目次

2.6.1 緒言 3

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
FGFR	線維芽細胞増殖因子受容体（fibroblast growth factor receptor）

2.6.1 緒言

JNJ-42756493（以下，エルダフィチニブ，図 2.6.1-1）は，分子式 $C_{25}H_{30}N_6O_2$，分子量 446.56 の経口投与可能な線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）チロシンキナーゼ阻害剤である。生化学及び細胞アッセイでの標的に対する 50%阻害濃度は，いずれの FGFR ファミリー（FGFR1～4）に対してもナノモル濃度の範囲（1.2～25 nmol/L）であり，高い阻害活性が認められた。エルダフィチニブは，膀胱がんを含む複数のがん種由来の細胞株及び異種移植モデルで抗腫瘍効果を示し，特に FGFR 経路が活性化された細胞株及び異種移植モデルで顕著な有効性を示した。非臨床試験はいずれも遊離塩基を用いて実施した。

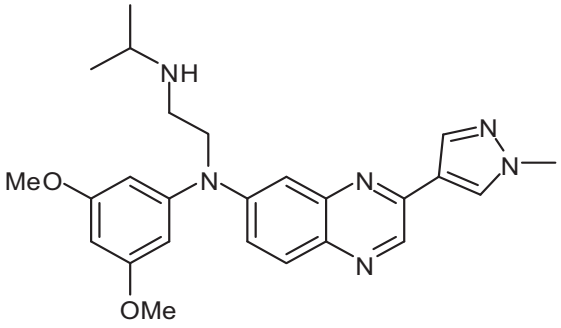


図 2.6.1-1 エルダフィチニブの化学構造式

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.2.3 副次的薬理試験 28
2.6.2.4 安全性薬理試験 29
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 33
2.6.2.6 考察及び結論 34
2.6.2.7 図表 35
2.6.2.8 参考文献 36
2.6.3 薬理試験概要表 1

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
5-HT_{1B}	セロトニン受容体 1B（5-hydroxytryptamine receptor 1B）
Ad	腺がん（adenocarcinoma）
ANOVA	分散分析（analysis of variance）
APD	活動電位持続時間（action potential duration）
ATP	アデノシン三リン酸（adenosine triphosphate）
b.i.d.	1 日 2 回［bis in die（twice a day）］
CASP7	caspase 7
CCDC6	coiled-coil domain containing 6
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum observed plasma concentration）
cMet	cellular mesenchymal-epithelial transition
CNS	中枢神経系（central nervous system）
COL25A1	collagen type XXV alpha 1 chain
Ct	サイクル閾値（cycle threshold）
DMSO	ジメチルスルホキシド（dimethyl sulfoxide）
EAD	早期後脱分極（early afterdepolarizations）
ECG	心電図（electrocardiogram）
EGFR	上皮増殖因子受容体（epidermal growth factor receptor）
ERK	細胞外シグナル制御キナーゼ（extracellular signal-regulated kinase）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
FGF	線維芽細胞増殖因子（fibroblast growth factor）
FGFR	線維芽細胞増殖因子受容体（fibroblast growth factor receptor）
FRS	線維芽細胞増殖因子受容体基質（fibroblast growth factor receptor substrate）
GAPDH	グリセルアルデヒド 3 リン酸脱水素酵素（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase）
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice）
HCC	肝細胞がん（hepatic cellular carcinoma）
HEK293	ヒト胎児腎 293 細胞（human embryonic kidney 293 cells）
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（human ether-a-go-go-related gene）
HGF	肝細胞増殖因子（hepatocyte growth factor）
HP-β-CD	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（hydroxypropyl-β-cyclodextrin）
IC_{50}	50%阻害濃度（half maximal inhibitory concentration）
I_{Kr}	急速活性化遅延整流カリウムチャネル（rapidly activating delayed rectifier potassium channel）
I_{Ks}	緩徐活性化遅延整流カリウムチャネル（slowly activating delayed rectifier potassium channel）
IL-3	インターロイキン 3（interleukin 3）
IV	静脈内（intravenous）
K_d	解離定数（dissociation constant）
KRAS	カーステンラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ（Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog）
MAPK	マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（mitogen-activated protein kinase）
MCU	mitochondrial calcium uniporter
mRNA	メッセンジャーリボ核酸（messenger ribonucleic acid）
NSCLC	非小細胞肺がん（non-small cell lung cancer）
OECD	経済協力開発機構（Organization for Economic Co-operation and Development）
PD	薬力学（pharmacodynamics）
PDX	患者腫瘍組織移植片（patient-derived xenograft）

略号又は略称	名称及び内容
PI3K	phosphoinositide 3-kinase
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
PLCγ	ホスホリパーゼ Cγ（phospholipase C gamma）
PO	経口［per os（oral）］
PTEN	phosphatase and tensin homolog
q.d.	1 日 1 回［quaque die（once a day）］
QTc	補正 QT 間隔（QT interval corrected）
QTcB	Bazett 補正法で補正された QT 間隔（QT interval corrected according to Bazett）
QTcF	Fridericia 補正法で補正された QT 間隔（QT interval corrected according to Fridericia）
QTcVDW	Van de Water 補正法で補正された QT 間隔（QT interval corrected according to Van de Water）
q2d	隔日（once every other day）
q4d	4 日間に 1 回（once every 4 days）
q7d	週 1 回（once weekly）
RAF	rapidly accelerated fibrosarcoma
RAS	ラット肉腫（rat sarcoma）
RET	rearranged during transfection
qRT-PCR	定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（quantitative reverse transcription polymerase chain reaction）
SC	皮下（subcutaneous）
SCC	扁平上皮がん（squamous cell carcinoma）
SD	標準偏差（standard deviation）
SEM	平均の標準誤差（standard error of the mean）
T/C	投与／対照（treated/control）
TACC3	transforming acidic coiled-coil containing protein 3
TdP	トルサード・ド・ポアント（torsade de pointes）
TGI	腫瘍増殖抑制（tumor growth inhibition）
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time of maximum plasma concentration）
VEGFR2	血管内皮増殖因子受容体 2（vascular endothelial growth factor receptor 2）

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）チロシンキナーゼに対する阻害剤である JNJ-42756493（以下，エルダフィチニブ）の薬理試験の概要を以下に示す。効力を裏付ける試験の結果から，尿路上皮がんを含む特定の FGFR 遺伝子異常を有する進行がんに対して，エルダフィチニブの経口投与は有用であることが示唆された。

全ての非臨床薬理試験は，最良の科学的原則に従って実施した。重要な安全性薬理試験は，米国食品医薬品局（FDA）の医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）（21 CFR Part 58）及び経済協力開発機構（OECD）加盟国における OECD の GLP 原則（指令 2004/10/EC）を遵守して実施した。GLP 適用及び試験施設情報を含む非臨床薬理試験の概要は，薬理試験概要表【2.6.3.1】に示す。*In vivo* 試験では，エルダフィチニブを 10%又は 20%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）溶液として調製した。試験にはエルダフィチニブの遊離塩基型を用いた。

エルダフィチニブは，4 つの FGFR キナーゼファミリーメンバー（FGFR1～4）に対する強力かつ選択的な阻害剤である。組換えタンパク質を用いたキナーゼアッセイにおける 50%阻害濃度（IC_{50}）値は 1.2～5.7 nmol/L であった。特定のキナーゼを発現させた遺伝子導入 Ba/F3 細胞においても強力かつ選択的な FGFR 阻害活性が認められ，IC_{50} 値は FGFR1 に対して 22.1 nmol/L，FGFR3 に対して 13.2 nmol/L，FGFR4 に対して 25 nmol/L であった（FGFR2 発現 Ba/F3 細胞は樹立できなかった）。一方，類縁受容体チロシンキナーゼである血管内皮増殖因子受容体 2（VEGFR2）に対する IC_{50} 値は 1160 nmol/L であった。エルダフィチニブは，FGFR 遺伝子異常を有する複数のがん種由来細胞株に対して強力な増殖抑制作用を示したが，マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK）経路を活性化する変異が共存する細胞ではエルダフィチニブに対する耐性が生じた。培養細胞においてエルダフィチニブは FGFR シグナル伝達を長時間阻害したが，これは，エルダフィチニブのライソゾームへの蓄積及びライソゾームから細胞質への持続的放出に起因すると考えられる。

エルダフィチニブは，がん細胞株，並びに膀胱，肺，胃，肝臓及び乳房を含む広範な組織由来の患者腫瘍を用いた異種移植モデルにおいて腫瘍増殖を抑制した。FGFR 経路を活性化する異常があり，phosphoinositide-3-kinase（PI3K）／phosphatase and tensin homolog（PTEN）経路を活性化する変異が共存しない場合にエルダフィチニブの有効性が認められた。

エルダフィチニブは，セロトニン受容体 1B（$5\text{-}HT_{1B}$，55%阻害）を除き，1 μmol/L の濃度では標的以外の受容体-リガンド相互作用を有意に阻害しなかった。当該濃度［1 μmol/L（447 ng/mL）］は，最大臨床推奨用量（9 mg を 1 日 1 回）における非結合型エルダフィチニブの最高血漿中濃度（C_{max}，5.12 ng/mL）より 87 倍高い。

ラットを用いた 1 カ月間経口投与毒性試験（GLP）では，Irwin 変法を用いて神経機能に及ぼすエルダフィチニブの影響を評価した。その結果，8 mg/kg 以上でわずかな神経機能異常（wire maneuver での障害及び筋緊張低下）が認められた。8 mg/kg での総エルダフィチニブの C_{max} は 12.1 ng/mL（非結合型 C_{max} は 0.871 ng/mL）であり，当該濃度は臨床用量（4 mg を 1 日 1 回～9 mg を 1 日 1 回）でのヒト曝露量よりも低い。

心血管系試験において，エルダフィチニブはヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（hERG）遮断作用（IC_{50} 値は 0.41 µmol/L 又は 183 ng/mL，非結合型換算）を示し，麻酔下イヌ及びモルモットへの静脈内（IV）投与，並びに覚醒イヌへの経口投与後に補正 QT 間隔（QTc）の延長が認められたことから，催不整脈作用のリスクを有することが示唆された。C_{max} が 771 ng/mL（モルモットでの非結合型 C_{max} は 81.7 ng/mL）を上回るとき，麻酔下イヌ及びモルモットで QTc に対する一貫した影響が認められた。覚醒イヌを用いた経口投与心血管系試験（GLP）における心血管系に対する無影響量（2.5 mg/kg）での C_{max}（90.2 ng/mL，非結合型 C_{max} は 12.4 ng/mL）は，最大臨床推奨用量（9 mg を 1 日 1 回投与）の非結合型 C_{max} に比べて 2.4 倍高い。

覚醒イヌに経口投与した安全性薬理試験（GLP）において，エルダフィチニブは検討した最高用量である 5 mg/kg（総 C_{max} は 265 ng/mL，非結合型 C_{max} は 36.3 ng/mL）まで，呼吸系に影響を及ぼさなかった。当該曝露量は最大臨床推奨用量（9 mg を 1 日 1 回投与）の非結合型 C_{max} に比べて約 7 倍高い。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

線維芽細胞増殖因子（FGF）によるシグナル伝達は，胚形成から創傷治癒にわたる生体内プロセスで極めて重要な役割を担っており，複数のがんの発生に強く関わる（Itoh 2011）。FGFR の活性化変異，増幅及び転座は，乳，肺，前立腺，子宮内膜，胃，脳，肝細胞及び尿路上皮がんを含む複数のがん種において，腫瘍進展，血管新生及び生存率の低下と関連している（Babina 2017）。エルダフィチニブは，経口投与可能な低分子 FGFR キナーゼ阻害剤であり，*in vitro* で強力な阻害活性を示すとともに，*in vivo* で FGFR 活性化異常を有する異種移植モデルに対して強力な抗腫瘍効果を示す（Perera 2017）。エルダフィチニブのこれらの特性に基づき，尿路上皮がんを含む FGFR 経路に異常を有するがん患者を対象とした臨床開発を計画した。以下に，各種がんモデルを用いた *in vitro* 及び *in vivo* の効力を裏付ける試験結果の概要を示す。

2.6.2.2.1 *In vitro* 薬理試験

エルダフィチニブは，4 つの FGFR キナーゼファミリーメンバー（FGFR1～4）に対する強力かつ選択的なチロシンキナーゼ阻害剤である。エルダフィチニブは，FGFR 遺伝子異常を有し MAPK 経路活性化変異が共存しないがん細胞株に対して強力な増殖抑制活性を示す。培養細胞に添加されたエルダフィチニブは，速やかにライソゾーム内に取り込まれた後に細胞質へ持続的に放出されるため，FGFR シグナル伝達の阻害作用が長時間持続すると考えられる。

2.6.2.2.1.1 キナーゼ阻害及び選択性

【資料番号 4.2.1.1.1，4.2.1.1.2】

酵素キナーゼアッセイにおいて，エルダフィチニブは FGFR1，2，3 及び 4 に対して強力な阻害活性（IC_{50} 値は 1.2～5.7 nmol/L）を示した。一方で，類縁受容体チロシンキナーゼである VEGFR2 に対する阻害活性は弱かった（IC_{50} 値は 36.8 nmol/L）ことから，FGFR に対する高い選択性（表 2.6.2-1）が認められた（Perera 2017）。

表 2.6.2-1 FGFR1～4 及び VEGFR2 キナーゼに対するエルダフィチニブの阻害活性

Kinase	IC_{50} (nM)	± SD
FGFR1	1.2	0.4
FGFR2	2.5	0.9
FGFR3	3	0.5
FGFR4	5.7	0.8
VEGFR2	36.8	7.1

M = mol/L; SD = standard deviation
Perera 2017

[redacted]プラットフォームを用いて，451 種のキナーゼパネルに対するエルダフィチニブの結合親和性（IC_{50}）を検討した（4.2.1.1.1/JAN001-01-p-00001）。エルダフィチニブとの結合親和性が高かった上位 20 種のキナーゼについて，フォローアップ試験を実施して解離定数（K_d）を決定した（Perera 2017）。得られた結果を表 2.6.2-2 に示す。上記キナーゼ阻害の結果と一致して，FGFR に対する結合親和性（K_d = 0.24～2.2 nmol/L）は，rearranged during transfection（RET）（K_d = 0.94 nmol/L）を除く他の全てのキナーゼより強かった。

表 2.6.2-2 エルダフィチニブとの結合親和性が高いキナーゼ

Kinase	IC_{50} (nM)[a]	K_d (nM)[b]	Kinase	IC_{50} (nM)[a]	K_d (nM)[b]
FGFR1	<1	0.24	VEGFR2	5.9	6.6
RET	2.1	0.94	TIE1	13.2	9
FGFR3	1.1	1.1	FLT1	27.4	12
FGFR4	<1	1.4	EPHA1	58.8	13
FGFR2	<1	2.2	LCK	21.6	20
CSF1R	3.9	3.4	LYN	64.0	22
PDGFRA	20.7	3.4	ABL1	16.0	23
FLT4	4.0	3.6	EPHB6	29.7	32
PDGFRB	3.6	4.6	BLK	58.1	44
KIT	7.0	5.3	DDR1	52.4	45

