目次

2.4.1 非臨床試験計画概略 5
2.4.1.1 薬理試験 5
2.4.1.2 薬物動態試験 6
2.4.1.3 毒性試験 6
2.4.2 薬理試験 8
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 8
2.4.2.2 副次的薬理試験 10
2.4.2.3 安全性薬理試験 10
2.4.3 薬物動態試験 13
2.4.3.1 吸収 13
2.4.3.2 分布 15
2.4.3.3 代謝 15
2.4.3.4 排泄 22
2.4.3.5 代謝酵素の同定及び薬物動態学的薬物相互作用 23
2.4.4 毒性試験 27
2.4.4.1 単回及び反復投与毒性試験 27
2.4.4.2 遺伝毒性試験 38
2.4.4.3 がん原性試験 38
2.4.4.4 生殖発生毒性試験 39
2.4.4.5 局所刺激性試験 41
2.4.4.6 その他の毒性試験 41
2.4.5 総括及び結論 42
2.4.5.1 効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験 42
2.4.5.2 薬物動態試験 42
2.4.5.3 毒性試験 44
2.4.5.4 総合的結論 45
2.4.6 参考文献 46

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
1-ABT	1-アミノベンゾトリアゾール（1-aminobenzotriazole）
AGP	α_1-酸性糖タンパク質（α_1-acid glycoprotein）
ALP	アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase）
AUC	血漿中又は組織内濃度－時間曲線下面積 （area under the plasma or tissue concentration-time curve）
b.i.d.	1 日 2 回［bis in die（twice a day）］
BCOP	ウシ摘出角膜の混濁度及び透過性（bovine corneal opacity-permeability）
BCRP	乳癌耐性タンパク質（breast cancer resistance protein）
Caco-2	ヒト結腸癌由来細胞（human colon adenocarcinoma-2）
CL_p	全身血漿クリアランス（total plasma clearance）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
cMet	cellular mesenchymal-epithelial transition
CNS	中枢神経系（central nervous system）
CTx	I 型コラーゲンの C 末端テロペプチド（C-terminal telopeptides of type I collagen）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
DDI	薬物間相互作用（drug-drug interaction）
DMSO	ジメチルスルホキシド（dimethyl sulfoxide）
EC_{50}	50%効果濃度（half-maximal effective concentration）
ECG	心電図（electrocardiogram）
E_{max}	最大効果（maximum effect）
ERK	細胞外シグナル制御キナーゼ（extracellular signal-regulated kinase）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
FGF	線維芽細胞増殖因子（fibroblast growth factor）
FGF23	線維芽細胞増殖因子 23（fibroblast growth factor 23）
FGFR	線維芽細胞増殖因子受容体（fibroblast growth factor receptor）
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 （Good Laboratory Practice）
HEK293	ヒト胎児腎 293（human embryonic kidney 293）
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（human ether-a-go-go-related gene）
HET-CAM	受精鶏卵漿尿膜試験（hen’s egg test – chorioallantoic membrane）
HSA	ヒト血清アルブミン（human serum albumin）
IC_{50}	50%阻害濃度（half-maximal inhibitory concentration）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonization）
I_{Kr}	急速活性化遅延整流カリウムチャネル（rapidly activating delayed rectifier potassium channel）
I_{Ks}	緩徐活性化遅延整流カリウムチャネル（slowly activating delayed rectifier potassium channel）
IV	静脈内（intravenous）
K_i	阻害定数（inhibition constant）
K_I	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度（inactivation constant）
k_{inact}	最大不活性化速度定数（maximal inactivation rate constant）
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析 （liquid chromatography-tandem mass spectrometry）
LLC-PK	Lilly laboratory cancer porcine kidney
MAPK	マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（mitogen-activated protein kinase）
MATE	多剤・毒性化合物排出タンパク質（multidrug and toxin extrusion protein）
mRNA	メッセンジャーリボ核酸（messenger ribonucleic acid）

略号又は略称	名称及び内容
NOAEL	無毒性量（no observed adverse effect level）
NTx	I 型コラーゲンの N 末端テロペプチド（N-terminal telopeptide of type I collagen）
OAT	有機アニオントランスポーター（organic anion transporter）
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion-transporting polypeptide）
OCT	有機カチオントランスポーター（organic cation transporter）
OECD	経済協力開発機構（Organization for Economic Co-operation and Development）
P_{app}	みかけの透過係数（apparent pearmeability）
PBPK	生理学的薬物速度論（physiologically based pharmacokinectics）
PDX	患者腫瘍組織移植片（patient-derived xenograft）
P-gp	P-糖タンパク質（P-glycoprotein）
PI3K	phosphoinositide 3-kinase
PTEN	phosphatase and tensin homolog
PTH	副甲状腺ホルモン（parathyroid hormone）
q.d.	1 日 1 回［quaque die（once a day）］
rCYP	ヒト遺伝子組換え CYP（recombinant human CYP）
$T_{1/2}$	消失半減期（elimination half-life）
TACC3	transforming acidic coiled-coil containing protein 3
TDI	時間依存的阻害（time-dependent inhibition）
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time to reach the maximum plasma concentration）
US	米国（United States）
V_{ss}	定常状態における分布容積（volume of distribution at steady state）
WBA	全身オートラジオグラフィー（whole-body autoradiography）

用語の定義

AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
CI	信頼区間
C_{max}	最高血漿中濃度
EC_{50}	50%効果濃度
IC_{50}	50%阻害（抑制）濃度
$I_{max,u}$	臨床試験 EDI1001 において，9 mg を 1 日 1 回投与した際の定常状態の平均血漿中非結合型最高濃度（5.1 ng/mL = 0.0115 μM）
K_d	解離定数
K_i	阻害定数
K_I	最大不活性化速度の 50%をもたらす不活性化剤濃度
k_{inact}	最大不活性化速度定数
QTc	心拍数で補正した QT 間隔
R	関与物質（阻害剤又は誘発剤）の存在下と非存在下での基質の AUC の比
$T_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間

2.4.1 非臨床試験計画概略

本項では，線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）チロシンキナーゼに作用する阻害剤（汎FGFR 阻害剤）である JNJ-42756493（以下，エルダフィチニブ）の非臨床試験における重要な評価について記載した。非臨床試験結果から，特定の FGFR 遺伝子異常を有する進行がん（尿路上皮癌を含む）患者に対して，エルダフィチニブは有用な経口抗腫瘍薬となることが期待できる（Babina 2017; Helsten 2016; Williams 2013）。

エルダフィチニブの非臨床開発プログラムは，尿路上皮癌を含む複数の適応症（進行がん），投与経路（経口）及び用法・用量（8 mg を 1 日 1 回で開始し，薬効を確認しながら 9 mg を 1 日 1 回まで漸増又は 4 mg 1 日 1 回まで減量）に合わせて策定され，医薬品規制調和国際会議（ICH）S9 ガイドライン「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」に従って実施した。エルダフィチニブは非臨床薬理，薬物動態及び毒性試験により包括的に評価された。非臨床安全性薬理及び反復投与毒性評価では，げっ歯類としてラットを，非げっ歯類としてイヌを選択した。ラット及びイヌは，FGFR 阻害による薬理学的及び毒性学的な影響を評価可能であることが確認されており，エルダフィチニブの代謝プロファイルがヒトと類似していることから，適切な動物種であると考えられた。

全ての試験は，最良の科学的原則に従い実施された。重要な安全性薬理及び毒性試験は，米国食品医薬品局（FDA）の医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する基準（GLP）規制（21 CFR Part 58）及び経済協力開発機構（OECD）加盟国における GLP 原則（指令2004/10/EC）を遵守して実施された。

2.4.1.1 薬理試験

<u>効力を裏付ける試験</u>

複数の *in vitro* 及び *in vivo* モデルでエルダフィチニブの薬理学的な特性を検討した。組換えキナーゼ及びヒトキナーゼ遺伝子を強制発現させたマウス Ba/F3 細胞株を用いた複数の試験において，*in vitro* での FGFR キナーゼに対する阻害活性，FGFR キナーゼファミリー内での選択性及びその他のキナーゼに対する選択性を評価した。FGFR 遺伝子異常を有する種々のがん種に由来する細胞株を用いて，細胞増殖及び FGFR シグナル伝達経路に対するエルダフィチニブの阻害作用を評価した。多様な組織に由来する複数のがん細胞株に対するエルダフィチニブの増殖抑制作用に基づき，抗腫瘍効果及び耐性に関連する遺伝子マーカーを同定した。尿路上皮癌又は他のがん種に認められる特定の FGFR 遺伝子異常を有するヒトがん細胞株又は患者腫瘍組織移植片（PDX）を皮下又は同所に移植した免疫不全マウス及びラットを用いて，エルダフィチニブの *in vivo* 抗腫瘍効果を評価した。また，FGFR の遺伝子異常情報が不明の PDX マウスモデル（肺，胃，乳及び肝細胞がん）に対するエルダフィチニブの抗腫瘍効果も評価した。胃がん細胞（SNU-16）又は FGFR3-TACC3 融合遺伝子を有する肺がん PDX を移植した担がんマウスを用いて，エルダフィチニブの薬力学及び薬物動態特性と抗腫瘍効果の関係を評価した。エルダフィチニブの非臨床薬理試験の概要は，薬理試験概要表【2.6.3.1】に示す。

<u>副次的薬理及び安全性薬理試験</u>

副次的薬理試験では，エルダフィチニブと 51 種の受容体，イオンチャネル及び神経伝達物質輸送体とのオフターゲット相互作用について評価した。一連の安全性薬理試験では，中枢神経

（CNS），心血管及び呼吸系に及ぼすエルダフィチニブの影響を評価した。Irwin 変法による CNS 機能評価は，Sprague-Dawley ラットを用いた 1 カ月間反復投与毒性試験に組み込んで実施した。*In vitro* 安全性薬理試験では，摘出モルモット右心房自発拍動標本，並びに hERG 及び hKvLQT1/minK 遺伝子をそれぞれ導入したヒト胎児腎 293（HEK293）細胞での急速活性化遅延整流カリウムチャネル（I_{Kr}）及び緩徐活性化遅延整流カリウムチャネル（I_{Ks}）の膜カリウム電流に及ぼすエルダフィチニブの影響を評価した。また，摘出ウサギ心室動脈灌流標本（ウェッジ標本）を用いて，心電図（ECG）に及ぼすエルダフィチニブの影響を評価した。*In vivo* 安全性薬理試験では，麻酔下モルモット及びイヌ（IV 投与），並びにテレメトリー非装着の覚醒イヌ（経口投与）を用いて，電気生理学パラメータを含む心血管系に及ぼすエルダフィチニブの影響を評価した。呼吸機能は，麻酔下及び覚醒イヌを用いた安全性薬理試験で評価した。副次的薬理試験及び安全性薬理試験の概要は，薬理試験概要表【2.6.3.1】に示す。

2.4.1.2 薬物動態試験

エルダフィチニブの吸収，分布，代謝及び排泄は主にラット及びイヌを用いて評価し，ヒトにおける薬物動態と比較した。エルダフィチニブの全身クリアランス，定常状態における分布容積及び絶対的バイオアベイラビリティは，マウス，ラット及びイヌに単回静脈内及び経口投与することにより評価した。また，毒性試験においてエルダフィチニブのトキシコキネティクスを評価した。エルダフィチニブの分布は，血漿タンパク結合及び組織分布試験により評価し，代謝及び排泄は，^{3}H 又は ^{14}C 標識したエルダフィチニブ（^{3}H 又は ^{14}C-エルダフィチニブ）を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 代謝試験並びにマスバランス試験により評価した。さらに，薬物相互作用の可能性は，チトクローム P450（CYP）代謝試験，CYP に対する誘導及び阻害試験，並びにトランスポーター試験により評価した。薬物動態試験の概要は【2.6.5.1】に示した。

2.4.1.3 毒性試験

エルダフィチニブの急性毒性は，雄ラット及び雌雄イヌを用いた忍容性試験の単回投与相で評価した。エルダフィチニブの反復投与毒性は，雌雄ラット及び雌雄イヌに 1 日 1 回最長 3 カ月間投与し，トキシコキネティクスを含めて評価した。ラット及びイヌを用いた 1 カ月間試験では 1 カ月間の回復期間を設け，毒性の回復性を検討した。間欠投与による毒性への影響を評価するため，連日投与群に加え，イヌを用いた 2 週間忍容性試験では隔日投与群，ラット及びイヌを用いた 1 カ月間反復経口投与毒性試験では週 2 回投与群，並びにラット及びイヌを用いた 3 カ月間反復経口投与毒性試験では 7 日間投与／7 日間休薬群を設定した。雄マウスを用いた探索的な忍容性試験では，エルダフィチニブを 1 日 2 回，2 週間投与した際の毒性も評価した。軟組織鉱質沈着の発生，回復性，食餌の影響及び関連バイオマーカーの変化について検討するため，雄ラットを用いた毒性発現機序に関する試験を実施した。エルダフィチニブの変異原性は，*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験 で評価した。妊娠雌ラットを用いて胚・胎児発生に関する毒性試験を実施した。エルダフィチニブの光毒性は，*in vitro* では Balb/c 3T3 細胞を用いて，*in vivo* では雌 Long Evans ラットを用いて評価した。製剤で確認された分解生成物の安全性を確認するため，ラットを用いた 1 カ月間反復投与試験を実施した。加えて，合成不純物及び分解生成物の変異原性について特性解析した。作業者の安全性を裏付けるため，マウスを用いた局所リンパ節試験でエルダフィチニブの局所適用時の皮膚感作性を，*in vitro* ウシ摘出角膜の混濁度及び透過性（BCOP）ア

ッセイで眼への刺激性を評価した。健常人への IV 投与の安全性を裏付けるため，*in vitro* 受精鶏卵漿尿膜試験（HET-CAM）で ^{13}C 標識エルダフィチニブの血管刺激性を評価した。

エルダフィチニブの毒性を検討するために実施した試験を毒性概要表に示す【2.6.7.1】。予定している臨床使用対象が進行がん患者であることを考慮して，ICH S9 ガイドラインに従い受胎能及び初期胚発生に関する試験，出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験及びがん原性試験は実施しなかったが，反復投与毒性試験の病理組織学的検査で雌雄生殖器への影響を評価した。ラットで催奇形性が認められたことから，第二の動物種を用いた胚・胎児発生毒性は実施しなかった。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

2.4.2.1.1 *In vitro* 薬理試験

エルダフィチニブは FGFR キナーゼに対する強力かつ選択的な阻害剤である（表 2.4.2-1）。エルダフィチニブは FGFR1～4 に 0.24～2.2 nmol/L の解離定数（K_d）で結合親和性を示し，キナーゼ活性を 1.2～5.7 nmol/L の 50%阻害濃度（IC_{50}）で阻害した。FGFR1～4 以外では rearranged during transfection（RET）タンパク質（K_d = 0.94 nmol/L）を除き，検討したキナーゼのいずれに対しても強力な結合親和性は認められなかった。近縁受容体チロシンキナーゼである血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）2 に対する K_d 値は 6.6 nmol/L，IC_{50} 値は 36.8 nmol/L であった。エルダフィチニブはマウス Ba/F3 細胞株に発現させた FGFR1，FGFR3 及び FGFR4 キナーゼを強力かつ選択的に阻害し，IC_{50} 値は 13.2～25 nmol/L であった。Ba/F3 細胞に発現させた他のチロシンキナーゼに対する IC_{50} 値は，いずれも上記よりも高く，VEGFR2 に対する IC_{50} 値は 1160 nmol/L であった【2.6.2.2.1.1】。

表 2.4.2-1 FGFR1～4 及び VEGFR2 に対するエルダフィチニブの作用

	IC_{50} (nM)	K_d (nM)[a]
FGFR1	1.2	0.24
FGFR2	2.5	2.2
FGFR3	3	1.1
FGFR4	5.7	1.4
VEGFR2	36.8	6.6
Ba/F3 mouse cell line expressing:[b]		
FGFR1	22.1	
FGFR3	13.2	
FGFR4	25	
VEGFR2	1160	

[a] Other kinases had lower binding affinities except RET which had a K_d value of 0.94 nM.
[b] Higher IC_{50} values for other tyrosine kinases tested in the BaF3 system.
FGFR = fibroblast growth factor receptor; IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration; K_d = dissociation constant
M = mol/L

エルダフィチニブは FGFR 遺伝子異常を有するがん細胞株の増殖を強力に抑制した（表 2.4.2-2）。エルダフィチニブは，FGFR3-TACC3 融合遺伝子を有する膀胱がん細胞（RT-112 及び RT-4），FGFR1 遺伝子増幅を有する肺がん細胞（NCI-H1581，DMS-114 及び A-427），FGFR2 遺伝子増幅を有する胃がん細胞（KATO III 及び SNU-16），FGFR4 遺伝子増幅を有する横紋筋肉腫細胞（A-204），FGFR3 Y377C 変異を有する多発性骨髄腫細胞（KMS-11）及び FGFR4 Y367C 変異を有する乳がん細胞（MDA-MB-453）の増殖を阻害した【2.6.2.2.1.2】。

表 2.4.2-2 FGFR 遺伝子異常を有するがん細胞株に対するエルダフィチニブの増殖阻害効果

Cell Line	IC_{50} (nM)
Bladder cancer cells with FGFR3-TACC3 fusion proteins	
RT-112	1.3
RT-4	5.1
Lung cancer cells with FGFR1 gene amplifications	
NCI-H1581	2.6
DMS-114	7.0
A-427	71.1
Gastric cancer cells with FGFR2 gene amplifications	
KATO III	0.1
SNU-16	0.4
Rhabdomyosarcoma cell with FGFR4 gene amplification	
A-204	4.5
Multiple myeloma cell with a FGFR3 Y377C mutation	
KMS-11	102.4
Breast cancer cell with FGFR4 Y367C mutation	
MDA-MB-453	129.2

FGFR = fibroblast growth factor receptor; IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration; M = mol/L
TACC3 = transforming acidic coiled-coil containing protein 3

エルダフィチニブは NCI-H1581 細胞の FGFR1，SNU-16 細胞の FGFR2，KMS-11 細胞の FGFR3 及び MDA-MB-453 細胞の FGFR4 に対して各受容体の自己リン酸化を強力に阻害した。エルダフィチニブは，線維芽細胞増殖因子受容体基質（FRS）2，ホスホリパーゼ Cγ（PLCγ）1 及び細胞外シグナル制御キナーゼ（ERK）1/2 を含む FGFR シグナル伝達下流分子のリン酸化も阻害した【2.6.2.2.1.2】。

ヒトがん細胞株大規模パネルを用いた検討から，エルダフィチニブは FGFR シグナルが活性化しているがん細胞の増殖を選択的に阻害することが確認された。検討した大部分の細胞株はエルダフィチニブに対する感受性を示さず（IC_{50} 値 >5 μmol/L），感受性を示した細胞株（IC_{50} 値 <1000 nmol/L）は少数であったが，これはエルダフィチニブの高い標的選択性，及び FGFR 阻害以外のオフターゲット作用が低いことを反映していると考えられる。FGFR 遺伝子異常を有するがエルダフィチニブに感受性を示さない細胞株の大半で，EGFR 及びカーステンラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ（KRAS）経路内に既知の発がん性遺伝子変異が共存していた。以上のことから，エルダフィチニブは，FGFR 遺伝子異常を有し，かつ，マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK）経路に異常を認めないがん細胞に対して選択的に作用すると考えられる【2.6.2.2.1.2】。

