目次

2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果 5
2.5.1.2 開発の科学的根拠 5
2.5.1.3 臨床開発経緯 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 16
2.5.2.1 製剤開発 16
2.5.2.2 生体試料分析 16
2.5.2.3 絶対的バイオアベイラビリティ 16
2.5.2.4 相対的バイオアベイラビリティ 16
2.5.2.5 食事の影響 16
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 18
2.5.3.1 薬物動態 18
2.5.3.2 吸収･分布･代謝･排泄 18
2.5.3.3 特別な集団 19
2.5.3.4 薬物相互作用 21
2.5.3.5 心疾患系安全評価 22
2.5.3.6 曝露量-反応解析 23
2.5.4 有効性の概括評価 25
2.5.4.1 BLC3001試験 25
2.5.4.2 BLC2001及びBLC2002試験 45
2.5.4.3 前治療歴別の有効性 48
2.5.4.4 申請用法・用量の妥当性 51
2.5.4.5 効果の持続，耐薬性 52
2.5.4.6 有効性の結論 52
2.5.5 安全性の概括評価 55
2.5.5.1 BLC3001試験Cohort 1の安全性解析対象集団及び曝露状況 55
2.5.5.2 BLC3001試験Cohort 1の安全性の結果 56
2.5.5.3 BLC3001試験Cohort 1での臨床的に重要な臨床検査値異常 63
2.5.5.4 併合解析による安全性の結果 65
2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下での安全性 68
2.5.5.6 妊婦及び授乳時の使用 69
2.5.5.7 過量投与 69
2.5.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 69
2.5.5.9 動物での毒性学的情報 69
2.5.5.10 市販後の使用経験 70
2.5.5.11 安全性の結論 70
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 72
2.5.6.1 治療の背景 72

2.5.6.2 ベネフィット 73
2.5.6.3 リスク 74
2.5.6.4 エンホルツマブ ベドチンとの比較 79
2.5.6.5 ベネフィット・リスク評価 81
2.5.7 参考文献 84

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
AGP	alpha-1 acid glycoprotein（α1-酸性糖タンパク質）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{0-24}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours （0 時間から 24 時間までの AUC）
$AUC_{0-24,ss}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours at steady state （定常状態における 0 時間から 24 時間までの AUC）
AUC_{∞}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity （0 時間から無限大時間までの AUC）
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration（0 時間から最終定量可能時間までの AUC）
BCRP	breast cancer resistance protein（乳癌耐性タンパク質）
BCS	biopharmaceutics classification system
BMI	body mass index（体格指数）
cDNA	complementary DNA（相補的 DNA）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL/F	apparent clearance（みかけのクリアランス）
C_{max}	maximum observed plasma concentration（最高血漿中濃度）
CMQ	Customized MedDRA Query（個別対応 MedDRA 検索式）
COSMIC	Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer
CPS	combined positive score
CR	complete response（完全奏効）
CV	coefficient of variation（変動係数）
CYP	cytochrome（ヒトチトクローム P450）
DDI	drug-drug interaction（薬物相互作用）
DOR	duration of response（奏効持続期間）
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels Questionnaire
EU	European Union（欧州連合）
FACT-BI	Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder Cancer（癌治療の機能評価–膀胱癌）
FGF	fibroblast growth factor（線維芽細胞増殖因子）
FGFR	fibroblast growth factor receptor（線維芽細胞増殖因子受容体）
GC	gemcitabine plus cisplatin（ゲムシタビンとシスプラチンの併用）
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施の基準）
GMR	geometric mean ratio（幾何平均比）
HR	hazard ratio（ハザード比）
HRQoL	health-related quality of life（健康関連 QoL）
IC_{50}	concentration required for 50% inhibition（50%阻害濃度）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IRR	Infusion-related reaction
ITT	Intent-to-treat
LS-MS/MS	liquid chromatography-mass spectrometry
MAPK	mitogen-activated protein kinase（マイトジェン活性化プロテインキナーゼ）
MATE	multidrug and toxin extrusion（多剤・毒性化合物排出）
MEK	mitogen-activated extracellular signal-related kinase （マイトジェン活性化細胞外シグナル関連キナーゼ）
MMRM	mixed models for repeated measures
mUC	metastatic urothelial carcinoma（転移性尿路上皮癌）
Nectin-4	nectin cell adhesion molecule 4
NSCLC	non-small cell lung cancer（非小細胞肺癌）
OAT	organic anion transporter（有機アニオントランスポーター）
OATP	organic anion transporting polypeptide（有機アニオン輸送ペプチド）

略号又は略称	名称及び内容
OCT	organic cation transporter（有機カチオントランスポーター）
OR	odds ratio（オッズ比）
ORR	objective response rate（奏効率）
OS	overall survival（全生存期間）
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（定期的ベネフィット・リスク評価報告）
PBPK	physiologically based pharmacokinetic modeling（生理学的薬物速度論）
PCR	polymerase chain reaction（ポリメラーゼ連鎖反応）
PD-(L)1	programmed death-ligand 1（プログラム細胞死リガンド 1）
PFS	progression-free survival（無増悪生存期間）
P-gp	P-glycoprotein（P 糖タンパク態）
PI3	phosphoinositide 3
PK/PD	pheramcokinetics/pharmacodynimics（薬物動態／薬力学）
PM	poor metabolizer
PR	partial response（部分奏効）
PRO	Patient-Reported Outcome（患者報告アウトカム）
QoL	quality of life
QTc	QT interval corrected for heart rate（補正 QT 間隔）
QT_CB	QTc according to Bazett's correction（Bazett 補正による QTc）
QT_CF	QTc according to Fridericia's correction（Fridericia 補正による QTc）
Ras	rat sarcoma（ラット肉腫）
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors （固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン）
SMQ	Standardised MedDRA Queries（MedDRA 標準検索式）
SSQ	Sponsor-specific Queries（治験依頼者固有の検索式）
Rsk	ribosomal S6 kinase
t_{max}	time to reach the maximum observed plasma concentration（最高血漿中濃度到達時間）
$t_{1/2}$	half-life（半減期）
Vd/F	apparent volume of distribution（みかけの分布容積）

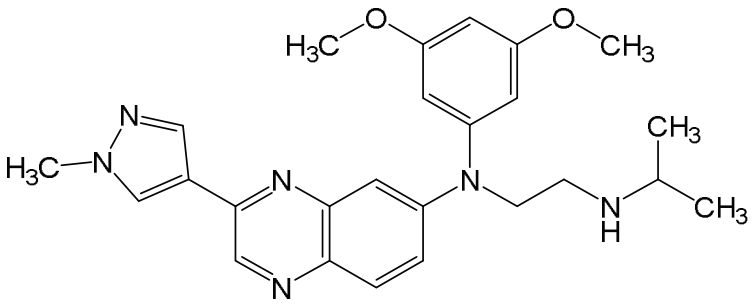
本臨床に関する概括評価では，試験番号を略して記載する（例：42756493BLC2001 試験は BLC2001 試験と略す）。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果

2.5.1.1.1 臨床薬理学的分類

エルダフィチニブ（以下，本薬）の化学名は，英名が *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，日本名が *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-ジアミンである。



2.5.1.1.2 申請効能又は効果

申請効能・効果は「FGFR3 遺伝子変異又は融合遺伝子を有するがん薬物療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」である。

2.5.1.2 開発の科学的根拠

2.5.1.2.1 転移性尿路上皮癌

尿路上皮癌は尿路（腎盂，尿管，膀胱，尿道）に発生するがんであり，膀胱癌が大部分を占める。膀胱癌のうち約 90%は病理組織学的に移行上皮癌（尿路上皮癌）である（Saginala 2020）。膀胱癌は比較的発現頻度の高い癌種であり，全世界で新たに診断された推定患者数は年間約 55 万人，死亡者数は年間約 20 万人と報告されている（Ferlay 2021）。日本では，2019 年における膀胱癌の罹患数は 23383 人，2022 年の死亡数は 9598 人である。がん診療連携拠点病院における 2013～2014 年の診断例では，全ての病期を合わせた膀胱癌患者の 5 年相対生存率は 66.2%，各病期の 5 年相対生存率は Stage I 86.4%，Stage II 57.0%，Stage III 43.1%であり，Stage IV では 19.3%まで低下する［がんの統計〈2023 年版〉; 令和 4 年（2022）人口動態統計］。近年の治療の進歩にもかかわらず，切除不能又は転移性尿路上皮癌の 5 年相対生存率は依然として低く，致死的な疾患である。

2.5.1.2.2 現在の治療選択肢

切除不能又は転移性尿路上皮癌の一次全身療法及び二次治療以降は国内外でおおむね同様である。詳細をそれぞれ以下に示す。

(1) 一次治療

切除不能又は転移性尿路上皮癌の一次全身療法は，シスプラチンを含む多剤併用化学療法（GC 療法等）が標準的な一次治療である（NCCN 2023; 膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版）。シスプラチンを中心とした化学療法による ORR は約 49%，OS の中央値は約 14 カ月である（von der Maase 2000）。しかし，転移病巣を有する患者では腎機能低下や全身状態の悪い患者も多く，また高齢患者や虚弱状態又は併存疾患を有することもあり，これらの患者にはシスプラチンを含む化学療法を使用できない。シスプラチン不適格例に対して最も汎用されている代替レジメンは，カルボプラチンとゲムシタビンの併用療法である（膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版）が，GC 療法と比べて OS は短く，ORR も低い（ORR：約 41%，OS の中央値：約 9 カ月）（De Santis M 2012）。

プラチナ製剤を含む化学療法後に疾患進行が認められなかった患者に対して，維持療法としてアベルマブを使用することで，支持療法と比較して OS を有意に改善（アベルマブ+支持療法群 21.4 カ月，支持療法単独群 14.3 カ月）したことから，2021 年にアベルマブが化学療法後の維持療法として標準治療に加わった（膀胱癌診療ガイドライン 2021 年追加版; Powles 2020）。

PD-L1 高発現のシスプラチン不適格例に対する一次治療として，海外ではペムブロリズマブ（Vuky 2020）及びアテゾリズマブ単剤療法（Balar 2017）が承認されている（Powles 2022）が，国内では承認されていない。

現在，未治療の転移性尿路上皮癌に対して，抗 PD-L1 抗体と抗体薬物複合体の併用の有用性を検証するランダム化試験が実施されており，今後抗 PD-L1 抗体が一次治療から使用される可能性がある。ペムブロリズマブとエンホルツマブ ベドチンの併用は，シスプラチン不適格の局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者に対する一次治療として，第 1b/2 相試験で良好な有効性が示唆されており（Hoimes 2023），現在，シスプラチンを含む化学療法と比較する第 3 相試験（EV-302）が国内外で実施されている。

また，尿路上皮癌における術後補助療法としてニボルマブが国内外で承認され（Bajorin 2021），抗 PD-(L)1 抗体による治療歴を有する患者が増加している。

(2) 二次治療以降

一次化学療法後に疾患進行した患者では，抗 PD-(L)1 抗体が二次治療の標準的選択肢となっている［アテゾリズマブ，ニボルマブ又はペムブロリズマブ（日本ではペムブロリズマブのみ 2017 年に承認）］。これらの ORR は約 13%～21%，OS は 9～10 カ月である（Powles 2018; Galsky 2020; Bellmunt 2017）。これらの治療に関連する全身毒性には，大腸炎，腸管穿孔，肝炎，内分泌障害又は神経疾患等の免疫関連事象が含まれる。

一次化学療法に続くアベルマブ維持療法又は二次治療が無効となった患者に対して利用可能な治療法は，主にドセタキセル，パクリタキセル又は vinflunine（欧州のみ承認）による単剤化学療法である。これらの治療による臨床的ベネフィットは限定的であり（ORR：10%～18%，OS 中央値：約 6～9 カ月，McCaffrey 1997; Sideris 2016; Culine 2006），ドセタキセルでは血液毒性（90%以上）又はニューロパチー（36%）が高頻度に発現し虚弱な患者の QoL を著しく低下させる要因となり得る。

プラチナ製剤を含む化学療法及び免疫療法後に疾患進行した患者に対して，エンホルツマブ ベドチンが単剤化学療法と比較して OS の改善を示した［OS 中央値：エンホルツマブ ベドチン 約 13 カ月，単剤化学療法（対照薬）約 9 カ月（Powles 2021）］ことから，エンホルツマブ ベドチンが新たな治療選択肢として 2021 年に本邦で承認された。エンホルツマブ ベドチンの主な副作用は皮膚反応（45%以上），末梢性ニューロパチー（46%）及び高血糖（6%）等であり，これらの重度又は生命を脅かす可能性のある毒性も認められている。

2.5.1.2.3 抗 PD-(L)1 抗体治療後の転移性尿路上皮癌におけるアンメットメディカルニーズ

近年，一次化学療法後に疾患進行が認められなかった場合の維持療法にアベルマブ，疾患進行した場合にはペムブロリズマブが標準治療として加わった。これらの抗 PD-(L)1 抗体に続く治療として推奨されているのは現状エンホルツマブ ベドチンのみであり，治療選択肢は極めて限定的である。さらに，全身状態の悪化又は治療に伴う毒性により，エンホルツマブ ベドチンの治療が不適格の場合もある。例えば，一次化学療法や抗 PD-(L)1 抗体による末梢性ニューロパチーや高血糖を有する場合には，これらを悪化させる可能性があるため，エンホルツマブ ベドチンの選択には十分な検討を要する（Powles 2021）。また，ペムブロリズマブによる二次治療後に次治療に移行した患者は約半数に留まり，その他はベストサポーティブケアを受けていた（Kita 2022）。この背景には，前治療による全身状態の悪化や毒性の増悪リスクの上昇が挙げられる。他に使用可能な薬剤として，プラチナ製剤を含む化学療法やタキサン系薬剤が代替治療の位置づけで使用可能ではあるものの，推奨はされていない。このように，抗 PD-(L)1 抗体治療後にエンホルツマブ ベドチンが使用可能であるものの，抗 PD-(L)1 抗体治療後の治療選択には依然として課題があり，重大なアンメットメディカルニーズが存在する。

2.5.1.2.4 線維芽細胞増殖因子受容体

FGFR はタンパク質チロシンキナーゼであり，4 種類のファミリーメンバー（FGFR1～FGFR4）で構成される（Parker 2014）。FGFR は，そのリガンドである FGF ファミリーメンバーが結合すると，二量体を形成し，キナーゼドメインの活性化ループにあるチロシン残基が自己リン酸化されることで完全に活性化される。FGFR が活性化されると，その細胞内領域に結合した多数のシグナル伝達タンパク質がリン酸化され，Ras／MAPK 及び PI3 キナーゼ／Akt シグナル伝達経路が活性化される。FGFR の下流シグナル伝達の構成要素にはほかにも，Src 及び Rsk がある。そのため，FGFR の活性化により細胞の増殖，生存，遊走及び分化が刺激される。FGFR シグナル伝達の調節解除は多くのヒト悪性腫瘍に関与しており，増幅，融合又は変異を含むいくつかの様式で腫瘍細胞において異常に活性化される。受容体の細胞外又は膜貫通ドメインに生じた遺伝子変異によって，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（Turner 2010）。FGFR 遺伝子異常は多くの腫瘍細胞に存在し（Krook 2021），腫瘍の進行及び血管新生と関連している（Dienstmann 2014; Parker 2014）。膀胱癌の発生機序に FGFR 遺伝子変異及び融合遺伝子等による FGFR シグナル伝達の脱制御が関与していることを示す複数の報告がある（Babina 2017; Dienstman 2014; Touat 2015）。非臨床モデルから，FGFR 遺伝子変異及び融合遺伝子の発現により細胞増殖が亢進することが示されており（Wu 2013），FGFR 遺伝子異常を有す

る膀胱癌細胞株は *in vitro* 及び *in vivo* で FGFR 阻害に感受性を示す（Dienstmann 2014; Touat 2015）。

FGFR3 遺伝子異常は尿路上皮癌で最も多く認められる。特に早期の膀胱癌に関連し，筋層非浸潤性膀胱癌の 50%～60%，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（Turner 2010; Knowles 2015; Robertson 2017）。FGFR3 遺伝子変異のうち，尿路上皮癌で高頻度に認められるのが，細胞外ドメイン（R248C 及び S249C）及び細胞膜貫通ドメイン（G370C 及び Y373C）に生じる変異であり，これらはリガンド非依存的に FGFR の二量体化及び活性化を誘導する（Dienstmann 2014）。他にも各ドメインに生じる変異が報告されているが（Knowles 2015; Dienstmann 2014; Babina 2017），上記に特定した 4 つの変異が COSMIC データベースで尿路上皮癌における主な FGFR3 遺伝子変異のおよそ 95%を占める（Nakamura 2021）。FGFR3 遺伝子変異とともに，尿路上皮癌では 3%～6%に FGFR3 融合遺伝子が認められることが知られている（Touat 2015）。FGFR3‐TACC3 等の融合タンパク質を安定的に発現する細胞株では，活性型 FGFR 融合キナーゼの発現及び細胞増殖の亢進が認められた。FGFR3-TACC3 融合遺伝子を有する尿路上皮癌細胞株の異種移植モデルは，FGFR 阻害に対して感受性を示した（Wu 2013）。したがって，尿路上皮癌において FGFR3 を標的とした治療選択肢の開発は，FGFR 遺伝子異常による腫瘍細胞の増殖，生存及び遊走，並びに腫瘍血管新生を同時に阻害するため合理的な戦略である（Beenken 2009; Turner 2010; Wesche 2011）。なお，尿路上皮癌においては FGFR1，2 及び 4 の遺伝子異常は稀である（Nakamura 2021）。

膀胱癌において FGFR シグナルが活性化されている腫瘍は主に浸潤性 T 細胞が少ない Luminal Papillary 型であり，抗 PD-(L)1 抗体に対する感受性が低いことが示唆されている（Kamoun 2020）。FGFR 経路の活性化が抗 PD-(L)1 抗体への治療抵抗性の機序である可能性が示唆されており（Li 2023），抗 PD-(L)1 抗体による治療後に疾患進行した FGFR 遺伝子異常を有する患者は，FGFR 阻害薬に感受性のある Luminal Papillary 型が増加している可能性がある。抗 PD-(L)1 抗体を含む 1 ライン以上の前治療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患者では予後不良であること，並びに抗 PD-(L)1 抗体による治療後に疾患進行した患者において，FGFR 依存性腫瘍が増加する可能性が高いという仮説を考慮すると，FGFR 遺伝子異常を特異的に標的とする薬剤による治療は，抗 PD-(L)1 抗体による治療後に疾患進行した患者に対する新たな治療選択肢となる可能性がある。

2.5.1.2.5 本薬の作用機序

本薬は経口の選択的な FGFR チロシンキナーゼ阻害薬であり，FGFR の全ファミリーメンバー（FGFR1～4）を介して，FGFR 経路が活性化された癌細胞株の細胞増殖を低ナノモル濃度の IC_{50} 値で強力に阻害する。

この作用機序は，尿路上皮癌に対する既存治療（プラチナ製剤を含む併用化学療法，代替化学療法，PD-1 受容体又はリガンド PD-1 を標的とする免疫療法剤，Nectin-4 を標的とする抗体薬物複合体）と異なる。

非臨床試験において本薬は，FGFR 活性化遺伝子異常を有する膀胱癌，胃癌及び扁平上皮 NSCLC 細胞株を用いたマウス異種移植モデル，並びに扁平上皮 NSCLC，胃癌，乳癌及び肝細胞癌の患者由来の異種移植モデルで，*in vivo* 抗腫瘍活性を示した。

2.5.1.3 臨床開発経緯

2.5.1.2 のとおり，切除不能又は転移性尿路上皮癌患者では，近年の治療の進歩にもかかわらず，切除不能又は転移性尿路上皮癌の 5 年相対生存率は依然として低く，致死的な疾患である。特に抗 PD-(L)1 抗体治療後は，エンホルツマブ ベドチンが使用可能であるものの，依然として課題があり重大なアンメットメディカルニーズが存在する。FGFR 遺伝子異常が尿路上皮癌において癌の発生及び進展に寄与していることが解明されており，切除不能又は転移性尿路上皮癌の約 15%～20%に FGFR 遺伝子異常が認められている。本薬は経口の選択的な FGFR チロシンキナーゼ阻害薬であり，FGFR 経路活性化を介した細胞増殖を阻害する。よって，FGFR 遺伝子異常を有する，抗 PD-(L)1 抗体による前治療歴のある切除不能な尿路上皮癌患者を対象に，本薬を化学療法と比較する第 3 相試験（BLC3001 試験 Cohort 1）を実施し，本薬の良好なベネフィット・リスクが示されたことから，本承認申請を行うこととした。

2.5.1.3.1 臨床データパッケージ

本申請資料には，健康被験者を対象とした第 1 相試験 8 試験，固形腫瘍又はリンパ腫患者を対象とした第 1 相試験 2 試験，尿路上皮癌又はその他の癌患者を対象とした第 2 相試験 6 試験，及び尿路上皮癌患者を対象とした第 3 相試験 1 試験の結果を含めた（図 2.5.1-1）。

本薬の臨床薬理プロファイル及び母集団薬物動態解析，並びに母集団薬物動態-PD 解析は，健康被験者を対象とした第 1 相試験（母集団薬物動態解析のみに使用：EDI1002，EDI1003 及び EDI1005 試験），固形腫瘍又はリンパ腫患者を対象とした第 1 相試験（EDI1001 及び GAC1001 試験），尿路上皮癌患者を対象とした第 2 相試験（BLC2001 及び BLC2002 試験），肝細胞癌患者を対象とした第 1/2a 相試験（HCC1001 試験），固形腫瘍患者を対象とした第 2 相試験（CAN2002 試験），アジア人の固形癌患者を対象とした第 2 相試験（LUC2001 試験），並びに尿路上皮癌患者を対象とした第 3 相試験（BLC3001 試験）のデータを用いた。

本薬 8 mg/日（血清リン濃度に応じて 9 mg/日に増量可）の有効性及び安全性は，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に実施した臨床試験［BLC3001 試験，BLC2001 試験，BLC2002 試験の単独投与群，及び EDI1001 試験の尿路上皮癌患者集団（安全性評価のみ）］の結果にて評価した。

有効性は，BLC3001 試験 Cohort 1 の結果を中心に，BLC3001 試験 Cohort 2，BLC2001 及び BLC2002 試験の結果を示す（図 2.5.1-1，網掛け：申請効能又は効果の有効性を裏付ける試験）。BLC3001 試験 Cohort 1 は，申請効能又は効果である「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」の患者を対象として実施した唯一の比較対照試験であり，本薬の有効性が検証された。

- BLC3001 試験 Cohort 1：抗 PD-(L)1 抗体による前治療歴のある患者を対象に，本薬と化学療法（ドセタキセル又は vinflunine）を比較
- BLC3001 試験 Cohort 2：抗 PD-(L)1 抗体による前治療歴のない患者（化学療法による前治療歴あり）を対象に，本薬とペムブロリズマブを比較
- BLC2001 試験（主試験の主要解析）：前治療の有無を問わない患者を対象に，8 mg/日投与及び 9 mg/日に漸増した被験者における ORR を検討

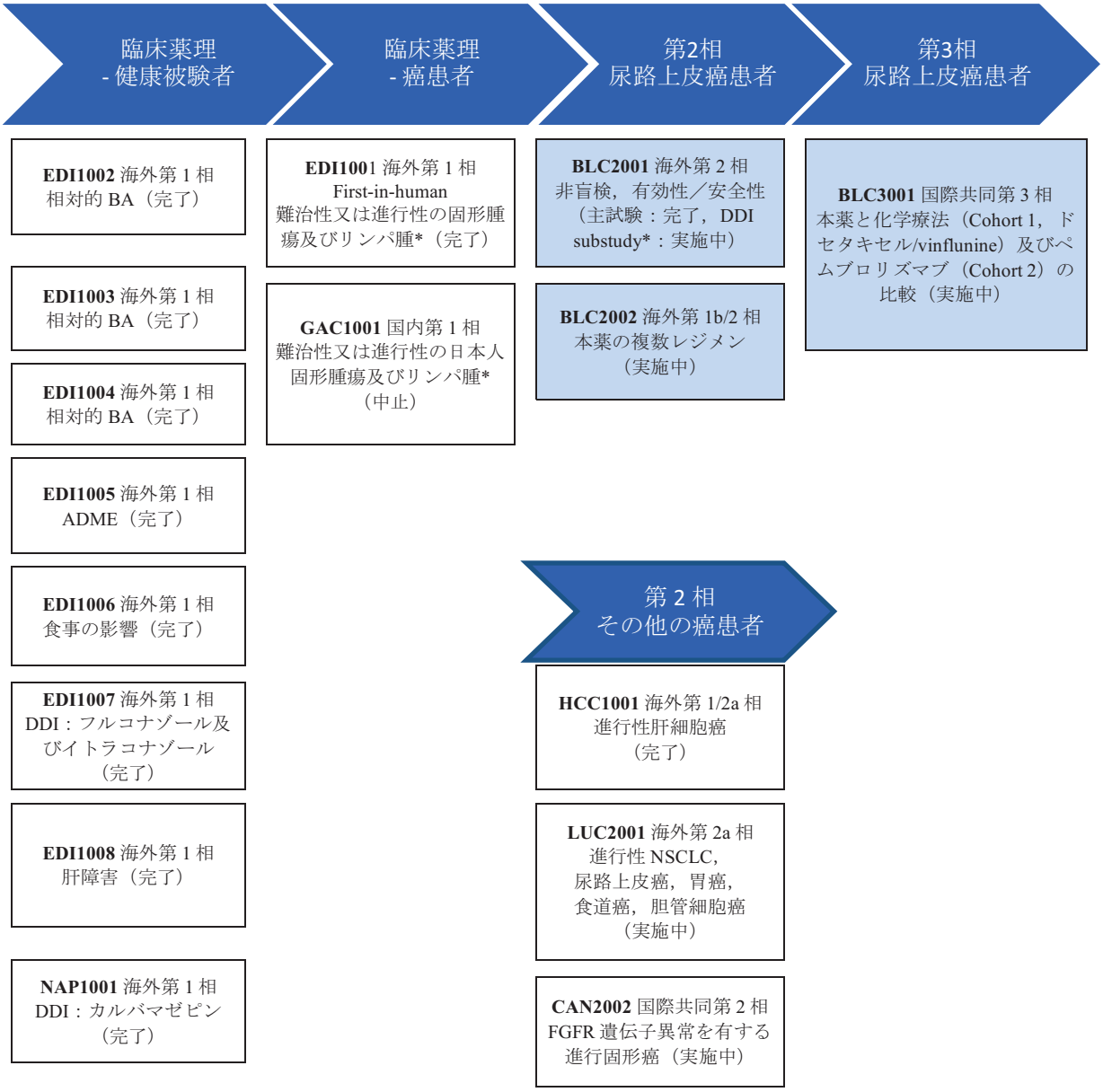
・ BLC2002 試験本薬単独投与群：前治療のない患者を対象に ORR を検討

安全性は BLC3001 試験 Cohort 1 を主たる結果として評価した。また，以下の 2 種の併合解析結果も示す。

・ BLC3001 本薬群併合：BLC3001 試験 Cohort 1 及び 2 で本薬 8 mg/日又は 9 mg/日を投与された被験者を併合し，対照として化学療法（Cohort 1）又はペムブロリズマブ（Cohort 2）と比較

・ mUC 併合：BLC3001 試験 Cohort 1 及び 2 の本薬群，BLC2001 試験（主試験及び DDI substudy の切除不能又は転移性尿路上皮癌患者），BLC2002 試験（本薬単独投与群）並びに EDI1001 試験（局所進行又は転移性尿路上皮癌患者）を併合

本申請資料に含まれる全ての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の倫理的原則，ICH GCP ガイドライン及び適用される規制要件に従い，各治験実施計画書を遵守して実施された。



ADME：吸収・分布・代謝・排泄，BA：バイオアベイラビリティ，DDI：薬物間相互作用， NSCLC：非小細胞肺癌
*投与を受けた被験者は難治性又は進行性の尿路上皮癌を有していた。

図 2.5.1-1 本薬の臨床試験概要

2.5.1.3.2　海外での承認状況

米国では，局所進行又は転移性尿路上皮癌の成人患者のうち，特定の 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中又は療法後（プラチナ製剤を含む術前又は術後補助化学療法から 12 カ月以内を含む）に進行した患者の治療薬として，BLC2001 試験の主解析結果に基づき 2019 年 4 月 12 日に，本薬は迅速承認された。2023 年 9 月時点では，19 カ国で承認されている。

米国では適応症の承認を継続するため，ランダム化比較試験である BLC3001 試験の結果を医薬品承認事項変更申請として申請中である。なお，欧州では日本と同様に BLC3001 試験の結果を根拠として承認申請中である。

2.5.1.3.3 本薬の *in vitro* 診断検査

本薬による治療の適格性判定のため，患者は体外診断用医薬品又は医療機器を用いて特定のFGFR 遺伝子異常を確認する必要がある。

BLC3001 試験では分子学的適格性の評価の中央検査として QIAGEN therascreen® FGFR RGQ RT-PCR 検査を使用した【2.5.4.1.2.6】。試験への組入れを容易にするため，治験実施医療機関での検査により分子学的適格性の確認を可能とした。治験実施医療機関での検査結果により組み入れた被験者に関しては，中央検査にて一致性を評価するために追加検体を採取した。

therascreen® FGFR RGQ RT-PCR Kit は，FFPE 腫瘍組織由来の RNA 試料中の FGFR3 遺伝子のエクソン 7 の 2 点変異［p.R248C (c.742C>T)及び p.S249C (c.746C>G)］，エクソン 10 の 2 点変異［p.G370C (c.1108G>T)及び p.Y373C (c.1118A>G)］及び FGFR3 遺伝子の 2 つの融合遺伝子（FGFR3-TACC3v1 及び FGFR3-TACC3v3）を定性的に検出するリアルタイム逆転写 PCR 検査である。この検査は，これらの遺伝子異常を有する，本薬による治療に適格な尿路上皮癌患者を特定するために使用する。

therascreen® FGFR RGQ RT-PCR Kit の分析感度，特異度，併行精度及び再現性を含む性能特性が確立されている。詳細は CTD M5.3.5.4.2/Biomarker report に含まれる therascreen® FGFR RGQ RT-PCR Kit の使用説明書に示す。

現在，QIAGEN therascreen® FGFR RGQ RT-PCR Kit は FGFR3 遺伝子変異及び融合遺伝子を検出する方法としては日本国内では未承認であるため，therascreen FGFR 遺伝子変異・融合遺伝子検出キット RGQ「キアゲン」として，本薬の承認取得時には使用可能になるよう承認申請を行っている。

2.5.1.3.4 規制当局によるガイダンス及び助言

20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]相談[redacted]を実施し，FGFR 遺伝子異常を有する切除不能又は転移性の尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第 3 相試験である BLC3001 試験への参加の適切性，臨床データパッケージ（評価資料）の適切性及び申請電子データの提出範囲について相談した。医薬品医療機器総合機構からの助言を踏まえ，日本も BLC3001 試験に参加し，BLC3001 試験等の結果に基づき本申請を行うこととした。

参考文献

Babina IS, Turner NC. Advances and challenges in targeting FGFR signalling in cancer. Nat Rev Cancer. 2017;17(5):318-332.

Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2021;384:2102-2114.

Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2017;389:67-76.

Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. Nat Rev Drug Discov. 2009;8:235-253.

Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Eng J Med. 2017;376:1015-1026.

Culine S, Theodore C, De Santis M, et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. Br J Cancer. 2006;94:1395-1401.

De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol. 2012;30:191-199.

Dienstmann R, Rodon J, Prat A, et al. Genomic aberrations in the FGFR pathway: opportunities for targeted therapies in solid tumors. Ann Oncol. 2014;25(3):552-563.

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. Int. J. Cancer. 2021;149:778-789.

Galsky MD, Saci A, Szabo PM, et al. Nivolumab in patients with advanced platinum-resistant urothelial carcinoma: efficacy, safety, and biomarker analyses with extended follow-up from CheckMate 275. Clin Cancer Res. 2020;26:5120-5128. doi:10.1158/1078-0432. CCR-19-4162.

Hoimes CJ, Flaig TW, Milowsky MI, et al. Enfortumab vedotin plus pembrolizumab in previously untreated advanced urothelial cancer. J Clin Oncol. 2023;41:22-31.

Kamoun A, et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol. 2020 Apr;77(4):420-433.

Kita Y, Ito K, Sano T, Hashimoto K, Mochizuki T, Shiraishi Y, et al. Clinical practice pattern in patients with advanced urothelial cancer who had progressed on pembrolizumab in the pre-enfortumab vedotin era. Int J Urol. 2022 Jul;29(7):647-655.

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

Krook MA, Reeser JW, Ernst G, et al. Fibroblast growth factor receptors in cancer: genetic alterations, diagnostics, therapeutic targets and mechanisms of resistance. Br J Cancer. 2021 Mar;124(5):880-892. doi: 10.1038/s41416-020-01157-0.

Li G, Choi JE, Kryczek I, et al. Intersection of immune and oncometabolic pathways drives cancer hyperprogression during immunotherapy. Cancer Cell. 2023;41:304-322.

McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. J Clin Oncol. 1997;15(5):1853-1857.

Nakamura IT, Kohsaka S, Ikegami M, Ikeuchi H, Ueno T, Li K, et al. Comprehensive functional evaluation of variants of fibroblast growth factor receptor genes in cancer. NPJ Precis Oncol. 2021;5:66.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Bladder Cancer Version 2.2023 – April 25, 2023.

Parker BC, Engels M, Annala M, Zhang W. Emergence of FGFR family gene fusions as therapeutic targets in a wide spectrum of solid tumours. J Pathol. 2014;232:4-15.

Powles T, Bellmunt J, Comperat E, et al. Approved by the ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(3):244-258. doi: 10.1016/j.annonc.2021.11.012.

Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2018;391(10122):748-757. doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33297-X.

Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2020;383:1218-1230.

Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1125-1135. doi: 10.1056/NEJMoa2035807.

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

Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiol Bladder Cancer. Med Sci (Basel). 2020 Mar 13;8(1):15. doi: 10.3390/medsci8010015. PMID: 32183076; PMCID: PMC7151633.

Sideris S, Aoun F, Zanaty M, et al. Efficacy of weekly paclitaxel treatment as a single agent chemotherapy following first-line cisplatin treatment in urothelial bladder cancer. Mol Clin Oncol. 2016;4:1063-1067.

Touat M, Ileana E, Postel-Vinay S, André F, Soria JC. Targeting FGFR signaling in cancer. Clin Cancer Res. 2015;21(12):2684-2694.

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

von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol. 2000;18(17):3068-3077. doi: 10.1200/JCO.2000.18.17.3068.

Vuky J, Balar AV, Castellano D, et al. Long-term outcomes in KEYNOTE-052: phase II study investigating first-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol. 2020;38:2658-2666.

Wesche J, Haglund K, Haugsten EM. Fibroblast growth factors and their receptors in cancer. Biochem J. 2011;437:199-213.

Wu YM, Su F, Kalyana-Sundaram S, Khazanov N, et al. Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers. Cancer Discov. 2013;3(6):636-647.

がんの統計〈2023 年版〉. がんの統計編集委員会. 東京:がん研究振興財団; 2023 年 3 月. Available at: https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2023.pdf, accessed on 23/Oct/2023.

膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版. 日本泌尿器科学会. 東京: 医学図書出版; 2019.

膀胱癌診療ガイドライン 2021 年追加版. 日本泌尿器科学会. 東京: 医学図書出版; 2021.

令和 4 年（2022）人口動態統計（確定数）の概況. 厚生労働省. 2023 年 9 月 15 日. Available at: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei22/dl/15_all.pdf, accessed on 23/Oct/2023.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本薬の製剤開発，生体試料分析方法及び生物薬剤学試験の結果について示す。

2.5.2.1 製剤開発

【2.7.1.1.1.2】

市販予定製剤は 3 含量［3 mg（G023），4 mg（G024）及び 5 mg（G025）］の最終フィルムコーティング錠である。開発初期の試験で使用した本薬製剤は，経口液剤，経口カプセル剤及び初期フィルムコーティング錠であった。その後，改良され最終フィルムコーティング錠処方が開発された。最終フィルムコーティング錠は，主要試験である BLC3001 試験で使用され，市販予定製剤である。

2.5.2.2 生体試料分析

【2.7.1.1.3】

血漿中本薬濃度を定量するため LC-MS/MS 法を開発し，バリデーションを行った。本分析法は高感度かつ特異的で再現性があることが示されている。

2.5.2.3 絶対的バイオアベイラビリティ

【2.7.1.3.2】

本薬は高い溶解性，中程度から高い膜透過性及び消化管安定性を有する BCS クラス I の薬剤である。マスバランス試験及び PBPK モデルの結果より，本薬は経口投与後，ほぼ完全に吸収されると考えられた。

2.5.2.4 相対的バイオアベイラビリティ

【2.7.1.2.1，2.7.1.3.1.1】

本薬の曝露量は製剤（液剤，カプセル剤及び錠剤）に依存しない。初期フィルムコーティング錠のバイオアベイラビリティは，液剤（EDI1002 試験）及びカプセル剤（EDI1003 試験）と同程度であった。最終フィルムコーティング錠は初期フィルムコーティング錠と同等のバイオアベイラビリティを示した（EDI1004 試験）。いずれの比較においても，C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の GMR の 90% CI は，生物学的同等性の許容範囲である 80%～125%の範囲内であった。

また，本薬の曝露量は原薬の粒子径にも依存しない。原薬の粒子径が異なる 2 種類の最終フィルムコーティング錠は初期フィルムコーティング錠と比較して本薬の C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の GMR の 90% CI が生物学的同等性の許容範囲である 80%～125%の範囲内であり，同等のバイオアベイラビリティを示した（EDI1004 試験）。したがって，原薬の粒子径は EDI1004 試験で検討した最終フィルムコーティング錠の粒子径の範囲においては，本薬のバイオアベイラビリティに影響を及ぼさないことが示された。

2.5.2.5 食事の影響

【2.7.1.2.3】

本薬の投与に際し食事の制限は不要と考えられる。外国人健康被験者に 9 mg の最終フィルムコーティング錠を投与した試験において，食後投与では絶食下投与に比べ t_{max} がわずかに遅延し

（中央値で 2.52 時間から 3.98 時間），C_{max} がわずかに低かった。しかし，C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}の GMR の 90% CI は生物学的同等性の許容範囲である 80%～125%の範囲内であり，本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響は認められなかった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

【2.7.2.3.1，2.7.2.3.4，2.7.2.3.5(1)】

外国人固形癌又はリンパ腫患者に本薬 0.5～12 mg を単回及び 1 日 1 回反復経口投与したとき，本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量に比例して増加した（EDI1001 試験）。本薬を 1 日 1 回投与したとき，$AUC_{0\text{-}24}$ の蓄積比の平均値（CV%）は 4.07（32.0%）であり，蓄積比に基づいて算出した $t_{1/2}$ は 58.9 時間であった。本薬の薬物動態には時間依存性はなく，1 日 1 回の反復投与において約 2 週間で定常状態に達した。EDI1001 試験で本薬を 8 mg/日反復投与したときの定常状態における C_{max} 値は，尿路上皮癌患者を対象とした 第 2 相 BLC2001 試験及び第 3 相 BLC3001 試験で投与後 2～4 時間（t_{max} に相当）に認められた定常状態における血漿中濃度と同様の値であった。また，EDI1001 試験で 8 mg/日反復投与したときの定常状態における $AUC_{0\text{-}24,ss}$ をノンコンパートメントモデルで算出した値は，母集団薬物動態解析で得られた BLC2001 試験及び BLC3001 試験の $AUC_{0\text{-}24,ss}$ と同様の値であった。

日本人固形癌又はリンパ腫患者に本薬を単回投与及び反復投与したときの薬物動態パラメータ（GAC1001 試験）を外国人固形癌又はリンパ腫患者での結果（EDI1001 試験）と比較した。極めて限られた例数での比較であるが，単回投与及び反復投与，いずれも本薬の t_{max}，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ に両集団の間で一定の傾向はなく，明確な差異は認められなかった。

2.5.3.2 吸収･分布･代謝･排泄

2.5.3.2.1 吸収

【2.7.1.2.3.1，2.7.2.3.2.1】

絶食時に本薬を経口投与したときの t_{max} の中央値は 2.52 時間（範囲：2.00～5.98 時間）であった。本薬は経口投与後，ほぼ完全に吸収された。また，【2.5.2.5】 に要約したように本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響はなく，本薬の投与に際して食事の制限は不要と考える。

2.5.3.2.2 分布

【2.7.2.3.2.2，2.7.2.3.7.9】

本薬の V_d/F の平均値（CV%）は 28.8 L（51.2%）であった。本薬は主に AGP に結合し，癌患者における血漿中非結合型分率の平均値は 0.33%であった。血漿中本薬の非結合型分率は AGP 濃度の増加に伴って減少した。本薬の血液/血漿濃度比は 0.60 であり，濃度依存性は認められなかった。

2.5.3.2.3 代謝

【2.7.2.3.2.3，2.7.2.3.2.4】

本薬は主に CYP2C9 及び CYP3A4 により代謝されて主要な代謝物である *O*-脱メチル化代謝物 M6 となり， CYP3A4 により代謝されてマイナーな代謝物である *N*-脱アルキル化代謝物 M8 となると推定された。血漿中には主に未変化体として存在し，循環血中に代謝物は認められなかった。

2.5.3.2.4 排泄

【2.7.2.3.2.3】

本薬の定常状態における本薬の CL/F の平均値（CV%）は 0.362 L/h（51.4%），本薬の非結合型 CL/F の平均値（CV%）は 112 L/h（40.8%）であった。$t_{1/2}$ の平均値（CV%）は 58.9 時間（37.1%）であった。本薬は複数の経路を介して消失し，本薬のクリアランスは，肝代謝（67%： CYP2C9 による代謝が 39%，CYP3A4 による代謝が 20%，その他の肝クリアランスが 8%），腎クリアランス（13%）及び腸管分泌（21%：胆汁クリアランス）の組み合わせからなると予測された。

2.5.3.3 特別な集団

2.5.3.3.1 肝機能障害

【2.7.2.2.2.1，2.7.2.3.7.4】

肝機能正常被験者（8 例）並びに軽度（8 例，Child-Pugh 分類 A），中等度（8 例，Child-Pugh 分類 B）及び重度（2 例，Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する被験者を対象に，本薬を投与したときの血漿中本薬濃度及び本薬の非結合型濃度を基にした薬物動態を比較した。軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者と肝機能正常被験者の間で，本薬の薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった。

したがって，軽度又は中等度の肝機能障害患者に対する用量調整は不要である。重度の肝機能障害患者におけるデータは限られているため，統計学的評価は行わなかった。

2.5.3.3.2 腎機能障害

【2.7.2.2.5，2.7.2.3.7.5】

本薬を投与したときの尿中排泄は 13.3%と少ないため，腎機能障害は本薬の薬物動態に重要な影響は及ぼさないと予測された。EDI1001 試験の事後的サブグループ解析により，軽度（36 例）及び中等度（2 例）の腎機能障害を有する被験者と腎機能正常被験者（39 例）で， 本薬を単回及び反復投与したときの曝露量は全投与量を通して同程度であった。また，母集団薬物動態では軽度及び中等度の腎機能障害は本薬のクリアランスに有意な影響は及ぼさなかった。

したがって，軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者に対する用量調整は不要である。また，母集団薬物動態解析に含まれた重度の腎機能障害を有する被験者のデータは限られているため評価できなかった。

2.5.3.3.3 CYP2C9 遺伝子多型

【2.7.2.3.7.8】

本薬の総クリアランスの約 39%は CYP2C9 を介した肝代謝によると推定された。本薬の曝露量は CYP2C9 の変異型遺伝子（CYP2C9*1/*2 及び CYP2C9*1/*3）を有する被験者と CYP2C9 の野生型遺伝子（CYP2C9*1/*1）を有する被験者で同程度であった。その他の遺伝子変異（CYP2C9*2/*2，CYP2C9*2/*3 及び CYP2C9*3/*3）については PBPK シミュレーションにより，CYP2C9*2/*2 及び CYP2C9*2/*3 を有する集団では CYP2C9 の野生型遺伝子を有する集団に比べ，臨床的に意味のある本薬の曝露量の変化はないと予測されるが，CYP2C9*3/*3 を有する集団

では本薬の曝露量は約 50%増加すると予測された。CYP2C9*3/*3 の頻度は様々な民族集団で 0.4%～3%との報告があり，CYP2C9 の遺伝子多型による PM 集団の中では最も代謝能が低く，本薬の曝露量が最も高くなると考えられる。

母集団薬物動態解析の共変量探索の結果から，CYP2C9 代謝活性の表現型の違い（正常又は PM）は本薬の薬物動態に影響を与える統計学的に有意な因子ではなかった。母集団薬物動態解析により PM 集団の AUC_{free} の分布は正規分布から大きく逸脱することはなく，外れ値の存在を示唆するものはなかった。また，本薬は CYP2C9 による代謝だけではなく複数のクリアランス経路により消失するため， CYP2C9 の遺伝子多型が臨床的に意味のある曝露量の変化をもたらす可能性はほぼないと予想された。

したがって，CYP2C9 の遺伝子多型による用量調整は不要であるが，上記 PBPK シミュレーションにより発現頻度は非常に低いものの CYP2C9*3/*3 を有する集団では本薬の曝露量は約 50%増加すると予測されたため，CYP2C9*3/*3 を有する患者に本薬を投与した場合，曝露量が高くなる可能性があり，慎重な副作用のモニタリングが必要となる。

2.5.3.3.4 年齢

【2.7.2.3.7.1】

母集団薬物動態解析において，CL/F は年齢の増加（12 歳～92 歳，小児 3 例を除くと 21～92 歳）に伴って低下し，65 歳未満の患者と比較して 65 歳から 75 歳の患者では 15.2%，75 歳を超える患者では 20.6%低下した。これは，血清リン濃度を基にして個別に用量調整することを考慮すると，臨床的に重要とは考えられない。

2.5.3.3.5 人種／民族

【2.7.2.3.7.6】

母集団薬物動態解析に用いたデータセットにおいて，本薬 を投与された被験者の多くは白人（54.1%）であり，そのうち 4.3%がヒスパニック系又はラテン系であった。また， 1.9%が黒人，アフリカ系の祖先又はアフリカ系アメリカ人，25.6%がアジア人であり，残りの 14%は他の人種又は情報が欠落していた。被験者の 3.4%は中国人，11.2%は中国又は台湾人， 6.4%は日本人であった。人種/民族と本薬の薬物動態パラメータとの間に統計学的に有意な関連性は認められなかった。

2.5.3.3.6 性別

【2.7.2.3.7.2】

母集団薬物動態解析に用いたデータの構成は，男性 722 例（63.1%），女性 423 例（36.9%）であった。女性の相対的バイオアベイラビリティは男性より 13%高いと推定された。これは，血清リン濃度を基にして個別に用量調整することを考慮すると，臨床的に重要とは考えられない。

2.5.3.3.7 体重

【2.7.2.3.7.3】

母集団薬物動態解析では，体重（範囲：34.8～166 kg，小児 3 例を除くと 36～166 kg）とクリアランス及び体重と分布容積との間にはアロメトリック関係があり，アロメトリー係数はクリア

ランスで 0.532，分布容積で 0.677 であった。クリアランス及び分布容積は体重の増加に伴って増加した。しかしながら，薬物動態に及ぼす体重の影響は，血清リン濃度を基にして個別に用量調整することを考慮すると，臨床的に重要とは考えられない。

2.5.3.4 薬物相互作用

2.5.3.4.1 併用薬が本薬の薬物動態に及ぼす影響

2.5.3.4.1.1 中程度の CYP2C9 阻害薬又は強力な CYP3A4 阻害薬

【2.7.2.2.3.1(1)，2.7.2.3.9.1(1)】

本薬を中程度の CYP2C9 阻害薬かつ中程度の CYP3A4 阻害薬であるフルコナゾールと併用したとき，本薬単独投与時に対する C_{max} 及び AUC_{∞} の GMR（90% CI）は 121.10%（99.88%～146.84%）及び 147.85%（119.95%～182.24%）であった。

本薬を強力な CYP3A4 阻害薬及び P-gp 阻害薬であるイトラコナゾールと併用したとき，本薬単独投与時に対する C_{max} 及び AUC_{∞} の GMR（90% CI）は 120.15%（99.81 %～144.62%）及び 133.86%（109.05%～164.33%）であった。

したがって，本薬との併用が必要な場合，CYP3A4 阻害作用及び CYP2C9 阻害作用がない又は弱い薬剤に代替することが推奨される。中等度の CYP2C9 阻害薬又は強力な CYP3A4 阻害薬を併用する場合，本薬の曝露量が高くなる可能性があるため，本薬の推奨用法･用量の規定に従って，本薬の投与量を減量することが推奨される。

2.5.3.4.1.2 強力な CYP3A4 及び 2C9 誘導薬

【2.7.2.2.3.1(2)，2.7.2.3.9.1(2)】

本薬を強力な CYP3A4 誘導薬かつ弱い CYP2C9 誘導薬であるカルバマゼピンと併用したとき，本薬単独投与時に対する本薬の非結合型 C_{max} 及び AUC_{∞} の GMR（90% CI）は 77.76%（72.76%～83.12%）及び 45.28%（39.74%～51.59%）であった。

したがって，強力な CYP3A4 誘導作用かつ CYP2C19 誘導作用を持つ薬剤とは可能な限り併用しないことを推奨する。本薬と CYP3A4 又は CYP2C9 誘導薬と併用する場合，本薬の推奨用法･用量の規定に従って，本薬の投与量を 9 mg/日を超えない範囲で増量することが推奨される。

2.5.3.4.1.3 制酸薬

【2.7.2.3.9.1(3)】

本薬は pH 1～7.4 の範囲において十分な溶解性を有する BCS クラス I 化合物である。制酸薬，H2 拮抗薬又はプロトンポンプ阻害薬などの制酸薬は，本薬のバイオアベイラビリティに影響を及ぼさないと予想される。

2.5.3.4.1.4 トランスポーターに関与する薬剤

【2.7.2.3.9.1(4)】

本薬は BCRP， OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではない。また，P-gp 阻害薬は本薬の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと予想される。

2.5.3.4.1.5 リン吸着薬

【2.7.2.3.9.1(5)】

リン吸着薬であるセベラマーを併用した被験者において，本薬の薬物動態に臨床的意義のある差は認められなかった。また，国内で使用されたクエン酸第二鉄水和物であるリオナ錠についても，その作用部位及び作用機序から，本薬の薬物動態に及ぼす影響はないと考えられる。

2.5.3.4.2 本薬が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

2.5.3.4.2.1 主要な CYP 分子種の基質

【2.7.2.2.3.2(1)，2.7.2.3.9.2(1)】

本薬は臨床的に意義のある濃度で主要な CYP 分子種を阻害しない。しかし，CYP3A4 活性に対する弱い時間依存的阻害薬であり，CYP3A4 の弱い誘導薬であることが示された。ミダゾラム（感受性の高い CYP3A4 基質）単独投与時に対する本薬併用時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{∞} の GMR（90%CI）は，それぞれ 86.29%（73.52%～101.28%）及び 82.11%（70.83%～95.18%）であった。本薬はミダゾラムの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.3.4.2.2 P-gp トランスポーター

【2.7.2.2.3.2(2)】

In vitro 試験により本薬は P-gp を阻害したため，腸管の P-gp を臨床的に阻害する可能性がある。PBPK モデルシミュレーションにおいて，本薬と P-gp 基質であるジゴキシンを同時に併用投与したとき，ジゴキシンの C_{max} を 1.45 倍, AUC を 1.18 倍上昇させるが，6 時間ずらして投与することでこの相互作用を回避できると予測された。P-gp 基質との相互作用の可能性を最小限に抑えるため，ジゴキシンなどの治療域の狭い P-gp 基質は本薬の投与前後 6 時間以上あけて経口投与することが推奨される。

2.5.3.4.2.3 その他のトランスポーター

【2.7.2.1.1.5，2.7.2.2.3.2(1) 】

In vitro 試験により，本薬は OATP1B3，OAT 1 又は OAT 3 の阻害薬ではないと考えられた。また，臨床的に意義のある濃度では，BCRP，OATP1B，OCT1，MATE-1 及び MATE-2K トランスポーターの阻害薬ではないと考えられる。本薬は *in vitro* 試験により OCT2 に対する阻害作用が認められた。しかし，メトホルミン（OCT2 の高感度基質）単独投与時に対する本薬併用時のメトホルミンの C_{max} 及び AUC_{∞} の GMR（90%CI）は，それぞれ 108.66%（90.31%～130.75%）及び 113.92%（93.22%～139.23%）であり，本薬はメトホルミンの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

2.5.3.5 心疾患系安全評価

【2.7.2.2.4，2.7.2.3.10.1(4)2)b)】

QTc 間隔（QTcF 及び QTcB）の評価では，心室再分極又はその他の心電図パラメータに対する本薬の影響は認められなかった。EDI1001 試験の 187 例から 0.5～12 mg の用量範囲で得られたデータを用いて曝露量-反応解析（濃度-QTc 解析）を実施した。解析には 3 種類の心電図データ，すなわち 12 誘導心電図，中央心電図判読機関にて手動で判読された心電図及びホルター心電図

（時間を一致させたベースライン使用）を用いた。曝露量-反応解析では一貫して，血漿中本薬濃度（総濃度及び非結合型濃度）と QTc のベースラインからの変化（ΔQTc）との間に有意な関連性は認められなかった。臨床最高用量（9 mg）を反復投与したときの C_{max} における ΔQTc の両側 90% CI 上限は 2.5 ms 未満であり，ICH E14 ガイドライン Q&A（R3）で定められた許容閾値 20 ms を十分に下回った。

2.5.3.6 曝露量-反応解析

2.5.3.6.1.1 曝露量-有効性解析

【2.7.2.2.7.1】

曝露量-有効性解析は抗 PD-(L)1 抗体を含む 1 ライン以上の全身療法による前治療を 1 又は 2 ライン受けた被験者から収集した BLC3001 試験 Cohort 1 のデータを用いて実施した。BLC3001 試験 Cohort 1 にて，本薬群にランダムに割り付けられ本薬が投与された 135 例，化学療法群に割り付けられ化学療法を受けた 112 例のデータを曝露量-有効性解析に用いた。本薬群の被験者は本薬 8 mg/日で投与開始し，投与開始 14 日から 9 mg/日に個別に漸増した。

曝露量-有効性解析から本薬の投与により血清リン濃度が上昇し，それに伴い OS，PFS 及び ORR が統計学的に有意に改善することが示された。これにより，BLC3001 試験 Cohort 1 で用いた血清リン濃度を基にした個別の用量漸増法の妥当性が裏付けられた。化学療法群では血清リン濃度の上昇は認められなかった。

- 時間依存的な血清リン濃度と主要評価項目である OS の間には有意な関係が認められ，平均血清リン濃度の 1 mg/dL 上昇に対する OS の HR（予後因子補正後）は 0.53（95%CI: 0.44～0.65，p＜0.001）であった。
- 平均血清リン濃度の高い被験者では，平均血清リン濃度の低い被験者に比べ疾患進行が遅く PFS が延長し，平均血清リン濃度の 1 mg/dL 上昇に対する PFS の HR は 0.69（95% CI: 0.60～0.79，p＜0.001）であった。
- 本薬投与後 6 週目までに血清リン濃度が上昇すると，治験責任医師の判定による ORR が有意に上昇することが認められた。平均血清リン濃度の 1 mg/dL 上昇に対する ORR の OR は 1.84（95%CI: 1.43～2.37，p＜0.001）であった。

2.5.3.6.1.2 曝露量-安全性解析

【2.7.2.2.7.2】

曝露量-安全性解析は， FGFR 遺伝子異常を有する局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者を対象に，本薬の 6 mg/日又は 8 mg/日単独療法，化学療法又はペムブロリズマブ投与を受けたときに得られたデータを用いて実施した。これは， 3 試験（BLC2001，BLC2002 及び BLC3001 試験）に参加した 814 例の併合データとした。曝露量-安全性解析により，以下の結果が示された。

- Grade 2 以上の眼毒性，爪毒性及び皮膚毒性の発現割合は，有害事象発現日までの平均血清リン濃度と統計的に有意な正の相関を示した。血清リン濃度と有害事象の発現割合の関連性の強さは有害事象により異なり，爪毒性で最も強く，事象発現日までに平均血清リン濃度が 1 mg/dL 上昇した場合の OR は 2.39 であった。

- Grade 1 以上の中心性漿液性網膜症及び Grade 2 以上の消化管毒性について，これらの事象は FGFR 阻害薬のクラスエフェクトとして知られており，本薬投与と統計学的に有意な関係が認められたが，発現割合と事象発現日までの平均血清リン濃度又は平均血漿中本薬の非結合型濃度との関係は認められなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

本申請の効能又は効果（案）である「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」に対する本薬の有効性は，主に BLC3001 試験 Cohort 1 の結果に基づき評価した。有効性評価に使用したその他の試験について，BLC3001 試験 Cohort 2 の結果は 2.5.4.1.4，BLC2001 試験（8 mg/日レジメン）及び BLC2002 試験（本薬単独投与群）の結果は 2.5.4.2 に記載した。

表 2.5.4-1 有効性評価に使用した臨床試験

Phase/Study	Population Included in the Efficacy Analysis	Clinical Cutoff
Phase 3/BLC3001 Cohort 1 (5.3.5.1.1-1)	Erdafitinib: 136 Chemotherapy: 130	15 January 2023
Phase 3/BLC3001 Cohort 2 (5.3.5.1.2-1)	Erdafitinib: 175 Pembrolizumab: 176	15 January 2023
Phase 2/BLC2001 (5.3.5.2.1-1)	99 subjects (primary analysis population)	15 March 2018
Phase 1b/2/ BLC2002 (5.3.5.2.3)	43 subjects (erdafitinib monotherapy group)	30 September 2022

2.5.4.1 BLC3001 試験

2.5.4.1.1 試験デザイン及び統計学的手法

2.5.4.1.1.1 試験デザイン

【2.7.3.1.1.1】

BLC3001 試験は，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のうち，1 又は 2 ラインの前治療（全身療法）歴がある患者を対象に，本薬と化学療法（ドセタキセル又は vinflunine）又はペムブロリズマブの OS を比較評価するランダム化，非盲検，多施設共同，第 3 相試験であった。

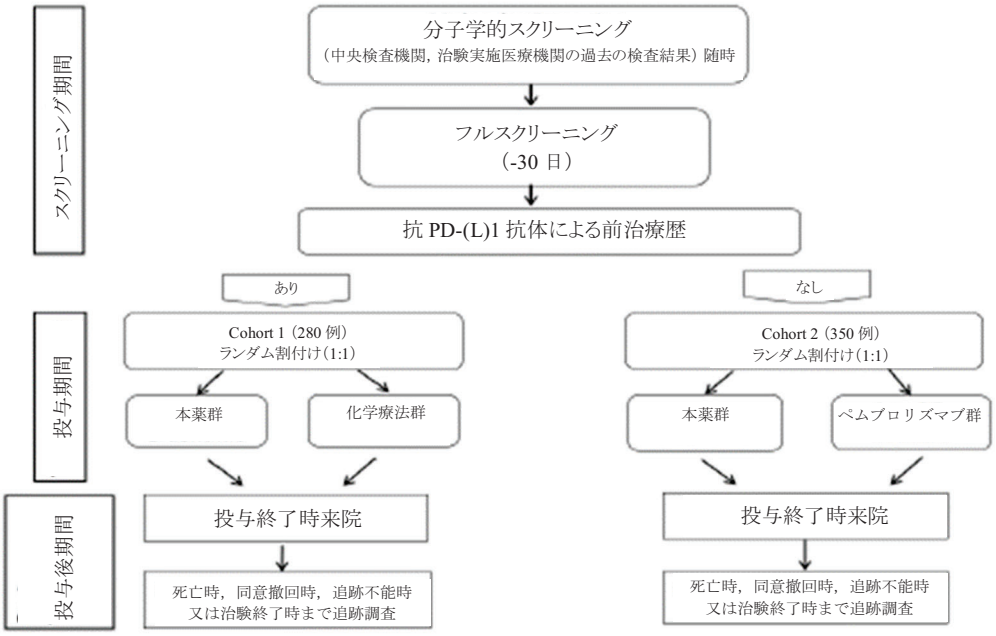
BLC3001 試験は，被験者の前治療歴に基づく 2 つの独立したコホートで構成されており，異なった統計学的な想定に基づきデザインされ，各コホートで独立して解析した。ネオアジュバント若しくはアジュバント療法，又は免疫療法歴があり，当該療法後 12 カ月以内に疾患進行した患者を，転移性の尿路上皮癌に対する全身療法歴ありとした。