[a] JAN001-01-p-00001
[b] Perera 2017
M = mol/L

種々のヒトチロシンキナーゼを発現させたマウス Ba/F3 細胞を用いて，エルダフィチニブの各キナーゼへの作用を Ba/F3 細胞の増殖を指標に評価した（Perera 2017; 4.2.1.1.2/Nss-01）。インターロイキン 3（IL-3）非存在下における Ba/F3 細胞の増殖は，導入したヒトチロシンキナーゼ活性に依存する。IL-3 非存在化において，エルダフィチニブは FGFR1，3 又は 4 を発現する Ba/F3 細胞の増殖を強力に抑制した（IC_{50} 値は 13.2～25 nmol/L）。一方，VEGFR2（IC_{50} は 1160 nmol/L）及びエルダフィチニブへの結合親和性が認められた他のキナーゼ（表 2.6.2-2）を発現する Ba/F3 細胞に対し，エルダフィチニブの増殖抑制作用は顕著に弱かった（表 2.6.2-3）。

VEGFR2 に対するエルダフィチニブの活性と FGFR に対するエルダフィチニブの活性の相対比（選択性）は，酵素アッセイよりも Ba/F3 細胞系で大幅に高くなった。

以上のことから，エルダフィチニブは，他のキナーゼと比較して FGFR1，2，3 及び 4 キナーゼに対して強力な阻害活性及び高い選択性を有することが示された。

表 2.6.2-3 チロシンキナーゼ依存的な Ba/F3 細胞増殖に対する
エルダフィチニブの阻害活性

Kinase	IC_{50} (nM)	± SEM
FGFR1	22.1	4.3
FGFR3	13.2	2.2
FGFR4	25	1.2
VEGFR2	1160	162.5
RET	205.2	25.7*
PDGFRA	156.2	51.2*
PDGFRB	304.1	119.6*
KIT	>3000	N/A
TIE1	>3000	N/A
LCK	>3000	N/A
LYN	646.4	197.5*
ABL1	>3000	N/A
BLK	5514.2	567.6*

*± SD
Data for FGFR1, FGFR3, FGFR4 and VEGFR2 is based on Nss-01, while data for RET, PDGFRA, PDGFRB, KIT, TIE1, LCK, LYN, ABL1 and BLK is based on Perera 2017.
M = mol/L

2.6.2.2.1.2 がん細胞株における FGFR 依存的増殖及びシグナル伝達の阻害

【資料番号 4.2.1.1.3，4.2.1.1.4，4.2.1.1.5，4.2.1.1.6】

エルダフィチニブは FGFR 遺伝子異常を有する特定のがん細胞株パネルに対して増殖抑制活性を示し（Perera 2017; 4.2.1.1.3/Nss-03），IC_{50} 値は 0.1～129.2 nmol/L であった（表 2.6.2-4）。当該細胞株パネルに含まれるヒト膀胱移行上皮がん由来の RT-112 細胞株は，染色体転座に起因する FGFR3-TACC3 融合タンパク質を発現している（Williams 2013）。エルダフィチニブは RT-112 細胞の増殖を強力に抑制し，IC_{50} 値は 1.3 nmol/L であった（表 2.6.2-4）。

表 2.6.2-4 FGFR 遺伝子異常を有するがん細胞株に対する
エルダフィチニブの増殖阻害活性

Cell Line	Origin	FGFR Alteration	IC_{50} (nM)	± SEM
KATO III	Gastric	FGFR2 (Amp)	0.1	0.02
SNU-16	Gastric	FGFR2 (Amp)	0.4	0.08
RT-112	Bladder	FGFR3-TACC3 (translocation)	1.3	0.4
A-204	Rhabdomyosarcoma	FGFR4 (Amp)	4.5	0.6
RT-4	Bladder	FGFR3-TACC3 (translocation)	5.1	1.1
DMS-114	Small Cell Lung	FGFR1 (Amp)	7.0	2.8
A-427	Squamous Lung	FGFR1 (Amp)	71.1	44.3
KMS-11	Multiple Myeloma	FGFR3 (Y377C)	102.4	92.9
MDA-MB-453	Breast	FGFR4 (Y367C)	129.2	60.8

Nss-03
Amp = amplification; M = mol/L; SEM = standard error of the mean; Y377C = mutation of tyrosine to cysteine at amino acid 377; Y367C = mutation of tyrosine to cysteine at amino acid 367

FGFR1（NCI-H1581），FGFR2（SNU-16），FGFR3（KMS-11）又は FGFR4（MDA-MB-453）が活性化されている代表的ながん細胞株にエルダフィチニブを曝露したところ，いずれの細胞株でも濃度依存的に FGFR の自己リン酸化（pFGFR）が抑制された（4.2.1.1.4/CP100023，CP100040）（図 2.6.2-1A）。さらに，エルダフィチニブの前処理を 1 時間行ってから薬物除去した後に FGFR リガンド（FGF2）を添加した NCI-H1581 細胞では，FGFR，線維芽細胞増殖因子受容体基質（FRS）2，ホスホリパーゼ Cγ（PLCγ）1 及び細胞外シグナル制御キナーゼ（ERK）1/2 を含む FGFR シグナル伝達マーカーのリン酸化阻害が最長で 8 時間持続した（4.2.1.1.5/Nss-06）（図 2.6.2-1B）。

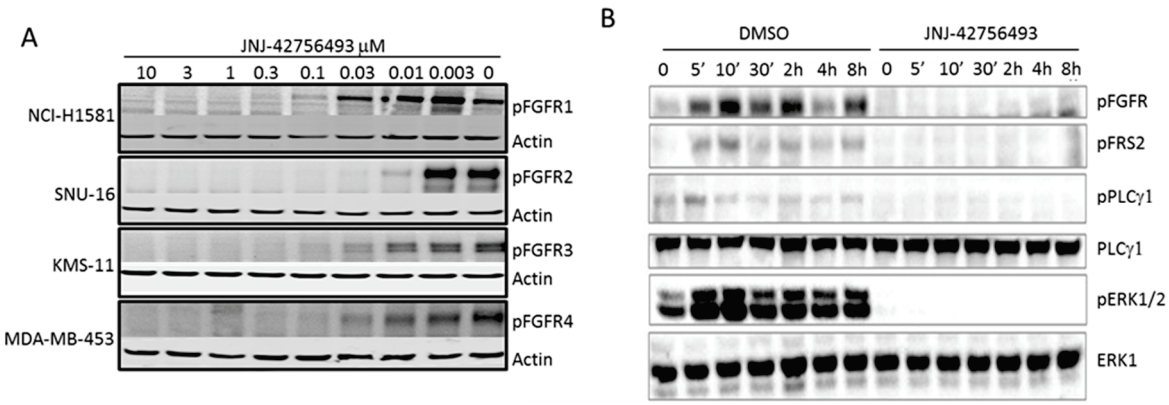
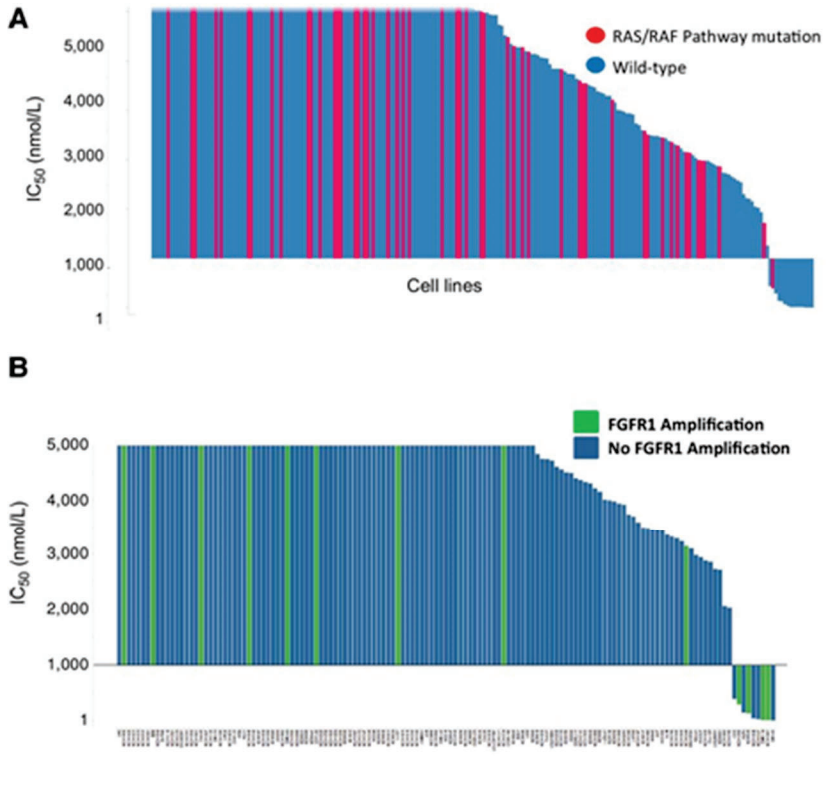


図 2.6.2-1 FGFR 活性化異常を有するがん細胞株での FGFR 自己リン酸化及び FGFR シグナル伝達経路に対するエルダフィチニブの阻害作用

(A) Western blots of phospho-FGFR (pFGFR) and protein loading control actin in human cancer cell lines containing FGFR1-4 alterations following treatment with multiple erdafitinib concentrations. **(B)** Western blots of several phospho-proteins in FGFR signaling pathway and loading control proteins PLCγ1 and ERK1 in NCI-H1581 cells pre-treated with dimethyl sulfoxide (DMSO) or erdafitinib, then stimulated for indicated length of time with FGF2.

種々の組織に由来する多数のヒトがん細胞株を用いて，エルダフィチニブの増殖抑制作用の選択性を検討した（4.2.1.1.6/ON-131201）。一部のがん細胞株は，エルダフィチニブに対して高い感受性を示した（IC_{50} 値として 1000 nmol/L 未満）（図 2.6.2-2）。一方で，rat sarcoma（RAS）又は rapidly accelerated fibrosarcoma（RAF）遺伝子に変異を有する細胞株の多くはエルダフィチニブに感受性を示さなかったことから，FGFR シグナル伝達経路の下流に生じた発がん性変異によりエルダフィチニブに対する耐性が誘導されることが示唆された（図 2.6.2-2A）。検討した大部分の細胞株はエルダフィチニブに感受性を示さなかった（IC_{50} 値 >5 µmol/L）が，これは FGFR 以外に対するエルダフィチニブのオフターゲット作用が低いことを反映していると考えられる。種々の肺がん細胞株に対してエルダフィチニブは増殖抑制活性を示し，当該活性は FGFR1 遺伝子増幅と関連した（図 2.6.2-2B）。FGFR1 遺伝子増幅を有する肺がん細胞株の中にはエルダフィチニブに感受性を示さない細胞株が存在したが，それらの大半で，上皮増殖因子受容体（EGFR）及びカーステンラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ（KRAS）経路内に既知の発がん性変異（図 2.6.2-2C）が共存していた。エルダフィチニブに中程度（1～5 µmol/L）の感受性を示す細胞株における感受性決定因子は不明であるが，染色体転座等の他の FGFR 活性化メカニズム，又は FGFR 以外に対するエルダフィチニブの活性が寄与している可能性がある。以上のこ

とから，エルダフィチニブは，FGFR 経路に異常を有し，かつ，MAPK 経路に異常を持たない細胞に対して選択的に作用することが示された。



C

FGFR1-Amplified cell line	EGFR/KRAS Status
DMS114	WT
NCIH1581	WT
NCIH1703	WT
NCIH520	WT
BEN	EGFR Amplification
CALU3	EGFR Amplification
CORL88	KRAS Amplification
DMS454	WT
NCIH1092	WT (EGFR G482G)
NCIH1648	WT
NCIH1734	EGFR Amplification, KRAS G13C
NCIH2444	KRAS G12V
SHP77	EGFR Q701R, KRAS G12V

図 2.6.2-2 ヒトがん細胞株に対するエルダフィチニブの増殖抑制作用

Erdafitinib-dependent growth inhibition (IC_{50}) of cancer cell lines **(A)** from multiple origin (n=236) and color coded based on RAS/RAF status, **(B)** from lung cancer origin (n=136) and color coded based on FGFR1 focal DNA amplification. **(C)** Subset of lung cancer cell lines with FGFR1 amplification color coded based on erdafitinib sensitivity (green: IC_{50}<1000 nM, red: IC_{50}>1000 nM) and with their corresponding RAS/EGFR status.
M = mol/L

2.6.2.2.1.3 エルダフィチニブの細胞内ライソゾーム局在による FGFR の持続的阻害

【資料番号 4.2.1.1.7，4.2.1.1.8，4.2.1.1.9】

内在的に蛍光を有するエルダフィチニブをヒト神経膠芽腫細胞（GAMG 細胞）に曝露した結果，ライソゾームマーカーである LysoTracker® Red と細胞内で共局在し，エルダフィチニブのライソゾーム内蓄積が認められた（4.2.1.1.7/CP170007）（図 2.6.2-3A）。ライソゾームの pH を上昇させる液胞型プロトンアデノシン三リン酸（ATP）アーゼの特異的阻害剤であるバフィロマイシンを添加したところ，LysoTracker® Red 及びエルダフィチニブのライソゾームへの蓄積は減少したが（図 2.6.2-3B），エルダフィチニブと同じ化合物種の蛍光性 FGFR 阻害薬（ただしライソゾーム指向性を持たない）である JNJ-42883919 の細胞内分布又は蓄積に対してはほとんど影響しなかった（図 2.6.2-3C）。経時的分析により，エルダフィチニブは速やかに細胞内に取り込まれ蓄積したが，当該取り込みはバフィロマイシンによる前処理で阻害された（図 2.6.2-3E）。

エルダフィチニブはライソゾーム内に高濃度で蓄積するため，細胞を用いた他の試験（4.2.1.1.8/Nss-05 及び Nss-06）で認められた持続的な FGFR キナーゼ阻害作用は当該蓄積に起因する可能性が考えられた。このことを確かめるため，KATO III 細胞をエルダフィチニブ又は

JNJ-42883919 で 1 時間処理し，化合物を洗浄除去した後に FGFR2 自己リン酸化（pFGFR）の阻害を評価した（4.2.1.1.9/CP170011）。その結果，エルダフィチニブで処理した細胞の pFGFR シグナルは，洗浄後 4 時間まで完全に阻害され，洗浄後 24 時間にベースレベルに戻った（図 2.6.2-3D）。一方，JNJ-42883919 で処理した細胞の pFGFR シグナルは，洗浄後 2 時間以内にベースレベルに戻った。バフィロマイシンで細胞を前処理したところ，エルダフィチニブによる持続的な pFGFR 阻害が消失し，洗浄後 2 時間で pFGFR はベースレベルに戻った（図 2.6.2-3D）。バフィロマイシン処理は，ライソゾーム指向性のない JNJ-42883919 による pFGFR 阻害の持続時間に影響を及ぼさなかった。以上のことから，エルダフィチニブはライソゾームに蓄積する特性を有し，当該特性によりライソゾームからエルダフィチニブが持続的に放出されることで FGFR を長時間にわたり阻害すると考えられる。