2.4.2.1.2　*In vivo* 薬理試験

FGFR 遺伝子異常を有する各種ヒトがん細胞株を移植した免疫不全マウス及びラットを用いた複数の試験において，エルダフィチニブの強力かつ用量依存的な抗腫瘍効果が認められた。FGFR3-TACC3 融合遺伝子を有する膀胱がん（RT-112）を皮下移植したマウスにエルダフィチニブを 25 mg/kg で 1 日 1 回経口投与したところ，腫瘍退縮が認められた。FGFR3 にゲートキーパー変異（V555M）を有する RT-112-VM（Patani 2016）では，エルダフィチニブの抗腫瘍効果が減弱したことから，エルダフィチニブの作用は FGFR 阻害に依存すること，及びエルダフィチニブに対する耐性を引き起こす潜在的メカニズムの 1 つが確認された【2.6.2.2.2.1】。

FGFR1 増幅を有する肺がん細胞（NCI-H1581）を皮下又は同所移植したラットにエルダフィチニブを 20 mg/kg で 1 日 1 回経口投与したところ，顕著な腫瘍増殖抑制が認められた

【2.6.2.2.2.2】。FGFR2 増幅を有する胃がん細胞（SNU-16）を皮下移植したマウスにエルダフィチニブを 12.5 mg/kg で 1 日 2 回若しくは 25 mg/kg で 1 日 1 又は 2 回投与したところ，腫瘍退縮が認められた。SNU-16 担がんラットにエルダフィチニブを 10 mg/kg で 1 日 2 回又は 20 mg/kg で 1 日 1 回投与した場合も腫瘍退縮が認められた【2.6.2.2.2.3】。

肺，胃，肝細胞及び乳がん PDX を皮下移植したマウスモデルでエルダフィチニブの抗腫瘍効果が認められた。FGFR 融合遺伝子を有する肺がん PDX モデルでは，エルダフィチニブに対する感受性と融合遺伝子の発現量との間に正の相関が認められた。検討した 7 種の肺がん PDX モデルのうち，FGFR 融合遺伝子の発現量が最も高い PDX では腫瘍退縮，発現量が中程度の 2 種の PDX では増殖抑制，発現量が最も低い 4 種の PDX モデルでは効果が認められなかった。FGFR 遺伝子異常を有する PDX モデルの一部ではエルダフィチニブの効果が認められなかったが，当該 PDX では phosphatase and tensin homolog（PTEN）／phosphoinositide-3-kinase（PI3K）経路活性化に関連する変異が多いことが確認された。FGFR 異常と PTEN/PI3K 変異の両者を有する腫瘍を移植したマウスにエルダフィチニブと PI3K 阻害剤（BKM120）を併用投与したところ，それぞれの単独投与と比べて有意に高い腫瘍増殖抑制が認められた【2.6.2.2.2.2】。

肝細胞がん PDX モデルでは，エルダフィチニブの抗腫瘍効果と FGFR4 リガンド（FGF19）の発現量との間に正の相関が認められた。また，cellular mesenchymal-epithelial transition（cMet）及び肝細胞増殖因子（HGF）の発現量が高い PDX では，エルダフィチニブの抗腫瘍効果は限定的であったが，エルダフィチニブと cMet 阻害薬を併用投与することで，それぞれの単独投与時と比べて腫瘍増殖抑制作用の大幅な増強が認められた【2.6.2.2.2.4】。

FGFR2 遺伝子増幅を有する胃がん細胞（SNU-16）を皮下移植したマウスを用いて，エルダフィチニブの薬物動態，薬力学及び抗腫瘍効果の関係を評価した。エルダフィチニブを 10 又は 30 mg/kg で投与したところ，用量依存的な血漿中濃度上昇，抗腫瘍効果の増強及び腫瘍内の FGFR 阻害（自己リン酸化の抑制）の延長が認められた【2.6.2.2.2.3】。FGFR3-TACC3 融合遺伝子を有する肺がん PDX を皮下移植したマウスに，エルダフィチニブを 12.5 mg/kg で投与したところ，腫瘍退縮及び FGFR シグナル伝達下流の ERK1/2 リン酸化の抑制が認められた【2.6.2.2.2.2】。

2.4.2.2 副次的薬理試験

放射性リガンド結合アッセイで，エルダフィチニブ（1 μmol/L）は，セロトニン受容体 1B（5-HT_{1B}，55%阻害）を除く全ての受容体-リガンド相互作用に対して有意な阻害作用を示さなかった【2.6.2.3】。エルダフィチニブは FGFR1～4 のキナーゼ活性を 1.2～5.7 nmol/L の IC_{50} 値で阻害することから，セロトニン受容体との相互作用が生じる可能性のある濃度は標的阻害に必要な濃度よりも充分に高い。当該アッセイでの 1 μmol/L（447 ng/mL）は，臨床最大用量（9 mg を 1 日 1 回）でのエルダフィチニブ（非結合型）の血漿中最高濃度（C_{max}）の 5.12 ng/mL（0.0115 μmol/L）よりも 87 倍高い【2.7.2.3.10.1】。

2.4.2.3 安全性薬理試験

2.4.2.3.1 中枢神経系

ラット 1 カ月間反復投与毒性試験で，Irwin 変法により CNS に及ぼすエルダフィチニブ（単回投与）の影響を評価した。投与後 2 時間（C_{max} 付近）における wire maneuver での障害は，

8 mg/kg 以上で発現割合がわずかに高く，32 mg/kg では最長で投与後 24 時間持続した。投与後 24 時間における筋緊張低下が 16 mg/kg 以上で認められた【2.6.2.4.1】。8 mg/kg 単回投与後の非結合型 C_{max} 値（0.871 ng/mL）は，臨床用量（4 mg 1 日 1 回～9 mg 1 日 1 回）でのヒト曝露量【2.7.2.3.10.1】よりも低い。また，16 mg/kg のエルダフィチニブを 1 日 1 回反復投与した最終週に，数例のラットで筋緊張低下及び麻痺の一般状態所見が認められた。ラット 1 カ月間試験終了時の 16 mg/kg の非結合型 C_{max}（7.4 ng/mL）はヒト曝露量と同程度であった。一方で，エルダフィチニブの臨床試験では CNS に及ぼす臨床的に重大な影響は認められていない【2.7.4.2】。

2.4.2.3.2 心血管及び呼吸系

摘出モルモット右心房標本を用いた *in vitro* 試験で，エルダフィチニブはイオンチャネル遮断特性を有する可能性が示唆された【2.6.2.4.2】。これに関連して，細胞を用いた *in vitro* 試験でエルダフィチニブは，I_{Kr} 及び I_{Ks} 電流を阻害し，IC_{50} はそれぞれ 0.41 µmol/L（183 ng/mL，非結合型換算）及び 25.3 µmol/L（11297 ng/mL，非結合型換算）であった【2.6.2.4.3 及び 2.6.2.4.4】。ウサギ心室ウェッジ標本を用いたアッセイでも，心臓カリウムチャネルの阻害が確認され，0.1 µmol/L（44.7 ng/mL，非結合型換算）以上で催不整脈作用のリスクが示唆された【2.6.2.4.5】。

麻酔下モルモット【2.6.2.4.6】及びイヌ【2.6.2.4.7】にエルダフィチニブを静脈内投与したところ，それぞれ 1.25 mg/kg（総 C_{max} 771 ng/mL，非結合型 C_{max} 81.7 ng/mL）及び 0.32 mg/kg（総 C_{max} 432 ng/mL，非結合型 C_{max} 59.2 ng/mL）まで心血管系パラメータに意義のある変化は認められなかった。両動物種ともに曝露量の増加に伴い QTc 間隔の延長が認められ，ECG の異常所見が増加した。当該データに基づき，覚醒イヌに経口投与した追加の心血管安全性薬理試験（GLP）を実施したところ，2.5 mg/kg（総 C_{max} 90.2 ng/mL，非結合型 C_{max} 12.4 ng/mL）までいずれのパラメータに対しても意義のある影響は認められなかった。検討した最高用量の 5 mg/kg では，1 例に心拍数の低下及び QT 間隔の延長が認められた（当該イヌの総 C_{max} は 228 ng/mL，非結合型 C_{max} は 31.2 ng/mL）。当該イヌには，徐脈と関連した心室補充調律，及び心拍数が低～正常のときの 1 度きりの発現のため良性と判断された固有心室調律が認められた【2.6.2.4.8】。当該心血管系試験の無影響量（2.5 mg/kg）での曝露量は，臨床最大用量（9 mg 1 日 1 回投与）の非結合型 C_{max} よりも 2.4（外国人）～2.5 倍（日本人）高い（表 2.4.2-3）。

表 2.4.2-3 エルダフィチニブの非臨床安全性薬理試験及び臨床試験の曝露量比

Study	*In Vitro* hERG	*In Vitro* Rabbit Wedge	Anesthetized Guinea Pig	Anesthetized Dog	Consious Dog
Concentration or Dose	IC_{50} 0.41 μM	LOEL 0.1 μM	NOEL 1.25 mg/kg IV	NOEL 0.32 mg/kg IV	NOEL 2.5 mg/kg PO
Total Drug Concentration	-	-	771 ng/mL	432 ng/mL	90.2
Free Drug Equivalent [a,b]	183 ng/mL	44.7 ng/mL	81.7 ng/mL	59.2 ng/mL	12.4
Exposure Ratio (non-Japanese)[c]	36	9	16	12	2.4
Exposure Ratio (Japanese)[d]	38	9	17	12	2.5

[a] Molecular weight for erdafitinib is 446.56 Dalton
[b] Mean unbound fraction of erdafitinib is 10.6% and 13.7% in guinea pig and dog plasma, respectively
[c] Exposure ratio = Free drug equivalent divided by clinical unbound C_{max} (5.12 ng/mL) at 9 mg q.d in non-Japanese subjects. (2.7.2.3.10.1).
[d] Exposure ratio = Free drug equivalent divided by clinical unbound C_{max} (4.87 ng/mL) which were calculated by converting the mean C_{max} normalized to 8 mg for all doses in GAC1001 (Japanese) study to 9 mg (2.7.2.3.10.1).
hERG = human ether-a-go-go-related gene; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; IV = intravenous;
LOEL = lowest observed effect level; M = mol/L; NOEL = no observed effect level; PO = per os, oral

雌雄イヌを用いた 1 及び 3 カ月間反復投与毒性試験において，心拍数及び ECG の各パラメータに意義のある影響は認められなかった。3 カ月間の投与期間終了時，0.75 mg/kg 群の雄 1 例に上室期外収縮が認められたが，エルダフィチニブに関連した変化ではないと考えられた。当該試験の曝露量（Day 90 での平均総 C_{max}）は，0.75 mg/kg の 1 日 1 回投与で 38.9（雄）及び 26.1 ng/mL（雌），1.5 mg/kg の間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）で 113（雄）及び 98.1 ng/mL（雌）であった【2.6.6.3.3.3】。

ヒトにおける QTc 延長のリスクを明らかにするため，臨床試験（EDI1001 試験，用量範囲：0.5～12 mg）データについて詳細な解析を実施した。12 誘導 ECG，手動判読 ECG 及びホルター ECG を用いて，3 つの曝露量-反応解析を実施したところ，エルダフィチニブの血漿中濃度と QTc の変化に有意な相関は認められなかった。いずれの曝露濃度-反応分析においても，臨床最大用量（9 mg 1 日 1 回）の定常状態における C_{max} 付近での QTcF 変化量推定値の両側 90%信頼区間（CI）の上限は 2.5 ms 以下であり，許容閾値 20 ms を大きく下回った。以上のことから，エルダフィチニブは QTc 延長に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられる【2.7.2.2.4】。

麻酔下イヌにエルダフィチニブを最大累積用量 19.7 mg/kg［最大の総 C_{max} は 14000 ng/mL（非結合型 C_{max} は 1918 ng/mL）］で静脈内投与，又は覚醒イヌに最大 5 mg/kg で経口投与［総 C_{max} は 265 ng/mL（非結合型 C_{max} は 36.3 ng/mL）］したところ，呼吸系に変化は認められなかった。覚醒イヌを用いた GLP 試験における 5 mg/kg での血漿中曝露量は，臨床最大用量（9 mg 1 日 1 回投与）の非結合型 C_{max} よりも 7.1（外国人）～7.5 倍（日本人）高い。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 吸収

マウス，ラット及びイヌにエルダフィチニブを単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態を評価した【2.6.4.3】。静脈内投与したときの定常状態における分布容積（V_{ss}）は 2.3～11 L/kg であり，総体液量を上回った。全身血漿クリアランス（CL_p）はマウス，ラット及びイヌでそれぞれ 4.7，4.0～5.6 及び 2.0～2.2 L/h/kg であり，ラット及びイヌでは肝血流量を上回り，マウスでは肝血流量と同程度であった。経口投与したときの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は、マウスでは 1 時間以内であり，ラット及びイヌではそれぞれ 3.3 及び 3.0～5.5 時間であった。消失半減期（$T_{1/2}$）はマウス及びラットでは 1.1～4.0 時間，イヌでは 3.3～10 時間であった。経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティはマウス及びラットでそれぞれ 12 及び 1.8%であったが，イヌでは 100%超であった。

マウスを用いた 2 週間反復投与毒性試験（非 GLP），並びにラット及びイヌを用いた最長 3 カ月間の反復投与毒性試験（GLP）においてトキシコキネティクス（表 2.4.3-1）を評価した【2.6.4.3】。なお，ヒトの血漿中には薬物関連物質の総曝露量の 10%を超える代謝物は認められなかったことから，毒性試験において血漿中代謝物は測定しなかった。

エルダフィチニブの曝露量［最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）］は，投与レジメンに関わらず，用量増加に伴い増加し，概して累積が認められた。ラットを用いた 1 及び 3 カ月間反復投与毒性試験，並びにイヌを用いた 1 及び 3 カ月間反復投与毒性試験では顕著な性差は認められなかった。

妊娠ラットにおいても，エルダフィチニブの曝露量は用量増加に伴い増加した。妊娠ラットにおける曝露量は，非妊娠ラットと同程度であった。胎児における曝露量は母動物と比較して低かった。

表 2.4.3-1 マウス，ラット及びイヌを用いた毒性試験，並びにヒトにおける
エルダフィチニブの曝露量

Dose (mg/kg)	Study Day	C_{max}[a] (ng/mL) M	F	AUC[b] (ng·h/mL) M	F
Mouse 2-Week Toxicity Study (Mod4.2.3.2.1/TOX9565; n =3/sampling time point)					
12.5 (b.i.d.)[c]	0	83.9 / 410	-	1369	-
	13	320 / 518	-	2216	-
25 (b.i.d.)[c]	0	283 / 1720	-	5015	-
	13	658 / 2133	-	6817	-
50 (b.i.d.)[c]	0	1947 / 3787	-	13849	-
	13	3907 / 2403	-	18196	-
100 (q.d.)	0	5280 / -	-	15075	-
	13	6433 / -	-	22005	-
Rat 1-Month Toxicity Study (Mod4.2.3.2.4/TOX10080; n =3 unless noted [n])					
4 (q.d.)	0	2.65	3.11	12.6[2*]	13.0
	28	3.70	6.29	16.9	18.7
8 (q.d.)	0	12.1	10.1	51.4	45.3
	28	33.1	46.5	113	128
16 (q.d.)	0	30.3	36.4	182[1*]	185[2*]
	28	103	201	573[2*]	632
32 (twice weekly)[d]	0	257	455	1459[2*]	1996
	28	254	608	1639	2489
Rat 3-Month Toxicity Study (Mod4.2.3.2.5/TOX10846; n =3 unless noted [n])					
4 (q.d.)	6	2.64	6.43	10.1[1*]	29.6[2*]
	90	6.98	13.4	26.3[2*]	45.2
8 (q.d.)	6	6.40	31.9	29.6[1*]	94.3[2*]
	90	26.2[2*]	59.7	99.8[2*]	231[2*]
16 (7 days on/7 days off)[e]	6	28.0	257	105[1*]	936
	90	88.5	462	327[2*]	1780
32 (7 days on/7 days off)[e]	6	524	886	5580	4170
	90	360	929	1910	10000
Dog 1-Month Toxicity Study (Mod4.2.3.2.8/TOX10083; n =3 unless noted [n])					
0.25 (q.d.)	0	2.15	0.444	13.6[2*]	NC*
	26	1.88	0.788	9.66[2*]	NC*
0.5 (q.d.)	0	4.63	1.27	35.8[2*]	5.32[2*]
	26	7.05	4.68	49.2	17.1[2*]
1 (q.d.)	0	17.3	9.38	102	36.3
	26	39.8	38.5	305	251
2 (twice weekly)[d]	0	53.9	99.2	377	782
	28	60.4	102	429	823
Dog 3-Month Toxicity Study (Mod4.2.3.2.9/TOX10849; n = 4)					
0.5 (q.d.)	6	18.5	8.45	108	40.2
	90	21.6	15.9	172	92.0
0.75 (q.d.)	6	27.2	20.7	218	146
	90	38.9	26.1	394	213
1.5 (7 days on/7 days off)[e]	6	117	71.0	1130	682
	90	113	98.1	1300	969
Human Exposure (EDI1001; 5 and 6 subjects for 4 and 9 mg q.d., respectively)					
4 mg q.d. (Part 1)	Day 21	675		13516	
9 mg q.d. (Part 2)	Day 21	2018		39587	

Note: Exposures after repeated dosing can be considered to be steady-state exposures.
* Not calculated for animals with AUC values calculated with more than 25% extrapolation or insufficient plasma concentrations.
[a] C_{max} 1st dose/2nd dose for b.i.d. dose regimen.
[b] AUC_{inf} for a single dose (Day 0) and $AUC_{0\text{-}24h}$ for repeated doses.
[c] There was a 6-h interval between doses in the b.i.d. dosing regimen. AUC could not be calculated adequately and is most likely somewhat overestimated.
[d] Dosed every Tuesday and Friday with Day 28 being a dosing day.
[e] Day 6 and Day 90 are at the end of a 7-day dosing period for the intermittently dosed groups.