- Cohort 1 では，抗 PD-(L)1 抗体の単剤又は併用療法による前治療（全身療法）歴があり，それを含む 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した患者を対象とした。
- Cohort 2 では，抗 PD-(L)1 抗体の前治療歴がなく，1 ラインの前治療（全身療法）の実施中又は実施後に疾患進行した患者を対象とした。

また，以下の FGFR 遺伝子異常を有する患者を対象とした。

- FGFR 融合遺伝子：FGFR2-BICC1，FGFR2-CASP7，FGFR3-TACC3，FGFR3-BAIAP2L1
- FGFR3 遺伝子変異：R248C，S249C，G370C，Y373C

試験デザインを図 2.5.4-1 に示した（詳細は M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/Protocol を参照）。



注：疾患進行，忍容できない毒性発現，同意撤回又は治験担当医師による投与中止の決定まで投与する。

図 2.5.4-1 BLC3001 試験のデザイン

Cohort 1 では，抗 PD-(L)1 抗体による前治療歴がある被験者を本薬群又は化学療法群に 1:1 の比でランダムに割り付けた（組入れ計画約 280 例，ランダム化 266 例）。Cohort 2 では，抗 PD-(L)1 抗体による前治療歴がない被験者を本薬群又はペムブロリズマブ群に 1:1 の比でランダムに割り付けた（組入れ計画約 350 例，ランダム化 351 例）。

主要評価項目は OS［ランダム化した日から死亡日（死因は問わない）までの期間］とした。生存又は生存状況不明（追跡不能又は同意撤回など）の場合，OS は最終生存確認日で打切りとした。

主な副次評価項目は，PFS，ORR 及び膀胱癌症状スコアに基づく膀胱癌の症状悪化までの期間とした。その他の副次評価項目は，DOR 及び HRQoL のベースラインからの変化量であった。

画像による疾患評価は，治験担当医師が RECIST（第 1.1 版）に基づき，疾患進行，許容できない毒性発現，同意撤回又は治験担当医師の投与中止決定まで実施した。最初の 6 カ月間は 6 週間ごと，その後の 6 カ月間は 12 週間ごと，1 年以降は必要に応じて実施した。疾患進行前に治験薬の投与を中止した被験者については，新たな抗癌剤治療の開始，疾患進行，同意撤回，死亡，又は治験終了のいずれか早い時点まで，投与継続例と同じスケジュールに従って疾患評価を継続した。

本薬群では，開始用量を 8 mg 1 日 1 回投与とし，血清リン濃度に基づいて 1 回 9 mg に増量可とした。本試験での用法・用量は，BLC2001 試験の有効性及び安全性の結果に基づき決定した（2.5.4.1.1.4）。Cohort 1 の化学療法群では vinflunine 又はドセタキセルを静脈内投与した（vinflunine 320 mg/m^2 を 20 分かけて 3 週に 1 回投与，又はドセタキセル 75 mg/m^2 を 1 時間かけて 3 週に 1 回投与）。Cohort 2 のペムブロリズマブ群では，ペムブロリズマブ 200 mg を 3 週に 1 回，30 分かけて静脈内投与した。

2.5.4.1.1.2 Cohort 1 の前治療歴の設定根拠

【2.5.1.2.2，2.5.3.3.2】

一次治療の対象となる患者には，併存疾患（例：腎機能不全又は心不全）のためにシスプラチン不適格となる患者が多い（Geynisman 2022）。一部のシスプラチン不適格例には，カルボプラチンを含むレジメンが代替治療となる可能性があるものの，カルボプラチンを含むレジメンは，一般にシスプラチンを含む併用療法と比較して転帰が不良である。また，プラチナ製剤を含む化学療法による耐えがたい副作用の問題もあるため，進行性又は転移性尿路上皮癌患者の 30%以上が全身療法を受けていない（Geynisman 2022）。プラチナ製剤を含む化学療法不適格例に対しては抗 PD-(L)1 抗体が使用可能であることから（Spiess PE 2017），BLC3001 試験 Cohort 1 では，切除不能又は転移性尿路上皮癌に対する抗 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（2 ライン以下）がある患者を対象とした。また，本薬の腎クリアランスは低く，腎機能が低下した患者に対しても，本薬の腎毒性リスクは低いと考えられることから，プラチナ製剤を含む化学療法歴の有無を限定しなかった（M5.3.5.1.1-1./BLC3001C1 CSR/Protocol）。

2.5.4.1.1.3 バイオマーカーパネルの設定根拠

本試験のバイオマーカーパネルは，尿路上皮癌で高頻度に認められる活性化 FGFR 遺伝子異常（FGFR3 遺伝子変異，FGFR2/3 融合遺伝子）で発がん作用の可能性があるものの中から，本薬の臨床活性に基づいて選択した。FGFR3 遺伝子変異のうち，尿路上皮癌で最も一般的な遺伝子変異は S249C であり，他に Y373C，R248C 及び G370C が認められる。これらは，受容体の細胞外又は膜貫通ドメインに存在し，リガンド非依存的な二量体化及び構成的活性化を誘導する（Dienstmann 2014; Xiao 2021）。尿路上皮癌で最も多く認められる FGFR3 遺伝子変異において，これらの 4 つの変異が尿路上皮癌における FGFR3 遺伝子変異のおよそ 95%を占める（Nakamura 2021）。FGFR 融合遺伝子（FGFR3-TACC3，FGFR3-BAIAP2L1，FGFR2-CASP7 及び FGFR2-BICC1）では，FGFR の C 末端調節ドメインが融合パートナーのタンパク質間相互作用モチーフに置換される。当該モチーフによるタンパク質間相互作用は，FGFR のリガンド非依存的二量体化及び活性化を引き起こすことで発がん性を生じさせる（Babina 2017; Katoh 2016; Wu 2013）。また，膀胱癌で最も一般的な FGFR 融合遺伝子は FGFR3-TACC3 である（Robertson 2017）。以上を踏まえ，本薬の臨床活性に基づき，本試験のバイオマーカーパネルを選択した（表 2.5.4-2）。

表 2.5.4-2 バイオマーカーパネル

FGFR3 Mutation	Translocation
S249C	FGFR3-TACC3*
Y373C	FGFR3-BAIAP2L1
R248C	FGFR2-CASP7
G370C	FGFR2-BICC1

*FGFR3-TACC3 includes 2 separate variants v1 and v3

バイオマーカーに関する報告書（M5.3.5.4.2/Biomarker Report）には，各 FGFR 遺伝子異常をパネルに選択したより詳細な科学的根拠，パネルの各 FGFR 遺伝子異常検出に使用したアッセイ法，本試験の被験者選択に使用した中央検査キット（therascreen® FGFR RGQ RT-PCR Kit）の分

析及びバリデーション，並びに治験実施医療機関で使用した検査結果の臨床的妥当性が記載されている。

2.5.4.1.1.4 第 3 相試験の用法・用量の設定根拠

【2.7.2.3.10.2，2.7.3.4】

BLC3001 試験の用法・用量である本薬 8 mg/日投与は，BLC2001 試験において切除不能又は転移性尿路上皮癌患者を対象に Regimen 3 として評価され，十分な有効性と許容可能な安全性プロファイルを示した。BLC2001 試験は 2 つの投与レジメンで開始し，Regimen 1［本薬 10 mg/日の間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬），血清リン濃度に基づき 12 mg/日の間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）に増量可］及び Regimen 2（本薬 6 mg/日の連日投与，血清リン濃度に基づき 8 mg/日の連日投与に増量可）に被験者をランダム化した。中間解析 1 では 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。連日投与の安全性及び有効性データの更なる解析及び PK/PD モデリングの結果から，開始用量を 8 mg/日とし，血清リン濃度に基づいて 9 mg に増量する Regimen 3 は Regimen 2 よりも優れると予測され，Regimen 2 も中止した（M5.3.4.2.1/Simulation Study Report/Sec 5.2）。治験実施計画書改訂 3 を発行し，その後に組み入れられた全ての被験者は Regimen 3 で本薬を投与された。

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。PFS 及び OS の結果からも，Regimen 3（本薬 8 mg/日投与）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（M5.3.5.2.1-1/BLC2001 CSR2018/Sec 5.2, Sec 5.5）。また，血清リン濃度と OS，PFS 及び ORR の間には統計学的に有意な正の相関が認められた（Dosne 2022）。

BLC2001 試験では，血清リン濃度の閾値を 5.5 mg/dL として本薬を増量した。当該試験の安全性データから，持続的な高リン血症を有する（5.5 mg/dL 以上の血清リン濃度が 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（M5.3.5.2.1-1/BLC2001 CSR2018/Sec 6.3.3）。しかし，血清リン濃度の上昇に伴って臨床的有効性が改善したものの，休薬又は減量が必要な被験者が認められた。そのため，BLC3001 試験では，忍容性及び有害事象に基づく用量変更に関する規定を残し，本薬を増量可能な血清リン濃度の閾値を 9.00 mg/dL 未満に引き上げた。本薬群の全ての被験者は，Cycle 1 Day 1 から Day 14 まで本薬 8 mg/日を投与され，Cycle 1 Day 14 に血清リン濃度を測定された。血清リン濃度が 9.00 mg/dL 未満で重大な毒性が認められない被験者は，本薬 9 mg/日投与に増量可とした（M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/Protocol/Sec 6.1）。

以上より，標的を持続的に阻害し，有効性を最大化するために，BLC3001 試験での用法・用量は本薬の開始用量を 8 mg/日，血清リン濃度に基づいて 9 mg/日に増量可とすることで，ほとんどの被験者で目標血清リン濃度 7～9 mg/dL を達成可能となり，毒性を著しく増加させることなく臨床効果が得られる可能性が高まると考えられた。この投与レジメンの妥当性は，血清リン濃度を曝露量の指標とした曝露量-反応解析により裏付けられた。詳細は 2.5.4.4 に記載した。

2.5.4.1.1.5 有効性の評価項目の適切性について

BLC3001 試験の主要評価項目である OS は，がんを対象とした臨床試験のゴールドスタンダードであり，規制当局との協議を踏まえ選択した。副次評価項目である PFS 及び ORR は，各種ガ

イダンス及び過去の事例に基づき設定した。PFS は，治験担当医師が RECIST（第 1.1 版）に従って評価した。

2.5.4.1.1.6 統計学的手法

主要評価項目は OS とした。Cohort 1 及び 2 の各コホートで検出力を有し，それぞれで解析した。有効性の主要解析は，ランダム化された全ての被験者を含む ITT 集団を対象に実施した。Kaplan-Meier 法を用いて OS の生存曲線を表示し，投与群別に推定された中央値（月単位）等を 95% CI とともに示した。層別 log-rank 検定を用いて，主要解析について全体の有意水準 0.05 で投与群（各コホート内）を比較した。層別因子は，ECOG PS（0 又は 1 vs 2），疾患分布［遠隔（肺，肝臓，骨）転移の有無］及び地域（北米 vs EU vs その他の国）であったが，統計解析計画書に事前規定した併合アルゴリズムに基づき，層別解析に用いる層別因子を決定した。主要評価項目の OS について追加の感度解析及び探索的解析を実施した。OS の中央値の推定に Kaplan-Meier 法を用いた。さらに，HR 及び関連する 95% CI を，層別 Cox 比例ハザードモデルにより推定した（M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/Sec 3.7.1，M5.3.5.1.2-1/BLC3001C2 CSR/Sec 3.7.1）。

Cohort 1（本薬群 vs 化学療法群）の最終解析は約 208 例の死亡イベントが発生した時点で実施する計画とした。また，情報分数が約 65%（136/208 例の死亡）に達した時点で中間解析を 1 回実施する計画とした。O'Brien-Fleming の有意水準を用いて優越性及び無益性の両方を評価した。全体として有意水準 0.05 で第一種の過誤確率を制御するために，中止基準を Lan-DeMets 法により設定した。無益性の評価を実施し，HR が 1.0 以上の場合，データ全体を考慮し Cohort 1 は中止となる可能性があった。

Cohort 2（本薬群 vs ペムブロリズマブ群）の最終解析は約 264 例の死亡イベントが発生した時点で実施する計画とした。また，情報分数が約 65%（172/264 例の死亡）に達した時点で中間解析を 1 回実施する計画とした。O'Brien-Fleming の有意水準を用いて優越性及び無益性の両方を評価した。全体として有意水準 0.05 で第一種の過誤確率を制御するために，中止基準を Lan-DeMets 法により設定した。無益性の評価を実施し，HR が 1.0 以上の場合，データ全体を考慮し Cohort 2 は中止となる可能性があった。

有効性の副次評価項目である PFS，ORR 及び膀胱癌の症状悪化までの期間は，OS の検定で本薬群が統計学的に有意であった場合にのみ，逐次的に検定した。PFS の解析には主要評価項目と同じ方法を用いた。ORR の解析には層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。膀胱癌の症状悪化までの期間は，その中央値の推定に Kaplan-Meier 法を用いた。さらに，HR 及び関連する 95% CI を，層別 Cox 比例ハザードモデルにより推定した。

2.5.4.1.2 BLC3001 試験 Cohort 1 の対象集団

2.5.4.1.2.1 被験者の内訳

【2.7.3.3.1.1(1)】

(1) 全体集団

BLC3001 試験 Cohort 1 では，266 例（本薬群 136 例，化学療法群 130 例，以下同順）がランダム化され，このうち 247 例（135 例，112 例）に治験薬が投与された。ランダム化されたが治験薬を投与されなかった被験者は，本薬群（1 例）よりも化学療法群（18 例）で多かった。治験薬

が投与されなかった理由は，化学療法群では治療拒否（12 例），医師の判断（2 例），死亡（1 例）及びその他（3 例）であった。本薬群では医師の判断（1 例）であった。

治験依頼者は治験担当医師に公的な登録データ検索により生存状況を確認するよう依頼し，ランダム化されたが治験薬を投与されなかった 19 例（本薬群 1 例，化学療法群 18 例，以下同順）を可能な限り追跡調査した。その結果，本薬群の 1 例及び化学療法群 18 例のうち 8 例の死亡日のデータが得られたため，OS 及び PFS のイベントとして取り扱った。残りの 10 例は同意撤回しており，全例がランダム化時又はその直後で PFS 及び OS の評価を打ち切った。ただし，同意撤回後に治験実施医療機関から連絡を受けた 2 例は生存が確認されており，OS の最終生存確認日で打ち切りとなった（M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/Sec 5.5）。

ランダム化された被験者 266 例のうち，治験薬の投与を中止した被験者は 208 例であった（本薬群 106 例，化学療法群 102 例，以下同順）。両群ともに最も多かった治験薬の投与中止理由は疾患進行［76.4%（81/106 例），60.8%（62/102 例）］であり，次いで有害事象［16.0%（17/106 例），18.6%（19/102 例）］であった。

試験を中止した被験者は 6.4%（17 例）であった（本薬群 2 例，化学療法群 15 例，以下同順）。最も多かった試験中止理由は同意撤回であった［50.0%（1/2 例），86.7%（13/15 例）］。化学療法群で同意撤回のために中止した 15 例のうち，10 例は治験薬投与開始前の同意撤回であった。

(2) 日本人集団

ランダム化された 266 例のうち，日本人は 27 例（本薬群 14 例，化学療法群 13 例，以下同順）であった。27 例全例に治験薬が投与され，このうち治験薬の投与を中止した被験者は本薬群の 1 例を除く 26 例（96.3%）であった。最も多かった治験薬の投与中止理由は疾患進行［100.0%（13 例），53.8%（7 例）］であり，次いで有害事象［0 例，30.8%（4 例）］であった。治験薬の投与を中止した被験者は追跡調査を継続し，試験を中止した被験者はいなかった。

2.5.4.1.2.2 人口統計学的特性

【2.7.3.3.1.1(2)】

(1) 全体集団

人口統計学的特性は，対象患者集団を反映しており，群間で大きな差はなかった。フルスクリーニング時の年齢の中央値（範囲）は 67.0（32～86）歳であった。被験者の大半は 65 歳以上で，65 歳以上 69 歳以下は 19.9%，70 歳以上 74 歳以下は 19.9%，75 歳以上は 21.1%であった。被験者の多くは男性（71.4%），白人（54.1%）及び欧州からの参加（60.9%）であった。体重の中央値は 70.90 kg であった。

(2) 日本人集団

フルスクリーニング時の年齢の中央値（範囲）は 70.0（50～84）歳であった。被験者の大半は 65 歳以上で，65 歳以上 69 歳以下が 18.5%（5 例），70 歳以上 74 歳以下が 33.3%（9 例），75 歳以上が 22.2%（6 例）であった。男性は 88.9%（24 例）であった。体重の中央値は 62.00 kg であった。

全体集団と比べ日本人集団で体重の中央値が軽かった（日本人集団 62.00 kg，全体集団 70.90 kg）。

2.5.4.1.2.3 疾患特性

【2.7.3.3.1.1(3)】

(1) 全体集団

ベースラインの疾患特性は群間で大きな差はなかった。原発腫瘍部位別の被験者は，上部尿路 33.5%，下部尿路 66.5%であった。遠隔転移が認められた被験者は 74.4%であり，肺（51.9%），肝臓（25.9%），骨（28.2%）に転移が認められた。切除不能又は転移性の尿路上皮癌と診断されてからランダム割付けまでの期間の中央値（範囲）は 12.68（0.6～74.6）カ月であった。最終の前治療ラインでの疾患進行又は再発からランダム割付けまでの期間の中央値（範囲）は 1.36（0.2～41.1）カ月であった。ベースライン時の ECOG PS は 0（42.9%），1（47.7%）又は 2（9.4%）であった。PD-L1 発現状況の結果が得られた部分集団（175 例）のうち，PD-L1 低発現（CPS が 10 未満）の被験者は 89.7%であった。

(2) 日本人集団

原発腫瘍部位別の被験者は，上部尿路 59.3%（16 例），下部尿路 40.7%（11 例）であった。遠隔転移が認められた被験者は 70.4%（19 例）であり，肺 55.6%（15 例），肝臓 14.8%（4 例），骨 22.2%（6 例）であった。切除不能又は転移性尿路上皮癌と診断されてからランダム割付けまでの期間の中央値（範囲）は 11.20（2.6～45.7）カ月であった。最終の前治療ラインでの疾患進行又は再発からランダム割付けまでの期間の中央値（範囲）は 1.12（0.3～14.0）カ月であった。ベースライン時の ECOG PS は 0［77.8%（21 例）］又は 1［22.2%（6 例）］であり，ECOG PS が 2 の日本人被験者はいなかった。PD-L1 発現状況の結果が得られた日本人部分集団（15 例）のうち，PD-L1 低発現（CPS が 10 未満）の被験者は 93.3%（14 例）であった。

全体集団と比べ日本人集団で原発腫瘍部位は上部尿路が多く（日本人集団 59.3%，全体集団 33.5%，以下同順），ベースライン時の ECOG PS は 0 の被験者が多く（77.8%，42.9%），1 の被験者が少なかった（22.2%，47.7%）。遠隔転移が認められた被験者の割合及び部位ごとの割合は全体集団と日本人集団で同様であった。

2.5.4.1.2.4 前治療

【2.7.3.3.1.1(4)】

(1) 全体集団

前治療歴は群間で大きな差はなかった。1 ラインの全身療法歴を有する被験者は本薬群 33.1%，化学療法群 25.4%であり，2 ラインの全身療法歴を有する被験者は本薬群 66.2%，化学療法群 74.6%であった。ネオアジュバント若しくはアジュバント療法又は免疫療法を受け，最終投与から 12 カ月以内に疾患進行が認められた被験者は，転移性の尿路上皮癌に対する全身療法を受けたものとみなした。

全ての被験者は，治験実施計画書に従って抗 PD-(L)1 抗体による前治療歴を有している必要があったものの，3 例（本薬群 1 例，化学療法群 2 例，以下同順）は抗 PD-(L)1 抗体による前治療

歴を有していなかったが，誤って Cohort 1 に割り付けられた。両群ともに半数以上の被験者（55.9%，58.5%）が二次療法として抗 PD-(L)1 抗体を単独投与された。最も多く投与された抗 PD-(L)1 抗体はペムブロリズマブ（35.3%）であり，次いでアベルマブ（22.2%）及びアテゾリズマブ（19.5%）であった。本薬群で一次治療として最も多く投与された抗 PD-(L)1 抗体はアベルマブ（13.2%）であった。前治療が抗 PD-(L)1 抗体単独投与のみの被験者は全体の 8.3%であった。

治験実施計画書では化学療法による前治療歴の有無を問わなかったが，化学療法歴を有する被験者は 89.1%（本薬群 90.4%，化学療法群 87.7%，以下同順）であった。プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する被験者は 87.6%（89.7%，85.4%）であった。最も多く使用されたプラチナ製剤はシスプラチン（55.9%，45.4%）であり，次いでカルボプラチン（27.2%，31.5%）であった。残りの約 10%の被験者は化学療法による前治療歴がなかった。

転移性の尿路上皮癌に対する全身療法歴を有する被験者は 94.0%であり，アジュバント療法が 12.0%（本薬群 12.5%，化学療法群 11.5%，以下同順），ネオアジュバント療法が 9.4%（8.1%，10.8%）であった。被験者は複数の病期に対する全身療法歴を有することも許容されていた。

一次治療としては，シスプラチンを含む併用療法が第一選択となり，シスプラチンの適応とならない患者には，カルボプラチンを含むレジメンが代替治療となる。シスプラチンの適応とならない理由には，全身状態低下や併存疾患（例：腎機能不全又は心不全）が挙げられ，カルボプラチンを投与された患者集団では，シスプラチンを投与された患者集団と比較して，ベースラインでよりフレイルな状態であることが想定される。なお，試験への組入れ前にプラチナ製剤を含む化学療法の適格性に関するデータは収集されていないが，試験への組入れ前にカルボプラチンを投与された被験者は，シスプラチンの適応とならなかった又はシスプラチンの投与を拒否したと考えられる。試験への組入れ前にカルボプラチンを投与された部分集団と比較して，シスプラチンを投与された部分集団では 65 歳未満の被験者が多く（シスプラチンを投与された部分集団：48.9%，カルボプラチンを投与された部分集団：25.6%，以下同順），75 歳以上の被験者が少なかった（14.8%，29.5%）。また，ベースラインのクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上であった被験者が多く（60.7%，37.2%），ベースラインのクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満であった被験者が少なかった（37.8%，61.5%）。その他のベースライン特性は両部分集団間で同様であった。

(2) 日本人集団

1 ラインの全身療法歴を有する被験者は本薬群 28.6%（4 例），化学療法群 7.7%（1 例）（以下同順）であり，2 ラインの全身療法歴を有する被験者は 71.4%（10 例），92.3%（12 例）であった。

全ての被験者が抗 PD-(L)1 抗体による前治療歴を有していた。半数以上の被験者［本薬群 50.0%（7 例），化学療法群 76.9%（10 例）］が二次療法として抗 PD-(L)1 抗体を単独投与された。最も多く投与された抗 PD-(L)1 抗体は，ペムブロリズマブ［81.5%（22 例）］であった。本薬群で一次治療として 2 例以上に投与された抗 PD-(L)1 抗体はアベルマブ及びペムブロリズマブ［各 14.3%（2 例）］であった。前治療が抗 PD-(L)1 抗体単独投与のみの被験者は全体の 7.4%（2 例）であった。

化学療法歴を有する被験者は 85.2%（23 例）［本薬群 78.6%（11 例），化学療法群 92.3%（12 例），以下同順］であり，全例がプラチナ製剤を含む化学療法歴を有していた。シスプラチンの投与歴がある被験者は 51.9%（14 例）［42.9%（6 例），61.5%（8 例）］，カルボプラチンの投与歴がある被験者は 25.9%（7 例）［21.4%（3 例），30.8%（4 例）］であった。

転移性尿路上皮癌に対する全身療法歴を有する被験者は，化学療法群の 1 例を除く 26 例（96.3%）であり，アジュバント療法が 14.8%（4 例）［本薬群 21.4%（3 例），化学療法群 7.7%（1 例），以下同順］であり，ネオアジュバント療法が 22.2%（6 例）［14.3%（2 例），30.8%（4 例）］であった。

全体集団と日本人集団のいずれでも最も多く前治療として投与された抗 PD-(L)1 抗体はペムブロリズマブであったが，ペムブロリズマブの前治療歴を有する被験者割合は全体集団と比べ日本人集団で高かった（日本人集団 81.5%，全体集団 35.3%）。

2.5.4.1.2.5 後治療

【2.7.3.3.1.1(5)】

(1) 全体集団

被験者は治験薬投与終了後に新たな抗癌剤治療を受けることが許容されていた。治験薬投与終了後に後治療として抗癌剤治療を受けた被験者は 34.6%（本薬群 32.4%，化学療法群 36.9%，以下同順］であり，群間で同程度であった。

- 化学療法を受けた被験者は 15.8%（15.4%，16.2%）であった。
- 抗体薬物複合体を投与された被験者は，13.5%（16.2%，10.8%）であり，エンホルツマブ ベドチンを投与された被験者は，12.0%（14.0%，10.0%）であった。
- 免疫療法を受けた被験者は 6.8%（6.6%，6.9%）であり，いずれも免疫チェックポイント阻害薬を投与された。
- 本薬を含む FGFR 阻害薬を投与された被験者は 4.9%（2.2%，7.7%）であり，化学療法群の 4.6%が本薬を投与された。

(2) 日本人集団

治験薬投与終了後に後治療として抗癌剤治療を受けた被験者は 63.0%（17 例）［本薬群 64.3%（9 例），化学療法群 61.5%（8 例），以下同順］であり，群間で同程度であった。

- 化学療法を受けた被験者は 11.1%（3 例）［7.1%（1 例），15.4%（2 例）］であった。
- 抗体薬物複合体を投与された被験者は 48.1%（13 例）［57.1%（8 例），38.5%（5 例）］であり，いずれもエンホルツマブ ベドチンを投与された。
- 免疫療法を受けた被験者は 14.8%（4 例）［14.3%（2 例），15.4%（2 例）］であり，いずれもペムブロリズマブを投与された。
- 本薬を含む FGFR 阻害薬を投与された日本人被験者はいなかった。

全体集団と比べ日本人集団で後治療として抗癌剤治療を受けた被験者割合が高く（日本人集団 63.0%，全体集団 34.6%，以下同順），そのうち抗体薬物複合体を投与された被験者割合が高かった（48.1%，13.5%）。

2.5.4.1.2.6　分子学的適格性

【2.5.1.3.3，2.7.3.3.1.1(6)】

(1) 全体集団

中央検査機関又は治験実施医療機関での検査結果を用いて分子学的適格性を判定した。中央検査機関では腫瘍検体を用いて QIAGEN therascreen ® FGFR RGQ RT-PCR 検査を使用した（4 例は QIAGEN 社に変更する前の中央検査機関である ALMAC Diagnostics 社の FGFR 診断検査により評価した）。治験実施医療機関での過去の検査結果（組織又は血液）の使用は，治験実施計画書改訂 4（2020 年 3 月 29 日）以降に許可された［次世代シーケンシング及び QIAGEN therascreen ® FGFR RT-PCR 検査等の PCR 検査等］（M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/Sec 4.1.1）。

FGFR 遺伝子異常は群間で大きな差はなかった。ランダム化された 266 例のうち FGFR 遺伝子異常が認められた被験者は 99.2%であり，FGFR3 遺伝子変異が 80.8%，FGFR3 融合遺伝子が 16.5%，その両方が 1.9%であった。なお，2 例は偽陽性であり，FGFR 遺伝子異常は認められなかった（表 2.5.4-3）。

表 2.5.4-3 FGFR 遺伝子異常（BLC3001 試験 Cohort 1，ITT）

	Erdafitinib	Chemotherapy	Total
Analysis Set: ITT	136	130	266
Subjects with any FGFR alterations	135 (99.3%)	129 (99.2%)	264 (99.2%)
Mutations (excluding fusions)	108 (79.4%)	107 (82.3%)	215 (80.8%)
Fusions (excluding mutations)	25 (18.4%)	19 (14.6%)	44 (16.5%)
Mutations and fusions	2 (1.5%)	3 (2.3%)	5 (1.9%)

Percentages are based on the number of subjects in analysis set of the corresponding treatment group.
FGFR genetic alterations from local laboratory are used if no central laboratory data available.
Source: 2.7.3-付録/BLC3001C1/TSIFGFR01A

FGFR 遺伝子異常が認められた全例に FGFR3 遺伝子異常が認められたが，FGFR2 遺伝子異常は認められなかった。最も高頻度で認められた遺伝子異常は FGFR3-S249C 遺伝子変異（46.6%）であり，次いで FGFR3-Y373C 遺伝子変異（16.9%）及び FGFR3-TACC3_V1 融合遺伝子（9.8%）であった。

FGFR 遺伝子異常が認められた 264 例のうち，74.6%（197/264 例）は中央検査機関での PCR 検査を，25.4%（67/264 例）は治験実施医療機関での次世代シーケンシング検査を用いて分子学的適格性を判定した。治験実施医療機関での過去の検査結果に基づいて組み入れられた 67 例のうち，22 例は利用可能な組織がなかったため中央検査機関での再検査を受けることができなかった。再検査の結果が得られた残りの 45 例のうち，中央検査機関で過去の検査結果を確認できた被験者は 75.6%（34 例），確認できなかった被験者は 24.4%（11 例）であった。確認できなかった 11 例は，FGFR 遺伝子異常が認められ，中央検査機関で検査を受けることができた 242 例の