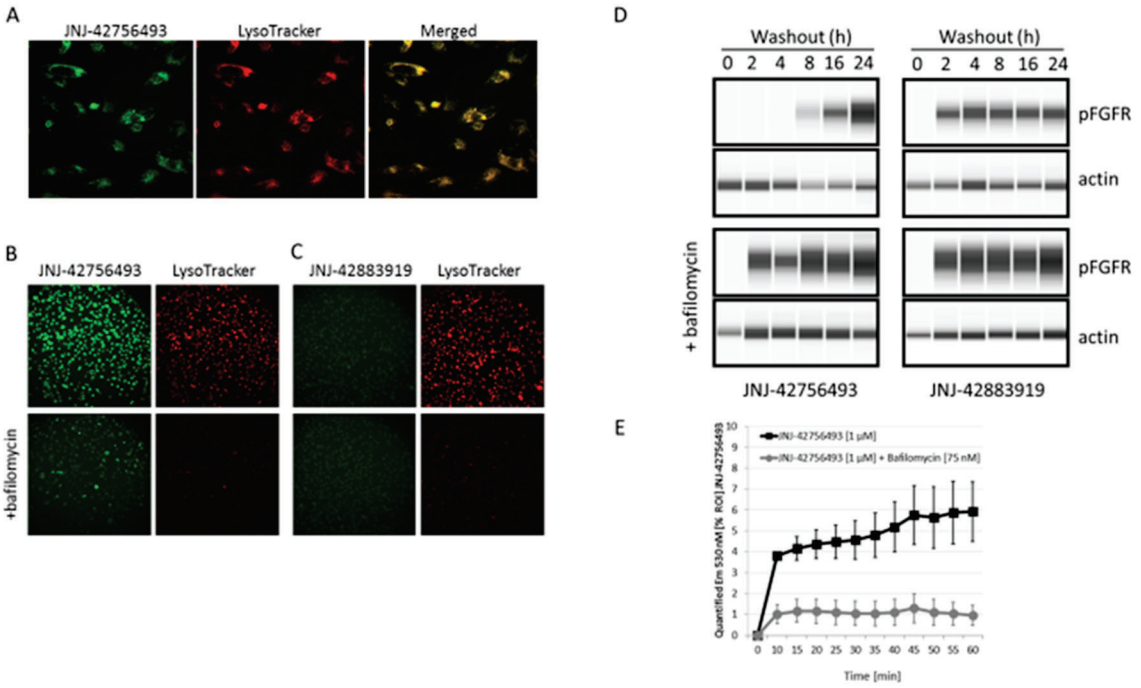


図 2.6.2-3 エルダフィチニブのライソゾーム蓄積及び化合物除去後の持続的 FGFR 阻害

GAMG cells showing **(A)** intrinsic fluorescence of erdafitinib (green), fluorescence of a lysosome staining probe (LysoTracker, red), and merging of the 2 images (Merged, yellow). **(B)** Reduced lysosomal fluorescence intensity of erdafitinib and LysoTracker in presence of bafilomycin **(C)** absence of changes in JNJ-42883919 fluorescence intensity compared to LysoTracker in presence of bafilomycin. **(D)** Sustained inhibition of pFGFR following washout of KATO III cells pre-treated with erdafitinib compared to cells pre-treated with erdafitinib and bafilomycin or pre-treated with JNJ-42883919 with and without bafilomycin. Western blot of actin as loading control. **(E)** Fluorescence signal (530 nm) in GAMG cells treated with erdafitinib in the presence or absence of bafilomycin compared to T=0 in Region of Interest (% ROI).

2.6.2.2.2 *In vivo* 薬理試験

膀胱がん，胆管がん，胃がん，乳がん，肝細胞がん（HCC），非小細胞肺がん（NSCLC）を含む種々のがん患者に由来する腫瘍検体において FGFR 遺伝子異常が同定されている（Helsten 2016）。FGFR 活性化異常を有するヒトがん細胞株又は継代数の少ない患者由来の腫瘍を用いた異種移植モデルにエルダフィチニブを投与したところ，強力かつ用量依存的な抗腫瘍効果が認められ，腫瘍内のリン酸化 FGFR 及びリン酸化 ERK の発現量が減少した。検討した動物

モデルの主な特徴及びエルダフィチニブの効果をまとめた *in vivo* 薬理試験の一覧を表 2.6.2-5 に示す。

エルダフィチニブの *in vivo* 薬理試験はいずれも，免疫不全マウス又はラットにがん細胞株又は患者腫瘍組織移植片（PDX）を異種移植した担がんモデルを用いて実施した。特に記載のない限り，エルダフィチニブは 10% HP-β-CD 溶液として経口投与した。投与回数及び期間の詳細は，下記又は該当する非臨床試験報告書に示す。特に記載のない限り，腫瘍体積はノギスを用いて測定した腫瘍径を元に算出した。抗腫瘍効果は投与／対照（T/C 値）又は腫瘍増殖抑制（TGI）値として表した。T/C 値を求める際には，評価時点の腫瘍体積を試験開始時の腫瘍体積（投与 0 日目）に対して正規化し，次式を用いて算出した。

T/C 値（%）=［投与群の相対腫瘍体積の変化平均値／対照（溶媒投与）群の相対腫瘍体積の変化平均値］×100

TGI 値を求める際には，下記の式を適用した。

%TGI =(1-{Tt/T0 / Ct/C0} / 1-{C0/Ct}) × 100

Tt = 時点 t での投与群の平均腫瘍体積，T0 = 時点 0 での投与群の平均腫瘍体積，Ct = 時点 t での対照（溶媒投与）群の平均腫瘍体積，C0 = 時点 0 での対照群の平均腫瘍体積

表 2.6.2-5 異種移植腫瘍モデルを用いたエルダフィチニブの *in vivo* 薬理試験の概要

Tumor Model	FGFR Alteration	Species	Location	Best Response[a]	Dose for Best Response	Study Number
RT-112 bladder	FGFR3-TACC3 fusion	mouse	SC	regression	25 mg/kg q.d.	CSU-1325 (P344)
RT-112 bladder	FGFR3-TACC3 fusion	mouse	SC	stasis	12.5 mg/kg b.i.d.	Nss-09
NCI-H1581 lung	FGFR1 (Amp)	rat	SC	growth reduction	20 mg/kg q.d.	OIV.[redacted].4065
NCI-H1581 lung	FGFR1 (Amp)	rat	SC	growth reduction	20 mg/kg q.d.	OIV.[redacted].4068
NCI-H1581 lung	FGFR1 (Amp)	rat	orthotopic	growth reduction	20 mg/kg q.d.	OIV.[redacted].4083
LU55 lung PDX	unknown	mouse	SC	no effect	25 mg/kg q.d.	CSU-2642
LU8 lung PDX	unknown	mouse	SC	no effect	25 mg/kg q.d.	CSU-2531
LU11 lung PDX	unknown	mouse	SC	no effect	25 mg/kg q.d.	CSU-2533
LU42 lung PDX	unknown	mouse	SC	growth reduction	25 mg/kg q.d.	CSU-2535
LU78 lung PDX	unknown	mouse	SC	no effect	25 mg/kg q.d.	CSU-2542
LU48 lung PDX	unknown	mouse	SC	no effect	25 mg/kg q.d.	CSU-2545
LU56 lung PDX	unknown	mouse	SC	no effect	25 mg/kg q.d.	CSU-2547
LU8 lung PDX	unknown	mouse	SC	no effect	25 mg/kg q.d.	CSU-2549
LU91 lung PDX	unknown	mouse	SC	no effect	25 mg/kg q.d.	CSU-2586
LU62 lung PDX	unknown	mouse	SC	no effect	25 mg/kg q.d.	CSU-2591
LU52 lung PDX	unknown	mouse	SC	no effect	25 mg/kg q.d.	CSU-2601
LU34 lung PDX	unknown	mouse	SC	no effect	25 mg/kg q.d.	CSU-2603
LU126 lung PDX	unknown	mouse	SC	no effect	25 mg/kg q.d.	CSU-2604
lung, breast, gastric PDX	unknown	mouse	SC	growth reduction	25 mg/kg q.d.	1016-001
lung PDX	unknown	mouse	SC	no effect	25 mg/kg q.d.	jans-fte-t100-lu1542
lung PDX	unknown	mouse	SC	no effect	25 mg/kg q.d.	jans-fte-t100-lu0299
lung PDX	unknown	mouse	SC	no effect	25 mg/kg q.d.	jans-fte-t100-lu0858
lung PDX	unknown	mouse	SC	no effect	25 mg/kg q.d.	jans-fte-t100-lu1155
LU0387 lung PDX	unknown	mouse	SC	no effect	12.5 mg/kg b.i.d.	jans-fte-t100-lu0387
FGFR-annotated lung PDX	multiple FGFR2 and FGFR3 fusions	mouse	SC	regression	12.5 mg/kg b.i.d.	Nss-11
SNU-16 gastric	FGFR2 (Amp)	mouse	SC	growth reduction	6.25 mg/kg b.i.d.	OIV.[redacted].3824
SNU-16 gastric	FGFR2 (Amp)	mouse	SC	regression	12.5 mg/kg b.i.d.	OIV.[redacted].3833
SNU-16 gastric	FGFR2 (Amp)	mouse	SC	regression	50 mg/kg q.d.	OIV.[redacted].3778
SNU-16 gastric	FGFR2 (Amp)	mouse	SC	regression	12.5 mg/kg b.i.d.	OIV.[redacted].3878
SNU-16 gastric	FGFR2 (Amp)	rat	SC	regression	50 mg/kg q.d.	OIV.[redacted].3879
SNU-16 gastric	FGFR2 (Amp)	rat	SC	regression	20 mg/kg q.d.	OIV.[redacted]-3890
SNU-16 gastric	FGFR2 (Amp)	rat	SC	regression	10 mg/kg b.i.d., 20 mg/kg q.d.	OIV.[redacted].3907B
SNU-16 gastric	FGFR2 (Amp)	rat	SC	regression	20 mg/kg q.d.	OIV.[redacted].3920A
GA0114 gastric PDX	unknown	mouse	SC	no effect	25 mg/kg q.d.	jnj-hp-p100-ga0114
GA0033 gastric PDX	unknown	mouse	SC	stasis	25 mg/kg q.d.	jnj-hp-p100-ga0033
GA0087 gastric PDX	unknown	mouse	SC	growth reduction	25 mg/kg q.d.	jnj-hp-p100-ga0087
gastric PDX	unknown	mouse	SC	regression	25 mg/kg q.d.	1016-004
SNU-16 gastric	FGFR2 (Amp)	mouse	SC	growth reduction	30 mg/kg q.d.	OIV.[redacted].4485-OIV.[redacted].4486
LI0348 liver PDX	unknown	mouse	SC	no effect	25 mg/kg q.d.	jnj-hp-p100-li0348
LI0574 liver PDX	unknown	mouse	SC	growth reduction	25 mg/kg q.d.	jnj-hp-p100-li0574
Liver PDX	unknown	mouse	SC	regression	25 mg/kg b.i.d.	Nss-10

[a] Antitumoral response defined as growth reduction if T/C value ≤42% and >5% (TGI value ≥50% and <95%), stasis if T/C value ≤5% and >-5% (TGI value ≥95% and <105%), and regression if T/C value ≤-5% (TGI value ≥105%).

Amp = amplification; b.i.d. = bis in die (twice a day); PDX = patient tumor derived xenograft; SC = subcutaneous; q.d. = quaque die (once a day); TGI = tumor growth inhibition

2.6.2.2.2.1　膀胱がんモデルにおけるエルダフィチニブの抗腫瘍効果

【資料番号 4.2.1.1.10，4.2.1.1.11】

FGFR3 遺伝子異常は膀胱がんでよく認められる（Babina 2017）。FGFR3-TACC3 融合タンパク質を発現させる染色体転座を有するヒト膀胱がん細胞株 RT-112（Williams 2013）を皮下移植した担がんマウスを用いて，エルダフィチニブの抗腫瘍効果を検討した（4.2.1.1.10/CSU-1325(P344)）。

マウスにエルダフィチニブを 25，12.5 及び 6.25 mg/kg で 1 日 1 回 50 日間経口投与したところ，用量依存的な抗腫瘍効果が認められた（図 2.6.2-4）。25 mg/kg 投与群では，投与開始後 1 週間以内に強力な抗腫瘍効果が認められ，その作用は投与期間を通して持続した。その結果，試験終了時（Day 69）の T/C 値は−5.75%となり「腫瘍退縮」と判定された。12.5 mg/kg 投与群は「腫瘍増殖抑制（T/C 値 = 35%）」と判定されたが，6.25 mg/kg 投与群では明確な抗腫瘍効果は認められなかった（T/C 値 = 72%）。

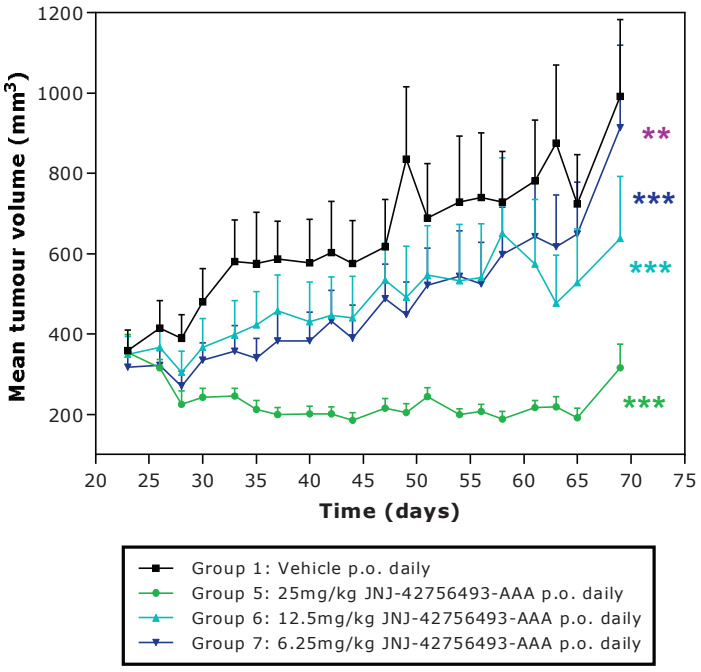


図 2.6.2-4 RT-112 膀胱がん異種移植モデルにおけるエルダフィチニブの抗腫瘍効果（CSU.1325(P344)試験）

Tumor volume of treatment compared to vehicle group (two-way ANOVA):
**p=0.001 and ***p<0.0001. Group size n=10, except for Group 7 n=9.

