitors
Co-administration with a moderate CYP2C9 or strong CYP3A4 inhibitor increased erdafitinib exposure and may lead to increased drug-related toxicity. Erdafitinib mean ratios (90% CI) for C_{max} and AUC_{∞} were 121% (99.9, 147) and 148% (120, 182), respectively, when co-administered with fluconazole, a moderate CYP2C9 and CYP3A4 inhibitor, relative to erdafitinib alone. C_{max} of erdafitinib was 105% (90% CI: 86.7, 127) and AUC_{∞} was 134% (90% CI: 109, 164) when co-administered with itraconazole, a strong CYP3A4 inhibitor and P-gp inhibitor, relative to erdafitinib alone. Consider alternative agents with no or minimal enzyme inhibition potential. If Balversa is co-administered with a moderate CYP2C9 or strong CYP3A4 inhibitor (such as itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, fluconazole, miconazole, ceritinib, clarithromycin, telithromycin, elvitegravir, ritonavir, paritaprevir, saquinavir, nefazodone, nelfinavir, tipranavir, lopinavir, amiodarone, piperine), reduce the Balversa dose to the next lower dose based on tolerability (see section 4.2). If the moderate CYP2C9 or strong CYP3A4 inhibitor is discontinued, the Balversa dose may be adjusted as tolerated (see section 4.4).

Grapefruit or Seville oranges should be avoided while taking Balversa due to strong CYP3A4 inhibition (see section 4.2).

Strong or moderate CYP3A4 inducers
Co-administration with carbamazepine, a strong CYP3A4 and weak CYP2C9 inducer leads to decreased erdafitinib exposure. Mean ratios of C_{max} and AUC_{∞} for erdafitinib was 65.4% (90% CI: 60.8, 70.5) and 37.7% (90% CI: 35.4, 40.2), respectively, when co-administered with carbamazepine relative to erdafitinib alone. Avoid co-administration of Balversa with strong CYP3A4 inducers (such as apalutamide, enzalutamide, lumacaftor, ivosidenib, mitotane, rifapentine, rifampicin, carbamazepine, phenytoin, and St. John's wort). If Balversa is co-administered with a moderate CYP3A4 inducer (such as dabrafenib, bosentan, cenobamate, elagolix, efavirenz, etravirine, lorlatinib, mitapivat, modafinil, pexidartinib, phenobarbital, primidone, repotrectinib, rifabutin, sotorasib, telotristat ethyl), the dose should be cautiously increased by 1 to 2 mg and adjusted gradually every two to three weeks based on clinical monitoring for adverse reactions, not to exceed 9 mg. If the moderate CYP3A4 inducer is discontinued, the Balversa dose may be adjusted as tolerated (see sections 4.2 and 4.4).

Effect of Balversa on other medicinal products

Major CYP isoform substrates (including hormonal contraceptives)
Mean ratios of C_{max} and AUC_{∞} for midazolam (a sensitive CYP3A4 substrate) were 86.3% (90% CI: 73.5, 101) and 82.1% (90% CI: 70.8, 95.2), respectively, when co-administered with erdafitinib relative to midazolam alone. Erdafitinib does not have a clinically meaningful effect on midazolam PK. However, it cannot be excluded that CYP3A4 induction after administration of Balversa alone or concomitant administration of other CYP3A4 inducers together with Balversa may reduce the efficacy of hormonal contraceptives.
Patients using hormonal contraceptives should be advised to use an alternative contraceptive not affected by enzyme inducers (e.g., non-hormonal intrauterine device) or an additional nonhormonal contraception (e.g., condom) during treatment with and until 1 month after the last dose of Balversa (see section 4.4).

P-Glycoprotein (P-gp) substrates
Erdafitinib is an inhibitor of P-gp. Concomitant administration of Balversa with P-gp substrates may increase their systemic exposure. Oral narrow therapeutic index P gp substrates (such as colchicine, digoxin, dabigatran, and apixaban) should be taken at least 6 hours before or after erdafitinib to minimise the potential for interactions.

Organic cation transporter 2 (OCT2) substrates
Mean ratios of C_{max} and AUC_{∞} for metformin (a sensitive OCT2 substrate) were 109% (90% CI: 90.3, 131) and 114% (90% CI: 93.2, 139), respectively, when co-administered with erdafitinib relative to metformin alone. Erdafitinib does not have a clinically meaningful effect on metformin PK.

Medicinal products that can alter serum phosphate levels
In patients receiving Balversa, medicinal products that can alter serum phosphate levels should be avoided until assessment of serum phosphate level between 14 and 21 days after initiating treatment due to potential impact on up-titration decision.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females
Based on the mechanism of action and findings in animal reproduction studies, erdafitinib can cause foetal harm when administered to pregnant women. Female patients of child-bearing potential should be advised to use highly effective contraception prior to and during treatment, and for 1 month after the last dose of Balversa. Male patients should be advised to use effective contraception (e.g., condom) and not donate or store semen during treatment with and for 1 month after the last dose of Balversa.

Concomitant administration of Balversa may reduce the efficacy of hormonal contraceptives. Patients using hormonal contraceptives should be advised to use an alternative contraceptive not affected by enzyme inducers (e.g., non-hormonal intrauterine device) or an additional nonhormonal contraception (e.g., condom) during treatment with and for 1 month after the last dose of Balversa (see section 4.5).

Pregnancy testing
Pregnancy testing with a highly sensitive assay is recommended for females of reproductive potential prior to initiating Balversa.

Pregnancy
There are no data from the use of erdafitinib in pregnant women. Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Based on the mechanism of action of erdafitinib and the findings in animal reproduction studies, Balversa should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the women requires treatment with erdafitinib.

If Balversa is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking Balversa, advise the patient of the potential hazard to the foetus and counsel the patient about her clinical and therapeutic options. Patients should be advised to contact their healthcare professional if they become pregnant or pregnancy is suspected while being treated with Balversa and up to 1 month afterwards.

Breast-feeding
There are no data on the presence of erdafitinib in human milk, or the effects of erdafitinib on the breast-fed infant, or on milk production.
A risk to the suckling child cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment and for 1 month following the last dose of Balversa.

Fertility
There are no human data on the impact of erdafitinib on fertility. Dedicated animal fertility studies have not been conducted with erdafitinib (see section 5.3). Based on preliminary fertility assessment in general animal studies (see section 5.3) and on the pharmacology of erdafitinib, impairment of male and female fertility cannot be excluded.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Balversa has moderate influence on the ability to drive and use machines. Eye disorders such as central serous retinopathy or keratitis have been noted with FGFR inhibitors and with Balversa treatment. If patients experience treatment related symptoms affecting their vision, it is recommended that they do not drive or use machines until the effect subsides (see section 4.4).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common adverse reactions were hyperphosphataemia (78.5%), diarrhoea (55.5%), stomatitis (52.8%), dry mouth (39.9%), decreased appetite (31.7%) dry skin (28.0%), anaemia (28.2%), constipation (27.3%), dysgeusia (26.3%), palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPES) (25.5%), alopecia (23.2%), alanine aminotransferase increased (21.7%), onycholysis (21.7%), nausea (18.6%), weight decreased (21.7%), aspartate aminotransferase increased (18%), dry eye (16.7%), nail discolouration (15.9%), vomiting (13.8%), blood creatinine increased (13.8%), hyponatraemia (13.4%), paronychia (12.5%), nail dystrophy (11.9%), onychomadesis (11.5%), epistaxis (10.6%) and nail disorder (10.2%).

Most common Grade 3 or higher ADRs were stomatitis (10.6%), hyponatraemia (8.8%), palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (7.9%), onycholysis (4.8%), diarrhoea (4.0%), hyperphosphataemia (2.9%), decreased appetite (2.5%), and nail dystrophy (2.5%). Grade 3 or 4 related TEAEs (47.6% vs 43.5%) and related serious adverse events (14.6% vs 10.5%) were reported more frequently for patients 65 years and older versus patients <65 years.

Adverse reactions leading to dose reduction occurred in 59.7% of patients. Stomatitis (15.4%), palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (9.6%), onycholysis (7.3%) and hyperphosphataemia (5.2%) were the most common adverse events leading to dose reduction.

Adverse reactions leading to treatment discontinuation occurred in 19.4% of patients. Detachment of retinal pigment epithelium (1.7%) and stomatitis (1.5%) were the most common adverse events leading to treatment discontinuations.

Tabulated list of adverse reactions

The safety profile is based on pooled data from 479 locally advanced unresectable or metastatic urothelial carcinoma patients who were treated with Balversa in clinical studies. Patients were treated with Balversa at 8/9 mg starting dose orally once daily. Median duration of treatment was 4.8 months (range 0.1 to 43.4 months).

Adverse reactions observed during clinical studies are listed below in Table 6 by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); very rare (< 1/10 000).

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 6: Adverse reactions identified in clinical studies

System organ class	Frequency	Adverse reaction
Endocrine disorders	common	hyperparathyroidism
Metabolism and nutrition disorders	very common	hyperphosphataemia, hyponatraemia, decreased appetite
	common	Hypercalcaemia, hypophosphataemia
Nervous system disorders	very common	dysgeusia
Eye disorders	very common	central serous retinopathy[a], dry eye
	common	ulcerative keratitis, keratitis, conjunctivitis, xerophthalmia, blepharitis, lacrimation increased
Vascular disorders	uncommon	vascular calcification

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	very common	epistaxis
	common	nasal dryness
Gastrointestinal disorders	very common	diarrhoea, stomatitis[b], dry mouth, constipation, nausea, vomiting, abdominal pain
	common	dyspepsia
Skin and subcutaneous tissue disorders	very common	paronychia, onycholysis, onychomadesis, nail dystrophy, nail disorder, nail discolouration, palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, alopecia, dry skin
	common	onychalgia, onychoclasis, nail ridging, skin fissures, pruritus, skin exfoliation, xeroderma, hyperkeratosis, skin lesion, eczema, rash
	uncommon	nail bed bleeding, nail discomfort, skin atrophy, palmar erythema, skin toxicity
Renal and urinary disorders	common	acute kidney injury, renal impairment, renal failure
Hepatobiliary disorders	common	hepatic cytolysis, hepatic function abnormal, hyperbilirubinaemia
General disorders and administration site conditions	very common	asthenia, fatigue
	uncommon	mucosal dryness
Blood and lymphatic system disorders	very common	anaemia
Investigations	very common	weight decreased, blood creatinine increased, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased

[a] Central serous retinopathy includes Retinal detachment, Vitreous detachment, Retinal oedema, Retinopathy, Chorioretinopathy, Detachment of retinal pigment epithelium, Detachment of macular retinal pigment epithelium, Macular detachment, Serous retinal detachment, Subretinal fluid, Retinal thickening, Chorioretinitis, Serous retinopathy, Maculopathy, Choroidal effusion, vision blurred, visual impairment, visual acuity reduced.

[b] Stomatitis includes mouth ulceration.

Description of selected adverse reactions

Central serous retinopathy (CSR)

Adverse reactions of CSR were reported in 31.5% of patients with a median time to first onset, for an event of any grade, of 51 days (see section 4.4). The most commonly reported events were vision blurred, chorioretinopathy, detachment of RPE, visual acuity reduced, visual impairment, retinal detachment, retinopathy, and subretinal fluid. Grade 3 or 4 CSR was reported in 2.7% of patients. The majority of central serous retinopathy events occurred within the first 90 days of treatment. At the time of data cutoff, CSR had resolved for 43.0% of patients. In patients with CSR, 11.3% had dose interruptions and 14.6% had dose reductions. There were 3.3% of patients who discontinued Balversa due to: detachment of RPE (1.7%), chorioretinopathy (0.6%), visual acuity reduced (0.6%), maculopathy (0.4%), vision blurred (0.2%), visual impairment (0.2%), retinal detachment (0.2%), and subretinal fluid (0.2%).

Other eye disorders

Eye disorders (other than central serous retinopathy) were reported in 36.3% of patients. The most commonly reported events were dry eye (16.7%), conjunctivitis (9.8%) and lacrimation increased (9.2%). Of patients with events, 4.8% had dose reductions and 6.7% had dose interruptions. There were 1.3% who discontinued erdafitinib due to eye disorders. The median time to first onset for eye disorders was 53 days (see section 4.4).

Nail disorders
Nail disorders were reported in 62.6% of patients. The most commonly reported events included onycholysis (21.7%), nail discolouration (15.9%), paronychia (12.5%), nail dystrophy (11.9%) and onychomadesis (11.5%). The incidence of nail disorders increased after the first month of exposure. The median time to onset for any grade nail disorder was 63 days.

Skin disorders
Skin disorders were reported in 54.5% of patients. The most commonly reported events were dry skin (28%), and palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (25.5%). The median time to onset for any grade skin disorder was 47 days.

Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders were reported in 83.9% of patients. The most commonly reported events were diarrhoea (55.5%), stomatitis (52.8%), and dry mouth (39.9%). The median time to onset for any grade gastrointestinal disorder was 15 days.

Hyperphosphataemia and soft tissue mineralisation
Erdafitinib can cause hyperphosphataemia. Increases in phosphate concentrations are an expected and transient pharmacodynamic effect (see section 5.1). Hyperphosphataemia was reported as an adverse event in 78.5% of patients treated with Balversa. Hyperphosphataemia was reported early during erdafitinib treatment, with Grade 1-2 events generally occurring within the first 3 or 4 months and Grade 3 events occurring within the first month. The median onset time for any grade event of hyperphosphataemia was 16 days. Vascular calcification has been observed in 0.2% of patients treated with Balversa (see section 4.2). Hypercalcaemia and hyperparathyroidism have been observed in 6.1% and 2.9%, respectively, in patients treated with Balversa (see Table 2 in section 4.2).

Hypophosphataemia
Erdafitinib can cause hypophosphataemia. Hypophosphataemia occurred in 5.6% of patients. Hypophosphataemia reactions were Grade 3-4 in 1.0% of patients. The median time to onset for Grade 3 was 140 days. None of the events were serious, led to discontinuation or to dose reduction. Dose interruption occurred in 0.2% of patients.

Abnormal laboratory findings
Abnormal laboratory findings (other than hyperphosphataemia, which is described separately), occurred in 53.4% of patients. The most commonly reported laboratory abnormalities were anaemia (28.2% (135 patients); median time to onset 44 days, 38.5% (52/135) resolved), alanine aminotransferase increased (21.7% (104 patients); median time to onset 41 days; 75% (78/104) resolved)), aspartate aminotransferase increased (18% (86 patients); median time to onset 37 days; 73.3% (63/86) resolved)), blood creatinine increased (14.2% (68 patients); median time to onset 57 days; 44.1% (30/68) resolved), and hyponatraemia (13.4% (64 patients); median time to onset 55 days; 51.6% (33/64) resolved).

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no known specific antidote for Balversa overdose. In the event of an overdose, stop Balversa, undertake general supportive measures until clinical toxicity has diminished or resolved.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agents, protein kinase inhibitors. ATC code: L01EN01

Mechanism of action
Erdafitinib is a pan-fibroblast growth factor receptor (FGFR) tyrosine kinase inhibitor.

Pharmacodynamic effects

Serum phosphate
Erdafitinib increases serum phosphate concentration, a secondary effect of FGFR inhibition (see sections 4.2 and 4.8).

Clinical efficacy
The efficacy of Balversa was evaluated in BLC3001 Study Cohort 1, a Phase 3, randomised, open-label, multicentre study to evaluate the overall survival (OS) of erdafitinib versus chemotherapy (docetaxel or vinflunine) in patients with advanced (unresectable or metastatic) urothelial cancer harbouring selected FGFR alterations, who have progressed after 1 or 2 prior treatments, at least 1 of which includes a programmed death receptor-1 (PD-1) or programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor (anti-PD-(L)1) used in the locally advanced unresectable or metastatic treatment setting. Patients who received neoadjuvant or adjuvant chemotherapy or immunotherapy and showed disease progression within 12 months of the last dose are considered to have received systemic therapy in the metastatic setting. Patients with uncontrolled cardiovascular disease within the preceding 3 months or with grade 2 or higher (≥481 ms) QTc prolongation and impaired wound healing were excluded from the study, as well as patients with central serous retinopathy or retinal pigment epithelial detachment of any grade.
Main efficacy data are based on 266 patients who received prior anti-PD-(L)1 treatment and were randomised to erdafitinib (8 mg with individualised up-titration to 9 mg if the serum phosphate level is <9.0 mg/dL, and there was no drug-related toxicity) versus chemotherapy (docetaxel 75 mg/m^2 once every 3 weeks or vinflunine 320 mg/m^2 once every 3 weeks).

In the study, eligible patients were required to have at least 1 of the following FGFR fusions: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1; or 1 of the following FGFR3 gene mutations: R248C, S249C, G370C, Y373C. Molecular eligibility was determined using central (74.6%) or local (25.4%) FGFR results. Tumour samples were tested for FGFR genetic alterations with the Qiagen Therascreen FGFR RGQ RT-PCR Kit at the central laboratory. Local historical test on tumour or blood samples were based on local next generation sequencing (NGS) tests. Among the limited number of patients enrolled by local tests who had tumour samples available for confirmation testing, a 75.6% agreement was observed when tested using the central test.
In the study cohort, 99.2% of patients had FGFR genetic alterations (2 patients did not have FGFR alterations: 80.8% of patients had FGFR3 mutations, 16.5% of patients had FGFR3 fusions, and 1.9% of patients had both FGFR3 mutations and fusions). No patients were observed with FGFR2 alterations in this study cohort. A tumour harbouring susceptible FGFR3 genetic alterations is a tumour with at least 1 of the following FGFR fusions: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1; or 1 of the following FGFR3 gene mutations: R248C, S249C, G370C, Y373C. All patients in the study cohort with FGFR alterations had at least 1 FGFR3 alteration. FGFR3-S249C was the most prevalent alteration (46.6%) followed by FGFR3-Y373C (16.9%), and FGFR3-TACC3 fusion (9.8%).

The demographic characteristics were balanced across the erdafitinib and chemotherapy treatment groups. The median age at full-study screening was 67 years (range: 32 to 86 years). The majority of patients were 65 years or older: 19.9% 65 to 69 years; 19.9% 70 to 74 years; 21.1% 75 years or older. The majority of patients were male (71.4%), white (54.1%), and from Europe (60.9%).

All patients had transitional cell carcinoma, with a small percentage (5.3%) of patients having minor components (<50% overall) of variant histology. The primary tumour location was the upper tract for

33.5% of patients and lower tract for 66.5%. Patients had baseline ECOG scores of 0 (42.9%), 1 (47.7%), or 2 (9.4%).

All patients received at least 1 prior line of anti-cancer therapy and must have included an anti-PD-(L)-1. The most frequently received anti-PD-(L)1 therapies, included pembrolizumab (35.3%), avelumab (22.2%) and atezolizumab (19.5%). Prior treatment with chemotherapy was not required, however, the majority of patients (89.1%) received at least one line of prior chemotherapy. Almost all patients received platinum-based chemotherapy (89.7% in erdafitinib group, 85.4% in chemotherapy group): most frequently cisplatin (55.9% in erdafitinib group, 45.4% in chemotherapy group) followed by carboplatin (27.2% in erdafitinib group, 31.5% in chemotherapy group).

The primary efficacy endpoint was Overall Survival. Assessment of radiographic response was performed by investigators according to RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1) until disease progression, intolerable toxicity, withdrawal of consent, or decision by the investigator to discontinue treatment, or the end of the study, whichever occurred first. Progression-Free Survival (PFS), Objective Response Rate (ORR) and Duration of Response were included as secondary efficacy endpoints.

Treatment with erdafitinib showed a statistically significant improvement in OS for patients treated with erdafitinib, with erdafitinib prolonging OS compared to treatment with chemotherapy (median OS of 12.1 vs 7.8 months) (see Table 7).

Efficacy results are summarised in Table 7.

Table 7: Overview of Efficacy Results for Study BLC3001 Cohort 1

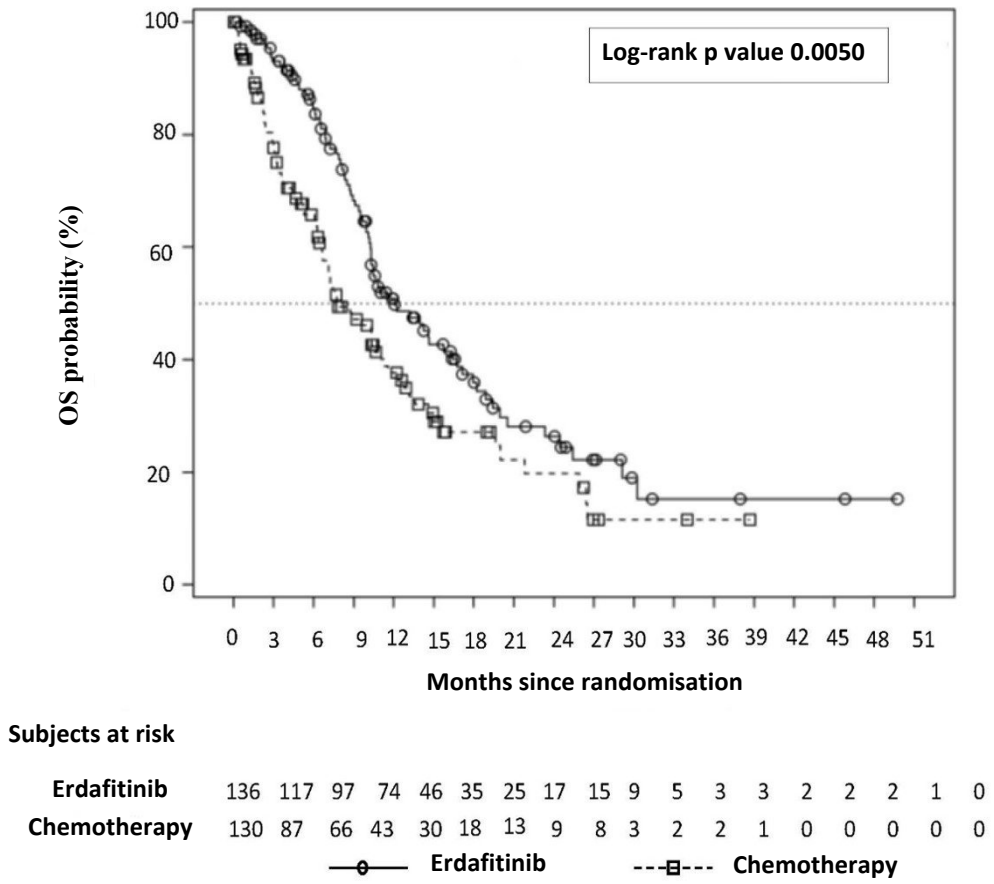
	Erdafitinib (N=136)	**Chemotherapy (N=130)**
Overall Survival (OS)		
Number of events (%)	77 (56.6%)	78 (60.0%)
Median, months (95% CI)	12.06 (10.28, 16.36)	7.79 (6.54, 11.07)
HR (95% CI)	0.64 (0.44, 0.93)[a]	
P-value	0.0050	
Progression-free survival (PFS)		
Number of events (%)	101 (74.3%)	90 (69.2%)
Median, months (95% CI)	5.55 (4.40, 5.65)	2.73 (1.81, 3.68)
HR (95% CI)	0.58 (0.41, 0.82)[a]	
P-value	0.0002	
Objective response rate (ORR), confirmed		
ORR (CR + PR)	48 (35.3%)	11 (8.5%)
Duration of response (DoR), investigator assessed, confirmed		
Median, months (95% CI)	5.55 (4.17, 8.31)	5.75 (4.86, 7.16)

All p-values reported are 2-sided.

[a] Repeated confidence intervals are provided.

The Kaplan-Meier OS curve for the two treatment arms is presented in Figure 1.

Figure 1. Kaplan-Meier Plot of Overall Survival – Unstratified Analysis (BLC3001 Study Cohort 1)



Elderly patients

In the clinical study of Balversa, 60.9% of patients were 65 years and older (39.8% were 65-<75 years old and 21.1% of patients were 75 years and older). No overall difference in efficacy was observed between elderly and younger adult patients.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with erdafitinib in all subsets of the paediatric population in urothelial carcinoma (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Following single and repeat once daily dosing, erdafitinib exposure (maximum observed plasma concentration [C_{max}] and area under the plasma concentration time curve [AUC]) increased in a dose-proportional manner across the dose range of 0.5 to 12 mg. Steady state was achieved after 2 weeks with once daily dosing and the mean accumulation ratio was 4-fold in patients with cancer. Following administration of 8 mg once daily, the proposed starting dose, mean (coefficient of variation [CV%]) erdafitinib steady-state C_{max}, AUC_{τ}, and minimum observed plasma concentration (C_{min}) were 1399 ng/mL (50.8%), 29268 ng.h/mL (59.9%), and 936 ng/mL (64.9%) in patients with cancer. Daily fluctuations in erdafitinib plasma concentrations were low, with a mean (CV%) peak-to-trough ratio of 1.47 (23%) at steady state upon daily dosing.

Absorption
After single dose oral administration, median time to achieve peak plasma concentration (t_{max}) was 2.5 hours (range: 2 to 6 hours) in healthy volunteers and oral absorption is near complete.

Effect of food
Administration of erdafitinib to healthy volunteers under fasting conditions and with a high-fat meal did not result in clinically relevant changes in C_{max} and AUC. The mean AUC_{∞} and C_{max} decreased by 6% and 14%, respectively, when erdafitinib is co-administered with a high-fat meal. Median time to reach t_{max} was delayed about 1.5 hours with food (see section 4.2).

Distribution
The mean apparent volume of distribution of erdafitinib in patients with cancer was 0.411 L/kg. Erdafitinib was 99.7% bound to human plasma proteins, preferentially to α1 acid glycoprotein.

Biotransformation
Metabolism is the main route of elimination for erdafitinib. Erdafitinib is primarily metabolised in human by CYP2C9 and CYP3A4 to form the O demethylated major metabolite. The contribution of CYP2C9 and CYP3A4 in the total clearance of erdafitinib is estimated to be 39% and 20%, respectively. Unchanged erdafitinib was the major drug-related moiety in plasma, there were no circulating metabolites.

Elimination
Mean total apparent clearance (CL/F) of erdafitinib was 0.362 L/h in patients with cancer.
The mean effective half-life of erdafitinib in patients with cancer was 58.9 hours.

Up to 16 days following a single oral administration of radiolabelled [^{14}C]-erdafitinib, 69% of the dose was recovered in faeces (14-21% as unchanged erdafitinib) and 19% in urine (13% as unchanged erdafitinib) in healthy volunteers.

Special populations
No clinically meaningful differences in the pharmacokinetics of erdafitinib were observed based on age (21-92 years), sex, race (White, Hispanic or Asian), body weight (36-166 kg), mild or moderate renal impairment and mild or moderate hepatic impairment.

Paediatric population
Pharmacokinetics of erdafitinib has not been studied in paediatric patients.

Renal impairment
No clinically meaningful differences in the pharmacokinetics of erdafitinib were observed between subjects with normal renal function (absolute GFR-MDRD [absolute glomerular filtration rate modification of diet in renal disease] ≥90 mL/min), and subjects with mild (absolute GFR-MDRD 60 to 89 mL/min) and moderate renal impairment (absolute GFR-MDRD 30 to 59 mL/min) based on population PK analysis. No information is available for subjects with severe renal impairment (absolute GFR-MDRD less than 30 mL/min) or renal impairment requiring dialysis due to scarcity of PK data (n=7, 0.8%).

Hepatic impairment
The pharmacokinetics of erdafitinib was examined in participants with preexisting mild n=8) or moderate n=8) hepatic impairment (Child-Pugh Class A and B, respectively) and in healthy control participants with normal hepatic function (n=8). The total AUC_{∞} were 82% and 61% in participants with mild and moderate hepatic impairment compared with participants with normal hepatic function, respectively. The total C_{max} were 83% and 74% in participants with mild and moderate hepatic impairment compared with participants with normal hepatic function, respectively. The free AUC_{∞} were 95% and 88% in participants with mild and moderate hepatic impairment compared with participants with normal hepatic function, respectively. The free C_{max} were 96% and 105% in participants with mild and moderate hepatic impairment compared with participants with normal hepatic function, respectively. No clinically meaningful differences in the pharmacokinetics of

erdafitinib were observed in subjects with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment and subjects with normal hepatic function. The pharmacokinetics of erdafitinib in subjects with severe hepatic impairment is unknown due to limited data.

Drug interactions

Effect of P-gp inhibitors on erdafitinib
Erdafitinib is a substrate for P-gp. P-gp inhibitors are not expected to affect the PK of erdafitinib in a clinically relevant manner.

Effect of acid lowering agents on erdafitinib
Erdafitinib has adequate solubility across the pH range of 1 to 7.4. Acid lowering agents (e.g., antacids, H_2-antagonists, or proton pump inhibitors) are not expected to affect the bioavailability of erdafitinib.

Effect of Sevelamer on erdafitinib
No clinically meaningful differences in the pharmacokinetics of erdafitinib were observed in patients taking sevelamer.

5.3 Preclinical safety data

Repeat-dose toxicity
The main toxicological findings following repeat-dose administration of erdafitinib in both rats and dogs were related to the pharmacological activity of erdafitinib as an irreversible inhibitor of FGFR, including increased inorganic phosphorus and calcium in plasma, ectopic mineralisation in various organs and tissues, lesions in bone/cartilage at erdafitinib exposures lower than the human exposure at the recommended clinical dose. Corneal atrophy (thinning of the corneal epithelium) was seen in rats and lacrimal gland atrophy, changes to haircoat and nails as well as dental changes after 3 months of treatment was seen in rats and dogs. Disturbance of phosphate homeostasis was observed in rats and dogs at exposures less than the human exposures at all doses studied.

Soft tissue mineralisations (except for the aorta mineralisation in dogs) and chondroid dysplasia in rats and dogs and mammary gland atrophy in rats were partially to fully recovered at the end of a 4-week drug-free recovery period.

Erdafitinib is an intrinsic human ether-à-go-go-related gene (hERG) blocker with a proarrhythmic liability which translated into a prolonged repolarisation (corrected QT interval) after intravenous dosing in the anaesthetised dog and guinea pig, and after oral dosing in the conscious dog. The no effect level represents a safety margin of 2.4 relative to the clinical steady-state free maximum plasma concentration (C_{max}, u) for a 9 mg once daily dose.

Carcinogenicity and mutagenicity
Long-term animal studies have not been conducted to evaluate the carcinogenic potential of erdafitinib. Erdafitinib was considered not genotoxic in the standard panel of good laboratory practice (GLP) genotoxicity assays.

Reproductive toxicology
Erdafitinib was teratogenic and embryotoxic in rats at exposures less than the human exposures. Foetal toxicity was characterised by hand/foot defects and malformations of some major blood vessels, such as the aorta (see sections 4.4 and 4.6).

Fertility
Dedicated animal fertility studies have not been conducted with erdafitinib. However, in the 3-month general toxicity study, erdafitinib showed effects on female reproductive organs (necrosis of the corpora lutea) in rats at an exposure approximating the AUC in patients at maximum recommended dose of 9 mg, QD.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Balversa 3 mg film-coated tablets
Tablet core
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate (E572)
Mannitol (E421)
Meglumine
Microcrystalline cellulose (E460)

Film-coating (Opadry amb II)
Glycerol monocaprylocaprate Type I
Polyvinyl alcohol-partially hydrolysed
Sodium lauryl sulfate
Talc
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide yellow (E172)

Balversa 4 mg film-coated tablets
Tablet core
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate (E572)
Mannitol (E421)
Meglumine
Microcrystalline cellulose (E460)

Film-coating (Opadry amb II)
Glycerol monocaprylocaprate Type I
Polyvinyl alcohol-partially hydrolysed
Sodium lauryl sulfate
Talc
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide red (E172)

Balversa 5 mg film-coated tablets
Tablet core
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate (E572)
Mannitol (E421)
Meglumine
Microcrystalline cellulose (E460)

Film-coating (Opadry amb II)
Glycerol monocaprylocaprate Type I
Polyvinyl alcohol-partially hydrolysed
Sodium lauryl sulfate
Talc
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide red (E172)
Iron oxide black (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Bottles
4 years

Blisters
3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Bottle
HDPE (high-density polyethylene) bottle with a child-resistant PP (polypropylene) closure and induction seal liner. Each carton contains one bottle with 28, 56 or 84 film-coated tablets.

3 mg tablet:
- Each carton of 56 film-coated tablets contains one bottle of 56 tablets.
- Each carton of 84 film-coated tablets contains one bottle of 84 tablets.

4 mg tablet:
- Each carton of 28 film-coated tablets contains one bottle of 28 tablets.
- Each carton of 56 film-coated tablets contains one bottle of 56 tablets.

5 mg tablet:
- Each carton of 28 film-coated tablets contains one bottle of 28 tablets.

Blister
PVC-PCTFE (polyvinyl chloride-polychlorotrifluoroethylene) blister with aluminium push-through foil. The blister(s) are supplied in a carton.

3 mg tablet:
- Each 28-day carton of 56 film-coated tablets contains two blister wallet packs of 28 tablets each.
- Each 28-day carton of 84 film-coated tablets contains two blister wallet packs of 42 tablets each.

4 mg tablet:
- Starter pack: 7-day carton which contains one blister wallet pack with a total 14 film-coated tablets of 4 mg for 1 week treatment. To be used for the starting dose before any dose up-titration or dose reduction.
- Each 28-day carton of 28 film-coated tablets contains one blister wallet pack of 28 tablets.
- Each 28-day carton of 56 film-coated tablets contains two blister wallet packs of 28 tablets each.

5 mg tablet:
- Each 28-day carton of 28 film-coated tablets contains one blister wallet pack of 28 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1841/001
EU/1/24/1841/002
EU/1/24/1841/003
EU/1/24/1841/004
EU/1/24/1841/005
EU/1/24/1841/006
EU/1/24/1841/007
EU/1/24/1841/008
EU/1/24/1841/009
EU/1/24/1841/010
EU/1/24/1841/011

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
Latina 04100, Italy

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON 3 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Balversa 3 mg film-coated tablets
erdafitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 3 mg of erdafitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

56 film-coated tablets
84 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral Use. Swallow the tablet whole.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Dispose of unused medicines as per local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1841/001 56 film-coated tablets
EU/1/24/1841/002 84 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

balversa 3 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

OUTER WALLET 3 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Balversa 3 mg film-coated tablets
erdafitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 3 mg of erdafitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

28 film-coated tablets
42 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral Use. Swallow the tablet whole.

Press and hold
Pull out



6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Dispose of unused medicines as per local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1841/001 28 film-coated tablets
EU/1/24/1841/002 42 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

balversa 3 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

INNER WALLET 3 mg (56 film-coated tablets)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Balversa 3 mg film-coated tablets
erdafitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

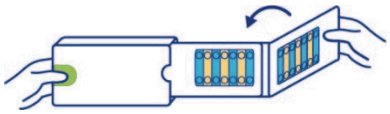
5. OTHER

START DATE

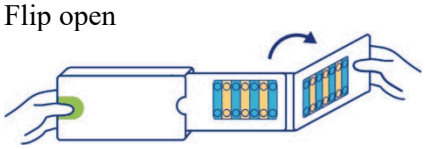


Day 1, Day 2, Day 3, Day 4, Day 5, Day 6, Day 7, Day 8, Day 9, Day 10, Day 11, Day 12, Day 13, Day 14

Fold over to close



Flip open



Do not separate or cut



MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

INNER WALLET 3 mg (84 film-coated tablets)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Balversa 3 mg film-coated tablets
erdafitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

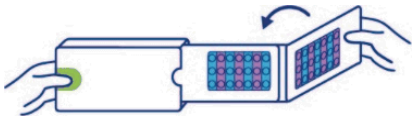
5. OTHER

START DATE

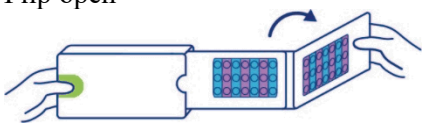


Day 1, Day 2, Day 3, Day 4, Day 5, Day 6, Day 7, Day 8, Day 9, Day 10, Day 11, Day 12, Day 13, Day 14

Fold over to close



Flip open



Do not separate or cut



MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER 3 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Balversa 3 mg film-coated tablets
erdafitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON 4 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Balversa 4 mg film-coated tablets
erdafitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 4 mg of erdafitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets of 4 mg for 1 week treatment. Starter pack
28 film-coated tablets
56 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral Use. Swallow the tablet whole.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Dispose of unused medicines as per local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1841/005 14 film-coated tablets of 4 mg for 1 week treatment. Starter pack
EU/1/24/1841/006 28 film-coated tablets
EU/1/24/1841/007 56 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

balversa 4 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

OUTER WALLET 4 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Balversa 4 mg film-coated tablets
erdafitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 4 mg of erdafitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets. Starter pack
28 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral Use. Swallow the tablet whole.

Press and hold
Pull out



6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Dispose of unused medicines per local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1841/005 14 film-coated tablets. Starter pack
EU/1/24/1841/006 28 film-coated tablets
EU/1/24/1841/007 28 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

balversa 4 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

INNER WALLET 4 mg. Starter pack.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Balversa 4 mg film-coated tablets
erdafitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

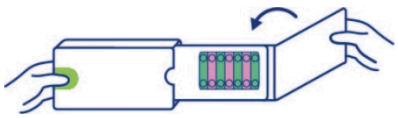
Starter pack

START DATE

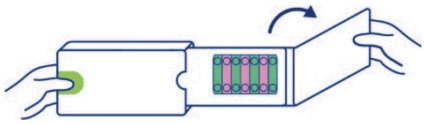


Day 1, Day 2, Day 3, Day 4, Day 5, Day 6, Day 7

Fold over to close



Flip open



Do not separate or cut



MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

INNER WALLET 4 mg (28 film-coated tablets)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Balversa 4 mg film-coated tablets
erdafitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

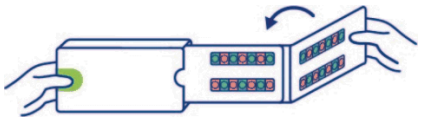
5. OTHER

START DATE

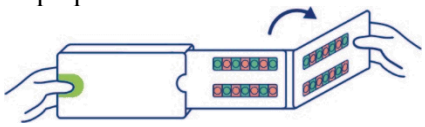


Day 1, Day 2, Day 3, Day 4, Day 5, Day 6, Day 7, Day 8, Day 9, Day 10, Day 11, Day 12, Day 13, Day 14, Day 15, Day 16, Day 17, Day 18, Day 19, Day 20, Day 21, Day 22, Day 23, Day 24, Day 25, Day 26, Day 27, Day 28

Fold over to close



Flip open



Do not separate or cut



MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

INNER WALLET 4 mg (56 film-coated tablets)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Balversa 4 mg film-coated tablets
erdafitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

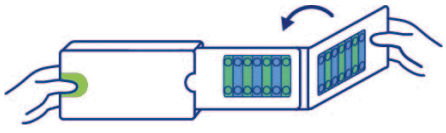
5. OTHER

START DATE

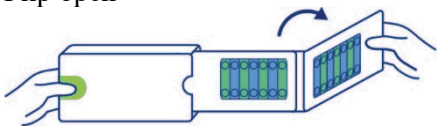


Day 1, Day 2, Day 3, Day 4, Day 5, Day 6, Day 7
Day 8, Day 9, Day 10, Day 11, Day 12, Day 13, Day 14

Fold over to close



Flip open



Do not separate or cut



MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER 4 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Balversa 4 mg film-coated tablets
erdafitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON 5 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Balversa 5 mg film-coated tablets
erdafitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 5 mg of erdafitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

28 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral Use. Swallow the tablet whole.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Dispose of unused medicines as per local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1841/010

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

balversa 5 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

OUTER WALLET 5 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Balversa 5 mg film-coated tablets
erdafitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 5 mg of erdafitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

28 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral Use. Swallow the tablet whole.