- = not applicable; AUC = area under the plasma concentration versus time curve; AUC_{inf} = AUC from time 0 to infinity; $AUC_{t1\text{-}t2}$ = AUC between two defined sampling points; b.i.d. = bis in die, twice daily; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F = female; M = male; n = number of animals; NC = not calculated; q.d. = quaque die, once daily

2.4.3.2 分布

Sprague-Dawley ラット及び有色 Lister-Hooded ラットにエルダフィチニブ又は ^{14}C-エルダフィチニブをそれぞれ 10 及び 4 mg/kg の用量で単回経口投与し，エルダフィチニブ又は ^{14}C-エルダフィチニブ由来放射能の組織分布を評価した【2.6.4.4.1】。Sprague-Dawley ラットを用いた試験では，エルダフィチニブを投与し，組織内及び血漿中エルダフィチニブ濃度は液体クロマトグラフィーータンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて定量した。エルダフィチニブの組織内／血漿中 AUC 比は肺（133）及び肝臓（114）で最も高く，次いで腎臓（30）で高かった。脳内エルダフィチニブ濃度は，投与後 24 時間までの全ての試料採取時点で定量下限（20 ng/g）未満であった。有色 Lister-Hooded ラットを用いた試験では，^{14}C-エルダフィチニブを投与し，放射能の分布は全身オートラジオグラフィー（WBA）を用いて定量した。放射能は多くの組織で，投与後 0.5～1 時間で最高濃度に達し，投与後 72 時間までに定量下限（0.01 μg eq/g）付近又は未満となった。放射能の組織内／血液中 AUC 比は，腎髄質外層，盲腸壁，肝臓，ぶどう膜及び小腸壁で 30 を超え，膀胱壁で 6.4，皮膚で 1.9，水晶体で 1.1 であった。白色皮膚と有色皮膚で組織内／血液中 AUC 比は同程度であったことから，エルダフィチニブ関連物質はメラニンに結合しないことが示唆された。

非臨床試験に用いた動物（マウス，ラット及びイヌ）及びヒトの血漿を用いて，^{3}H-エルダフィチニブの血漿タンパク結合率を評価した【2.6.4.4.2】。評価濃度は，動物では 2 濃度（15 及び 750 ng/mL：それぞれ 0.034 及び 1.68 μmol/L）とし，ヒトでは 5 濃度（15～1500 ng/mL：0.034～3.36 μmol/L）とした。動物における血漿タンパク結合率は濃度に依存せず，マウスで 88.7～94.1%（非結合型分率：5.9～11.3%），ラットで 92.8～97.8%（非結合型分率：2.2～7.2%），イヌで 86.3%（非結合型分率：13.7%）であった。ヒトにおける血漿タンパク結合率は 150 ng/mL（0.336 μmol/L）まで濃度に依存せず 99.44～99.45%（非結合型分率：0.55～0.56%）であったが，750 及び 1500 ng/mL（それぞれ 1.68 及び 3.36 μmol/L）では濃度の上昇とともに血漿タンパク結合率は低下し，それぞれ 99.38 及び 99.26%（非結合型分率：それぞれ 0.62 及び 0.74%）であった。ヒト血漿タンパク質を用いた結合試験において，エルダフィチニブはヒト血清アルブミン（HSA，HSA 濃度を 6.0%としたときの結合率：83.9%）と比較して，α_1-酸性糖タンパク質（AGP，AGP 濃度を 0.2%としたときの結合率：99.5%）と顕著に結合した。動物及びヒトの血液中におけるエルダフィチニブの分布を検討したとき，動物ではヒトと比較して血漿に分布する割合が高かった。この結果は，動物の血漿タンパク結合率がヒトと比較して低いという結果と一致するものであった。

2.4.3.3 代謝

2.4.3.3.1 *In vitro* 代謝

動物（マウス，ラット及びイヌ）及びヒトの肝細胞画分及び肝細胞を用いて，^{3}H-エルダフィチニブ（0.3 及び 3 μmol/L）の *in vitro* 代謝を評価した【2.6.4.5.2.1】。^{3}H-エルダフィチニブ（0.3 μmol/L）と動物及びヒトの肝ホモジネートを 12,000×g で遠心分離したときの上清（S9）及び肝ミクロソームとインキュベーション（動物及びヒトでそれぞれ 30 及び 120 分間）したときの代謝率はマウス及びラットで高く，イヌ及びヒトで低かった。^{3}H-エルダフィチニブ（0.3 μmol/L）をラット，イヌ及びヒトの肝細胞とインキュベーション（動物及びヒトでそれぞ

れ 30 及び 120 分間）したときの代謝率はそれぞれ 100，50.5 及び 25.9%であった。小腸ミクロソームと 60 分間インキュベーションしたときの ^{3}H-エルダフィチニブ（0.03 μmol/L）の代謝は，イヌではほとんど認められず，ヒトではわずかであり，ラットでは顕著であった。ヒトの肝細胞画分では代謝物（M）8（*N*-脱アルキル化体）が最も多く，M4 及び M7 はわずかであった。その後の検討の結果，M4 及び M7 は，試料処理溶媒として使用したジメチルスルホキシド（DMSO）中に含まれるホルムアルデヒドと M6 が反応して生成することが示された。なお，試料処理溶媒を DMSO からメタノール／酢酸に変更すると，M4 及び M7 は認められなかった。ヒトの肝細胞では M2［M6（*O*-脱メチル化体）のグルクロン酸抱合体］，M4，M6，M7 及び M8 が認められた。また M6／M8 比は，ヒトの肝ミクロソームと比較してヒトの肝細胞の方が高かった。

2.4.3.3.2 *In vivo* 代謝

2.4.3.3.2.1 生体試料中の代謝物の構造及び存在量

In vivo 代謝物プロファイルの検討は，無処置及び胆管カニューレ処置雄ラット，雄イヌ，並びにヒトの生体試料を用いて実施した【2.6.4.5.1.1】。

最初の試験では，ラットに 4 及び 60 mg/kg，並びにイヌに 0.25 及び 1 mg/kg の用量で ^{3}H-エルダフィチニブを単回経口投与したときの血漿，尿及び糞試料を用いて代謝物プロファイルを評価した。その結果，用量間で代謝物プロファイルに顕著な差は認められなかった。

次の試験では，無処置及び胆管カニューレ処置ラットに 4 mg/kg の用量で ^{14}C-エルダフィチニブを単回経口投与したときの尿及び糞試料を用いて代謝物プロファイルを定量的に評価した。

さらに，ヒトマスバランス試験（EDI1005 試験）において健康男性成人 8 例［CYP2D6 の extensive metabolizer（EM）及び poor metabolizer（PM）がそれぞれ 5 例及び 3 例］に ^{14}C-エルダフィチニブを 12 mg の用量で単回経口投与したときの血漿，尿及び糞試料を用いて代謝物プロファイルを定量的に評価した。なお，ヒト遺伝子組換え CYP（rCYP）発現系を用いた予備的な検討において，エルダフィチニブの代謝に CYP2D6 の関与が示唆されたことから【2.6.4.5.2.2】，ヒトマスバランス試験では CYP2D6 の EM 及び PM の被験者を含めた。

<u>血漿</u>

^{3}H-エルダフィチニブを投与したラット及びイヌのマスバランス試験では，血漿試料からの放射能の回収率が十分ではなかったため，測定試料中の放射能濃度は低かった。そのため，ラジオクロマトグラムのピーク面積から正確な血漿中代謝物濃度を求めることができず，代謝物プロファイルの定量性は十分ではなかった。しかしながら，血漿中における主要な薬物関連物質は，ラットでは未変化体及び M2 であり，イヌでは未変化体，M2 及び M11 であった。また，血漿中の微量代謝物として，一酸化体のグルクロン酸抱合体（M3），一酸化体（M5），M6 及び M8 が両動物種で認められ，M1 及び一酸化四脱水素 *O*-脱メチル化体（M9）がラットのみで認められた。なお，両動物種の血漿において認められた微量薬物関連物質である M4 及び M7（いずれも七員環構造を有する）は，以下の理由から代謝物ではないと考えられた。試料処理溶媒として使用した DMSO からはフリーラジカルメカニズムによりホルムアルデヒドが生成することが知られている。検討の結果，M6 が DMSO 中に含まれるホルムアルデヒドと反応し，M6 の水酸基のオルト位又はパラ位にメチレン基が導入されることにより，それぞれ M4 及び M7 が生成するこ

とが示された。したがって，投与量に対する M6 の割合は M6，M4 及び M7 の総量に等しいと考えられた。その後に実施した代謝物プロファイルの検討（胆管カニューレ処置ラットを用いた試験及びヒトのマスバランス試験）では，試料処理溶媒を DMSO からメタノール／酢酸に変更したため，M4 及び M7 は認められなかった。

ヒト血漿中の主要な薬物関連物質は未変化体であった。^{14}C-エルダフィチニブを投与したヒトマスバランス試験において，T_{max}（2 時間）の時点で採取した血漿を用いて代謝物プロファイルを検討したとき，エルダフィチニブがヒト血漿中における唯一の放射能成分であった。また，LC-MS/MS 法によって測定した血漿中のエルダフィチニブ濃度は，全採血期間（0.5～312 時間）で放射能濃度と同程度であった。これらのことから，T_{max} 以外の時点では血漿試料の代謝物プロファイルは評価しなかった。なお，第 I 相試験（EDI1001 試験）でエルダフィチニブを 9 mg の用量で 1 日 1 回経口投与したときに採取した血漿試料を用いて代謝物プロファイルを検討したときも同様に，血漿中の主要な薬物関連物質は未変化体であった。

尿

^{3}H-エルダフィチニブを投与したラット及びイヌのマスバランス試験では，いずれも尿中には M2（いずれも投与放射能の 1.5%未満）が回収され，イヌでは微量の未変化体も回収された。

^{14}C-エルダフィチニブを投与したヒトマスバランス試験において，最長で投与後 384 時間まで回収された尿中には，未変化体，M6，M8 及び M28 が確認され，それぞれ投与放射能の 9.84～15.6，1.93～2.3，1.07～1.17 及び 1.25～1.32%であった。

糞及び胆汁

ラット及びイヌを用いた ^{3}H-エルダフィチニブのマスバランス試験では，血漿と同様に，糞試料からの放射能の回収率も十分でなかったことから，糞中代謝物プロファイルの定量性は十分ではなかった。しかしながら，考察のための参考値として投与量に対する排泄率を以下に示す。ラットでは，4 mg/kg の用量で単回経口投与したとき，投与後 0～24 時間の糞中における放射能の大部分は M6［M6，M4 及び M7（それぞれ投与量の 9.55，6.64 及び 5.01%）の総和］であり，残りの放射能は未変化体及び M5（それぞれ投与放射能の 4.56 及び 1.68%）であった。イヌでは，0.25 mg/kg の用量で単回経口投与したとき，投与後 24～48 時間の糞中に M4，M7 及び未変化体が認められ，それぞれ投与放射能の 7.46，2.50 及び 5.37%であった。本試験では試料処理溶媒として DMSO を用いたため，糞中に排泄された M6 が M4 及び M7 に変換されたと考えられた。

ラットを用いた最初の代謝物プロファイル検討において，代謝物は主に糞中に排泄されることが示されたことから，^{14}C-エルダフィチニブを 4 mg/kg の用量で単回経口投与したときの胆管カニューレ処置ラットにおける胆汁及び糞中，並びに無処置ラットにおける糞中の代謝物プロファイルを検討した。投与後 48 時間まで採取した胆汁中には計 14 種類の代謝物が認められ，ほとんどがグルクロン酸抱合体であった。主要なグルクロン酸抱合体は M2，M13 及び M15 であり，それぞれ投与放射能の 14.18，4.08 及び 9.24%であった。胆管カニューレ処置ラットの胆汁中に認められたグルクロン酸抱合体（M2，M13 及び M15）を β-グルクロニダーゼで加水分解することにより，M2，M13 及び M15 のアグリコンはそれぞれ M6，M6 の *O*-脱メチル化体（M20）及び M6 のフェニル環への一酸素付加体（M26）であることが示された。また，M15 と同時に溶出し

た胆汁中の微量なグルクロン酸抱合体（M14）は加水分解により M1 となった。胆管カニューレ処置ラットの糞中に M6，M20 及びエルダフィチニブが確認されたことから（それぞれ投与放射能の 16.3，1.94 及び 21.5%），腸管分泌される及び／又は ^{14}C-エルダフィチニブの一部は吸収されずにそのまま糞中へ排泄されることが示唆された。

^{14}C-エルダフィチニブを投与したヒトマスバランス試験において，最長で投与後 384 時間まで回収された糞試料を用いて代謝物プロファイルを検討したところ，CYP2D6 の EM 及び PM で代謝物の種類及び量に顕著な差は認められなかった。なお，その後に実施したエルダフィチニブの代謝に関与する CYP 分子種を同定するための試験において，エルダフィチニブの代謝における CYP2D6 の関与は限定的であることが確認された【2.6.4.5.2.2】。ヒト糞中における M6 は投与放射能の 23.8～24.3%であり，M8，M11 及び M27 はいずれも微量（投与放射能の 4%以下）であった。なお，本試験では試料処理溶媒としてメタノール／酢酸を用いたため，M4 及び M7 は認められなかった。また，代謝物に加え，未変化体（投与放射能の 14.1～22.6%）が糞中から回収された。さらに，全ての採取時点（最長 384 時間まで）で未変化体が回収されたことから，未変化体の糞中への排泄は緩徐であることが示唆された。

2.4.3.3.2.2 推定代謝経路

動物（ラット及びイヌ）及びヒトにおけるエルダフィチニブの代謝経路を検討した【2.6.4.5.1.3】。動物におけるエルダフィチニブ及びその代謝物の主排泄経路は糞中であった。マスバランス試験において，ラット及びイヌの尿中から回収された放射能の割合（投与放射能の 2.32～6.30%）は，ヒト（投与放射能の 18.7%）と比較して低かった。

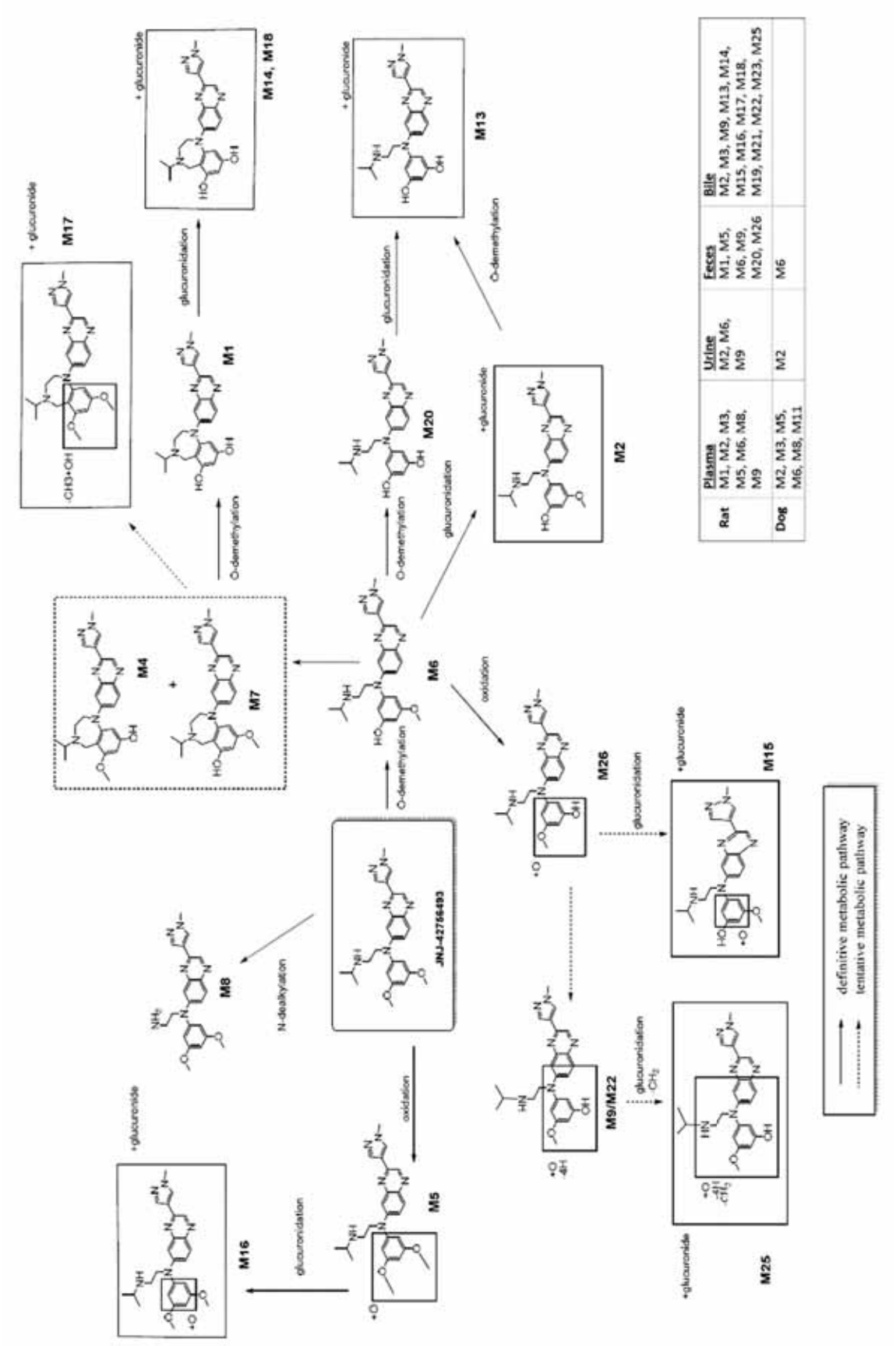
ラット及びイヌに ^{3}H-エルダフィチニブを投与した最初の試験で得られた糞中の代謝物プロファイルの定量性は十分でなかったため，^{14}C-エルダフィチニブを投与した無処置ラットの試験成績をヒト代謝物プロファイルとの定量的な比較に使用した。また，必要に応じて，これら 3 つの試験成績を定性的な比較に使用した。単回経口投与したときに代謝されたエルダフィチニブの割合は，ヒトと比較してラットで顕著であった。ヒトでは糞及び尿中（最長で投与後 384 時間）から回収された未変化体は投与放射能の 30%程度であった。一方，ラットでは糞中（投与後 24 時間）から回収された未変化体は投与放射能の 8.85%であり，尿中（投与後 24 時間）には未変化体は認められなかった。

動物及びヒトで同定された代謝物を表 2.4.3-2 に示す。動物及びヒトにおける *in vivo* での推定代謝経路をそれぞれ図 2.4.3-1 及び図 2.4.3-2 に示す。

表 2.4.3-2 ラット，イヌ及びヒトにエルダフィチニブを経口投与したときに同定された代謝物

Species (Study No.)	Plasma	Urine	Feces	Bile
Rat (Mod4.2.2.4.1/FK10110, Mod4.2.2.4.2/FK11144)	M1, M2, M3, M5, M6, M8, M9	M2, M6, M9	M1, M5, M6, M9, M20, M26	M2, M3, M9, M13, M14, M15, M16, M17, M18, M19, M20, M21, M22, M23, M25
Dog (Mod4.2.2.4.1/FK10110)	M2, M3, M5, M6, M8, M11	M2	M6[a]	NA
Human (Mod4.2.2.4.3/FK12055)	-	M6, M8, M28	M5, M6, M8, M11, M27	NA

[a] presented as artifacts M4 and M7 formed from M6 during sample preparation
- = not detected; NA = not applicable



	Plasma	Urine	Feces	Bile
Rat	M1, M2, M3, M5, M6, M8, M9	M2, M6, M9	M1, M5, M6, M9, M20, M26	M2, M3, M9, M13, M14, M15, M16, M17, M18, M19, M21, M22, M23, M25
Dog	M2, M3, M5, M6, M8, M11	M2	M6	