次に，RT-112 及び RT-112 を遺伝子改変した変異細胞株（RT-112-VM）に対するエルダフィチニブの抗腫瘍効果について，これらの細胞株を皮下移植した担がんマウスを用いて評価した（4.2.1.1.11/Nss-09）。RT-112-VM 細胞株は FGFR3 にゲートキーパー変異（V555M）を有するため，エルダフィチニブに対して耐性を示すと考えられた。

20% HP-β-CD 溶液としてエルダフィチニブを 12.5 mg/kg で 1 日 2 回 23 日間（RT-112）又は 14 日間（RT-112-VM）経口投与したところ，RT-112 に対しては早期に有意な抗腫瘍効果が認められ，投与後 20 日時点の TGI 値は 101%であった（図 2.6.2-5）。一方，RT-112-VM に対しては，

投与後 13 日時点で抗腫瘍効果はほとんど認められず，FGFR3 ゲートキーパー変異によりエルダフィチニブに対する耐性が生じることが確認された（図 2.6.2-5）。

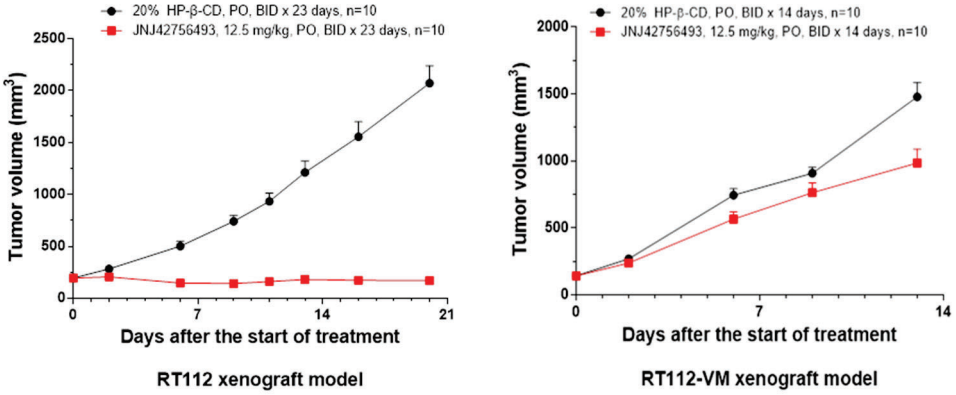


図 2.6.2-5 RT-112 及び RT-112-VM 膀胱がん異種移植モデルにおけるエルダフィチニブの抗腫瘍効果（Nss-09 試験）

Tumor volume of treatment compared to vehicle group (one-way ANOVA);
RT-112 (Day 20), p<0.0001, RT-112-VM (Day 13), p<0.0595
Note: Data points represent percent group mean. Error bars represent SEM. Group size n=10.

2.6.2.2.2.2 肺がんモデルにおけるエルダフィチニブの抗腫瘍効果

【資料番号 4.2.1.1.12～4.2.1.1.34】

ラット及びマウスの肺がんモデルを用いてエルダフィチニブの抗腫瘍効果を検討した。免疫不全ラットに FGFR1 遺伝子増幅を有する肺がん細胞（NCI-H1581）を皮下又は同所移植したモデルにおいて，エルダフィチニブは腫瘍増殖を抑制した（4.2.1.1.12/OIV.[redacted].4065，4.2.1.1.13/OIV.[redacted].4068 及び 4.2.1.1.14/OIV.[redacted].4083）。

投与開始時の腫瘍体積が 3912 mm^3 の担がんラットにエルダフィチニブを 20 mg/kg で 1 日 1 回 10 日間経口投与したところ，腫瘍増殖抑制（投与開始後 10 日目の T/C 値が 7.65%）が認められた（図 2.6.2-6）。10 mg/kg を 1 日 1 回投与した群においても腫瘍増殖抑制が認められた（T/C 値 =41%）。

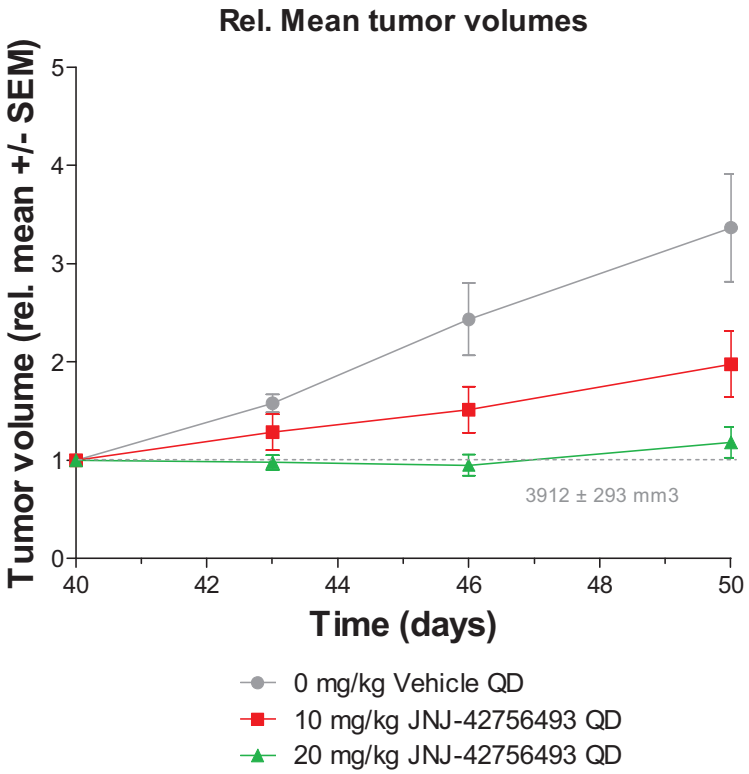


図 2.6.2-6 NCI-H1581 肺がん異種移植モデルにおけるエルダフィチニブの抗腫瘍効果（OIV.[redacted].4065 試験）

Tumor volume of treatment compared to vehicle group (one-way ANOVA):
10 mg/kg JNJ-42756493 q.d., p=0.0188, 20 mg/kg JNJ-42756493 q.d., p=0.0003
Note: Mean tumor volume at first day of dosing indicated. Error bars indicate SEM. q.d. = once daily dosing. Group size n=9.

NCI-H1581 細胞を同所移植したラットにおいてもエルダフィチニブの抗腫瘍効果を検討した。NCI-H1581 細胞はホタルルシフェラーゼを発現するよう遺伝子改変されており，生物発光により動物が生きたままで肺における腫瘍量を検出できる。

エルダフィチニブを 20 mg/kg で 1 日 1 回，70 mg/kg で q4d（4 日間に 1 回）又は 140 mg/kg で q7d（週 1 回）経口投与した（24 日間）。20 mg/kg の 1 日 1 回投与群では，同所移植した腫瘍増殖の遅延が認められ，投与開始後 24 日目の T/C 値は 28.2%であった（図 2.6.2-7）。他の 2 種の投与スケジュールでは統計学的に有意な抗腫瘍効果は認められなかった。

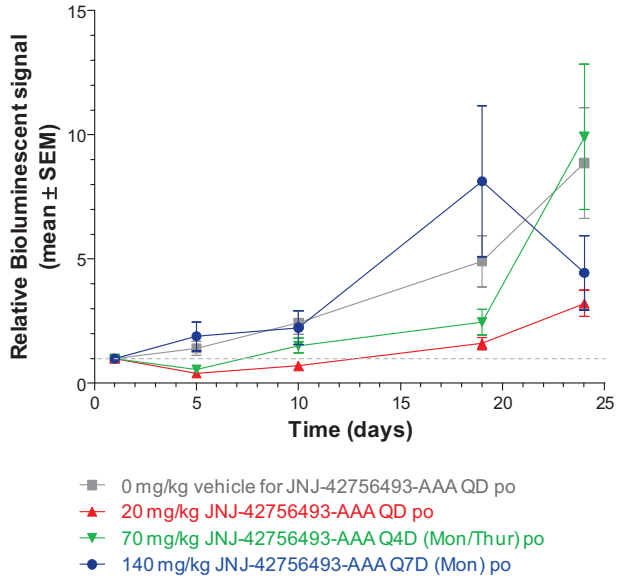


図 2.6.2-7 NCI-H1581 肺がん同所移植モデルにおけるエルダフィチニブの抗腫瘍効果（OIV.[redacted].4083 試験）

Relative BLI signal of treatment compared to vehicle group on Day 24 (standard t-test):
20 mg/kg q.d., p=0.023, 70 mg/kg q4d, p=0.775, 140 mg/kg q7d, p=0.124
Note: NCI-H1581 cells engineered to express luciferase were used to generate tumors in nude rats. Bioluminescent (BLI) signals (photons/sec) were monitored on live animals. NCI-H1581 cells were injected directly into the lung region of the male Nude rats. Tumor growth was expressed as BLI signal ± SEM, normalized to initial tumor BLI signal on the day of treatment and expressed as relative mean BLI ± SEM. Group size n=6.

FGFR の遺伝子異常情報が不明，かつ継代数の少ない 25 種の患者由来肺腫瘍（PDX）を皮下移植した免疫不全マウスにエルダフィチニブを 25 mg/kg で 1 日 1～2 回投与したところ，無効から腫瘍増殖抑制まで幅広い反応が認められた（4.2.1.1.15/CSU-2642，4.2.1.1.16/CSU-2531，4.2.1.1.17/CSU-2533，4.2.1.1.18/CSU-2535，4.2.1.1.19/CSU-2542，4.2.1.1.20/CSU-2545，4.2.1.1.21/CSU-2547，4.2.1.1.22/CSU-2549，4.2.1.1.23/CSU-2586，4.2.1.1.24/CSU-2591，4.2.1.1.25/CSU-2601，4.2.1.1.26/CSU-2603，4.2.1.1.27/CSU-2604，4.2.1.1.28/1016-001，4.2.1.1.29/jans-fte-t100-lu1542，4.2.1.1.30/jans-fte-t100-lu0299，4.2.1.1.31/jans-fte-t100-lu0858，4.2.1.1.32/jans-fte-t100-lu1155 及び 4.2.1.1.33/jans-fte-t100-lu0387）。大部分の腫瘍でエルダフィチニブの抗腫瘍効果は認められなかったが，検討した患者由来腫瘍のうち 1 種のみ（LU42）で明確な腫瘍増殖抑制が認められた（投与後 21 日目の T/C 値は 30%，図 2.6.2-8，CSU-2535）。当該抗腫瘍効果から，LU42 の FGFR 遺伝子異常は不明であるものの，何らかの FGFR 活性化遺伝子異常が当該腫瘍に存在することが考えられた。LU42 は EGFR 阻害剤であるゲフィチニブ（JNJ-17199507；50 mg/kg で 1 日 1 回）に対しても感受性を示したが，ゲフィチニブに対する感受性が認められた機序は不明である。

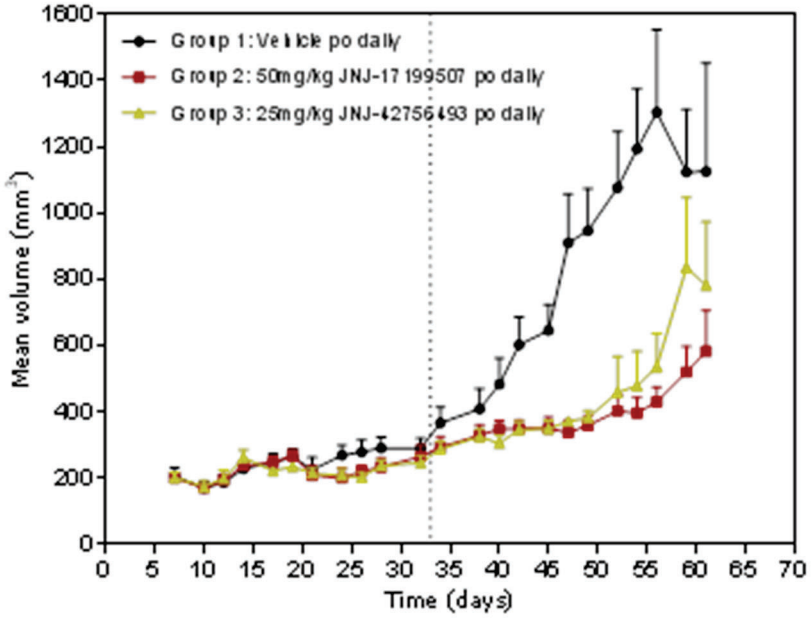


図 2.6.2-8 LU42 肺がん PDX モデルにおけるエルダフィチニブの抗腫瘍効果
（CSU-2535 試験）

Tumor volume of JNJ-42756493 compared to vehicle treated group (two-way ANOVA), p<0.0001.
Note: Dotted line indicates treatment start day. Group size n=6.

FGFR 融合遺伝子を発現している患者由来肺腫瘍を用いた試験では，エルダフィチニブの抗腫瘍効果は腫瘍における FGFR 融合遺伝子の発現量と相関していた（4.2.1.1.34/NSS-11，表 2.6.2-6）。385 種の PDX モデルのパネルを用いた定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（qRT-PCR）により FGFR 融合遺伝子を有する肺腫瘍が複数特定された。qRT-PCR でのサイクル閾値（Ct 値）はメッセンジャーリボ核酸（mRNA）発現量と逆相関する。いずれの検体も Ct 値はグリセルアルデヒド 3 リン酸脱水素酵素（GAPDH）発現量に対して正規化し，ΔCt 値として報告した。マウスでの抗腫瘍効果は概して融合遺伝子 mRNA の高い発現量（低ΔCt 値）と相関していた。検討した 7 種の腫瘍モデルのうち，FGFR3-TACC3 融合を有する LUX001 は，FGFR3 融合遺伝子の発現量が最も高く（ΔCt 値 = 1.7），エルダフィチニブに対する感受性も最も高かった。当該 PDX モデルに 20% HP-β-CD 溶液としてエルダフィチニブを 12.5 mg/kg で 1 日 2 回 25 日間経口投与した結果，腫瘍退縮（TGI 値は 105%）が認められた（図 2.6.2-9）。6.25 及び 3.125 mg/kg を 1 日 2 回投与したマウスでは，腫瘍増殖抑制が用量依存的に認められた。FGFR 融合遺伝子（COL25A1-FGFR2 及び FGFR2-MCU）を中程度発現している 2 種の腫瘍では腫瘍増殖抑制が認められた（TGI 値は 50%）。一方，FGFR2 及び FGFR3 融合遺伝子の発現量が低い（高 Ct 値）残りの腫瘍では抗腫瘍効果が認められなかった。

表 2.6.2-6 FGFR 融合遺伝子を有する肺がん PDX モデルにおけるエルダフィチニブの抗腫瘍効果の概要

Fusion	PDX	Ct	Subtype	ΔCt	*In Vivo* %TGI
FGFR3-TACC3 V1	LUX001	13.2	SCC	1.7	Regression
COL25A1-FGFR2*	LU-01-0010	18.3	Ad	12.2	50%
FGFR2-MCU*	LU0743	19.0	SCC	7.9	50%
FGFR2-CASP7	LU0009	31.3	SCC	23.3	0
FGFR3-TACC3 v3	LU6423	33.2	SCC	21.8	0
FGFR2-CASP7	LUN#0331	33.9	SCC	21.8	0
FGFR2-CCDC6	LU-01-0004	34.2	SCC	24.1	25

Ad = adenocarcinoma; CASP7 = caspase 7; CCDC6 = coiled-coil domain containing 6; SCC = squamous cell carcinoma; TGI = tumor growth inhibition
Note: 1. The Ct value was detected using frozen xenograft tissues.
2. ΔCt = Ct value of FGFR gene – Ct value of GAPDH
3. * indicates the fusion in this model was originally identified from next-generation sequencing data
4. %TGI was calculated from tumor volumes on Day 25 of dosing (12.5 mg/kg b.i.d.)