Press and hold
Pull out



6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Dispose of unused medicines as per local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1841/010

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

balversa 5 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

INNER WALLET 5 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Balversa 5 mg film-coated tablets
erdafitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

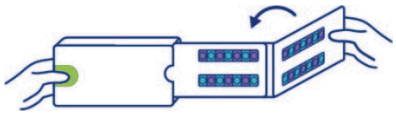
5. OTHER

START DATE

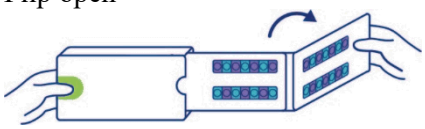


Day 1, Day 2, Day 3, Day 4, Day 5, Day 6, Day 7, Day 8, Day 9, Day 10, Day 11, Day 12, Day 13, Day 14, Day 15, Day 16, Day 17, Day 18, Day 19, Day 20, Day 21, Day 22, Day 23, Day 24, Day 25, Day 26, Day 27, Day 28

Fold over to close



Flip open



Do not separate or cut



MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER 5 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Balversa 5 mg film-coated tablets
erdafitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON 3 mg (BOTTLE)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Balversa 3 mg film-coated tablets
erdafitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 3 mg of erdafitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

56 film-coated tablets
84 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral Use. Swallow the tablet whole.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Dispose of unused medicines as per local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1841/003 56 film-coated tablets
EU/1/24/1841/004 84 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

balversa 3 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL 3 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Balversa 3 mg film-coated tablets
erdafitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 3 mg of erdafitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

56 tablets
84 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral Use. Swallow the tablet whole.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1841/003 56 tablets
EU/1/24/1841/004 84 tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON 4 mg (BOTTLE)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Balversa 4 mg film-coated tablets
erdafitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 4 mg of erdafitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

28 film-coated tablets
56 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral Use. Swallow the tablet whole.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Dispose of unused medicines as per local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1841/008 28 film-coated tablets
EU/1/24/1841/009 56 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

balversa 4 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL 4 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Balversa 4 mg film-coated tablets
erdafitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 4 mg of erdafitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

28 tablets
56 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral Use. Swallow the tablet whole.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1841/008 28 tablets
EU/1/24/1841/009 56 tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON 5 mg (BOTTLE)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Balversa 5 mg film-coated tablets
erdafitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 5 mg of erdafitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

28 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral Use. Swallow the tablet whole.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Dispose of unused medicines as per local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1841/011

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

balversa 5 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL 5 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Balversa 5 mg film-coated tablets
erdafitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 5 mg of erdafitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

28 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral Use. Swallow the tablet whole.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1841/011

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Balversa 3 mg film-coated tablets
Balversa 4 mg film-coated tablets
Balversa 5 mg film-coated tablets
erdafitinib

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Balversa is and what it is used for
2. What you need to know before you take Balversa
3. How to take Balversa
4. Possible side effects
5. How to store Balversa
6. Contents of the pack and other information

1. What Balversa is and what it is used for

Balversa is an a cancer medicine that contains the active substance erdafitinib. It belongs to a group of medicines called 'tyrosine kinase inhibitors'.

Balversa is used in adults to treat urothelial carcinoma (bladder and urinary tract cancer) that is locally advanced (spread nearby) and is unresectable (meaning it cannot be removed by surgery) or metastatic (meaning it has spread to other parts of the body).

It is used when the cancer has:
- alterations in the fibroblast growth factor receptor 3 *(FGFR3)* gene, and
- worsened after treatment known as immunotherapy.

Balversa should only be used if the cancer cells have changes in the *FGFR3* gene. Before starting treatment, your doctor will test if you have such changes in the *FGFR3* gene to make sure this medicine is right for you.

The active substance in Balversa, erdafitinib, works by blocking proteins in the body called FGFR tyrosine kinases. This helps to slow down or stop the growth of cancer cells that have abnormal FGFR3 receptors resulting from changes in the *FGFR3* gene.

2. What you need to know before you take Balversa

Do not take Balversa if
- you are allergic to erdafitinib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions
Talk to your doctor before using Balversa if you:
- have increased blood levels of phosphate
- have vision or eye problems
- are pregnant
- you are a woman who can become pregnant

Eye (sight) problems
Balversa increases your risk of central serous retinopathy (CSR; a condition where fluid builds up and separates the macula, the central part of the retina at the back of the eye, causing blurred and distorted vision). The risk of CSR is higher in people aged 65 years and older.

- Before starting treatment with Balversa, you will have an extensive eye exam, including tests to check your vision, retina and eye structure.
- Your doctor will monitor your eyes closely by performing monthly eye exams for the first 4 months of treatment, and every 3 months after that.
- If you experience any symptoms of abnormal vision, your doctor will perform an urgent eye examination.
- Tell your doctor immediately if you have any symptoms of CSR, including blurred vision or reduced peripheral (side vision), a dark spot in your central vision, distorted central vision, where lines appear crooked or bent, object appearing smaller or further away than they really are, colours appearing washed out, floaters or specks passing through your field of vision, flashes of light or feeling of looking through a curtain. Also see section 4 under ‘Most important side effects’.
- If you experience CSR during treatment with Balversa, your doctor may need to stop your treatment temporarily. They will permanently stop your treatment if symptoms do not resolve within 4 weeks or are very severe.

During treatment with Balversa, you should use eye drops or gels regularly to prevent and treat dry eyes.

High phosphate levels in the blood (hyperphosphataemia)
Balversa can cause an increase in phosphate levels (hyperphosphataemia) in your blood. This is a known side effect with Balversa that ususally occurs within the first few weeks of starting treatment. This can lead to a buildup of minerals such as calcium in your soft tissues, cutaneous calcinosis (a buildup of calcium in the skin, causing hard lumps or nodules) and non-uraemic calcinosis (a rare skin condition that causes painful skin ulcers due to a buildup of calcium in the blood vessels).

- Your doctor will monitor your blood phosphate levels during treatment. They may advise you to limit your intake of foods high in phosphate and avoid taking other medicines that could raise your phosphate levels.
- Vitamin D supplements are not recommended while taking Balversa, as this may also contribute to high phosphate and calcium levels.
- If your blood phosphate levels get too high, your doctor may suggest taking medicine to help control it.
- If you develop high blood levels of phosphate, your doctor may need to adjust your Balversa dose or stop your treatment altogether.
- Tell your healthcare provider right away if you develop the following symptoms, which may be signs of hyperphosphataemia:
    - painful skin lesions

- muscle cramps
- numbness, or
- tingling around your mouth.

Skin disorders
When taking Balversa, you may experience itching, dry skin or redness, swelling, peeling or tenderness, mainly on the hands or feet ('hand-foot syndrome'). You should monitor your skin and avoid unnecessary exposure to sunlight, excessive use of soap and bathing. You should use moisturisers regularly and avoid perfumed products.

Photosensitivity
When taking Balversa, you may become more sensitive to sunlight. This can cause skin damage. You should be careful and take precautions when spending time outside in the sun. Precautions can include wearing clothing that covers your skin and using sunscreen to protect yourself from harmful sun rays.

Nail disorders
When taking Balversa, you may experience nails separating from the bed, infected skin around the nail, or discoloured nails. You should monitor your nails for any signs of infection and practice preventative nail treatments such as good hygiene and using over-the-counter nail strengthener.

Mucosal disorders
When taking Balversa you may experience dry mouth and or mouth sores. You should practice good oral hygiene and avoid spicy or acidic foods while taking Balversa.

Children and adolescents
This medicine is not for use in children and adolescents. This is because there is no experience with using Balversa in this age group.

Other medicines and Balversa
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken, or might take any other medicines. Taking Balversa with certain other medicines may affect how Balversa works and can cause side effects.

The following medicines may decrease the effectiveness of Balversa by decreasing the amount of Balversa in the blood:
- carbamazepine (used to treat epilepsy)
- rifampicin (used to treat tuberculosis)
- phenytoin (used to treat epilepsy)
- St. John's wort (used to treat depression)

The following medicines may increase the risk of side effects of Balversa by increasing the amount of Balversa in the blood:
- fluconazole (used to treat fungal infections)
- itraconazole (used to treat fungal infections)
- ketoconazole (used to treat fungal infections)
- posaconazole (used to treat fungal infections)
- voriconazole (used to treat fungal infections)
- miconazole (used to treat fungal infections)
- ceritinib (used to treat lung cancer)
- clarithromycin (used to treat infections)
- telithromycin (used to treat infections)
- elvitegravir (used to treat HIV)
- ritonavir (used to treat HIV)
- paritaprevir (used to treat hepatitis)
- saquinavir (used to treat HIV)
- nefazodone (used to treat depression)

- nelfinavir (used to treat HIV)
- tipranavir (used to treat HIV)
- lopinavir (used to treat HIV)
- amiodarone (used to treat arrhythmias)
- piperine (used as a supplement)

Balversa may increase the risk of side effects of some other medicines by increasing the amount of these medicines in the blood. These include:
- midazolam (used to treat seizures)
- hormonal contraceptives
- colchicine (used to treat gout)
- digoxin (used to treat certain arrhythmias or heart failure)
- dabigatran (used as a blood thinner)
- apixaban (used as a blood thinner)

Balversa with food
Do not take Balversa with grapefruit or Seville oranges (bitter oranges) – this includes eating them, drinking the juice or taking a supplement that might contain them. This is because it can increase the amount of Balversa in your blood.

Pregnancy, contraception and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice **before** taking this medicine.

Information for women
- Pregnancy
  - Balversa can harm your unborn baby.
  - You should not use Balversa during pregnancy unless you are told otherwise by your doctor.
  - You should not become pregnant during treatment with Balversa and for 1 month after the last dose of Balversa.
  - Tell your doctor immediately if you become pregnant.

- Pregnancy test
  - Your doctor will ask you to do a pregnancy test before you start treatment with Balversa.

- Contraception
  - Balversa may reduce the effectiveness of some birth control methods. Talk to your doctor about appropriate birth control while taking Balversa. Women who can become pregnant should use highly effective contraception during treatment and for at least 1 month after treatment with Balversa.

- Breast-feeding
  - Do not breast-feed during treatment with Balversa and for 1 month following the last dose of this medicine.

Information for men
Men must use effective contraception (condom) while being treated with Balversa and for 1 month after the last dose. Also, you must not donate or store semen during treatment and for 1 month after the last dose.

Driving and using machines
Eye problems have been reported in patients taking Balversa. If you have problems affecting your sight, do not drive or use any tools or machines until your sight returns to normal.

Balversa contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to take Balversa

Always take this medicine exactly as described in this leaflet or as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much to take
Your doctor will work out your dose and how often you should take this medicine.
- The recommended starting dose of Balversa is 8 mg once a day by mouth.
    - You may need to take one 5 mg tablet and one 3 mg tablet or two 4 mg tablets to get this dose.

After about 2 weeks of taking Balversa, your doctor will do a blood test. This is to check the phosphate level in your blood.
- Based on the results of this blood test and on whether or not you are experiencing side effects, your doctor may increase your dose to 9 mg a day.

The doctor may also decide to decrease the dose if you have certain side effects such as sores in the mouth, redness, swelling, peeling or tenderness, mainly on the hands or feet, nail separating from the nail bed, high level of phosphate in your blood.

Taking this medicine
- Swallow Balversa tablets whole.
- You can take this medicine with or without food.
- Try to take this medicine at the same time each day. This will help you remember to take it.
- If you vomit, do not take another tablet. Take your next dose at the regular time the next day.

If you take more Balversa than you should
If you take too much Balversa, call your doctor or go to the nearest hospital emergency room right away.

If you forget to take Balversa
- If you miss a dose, take it as soon as possible on the same day. Take your regular dose of Balversa the next day.
- Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Balversa
Do not stop taking this medicine unless your doctor tells you.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Most important side effects
Tell your doctor immediately if you notice any of the serious side effects below:

Central serous retinopathy (**very common**: may affect more than 1 in 10 people)
The following symptoms may be signs of CSR:
- blurred vision or reduced peripheral (side) vision
- a dark spot in your central vision

- distorted central vision, where lines appear crooked or bent
- objects appearing smaller or further away than they really are
- colours appearing washed out
- floaters or specks passing through your field of vision, flashes of light or feeling of looking through a curtain.

Hyperphosphataemia (**very common**: may affect more than 1 in 10 people)
The following symptom may be a sign of hyperphosphataemia:
- high level of phosphate in the blood

Nail disorders (**very common**: may affect more than 1 in 10 people)
The following symptoms may be signs of nail disorders:
- nails separating from the bed (onycholysis)
- infected skin around the nail (paronychia)
- poor nail formation (nail disorder)
- discoloured nails (nail discolouration)

Skin disorders (**very common**: may affect more than 1 in 10 people)
The following symptoms may be signs of skin disorders:
- redness, swelling, peeling or tenderness, mainly on the hands or feet ('hand-foot syndrome')
- hair loss (alopecia)
- dry skin

Mucosal disorders (**very common**: may affect more than 1 in 10 people)
The following symptoms may be signs of mucosal disorders:
- sores in the mouth (stomatitis)
- dry mouth

Tell your doctor immediately if you notice any of the above signs of 'central serous retinopathy', 'hyperphosphataemia', 'nail disorders', 'skin disorders' or 'mucosal disorders'.
Your doctor may ask you to stop taking Balversa or send you to a specialist if you have eye or sight problems.

Other side effects may occur with the following frequencies:
Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- diarrhoea
- decreased appetite
- change in sense of taste with food tasting metallic, sour, or bitter (dysgeusia)
- weight loss
- constipation
- feeling sick (nausea)
- vomiting
- stomach pain
- dry eyes
- feeling weak and very tired
- low level of sodium in blood (hyponatraemia)
- increased level of 'creatinine' in the blood (increased creatinine)
- increased level of the liver enzyme 'alanine aminotransferase' in the blood (ALT increased)
- increased level of the liver enzyme 'aspartate aminotransferase' in the blood (AST increased)
- low number of red blood cells (anaemia)
- nose bleeds (epistaxis)

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- painful nails
- ridging or breaking of the nail or nails

- very dry skin
- cracked, thickened or flaky skin
- itching or itchy skin rash (eczema)
- abnormal growth or appearance on the skin
- rash
- dry or inflamed eyes (conjunctivitis)
- ulcers or inflamed front part of the eye (‘cornea’)
- red and swollen eyelids
- watery eyes
- high level of calcium in the blood
- low level of phosphate in the blood
- nasal dryness
- indigestion (dyspepsia)
- sudden decrease in kidney function
- high level of the hormone ‘parathyroid’ (PTH) (hyperparathyroidism)
- kidney failure (renal failure)
- problems with kidneys (renal impairment)
- liver damage (hepatic cytolysis)
- abnormal liver function
- high level of ‘bilirubin’ in the blood

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):
- bleeding under the nail
- nail discomfort or pain
- skin reaction
- thinning of the skin
- redness of the palms
- membrane dryness (including nose, mouth, eyes, vagina)

Talk to your doctor if you get any of the above side effects.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Balversa

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the blister, carton and bottle after “EXP”. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicinal product does not require any special storage conditions.

Do not use this medicine if the packaging is damaged or shows signs of tampering.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Balversa contains

- The active substance is erdafitinib.
- Each film-coated tablet contains either 3 mg, or 4 mg or 5 mg of erdafitinib.
- The other ingredients are:
  - Tablet core: Croscarmellose sodium, Magnesium stearate (E572), Mannitol (E421), Meglumine, and Microcrystalline cellulose (E460).
  - Film coating (Opadry amb II): Glycerol monocaprylocaprate Type I, Polyvinyl alcohol-partially hydrolysed, Sodium lauryl sulfate, Talc, Titanium dioxide (E171), Iron oxide yellow (E172), Iron oxide red (E172) (for the 4 mg and 5 mg tablets only), iron oxide black (E172) (for the 5 mg tablets only).

What Balversa looks like and contents of the pack

Balversa 3 mg film-coated tablets are yellow, round biconvex shaped tablet, debossed with "3" on one side; and "EF" on the other side.

Balversa 4 mg film-coated tablets are orange, round biconvex shaped tablet, debossed with "4" on one side; and "EF" on the other side.

Balversa 5 mg film-coated tablets are brown, round biconvex shaped tablet, debossed with "5" on one side; and "EF" on the other side.

Balversa film-coated tablets may be supplied either in a child-resistant blister pack or a child-resistant bottle.
Not all pack sizes may be marketed.

Bottle:
The tablets are supplied in a plastic bottle with a child-resistant closure. Each bottle contains either 28, 56, or 84 film-coated tablets. Each carton contains one bottle.

3 mg tablet:
- Each carton of 56 film-coated tablets contains one bottle of 56 tablets.
- Each carton of 84 film-coated tablets contains one bottle of 84 tablets.

4 mg tablet:
- Each carton of 28 film-coated tablets contains one bottle of 28 tablets.
- Each carton of 56 film-coated tablets contains one bottle of 56 tablets.

5 mg tablet:
- Each carton of 28 film-coated tablets contains one bottle of 28 tablets.

Blister:
Balversa is supplied in a carton. Each carton contains either 14, 28, 56, or 84 film-coated tablets in one or two blister wallets.

3 mg tablet:
- Each 28-day carton of 56 film-coated tablets contains 2 blister wallet packs of 28 tablets each.
- Each 28-day carton of 84 film-coated tablets contains 2 blister wallet packs of 42 tablets each.

4 mg tablet:
- Starter pack: 7-day carton which contains 1 blister wallet pack with a total 14 film-coated tablets of 4 mg for 1 week treatment. To be used for the starting dose before your doctor increases your dose or decides to decrease it.

- Each 28-day carton of 28 film-coated tablets contains 1 blister wallet pack of 28 tablets.
- Each 28-day carton of 56 film-coated tablets contains 2 blister wallet packs of 28 tablets each.

5 mg tablet:
- Each 28-day carton of 28 film-coated tablets contains 1 blister wallet pack of 28 tablets.

Marketing Authorisation Holder
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Manufacturer
Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
Latina 04100
Italy

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: 354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu.

1.7　同種同効品一覧表

販売名	バルバーサ錠 3 mg バルバーサ錠 4 mg バルバーサ錠 5 mg	パドセブ点滴静注用 20 mg パドセブ点滴静注用 30 mg	タキソテール点滴静注用 80 mg タキソテール点滴静注用 20 mg	キイトルーダ点滴静注 100 mg
一般名	エルダフィチニブ	エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）	ドセタキセル水和物	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
会社名	ヤンセンファーマ株式会社	アステラス製薬株式会社	サノフィ株式会社	MSD 株式会社
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	根治切除不能な尿路上皮癌	○乳癌 ○非小細胞肺癌 ○胃癌 ○頭頸部癌 ○卵巣癌 ○食道癌 ○子宮体癌 ○前立腺癌	○ 悪性黒色腫 ○ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 *○ 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法 ○ 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 **○ 根治切除不能な尿路上皮癌 ○ がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） ○ 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○ 腎細胞癌における術後補助療法 ○ 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 ○ 根治切除不能な進行・再発の食道癌 ○ 治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 ○ PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌 ○ ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法 ○ がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌 ○ がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） ○ 進行又は再発の子宮頸癌 ○ 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫 ○ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○ 治癒切除不能な胆道癌
添付文書改訂日	―	2024 年 9 月	2024 年 6 月	2024 年 9 月

astellas

最新の添付文書を確認すること

**2024年９月改訂（第８版、効能変更、用法変更）
*2023年10月改訂

抗悪性腫瘍剤／抗Nectin-4抗体微小管阻害薬複合体
エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）注

日本標準商品分類番号
874291

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

パドセブ®点滴静注用20mg
パドセブ®点滴静注用30mg
PADCEV® for I.V. infusion 20mg・30mg

	20mg	30mg
承認番号	30500AMX00019	30300AMX00454
販売開始	2023年８月	2021年11月

貯法：２～８℃で保存
*有効期間：20mg：３年、30mg：４年

1.警告

1.1 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本剤の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。

1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）等の全身症状を伴う重度の皮膚障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。以下の事項に注意するとともに、重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、11.1.1 参照]
・異常が認められた場合には、皮膚科医と連携の上、適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤の使用等）を行うこと。

**1.3 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.5、9.1.3、11.1.7 参照]

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3.組成・性状

3.1 組成

	有効成分（１バイアル中）[注1)、注2)]	添加剤（１バイアル中）
パドセブ点滴静注用20mg	エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）24.0mg	L-ヒスチジン 3.36mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 5.54mg トレハロース水和物 132mg ポリソルベート 20 0.48mg
パドセブ点滴静注用30mg	エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）33.7mg	L-ヒスチジン 4.72mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 7.80mg トレハロース水和物 186mg ポリソルベート 20 0.67mg

注1）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2）本剤は１バイアルを注射用水（点滴静注用20mg：2.3mL、点滴静注用30mg：3.3mL）で溶解した時にエンホルツマブ　ベドチン濃度が10mg/mLとなるように過量充填されている。

3.2 製剤の性状

	剤形	性状	pH[注3)]	浸透圧比[注3)]
パドセブ点滴静注用20mg	注射剤（無色バイアル）	白色の塊	5.8～6.2	約0.6（生理食塩液に対する比）
パドセブ点滴静注用30mg	注射剤（無色バイアル）	白色の塊	5.8～6.2	約0.6（生理食塩液に対する比）

注3）本剤１バイアルを注射用水（点滴静注用20mg：2.3mL、点滴静注用30mg：3.3mL）にて溶解した時の結果である。

**4.効能又は効果

根治切除不能な尿路上皮癌

**5.効能又は効果に関連する注意

**5.1 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌に対して、本剤を単独で投与する場合には、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。[17.1.1 参照]

5.2 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

**6.用法及び用量

通常、成人には、エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）として１回1.25mg/kg（体重）を30分以上かけて点滴静注し、週１回投与を３週連続し、４週目は休薬する。これを１サイクルとして投与を繰り返す。ただし、１回量として125mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人には、エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）として１回1.25mg/kg（体重）を30分以上かけて点滴静注し、週１回投与を２週連続し、３週目は休薬する。これを１サイクルとして投与を繰り返す。ただし、１回量として125mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

7.用法及び用量に関連する注意

**7.1 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）以外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。

**7.2 PD-1/PD-L1阻害剤による治療歴のない患者における本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

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

減量の目安

減量段階	投与量
通常投与量	1.25mg/kg（最大 125mg）
1段階減量	1.0mg/kg（最大 100mg）
2段階減量	0.75mg/kg（最大 75mg）
3段階減量	0.5mg/kg（最大 50mg）

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度[注4)]	処置
皮膚障害	Grade2	症状が増悪する場合、Grade1以下に回復するまで休薬を考慮する。休薬した場合は、回復後、1段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	・Grade3 ・Stevens-Johnson症候群（SJS）又は中毒性表皮壊死融解症（TEN）疑い	・Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量又は同一用量で投与再開できる。 ・再発した場合、投与中止する。
	・Grade4 ・SJS又はTEN	投与中止する。
角膜障害	Grade2	・Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。 ・再発した場合、Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して投与再開できる。
	Grade3以上	投与中止する。
高血糖	Grade3	血糖値250mg/dL以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。
	Grade4	投与中止する。
末梢性ニューロパチー	Grade2	・Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。 ・再発した場合、Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して投与再開できる。
	Grade3以上	投与中止する。
骨髄抑制（血小板減少症以外）	Grade3	Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	Grade4	投与中止、又はGrade1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して投与再開できる。貧血が改善しない場合には投与中止する。
血小板減少症	Grade2	Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。
	Grade3	Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	Grade4	投与中止、又はGrade1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して投与再開できる。
間質性肺疾患	Grade2	Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して投与再開できる。
	Grade3以上	投与中止する。
上記以外の副作用	Grade3	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	Grade4	投与中止する。

注4）GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、本剤投与中（特に投与開始最初の1サイクル）は患者の状態を十分に観察すること。また、患者に対して、皮膚、粘膜又は眼等の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。［1.2、11.1.1 参照］

8.2 高血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、定期的に血糖値の測定を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。［9.1.1、11.1.2 参照］

8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.4 参照］

8.4 腎機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.6 参照］

**8.5 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。［1.3、9.1.3、11.1.7 参照］

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血糖、糖尿病若しくはその既往歴のある患者又は糖尿病の危険因子（BMI（Body Mass Index）高値等）を有する患者

高血糖の発現又は増悪リスクが高まるおそれがある。糖尿病の既往を有する患者及びBMI 30kg/m^2以上の患者において、高頻度で高血糖の発現が認められた。臨床試験では、本剤投与前３カ月以内に糖尿病のコントロールが不良であった患者は除外された。［8.2、11.1.2 参照］

9.1.2 末梢性ニューロパチーを合併している患者

症状を悪化させるおそれがある。［11.1.3 参照］

**9.1.3 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。［1.3、8.5、11.1.7 参照］

9.3 肝機能障害患者

本剤を構成するモノメチルアウリスタチンE（MMAE）は主に肝代謝により消失することから、肝機能障害のある患者ではMMAEの血中濃度が上昇する可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

**9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後２カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5、15.2.2 参照］

**9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後１カ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［15.2.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（ラット）において、本剤の臨床用量に相当する曝露量（Cmax）で生存胎児数の減少、胎児体重減少及び早期吸収胚の増加が認められた。また、動物試験（ラット）において、妊娠６日目及び13日目にMMAEを投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されている[1]。［9.4.1 参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁中移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10.相互作用

MMAEは主にCYP3A4で代謝される[2]。［16.4 参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強力なCYP3A阻害剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン 等 ［16.7.1 参照］	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分に注意すること。	強力なCYP3A阻害剤との併用により、MMAEの代謝が阻害され、MMAEの血中濃度が上昇する可能性がある。

11.副作用

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

11.1 重大な副作用

**11.1.1 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（0.4%）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群：SJS）（頻度不明）等があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。異常が認められた場合は、皮膚科医と連携の上、適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤の使用等）を行うこと。［1.2、8.1 参照］

**11.1.2 高血糖（9.8%）

高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。異常が認められた場合には、インスリン製剤の投与等、適切な処置を行うこと。［8.2、9.1.1 参照］

**11.1.3 末梢性ニューロパチー（55.7%）

末梢性感覚ニューロパチー（43.3%）、末梢性運動ニューロパチー（4.1%）、筋力低下（2.6%）、歩行障害（1.4%）等があらわれることがあるので、しびれ、筋力低下等が認められた場合は、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。［9.1.2 参照］

**11.1.4 骨髄抑制

好中球減少（14.0%）、貧血（12.5%）、白血球減少（5.0%）、血小板減少（3.9%）、リンパ球減少（2.7%）、発熱性好中球減少症（0.8%）等があらわれることがある。［8.3 参照］

**11.1.5 感染症（14.3%）

肺炎、敗血症等があらわれることがある。

**11.1.6 腎機能障害

急性腎障害（1.5%）等の腎機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］

**11.1.7 間質性肺疾患（3.4%）

間質性肺疾患（0.4%）、肺臓炎（2.0%）等があらわれることがある。また、本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、本剤単独投与時と比較して重度の事象を含む間質性肺疾患の発現頻度が増加する傾向が認められている。［1.3、8.5、9.1.3 参照］

11.2 その他の副作用

	30%以上	10～30%未満	10%未満
** 胃腸障害		下痢、悪心	便秘、嘔吐、口内炎、口内乾燥、腹痛
** 一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、体重減少、無力症	発熱
** 代謝及び栄養障害		食欲減退	
神経系障害		味覚不全	浮動性めまい
眼障害			ドライアイ、流涙増加、霧視、結膜炎、角膜炎
** 皮膚及び皮下組織障害	脱毛症、そう痒症	斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥	発疹、斑状皮疹、皮膚色素過剰、薬疹、紅斑性皮疹、水疱性皮膚炎、紅斑
** 肝胆道系障害		AST増加	ALT増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解

(1) 日本薬局方注射用水（点滴静注用20mg：2.3mL、点滴静注用30mg：3.3mL）により溶解し、エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）を10mg/mLの濃度とする。

(2) 溶解する時は本剤のバイアルの内壁に沿って無菌的に注入し、振らずに緩徐に撹拌し、完全に溶解すること。溶解後のバイアルは、気泡がなくなるまで、静置すること。直射日光にあてないこと。

(3) 溶解後の液は無色澄明～わずかに乳白光を帯びた微黄色である。目視により確認し、完全に溶解しない場合や変色が認められた場合には、使用せず廃棄すること。

(4) 溶解後速やかに希釈しない場合は、２～８℃で保存し、24時間以内に投与すること。

14.1.2 希釈

(1) 必要量をバイアルから抜き取り、希釈後の濃度が0.3～4.0mg/mLとなるように日本薬局方５%ブドウ糖注射液、日本薬局方生理食塩液又は乳酸リンゲル液の輸液バッグに加え、溶液が泡立たないよう輸液バッグを静かに回転させ混和すること。他剤と混和しないこと。直射日光にあてないこと。

(2) 希釈後の液は無色澄明～わずかに乳白光を帯びた微黄色である。目視により確認し、粒子状物質や変色が認められた場合には、使用しないこと。

(3) 調製後、希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず希釈した液を保存する場合は、２～８℃で保存し、希釈後16時間以内に使用すること。残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤との同時投与は行わないこと。

14.2.2 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、腫脹、水疱、皮膚の落屑等の事象を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物試験（ラット）において、臨床曝露量を下回る用量から角膜の異常有糸分裂像が認められた[3]。

**15.2.2 本剤の構成成分であるMMAEは、ラットの骨髄小核試験で遺伝毒性（異数性誘発作用）を示した[4]。［9.4.1、9.4.2 参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者に、28日間を１サイクルとして、本剤1.0[注5)]又は1.25mg/kgを１、８及び15日目に静脈内投与したときの、サイクル１の１日目及び15日目の本剤及びMMAEの血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下の図及び表に示す。

本剤1.25mg/kg投与時の、サイクル１の１日目に対する15日目のCmax及び$AUC_{(d0\text{-}7)}$に基づく本剤の蓄積係数はそれぞれ0.946及び1.14であった。また、本剤1.25mg/kg投与時の、サイクル１の１日目に対する15日目のCmax及び$AUC_{(d0\text{-}7)}$に基づくMMAEの蓄積係数はそれぞれ1.60及び1.57であった[5]。

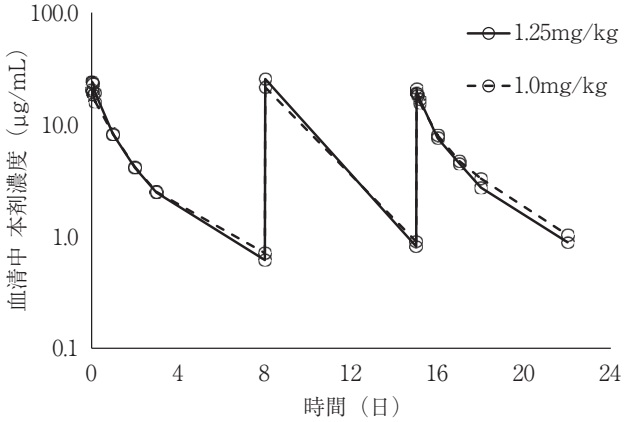


図　化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者に本剤1.0mg/kg又は1.25mg/kgを投与後の本剤の血清中濃度推移

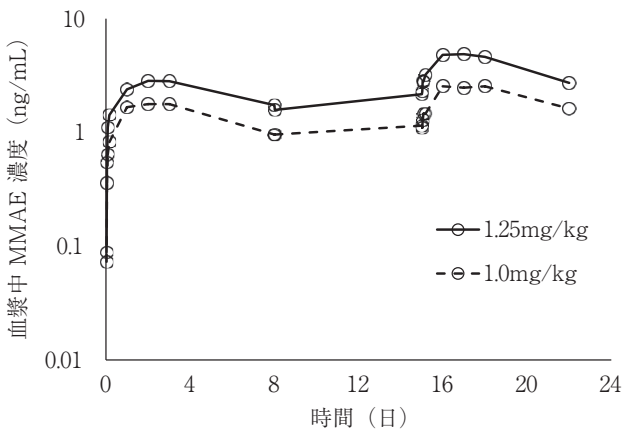


図　化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者に本剤1.0mg/kg又は1.25mg/kgを投与後のMMAEの血漿中濃度推移

表　本剤単回及び反復投与後の本剤の血清中薬物動態パラメータ

	1.0mg/kg	1.25mg/kg
単回投与後（サイクル１の１日目）		
N	9	8
Cmax（μg/mL）	20.4（12.4）	24.2（18.5）
Tmax[a]（day）	0.0237（0.0187, 0.0429）	0.0254（0.0237, 0.0450）
$AUC_{(d0\text{-}7)}$（day･μg/mL）	26.7（19.2）	27.6（17.4）[b]
$t_{1/2}$（day）	1.89（17.9）	1.85（6.8）[b]
反復投与後（サイクル１の15日目）		
N	6	4
Cmax（μg/mL）	21.1（30.1）	20.1（8.0）
Tmax[a]（day）	0.0427（0.0237, 0.0867）	0.0452（0.0208, 0.0800）
$AUC_{(d0\text{-}7)}$（day･μg/mL）	29.7（18.9）	28.1（12.1）
$t_{1/2}$（day）	3.20（21.9）	3.02（28.1）

幾何平均値（幾何%CV）
a）中央値（最小値，最大値）
b）N= 7

表　本剤単回及び反復投与後のMMAEの血漿中薬物動態パラメータ

	1.0mg/kg	1.25mg/kg
単回投与後（サイクル１の１日目）		
N	9	7
Cmax（ng/mL）	1.69（50.2）	2.10（103.6）
Tmax[a]（day）	2.02（1.00, 3.04）	2.07（1.01, 3.01）
$AUC_{(d0\text{-}7)}$（day･ng/mL）	9.27（47.4）	11.8（100.4）
反復投与後（サイクル１の15日目）		
N	6	4
Cmax（ng/mL）	2.44（58.7）	3.94（91.5）
Tmax[a]（day）	2.02（0.998, 2.95）	1.94（0.977, 1.97）
$AUC_{(d0\text{-}7)}$（day･ng/mL）	13.5（56.5）	21.7（91.5）
$t_{1/2}$（day）	3.92（11.0）[b]	4.30（35.2）

幾何平均値（幾何%CV）
a）中央値（最小値，最大値）
b）N= 4

注5）本剤の承認用量はエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）として１回1.25mg/kg（体重）である。

16.3 分布

MMAEのヒト血漿蛋白に対する*in vitro*結合率は68～82%であった[6]。

16.4 代謝

*in vitro*試験により、MMAEは主にCYP3A4で代謝されることが示された[2]。［10. 参照］

16.5 排泄

ラットに放射性標識したMMAE 0.056mg/kgを単回静脈内投与したところ、投与48時間後までに投与放射能の約95%が尿又は糞中へ排泄され、投与672時間後までの放射能の糞中排泄率は雄及び雌でそれぞれ96.7及び102%、尿中排泄率はそれぞれ15.1及び9.4%であった[7]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤単独投与時に対するケトコナゾール（強いCYP3A阻害剤）併用投与時のMMAEのCmax及びAUCの幾何平均値の比は、それぞれ1.15及び1.38と推定された[8]。［10.2 参照］

16.7.2 その他

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤単独投与時に対するリファンピシン（強いCYP3A誘導剤）併用投与時のMMAEのCmax及びAUCの幾何平均値の比は、それぞれ0.72及び0.47と推定された[8]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

**17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（EV-301試験）

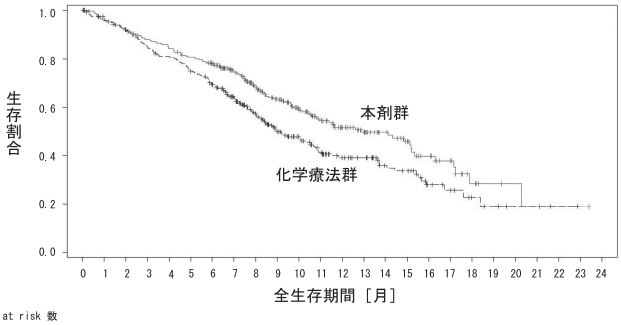
白金系抗悪性腫瘍剤[注6]及びPD-1/PD-L1阻害剤による治療歴のある[注7]根治切除不能な尿路上皮癌患者608例（日本人86例を含む）を対象に、本剤1.25mg/kgを28日サイクルの１、８及び15日目に単独投与した際の有効性及び安全性を、治験担当医師の選択する化学療法（ドセタキセル、パクリタキセル又はvinflunine）[注8]と比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験を実施した。

主要評価項目である全生存期間（OS）は、化学療法群と比較して本剤群で有意な延長を示した[9]。

注6）白金系抗悪性腫瘍剤が術前又は術後に投与され12カ月以内に疾患進行が認められた場合には、白金系抗悪性腫瘍剤による前治療歴とみなすこととされた。
注7）白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法としてアベルマブ（遺伝子組換え）が投与された患者も対象とされた。
注8）本邦ではvinflunineは未承認であるため、ドセタキセル又はパクリタキセルのいずれかが選択された。

評価項目	本剤（301例）	化学療法（307例）
全生存期間‡		
イベントの発生した症例数（%）	134（44.5）	167（54.4）
中央値［月］（95%信頼区間）	12.88（10.58, 15.21）	8.97（8.05, 10.74）
ハザード比（95%信頼区間）§	0.702（0.556, 0.886）	
片側P値¶	0.00142†	

†：片側有意水準：0.00679
‡：中間解析（カットオフ日：2020年７月15日）
§：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
¶：層別ログランク検定



at risk 数

本剤群	301	286	272	257	246	234	222	190	158	130	105	85	63	52	42	33	23	15	7	4	3	2	1	1	0
化学療法群	307	288	274	250	238	219	198	163	131	101	84	66	51	44	32	29	16	11	6	4	2	2	1	0	0

図1　全生存期間のKaplan-Meier曲線（EV-301試験）

本剤が投与された296例中（日本人36例を含む）、278例（93.9%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症（45.3%）、末梢性感覚ニューロパチー（33.8%）、そう痒症（32.1%）、疲労（31.1%）、食欲減退（30.7%）、下痢（24.3%）、味覚不全（24.3%）及び悪心（22.6%）であった。［5.1 参照］

**17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（EV-302試験）

化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者[注9)] 886例（日本人40例を含む）を対象に、本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の併用療法[注10)] の有効性及び安全性を、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法（ゲムシタビン及び、シスプラチン又はカルボプラチン）[注11)] と比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験を実施した。

主要評価項目である全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）は、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群と比較して、本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の併用療法群で有意な延長を示した[10)]。

注9）術前又は術後補助化学療法が行われた場合は、終了後12カ月超を経過した後に再発した患者が対象とされた。

注10）21日を1サイクルとして、本剤1.25mg/kgを1、8日目に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）200mgを1日目に投与した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から約30分の間隔をおいて投与を開始した。

注11）21日を1サイクルとして、ゲムシタビン1000mg/m^{2}を1、8日目に、治験担当医師が選択した白金系抗悪性腫瘍剤（シスプラチン70mg/m^{2}又はカルボプラチンAUC4.5又は5mg･min/mL相当量）を1日目に投与した。白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法は最大6サイクルまでとした。また、試験開始後に白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法としてアベルマブ（遺伝子組換え）の投与が許容された。

評価項目	本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の併用療法（442例）	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法（444例）
全生存期間‡		
イベントの発生した症例数（%）	133（30.1）	226（50.9）
中央値［月］（95%信頼区間）	31.5（25.4, －）	16.1（13.9, 18.3）
ハザード比（95%信頼区間）§	0.468（0.376, 0.582）	
両側P値¶	<0.00001†	
無増悪生存期間‖		
イベントの発生した症例数（%）	223（50.5）	307（69.1）
中央値［月］（95%信頼区間）	12.5（10.4, 16.6）	6.3（6.2, 6.5）
ハザード比（95%信頼区間）§	0.450（0.377, 0.538）	
両側P値¶	<0.00001#	

†：両側有意水準：0.01548
#：両側有意水準：0.005
‡：中間解析（カットオフ日：2023年8月8日）
§：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
¶：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
－：推定不可

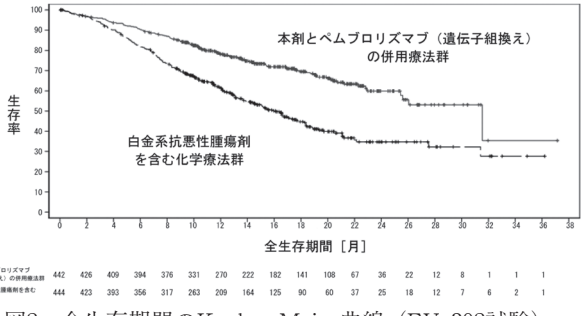


図2　全生存期間のKaplan-Meier曲線（EV-302試験）

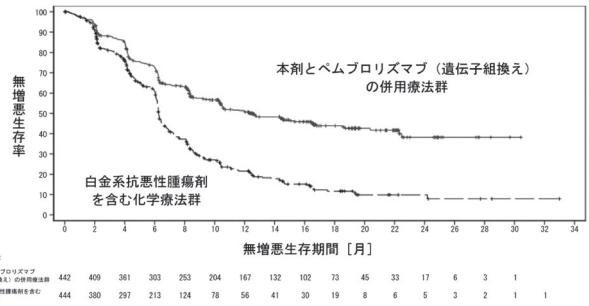


図3　無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（EV-302試験）

安全性解析対象例440例中（日本人19例を含む）427例（97.0%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、末梢性感覚ニューロパチー（50.0%）、そう痒症（39.8%）、脱毛症（33.2%）、斑状丘疹状皮疹（32.7%）、疲労（29.3%）、下痢（27.5%）、食欲減退（26.8%）及び悪心（20.2%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エンホルツマブ　ベドチンは、抗Nectin-4ヒト型IgG1モノクローナル抗体と、微小管重合阻害作用を有するMMAEを、リンカーを介して共有結合させた抗体薬物複合体である。エンホルツマブ　ベドチンは、腫瘍細胞の細胞膜上に発現するNectin-4に結合し、細胞内に取り込まれた後にプロテアーゼによりリンカーが切断され、MMAEが細胞内に遊離する[11~13)]。遊離したMMAEは微小管に結合し、細胞分裂を阻害してアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[14~16)]。