図 2.4.3-1 ラット及びイヌにおけるエルダフィチニブの *in vivo* 代謝経路

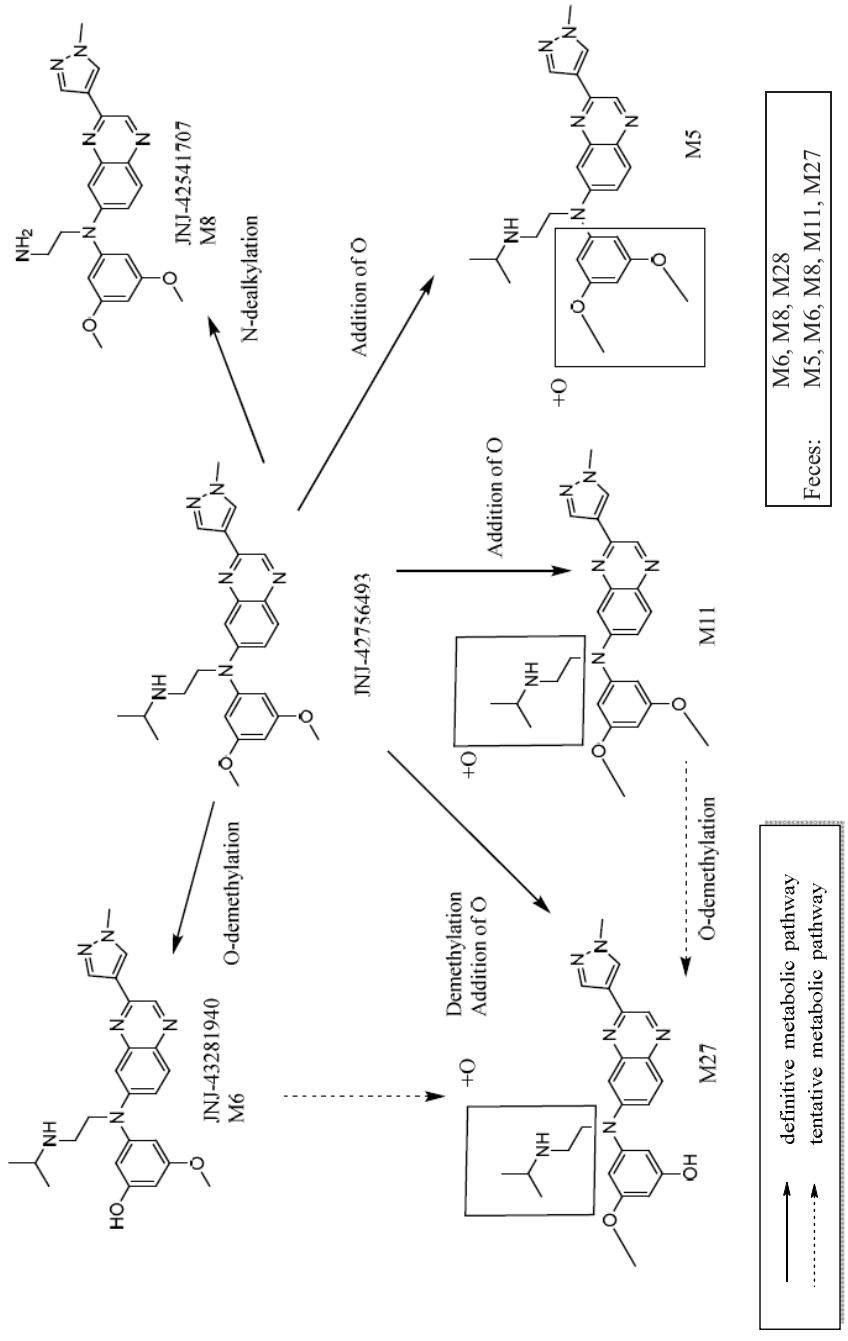


図 2.4.3-2 ヒトにおけるエルダフィチニブの *in vivo* 代謝経路

ラット，イヌ及びヒトにおける共通の代謝物は M5，M6 及び M8 であった。ラット特異的代謝物は，主として M6 から生成した M20 及び M26，並びにこれらの更なる代謝により生成したものであった。ラット胆汁中代謝物プロファイルの検討から，グルクロン酸抱合が重要な代謝経路であることが示された。なお，これらのグルクロン酸抱合体のほとんどは胆汁中のみに認められた。また，無処置ラットの糞中で認められた M5，M6，M20 及び M26 は，胆汁中に確認されたグルクロン酸抱合体のアグリコンであった。M6 は，ラット及びイヌだけではなく，ヒトでも主要な代謝物であった。ヒト特異的代謝物は糞又は尿中に認められた M27 及び M28 であり，投与放射能の 2%未満の微量代謝物であった。全体として，動物とヒトの代謝プロファイルは類似していると考えられた。

2.4.3.4 排泄

ラット，イヌ及びヒトにおける排泄を評価するために実施した試験結果の概要を表 2.4.3-3 に示す。

表 2.4.3-3 ラット，イヌ及びヒトに ^{3}H-エルダフィチニブ又は ^{14}C-エルダフィチニブを経口投与したときの放射能の回収率

Species (Study)	Dose (mg/kg)	Collection Interval (h)	N	Urine (%)	Feces (%)	Bile (%)	Total (%)
Rat[b] (Mod4.2.2.4.1/FK10110)	4	0-72	3 M	2.32	88.7	-	91.0
	60	0-72	3 M	2.73	87.6	-	90.4
Dog[b] (Mod4.2.2.4.1/FK10110)	0.25	0-72	2 M	5.44	75.8	-	81.2
	1	0-72	2 M	6.30	75.2	-	81.5
Rat[a] (Mod4.2.2.4.2/FK11144)							
bile duct-cannulated	4	0-48	3 M	12.4	30.6	47.9	91.0
intact	4	0-48	2 M	2.57	95.1	-	97.6
Human[a] (Mod4.2.2.4.3/FK12055)	12 mg	0-384	8 M	18.7	68.7	-	87.4
extensive CYP2D6 metabolizer subset	*12 mg*	*0-384*	*5 M*	*19.2*	*69.9*	-	*89.1*
poor CYP2D6 metabolizer subset	*12 mg*	*0-360*	*3 M*	*17.8*	*66.4*	-	*84.6*

[a] Study conducted with ^{14}C-erdafitinib
[b] Study conducted with ^{3}H-erdafitinib

- = not applicable; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; M = male; N = number of animals or subjects

ラットに 4 及び 60 mg/kg，並びにイヌに 0.25 及び 1 mg/kg の用量で ^{3}H-エルダフィチニブを単回経口投与し，投与後 72 時間までに糞及び尿中から回収された放射能を評価した【2.6.4.6.1】。ラットでは，投与放射能の 87.6～88.7%が糞中から，投与放射能の 2.32～2.73%が尿中から回収された。放射能の大部分は投与後 24 時間以内に回収された。また，イヌでは，投与放射能の 75.2～75.8%が糞中から，投与放射能の 5.44～6.30%が尿中から回収された。放射能の大部分は投与後 48 時間以内に回収された。投与後 72 時間までに糞及び尿中から回収された放射能の割合は，両動物種で用量によらず同程度であった。

胆管カニューレ処置ラットに ^{14}C-エルダフィチニブを 4 mg/kg の用量で単回経口投与し，投与後 48 時間までに胆汁，糞及び尿中から回収された放射能を評価した【2.6.4.6.1】。胆汁，糞及び尿中からそれぞれ投与放射能の 47.9，30.6 及び 12.4%が回収された（総回収率：91.0%）。胆汁中から回収された放射能の大部分は投与後 7 時間までに回収された。また，同試験において，無処置ラットに ^{14}C-エルダフィチニブを 4 mg/kg の用量で単回経口投与したとき，投与後 48 時間ま

でに回収された放射能は糞及び尿中でそれぞれ投与放射能の 95.1 及び 2.57%であった。以上の結果から，ラットにおいて薬物関連物質の大部分は，胆汁を介して排泄されることが示された。

健康男性成人 8 例（CYP2D6 の EM 及び PM がそれぞれ 5 及び 3 例）に ^{14}C-エルダフィチニブを 12 mg の用量で単回経口投与し，最長で投与後 384 時間までに糞及び尿中から回収された放射能を評価した【2.6.4.6.2】。糞及び尿中にはそれぞれ投与放射能の 68.7 及び 18.7%が回収され，総回収率は投与放射能の 87.4%であった。なお，CYP2D6 の EM 及び PM 群における放射能の回収率は同程度であった。

2.4.3.5　代謝酵素の同定及び薬物動態学的薬物相互作用

CYP 特異的阻害薬及びヒトの肝細胞を用いた試験により，エルダフィチニブの代謝に関与する CYP 分子種を同定した。固有クリアランスに基づくと，エルダフィチニブの代謝は 1-アミノベンゾトリアゾール（1-ABT，非特異的 CYP 阻害薬）存在下で 50%阻害され，これは M6 及び M8 の生成阻害によるものであった。また，エルダフィチニブの代謝は 1-ABT＋チエニル酸（非特異的 CYP 阻害薬＋CYP2C9 阻害薬）存在下で 84%阻害された。スルファフェナゾール（CYP2C9 阻害薬）存在下では，M6 及び M2 の生成はそれぞれ 91 及び 77%阻害され，ケトコナゾール（CYP3A4 阻害薬）存在下では，M8 及び M6 の生成はそれぞれ 73 及び 22%阻害された。一方，ケルセチン又はゲムフィブロジル（いずれも CYP2C8 阻害薬）若しくはパロキセチン又はキニジン（いずれも CYP2D6 阻害薬）存在下では，エルダフィチニブの代謝は顕著に阻害されなかった。以上の結果に基づき，CYP2C9 及び CYP3A4 がエルダフィチニブの代謝に関与する主要な CYP 分子種であると結論づけられた。

エルダフィチニブの代謝に関与する主要な代謝酵素は，CYP2C9 及び CYP3A4 であるため，フルコナゾール（CYP2C9 及び CYP3A4 阻害薬）又はイトラコナゾール（CYP3A4 及び P-gp 阻害薬）とエルダフィチニブを併用投与する臨床薬物相互作用試験を実施し，薬物相互作用の可能性を検討した【2.7.2.2.3.1】。その結果，エルダフィチニブの曝露量（AUC）は，フルコナゾールとの併用により 1.48 倍上昇し，イトラコナゾールとの併用により 1.34 倍上昇することが示された。また，エルダフィチニブの曝露量に対する CYP 誘導薬の影響を検討するため，カルバマゼピン（CYP3A4 及び CYP2C9 誘導薬）との臨床薬物相互作用試験（NAP1001 試験）を実施した結果，カルバマゼピンがエルダフィチニブの薬物動態に顕著な影響を及ぼすことが示唆された【2.7.2.2.3.1】。

ヒトの肝細胞を用いて，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に対するエルダフィチニブの誘導作用を評価する 2 つの試験を実施した【2.6.4.7.1.1】。最初の試験では，エルダフィチニブの濃度範囲を 0.4～15 μmol/L としたところ，10 μmol/L 以上で細胞毒性が認められた。エルダフィチニブは CYP1A2 及び CYP2B6 に対して顕著な誘導作用を示さず，CYP3A4 に対しても 3 例中 2 例のドナー由来の肝細胞で mRNA の誘導作用を示さなかった。しかしながら，3 例中 1 例において，最低濃度である 0.4 μmol/L から溶媒対照と比較して 2 倍超の CYP3A4 mRNA の増加が認められ，増加の程度は 5 μmol/L まで同程度であったことから，最低濃度（0.4 μmol/L）でほぼ最大の誘導作用を示す可能性が示唆された。これらの結果から，2 つ目の試験では，エルダフィチニブの濃度範囲を 0.005～3 μmol/L と低く設定して評価した。本試験では，最初の試験と同じドナー由来の肝細胞を用いた。その結果，最初の試験と同様に，CYP1A2 及び CYP2B6 に対する顕著な誘導作用は認められなかったが，CYP3A4 では 3 例中 1 例において，1 μmol/L 以上で溶媒対照と比較し

て 2 倍超（3.2～5.5 倍）の mRNA の増加が認められた。エルダフィチニブの最大効果（E_{max}）及び 50%効果濃度（EC_{50}）を算出することはできなかったが，用量反応関係の直線の傾きを陽性対照（リファンピシン）と比較したところ，エルダフィチニブの CYP3A4 誘導作用は弱く，臨床的に重要ではないと考えられた。

CYP 分子種に対するエルダフィチニブの可逆的阻害作用を 0.021～15 μmol/L の濃度範囲でヒトの肝ミクロソームを用いて検討した【2.6.4.7.1.2】。検討した最高濃度における酵素活性の阻害率は CYP2D6 で 25%，その他の CYP 分子種で 4～18%であったことから，50%阻害濃度（IC_{50}）は算出できなかった。エルダフィチニブは評価した濃度範囲で，いずれの CYP 分子種に対しても明確な阻害を示さなかったが，ワーストケースシナリオとしてエルダフィチニブの阻害定数（K_i）を 15 μmol/L（*in vitro* 阻害試験で検討した最高濃度）と仮定し，「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン，薬生薬審発 0723 第 4 号，平成 30 年 7 月 23 日」（以下，薬物相互作用に関する本邦の通知）で推奨されているベーシックモデル（肝臓における阻害：$R=1+I_{max,u}/K_i$，消化管における阻害：$R=1+I_g/K_i$）を用いて，臨床最高用量における *in vivo* での薬物相互作用の可能性を評価した。$I_{max,u}$ を 5.1 ng/mL（0.0115 μmol/L：EDI1001 試験の定常状態における非結合型 C_{max}）としたとき，得られた R 値はいずれの CYP 分子種に対しても 1.02 未満であった。また，I_g を 9 mg/250mL（80.65 μmol/L：臨床最高用量 9 mg を水 250 mL で服用したときの消化管内薬物濃度）としたとき，得られた R 値はいずれの CYP 分子種に対しても 11 未満であった。したがって，エルダフィチニブは CYP の可逆的阻害を介した臨床的に重要な薬物相互作用を起こさないことが示された。

CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 に対するエルダフィチニブの時間依存的阻害（TDI）作用を 0.1～100 μmol/L の濃度範囲でヒトの肝ミクロソームを用いて評価した【2.6.4.7.1.2】。エルダフィチニブは CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 に対して TDI 作用を示さなかった。しかしながら，エルダフィチニブは CYP3A4（基質：テストステロン）の残存活性を 67.3%阻害したことから，CYP3A4 に対して TDI 作用を示す可能性が示唆された。そのため，ミダゾラム（CYP3A4 基質）に対するエルダフィチニブ及び陽性対照（エリスロマイシン）の最大不活性化速度定数（k_{inact}）／最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度（K_I）比を比較することにより，CYP3A4 に対する TDI 作用を評価した。その結果，エルダフィチニブ及びエリスロマイシンの k_{inact}／K_I 比は同程度であった。一方，臨床薬物相互作用試験（BLC2001 試験）において，エルダフィチニブはミダゾラムの薬物動態に影響しなかったことから，臨床におけるエルダフィチニブの CYP3A4 に対する TDI 作用は限定的であると考えられた【2.7.2.2.3.2】。

ヒト結腸癌由来細胞（Caco-2）におけるエルダフィチニブの頂端膜側から側底膜側（A→B）方向へのみかけの透過係数（P_{app}）を，低い及び高い膜透過性の対照物質（それぞれアテノロール及びレボカバスチン）と比較したところ，エルダフィチニブは中程度～高い膜透過性を示した【2.6.4.7】。エルダフィチニブが P-gp の基質であるかを明らかにするため，P-gp を発現させた Lilly laboratory cancer porcine kidney（LLC-PK）1 細胞を用いて，エルダフィチニブの efflux ratio を算出した。その結果，エルダフィチニブの efflux ratio は，0.3 μmol/L 以下では 3 超と高く，1 及び 3 μmol/L では 1 に近かったことから，エルダフィチニブは P-gp の基質であり，0.3 μmol/L を超えると P-gp の輸送は飽和することが示唆された。臨床最高用量を投与したとき，ヒトで予想

される消化管管腔内の最高濃度（9 mg/250 mL）の 1/10（＝8.1 μmol/L）は 0.3 μmol/L を超えることから，消化管の P-gp によるエルダフィチニブの輸送は飽和している可能性がある。そのため，エルダフィチニブが消化管 P-gp 阻害を介した薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられた。エルダフィチニブが消化管以外の P-gp 阻害を介した薬物相互作用を受ける可能性は除外できないものの，エルダフィチニブをイトラコナゾール（CYP3A4 及び P-gp 阻害薬）と併用投与した臨床薬物相互作用試験では，臨床的に重要な薬物相互作用は認められなかった【2.7.2.2.3.1】。

乳癌耐性タンパク質（BCRP），有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 又は OATP1B3 を発現させた細胞株におけるエルダフィチニブの輸送は，いずれもその親細胞株と同程度であったこと，並びにこれらのトランスポーターの典型阻害薬（Ko143 又はリファンピシン）による影響は認められなかったことから，エルダフィチニブはこれらのトランスポーターの基質ではないことが示された【2.6.4.7】。したがって，エルダフィチニブはこれらのトランスポーター阻害を介した薬物相互作用を受けないと考えられた。

トランスポーターに対するエルダフィチニブの阻害作用は，P-gp，BCRP，有機カチオントランスポーター（OCT）1，OCT2，多剤・毒性化合物排出タンパク質（MATE）1，MATE2-K，OATP1B1，OATP1B3，有機アニオントランスポーター（OAT）1 又は OAT3 を発現させた細胞株又は反転膜小胞を用いて検討した【2.6.4.7】。エルダフィチニブの P-gp，OCT1，OCT2，MATE1 及び MATE2-K に対する IC_{50} は 0.0434～2.26 μmol/L であり，エルダフィチニブはこれらのトランスポーターに対する強い阻害薬であることが示された。また，BCRP 及び OATP1B1 に対する IC_{50} はそれぞれ 14.9 及び 36.5 μmol/L であり，これら 2 種類のトランスポーターに対する阻害作用は弱かった。一方，OATP1B3，OAT1 及び OAT3 に対する阻害は認められず，IC_{50} は算出できなかった。薬物相互作用に関する本邦の通知で推奨されているモデルに基づき，臨床最高用量における *in vivo* での薬物相互作用の可能性を評価した（表 2.4.3-4）。その結果，エルダフィチニブは，OCT2 及び P-gp（消化管）以外のトランスポーター阻害を介した臨床的に重要な薬物相互作用を起こさないと考えられた。

エルダフィチニブによる P-gp 及び OCT2 の阻害を介した薬物相互作用を，PBPK モデルによるシミュレーション及び臨床薬物相互作用試験により評価した【2.7.2.2.3.2】。その結果，エルダフィチニブをジゴキシン（P-gp 基質）と併用投与したとき，ジゴキシンの C_{max} は 1.45 倍に上昇すると予測された。なお，エルダフィチニブを臨床最高用量で経口投与したときに予測される消化管管腔内及び消化管上皮細胞内濃度，並びに P-gp に対する IC_{50} に基づくと，P-gp に対するエルダフィチニブの阻害が認められる可能性があるのは，投与後 5 時間までであることが示された。したがって，この薬物相互作用は，エルダフィチニブ及び P-gp 基質薬の投与間隔を 6 時間以上あけることによって回避できると予測された。一方，メトホルミン（OCT2 基質）との臨床薬物相互作用試験において，エルダフィチニブは臨床的に重要な薬物相互作用を起こさないことが示された。

表 2.4.3-4 静的モデルに基づいたエルダフィチニブによるトランスポーター阻害を介した薬物相互作用の可能性の評価

		PMDA DDI guideline	
Location & Transporter	*In vitro* Inhibition IC_{50} (μM)	R Value	*In vivo* Interaction Expected
Intestinal		$R = I_{gut}/IC_{50}$	If R≥10
P-gp	0.666	121	Yes
BCRP	14.9	5.41	No
Hepatic		$R = 1 + f_{u,p} \times I_{inlet,max}/K_i$	If R≥1.1
OATP1B1	36.5	1.00	No
Renal		$R = 1 + I_{max,u}/K_i$	If R≥1.1[a]
OCT2	0.0434	1.53	Yes
BCRP	14.9	1.00	No
MATE1	2.26	1.01	No
MATE2-K	1.89	1.01	No

[a] R value for MATE1 and MATE2-K is 1.02.