4.5%に相当した。中央検査機関及び治験実施医療機関での検査により組み入れられた被験者の各部分集団を対象とした同等性分析及び有効性の詳細は M5.3.5.4.2/Biomarker Report に示した。

(2) 日本人集団

全ての被験者に FGFR 遺伝子異常が認められた。その内訳は，FGFR3 遺伝子変異が 77.8%（21 例），FGFR3 融合遺伝子が 14.8%（4 例），FGFR3 遺伝子変異と融合遺伝子の両方が 7.4%（2 例）であった。

全ての日本人被験者に FGFR3 遺伝子異常が認められており，最も高頻度で認められた遺伝子異常は FGFR3-Y373C 遺伝子変異［40.7%（11 例）］であり，次いで FGFR3-S249C 遺伝子異常［22.2%（6 例）］であった。

2.5.4.1.2.7 治験薬投与

【2.7.3.3.1.1(7)】

(1) 全体集団

投与期間の中央値（範囲）は，本薬群で 146.0（5～1162）日，化学療法群で 43.0（1～820）日であり，化学療法群と比較して本薬群で投与期間が長かった。本薬群で Cycle 1 Day 14 に血清リン濃度を測定した被験者は，本薬を投与された 135 例のうち 94.8%（128/135 例）であり，77.0%（104/135 例）が 9 mg/日投与に増量した。本薬群で 8 mg/日未満に減量した被験者は，51.1%（69/135 例）であった。本薬 8 mg/日から 9 mg/日に増量し，9 又は 8 mg/日投与を継続した被験者は 42.2%（57/135 例）であった。

(2) 日本人集団

投与期間の中央値（範囲）は，本薬群で 287.5（25～903）日，化学療法群で 71.0（1～421）日であった。本薬を投与された 14 例全例が Cycle 1 Day 14 に血清リン濃度を測定し，64.3%（9/14 例）が 9 mg/日投与に増量した。本薬群で 8 mg/日未満に減量した被験者は 78.6%（11/14 例）であった。本薬 8 mg/日から 9 mg/日に増量し，9 又は 8 mg/日投与を継続した被験者は 21.4%（3/14 例）であった。

本薬群の全体集団と比べ日本人集団で，8 mg/日未満に減量した被験者の割合が高かったが（日本人集団 78.6%，全体集団 51.1%，以下同順），投与期間の中央値が長かった（287.5 日，146.0 日）。

2.5.4.1.3 BLC3001 試験 Cohort1 の有効性の結果

Cohort 1 の中間解析（データカットオフ日：2023 年 1 月 15 日）は 155 例（情報分数：約 75%）の死亡イベントに基づいており，独立データモニタリング委員会は化学療法群に対する本薬群の優越性を理由に Cohort 1 を中止し，化学療法群の被験者を本薬群にクロスオーバーさせることを勧告した。このため，中間解析が最終解析とみなされた。

有効性の解析は，ITT 集団（ランダム化された被験者 266 例：本薬群 136 例，化学療法群 130 例）を対象に，投与群別に解析した。主な有効性の結果は表 2.5.4-4 に示した。

表 2.5.4-4 有効性（BLC3001 試験 Cohort 1，ITT）

	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 (0.47, 0.88)	
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 (0.44, 0.78)	
P-value	0.0002	
Objective response rate (ORR), confirmed		
Complete response, CR (%)	7 (5.1%)	1 (0.8%)
Partial response, PR (%)	41 (30.1%)	10 (7.7%)
ORR (CR + PR)	48 (35.3%)	11 (8.5%)
Relative Risk (RR), (95% CI)	4.16 (2.27, 7.64)	
P-value	< 0.001	

All p-values reported are 2-sided.
Note: The SAP pre-specified stratified analyses of OS, PFS and ORR as determined by a strata pooling algorithm. Due to a limited number of events by treatment arm (ie, <10 events) per strata for OS and PFS, the stratification factors were dropped based on the algorithm and the analyses were unstratified for OS and PFS. ORR analysis was stratified by ECOG performance status per the pooling algorithm.
Source: 表 2.7.3-2, 表 2.7.3-3, 表 2.7.3-4

2.5.4.1.3.1　有効性の主要評価項目

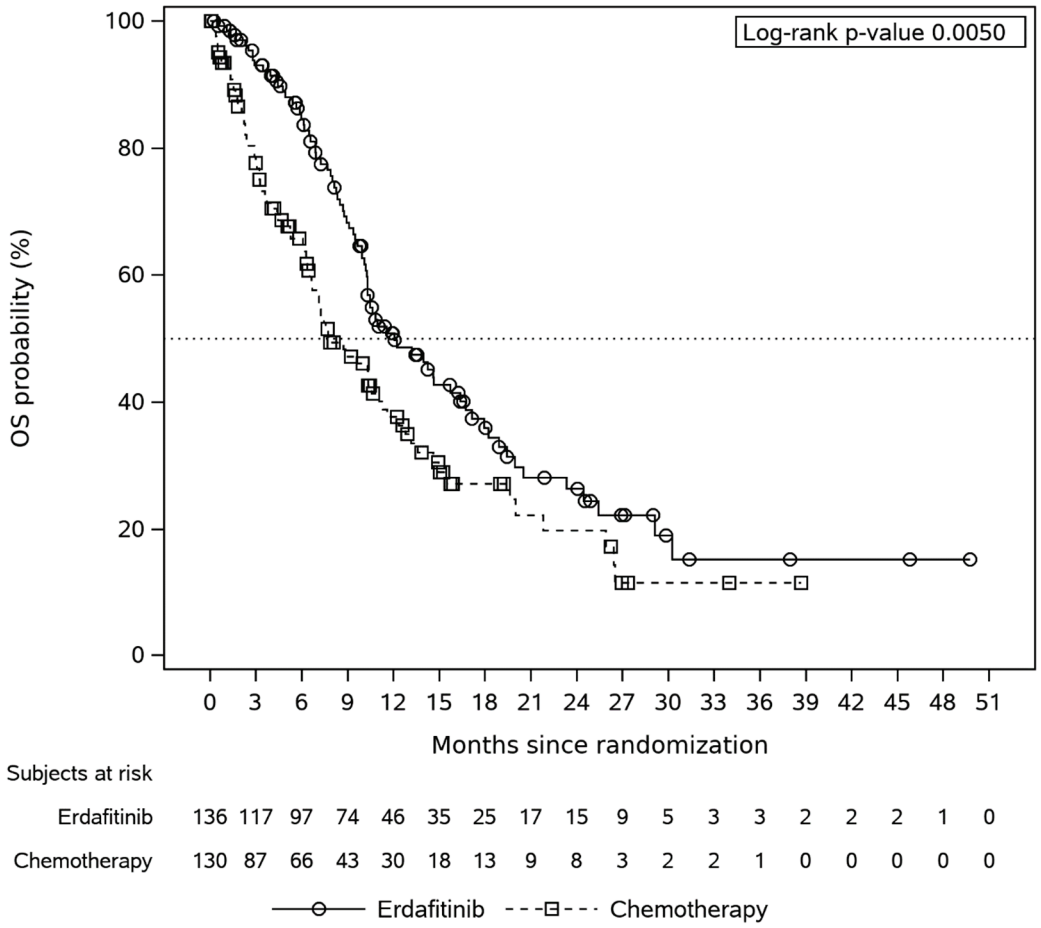
【2.7.3.3.2.1】

(1) 全体集団

主要評価項目である OS は，化学療法群と比較して本薬群で統計学的に有意に延長し，本薬群での死亡リスクが 36%低下した（HR = 0.64，95% CI：0.47～0.88，p=0.0050）。本結果は O'Brien-Fleming 型の α 消費関数に基づき事前に規定した有効性の両側境界 p 値（p=0.019）を下回っており，OS に関して化学療法に対する本薬の優越性が示された。

- 生存に関する追跡調査期間の中央値（95% CI）は全体で 15.90（13.57～19.22）カ月であり，本薬群 18.04（14.26～24.54）カ月，化学療法群 14.92（10.64～18.99）カ月であった。
- 本薬群の OS の中央値（95% CI）は 12.06（10.28～16.36）カ月であった。死亡例は 77 例（56.6%）であり，打ち切りとなった被験者は 59 例（43.4%）であった。6 カ月及び 12 カ月生存率（95% CI）は，それぞれ 0.85（0.77～0.90）及び 0.51（0.41～0.60）であった。
- 化学療法群の OS の中央値（95% CI）は 7.79（6.54～11.07）カ月であった。死亡例は 78 例（60.0%）であり，打ち切りとなった被験者は 52 例（40.0%）であった。6 カ月及び 12 カ月生存率（95% CI）は，それぞれ 0.66（0.56～0.74）及び 0.38（0.28～0.47）であった。

OS の Kaplan-Meier 曲線より，化学療法群と比較して本薬群で早期から OS の延長が認められた（図 2.5.4-2）。



[GEFOS03A.RTF] [PROD/JNJ-42756493/BLC3001/DBR_IA2/RE_C1_UNBLIND/GEFOS03A.SAS] 12APR2023, 08:34

図 2.5.4-2 全生存期間の Kaplan-Meier Plot（BLC3001 試験 Cohort 1，ITT，非層別解析）

1) 感度解析

ランダム化されたが治験薬を投与されなかった被験者数に群間で偏りがあり，その違いによる影響を評価するために事後感度解析を実施した。ランダム化されたが治験薬を投与されなかった被験者（本薬群 1 例，化学療法群 18 例）を除外した安全性解析対象集団（本薬群 135 例，化学療法群 112 例）を用いた事後感度解析の結果は，主要解析の結果と一致した（HR = 0.68，95% CI：0.49～0.94）。追加の感度解析を実施し，その結果は M5.3.5.4.4/BLC3001C1 Sensitivity Analysis Report に示す。

(2) 日本人集団

日本人集団（本薬群 14 例，化学療法群 13 例）における OS の HR（95% CI）は 0.23（0.06～0.88）であった。日本人集団でも，本薬群の死亡リスクが低下する傾向が認められ，全体集団との一貫性が認められた。

- 生存に関する追跡調査期間の中央値（95% CI）は全体で 18.99（15.74～24.90）カ月であり，本薬群 24.54（16.39～推定不能）カ月，化学療法群 15.82（9.99～推定不能）カ月であった。

・ 本薬群の OS の中央値（95% CI）は 25.43（10.12～推定不能）カ月であった。死亡例は 6 例（42.9%）であり，打ち切りとなった被験者は 8 例（57.1%）であった。6 カ月及び 12 カ月生存率（95% CI）は，それぞれ 1.00（1.00～1.00）及び 0.79（0.47～0.93）であった。

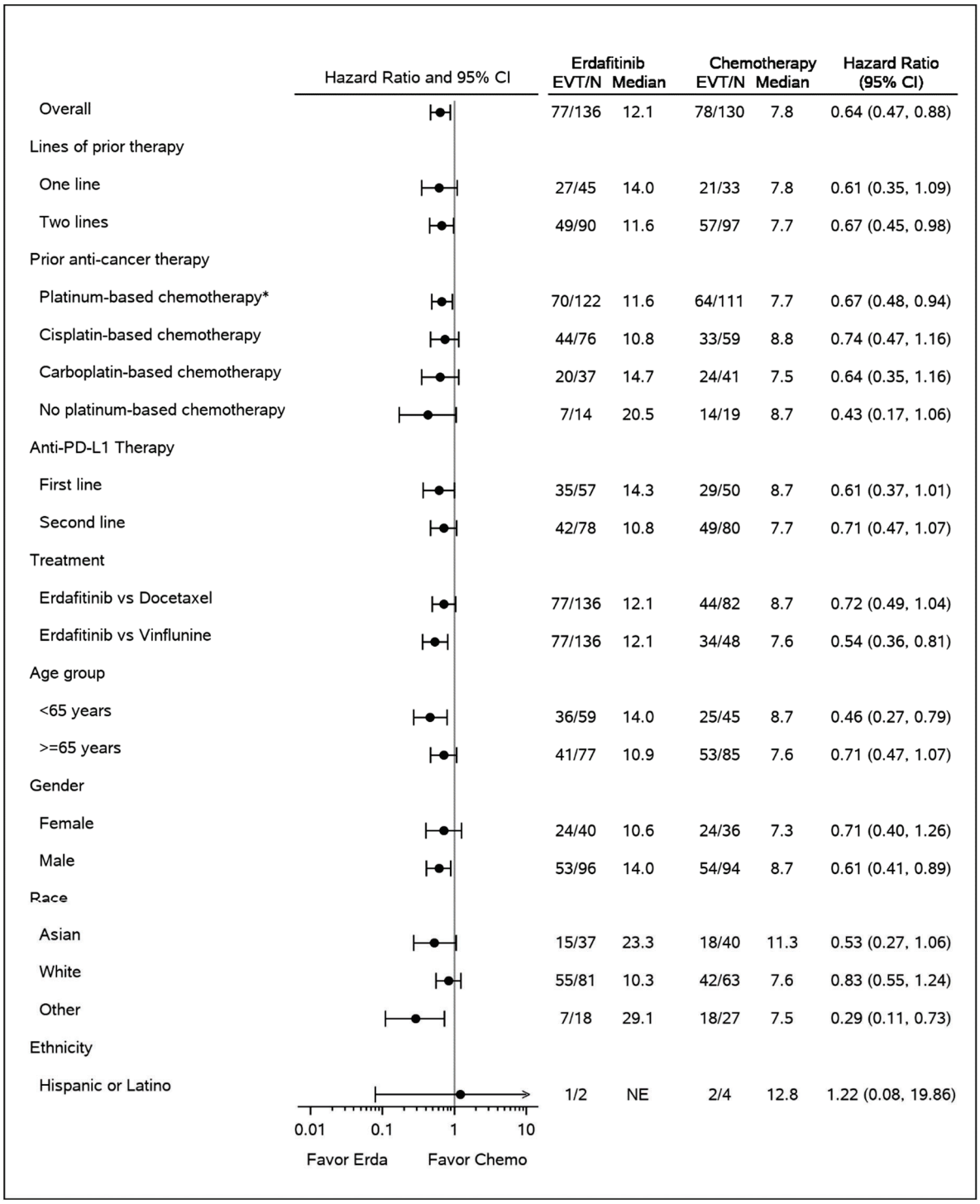
・ 化学療法群の OS の中央値（95% CI）は 12.35（4.40～推定不能）カ月であった。死亡例は 8 例（61.5%）であり，打ち切りとなった被験者は 5 例（38.5%）であった。6 カ月及び 12 カ月生存率（95% CI）は，それぞれ 0.77（0.44～0.92）及び 0.51（0.21～0.75）であった。

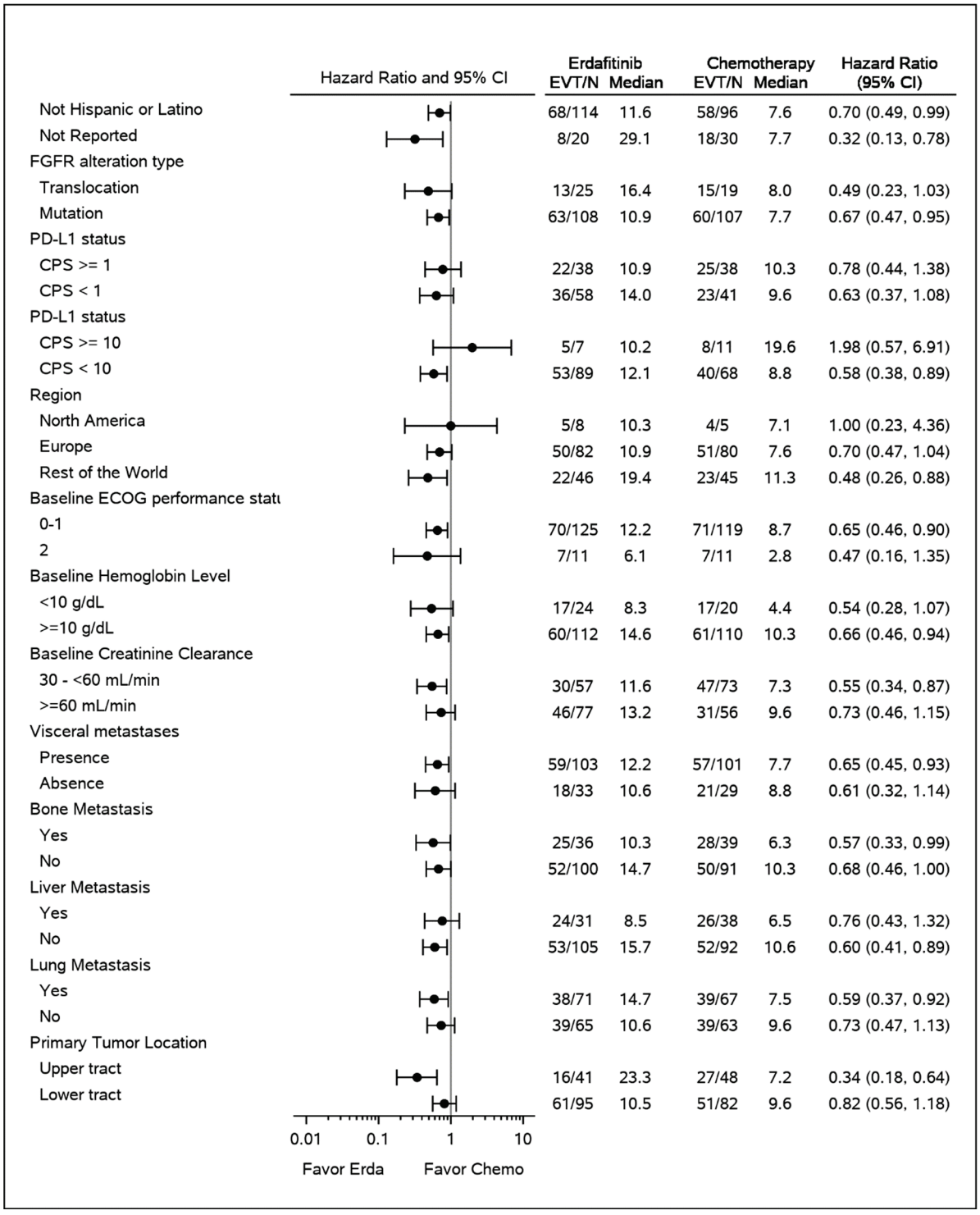
(3) 部分集団

【2.7.3.2.1.2】

前治療ライン数別，免疫療法歴のライン別，前治療の種類別（プラチナ製剤を含む化学療法歴の有無，並びにシスプラチンを含む化学療法歴及びカルボプラチンを含む化学療法歴別）及び化学療法の種類別（ドセタキセル又は vinflunine）の部分集団解析を行った。解析の結果から，いずれの部分集団でも主要解析結果と同様に本薬群でより良好な OS のベネフィットが示された（図 2.5.4-3）。

特に，本薬群で良好な結果が認められた部分集団は，上部尿路に腫瘍を有する部分集団（41 例，OS 中央値：23.3 カ月，HR = 0.34，95% CI：0.18～0.64）及びアジア人被験者の部分集団（37 例，OS 中央値：23.3 カ月，HR = 0.53，95% CI：0.27～1.06）であった。


Hazard Ratio and 95% CI
Erdafitinib
Chemotherapy
Hazard Ratio
EVT/N Median EVT/N Median (95% CI)
Overall 77/136 12.1 78/130 7.8 0.64 (0.47, 0.88)
Lines of prior therapy
One line 27/45 14.0 21/33 7.8 0.61 (0.35, 1.09)
Two lines 49/90 11.6 57/97 7.7 0.67 (0.45, 0.98)
Prior anti-cancer therapy
Platinum-based chemotherapy* 70/122 11.6 64/111 7.7 0.67 (0.48, 0.94)
Cisplatin-based chemotherapy 44/76 10.8 33/59 8.8 0.74 (0.47, 1.16)
Carboplatin-based chemotherapy 20/37 14.7 24/41 7.5 0.64 (0.35, 1.16)
No platinum-based chemotherapy 7/14 20.5 14/19 8.7 0.43 (0.17, 1.06)
Anti-PD-L1 Therapy
First line 35/57 14.3 29/50 8.7 0.61 (0.37, 1.01)
Second line 42/78 10.8 49/80 7.7 0.71 (0.47, 1.07)
Treatment
Erdafitinib vs Docetaxel 77/136 12.1 44/82 8.7 0.72 (0.49, 1.04)
Erdafitinib vs Vinflunine 77/136 12.1 34/48 7.6 0.54 (0.36, 0.81)
Age group
<65 years 36/59 14.0 25/45 8.7 0.46 (0.27, 0.79)
>=65 years 41/77 10.9 53/85 7.6 0.71 (0.47, 1.07)
Gender
Female 24/40 10.6 24/36 7.3 0.71 (0.40, 1.26)
Male 53/96 14.0 54/94 8.7 0.61 (0.41, 0.89)
Race
Asian 15/37 23.3 18/40 11.3 0.53 (0.27, 1.06)
White 55/81 10.3 42/63 7.6 0.83 (0.55, 1.24)
Other 7/18 29.1 18/27 7.5 0.29 (0.11, 0.73)
Ethnicity
Hispanic or Latino 1/2 NE 2/4 12.8 1.22 (0.08, 19.86)
0.01
0.1
1
10
Favor Erda
Favor Chemo



*Include cisplatin, carboplatin, and multiple platinum-based chemotherapy.
[GEFOS11A.RTF] [PREPROD/JNJ-42756493/BLC3001/DBR_IA2/RE_C1_UNBLIND/GEFOS11A.SAS] 18JUL2023, 10:02

図 2.5.4-3 全生存期間の Forest Plot（BLC3001 試験 Cohort 1，ITT，非層別解析）

単変量及び多変量の探索的解析を実施し，OS に影響を及ぼす可能性のある予後因子を評価した。多変量解析の結果，ベースライン因子である ECOG PS（0 又は 1 vs 2），ヘモグロビン（10 g/dL 未満 vs 10 g/dL 以上）及び人種（白人 vs 白人以外）で調整した場合も，本薬の OS に対するベネフィットが認められ，頑健性が示された。

1) 前治療歴（プラチナ製剤を含む化学療法及び免疫療法）

主要解析で示された本薬の OS に対するベネフィットは，前治療ライン数，抗 PD-(L)1 抗体による前治療ライン，プラチナ製剤を含む化学療法歴の有無による部分集団解析の結果でも同様に認められた。

プラチナ製剤を含む化学療法歴の有無別の結果では，いずれも本薬群で良好な HR が認められた。

- プラチナ製剤を含む化学療法歴なし 33 例（本薬群 14 例，化学療法群 19 例）
  ：本薬群での OS の中央値 20.5 カ月，HR = 0.43，95% CI：0.17～1.06
- プラチナ製剤を含む化学療法歴あり 233 例（本薬群 122 例，化学療法群 111 例）
  ：本薬群での OS の中央値 11.6 カ月，HR = 0.67，95% CI：0.48～0.94

2) 化学療法（ドセタキセル vs vinflunine）

本薬群を治験担当医師が選択した化学療法（ドセタキセル又は vinflunine）ごとに比較する事後解析を実施し，結果はおおむね類似していた。Vinflunine 投与例 48 例の部分集団と比較して，ドセタキセル投与例 82 例の部分集団では原発腫瘍部位としての下部尿路腫瘍が少なく（ドセタキセル投与例の部分集団：58.5%，vinflunine 投与例の部分集団：70.8%，以下同順），遠隔転移の発現割合が低かった（67.1%，87.5%）。また，2 ラインの前治療を受けた被験者が少なく（69.5%，83.3%），ベースラインのクレアチニンクリアランスが良好であった（30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の被験者の割合：52.4%，62.5%）。

OS に関する事後解析の結果は本薬群と化学療法群を比較した主要解析（HR = 0.64，95% CI：0.47～0.88，p=0.0050）と一致していた。OS の中央値（95% CI）はドセタキセル投与例の部分集団で 8.74（6.08～13.60）カ月，vinflunine 投与例の部分集団で 7.56（4.04～10.35）カ月であったのに対し，本薬群では 12.06（10.28～16.36）カ月であった。本薬群とドセタキセル投与例の OS を比較したときの HR（95% CI）は 0.72（0.49～1.04），本薬群と vinflunine 投与例の OS を比較したときの HR（95% CI）は 0.54（0.36～0.81）であった。

3) バイオマーカー

Cohort 1 における FGFR 遺伝子異常の種類別の被験者は，FGFR3 遺伝子変異が 80.8%，FGFR3 融合遺伝子が 16.5%，FGFR3 遺伝子変異と融合遺伝子の両方が 1.9%であった。FGFR 遺伝子異常は群間で同様であった（図 2.5.4-3）。

- FGFR3 遺伝子変異が認められた 215 例では，OS の中央値が本薬群 10.94 カ月，化学療法群では 7.72 カ月であり，化学療法群と比較して本薬群で臨床的に意義のある OS の改善が認められた（HR = 0.67，95% CI：0.47～0.95）。
- FGFR3 融合遺伝子が認められた 44 例では，OS の中央値が本薬群 16.36 カ月，化学療法群では 7.95 カ月であり，化学療法群と比較して本薬群で臨床的に意義のある OS の改善が認められた（HR = 0.49，95% CI：0.23～1.03）。

2.5.4.1.3.2 有効性の副次評価項目

主な副次評価項目である PFS 及び ORR（RECIST 第 1.1 版に基づく治験担当医師の評価）並びに DOR の結果は，本薬投与の臨床的ベネフィットを裏付けるものであった。

(1) PFS

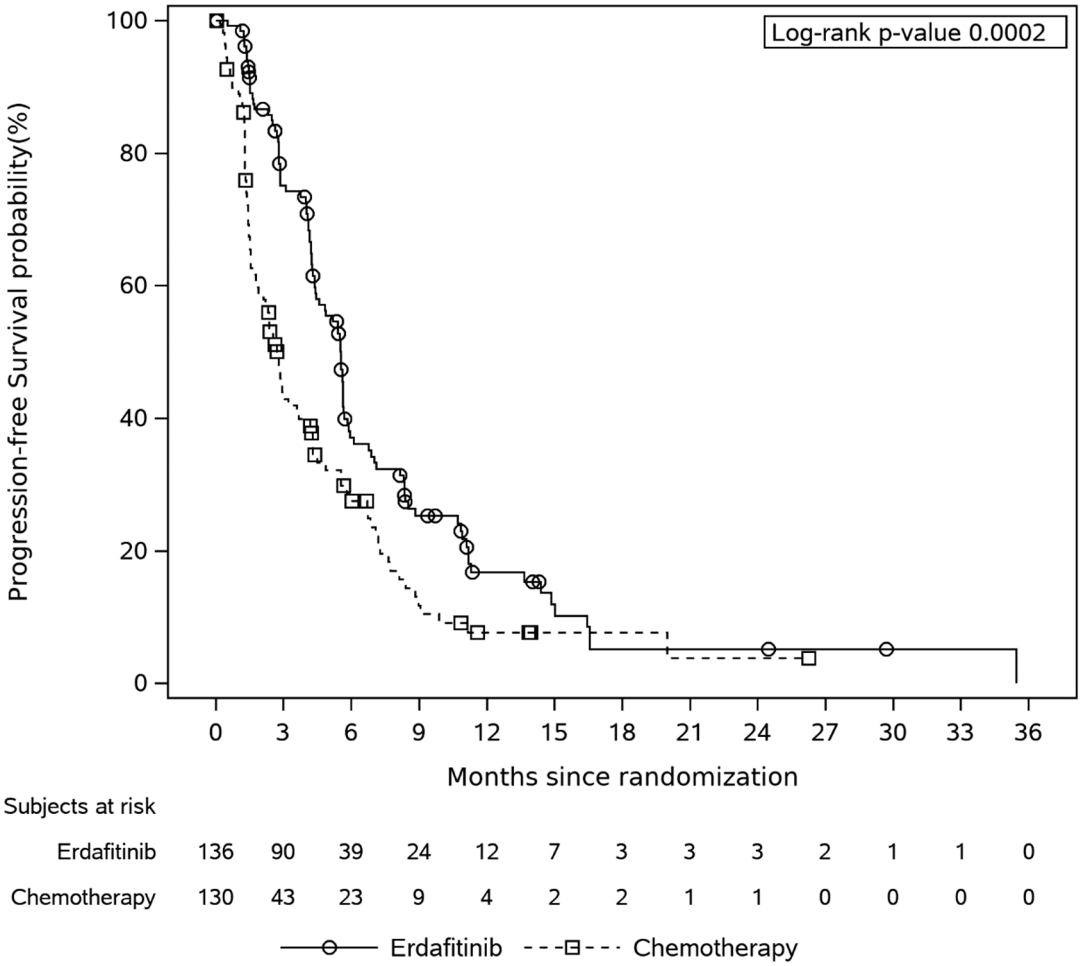
【2.7.3.2.1.1，2.7.3.2.1.2，2.7.3.3.2.2(1)】

1) 全体集団

化学療法群に対して本薬群で統計学的に有意な PFS の延長が示され，化学療法群と比較して本薬群で疾患進行又は死亡のリスクが 42%低下した（HR = 0.58，95% CI：0.44～0.78，p=0.0002）。

PFS の中央値（95% CI）は本薬群 5.55（4.40～5.65）カ月，化学療法群 2.73（1.81～3.68）カ月であった（図 2.5.4-4）。

- FGFR 遺伝子異常の種類，PD-L1 発現状態，腫瘍部位，遠隔転移の有無，人口統計学的特性及びベースライン特性を含む部分集団の PFS の結果は，全体集団の結果と一致していた。
- PFS の中央値（95% CI）はドセタキセル投与例の部分集団で 2.37（1.51～3.06）カ月，vinflunine 投与例の部分集団で 3.58（1.64～5.78）カ月であったのに対し，本薬群では 5.55（4.40～5.65）カ月であった。本薬群とドセタキセル投与例の PFS を比較したときの HR（95% CI）は 0.54（0.39～0.76），本薬群と vinflunine 投与例の PFS を比較したときの HR（95% CI）は 0.64（0.44～0.93）であった。
- FGFR3 遺伝子変異を有する部分集団では，本薬群で化学療法群と比較して PFS が 46%改善した（HR = 0.54，95% CI：0.39～0.75）。FGFR3 融合遺伝子を有する部分集団でも，一貫して PFS の改善が認められた（HR = 0.81，95% CI：0.41～1.60）。