18.2 抗腫瘍作用

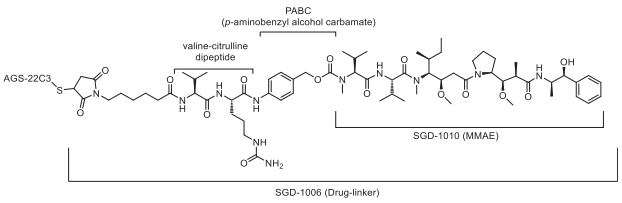
エンホルツマブ　ベドチンは、膀胱癌患者由来AG-B8又はAG-B1腫瘍組織片を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[17)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）
（Enfortumab Vedotin（Genetical Recombination））

本　質：エンホルツマブ　ベドチン（分子量：約152,000）は抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均4個のCys残基にモノメチルアウリスタチンEとリンカーからなるベドチン（(3*RS*)-1-(6-｛[(2*S*)-1-｛[(2*S*)-5-(カルバモイルアミノ)-1-｛4-[(｛[(2*S*)-1-｛[(2*S*)-1-｛[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-｛(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-｛[(1*S*,2*R*)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]アミノ｝-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル｝-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル](メチル)アミノ｝-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ｝-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル](メチル)カルバモイル｝オキシ)メチル]アニリノ｝-1-オキソペンタン-2-イル]アミノ｝-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ｝-6-オキソヘキシル)-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基（$C_{68}H_{106}N_{11}O_{15}$；分子量：1,317.63））が結合している。抗体部分はヒトNectin-4に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。タンパク質部分は447個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約147,000）である。

構造式：



21.承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22.包装

〈パドセブ点滴静注用20mg〉
1バイアル

〈パドセブ点滴静注用30mg〉
1バイアル

23.主要文献

1）社内報告書：ラット・胚・胎児発生試験
（2021年9月27日承認 CTD 2.6.6.6.1）（DIR200240）

2）社内報告書：代謝酵素・薬物動態試験
（2021年9月27日承認 CTD 2.7.2.2.1.4）（DIR200241）

3）社内報告書：ラット・3カ月投与毒性試験
（2021年9月27日承認 CTD 2.6.6.3.1.3）（DIR200239）

4）社内報告書：遺伝毒性試験（2021年9月27日承認 CTD 2.6.6.4）（DIR210016）

5）社内報告書：局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者・国内第Ⅰ相試験（EV-102 study）
（2021年9月27日承認 CTD 2.7.6.3）（DIR200242）

6）社内報告書：血漿蛋白結合・薬物動態試験
（2021年9月27日承認 CTD 2.7.2.2.1.1）（DIR200243）

7）社内報告書：ラット・排泄・薬物動態試験
（2021年9月27日承認 CTD 2.6.4.6.1）（DIR210048）

8）社内報告書：患者・生理学的薬物動態モデル解析
（2021年9月27日承認 CTD 2.7.2.2.5.1）（DIR200246）

9）社内報告書：局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者・国際共同第Ⅲ相試験（EV-301 study）
（2021年9月27日承認 CTD 2.7.6.4）（DIR200247）

**10）社内報告書：未治療の局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者・国際共同第Ⅲ相試験（EV-302 study）
（2024年9月24日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR240159）

11）社内報告書：癌細胞（ヒト由来）・薬理作用（ヒトNectin-4への結合親和性）（2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.2.3.1）（DIR200249）

12）社内報告書：膀胱癌細胞（ヒト由来）・薬理作用（膀胱癌における細胞内移行と輸送）（2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.2.3.2）（DIR200250）

13）社内報告書：膀胱癌細胞（ヒト由来）・薬理作用（MMAEの細胞内放出）（2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.2.3.3）（DIR200251）

14）Francisco JA, et al.：Blood. 2003；102(4)：1458-1465［R-08448］

15）社内報告書：癌細胞（ヒト由来）・薬理作用（細胞傷害活性）（2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.2.4.1）（DIR200252）

16）社内報告書：膀胱癌細胞（ヒト由来）・薬理作用（2次的バイスタンダー効果）（2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.2.4.4）（DIR200253）

17）社内報告書：膀胱癌患者由来腫瘍移植SCIDマウス・薬理作用（2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.2.5.1）（DIR200254）

24.文献請求先及び問い合わせ先

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411　東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
フリーダイヤル　0120-189-371

26.製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

最新の添付文書を確認すること

2024年６月改訂（第５版）
＊2023年７月改訂（第４版）

日本標準商品分類番号
87424

貯　　法：室温保存
有効期間：主剤24ヵ月、添付溶解液36ヵ月

	タキソテール点滴静注用80mg	タキソテール点滴静注用20mg
承認番号	22100AMX01369	22100AMX01407
販売開始	1997年６月	1997年６月

TXTIeL02

タキソイド系抗悪性腫瘍剤

日本薬局方 注射用ドセタキセル

毒薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

タキソテール®点滴静注用80mg
タキソテール®点滴静注用20mg

TAXOTERE® for I.V. Infusion

TAXOTERE®

sanofi

1. 警告

本剤の用量規制因子（Dose Limiting Factor, DLF）は好中球減少であり、本剤の使用により重篤な骨髄抑制（主に好中球減少）、重症感染症等の重篤な副作用及び本剤との因果関係が否定できない死亡例が認められている。したがって、本剤を含むがん化学療法は、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。

・重篤な骨髄抑制のある患者
・感染症を合併している患者
・発熱を有し感染症の疑われる患者

治療の開始に先立ち、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。

［2.1-2.3、7.2、8.1、9.1.1 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な骨髄抑制のある患者［重症感染症等を併発し、致命的となることがある。］［1. 参照］
2.2 感染症を合併している患者［感染症が増悪し、致命的となることがある。］［1. 参照］
2.3 発熱を有し感染症の疑われる患者［感染症が増悪し、致命的となることがある。］［1. 参照］
2.4 本剤又はポリソルベート80含有製剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者［本剤はポリソルベート80を含有する。］
2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		タキソテール点滴静注用80mg	タキソテール点滴静注用20mg
タキソテール点滴静注用バイアル[注1)]	成分	1バイアル中の分量2mL	1バイアル中の分量0.5mL
	有効成分	日局ドセタキセル水和物85.35mg（ドセタキセルとして80mg）	日局ドセタキセル水和物21.34mg（ドセタキセルとして20mg）
	添加剤	ポリソルベート80適量	ポリソルベート80適量
添付溶解液（13%エタノール溶液）[注1)]	成分	1バイアル中の分量6mL	1バイアル中の分量1.5mL
	日局エタノール	764.4mg	191.1mg

注1）本剤は調製時の損失を考慮に入れ、過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名		タキソテール点滴静注用80mg	タキソテール点滴静注用20mg
タキソテール点滴静注用バイアル[注2)]	性状	黄色～だいだい黄色澄明の粘稠性のある液	
	pH[注3)]	3.0～4.0	
	浸透圧比[注4)]	約1（生理食塩液に対する比）	
添付溶解液（13%エタノール溶液）[注2)]	性状	無色澄明の液	

注2）本剤は調製時の損失を考慮に入れ、過量充填されている。
注3）本品の10w/w%水溶液について測定したとき
注4）添付溶解液で溶解後、生理食塩液250又は500mLに混和したとき

4. 効能又は効果

○乳癌
○非小細胞肺癌
○胃癌
○頭頸部癌
○卵巣癌
○食道癌
○子宮体癌
○前立腺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈前立腺癌〉

遠隔転移を有する又は去勢抵抗性の患者に投与すること。

6. 用法及び用量

効能又は効果	用法及び用量
乳癌 非小細胞肺癌 胃癌 頭頸部癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60mg/m^2（体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m^{2}とする。
卵巣癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70mg/m^2（体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m^{2}とする。
食道癌 子宮体癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70mg/m^2（体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。
前立腺癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして75mg/m^2（体表面積）を1時間以上かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与にあたっては、特に本剤の用量規制因子である好中球数の変動に十分留意し、投与当日の好中球数が2,000/mm^3未満であれば、投与を延期すること。

7.2 本剤の投与量が増加すると、骨髄抑制がより強くあらわれるおそれがあるので注意すること。［1.、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 重篤な骨髄抑制が高頻度に起こるので、下記の点に留意すること。［1.、7.2、9.1.1、11.1.1、11.1.15 参照］

・投与後は頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

・特に感染症の発現に十分注意し、好中球減少、CRP上昇、発熱等の有無を確認すること。

・本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。

8.2 脳転移病巣に対する効果は確立されていないので、脳転移病巣に対しては他の治療法を考慮すること。

8.3 本剤による重篤な過敏症状があらわれることがあるので、特に本剤の初回及び第2回目の投与時は、観察を十分に行うこと。過敏症状は本剤の投与開始から数分以内に起こることがあるので、本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数等）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な過敏症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等）が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、重篤な過敏症状が発現した症例には、本剤を再投与しないこと。［11.1.2、15.1.1 参照］

8.4 心・循環器系に対する観察を十分に行うこと。ときに心不全、血圧低下、不整脈、動悸等があらわれることがある。［11.1.6参照］

8.5 重篤な肝障害があらわれることがあるので、肝機能検査の値に注意して観察を十分に行うこと。［11.1.3 参照］

8.6 重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査の値に注意して観察を十分に行うこと。［9.2、11.1.4 参照］

8.7 播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノーゲン濃度等の血液検査を適宜行うこと。［11.1.7 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増悪し、重症感染症等を併発するおそれがある。［1.、7.2、8.1、11.1.1 参照］

9.1.2 間質性肺炎又は肺線維症のある患者

症状を増悪させるおそれがある。［11.1.5 参照］

9.1.3 浮腫のある患者

浮腫を増悪させるおそれがある。［11.1.13、15.1.1 参照］

9.2 腎機能障害患者

腎障害を増悪させるおそれがある。［8.6、11.1.4 参照］

9.3 肝機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［15.1.2、16.4 参照］

9.4 生殖能を有する者

＊9.4.1 以下の点に留意すること。［9.5、15.2 参照］

・投与開始にあたっては、妊娠していないことを確認すること。

・妊娠する可能性のある患者に対しては投与しないことを原則とする。やむを得ず投与する場合には、本剤が妊娠の維持、胎児の発育等に障害を与える可能性があることを十分に説明すること。また、本剤投与中及び最終投与後2ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。

・本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には直ちに投与を中止すること。

9.4.2 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。動物実験（マウス、ラット、イヌ）において精巣毒性が認められている。

＊9.4.3 男性には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［15.2 参照］

＊9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で胚・胎児致死作用、胎児及び出生児の発育・発達遅延、催奇形性を示唆する所見が認められている。［2.5、9.4.1、15.2 参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

副作用の発現に注意し、投与間隔及び投与量に留意すること。副作用があらわれた場合には、休薬、投与間隔の延長等の適切な処置を行うこと。一般に高齢者では生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には注意して投与すること。［16.4 参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。	共に骨髄抑制作用を有する。
放射線照射［11.1.5 参照］	放射線療法を併用している患者で放射線肺臓炎があらわれることがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、肺陰影等が認められた場合には、本剤の投与及び放射線照射を中止するなど適切な処置を行うこと。	機序不明
	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。	共に骨髄抑制作用を有する。
アゾール系抗真菌剤　ミコナゾール等 エリスロマイシン、クラリスロマイシン、シクロスポリン、ミダゾラム	副作用が強くあらわれることが考えられる。	これらの薬剤がCYP3A4を阻害又はドセタキセルとの競合により、ドセタキセルの代謝が阻害され、その結果としてドセタキセルの血中濃度が上昇することが考えられる。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（97.4%）、好中球減少（発熱性好中球減少を含む）（95.8%）、ヘモグロビン減少（53.8%）、血小板減少（14.3%）等があらわれる。［7.2、8.1、9.1.1 参照］

11.1.2 ショック症状（0.1%）**・アナフィラキシー**（0.3%）

呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等のショック症状・アナフィラキシーがあらわれることがある。［8.3 参照］

11.1.3 黄疸、肝不全、肝機能障害（頻度不明）

黄疸、肝不全、AST・ALT・Al-Pの著しい上昇等の重篤な肝障害があらわれることがある。［8.5 参照］

11.1.4 急性腎障害（0.1%）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。［8.6、9.2 参照］

11.1.5 間質性肺炎（0.4%）**、肺線維症**（頻度不明）

放射線療法を併用している患者で同様の臨床症状（放射線肺臓炎）があらわれることがある。［9.1.2、10.2、15.1.4 参照］

11.1.6 心不全（0.2%）

［8.4 参照］

11.1.7 播種性血管内凝固症候群（DIC）（0.1%）

［8.7 参照］

11.1.8 腸管穿孔（0.1%）**、胃腸出血**（0.6%）**、虚血性大腸炎**（頻度不明）**、大腸炎**（0.1%）

腹痛、吐血、下血、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.9 イレウス（頻度不明）

11.1.10 急性呼吸促迫症候群（頻度不明）

呼吸障害等がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.11 急性膵炎（頻度不明）

血清アミラーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.12 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）**、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（頻度不明）**、多形紅斑**（頻度不明）

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）、多形紅斑等の水疱性・滲出性皮疹があらわれることがある。

11.1.13 心タンポナーデ（頻度不明）**、肺水腫**（頻度不明）**、浮腫・体液貯留**（0.7%[注)]）

心タンポナーデ、肺水腫、緊急ドレナージを要する胸水、腹水等の重篤な浮腫・体液貯留が報告されている。［9.1.3、15.1.1 参照］

11.1.14 心筋梗塞（頻度不明）**、静脈血栓塞栓症**（頻度不明）

11.1.15 感染症（2.3%[注)]）

敗血症、肺炎等の感染症が報告されている。発症又は増悪した場合には、直ちに抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと。日本人を対象とした臨床試験において、前立腺癌患者（70mg/m^2）では他癌腫の患者（70mg/m^2）よりも感染症等の発現割合が高かった。［8.1 参照］

11.1.16 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

低浸透圧血症を伴う低ナトリウム血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、痙攣、意識障害等の症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

11.1.17 重篤な口内炎等の粘膜炎（頻度不明）

11.1.18 血管炎（頻度不明）

11.1.19 末梢神経障害（頻度不明）

11.1.20 四肢の脱力感等の末梢性運動障害（頻度不明）

11.1.21 Radiation Recall現象（頻度不明）

注）Grade 3 以上の副作用から頻度を算出した。

11.2 その他の副作用

	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明
消化器	食欲不振	悪心・嘔吐、下痢、口内炎、便潜血	腹痛、腹部膨満感、便秘、舌炎、口内乾燥	胃・十二指腸潰瘍、食道炎、しゃっくり
過敏症		アレルギー、発赤	そう痒感、潮紅	
皮膚	脱毛	皮疹	色素沈着、爪疾患（爪剥離、変形、変色、爪下出血、爪下血腫、爪下膿瘍等）	皮膚剥離、手足症候群、皮膚エリテマトーデス、強皮症様変化
精神・神経系		しびれ感	頭痛、意識喪失、見当識障害、めまい、昏迷、難聴、耳鳴、味覚異常、不眠	傾眠
眼			羞明、視力異常、流涙、結膜炎	視覚障害（閃光、光のちらつき、暗点）、涙道閉塞、黄斑浮腫
神経・筋症状			筋肉痛、関節痛、筋力低下・脱力感、背部痛、痙攣	筋炎
肝臓		AST・ALT・γ-GTP・Al-P・LDH上昇	総ビリルビン上昇	
腎臓		蛋白尿、K・Na・Cl・Caの異常、BUN上昇	クレアチニン上昇、尿糖、血尿、乏尿、頻尿	
循環器			血圧低下、血圧上昇、不整脈、動悸、頻脈	
呼吸器			呼吸困難、咽頭炎、咳嗽	血痰
その他	全身倦怠感	発熱、浮腫、総蛋白・アルブミン・A/G比・CK異常	静脈炎、疼痛、胸痛、全身痛、熱感、腰痛、鼻出血、ほてり	脱水

乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌及び前立腺癌を対象とした国内前・後期第2相臨床試験で認められた副作用に基づき算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解液に溶解後は速やかに輸液（生理食塩液又は5%ブドウ糖液）に混和すること。輸液と混和した後は速やかに使用すること。

14.1.2 他剤との混注を行わないこと。

14.1.3 本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

14.1.4 本剤は調製時の損失を考慮に入れ、表に示すように過量充填されているので、必ず下記「14.2.1 調製法①」に従い注射液の調製を行うこと。ただし、添付溶解液にはエタノールが含まれているので、アルコールに過敏な患者に投与する場合は、「14.2.2 調製法②」の方法によること。

バイアル	実充填量	
	80mg製剤	20mg製剤
本剤（ドセタキセルとして）	2.36mL（94.4mg）	0.61mL（24.4mg）
添付溶解液（日局エタノール）	7.33mL（933.8mg）	1.98mL（252.3mg）

14.2 調製法

詳しい調製法については、巻末の調製方法をご参照ください。

14.2.1 調製法①

(1) 本剤のバイアルに、添付溶解液全量（80mgバイアル；約7mL、20mgバイアル；約1.8mL）を加えて澄明で均一になるまでゆっくりと泡立てないように転倒混和する（約45秒間）。溶液が均一であることを確認後、ある程度泡が消えるまで数分間放置する。この溶液（プレミックス液）は1mL中に10mgのドセタキセルを含有する。

(2) プレミックス液から必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。

14.2.2 調製法②

(1) 本剤の80mgバイアルには7mL、20mgバイアルには1.8mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖液を加え、液が澄明で均一になるまで激しく振り混ぜる。

ある程度泡が消えるまでバイアルを倒立させて放置（約10分間）し、溶液が均一であることを確認する。均一でない場合は均一になるまで混和を繰り返す。この溶液（プレミックス液）は1mL中に10mgのドセタキセルを含有する。

(2) プレミックス液から必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死をおこすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。また、以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位に本剤を再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall現象」が認められたとの報告がある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国における前投与

本剤の1回最大投与量を100mg/m^{2}としている欧米においては[注)]、浮腫の発現率及び重篤度が高く、浮腫並びに過敏症状の軽減を目的として、副腎皮質ホルモン剤による前投与が行われている。前投与としては、デキサメタゾン（16mg/日、8mg1日2回）等を、本剤の投与前日から3日間、単独経口投与することが望ましいとされている。なお、前投与を実施した症例においても、重篤な過敏症（アナフィラキシーショック）による死亡例が報告されている。また、浮腫に関しては以下のような報告がある。[8.3、9.1.3、11.1.13 参照]

・本剤100mg/m^{2}を3週間間隔で点滴静脈内投与したところ、上記前投与を受けた患者では累積投与量（中央値）として818.9mg/m^{2}以上、受けない患者では489.7mg/m^{2}以上投与したときに浮腫の発現率が高くなった。

・本剤の投与を中止すると、浮腫は徐々に軽快する。浮腫は下肢から発現し、3kg以上の体重増加を伴う全身性のものになる場合があるが、急性の乏尿や低血圧は伴わない。まれに脱水症及び肺水腫が報告されている。

15.1.2 外国での肝機能異常患者への投与

外国において、本剤100mg/m^{2}を3週間間隔で点滴静脈内投与[注)]したところ、血中アルカリホスファターゼ高値（正常域上限の2.5倍以上）を伴うトランスアミナーゼ高値（正常域上限の1.5倍以上）患者、又は血中ビリルビン高値（正常域上限以上）患者に本剤を投与した場合、重篤な副作用の発現や副作用の増強・増悪が認められている。報告された副作用は、Grade 4の好中球減少、発熱性好中球減少、感染症、重篤な血小板減少、重篤な口内炎、並びに皮膚剥離を伴う皮膚症状等であり、治療関連死の危険性が増加すると警告されている。[9.3 参照]

15.1.3 本剤を単独投与した患者あるいは本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

15.1.4 国内での非小細胞肺癌に対する35mg/m^{2}の週1回投与法[注)]（1日1回35mg/m^2、1、8、15日目投与、4週毎に繰り返し）による第2相臨床試験において、間質性肺炎が48例中6例に認められた。[11.1.5 参照]

15.1.5 乳癌の術後補助化学療法に関する海外臨床試験において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者で観察期間終了時点においても脱毛が継続していた症例が報告されている（3.9%（29/744）、観察期間中央値：96ヵ月）[1)]。

＊15.2 非臨床試験に基づく情報

チャイニーズハムスターの卵巣由来培養細胞（CHO-K1）を用いる染色体異常試験において異数性誘発作用及びマウスを用いる小核試験において小核誘発作用が報告されている。[9.4.1、9.4.3、9.5 参照]

注）本剤の承認された1回用量は60、70及び75mg/m^2（体表面積）である。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

国内の各種固形癌患者24例にドセタキセル10～90mg/m^{2}を60分以上かけて単回点滴静脈内投与[注2)]したとき、血漿中濃度は点滴終了後漸減した。最高血漿中濃度（C_{max}）及び$AUC_{0-\infty}$は投与量依存的に増加した[2)]。

NONMEM解析によるpopulation pharmacokinetic parameterを用い、60mg/m^2、60分点滴静脈内投与時[注2)]をシミュレーションして求めた薬物動態パラメータは以下のようであった。α1-酸性糖蛋白（AAG）と肝機能障害がドセタキセルのクリアランス（CL）の主要な変動因子と考えられ、AST又はALTが60IU/L以上の患者ではクリアランスが21%減少した。

対象	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0-\infty}$（μg･hr/mL）	$t_{1/2\alpha}$（min）	$t_{1/2\beta}$（min）	$t_{1/2\gamma}$（hr）	CL（L/hr/m^2）
母集団	2.0	2.9	6.3	46.4	18.8	20.4
肝機能障害時[注1)]	2.3	3.7	7.1	47.8	20.2	16.2

注1）AST又はALTが60IU/L以上

＊16.1.2 反復投与

国内の各種固形癌患者6例にドセタキセル20、50及び70mg/m^{2}を3又は4週間隔で2コースから最大4コースまで反復点滴静脈内投与[注2)]したとき、初回投与時と最終回投与時の血漿中濃度の推移に差はみられず、反復投与による体内動態の変化は認められなかった。

海外の各種固形癌患者24例にドセタキセル35mg/m^{2}を1週間隔、75mg/m^{2}及び100mg/m^{2}を3週間隔で反復点滴静脈内投与[注2, 注3)]したとき、終末相半減期は61～120時間であったとの報告がある[3)]。

16.3 分布

16.3.1 組織移行

担癌マウスにドセタキセルを単回静脈内投与したとき、肝等の広範な臓器・組織に速やかな分布が認められた。腫瘍組織における消失半減期（$t_{1/2\beta}$）は20hr以上で他の臓器・組織に比べ長かった[4)]。

16.3.2 血漿蛋白結合率

100mg/m^{2}を60分間単回点滴静脈内投与[注2)]した外国人の各種固形癌患者3例において、ドセタキセルの血漿蛋白結合率を検討したところ、点滴終了8時間までの測定において90%以上であった[5)]。

16.4 代謝

ドセタキセルは肝のモノオキシゲナーゼにより酸化を受けて代謝され、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験により、この代謝にはCYP3A4が関与しているものと考えられた。なお、主要代謝物の抗腫瘍効果はほとんど認められなかった[4, 6, 7)]。[9.3、10. 参照]

16.5 排泄

国内の各種固形癌患者19例にドセタキセル10～90mg/m^{2}を60～160分間かけて単回点滴静脈内投与[注2)]したときの尿中排泄率を検討した結果、未変化体の48時間までの尿中排泄率はいずれも５%以下であった。

^{14}C-ドセタキセル100mg/m^{2}を60分間単回点滴静脈内投与[注2)]した外国人の各種固形癌患者での薬物動態を検討した。投与後168時間までの尿中及び糞中排泄率はそれぞれ6.0%（n=３）及び74.1%（n=２）で、主排泄経路は糞中排泄であった。

注2）本剤の承認された１回用量は60、70及び75mg/m^2（体表面積）である。

注3）ドセタキセル35mg/m^{2}及び75mg/m^{2}を投与された患者においては初回投与後、並びに100mg/m^{2}を投与された患者においては初回投与後又は２回目の投与後に測定された血漿中濃度に基づき算出された。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈乳癌〉

17.1.1 国内後期第２相臨床試験

乳癌を対象とした非盲検法による後期第２相臨床試験で、本剤60mg/m^{2}の用量を３～４週間間隔で、２コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減（50～70mg/m^2）した。本剤の奏効率（有効性解析対象例139例）は、48.2%（67/139例）であった。主な副作用は、137例中、脱毛89.1%（122例）、食欲不振67.9%（93例）、悪心・嘔吐60.6%（83例）、発熱44.5%（61例）、下痢25.5%（35例）、口内炎16.1%（22例）及び浮腫15.3%（21例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少98.5%（135/137例）、好中球数減少95.6%（130/136例）及びヘモグロビン減少61.3%（84/137例）であった[8, 9)]。［17.1.10 参照］

〈非小細胞肺癌〉

17.1.2 国内後期第２相臨床試験

非小細胞肺癌を対象とした非盲検法による後期第２相臨床試験で、本剤60mg/m^{2}の用量を３～４週間間隔で、２コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減（50～70mg/m^2）した。本剤の奏効率（有効性解析対象例150例）は、21.3%（32/150例）であった。主な副作用は、149例中、脱毛81.9%（122例）、食欲不振56.4%（84例）、全身倦怠感43.0%（64例）、発熱42.3%（63例）、悪心・嘔吐34.9%（52例）、下痢15.4%（23例）及び皮疹・発赤15.4%（23例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少95.3%（142/149例）、好中球数減少96.6%（144/149例）、赤血球数異常67.8%（101/149例）、ヘモグロビン減少54.4%（81/149例）、LDH異常20.8%（31/149例）、アルブミン異常20.1%（29/144例）、総蛋白異常19.5%（29/149例）、ALT上昇15.4%（23/149例）、AST上昇12.1%（18/149例）及びγ-GTP異常10.1%（15/149例）であった[10, 11)]。［17.1.10 参照］

〈胃癌〉

17.1.3 国内後期第２相臨床試験

胃癌を対象とした非盲検法による後期第２相臨床試験で、本剤60mg/m^{2}の用量を３～４週間間隔で、４コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減（50～70mg/m^2）した。本剤の奏効率（有効性解析対象例129例）は、17.1%（22/129例）であった。主な副作用は、124例中、脱毛74.2%（92例）、発熱54.0%（67例）、悪心・嘔吐50.8%（63例）、食欲不振49.2%（61例）及び全身倦怠感48.4%（60例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少98.4%（122/124例）、好中球数減少95.2%（118/124例）、ヘモグロビン減少32.3%（40/124例）及び赤血球数異常31.5%（39/124例）であった[12)]。［17.1.10 参照］

〈頭頸部癌〉

17.1.4 国内後期第２相臨床試験

頭頸部癌を対象とした非盲検法による後期第２相臨床試験で、本剤60mg/m^{2}の用量を３～４週間間隔で、２コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減（50～70mg/m^2）した。本剤の奏効率（有効性解析対象例63例）は、20.6%（13/63例）であった。主な副作用は、62例中、脱毛80.6%（50例）、全身倦怠感66.1%（41例）、食欲不振62.9%（39例）、発熱59.7%（37例）及び悪心・嘔吐43.5%（27例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少95.2%（59/62例）、好中球数減少90.3%（56/62例）、赤血球数54.8%（34/62例）、ヘモグロビン減少40.3%（25/62例）、LDH40.0%（24/60例）、アルブミン36.1%（22/61例）、総蛋白33.3%（20/60例）、ALT上昇32.3%（20/62例）及びAST上昇30.6%（19/62例）であった[13)]。［17.1.10 参照］

〈卵巣癌〉

17.1.5 国内後期第２相臨床試験

卵巣癌を対象とした非盲検法による後期第２相臨床試験で、本剤70mg/m^{2}の用量を３週間間隔で、２コース以上単独で静脈内投与した。本剤の奏効率（有効性解析対象例63例）は、23.8%（15/63例）であった。主な副作用は、62例中、脱毛67.7%（42例）、食欲不振51.6%（32例）、全身倦怠感50.0%（31例）、悪心・嘔吐48.4%（30例）及び発熱46.8%（29例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少98.4%（61/62例）、好中球数減少98.4%（61/62例）、ヘモグロビン減少69.4%（43/62例）及び赤血球数66.1%（41/62例）であった[14)]。［17.1.10 参照］

〈食道癌〉

17.1.6 国内後期第２相臨床試験

食道癌を対象とした非盲検法による後期第２相臨床試験で、本剤70mg/m^{2}の用量を３週間間隔で２コース以上単独で静脈内投与した。本剤の奏効率（有効性解析対象例49例）は、20.4%（10/49例）であった。主な副作用は、49例中、疲労89.8%（44例）、食欲不振73.5%（36例）、下痢40.8%（20例）及び悪心36.7%（18例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少及び好中球数減少が49例中全例で認められ、血小板減少28.6%（14/49例）及び発熱性好中球減少症18.4%（９例）であった[15)]。［17.1.10 参照］

〈子宮体癌〉

17.1.7 国内後期第２相臨床試験

子宮体癌を対象とした非盲検法による後期第２相臨床試験で、本剤70mg/m^{2}の用量を原則として３週間間隔で最大６コース単独で静脈内投与した。本剤の奏効率（有効性解析対象例32例）は、31.3%（10/32例）であった。主な副作用は、33例中、脱毛93.9%（31例）、悪心72.7%（24例）、疲労69.7%（23例）、食欲不振69.7%（23例）及び下痢60.6%（20例）であった。主な臨床検査値異常は、好中球数減少97.0%（32例）、ヘモグロビン減少72.7%（24例）、リンパ球減少症78.9%（26例）及び発熱性好中球減少症18.2%（６例）であった[16)]。［17.1.10 参照］

〈前立腺癌〉

17.1.8 国内後期第２相臨床試験

ホルモン不応性転移性前立腺癌患者（対象の組織型は腺癌のみ）を対象としたプレドニゾロンとの併用下の非盲検法による後期第２相臨床試験で本剤70mg/m^2[注1)]が静脈内投与（３週毎に１回、最大10サイクル）され、奏効率（有効性解析対象例43例）は44.2%（19/43例）であった。主な副作用は、43例中、脱毛88.4%（38例）、食欲不振65.1%（28例）及び疲労53.5%（23例）で、Grade３以上では好中球減少を伴わない感染14.0%（６例）があった。主な臨床検査値異常は、白血球減少症97.7%（42例）、好中球減少症95.3%（41例）、リンパ球減少症79.1%（34例）及びCRP増加48.8%（21例）で、Grade３以上では発熱性好中球減少症16.3%（７例）があった[17)]。［17.1.10 参照］

17.1.9 海外第３相臨床試験

ホルモン不応性転移性前立腺癌（対象の組織型は腺癌のみ）患者を対象にプレドニゾン又はプレドニゾロンとの併用下にミトキサントロンを対照薬とした非盲検法による第３相臨床試験で、本剤75mg/m^{2}投与群（75mg/m^{2}を３週間隔で静脈内投与し、最大10サイクル）、30mg/m^{2}投与群[注1)]（30mg/m^{2}を５週連続隔週で静脈内投与後１週休薬し、最大５サイクル）の有効性及び安全性が比較検討された。本剤75mg/m^{2}投与群（有

効性解析対象例335例）は、対照群（ミトキサントロン投与群、有効性解析対象例337例）に比べ全生存期間の延長を示した[18]。

注1）前立腺癌で承認された本剤の1回用量は75mg/m^2（体表面積）である。

海外第3相試験（TAX327試験）における全生存期間に関する成績

	ドセタキセル投与群（n=335）	ミトキサントロン投与群（n=337）
生存期間中央値（月）［95%信頼区間］	18.9［17.0-21.2］	16.5［14.4-18.6］
ハザード比［95%信頼区間］	0.76［0.62-0.94］	
P値[注2)]	P=0.009	

注2）ベースラインの疼痛及びKarnofsky Performance Statusで調整した層別ログランク検定

本剤75mg/m^{2}を投与した安全性評価対象例332例中、治療関連死の疑われた症例は1例（0.3%）であった。主な副作用は、脱毛216例(65.1%)、全身倦怠感142例(42.8%)、悪心118例(35.5%)等であった。Grade 3以上の発現率では全身倦怠感13例(3.9%)が最も高かった。また、臨床検査値異常については、検査を実施した328例中、主なものはヘモグロビン減少218例（66.5%）、Al-P上昇204例（62.2%）、好中球減少134例（40.9%）、白血球減少132例（40.2%）等であった。Grade 3以上の主なものは、好中球減少105例（32.0%）、白血球減少79例（24.1%）、Al-P上昇38例（11.6%）等であった。

〈効能共通〉

17.1.10 国内前・後期第2相臨床試験

国内前・後期第2相臨床試験において、次のような臨床検査値異常が認められた。70mg/m^{2}の用量では、60mg/m^{2}投与時に比べ骨髄抑制がさらに強くあらわれ、好中球減少、ヘモグロビン減少等の発現率が高かった。［17.1.1-17.1.8 参照］

主たる臨床検査値異常発現率

検査項目		60mg/m^2	70mg/m^2[注3)]	70mg/m^2（前立腺癌）
白血球減少	全体	97.2%（733/754）	97.9%（188/192）	97.7%（42/43）
	2,000/mm^{3}未満	65.3%（492/754）	81.8%（157/192）	81.4%（35/43）
	1,000/mm^{3}未満	14.7%（111/754）	27.1%（52/192）	20.9%（9/43）
好中球減少	全体	95.2%（711/747）	98.4%（187/190）	95.3%（41/43）
	1,000/mm^{3}未満	84.6%（632/747）	90.0%（171/190）	93.0%（40/43）
	500/mm^{3}未満	60.6%（453/747）	73.7%（140/190）	74.4%（32/43）
ヘモグロビン減少	全体	50.9%（384/754）	78.1%（150/192）	76.7%（33/43）
	8.0g/dL未満	7.7%（58/754）	16.7%（32/192）	9.3%（4/43）
血小板減少	全体	11.7%（88/753）	13.0%（25/192）	9.3%（4/43）
	50×10^3/μL未満	3.2%（24/753）	1.6%（3/192）	0.0%（0/43）
AST上昇	全体	20.1%（151/752）	31.8%（61/192）	39.5%（17/43）
	501U以上	0.4%（3/752）	0.0%（0/192）	0.0%（0/43）
ALT上昇	全体	20.2%（152/753）	26.6%（51/192）	46.5%（20/43）
	501U以上	0.3%（2/753）	0.0%（0/192）	0.0%（0/43）
BUN上昇	全体	4.1%（31/754）	10.4%（20/192）	－[注4)]
	61mg/dL以上	0.7%（5/754）	0.5%（1/192）	－[注4)]

注3）卵巣癌＋食道癌＋子宮体癌

注4）前立腺癌では規定検査項目としなかった

好中球数の推移（中央値）

用量	好中球のNadir[注5)]	Nadirまでの期間	Nadirから2,000/mm^{3}以上に回復するまでの期間
60mg/m^2	527.5/mm^3	9日	8日[注7)]
70mg/m^2[注6)]	412.0/mm^3	8日	6日[注8)]
70mg/m^2（前立腺癌）	594.0/mm^3	9日	6日[注9)]

注5）コース内最低値

注6）卵巣癌＋食道癌＋子宮体癌

注7）全1544コース中587コース（38.0%）でG-CSF製剤を使用

注8）全439コース中281コース（64.0%）でG-CSF製剤を使用

注9）全120コース中70コース（58.3%）でG-CSF製剤を使用

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ドセタキセルはチューブリンの重合を促進し、安定な微小管を形成するとともに、その脱重合を抑制する。また、細胞内においては形態的に異常な微小管束を形成する。以上の作用により細胞の有糸分裂を停止させる[19]。

18.2 抗腫瘍効果

*In vivo*において、ドセタキセルはマウスのMA16/C乳癌、MA13/C乳癌、MA44乳癌、Lewis肺癌に対して退縮を含む抗腫瘍作用を示した。また、ヒト乳癌株であるMC-8-JCK（充実腺管癌）、MC-2-JCK（充実腺管癌）、H-31（乳頭腺管癌）、及びヒト非小細胞肺癌株であるLu-99（大細胞癌）、Lu-61（中分化扁平上皮癌）、LC-11-JCK（乳頭型腺癌）に対し、腫瘍増殖抑制効果にとどまらず、腫瘍縮小効果を示した。この他にヒト胃癌細胞株（MKN-28、MKN-45、KKLS）、ヒト卵巣癌株（OVCAR-3）、ヒト食道癌株（H-190、H-204）、ヒト子宮体癌株（AN3CA）、ヒト前立腺癌株（DU145）等にも抗腫瘍効果が認められている。*In vitro*において、ドセタキセルはドキソルビシン耐性P388白血病細胞では部分交叉耐性を示したが、カンプトテシン耐性株及び白金製剤耐性株に対する交叉耐性は認められなかった[4, 20~28]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ドセタキセル水和物（Docetaxel Hydrate）

化学名：(1*S*, 2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*R*, 7*S*, 8*S*, 10*R*, 13*S*)-4-Acetoxy-2-benzoyloxy-5, 20-epoxy-1, 7, 10-trihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl(2*R*, 3*S*)-3-(1, 1-dimethylethyl)oxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropanoate trihydrate

分子式：$C_{43}H_{53}NO_{14}\cdot 3H_2O$

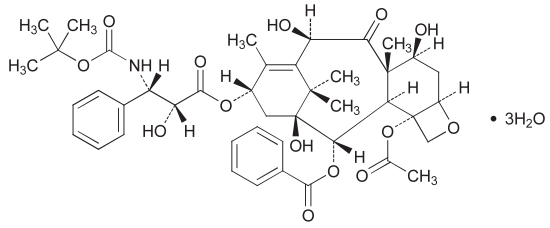
分子量：861.93

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は*N*, *N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール（99.5）に溶けやすく、メタノール又はジクロロメタンにやや溶けやすく、水にはほとんど溶けない。

本品は光によって分解する。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

遮光を保つため、包装開封後はバイアルを箱に入れて保存すること。

22. 包装

〈タキソテール点滴静注用80mg〉

2 mL × 1 バイアル（溶解液添付）

〈タキソテール点滴静注用20mg〉

0.5mL × 1 バイアル（溶解液添付）

＊23. 主要文献

1）社内資料：乳癌の術後補助化学療法に関する海外第 3 相臨床試験
2）田口鐵男　他：癌と化学療法. 1994;21(12):1997-2005
3）Baker S D, et al.：Clin Cancer Res. 2004;10(6):1976-83
4）Bissery M C, et al.：Anti-Cancer Drugs. 1995;6(3):339-68
5）de Valeriola D, et al.：Proceedings of the American Association for Cancer Research. 1993;34:373
6）Shou M, et al.：Pharmacogenetics. 1998;8:391-401
7）Sparreboom A, et al.：Drug Metab Dispos. 1996;24(6):655-8
8）田口鐵男　他：癌と化学療法. 1994;21(15):2625-32
9）Adachi I, et al.：British Journal of Cancer. 1996;73:210-6
10）工藤翔二　他：癌と化学療法. 1994;21(15):2617-23
11）大熨泰亮　他：癌と化学療法. 1995;22(1):59-65
12）社内資料：進行・再発胃癌に対する後期第 2 相臨床試験
13）社内資料：進行・再発頭頸部癌に対する後期第 2 相臨床試験
14）社内資料：卵巣癌に対する後期第 2 相臨床試験
15）Muro K, et al.：Annals of Oncology. 2004;15:955-9
16）Katsumata N, et al.：British Journal of Cancer. 2005;93:999-1004
17）Naito S, et al.：Jpn J Clin Oncol. 2008;38(5):365-72
18）Tannock I F, et al.：New England Journal of Medicine. 2004;351(15):1502-12
19）Ringel I, et al.：Journal of the National Cancer Institute. 1991;83(4):288-91
20）Bissery M C, et al.：Cancer Research. 1991;51(18):4845-52
21）Bissery M C, et al.：Proceedings of the American Association for Cancer Research. 1994;35:327
22）Riou J F, et al.：Biochemical and Biophysical Research Communications. 1992;187(1):164-70
23）Tanaka M, et al.：European Journal of Cancer. 1996;32A(2):226-30
24）Dykes D J, et al.：Investigational New Drugs. 1995;13:1-11
25）Kelland L R, et al.：Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 1992;30(6):444-50
26）赤藤修司　他：癌と化学療法. 2006;33(3):337-43
27）赤藤修司　他：癌と化学療法. 2005;32(10):1437-42
28）Kraus L A, et al.：Investigational New Drugs. 2003;21:259-68