Definition of equation terms:

I_{gut}	Highest clinical dose of erdafitinib (9 mg/250 mL)
$I_{max,u}$	Unbound mean steady-state plasma C_{max} value (5.1 ng/mL = 0.0115 μM) following administration of highest clinical dose 9 mg q.d. in clinical study EDI1001
$f_{u,p}$	Assumed to be 0.01, since the measured unbound fraction in plasma was 0.003
$I_{inlet,max}$	Estimated maximum plasma inhibitor concentration at the inlet to the liver (I_{max} + $(k_a \times Dose \times F_a \times F_g)/(Q_h/R_b)$). I_{max} = 1911 ng/mL, C_{max} plasma at 9 mg dose; k_a = 2.2 h^{-1}; F_a = 1; F_g = 1; Q_h = 96 L/h; R_b = 0.6
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration
K_i	IC_{50}/2 assuming competitive inhibition
R	R = ratio of victim AUC in the presence of perpetrators (inhibitors or inducers)

Other definitions:

BCRP = breast cancer resistance protein; C_{max} = maximum observed plasma concentration; DDI = drug-drug interaction; F_a = fraction absorbed; F_g = intestinal availability; $f_{u,b}$ = unbound fraction in blood; I_{max} = maximal plasma concentration of the interacting drug; $I_{max,b}$ = maximal blood concentration of the interacting drug; k_a = absorption rate constant; MATE = multidrug and toxin extrusion; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein; PMDA = Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; Q_h = hepatic blood flow rate; q.d. = quaque die (once a day); R_b = blood to plasma ratio

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回及び反復投与毒性試験

急性毒性は，雄ラット及び雌雄イヌを用いた探索的な忍容性試験の単回投与相で評価した。反復投与毒性は，CD-1 マウスに最長 2 週間，並びに Sprague-Dawley ラット及びイヌ（ビーグル）に最長 3 カ月間反復経口投与して評価した。ラット及びイヌを用いた 1 及び 3 カ月間投与毒性試験で使用した原薬バッチの一覧を毒性試験用原薬表【2.6.7.4】に示す。エルダフィチニブの毒性プロファイルは評価したすべての動物種で一貫しており，1 カ月間と 3 カ月間を比較すると投与期間の延長に伴い影響が増強された。

2.4.4.1.1 毒性所見の概要

2.4.4.1.1.1 マウス

雄マウスを用いた探索的な 2 週間反復投与忍容性試験において，エルダフィチニブを 12.5，25 及び 50 mg/kg の用量で 1 日 2 回（6 時間間隔，1 日総投与量 25，50 及び 100 mg/kg）又は 100 mg/kg の用量で 1 日 1 回経口投与したところ，いずれの投与群でも死亡はなく忍容性が確認された。全ての投与群で体重増加量及び摂餌量が減少したが，体重減少が認められたのは 50 mg/kg 1 日 2 回投与群のみであった。全ての投与群で Day 1 から血清中カルシウム及び線維芽細胞増殖因子 23（FGF23）が上昇していたことから，体重及び摂餌量への影響は，骨病変を伴う軟骨異形成及び軟組織鉱質沈着による二次的変化と考えられた。低用量群では 2 週間の回復期間後に成長板病変の回復，並びに軟組織鉱質沈着及び骨病変の部分的回復／回復傾向が確認された【2.6.6.3.1.1】。

2.4.4.1.1.2 ラット

雄ラットを用いた探索的な忍容性試験の単回投与相で，エルダフィチニブを 0（溶媒），50，100，200 及び 1000 mg/kg の用量で単回経口投与したところ，死亡はなかった【2.6.6.2.1】。忍容性試験の 2 週間反復投与相では，50 及び 100 mg/kg/日の 1 日 1 回投与群で瀕死例が認められた。100 mg/kg/日で投与後 5～7 日に死亡が認められ，一般状態の悪化（立毛，呼吸困難，流涎過多など）が認められる例もあり，顕著な軟組織鉱質沈着（特に心臓，血管及び肺）に起因すると考えられた。50 mg/kg/日以下では，体重及び血液生化学検査値［主に無機リン，カルシウム，アルカリホスファターゼ（ALP）及び I 型コラーゲンの C 末端テロペプチド（CTx）］の変化が認められ，胸骨及び／又は大腿骨で認められた軟骨異形成／骨形成異常，並びに軟組織鉱質沈着と関連していた【2.6.6.3.2.1】。

50 mg/kg/日の 1 日 1 回投与は最大耐量を上回ると考えられたため，雄ラットを用いた 2 回目の探索的な 2 週間反復投与毒性試験では，エルダフィチニブの 10 及び 30 mg/kg/日を 1 日 1 回経口投与した。当該試験では，いずれの投与群でも死亡はなく忍容性は良好であった。病理組織学的検査では，10 及び 30 mg/kg/日で胸骨及び／又は大腿骨の軟骨異形成（一部の動物では歩行異常及び肉眼的な胸骨変形を伴う）が認められ，30 mg/kg/日では軟組織鉱質沈着が認められた。形態計測では，骨及び類骨領域の減少，並びに骨吸収の増加を伴う骨芽細胞の減少が認められた。また，鉱質沈着及びそれに伴う炎症による二次的変化として，好中球増加，並びに白血球及びリンパ球の減少が認められた。10 及び 30 mg/kg/日で初回投与の 6 時間後から，リン酸塩ホメオスタ

シスに関連するバイオマーカーの変化が用量に相関して認められ，血清中のカルシウム，無機リン，FGF23，副甲状腺ホルモン（PTH）及び 1,25-ジヒドロキシビタミン D_3 が変化した。尿中カルシウムの増加は 30 mg/kg/日でのみ認められた。腎臓では，CYP27b1（1α-水酸化酵素又はビタミン D 合成酵素）発現量への影響が認められ，ビタミン D 代謝に対する影響を示していた【2.6.6.3.2.2】。

雌雄ラットを用いた 1 カ月間試験では，エルダフィチニブを 4，8 及び 16 mg/kg/日で 1 日 1 回若しくは 32 mg/kg/日で週 2 回経口投与した。いずれの投与群でも忍容性が認められ，死亡はなく，体重及び摂餌量への影響は認められなかった。一般状態観察では，16 mg/kg/日の投与最終週のみ筋緊張低下及び麻痺が認められた。8 mg/kg/日以上では，軟骨異形成（胸骨，膝関節及び鼻部）が認められた。本試験では，8 mg/kg/日以上で血清中の無機リン，FGF23，カルシウム，PTH 及び ALP が変化したが，軟組織鉱質沈着は認められなかった。また，16 mg/kg/日の雄では網状赤血球減少，乳腺萎縮及び象牙質異常が認められた。1 カ月間の回復期間終了時には，乳腺及びバイオマーカーの変化（網状赤血球を除く）は完全に回復しており，軟骨異形成については回復傾向が認められた。本試験での無毒性量（NOAEL）は 4 mg/kg/日と判断された。16 mg/kg/日の 1 日 1 回投与に比べ，32 mg/kg/日の週 2 回投与は忍容性が良好であったが，全身曝露量は間欠投与の方が高かった【2.6.6.3.2.3】。

雌雄ラットを用いた 3 カ月間試験では，エルダフィチニブを 4 及び 8 mg/kg/日で 1 日 1 回若しくは 16 及び 32 mg/kg/日で間欠的（7 日間投与／7 日間休薬）に経口投与した。32 mg/kg/日間欠投与の主試験群 1 例に歩行異常，後肢の麻痺及び瀕死状態が認められたため，早期に（Day 34）安楽死させた。病理組織学的検査では，高度な大動脈の鉱質沈着及び心筋の鉱質沈着を伴う変性／炎症が認められ，一般状態悪化の主要因と考えられた。Day 62 及び 90 に同じ用量の TK サテライト群 2 例が死亡した。死因は判明しなかったが，主試験群で顕著な鉱質沈着が認められたことからエルダフィチニブに起因する可能性が高いと考えられた。8 mg/kg/日 1 日 1 回投与群の TK サテライト群 2 例が Day 60 及び 78 に死亡した。死因は判明しなかったが，同じ用量の主試験群及び 16 mg/kg/日間欠投与群で，被験物質に関連した死亡及び毒性学的に意義のある鉱質沈着が認められなかったことから，エルダフィチニブに起因する可能性は低いと考えられた。4 mg/kg/日 1 日 1 回投与及び 16 mg/kg/日間欠投与では被験物質に関連した死亡は認められなかった。8 mg/kg/日以上では，軟骨異形成（胸骨，膝関節及び鼻部）及び象牙質異常を伴う歯の変化が認められた。32 mg/kg/日間欠投与のみで，血清中無機リンの増加を伴う軟組織鉱質沈着が認められた。8 及び 16 mg/kg/日の腎臓で，血清中無機リンの増加を伴わない軽微で主に片側性の鉱質沈着が認められたが，腎臓の鉱質沈着は本試験で用いたラットの週齢でよくみられる自然発生病変（McInnes 2012; National Toxicology Program）であり，溶媒投与群でも同程度の重症度で散見されたため，毒性学的意義は低いと考えられた。バイオマーカーの変化は 1 カ月間までの毒性試験と一致しており，リン酸塩及びビタミン D ホメオスタシス（血清中無機リン，1,25-ジヒドロキシビタミン D_3，FGF23，PTH 及びカルシウムの変化），並びに骨代謝（血清中 ALP 及び CTx，並びに尿中デオキシピリジノリンの増加）の異常が認められた。本試験では，8 mg/kg/日以上の雌雄で乳腺萎縮が認められた。短期試験で認められた所見に加え，雌では 8 mg/kg/日から，雄では 4 mg/kg/日から角膜萎縮及び眼窩外涙腺萎縮が認められた。8 mg/kg/日以上では他に，腺組織（唾液腺及びハーダー腺）及び上皮構造（舌及び口腔粘膜）の萎縮，並びに被毛（菲薄化）及び

爪（変形，退色又は損傷）に対する影響が認められた。32 mg/kg/日間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）では，雌 2 例の卵巣で黄体壊死が認められた。変化は概して 4 及び 8 mg/kg/日の 1 日 1 回投与より 16 及び 32 mg/kg/日の間欠投与の方がより顕著であった。眼科学的検査所見に基づき，NOAEL は雄では 4 mg/kg/日 1 日 1 回，雌では 4 mg/kg/日 1 日 1 回未満とした【2.6.6.3.2.4】。

2.4.4.1.1.3 イヌ

雌雄イヌを用いた探索的な忍容性試験の単回投与相でエルダフィチニブを 5，15 及び 45 mg/kg の用量で漸増して経口投与したところ，死亡はなかった【2.6.6.2.2】。当該忍容性試験の反復投与相では，エルダフィチニブを 5 及び 15 mg/kg/日で 1 日 1 回経口投与し，14 日間の反復投与を計画していたが，重度の一般状態（起立不能，舌舐めずり不能，振戦及び臥位など）が認められたため，投与後 5 日に 5 mg/kg/日の雄 2 例及び 15 mg/kg/日の雌雄全例について安楽死させた。5 mg/kg/日の雌 2 例では曝露量が低く，一般状態が軽微だったため，5 日間の投与後に 9 日間の回復期間を設けた。早期に安楽死させた動物では，軟骨領域の増加（軟骨異形成／化生），骨病変（骨リモデリングなど）及び複数の器官及び組織における軟組織鉱質沈着（転移性石灰化，主に心臓及び大動脈で発現）の増加に加えて，炎症及び一般状態の悪化を示すバイオマーカーの変化が認められた。回復群の雌 2 例では，休薬 9 日後に鉱質沈着はまだ顕著に認められたが，骨病変は骨端軟骨でリモデリングが認められたことから，回復傾向が示された【2.6.6.3.3.1】。

雌雄イヌを用いた探索的な 2 週間試験（2 回目）では，エルダフィチニブを 1 mg/kg/日で 1 日 1 回若しくは 5 mg/kg/日で隔日（1 日投与／1 日休薬）経口投与したところ，5 mg/kg/日隔日投与の Day 8 に一般状態悪化のため 2 例を安楽死させた。5 mg/kg/日隔日投与の一般状態及び剖検所見は忍容性試験（1 回目）の 5 mg/kg/日 1 日 1 回投与の所見と類似しており，隔日投与による 1 日の休薬では回復に不十分であることが示された。1 mg/kg/日 1 日 1 回では，無機リン，カルシウム，FGF23，1,25-ジヒドロキシビタミン D_3 及び PTH に変化が認められ，軽微な軟骨肥大（異形成／化生）及び軟組織鉱質沈着に関連していた【2.6.6.3.3.2】。

雌雄イヌを用いた 1 カ月間試験では，エルダフィチニブを 0.25，0.5 及び 1 mg/kg/日で 1 日 1 回投与，若しくは 2 mg/kg/日で週 2 回投与したところ，死亡及び心血管系への影響は認められず，忍容性は良好であった。1 mg/kg/日 1 日 1 回投与では，大動脈，心臓及び軟組織の鉱質沈着，並びに胸骨及び／又は大腿骨での軟骨異形成が認められた。1 mg/kg/日の 1 例の歯に象牙質の変化が認められた。バイオマーカーの変化（血清中の無機リン，FGF23，1,25-ジヒドロキシビタミン D_3 及び PTH）は主に 1 mg/kg/日 1 日 1 回投与及び 2 mg/kg/日週 2 回投与のみに認められた。バイオマーカーはいずれも 1 カ月間の回復期間終了時には変化はみられず，軟骨異形成／化生は完全に回復していたか明らかに回復傾向であった。小臼歯での象牙質の変化も回復群では認められなかった。大動脈の鉱質沈着は回復しなかったが，他の組織では鉱質沈着は認められなかった。本試験での NOAEL は 0.5 mg/kg/日 1 日 1 回と判断された。2 mg/kg/日の週 2 回投与は 1 mg/kg/日の 1 日 1 回投与よりも曝露量が高いにもかかわらず，忍容性は良好であった【2.6.6.3.3.3】。

雌雄イヌを用いた 3 カ月間試験では，エルダフィチニブを 0.5 及び 0.75 mg/kg/日で 1 日 1 回，若しくは 1.5 mg/kg/日で間欠的（7 日間投与／7 日間休薬）に経口投与したところ，死亡及び心血管系への影響は認められなかった。全ての投与群で，眼に関連した所見（眼脂，角膜混濁及び涙腺の萎縮，並びに一部のイヌに涙液産生量減少），耳下腺及び上皮構造（舌及び口腔粘膜）の萎

縮，並びに被毛（粗毛，立毛，退色，菲薄化又は脱毛）及び爪（伸長又は損傷）の変化が認められた。1.5 mg/kg/日間欠投与群のみに象牙質異常及び耳の毛包増加が認められた。ラットと異なり，角膜又は乳腺の萎縮は認められなかった。0.75 mg/kg/日 1 日 1 回投与及び 1.5 mg/kg/日間欠投与では，軟骨異形成及び軟組織鉱質沈着が認められ，これに伴いリン酸塩及びビタミン D ホメオスタシスの異常（血清中の無機リン，1,25-ジヒドロキシビタミン D_3，FGF23 及び PTH，並びに尿中カルシウムの変化），及び骨代謝の異常［血清中 ALP 及び I 型コラーゲンの N 末端テロペプチド（NTx），並びに尿中デオキシピリジノリンの増加］を示すバイオマーカーの変化が認められた。血清中の無機リンを除くリン酸塩ホメオスタシスに関するバイオマーカーの変化は，8 週間投与と比較して 3 カ月間投与後に減弱したことから，ホメオスタシスがある程度回復したことが示された。間欠投与では，1 日 1 回に比べ全身曝露量が高く，忍容性も概して良くなかった。本試験の NOAEL は涙腺の萎縮に基づき雌雄ともに低用量の 0.5 mg/kg/日 1 日 1 回を下回ると考えられた【2.6.6.3.3.4】。

2.4.4.1.1.4 毒性発現機序に関する試験

ラットを用いた毒性発現機序に関する試験は，1）軟組織鉱質沈着に対するバイオマーカーの経時的変化を把握し，2）低リン食及びビタミン D_3 欠乏食又はリン吸着薬の添加が軟組織鉱質沈着へ及ぼす影響を評価することを目的として実施した。

4 日間投与試験では，エルダフィチニブを 50 及び 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回投与した。初回投与の 4 及び 24 時間後，並びに 2，3 及び 4 回目の投与 24 時間後に，バイオマーカー（FGF23，オステオポンチン，無機リン，カルシウム，ALP，PTH）の変化開始時期と軟組織鉱質沈着及び軟骨異形成の発症時期との関連性を検討した。血清中 FGF23 及びオステオポンチンの減少，並びに腎臓での遺伝子発現（CYP27b1 及び CYP24a1）は投与後 4 時間に認められた。血清中ビタミン D_3 及び無機リンの変化，並びに軽微な軟骨異形成は初回投与の 24 時間後から認められた。血清中カルシウム，ALP 及び PTH の変化，並びに軟組織鉱質沈着は 2 回目投与の 24 時間後から認められた【2.6.6.8.3.1】。

また，低リン食又はビタミン D_3 欠乏食，若しくはリン吸着薬（3%セベラマー）を添加した飼料を与えた動物にエルダフィチニブを 30 及び／又は 50 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回投与し，軟組織鉱質沈着に対する影響を評価した。軟組織鉱質沈着の発症に対し，低リン食又はビタミン D_3 欠乏食では有用な効果は得られなかったが，リン吸着薬セベラマーの添加により軟組織鉱質沈着の発現頻度及び重症度が低下した【2.6.6.8.3.2】。

2.4.4.1.1.5 ラット及びイヌを用いた 3 カ月間試験での曝露量比

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験と，第 I 相試験（EDI1001）での患者における臨床最小用量（4 mg 1 日 1 回）及び臨床最大用量（9 mg 1 日 1 回）のエルダフィチニブ血漿濃度について AUC に基づき比較した（表 2.4.4-1）。エルダフィチニブは α1-AGP に選択的に強く結合し，非結合型分率の種差が大きいため，非結合型の曝露量比を算出した。抗がん剤では，動物の最大耐量における血中曝露量（AUC）と患者の曝露量を比較することは妥当と考えられている。ラット及びイヌを用いた 3 カ月間試験では，1 日最高投与量である 8 mg/kg/日及び 0.75 mg/kg/日におけるヒトに対する曝露量比は低い（日本人，非日本人とも≤1）が，以下に詳述する毒性所見の特性，重要なバイオマーカーはモニタリング可能であること及び回復の可能性を考慮すると，進行がん患者に対しては許容可能と考えられる。

表 2.4.4-1 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験におけるヒトに臨床用量を投与したときの曝露量に対する曝露量比

Steady-state Exposure in Human Subjects and at Relevant Doses in Toxicology Studies	AUC (ng·h/mL)		Unbound (Free) Exposure Multiples at Relevant Clinical Doses (non-Japanese)		Unbound (Free) Exposure Multiples at Relevant Clinical Doses (Japanese)	
	Total	Unbound [e]	4 mg q.d.	9 mg q.d.	4 mg q.d.	9 mg q.d.
4 mg q.d. human exposure - minimum clinical dose (Day 21, non-Japanese)	13516 [a]	37.8 [a]	-	-	-	-
9 mg q.d. human exposure - maximum clinical dose (Day 21, non-Japanese)	39587 [b]	98.7 [b]	-	-	-	-
4 mg q.d. human exposure - minimum clinical dose (Day 21, Japanese)	11552 [c]	53.5 [c]	-	-	-	-
9 mg q.d. human exposure - maximum clinical dose (Day 21, Japanese)	37341 [d]	93.4 [d]	-	-	-	-
Rat 1-Month Repeat-Dose Toxicity Study						
4 mg/kg q.d. - males (Day 28)	16.9	1.22	<0.1x	<0.1x	<0.1x	<0.1x
4 mg/kg q.d. - females (Day 28)	18.7	1.35	<0.1x	<0.1x	<0.1x	<0.1x
8 mg/kg q.d. - males (Day 28)	113	8.14	0.2x	0.1x	0.2x	0.1x
8 mg/kg q.d. - females (Day 28)	128	9.22	0.2x	0.1x	0.2x	0.1x
16 mg/kg q.d. - males (Day 28)	573	41.3	1.1x	0.4x	0.8x	0.4x
16 mg/kg q.d. - females (Day 28)	632	45.5	1.2x	0.5x	0.9x	0.5x
32 mg/kg twice weekly - males (Day 28)	1639	118	3.1x	1.2x	2.2x	1.3x
32 mg/kg twice weekly - females (Day 28)	2489	179	4.7x	1.8x	3.3x	1.9x
Rat 3-Month Repeat-Dose Toxicity Study						
4 mg/kg q.d. - males (Day 90)	26.3	1.89	<0.1x	<0.1x	0.1x	<0.1x
4 mg/kg q.d. - females (Day 90)	45.2	3.25	0.1x	<0.1x	0.1x	<0.1x
8 mg/kg q.d. - males (Day 90)	99.8	7.19	0.2x	0.1x	0.1x	0.1x
8 mg/kg q.d. - females (Day 90)	231	16.6	0.4x	0.2x	0.3x	0.2x
16 mg/kg 7 days on/7 days off - males (Day 90)	327	23.5	0.6x	0.2x	0.4x	0.3x
16 mg/kg 7 days on/7 days off - females (Day 90)	1780	128	3.4x	1.3x	2.4x	1.4x
32 mg/kg 7 days on/7 days off - males (Day 90)	1910	138	3.6x	1.4x	2.6x	1.5x
32 mg/kg 7 days on/7 days off - females (Day 90)	10000	720	19x	7.3x	13.5x	7.7x
Dog 1-Month Repeat-Dose Toxicity Study						
0.25 mg/kg q.d. - males (Day 26)	9.66	1.32	<0.1x	<0.1x	<0.1x	<0.1x
0.25 mg/kg q.d. - females (Day 26)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
0.50 mg/kg q.d. - males (Day 26)	49.2	6.74	0.2x	0.1x	0.1x	0.1x
0.50 mg/kg q.d. - females (Day 26)	17.1	2.34	0.1x	<0.1x	<0.1x	<0.1x
1.0 mg/kg q.d. - males (Day 26)	305	41.8	1.1x	0.4x	0.8x	0.4x
1.0 mg/kg q.d. - females (Day 26)	251	34.4	0.9x	0.3x	0.6x	0.4x
2 mg/kg twice weekly - males (Day 28)	429	58.8	1.6x	0.6x	1.1x	0.6x
2 mg/kg twice weekly - females (Day 28)	823	113	3.0x	1.1x	2.1x	1.2x
Dog 3-Month Repeat-Dose Toxicity Study						
0.50 mg/kg q.d. - males (Day 90)	172	23.6	0.6x	0.2x	0.4x	0.3x
0.50 mg/kg q.d. - females (Day 90)	92	12.6	0.3x	0.1x	0.2x	0.1x
0.75 mg/kg q.d. - males (Day 90)	394	54.0	1.4x	0.5x	1.0x	0.6x
0.75 mg/kg q.d. - females (Day 90)	213	29.2	0.8x	0.3x	0.5x	0.3x
1.5 mg/kg 7 days on/7 days off - males (Day 90)	1300	178	4.7x	1.8x	3.3x	1.0x
1.5 mg/kg 7 days on/7 days off - females (Day 90)	969	133	3.5x	1.3x	2.5x	1.4x

[a] Mean steady-state plasma AUC after 21 days of daily erdafitinib administration at the minimum clinical dose of 4 mg q.d. in Part 1 of Study EDI1001 in Patients (Mod5.3.3.2/EDI1001/Tab16; 5 subjects)

[b] Mean steady-state plasma AUC after 21 days of daily erdafitinib administration at the maximum recommended clinical dose of 9 mg q.d. in Part 2 of Study EDI1001 in Patients (Mod5.3.3.2/EDI1001/Tab16; 6 subjects)

[c] Mean plasma AUC on Day 1 of cycle 2 of daily erdafitinib administration at the minimum clinical dose of 4 mg q.d. in Part 1 of Study GAC1001 in Patients (Mod5.3.3.2/GAC1001/TPKCONC02_P1; 3 subjects)

[d] Since plasma concentration of erdafitinib shows linearity at 0.5~12 mg in Japanese patients, AUC of 9 mg were calculated by converting the mean AUC normalized to 8 mg for all doses in GAC1001 study to 9 mg.