[GEFPFS03A.RTF] [PROD/JNJ-42756493/BLC3001/DBR_IA2/RE_C1_UNBLIND/GEFPFS03A.SAS] 12APR2023, 08:34

図 2.5.4-4 無増悪生存期間の Kaplan-Meier Plot（BLC3001 試験 Cohort 1，ITT，非層別解析）

PFS の事後感度解析（2 回以上連続して腫瘍評価が欠測となった後に疾患進行又は死亡した場合，欠測前の最後の腫瘍評価時点で打切りとした）の結果は，事前規定した PFS の結果と一致した（HR = 0.55，95% CI：0.41～0.74）。

安全性解析対象集団［247 例：本薬群 135 例，化学療法群 112 例，ランダム化されたが治験薬を投与されなかった被験者を除外］を用いた事後感度解析の結果は，ITT 集団の結果と一致した（HR = 0.60，95% CI：0.45～0.81）。

2) 日本人集団

PFS の中央値（95% CI）は本薬群で 8.43（4.07～11.10）カ月，化学療法群で 2.92（1.28～7.66）カ月であり，HR（95% CI）は 0.56（0.24～1.31）であった。

(2) ORR 及び DOR

【2.7.3.2.1.1，2.7.3.3.2.3(1)，2.7.3.3.2.4(1)】

1) 全体集団

ORR：確定 ORR（CR + PR）は本薬群 35.3%，化学療法群 8.5%で，相対リスクは 4.16（95% CI：2.27～7.64，両側 p<0.001）であった。なお，未確定 ORR は本薬群 45.6%，化学療法群 11.5%で，相対リスクは 3.94（95% CI：2.37～6.57，両側 p<0.001）であった。

・ FGFR 遺伝子異常の種類，PD-L1 発現状態，腫瘍部位，遠隔転移の有無，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を含む部分集団の ORR の結果は，全体集団の結果と一致していた。

- FGFR3 遺伝子変異を有する部分集団では，確定 ORR（CR + PR）は本薬群（108 例）で 36.1%，化学療法群（107 例）で 8.4%，相対リスクは 4.29（95% CI：2.19～8.42，両側 p<0.001）であった。なお，未確定 ORR は本薬群で 47.2%，化学療法群で 12.1%，相対リスクは 3.89（95% CI：2.25～6.72，両側 p<0.001）であった（M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/AttTEFBOR04A12，AttTEFBORU04A12）。
- FGFR 融合遺伝子を有する部分集団では，確定 ORR（CR + PR）は本薬群（25 例）で 36.0%，化学療法群（19 例）で 10.5%，相対リスクは 3.42（95% CI：0.83～14.03，両側 p<0.001）であった。なお，未確定 ORR は本薬群で 44.0%，化学療法群で 10.5%，相対リスクは 4.18（95% CI：1.05～16.67，両側 p<0.001）であった（M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/AttTEFBOR04A11，AttTEFBORU04A11）。

・ 確定 ORR は，本薬群 35.3%に対し，ドセタキセル投与例の部分集団で 6.1%，vinflunine 投与例の部分集団で 12.5%であった。

DOR：奏効例（本薬群 48 例，化学療法群 11 例）における確定 DOR の中央値（95% CI）は本薬群 5.55（4.17～8.31）カ月，化学療法群 5.75（4.86～7.16）カ月であった（HR = 0.94，95% CI：0.43，2.06）。

2) 日本人集団

ORR：確定 ORR（CR + PR）は本薬群 57.1%，化学療法群 7.7%で，相対リスクは 7.43（95% CI：1.07～51.54）であった。なお，未確定 ORR は本薬群 57.1%，化学療法群 15.4%で，相対リスクは 3.71（95% CI：0.96～14.37）であった。

DOR：奏効例（本薬群 8 例，ペムブロリズマブ群 1 例）における，確定 DOR の中央値（95% CI）は本薬群 7.51（2.79～11.99）カ月，化学療法群 4.86 カ月（推定不能）であった。

(3) PRO

【2.7.3.2.1.1】

膀胱癌の症状悪化までの期間：FACT-Bl の 3 項目の膀胱癌症状スコアに基づく膀胱癌の症状悪化までの期間の解析では，群間で統計学的に有意な差は認められなかった（HR = 1.47，95% CI：0.978～2.208，p=0.0642）。

HRQoL のベースラインからの変化量：MMRM 解析の結果，FACT-Bl により評価した HRQoL 及び EQ-5D-5L により評価した全般的な健康状態は投与期間中おおむね維持され，群間差はほとんど認められなかった。

2.5.4.1.4 BLC3001 試験 Cohort 2 における臨床効果

【2.7.3.2.2，2.7.3.3.2】

BLC3001 試験の Cohort 2 では，OS に関してペムブロリズマブに対する本薬の優越性が示されず，主要目的を達成しなかった。しかし，Cohort 2 における本薬の有効性の結果より，抗

PD-(L)1 抗体を含まない 1 ラインの前治療後に疾患進行した，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における本薬の臨床効果が認められた。

本薬群又はペムブロリズマブ群にランダム割付けされた被験者である ITT 集団（351 例：本薬群 175 例，ペムブロリズマブ群 176 例）を対象に解析した主な有効性の結果を以下に示した。主要評価項目は 257 例の OS イベントに基づいて解析した（M5.3.5.1.2-1/BLC3001C2 CSR/Tab.14）。

OS：生存に関する追跡調査期間の中央値（95% CI）は，本薬群 34.76（28.55～38.74）カ月，ペムブロリズマブ群 31.05（26.58～36.01）カ月であった。OS の中央値（95% CI）は本薬群 10.91（9.23～12.58）カ月，ペムブロリズマブ群 11.07（9.72～13.63）カ月であり，OS の中央値の差は 0.16 カ月であった。OS の中央値に群間で統計学的に有意な差は認められなかったが，ランダム割付け後最初の 11 カ月間は，ペムブロリズマブ群と比較して本薬群で OS に対するベネフィットを示す傾向が認められた。11 カ月超では，ペムブロリズマブ群で OS に対するベネフィットを示す傾向が認められた。HR（95% CI）は 1.18（0.92～1.51）であり，ペムブロリズマブ群で良好な結果が示された（p 値=0.1819）。

PFS：PFS の中央値（95% CI）は本薬群で 4.4（4.1～5.5）カ月，ペムブロリズマブ群で 2.7（1.6～3.0）カ月であった。HR（95% CI）は 0.88（0.70～1.10）であった。

ORR：確定 ORR（CR + PR）は本薬群 29.1%，ペムブロリズマブ群 20.5%で，相対リスクは 1.41（95% CI：1.18～1.69）であった。なお，未確定 ORR は本薬群 40.0%，ペムブロリズマブ群 21.6%で，相対リスクは 1.85（95% CI：1.32～2.59）であった。

DOR：奏効例（本薬群 51 例，ペムブロリズマブ群 36 例）における，確定 DOR の中央値（95% CI）は本薬群 6.92（4.67～7.13）カ月，ペムブロリズマブ群 14.39（7.39～30.09）カ月であった（HR = 2.43，95% CI：1.44～4.08）。

膀胱癌の症状悪化までの期間：FACT-Bl の 3 項目の膀胱癌症状スコアに基づく膀胱癌の症状悪化までの期間の解析では，HR（95% CI）は 1.01（0.75～1.36）であった。

Cohort 2 の詳細な解析結果は，M5.3.5.1.2-1/BLC3001C2 CSR に示す。

2.5.4.2 BLC2001 及び BLC2002 試験

2.5.4.2.1 試験の概要

2.5.4.2.1.1 BLC2001 試験

【2.7.3.1.1.2，2.7.3.3.1.3】

BLC2001 試験では，切除不能又は転移性尿路上皮癌患者を対象に，本薬単独投与の複数レジメンの有効性及び安全性を評価した。BLC2001 試験の被験者は，特定の FGFR 遺伝子異常を有し，以下のいずれかに該当した。

- 1 ライン以上の化学療法による前治療の実施中又は実施後に疾患進行が認められた。
- ネオアジュバント又はアジュバント療法を受け，最終投与から 12 カ月以内に疾患進行が認められた。
- 化学療法未治療だが，腎機能障害のためシスプラチン不適格と判断された。

BLC3001 試験の結果と比較するため，BLC2001 試験で本薬 8 又は 9 mg/日（BLC3001 試験と同じ用法・用量）を 1 回以上投与された 99 例の結果を示した。化学療法による前治療歴がある被験者は 87 例，化学療法による前治療歴がない被験者は 12 例であった。BLC2001 試験の主要評価項目は RECIST（第 1.1 版）に基づく治験担当医師による確定 ORR（CR + PR）とした。主な副次評価項目は PFS，OS 及び DOR とした。

人口統計学的特性：年齢の中央値は 68.00（36.0～87.0）歳で，被験者の大半が 65 歳以上（61.6%），男性（76.8%），白人（74.7%）であった。

疾患特性：原発腫瘍部位別の被験者は，下部尿路 76.8%，上部尿路 23.2%であった。肺，肝臓及び／又は骨への遠隔転移が認められた被験者は 78.8%であった。組入れ時の尿路上皮癌別の被験者は，転移性が 96.0%，局所進行性が 4.0%であった。ベースライン時の ECOG PS はほとんどの被験者（92.9%）で 0 又は 1 であった。FGFR3 遺伝子変異が認められた被験者は 74.7%であり，FGFR2 又は FGFR3 融合遺伝子は 25.3%であった。遺伝子変異と融合遺伝子の両方が認められた被験者はいなかった。

前治療：全身療法歴を有する被験者は 88.9%であり，アジュバント療法は 11.1%，ネオアジュバント療法は 10.1%であった。全身療法歴のライン数別の被験者は，1 ライン 45.5%，2 ライン 29.3%，3 ライン以上 14.1%であった。抗 PD-(L)1 抗体による前治療歴を有する被験者は 22.2%であり，最も多く使用された免疫療法薬はアテゾリズマブ（13.1%）であった。

2.5.4.2.1.2 BLC2002 試験

【2.7.3.1.1.3，2.7.3.3.1.4】

BLC2002 試験では，シスプラチン不適格で，転移性疾患に対する全身療法歴がなく，特定の FGFR 遺伝子異常を有する局所進行性又は転移性尿路上皮癌（AJCC 病期分類ガイドラインに基づく Stage IV）患者を対象に，本薬単独投与の安全性及び有効性を評価した。BLC3001 試験の結果と比較するため，BLC2002 試験で本薬 8 又は 9 mg/日（BLC3001 試験と同じ用法・用量）を 1 回以上投与された第 2 相パートの本薬単独投与群 43 例の結果を示した。BLC2002 試験の主要評価項目は RECIST（第 1.1 版）に基づく治験担当医師による確定 ORR（CR + PR）とした。主な副次評価項目は PFS，OS 及び DOR とした。

人口統計学的特性：本薬単独投与群の年齢の中央値は 72.0（45～92）歳で，被験者の大半が 65 歳以上（72.1%），男性（76.7%），白人（83.7%）であった。

疾患特性：原発腫瘍部位の被験者は，下部尿路 72.1%，上部尿路 27.9%であった。肺，肝臓及び／又は骨への遠隔転移が認められた被験者は 62.8%であった。ベースライン時の ECOG PS スコア別被験者の割合は，0 が 16.3%，1 が 55.8%，2 が 27.9%であった。本薬単独投与群で，FGFR 遺伝子異常が認められた被験者は 97.7%であった。その内訳は，FGFR3 遺伝子変異が 83.7%，FGFR3 融合遺伝子が 14.0%であった。遺伝子変異と融合遺伝子の両方が認められた被験者はいなかった。

前治療：治験実施計画書に従って，第 2 相パートに組み入れられた被験者は転移病巣に対する全身療法歴を有していなかった。

2.5.4.2.2 有効性の結果

【2.7.3.3.2】

BLC2001 及び BLC2002 試験の各集団における有効性の概要を表 2.5.4-5 に示す。

表 2.5.4-5 全生存期間，無増悪生存期間及び奏効率（BLC2001 及び BLC2002 試験）

	BLC2001 Primary Analysis Population (N=99)	BLC2002 Monotherapy Arm (N=43)
Overall Survival (OS)		
Number of events (%)	40 (40.4%)	21 (48.8%)
Median, months (95% CI)	13.80 (9.82, NE)	16.23 (8.31, NE)
Progression-free survival (PFS)		
Number of events (%)	77 (77.8%)	31 (72.1%)
Kaplan-Meier estimates (months) Median (95% CI)	5.52 (4.17, 5.95)	5.62 (4.34, 7.36)
Objective response rate (ORR), confirmed		
Complete response, CR (%)	3 (3.0%)	1 (2.3%)
Partial response, PR (%)	37 (37.4%)	18 (41.9%)
ORR (CR + PR)	40 (40.4%)	19 (44.2%)

Key: CI=confidence interval; NE=not estimable.
Source: 表 2.7.3-2, 表 2.7.3-3, 表 2.7.3-4

2.5.4.2.2.1 BLC2001 試験

【2.7.3.2.3】

有効性主要解析集団（99 例，8 mg/日レジメン）の主な有効性の結果を以下に示す。

- 生存に関する追跡調査期間の中央値は 11.04 カ月であった。OS の中央値（95% CI）は 13.80（9.82～推定不能）カ月であり，死亡例は 40 例（40.4%），打切りとなった被験者は 59 例（59.6%）であった。
- 6 カ月及び 12 カ月生存率はそれぞれ 0.77 及び 0.55 であった。
- 追跡調査期間の中央値は 11.24 カ月であり，PFS の中央値（95% CI）は 5.52（4.17～5.95）カ月であった。
- 確定 ORR（CR + PR）（95% CI）は 40.4%（30.7%～50.1%）であった。
    - 治験担当医師による評価と独立画像評価委員会による評価の結果は一致していた。
    - 主試験終了時解析の結果は主要解析の結果と一致していた。
- 奏効例（40 例）における確定 DOR の中央値（95% CI）は 5.59（4.24～7.23）カ月であった。

2.5.4.2.2.2 BLC2002 試験

【2.7.3.2.4】

第 2 相パート本薬単独投与群（43 例）の主な有効性の結果を以下に示す。

- 生存に関する追跡調査期間の中央値は 13.86 カ月であった。OS の中央値（95% CI）は 16.23（8.31～推定不能）カ月であり，死亡例は 21 例（48.8%），打ち切りとなった被験者は 22 例（51.2%）であった。
- 6 カ月及び 12 カ月生存率はそれぞれ 0.70 及び 0.56 であった。
- 追跡調査期間の中央値は 13.86 カ月であり，PFS の中央値（95% CI）は 5.62（4.34～7.36）カ月であった。
- 確定 ORR（CR + PR）（95% CI）は 44.2%（29.1%～60.1%）であった。
- 奏効例（19 例）における確定 DOR の中央値（95% CI）は 9.72（4.60～推定不能）カ月と奏効は持続的であった。

2.5.4.3 前治療歴別の有効性

【2.7.3.3.3】

切除不能又は転移性尿路上皮癌患者を対象とした試験［BLC3001 試験 Cohort 1 及び 2，並びに BLC2001 試験（8 mg/日 レジメン）］及び局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者を対象とした試験［BLC2002 試験（本薬単独投与群）］で事後解析を実施し，本薬の臨床効果への前治療歴の種類による影響を評価した。本解析では，以下の前治療歴別の部分集団について，OS の中央値，PFS の中央値及び確定 ORR の結果を試験ごとに示した。

- プラチナ製剤を含む化学療法歴がある部分集団（本薬投与例：380 例，以下同様）
- プラチナ製剤を含む化学療法歴がない部分集団（74 例）
- 免疫療法歴及びプラチナ製剤を含む化学療法歴の両方がある部分集団（141 例）
- 免疫療法歴はあるがプラチナ製剤を含む化学療法歴がない部分集団（18 例）

プラチナ製剤による化学療法歴の有無別の比較

プラチナ製剤を含む化学療法歴の有無は，BLC3001 及び BLC2001 試験の適格性要件には含まれていなかった。BLC2002 試験の第 2 相パートでは，シスプラチンの適応とならず転移性尿路上皮癌に対する全身療法歴がない被験者が対象であった。

BLC3001 試験 Cohort 1 のプラチナ製剤を含む化学療法歴がある被験者 233 例とない被験者 33 例の人口統計学的特性及びベースライン特性の比較では，全身療法歴が 1 ライン（プラチナ製剤を含む化学療法歴がある被験者：21.9%，プラチナ製剤を含む化学療法歴がない被験者：81.8%，以下同順），ベースライン時に遠隔転移があり（76.0%，63.6%），ベースライン時の ECOG PS が 2（8.2%，18.2%），クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満（47.6%，57.6%），男性（70.0%，81.8%）の項目で違いが認められた。

BLC3001 試験 Cohort 2 では，プラチナ製剤を含む化学療法による前治療歴がない被験者は本薬群にランダム化された 175 例のうち 3 例のみであったため，ベースライン特性の比較からは有益な情報は得られなかった。

BLC2001 試験のプラチナ製剤を含む化学療法歴がある被験者 86 例とない被験者 15 例の人口統計学的特性及びベースライン特性の比較では，年齢の中央値（67.00 歳，74.00 歳），男性

（80.2%，53.3%），全身療法歴なし（0%，66.7%），初回診断から本薬の初回投与までの期間の中央値（27.63 カ月，21.91 カ月），クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満（46.5%，80.0%），ベースライン時のヘモグロビン値が 10 g/dL 未満（16.3%，6.7%）の項目で違いが認められた。

BLC3001 試験 Cohort 1 及び 2，BLC2001 試験（8 mg/日レジメン），並びに BLC2002 試験（本薬単独投与群）全体で，本薬投与例のうち 380 例はプラチナ製剤を含む化学療法による前治療歴があり（BLC3001 及び BLC2001 試験の被験者のみ），74 例はプラチナ製剤を含む化学療法による前治療歴がなかった。プラチナ製剤を含む化学療法歴の有無別の比較では，OS の中央値，PFS の中央値及び確定 ORR のいずれも全試験で一貫して臨床的ベネフィットが認められた。本薬投与例における OS の中央値，PFS の中央値及び確定 ORR は，いずれもプラチナ製剤を含む化学療法による前治療歴がない被験者で比較的良好であると考えられる。OS の中央値は，プラチナ製剤を含む化学療法歴がある被験者で最長 11.56 カ月（BLC3001 試験 Cohort 1：122 例）に対し，プラチナ製剤を含む化学療法歴がない被験者では最長 20.53 カ月（BLC3001 試験 Cohort 1：14 例）であった。PFS の中央値は，プラチナ製剤を含む化学療法歴がある被験者で最長 5.52 カ月（BLC3001 試験 Cohort1 ：122 例，BLC2001 試験：86 例）に対し，プラチナ製剤を含む化学療法歴がない被験者では最長 9.82 カ月（BLC2001 試験：15 例）であった（表 2.5.4-6）。しかし，プラチナ製剤を含む化学療法による前治療歴がない被験者のアウトカムの中央値の 95% CI は比較的広く，被験者数が少ないこと及び被験者の不均一性が部分的に影響している可能性があり，解釈には注意が必要である。

表 2.5.4-6 プラチナ製剤による前治療の有無別の有効性

（BLC3001 試験 Cohort 1 及び 2，BLC2001 並びに BLC2002 試験）

	BLC3001 Cohort 1		BLC3001 Cohort 2		BLC2001 ERDA	BLC2002 ERDA
	ERDA	Chemo	ERDA	Pembro	8 mg QD All	8 mg with Upt
n						
Platinum	122	111	172	173	86	na
No platinum	14	19	3	3	15	42
mOS (95% CI)						
Platinum	11.56 (10.18, 15.74)	7.72 (6.31, 11.30)	10.91 (9.23, 12.58)	11.63 (9.79, 15.05)	11.17 (9.03, 14.85)	na
No platinum	20.53 (6.11, NE)	8.74 (2.37, 19.98)	10.97 (7.69, NE)	3.06 (2.23, NE)	16.18 (6.08, 42.09)	16.23 (7.36, NE)
mPFS (95% CI)						
Platinum	5.52 (4.37, 5.62)	2.73 (1.54, 3.58)	4.34 (3.98, 5.49)	2.76 (1.68, 3.06)	5.52 (4.04, 5.68)	na
No platinum	5.88 (2.79, 8.31)	2.53 (1.28, 8.41)	6.01 (4.86, NE)	1.38 (1.35, NE)	9.82 (2.76, 15.90)	5.59 (4.34, 7.36)
ORR (n, confirmed %)						
Platinum	44 (36.1%)	9 (8.1%)	51 (29.7%)	36 (20.8%)	35 (40.7%)	na
No platinum	4 (28.6%)	2 (10.5%)	0	0	5 (33.3%)	18 (42.9%)

Key: Chemo=Chemotherapy (docetaxel or vinflunine), ERDA=erdafitinib, mOS=median overall survival, mPFS=median progression-free survival, na=not applicable, NE=not evaluable, ORR=objective response rate, Pembro=pembrolizumab, Upt=up-titration.
Source: 表 2.7.3-7

免疫療法歴がある被験者を対象としたプラチナ製剤を含む化学療法歴の有無別の比較

抗 PD-(L)1 抗体による前治療歴（免疫療法歴）がある患者を対象とした試験は，BLC3001 試験 Cohort 1 及び BLC2001 試験のみであった（BLC3001 試験 Cohort 1 では適格性要件に含まれていた）。BLC2001 試験では，抗 PD-(L)1 抗体による前治療歴があり，プラチナ製剤を含む化学療法歴がない被験者は 4 例のみであったため，比較からは有益な情報は得られなかった。

BLC3001 試験 Cohort 1 及び BLC2001 試験に組み入れられた本薬投与例の免疫療法歴がある被験者 159 例のうち，プラチナ製剤を含む化学療法歴もある集団（IO + Platinum 集団）は 141 例，プラチナ製剤を含む化学療法歴がない集団（IO + No Platinum 集団）は 18 例であった。両試験で IO + Platinum 集団及び IO + No Platinum 集団のいずれにおいても臨床的ベネフィットが認められた（OS の中央値，PFS の中央値及び確定 ORR）。IO + No Platinum 集団の OS の中央値及び PFS の中央値は，IO + Platinum 集団と比較して長かった（表 2.5.4-7）。なお，IO + No Platinum 集団の被験者数が少ないため，データの解釈には注意が必要である。

表 2.5.4-7 免疫療法歴ありの被験者のプラチナ製剤による前治療の有無別の有効性

（BLC3001 試験 Cohort 1 及び 2，BLC2001 並びに BLC2002 試験）

	BLC3001 Cohort 1		BLC3001 Cohort 2		BLC2001 ERDA	BLC2002 ERDA
	ERDA	Chemo	ERDA	Pembro	8 mg QD All	8 mg with Upt
n						
IO + Platinum	121	109	na	na	20	na
IO + No Platinum	14	19	na	na	4	na
mOS (95% CI)						
IO + Platinum	11.56 (9.95, 15.74)	7.79 (6.64, 11.30)	na	na	10.87 (8.02, 21.13)	na
IO + No Platinum	20.53 (6.11, NE)	8.74 (2.37, 19.98)	na	na	23.79 (2.69, NE)	na
mPFS (95% CI)						
IO + Platinum	5.52 (4.37, 5.62)	2.73 (1.54, 3.58)	na	na	5.67 (4.90, 8.31)	na
IO + No platinum	5.88 (2.79, 8.31)	2.53 (1.28, 8.41)	na	na	22.62 (2.69, NE)	na
ORR (n, confirmed %)						
IO + Platinum	43 (35.5%)	9 (8.3%)	na	na	13 (65.0%)	na
IO + No platinum	4 (28.6%)	2 (10.5%)	na	na	1 (25.0%)	na

Key: Chemo=Chemotherapy (docetaxel or vinflunine), ERDA=erdafitinib, IO=immunotherapy, mOS=median overall survival, mPFS=median progression-free survival, na=not applicable, NE=not evaluable, ORR=objective response rate, Pembro=pembrolizumab, Upt=up-titration.
Source: 表 2.7.3-8

以上のデータより，プラチナ製剤を含む化学療法による前治療歴の有無にかかわらず，過去に免疫療法を受けた被験者では本薬の投与により臨床的に意義のあるベネフィットが得られることが裏付けられた。プラチナ製剤の投与が困難な被験者（全身状態不良，腎機能低下，その他の予後不良となり得る疾患の併存など）も存在することから，考慮すべき点はあるものの，プラチナ製剤を含む化学療法歴がない被験者に本薬を投与したときの有効性は，プラチナ製剤を含む化学療法による前治療歴がある被験者と比較して良好であった。

2.5.4.4 申請用法・用量の妥当性

【2.5.4.1.1.4，2.7.2.3.10.2，2.7.3.4，2.7.4.2.1.7，2.7.4.2.1.8(2)】

(1) 全体集団

本薬の申請用法及び用量（案）は，開始用量を 8 mg/日とし，血清リン濃度に基づき 9 mg/日に増量可，忍容性に応じて 6，5 又は 4 mg/日への段階的な減量又は休薬を行うこととした。

FGF-23 は，主に腎臓におけるリン酸再吸収及びビタミン D 合成の阻害を介して，血清リン濃度を調節する重要な因子と考えられている骨由来ホルモンである。本薬は FGF-23 を介したシグナル伝達の強力かつ有効な阻害薬であり，投与後に血清リン濃度の上昇が認められている。血清リン濃度は，非結合型エルダフィチニブの薬物動態の変動及び FGFR 阻害による反応を反映するため，本薬の標的結合に関連のある薬力学的マーカーとして特定されていることから，曝露量-反応解析の投与量の指標として選択された。

BLC3001 試験の本薬群では，Cycle 1 Day 1 から Day 14 まで本薬 8 mg/日を投与とし，Cycle 1 Day 14 に血清リン濃度が 9.00 mg/dL 未満で重大な毒性が認められない被験者は本薬 9 mg/日投与に増量可とした。BLC3001 試験 Cohort 1［266 例（本薬群 136 例，化学療法群 130 例）］では，化学療法群と比較して本薬群で OS が有意に延長した（OS の中央値：本薬群 12.06 カ月，化学療法群 7.79 カ月，HR = 0.64，p=0.0050）。本薬の有効性は，主な副次評価項目である PFS 及び確定 ORR が化学療法群と比較して本薬群で優越性が示されたことからも支持される。曝露量-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。これにより，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。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）］（M5.3.5.3.3/Exposure-Response Report/Sec 5.3.2）。

FGFR 阻害薬で既知のクラスエフェクトである眼毒性，爪毒性，皮膚毒性，高リン血症及び消化管毒性は，化学療法群よりも本薬群で多く認められた。曝露量-安全性解析の結果，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。その一方で，中心性漿液性網膜症及び消化管毒性は FGFR 阻害薬のクラスエフェクトとして知られているにもかかわらず，Grade 1 以上の中心性漿液性網膜症及び Grade 2 以上の消化管毒性の発現割合は，事象発現日までの血清リン濃度の平均値又は事象発現日までの非結合型エルダフィチニブの血漿中濃度の平均値との間に関連性は認められなかった（M5.3.5.3.3/Exposure-Response Report）。減量に至った有害事象の発現割合は，BLC3001 試験 Cohort 1 及び 2 の本薬投与例（62.0%，BLC3001 本薬群併合の 191/308 例）と転移性尿路上皮癌を有する本薬投与例（59.7%，mUC 併合の 286/479 例）で同程度であり，BLC3001 本薬群併合における投与中止に至った有害事象の発現割合（16.9%，52/308 例）は低かった。

以上より，曝露量-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マーカーとして適切であることが確認された。BLC3001 試験 Cohort 1 では，化学療法群と比較して，本薬群で OS が有意に延長することが示され，安全性は良好であり，対象患者集団での忍容性が示された。したがって，BLC3001 試験で使用された本薬の用法及び用量（開

始用量 8 mg/日とし，血清リン濃度に基づいて 9 mg/日に増量可）は，対象患者集団で良好なベネフィット・リスクを有することが予想される。

(2) 日本人集団

BLC3001 試験 Cohort 1 において，全体集団の結果と比較した日本人集団の有効性に大きな違いはみられず，日本人集団の本薬の投与期間は全体集団と比べて約 2 倍（中央値：全体集団 146.0 日，日本人集団 287.5 日）長かったが，全体集団と日本人集団のいずれでも忍容可能な安全性プロファイルが示された。また，日本人と外国人の薬物動態プロファイルに明らかな差異は認められておらず，母集団薬物動態モデル解析でも，人種（日本人を含む）は本薬の薬物動態に影響を与える因子ではなかった。

以上より，BLC3001 試験で使用された本薬の用法及び用量（開始用量を 8 mg/日とし，血清リン濃度に基づいて 9 mg/日に増量可）を日本人患者に適用することは可能と考える。

2.5.4.5 効果の持続，耐薬性

【2.7.3.5】

本薬の効果の持続は，BLC3001 試験 Cohort 1 及び 2，BLC2001 試験並びに BLC2002 試験の本薬群の OS と同様に，投与期間及び DOR からも認められ，本薬のベネフィットが示された。

BLC3001 試験 Cohort 1 での投与期間の中央値（範囲）は，本薬群約 4.9 カ月［146.0（5～1162）日］，化学療法群約 1.4 カ月［43.0（1～820）日］であった。化学療法群では，早期に疾患進行が認められ，それに伴って早期に投与中止に至っており，本薬群よりも投与期間が短かった。この結果は，化学療法と比較して本薬の効果の持続性を明確に示している。また，データカットオフ日時点で，本薬群 29 例及び化学療法群 10 例が治験薬の投与を継続していた。投与期間が 24 週以上 30 週未満の被験者は本薬群 15 例及び化学療法群 7 例，30 週以上 36 週未満の被験者は本薬群 6 例及び化学療法群 4 例であった。相対用量強度の中央値は本薬群で 67.4%であった。

本薬の効果の持続は，BLC3001 試験 Cohort 1 以外の試験における本薬の投与期間からも認められた。本薬の投与期間の中央値（範囲）は，BLC3001 試験 Cohort 2 で約 4.7 カ月［140.0（4～1322）日］，BLC2001 試験（8 mg/日レジメン）で 5.3（0～17）カ月，BLC2002 試験（本薬単独投与群）で 5.55（0.3～31.6）カ月であった。

BLC3001 試験 Cohort 1 における生存に関する追跡調査期間の中央値は全体で 15.90 カ月であった。本薬の 6 カ月，12 カ月及び 24 カ月生存率（95% CI）は，それぞれ 0.85（0.77～0.90），0.51（0.41～0.60）及び 0.26（0.17～0.36）であった。化学療法と比較して本薬は OS を有意に延長させた（OS の中央値：本薬群 12.06 カ月，化学療法群 7.79 カ月）。本薬群の確定 DOR の中央値は 5.55 カ月であり，最長 34.1 カ月であった。

2.5.4.6 有効性の結論

特定の FGFR 遺伝子異常を有する，抗 PD-(L)1 抗体を含む 1 又は 2 ラインの全身療法後に疾患進行した切除不能又は転移性尿路上皮癌の患者を対象とし，本薬群と化学療法群を比較した BLC3001 試験 Cohort 1 では，本薬の投与により OS，PFS 及び ORR に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。なお，感度解析（安全性解析対象集団等）及び臨床的に重要な部分集団解析［前治療ライン数，免疫療法歴のライン別，プラチナ製剤を含む化学療法による前

治療有無，化学療法の種類（ドセタキセル又は vinflunine）及び肝臓又は肺転移の有無］により，本薬の化学療法に対する OS，PFS 及び ORR での優越性が裏付けられた。

BLC3001 試験 Cohort 1 の対象集団は全体集団と日本人集団で原発腫瘍部位が上部尿路である被験者の割合，抗癌剤による後治療及び投与期間等に違いがみられたものの，その他の項目では明らかな違いはみられなかった。日本人集団の主要評価項目でも，本薬群の死亡リスクが低下する傾向が認められ，全体集団との一貫性が認められた。また，副次評価項目も，全体集団とおおむね同様の結果が得られており，日本人患者においても本薬の有効性が期待できると考える。

BLC3001，BLC2001 及び BLC2002 試験を通して，前治療の有無及び種類，プラチナ製剤を含む化学療法歴の有無にかかわらず，本薬は OS，PFS 及び ORR で一貫した臨床的ベネフィットを示した。

以上により，本申請の効能又は効果（案）である「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」に対する本薬のベネフィットが示された。

参考文献

Babina IS, Turner NC. Advances and challenges in targeting FGFR signalling in cancer. Nat Rev Cancer. 2017;17(5):318-332.