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番 2 号
フリーダイヤル 0120-109-905

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

タキソテール®点滴静注用80mg、20mg 調製方法

本剤は注射用ドセタキセルで、最高用量は食道癌・子宮体癌では70mg/㎡、その他の癌腫では75mg/㎡です。

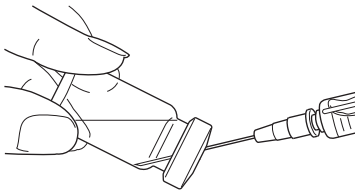
調製法①　添付溶解液を使用する場合

本剤の添付溶解液にはエタノールが含まれているので、アルコールに過敏な患者には使用しないこと。投与前に必ず問診等を実施してアルコール過敏の有無を確認し、**アルコールに過敏な患者へ投与する場合は、右記の方法（調製法②）で調製すること。**

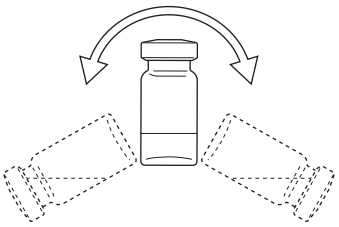
1 タキソテール点滴静注用と添付溶解液（20mg製剤と80mg製剤）
タキソテール点滴静注用バイアル及び添付溶解液を用意する。

2 調製用のシリンジとニードル
添付溶解液を全量抜き取るには、80mg製剤には10mLシリンジと18G～22Gニードルが、20mg製剤には2.5mL～５mLシリンジと21G～23Gニードルが推奨される。

3 添付溶解液の抜き取り
添付溶解液は、必ず全量（80mgバイアル；約７mL、20mgバイアル；約1.8mL）を抜き取り、タキソテール点滴静注用バイアルに注入する。抜き取る時は、バイアルを倒立させ斜めにし、バイアルの肩に溜めた溶解液を抜き取るようにする。



4 プレミックス液（タキソテール点滴静注用と添付溶解液の混合液）の調製
添付溶解液を注入した後、直ちにタキソテール点滴静注用バイアルを澄明で均一になるまで、ゆっくりと泡立てないように転倒混和する（約45秒間）。



5 プレミックス液の内容確認
タキソテール点滴静注用バイアルの混和が終わったら、溶液が澄明で均一に混和していることを確認後、ある程度泡が消えるまで数分間放置する。均一でない場合は、均一になるまで混和を繰り返す。
このプレミックス液は、１mL中に10mgのドセタキセルを含有する。

6 必要量の抜き取り
タキソテール点滴静注用の投与量に合わせ、必要量を注射筒で抜き取る。例えば、必要量が70mgのときには、プレミックス液を７mL抜き取る。

7 点滴用ボトルへの注入
抜き取ったプレミックス液を250又は500mLの生理食塩液又は５％ブドウ糖液に混和する。（調製後は速やかに使用すること）

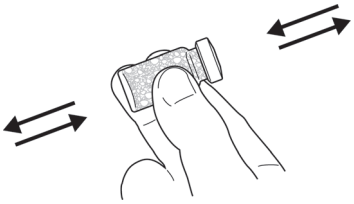
調製法②　添付溶解液を使用しない場合

アルコールに過敏な患者へ投与する場合は、下記の方法により調製すること。

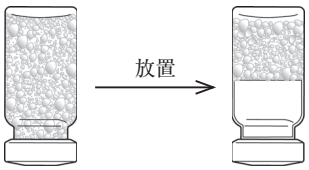
1 タキソテール点滴静注用（20mg製剤と80mg製剤）と調製用輸液
タキソテール点滴静注用バイアルと調製用の生理食塩液又は５％ブドウ糖液を用意する。

2 生理食塩液又はブドウ糖液の注入
本剤は過量充填されているため、80mgバイアルには７mL、20mgバイアルには1.8mLの生理食塩液又は５％ブドウ糖液を用いて溶解する。

3 プレミックス液（タキソテール点滴静注用と調製用輸液の混合液）の調製
タキソテール点滴静注用バイアルに生理食塩液又は５％ブドウ糖液を注入したら、直ちに激しく振り混ぜる。



4 プレミックス液の内容確認
タキソテール点滴静注用バイアルの混和が終わったら、ある程度泡が消えるまでバイアルを倒立させて放置（約10分間）し、溶液が澄明で均一に混和していることを確認する。均一でない場合（例えば、ゼリー様の塊が浮遊している場合など）、均一になるまで混和を繰り返す。
このプレミックス液は、１mL中に10mgのドセタキセルを含有する。



5 必要量の抜き取り
タキソテール点滴静注用の投与量に合わせ、必要量を注射筒で抜き取る。例えば、必要量が70mgのときには、プレミックス液を７mL抜き取る。

6 点滴用ボトルへの注入
抜き取ったプレミックス液を250又は500mLの生理食塩液又は５％ブドウ糖液に混和する。（調製後は速やかに使用すること）

調製時の注意事項：

1）　プレミックス液調製後は速やかに輸液（生理食塩液又は５％ブドウ糖液）に混和すること。輸液と混和した後は速やかに使用すること。
2）　他剤との混注を行わないこと。
3）　本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

点滴投与時の留意事項：

エアー針をゴム栓に刺すとボトル内に気泡が発生することがあるので、エアー針はボトル上部に刺すこと。

**2024年 9 月改訂（第20版、効能変更）
*2024年 8 月改訂（第19版、効能変更、用法及び用量変更）

最新の添付文書を確認すること

日本標準商品分類番号
874291

貯法：2～8℃保存
有効期間：24箇月

—抗悪性腫瘍剤—
ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

承認番号	22800AMX00696000
販売開始	2017年 2 月

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤

キイトルーダ®点滴静注100mg

最適使用推進ガイドライン対象品目

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

KEYTRUDA® Injection 100mg

MSD

1. 警告

1.1 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本剤の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。

1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	キイトルーダ®点滴静注100mg
有効成分	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）注1)
分量／容量注2)（1バイアル中）	100mg/4mL
添加剤	L-ヒスチジン（1.2mg）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物（6.8mg）、精製白糖（280mg）、ポリソルベート80（0.8mg）

注1）本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスター・セル・バンクの凍結保存用溶液中に、ウシ胎児血清を使用している。
注2）本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は106.25mg/4.25mLである。

3.2 製剤の性状

販売名	キイトルーダ®点滴静注100mg
剤形	注射剤（バイアル）
pH	5.2～5.8
浸透圧比	約0.9（生理食塩液対比）
性状	無色～微黄色で澄明～乳白色の液

4. 効能又は効果

○ 悪性黒色腫
○ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
*○ 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法
○ 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
**○ 根治切除不能な尿路上皮癌
○ がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
○ 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
○ 腎細胞癌における術後補助療法
○ 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
○ 根治切除不能な進行・再発の食道癌
○ 治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
○ PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌
○ ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法
○ がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌
○ がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
○ 進行又は再発の子宮頸癌
○ 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫
○ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌
○ 治癒切除不能な胆道癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈悪性黒色腫〉

5.1 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。[17.1.4、17.1.5 参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.2 本剤を単独で投与する場合には、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（TPS）について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
[17.1.8-17.1.10 参照]

5.3 臨床試験に組み入れられた患者の*EGFR*遺伝子変異又は*ALK*融合遺伝子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。[17.1.6、17.1.8-17.1.10 参照]

*〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

*5.4 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。[17.1.11 参照]

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

5.5 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。[17.1.12、17.1.13 参照]

**〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

5.6 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

**5.7 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の適応とならない化学療法未治療患者への本剤単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

〈がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

5.8 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、MSI-Highが確認された進行・再発の固形癌患者に投与すること。検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等によるMSI検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.9 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

5.10 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.11 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.17、17.1.18 参照]

〈腎細胞癌における術後補助療法〉
5.12 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。[17.1.21 参照]

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
5.13 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.14 本剤単独投与の延命効果は、PD-L1発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。[17.1.22 参照]
5.15 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。[17.1.22 参照]

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
5.16 がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対して、本剤を単独で投与する場合には、PD-L1発現率（CPS）について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、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、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
[17.1.24 参照]
5.17 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌〉
5.18 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、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
5.19 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉
5.20 PD-L1発現率（CPS）について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、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、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
[17.1.26 参照]

〈ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法〉
5.21 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。[17.1.27 参照]

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌〉
5.22 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
5.23 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.24 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。[17.1.28 参照]

〈がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉
5.25 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、TMB-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等によるTMB検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
5.26 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
5.27 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.28 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29 参照]

〈進行又は再発の子宮頸癌〉
5.29 本剤の有効性は、PD-L1発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。[17.1.30 参照]
5.30 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫〉
5.31 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。[17.1.31、17.1.32 参照]

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉
5.32 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.33 HER2陰性の患者に投与すること。
5.34 本剤の有効性は、PD-L1発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。[17.1.33 参照]

〈治癒切除不能な胆道癌〉
5.35 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

〈悪性黒色腫〉
通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫〉
通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

＊〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉
＊術前補助療法では、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。投与回数は、3週間間隔投与の場合、術前補助療法は4回まで、術後補助療法は13回まで、6週間間隔投与の場合、術前補助療法は2回まで、術後補助療法は7回までとする。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌、進行又は再発の子宮頸癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

〈腎細胞癌における術後補助療法〉
通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。投与期間は12ヵ月間までとする。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本剤を単独投与することもできる。
〈ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法〉
通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。投与回数は、3週間間隔投与の場合、術前薬物療法は8回まで、術後薬物療法は9回まで、6週間間隔投与の場合、術前薬物療法は4回まで、術後薬物療法は5回までとする。
〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌〉
レンバチニブメシル酸塩との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。
〈治癒切除不能な胆道癌〉
ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
7.1 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.6、17.1.7 参照]
＊〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉
＊7.2 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.11 参照]
＊＊〈根治切除不能な尿路上皮癌〉
＊＊7.3 エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）以外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。
＊＊7.4 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の適応となる化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
7.5 本剤の用法及び用量は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。また、本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.22 参照]
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
7.6 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.19、17.1.20 参照]
〈PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉
7.7 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.26 参照]
〈ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法〉
7.8 本剤の用法は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。また、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.27 参照]
〈進行又は再発の子宮頸癌〉
7.9 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.30 参照]
〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉
7.10 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.33 参照]
＊＊〈悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、腎細胞癌における術後補助療法、治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫〉
7.11 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。

〈効能共通〉
7.12 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。

副作用	程度	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	本剤を中止する。
大腸炎／下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	・AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合 ・腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST又はALTが基準値上限の3倍以上10倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	・AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 ・肝転移がある患者では、AST又はALTが治療開始時にGrade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合 ・腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST若しくはALTが基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	・Grade 2以上の下垂体炎 ・症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） ・Grade 3以上の甲状腺機能障害 ・Grade 3以上の高血糖 ・1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。
	Grade 3以上の場合又は再発性のGrade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。

副作用	程度	処置
上記以外の副作用	・Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

GradeはNCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1 参照]

8.3 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を定期的に行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.7-11.1.9 参照]

8.4 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、肝機能検査を定期的（特にアキシチニブとの併用投与時は頻回）に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照]

8.5 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.10 参照]

8.6 腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.11 参照]

8.7 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.13 参照]

8.8 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。[11.1.14 参照]

8.9 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.15 参照]

8.10 ぶどう膜炎等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.19 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1 参照]

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者
結核を発症するおそれがある。[11.1.21 参照]

9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒトIgGは母体から胎児へ移行することが知られている。[9.4 参照]

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

**11.1.1 間質性肺疾患（3.9%）
[1.2、8.2、9.1.2 参照]

**11.1.2 大腸炎（2.2%）、小腸炎（0.1%）、重度の下痢（2.4%）
腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

**11.1.3 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（0.1%未満）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満）、多形紅斑（0.2%）

**11.1.4 類天疱瘡（0.1%）
水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。

**11.1.5 神経障害
末梢性ニューロパチー（4.9%）、ギラン・バレー症候群（0.1%未満）等の神経障害があらわれることがある。

**11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎
劇症肝炎（頻度不明）、肝不全（0.1%未満）、AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（16.9%）、肝炎（1.3%）、硬化性胆管炎（0.1%未満）があらわれることがある。[8.4 参照]

**11.1.7 甲状腺機能障害
甲状腺機能低下症（14.3%）、甲状腺機能亢進症（5.5%）、甲状腺炎（1.2%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.8 下垂体機能障害
下垂体炎（0.5%）、下垂体機能低下症（0.3%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.9 副腎機能障害
副腎機能不全（1.1%）等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

**11.1.10 1型糖尿病
1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.4%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.5 参照]

*11.1.11 腎障害
腎不全（1.7%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）、糸球体腎炎（0.1%未満）等の腎障害があらわれることがある。[8.6 参照]

11.1.12 膵炎（0.4%）

11.1.13 筋炎（0.3%）、横紋筋融解症（0.1%未満）
[8.7 参照]

11.1.14 重症筋無力症（0.1%）
重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.8 参照]

11.1.15 心筋炎（0.2%）
[8.9 参照]

**11.1.16 脳炎、髄膜炎、脊髄炎
脳炎（0.1%）、髄膜炎（0.1%）、脊髄炎（0.1%未満）があらわれることがある。また、多発性硬化症の増悪（頻度不明）、視神経脊髄炎スペクトラム障害（頻度不明）も報告されている。

＊11.1.17 重篤な血液障害
免疫性血小板減少性紫斑病（0.1%）、溶血性貧血（0.1%未満）、赤芽球癆（0.1%未満）、無顆粒球症（頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがある。

11.1.18 重度の胃炎（0.1%）
免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.19 ぶどう膜炎（0.2%）
[8.10 参照]

11.1.20 血球貪食症候群（頻度不明）

11.1.21 結核（0.1%未満）
[9.1.4 参照]

＊＊11.1.22 Infusion reaction（2.8%）
アナフィラキシーを含むInfusion reactionが認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

＊＊11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害	好中球減少、貧血、血小板減少	白血球減少、リンパ球減少、発熱性好中球減少症	好酸球増加症
耳及び迷路障害		耳鳴	回転性めまい
内分泌障害		血中TSH増加	血中TSH減少
眼障害		眼乾燥、流涙増加	霧視、フォークト・小柳・原田病
胃腸障害	悪心、下痢、嘔吐	便秘、口内炎、口内乾燥、腹痛、消化不良、上腹部痛、胃食道逆流性疾患	腹部膨満、口腔内痛、胃炎、口腔内潰瘍形成、嚥下障害、鼓腸
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労、無力症	発熱、粘膜の炎症、倦怠感、末梢性浮腫、悪寒	インフルエンザ様疾患、疼痛、浮腫、胸痛
感染症及び寄生虫症		肺炎	尿路感染、結膜炎、口腔カンジダ症、上気道感染
代謝及び栄養障害	食欲減退	低マグネシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高血糖、脱水、リパーゼ増加、低リン酸血症、低カルシウム血症、アミラーゼ増加	高カリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、高コレステロール血症、血中コレステロール増加
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛、筋痙縮、筋力低下	関節炎、骨痛、筋骨格痛、筋骨格硬直
＊＊精神・神経障害		末梢性感覚ニューロパチー、味覚異常、頭痛、浮動性めまい、錯感覚、不眠症、感覚鈍麻	嗜眠、神経毒性、末梢性運動ニューロパチー、多発ニューロパチー、視神経炎
＊腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	腎機能障害、血中尿素増加
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、発声障害、鼻出血、しゃっくり	口腔咽頭痛、肺塞栓症、鼻漏、労作性呼吸困難、胸水
＊＊皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹、脱毛症	手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、紅斑、尋常性白斑、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、皮膚炎	皮膚色素過剰、そう痒性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、じん麻疹、爪変色、乾癬、皮膚剥脱、皮膚病変、皮膚色素減少、多汗症、寝汗、光線過敏性反応、丘疹、毛髪変色
血管障害		高血圧、ほてり	低血圧、潮紅
その他		体重減少	血中LDH増加、血中CK増加、体重増加、サルコイドーシス

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

14.1.1 バイアルを振盪しないこと。

14.1.2 バイアルを常温に戻し、希釈前に保存する場合には、遮光で、25℃以下で24時間以内に使用すること。[20.2 参照]

14.1.3 調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、バイアルを廃棄すること。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 必要量（4mL以内）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～10mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。過度に振盪すると、半透明から白色のタンパク質性の粒子がみられることがある。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。バイアル中の残液は廃棄すること。

14.2.2 希釈液は凍結させないこと。

14.2.3 本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、希釈から投与終了までの時間を、25℃以下で6時間以内又は2～8℃で96時間以内とすること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2～5μm）を使用すること。

14.3.2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.1.2 臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011試験）で、日本人の進行性固形がん患者に本剤2又は10mg/kgを単回静脈内持続投与[注]したときの、血清中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す。クリアランス及び分布容積の幾何平均値は用量間（2及び10mg/kg）で概して同様であった。

図1　日本人患者の血清中濃度推移（平均±標準偏差）
（KEYNOTE-011試験）

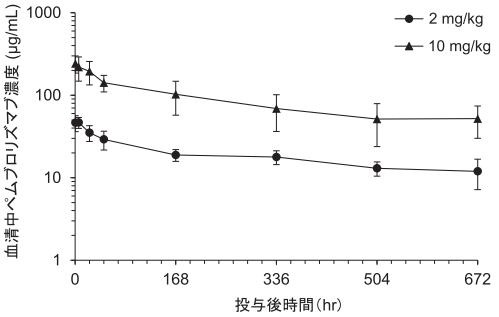


表1　本剤2又は10mg/kgを単回投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量
（KEYNOTE-011試験）

	C_{max} (μg/mL)	T_{max}† (day)	$AUC_{0\text{-}28day}$ (μg・day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	Vz (mL/kg)
本剤2mg/kg（3例）	47.4 (18.6)	0.223 (0.00208-0.233)	507 (20.0)	18.4 (56.1) ‡	2.46 (44.7)	65.3 (21.3)
本剤10mg/kg（7例）	250 (23.2)	0.00903 (0.000694-0.232)	2219 (32.4)	18.1 (68.4) ‡	2.93 (56.5)	76.5 (34.4)

幾何平均（幾何変動係数［%］）
†：中央値（範囲）
‡：T_{last}を超える$t_{1/2}$を有する患者1例を平均値に含む

16.1.2 反復投与

〈悪性黒色腫〉

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）で、日本人の根治切除不能な悪性黒色腫患者に本剤2mg/kgを3週間間隔で反復静脈内持続投与[注]したときの、初回（サイクル1）及び投与後21週（サイクル8）の血清中濃度推移を図2に、サイクル1及びサイクル8の薬物動態パラメータを表2に示す。サイクル8における、本剤のトラフ濃度及び$AUC_{0\text{-}21day}$の幾何平均は、それぞれ24.5μg/mL及び797μg・day/mLであった。本剤のトラフ濃度はサイクル8（21週）までにおおむね定常状態に到達した。

図2　日本人患者のサイクル1及びサイクル8の血清中濃度推移
（平均±標準偏差）（KEYNOTE-041試験）

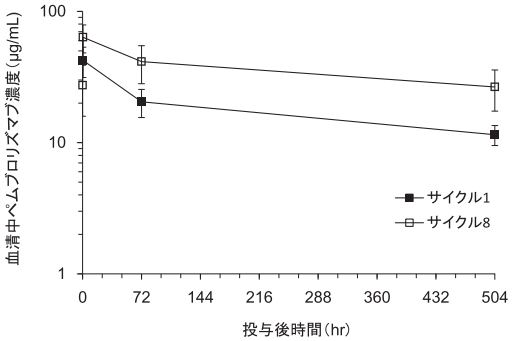


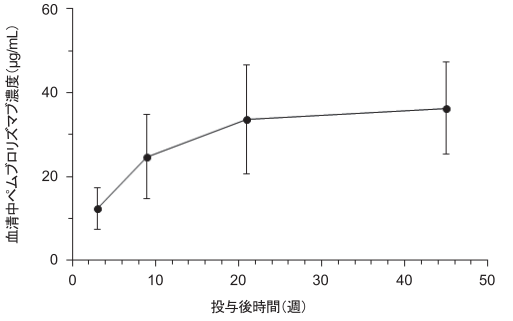
表2　本剤2mg/kgを3週間間隔で投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-041試験）

	C_{max} （μg/mL）	C_{trough} （μg/mL）	$AUC_{0\text{-}21day}$ （μg・day/mL）	CL （mL/day/kg）
サイクル1 （42例）	40.9 （28.1）	11.3†‡ （19.0）	393† （18.2）	NA
サイクル8 （28例）	61.8 （24.5）	24.5§‖ （48.8）	797§ （32.4）	2.51§ （32.4）

幾何平均（幾何変動係数［%］）
†：41例
‡：サイクル2投与前の血清中濃度
§：25例
‖：サイクル9投与前の血清中濃度
NA：該当なし

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）で、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（薬物動態解析対象152例、日本人21例を含む）に、本剤200mgを3週間間隔で反復静脈内持続投与したときの、日本人及び外国人患者における血清中トラフ濃度推移を図3に示す。初回（サイクル1）のC_{max}の幾何平均（幾何変動係数）は67.5μg/mL（23%）で、投与後21週（サイクル8）のトラフ濃度†の幾何平均（幾何変動係数）は30.6μg/mL（50%）であった。
†：サイクル8投与前の血清中濃度

図3　日本人及び外国人患者の血清中トラフ濃度推移
（平均±標準偏差）（KEYNOTE-024試験）



16.1.3 母集団薬物動態解析
本剤200mgを3週間間隔（Q3W）又は400mgを6週間間隔（Q6W）で投与したときの母集団薬物動態解析に基づく薬物動態パラメータと海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-555試験）にて本剤400mgをQ6Wで投与したときの実測値に基づく薬物動態パラメータを比較した結果は、表3のとおりであった。母集団薬物動態解析には、国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）、国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）、海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-001試験）、海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）及び海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）に組み入れられた患者2,993例のデータ（うち日本人は83例）を含む。

表3　本剤投与後の薬物動態パラメータの要約

	用法・用量	C_{max} （μg/mL）	C_{avg} （μg/mL）	C_{trough} （μg/mL）
サイクル1	200mg Q3W†	59.1 （58.5, 59.7）	27.9 （27.7, 28.1）	18.1‡ （17.8, 18.3）
	400mg Q6W†	123 （122, 124）	32.4 （32.0, 32.7）	10.6‡ （10.4, 10.8）
	400mg Q6W （実測値）	136.0§ （135.6, 136.4）	NA	14.9‖ （14.4, 15.4）
定常状態	200mg Q3W†	92.8 （91.7, 94.1）	50.4 （49.8, 51.0）	30.9 （30.5, 31.4）
	400mg Q6W†	148 （146, 149）	50.7 （50.1, 51.3）	20.3 （19.8, 20.9）

†：2,993例×100回のシミュレーションにより算出した幾何平均値の中央値（2.5%点, 97.5%点）
C_{avg}：平均血清中濃度
‡：サイクル2投与前の血清中濃度
§：56例の幾何平均値（95%信頼区間）
‖：41例の幾何平均値（95%信頼区間）
NA：該当なし

16.8 その他
本剤の有効性及び安全性に対する曝露-反応解析の結果、本剤200mgをQ3Wで投与した際と本剤400mgをQ6Wで投与した際の有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

注）本剤の承認用法及び用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験
〈悪性黒色腫〉

17.1.1 国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）
化学療法歴のない又はイピリムマブを含まない2レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者42例（有効性解析対象37例）を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、24%（95%信頼区間：12～41）であった。
安全性解析対象例42例中34例（81.0%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症6例（14.3%）、斑状丘疹状皮疹6例（14.3%）及び倦怠感5例（11.9%）であった。

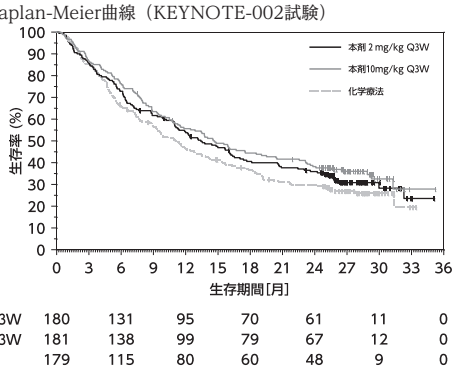
17.1.2 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）
イピリムマブによる治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]及び10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の有効性及び安全性が、化学療法（ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン、パクリタキセル又はカルボプラチン+パクリタキセル）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤は化学療法と比較して、PFSを有意に延長した（表1、図1及び図2）[1)]。
本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例178例中121例（68.0%）、及び本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例179例中133例（74.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kgの3週間間隔投与[注1)]で疲労40例（22.5%）、そう痒症37例（20.8%）及び発疹21例（11.8%）、本剤10mg/kgの3週間間隔投与[注1)]で疲労52例（29.1%）、そう痒症42例（23.5%）、下痢19例（10.6%）及び発疹18例（10.1%）であった。

表1　有効性成績（KEYNOTE-002試験）

		本剤2mg/kg Q3W （180例）	本剤10mg/kg Q3W （181例）	化学療法 （179例）
OS	中央値［月］ （95%信頼区間）	13.4 （11.0, 16.4）	14.7 （11.3, 19.5）	11.0 （8.9, 13.8）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P値§	0.86 （0.67, 1.10） 0.1173	0.74 （0.57, 0.96） 0.0106	−
PFS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	2.9 （2.8, 3.8）	2.9 （2.8, 4.7）	2.7 （2.5, 2.8）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P値§	0.57 （0.45, 0.73） <0.0001	0.50 （0.39, 0.64） <0.0001	−

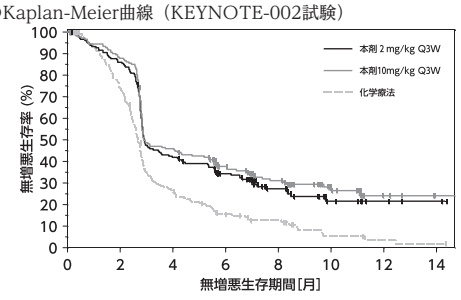
†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
‡：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図1　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-002試験）



at risk数							
本剤 2 mg/kg Q3W	180	131	95	70	61	11	0
本剤10mg/kg Q3W	181	138	99	79	67	12	0
化学療法	179	115	80	60	48	9	0

図2　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-002試験）



at risk数								
本剤 2 mg/kg Q3W	180	153	74	53	26	9	4	2
本剤10mg/kg Q3W	181	158	82	55	39	15	5	1
化学療法	179	128	43	22	15	4	2	1

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）

イピリムマブによる治療歴のない又はイピリムマブを含まない1レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]及び10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]の有効性及び安全性が、イピリムマブを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤はイピリムマブと比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表2、図3及び図4）[2)]。

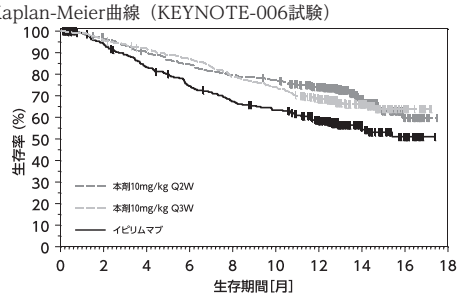
本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例277例中202例（72.9%）、及び本剤10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例278例中221例（79.5%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]で疲労53例（19.1%）、下痢40例（14.4%）、そう痒症39例（14.1%）、発疹37例（13.4%）、関節痛32例（11.6%）、悪心31例（11.2%）、無力症31例（11.2%）及び尋常性白斑31例（11.2%）、本剤10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]で疲労58例（20.9%）、下痢47例（16.9%）、発疹41例（14.7%）、そう痒症40例（14.4%）、無力症32例（11.5%）及び悪心28例（10.1%）であった。

表2　有効性成績（KEYNOTE-006試験）

		本剤10mg/kg Q3W（277例）	本剤10mg/kg Q2W（279例）	イピリムマブ（278例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）	NE（13, NE）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P値§	0.69（0.52, 0.90） 0.00358	0.63（0.47, 0.83） 0.00052	−
PFS‖¶	中央値［月］（95%信頼区間）	4.1（2.9, 6.9）	5.5（3.4, 6.9）	2.8（2.8, 2.9）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P値§	0.58（0.47, 0.72） <0.00001	0.58（0.46, 0.72） <0.00001	−

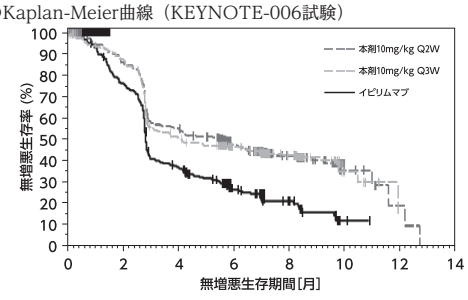
†：中間解析時のデータ：2015年3月3日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるイピリムマブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
¶：中間解析時のデータ：2014年9月3日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、Q2W：2週間間隔投与、NE：Not Estimated

図3　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-006試験）



at risk数										
本剤10mg/kg Q2W	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
本剤10mg/kg Q3W	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
イピリムマブ	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

図4　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-006試験）



at risk数								
本剤10mg/kg Q2W	279	231	147	98	49	7	2	0
本剤10mg/kg Q3W	277	235	133	95	53	7	1	1
イピリムマブ	278	186	88	42	18	2	0	0

注1）悪性黒色腫の場合、本剤の承認用法及び用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054試験）

完全切除後のステージⅢ［ⅢA期（リンパ節転移1mm超）、ⅢB期及びⅢC期］の悪性黒色腫患者（日本人15例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。全患者集団で、本剤はプラセボと比較して、主要評価項目である無再発生存期間（RFS）を有意に延長した（表3及び図5）。

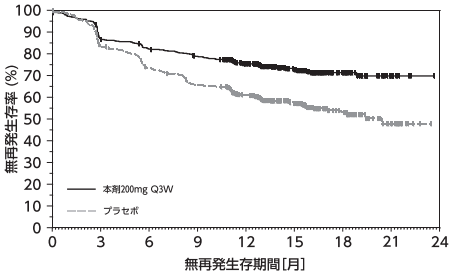
安全性解析対象例509例中396例（77.8%）（日本人9例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労143例（28.1%）、下痢94例（18.5%）、そう痒症85例（16.7%）、甲状腺機能低下症73例（14.3%）、悪心58例（11.4%）及び関節痛51例（10.0%）であった。[5.1 参照]

表3　有効性成績（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054試験）

		本剤200mg Q3W（514例）	プラセボ（505例）
RFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	20.4（16.2, NE）
	ハザード比‡（98%信頼区間） P値§	0.57（0.43, 0.74） <0.0001	−

†：中間解析時のデータ：2017年10月2日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボとの比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

図5　RFSのKaplan-Meier曲線
（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054試験）



at risk数									
本剤200mg Q3W	514	438	413	392	313	182	73	15	0
プラセボ	505	415	363	323	264	157	60	15	0

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716試験）

完全切除後のステージⅡB期又はⅡC期の悪性黒色腫患者（日本人3例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照とした二重盲検試験で検討された。1回目の中間解析（2020年12月4日データカットオフ）において、全患者集団で、本剤はプラセボと比較して、主要評価項目である無再発生存期間（RFS）を有意に延長した（表4及び図6）。

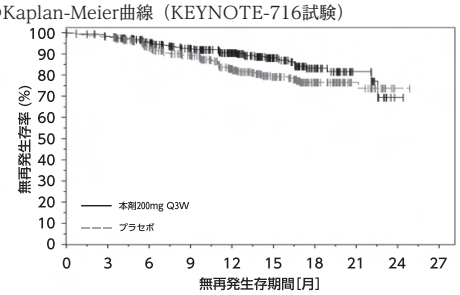
安全性解析対象例483例中400例（82.8%）（日本人2例中2例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症117例（24.2%）、疲労102例（21.1%）、下痢90例（18.6%）、関節痛78例（16.1%）、発疹76例（15.7%）及び甲状腺機能低下症75例（15.5%）であった（2回目の中間解析、2021年6月21日データカットオフ）。[5.1 参照]

表4　有効性成績（KEYNOTE-716試験）

		本剤200mg Q3W（487例）	プラセボ（489例）
RFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（22.6, NE）	NE（NE, NE）
	1年RFS率［%］（95%信頼区間）	90.5（87.1, 93.0）	83.1（79.0, 86.5）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.65（0.46, 0.92）0.00658	−

†：1回目の中間解析時のデータ：2020年12月4日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボとの比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

図6　RFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-716試験）



at risk数									
本剤200mg Q3W	487	465	401	340	249	149	71	21	1	0
プラセボ	489	475	400	336	229	149	77	27	1	0

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189試験）

化学療法歴のない、*EGFR*遺伝子変異陰性及び*ALK*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者616例（日本人10例を含む）を対象に、本剤200mg、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）は担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大4コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とペメトレキセドナトリウム水和物の併用投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法はプラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法と比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表5、図7及び図8）[3)]。

安全性解析対象例405例中372例（91.9%）（日本人4例中3例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心187例（46.2%）、貧血154例（38.0%）、疲労134例（33.1%）、好中球減少症101例（24.9%）及び食欲減退84例（20.7%）であった。[5.3、7.1 参照]

表5　有効性成績（KEYNOTE-189試験）

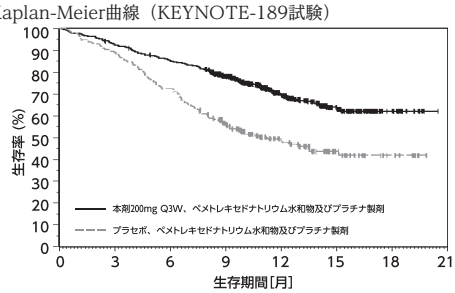
		本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤[注2)]（410例）	プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤[注3)]（206例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	11.3（8.7, 15.1）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.49（0.38, 0.64）<0.00001	−
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	8.8（7.6, 9.2）	4.9（4.7, 5.5）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.52（0.43, 0.64）<0.00001	−

†：中間解析時のデータ：2017年11月8日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

注2）本剤200mg、ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²、シスプラチン75mg/m²又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量の順にQ3W（各コースの1日目に投与）で4コース投与後、本剤200mg及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²をQ3Wで投与した。

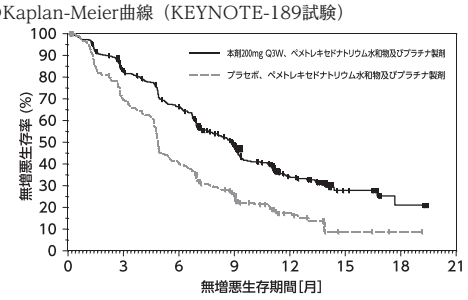
注3）プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²、シスプラチン75mg/m²又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量の順にQ3W（各コースの1日目に投与）で4コース投与後、プラセボ及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²をQ3Wで投与した。

図7　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-189試験）



at risk数								
本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	410	377	347	278	163	71	18	0
プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	206	183	149	104	59	25	8	0

図8　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-189試験）



at risk数								
本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	410	322	256	148	60	17	5	0
プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	206	140	80	40	16	3	1	0

17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407試験）

化学療法歴のない、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者559例（日本人50例を含む）を対象に、本剤200mg、カルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）（nab-パクリタキセル）の併用療法3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、パクリタキセル又はnab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大4コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法はプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法と比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表6、図9及び図10）[4)]。

安全性解析対象例278例中265例（95.3%）（日本人22例中22例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症126例（45.3%）、貧血123例（44.2%）、好中球減少症97例（34.9%）、悪心85例（30.6%）、血小板減少症81例（29.1%）及び下痢61例（21.9%）であった。[7.1 参照]

表6　有効性成績（KEYNOTE-407試験）

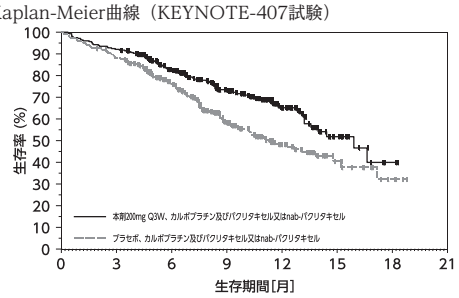
		本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル[注4)]（278例）	プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル[注5)]（281例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	15.9（13.2, NE）	11.3（9.5, 14.8）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.64（0.49, 0.85）0.0008	−
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	6.4（6.2, 8.3）	4.8（4.2, 5.7）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.56（0.45, 0.70）<0.0001	−

†：中間解析時のデータ：2018年4月3日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

注4）本剤200mg、パクリタキセル200mg/m²又はnab-パクリタキセル100mg/m²、カルボプラチンAUC 6mg・min/mL相当量の順にQ3W（本剤、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの1日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの1、8、15日目に投与）で4コース投与後、本剤200mgをQ3Wで投与した。

注5）プラセボ、パクリタキセル200mg/m²又はnab-パクリタキセル100mg/m²、カルボプラチンAUC 6mg・min/mL相当量の順にQ3W（プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの1日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの1、8、15日目に投与）で4コース投与後、プラセボをQ3Wで投与した。

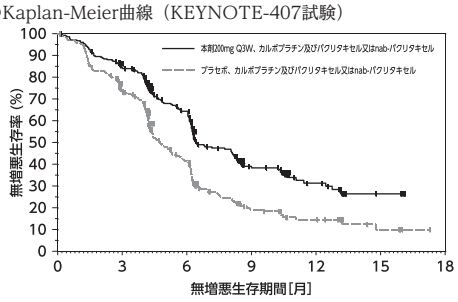
図9　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-407試験）



at risk数

本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	278	256	188	124	62	17	2	0
プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	281	246	175	93	45	16	4	0

図10　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-407試験）



at risk数

本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	278	223	142	57	23	5	0
プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	281	190	90	26	12	4	0

17.1.8 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042試験）

化学療法歴のない、*EGFR*遺伝子変異陰性、*ALK*融合遺伝子陰性及びPD-L1陽性（TPS≧1%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人93例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OSを有意に延長した（表7及び図11）[5)]。

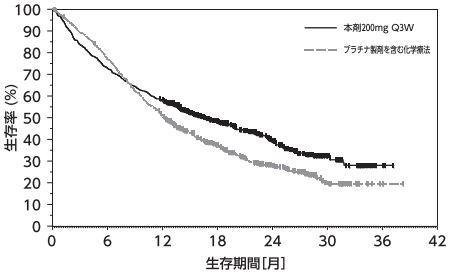
安全性解析対象例636例中399例（62.7%）（日本人47例中34例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は甲状腺機能低下症69例（10.8%）であった。[5.2、5.3 参照]

表7　有効性成績（KEYNOTE-042試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）

		本剤200mg Q3W（637例）	プラチナ製剤を含む化学療法（637例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	16.7（13.9, 19.7）	12.1（11.3, 13.3）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.81（0.71, 0.93）0.002	−

†：中間解析時のデータ：2018年2月26日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図11　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-042試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）



at risk数

本剤200mg Q3W	637	463	365	214	112	35	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	637	485	316	166	88	24	1	0

17.1.9 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）

化学療法歴のない、*EGFR*遺伝子変異陰性、*ALK*融合遺伝子陰性及びPD-L1陽性（TPS≧50%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人40例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）、副次評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、PFS及びOSを有意に延長した（表8、図12及び図13）[6)]。

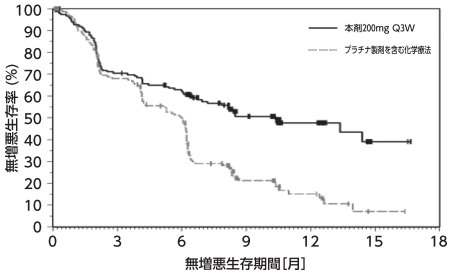
安全性解析対象例154例中113例（73.4%）（日本人21例中20例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢22例（14.3%）、疲労16例（10.4%）及び発熱16例（10.4%）であった。[5.2、5.3 参照]

表8　有効性成績（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1発現がTPS≧50%の患者）

		本剤200mg Q3W（154例）	プラチナ製剤を含む化学療法（151例）
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	10.3（6.7, NE）	6.0（4.2, 6.2）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.50（0.37, 0.68）<0.001	−
OS‖	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（9.4, NE）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.60（0.41, 0.89）0.005	−

†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：中間解析時のデータ：2016年5月9日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

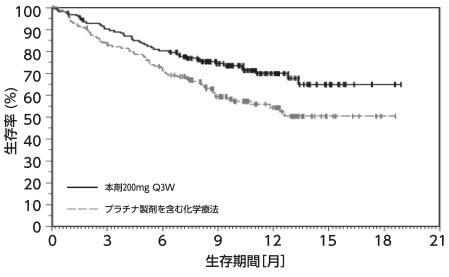
図12　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1発現がTPS≧50%の患者）



at risk数

本剤200mg Q3W	154	104	89	44	22	3	1
プラチナ製剤を含む化学療法	151	99	70	18	9	1	0

図13　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1発現がTPS≧50%の患者）



at risk数

本剤200mg Q3W	154	136	121	82	39	11	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	151	123	106	64	34	7	1	0