[e] Mean unbound fraction of erdafitinib is 7.2% and 13.7% in rat and dog plasma, respectively.

- = not applicable; NC = not calculated

ラットを用いた 3 カ月間試験において，1 日最高投与量である 8 mg/kg/日で死亡は認められず，摂餌量及び体重の変化は認められなかった。8 mg/kg/日では，腺組織（涙腺，唾液腺，ハーダー腺及び乳腺）及び上皮組織（舌，口腔粘膜及び角膜）の萎縮が認められた。この用量で認められた軟骨異形成（数例の雌では胸骨変形が伴う）は，成長期を過ぎた成人患者への影響はほとんどないと考えられる（2.4.4.1.2.4 項の考察を参照のこと）。ラットを用いた 3 カ月間試験における 1 日最高投与量である 8 mg/kg/日では，血清中の無機リンの増加は認められず，毒性学的に意義のある軟組織鉱質沈着は認められなかった。

イヌを用いた 3 カ月間試験において，1 日最高投与量である 0.75 mg/kg/日で死亡は認められず，摂餌量及び体重の変化がなかったことから，忍容性があると考えられた。イヌで角膜及び乳腺の萎縮が認められなかった以外は，ラットとイヌの毒性学的プロファイルは類似しており，眼に関連した所見（眼脂，角膜混濁及び涙腺の萎縮，並びに涙液産生量減少），耳下腺及び上皮構造（舌，口腔粘膜，皮膚，被毛及び爪）の萎縮，並びに軟骨異形成が認められた。イヌを用いた 3 カ月間試験における 1 日最高投与量である 0.75 mg/kg/日では，血清中無機リンの増加を伴う軟組織鉱質沈着が認められた。

1 カ月間のエルダフィチニブ投与後に認められたラット及びイヌでの軟組織鉱質沈着（イヌでの大動脈鉱質沈着を除く）及び軟骨異形成，並びにラットでの乳腺萎縮は，その後の 1 カ月間の回復期間終了時には部分的又は完全に回復していた。

2.4.4.1.2 毒性所見に対する考察

FGFR は複数の組織で発現しており，発生初期の血管新生，器官形成及び形態形成，並びに成人期の複数のホメオスタシス及び組織修復のメカニズムに寄与することが知られている（Beenken 2009; Zhang 2006）。2.4.4.2 項に記載した複数の毒性学的及び発生への影響は，FGFR 阻害に直接関連すると考えられる。以下に認められた毒性所見について考察を述べる。

2.4.4.1.2.1 死亡

マウスでは，最高 50 mg/kg/日を 1 日 2 回又は 100 mg/kg/日を 1 日 1 回 2 週間投与したところ死亡は認められなかった。

ラットでは，最高 1000 mg/kg を単回投与，1 日 1 回投与で最高 16 mg/kg/日を 1 カ月間又は 8 mg/kg/日を 3 カ月間，32 mg/kg/日を週 2 回で 1 カ月間，若しくは 16 mg/kg/日を間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）で 3 カ月間投与したところ，エルダフィチニブに関連した死亡は認められなかった。主試験群での死亡は，1 回目の 2 週間試験で 100 mg/kg/日 1 日 1 回投与の投与後 5～7 日及び 3 カ月間試験の 32 mg/kg/日間欠投与の投与後 34 日に認められた。これらの動物では，死亡前に複数の組織（心臓，血管及び肺）の軟組織鉱質沈着によると考えられる一般状態の悪化が認められた。3 カ月間試験では 8 mg/kg/日 1 日 1 回及び 32 mg/kg/日間欠投与の TK サテライト群で投与後 60～90 日に死亡が認められた。これらの動物の死因は明らかにできなかったが，8 mg/kg/日 1 日 1 回投与の TK サテライト群では死亡や毒性学的に意義のある軟組織鉱質沈着が認められなかったことから，8 mg/kg/日の死亡はエルダフィチニブに関連する可能性は低いと考えられた。一方，32 mg/kg/日間欠投与では，主試験群で顕著な軟組織鉱質沈着が認められたことから，32 mg/kg/日間欠投与の死亡はエルダフィチニブに関連する可能性が高いと考えられた。2.4.4.1.2.3 項に軟組織鉱質沈着に関する考察を示す。

イヌにおける単回投与による最大非致死量は，忍容性試験の単回投与相で検討した最高用量である 45 mg/kg であった。5 日間及び 2 週間投与による忍容性試験では，5 mg/kg/日以上の 1 日 1 回投与及び隔日投与で忍容性は認められなかった。一般状態の悪化により早期に安楽死させた動物で，病理組織学的検査で軟組織鉱質沈着が認められた。1 日 1 回投与で最高 1 mg/kg/日を 1 カ月間，0.75 mg/kg/日を 3 カ月間，週 2 回投与で 2 mg/kg/日を 1 カ月間，若しくは間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）で 1.5 mg/kg/日を 3 カ月間投与したところ，死亡は認められなかった。

2.4.4.1.2.2 一般状態，体重及び摂餌量

眼に関連した変化，並びに被毛及び爪の変化を除き，一般状態は概して軟骨異形成及び軟組織鉱質沈着の影響によるものであった（2.4.4.1.2.3 及び 2.4.4.1.2.4 項を参照）。ラットの 16 mg/kg/日以上，イヌの 2 mg/kg/日以上の高用量で認められた運動障害（歩行異常，麻痺，起立不能及び臥位），並びに胸骨（陥凹など）及び尾（ラット）の変形は，軟骨異形成／化生の二次的変化と考えられた。体重（増加量）及び摂餌量の減少は，軟組織鉱質沈着及び軟骨異形成が認められる用量（マウスで 12.5 mg/kg/日 1 日 2 回以上，ラットで 30 mg/kg/日 1 日 1 回以上，イヌで 1 mg/kg/日 1 日 1 回以上）でのみ認められたことから，軟組織鉱質沈着及び軟骨異形成の二次的変化と考えられた。

眼（眼脂），被毛（脱毛及び粗毛，菲薄化又は退色）及び爪（伸長又は損傷）における一般状態の変化は，ラット及びイヌを用いた 3 カ月間投与試験でのみ認められた。これらの変化は，腺萎縮による二次的変化又は FGF/FGFR 経路の阻害による直接的な影響と考えられた（2.4.4.1.2.5 及び 2.4.4.1.2.6 項を参照）。

2.4.4.1.2.3 高リン酸血症及び軟組織鉱質沈着

非臨床試験で用いた動物種（マウス，ラット及びイヌ）のいずれでも，エルダフィチニブの単回及び反復経口投与により，リン酸塩／カルシウムホメオスタシスに関連する血清中のバイオマーカーで投与に起因した変化が認められた。図 2.4.4-1 に示したように，特に血清中の無機リン，FGF23，PTH 及び 1,25-ジヒドロキシビタミン D_3 の変化が大きく，程度は低いもののカルシウムも変化した。各バイオマーカーの変化の程度は一様でなく，用量や投与期間に依存していた。投与 24 時間後には，血清中無機リン及び FGF23 の増加が概して認められ，投与期間を通して継続した。単回投与後又は短期試験では，PTH の減少と 1,25-ジヒドロキシビタミン D_3 の増加が認められたが，3 カ月間試験では投与期間が長くなるにつれてこれらの変化は概して正常化する傾向を示した。ラット及びイヌを用いた 1 カ月間反復投与試験では，1 カ月間の回復期間終了時にはリン酸塩ホメオスタシスに関するバイオマーカーは正常化していた。

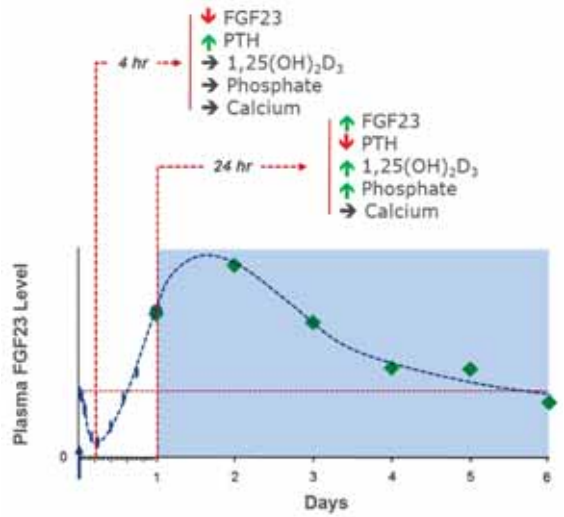


図 2.4.4-1 動物でのエルダフィチニブ単回投与後の
リン酸塩ホメオスタシスに関するバイオマーカーの変化に関する概念図

↑ = increase; ↓ = decrease; → = no effect;
FGF23 = fibroblast growth factor 23; PTH = parathyroid hormone; 1,25 $(OH)_2D_3$ = 1,25-dihydroxyvitamin D_3

FGFR 分子標的薬では，腎臓の FGF23 シグナル伝達の阻害に基づき，頻度の高い薬剤関連事象として高リン酸血症が予測されている。FGFR1 は *in vivo* で FGF23 のシグナルを伝達する主なメディエーターである。FGF23 は，近位尿細管上皮細胞で腎臓のリン酸輸送を制御するナトリウム・リン酸共輸送体を低下させることにより，リン再吸収を低下させる（Baum 2005; Bergwitz 2010; Masuyama 2006; Shimada 2004; Sneddon 2016）。正常時の FGF23 の生理機能を図 2.4.4-2 に示す。マウス又はヒトの FGF23 を過剰発現させたトランスジェニックマウスでは，尿への重度のリン酸塩排泄により低リン酸血症を発症し，一方，FGF23 ノックアウトマウスではリン酸塩の腎臓での再吸収が増加して高リン酸血症を発症すると報告されている。さらに，FGF23 の全身作用を遺伝子操作により回復させると高リン酸血症が消失する（Razzaque 2009）。したがって，*in vivo* では FGFR 阻害剤は FGF23 経路を介して高リン酸血症を誘発することが知られている。

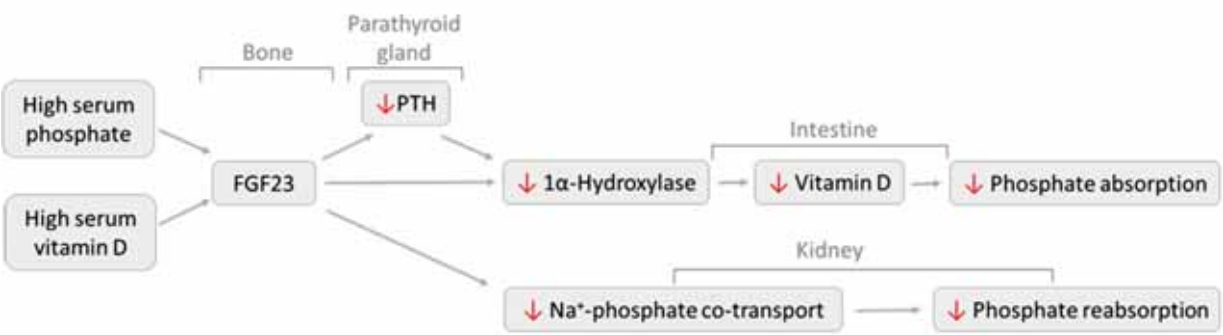


図 2.4.4-2 FGF23 の正常時の生理機能

FGF23 production is upregulated in bone in response to high serum phosphate and vitamin D levels. FGF23 then circulates to the parathyroid gland, intestine and kidney. In the intestine, FGF23 downregulates 1α-hydroxylase (vitamin D synthetase or CYP27b1) so as to reduce the levels of activated vitamin D, thereby inhibiting absorption of phosphate from the diet. The repression of PTH by FGF23 also helps to downregulate 1α-hydroxylase. In the kidney, FGF23 inhibits Na^+ (sodium)–phosphate ion co-transport and thus increases excretion of phosphate (Beenken 2009).
↑ = increase; ↓ = decrease; FGF23 = fibroblast growth factor 23; PTH = parathyroid hormone

エルダフィチニブの毒性試験では，高リン酸血症により主に大動脈，心臓及び／又は胃に軟組織鉱質沈着が認められた。マウスでは，25 mg/kg/日を 1 日 2 回で 1 週間以上投与した動物で軟組織鉱質沈着が認められた。ラットでは，30 mg/kg/日を 1 日 1 回で 2 週間及び 32 mg/kg/日を間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）で 3 カ月間投与した動物で，また，イヌでは，5 mg/kg/日を 1 日 1 回で 5 日間，1 mg/kg/日を 1 日 1 回で 1 カ月間，及び 0.75 mg/kg/日を 1 日 1 回で 3 カ月間投与した動物で軟組織鉱質沈着が認められた。ラット及びイヌを用いた 3 カ月間試験で，高リン酸血症と軟組織鉱質沈着がともに認められた最低用量（ラットでは 32 mg/kg/日を 7 日間投与／7 日間休薬で間欠投与及びイヌでは 0.75 mg/kg/日を 1 日 1 回投与）におけるヒトに対する曝露量比は，イヌでは低く（日本人では≤1，非日本人では<1～1.4），ラットではそれより高かった（日本人では 1.5～14，非日本人では 1.4～19）。ラット及びイヌの 2 週間反復投与毒性試験では，高用量で軟組織鉱質沈着による二次的変化（心臓重量増加など）が認められた。概して，投与群全体で血清中無機リンは用量に依存して増加し，血清中無機リンが高いほど軟組織鉱質沈着が認められた。ラット及びイヌで高リン酸血症を発症していない場合は，毒性学的に意義のある軟組織鉱質沈着は認められなかった。したがって，血清中無機リンは，軟組織鉱質沈着の予測バイオマーカーとして使用可能である。臨床では，慢性腎疾患などで鉱質沈着による病態を軽減するため，3%セベラマーなどのリン吸着薬が使用されることが多く（Quarles 2012），非臨床腎疾患モデルで同様の介入が鉱質沈着の軽減に有効であることが証明されている（Nikolov 2012）。ラットに 3%セベラマーを添加した飼料を与えたところ，軟組織鉱質沈着の重症度及び発現頻度が軽減した。上記の結果から，エルダフィチニブ投与による高リン酸血症に対する臨床管理としてセベラマーを使用することが可能と考えられた。

軟組織鉱質沈着に関連した所見は，休薬後に緩徐ではあるものの回復性があることが示された。イヌを用いた 1 カ月間試験では，1 mg/kg/日 1 日 1 回投与した動物の 1 カ月間の回復期間終了時に，イヌ 6 例中 2 例の大動脈に軟組織鉱質沈着が認められたが，他の組織には認められず，部分的な回復の可能性が示された。ラットを用いた 1 カ月間試験では，投与期間終了時／回復期間終了時の動物で軟組織鉱質沈着は認められなかったが，ラットに高用量のエルダフィチニブを

4 日間連日投与した毒性発現機序に関する試験では，心臓及び胃の鉱質沈着が認められ，2 又は 3 週間の休薬後に部分的な回復傾向が認められた。

エルダフィチニブを投与された患者で高リン酸血症が認められたが，エルダフィチニブの用量調整及び／又はリン吸着薬投与により良好に管理された。臨床で無機リン上昇による二次的な影響が認められた例は確認されておらず，心血管系，筋骨格，腎臓及び代謝機能の障害を伴うことはなかった【2.7.4.2.1.6】。

2.4.4.1.2.4 軟骨異形成，骨及び歯病変

エルダフィチニブによる骨端軟骨の肥厚を伴う軟骨異形成／化生は，全ての動物種及び試験で認められた。ラットでは，8 mg/kg/日を 1 日 1 回以上の用量で 3 カ月間投与したところ，明らかな成長板の肥厚が認められた。100 mg/kg/日 1 日 1 回の高用量群では，初回投与の 24 時間後には数例のラットの膝関節に軽度な軟骨異形成が認められ，投与回数が増えるにつれて他の骨（胸骨，胸椎，気管，喉頭，鼻部及び尾部）においても認められ，高用量群では一般状態観察で胸骨及び／又は尾部の変形，並びに歩行異常が認められた。イヌを用いた 3 カ月間試験では，0.75 mg/kg/日の 1 日 1 回以上で胸骨及び大腿骨の軟骨異形成／化生（成長板の肥厚）が認められた。成長板の肥厚はラット及びイヌを用いた 2 週間忍容性試験で実施した X 線写真で診断可能であった。ラットの 2 週間試験で実施された形態計測では，骨及び類骨領域の減少，並びに骨吸収の増加を伴う骨芽細胞の減少が認められた。これらの影響は骨形成［CTx（ラット）又は NTx（イヌ）］及び骨吸収（デオキシピリジノリンの尿中濃度）マーカーの変化を伴い，骨形成／骨吸収バランスのうち骨吸収方向へのシフトを示している。ただし，イヌで行った二重エネルギー X 線吸収測定（DEXA スキャン）では骨密度への影響は認められなかった。ラット及びイヌを用いた試験では，総 ALP の軽微な増加が一貫して認められた。これは，骨関連の変化が認められた一方で肝酵素は増加しなかったことから軟骨由来である可能性が高い（Burden 2009; Sarathchandra 2005）。FGF23 は FGFR3 との相互作用により ALP 遺伝子の転写及びリン酸塩産生を抑制する（Murali 2016）。FGFR 阻害はこの相互作用を遮断するため，骨からの ALP 及びリン酸塩の放出量が増加する可能性がある。高用量における骨に関する他の変化としては，海綿骨及び皮質骨の減少（ラット），骨膜変化（イヌ），骨リモデリング，並びに骨髄細胞充実度の低下（ラット及びイヌ）が認められた。ラット及びイヌを用いた 3 カ月間試験で軟骨異形成が認められた最低用量（ラットで 8 mg/kg/日及びイヌで 0.75 mg/kg/日）におけるヒトに対する曝露量比は低い（日本人，非日本人とも≤1）。16 mg/kg/日を 1 日 1 回又は 32 mg/kg/日を週 2 回投与したラット及び 1 mg/kg/日を 1 日 1 回で投与したイヌでは，軟骨異形成／化生が 1 カ月間の回復期間終了後でも認められたが，投与期間終了時より軽減しており回復傾向が示された。