Dienstmann R, Rodon J, Prat A, et al. Genomic aberrations in the FGFR pathway: opportunities for targeted therapies in solid tumors. Ann Oncol. 2014;25(3):552-563.

Dosne AG, 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.

Geynisman DM, Broughton E, Hao Y, et al. Huo S. Real-world treatment patterns and clinical outcomes among patients with advanced urothelial carcinoma in the United States. Urol Oncol. 2022;40:195.el-195.e11.

Katoh M. Therapeutics targeting FGF signaling network in human diseases. Trends Pharmacol Sci. 2016;37(12):1081-1096.

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

Nakamura IT, Kohsaka S, Ikegami M, et al. Comprehensive functional evaluation of variants of fibroblast growth factor receptor genes in cancer. NPJ Precis Oncol. 2021 Jul 16;5(1):66.

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

Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, et al. Bladder Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017 Oct;15(10):1240-1267.

Wu YM, Su F, Kalyana-Sundaram S, Khazanov N, et al. Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers. Cancer Discov. 2013;3(6):636-647.

Xiao JF, Caliri AW, Duex JE, Theodorescu D. Targetable pathways in advanced bladder cancer: FGFR signaling. Cancers (Basel). 2021 Sep 29;13(19):4891.

2.5.5 安全性の概括評価

本申請の効能又は効果（案）である「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」に対する本薬の安全性は，主に BLC3001 試験 Cohort 1 の結果に基づき評価した。BLC3001 試験 Cohort 1 では，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の患者を対象に，本薬と化学療法を比較評価した（2.5.5.1，2.5.5.2，2.5.5.3）。また，より広範に本薬の安全性プロファイルを評価するために，尿路上皮癌患者に本薬 8 又は 9 mg/日を単独投与した複数試験のデータを併合解析した以下の結果も評価した（2.5.5.4）。

- BLC3001 本薬群併合（308 例）：BLC3001 試験の 2 コホートで本薬を投与された被験者の併合データ。
  - 本薬の安全性プロファイルを解釈するため，BLC3001 試験の対照群（Cohort 1：化学療法群 112 例，Cohort 2：ペムブロリズマブ群 173 例）の安全性データを示した。
  - 日本人 25 例（Cohort 1：14 例，Cohort 2：11 例）の安全性データを含む（BLC2001 試験，BLC2002 試験及び EDI1001 試験には日本人は参加していない）。
- mUC 併合（479 例）：BLC3001 試験の 2 コホート，BLC2001 試験（主試験及び DDI サブスタディ），BLC2002 試験（本薬単独投与群）及び EDI1001 試験で，本薬 8 又は 9 mg/日を単独投与（開始用量を 8 mg/日とし，個別に 9 mg/日まで増量）された 467 例，及び本薬 9 mg/日を単独投与された 12 例の併合データ。
  - mUC 併合の大部分が BLC3001 本薬群併合である（308/479 例）。

上記の各併合集団の結果詳細については臨床的安全性【2.7.4】で示し，その解析結果は 5.3.5.3.1-1/ISS All population（日本人集団の解析結果は 5.3.5.3.1-2/ISS Japanese population）に示した。

BLC3001 試験 Cohort 2 で，本薬とペムブロリズマブの安全性を比較した結果は M5.3.5.1.2-1/BLC3001C2 CSR/Sec 5.2 に示した。

2.5.5.1 BLC3001 試験 Cohort 1 の安全性解析対象集団及び曝露状況

BLC3001 試験 Cohort 1 で，治験薬を 1 回以上投与された被験者（本薬群 135 例，化学療法群 112 例）からなる安全性解析対象集団を対象に，BLC3001 試験 Cohort 1 の有害事象及びその他の安全性データを要約した。

治験薬の投与期間の中央値（範囲）は，全体集団の本薬群 146.0（5～1162）日，化学療法群 43.0（1～820）日であった（M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/Table 14）。日本人集団では，本薬群 287.5（25～903）日，化学療法群 71.0（1～421）日であった（M5.3.5.1.1-2/BLC3001C1 CSR/TSIEX01AJPN）。

全体集団及び日本人集団のいずれでも，投与期間は化学療法群より本薬群で長く，全体集団と比べて日本人集団で長かった。

2.5.5.2 BLC3001 試験 Cohort 1 の安全性の結果

2.5.5.2.1 安全性の要約

【2.7.4.6.1】

全体集団の有害事象の概要を表 2.5.5-1 に，日本人集団の概要を表 2.5.5-2 に示す。

全体集団では，本薬群の 98.5%及び化学療法群の 97.3%で有害事象が認められた。

日本人集団では，本薬群 14 例及び化学療法群 13 例の全ての被験者に有害事象が認められた。日本人集団は被験者数が少ないため，群間の比較はしない。

表 2.5.5-1 有害事象の概要：BLC3001 試験 Cohort 1（全体集団，安全性解析対象集団）

	Erdafitinib	Chemotherapy	Total
Analysis set: Safety	135	112	247
Subjects with 1 or more:			
AEs	133 (98.5%)	109 (97.3%)	242 (98.0%)
Related AEs[a]	131 (97.0%)	97 (86.6%)	228 (92.3%)
AEs leading to death[b]	6 (4.4%)	7 (6.3%)	13 (5.3%)
Related AEs[a] leading to death	1 (0.7%)	6 (5.4%)	7 (2.8%)
Serious AEs	56 (41.5%)	47 (42.0%)	103 (41.7%)
Related serious AEs	18 (13.3%)	27 (24.1%)	45 (18.2%)
AEs leading to discontinuation of study agent	19 (14.1%)	20 (17.9%)	39 (15.8%)
Related AEs[a] leading to discontinuation of study agent	11 (8.1%)	15 (13.4%)	26 (10.5%)
AEs leading to dose reduction of study agent	93 (68.9%)	27 (24.1%)	120 (48.6%)
Related AEs[a] leading to dose reduction of study agent	89 (65.9%)	24 (21.4%)	113 (45.7%)
AEs leading to dose interruption of study agent	97 (71.9%)	35 (31.3%)	132 (53.4%)
Related AEs[a] leading to dose interruption of study agent	89 (65.9%)	22 (19.6%)	111 (44.9%)
Grade 3-4 AEs	85 (63.0%)	72 (64.3%)	157 (63.6%)
Grade 3-4 Related AEs[a]	62 (45.9%)	52 (46.4%)	114 (46.2%)
Grade 3-4 Serious AEs	52 (38.5%)	41 (36.6%)	93 (37.7%)
Grade 3-4 Related Serious AEs[a]	16 (11.9%)	23 (20.5%)	39 (15.8%)
COVID-19 Related AEs	12 (8.9%)	5 (4.5%)	17 (6.9%)
COVID-19 Related Serious AEs	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)

Key: AE = adverse event

[a] An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent

[b] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.

[TSFAE01A.RTF] [PROD/JNJ-42756493/BLC3001/DBR_IA2/RE_C1_UNBLIND/TSFAE01A.SAS] 17APR2023, 09:33

表 2.5.5-2 有害事象の概要：BLC3001 試験 Cohort 1（日本人集団，安全性解析対象集団）

	Erdafitinib	Chemotherapy	Total
Analysis set: Safety	14	13	27
Subjects with 1 or more:			
AEs	14 (100.0%)	13 (100.0%)	27 (100.0%)
Related AEs[a]	14 (100.0%)	13 (100.0%)	27 (100.0%)
AEs leading to death[b]	0	0	0
Related AEs[a] leading to death	0	0	0
Serious AEs	6 (42.9%)	3 (23.1%)	9 (33.3%)
Related serious AEs	2 (14.3%)	1 (7.7%)	3 (11.1%)
AEs leading to discontinuation of study agent	0	3 (23.1%)	3 (11.1%)
Related AEs[a] leading to discontinuation of study agent	0	2 (15.4%)	2 (7.4%)
AEs leading to dose reduction of study agent	12 (85.7%)	5 (38.5%)	17 (63.0%)
Related AEs[a] leading to dose reduction of study agent	11 (78.6%)	4 (30.8%)	15 (55.6%)
AEs leading to dose interruption of study agent	12 (85.7%)	7 (53.8%)	19 (70.4%)
Related AEs[a] leading to dose interruption of study agent	12 (85.7%)	6 (46.2%)	18 (66.7%)
Grade 3-4 AEs	8 (57.1%)	9 (69.2%)	17 (63.0%)
Grade 3-4 Related AEs[a]	6 (42.9%)	8 (61.5%)	14 (51.9%)
Grade 3-4 Serious AEs	6 (42.9%)	2 (15.4%)	8 (29.6%)
Grade 3-4 Related Serious AEs[a]	1 (7.1%)	0	1 (3.7%)
COVID-19 Related AEs	0	0	0
COVID-19 Related Serious AEs	0	0	0

Key: AE = adverse event
[a] An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent
[b] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.
[TSFAE01AJPN.RTF] [PROD/JNJ-42756493/BLC3001/DBR_IA2/RE_JAPAN/TSFAE01AJPN.SAS] 24APR2023, 21:05

2.5.5.2.2　比較的よくみられる有害事象

【2.7.4.6.1.1】

(1) 全体集団

データカットオフ日時点で，本薬群の被験者の 98.5%（133/135 例）及び化学療法群の被験者の 97.3%（109/112 例）に有害事象が認められた。化学療法群と比べ本薬群で発現割合が 30%以上高い有害事象は，高リン血症（本薬群 80.0%，化学療法群 0%，以下同順），下痢（62.2%，17.0%），口内炎（48.1%，12.5%）及び口内乾燥（39.3%，3.6%）であった。本薬群と比べ化学療法群で発現割合が 10%以上高い有害事象は，無力症（化学療法群 25.0%，本薬群 14.8%，以下同順），好中球減少症（19.6%，0%）及び白血球減少症（13.4%，0.7%）であった。

(2) 日本人集団

データカットオフ日時点で，本薬群 14 例及び化学療法群 13 例の全ての被験者に有害事象が認められた。本薬群で発現割合が 20%以上の有害事象は，高リン血症，下痢，口内炎，爪甲脱落症及び味覚不全（各 71.4%，各 10 例），口内乾燥（57.1%，8 例），脱毛症，食欲減退，発熱及び爪囲炎（各 42.9%，各 6 例），爪変色，体重減少及び貧血（各 35.7%，各 5 例），悪心，口角口唇炎，皮膚乾燥及び鼻出血（各 28.6%，各 4 例）並びに便秘，嘔吐，爪甲剥離症，尿路感染，ALT 増加及び AST 増加（各 21.4%，各 3 例）であった。化学療法群で発現割合が 20%以上の有害事象は，脱毛症（53.8%，7 例），下痢，発熱，白血球減少症及び好中球減少症（各 38.5%，各 5 例），末梢性浮腫（30.8%，4 例），末梢性感覚ニューロパチー，貧血，発熱性好中球減少症，倦怠感及び不眠症（各 23.1%，各 3 例）であった。

本薬群の全体集団と比べ日本人集団で発現割合が 20%以上高い有害事象は，口内炎（日本人集団 71.4%，全体集団 48.1%，以下同順），味覚不全（71.4%，27.4%），爪甲脱落症（71.4%，20.7%），発熱（42.9%，14.8%），爪囲炎（42.9%，11.9%）及び口角口唇炎（28.6%，3.7%）であった。本薬群の日本人集団に比べ全体集団で発現割合が 20%以上高い有害事象は認められなかった。

2.5.5.2.3 Grade 3 又は 4 の有害事象

【2.7.4.6.1.2】

(1) 全体集団

Grade 3 又は 4 の有害事象は，本薬群の 63.0%（85/135 例）及び化学療法群の 64.3%（72/112 例）で認められた。化学療法群と比べ本薬群で発現割合が 5%以上高い Grade 3 又は 4 の有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群（本薬群 9.6%，化学療法群 0%，以下同順），口内炎（8.1%，1.8%），低ナトリウム血症（7.4%，1.8%），爪甲剥離症（5.9%，0%）及び高リン血症（5.2%，0%）であった。本薬群と比べ化学療法群で発現割合が 5%以上高い Grade 3 又は 4 の有害事象は，好中球減少症（化学療法群 14.3%，本薬群 0%，以下同順），白血球減少症（8.9%，0%）及び発熱性好中球減少症（7.1%，0%）であった。

(2) 日本人集団

Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，本薬群 57.1%（8/14 例），化学療法群 69.2%（9/13 例）であった。本薬群の全体集団と比べ日本人集団で発現割合が 10%以上高い Grade 3 又は 4 の有害事象は，食欲減退（日本人集団 14.3%，全体集団 3.0%）のみであった。本薬群の日本人集団に比べ，全体集団で発現割合が 10%以上高い Grade 3 又は 4 の有害事象は認められなかった。

2.5.5.2.4 治験薬と関連性のある有害事象

【2.7.4.6.1.3】

(1) 全体集団

治験薬と関連性のある有害事象の発現割合は，本薬群 97.0%（131/135 例），化学療法群 86.6%（97/112 例）であった。

いずれかの投与群で発現割合が 30%以上の治験薬と関連性のある有害事象は，高リン血症（本薬群 78.5%，化学療法群 0%，以下同順），下痢（54.8%，10.7%），口内炎（45.9%，11.6%），口内乾燥（38.5%，2.7%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（30.4%，0.9%）であった。

治験薬と関連性のある Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，本薬群 45.9%，化学療法群 46.4%であった。いずれかの投与群で発現割合が 7%以上の治験薬と関連性のある Grade 3 又は 4 の有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群（9.6%，0%），口内炎（8.1%，1.8%），好中球減少症（0%，13.4%），白血球減少症（0%，8.0%）及び発熱性好中球減少症（0%，7.1%）であった。

(2) 日本人集団

治験薬と関連性のある有害事象は，日本人集団の全例（本薬群 14 例，化学療法群 13 例）で認められた。

いずれかの投与群で発現割合が 30%以上の治験薬と関連性のある有害事象は，味覚不全及び高リン血症［本薬群各 71.4%（各 10 例），化学療法群 0%，以下同順］，爪甲脱落症［64.3%（9 例），15.4%（2 例）］，下痢［57.1%（8 例），23.1%（3 例）］，口内乾燥及び口内炎［各 57.1%（8 例），各 7.7%（1 例）］，脱毛症［42.9%（6 例），46.2%（6 例）］，爪囲炎［42.9%（6 例），0%），食欲減退［35.7%（5 例），15.4%（2 例）］，爪変色［35.7%（5 例），7.7%（1 例）］並びに白血球減少症，好中球減少症及び発熱［各 0%，各 30.8%（4 例）］であった。

治験薬と関連性のある Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，本薬群 42.9%（6 例），化学療法群 61.5%（8 例）であった。治験薬と関連性のある Grade 4 の有害事象は化学療法群の好中球減少症（15.4%，2 例）のみであり，本薬群では認められなかった。

2.5.5.2.5 死亡，重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.5.5.2.5.1 死亡及び死亡に至った有害事象

【2.7.4.6.1.4, 2.7.4.6.1.5】

(1) 全体集団

試験期間中の死亡は，本薬群の 56.6%（77/136 例）及び化学療法群の 60.0%（78/130 例）で認められた。いずれの群でも最も多く報告された死因は疾患進行であり，本薬群では 46.3%（63 例），化学療法群では 48.5%（63 例）であった。

治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡は，本薬群の 12.5%（17/136 例）及び化学療法群の 8.5%（11/130 例）で認められた。最も多く報告された死因は，本薬群では疾患進行（7.4%，10 例），化学療法群では有害事象（5.4%，7 例）であった。有害事象による治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡は，本薬群及び化学療法群でともに 7 例で，このうち本薬群の 1 例（突然死）及び化学療法群の 6 例は治験薬と関連性ありと判断された。

死亡に至った有害事象は本薬群の 4.4%（6/135 例）及び化学療法群の 6.3%（7/112 例）で認められた。このうち，治験薬と関連性ありと判断された死亡に至った有害事象は，本薬群が 1 例（上記の突然死），化学療法群が 6 例で，化学療法群で多く認められた。本薬群で認められた死亡に至った有害事象のうち，突然死 2 例について以下に示す。

- 本薬の投与 0.5 カ月後に 1 例の突然死が認められ，治験薬と関連性ありと判断された。本件に関する情報が限られているため，因果関係を明確に評価することはできない。
- 本薬の投与 10.3 カ月後に 1 例の突然死が認められ，治験薬と関連性なしと判断された。

(2) 日本人集団

試験期間中の死亡は，本薬群の 42.9%（6/14 例）及び化学療法群の 61.5%（8/13 例）で認められた。いずれの群でも最も多く報告された死因は疾患進行であり，本薬群では 42.9%（6 例），化学療法群では 53.8%（7 例）であった。化学療法群では 1 例が有害事象により死亡し，治験薬と関連性なしと判断された。

治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡は，本薬群の 1 例（疾患進行）で認められ，化学療法群では認められなかった。

死亡に至った有害事象は，本薬群及び化学療法群のいずれでも認められなかった。

2.5.5.2.5.2 重篤な有害事象

【2.7.4.6.1.6】

(1) 全体集団

重篤な有害事象の発現割合は，本薬群は 41.5%（56/135 例），化学療法群は 42.0%（47/112 例）であった。このうち，治験薬と関連性ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は，本薬群は 13.3%，化学療法群は 24.1%であり，化学療法群に比べ本薬群で少なかった。

いずれかの群で発現割合が 3%以上の重篤な有害事象は，尿路感染（本薬群 4.4%，化学療法群 1.8%，以下同順），血尿（3.7%，0.9%），発熱性好中球減少症（0%，6.3%）及び有熱性骨髄無形成（0%，3.6%）であった。

(2) 日本人集団

重篤な有害事象の発現割合は，本薬群は 42.9%（6/14 例），化学療法群は 23.1%（3/13 例）であった。このうち，治験薬と関連性ありと判断された重篤な有害事象は，本薬群は 14.3%（2 例），化学療法群は 7.7%（1 例）であった。2 例以上に認められた重篤な有害事象は，本薬群の癌疼痛（14.3%，2 例）のみであった。

本薬群の全体集団と比べ日本人集団で発現割合が 10%以上高い重篤な有害事象は，癌疼痛［日本人集団 14.3%（2 例），全体集団 1.5%（2 例）］のみであった。本薬群の日本人集団と比べ全体集団で発現割合が 10%以上高い重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.2.5.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

【2.7.4.6.1.7】

(1) 全体集団

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，本薬群で 14.1%（19/135 例），化学療法群で 17.9%（20/112 例）であり，同程度であった。また，治験薬と関連性ありと判断された投与中止に至った有害事象の発現割合は，本薬群で 8.1%，化学療法群で 13.4%であり，本薬群で低かった。

いずれの群でも投与中止に至った有害事象の発現割合は低く，同一の投与中止に至った有害事象の発現は 3 例以下であった。いずれかの群で発現割合が 2%以上の投与中止に至った有害事象は，化学療法群で認められた有熱性骨髄無形成（2.7%，3 例）のみであった。本薬群で投与中止に至った有害事象は，本薬投与に関連する既知の有害事象，疾患進行の徴候又は症状，若しくは治験薬と関連性のない有害事象のいずれかであった。

(2) 日本人集団

投与中止に至った有害事象は，化学療法群（23.1%，3/13 例）でのみ認められ，その内訳はイレウス，末梢性感覚ニューロパチー及び肺臓炎（各 1 例）であった。このうち末梢性感覚ニューロパチー及び肺臓炎は治験薬と関連性ありと判断された。

2.5.5.2.5.4 治験薬の休薬に至った有害事象

【2.7.4.6.1.8】

(1) 全体集団

本薬は連日投与であるが，化学療法は 3 週ごとの間欠投与のため毒性による休薬の機会が少なく，休薬に至った有害事象の群間比較は慎重に行う必要がある。

休薬に至った有害事象の発現割合は，本薬群で 71.9%（97/135 例），化学療法群で 31.3%（35/112 例）であった。いずれかの群で発現割合が 8%以上の休薬に至った有害事象は，口内炎（本薬群 16.3%，化学療法群 0.9%，以下同順），手掌・足底発赤知覚不全症候群（14.8%，0.9%），下痢（8.9%，0.9%）及び爪甲剥離症（8.1%，0%）であった。

(2) 日本人集団

休薬に至った有害事象の発現割合は，本薬群 85.7%（12/14 例），化学療法群 53.8%（7/13 例）であった。いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の休薬に至った有害事象は，爪甲脱落症［本薬群 35.7%（5 例），化学療法群 0%，以下同順］，爪変色，爪甲剥離症，角膜障害及び食欲減退［各 14.3%（2 例），0%］並びに貧血［7.1%（1 例），15.4%（2 例）］であった。

全体集団の本薬群に比べ，日本人集団の本薬群で発現割合が 10%以上高い休薬に至った有害事象は爪甲脱落症［日本人集団 35.7%（5 例），全体集団 6.7%（9 例），以下同順］，爪変色［14.3%（2 例），3.0%（4 例）］，食欲減退［14.3%（2 例），3.0%（4 例）］及び角膜障害［14.3%（2 例），1.5%（2 例）］であった。

2.5.5.2.5.5 治験薬の減量に至った有害事象

【2.7.4.6.1.9】

(1) 全体集団

前項で記載のとおり，本薬は連日投与であるが，化学療法は 3 週ごとの間欠投与のため毒性による減量の機会が少なく，減量に至った有害事象も群間比較は慎重に行う必要がある。

本薬群では，9 mg/日に増量した後に有害事象のため 8 mg に減量した場合も，減量に至った有害事象に含めた。減量に至った有害事象の発現割合は，本薬群では 68.9%（93/135 例），化学療法群では 24.1%（27/112 例）であった。

いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の減量に至った有害事象は，口内炎（本薬群 15.6%，化学療法群 0.9%，以下同順），手掌・足底発赤知覚不全症候群（11.9%，0.9%）及び爪甲剥離症（10.4%，0%）であった。

(2) 日本人集団

減量に至った有害事象の発現割合は，本薬群では 85.7%（12/14 例），化学療法群では 38.5%（5/13 例）であった。いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の減量に至った有害事象は，爪甲脱落症（本薬群 28.6%，化学療法群 0%，以下同順），網脈絡膜症，角膜炎及び悪心（各 14.3%，0%），並びに発熱性好中球減少症，白血球減少症及び好中球減少症（各 0%，15.4%）であった。

本薬群の全体集団と比べ日本人集団で発現割合が 10%以上高い減量に至った有害事象は，爪甲脱落症［日本人集団 28.6%（4 例），全体集団 8.1%（11 例），以下同順］，悪心［14.3%（2

例），2.2%（3 例）］及び角膜炎［14.3%（2 例），1.5%（2 例）］であった。本薬群の日本人集団と比べ全体集団で発現割合が 10%以上高い減量に至った有害事象は，口内炎（0%，15.6%）のみであった。

2.5.5.2.6 特に注目すべき有害事象 - 中心性漿液性網膜症

中心性漿液性網膜症は FGFR 阻害薬のクラスエフェクトであり，本薬の特に注目すべき有害事象として特定された。中心性漿液性網膜症に分類された有害事象の定義の一覧は，274-付録 /ISS/Definition of AESI_other AE に示す。

(1) 全体集団

中心性漿液性網膜症は，本薬群でのみ 17.0%（23/135 例）に認められ，化学療法群では認められなかった。発現割合が 3%以上の中心性漿液性網膜症は，網脈絡膜症 5.9%（8 例），網膜色素上皮剥離 5.2%（7 例）及び網膜下液 3.7%（5 例）であった（M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/TSFAE16A）。

中心性漿液性網膜症の大部分は Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 は 3 例（網膜色素上皮剥離 2 例，黄斑網膜色素上皮剥離 1 例）であった（M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/TSFAESI03A）。

重篤な中心性漿液性網膜症としては，網膜色素上皮剥離が 2 例に認められた。本薬の投与中止に至った中心性漿液性網膜症は 1 例（網膜色素上皮剥離）のみ認められた。中心性漿液性網膜症による失明（Grade 4）は認められなかった。中心性漿液性網膜症は用量調節により管理可能であった。減量に至った中心性漿液性網膜症は 11.1%（15 例）で認められ，このうち最も発現割合が高かった中心性漿液性網膜症は網脈絡膜症の 4.4%（6 例）で，次いで網膜色素上皮剥離が 3.0%（4 例）であった。休薬に至った中心性漿液性網膜症は 5.2%（7 例）で認められ，このうち最も発現割合が高かった中心性漿液性網膜症は，網膜色素上皮剥離で 2.2%（3 例）であった（M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/TSFAESI03A, TSFAESI04A）。

中心性漿液性網膜症の初回発現までの期間の中央値（範囲）は，全 Grade で 44.0（16.0~232.0）日であり，Grade 3 は 64.0（24.0～111.0）であった。中心性漿液性網膜症の初回発現までの期間は，被験者の半数以上で投与開始後 2 カ月以内であった。データカットオフ日時点で，中心性漿液性網膜症が認められた 23 例中 16 例が回復し，未回復の 7 例のうち Grade 1 又は 2 は 6 例であり，Grade 3 は 1 例のみであった（M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/TSFAESI01A, TSFAESI02A, TSAFESI05A, TSFAESI06A）。

本薬による中心性漿液性網膜症の発現に関する詳細な考察は 2.5.5.4.1 を参照のこと。

(2) 日本人集団

中心性漿液性網膜症は，本薬群でのみ 28.6%（4/14 例）に認められた。その内訳は，網脈絡膜症及び網膜下液が各 2 例，並びに黄斑剥離が 1 例（網膜下液の 1 例と同一の被験者）であり，全例が Grade 1 であった。網脈絡膜症及び網膜下液の各 2 例は，本薬と関連性ありと判断された。日本人集団では，重篤又は投与中止に至った中心性漿液性網膜症は認められなかった。

中心性漿液性網膜症が初回発現までの期間の中央値（範囲）は，33.0（22.0～65.0）日で，データカットオフ日時点で中心性漿液性網膜症が認められた全例が回復した（M5.3.5.1.1-

2/BLC3001C1 CSR/TSFAESI01AJPN, TSFAESI02AJPN, TSFAE07AJPN, TSFAE09AJPN, TSFAE30AJPN, LSFAE01AJPN）。

2.5.5.3 BLC3001 試験 Cohort 1 での臨床的に重要な臨床検査値異常

2.5.5.3.1 高リン血症

【2.7.4.1.1.2 (4) 2) c)】

高リン血症は，本薬を含む FGFR 阻害薬の作用機序から予想される一過性の臨床検査値異常である。高リン血症では，軟部組織鉱質沈着，皮膚石灰沈着，非尿毒症性カルシフィラキシー及び血管石灰化が認められる。一過性の血清リン濃度の上昇は，投与初期に標的部位に結合したことを示す薬力学的バイオマーカーとなる。これを踏まえ，BLC3001 試験の用量漸増の閾値は，血清リン濃度 9.00 mg/dL 未満とされた【2.7.2.3.10.2 (1)】。

2.5.5.3.1.1 血清リン濃度

【2.7.4.3.2】

(1) 全体集団

ベースライン時の本薬群の血清リン濃度の平均値は 3.22 mg/dL であった。投与開始直後に血清リン濃度は上昇し，平均値は投与開始後 3 週後及び 6 週後に相当する Cycle 2 Day 1（5.67 mg/dL）及び Cycle 3 Day 1（5.42 mg/dL）でピークに達し，その時点から次第に低下した。投与終了時の平均値は 3.23 mg/dL であった（M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/TSFLAB04A）。

試験期間中に認められた血清リン濃度高値の最悪重症度は，本薬群（131 例）で Grade 1 が 52.7%（69 例），Grade 2 が 18.3%（24 例），Grade 3 が 4.6%（6 例），及び Grade 4 は 1 例であった（M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/TSFLAB02A）。