薬物動態（PK），薬力学（PD）及び有効性の相関について，FGFR3-TACC3 融合遺伝子の発現量が高い LUX001 PDX モデルを用いて検討した（NSS-11）。反復投与時に腫瘍退縮を認めた用量（12.5 mg/kg）を単回経口投与したところ，エルダフィチニブの血漿中濃度が最高値となる投与後 1～2 時間に FGFR シグナル伝達に関わる ERK のリン酸化が約 50%減少した（図 2.6.2-9）。

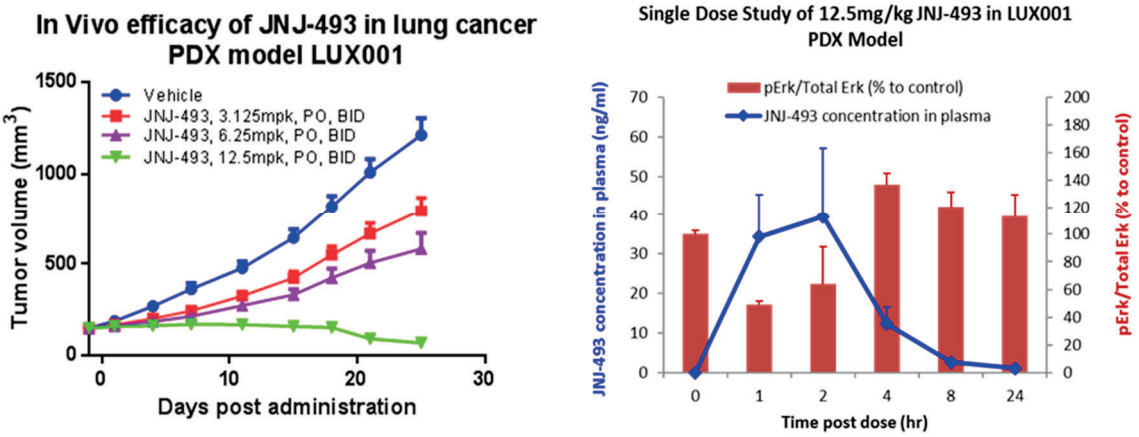


図 2.6.2-9 LUX001 肺がん PDX モデルにおけるエルダフィチニブ反復投与の *in vivo* 抗腫瘍効果（左図），並びに 12.5 mg/kg の単回経口投与後の PK 及び PD（右図）（NSS-11 試験）

Tumor volume of treatment compared to vehicle group (independent t-test):
3.125 mg/kg b.i.d., p=0.005, 6.25 mg/kg b.i.d., p=0.0002, 12.5 mg/kg b.i.d., p<0.0001
Note: PDX = patient-derived tumor xenograft; JNJ-493 = erdafitinib; mpk = mg/kg; PO = per os; b.i.d. = twice daily dosing. Group size n=6-8.

エルダフィチニブの効力を裏付ける試験に用いた肺がん PDX モデルの遺伝子変異解析から，エルダフィチニブに感受性のない PDX では PIK3CA/PTEN の異常が多いことが確認された（NSS-11）。また，肺扁平上皮がん（SCC）では PI3K/PTEN シグナル伝達経路に関与する分子の異常が FGFR 遺伝子異常と高い割合で共存しており，PI3K 経路の恒常的活性化が肺がんでのエルダフィチニブに対する耐性メカニズムに関与している可能性が示唆された。FGFR 融合遺伝子を有する肺がん PDX モデル（7 種）及び FGFR3 S249C 変異を有する PDX モデル（1 種）のう

ち，エルダフィチニブの抗腫瘍効果が部分的又は認められない PDX モデルは 5 種であり，このうち 4 種で PIK3CA/PTEN 遺伝子異常が認められた（表 2.6.2-7）。抗腫瘍効果が認められない 3 種の腫瘍はいずれも FGFR 融合遺伝子の発現量が低かった。部分的な感受性（腫瘍増殖抑制）を認めた 2 種の腫瘍における FGFR 融合遺伝子の発現量は高感受性の腫瘍（3 種）と同程度であったが，当該腫瘍には PIK3CA/PTEN 遺伝子異常が共存していた。以上のことから，PI3K 経路の恒常的な活性化がエルダフィチニブに対する主な耐性メカニズムである可能性が高いと考えられる。

表 2.6.2-7 PI3K/PTEN 経路の遺伝子異常と肺がん PDX モデルにおけるエルダフィチニブの抗腫瘍効果の相関

PDX models	LI1055	LUX001	LU-01-0048	LU0743	LU-01-0010	LU6423	LU0009	LU-01-0004
%TGI_Erda	Regression	Regression	Regression	50	50	0	0	0
PIK3CA_amp/mut					mut	mut	AMP	
PTEN_loss								
FGFR_alt	FGFR2-CDCC6	FGFR3-TACC3	FGFR3 S249C	FGFR2-MCU	COL25A1-FGFR2	FGFR3-TACC3	FGFR2-CASP7	FGFR2-CDCC6
Fusion Ct values	16.0	13.2	NA	19.0	18.3	33.2	31.3	34.2

sensitive　Partially sensitive　resistant

TGI = tumor growth inhibition

PI3K 経路の活性化がエルダフィチニブへの耐性に寄与しているかを検討するため，FGFR 融合遺伝子に加えて PTEN 欠損（LU0743）又は PIK3CA 活性化変異（LU-01-0010）を有する PDX モデルにエルダフィチニブと PI3K 阻害薬（BKM120）を併用投与した（Packer 2017）。

両モデルともに併用投与群における抗腫瘍効果は単独投与群に比べて優れていた。LU0743 において，エルダフィチニブ単独投与（12.5 mg/kg で 1 日 2 回）及び BKM120 単独投与（20 mg/kg で 1 日 1 回）の投与開始後 20 日の TGI 値はそれぞれ 31%及び 37%であったが，併用投与では 56%であった（図 2.6.2-10）。同様に，LU-01-0010 においても，併用投与群の投与開始後 28 日の TGI 値は単独投与群に比べて優れていた（併用投与で 77%，エルダフィチニブ単独で 52%及び BKM120 単独で 41%）（図 2.6.2-10）。

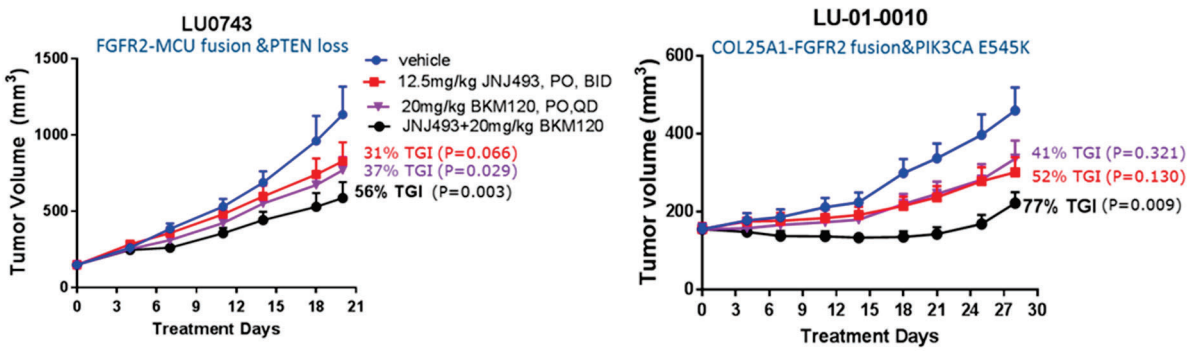


図 2.6.2-10 肺がん PDX モデルにおけるエルダフィチニブと BKM120 併用の *in vivo* 抗腫瘍効果（NSS-11 試験）

Note: LU0743 tumors contain a FGFR2-MCU fusion protein and PTEN loss. LU-01-0010 tumors contain a COL25A1-FGFR2 fusion protein and PIK3CA E545K inactivating mutation. TGI = tumor growth inhibition (TGI% = [1 – (change of tumor volume in treatment group/change of tumor volume in control group)] × 100). P values determined by one-way ANOVA of treatment compared to vehicle group. Group size n=6-8. JNJ493 = erdafitinib. BKM120 = PI3K inhibitor.

2.6.2.2.2.3 胃がんモデルにおけるエルダフィチニブの抗腫瘍効果

【資料番号 4.2.1.1.35～4.2.1.1.47】

FGFR2 遺伝子増幅を有する胃がん細胞株 SNU-16 を皮下移植した免疫不全マウス及びラットを用いて，エルダフィチニブの抗腫瘍効果を検討した（4.2.1.1.35/OIV.[redacted].3824，4.2.1.1.36/OIV.[redacted].3833，4.2.1.1.37/OIV.[redacted].3778，4.2.1.1.38/OIV.[redacted].3878，4.2.1.1.39/OIV.[redacted].3879，4.2.1.1.40/OIV.[redacted].3890，4.2.1.1.41/OIV.[redacted].3907B 及び 4.2.1.1.42/OIV.[redacted].3920A）。OIV.[redacted].3833 試験では，SNU-16 細胞を皮下移植した担がんマウスにエルダフィチニブを種々の用量で 1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与し，投与開始後 24 日に抗腫瘍効果を判定した。

検討した全ての用量で有意な抗腫瘍効果が認められた（図 2.6.2-11）。検討した用量及びスケジュールの中で，12.5 又は 25 mg/kg を 1 日 2 回投与した場合に最も高い抗腫瘍効果が得られ，腫瘍退縮が認められた（12.5 及び 25 mg/kg の T/C 値はそれぞれ−34.8%及び−32.7%）。6.25 mg/kg の 1 日 2 回投与では腫瘍増殖抑制（T/C 値は 10.7%）が認められた。25 mg/kg の 1 日 1 回投与では腫瘍退縮（T/C 値は−16.9%）が認められたが，抗腫瘍効果は 12.5 mg/kg の 1 日 2 回投与（1 日当たりの総投与量は同量）の方が優れていた。12.5 mg/kg の 1 日 1 回投与では腫瘍増殖停止（T/C 値は 2.9%）が認められた。FGFR を含む複数のキナーゼに対する阻害薬 brivanib（JNJ-42300648）を投与したところ，腫瘍増殖抑制（T/C 値は 8.9%）が認められた。

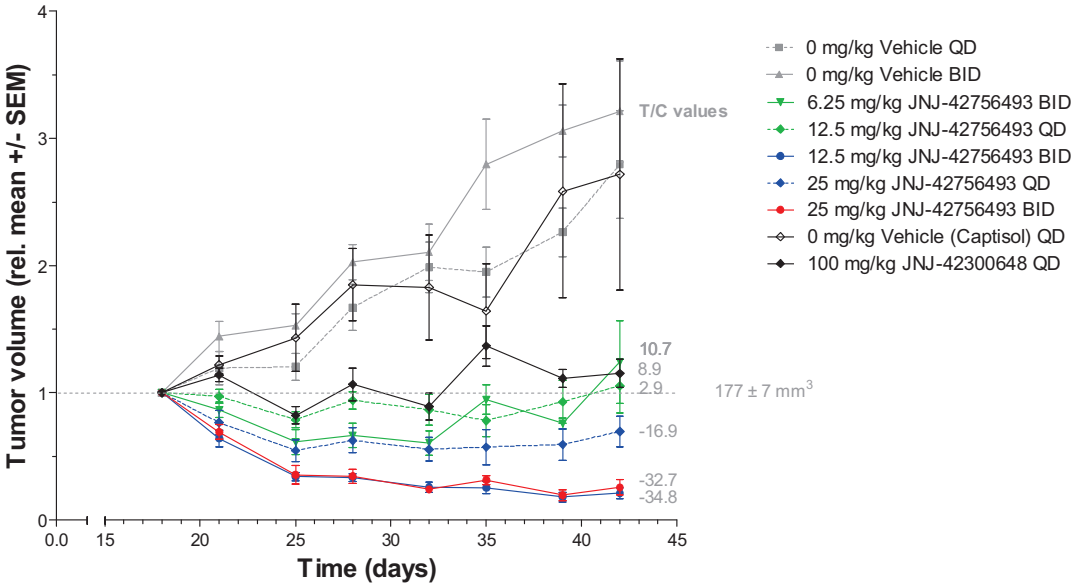


図 2.6.2-11 SNU-16 胃がん異種移植モデルにおけるエルダフィチニブの抗腫瘍効果（OIV.[redacted].3833 試験）

Tumor volume reduction compared to respective vehicle group (one-way ANOVA):
12.5 mg/kg JNJ-42756493 q.d., p=0.0009, 25 mg/kg JNJ-42756493 q.d., p=0.0001, 6.25 mg/kg JNJ-42756493 b.i.d., p=0.0001, 12.5 mg/kg JNJ-42756493 b.i.d., p=0.0001, 25 mg/kg JNJ-42756493 b.i.d., p=0.0001
Note: Mean tumor volume at first day of dosing (Day 18) and T/C values after 24 days of treatment (Day 42) indicated. Error bars indicate SEM. Group size n=10. JNJ-42300648 = brivanib.

SNU-16 細胞を皮下移植した担がんヌードラットにエルダフィチニブを複数のスケジュールで投与したところ，投与開始後 21 日に腫瘍退縮が認められた（図 2.6.2-12）。20 mg/kg の 1 日 1 回，10 mg/kg の 1 日 2 回及び 40 mg/kg の 2 日に 1 回投与で最も高い抗腫瘍効果が認められ，いずれも T/C 値は−50%を下回った。20 mg/kg を 4 日間投与後 3 日間休薬するスケジュールの効果はわずかに低く（T/C 値は−42.5%），20 mg/kg の 2 日に 1 回投与は最も効果が低く，腫瘍増殖停止（T/C 値は−2.7%）にとどまった。

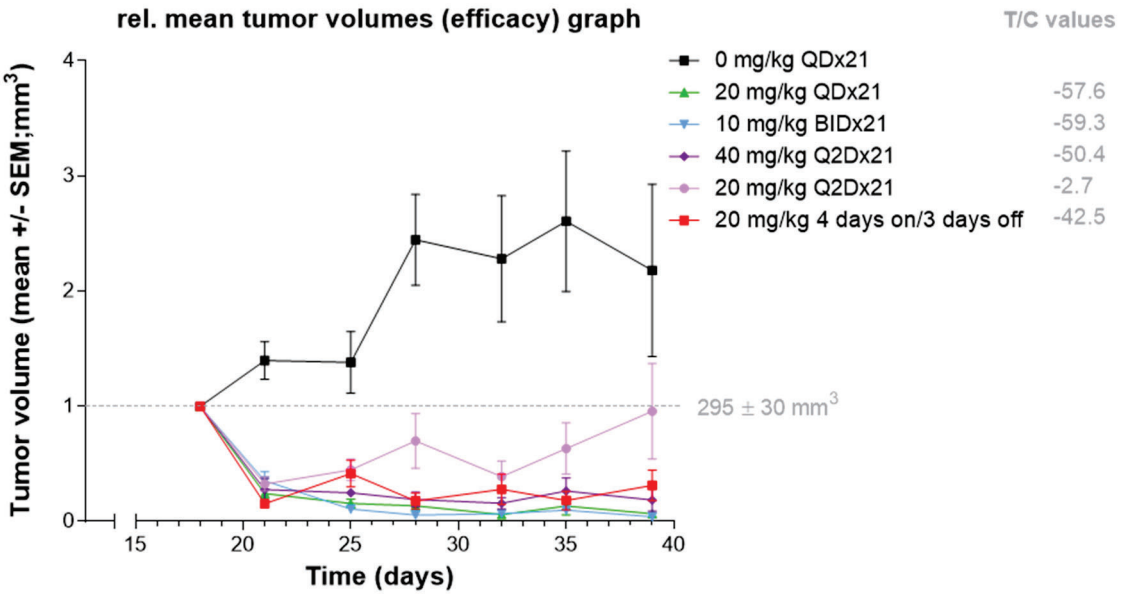


図 2.6.2-12 SNU-16 胃がん異種移植モデルにおけるエルダフィチニブの抗腫瘍効果（OIV.[redacted].3907B 試験）

Tumor volume of treatment compared to vehicle group (2-way ANOVA)
20 mg/kg q.d., p=0.0001; 10 mg/kg b.i.d., p=0.0001; 40 mg/kg q2d, p=0.0002; 20 mg/kg q2d, p=0.0081; 20 mg/kg 4 days on/3 days off, p=0.0003
Note: Mean tumor volume at first day of dosing indicated.