軟骨異形成は FGFR 阻害剤共通のクラス効果と考えられ（Ballock 2003; Du 2012; Hall 2006），他の汎 FGFR 阻害剤のラット及びイヌを用いた毒性試験でも軟骨領域の肥厚が報告されている（Brown 2005）。FGFR3 の発現量は増殖中の軟骨細胞及び成熟骨芽細胞，並びに骨細胞で高く（Su 2014），骨及び軟骨ホメオスタシスに重要な役割を果たしている（Ornitz 2017）。可溶性 Klotho 因子存在下で FGF23 が FGFR3 に結合すると，軟骨細胞増殖を阻害し長管骨の線形（縦方向）成長を抑制することが知られている（Kawai 2013）。FGFR3 の阻害すなわち FGF23 を介した軟骨細胞増殖抑制経路を遮断することで軟骨細胞の増殖が亢進すると仮定される。ヒトとは異なりげっ歯類（ラット，マウス）では，生涯を通して骨の縦方向の成長が活性化されたままであ

る。6 カ月齢までに縦方向の成長は小さくなるが，大腿骨遠位及び脛骨近位での骨端軟骨の閉鎖（ラット）は生涯を通して完了しないと考えられている（Fossey 2016）。全ての毒性試験は健康で若い成熟動物（投与開始時にラットは 6～9 週齢，イヌは 6～8 カ月齢）を用いて実施した。そのため，成長が著しい動物で認められた骨の生理機能に対する影響は，骨の成長が既に完了した成人患者ではみられないと考えられる。

切歯の変色，並びに象牙芽細胞の変性（ラット）及び顕著な成長線を伴う象牙質異常といった歯の変化は，発現頻度は低いが，1 及び 3 カ月間試験において，ラットでは 16 mg/kg/日以上で，イヌでは 1 mg/kg/日（不規則な象牙質のみ）以上で認められた。1 カ月間試験の 1 カ月間回復期間終了後では象牙質異常は認められなかった。歯の変化は FGF シグナル伝達阻害剤の薬理作用に関連していると考えられる（Du 2018）。成長し続けるげっ歯類の切歯で認められた当該所見が成人患者で認められる可能性は低いと考えられる。

2.4.4.1.2.5 角膜萎縮及び腺萎縮などの上皮組織変化

エルダフィチニブによる乳腺萎縮は，14 日間試験では 50 mg/kg/日以上若しくは 1 カ月間試験では 8 mg/kg/日以上の雄ラットに認められた。さらに，3 カ月間試験では乳腺に加えて他の腺及び上皮構造の萎縮が認められた。ラットでは，8 mg/kg/日の 1 日 1 回以上で眼窩外涙腺，ハーダー腺，唾液腺，乳腺及び舌の上皮，並びに口腔粘膜の萎縮が認められた。イヌでは，0.5 mg/kg/日の 1 日 1 回以上で舌，口腔粘膜，耳下腺，唾液腺及び涙腺の上皮で萎縮が確認された。角膜上皮の萎縮（菲薄化）は，ラットでのみ認められ，4 mg/kg/日の 1 日 1 回以上で認められた。また，0.75 mg/kg/日以上の雌イヌで，甲状腺濾胞の小型化及び甲状腺重量の減少が認められた。ラット及びイヌを用いた 3 カ月間試験で上皮の変化が認められた最低用量（ラットで 4 mg/kg/日及びイヌで 0.5 mg/kg/日）におけるヒトに対する曝露量比は低い（日本人，非日本人とも≤1）。

腺萎縮及び眼に関連した変化は上皮組織での FGF/FGFR 経路の阻害に起因し，エルダフィチニブの直接作用と考えられる（Partridge 1996; Sohn 2011; Zhang 2006, 2014）。涙腺及び唾液腺の異常は FGF10/FGFR2 シグナル伝達の異常に関連していると考えられる（Milunsky 2006; Rohmann 2006）。角膜の変化は，涙腺の萎縮により眼表面の衛生及び機能に必須である涙膜の水様成分の分泌が低下したことによる二次的変化の可能性がある。涙腺の機能障害はドライアイにつながり，涙膜形成が不十分だと水分蒸発が速くなり，角膜上皮細胞が損なわれる可能性がある（Yao 2017）。FGF10 は涙腺でのムチンの発現及び産生に影響を及ぼし，涙膜の安定性に重要な因子である（Zheng 2015）。したがって，FGF10 経路に対する影響が涙膜組成に及び，眼に関連した所見につながる可能性がある。ただし，涙腺以外の上皮への影響を考慮すると，エルダフィチニブの角膜上皮細胞に対する直接的な影響も否定できない。

角膜の変化，並びに舌及び口腔粘膜の萎縮は，回復期間を設けなかった 3 カ月間試験でのみ認められたことから，これらの所見の回復性は評価できなかった。認められた変化は標的分子に関連しており，ラットを用いた 1 カ月間試験で 1 カ月間の回復期間終了時に乳腺萎縮が完全に回復していたことから，ラットを用いた 3 カ月間試験で認められた上皮関連の変化は回復性のある可能性が高い。

動物を用いた毒性試験の所見と同様に，エルダフィチニブ投与患者で粘膜及び眼の乾燥が報告されているが，外用剤の適用及び一時休薬で十分管理され，回復性があることが確認されている【2.7.4.2.1.9】。

2.4.4.1.2.6 被毛及び爪の変化

エルダフィチニブによる被毛及び爪の変化は，ラット及びイヌを用いた 3 カ月間試験で認められた。ラットでは，発現頻度は低かったが被毛の菲薄化又は粗毛が 32 mg/kg/日の間欠投与の高用量群で認められた。病理組織学的には，毛包の数の増加及び小型化が認められた。8 mg/kg/日以上で爪の損傷が時折認められた。16 及び 32 mg/kg/日で爪の腫脹，変形（伸長）及び赤色化が認められたが，爪又は爪床に明確な病理組織学的変化は認められなかった。イヌでは，3 カ月間試験の投与期間の後期に被毛の変化（菲薄化，退色及立毛又は局所脱毛）が認められた。被毛の変化と関連して認められた病理組織学的変化は，1.5 mg/kg/日間欠投与群の耳で認められた毛包増加のみであった。0.5 mg/kg/日 1 日 1 回以上のイヌで，爪の伸長及び／又は損傷が認められたが，明確な用量相関及び関連する病理組織学的所見は認められなかった。ラット及びイヌを用いた 3 カ月間試験で被毛及び爪の変化が認められた最低用量（ラットで 8 mg/kg/日及びイヌで 0.5 mg/kg/日）におけるヒトに対する曝露量比は低い（日本人，非日本人とも≤1）。

爪及び皮膚の障害は FGFR 阻害剤共通のクラス効果であり，エルダフィチニブ【2.7.4.1.1.2】だけでなく他の FGFR 阻害剤の投与を受けた患者においても報告されている（Dienstmann 2014; Touat 2015）。FGF ファミリー（主に FGF7，10 及び 22）と FGFR ファミリー（主に FGFR2 及び 3）の各分子は被毛の成長サイクルの異なるフェーズで役割を果たしていることが示されている（Kawano 2005）。動物試験で形態的な異常は認められなかったが，強力な FGFR 阻害剤であるエルダフィチニブは被毛の増殖フェーズに影響を及ぼしうると考えられる。

2.4.4.1.2.7 その他の毒性

ラット及びイヌの両動物種で，時折網状赤血球の減少が認められた。この変化は，FGFR 阻害関連の影響が認められた用量でのみみられた。低用量（ラットを用いた 1 カ月間試験で 16 mg/kg/日を 1 日 1 回，ラットを用いた 3 カ月間試験で 8 mg/kg/日を 1 日 1 回，イヌを用いた 1 及び 3 カ月間試験で 1 及び 0.5 mg/kg/日を 1 日 1 回）では，網状赤血球の減少は軽微で，他の赤血球パラメータの変化を伴わず，1 カ月間試験の回復期間終了後には回復（傾向）が認められた。高用量［ラットを用いた 2 週間試験で 100 mg/kg/日を 1 日 1 回，ラットを用いた 3 カ月間試験で 32 mg/kg/日を間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬），イヌを用いた 2 週間試験で 5 mg/kg/日を隔日投与］では，網状赤血球の減少とともに骨髄細胞充実度の減少又は骨髄枯渇が同時に認められ，末梢白血球（リンパ球）の減少を伴うことが多かった。これらの用量では，中程度～重度の軟骨異形成及び軟組織鉱質沈着も認められた。

2.4.4.2 遺伝毒性試験

In vitro 復帰突然変異（Ames）試験，ヒト由来の TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験及びラットを用いた *in vivo* 小核試験でエルダフィチニブの遺伝毒性誘発能を評価した結果，エルダフィチニブに遺伝毒性は認められなかった【2.6.6.4】。

2.4.4.3 がん原性試験

ICH S9 に従い，エルダフィチニブのがん原性試験は実施していない。

2.4.4.4 生殖発生毒性試験

2.4.4.4.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

エルダフィチニブは，ICH S9 ガイドラインに従い受胎能及び着床までの初期胚発生のみを検討した試験は実施せずに，反復投与毒性試験の病理組織学的検査で雌雄生殖器への影響を評価した。その結果，ラットを用いた 3 カ月間一般毒性試験において，32 mg/kg/日間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）の雌 2 例で生殖器への影響として黄体壊死が認められた【2.6.6.3.2.4】。黄体壊死が認められた 32 mg/kg/日間欠投与における曝露量は，臨床最大用量の 9 mg を 1 日 1 回で投与を受けた患者の AUC と同程度であった。卵巣の黄体壊死は受胎能に影響を及ぼす可能性がある。

2.4.4.4.2 胚・胎児発生に関する試験

ラットを用いた用量設定試験及び胚・胎児発生に関する毒性試験で，エルダフィチニブの胚・胎児発生に対する影響を評価した。

用量設定試験では，妊娠雌ラットにエルダフィチニブを 0.4，4 及び 16 mg/kg/日の用量で器官形成期（妊娠 6～17 日目）に 1 日 1 回投与した。16 mg/kg/日では着床後胚損失率が 100%となったため，胚・胎児発生に関する毒性試験の本試験における高用量として適切でないと考えられた【2.6.6.6.2.1】。

胚・胎児発生に関する毒性試験では，妊娠雌ラットにエルダフィチニブを 0，1，4 及び 8 mg/kg/日の用量で器官形成期間（妊娠 6～17 日）に 1 日 1 回投与した。8 mg/kg/日では，母体毒性として着床後胚損失率の増加（一部のラットでは 100%）及び平均胎児体重の減少に起因する妊娠後期の体重増加量の減少が認められた。妊娠後期の胎児では，四肢の形態異常に加えて，欠指症，長管骨及び胸椎の欠損／形態異常，並びに胎児体重減少に関連した骨化減少が認められた。4 及び 8 mg/kg/日で，大動脈弓を含む大血管の形態異常が認められた。エルダフィチニブの胚・胎児発生に対する NOAEL は 1 mg/kg/日であり，4 mg/kg/日以上で催奇形性及び胎児毒性があると判断された。母動物における体重増加量への影響は，胚・胎児発生毒性の二次的変化として生じたことから，母動物に対する NOAEL は 8 mg/kg/日と考えられた【2.6.6.6.2.2】。

4 mg/kg/日でのラットの曝露量は，臨床用量である 4 mg 1 日 1 回～9 mg 1 日 1 回におけるヒトの曝露量よりも低い（表 2.4.4-2）。

表 2.4.4-2 ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験におけるヒトに臨床用量を投与したときの曝露量に対する曝露量比

Steady-state Exposure in Human Subjects and at Relevant Doses in Toxicology Studies	AUC (ng·h/mL)		Unbound (Free) Exposure Multiples at Relevant Clinical Doses (non-Japanese)		Unbound (Free) Exposure Multiples at Relevant Clinical Doses (Japanese)	
	Total	Unbound [e]	4 mg q.d.	9 mg q.d.	4 mg q.d.	9 mg q.d.
4 mg q.d. human exposure - minimum clinical dose (Day 21, non-Japanese)	13516 [a]	37.8 [a]	-	-	-	-
9 mg q.d. human exposure - maximum clinical dose (Day 21, non-Japanese)	39587 [b]	98.7 [b]	-	-	-	-
4 mg q.d. human exposure - minimum clinical dose (Day 21, Japanese)	11552 [c]	53.5 [c]	-	-	-	-
9 mg q.d. human exposure - maximum clinical dose (Day 21, Japanese)	37341 [d]	93.4 [d]	-	-	-	-
Rat Embryo-fetal Development Study						
1 mg/kg q.d. (Gestation Day 17)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
4 mg/kg q.d. (Gestation Day 17)	24.1	1.74	<0.1x	<0.1x	<0.1x	<0.1x
8 mg/kg q.d. (Gestation Day 17)	105	7.56	0.2x	0.1x	0.1x	0.1x

[a] Mean steady-state plasma AUC after 21 days of daily erdafitinib administration at the minimum clinical dose of 4 mg q.d. in Part 1 of Study EDI1001 in Patients (Mod5.3.3.2/EDI1001/Tab16; 5 subjects)
[b] Mean steady-state plasma AUC after 21 days of daily erdafitinib administration at the maximum recommended clinical dose of 9 mg q.d. in Part 2 of Study EDI1001 in Patients (Mod5.3.3.2/EDI1001/Tab16; 6 subjects)
[c] Mean plasma AUC on Day 1 of cycle 2 of daily erdafitinib administration at the minimum clinical dose of 4 mg q.d. in Part 1 of Study GAC1001 in Patients (Mod5.3.3.2/GAC1001/TPKCONC02_P1; 3 subjects)
[d] Since plasma concentration of erdafitinib shows linearity at 0.5~12 mg in Japanese patients, AUC of 9 mg were calculated by converting the mean AUC normalized to 8 mg for all doses in GAC1001 study to 9 mg.
[e] Mean unbound fraction of erdafitinib is 7.2% in rat plasma.
- = not applicable; n/a = not available (due to the limited plasma concentrations available, no AUC evaluation was possible)

FGFR 発現（Ornitz 2015; Ozawa 2013）と FGF/FGFR シグナル伝達（Su 2014; Teven 2014）は，桑実胚期開始時から器官形成まで哺乳類（ウシ）胚発生の各種段階で極めて重要であることが示されている。このことから，胚盤胞期及び器官形成期のどの段階の FGFR 阻害でも，エルダフィチニブで認められたような着床後胚損失率の増加につながる可能性があり，催奇形性は FGFR 阻害剤共通のクラス効果であると考えられる。FGFR 阻害の四肢発生に対する影響はニワトリ胚で検討されている（Horakova 2014）。3 種類の汎 FGFR 阻害剤を翼芽内／付近に微量投与した結果，翼の短縮，未発達又は欠損が生じ，加えて橈骨欠損，中手骨形態異常及び指の短縮が認められた。これらの所見はエルダフィチニブで認められた欠指症に類似している。また，FGF8/FGFR1/2 シグナル伝達が心臓における動脈の極性形成をはじめとする心臓発生に極めて重要であることが示されている（Park 2008）。FGF8 経路の阻害は，エルダフィチニブの胚・胎児発生に関する毒性試験における胎児の大血管及び大動脈弓で認められた形態異常の原因となっている可能性がある。

以上のことから，FGF 及び FGFR は胚発生の多くの側面に関与しており，FGFR 阻害剤は器官形成期だけでなく胚盤胞期初期の FGFR-FGF 経路に影響を及ぼす可能性がある。ラットで認められたエルダフィチニブに関連した作用はこれらの知見と一致しているため，エルダフィチニブは患者にも胎児毒性をもたらす可能性がある。

2.4.4.5 局所刺激性試験

2.4.4.5.1 光毒性

エルダフィチニブは太陽光の波長内（290 及び 700 nm）で吸光し，モル吸光係数は 1000 L mol^{-1} cm^{-1} を上回ると算出されたことから，光毒性リスクについて評価した【3.2.S.3.1】。*In vitro* 3T3 ニュートラルレッド取り込み光毒性試験【2.6.6.7.1.1】で，濃度依存的にマウス線維芽細胞の生存率を減少させたことから，エルダフィチニブは *in vitro* で陽性と判断された。しかし，雌 Long-Evans 有色ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験では，最高 16 mg/kg/日を 1 日 1 回で 3 日間経口投与しても，皮膚に光毒性作用は認められなかった【2.6.6.7.1.2】。ラットを用いた全身オートラジオグラフィーによる組織分布試験【2.6.4.4.1】では，皮膚での曝露量は眼（水晶体）よりも約 2 倍大きいことが確認されている。本試験では眼に対する光毒性は評価しなかったが，皮膚で光毒性作用が認められなかったことから，エルダフィチニブは眼に対する光毒性はないと予測される。以上のことから，エルダフィチニブは皮膚及び眼に対して光毒性はないと判断された。

2.4.4.5.2 皮膚感作性，並びに眼及び血管刺激性試験

マウスを用いた局所リンパ節試験で，エルダフィチニブを 2.5%～10%の濃度で塗布したところ，5%及び 10%で刺激指数が 3 以上となり，実際に指数が 3 となる濃度は 3.5%と算出された。そのため，エルダフィチニブは 3.5%以上の濃度で皮膚感作が生じるリスクがあると考えられた【2.6.6.7.2】。

In vitro BCOP 試験では，エルダフィチニブの 20%（w/w）懸濁液は強い眼刺激性があると判断された。^{14}C 標識体を用いた静脈内投与による臨床試験で用いる予定の濃度はこれよりも 400 分の 1 未満であることから，0.02～0.5 mg/mL の濃度で *in vitro* HET-CAM 試験を実施した。本試験では血管刺激性は認められなかった【2.6.6.7.3】。以上のことから，エルダフィチニブは高濃度（20%又は 200 mg/mL）で強い眼刺激性があるが，健康被験者でマイクロドーズの静脈内投与に用いる臨床濃度（0.5 mg/mL 未満）では刺激性のリスクはないと判断した。

2.4.4.6 その他の毒性試験

2.4.4.6.1 不純物の評価

エルダフィチニブの原薬及び製剤において，ICH Q3A (R2)ガイドライン及び Q3B (R2)ガイドラインに規定された安全性確認の必要な閾値を超える不純物は認められなかったが，規格値の妥当性を評価するために原薬及び製剤中の不純物の安全性を評価した【2.3.S.3.2】【2.3.P.5.5】。また，ICH M7 (R1)に従い実施された不純物の遺伝毒性評価結果は【3.2.S.3.2.1.5】に記載されている。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験

一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験により，エルダフィチニブは強力かつ選択的な汎 FGFR チロシンキナーゼ阻害剤であることが示された。組換えキナーゼ及び細胞を用いた試験における IC_{50} 値は，いずれの FGFR ファミリー（FGFR1～4）に対してもナノモル範囲（1.2～25 nmol/L）であり，高い阻害活性が認められた。エルダフィチニブは，膀胱がんを含む複数の癌種由来の細胞株及び異種移植モデルで抗腫瘍効果を示し，特に FGFR 経路が活性化された細胞株及び異種移植モデルで顕著な有効性を示した。