高リン血症は，用量調節及びリン吸着剤の投与などにより管理可能で，本薬群の 20.0%（27/135 例）でリン吸着剤の sevelamer が投与された（M 5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/TSICM01A）。

血清リン濃度が 7.00 mg/dL 以上に上昇した場合，リン制限食を開始するとともに 7.00 mg/dL 未満に回復するまでリン吸着剤を投与する。加えて，血清リン濃度 7.00 mg/dL 以上が 2 カ月間にわたって持続する場合，又は 9.00 mg/dL 以上 10.00 mg/dL 以下の場合は， 7.00 mg/dL 未満に回復するまで，それぞれ本薬を減量又は休薬する。10.00 mg/dL 超が 2 週間以上持続する場合は，本薬の投与を中止することとした【2.7.2.3.10.2 (2)】。

(2) 日本人集団

試験期間中に認められた血清リン濃度高値の最悪重症度ごとの被験者割合（被験者数）は，本薬群で Grade 1 が 50.0%（7/14 例），Grade 3 は 1 例であり，Grade 2 及び 4 は認められなかった（M5.3.5.1.1-2/BLC3001C1 CSR/TSFLAB02AJPN）。

リン吸着剤のクエン酸第二鉄が，本薬群の 1 例に投与された（M5.3.5.3.1-2/ISS/ LSICM01A）。

2.5.5.3.1.2 高リン血症の有害事象

(1) 全体集団

高リン血症は，本薬群の 80.0%（108/135 例）でのみ認められ，このうち Grade 1 又は 2 は 74.8%であり，Grade 3 又は 4 は 5.2%で認められた。重篤な高リン血症は認められなかった。本薬の減量及び休薬に至った高リン血症は，本薬群でそれぞれ 4.4%及び 7.4%で認められた。投与中止に至った高リン血症は認められなかった（M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/TSFAE15A, TSFAECI03A TSFAECI104A）。

全 Grade での高リン血症の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 15.0 日（1.0～95.0），Grade 3 又は 4 の高リン血症の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 35.0 日（22.0～43.0）であった。高リン血症の発現割合は投与開始後 1 カ月間が最も高かった。データカットオフ時点で，108 例中 92 例が回復し，未回復の 16 例はいずれも Grade 1 であった（M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/TSFAECI01A, TSFAEC102A, TSFAECI05A, TSFAECI06A）。

高リン血症の続発症の可能性があるとされる有害事象（血清リン濃度を問わず）の発現割合は，本薬群で 11.9%であった。高カルシウム血症（6.7%），副甲状腺機能亢進症（5.2%）及び低カルシウム血症（1.5%）の発現割合は低く，血管石灰化の発現は 1 例であった。持続性の血清リン酸濃度高値（7.00 mg/dL 以上が 1 カ月を超えて持続）が認められた 6 例中 1 例で，高リン血症の続発症の可能性があると考えられる副甲状腺機能亢進症が認められた（M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/TSFAESM01A）。

(2) 日本人集団

高リン血症は，本薬群の 71.4%（10/14 例）で認められ，このうち 9 例が Grade 1 で，1 例が Grade 3 であった。重篤な高リン血症及び投与中止に至った高リン血症は認められなかった（M5.3.5.1.1-2/BLC3001C1 CSR/TSFAE04AJPN, TSFAE07AJPN, TSFAE15AJPN）。

全 Grade での高リン血症の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 15.0 日（3.0～43.0），Grade 3 又は 4 の高リン血症の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 22.0 日（22.0～22.0）であった（M5.3.5.1.1-2/BLC3001C1 CSR/TSFAECI01AJPN）。

高リン血症の続発症の可能性があるとされる有害事象（血清リン濃度を問わず）は，Grade 3 の高カルシウム血症 1 例のみであった（M5.3.5.1.1-2/BLC3001C1 CSR/TSFAESM01AJPN, LSFAE01AJPN）。

2.5.5.3.2 低ナトリウム血症

血液生化学検査より，本薬群で中等度から重度のナトリウム低値が認められた。これらの臨床検査所見は，有害事象として低ナトリウム血症が認められたことと一致した（M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/Sec 5.2.4.2, 5.2.2.1.1）。

低ナトリウム血症は，本薬群の 11.9%（16/135 例）及び化学療法群の 3.6%（4/112 例）で有害事象として認められた（M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/TSFAE28A）。

血液生化学検査では，ベースライン時に Grade 3 のナトリウム低値が本薬群で 3.1%（4 例）及び化学療法群の 2.0%（2 例）で認められた。ベースライン時のナトリウム値が Grade 0 又は 1

で，その後 Grade 3 又は 4 となった被験者は，本薬群で 16.2%（21/130 例），化学療法群で 6.0%（6/100 例）であった（M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/TSFLAB02A）。

2.5.5.3.3 血清クレアチニン

クレアチニン高値は，ベースライン時の最も一般的な臨床検査値異常であり，ベースライン時での Grade 1 のクレアチニン高値は本薬群で 42.3%（55/130 例）及び化学療法群で 38.4%（38/99 例）に認められ，Grade 2 は本薬群で 11.5%（15 例）及び化学療法群で 10.1%（10 例）に認められた（M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/TSFLAB05A）。

クレアチニン値が，ベースラインの Grade 0 又は 1 から，Grade 2, 3 又は 4 に悪化した被験者は，化学療法群（8 例）に比べて本薬群（31 例）で多かった。

有害事象の血中クレアチニン増加は，本薬群で 14.1%（19 例）及び化学療法群の 6.3%（7 例）で認められた（M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/TSFAE02A）。

2.5.5.4 併合解析による安全性の結果

【2.7.4.1.1.1, 2.7.4.1.2.2】

本薬の申請予定の用法及び用量に対する安全性は，上記の BLC3001 試験 Cohort 1 の安全性データに加え，尿路上皮癌患者を対象とし，本薬を同様の用法及び用量で投与した複数試験から得られた安全性の併合データ（mUC 併合）により裏付けられた。

mUC 併合は，以下の 5 試験で本薬を 1 回以上投与された 479 例のデータを用いた［本薬 8 又は 9 mg/日単独投与（開始用量を 8 mg/日とし，個別に 9 mg/日まで増量）467 例及び本薬 9 mg/日単独投与 12 例］。

- 国際共同第 3 相試験 BLC3001：主な検証試験
  - mUC 併合に含めた被験者数：308 例（データカットオフ日：2023 年 1 月 15 日）
- 海外第 2 相試験 BLC2001：主試験
  - mUC 併合に含めた被験者数：101 例（データカットオフ日：2021 年 7 月 27 日）
- 海外第 2 相試験 BLC2001：ミダゾラム及びメトホルミン併用下での DDI サブスタディ（以下，BLC2001 DDI 試験）
  - mUC 併合に含めた被験者数：15 例（データカットオフ日：2022 年 9 月 15 日）
- 海外第 1b/2 相試験 BLC2002
  - mUC 併合に含めた被験者数：43 例（データカットオフ日：2022 年 9 月 30 日）
- 海外第 1 相試験 EDI1001（9 mg/日の単独投与）
  - mUC 併合に含めた被験者数：12 例（データカットオフ日：2017 年 7 月 5 日）

また，mUC 併合に加え，BLC3001 試験の Cohort 1 及び 2 で本薬を投与された被験者の併合データ（BLC3001 本薬群併合）も用いて評価した。mUC 併合は安全性評価の大きなデータセットであるが，その大部分を BLC3001 本薬群併合（308/479 例）が占めている。本薬の安全性プロフ

ァイルを解釈するために，BLC3001 試験の対照群（Cohort 1：化学療法群，Cohort 2：ペムブロリズマブ群）のデータも BLC3001 本薬群併合と併せて記載した。

mUC 併合での投与期間の中央値は 4.8 カ月で，6 カ月以上投与された被験者は 180 例（37.6%），このうち 12 カ月以上投与された被験者は 73 例（15.2%）であった。BLC3001 本薬群併合の投与期間の中央値（4.6 カ月）は，化学療法群（1.4 カ月）及びペムブロリズマブ群（3.5 カ月）よりも長かった。

mUC 併合での安全性の概要を表 2.5.5-3 に示す。

表 2.5.5-3 有害事象の概要（mUC 併合安全性解析対象集団）

	BLC3001			mUC Pool
	ERDA Cohort 1 and Cohort 2 8 or 9 mg QD	CHEMO Cohort 1	PEMBRO Cohort 2	ERDA 8 or 9 mg QD
Total number of subjects	308	112	173	479
Any TEAEs	306 (99.4%)	109 (97.3%)	167 (96.5%)	477 (99.6%)
Study treatment related	300 (97.4%)	97 (86.6%)	105 (60.7%)	464 (96.9%)
Grade 3 or 4 TEAEs	197 (64.0%)	72 (64.3%)	88 (50.9%)	321 (67.0%)
Study treatment related	137 (44.5%)	52 (46.4%)	21 (12.1%)	220 (45.9%)
Serious TEAEs	125 (40.6%)	47 (42.0%)	80 (46.2%)	204 (42.6%)
Study treatment related	41 (13.3%)	27 (24.1%)	18 (10.4%)	62 (12.9%)
Grade 3 or 4 serious TEAEs	108 (35.1%)	41 (36.6%)	68 (39.3%)	177 (37.0%)
Study treatment related	35 (11.4%)	23 (20.5%)	11 (6.4%)	51 (10.6%)
TEAE leading to study treatment discontinuation	52 (16.9%)	20 (17.9%)	19 (11.0%)	93 (19.4%)
Study treatment related	37 (12.0%)	15 (13.4%)	8 (4.6%)	61 (12.7%)
TEAEs leading to death	11 (3.6%)	7 (6.3%)	12 (6.9%)	29 (6.1%)
Study treatment related	1 (0.3%)	6 (5.4%)	3 (1.7%)	1 (0.2%)

Key: QD = once daily, TEAE = treatment-emergent adverse event.
BLC3001 CHEMO Cohort 1: vinflunine 320 mg/m^2 as a 20-minute intravenous infusion once every 3 weeks or docetaxel 75 mg/m^2 as a 1-hour intravenous infusion every 3 weeks.
BLC3001 PEMBRO Cohort 2: pembrolizumab 200 mg as a 30-minute intravenous infusion once every 3 weeks.
TEAE leading to death: TEAE with outcome death on the AE CRF page or with toxicity Grade 5

[TSFAE01.RTF] [PROD/JNJ-42756493/Z_ISS/DBR_ISS_EU/RE_ISS_EU_MUC/TSFAE01.SAS] 21MAY2023, 23:45

有害事象は，mUC 併合の 99.6%及び BLC3001 本薬群併合の 99.4%で認められ，対照群の化学療法群及びペムブロリズマブ群では，それぞれ 97.3%及び 96.5%で認められた。

- mUC 併合で，発現割合が 20%以上の高い割合で認められた有害事象は，高リン血症（78.5%），下痢（55.5%），口内炎（52.8%），口内乾燥（39.9%），食欲減退（31.7%），貧血（28.2%），皮膚乾燥（28.0%），便秘（27.3%），味覚不全（26.3%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（25.5%），脱毛症（23.2%），無力症（23.0%），ALT 増加及び爪甲剥離症（各 21.7%）並びに疲労（20.3%）であり，他の FGFR 阻害薬の安全性プロファイル及び臨床症状と一致していた（M5.3.5.3.1-1/ISS/TSFAE02C1）。
- BLC3001 試験で発現割合が 20%以上の有害事象は，以下であった（M5.3.5.3.1-1/ISS/TSFAE02C1）。
  - BLC3001 本薬群併合：高リン血症（78.6%），下痢（57.1%），口内炎（47.7%），口内乾燥（37.7%），食欲減退（30.8%），貧血（27.6%），味覚不全及び手掌・足底発

赤知覚不全症候群（各 25.6%），便秘（24.7%），皮膚乾燥（24.0%），爪甲剥離症（23.7%），無力症（22.1%）並びに脱毛症及び ALT 増加（各 21.1%）

- 化学療法群：貧血（32.1%），便秘（27.7%），無力症（25.0%），脱毛症及び悪心（各 24.1%）並びに食欲減退（20.5%）
- ペムブロリズマブ群：貧血（25.4%），無力症（22.0%），便秘（21.4%）及び尿路感染（20.8%）

2.5.5.4.1 特に注目すべき有害事象 - 中心性漿液性網膜症

【2.7.4.1.1.2 (4), 2.7.4.2.1.9 (1) 1)】

中心性漿液性網膜症は，FGFR 阻害薬のクラスエフェクトであり，本薬の特に注目すべき有害事象として特定された。中心性漿液性網膜症（特に網膜色素上皮剥離）は，網膜色素上皮下の滲出液，血液，線維血管膜又はドルーゼンにより網膜色素上皮がブルッフ膜から分離する症状を呈し，網膜色素上皮細胞のイオンポンプ作用の破綻又は脈絡膜血管の透過性亢進に起因すると考えられている（Tandon 2003）。眼乾燥，角膜炎，可逆性網膜色素上皮剥離／中心性漿液性網膜症などの眼毒性は，本薬及びその他の FGFR 阻害薬並びに MEK 阻害薬で認められている。薬剤誘発性の網膜色素上皮剥離／中心性漿液性網膜症は概して可逆的であり，例えば MEK 阻害薬による網膜色素上皮剥離を発現した患者で，永続的な眼の後遺症は報告されていない（McCannel 2014, Zhao 2014）。中心性漿液性網膜症と定義された有害事象は，2.7.4-付録 /ISS/Definition of AESI_other AE に示した。

mUC 併合では，中心性漿液性網膜症の発現割合は 21.5%（103/479 例）であった。発現割合が最も高かった中心性漿液性網膜症は網脈絡膜症（6.3%）であり，次いで網膜色素上皮剥離（4.6%）であった。中心性漿液性網膜症の多くは，Grade 1 又は 2（20.5%）であり，Grade 3 は 2.3%で，Grade 4 は認められなかった。mUC 併合で，休薬，減量，投与中止に至った中心性漿液性網膜症は，それぞれ 8.6%，12.1%，2.9%であった。

中心性漿液性網膜症は，大部分が投与開始後 90 日以内に発現し，Grade 1 又は 2 の有害事象は 6 カ月目まで経時的に増えるものの 6 カ月以降の増加は少なかった。Grade 3 以上の有害事象も同様に投与開始後 6 カ月まで徐々に増加を示すものの 6 ヵ月以降の増加はわずかであった。データカットオフ日時点で，mUC 併合で中心性漿液性網膜症が認められた 103 例中 65 例が回復し，未回復の 38 例中 23 例は Grade 1 であった。

BLC3001 本薬群併合では，中心性漿液性網膜症の発現割合は 20.1%（62/308 例）であり，mUC 併合と同程度であった。発現割合が最も高かった中心性漿液性網膜症も mUC 併合と同様に網脈絡膜症（6.5%）であり，次いで網膜色素上皮剥離（5.2%）であった。休薬，減量，投与中止に至った中心性漿液性網膜症の有害事象は，それぞれ 8.1%，13.0%，2.6%で，mUC 併合と同程度であった。データカットオフ日時点で，BLC3001 本薬群併合で中心性漿液性網膜症が認められた 62 例中 40 例が回復し，未回復の 22 例中 14 例は Grade 1 であった。

年齢別では，mUC 併合の中心性漿液性網膜症の発現割合は，65 歳未満（15.7%）に比べ 65 歳以上（25.3%）で高かった。網膜色素上皮剥離の発現割合は，65 歳未満（2.1%）に比べ 65 歳以上（6.3%）で高かった。

同様に，BLC3001 本薬群併合では，中心性漿液性網膜症の発現割合は，65 歳未満（15.1%）に比べ 65 歳以上（23.6%）で高かった。中心性漿液性網膜症の主な有害事象である網膜色素上皮剥離の発現割合は，65 歳未満（2.4%）に比べ 65 歳以上（7.1%）で高かった。

2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下での安全性

2.5.5.5.1 人口統計学的特性

【2.7.4.1.3.1, 2.7.4.5.1.1. 2.7.4.5.1.2】

mUC 併合，BLC3001 本薬群併合，化学療法群及びペムブロリズマブ群の人口統計学的特性は類似しており，ほとんどの被験者が 65 歳以上の白人で，欧州の被験者であった。

mUC 併合の 479 例のうち，65 歳未満は 191 例，65 歳以上は 288 例であった。有害事象及び Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，65 歳未満と 65 歳以上で差は 5%以内であった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，Grade 4 の有害事象及び死亡に至った有害事象の発現割合は，65 歳未満に比べ 65 歳以上で高かった。BLC3001 本薬群併合での年齢別の安全性プロファイルは，mUC 併合とおおむね同様であり，有害事象の発現割合はいずれも 65 歳未満と比べて 65 歳以上で高い傾向が認められた。

mUC 併合の 479 例のうち，男性は 365 例，女性は 114 例であった。mUC 併合及び BLC3001 本薬群併合で，Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，男性（mUC 併合 64.7%，BLC3001 本薬群併合 61.0%，以下同順）に比べ女性（74.6%，73.6%）で高かったが，その他の有害事象を含む安全性プロファイルはおおむね同様であった。

2.5.5.5.2 地域

【2.7.4.5.2.1】

mUC 併合の 479 例の多くは欧州の被験者だった（欧州 328 例，北米 44 例，その他の地域 107 例）。有害事象及び死亡に至った有害事象の発現割合の差は，全ての地域間で 5%以内であり，同程度であった。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，欧州 66.8%，北米 72.7%，その他の地域で 65.4%であった（以下，同順）。重篤な有害事象の発現割合は，40.9%， 50.0%， 44.9%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，22.9%，20.5%，8.4%であった。北米の被験者数が少ないため，この部分集団のデータ解釈には注意が必要である。

2.5.5.5.3 腎機能障害

【2.7.2.3.7.5, 2.7.4.5.1.3】

mUC 併合では，ベースライン時のクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の被験者と 60 mL/min 以上の被験者の安全性プロファイルはおおむね同様であった。ベースライン時のクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の被験者は少数であったため，本部分集団の解釈には注意が必要である。

母集団薬物動態解析の結果に基づくと，軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者に対する用量調節は不要である。重度の腎機能障害を有する被験者のデータは限られているため，統計学的評価は行わなかった。

2.5.5.5.4 肝機能障害

【2.7.2.3.7.4, 2.7.4.5.1.4】

軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者では，本薬の薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった。重度の肝機能障害を有する被験者のデータは限られているため，統計学的評価は行わなかった。

2.5.5.6 妊婦及び授乳時の使用

【2.7.4.5.4】

本薬の妊婦への使用に関するデータはない。動物生殖試験の所見に基づくと，本薬の投与により胎児へ悪影響を及ぼす可能性があるため，妊娠可能な女性患者及び男性患者には，本薬の影響が考えられる一定の期間，効果の高い避妊法を用いるよう指導する。

本薬のヒト乳汁中への移行，本薬が授乳中の乳児又は乳汁産生に及ぼす影響に関するデータは得られていない。授乳中の乳児に本薬の重篤な副作用が発現する可能性があるため，授乳しないことが推奨される。

妊婦及び授乳時の使用についての詳細は，【2.7.4.5.4】を参照のこと。

2.5.5.7 過量投与

【2.7.4.5.5】

本薬の過量投与に関する情報は得られておらず，それに対する特定の解毒剤も不明である。過量投与が生じた場合は，本薬の投与を中止し，毒性症状が軽減又は消失するまで標準的な支持療法を行う。

2.5.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

【2.7.4.5.6】

自動車の運転及び機械の操作に対する本薬の影響を検証する試験は実施していないが，FGFR 阻害薬及び本薬投与による眼毒性（中心性漿液性網膜症，角膜炎など）が認められている。視力に影響を及ぼす症状が認められた場合は，その症状が消失するまで自動車の運転や機械の操作を行わないことが推奨される。

2.5.5.9 動物での毒性学的情報

【2.4.2.3.2, 2.4.4.1.2, 2.4.4.2, 2.4.4.4.2】

心血管系への影響を評価する安全性薬理試験では，本薬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。First-in-human の EDI1001 試験での広範なモニタリング及び解析では，ヒトにおける心再分極に対する本薬の臨床的に意味のある影響は示されなかった。

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で認められた主な毒性は，本薬の薬理作用である FGFR 阻害によるクラスエフェクト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並びに心臓及び大動脈を含む複数器官における軟組織鉱質沈着であった。臨床試験でも，本薬の投与により血清リン濃度の上昇が認められるが，適切にモニタリング及び管理してお

り，本薬の投与による高リン血症の続発症の発現は示唆されていない【2.7.4.2.1.9 (2) 3) b)】。

また，反復投与毒性試験では，上皮組織における FGF/FGFR 経路の阻害に起因する本薬の直接作用と考えられる腺萎縮及び角膜変化，並びに FGFR 阻害薬共通のクラスエフェクトである被毛及び爪の変化が認められた。眼所見は臨床試験でも認められたが，動物試験とは詳細は異なる可能性がある。

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，本薬に遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた胚/胎児発生に関する毒性試験では，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曝露量で催奇形性及び胎児毒性が認められた。

2.5.5.10　市販後の使用経験

【2.7.4.7】

本薬の国際誕生日は，本薬が米国にて特定の FGFR 遺伝子異常を有する切除不能又は転移性尿路上皮癌を適応として承認された 2019 年 4 月 12 日である。

最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（集積期間：2022 年 10 月 1 日～2023 年 4 月 11 日）によると，本薬のベネフィット・リスクプロファイルは，引き続き良好であった。

2.5.5.11　安全性の結論

特定の FGFR 遺伝子異常を有する，抗 PD-(L)1 抗体を含む 1 又は 2 ラインの全身療法で疾患進行した切除不能又は転移性尿路上皮癌の患者を対象とし，本薬群と化学療法群を比較した BLC3001 試験 Cohort 1 で認められた有害事象は，本薬の用量調節により管理可能であった。本試験で認められた有害事象は，主に高リン血症，皮膚毒性，爪毒性，中心性漿液性網膜症及びその他の眼毒性，並びに消化管毒性であり，FGFR 阻害薬のクラスエフェクトと一致していた。治験薬と関連性がある有害事象のほとんどは重症度が低く，多くは生命を脅かすものではなかった。治験薬と関連性のある死亡に至った有害事象，治験薬と関連性のある重篤な有害事象及び治験薬と関連性のある治験薬の投与中止に至った有害事象は，化学療法群と比較して本薬群で少なく，本薬の忍容性が良好であることが示された。

また，BLC3001 試験と同様の用法・用量を用いた複数試験の併合データ（mUC 併合）との安全性の比較でも，BLC3001 本薬群併合の安全性プロファイルは，mUC 併合と同様であり，異なる傾向は認められなかった。

BLC3001 試験 Cohort 1 に含まれる日本人集団では，全体集団と比べて投与期間が約 2 倍長かった。Grade 3 又は 4 の有害事象，重篤な有害事象，休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象で，全体集団に比べて発現割合が高い事象が認められた。しかし，死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められず，投与期間の長さを踏まえても，全体集団同様に日本人集団での本薬の忍容性は良好であると考えられた。

以上により，本申請の効能又は効果（案）である「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」に対する本薬の良好な安全性プロファイルが示された。

参考文献

McCannel TA (2014), Chmielowski B, Finn RS, et al. Bilateral subfoveal neurosensory retinal detachment associated with MEK inhibitor use for metastatic cancer. JAMA Ophthalmol. 2014;132:1005-1009.

Tandon R (2003), Vanathi M, Verma L, et al. Central serous retinopathy masquerading as sympathetic ophthalmia. Eye (Lond). 2003;17(5):666-667.

Zhao Y (2014) and Adjei AA. The clinical development of MEK inhibitors. Nat Rev Clin Oncol 2014;11:385-400.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

【2.5.1.2.1】

尿路上皮癌は，尿路（腎盂，尿管，膀胱，尿道）に発生するがんであり，膀胱癌が約 90%を占める。病理組織学的には尿路上皮癌が大部分を占め，他には腺癌，扁平上皮癌，小細胞癌などがある（Saginala 2020）。膀胱癌は比較的発現頻度の高い癌種であり，全世界で新たに診断された推定患者数は年間約 55 万人，死亡者数は年間約 20 万人と報告されている（Ferlay 2021）。日本では，2019 年における膀胱癌の罹患数は 23383 人，2022 年の死亡数は 9598 人である（がんの統計〈2023 年版〉; 令和 4 年（2022）人口動態統計）。

近年の治療の進歩にもかかわらず，切除不能又は転移性尿路上皮癌の 5 年相対生存率は依然として低く（Stage IV の膀胱癌患者の 5 年相対生存率は 19.3%）（がんの統計＜2023 年版＞），致死的な疾患である。

進行した膀胱癌は，膀胱が残存している場合，膀胱機能を障害し，排尿時痛や頻尿，排出障害といった排尿に関する症状，さらには肉眼的血尿による膀胱タンポナーデ，上部尿路の閉塞による腎機能障害などを引き起こす可能性がある。リンパ節転移や肺転移などにより浮腫や呼吸困難も出現する可能性があり，症状緩和は容易ではない（膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版）。

2.5.6.1.2 現行の治療

【2.5.1.2.2，2.5.1.2.3】

切除不能又は転移性尿路上皮癌の一次治療はプラチナ製剤を含む化学療法が標準治療であり，その後，疾患進行が認められない患者には抗 PD-L1 抗体のアベルマブが維持療法として投与される（Powles 2020）。また，尿路上皮癌における術後補助療法として抗 PD-1 抗体のニボルマブが承認されている（Bajorin 2021）。シスプラチン又はプラチナ製剤を含む化学療法に不適格な患者の治療選択肢は限られており，海外では，抗 PD-(L)1 抗体（ペムブロリズマブ，アテゾリズマブ）が，PD-L1 高発現のシスプラチン不適格患者に対して承認されている。なお，ペムブロリズマブと抗体薬物複合体のエンホルツマブ ベドチンの併用等の代替レジメンの開発が進められており，プラチナ製剤を含む化学療法と直接比較する臨床試験が国内外で実施中である。

二次治療は一次治療によって異なり，プラチナ製剤を含む化学療法による前治療歴があり，アベルマブによる維持療法歴のない患者には，単剤化学療法と比較して優れた有効性と良好な安全性プロファイルを示した抗 PD-(L)1 抗体の使用が推奨される［国内ではペムブロリズマブ（Bellmunt 2017）のみ承認，海外ではアテゾリズマブ（Powles 2018）及びニボルマブ（Galsky 2020）等も使用可能］。

抗 PD-(L)1 抗体による治療後に疾患進行が認められた患者では，選択肢が極めて限られている。また，最近のリアルワールド研究では，抗 PD-(L)1 抗体の投与後に全身療法を受ける患者はごく少数に過ぎないことが示されている（Morgans 2022）。標準治療はドセタキセル等の単剤化学療法に加えて，エンホルツマブ ベドチンが近年承認されたが，エンホルツマブ ベドチンは，

抗 PD-(L)1 抗体及びプラチナ製剤を含む化学療法による前治療歴を有する患者にのみ承認されているため，プラチナ製剤を含む化学療法に不適格な患者には使用できない。また，抗 PD-(L)1 抗体及びプラチナ製剤を含む化学療法による前治療歴を有する患者は，既存の併存疾患，全身状態の悪化及び前治療による残存毒性（シスプラチンによる末梢性ニューロパチー等）により，エンホルツマブ ベドチンを使用できないこともある。このように，治療ライン数が増えるとともに，使用可能な治療法は減少するため，抗 PD-(L)1 抗体による治療歴のある患者では，有効かつ忍容可能な治療法に対するアンメットメディカルニーズは高い。

また，FGFR 遺伝子異常が尿路上皮癌において癌の発生及び進展に寄与していることが解明されており，切除不能又は転移性尿路上皮癌の約 15%～20%に FGFR 遺伝子異常が認められている。しかし，現在，FGFR 遺伝子異常を対象とした切除不能又は転移性尿路上皮癌の治療薬は承認されていない。FGFR 遺伝子異常のうちの FGFR3 遺伝子変異又は融合遺伝子を有する患者が本薬の対象となる。

2.5.6.2 ベネフィット

【2.5.4.1.3，2.5.4.6，2.5.5.11】

BLC3001 試験 Cohort 1 の結果から，特定の FGFR 遺伝子異常を有する，抗 PD-(L)1 抗体を含む 1 又は 2 ラインの全身療法後に疾患進行した切除不能又は転移性尿路上皮癌患者集団で，化学療法群に対する本薬群の優越性が，OS，PFS 及び ORR を指標に検証され，本薬のベネフィットが示されている。

- OS（主要評価項目）：本薬群は化学療法群と比べて，OS を統計学的に有意に延長させ，死亡リスクを 36%低減した（OS 中央値：本薬群 12.06 カ月，化学療法群 7.79 カ月，HR=0.64，p=0.0050）。
- PFS：本薬群は化学療法群と比べて，PFS を統計学的に有意に延長させ，疾患進行又は死亡のリスクを 42%低減した（PFS 中央値：本薬群 5.55 カ月，化学療法群 2.73 カ月，HR=0.58，p=0.0002）。
- 確定 ORR：本薬群の確定 ORR（35.3%）は化学療法群（8.5%）より高く，確定 DOR の中央値は化学療法群と同程度であった。本薬群の確定 CR 率（5.1%）も化学療法群（0.8%）より高かった。確定 CR を達成した患者では，測定可能病変及び測定不能病変がいずれも完全に消失しており，その結果，腫瘍関連症状が大幅に軽減する可能性が高い。
- 日本人集団の主要評価項目でも，本薬群の死亡リスクが低下する傾向が認められ，全体集団との一貫性が認められた。また，副次評価項目も，全体集団とおおむね同様の結果が得られており，日本人患者においても本薬の有効性が期待できると考える。

本薬は選択的な FGFR チロシンキナーゼ阻害薬であり，化学療法と比較して忍容性は良好であった。また，特に点滴静注剤による前治療歴がある患者は，経口剤の利便性と点滴静注剤による毒性の経験から，経口剤を好む傾向がある（Eek 2016）。本薬は連日経口投与であり，既存治療（化学療法や抗体薬物複合体）が医療機関での静脈内投与を要することと比べて，利便性の向上が期待でき，休薬及び減量も容易であることから，有害事象による投与中止を最小限に抑えることができる。実際に，本薬投与期間中，HRQoL は維持されていた。