17.1.10 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴[注6)]を有するPD-L1陽性（TPS≧1%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人91例を含む）を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注7)]及び10mg/kg 3週間間隔投与[注7)]の有効性及び安全性が、ドセタキセルを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤はドセタキセルと比較して、OSを有意に延長した（表9及び図14）[7)]。

本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注7)]の安全性解析対象例339例中215例（63.4%）（日本人28例中22例を含む）、及び本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注7)]の安全性解析対象例343例中226例（65.9%）（日本人34例中30例）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注7)]で疲労46例（13.6%）、食欲減退46例（13.6%）及び悪心37例（10.9%）、本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注7)]で疲労49例（14.3%）及び発疹44例（12.8%）であった。[5.2、5.3 参照]

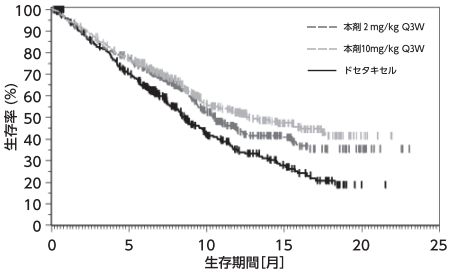
注6）*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

表9　有効性成績（KEYNOTE-010試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）

		本剤2mg/kg Q3W（344例）	本剤10mg/kg Q3W（346例）	ドセタキセル（343例）
OS	中央値［月］（95%信頼区間）	10.4（9.4, 11.9）	12.7（10.0, 17.3）	8.5（7.5, 9.8）
	ハザード比†（95%信頼区間）P値‡	0.71（0.58, 0.88）<0.001	0.61（0.49, 0.75）<0.001	−

†：層別Cox比例ハザードモデルによるドセタキセルとの比較
‡：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図14　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-010試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）



at risk数

本剤 2 mg/kg Q3W	344	259	115	49	12	0
本剤10mg/kg Q3W	346	255	124	56	6	0
ドセタキセル	343	212	79	33	1	0

注7）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤の承認用法及び用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

＊〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉
＊17.1.11 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-671試験）
臨床病期Ⅱ期、ⅢA期又はⅢB期の周術期の非小細胞肺癌患者[注8)] 797例（日本人82例を含む）を対象に、術前補助療法としての本剤と化学療法との併用療法、及び術後補助療法としての本剤単独療法[注9)]の有効性及び安全性が、術前補助療法としてのプラセボと化学療法との併用療法、及び術後補助療法としてのプラセボ投与[注10)]を対照とした二重盲検試験で検討された[8)]。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無イベント生存期間（EFS）とされ、術前補助療法としての本剤と化学療法との併用療法、及び術後補助療法としての本剤単独療法は、術前補助療法としてのプラセボと化学療法との併用療法、及び術後補助療法としてのプラセボ投与と比較してOS及びEFSを有意に延長した（表10、図15及び図16）。
安全性解析対象例396例中383例（96.7%）（日本人39例中39例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心216例（54.5%）、好中球数減少169例（42.7%）、貧血143例（36.1%）、白血球数減少111例（28.0%）、疲労108例（27.3%）、便秘107例（27.0%）及び食欲減退92例（23.2%）であった（2023年7月10日データカットオフ）。［5.4、7.2 参照］

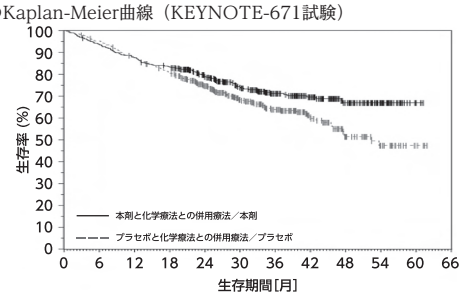
表10　有効性成績（KEYNOTE-671試験）

術前補助療法／術後補助療法		本剤と化学療法との併用療法／本剤[注9)]（397例）	プラセボと化学療法との併用療法／プラセボ[注10)]（400例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	52.4（45.7, NE）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.72（0.56, 0.93）0.00517	−
EFS‖	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（34.1, NE）	17.0（14.3, 22.0）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.58（0.46, 0.72）<0.00001	−

†：中間解析時のデータ：2023年7月10日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法／プラセボとの比較
§：層別ログランク検定
‖：中間解析時のデータ：2022年7月29日カットオフ（EFSは治験担当医師による評価）
NE：Not Estimated

注8）臨床病期はAmerican Joint Committee on Cancer（AJCC）/Union for International Cancer Control（UICC）病期分類（第8版）に基づく。なお、ⅢB期はT3N2M0、T4N2M0に該当する患者が対象とされた。*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者を含む。
注9）術前補助療法として本剤200mg 3週間間隔投与（Q3W）（各コースの1日目に投与）と以下の化学療法を最大4コース併用し、術後補助療法として本剤200mg Q3W（各コースの1日目に投与）を13コース投与した［扁平上皮非小細胞肺癌：ゲムシタビン1000mg/m²（1コース21日間、各コースの1、8日目に投与）、シスプラチン75mg/m²（1コース21日間、各コースの1日目に投与）を投与。非扁平上皮非小細胞肺癌：ペメトレキセド500mg/m²、シスプラチン75mg/m²をQ3Wで各コースの1日目に投与］。
注10）術前補助療法としてプラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と注9）と同一の化学療法を最大4コース併用し、術後補助療法としてプラセボQ3W（各コースの1日目に投与）を13コース投与した。

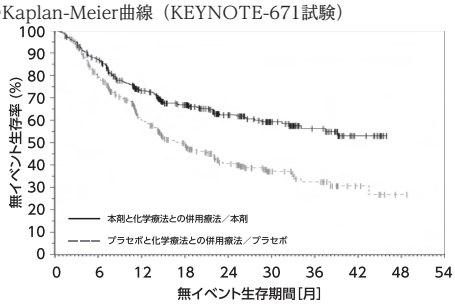
図15　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-671試験）



at risk数

本剤と化学療法との併用療法／本剤	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
プラセボと化学療法との併用療法／プラセボ	400	379	347	319	256	176	125	77	39	20	4	0

図16　EFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-671試験）



at risk数

本剤と化学療法との併用療法／本剤	397	330	236	172	117	72	42	11	0	0
プラセボと化学療法との併用療法／プラセボ	400	294	183	124	74	38	24	9	1	0

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
17.1.12 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087試験）
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（210例、日本人10例を含む）の以下の3つのコホートを対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。
・自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者（コホート1）
・自家造血幹細胞移植非適応であり、かつブレンツキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者（コホート2）
・自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療（一次治療又は救援化学療法の一環としてのブレンツキシマブ ベドチンによる前治療は含まない）を受けていない患者（コホート3）
なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。
主要評価項目である奏効率［改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、表11のとおりであった。
なお、事前に設定された閾値奏効率は、いずれのコホートも20%であった。
安全性解析対象例210例中144例（68.6%）（日本人10例中8例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、甲状腺機能低下症26例（12.4%）及び発熱22例（10.5%）であった。［5.5 参照］

表11　有効性成績（KEYNOTE-087試験）

		コホート1（69例）	コホート2（81例）	コホート3（60例）
例数（%）	完全奏効（CR）	15（21.7）	18（22.2）	13（21.7）
	部分奏効（PR）	35（50.7）	35（43.2）	27（45.0）
	安定（SD）	13（18.8）	9（11.1）	13（21.7）
	進行（PD）	3（4.3）	17（21.0）	7（11.7）
	評価不能	3（4.3）	2（2.5）	0
奏効率（CR+PR）（%）（95%信頼区間）		72.5（60.4, 82.5）	65.4（54.0, 75.7）	66.7（53.3, 78.3）

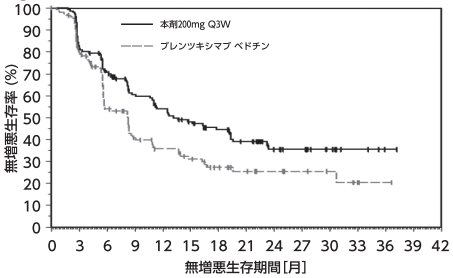
17.1.13 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-204試験）
1レジメン以上の化学療法歴を有する再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者[注11)] 304例（日本人16例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、ブレンツキシマブ ベドチン1.8mg/kg 3週間間隔投与を対照として検討された。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）[注12)]及び全生存期間（OS）とされ、本剤はブレンツキシマブ ベドチンと比較して、PFSを有意に延長した（表12及び図17）[9)]。
安全性解析対象例148例中110例（74.3%）（日本人9例中8例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、甲状腺機能低下症23例（15.5%）、発熱19例（12.8%）、そう痒症16例（10.8%）であった。［5.5 参照］
注11）自家造血幹細胞移植施行後に再発、又は自家造血幹細胞移植の適応とならない患者が対象とされた。
注12）自家造血幹細胞移植後又は同種造血幹細胞移植後の臨床データ及び画像データを含めて評価を行うこととされた。

表12　有効性成績（KEYNOTE-204試験）

		本剤200mg Q3W（151例）	ブレンツキシマブ ベドチン（153例）
PFS†‡	中央値［月］（95%信頼区間）	13.2（10.9, 19.4）	8.3（5.7, 8.8）
	ハザード比§（95%信頼区間）P値‖	0.65（0.48, 0.88）0.0027	−

†：中間解析時のデータ：2020年1月16日カットオフ
‡：改訂IWG criteria（2007）に基づく独立中央判定
§：層別Cox比例ハザードモデルによるブレンツキシマブ ベドチンとの比較
‖：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図17　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-204試験）



at risk数

本剤200mg Q3W	151	116	96	74	65	55	44	35	18	15	9	4	1	0	0
ブレンツキシマブ ベドチン	153	103	63	41	32	26	19	14	10	7	5	2	1	0	0

**〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

**17.1.14 国際共同第Ⅲ相試験（EV-302／KEYNOTE-A39試験）

化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者[注13)] 886例（日本人40例を含む）を対象に、本剤とエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）との併用療法の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法（ゲムシタビン及びシスプラチン又はカルボプラチン）を対照として検討された。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤とエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）との併用療法はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表13、図18及び図19）[10)]。

安全性解析対象例440例中427例（97.0%）（日本人19例中19例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、末梢性感覚ニューロパチー220例（50.0%）、そう痒症175例（39.8%）、脱毛症146例（33.2%）、斑状丘疹状皮疹144例（32.7%）、疲労129例（29.3%）、下痢121例（27.5%）、食欲減退118例（26.8%）及び悪心89例（20.2%）であった。

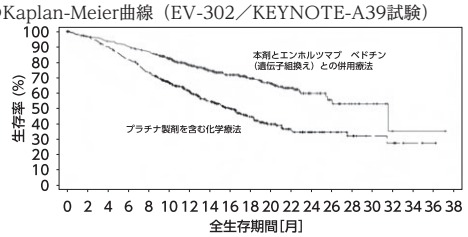
表13　有効性成績（EV-302／KEYNOTE-A39試験）

		本剤とエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）との併用療法[注14)]（442例）	プラチナ製剤を含む化学療法[注15)]（444例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	31.5（25.4, NE）	16.1（13.9, 18.3）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.47（0.38, 0.58）<0.00001	−
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	12.5（10.4, 16.6）	6.3（6.2, 6.5）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.45（0.38, 0.54）<0.00001	−

†：中間解析時のデータ：2023年8月8日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定によるP値（両側）
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
NE：Not Estimated

注13）術前又は術後補助化学療法が行われた場合は、終了後12ヵ月超を経過した後に再発した患者が対象とされた。
注14）21日を1コースとして、本剤200mgを1日目に、エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）1.25mg/kgを1、8日目に投与した。併用投与時においては、エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）を最初に投与し、本剤はエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）の投与終了から約30分の間隔をおいて投与を開始した。なお、本剤の投与は最大35コースまでとした。
注15）21日を1コースとして、ゲムシタビン1000mg/m²を1、8日目に、治験担当医師が選択したプラチナ製剤（シスプラチン70mg/m²又はカルボプラチンAUC 4.5又は5mg・min/mL相当量）を1日目に投与した。プラチナ製剤を含む化学療法は最大6コースまでとした。また、試験開始後にプラチナ製剤を含む化学療法後の維持療法としてアベルマブ（遺伝子組換え）の投与が許容された。

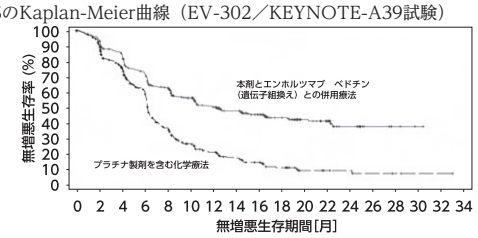
図18　OSのKaplan-Meier曲線（EV-302／KEYNOTE-A39試験）



at risk数

本剤とエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）との併用療法	442	426	409	394	376	331	270	222	182	141	108	67	36	22	12	8	1	1	1
プラチナ製剤を含む化学療法	444	423	393	356	317	263	209	164	125	90	60	37	25	18	12	7	6	2	1

図19　PFSのKaplan-Meier曲線（EV-302／KEYNOTE-A39試験）



at risk数

本剤とエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）との併用療法	442	409	361	303	253	204	167	132	102	73	45	33	17	6	3	1			
プラチナ製剤を含む化学療法	444	380	297	213	124	78	56	41	30	19	8	6	5	3	2	1	1		

**17.1.15 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-052試験）

化学療法歴のないシスプラチンを含む化学療法に不適格の根治切除不能な尿路上皮癌患者370例を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、表14のとおりであった[11)]。

安全性解析対象例370例中249例（67.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労67例（18.1%）、そう痒症66例（17.8%）、発疹43例（11.6%）、食欲減退40例（10.8%）及び甲状腺機能低下症37例（10.0%）であった（2018年9月26日データカットオフ）。

表14　有効性成績（KEYNOTE-052試験）

		370例
例数（%）	完全奏効（CR）	33（8.9）
	部分奏効（PR）	73（19.7）
	安定（SD）	67（18.1）
	疾患進行（PD）	157（42.4）
	評価不能（NE）	40（10.8）
奏効率（CR+PR）（%）（95%信頼区間）		28.6（24.1, 33.5）

17.1.16 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴[注16)]を有する局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者542例（日本人52例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はvinflunine）[注17)]を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤は化学療法と比較して、OSを有意に延長した（表15及び図20）[12)]。

安全性解析対象例266例中162例（60.9%）（日本人30例中16例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症52例（19.5%）、疲労37例（13.9%）及び悪心29例（10.9%）であった。

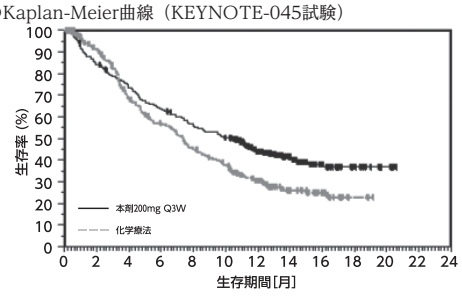
注16）①プラチナ製剤を含む化学療法（一次治療）後に疾患進行を認めた患者及び②プラチナ製剤を含む化学療法による術前・術後補助化学療法後12ヵ月以内に再発した患者が組み入れられた。
注17）本邦ではvinflunineは未承認であるため、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかを選択した。

表15　有効性成績（KEYNOTE-045試験）

		本剤200mg Q3W（270例）	化学療法（272例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	10.3（8.0, 11.8）	7.4（6.1, 8.3）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.73（0.59, 0.91）0.002	−
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	2.1（2.0, 2.2）	3.3（2.3, 3.5）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.98（0.81, 1.19）0.416	−

†：中間解析時のデータ：2016年9月7日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
Q3W：3週間間隔投与

図20　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-045試験）



at risk数

本剤200mg Q3W	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
化学療法	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0

〈がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

17.1.17 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164試験　コホートA）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者61例（日本人7例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表16のとおりであった。

安全性解析対象例61例中35例（57.4%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、関節痛10例（16.4%）、悪心9例（14.8%）、下痢8例（13.1%）、無力症7例（11.5%）及びそう痒症7例（11.5%）であった。[5.11 参照]

表16　有効性成績（KEYNOTE-164試験　コホートA）

		61例
例数（%）	完全奏効（CR）	0
	部分奏効（PR）	17（27.9）
	安定（SD）	14（23.0）
	疾患進行（PD）	28（45.9）
	評価不能（NE）	2（3.3）
奏効率（CR+PR）（%）（95%信頼区間）		27.9（17.1, 40.8）

17.1.18 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験）

一次治療として標準的な化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-Highを有する固形癌患者94例（日本人7例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。MSI-Highと診断された後に本試験に登録された83例（グループK）における主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表17のとおりであった。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

安全性解析対象例94例中58例（61.7%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労11例（11.7%）及びそう痒症11例（11.7%）であった。

表17　有効性成績（KEYNOTE-158試験）

		グループK 83例†
例数（%）	完全奏効（CR）	4（4.8）
	部分奏効（PR）	25（30.1）
	安定（SD）	20（24.1）
	疾患進行（PD）	24（28.9）
	評価不能（NE）	10（12.0）
奏効率（CR+PR）（%）（95%信頼区間）		34.9（24.8, 46.2）

†：日本人3例を含む

本試験に登録された94例におけるがん種別の奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表18のとおりであった。[5.11 参照]

表18　がん種別の有効性成績（KEYNOTE-158試験）

がん種	例数（%） 94例	奏効（CR+PR）［奏効率（%）］
子宮内膜癌	24（25.5）	13（54.2）
胃癌	13（13.8）	6（46.2）
小腸癌	13（13.8）	4（30.8）
膵癌	10（10.6）	1（10.0）
胆道癌	9（9.6）	2（22.2）
副腎皮質癌	3（3.2）	1（33.3）
中皮腫	3（3.2）	0
小細胞肺癌	3（3.2）	2（66.7）
子宮頸癌	2（2.1）	1（50.0）
神経内分泌腫瘍	2（2.1）	0
甲状腺癌	2（2.1）	0
尿路上皮癌	2（2.1）	1（50.0）
脳腫瘍	1（1.1）	0
卵巣癌	1（1.1）	0
前立腺癌	1（1.1）	0
後腹膜腫瘍	1（1.1）	1（100）
唾液腺癌	1（1.1）	1（100）
肉腫	1（1.1）	1（100）
精巣腫瘍	1（1.1）	0
扁桃癌	1（1.1）	1（100）

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

17.1.19 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426試験）

化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者861例（日本人94例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与とアキシチニブ開始用量として5mg 1日2回投与の併用療法の有効性及び安全性が、スニチニブ50mg 1日1回4週間投与後2週間休薬を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とアキシチニブの併用投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤とアキシチニブの併用療法は、スニチニブ単独投与と比較してOS及びPFSを有意に延長した（表19、図21及び図22）。

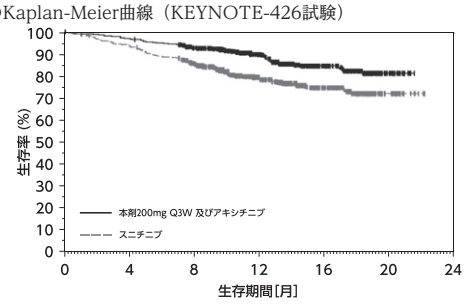
安全性解析対象例429例中413例（96.3%）（日本人44例中44例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、下痢210例（49.0%）、高血圧179例（41.7%）、甲状腺機能低下症135例（31.5%）、疲労130例（30.3%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群119例（27.7%）、ALT増加102例（23.8%）、発声障害98例（22.8%）、AST増加97例（22.6%）、食欲減退94例（21.9%）及び悪心91例（21.2%）であった。[7.6 参照]

表19　有効性成績（KEYNOTE-426試験）

		本剤200mg Q3W、アキシチニブ注18）（432例）	スニチニブ注19）（429例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.53（0.38, 0.74）0.00005	−
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	15.1（12.6, 17.7）	11.0（8.7, 12.5）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.69（0.56, 0.84）0.00012	−

†：中間解析時のデータ：2018年8月24日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
注18）本剤200mgをQ3W、アキシチニブ開始用量として5mg（経口）をbidで投与した。
注19）スニチニブ50mgを4週間qd経口投与後2週間休薬した。
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated、bid：1日2回、qd：1日1回

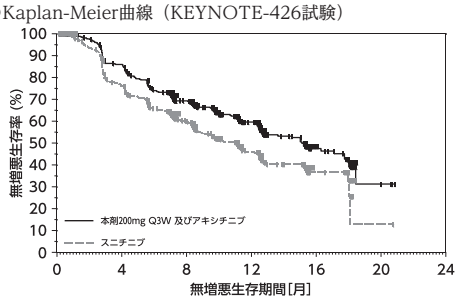
図21　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-426試験）



at risk数

本剤200mg Q3W 及びアキシチニブ	432	417	378	256	136	18	0
スニチニブ	429	401	341	211	110	20	0

図22　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-426試験）



at risk数

本剤200mg Q3W 及びアキシチニブ	432	357	251	140	42	3	0
スニチニブ	429	302	193	89	29	1	0

17.1.20 国際共同第Ⅲ相試験（E7080-307／KEYNOTE-581試験）

化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者[注20] 712例（日本人73例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与とレンバチニブ20mg 1日1回投与の併用療法の有効性及び安全性が、スニチニブ50mg 1日1回4週間投与後2週間休薬を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤とレンバチニブの併用療法は、スニチニブ単独投与と比較してPFSを有意に延長した（表20及び図23）[13]。

安全性解析対象例352例中341例（96.9%）（日本人42例中42例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、下痢192例（54.5%）、高血圧184例（52.3%）、甲状腺機能低下症150例（42.6%）、食欲減退123例（34.9%）、口内炎113例（32.1%）、疲労113例（32.1%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群99例（28.1%）、蛋白尿97例（27.6%）、悪心94例（26.7%）、発声障害87例（24.7%）、発疹77例（21.9%）及び無力症71例（20.2%）であった。[7.6 参照]

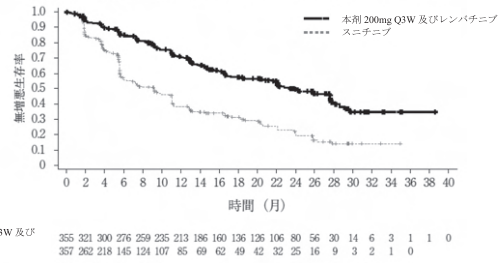
注20）腫瘍組織において組織学的又は細胞学的に淡明細胞が確認された患者が対象とされた。

表20　有効性成績（E7080-307／KEYNOTE-581試験）

		本剤200mg Q3W、レンバチニブ[注21]（355例）	スニチニブ[注22]（357例）
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	23.9（20.8, 27.7）	9.2（6.0, 11.0）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.39（0.32, 0.49）<0.0001	–

†：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較
§：層別ログランク検定によるP値（両側）
注21）本剤200mgをQ3W、レンバチニブ20mg（経口）をqdで投与した。
注22）スニチニブ50mgを4週間qd経口投与後2週間休薬した。
Q3W：3週間間隔投与、qd：1日1回

図23　PFSのKaplan-Meier曲線（E7080-307／KEYNOTE-581試験）



〈腎細胞癌における術後補助療法〉

17.1.21 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-564試験）

腎摘除術又は腎部分切除術後の再発リスクが高い[注23] 淡明細胞型腎細胞癌患者994例（日本人59例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目は無病生存期間（DFS）とされ、本剤はプラセボと比較して、DFSを有意に延長した（表21及び図24）[14]。

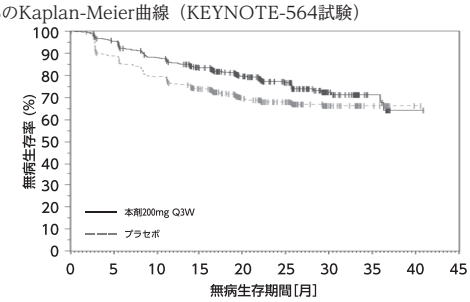
安全性解析対象例488例中386例（79.1%）（日本人27例中18例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労99例（20.3%）、そう痒症91例（18.6%）、甲状腺機能低下症86例（17.6%）、下痢77例（15.8%）、発疹73例（15.0%）及び甲状腺機能亢進症50例（10.2%）であった。[5.12 参照]

表21　有効性成績（KEYNOTE-564試験）

		本剤200mg Q3W（496例）	プラセボ（498例）
DFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）
	2年DFS率［%］（95%信頼区間）	77.3（72.8, 81.1）	68.1（63.5, 72.2）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.68（0.53, 0.87）0.0010	–

†：中間解析時のデータ：2020年12月14日カットオフ（DFSは治験担当医師による評価）
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボとの比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

図24　DFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-564試験）



注23）以下の（i）又は（ii）の患者が組み入れられた。
（i）術後の病理組織学的診断により下記のいずれかに該当する患者（GradeはFuhrman分類）
・pT2、Grade 4又は肉腫様変化を伴う、N0かつM0
・pT3/4、Grade問わず、N0かつM0
・pT問わず、Grade問わず、N1かつM0
（ii）M1 no evidence of disease（M1 NED）であり、原発巣及び遠隔転移巣ともに、腎摘除術時点又は腎摘除術後1年以内のいずれかの時点で完全切除可能であった患者

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

17.1.22 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-048試験）

化学療法歴のない、再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌[注24] 患者882例（日本人67例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与、プラチナ製剤及び5-FU併用療法、又は本剤200mg 3週間間隔投与単独療法の有効性及び安全性が、セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法を対照として検討された。プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）は担当医師が選択し、プラチナ製剤及び5-FUの投与は最大6コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とプラチナ製剤及び5-FUの併用投与又は本剤の単独投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、プラチナ製剤及び5-FU併用療法はセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法と比較して、OSを有意に延長した（表22及び図25）。また、本剤の単独療法はセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法と比較して、OSは非劣性を示した（表23及び図26）。

本剤、プラチナ製剤及び5-FU併用療法において、安全性解析対象例276例中263例（95.3%）（日本人25例中25例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血133例（48.2%）、悪心124例（44.9%）、好中球減少症91例（33.0%）、疲労84例（30.4%）、粘膜の炎症77例（27.9%）、血小板減少症75例（27.2%）、嘔吐75例（27.2%）、口内炎67例（24.3%）及び食欲減退62例（22.5%）であった。本剤単独療法において、安全性解析対象例300例中175例（58.3%）（日本人23例中17例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労43例（14.3%）及び甲状腺機能低下症39例（13.0%）であった。

表22　本剤併用療法の有効性成績（KEYNOTE-048試験）

		本剤200mg Q3W、プラチナ製剤及び5-FU[注25]（281例）	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注26]（278例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	13.0（10.9, 14.7）	10.7（9.3, 11.7）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.77（0.63, 0.93）0.00335	–

†：中間解析時のデータ：2018年6月13日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図25　本剤併用療法のOSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-048試験）

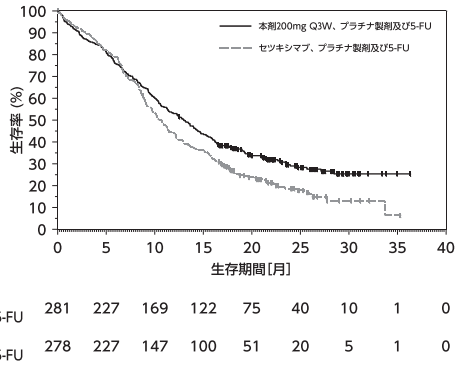
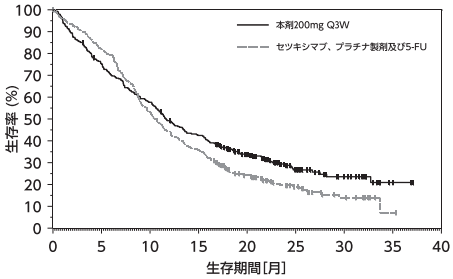


表23　本剤単独療法の有効性成績（KEYNOTE-048試験）

		本剤200mg Q3W （301例）	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注26)] （300例）
OS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	11.6 （10.5, 13.6）	10.7 （9.3, 11.7）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P値§	0.85 （0.71, 1.03） 0.00014	−

†：中間解析時のデータ：2018年6月13日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較
§：層別ログランク検定（非劣性P値）
Q3W：3週間間隔投与

図26　本剤単独療法のOSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-048試験）



at risk数									
本剤200mg Q3W	301	225	172	125	81	37	18	2	0
セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU	300	245	158	107	57	26	10	1	0

CPS［PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値］に関する部分集団に基づき、CPS別に解析を行った。［5.14、5.15、7.5 参照］

表24　本剤単独療法のOS†の有効性成績（KEYNOTE-048試験、PD-L1発現状況別）

PD-L1発現	投与群	例数	中央値［月］ （95%信頼区間）	ハザード比 （95%信頼区間）
CPS＜1	本剤200mg Q3W	44	7.9 （4.7, 13.6）	1.37 （0.86, 2.20）‡
	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注26)]	45	11.3 （9.1, 15.9）	
1≦CPS＜20	本剤200mg Q3W	124	10.8 （9.0, 12.6）	0.90 （0.68, 1.18）‡
	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注26)]	133	10.1 （8.7, 12.1）	
CPS≧20	本剤200mg Q3W	133	14.9 （11.6, 21.5）	0.61 （0.45, 0.83）§
	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注26)]	122	10.7 （8.8, 12.8）	

†：中間解析時のデータ：2018年6月13日カットオフ
‡：非層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較（探索的な解析）
§：層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較
Q3W：3週間間隔投与

注24）頭頸部癌の原発巣は口腔、中咽頭、下咽頭及び喉頭。
注25）本剤200mg、シスプラチン100mg/m²又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量及び5-FU 1000mg/m²/day（4日間持続点滴投与）の順に3週間間隔で6コース投与後、本剤200mgを3週間間隔で投与した。
注26）セツキシマブ（初回400mg/m²、2回目以降250mg/m²）、シスプラチン100mg/m²又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量及び5-FU 1000mg/m²/day（4日間持続点滴投与）の順に3週間間隔（セツキシマブのみ1週間間隔）で6コース投与後、セツキシマブ250mg/m²を1週間間隔で投与した。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

17.1.23 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-590試験）

化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び食道腺癌並びに食道胃接合部（Siewert分類type Ⅰ）の腺癌患者749例（日本人141例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与、5-FU及びシスプラチン併用療法の有効性及び安全性が、プラセボ、5-FU及びシスプラチン併用療法を対照として二重盲検試験で検討された。シスプラチンの投与は最大6コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤と5-FU及びシスプラチンの併用投与又は本剤の単独投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、5-FU及びシスプラチン併用療法はプラセボ、5-FU及びシスプラチン併用療法と比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表25、図27及び図28）[15)]。
安全性解析対象例370例中364例（98.4%）（日本人74例中73例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心233例（63.0%）、食欲減退145例（39.2%）、貧血143例（38.6%）、疲労135例（36.5%）、好中球数減少135例（36.5%）、嘔吐110例（29.7%）、下痢97例（26.2%）、好中球減少症96例（25.9%）、口内炎96例（25.9%）及び白血球数減少89例（24.1%）であった。

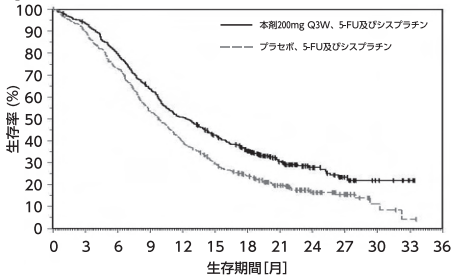
表25　有効性成績（KEYNOTE-590試験）

		本剤200mg Q3W、5-FU及びシスプラチン[注27)] （373例）	プラセボ、5-FU及びシスプラチン[注28)] （376例）
OS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	12.4 （10.5, 14.0）	9.8 （8.8, 10.8）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P値§	0.73 （0.62, 0.86） <0.0001	−
PFS‖	中央値［月］ （95%信頼区間）	6.3 （6.2, 6.9）	5.8 （5.0, 6.0）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P値§	0.65 （0.55, 0.76） <0.0001	−

†：中間解析時のデータ：2020年7月2日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ、5-FU及びシスプラチン併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：治験担当医師による評価
Q3W：3週間間隔投与

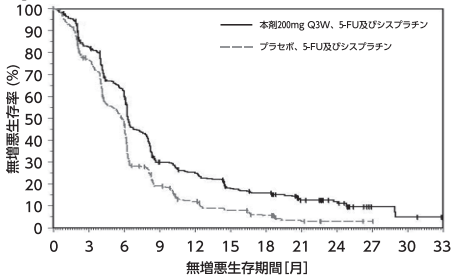
注27）本剤200mg、シスプラチン80mg/m²及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）の順に3週間間隔で6コース投与後、本剤200mg及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）を3週間間隔で投与した。
注28）プラセボ、シスプラチン80mg/m²及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）の順に3週間間隔で6コース投与後、プラセボ及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）を3週間間隔で投与した。

図27　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-590試験）



at risk数													
本剤200mg Q3W、5-FU及びシスプラチン	373	348	295	235	187	151	118	68	36	17	7	2	0
プラセボ、5-FU及びシスプラチン	376	338	274	200	147	108	82	51	28	15	4	1	0

図28　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-590試験）



at risk数													
本剤200mg Q3W、5-FU及びシスプラチン	373	289	210	96	79	55	45	25	17	4	2	0	
プラセボ、5-FU及びシスプラチン	376	278	172	62	36	22	14	6	2	1	0	0	

17.1.24 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-181試験）

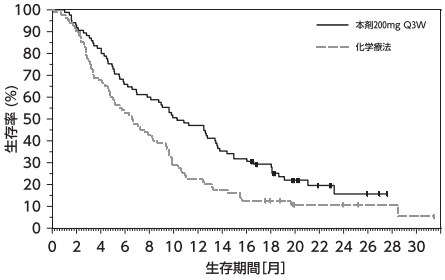
一次治療として標準的な化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び食道腺癌患者628例（日本人152例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はイリノテカン）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、主解析対象として設定された（i）PD-L1陽性（CPS[注29)]≧10）集団、（ii）扁平上皮癌集団及び（iii）ITT集団におけるOSの結果は事前に規定された基準を満たさなかった。一方、事前規定された解析対象ではないものの、PD-L1陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者167例（日本人77例を含む）において以下の有効性成績が得られた（表26及び図29）。
PD-L1陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者における安全性解析対象例85例中55例（64.7%）（日本人40例中26例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労10例（11.8%）及び食欲減退10例（11.8%）であった。［5.16 参照］
注29）PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

表26　有効性成績（KEYNOTE-181試験）
［PD-L1陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者］

		本剤200mg Q3W （85例）	化学療法 （82例）
OS	中央値［月］ （95%信頼区間）	10.3 （7.0, 13.5）	6.7 （4.8, 8.6）
	ハザード比† （95%信頼区間）	0.64 （0.46, 0.90）	－

†：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
Q3W：3週間間隔投与

図29　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-181試験）
［PD-L1陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者］



at risk数															
本剤200mg Q3W	85	79	70	56	51	43	40	30	27	21	11	7	4	3	1	0
化学療法	82	74	54	42	34	23	18	14	10	8	4	4	3	2	2	1

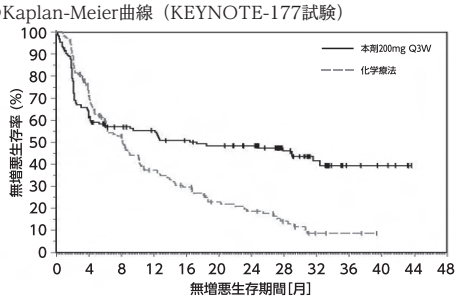
〈治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌〉
17.1.25 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-177試験）
化学療法歴のない（術後補助療法を除く）治癒切除不能な進行・再発のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者307例（日本人22例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、担当医師の選択する化学療法［5-FU・ホリナート・オキサリプラチン療法（mFOLFOX6）、mFOLFOX6とベバシズマブ若しくはセツキシマブとの併用療法、5-FU・ホリナート・イリノテカン療法（FOLFIRI）、又はFOLFIRIとベバシズマブ若しくはセツキシマブとの併用療法］を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）とされ、本剤は化学療法と比較してPFSを有意に延長した（表27及び図30）[16]。
安全性解析対象例153例中122例（79.7%）（日本人12例中10例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢38例（24.8%）、疲労32例（20.9%）、そう痒症21例（13.7%）、悪心19例（12.4%）、AST増加17例（11.1%）、発疹17例（11.1%）、関節痛16例（10.5%）及び甲状腺機能低下症16例（10.5%）であった。

表27　有効性成績（KEYNOTE-177試験）

		本剤200mg Q3W （153例）	化学療法注30) （154例）
PFS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	16.5 （5.4, 32.4）	8.2 （6.1, 10.2）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P値§	0.60 （0.45, 0.80） 0.0002	－

†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
‡：Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図30　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-177試験）



at risk数													
本剤200mg Q3W	153	96	77	72	64	60	55	37	20	7	5	0	0
化学療法	154	100	68	43	33	22	18	11	4	3	0	0	0

注30）化学療法の各レジメンは以下のとおり投与した。
mFOLFOX6：
オキサリプラチン85mg/m²、ホリナート400mg/m²又はレボホリナート200mg/m²、5-FU 400mg/m²（急速静注）、5-FU 2400mg/m²（46～48時間持続静注）を2週間間隔で投与した。
FOLFIRI：
イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²、ホリナート400mg/m²又はレボホリナート200mg/m²、5-FU 400mg/m²（急速静注）、5-FU 2400mg/m²（46～48時間持続静注）を2週間間隔で投与した。
ベバシズマブ：
5mg/kgを2週間間隔で投与した。
セツキシマブ：
初回は400mg/m²、2回目以降は250mg/m²を1週間間隔で投与した。

〈PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉
17.1.26 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-355試験）
転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の乳癌患者847例（日本人87例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与+化学療法（ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル）の併用療法の有効性及び安全性が、プラセボ+化学療法（ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル）の併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）とされ、本剤+化学療法の併用療法はプラセボ+化学療法の併用療法と比較して、PD-L1陽性（CPS注31）≧10）の患者323例（日本人28例を含む）においてPFSを有意に延長した（表28及び図31）[17]。
PD-L1陽性（CPS≧10）の患者における安全性解析対象例219例中212例（96.8%）（日本人19例中19例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血107例（48.9%）、悪心90例（41.1%）、好中球減少症87例（39.7%）、脱毛症76例（34.7%）、疲労64例（29.2%）、好中球数減少52例（23.7%）、下痢48例（21.9%）、ALT増加47例（21.5%）及び嘔吐44例（20.1%）であった。［5.20、7.7 参照］
注31）PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

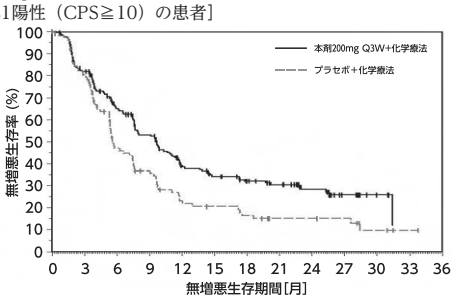
表28　有効性成績（KEYNOTE-355試験）
［PD-L1陽性（CPS≧10）の患者］

		本剤200mg Q3W +化学療法注32) （220例）	プラセボ+化学療法注33) （103例）
PFS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	9.7 （7.6, 11.3）	5.6 （5.3, 7.5）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P値§	0.65 （0.49, 0.86） 0.0012	－

†：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ+化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

注32）本剤200mg Q3W（各コースの1日目に投与）と以下の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用した［ゲムシタビン1000mg/m²及びカルボプラチンAUC 2mg・min/mL相当量（1コース21日間、各コースの1、8日目に投与）、パクリタキセル90mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）又はnab-パクリタキセル100mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）］。
注33）プラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と以下の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用した［ゲムシタビン1000mg/m²及びカルボプラチンAUC 2mg・min/mL相当量（1コース21日間、各コースの1、8日目に投与）、パクリタキセル90mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）又はnab-パクリタキセル100mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）］。

図31　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-355試験）
［PD-L1陽性（CPS≧10）の患者］



at risk数													
本剤200mg Q3W+化学療法	220	173	122	96	63	52	44	37	25	12	5	0	0
プラセボ+化学療法	103	80	41	30	18	15	12	8	8	7	3	1	0

〈ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法〉

17.1.27 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-522試験）

ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスク[注34]の周術期の乳癌患者1,174例（日本人76例を含む）を対象に、術前薬物療法としての本剤と化学療法との併用療法、及び術後薬物療法としての本剤単独療法[注35]の有効性及び安全性が、術前薬物療法としてのプラセボと化学療法との併用療法、及び術後薬物療法としてのプラセボ投与[注36]を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目の一つは無イベント生存期間（EFS）とされ、術前の本剤と化学療法との併用療法及び術後の本剤単独投与は、術前のプラセボと化学療法との併用療法及び術後のプラセボ投与と比較してEFSを有意に延長した（表29及び図32）[18]。

