2.2 緒言

エルダフィチニブ（以下，本薬）は経口の線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）チロシンキナーゼ阻害薬であり，FGFR 経路が活性化された癌細胞株の FGFR 全ファミリー（FGFR1～4）に対して細胞増殖を強力に阻害する。FGFR の細胞外又は膜貫通ドメインに遺伝子変異が生じることによって，リガンド非依存性の二量体化及び恒常的活性化をもたらす。FGFR の活性化により，シグナル伝達タンパク質がリン酸化され，下流のシグナル伝達経路が活性化される。これによって，細胞の増殖，生存，遊走及び分化が刺激され，腫瘍細胞の異常活性化が生じる（Turner 2010）。FGFR 遺伝子異常は，筋層浸潤性膀胱癌及び転移性尿路上皮癌では 10%～15%に FGFR3 遺伝子変異が認められるが（Turner 2010, Knowles 2015, Robertson 2017），FGFR 遺伝子異常を標的とした尿路上皮癌に対する薬物療法は，日本では承認されていない。

米国では，固形腫瘍又はリンパ腫患者を対象とした海外第 1 相試験（42756493EDI1001 試験）及び特定の FGFR 遺伝子異常を有する切除不能又は転移性尿路上皮癌患者を対象とした海外第 2 相試験（42756493BLC2001 試験）の結果に基づいて，2019 年 4 月 12 日に本薬は迅速承認された［適応症：FGFR3 又は FGFR2 遺伝子異常を有し，プラチナ製剤を含む 1 ライン以上の化学療法実施中又は実施後（プラチナ製剤を含む術前又は術後補助化学療法の 12 カ月以内を含む）に疾患進行した局所進行又は転移性尿路上皮癌］。2023 年 9 月時点で，19 の国・地域で本薬は承認されている。

42756493BLC2001 試験の結果を踏まえ，特定の FGFR 遺伝子異常を有する切除不能又は転移性尿路上皮癌患者を対象に，本薬と既存治療の有効性及び安全性を比較検討するランダム化，多施設共同，非盲検，実薬対照，国際共同第 3 相試験である 42756493BLC3001 試験を実施した。42756493BLC3001 試験は，被験者の前治療歴に基づく 2 つの独立したコホートで構成されており，Cohort 1 では抗 PD-(L)1 抗体を含む 1 又は 2 ラインの前治療で疾患進行が認められた患者を対象に化学療法と比較し，Cohort 2 では抗 PD-(L)1 抗体の投与歴がなく 1 ラインの前治療で疾患進行が認められた患者を対象にペムブロリズマブと比較した。42756493BLC3001 試験 Cohort 1 では，主要評価項目である全生存期間，並びに重要な副次評価項目である無増悪生存期間及び奏効率で本薬の優越性が示されるとともに，安全性及び忍容性が確認された。本試験結果に基づいて，米国では適応症の承認を継続するため 2023 年 8 月に本試験結果を医薬品承認事項変更申請として提出し，欧州では 2023 年 9 月に初回承認申請した。なお，42756493BLC3001 試験 Cohort 2 では，全生存期間に関して本薬の優越性は示されなかった。

日本では，固形腫瘍又はリンパ腫患者を対象とした国内第 1 相試験（42756493GAC1001 試験）で本薬の日本人に対する忍容性及び安全性を確認した後に，42756493BLC3001 試験に参加した。42756493BLC3001 試験において，日本人でも全体と同様の結果が得られたことから，「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」を申請効能又は効果として，医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

参考文献

Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):25-41.

Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. Nat Rev Cancer. 2010;10:116-129.

Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. Cell. 2017;171:540-556.