FGFR の遺伝子異常情報が不明，かつ継代数の少ない患者由来胃腫瘍を免疫不全マウスに異種移植し，エルダフィチニブを 25 mg/kg で 1 日 1 回経口投与したところ，無効から退縮まで幅広い反応が認められた（4.2.1.1.43/jnj-hp-p100-ga0114，4.2.1.1.44/jnj-hp-p100-ga0033，4.2.1.1.45/jnj-hp-p100-ga0087，1016-001 及び 4.2.1.1.46/1016-004）。CTG-0353 PDX で最も高い抗腫瘍効果が得られ（図 2.6.2-13），エルダフィチニブを 25 mg/kg で 1 日 1 回 21 日間投与した結果，腫瘍退縮（TGI 値は 110%）が認められた。比較対照として含めた他の FGFR 阻害薬である BGJ-398（30 mg/kg で 1 日 1 回）及び AZD4547（12.5 mg/kg で 1 日 1 回）においても腫瘍退縮が認められ，TGI 値はそれぞれ 112%及び 107%であった。マルチキナーゼ阻害薬のスーテント（スニチニブ）の効果は比較的低く（TGI 値は 96%），EGFR 阻害薬のエルロチニブの抗腫瘍効果は本モデルでは限定的であった（TGI 値は 49%）。

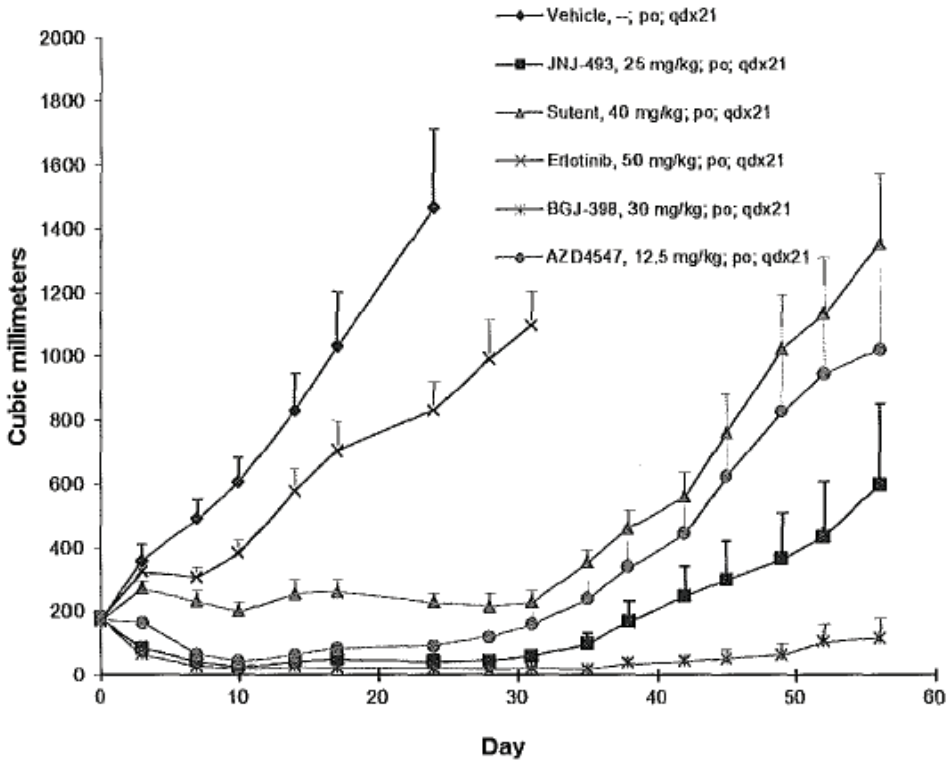


図 2.6.2-13 CTG-0353 胃がん PDX モデルにおけるエルダフィチニブの抗腫瘍効果
（1016-004 試験）

Note: Tumor growth reduction of JNJ-493 compared to vehicle treated group after last dose (Day 21), $p<0.05$ (one-way ANOVA). Group size n=8-10.

FGFR2 遺伝子増幅を有する胃がん細胞 SNU-16 を異種移植したモデルに 20% HP-β-CD 溶液としてエルダフィチニブを 1，3，10 及び 30 mg/kg で 1 日 1 回投与して，エルダフィチニブの PK/PD/有効性の関係を評価した（4.2.1.1.47/OIV.[redacted].4485-OIV.[redacted].4486）。

本試験では，10 及び 30 mg/kg の用量でのみ統計学的に有意な抗腫瘍効果が認められた（図 2.6.2-14）。30 mg/kg では明確な腫瘍増殖抑制（TGI 値 = 78.1%）が認められ，10 及び 3 mg/kg の抗腫瘍効果は顕著でないものの用量依存性が確認された。

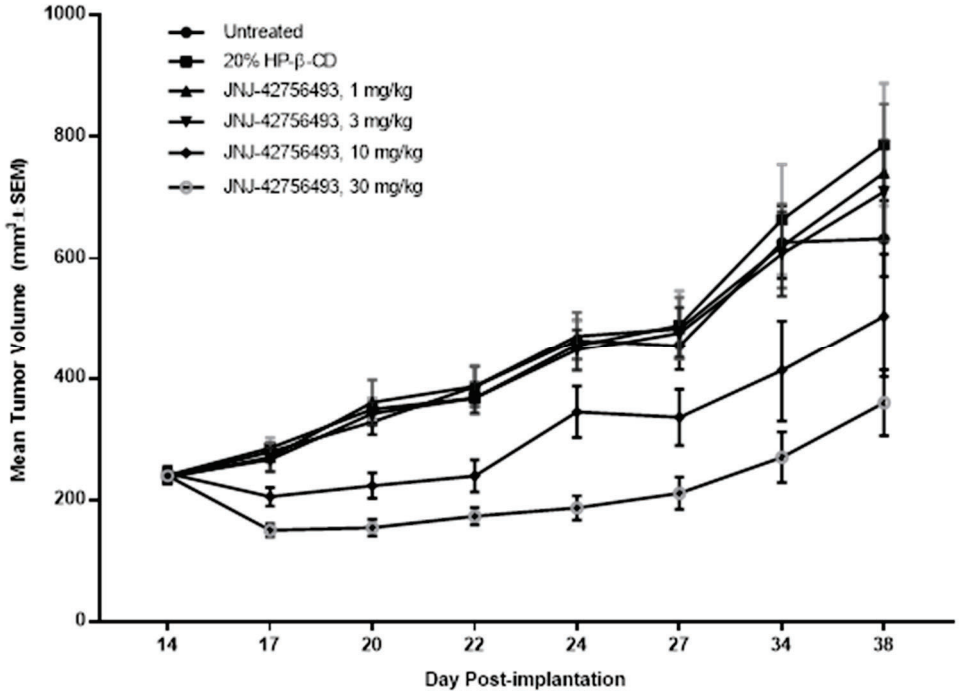


図 2.6.2-14 SNU-16 胃がん異種移植モデルにおけるエルダフィチニブの抗腫瘍効果（OIV.[redacted].4485-OIV.[redacted].4486 試験）

Tumor volume of treatment compared to vehicle group (two-way ANOVA):
10 mg/kg, p=0.0001; 30 mg/kg, p=0.0001
Note: Group size n=10.

抗腫瘍効果が認められた用量では PD 作用も認められた。10 mg/kg では投与後 7 時間まで，30 mg/kg では投与後 16 時間まで，腫瘍内の FGFR2 自己リン酸化が抑制された（図 2.6.2-15）。血漿中の化合物濃度を測定したところ，PD 作用は薬効及び PK と相関した。

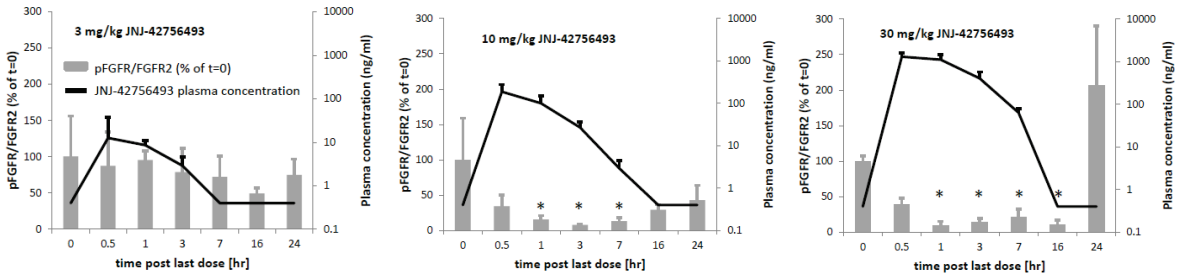


図 2.6.2-15 エルダフィチニブ単回投与後の SNU-16 腫瘍における FGFR 阻害及び血漿中濃度

Note: *p < 0.0001 (compared to vehicle), two-way ANOVA. Group size n=3.

2.6.2.2.2.4 肝細胞癌モデルにおけるエルダフィチニブの抗腫瘍効果

【資料番号 4.2.1.1.48，4.2.1.1.49，4.2.1.1.50】

FGFR の遺伝子異常情報が不明の患者由来肝腫瘍（2 種）をマウスに皮下移植し，エルダフィチニブを 25 mg/kg で 1 日 1 回 21 日間経口投与したところ，1 種の PDX モデル（LI-0574）で抗腫瘍効果（Day 14 における T/C 値は 32.5%）が認められた（図 2.6.2-16）（4.2.1.1.48/jnj-hp-p100-li0348，4.2.1.1.49/jnj-hp-p100-li0574）。

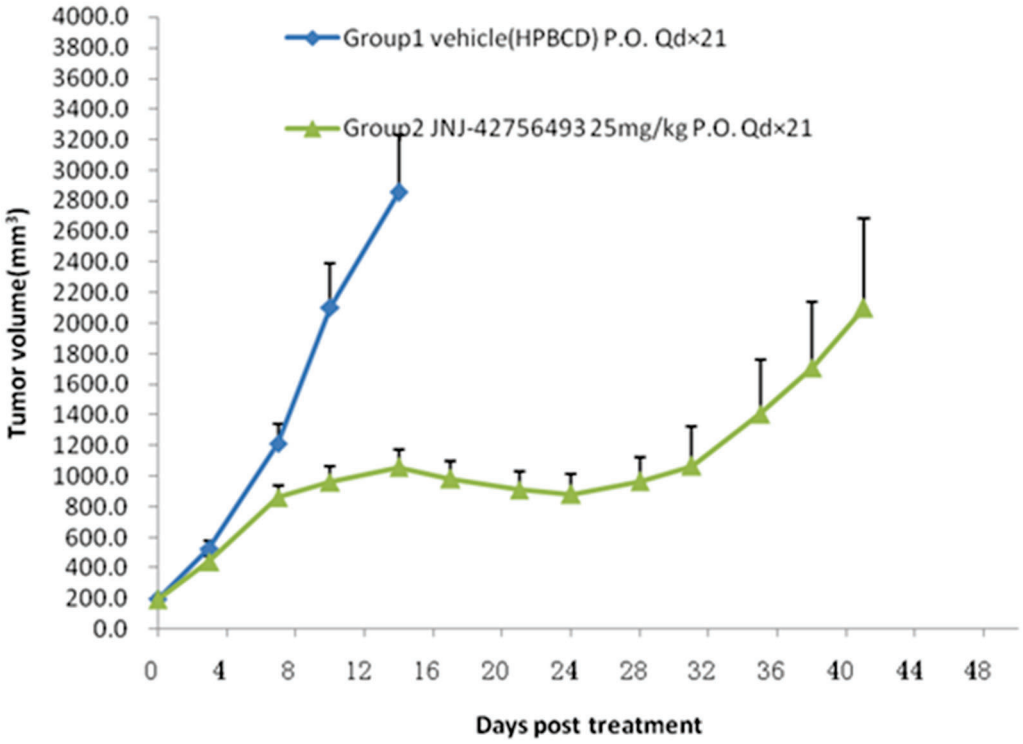


図 2.6.2-16 LI-0574 肝細胞癌 PDX モデルにおけるエルダフィチニブの抗腫瘍効果（jnj-hp-p100-li0574 試験）

Note: Tumor volume of treatment compared to vehicle group, p=0.00011728 (Day 14), independent t-test. Group size n=10.

Cellular mesenchymal-epithelial transition（cMet）／肝細胞増殖因子（HGF）シグナル伝達の制御異常は，肝細胞癌（HCC）を含む複数のヒト悪性腫瘍の発生及び進行に関与することが知られている。また，cMet/HGF 経路の異常により，チロシンキナーゼ阻害剤に対する耐性が生じることが報告されている。そこで，FGF19 遺伝子増幅及び HGF 過剰発現を有する HCC PDX モデルを用いて，エルダフィチニブの抗腫瘍効果及びエルダフィチニブと cMet 阻害薬の併用効果を検討した（4.2.1.1.50/NSS-10）。

FGF19 遺伝子増幅及び FGF19 過剰発現を有する 2 種の HCC PDX マウスモデルに 20% HP-β-CD 溶液としてエルダフィチニブを 25 mg/kg で 1 日 2 回 18 日間投与したところ，腫瘍増殖を有意に抑制した（代表例として LI0141 PDX での TGI 値は 58%，図 2.6.2-17 左図）。また，FGF19 遺伝子増幅はないが発現量の高い 3 種の HCC PDX モデルにおいても抗腫瘍効果が認められた（代表例として LI0191 PDX での TGI 値は 131%，図 2.6.2-17 右図）。一方で，FGF19 遺伝子増幅を有す

る 2 種の胆管癌 PDX モデルではエルダフィチニブの抗腫瘍効果は限定的であった（図 2.6.2-18）。

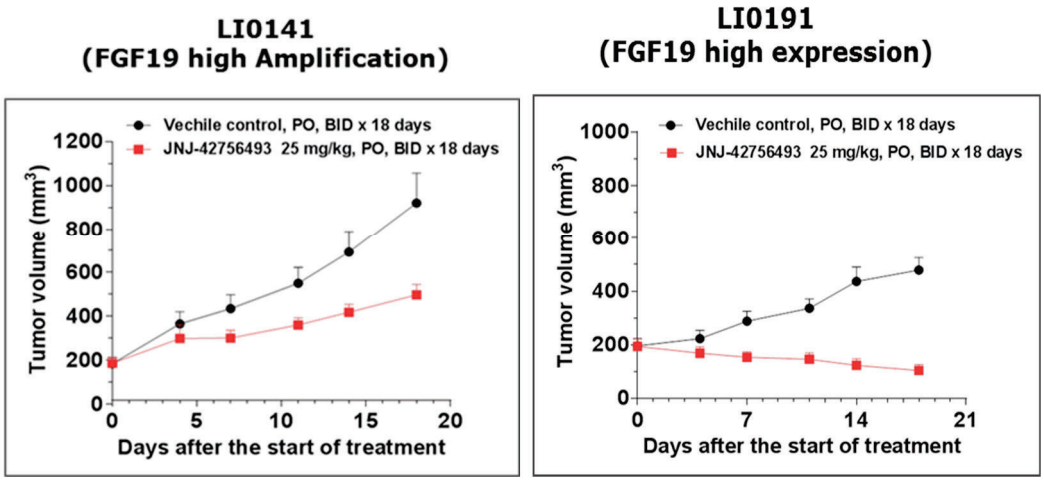


図 2.6.2-17 HCC PDX モデルにおけるエルダフィチニブの *in vivo* 抗腫瘍効果
（NSS-10 試験）

Note; Tumor volume of treatment compared to vehicle group (independent t-test): LI0141 p=0.017, LI0191, p<0.001. Group size n=8-10.