安全性解析対象例783例中774例（98.9%）（日本人45例中45例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心495例（63.2%）、脱毛症471例（60.2%）、貧血429例（54.8%）、好中球減少症367例（46.9%）、疲労330例（42.1%）、下痢238例（30.4%）、ALT増加204例（26.1%）、嘔吐200例（25.5%）、無力症198例（25.3%）、発疹196例（25.0%）、便秘188例（24.0%）、好中球数減少185例（23.6%）、AST増加157例（20.1%）であった。[5.21、7.8 参照]

表29　有効性成績（KEYNOTE-522試験）

術前薬物療法／術後薬物療法		本剤と化学療法との併用療法／本剤[注35]（784例）	プラセボと化学療法との併用療法／プラセボ[注36]（390例）
EFS†	3年EFS率（%）（95%信頼区間）	84.5（81.7, 86.9）	76.8（72.2, 80.7）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.63（0.48, 0.82）0.00031	−

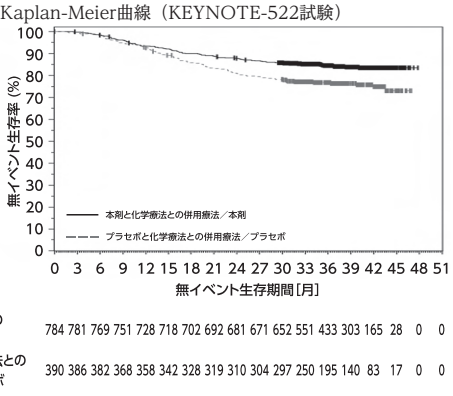
†：中間解析時のデータ：2021年3月23日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法／プラセボとの比較
§：層別ログランク検定

注34）術前薬物療法を開始する前に、画像診断又は臨床診断によりTNM分類でT1cかつN1～2、又はT2～4かつN0～2に該当する遠隔転移を有しない患者が対象とされた。なお、TNM分類について、治験実施計画書第1版ではAmerican Joint Committee on Cancer（AJCC）第7版が、治験実施計画書改訂第2版以降はAJCC第8版が用いられた。

注35）術前薬物療法として本剤200mg 3週間間隔投与（Q3W）（各コースの1日目に投与）と以下の化学療法を併用し、術後薬物療法として本剤200mg Q3W（各コースの1日目に投与）を9コース投与した［パクリタキセル80mg/m² 1週間間隔投与（QW）（1コース21日間、各コースの1、8、15日目に投与）及びカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量Q3W（1コース21日間、各コースの1日目に投与）又はAUC 1.5mg・min/mL 相当量QW（1コース21日間、各コースの1、8、15日目に投与）を4コース、その後ドキソルビシン塩酸塩60mg/m² Q3W又はエピルビシン塩酸塩90mg/m² Q3W（1コース21日間、各コースの1日目に投与）及びシクロホスファミド（無水物換算）600mg/m² Q3W（1コース21日間、各コースの1日目に投与）を4コース投与。ドキソルビシン又はエピルビシンは、治験担当医師が患者ごとに選択した］。

注36）術前薬物療法としてプラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と注35）と同一の化学療法を併用し、術後薬物療法としてプラセボQ3W（各コースの1日目に投与）を9コース投与した。

図32　EFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-522試験）



〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌〉

17.1.28 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775／E7080-309試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者827例（日本人104例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与とレンバチニブ20mg 1日1回投与の併用療法の有効性及び安全性が、化学療法（ドキソルビシン又はパクリタキセル）を対照として検討された。化学療法は担当医師が患者ごとに選択した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤とレンバチニブの併用療法は、化学療法と比較してOS及びPFSを有意に延長した（表30、図33及び図34）[19]。また、無作為化前に選択された化学療法群の薬剤［①ドキソルビシン（605例）又は②パクリタキセル（222例）］別の部分集団解析を事後的に実施した結果、化学療法群に対する本剤とレンバチニブの併用療法群のPFSのハザード比（95%信頼区間）は、それぞれ①0.47（0.39, 0.58）及び②0.85（0.61, 1.20）であった。また、OSのハザード比（95%信頼区間）は、それぞれ①0.49（0.39, 0.61）及び②1.40（0.93, 2.12）であった。

安全性解析対象例406例中395例（97.3%）（日本人52例中51例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、高血圧249例（61.3%）、甲状腺機能低下症222例（54.7%）、下痢171例（42.1%）、悪心158例（38.9%）、食欲減退151例（37.2%）、疲労113例（27.8%）、蛋白尿105例（25.9%）、嘔吐98例（24.1%）、体重減少91例（22.4%）、関節痛87例（21.4%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群84例（20.7%）であった（2021年2月8日データカットオフ）。[5.24 参照]

表30　有効性成績（KEYNOTE-775／E7080-309試験）

		本剤200mg Q3W、レンバチニブ[注37]（411例）	化学療法[注38]（416例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	18.3（15.2, 20.5）	11.4（10.5, 12.9）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.62（0.51, 0.75）<0.0001	−
PFS‖	中央値［月］（95%信頼区間）	7.2（5.7, 7.6）	3.8（3.6, 4.2）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.56（0.47, 0.66）<0.0001	−

†：中間解析時のデータ：2020年10月26日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
注37）本剤200mgをQ3W、レンバチニブ20mg（経口）をqdで投与した。
注38）ドキソルビシン塩酸塩60mg/m²をQ3W、又はパクリタキセル80mg/m²を各コース（1コース28日間）の1、8、15日目に投与した。
Q3W：3週間間隔投与、qd：1日1回

図33　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-775／E7080-309試験）

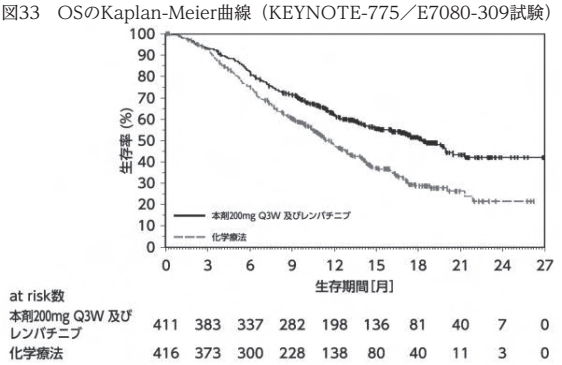
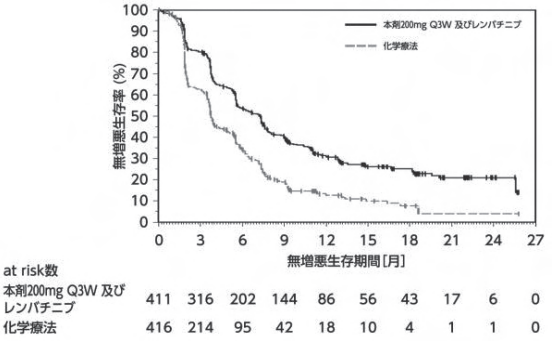


図34　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-775／E7080-309試験）



〈がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

17.1.29 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験　グループA～J）

化学療法歴[注39]のある進行・再発の固形癌患者[注40]を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。本剤の有効性は、TMBスコア[注41]が10以上の場合をTMB-Highと事前に定義し、解析計画に従って、グループA～Jに登録された固形癌患者に対して解析を行った。TMB-Highを有する102例（日本人6例を含む）及びTMB-Highを有しない689例（日本人71例を含む）における、主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表31のとおりであった。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

グループA～Jに登録されTMB-Highを有すると判定された安全性解析対象例105例中67例（63.8%）（日本人6例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労17例（16.2%）、甲状腺機能低下症13例（12.4%）、無力症13例（12.4%）、食欲減退11例（10.5%）及びそう痒症11例（10.5%）であった。

注39）一次治療として標準的に実施されている化学療法並びに日常診療で用いられている手術及び放射線療法を含む治療に抵抗性又は不耐容の患者を組み入れることとされた。

注40）各グループにおいて、それぞれ以下の患者が組み入れられた。
A：肛門癌（扁平上皮癌）、B：胆道癌（胆嚢及び胆管の腺癌、ただしファーター膨大部腫瘍を除く）、C：肺、虫垂、小腸、結腸、直腸及び膵臓由来の神経内分泌腫瘍（高分化型又は中分化型神経内分泌腫瘍）、D：子宮内膜癌（肉腫又は間葉系腫瘍を除く）、E：子宮頸癌（扁平上皮癌）、F：外陰癌（扁平上皮癌）、G：小細胞肺癌、H：中皮腫、I：甲状腺癌、J：唾液腺癌（肉腫又は間葉系腫瘍を除く）

注41）5%以上のアレル頻度で検出された同義変異及び非同義変異から、生殖細胞系列の変異及び既知又は機能的意義があると考えられる変異を除いた百万塩基あたりの変異の数（mutations/megabase）。

表31　有効性成績（KEYNOTE-158試験）

		TMB-High 102例	Non TMB-High 689例
例数（%）	完全奏効（CR）	4（3.9）	11（1.6）
	部分奏効（PR）	26（25.5）	32（4.6）
	安定（SD）	14（13.7）	228（33.1）
	Non-CR/Non-PD†	0	3（0.4）
	疾患進行（PD）	48（47.1）	349（50.7）
	評価不能（NE）	10（9.8）	66（9.6）
奏効率（CR+PR）（%）（95%信頼区間）		29.4（20.8, 39.3）	6.2（4.6, 8.3）

†：中央判定で登録時点では測定病変なしとされ、治験薬投与後にNon-CR/Non-PDと評価された患者

TMB-Highを有する102例（日本人6例を含む）及びTMB-Highを有しない689例（日本人71例を含む）における、がん種別の奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表32のとおりであった（2019年6月27日データカットオフ）。［5.28 参照］

表32　がん種別の有効性成績（KEYNOTE-158試験）

がん種	TMB-High		Non TMB-High	
	例数 102例	奏効（CR+PR）［奏効率（%）］	例数 689例	奏効（CR+PR）［奏効率（%）］
小細胞肺癌	34	10（29.4）	42	4（9.5）
子宮頸癌	16	5（31.3）	59	7（11.9）
子宮内膜癌	15	7（46.7）	67	4（6.0）
肛門癌	14	1（7.1）	75	8（10.7）
外陰癌	12	2（16.7）	60	2（3.3）
神経内分泌腫瘍	5	2（40.0）	82	1（1.2）
唾液腺癌	3	1（33.3）	79	3（3.8）
甲状腺癌	2	2（100）	78	3（3.8）
中皮腫	1	0	84	9（10.7）
胆道癌	0	−	63	2（3.2）

−：推定不可

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

17.1.30 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826試験）

根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない（化学放射線療法としての投与歴は除く）進行又は再発の子宮頸癌患者617例（日本人57例を含む）を対象に、本剤と他の抗悪性腫瘍剤（パクリタキセル及びプラチナ製剤±ベバシズマブ）との併用療法[注42)]の有効性及び安全性が、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注43)]を対照とした二重盲検試験で検討された。なお、617例の患者の63%がベバシズマブの投与を受けた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法はプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法と比較してOS及びPFSを有意に延長した（表33、図35及び図36）[20)]。

安全性解析対象例307例中298例（97.1%）（日本人35例中35例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症171例（55.7%）、貧血149例（48.5%）、悪心104例（33.9%）、下痢76例（24.8%）、末梢性ニューロパチー75例（24.4%）、疲労70例（22.8%）、末梢性感覚ニューロパチー69例（22.5%）、好中球減少症68例（22.1%）及び嘔吐63例（20.5%）であった。

表33　有効性成績（KEYNOTE-826試験）

		本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注42)]（308例）	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注43)]（309例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	24.4（19.2, NE）	16.5（14.5, 19.4）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.67（0.54, 0.84）0.0003	−
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	10.4（9.1, 12.1）	8.2（6.4, 8.4）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.65（0.53, 0.79）<0.0001	−

†：中間解析時のデータ：2021年5月3日カットオフ

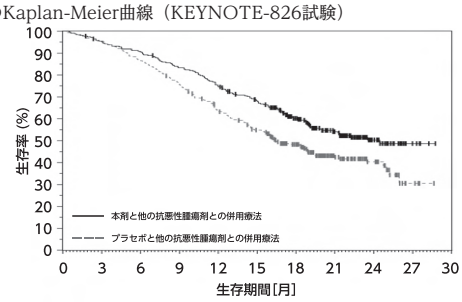
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較

§：層別ログランク検定

‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく治験担当医師判定

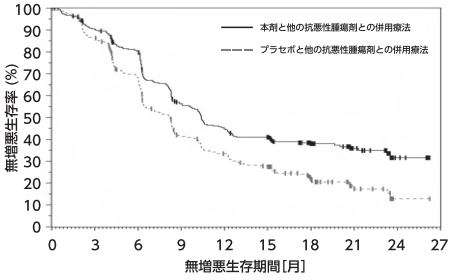
NE：Not Estimated

図35　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-826試験）



at risk数											
本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	308	291	277	254	228	201	145	89	36	6	0
プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	309	295	268	234	191	160	116	60	28	4	0

図36　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-826試験）



at risk数											
本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	308	263	229	155	123	110	70	35	10	0	
プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	309	259	195	113	89	71	39	13	1	0	

CPS［PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値］に関する部分集団に基づき、CPS別に解析を行った（中間解析時のデータ：2021年5月3日データカットオフ）。［5.29、7.9 参照］

表34　OSの有効性成績（KEYNOTE-826試験、PD-L1発現状況別）

PD-L1発現	投与群	例数	中央値［月］（95%信頼区間）	ハザード比†（95%信頼区間）
CPS＜1	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注42)]	35	19.0（12.6, 21.4）	1.00（0.53, 1.89）‡
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注43)]	34	18.9（11.7, 21.3）	
1≦CPS＜10	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注42)]	115	24.4（18.2, NE）	0.67（0.46, 0.97）‡
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注43)]	116	15.9（13.4, 23.5）	
CPS≧10	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注42)]	158	NE（19.1, NE）	0.61（0.44, 0.84）
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注43)]	159	16.4（14.0, 25.0）	

†：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較

‡：探索的な解析

NE：Not Estimated

表35　PFS†の有効性成績（KEYNOTE-826試験、PD-L1発現状況別）

PD-L1発現	投与群	例数	中央値［月］（95%信頼区間）	ハザード比‡（95%信頼区間）
CPS＜1	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注42)]	35	8.1（6.1, 12.6）	0.94（0.52, 1.70）§
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注43)]	34	8.2（6.2, 10.4）	
1≦CPS＜10	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注42)]	115	11.2（8.3, 15.3）	0.68（0.49, 0.94）§
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注43)]	116	8.2（6.3, 10.0）	
CPS≧10	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注42)]	158	10.4（8.9, 15.1）	0.58（0.44, 0.77）
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注43)]	159	8.1（6.2, 8.8）	

†：RECISTガイドライン1.1版に基づく治験担当医師判定

‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較

§：探索的な解析

注42）本剤200mg 3週間間隔投与（Q3W）（各コースの1日目に投与）と以下の抗悪性腫瘍剤（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。
・パクリタキセル175mg/m²及びプラチナ製剤（シスプラチン50mg/m²又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量）の順にQ3W（各コースの1日目に投与、シスプラチンは各コースの1日目又は2日目に投与）で投与。

・パクリタキセル175mg/m²、プラチナ製剤（シスプラチン50mg/m²又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量）及びベバシズマブ15mg/kgの順にQ3W（各コースの1日目に投与、シスプラチンは各コースの1日目又は2日目に投与）で投与。

注43）プラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と注42）と同一の抗悪性腫瘍剤（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。

〈再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫〉

17.1.31 国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-A33試験）

再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者[注44]（7例）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。主要評価項目である奏効率［改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、表36のとおりであった。

安全性解析対象例7例中5例（71.4%）に副作用が認められた。副作用（10%以上、本試験においては全副作用）は、ALT増加、AST増加、好中球減少症及び発熱各2例（28.6%）、咳嗽、紅斑、発熱性好中球減少症及び頭痛各1例（14.3%）であった。［5.31 参照］

注44）自家造血幹細胞移植後に再発が認められた、又は自家造血幹細胞移植後60日以内にCR若しくはPRが得られなかった患者、又は自家造血幹細胞移植に不適格である場合、2種類以上の前治療を受け、無効若しくは直近の治療後に再発した患者が組み入れられた。

表36　有効性成績（KEYNOTE-A33試験）

		7例
例数（%）	完全奏効（CR）	1（14.3）
	部分奏効（PR）	2（28.6）
	安定（SD）	1（14.3）
	疾患進行（PD）	3（42.9）
奏効率（CR+PR）（%）（95%信頼区間）		42.9（9.9, 81.6）

17.1.32 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-170試験）

再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者[注45] 53例を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。主要評価項目である奏効率［改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、表37のとおりであった。

安全性解析対象例53例中30例（56.6%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、好中球減少症10例（18.9%）であった。［5.31 参照］

注45）自家造血幹細胞移植後に再発が認められた、又は自家造血幹細胞移植後60日以内にCR若しくはPRが得られなかった患者、又は自家造血幹細胞移植に不適格である場合、2種類以上の前治療を受け、無効若しくは直近の治療後に再発した患者が組み入れられた。

表37　有効性成績（KEYNOTE-170試験）

		53例
例数（%）	完全奏効（CR）	10（18.9）
	部分奏効（PR）	14（26.4）
	安定（SD）	5（9.4）
	疾患進行（PD）	13（24.5）
	評価不能	11（20.8）
奏効率（CR+PR）（%）（95%信頼区間）		45.3（31.6, 59.6）

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

17.1.33 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-859試験）

化学療法歴のないHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃又は食道胃接合部腺癌患者1,579例（日本人101例を含む）を対象に、本剤と化学療法との併用療法[注46]の有効性及び安全性が、プラセボと化学療法との併用療法[注47]を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤と化学療法との併用療法はプラセボと化学療法との併用療法と比較してOSを有意に延長した（表38及び図37）[21]。

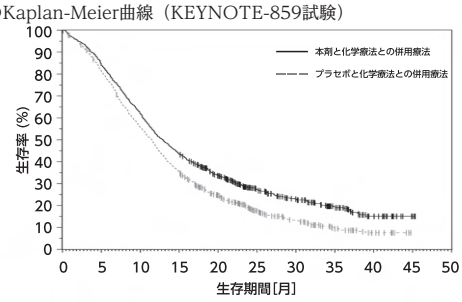
安全性解析対象例785例中751例（95.7%）（日本人48例中48例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心325例（41.4%）、下痢252例（32.1%）、貧血243例（31.0%）、嘔吐215例（27.4%）、血小板数減少196例（25.0%）、好中球数減少193例（24.6%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群189例（24.1%）、食欲減退168例（21.4%）及び疲労157例（20.0%）であった。

表38　有効性成績（KEYNOTE-859試験）

		本剤と化学療法との併用療法[注46]（790例）	プラセボと化学療法との併用療法[注47]（789例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	12.9（11.9, 14.0）	11.5（10.6, 12.1）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.78（0.70, 0.87）<0.0001	–

†：中間解析時のデータ：2022年10月3日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法との比較
§：層別ログランク検定

図37　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-859試験）



at risk数											
本剤と化学療法との併用療法	790	663	490	343	240	143	95	55	19	3	0
プラセボと化学療法との併用療法	789	636	434	274	169	95	58	26	10	0	0

CPS［PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値］に関する部分集団に基づき、CPS別に解析を行った（中間解析時のデータ：2022年10月3日データカットオフ）。［5.34、7.10 参照］

表39　OSの有効性成績（KEYNOTE-859試験、PD-L1発現状況別）

PD-L1発現	投与群	例数	中央値［月］（95%信頼区間）	ハザード比†（95%信頼区間）
CPS＜1	本剤と化学療法との併用療法[注46]	172	12.7（11.4, 15.0）	0.94（0.74, 1.20）‡
	プラセボと化学療法との併用療法[注47]	172	12.2（9.5, 14.0）	
1≦CPS＜10	本剤と化学療法との併用療法[注46]	336	11.0（10.1, 12.2）	0.83（0.71, 0.98）‡
	プラセボと化学療法との併用療法[注47]	344	10.9（9.9, 11.9）	
CPS≧10	本剤と化学療法との併用療法[注46]	280	15.7（14.0, 19.4）	0.65（0.53, 0.79）
	プラセボと化学療法との併用療法[注47]	273	11.8（10.3, 12.7）	

†：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法との比較
‡：探索的な解析

注46）本剤200mg 3週間間隔投与（Q3W）（各コースの1日目に投与）と以下の化学療法（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。
・シスプラチン80mg/m² Q3W（各コースの1日目に投与）及び5-FU 800mg/m²/day Q3W（5日間持続点滴投与）を6コース投与後、5-FU 800mg/m²/day Q3W（5日間持続点滴投与）を投与。
・オキサリプラチン130mg/m² Q3W（各コースの1日目に投与）及びカペシタビン1000mg/m² Q3W（各コース1～14日目に1日2回経口投与）を6コース投与後、カペシタビン1000mg/m² Q3W（各コース1～14日目に1日2回経口投与）を投与。

注47）プラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と注46）と同一の化学療法（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。

〈治癒切除不能な胆道癌〉

17.1.34 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-966試験）

化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者[注48] 1,069例（日本人102例を含む）を対象に、本剤と化学療法との併用療法[注49]の有効性及び安全性が、プラセボと化学療法との併用療法[注50]を対照とした二重盲検試験で検討された。

主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤と化学療法との併用療法はプラセボと化学療法との併用療法と比較してOSを有意に延長した（表40及び図38）[22]。

安全性解析対象例529例中493例（93.2%）（日本人58例中55例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、好中球数減少321例（60.7%）、貧血278例（52.6%）、血小板数減少199例（37.6%）、悪心195例（36.9%）、疲労154例（29.1%）及び白血球数減少139例（26.3%）であった。

表40　有効性成績（KEYNOTE-966試験）

		本剤と化学療法との併用療法[注49]（533例）	プラセボと化学療法との併用療法[注50]（536例）
OS	中央値［月］（95%信頼区間）	12.7（11.5, 13.6）	10.9（9.9, 11.6）
	ハザード比†（95%信頼区間）P値‡	0.83（0.72, 0.95）0.0034	–

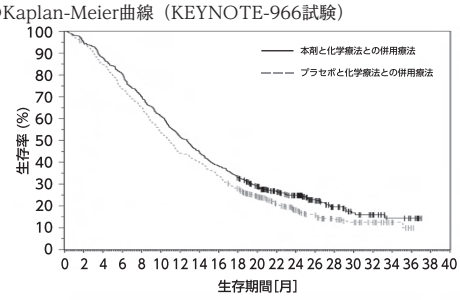
†：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法との比較
‡：層別ログランク検定

注48）術前又は術後補助療法としてゲムシタビン又はシスプラチンが投与された患者、及び治癒切除不能と診断された時点以前の6ヵ月間に術前又は術後補助療法が施行中であった患者は対象外とした。

注49）本剤200mg（各コースの1日目に投与）と化学療法としてゲムシタビン1000mg/m²及びシスプラチン25mg/m²（各コースの1、8日目に投与、ゲムシタビンは疾患進行又は許容できない毒性の発現まで、シスプラチンは最大8コース）を3週間間隔（Q3W）で投与した。

注50）プラセボ（各コースの1日目に投与）と注49）と同一の化学療法をQ3Wで投与した。

図38　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-966試験）



at risk数																				
本剤と化学療法との併用療法	533	505	469	430	374	326	275	238	204	175	142	108	88	56	35	21	16	8	5	0	0
プラセボと化学療法との併用療法	536	504	454	394	349	287	236	213	181	148	115	81	59	43	28	20	14	7	1	0	0

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本薬はヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンド（PD-L1及びPD-L2）との結合を阻害することにより、腫瘍特異的な細胞傷害性T細胞を活性化させ、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
（Pembrolizumab（Genetical Recombination））
分子量：約149,000
本　質：遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトPD-1抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG4のフレームワーク部及び定常部からなり、H鎖228番目のアミノ酸残基がProに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される447個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び218個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。
20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。［14.1.2 参照］

21. 承認条件

〈悪性黒色腫、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌、がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫〉
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1バイアル（4mL）

23. 主要文献

1）Ribas A, et al. Lancet Oncol. 2015；16：908-18.
2）Robert C, et al. N Engl J Med. 2015；372：2521-32.
3）Gandhi L, et al. N Engl J Med. 2018；378：2078-92.
4）Paz-Ares L, et al. N Engl J Med. 2018；379：2040-51.
5）Mok TSK, et al. Lancet. 2019；393：1819-30.
6）Reck M, et al. N Engl J Med. 2016；375：1823-33.
7）Herbst R, et al. Lancet. 2016；387：1540-50.
＊8）Heather W, et al. N Engl J Med. 2023；389：491-503.
9）Kuruvilla J, et al. Lancet Oncol. 2021；22：512-24.
＊＊10）Powles T, et al. N Engl J Med. 2024；390：875-88.
＊＊11）Vuky J, et al. J Clin Oncol. 2020；38：2658-66.
12）Bellmunt J, et al. N Engl J Med. 2017；376：1015-26.
13）Motzer R, et al. N Engl J Med. 2021；384：1289-1300.
14）Choueiri TK, et al. N Engl J Med. 2021；385：683-94.
15）Sun J, et al. Lancet. 2021；398：759-71.
16）André T, et al. N Engl J Med. 2020；383：2207-18.
17）Cortes J, et al. Lancet. 2020；396：1817-28.
18）Schmid P, et al. N Engl J Med. 2022；386：556-67.
19）Makker V, et al. N Engl J Med. 2022；386：437-48.
20）Colombo N, et al. N Engl J Med. 2021；385：1856-67.
21）Rha SY, et al. Lancet Oncol. 2023；24：1181-95.
22）Kelley RK, et al. Lancet. 2023；401：1853-65.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社　MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1−13−12

最新の添付文書を確認すること

202Y 年 MM 月（第 1 版）
貯　　法：室温保存
有効期間：36 ヵ月

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤/FGFR 阻害剤

規制区分
処方箋医薬品※

エルダフィチニブ錠

バルバーサ®錠 3mg
バルバーサ®錠 4mg
バルバーサ®錠 5mg

BALVERSA® Tablets

※ 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
販売開始	

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

注 1）バルバーサ錠 4 mg 及び 5 mg のみに添加
注 2）バルバーサ錠 5 mg のみに添加

3.2 製剤の性状

バルバーサ錠 3 mg

色・剤形	黄色のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
	EF	3	
大きさ	直径（mm）	厚さ（mm）	重量（g）
	7.6	3.6	0.156
識別コード	EF3		

バルバーサ錠 4 mg

色・剤形	橙色のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
	EF	4	
大きさ	直径（mm）	厚さ（mm）	重量（g）
	8.1	4.1	0.208
識別コード	EF4		

バルバーサ錠 5 mg

色・剤形	褐色のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
	EF	5	
大きさ	直径（mm）	厚さ（mm）	重量（g）
	8.6	4.5	0.26
識別コード	EF5		

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
5.2 PD-1/PD-L1 阻害剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
5.3 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
5.4 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*FGFR3* 遺伝子変異又は融合遺伝子が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

6. 用法及び用量

通常、成人にはエルダフィチニブとして 1 日 1 回 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 投与 2 週間後の血清リン濃度が 9 mg/dL 以上の場合、本剤の増量は行わないこと。
7.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。[8.1、8.2、11.1.1、11.1.2、11.1.3 参照]

減量の目安

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

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度[注)]	処置
眼障害	Grade1	・眼科検査の結果、角膜炎又は網膜異常と診断された場合は、回復するまで休薬する。休薬後 4 週間以内に回復した場合、1 段階減量して投与を再開できる。休薬後 4 週間以内に回復しなかった場合は、患者のリスクベネフィットを考慮して、投与再開の可否を判断する。再開後 1 ヵ月間は

		1～2 週間毎に再発の有無を確認する。再発が認められない場合、増量を検討する。 ・眼科検査の結果、角膜又は網膜の病変が認められなかった場合は、投与を継続できる。
	Grade2	Grade1 以下に回復するまで休薬する。休薬後 4 週間以内に回復した場合、1 段階減量して投与を再開できる。休薬後 4 週間以内に回復しなかった場合は、患者のリスクベネフィットを考慮して、投与再開の可否を判断する。再開後 1 ヵ月間は 1～2 週間毎に再発の有無を確認する。
	Grade3	Grade1 以下に回復するまで休薬する。休薬後 4 週間以内に回復した場合、2 段階減量して投与を再開できる。休薬後 4 週間以内に回復しなかった場合は、患者のリスクベネフィットを考慮して、投与再開の可否を判断する。再開後 1 ヵ月間は 1～2 週間毎に再発の有無を確認する。再開後に再発が認められた場合は、投与中止を検討する。
	Grade4	投与を中止する。
高リン血症	血清リン濃度 5.5mg/dL 以上 7.0mg/dL 未満	リン制限食を開始する。
	血清リン濃度 7.0mg/dL 以上 9.0mg/dL 未満	・リン制限食に加え、血清リン濃度が 7.0mg/dL 未満になるまで、高リン血症治療剤を投与する。 ・高リン血症治療剤による治療を行っても血清リン濃度 7.0mg/dL 以上が 2 ヵ月間にわたって継続する場合は、1 段階減量する。
	血清リン濃度 9.0mg/dL 以上 10.0mg/dL 以下	・血清リン濃度が 7.0mg/dL 未満に改善するまで休薬し、リン制限食に加え、高リン血症治療剤を投与する。 ・休薬後、7.0mg/dL 未満に改善した場合は、休薬前の用量で投与を再開できる。ただし、休薬後に血清リン濃度 9.0mg/dL 以上が 1 ヵ月間にわたって継続し、その後 7.0mg/dL 未満に改善した場合は、1 段階減量して投与を再開する。
	血清リン濃度 10.0mg/dL 超	・血清リン濃度が 7.0mg/dL 未満に改善するまで休薬し、リン制限食に加え、高リン血症治療剤を投与する。 ・休薬後、7.0mg/dL 未満に改善した場合は、1 段階減量して投与を再開できる。 ・血清リン濃度 10.0mg/dL 超が 2 週間以上継続する場合は、投与を中止する。
	高リン血症による腎機能障害又は Grade3 以上の低カルシウム血症	投与を中止する。
爪障害	Grade2	・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。
	Grade3	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。
	Grade4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade3	Grade1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 段階減量して投与を再開できる。
	Grade4	投与を中止する。

注）Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

8. 重要な基本的注意

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

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

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

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 網膜剥離（12.6%）、角膜障害（5.2%）

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

11.1.2 高リン血症（78.5%）

［7.3、8.2 参照］

11.1.3 重度の爪障害

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

11.1.4 手足症候群（30.4%）

11.1.5 急性腎障害（3.0%）

［8.3 参照］

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

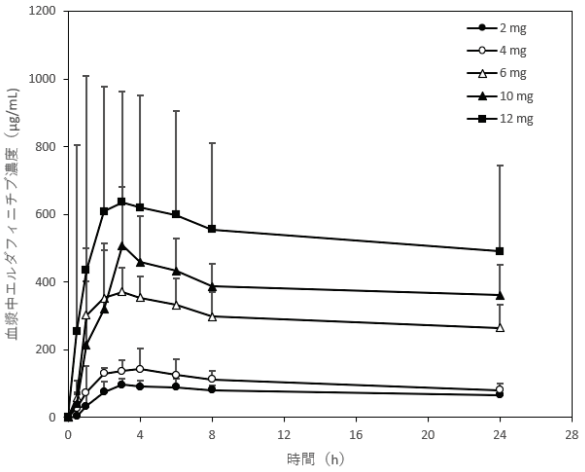
日本人進行固形癌又は悪性リンパ腫患者に本剤 2～6 mg を 1 日 1 回連日経口投与（第 2 及び 3 日目には投与せず）、並びに本剤 10 及び 12 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与後、7 日間休薬（間歇経口投与）[注)] したときのエルダフィチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。

日本人進行固形癌又は悪性リンパ腫患者に本剤 2～6 mg を 1 日 1 回連日経口投与（第 2 及び 3 日目には投与せず）、並びに本剤 10 及び 12 mg を

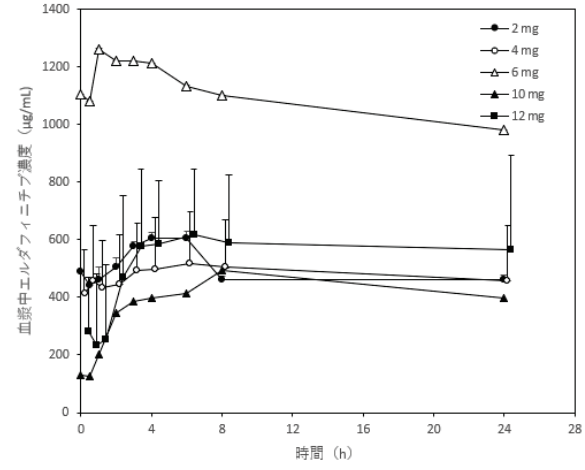
1日1回7日間経口投与後、7日間休薬（間歇経口投与）したときのエルダフィチニブの薬物動態パラメータ

用法・用量	投与日（日）	例数	C_{max}（ng/mL）	t_{max}*（h）	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）
2 mg QD 連日	1	3	98.0±21.2	3.0（3.0, 6.0）	1,770±388
	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
	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
	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
	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
	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）
QD：1日1回



日本人進行固形癌又は悪性リンパ腫患者に本剤2～12 mgを単回経口投与したときの血漿中エルダフィチニブ濃度推移（平均値＋標準偏差）



日本人進行固形癌又は悪性リンパ腫患者に本剤2～6 mgを1日1回連日経口投与（第2及び3日目には投与せず）、並びに本剤10及び12 mgを1日1回7日間経口投与後、7日間休薬（間歇経口投与）したときの第22又は29日目の血漿中エルダフィチニブ濃度推移（平均値＋標準偏差）

エルダフィチニブのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$は、概ね用量に比例して増加した。本剤8 mgを1日1回連日経口投与したとき約2週間で定常状態に達し、$AUC_{0\text{-}24h}$に基づく累積率は約4倍であった[2]。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（16例）に本剤9 mgを単回経口投与[注)]したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるエルダフィチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.862及び0.936であった。（外国人データ）

16.3 分布

エルダフィチニブのヒト血漿中タンパク結合率は99.7%であり、主にα1-酸性糖タンパク質に結合する（*in vitro*）。エルダフィチニブのヒト血液/血漿比は0.6であった（*in vitro*）[3]。

16.4 代謝

エルダフィチニブは主にCYP2C9及びCYP3A4により代謝される（*in vitro*）。健康成人（8例）に^{14}C-標識体を含むエルダフィチニブ12 mgを単回経口投与[注)]したとき、投与13日後までの血漿中において、主に未変化体が検出され、代謝物は認められなかった[4]。（外国人データ）

16.5 排泄

健康成人（8例）に^{14}C-標識体を含むエルダフィチニブ12 mgを単回経口投与[注)]したとき、投与16日後までの糞中及び尿中に、投与量のそれぞれ69%（未変化体として14～21%）及び19%（未変化体として13%）が排泄された[5]。（外国人データ）

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

肝機能正常被験者（8例）、軽度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh分類A、8例）、中等度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh分類B、8例）及び重度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh分類C、2例）に本剤6 mgを単回経口投与[注)]したときの非結合型エルダフィチニブの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[6]。（外国人データ）

肝機能障害の重症度別の非結合形エルダフィチニブの薬物動態パラメータ

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

16.6.2 *CYP2C9*遺伝子多型を有する患者

本剤4 mgを単回経口投与[注)]したとき、*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）のエルダフィチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.01及び0.947であった[7]。（外国人データ）生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤9 mgを1日1回経口投与[注)]したとき、*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（①*CYP2C9*2/*2*、②*CYP2C9*2/*3*又は③*CYP2C9*3/*3*）を有する患者のエルダフィチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ①1.14及び1.14、②1.25及び1.26並びに③1.47及び1.51と推定された（日本人における*CYP2C9*3/*3*の遺伝子型の頻度は0.04%である）[8]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人（17例）にイトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）200 mg（1～11日目に1日1回反復投与）と本剤4 mg（5日目に投与）[注)]を併用投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のエルダフィチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比はそれぞれ1.05及び1.34であった[9]。（外国人データ）［10.2参照］

16.7.2 フルコナゾール

健康成人（16 例）にフルコナゾール（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）400 mg（1～11 日目に 1 日 1 回反復投与）と本剤 4 mg（5 日目に投与）[注)] を併用投与したとき、本剤単独投与時に対するフルコナゾール併用投与時のエルダフィチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 1.21 及び 1.48 であった[9)]。（外国人データ）［10.2 参照］

16.7.3 カルバマゼピン

健康成人（13 例）にカルバマゼピン（弱い CYP2C9 誘導作用と強い CYP3A 誘導作用の両者を有する薬剤）100～300 mg（15～17 日目に 100 mg、18～20 日目に 200 mg、21～35 日目に 300 mg を 1 日 1 回反復投与）と本剤 12 mg（1 及び 28 日目に投与）[注)] を併用投与したとき、本剤単独投与時に対するカルバマゼピン併用投与時のエルダフィチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 0.654 及び 0.377 であった[10)]。（外国人データ）［10.2 参照］

16.7.4 ジゴキシン

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、ジゴキシン（P-gp の基質）単独投与時と比較して本剤併用時にジゴキシンの曝露量が上昇する可能性が示唆された[11)]。［10.2 参照］

16.7.5 その他

・健康成人（21 例）にミダゾラム（CYP3A 基質）2.5 mg（本薬投与開始 2 日前及び 13 日目に投与）と本剤 8 mg（1 日 1 回反復投与）[注)] を併用投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 0.863 及び 0.821 であった[12)]。（外国人データ）

・健康成人（16 例）にメトホルミン（OCT2 基質）1,000 mg（本薬投与開始 1 日前及び 14 日目に投与）と本剤 8 mg（1 日 1 回反復投与）[注)] を併用投与したとき、メトホルミン単独投与時に対する本剤併用投与時のメトホルミンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 1.09 及び 1.14 であった[12)]。（外国人データ）

・エルダフィチニブは P-gp の基質である（*in vitro*）。

注）本剤の承認用量は、1 日 1 回 8 mg を 2 週間経口投与、それ以降は 1 日 1 回 9 mg を経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 III 相試験（BLC3001 試験）コホート 1

PD-1/PD-L1 阻害剤を含む治療歴のある[注 1)] *FGFR* 遺伝子異常[注 2)] を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者 266 例（日本人 27 例を含む）を対象に、本剤 8 mg を 1 日 1 回経口投与した際の有効性及び安全性を、治験担当医師の選択する化学療法（ドセタキセル又は vinflunine）[注 3)] と比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験を実施した。なお、投与後 14 日目の血清リン濃度が 9 mg/dL 未満の場合、本剤を 9 mg まで増量し、患者の状態により適宜減量した。

主要評価項目である全生存期間（OS）は、化学療法群と比較して本剤群で有意な延長を示した[13)]。

注 1）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。

注 2）*FGFR3* 遺伝子変異（R248C、S249C、G370C 又は Y373C）又は *FGFR* 融合遺伝子（*FGFR2-BICC1*、*FGFR2-CASP7*、*FGFR3-TACC3* 又は *FGFR3-BAIAP2L1*）のいずれかに該当する遺伝子異常が対象とされ、*FGFR3* 遺伝子変異（R248C、S249C、G370C、Y373C）及び *FGFR3-TACC3* を有する患者が組み入れられた。

注 3）本邦では vinflunine は未承認であるため、ドセタキセルが選択された。

評価項目	本剤（136 例）	化学療法（130 例）
全生存期間‡		
イベント数（%）	77（56.6）	78（60.0）
中央値（月）（95%信頼区間）	12.06 (10.28, 16.36)	7.79 (6.54, 11.07)
ハザード比（95%信頼区間）§	0.64 (0.47, 0.88)	
両側 p 値¶	0.0050†	

†：両側有意水準：0.019
‡：中間解析（カットオフ日：2023 年 1 月 15 日）
§：非層別 Cox ハザードモデルによる化学療法との比較
¶：非層別ログランク検定