2.5.6.2.1 ベネフィットに関連するエビデンスの強さ，限界及び不確実性

【2.5.4.1.1.5，2.5.4.3，2.5.4.1.3.1(1) 1)，2.5.4.1.3.2(1) 1)，2.5.4.1.2.6(1)】

BLC3001 試験の主要評価項目である OS は，がんを対象とした臨床試験のゴールドスタンダードである。次に示す理由から，副次評価項目に PFS 及び ORR を設定した。前治療後に疾患進行した切除不能又は転移性尿路上皮癌患者では，合併症が増加し，疾病負担も増大しており，次治療では毒性リスクが増える場合が多いため，OS と異なり後治療の影響を受けない PFS は臨床的ベネフィットの重要な指標となる。ORR は抗腫瘍活性の直接的な指標であり，腫瘍関連症状の軽減と関連する。PFS の評価で死亡が最初に発生した場合を除き，治験担当医師が RECIST 第 1.1 版に従って腫瘍に対する治療効果を評価した。BLC3001 試験は非盲検試験であるため，治験担当医師による潜在的バイアスが有効性評価（PFS 及び ORR）に影響した可能性があるが，主要評価項目の OS は，この潜在的なバイアスによる影響を受けない。

BLC3001 試験 Cohort 1 の適格性基準では抗 PD-(L)1 抗体による治療歴は必須としたが，プラチナ製剤を含む化学療法歴は必須としなかった。プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する患者が 87.6%を占めていたが，事後解析の結果より前治療は本薬の有効性に影響を及ぼさないことが示唆された。また，以下のとおり，複数試験を通して前治療の有無及び内容にかかわらず一貫して臨床的ベネフィットが示されており，本薬の有効性結果の頑健性が確認された。

- BLC3001，BLC2001 及び BLC2002 試験を通して，前治療の有無及び内容にかかわらず，本薬は OS，PFS 及び ORR で一貫した臨床的ベネフィットを示した。
- BLC3001，BLC2001 及び BLC2002 試験を通して，プラチナ製剤を含む化学療法歴の有無にかかわらず，本薬は OS，PFS 及び ORR で一貫した臨床的ベネフィットを示した。
- BLC3001，BLC2001 及び BLC2002 試験を通して，抗 PD-(L)1 治療歴を有する患者でも，プラチナ製剤を含む化学療法歴の有無にかかわらず，本薬は OS，PFS 及び ORR で一貫した臨床的ベネフィットを示した。

ランダム化されたが治験薬を投与されなかった被験者数は，本薬群（1 例）と比較して化学療法群（18 例）で多かったものの，安全性解析対象集団（治験薬投与例）での OS の事後感度解析の結果は，ITT 集団の OS の結果と一致していた（HR=0.68，95% CI：0.49～0.94）。同様に，安全性解析対象集団での PFS の事後感度解析の結果も，ITT 集団の PFS の結果と一致していた。これらの事後感度解析結果より，ランダム化されたが治験薬を投与されなかった被験者が ITT 集団（主要解析集団）に及ぼす影響は軽微であることが示された。

なお，BLC3001 試験 Cohort 1 では，FGFR3 遺伝子変異，又は FGFR2 若しくは 3 融合遺伝子を有する被験者を対象としていたものの，FGFR2 融合遺伝子を有する被験者は組み入れられなかったため，申請時効能又は効果は「FGFR3 遺伝子変異又は融合遺伝子を有するがん薬物療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」とした。

2.5.6.3 リスク

【2.5.5.1，2.5.5.2，2.5.5.11】

本薬群の投与期間の中央値（146.0 日）は，化学療法群（43.0 日）より明らかに長いにもかかわらず，有害事象，Grade 3 又は 4 の有害事象，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象

の発現割合は，本薬群と化学療法群で同程度であり，治験薬と関連性のある死亡に至った有害事象，治験薬と関連性のある重篤な有害事象，及び治験薬と関連性のある投与中止に至った有害事象の発現割合は，本薬群で化学療法群より低かった。本薬の重要な毒性所見は，FGFR 阻害薬のクラスエフェクトである中心性漿液性網膜症，高リン血症，その他の眼毒性，爪毒性，皮膚毒性及び消化管毒性であった。本薬は連日経口投与であり，有害事象に応じた用量変更が容易であるため，治験薬と関連性のある有害事象により治験薬を投与中止した被験者割合は低く，減量や休薬による管理によって投与を継続することができた。

- 死亡に至った有害事象：本薬群では 6 例（4.4%）に認められ，突然死の 1 例（0.7%）は治験担当医師により本薬との因果関係を「可能性小」と判断された。化学療法群では 7 例（6.3%）に認められ，このうち 6 例（5.4%）は治験担当医師により化学療法と関連性ありと判断された（敗血症性ショック及び有熱性骨髄無形成各 2 例，発熱性好中球減少症及び異型肺炎各 1 例）。

- 重篤な有害事象：発現割合は本薬群 41.5%，化学療法群 42.0%であった。治験薬と関連性ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は，本薬群 13.3%，化学療法群 24.1%であった。いずれかの投与群で発現割合 3%以上の重篤な有害事象のうち，発現割合が化学療法群で高かった事象は，発熱性好中球減少症（本薬群 0%，化学療法群 6.3%，以下同順）及び有熱性骨髄無形成（0%，3.6%），本薬群で高かった事象は，尿路感染（4.4%，1.8%）及び血尿（3.7%，0.9%）であった。治験薬と関連性のある Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象の発現割合は，本薬群 11.9%，化学療法群 20.5%であった。

- Grade 3 又は 4 の有害事象：発現割合は，本薬群 63.0%，化学療法群 64.3%であった。本薬群の発現割合が化学療法群より 5%以上高かった事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群（本薬群 9.6%，化学療法群 0%，以下同順），口内炎（8.1%，1.8%），低ナトリウム血症（7.4%，1.8%），爪甲剥離症（5.9%，0%）及び高リン血症（5.2%，0%）であった。化学療法群の発現割合が本薬群より 5%以上高かった事象は，好中球減少症（0%，14.3%），白血球減少症（0%，8.9%）及び発熱性好中球減少症（0%，7.1%）であった。

- 投与中止に至った有害事象：発現割合は，本薬群 14.1%，化学療法群 17.9%であった。治験薬と関連性のある投与中止に至った有害事象の発現割合は，本薬群 8.1%，化学療法群 13.4%であった。

- 特に注目すべき有害事象（中心性漿液性網膜症）：中心性漿液性網膜症（視野欠損に至る網膜色素上皮剥離を含むグループ化された用語）は，本薬群の 17.0%（23 例）で認められたが，化学療法群では認められなかった。中心性漿液性網膜症の基本語別有害事象（発現割合 3%以上）は，網脈絡膜症（5.9%），網膜色素上皮剥離（5.2%）及び網膜下液（3.7%）であった。Grade 3 の中心性漿液性網膜症は 2.2%（3 例）で認められた（網膜色素上皮剥離 2 例，黄斑網膜色素上皮剥離 1 例）。

- 治験薬と関連性のある有害事象：化学療法による骨髄抑制として特徴的な有害事象（貧血，好中球減少症，白血球減少症，有熱性骨髄無形成及び発熱性好中球減少症）で治験薬と関連性のある事象は，本薬群では認められなかった。FGFR 阻害薬のクラスエフェクト

による毒性（眼毒性，爪毒性，皮膚毒性，高リン血症及び消化管毒性）の発現割合は，化学療法群と比較して本薬群で高かった。BLC3001 試験 Cohort 1 で認められた治験薬と関連性のある主な有害事象を表 2.5.6-1 に示す。

・ 日本人集団の安全性プロファイルは，全体集団とおおむね同様であり，日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった。

表 2.5.6-1 治験薬と関連性のある主な有害事象（BLC3001 試験 Cohort 1）

Subjects with AEs, n (%)[a]	Erdafitinib (n=135)		Subjects with AEs, n (%)[e]	Chemotherapy (n=112)	
	Any Grade	Grade 3-4		Any Grade	Grade 3-4
≥1 treatment-related AE	131 (97.0)	62 (45.9)	≥1 treatment-related AE	97 (86.6)	52 (46.4)
高リン血症	106 (78.5)	7 (5.2)	貧血	31 (27.7)	7 (6.3)
下痢	74 (54.8)	4 (3.0)	脱毛症	24 (21.4)	0
口内炎	62 (45.9)	11 (8.1)	好中球減少症	21 (18.8)	15 (13.4)
口内乾燥	52 (38.5)	0	白血球減少症	13 (11.6)	9 (8.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	41 (30.4)	13 (9.6)	発熱性好中球減少症	9 (8.0)	8 (7.1)
爪甲剥離症	31 (23.0)	8 (5.9)			
Treatment-related SAE	18 (13.3)		Treatment-related SAE	27 (24.1)	
Death due to treatment-related AE	1 (0.7)[c]		Death due to treatment-related AE	6 (5.4)[d]	
Discontinuation due to treatment-related AE	11 (8.1)[b]		Discontinuation due to treatment-related AE	15 (13.4)[f]	

a. AEs by preferred term are listed if events of any grade occurred in ≥30% of patients in the erdafitinib group or if events of Grade 3-4 occurred in ≥5% of patients.
b. Most frequent treatment-related AEs leading to discontinuation of erdafitinib included eye disorders (3 patients) and skin and subcutaneous disorders (3 patients).
c. Treatment-related AE leading to death was reported as sudden death.
d. Treatment-related AEs leading to death in the chemotherapy group included febrile bone marrow aplasia (2 patients), febrile neutropenia (1 patient), septic shock (2 patients), and atypical pneumonia (1 patient).
e. AEs by preferred term are listed if events of any grade occurred in ≥20% of patients in the chemotherapy group or if events of Grade 3-4 occurred in ≥5% of patients.
f. Most frequent treatment-related AEs leading to discontinuation of chemotherapy included blood and lymphatic system disorders (5 patients) and infections and infestations (3 patients).

Key: AE= adverse event
Adverse events are coded using MedDRA Version 24.1.
Source: M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/Tab23, Tab27, Tab26, AttTSFAE27A, TSFAE06A, TSFAE05A, TSFAE08A

2.5.6.3.1 投与開始から 3 カ月間での有害事象（事後解析）

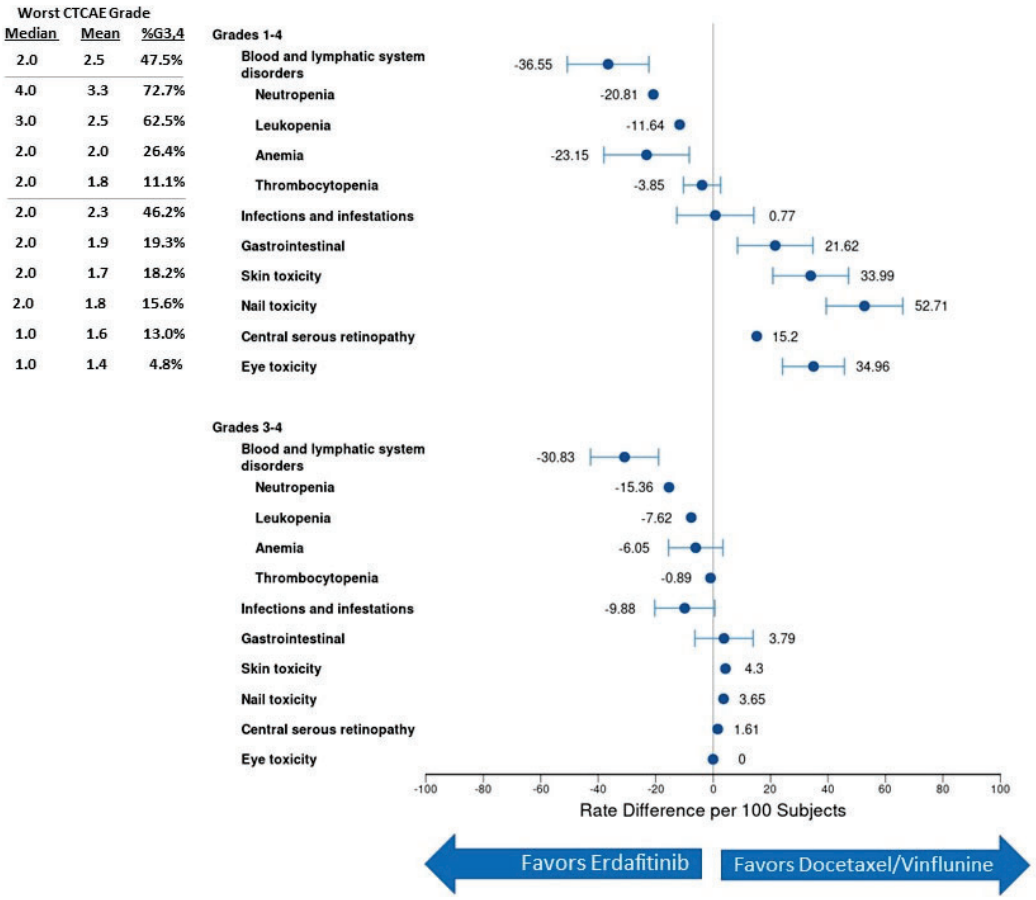
BLC3001 試験 Cohort 1 において，本薬群の投与期間の中央値（146.0 日）は，化学療法群（43.0 日）と比べて明らかに長く，また本薬と化学療法の毒性プロファイルも異なるため，本薬群と化学療法群の有害事象発現割合を比較・評価する際は注意が必要である。そこで，事後解析として，投与開始から 3 カ月間（化学療法群の平均投与期間）の有害事象発現割合を 100 例あたりの 3 カ月 Kaplan-Meier 率を用いて群間比較した。Kaplan-Meier 率の群間差は，3 カ月時点で 100 例あたりの有害事象の発現件数の差に相当する。Kaplan-Meier 率の群間差が負の場合は本薬群の，正の場合は化学療法群の発現件数がより少ないことを示す。Grade 1～4 及び Grade 3 又は 4 のいずれかで群間差が大きかった有害事象に関して，3 カ月時点の Kaplan-Meier 率の差を図 2.5.6-1 に示す（有害事象は器官別大分類ごとに Grade 3 又は 4 の発現率が高い順に示した）。

Grade 1～4 の有害事象では，化学療法群と比較して，本薬群では血液およびリンパ系障害が 100 例あたり 36.55 件少なかった（好中球減少症 20.81 件，白血球減少症 11.64 件，貧血 23.15 件少ない）。また，化学療法群と比較して，本薬群では消化管毒性が 100 例あたり 21.62 件，皮膚

毒性が 33.99 件，爪毒性が 52.71 件，中心性漿液性網膜症が 15.2 件，その他の眼毒性が 34.96 件多かった。

Grade 3 又は 4 の有害事象では，化学療法群と比較して，本薬群では血液およびリンパ系障害が 100 例あたり 30.83 件，感染症および寄生虫症 9.88 件少なかった。本薬の毒性である消化管毒性，皮膚毒性，爪毒性及び眼毒性は概して重症度が低く，化学療法と比較して本薬では Grade 3 又は 4 の消化管毒性が 100 例あたり 3.79 件，皮膚毒性が 4.3 件，爪毒性が 3.65 件及び中心性漿液性網膜症 1.61 件多かったが，Grade 3 又は 4 のその他の眼毒性に群間差は認められなかった。

以上より，化学療法群と比較して本薬群では，化学療法による骨髄抑制の重大な有害事象並びに白血球減少症，発熱性好中球減少症及び好中球減少性敗血症等の生命を脅かす可能性のある続発症は明らかに少なかった。本薬群で件数の多かった毒性は，いずれも FGFR 阻害薬のクラスエフェクトが関与する毒性であり，ほとんどが Grade 1 又は 2 で，重篤又は生命を脅かすものではなく，休薬及び用量調節により管理可能であった。



Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Scores are a set of descriptive criteria for the standardized classification of adverse event reporting using a grading (severity) scale of Grades 1-5. CTCAE Grade 5 events are excluded from this analysis since deaths are already included in the efficacy endpoints.
Infections and infestations exclude eye toxicity, nail toxicity, skin toxicity, hyperphosphatemia and gastrointestinal toxicity TEAEs.
Eye toxicity excludes central serous retinopathy.
For a subject with the specific safety event, the exposure-time is the time from the treatment start date to the event date. For a subject without the specific safety event, the exposure-time is the time from the treatment start date to the 30 days after the last dose.
Whiskers are not shown when 95% CI is not estimable.
Notes:
Due to the asymmetry in duration of exposure risks were assessed at 3 month time point, the longest period for which both treatments would have similar exposure. In the chemotherapy group, patients with mUC progressed rapidly with a median exposure of 43 days. After 3 months, 62.5% of the patients discontinued study treatment or died, at which point adverse events were no longer collected, and between-treatment comparisons could be biased.

図 2.5.6-1 重要な有害事象の Kaplan-Meier 率の差及び 95% CI
（BLC3001 試験 Cohort 1）

2.5.6.3.2　リスクに関連するエビデンスの強さ，限界及び不確実性

【2.5.5.4，2.5.5.11，2.5.5.5.4，2.5.5.5.3】

BLC3001 試験の本薬の安全性は，申請用法及び用量（開始用量 8 mg/日，血清リン濃度により 9 mg/日に増量可）を投与された尿路上皮癌被験者 479 例（mUC 併合）の併合解析結果と一致していた。

長期投与例が少ないため，本薬の長期安全性に関するデータは限られている。上記併合解析集団での投与期間の中央値は 4.8 カ月であり，6 カ月以上投与例は 180 例（37.6%），12 カ月以上投与例は 73 例（15.2%）であった。

肝機能障害を有する被験者における本薬の薬物動態には，臨床的に意味のある差は認められなかった。重度肝機能障害患者のデータは限られているため，統計学的評価は行わなかった。

本薬の消失は腎排泄型ではない。事後解析により，軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者での曝露量は同程度であることが示された。重度の腎機能障害を有する被験者のデータは得られていない。

2.5.6.4 エンホルツマブ ベドチンとの比較

エンホルツマブ ベドチンは尿路上皮癌の治療薬として承認されている唯一の薬物抗体複合体であり，適応はプラチナ製剤を含む化学療法及び抗 PD-(L)1 抗体による前治療歴を有する患者に限定されている。本承認の根拠となった第 3 相ランダム化比較試験（EV-301）では，プラチナ製剤を含む化学療法及び抗 PD-(L)1 抗体による前治療を有する患者 608 例を対象に，エンホルツマブ ベドチンと単剤化学療法を比較し，OS で有意なベネフィットが示された（エンホルツマブ ベドチン 12.88 カ月，単剤化学療法 8.97 カ月，HR＝0.702，95% CI＝0.556～0.886）。一方，エンホルツマブ ベドチンは，重度の皮膚障害，ニューロパチー，高血糖等の重度又は生命を脅かす可能性のある毒性リスクを伴う（Powles 2021）。そのため，ニューロパチーや糖尿病等の既存の併存疾患を有する患者は，エンホルツマブ ベドチンの投与対象とならない可能性がある。

特定の FGFR 遺伝子異常を有する患者集団でのエンホルツマブ ベドチンの有効性は不明であり，本集団を対象としたエンホルツマブ ベドチンと本薬のランダム化比較試験は実施されていない。化学療法と比較した両薬剤の第 3 相ランダム化試験の結果から，患者の状態によって両薬剤を使い分けることにより，本薬は重要な治療選択肢の一つとなる可能性があると考える。

参考までに，BLC3001 及び EV-301 試験のデザイン及び結果を表 2.5.6-2 に示す。

ECOG PS は，BLC3001 試験 Cohort 1 では 0-2，EV-301 試験では 0-1 を対象としていた（BLC3001 試験 Cohort 1 で ECOG PS が 2 の被験者割合は 8.8%）。男性の割合は，BLC3001 試験 Cohort 1 で約 7 割，EV-301 試験では約 8 割であった。また，疾患評価は，BLC3001 試験では最初の 6 カ月間は 6 週ごと，その次の 6 カ月間は 12 週ごと，EV-301 試験では 8 週ごとに実施していた。このような明らかな違いが存在するものの，両薬剤の OS 中央値，PFS 中央値及び ORR には大きな差は認められなかった。

表 2.5.6-2 BLC3001 試験 Cohort 1 と EV-301 試験の結果の比較

	EV-301	BLC3001
Design Features		
Prior checkpoint inhibitor required	Yes	Yes
Prior platinum-based chemotherapy required	Yes	No
Efficacy in patients with FGFR alterations	Not studied	Yes
Route of administration	Intravenous	Oral
Performance status	0-1	0-2
Preexisting neuropathy exclusionary	Yes	No
Current retinopathy exclusionary	No	Yes
Demographic and Disease Characteristics		
Median age (years)	68	66
Male (%)	79.1	70.6
Visceral disease (%)	77.7	74.3
Results		
Median OS (months)	12.88	12.06
Median PFS (months)	5.55	5.55
ORR (confirmed)	40.6	35.3
Grade 3-4 related TEAEs (%)	50.7	45.9
Related TEAEs leading to discontinuation (%)	13.5	8.1
Related TEAEs leading to death (%)	2.4	0.7

Results are provided for the treatment arm, ie enfortumab vedotin in EV-301 and erdafitinib in BLC3001
In EV-301 ORR evaluated in response-evaluable population, in BLC3001 in ITT population.
Sources:パドセブ点滴静注用 20mg, 30mg 申請資料概要，M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/Protocol, M5.3.5.1.1-1/BLC3001C1 CSR/Tab9, Tab10, Tab15 Tab 16, Tab23, AttTEFBOR01A

BLC3001 試験 Cohort 1 では，治験薬と関連性のある重篤な有害事象（本薬群 13.3%，化学療法群 24.1%，以下同順），治験薬と関連性のある投与中止に至った有害事象（8.1%，13.4%）又は治験薬と関連性のある死亡に至った有害事象（0.7%，5.4%）の発現割合は，化学療法群と比較して本薬群で低く，治験薬と関連性のある毒性は化学療法群と比較して本薬群で低かった。一方，EV-301 試験では，治験薬と関連性のある投与中止に至った有害事象の発現割合は，投与群間で同程度であった（エンホルツマブ ベドチン群 13.5%，化学療法群 11.3%）。治験薬と関連性のある死亡に至った有害事象の発現割合は，エンホルツマブ ベドチン群 2.4%，化学療法群 1.0%であった。

本薬の特に注目すべき有害事象である中心性漿液性網膜症は，BLC3001 試験 Cohort 1 での発現割合は 17.0%であり，Grade 3 は 2.2%であった。

一方，エンホルツマブ ベドチンの特に注目すべき有害事象は，皮膚反応（重症皮膚副作用及び発疹），IRR，全ての眼障害，高血糖及び末梢性ニューロパチーである。末梢性ニューロパチー（SMQ）の発現割合は 50.3%，Grade 3 以上は 5.1%であるため，シスプラチン誘発性ニューロパチーを含むニューロパチーを有する患者に対して，エンホルツマブ ベドチンの使用は制限される可能性がある。重度（Grade 3 以上）の高血糖（SSQ/CMQ）が 7.1%の被験者で認められ，1 例が死亡に至ったため，糖尿病又は高 BMI を有する切除不能又は転移性尿路上皮癌患者では注意が必要となる。IRR の発現割合は 9.1%，Grade 3 以上は 1.4%であった。また，皮膚反応の発現割合は 53.7%，Grade 3 以上は 14.5%であった。重症皮膚副作用の発現割合は EV-301 試験では 26.0%の被験者に認められた。市販後では，Stevens-Johnson 症候群及び中毒性表皮壊死融解症を含む重度の皮膚障害（死亡に至った例を含む）がエンホルツマブ ベドチンで報告されている。

以上より，特定の FGFR 遺伝子異常を有する患者で本薬の有効性が示され，FGFR 阻害薬のクラスエフェクトは認められるものの，化学療法と異なる良好な安全性プロファイルを有し，生命

を脅かす毒性の発現はまれであった。また，ニューロパチー，糖尿病及び肥満等の既存の併存疾患を有する患者では，エンホルツマブ ベドチンの使用は制限されるが本薬では使用できる可能性がある。また，本薬は経口投与であり，患者（及び介護者）が週 1 回，点滴のために医療機関を受診する不便さを軽減できる可能性がある。

2.5.6.5 ベネフィット・リスク評価

2.5.6.1 で述べたように，近年の全身療法の進歩にもかかわらず，外科的に切除不能又は転移性尿路上皮癌は依然として治癒不能であり，5 年生存率は低く予後が極めて悪く重大な疾病負担を伴う。抗 PD-(L)1 抗体を含む 1 ライン以上の前治療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患者（プラチナ製剤不適格患者を含む）では，特にプラチナ製剤不適格患者に対する治療選択肢が限られており，安全かつ有効な治療法に対するアンメットメディカルニーズは依然として高い。

BLC3001 試験 Cohort 1 において，本薬群は，化学療法（ドセタキセル又は vinflunine）群と比較して，統計学的に有意かつ臨床的意義のある OS の改善が認められ，死亡リスクが 36%低減した（OS 中央値：本薬群 12.06 カ月，化学療法群 7.79 カ月，HR=0.64，p=0.0050）。OS に関するベネフィットは，プラチナ製剤を含む化学療法歴の有無及び遠隔転移の有無別等の部分集団間で一貫して認められた。また，PFS 及び ORR も，化学療法群と比較して本薬群で統計学的に有意かつ臨床的意義のある改善が認められており，本薬の有効性を裏付けている［PFS 中央値（95% CI）：本薬群 5.55（4.40～5.65）カ月，化学療法群 2.73（1.81～3.68）カ月，確定 ORR（確定 CR 率）：本薬群 35.3%（5.1%），化学療法群 8.5%（0.8%），相対リスク 4.16］。さらに，BLC3001 試験 Cohort 1 以外の切除不能又は転移性尿路上皮癌患者を対象とした本薬の臨床試験でも，プラチナ製剤を含む化学療法歴の有無を問わず，OS，PFS 及び ORR で一貫した改善が認められた（2.5.6.2）。

BLC3001 試験 Cohort 1 では，治験薬と関連性のある重篤な有害事象，治験薬と関連性のある死亡に至った有害事象，及び治験薬と関連性のある投与中止に至った有害事象等の臨床的に重要なリスクは，化学療法群と比較して本薬群で低かった。高リン血症，皮膚毒性，爪毒性，眼毒性及び消化管毒性等の FGFR 阻害薬のクラスエフェクトである毒性は，生命を脅かすものではなく，おおむね用量調節及び支持療法により管理可能であった。中心性漿液性網膜症は重要な特定されたリスクとし，添付文書，患者向医薬品ガイド及び医療従事者向け資材に注意事項を記載し注意喚起を行う。同じ投与期間で本薬群と化学療法群を比較した場合，被験者に重大な影響を及ぼした有害事象，特に Grade 3 又は 4 の血液毒性（発熱性好中球減少症及び好中球減少性敗血症を含む骨髄抑制及び関連する後遺症）は，化学療法群と比較して本薬群の発現割合が低かった。本薬は末梢性ニューロパチーのリスクが認められていないため，シスプラチンを含む化学療法やエンホルツマブ ベドチン等に起因する場合も含めて，ニューロパチーを有する患者に対する治療選択肢になり得る。さらに，本薬は連日経口投与であり，化学療法の間欠的静脈内投与と比較して，休薬及び用量調節が容易である（2.5.6.3）。

日本人集団の有効性及び安全性は全体集団と同様の傾向が認められ，日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった。

以上，BLC3001 試験 Cohort 1 の対象集団において本薬の良好なベネフィット・リスクが示されたことから，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時効能又は効果として本承認申請を行うこととした。

本薬は，抗 PD-(L)1 抗体，化学療法及び薬物抗体複合体等の既存の治療選択肢とは大きく異なる作用機序を有する，根治切除不能な尿路上皮癌に対するファーストインクラスの FGFR 阻害薬である。本薬はプラチナ製剤を含む化学療法歴を問わず抗 PD-(L)1 抗体による治療歴があり，既存の治療法ではベネフィットが得られない又は禁忌である，FGFR 依存性腫瘍を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者の最初の個別化治療選択肢になり得ると考える。

参考文献

Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. N Eng J Med. 2021;384:2102-2114.

Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Eng J Med. 2017;376:1015-1026.

Eek D, Krohe M, Mazar I, Horsfield A, Pompilus F, Friebe R, Shields AL. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. Patient Prefer Adherence. 2016 Aug 24;10:1609-1621.

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. Int. J. Cancer. 2021;149:778-789.

Galsky MD, Saci A, Szabo PM, et al. Nivolumab in patients with advanced platinum-resistant urothelial carcinoma: efficacy, safety, and biomarker analyses with extended follow-up from CheckMate 275. Clin Cancer Res. 2020;26:5120-5128. doi:10.1158/1078-0432. CCR-19-4162.

Morgans AK, Grewal S, Hepp Z, et al. Clinical and patient-reported outcomes of advanced urothelial carcinoma following discontinuation of PD-1/L1 inhibitor therapy. Clin Genitourinary Cancer. 2022;20(6):543-552.

Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2020;383:1218-1230.

Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2018;391(10122):748-757. doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33297-X.

Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1125-1135. doi: 10.1056/NEJMoa2035807.

Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiol Bladder Cancer. Med Sci (Basel). 2020 Mar 13;8(1):15. doi: 10.3390/medsci8010015. PMID: 32183076; PMCID: PMC7151633.

がんの統計〈2023 年版〉. がんの統計編集委員会. 東京:がん研究振興財団; 2023 年 3 月. Available at: https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2023.pdf, accessed on 23/Oct/2023.

膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版. 日本泌尿器科学会. 東京: 医学図書出版; 2019.

令和 4 年（2022）人口動態統計（確定数）の概況. 厚生労働省. 2023 年 9 月 15 日. Available at: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei22/dl/15_all.pdf, accessed on 23/Oct/2023.

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.5.1 製品開発の根拠：「参考文献」の項
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価：参考文献なし
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価：参考文献なし
2.5.4 有効性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.5 安全性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論：「参考文献」の項