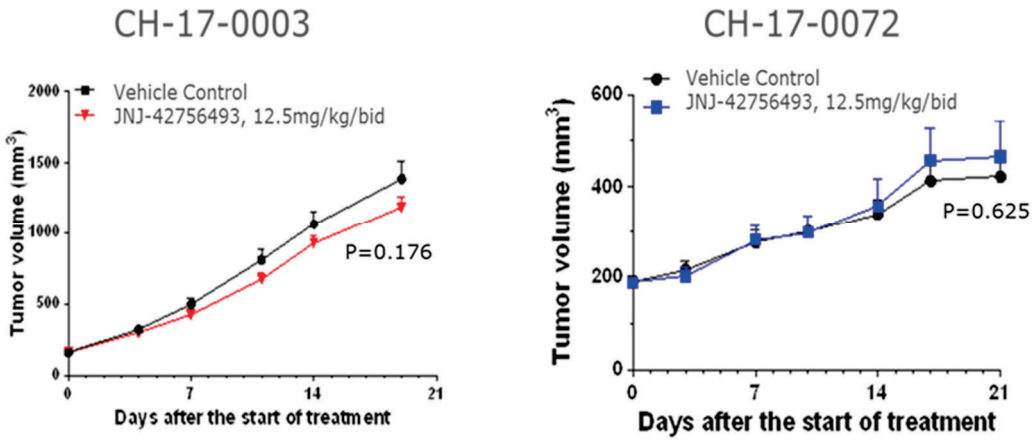


図 2.6.2-18 胆管がん PDX モデルにおけるエルダフィチニブの *in vivo* 抗腫瘍効果
（NSS-10 試験）

Note: Tumor volume of treatment compared to vehicle group (independent t-test). Group size n=8-10.

LI1646（FGF19 増幅及び HGF 過剰発現）PDX モデルマウスに，エルダフィチニブ，cMet 阻害薬（JNJ-38877618）又は EGFR 及び cMET に対する二重特異性抗体（CNTO4424）のいずれかを単独投与したところ，抗腫瘍効果は限定的であり（図 2.6.2-19），TGI 値はそれぞれ 41%，33%又は 3.3%であった。エルダフィチニブと cMet 標的薬を併用投与したところ，顕著な抗腫瘍効果が認められ，CNTO4424 又は JNJ-38877618 との併用の TGI 値は，それぞれ 105%又は 94%であった（図 2.6.2-19）。

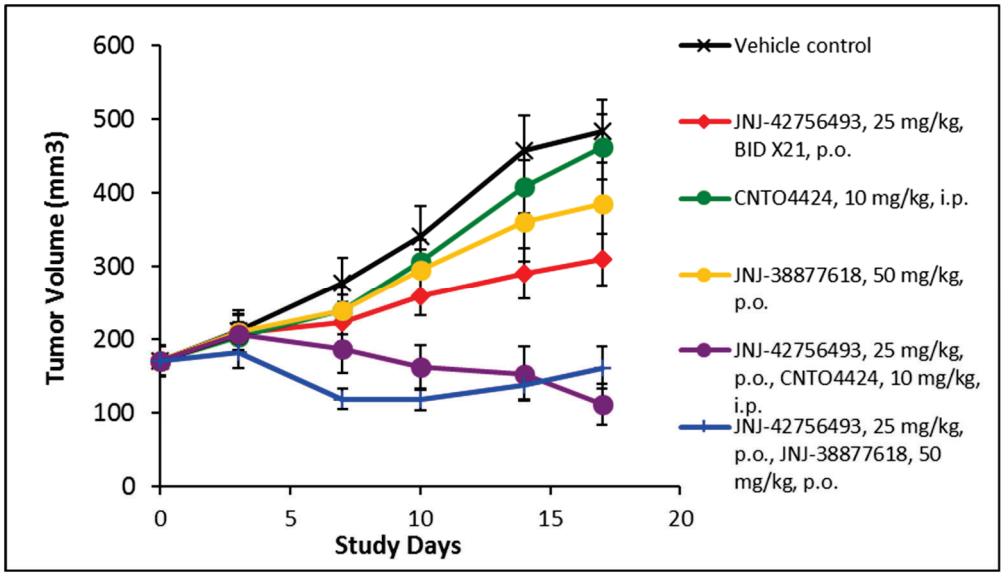


図 2.6.2-19 HCC PDX モデル（LI1646）におけるエルダフィチニブと cMet 阻害薬又は EGFR/cMET 抗体の併用による抗腫瘍効果（NSS-10 試験）

Tumor volume of treatment compared to vehicle group (one-way ANOVA):
JNJ-42756493, p=0.152; CNTO4424, p=1.000; JNJ-38877618, p=0.312; JNJ-42756493 + CNTO4424, p<0.001; JNJ-42756493 + JNJ-38877618, p<0.001
Note: Group size n=10.

2.6.2.2.2.5 乳がんモデルにおけるエルダフィチニブの抗腫瘍効果

【資料番号 4.2.1.1.28】

乳がん患者由来の PDX モデルマウス（4 種）にエルダフィチニブを 25 mg/kg で 1 日 1 回 21 日間経口投与したところ，1 種のモデル（CTG-0017）で抗腫瘍効果が認められた（TGI 値は 63%，4.2.1.1.28/1016-001，図 2.6.2-20）。

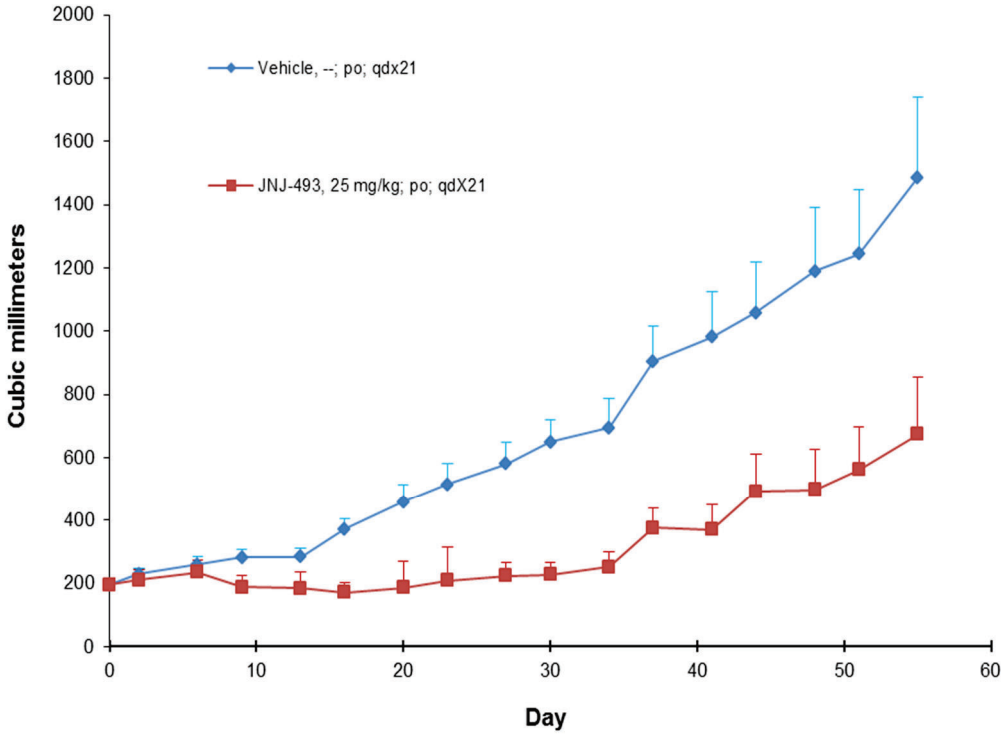


図 2.6.2-20 乳がん PDX モデル（CTG-0017）におけるエルダフィチニブの抗腫瘍効果（1016-001 試験）

Tumor volume of treatment compared to vehicle group, $p<0.05$ (one-way ANOVA). Group size n=5.

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 *In vitro* 受容体-リガンド結合スクリーニング

【資料番号 4.2.1.2.1，4.2.1.2.2】

放射性リガンドを用いた競合結合アッセイにより，エルダフィチニブ（1 及び 10 µmol/L）と 51 種の受容体，イオンチャネル及び神経伝達物質輸送体とのオフターゲット相互作用について評価した（表 2.6.2-8）（2 つの独立試験：4.2.1.2.1/865553 及び 4.2.1.2.2/865586 試験，非 GLP）。

1 µmol/L のエルダフィチニブは，セロトニン受容体 5-HT_{1B} に対するアンタゴニスト結合（55%阻害）を除き，全ての受容体-リガンド相互作用に対して有意な阻害作用を示さなかった（50%未満の阻害）。10 µmol/L では，以下の受容体-リガンド相互作用を 50%以上阻害した：アデノシン A1 アンタゴニスト結合（61%阻害），アドレナリン α1 アンタゴニスト結合（65%阻害），ムスカリン M1 及び M2 アンタゴニスト結合（65%及び 86%阻害），セロトニン 5-HT_{1A} アゴニスト，5-HT_{1B} アンタゴニスト及び 5-HT_{2B} アゴニスト結合（それぞれ 50%，83%及び 78%阻害），ソマトスタチンアゴニスト結合（57%阻害），Ca^{2+}及び Na^{+}チャネルアンタゴニスト結合（56%及び 74%阻害）。

表 2.6.2-8 エルダフィチニブのオフターゲット評価で検討した
51 種の受容体，イオンチャネル及び神経伝達物質輸送体

Receptors				
Adenosine A_1	Adenosine A_{2A}	Adenosine A_3	Adrenergic alpha$_1$	Adrenergic alpha$_2$
Adrenergic beta$_1$	Angiotensin II AT_1	Bradykinin B_2	Chemokine CXCR2	Chemokine CCR1
Cholecystokinin CCK_1	Dopamine D_1	Dopamine D_{2S}	Endothelin ET_A	GABA (non-selective)
GABA, BZD (central)	Galanin GAL_2	Histamine H_1	Histamine H_2	Melanocortin MC_4
Melatonin MT_1	Muscarinic M_1	Muscarinic M_2	Muscarinic M_3	Neurokinin NK_2
Neurokinin NK_3	Neuropeptide Y Y_1	Neuropeptide Y Y_2	Neurotensin NTS_1	Opiate delta$_2$
Opiate kappa	Opiate mu	Opiate NOP	Serotonin 5-HT_{1A}	Serotonin 5-HT_{1B}
Serotonin 5-HT_{2A}	Serotonin 5-HT_{2B}	Serotonin 5-HT_3	Serotonin 5-HT_{5A}	Serotonin 5-HT_6
Serotonin 5-HT_7	Somatostatin	Vasoactive intestinal peptide $VPAC_1$	Vasopressin V_{1a}	
Ion Channels				
Ca^{2+} channel (L, verapamil site)	K_V channel	SK_{Ca} channel	Na^+ channel (site 2)	Cl^- channel (GABA-gated)
Neurotransmitter transporters				
Norepinephrine transporter	Dopamine transporter			

2.6.2.4　安全性薬理試験

中枢神経（CNS），心血管及び呼吸系に及ぼすエルダフィチニブの影響を評価した。Irwin 変法による CNS 機能評価は，Sprague-Dawley ラットを用いた 1 カ月間反復投与毒性試験に組み込んだ。*In vitro* 安全性薬理試験では，摘出モルモット右心房自発拍動標本，並びに hERG 及び hKvLQT1/minK 遺伝子をそれぞれ導入したヒト胎児腎 293（HEK293）細胞での I_{Kr} 及び I_{Ks} 膜カリウム電流に及ぼすエルダフィチニブの影響を評価した。また，摘出ウサギ心室動脈灌流標本（ウェッジ標本）を用いて，貫壁性心電図（ECG）に及ぼすエルダフィチニブの影響を評価した。*In vivo* 安全性薬理試験では，麻酔下モルモット及びイヌ（IV 投与），並びにテレメトリー非装着の覚醒ビーグル犬（経口投与）を用いて，電気生理学パラメータを含む心血管系に及ぼすエルダフィチニブの影響を評価した。呼吸機能は，麻酔下及び覚醒イヌを用いた安全性薬理試験で評価した。安全性薬理試験の概要は【2.6.3.4】に示した。

2.6.2.4.1　ラット中枢神経系

【資料番号 4.2.1.3.1】

エルダフィチニブを 4，8 又は 16 mg/kg で 1 日 1 回，若しくは 32 mg/kg を週 2 回投与（溶媒：20% HP-β-CD）したラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験で，Irwin 変法によりラットの神経機能を評価した（4.2.1.3.1/TOX10080，GLP）。

各投与群の 5 例を対象に，Day -1，Day 0 の投与前 1 時間並びに投与後 2，4，7 及び 24 時間に特定の神経機能を観察した結果，行動及び自律神経機能への影響は認められなかった。投与後 2 時間における wire maneuver での障害の発現割合は，8 mg/kg 以上で溶媒投与群と比較してわずかに高く，32 mg/kg 群の数例では，当該障害が最長で投与後 24 時間まで認められた。投与後 24 時間に筋緊張低下が 16 mg/kg 群の 3 例及び 32 mg/kg 投与群の 2 例で認められた。4，8，16 及び 32 mg/kg を単回投与したときの平均総 C_{max}（T_{max}）値は，それぞれ 2.65（1），12.1（1～2），30.3（2）及び 257 ng/mL（2～4 時間）であった。エルダフィチニブの非結合型分率はラット血漿