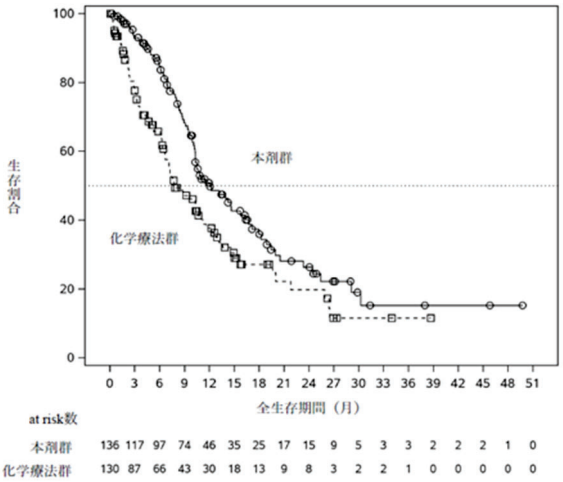


図 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

本剤が投与された 135 例中（日本人 14 例を含む）、131 例（97.0%）に副作用が認められた。主な副作用（30%以上）は、高リン血症 106 例（78.5%）、下痢 74 例（54.8%）、口内炎 62 例（45.9%）、口内乾燥 52 例（38.5%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 41 例（30.4%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エルダフィチニブは、線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）のチロシンキナーゼ活性を阻害する低分子化合物である。エルダフィチニブは、変異型 FGFR3（S249C 等）、FGFR3 融合タンパク等のリン酸化を阻害し、下流シグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[14)]。

18.2 抗腫瘍効果

エルダフィチニブは、*in vitro* 試験において、*FGFR* 融合遺伝子を有するヒト膀胱がん由来 RT-4 及び RT-112 細胞株に対して増殖抑制作用を示した。また、*in vivo* 試験では、RT-112 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[15)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エルダフィチニブ（Erdafitinib）

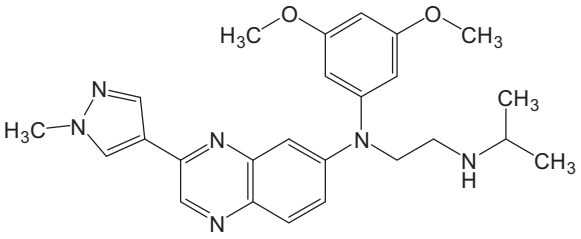
化学名：*N*[1]-(3,5-Dimethoxyphenyl)-*N*[1]-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-*N*[2]-(propan-2-yl)ethane-1,2-diamine

分子式：$C_{25}H_{30}N_6O_2$

分子量：446.54

性状：黄色～帯黄色の粉末

化学構造式：



融点：約 141°C

分配係数：Log P = 3.96（1-オクタノール／水性緩衝液 pH 12.0）

溶解性：エタノールにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

22. 包装

〈バルバーサ錠 3mg〉
28 錠［14 錠（PTP）×2］
〈バルバーサ錠 4mg〉
28 錠［14 錠（PTP）×2］
〈バルバーサ錠 5mg〉
28 錠［14 錠（PTP）×2］

23. 主要文献

1) 社内資料：エルダフィチニブの日本人患者を対象とした薬物動態（42756493GAC1001 試験）（202X 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.1.2（2））
2) 社内資料：エルダフィチニブの反復投与時の薬物動態（202X 年 X 月 XX 日承認、 CTD2.7.2.3.1.2)
3) 社内資料：エルダフィチニブのヒトにおける分布（202X 年 X 月 XX 日承認、 CTD2.7.2.3.2.2）
4) 社内資料：エルダフィチニブのヒトにおける代謝（202X 年 X 月 XX 日承認、 CTD2.7.2.3.2.4）
5) 社内資料：エルダフィチニブのヒトにおける排泄（202X 年 X 月 XX 日承認、 CTD2.7.2.3.2.5）
6) 社内資料：エルダフィチニブの肝機能障害患者を対象とした薬物動態（202X 年 X 月 XX 日承認、 CTD2.7.2.3.7.4）
7) 社内資料：エルダフィチニブの薬物動態に及ぼす CYP2C9 遺伝子多型の影響（202X 年 X 月 XX 日承認、 CTD2.7.2.3.7.8）
8) 社内資料： 生理学的薬物動態モデルシミュレーションによるエルダフィチニブの薬物相互作用の予測（202X 年 X 月 XX 日承認、 CTD2.7.2.2.3.1（3））
9) 社内資料：健康成人を対象にしたエルダフィチニブとフルコナゾール及びイトラコナゾールとの薬物相互作用（202X 年 X 月 XX 日承認、 CTD2.7.2.2.3.1（1））
10) 社内資料：健康成人を対象にしたエルダフィチニブとカルバマゼピンとの薬物相互作用（202X 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.3.1（2））
11) 社内資料：生理学的薬物動態モデルシュミレーションによるエルダフィチニブとジゴキシンとの薬物相互作用（202X 年 X 月 XX 日承認、 CTD2.7.2.3.9.2（4））
12) 社内資料：癌患者を対象にしたエルダフィニチブとミダゾラム及びメトホルミンとの薬物相互作用（202X 年 X 月 XX 日承認、 CTD2.7.2.2.3.2（1））
13)社内資料：エルダフィチニブの尿路上皮癌患者に対する臨床成績（42756493BLC3001 試験コホート 1）（202X 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.12）
14) 社内資料：エルダフィチニブの in vitro 薬理試験（202X 年 X 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.1）
15) 社内資料：エルダフィチニブの in vivo 薬理試験（202X 年 X 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065　東京都千代田区西神田 3-5-2
フリーダイヤル　0120-183-275
www.janssenpro.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065　東京都千代田区西神田 3-5-2

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 効能又は効果（案），用法及び用量（案），並びにその設定根拠 2
1.8.1.1 効能又は効果（案），及びその設定根拠 2
1.8.1.2 用法及び用量（案），並びにその設定根拠 3
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠 5

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能又は効果（案），用法及び用量（案），並びにその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案），及びその設定根拠

(1) 効能又は効果（案）

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

(2) 設定根拠

エルダフィチニブ（以下，本薬）の効能又は効果（案）は，尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第 3 相試験（42756493BLC3001 試験，以下，BLC3001 試験）Cohort 1 の結果に基づき設定した。

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

- 抗プログラム細胞死（リガンド）1［PD-(L)1］抗体の単剤又は併用療法による前治療（全身療法）歴あり
- 1 又は 2 ラインの前治療の実施中又は実施後に疾患進行が認められた
- 切除不能又は転移性尿路上皮癌を有する
- 分子学的適格基準として線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）遺伝子異常（FGFR3 遺伝子変異：R248C，S249C，G370C，Y373C，FGFR 融合遺伝子：FGFR2-BICC1，FGFR2-CASP7，FGFR3-TACC3，FGFR3-BAIAP2L1）を一つ以上有する

BLC3001 試験 Cohort 1 で適格と判断された被験者は，地域（北アメリカ vs 欧州連合 vs その他の地域），Eastern Cooperative Oncology Group performance status（0 又は 1 vs 2），腫瘍分布（遠隔転移の有無：肺，肝臓又は骨）を層別因子として，本薬群又は化学療法群に 1：1 の比でランダム化された。本薬群では，Cycle 1 Day 1 から Day 14 まで本薬 8 mg を 1 日 1 回経口投与し，Cycle 1 Day 14 の血清リン濃度に基づいて本薬 9 mg に増量可とした。血清リン濃度が 7.00 mg/dL 未満の被験者は本薬 9 mg/日に増量可とし，血清リン濃度が 7.00～8.99 mg/dL の被験者はリン吸着剤を併用した上で本薬 9 mg/日に増量可とした。化学療法群では vinflunine 320 mg/m^2 を 3 週に 1 回，20 分かけて静脈内投与するか，ドセタキセル 75 mg/m^2 を 3 週に 1 回，1 時間かけて静脈内投与した。また，治験薬に関連する有害事象が発現した際は，治験実施計画書の規定に基づき重症度に応じて減量・休薬することとした。主要評価項目として全生存期間（OS），重要な副次評価項目として，無増悪生存期間（PFS）及び奏効率（ORR）を設定した。

本試験には，FGFR3 融合遺伝子 FGFR3-BAIAP2L1 並びに FGFR2 融合遺伝子 FGFR2-BICC1 及び FGFR2-CASP7 を有する被験者は組み入れられなかった。また，Cohort 1 では抗 PD-(L)1 抗体の治療歴がある患者を対象とし，化学療法歴についての規定は設定していなかったが，実際に組み入れられた患者の多く（89.1%）は化学療法歴を有していた。

BLC3001 試験 Cohort 1 において，主要評価項目の OS で化学療法群に対する優越性が認められ，化学療法群と比較して本薬群の死亡リスクが 36%低下した［ハザード比（HR）=0.64，95%信頼区間（CI）：0.47～0.88，非層別 log-rank 検定：p=0.0050］。OS の中央値は，本薬群で 12.06 カ月，化学療法群で 7.79 カ月であった。また，感度解析及び臨床的に重要な部分集団で一貫してリスクの低下が認められた。重要な副次評価項目の PFS 及び ORR でも化学療法群に対する本薬群の優越性が認められた。日本人集団の OS，PFS 及び ORR も，試験全体と一貫した結果であった。

BLC3001 試験 Cohort 1 における本薬の忍容性及び安全性に大きな問題は認められなかった。日本人集団の結果も，試験全体集団と顕著な差異は認められなかった。

以上より，本薬の申請効能又は効果を「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。

医薬品医療機器総合機構における審査の過程において，本薬の効能又は効果は「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」となった。

1.8.1.2 用法及び用量（案），並びにその設定根拠

(1) 用法及び用量（案）

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。

(2) 設定根拠

本薬の用法及び用量（案）は，特定の FGFR 遺伝子異常を有する切除不能又は転移性尿路上皮癌患者を対象とした海外第 2 相試験である 42756493BLC2001 試験（以下，BLC2001 試験）及び国際共同第 3 相試験の BLC3001 試験 Cohort 1 の結果に基づき設定した。

BLC2001 試験は非盲検試験であり，以下の Regimen 1 及び 2 に被験者をランダム化した。中間解析結果より，Regimen 1 の ORR が低かったため［21.2%（95% CI：7.3%～35.2%）］，Regimen 1（間欠投与）を中止した。また，連日投与の安全性及び有効性データの更なる解析及び薬物動態/薬力学（PK/PD）モデリングの結果から，Regimen 2 も中止し，Regimen 2 よりも優れると予測された以下の Regimen 3 を設定し本薬投与が開始された。主要解析の結果，確定 ORR は Regimen 2（34.6%）よりも Regimen 3（40.4%）で高かった。また，PFS 及び OS の結果からも，Regimen 3 の有効性がより優れているという一貫した傾向が示された。

- Regimen 1：本薬 10 mg/日の間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬），薬力学的指標に基づき 12 mg/日の間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）に増量可
- Regimen 2：本薬 6 mg/日の連日投与，薬力学的指標に基づき 8 mg/日の連日投与に増量可
- Regimen 3：本薬 8 mg/日の連日投与，薬力学的指標に基づき 9 mg/日の連日投与に増量可

BLC2001 試験では，血清リン濃度（薬力学的指標）の閾値を 5.5 mg/dL として本薬を増量した。血清リン濃度と OS，PFS 及び ORR の間には統計学的に有意な正の相関が認められた（Dosne 2022）。安全性データから，持続的な高リン血症を有する（5.5 mg/dL を超える血清リン濃度が 1 カ月を超えて持続した）被験者で，高リン血症の続発症と考えられる有害事象の発現リスクの上昇は認められなかった。しかし，血清リン濃度の上昇は臨床的有効性の改善と相関した。

上述した BLC2001 試験の結果を踏まえ，BLC3001 試験での用法・用量は本薬の開始用量を 8 mg/日（連日投与），薬力学的指標（Cycle 1 Day 14 の血清リン濃度が 9.0 mg/dL 未満）に基づいて 9 mg/日（連日投与）に増量可とした。1.8.1.1(2)項に示したとおり，主要評価項目の OS において，化学療法群に比べて本薬群で優越性が認められ，重要な副次評価項目でも化学療法群に比べて本薬群で良好な結果が得られた。日本人集団でも，主要評価項目及び重要な副次評価項目において，全体集団と同様の結果が得られた。また，全体集団及び日本人集団において，本薬の忍容性及び安全性に大きな問題は認められず，本薬の忍容可能な安全性プロファイルが示された。

BLC3001 試験の曝露-有効性解析の結果，本薬の投与によって血清リン濃度が上昇し，それに関連して OS，PFS 及び確定 ORR が統計学的に有意に改善したことが示された。また，予後因子で調整した解析により，血清リン濃度の 1 mg/dL の上昇が OS の延長に著しく寄与することが示された［HR=0.53（95% CI：0.44～0.65）］。曝露-安全性解析の結果，FGFR 阻害薬の一部のクラスエフェクト［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］と事象発現日までの血清リン濃度の平均値に統計学的に有意な正の相関が示された。これらの曝露-反応解析の結果，血清リン濃度は本薬の有効性及び安全性評価項目と関連のある薬力学的バイオマーカーとして適切であり，BLC3001 試験 Cohort 1 で用いた血清リン濃度に基づく用量漸増法が支持された。

以上より，本薬の申請用法及び用量を「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。」と設定した。

医薬品医療機器総合機構における審査の過程において，本薬の用法及び用量は「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。」となった。

1.8.2　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8.2-1 に示す。

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>1. 警告
本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</td><td>本剤の使用にあたっては，がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで，適正使用が遵守される必要があることから，他のがん化学療法剤に準じて設定した。</td></tr>
<tr><td>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td><td>本剤の成分に対する過敏症の既往歴を有する場合，本剤の投与により過敏症を発現する可能性が高いため設定した。</td></tr>
<tr><td>5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
5.2 PD-1/PD-L1 阻害剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
5.3 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
5.4 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、FGFR3 遺伝子変異又は融合遺伝子が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html</td><td>5.1：本剤の尿路上皮癌に対する一次治療に関する臨床試験成績は得られていないことから設定した。
5.2：BLC3001 試験 Cohort 1 の結果から PD-1/PD-L1 阻害剤の治療歴を有する患者に対しては，化学療法に比較して優越性を示した一方で，BLC3001 試験 Cohort 2 では，PD-1/PD-L1 阻害剤の治療歴のない患者に対して，ペムブロリズマブに比較して優越性は示せなかったため，PD-1/PD-L1 阻害剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先することとした。
5.3：本剤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が必要と考えられるため，設定した。
5.4：本剤の尿路上皮癌に対する手術の補助療法に関する臨床試験成績は得られていないことから設定した。
5.5：本剤の作用機序から，本剤により期待される効果を得るためには，FGFR3 遺伝子変異又は融合遺伝子を適切な検査により確認することが重要であるため，設定した。なお，コンパニオン診断薬の承認申請も行う予定であることから，既承認の薬剤の記載に準じて設定した。</td></tr>
<tr><td>7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 投与 2 週間後の血清リン濃度が 9 mg/dL 以上の場合、本剤の増量は行わないこと。
7.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。
減量の目安
<table>
<tr><th>減量段階</th><th colspan="2">投与量</th></tr>
<tr><td>通常投与量</td><td>8mg</td><td>9mg</td></tr>
</table></td><td>7.1：本剤投与により高リン血症があらわれることがある。高リン血症のリスクを軽減させるため，臨床試験に基づき設定した。
7.2：他の抗悪性腫瘍剤との併用時の有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していないため，設定した。
7.3：副作用が発現した場合には表中の基準に基づく対応が必要であるため設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠

1 段階減量	6mg	8mg
2 段階減量	5mg	6mg
3 段階減量	4mg	5mg
4 段階減量	投与中止	4mg
5 段階減量	―	投与中止

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度[注)]	処置
眼障害	Grade1	・眼科検査の結果、角膜炎又は網膜異常と診断された場合は、回復するまで休薬する。休薬後 4 週間以内に回復した場合、1 段階減量して投与を再開できる。休薬後 4 週間以内に回復しなかった場合は、患者のリスクベネフィットを考慮して、投与再開の可否を判断する。再開後 1 ヵ月間は 1～2 週間毎に再発の有無を確認する。再発が認められない場合、増量を検討する。 ・眼科検査の結果、角膜又は網膜の病変が認められなかった場合は、投与を継続できる。
	Grade2	Grade1 以下に回復するまで休薬する。休薬後 4 週間以内に回復した場合、1 段階減量して投与を再開できる。休薬後 4 週間以内に回復しなかった場合は、患者のリスクベネフィットを考慮して、投与再開の可否を判断する。再開後 1 ヵ月間は 1～2 週間毎に再発の有無を確認する。
	Grade3	Grade1 以下に回復するまで休薬する。休薬後 4 週間以内に回復した場合、2 段階減量して投与を再開できる。休薬後 4 週間以内に回復しなかった場合は、患者のリスクベネフィットを考慮して、投与再開の可否を判断する。再開後 1 ヵ月間は 1～2 週間毎に再発の有無を確認する。再開後に再発が認められた場合は、投与中止を検討する。
	Grade4	投与を中止する。
高リン血症	血清リン濃度 5.5mg/dL 以上 7.0mg/dL 未満	リン制限食を開始する。

使用上の注意（案）			設定根拠
	血清リン濃度 7.0mg/dL 以上 9.0mg/dL 未満	・リン制限食に加え、血清リン濃度が 7.0mg/dL 未満になるまで、高リン血症治療剤を投与する。 ・高リン血症治療剤による治療を行っても血清リン濃度 7.0mg/dL 以上が 2 ヵ月間にわたって継続する場合は、1 段階減量する。	
	血清リン濃度 9.0mg/dL 以上 10.0mg/dL 以下	・血清リン濃度が 7.0mg/dL 未満に改善するまで休薬し、リン制限食に加え、高リン血症治療剤を投与する。 ・休薬後、7.0mg/dL 未満に改善した場合は、休薬前の用量で投与を再開できる。ただし、休薬後に血清リン濃度 9.0mg/dL 以上が 1 ヵ月間にわたって継続し、その後 7.0mg/dL 未満に改善した場合は、1 段階減量して投与を再開する。	
	血清リン濃度 10.0mg/dL 超	・血清リン濃度が 7.0mg/dL 未満に改善するまで休薬し、リン制限食に加え、高リン血症治療剤を投与する。 ・休薬後、7.0mg/dL 未満に改善した場合は、1 段階減量して投与を再開できる。 ・血清リン濃度 10.0mg/dL 超が 2 週間以上継続する場合は、投与を中止する。	
	高リン血症による腎機能障害又は Grade3 以上の低カルシウム血症	投与を中止する。	
爪障害	Grade2	・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	

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>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。</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade3</td><td>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。</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade4</td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>上記以外の副作用</td><td>Grade3</td><td>Grade1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 段階減量して投与を再開できる。</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade4</td><td>投与を中止する。</td></tr>
</table>
注） Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。
</td><td></td></tr>
<tr><td>8. 重要な基本的注意
8.1 網膜剥離及び角膜障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に眼科検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
8.2 高リン血症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血清リン濃度を測定し、血清リン濃度の変動に注意すること。
8.3 急性腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。</td><td>8.1：臨床試験において，網膜剥離及び角膜障害が報告されていることから，定期的な眼科検査や臨床症状の十分な観察，異常が認められた場合の適切な処置を促すために設定した。
8.2：臨床試験において，血清リン濃度の上昇が報告されており，投与中の定期的な測定を促すために設定した。
8.3：臨床試験において，急性腎障害が報告されていることから，定期的な腎機能検査や臨床症状の十分な観察を促すために設定した。</td></tr>
<tr><td>9.特定の背景を有する患者に関する注意
9.4 生殖能を有する者
9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。
9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 1 ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で胚・胎児死亡、着床後胚損失率高値及び催奇形性（四肢の欠損、主要血管の形態異常、骨格異常等）が報告されている。
9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。</td><td>9.4.1：臨床試験において妊婦における使用経験がなく，安全性が確立できていない。「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」に基づき設定した。
9.4.2：精液を介した催奇形性を否定することができない。「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」に基づき設定した。
9.5：臨床試験において妊婦における使用経験がなく，安全性が確立できていない。動物実験（ラット）において，臨床曝露量未満に相当する用量で胚・胎児死亡、着床後胚損失率高値及び催奇形性が報告されていることから設定した。
9.6：動物及びヒトにおける乳汁中への移行については不明であり，本剤が乳汁排泄される可能性が否定できないため設定した。
9.7：臨床試験において小児における使用経験がなく安全性が確立できていないため設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td></td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
本剤は主に CYP2C9 及び CYP3A4 により代謝される。また、本剤は P-gp を阻害する。
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>強い CYP3A 阻害剤
イトラコナゾール、ケトコナゾール、クラリスロマイシン等</td><td rowspan="4">本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>強い又は中程度の CYP2C9 阻害剤
フルコナゾール、アミオダロン、ミコナゾール等</td><td>これらの薬剤が CYP2C9 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>強い又は中程度の CYP3A 誘導剤
カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール等</td><td>本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、他の薬剤への代替を考慮すること。</td></tr>
<tr><td>強い又は中程度の CYP2C9 誘導剤
エンザルタミド、リファンピシン等</td><td>これらの薬剤が CYP2C9 を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>P-gp の基質となる薬剤
ジゴキシン、ダビガトランエテキシラート、エドキサバン等</td><td>これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>本剤が P-gp を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
</table></td><td>臨床薬理試験の結果から，CYP2C9, CYP3A4 及び P-gp を介した相互作用が認められたため設定した。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 網膜剥離（12.6%）、角膜障害（5.2%）
網脈絡膜症、網膜剥離、角膜炎等があらわれることがある。霧視、飛蚊症、視野欠損、光視症、視力低下等が認められた場合には、眼科検査を実施</td><td>発現頻度は BLC3001 試験 Cohort 1 に基づき記載し，BLC3001 試験 Cohort 1 以外で認められた副作用は「頻度不明」とした。
11.1.1：網膜剥離、角膜障害が報告されており，十分な観察及び適切な処置を促すために設定した。
11.1.2：高リン血症が報告されており，十分な観察及び適切な処置を促すために設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠

し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.2 高リン血症（78.5%）

11.1.3 重度の爪障害

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

11.1.4 手足症候群（30.4%）

11.1.5 急性腎障害（3.0%）

11.2 その他の副作用

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

11.1.3：重度の爪障害が報告されており，十分な観察及び適切な処置を促すために設定した。

11.1.4：手足症候群が報告されており，十分な観察及び適切な処置を促すために設定した。

11.1.5：急性腎障害が報告されており，十分な観察及び適切な処置を促すために設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>の不快感、皮膚萎縮</td><td></td></tr>
<tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td></td><td>疲労、無力症</td><td>粘膜乾燥</td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>ALT 増加</td><td>AST 増加、体重減少</td><td>血中クレアチニン増加</td><td></td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。</td><td>PTP 包装の薬剤に共通の注意事項であるため設定した。</td></tr>
<tr><td>15. その他の注意
15.2 非臨床試験に基づく情報
反復投与毒性試験（ラット及びイヌ）において、高リン血症を伴う軟骨異形成及び軟組織鉱質沈着が臨床曝露量未満に相当する用量で報告されている。また、腺及び上皮構造の萎縮（歯の変化、角膜上皮の菲薄化、涙腺萎縮、被毛及び爪の変化）が認められた。</td><td>非臨床試験で認められた毒性所見であるため設定した。</td></tr>
</table>

参考文献

Dosne A-G, Valade E, Goeyvaerts N, et al. Exposure-response analyses of erdafitinib in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2022;89(2):151-164.

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

エルダフィチニブは，厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知（薬生薬審発1209第1号）により「INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称」に公示された。

JAN（日本名）：エルダフィチニブ

JAN（英名）：Erdafitinib

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）

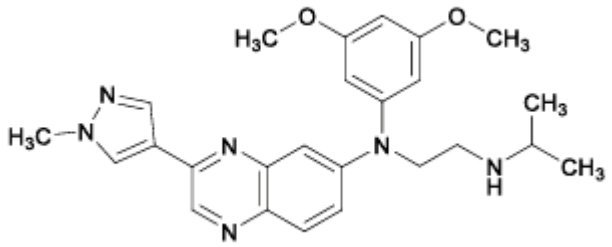
N[1]-(3,5-Dimethoxyphenyl)-*N*[1]-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-*N*[2]-(propan-2-yl)ethane-1,2-diamine

1.9.2 INN

erdafitinib

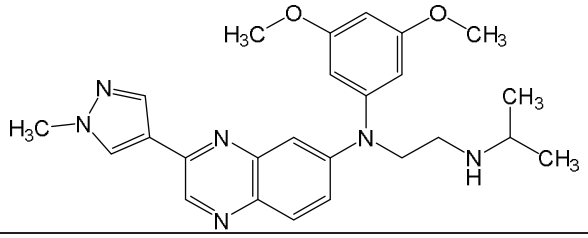
（r-INN List 75, WHO Drug Information Vol. 30, No. 1, 2016 に収載）

1.9.3 構造式



1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る資料について，本申請に係る内容を次ページより示す。

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>化学名：
N^1-(3,5-ジメトキシフェニル)-N^1-[3-(1-メチル-1H-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　及びその製剤
JAN：
［日本名］：エルダフィチニブ
［英名］：Erdafitinib</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：エルダフィチニブ
製剤：
バルバーサ錠 3mg （1 錠中エルダフィチニブ 3 mg 含有）
バルバーサ錠 4mg （1 錠中エルダフィチニブ 4 mg 含有）
バルバーサ錠 5mg （1 錠中エルダフィチニブ 5 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性試験
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量（mg/kg）</th></tr>
<tr><td>マウス [a)]</td><td>経口</td><td>雄：>100</td></tr>
<tr><td>ラット [b)]</td><td>経口</td><td>雄：>2000，雌：2000</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>経口</td><td>雌雄：>45</td></tr>
</table>
[a)] 雄マウスを用いた 2 週間反復投与毒性試験の初回投与時の結果に基づく
[b)] 雌雄ラットを用いた小核試験のための用量設定試験結果に基づく

反復投与毒性試験
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間
投与経路</th><th>性別</th><th>投与量
(mg/kg/日)</th><th>無毒性量
(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>1 カ月
経口

休薬期間：1 カ月</td><td>雌雄</td><td>0, 4, 8, 16（QD）
32（週 2 回投与）</td><td>雌雄：4（QD）</td><td>≧8（QD）：
Ca↑，FGF23↑，ALP↑，PTH↓，尿中 Ca↑，軟骨異形成（膝関節），乳腺萎縮
16（QD）：
筋緊張低下，麻痺，網状赤血球↓，無機リン↑，1,25-ジヒドロキシビタミン D_3↑，尿中無機リン↓，胸骨変形，胸椎限局的隆起，軟骨異形成／過骨症（胸骨，胸椎），軟骨化生（鼻部），象牙質異常（切歯）
32（週 2 回）：
Ca↑，無機リン↑，FGF23↑，PTH↓，1,25-ジヒドロキシビタミン D_3↑，ALP↑，尿中無機リン↓，胸骨変形，軟骨異形成／過骨症（胸骨，膝関節），乳腺萎縮，軟骨化生（鼻部）</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	ラット	3 カ月 経口	雌雄	0, 4, 8 （QD） 16, 32（7 日間投与／7 日間休薬）	雄：4 （QD） 雌：<4 （QD）	≧4（QD）： 尿中デオキシピリジノリン↑，角膜萎縮，眼窩外涙腺の萎縮 8（QD）： 網状赤血球↓，血小板↓，ヘモグロビン↑，Ca↑，FGF23↑，PTH↓，ALP↑，尿中 pH↑，爪損傷，胸骨変形，切歯変色，軟骨異形成／化生（膝関節，胸骨），歯の象牙質変化，腺上皮萎縮（ハーダー腺，耳下腺，乳腺），毛包の数増加及び小型化 ≧16（7 日間投与/7 日間休薬）： 尾部変形，胸骨変形，切歯変色，歩行異常，FGF23↑，PTH↓，1,25-ジヒドロキシビタミン D_3↑，CTx↑，ALP↑，ALT↑，AST↑，GGT↑，グロブリン↑，アルブミン／グロブリン比↓，尿中 Ca↑，尿中デオキシピリジノリン↑，骨変形，切歯不正咬合，四肢爪床変色／腫脹，軟骨異形成／化生（胸骨，膝関節，尾部，気管，喉頭，胸椎），過骨症（膝関節），角膜萎縮，眼窩外涙腺の萎縮，歯の象牙質変化，腺上皮萎縮（ハーダー腺，耳下腺，乳腺），舌上皮萎縮，口腔粘膜萎縮，毛包の数増加及び小型化 32（7 日間投与/7 日間休薬）： 安楽死（雄，1/10 例，Day 34，歩行異常，後肢麻痺，大動脈鉱質沈着，鉱質沈着を伴う心筋の変性／炎症），体重増加量↓，摂餌量↓，円背位，爪損傷，被毛菲薄化，帯状角膜混濁，網状赤血球↓，Ca↑，無機リン↑，尿中 pH↑，大動脈硬化／褪色，心臓褪色，四肢爪床変形，粗毛，胃肥厚，鉱質沈着（胃，大動脈，心臓，腎臓，肺，舌の血管），骨髄細胞密度低下（大腿骨骨髄），骨梁減少（膝関節），軟骨化生（鼻部），卵巣の黄体壊死
	イヌ	1 カ月 経口 休薬期間：1 カ月	雌雄	0, 0.25, 0.5, 1（QD） 2（週 2 回投与）	雌雄：0.5 （QD）	≧0.25（QD）： FGF23↑ 1（QD）： 自発運動低下，化膿性鼻漏，眼脂，粘血便，摂餌量↓，体重↓，好中球↑，単球↑，ヘマトクリット↓，網状赤血球↓，フィブリノーゲン↑，無機リン↑，FGF23↓*，PTH↑**，1,25-ジヒドロキシビタミン D_3↑，トリグリセリド↓，ALP↑，コレステロール↑，鉱質沈着（心臓，大動脈，腎臓，胃，肺，舌の動脈，唾液腺），軟骨異形成

						／化生（胸骨，大腿骨），不規則な象牙質（小臼歯） 2（週 2 回）： 無機リン↑**，FGF23↑，FGF23↓*，PTH↑**，1,25-ジヒドロキシビタミン D_3↑，トリグリセリド↓，鉱質沈着（心臓，腎臓），軟骨化形成／化生（胸骨，大腿骨） *：Day 0 及び 11，投与後 6 時間のみ **：Day 0，投与後 6 時間のみ
	イヌ	3 カ月 経口	雌雄	0, 0.5, 0.75（QD） 1.5（7 日間投与／7 日間休薬）	雌雄：<0.5（QD）	≧0.5（QD）： 被毛の変化（粗毛，立毛），爪の伸長，眼脂，網状赤血球↓，総白血球↓，FGF23↑，リンパ球↓，好中球↓，単球↓，甲状腺重量↓，上皮萎縮（舌，耳下腺，涙腺） 0.75（QD）： 円背位，後肢の硬直，被毛の変化（脱毛，変色），爪の損傷，強膜の赤色化，びまん性角膜混濁，眼瞼痙攣，無機リン↑，PTH↓，尿中デオキシピリジノシン↑，心臓／大動脈の不整表面，軟骨異形成／化生（胸骨及び大腿骨），鉱質沈着／変性（心臓，大動脈），甲状腺濾胞小型化 1.5（7 日間投与／7 日間休薬）： 血便，被毛の変化（脱毛，変色），爪の伸長，眼脂，びまん性角膜混濁，眼瞼痙攣，摂餌量↓，体重↓，網状赤血球↓，総白血球↓，リンパ球↓，好中球↓，単球↓，無機リン↑，FGF23↑，PTH↓，1,25-ジヒドロキシビタミン D_3↓，NTx↑，ALP↑，フィブリノーゲン↑，尿中 Ca↑，尿中デオキシピリジノシン↑，甲状腺重量↓，心臓／大動脈の不整表面，軟骨異形成／化生（胸骨及び大腿骨），鉱質沈着／変性（心臓，大動脈），上皮萎縮（舌，耳下腺，涙腺），甲状腺濾胞小型化，歯の象牙質異常，口腔粘膜の萎縮，耳の毛包増加
副作用	副作用発現率（臨床検査値異常を含む）：131/135 例＝97.0% ［国際共同第 3 相試験（42756493BLC3001 試験，コホート 1）］					

	副作用の種類　例数（発現率） 高リン血症　106（78.5%） 下痢　74（54.8%） 口内炎　62（45.9%） 口内乾燥　52（38.5%） 手掌・足底発赤知覚不全症候群　41（30.4%） 味覚不全　34（25.2%） 脱毛症　32（23.7%） 爪甲剥離症　31（23.0%） 皮膚乾燥　30（22.2%） アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　29（21.5%） 食欲減退　28（20.7%） 等
会社	ヤンセン ファーマ株式会社　製剤：輸入

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2 データ又は報告書			
3.2.S 原薬			
3.2.S.1 一般情報			
3.2.S.1.1 名称			
	Nomenclature	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2 構造			
	Structure	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3 一般特性			
	General Properties	社内資料	評価資料
3.2.S.2 製造			
3.2.S.2.1 製造業者			
	Manufacturer(s)	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール			
	Synthesis Flow Scheme, [redacted]	社内資料	評価資料
	Synthesis Description, [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3 原材料の管理			
	Control of Materials – Quality and Control of Starting Material(s)	社内資料	評価資料
	Control of Materials – Raw Materials, Solvents, Reagents, Catalysts, and Processing Aids	社内資料	評価資料
	[redacted] of Raw Material [redacted], 出発物質A*, [redacted]	社内資料	評価資料
	Method validation report for [redacted] of Raw Material [redacted], 出発物質B*, [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] of Raw Material [redacted], 出発物質B*, [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] of Raw Material [redacted], 出発物質C*, [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted], 出発物質D*, [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted], 出発物質D*, [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理			
	Controls of Critical Steps and Intermediates	社内資料	評価資料
	[redacted] of 中間体C* Intermediate [redacted]	社内資料	評価資料
	Analytical Method Validation Report for [redacted] in 中間体B* intermediate [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価			
	Process Validation and/or Evaluation	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯			
	Manufacturing Process Development	社内資料	評価資料
	[redacted] Support Document for [redacted]	社内資料	評価資料
	Support Document for [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S.3 特性			
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明			
	Elucidation of Structure	社内資料	評価資料
	Proof of Structure, [redacted]	社内資料	評価資料
	Physicochemical Characterization	社内資料	評価資料

＊新薬承認情報提供時に置換

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2.S.3.2 不純物			
	Impurities	社内資料	評価資料
3.2.S.4 原薬の管理			
3.2.S.4.1 規格及び試験方法			
	Drug Substance Specification, [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）			
	Analytical Procedures - Assay and Chromatographic Purity of Drug Substance [redacted]	社内資料	評価資料
	Analytical Procedures - Identification and Determination of Residual Solvents in Drug Substance [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション			
	Validation of Analytical Procedures - Identification Assay and determination of Impurities in Drug Substance [redacted]	社内資料	評価資料
	Validation of Analytical Procedures - Identification and Determination of Residual Solvents in Drug Substance [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4 ロット分析			
	Batch Analyses	社内資料	評価資料
	Batch Overview of Drug Substance, [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性			
	Justification of Specifications for Drug Substance, [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S.5 標準品又は標準物質			
	Reference Standards or Materials	社内資料	評価資料
	COA Reference Material of Impurity 不純物C* [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S.6 容器及び施栓系			
	Container Closure System	社内資料	評価資料
3.2.S.7 安定性			
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論			
	Stability Summary and Conclusions	社内資料	評価資料
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施			
	Post Approval Stabiltiy Protocol and Stability Commitment	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3 安定性データ			
	Stability Report, [redacted]	社内資料	評価資料
	Forced Degradation Data	社内資料	評価資料
	Stability Development Report, [redacted]	社内資料	評価資料
2.3.P 製剤			
2.3.P.1 製剤及び処方			
	Description and Composition of the Drug Product	社内資料	評価資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯			
3.2.P.2.1 製剤成分			
	Components of the Drug Product - Drug Substance	社内資料	評価資料
	Components of the Drug Product - Excipients	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2 製剤			
	Formulation Development	社内資料	評価資料
	Overages	社内資料	評価資料
	Physicochemical and Biological Properties	社内資料	評価資料
	Comparative Dissolution Testing Report, [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯			

＊新薬承認情報提供時に置換

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	Manufacturing Process Development	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4 容器及び施栓系			
	Container Closure System	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴			
	Microbiological Attributes	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性			
	該当資料なし		
3.2.P.3 製造			
3.2.P.3.1 製造者			
	Manufacturer(s)	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2 製造処方			
	Batch Formula	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール			
	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Flowchart	社内資料	評価資料
	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Description	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理			
	Controls of Critical Steps and Intermediates	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価			
	Process Validation and/or Evaluation	社内資料	評価資料
3.2.P.4 添加剤の管理 - Compendial			
3.2.P.4.1 規格及び試験方法			
	Control of Excipients - Specifications Compendial Excipients	社内資料	評価資料
3.2.P.4 添加剤の管理 - Coating-powder			
3.2.P.4.1 規格及び試験方法			
	Control of Excipients - Specifications Coating Powder[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）			
	Analytical Procedures - Coating powder		
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション			
	Validation of Analytical Procedures - Coating powder		
	Validation report for the [redacted] of [redacted]	社内資料	評価資料
	Validation report for the [redacted] of [redacted]	社内資料	評価資料
	Validation report for the [redacted] of [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性			
	Control of Excipients - Justification of Specifications Coating Powder[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤			
	該当資料なし		
3.2.P.4.6 新規添加剤			
	該当資料なし		
3.2.P.5 製剤の管理			
3.2.P.5.1 規格及び試験方法			
	Specifications,[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	Identification, Second identification, Assay, Content Uniformity and Chromatographic Purity of Erdafitinib [redacted]	社内資料	評価資料
	Determination of [redacted]	社内資料	評価資料
	Analytical Method for Dissolution, [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション			
	Analytical Method Validation Report for Identification, Content Uniformity, Assay and determination of Impurities in Erdafitinib tablets [redacted]	社内資料	評価資料
	Method Validation Report for the [redacted]	社内資料	評価資料
	Analytical method development report for [redacted]	社内資料	評価資料
	Analytical Method Validation Report for Dissolution of erdafitinib tablets [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4 ロット分析			
	Batch Analyses	社内資料	評価資料
	Batch Analysis Report, [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5 不純物の特性			
	Characterisation of Impurities	社内資料	評価資料
	Nitrosamine Risk assessment, [redacted]	社内資料	評価資料
	Elemental Impurity Risk Assessment, [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性			
	Justification of Specification for Erdafitinib tablets, [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.6 標準品又は標準物質			
	Reference Standards or Materials for DP	社内資料	評価資料
	COA Reference Standard, Impurity, 不純物A*	社内資料	評価資料
	COA Reference Standard, Impurity, 不純物K*	社内資料	評価資料
3.2.P.7 容器及び施栓系			
	Container Closure System	社内資料	評価資料
3.2.P.8 安定性			
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論			
	Stability Summary and Conclusion	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施			
	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3 安定性データ			
	Stability Report, [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.A その他			
3.2.A.1 製造施設及び設備			
	該当資料なし		
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価 - DS			
	Adventitious Agents Safety Evaluation DS		
	BSE-TSE Statement DS	社内資料	評価資料
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価 - DP			
	Adventitious Agents Safety Evaluation DP		
	BSE-TSE Statement DP	社内資料	評価資料
3.2.A.3 添加剤			