一連の安全性薬理試験で，CNS，心血管及び呼吸系に及ぼすエルダフィチニブの影響を評価した。CNS 及び呼吸系への重要な影響は確認されなかった。エルダフィチニブは，催不整脈作用のリスクが示唆される hERG 遮断薬としての性質を有し，モルモット及びイヌでは再分極の遅延を引き起こした。イヌの無影響量（2.5 mg/kg）での曝露量は，臨床最大用量（9 mg 1 日 1 回投与）の非結合型 C_{max} よりも 2.4 倍高い。

2.4.5.2 薬物動態試験

マウス，ラット及びイヌにエルダフィチニブを単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態を評価した。経口投与したときの T_{max} は、マウスでは 1 時間以内であり，ラット及びイヌではそれぞれ 3.3 及び 3.0～5.5 時間であった。$T_{1/2}$ はマウス及びラットでは 1.1～4.0 時間，イヌでは 3.3～10 時間であった。経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティはげっ歯類では低かった（マウス及びラットでそれぞれ 12 及び 1.8%）が，イヌでは 100%超であった。

マウス，ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において，エルダフィチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量増加に伴い増加し，概して累積が認められた。ヒトにおいても，エルダフィチニブの曝露量は検討した用量範囲（0.5～12 mg）において用量増加に伴い増加し，$T_{1/2}$ は 42.4～73.9 時間であり，曝露量に累積が認められた【2.7.2.2.1.2】。

ラットにおいて，エルダフィチニブは全身に分布した。放射能の組織内／血液中 AUC 比は，腎髄質外層，盲腸壁及び肝臓等（いずれも 30 超）で高く，膀胱壁（6.4），皮膚（1.9）及び水晶体（1.1）で中程度であった。

エルダフィチニブの血漿タンパク結合率は，動物と比較してヒトで高く，血漿中非結合型分率は，ヒトでは 1%未満であり，マウスでは 5.9～11.3%，ラットでは 2.2～7.2%及びイヌでは 13.7%であった。また，エルダフィチニブは HSA と比較して，AGP と顕著に結合した。

マスバランス試験において，ヒトに ^{14}C-エルダフィチニブを単回経口投与したとき，投与放射能の 66.4～69.9%が糞中から回収された。一方，動物（ラット及びイヌ）に ^{3}H-エルダフィチニブを単回経口投与したとき，投与放射能の 75.2～88.7%が糞中から回収された。尿中からは，ヒトでは投与放射能の 17.8～19.2%が，動物では投与放射能の 2.32～6.30%が回収された。胆管カニューレ処置ラットでは，胆汁，糞及び尿中からそれぞれ投与放射能の 47.9，30.6 及び 12.4%が回収されたことから，ラットにおけるエルダフィチニブの主排泄経路は，胆汁中であることが示された。

エルダフィチニブはヒトと比較してラットでの代謝が顕著であった。ヒト及びラットにおけるエルダフィチニブの主要な代謝経路は，酸化的代謝（*O*-脱メチル化体，M6）であった。M6 の下

流代謝物（更なる酸化的代謝物及びグルクロン酸抱合体）はヒトと比較してラットで顕著に認められた。ヒトの血漿中の主要な薬物関連成分はエルダフィチニブであり，薬物関連物質の総曝露量の 10%を超える代謝物は認められなかった。M6 の大部分（投与放射能の 23.8～24.3%）は糞中から回収され，尿中には投与放射能の 1.93～2.3%のみが回収された。M8（*N*-脱アルキル化体）は糞及び尿中で認められた微量代謝物であり（それぞれ投与放射能の 2.94～3.51 及び 1.07～1.17%），M11，M27 及び M28 も糞又は尿中に認められた微量代謝物であった（いずれも投与放射能の 2.5%未満）。

CYP 代謝試験において，M6 の生成には CYP2C9 及び CYP3A4 が関与し，M8 の生成には CYP3A4 が関与することが示された。フルコナゾール（CYP2C9 及び CYP3A4 阻害薬）又はイトラコナゾール（CYP3A4 及び P-gp 阻害薬）とエルダフィチニブを併用投与する臨床薬物相互作用試験を実施したところ，エルダフィチニブの曝露量（AUC）は，それぞれ 1.48 及び 1.34 倍上昇することが示された。また，エルダフィチニブの曝露量に対する CYP 誘導薬の影響を検討するため，カルバマゼピン（CYP3A4 及び CYP2C9 誘導薬）との臨床薬物相互作用試験を実施した結果，カルバマゼピンがエルダフィチニブの薬物動態に顕著な影響を及ぼすことが示唆された【2.7.2.2.3.1】。

ヒトの肝細胞を用いて，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に対するエルダフィチニブの誘導作用を検討したところ，エルダフィチニブは CYP1A2 及び CYP2B6 の誘導薬ではなかったが，3 例中 1 例のドナー由来の肝細胞において，CYP3A4 の mRNA が誘導された。しかし，用量反応関係の直線の傾きを陽性対照（リファンピシン）と比較したところリファンピシンの 2.5%未満であり，エルダフィチニブの CYP3A4 の誘導作用は弱く，臨床的に重要ではないと判断された。

ヒトの肝ミクロソームを用いた試験において，エルダフィチニブは広範囲の濃度で CYP に対して可逆的阻害を示さなかった。また，ヒトの肝ミクロソームを用いた試験において，エルダフィチニブは CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 に対して TDI 作用を示さなかったが，CYP3A4 に対して TDI を示す可能性が示唆された。一方，臨床薬物相互作用試験において，エルダフィチニブはミダゾラムの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことから，臨床におけるエルダフィチニブの CYP3A4 に対する TDI 作用は限定的であると考えられた【2.7.2.2.3.2】。

Caco-2 細胞において，エルダフィチニブは中程度～高い膜透過性を示した。また，エルダフィチニブは P-gp の基質であるが，0.3 μmol/L を超えると P-gp の輸送は飽和することが示唆されたことから，臨床最高用量（9 mg）を投与したときのエルダフィチニブが消化管 P-gp 阻害を介した薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられた。なお，エルダフィチニブをイトラコナゾール（CYP3A4 及び P-gp 阻害薬）と併用投与した臨床薬物相互作用試験では，臨床的に重要な薬物相互作用は認められなかった【2.7.2.2.3.1】。また，エルダフィチニブは BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかったことから，これらのトランスポーター阻害を介した薬物相互作用を受けないと考えられた。

In vitro 試験において，エルダフィチニブは OATP1B3，OAT1 及び OAT3 の阻害薬ではないが，P-gp，OCT1，OCT2，MATE1，MATE2-K，BCRP 及び OATP1B1 の阻害薬であることが示された。しかしながら，薬物相互作用に関する本邦の通知で推奨されているモデルに基づくと，エルダフィチニブは OCT2 及び P-gp（消化管）以外のトランスポーターに対する阻害を介した臨床

的に重要な薬物相互作用を起こさないと考えられた。また，PBPK モデルを用いてジゴキシン（P-gp 基質）との薬物相互作用をシミュレーションした結果，ジゴキシンの C_{max} は 1.45 倍に上昇すると予測された【2.7.2.2.3.2】。なお，この薬物相互作用は，エルダフィチニブ及び P-gp 基質薬の投与間隔を 6 時間以上あけることによって回避できると予測された。一方，メトホルミン（OCT2 基質）との臨床薬物相互作用試験において，エルダフィチニブは臨床的に重要な薬物相互作用を起こさないことが示された【2.7.2.2.3.2】。

2.4.5.3 毒性試験

エルダフィチニブの毒性について，ラット及びイヌを用いた回復期間を含む最長 3 カ月間の単回及び反復投与毒性試験，*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験，ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験，*in vitro* 及び *in vivo* 光毒性試験により包括的に評価した。また，軟組織鉱質沈着の発症及び病態形成を精査するためラットを用いた毒性発現機序に関する試験を実施した。重要な非臨床安全性評価はラット及びイヌを用いて実施した。ラット及びイヌは，FGFR 阻害により薬理学的及び毒性学的な作用を有することが確認されており，エルダフィチニブの代謝経路及び分布がヒトと類似していることから，エルダフィチニブの非臨床安全性評価に適切な動物モデルと考えられた。加えて，不純物の毒性について，非臨床安全性試験により評価した。作業者の安全性に関する情報を得るため，皮膚感作性及び刺激性試験を実施した。ICH S9 ガイドラインに従い，3 カ月間を超える毒性試験，がん原性試験，受胎能及び着床までの初期胚発生，並びに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は実施しなかった。

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では，リン酸塩ホメオスタシスの異常として，血清中無機リン，FGF23 及び 1,25-ジヒドロキシビタミン D_3 の増加，並びに PTH 濃度の減少が認められた。血清中総カルシウムに対するエルダフィチニブによる影響は小さかった。エルダフィチニブによる毒性として，高リン酸血症を伴う軟骨異形成及び軟組織鉱質沈着が認められた。毒性発現機序に関する試験では，ラットにリン吸着薬セベラマーを添加した飼料を与えたところ，軟組織鉱質沈着が軽減した。エルダフィチニブは腺及び上皮構造の萎縮，並びに歯の変化を誘発することが確認された。特に角膜上皮の菲薄化（ラット）及び涙腺の萎縮（ラット及びイヌで）を含む眼に関連した所見，並びに被毛及び爪の変化も認められた。

エルダフィチニブ投与で認められた毒性の大部分は，各種組織での FGF/FGFR 経路の阻害に関連していると考えられる。具体的には，エルダフィチニブによる腎臓でのリン再吸収の阻害により，無機リン，1,25-ヒドロキシビタミン D_3，PTH，FGF23 及び軟組織鉱質沈着のバイオマーカーが変化した。軟骨細胞増生亢進，並びに軟骨異形成／化生の発症原因として，FGFR3 の阻害が考えられる。ラット及びイヌを用いた 3 カ月間試験で認められた腺萎縮及び二次的な眼科学的検査所見，並びに被毛及び爪の変化は，特定の FGF/FGFR 経路の阻害に起因していると考えられる。

ラット及びイヌを用いた 3 カ月間試験で，1 日最高投与量である 8 mg/kg/日及び 0.75 mg/kg/日のヒトに対する曝露量比は低い（日本人，非日本人とも≤1）。しかし，毒性試験で主に認められた変化は FGFR 阻害によるクラス効果と考えられるリン酸塩ホメオスタシスの異常に伴う骨病変及び軟組織鉱質沈着であること，これらの変化に対するモニタリング可能なバイオマーカーがあること，及び回復の可能性を考慮すると，毒性試験で認められた変化及び低い曝露量比は進行がん患者に対して許容可能と考えられた。血清中無機リンの増加が軟組織鉱質沈着による重度の毒

性発現よりも先行し，高リン酸血症のないラット及びイヌでは毒性学的に意義のある軟組織鉱質沈着は認められなかった。1 カ月間のエルダフィチニブ投与後に認められたラット及びイヌでの軟組織鉱質沈着（イヌでの大動脈鉱質沈着を除く）及び軟骨異形成，並びにラットでの乳腺萎縮は，その後の 1 カ月間の休薬による回復期間の終了時には部分的～完全に回復していた。ラットにセベラマーを添加した飼料を与えたところエルダフィチニブに関連する軟組織鉱質沈着が軽減したことから，高リン血症に対してエルダフィチニブを用量調整した上でリン吸着薬により臨床管理することが可能と考えられた。

エルダフィチニブでは受胎能及び着床までの初期胚発生のみを単独で検討した試験は実施していない。しかし，エルダフィチニブのラットを用いた 3 カ月間毒性試験において，32 mg/kg/日間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）の雌 2 例で生殖器への影響（黄体壊死）が認められ，その際の曝露量（AUC）は臨床最大用量の 9 mg を 1 日 1 回で投与された患者と同程度であった。

ラットでは，4 mg/kg/日 1 日 1 回以上で胎児毒性及び催奇形性が認められたが，その曝露量は，臨床用量である 4 mg 1 日 1 回～9 mg 1 日 1 回におけるヒトの曝露量よりも低い。催奇形性の特徴は，四肢の欠損及び大動脈を含む主要血管の形態異常であった。

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

2.4.5.4 総合的結論

エルダフィチニブの包括的非臨床プログラムの結果は，エルダフィチニブを尿路上皮がんを含む特定の FGFR 遺伝子異常を有する進行がんの成人患者に経口抗腫瘍薬として使用することを支持している。

2.4.6 参考文献

Babina IS, et al. Advances and challenges in targeting FGFR signaling in cancer. Nat Rev Cancer. 2017;17:318-32.

Ballock RT, et al. The biology of the growth plate. J Bone Joint Surg Am. 2003;85-A(4):715-26.

Baum M, et al. Effect of fibroblast growth factor-23 on phosphate transport in proximal tubules. Kidney International. 2005;68:1148-53.

Beenken A, et al. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. Nat Rev Drug Discov. 2009;8(3):235-53.

Bergwitz C, et al. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. Annu Rev Med. 2010;61:91-104.

Brown AP, et al. Cartilage dysplasia and tissue mineralization in the rat following administration of a FGF receptor tyrosine kinase inhibitor. Toxicol Pathol. 2005;33(4):449-55.

Burdan F, et al. Morphology and physiology of the epiphyseal growth plate. Folia Histochem Cytobiol. 2009;47(1):5-16.

Dienstmann R, et al. Genomic aberrations in the FGFR pathway: opportunities for targeted therapies in solid tumors. Annals of Oncology. 2014;25:552-63.

Du W, et al. The Role of Fibroblast Growth Factors in Tooth Development and Incisor Renewal. Stem Cells Int. 2018;2018:1-14.

Du X, et al. Role of FGFs/FGFRs in skeletal development and bone regeneration. J Cell Physiol. 2012;227:3731-43.

European Medicines Agency, Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on the investigation of drug interactions (CPMP/EWP/560/95/Rev.1 Corr. 2). 21 June 2012. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf. Accessed 30 October 2023.

Fossey S, et al. Nonproliferative and Proliferative Lesions of the Rat and Mouse Skeletal Tissues (Bones, Joints, and Teeth). J Toxicol Pathol. 2016;29(3 Suppl):49S-103S.

Hall AP, et al. Review of the Effects of Anti-Angiogenic Compounds on the Epiphyseal Growth Plate. Toxicol Pathol. 2006;34;131-47.

Helsten T, et al. The FGFR landscape in cancer: analysis of 4,853 tumors by next-generation sequencing. Clin Cancer Res. 2016;22:259-67.

Horakova D, et al. Effect of FGFR inhibitors on chicken limb development. Develop Growth Differ. 2014;56:555-72.

Kawai M, et al. FGF23 suppresses chondrocyte proliferation in the presence of soluble α-Klotho both in vitro and in vivo. J Biol Chem. 2013;288(4):2414-27.

Kawano M, et al. Comprehensive analysis of FGF and FGFR expression in Skin: FGF18 is highly expressed in hair follicles and capable of inducing anagen from telogen stage hair follicles. J Invest Dermatol. 2005;124:877-85.

Klein SM, et al. Production of formaldehyde during metabolism of dimethyl sulfoxide by hydroxyl radical generating systems. Biochemistry. 1981;20:6006-12.

Masuyama R, et al. Vitamin D receptor in chondrocytes promotes osteoclastogenesis and regulates FGF23 production in osteoblasts. J Clin Invest. 2006;116:3150-9.

McInnes EF, Background Lesions in Laboratory Animals. A Color Atlas. Chapter 2 Wistar and Sprague-Dawley rats. Saunders Elsevier. 2012:28.

Milunsky JM, et al. LADD syndrome is caused by FGF10 mutations. Clin Genet. 2006;69:349-54.

Murali SK, et al. FGF23 regulates bone mineralization in a $1,25(OH)_2D_3$ and Klotho-independent manner. J Bone Miner Res. 2016;31(1):129-42.

National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services. Nonneoplastic Lesion Atlas. A Guide for standardizing terminology in toxicologic pathology in rodents. Urinary System. Kidney – Mineralization. https://ntp.niehs.nih.gov/nnl/urinary/kidney/mineral/index.htm. Last accessed on 10 April 2018.

Nikolov IG, et al. Lanthanum carbonate, like sevelamer-HCl, retards the progression of vascular calcification and atherosclerosis in uremic apolipoprotein E-deficient mice. Nephrol Dial Transplant. 2012;27:505-13.

Ornitz DM, et al. The fibroblast growth factor signaling pathway. WIREs Dev Biol. 2015;4:215-66.

Ornitz DM. et al. Achondroplasia: development, pathogenesis, and therapy. Dev Dyn. 2017;246(4):291-309.

Ozawa M, et al. The expression of fibroblast growth factor receptors during early bovine conceptus development and pharmacological analysis of their actions on trophoblast growth in vitro. Reproduction. 2013;145:191-201.

Park EJ, et al. An FGF autocrine loop initiated in second heart field mesoderm regulates morphogenesis at the arterial pole of the heart. Development. 2008;135(21):3599-610.

Partridge M, et al. Expression of bFGF, KGF and FGF receptors on normal oral mucosa and SCC. Eur J Cancer B Oral Oncol. 1996;32B(2):76-82.

Patani H, et al. Landscape of activating cancer mutations in FGFR kinases and their differential responses to inhibitors in clinical use. Oncotarget. 2016;7:24252-68.

Quarles LD. Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: implications in chronic kidney disease. Experimental Cell Research. 2012;318(9):1040-8.

Razzaque MS. The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. Nature Rev Endocrinol. 2009;5(11):611-9.

Rohmann E, et al. Mutations in different components of FGF signaling in LADD syndrome. Nat Genet. 2006;38:414-7.

Sarathchandra P, et al. Enzyme histochemical localisation of alkaline phosphatase activity in osteogenesis imperfecta bone and growth plate: a preliminary study. Micron. 2005;36(7-8):715-20.

Shimada T, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. J Bone Miner Res. 2004;19:429-35.

Sneddon WB, et al. Convergent signaling pathways regulate parathyroid hormone and fibroblast growth factor-23 action on NPT2A-mediated phosphate transport. J Biol Chem. 2016;291(36):18632-42.

Sohn WJ, et al. Recirpocal interactions of Fgf10/Fgfr2b modulate the mouse tongue epithelial differentiation. Cell Tissue Res. 2011;345(2):265-73.

Su N, et al. Role of FGF/FGFR signaling in skeletal development and homeostasis: learning from mouse models. Bone Research. 2014;2:1-24.

Teven CM, et al. Fibroblast growth factor (FGF) signaling in development and skeletal diseases. Genes Dis. 2014;1(2):199-213.

Touat M, et al. Targeting FGFR signaling in cancer. Clin Cancer Res. 2015;21(12):2684-94.

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. In Vitro Metabolism- and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Studies. Guidance for Industry. October 2017. https://www.fda.gov/files/drugs/published/In-Vitro-Metabolism--and-Transporter--Mediated-Drug-Drug-Interaction-Studies-Guidance-for-Industry.pdf. Accessed 10 October 2023.

Williams SV, et al. Oncogenic FGFR3 gene fusions in bladder cancer. Hum Mol Gen. 2013;22:795-803.

Yao Y, et al. The lacrimal gland: development, wound repair and regeneration. Biotechnol Lett. 2017;39:939-49.

Zhang X, et al. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family: The complete mammalian FGF family. J Biol Chem. 2006 281:15694-700.

Zhang X, et al. FGF ligands of the postnatal mammary stroma regulate distinct aspects of epithelial morphogenesis. Development. 2014;141(17):3352-62.

Zheng W, et al. Therapeutic efficacy of fibroblast growth factor 10 in a rabbit model of dry eye. Molecular Medicine Reports. 2015;12:7344-50.