＊新薬承認情報提供時に置換

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	該当資料なし		
3.2.R 各極の要求資料			
	該当資料なし		
3.3 参考文献			
	[redacted]	参考文献を添付	参考資料
	[redacted]	参考文献を添付	参考資料
	[redacted]	参考文献を添付	参考資料
	[redacted]	参考文献を添付	参考資料
	[redacted]	参考文献を添付	参考資料
	[redacted]	参考文献を添付	参考資料
	[redacted]	参考文献を添付	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2 試験報告書			
4.2.1 薬理試験			
4.2.1.1 効力を裏付ける試験			
4.2.1.1.1	*In vitro* kinase inhibitory activity ([redacted] data)	社内資料 JAN001-01-p-00001	評価資料
4.2.1.1.2	Inhibition of engineered BaF3 cell proliferation	社内資料 Nss-01	参考資料
4.2.1.1.3	Inhibition of cell proliferation	社内資料 Nss-03	参考資料
4.2.1.1.4	FGFR inhibition in cancer cell lines	社内資料 CP100023, CP100040	評価資料
4.2.1.1.5	Downstream FGFR pathway modulation	社内資料 Nss-06	参考資料
4.2.1.1.6	*In vitro* profile JNJ-42756493 in cell lines of different tumor origin, biochemical and genetic properties	社内資料 ON-131201	参考資料
4.2.1.1.7	Lysosomal accumulation	社内資料 CP170007	参考資料
4.2.1.1.8	Prolonged target inhibition in FGFR2 amplified KATO III cells	社内資料 Nss-05	参考資料
4.2.1.1.9	Target inhibition after compound wash-out	社内資料 CP170011	参考資料
4.2.1.1.10	Anti-Tumor Activity of JNJ-42756493, Cisplatin in Pre Established (Humanized) Bladder RT112/84 Xenograft Mouse Model	社内資料 CSU-1325 (P344)	参考資料
4.2.1.1.11	*In vivo* PK/PD and efficacy study of JNJ-42756493 in RT112 and RT112-VM xenograft models	社内資料 NSS-09	参考資料
4.2.1.1.12	Dose-response anti-tumor activity of JNJ-42756493 in pre-established NCI-H1581 lung xenograft rat model	社内資料 OIV.[redacted].4065	参考資料
4.2.1.1.13	Dose-response anti-tumor activity of JNJ-42756493 in pr-established NCI-H1581 lung xenograft rat model	社内資料 OIV.[redacted].4068	参考資料
4.2.1.1.14	Dose Response Anti-Tumor Activty of JNJ-42756493 in Pre Established NCI-H1581 Orthotopic Lung Tumor Rat Model.	社内資料 OIV.[redacted].4083	参考資料
4.2.1.1.15	Anti-Tumor Activity of JNJ-42756493 in Pre Established Human LU55 Lung Tumor Xenograft Mouse Model Using Low Passage Patient Tumor Material	社内資料 CSU-2642	参考資料
4.2.1.1.16	Anti-Tumor Activity of JNJ-42756493 in Pre Established Human LU8 Lung Tumor Xenograft Mouse Model Using Low Passage Patient Tumor Material	社内資料 CSU-2531	参考資料
4.2.1.1.17	Anti-Tumor Activity of JNJ-42756493 in Pre Established Human LU11 Lung Tumor Xenograft Mouse Model Using Low Passage Patient Tumor Material	社内資料 CSU-2533	参考資料
4.2.1.1.18	Anti-Tumor Activity of JNJ-42756493 in Pre Established Human LU42 Lung Tumor Xenograft Mouse Model Using Low Passage Patient Tumor Material	社内資料 CSU-2535	参考資料
4.2.1.1.19	Anti-Tumor Activity of JNJ-42756493 in Pre Established Human LU78 Lung Tumor Xenograft Mouse Model Using Low Passage Patient Tumor Material	社内資料 CSU-2542	参考資料
4.2.1.1.20	Anti-Tumor Activity of JNJ-42756493 in Pre Established Human LU48 Lung Tumor Xenograft Mouse Model Using Low Passage Patient Tumor Material	社内資料 CSU-2545	参考資料
4.2.1.1.21	Anti-Tumor Activity of JNJ-42756493 in Pre Established Human LU56 Lung Tumor Xenograft Mouse Model Using Low Passage Patient Tumor Material	社内資料 CSU-2547	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.1.1.22	Anti-Tumor Activity of JNJ-42756493 in Pre Established Human LU8 (REPEAT) Lung Tumor Xenograft Mouse Model Using Low Passage Patient Tumor Material	社内資料 CSU-2549	参考資料
4.2.1.1.23	Anti-Tumor Activity of JNJ-42756493 in Pre Established Human LU91 Lung Tumor Xenograft Mouse Model Using Low Passage Patient Tumor Material	社内資料 CSU-2586	参考資料
4.2.1.1.24	Anti-Tumor Activity of JNJ-42756493 in Pre Established Human LU62 Lung Tumor Xenograft Mouse Model Using Low Passage Patient Tumor Material	社内資料 CSU-2591	参考資料
4.2.1.1.25	Anti-Tumor Activity of JNJ-42756493 in Pre Established Human LU52 Lung Tumor Xenograft Mouse Model Using Low Passage Patient Tumor Material	社内資料 CSU-2601	参考資料
4.2.1.1.26	Anti-Tumor Activity of JNJ-42756493 in Pre Established Human LU34 Lung Tumor Xenograft Mouse Model Using Low Passage Patient Tumor Material	社内資料 CSU-2603	参考資料
4.2.1.1.27	Anti-Tumor Activity of JNJ-42756493 in Pre Established Human LU126 Lung Tumor Xenograft Mouse Model Using Low Passage Patient Tumor Material	社内資料 CSU-2604	参考資料
4.2.1.1.28	In Vivo Evaluation of Jansen Agent in Low Passage [redacted] Models of Human NSCLC, Breast and Gastric Cancer in Immunocompromised Mice	社内資料 1016-001	参考資料
4.2.1.1.29	Evaluation of Efficacy of JNJ-42756493 in the Treatment of Subcutaneous Primary Human Lung Cancer Xenograft in Nude Mice	社内資料 JANS-FTE-T100-LU1542	参考資料
4.2.1.1.30	Evaluation of Efficacy of JNJ-42756493 in the Treatment of Subcutaneous Primary Human Lung Cancer Xenograft in Nude Mice	社内資料 JANS-FTE-T100-LU0299	参考資料
4.2.1.1.31	Evaluation of Efficacy of JNJ-42756493 in the Treatment of Subcutaneous Primary Human Lung Cancer Xenograft in Nude Mice	社内資料 JANS-FTE-T100-LU0858	参考資料
4.2.1.1.32	Evaluation of Efficacy of JNJ-42756493 in the Treatment of Subcutaneous Primary Human Lung Cancer Xenograft in Nude Mice	社内資料 JANS-FTE-T100-LU1155	参考資料
4.2.1.1.33	*In Vivo* Evaluation of Efficacy of JNJ-42756493 Alone or Combination with Gemcitabine and Cisplatin in the Treatment of Human Primary Lung Cancer Xenograft Model LU0387 in Balb/c Nude Mice	社内資料 JANS-FTE-T100-LU0387	参考資料
4.2.1.1.34	*In Vivo* Studies to Support JNJ-42756493 in Lung Cancer	社内資料 NSS-11	参考資料
4.2.1.1.35	Anti-Tumor Activity of 不純物G* , JNJ-42756493-AAA and JNJ-42300648 (Brivanib) in a Pre-Established Human SNU-16 Gastric Mouse Model.	社内資料 OIV.[redacted].3824	参考資料
4.2.1.1.36	Anti-Tumor Activity of JNJ-42756493-AAA and JNJ-42883919 in a Pre-Established Human SNU-16 Gastric Mouse Model.	社内資料 OIV.[redacted].3833	参考資料
4.2.1.1.37	Anti-Tumor Activity of JNJ-42756493, 不純物G* , JNJ-42090204, JNJ-42300648 and JNJ-42620006 in a Pre-Established Human SNU-16 Gastric Mouse Model	社内資料 OIV.[redacted].3778	参考資料
4.2.1.1.38	Anti-Tumor Activity and Pharmacokinetics of JNJ-42756493 in a Pre-Established SNU-16 Gastric Cancer Xenograft Mouse Model.	社内資料 OIV.[redacted].3878	参考資料
4.2.1.1.39	Anti-Tumor Activity of JNJ-42756493-AAA and JNJ-42883919-AAA in a Pre-Established Human SNU-16 Gastric Xenograft Model in Dose Response	社内資料 OIV.[redacted].3879	参考資料

＊新薬承認情報提供時に置換

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.1.1.40	Anti-Tumor Activity of JNJ-42756493-AAA, JNJ-42883919-AAA and Competitor Compounds (Brivanib, TKI-258) in a Pre-established Human SNU-16 Gastric Xenograft Rat Model.	社内資料 OIV.[redacted].3890	参考資料
4.2.1.1.41	Anti-Tumor Activity of JNJ-42756493 in a Pre-Established Human SNU-16 Gastric Xenograft Rat Model Under Differing Dosing Schedules.	社内資料 OIV.[redacted].3907B	参考資料
4.2.1.1.42	Study to Compare the Individual Soft Tissue Mineralization with JNJ-42756493 Compound Exposure/FGF-23 Levels and Efficacy in a Pre-Established Human Gastric SUN-16 Rat Xenograft Model.	社内資料 OIV.[redacted].3920A	参考資料
4.2.1.1.43	In Vivo Evaluation of Efficacy and Safety of JNJ-42756493 as Single Agent in Treatment of Subcutaneous GA0114 Gastric Carcinoma [redacted] Xenograft Model in B/C Nude Mice	社内資料 JNJ-HP-P100-ga0114	参考資料
4.2.1.1.44	In Vivo Evaluation of Efficacy and Safety of JNJ-42756493 as Single Agent in Treatment of Subcutaneous GA0033 Gastric Carcinoma [redacted] Xenograft Model in B/C Nude Mice	社内資料 JNJ-HP-P100-ga0033	参考資料
4.2.1.1.45	In Vivo Evaluation of Efficacy and Safety of JNJ-42756493 as Single Agent in Treatment of Subcutaneous GA0087 Gaster cancer [redacted] Xenograft Model in B/C Nude Mice	社内資料 JNJ-HP-P100-ga0087	参考資料
4.2.1.1.46	In Vivo Evaluation of Jansen Agent, JNJ-42756493, and Comparing the Response to EGFR, FGFR, and VEGFR Inhibitors in a Low Passage [redacted] Models of Human Gastric Cancer in Immunocompromised Mice	社内資料 1016-004	参考資料
4.2.1.1.47	Efficacy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of JNJ-42756493 in the Snu-16 human gastric tumor xenograft model.	社内資料 OIV.[redacted].4485, OIV.[redacted].4486	参考資料
4.2.1.1.48	In Vivo Evaluation of Efficacy and Safety of JNJ-42756493 as Single Agent in Treatment of Subcutaneous LI0348 Liver cancer [redacted] Xenograft Model in B/C Nude Mice	社内資料 JNJ-HP-P100-li0348	参考資料
4.2.1.1.49	In Vivo Evaluation of Efficacy and Safety of JNJ-42756493 as Single Agent in Treatment of Subcutaneous LI0574 Liver cancer [redacted] Xenograft Model in B/C Nude Mice	社内資料 JNJ-HP-P100-li0574	参考資料
4.2.1.1.50	*In Vivo* Studies to Support JNJ-42756493 in Hepatocellular Carcinoma	社内資料 NSS-10	参考資料
4.2.1.2 副次的薬理試験			
4.2.1.2.1	In Vitro Pharmacology: Johnson u-HTP Profile Study of JNJ-42756493-AAA	社内資料 865553	評価資料
4.2.1.2.2	*In Vitro* Pharmacology: Johnson uHTP Profile Study of JNJ-42756493-AAA	社内資料 865586	評価資料
4.2.1.3 安全性薬理試験			
4.2.1.3.1 (4.2.3.2.4の重複記載)	1-Month Repeated Dose Oral Toxicity Study of JNJ-42756493-AAA in the Rat with a 1-month recovery period and Integrated Irwin Observations.	社内資料 TOX10080	評価資料
4.2.1.3.2	Effects of JNJ-42756493-AAA-32452371 on the isolated, spontaneously beating right atrium of the guinea-pig [FGFR kinase inhibitor]	社内資料 RASCR6446	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.1.3.3	Effects of JNJ-42756493-AAA-32699709 on the membrane K^+ current (I_{Kr}), at physiological temperature, in HERG-transfected HEK293 cells compared to astemizole [FGFR kinase inhibitor]	社内資料 CoE3216 & CoE3317	参考資料
4.2.1.3.4	Effects of JNJ-42756493-AAA-32452371 on the membrane K^+ current I_{Ks} in KvLQT1/minK-transfected HEK293 cells compared to chromanol 293B [FGFR kinase inhibitor]	社内資料 CoE2901	参考資料
4.2.1.3.5	Electrophysiological evaluation of JNJ-42756493-AAA-32452371 in isolated, arterially perfused rabbit ventricular wedge preparations [FGFR kinase Inhibitor; Dip 3788]	社内資料 CoE2912/HRS014	参考資料
4.2.1.3.6	Effects of JNJ-42756493-AAA on cardio-hemodynamic and cardio-electrophysiological parameters in anesthetized guinea-pigs [FGFr-inhibition; Dip3788]	社内資料 CoE2939	参考資料
4.2.1.3.7	Effects of JNJ-42756493-AAA on cardio-hemodynamic and cardio-electrophysiological parameters in anesthetized guinea-pigs [FGFr-inhibition; Dip3788]	社内資料 CoE3005	参考資料
4.2.1.3.8	Cardio-hemodynamic, cardio-electrophysiological and pulmonary/respiratory effects of JNJ-42756493-AAA (0.32 to 10 mg/kg i.v.) in artificially ventilated, anesthetized dogs [FGFr-inhibition].	社内資料 CoE3030	参考資料
4.2.1.3.9	Oral Cardiovascular and Respiratory Safety Study with JNJ-42756493-AAA in the Conscious non-telemetered Beagle Dog.	社内資料 TOX10104	評価資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験			
	該当資料なし		
4.2.2 薬物動態試験			
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書			
4.2.2.1.1	Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of JNJ-42756493 in rat K_3EDTA plasma.	社内資料 BA10076	評価資料
4.2.2.1.2	Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of JNJ-42756493 in dog Li-heparin plasma.	社内資料 BA10081	評価資料
4.2.2.1.3	Validation (full) of an LC-MS/MS method for the determination of JNJ-42756493 in dog K_3EDTA plasma.	社内資料 BA10077	評価資料
4.2.2.1.4	Validation of a method for the determination of JNJ-42756493 in rat EDTA plasma samples from capillary micro sampling by LC-MS/MS (API 5500).	社内資料 BA10981	評価資料
4.2.2.2 吸収			
4.2.2.2.1	Plasma kinetics, oral bioavailability and dose linearity of JNJ-42756493-AAA after single intravenous administration at 2.5 mg/kg and after increasing single oral administration at 3, 6.25 and 10 mg/kg in the male fed Swiss SPF (CD-1) mouse.	社内資料 ADME_22464/ADME_22667/ADME_24482	参考資料
4.2.2.2.2	Plasma kinetics and oral bioavailability after a single intravenous or oral dose of JNJ-42756493-AAA as a solution or suspension in the male Sprague Dawley rat.	社内資料 ADME_23459	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.2.3	Pharmacokinetics of JNJ-42756493 in male SPF Sprague-Dawley rats after single intravenous administration of a 20% HP-β-CD solution of JNJ-42756493-AAA at 1.25, 5 and 7.5 mg/kg.	社内資料 FK10134	評価資料
4.2.2.2.4	Pharmacokinetics of JNJ-42756493 in the nude rat after single intravenous administration at 2.5 or 5 mg/kg of a 20% (w/v) hydroxypropyl-β-cyclodextrin formulation of JNJ-42756493-AAA.	社内資料 FK7512	参考資料
4.2.2.2.5	Plasma kinetics and oral bioavailability of JNJ-42756493-AAA after single intravenous administration at 1 mg/kg and after single oral administration at 5 mg/kg in the male Beagle dog.	社内資料 ADME_22654	評価資料
4.2.2.2.6	Pharmacokinetics of JNJ-42756493-AAA in male beagle dogs after single intravenous administration of a 20% HP-β-CD solution of JNJ-42756493-AAA at 0.6 and 2.5 mg/kg.	社内資料 FK10139	参考資料
4.2.2.2.7	Pharmacokinetics of JNJ-42756493 in male beagle dogs after single oral administration at 0.5 or 2.5 mg/kg of a 20% (w/v) hydroxypropyl-β-cyclodextrin formulation of JNJ-42756493-AAA.	社内資料 FK7511	参考資料
4.2.2.2.8	Pharmacokinetics and relative bioavailability after single oral administration of different formulations of JNJ-42756493/JNJ-42883919 in male Beagle dogs at 5 mg eq./kg.	社内資料 FK7455	参考資料
4.2.2.3 分布			
4.2.2.3.1	Plasma kinetics and tissue distribution of JNJ-42756493-AAA after single oral administration at 10 mg/kg in the male Sprague Dawley rat.	社内資料 ADME_22761	参考資料
4.2.2.3.2	[^{14}C]JNJ-42756493: Tissue Distribution in the Male Pigmented Rat Determined by Whole-Body Autoradiography Following a Single Oral Dose.	社内資料 FK10843	評価資料
4.2.2.3.3	Determination of the extent of plasma protein binding of JNJ-42756493-AAA in plasma obtained from guinea pig at a concentration of 5 μM.	社内資料 ADME_22460- ADME_22786	参考資料
4.2.2.3.4	The distribution of ^{3}H-JNJ-42756493 in blood, plasma protein binding and microsomal binding of ^{3}H-JNJ-42756493 in different animal species and human.	社内資料 FK10117	評価資料
4.2.2.4 代謝			
4.2.2.4.1	The metabolism and excretion of ^{3}H-JNJ-42756493 in the male Sprague-Dawley rat and male Beagle dog after a single oral administration of ^{3}H-JNJ-42756493 at 4 and 60 mg/kg (rat) and 0.25 and 1 mg/kg (dog), respectively.	社内資料 FK10110	評価資料
4.2.2.4.2	The biliary excretion of ^{14}C-JNJ-42756493 (Erdafitinib) in the male Sprague-Dawley rat after a single oral administration of ^{14}C-JNJ-42756493 at 4 mg/kg.	社内資料 FK11144	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.4.3	The analysis of biological samples (metabolite profiling) collected in trial 42756493EDI1005, an open-label Phase I study to determine the absorption, metabolism and routes of excretion following oral administration of ^{14}C-JNJ-42756493 to healthy male subjects.	社内資料 FK12055	評価資料
4.2.2.4.4	Identification of the metabolites in human plasma after single and multiple oral administration of JNJ-42756493.	社内資料 FK10678	参考資料
4.2.2.4.5	The excretion of ^{14}C-JNJ-42756493 (Erdafitinib) in the male FVB/NTac mouse (Pgp knockout and wild type) after a single oral administration of ^{14}C-JNJ-42756493 at 1 mg/kg or a single intravenous administration of 0.5 mg/kg.	社内資料 FK12185	参考資料
4.2.2.4.6	The in vitro metabolism of ^{3}H-JNJ-42756493 in liver microsomes, 12 000 x g liver supernatant fractions and hepatocytes of mouse, nude mouse, rat, nude rat, dog and human.	社内資料 FK10111	評価資料
4.2.2.4.7	An in-vitro study on intrinsic clearance of ^{3}H-JNJ-42756493 in liver microsomes (human, rat, dog), hepatocytes (human and dog) and intestinal microsomes (rat, dog, human).	社内資料 FK10105	参考資料
4.2.2.4.8	Investigation of the chemical structures of metabolites M4 and M7 of JNJ-42756493.	社内資料 FK10253	参考資料
4.2.2.4.9	An in-vitro study on the cytochrome P-450 form(s) involved in the metabolism of ^{3}H-JNJ-42756493.	社内資料 FK10116	評価資料
4.2.2.4.10	An in-vitro study on the cytochrome P-450 form(s) involved in the metabolism of ^{3}H-JNJ-42756493 in human liver microsomes, hepatocytes and supersomes.	社内資料 FK11143	評価資料
4.2.2.4.11	Potential Induction of CYP1A2, 2B6 and 3A4 by JNJ-42756493 in Human Hepatocytes (FK12003).	社内資料 FK12003	参考資料
4.2.2.4.12	Potential Induction of CYP1A2, 2B6 and 3A4 by JNJ-42756493 in Human Hepatocytes (FK13265).	社内資料 FK13265	評価資料
4.2.2.4.13	Determination of the inhibition potential of JNJ-42756493-AAA-32452371 (CYPs 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A) and JNJ-42756493-AAA-32524499 (CYP2C8) using human liver microsomes.	社内資料 ADME_22183 and ADME_31191	評価資料
4.2.2.4.14	An in-vitro study on the mechanism based inhibition of five major cytochrome P-450 (CYP) activities by JNJ-42756493 (non-GLP).	社内資料 FK10109	評価資料
4.2.2.4.15	Determination of K_I and k_{inact} of JNJ-42756493 towards CYP3A4 activity in human liver microsomes.	社内資料 FK11141	参考資料
4.2.2.5 排泄			
	該当資料なし		
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）			
4.2.2.6.1	Study on ABCB1 (P-glycoprotein) mediated transport of JNJ-42756493 in the LLC-PK1-ABCB1 cell line and determination of permeability in a Caco-2 cell line.	社内資料 ADME_14455 & ADME_24540 & ADME_24456	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.6.2	Study on P-gp (P-glycoprotein, MDR1, ABCB1) mediated transport of ^{3}H-JNJ-42756493 and the inhibition potential of JNJ-42756493 on P-gp transport in LLC-PK1 cell line overexpressing this transporter.	社内資料 FK11164	評価資料
4.2.2.6.3	Study on BCRP (ABCG2) mediated transport of JNJ-42756493 and the inhibition potential of JNJ-42756493 on BCRP transport in an MDCKII cell line overexpressing this transporter.	社内資料 FK11162	評価資料
4.2.2.6.4	Study on OATP1B1- and OATP1B3-mediated transport of ^{3}H-JNJ-42756493 and on the inhibition potential of JNJ-42756493 on OATP1B1 and OATP1B3 transport in HEK293 cell lines overexpressing OATP1B1 (SLCO1B1) and OATP1B3 (SLCO1B3).	社内資料 FK11163	評価資料
4.2.2.6.5	Study on the inhibition potential of JNJ-42756493 (Erdafitinib) on OCT1 (SLC22A1) and OCT2 (SLC22A2) in cell lines overexpressing these transporters.	社内資料 FK11156	評価資料
4.2.2.6.6	Study on the inhibition potential of JNJ-42756493 (Erdafitinib) on OAT1 (SLC22A6) and OAT3 (SLC22A8) in cell lines overexpressing these transporters.	社内資料 FK11157	評価資料
4.2.2.6.7	Study on the inhibition potential of JNJ-42756493 (Erdafitinib) on MATE1 (SLC47A1) and MATE2-K (SLC47A2) in cell lines overexpressing these transporters.	社内資料 FK11158	評価資料
4.2.2.7 その他の薬物動態試験			
	該当資料なし		
4.2.3 毒性試験			
4.2.3.1 単回投与毒性試験			
4.2.3.1.1 （4.2.3.2.2の重複記載）	Single Dose Oral Toxicity Study of JNJ-42756493-AAA in the rat, followed by a 2 Week Repeated Dose Oral Toxicity Study (tolerability study).	社内資料 TOX9501	参考資料
4.2.3.1.2 （4.2.3.3.2.1の重複記載）	*In Vivo* Micronucleus Dose Range Finder Assay in Rats for JNJ-42756493-AAA	社内資料 TOX10881	参考資料
4.2.3.1.3 （4.2.3.2.6の重複記載）	Single Dose Escalation Oral Toxicity Study of JNJ-42756493-AAA in the beagle dog followed by a 5-Day repeated dose oral toxicity study (tolerability study).	社内資料 TOX9500	参考資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験			
4.2.3.2.1	2-Week Repeated Dose Oral Toxicity Study of JNJ-42756493-AAA in the Mouse with a 2-week Recovery Period.	社内資料 TOX9565	参考資料
4.2.3.2.2	Single Dose Oral Toxicity Study of JNJ-42756493-AAA in the rat, followed by a 2 Week Repeated Dose Oral Toxicity Study (tolerability study).	社内資料 TOX9501	参考資料
4.2.3.2.3	2-Week Repeated Dose Oral Toxicity Study of JNJ-42756493-AAA in the Rat (tolerability study).	社内資料 TOX9601	参考資料
4.2.3.2.4	1-Month Repeated Dose Oral Toxicity Study of JNJ-42756493-AAA in the Rat with a 1- month recovery period and Integrated Irwin Observations.	社内資料 TOX10080	評価資料
4.2.3.2.5	JNJ-42756493-AAA: 3-month Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Rat	社内資料 TOX10846	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.2.6	Single Dose Escalation Oral Toxicity Study of JNJ-42756493-AAA in the beagle dog followed by a 5-Day repeated dose oral toxicity study (tolerability study).	社内資料 TOX9500	参考資料
4.2.3.2.7	2-Week Repeated Dose Range Finding Study of JNJ-42756493-AAA in the Beagle Dog.	社内資料 TOX9571	参考資料
4.2.3.2.8	1-Month Repeated Dose Oral Toxicity Study of JNJ-42756493-AAA in the Beagle Dog with a 1- month recovery period.	社内資料 TOX10083	評価資料
4.2.3.2.9	JNJ-42756493-AAA : 3-Month repeated dose oral toxicity study in the beagle dog	社内資料 TOX10849	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験			
4.2.3.3.1.1	Bacterial Reverse Mutation Assay of JNJ-42756493-AAA	社内資料 TOX10818	評価資料
4.2.3.3.1.2	JNJ-42756493-AAA: *In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Assay in TK6 Cells	社内資料 TOX10819	評価資料
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験			
4.2.3.3.2.1	*In Vivo* Micronucleus Dose Range Finder Assay in Rats for JNJ-42756493-AAA	社内資料 TOX10881	参考資料
4.2.3.3.2.2	*In Vivo* Micronucleus Assay in Rats for JNJ-42756493-AAA	社内資料 TOX10857	評価資料
4.2.3.4 がん原性試験			
4.2.3.4.1 長期がん原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4.3 その他の試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5 生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験			
4.2.3.5.2.1	JNJ-42756493-AAA: Pilot oral developmental toxicity study in the rat	社内資料 TOX12063	参考資料
4.2.3.5.2.2	JNJ-42756493-AAA: Embryo-foetal toxicity study by the oral route (gavage) in the rat (Segment II)	社内資料 TOX12329	評価資料
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験			
	該当資料なし		
4.2.3.6 局所刺激性試験			
4.2.3.6.1	*In vitro* 3T3 NRU phototoxicity test with JNJ-42756493-AAA	社内資料 TOX10235	参考資料
4.2.3.6.2	A Multiple Dose Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral Administration of JNJ-42756493-AAA on Skin in Pigmented Rats	社内資料 TOX10684	評価資料
4.2.3.6.3	ASSESSMENT OF SKIN SENSITIZATION POTENTIAL OF JNJ-42756493-AAA USING THE LOCAL LYMPH NODE ASSAY IN THE MOUSE (POOLED TREATMENT GROUP APPROACH)	社内資料 TOX10363	評価資料
4.2.3.6.4	*In Vitro* Bovine Corneal Opacity-Permeability Eye Irritation Test	社内資料 TOX10427	参考資料
4.2.3.6.5	The *In Vitro* Hen's Egg chorioallantoic Membrane Irritation Test to Evaluate Vascular Toxicity	社内資料 TOX10916	参考資料
4.2.3.7 その他の毒性試験			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.7.1 抗原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.2 免疫毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験			
4.2.3.7.3.1	4-Day Repeated Dose Oral Mechanistic Study of JNJ-42756493-AAA in the Rat with a 6-Day, 2-Week or 3-Week Recovery Period.	社内資料 TOX9636	参考資料
4.2.3.7.3.2	2-Week repeated dose oral toxicity study of JNJ-42756493-AAA in the rat receiving a standard, low phosphorus or Vitamin D_3 deficient diet (tolerability study).	社内資料 TOX10177	参考資料
4.2.3.7.3.3	2-Week repeated dose oral toxicity study of JNJ-42756493-AAA in the rat receiving a low phosphorus or phosphorus-scavenger diet (tolerability study).	社内資料 TOX10178	参考資料
4.2.3.7.4 依存性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験			
4.2.3.7.6.1	JNJ-42756493-AAA: 1-month Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Rat (impurity evaluation).	社内資料 TOX10565	評価資料
4.2.3.7.7 その他の試験			
4.2.3.7.7.1	不純物B* : *In Vitro* Bacterial Reverse Mutation Test in *Salmonella typhimurium*	社内資料 TOX10869	参考資料
4.2.3.7.7.2	出発物質A* : *In Vitro* Bacterial Reverse Mutation Test in *Salmonella typhimurium*	社内資料 TOX11157	参考資料
4.2.3.7.7.3	出発物質D* : *In Vitro* Bacterial Reverse Mutation Test in *Salmonella typhimurium*	社内資料 TOX11186	参考資料
4.2.3.7.7.4	Bacterial Reverse Mutation Assay of 出発物質C*	社内資料 TOX10878	評価資料
4.2.3.7.7.5	Bacterial Reverse Mutation Assay of 出発物質B*	社内資料 TOX10877	評価資料
4.2.3.7.7.6	中間体C* : *In Vitro* Bacterial Reverse Mutation Test in *Salmonella typhimurium*	社内資料 TOX10868	参考資料
4.2.3.7.7.7	Bacterial Reverse Mutation Assay of 不純物C*	社内資料 TOX11060	評価資料
4.2.3.7.7.8	Bacterial Reverse Mutation Assay with 不純物D* Using Vapor-Phase Exposure	社内資料 TOX7882	評価資料
4.2.3.7.7.9	Bacterial Reverse Mutation Assay with 不純物D* using pre-incubation	社内資料 TOX7883	評価資料
4.3 参考文献			
4.3.1	参考文献	参考文献を添付	参考資料

＊新薬承認情報提供時に置換

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
5.2 全臨床試験一覧表				
5.3 臨床試験報告書				
5.3.1 生物薬剤学試験報告書				
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書				
5.3.1.1.1	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Two-Way Crossover Pharmacokinetic Study to Assess the Relative Bioavailability of Orally Administered JNJ-42756493 Following Intake of a Tablet Versus a Solution and to Assess the Absolute Bioavailability of Orally Administered JNJ-42756493 Following Concomitant Administration of an Intravenous Microdose of the Stable Isotope JNJ-61818549 in Healthy Subjects	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493EDI1002	参考資料	無
5.3.1.1.2	Randomized, Open-Label, 2-Way Crossover Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Erdafitinib in Healthy Subjects	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493EDI1006	参考資料	無
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書				
5.3.1.2.1	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Two-Way Crossover Pharmacokinetic Study to Assess the Relative Bioavailability of Orally Administered JNJ-42756493 Following Intake of Tablet Versus Capsule in Healthy Subjects	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493EDI1003	参考資料	無
5.3.1.2.2	Open-Label, Randomized, 3-Way Crossover Design to Assess the Relative Bioavailability of JNJ-42756493 Tablets	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493EDI1004	参考資料	無
5.3.1.3 In Vitro－In Vivo の関連を検討した試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書				
5.3.1.4.1	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of JNJ-42756493 in Human EDTA plasma	ヤンセンファーマ 社内資料：BA10240	参考資料	無
5.3.1.4.2	Validation of a Method for the Determination of JNJ-42756493 in Human EDTA Plasma Samples by LC-MS/MS	ヤンセンファーマ 社内資料：BA10843	参考資料	無
5.3.1.4.3	Quantitation of Itraconazole and 2-Hydroxyitraconazole in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	ヤンセンファーマ 社内資料：Method Validation P1374	参考資料	無
5.3.1.4.4	Determination of Fluconazole in Human Plasma by LC/MS/MS	ヤンセンファーマ 社内資料：Method Validation P791	参考資料	無
5.3.1.4.5	Validation of a Method for the Determination of JNJ-42756493 in Human Plasma by HPLC-MS/MS Detection	ヤンセンファーマ 社内資料：BA13625	参考資料	無
5.3.1.4.6	Partial Validation of a Method for the Determination of JNJ-42756493 in Human EDTA Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	ヤンセンファーマ 社内資料：PRALABIN-19871X-B	参考資料	無
5.3.1.4.7	Quantitation of Carbamazepine and Carbamazepine 10,11-Epoxide in Human Plasma via LC/MS/MS Detection	ヤンセンファーマ 社内資料：P2001	参考資料	無
5.3.1.4.8	Validation of a Method for the Determination of Metformin in Human Plasma Samples	ヤンセンファーマ 社内資料：PRA-NL-SML-1597	参考資料	無
5.3.1.4.9	Validation of a Method for the Determination of Midazolam and 1'-Hydroxy Midazolam in Human EDTA Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	ヤンセンファーマ 社内資料：PRA-NL-SML-2180	参考資料	無
5.3.1.4.10	The percentage unbound erdafitinib and/or protein concentrations in plasma of subjects included in a Phase 3 study 42756493BLC3001	ヤンセンファーマ 社内資料：FK13959	参考資料	無
5.3.1.4.11	The percentage unbound erdafitinib and/or protein concentrations in plasma of subjects included in a Phase 2 study 42756493CAN2002	ヤンセンファーマ 社内資料：FK14074	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書				
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書				
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
5.3.3.1.1	An Open-Label Phase 1 Study to Determine the Absorption, Metabolism, and Routes of Excretion Following Oral Administration of (14C) Radiolabeled JNJ-42756493 to Healthy Male Subjects	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：42756493EDI1005	参考資料	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
5.3.3.2.1-1	A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of JNJ-42756493, a pan-Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor, in Subjects with Advanced or Refractory Solid Tumors or Lymphoma (CSR2017)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：42756493EDI1001	評価資料	有
5.3.3.2.1-2	A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of JNJ-42756493, a pan-Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor, in Subjects with Advanced or Refractory Solid Tumors or Lymphoma (CSR2018)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：42756493EDI1001	評価資料	有
5.3.3.2.2	A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of JNJ-42756493, a pan-Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor, in Subjects With Advanced or Refractory Solid Tumors or Lymphoma	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：42756493GAC1001	評価資料	有
5.3.3.2.3	A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of JNJ-42756493, a pan-Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor, in Subjects with Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：42756493HCC1001	参考資料	無
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書				
5.3.3.3.1	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Erdafitinib	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：42756493EDI1008	参考資料	有
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書				
5.3.3.4.1	A Randomized, Open-label, Parallel-group, Drug-drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Fluconazole and Itraconazole on the Pharmacokinetics of Erdafitinib in Healthy Adult Subjects	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：42756493EDI1007	参考資料	有
5.3.3.4.2	An Open-label, Single-sequence, Drug-drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Steady-state Carbamazepine on the Single-dose Pharmacokinetics of Erdafitinib Tablets in Healthy Adult Subjects	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：42756493NAP1001	参考資料	有
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書				
5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetics & Pharmacodynamics Report (2023)	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	有
5.3.3.5.2	Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Report (2018)	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	有
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書				
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
	該当資料なし			
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				
5.3.4.2.1	Pharmacokinetic & Pharmacodynamic Model Based Simulations Supporting the Pharmacodynamically Guided Dosing Algorithm for Erdafitinib in Cancer Subjects	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料	有
5.3.4.2.2	Exposure-Response Analysis of Cardiovascular Safety Assessment of the Exposure-Response Relationship Between Erdafitinib Plasma Concentrations and QTc Interval Changes	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料	有
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書				
5.3.5.1.1-1	A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared with Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations (Cohort 1)	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493BLC3001	評価資料	有
5.3.5.1.1-2	A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared with Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations (Cohort 1 / Japanese population)	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493BLC3001	評価資料	無
5.3.5.1.2-1	A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared with Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations (Cohort 2)	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493BLC3001	評価資料	有
5.3.5.1.2-2	A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared with Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations (Cohort 2 / Japanese population)	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493BLC3001	評価資料	無
5.3.5.2 非対照試験報告書				
5.3.5.2.1-1	A Phase 2, Two-arm Multicenter, Open-Label Study to Determine the Efficacy and the Safety of Two Different Dose Regimens of a pan-FGFR Tyrosine Kinase Inhibitor JNJ-42756493 in Subjects with Metastatic or Surgically Unresectable Urothelial Cancer with FGFR Genomic Alterations (2001CSR2018)	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493BLC2001	評価資料	有
5.3.5.2.1-2	A Phase 2, Two-arm Multicenter, Open-Label Study to Determine the Efficacy and the Safety of Two Different Dose Regimens of a pan-FGFR Tyrosine Kinase Inhibitor JNJ-42756493 in Subjects with Metastatic or Surgically Unresectable Urothelial Cancer with FGFR Genomic Alterations (2001CSR2020)	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493BLC2001	参考資料	無
5.3.5.2.1-3	A Phase 2, Two-arm Multicenter, Open-Label Study to Determine the Efficacy and the Safety of Two Different Dose Regimens of a pan-FGFR Tyrosine Kinase Inhibitor JNJ-42756493 in Subjects with Metastatic or Surgically Unresectable Urothelial Cancer with FGFR Genomic Alterations (2001CSR2021)	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493BLC2001	評価資料	有
5.3.5.2.2	Drug-drug Interaction Substudy to Assess the Effect of Repeated Doses of Erdafitinib on the Single-dose Pharmacokinetics of Midazolam and Metformin in Subjects with Advanced Solid Tumors that Harbor Target FGFR Mutations or FGFR Gene Fusions at Selected Sites (2001DDI)	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493BLC2001	参考資料	有
5.3.5.2.3	A Phase 1b-2 Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Various Regimens of Erdafitinib in Subjects with Metastatic or Locally Advanced Urothelial Cancer	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493BLC2002	参考資料	無
5.3.5.2.4	A Phase 2 Study of Erdafitinib in Subjects with Advanced Solid Tumors and FGFR Gene Alterations	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493CAN2002	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
5.3.5.2.5	A Phase 2a Study to Evaluate the Clinical Efficacy of JNJ-42756493, A Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor, In Asian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, Urothelial Cancer, Gastric Cancer, Esophageal Cancer or Cholangiocarcinoma	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：42756493LUC2001	参考資料	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書				
5.3.5.3.1-1	Integrated Summary of Safety	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	有
5.3.5.3.1-2	Integrated Summary of Safety (Japanese population)	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	無
5.3.5.3.2	Plasma Protein Binding of Erdafitinib Across Clinical Studies	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	無
5.3.5.3.3	Exposure-Response (Efficacy and Safety) Report Protocol 42756493BLC3001; Phase 3	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	有
5.3.5.4 その他の試験報告書				
5.3.5.4.1	Supplemental PRO Report: A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared with Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：42756493BLC3001	参考資料	無
5.3.5.4.2	42756493BLC3001 Study - Biomarker and Diagnostic Assay Technical Report	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：42756493BLC3001	参考資料	無
5.3.5.4.3	Additional Subgroup Analyses for Select Prior Therapy Subgroups for Studies BLC3001 (Cohort 1 and Cohort 2), BLC2001 and BLC2002 (Monotherapy Group)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：42756493BLC3001, 42756493BLC2001, 42756493BLC2002	参考資料	無
5.3.5.4.4	Additional Sensitivity Analyses: Asymmetric Dropout in the Chemotherapy Group of 42756493BLC3001 Cohort 1	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：42756493BLC3001	参考資料	無
5.3.5.4.5	A physiological based pharmacokinetic approach to assess potential drug-drug interactions with erdafitinib as victim and as perpetrator (Amendment 1)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：FK12149	参考資料	有
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書				
5.3.6.1	Erdafitinib PBRER	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	無
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録				
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表				
	該当資料なし			
5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表				
5.3.7.2.1	副作用一覧表（試験番号：42756493EDI1001 CSR2017）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：42756493EDI1001	評価資料	無
5.3.7.2.2	副作用一覧表（試験番号：42756493EDI1001 CSR2018）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：42756493EDI1001	評価資料	無
5.3.7.2.3	副作用一覧表（試験番号：42756493GAC1001）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：42756493GAC1001	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データ 有無
5.3.7.2.4	副作用一覧表（試験番号：42756493BLC3001 Cohort 1）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493BLC3001	評価資料	無
5.3.7.2.5	副作用一覧表（試験番号：42756493BLC3001 Cohort 2）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493BLC3001	評価資料	無
5.3.7.2.6	副作用一覧表（試験番号：42756493BLC2001 2001CSR2018）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493BLC2001	評価資料	無
5.3.7.2.7	副作用一覧表（試験番号：42756493BLC2001 2001CSR2021）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493BLC2001	評価資料	無
5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表				
5.3.7.3.1	重篤な有害事象一覧表（試験番号：42756493EDI1001 CSR2017）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493EDI1001	評価資料	無
5.3.7.3.2	重篤な有害事象一覧表（試験番号：42756493EDI1001 CSR2018）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493EDI1001	評価資料	無
5.3.7.3.3	重篤な有害事象一覧表（試験番号：42756493BLC3001 Cohort 1）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493BLC3001	評価資料	無
5.3.7.3.4	重篤な有害事象一覧表（試験番号：42756493BLC3001 Cohort 2）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493BLC3001	評価資料	無
5.3.7.3.5	重篤な有害事象一覧表（試験番号：42756493BLC2001 2001CSR2018）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493BLC2001	評価資料	無
5.3.7.3.6	重篤な有害事象一覧表（試験番号：42756493BLC2001 2001CSR2021）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493BLC2001	評価資料	無
5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表				
5.3.7.4.1	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：42756493EDI1001 CSR2017）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493EDI1001	評価資料	無
5.3.7.4.2	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：42756493EDI1001 CSR2018）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493EDI1001	評価資料	無
5.3.7.4.3	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号： 42756493GAC1001）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493GAC1001	評価資料	無
5.3.7.4.4	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：42756493BLC3001 Cohort 1）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493BLC3001	評価資料	無
5.3.7.4.5	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：42756493BLC3001 Cohort 2）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493BLC3001	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データ 有無
5.3.7.4.6	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：42756493BLC2001 2001CSR2018）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493BLC2001	評価資料	無
5.3.7.4.7	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：42756493BLC2001 2001CSR2021）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 42756493BLC2001	評価資料	無
5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図				
	該当資料なし			
5.4 参考文献				
5.4.1	参考文献	参考文献を添付	参考資料	無