中で 7.2%であることから【2.6.4.4.2】，8 mg/kg 投与時の総 C_{max}（12.1 ng/mL）は，非結合型の血漿中濃度として 0.871 ng/mL に相当する。

同試験の反復投与期間の最終週で，16 mg/kg 群の 4 例に一般状態所見として筋緊張低下が認められ，これらの動物のうち 3 例には麻痺も認められた。1 例は回復期間の最初の 2 日間まで筋緊張低下が持続した。

2.6.2.4.2 *In vitro* モルモット右心房

【資料番号 4.2.1.3.2】

摘出モルモット右心房自発拍動標本（N=3）にエルダフィチニブを 1，3 及び 10 µmol/L で 30 分間曝露したところ，溶媒対照と比較して，エルダフィチニブは 1 µmol/L 以上で収縮力を上昇させ，3 µmol/L 以上で収縮速度を低下させた（4.2.1.3.2/RASCR6446，非 GLP）。10 µmol/L では有効不応頻度の軽微な低下が認められた。灌流液を分析したところ，実曝露量は目標濃度（10 µmol/L）に対して 65%であった。以上の所見から，エルダフィチニブがイオンチャネル遮断特性を有する可能性が示唆された。

2.6.2.4.3 *In vitro* hERG 導入細胞における I_{Kr}

【資料番号 4.2.1.3.3】

hERG 遺伝子導入 HEK293 細胞を用いたホールセル電位クランプ法により，I_{Kr} 膜カリウム電流に及ぼすエルダフィチニブの影響を評価した。エルダフィチニブを 30 nmol/L～10 µmol/L（N=5）の濃度で，生理的温度（36.0°C ± 1°C）で曝露したところ，溶媒対照と比較して，I_{Kr} を濃度依存的に減少させた（30 nmol/L，100 nmol/L，300 nmol/L，1 µmol/L，3 µmol/L 及び 10 µmol/L でそれぞれ 15%，24%，40%，67%，87%及び 97%減少させたのに対し，溶媒は 1%増加させた）（4.2.1.3.3/CoE3216 & CoE3317，非 GLP）。エルダフィチニブの hERG カリウムチャネルに対する IC_{50} 値は 0.41 µmol/L（183 ng/mL，非結合型換算），ヒル係数は 0.85 であった。曝露時の化合物濃度を分析したところ，10 µmol/L での回収率は 70%であった。陽性対照の astemizole（10 nmol/L）は hERG チャネルを 89%阻害した。

2.6.2.4.4 *In vitro* hKvLQT1/minK 導入細胞における I_{Ks}

【資料番号 4.2.1.3.4】

hKvLQT1/minK 遺伝子導入 HEK293 細胞を用いて，I_{Ks} 膜カリウム電流に及ぼすエルダフィチニブの影響を評価した。エルダフィチニブを 3～100 µmol/L（N=3 又は 4）の濃度で，生理的温度（36.0°C ± 1°C）で曝露したところ，10 µmol/L 以上で I_{Ks} を濃度依存的に減少させた（10，30 及び 100 µmol/L でそれぞれ 37.0%，47.2%及び 87.7%減少）（4.2.1.3.4/CoE2901，非 GLP）。エルダフィチニブの hKvLQT1/hminK チャネルに対する IC_{50} 値は 25.3 µmol/L（11298 ng/mL，非結合型換算），ヒル係数は 1.1 であった。陽性対照の Chromanol 293B（30 µmol/L）は hKvLQT1/minK チャネルを 67%阻害した。

2.6.2.4.5 *In vitro* ウサギ心室ウェッジ標本

【資料番号 4.2.1.3.5】

摘出ウサギ心室動脈灌流標本（ウェッジ標本）を用いてエルダフィチニブの電気生理学的影響及び催不整脈リスクの可能性を評価した。エルダフィチニブを 0.01～10 µmol/L（N=6）の濃度で曝露したところ，QRS 幅，QRS の心拍依存性及び収縮力への明らかな影響はなく，最高 10 µmol/L まで早期後脱分極（EAD），トルサード・ド・ポアント（TdP），心室頻脈，心室細動及び非興奮は認められなかった（4.2.1.3.5/CoE2912/HRS014，非 GLP）。エルダフィチニブは 0.1 µmol/L 以上で T_{peak}-T_{end} 間隔を有意かつ濃度依存的に延長した。また，1 µmol/L 以上で QT 間隔を有意に延長させ，相対貫壁性ディスパージョン（rTp-Te）及び TdP スコアを増加させた。以上の結果から，エルダフィチニブは 0.1 µmol/L（44.7 ng/mL，非結合型換算）以上で心臓のカリウムチャネルを阻害し，催不整脈作用のリスクがあることが示唆された。

2.6.2.4.6 麻酔下モルモットにおける心臓の電気生理学的パラメータ

【資料番号 4.2.1.3.6，4.2.1.3.7】

測定機器を装着した麻酔下雌モルモットを用いた 2 つの独立した安全性薬理試験でエルダフィチニブの電気生理学的影響（PQ，QRS，QT 及び QTcB 間隔）を評価した。最初の試験（高用量試験）では，投与時間を 5 分間，投与間隔を 15 分として，5，10，20 及び 40 mg/kg（累積用量 75 mg/kg）のエルダフィチニブを漸増単回 IV 投与した（雌 7 例）。対照群（雌 7 例）には同様の手順で同等量の溶媒（20% HP-β-CD）を IV 投与した（4.2.1.3.6/CoE2939，非 GLP）。2 回目の試験（低用量試験）は同様の手順で，0.32，0.64，1.25，2.5，5 及び 10 mg/kg（累積用量 19.71 mg/kg）のエルダフィチニブを漸増単回 IV 投与した（雌 7 例）（4.2.1.3.7/CoE3005，非 GLP）。5 分間の各投与時間終了時点でエルダフィチニブの血漿中濃度（C_{max}）を測定した（表 2.6.2-9）。非結合型 C_{max} は，モルモット血漿中でのエルダフィチニブの非結合型分率（10.6%）から算出した【2.6.4.4.2】。

1.25 mg/kg（非結合型 C_{max} = 81.7 ng/mL）まで，電気生理学的パラメータに意義のある変化は認められなかった。2.5 mg/kg（非結合型 C_{max} = 184 ng/mL）以上で，エルダフィチニブは用量依存的に QT 及び QTcB 間隔を延長させた。2.5 mg/kg 以上で 1 例に接合部補充調律が認められた。エルダフィチニブは，10 mg/kg まで PQ 間隔及び QRS 幅に統計学的に有意な影響を及ぼさなかったが，20 mg/kg 以上で PQ 間隔を延長し，40 mg/kg で QRS 幅を有意に延長した。20 mg/kg 以上（40 mg/kg では最大 5 例／群）で種々の不整脈（P on T 型，軸偏位，第 2 度及び第 3 度房室ブロック，脚ブロック）が認められた。溶媒の最終投与 15 分後に陽性対照として Dofetilide（0.02 mg/kg）を 1 分間かけて IV 投与したところ，両試験で QT 及び QTcB 間隔を延長させた。

表 2.6.2-9 麻酔下モルモットにおけるエルダフィチニブの曝露量パラメータ（中央値）

Study No.	CoE3005						CoE2939			
IV Dose (mg/kg)	0.32	0.64	1.25	2.5	5	10	5	10	20	40
Total C_{max} (ng/mL)	203	407	771	1740	3270	7200	2840	6220	23300	91400
Unbound C_{max} (ng/mL)	21.5	43.1	81.7	184	347	763	301	659	2470	9688

Median plasma level at the end of 5-minute infusion (C_{max}). Unbound C_{max} was calculated based on 10.6% of unbound (free) erdafitinib in guinea pig plasma. Median heart level at the end of the first study (cumulative dose: 75 mg/kg) was 353000 ng/g (heart/plasma ratio of 3.9).
n = 7 per study

以上のことから，麻酔下雌モルモットにおいて，エルダフィチニブは 1.25 mg/kg（総 C_{max} = 771 ng/mL，非結合型 C_{max} = 81.7 ng/mL）まで有害作用を示さないが，より高用量では QT/QTcB 間隔，PQ 間隔及び QRS 幅の延長並びに ECG 異常所見を誘発することが示された。

2.6.2.4.7 麻酔下イヌにおける血行動態，心臓電気生理学及び呼吸パラメータ

【資料番号 4.2.1.3.8】

神経筋ブロックした麻酔下イヌ（人工呼吸下）を用いて，血行動態，心臓電気生理学及び呼吸パラメータに及ぼすエルダフィチニブの影響を評価した。投与時間を 5 分間，投与間隔を 30 分として，0.32，0.63，1.25，2.5，5 及び 10 mg/kg（累積用量 19.7 mg/kg）のエルダフィチニブを漸増単回 IV 投与した（雌雄各 2 例）。対照群（雌雄各 2 例）には同様の手順で同等量の溶媒（10% HP-β-CD）を投与した（4.2.1.3.8/CoE3030，非 GLP）。5 分間の各投与時間終了時点でエルダフィチニブの血漿中濃度（C_{max}）を測定した（表 2.6.2-10）。非結合型 C_{max} は，イヌ血漿中でのエルダフィチニブの非結合型分率（13.7%）から算出した【2.6.4.4.2】。

エルダフィチニブは，血管抵抗，左室収縮パラメータ，心拍出量，一回拍出量，総頸動脈血流，QRS 幅，肺パラメータ，大部分の動脈血パラメータ及び深部体温に対して用量依存性を有する明確な影響を誘導しなかった。0.32 mg/kg（非結合型 C_{max} = 59.2 ng/mL）以上で，QT 間隔及び右心室心内膜での活動電位が 90%再分極するまでの活動電位持続時間（APD_{90}）の延長，0.63 mg/kg（非結合型 C_{max} = 112 ng/mL）以上で，肺動脈血圧及び左室拡張末期圧の低下が認められた。0.63 mg/kg 以上では，PQ，QTcVDW，QTcB 及び QTcF 間隔の延長も認められたが，ECG の形状変化は伴わなかった。1.25 mg/kg 以上では用量依存的な左室 dp/dt_{min} の減少，2.5 mg/kg 以上では心拍数の増加及び RR 間隔の短縮が認められた。10 mg/kg では，大動脈血圧（収縮期及び拡張期），弛緩時定数（tau）及び二重積（pressure rate product）の増加傾向が認められた。

麻酔下イヌの機能的呼吸パラメータ（1 回換気量，動的肺コンプライアンス及び気道抵抗）に明らかな影響は認められなかった。

表 2.6.2-10 麻酔下イヌでのエルダフィチニブの曝露量パラメータ（中央値）

IV Dose (mg/kg)	0.32	0.63	1.25	2.5	5	10
Total C_{max} (ng/mL)	432	820	1860	3610	7950	14000
Unbound C_{max} (ng/mL)	59.2	112	255	495	1089	1918

Median plasma level at the end of 5-minute infusion. (C_{max}). Unbound C_{max} was calculated based on 13.7% of unbound (free) erdafitinib in dog plasma. Median concentration in left ventricular tissue at the end of the study was 88000 ng/g (heart/plasma ratio of 6.3).
n = 4 per study

以上のことから，麻酔下イヌにおいて，エルダフィチニブは 0.32 mg/kg（総 C_{max} = 432 ng/mL，非結合型 C_{max} = 59.2 ng/mL）まで有害作用を示さないが，0.63 mg/kg 以上では QTc 間隔を延長することが示された。

2.6.2.4.8 覚醒イヌにおける心血管及び呼吸パラメータ

【資料番号 4.2.1.3.9】

テレメトリー非装着の覚醒ビーグル犬（雄 4 例）を用いて，心血管及び呼吸系に及ぼすエルダフィチニブの影響を評価した。1，2.5 及び 5 mg/kg（溶媒：20% HP-β-CD）のエルダフィチニブ

を漸増単回経口投与した。投与前約 30 分～投与後約 6 時間まで連続，及び投与後 24 時間時点で 30 分間連続して，心臓血行動態パラメータ（心拍数，収縮期，拡張期及び平均血圧等），ECG パラメータ（PQ，QT 及び QTcB，QTcF，QTcVDW 間隔，QRS 複合等）及び波形，並びに呼吸数を記録した。投与前 30 分並びに投与後 1，2，4，6 及び 24 時間に採取した動脈血試料を用いて酸素飽和度を測定した。投与前並びに投与後 1，2，4，6 及び 24 時間に採取した血漿試料を用いてエルダフィチニブの全身曝露量を測定した（表 2.6.2-11）（4.2.1.3.9/TOX10104，GLP）。

呼吸数及び酸素飽和度に意義のある変化は認められなかった。

1 及び 2.5 mg/kg では心血管系及び ECG パラメータに意義のある変化は認められなかった。5 mg/kg の 1 例で投与後 30 分～3 時間にわたる心拍数の減少及び QT 間隔の延長（最大で心拍数は−66.3%及び QT は+35.6%），投与後 2～6 時間にわたる QTcB，QTcF 及び QTcVDW 間隔の延長（≥10%）が認められた。当該イヌには ECG 異常［投与後約 20 分に認められた固有心室調律（3 回連続する心室期外収縮）及び投与後 2～3 時間に認められた心室補充調律（2 回連続する補充収縮）］も認められた。固有心室調律が認められたのは心拍数が低～正常のときの 1 度のみのため，良性の不整脈と考えられる。心室補充調律は徐脈（心拍数<60 回/分）と関連した二次的影響と考えられる。当該イヌの C_{max} は 228 ng/mL［非結合型 C_{max} = 31.2 ng/mL，イヌ血漿でのエルダフィチニブの非結合型分率（13.7%）から算出］であった。

表 2.6.2-11 覚醒イヌでのエルダフィチニブの曝露量パラメータ（平均値）

Oral Dose (mg/kg)	1	2.5	5
Total C_{max} (ng/mL)	13.5	90.2	265
Unbound C_{max} (ng/mL)	1.85	12.4	36.3
T_{max} (hour)	4	6	4

Unbound C_{max} was calculated based on 13.7% of unbound (free) erdafitinib in dog plasma.
n=4

2.6.2.4.9 イヌを用いた反復投与毒性試験における心拍数及び ECG

雌雄イヌを用いた 1 及び 3 カ月間反復投与毒性試験（GLP）において，心拍数及び ECG の各パラメータに意義のある影響は認められなかった。3 カ月間の投与期間終了時，0.75 mg/kg 群の雄 1 例に上室期外収縮が認められた。イヌを用いた GLP 毒性試験の概要は，【2.6.6.3.3】に示す。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

2.6.2.6 考察及び結論

2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験

組換えキナーゼ及び細胞を用いた試験において，エルダフィチニブは 4 種の FGFR キナーゼを強力に阻害した。一方で，検討した他のキナーゼの大部分を阻害せず，FGFR キナーゼに対する高い選択性が確認された。選択性は組換えタンパク質を用いた系と比べて細胞系でより顕著であった。エルダフィチニブは種々の組織に由来するがん細胞株及び腫瘍に増殖抑制作用を示すことから，FGFR 遺伝子異常を有し，かつ，発がんに関与する PI3K/PTEN 又は MAPK 経路の下流に活性化変異を認めない腫瘍であれば，膀胱がんを含む複数のがん種に有効であると考えられる。細胞を用いた試験系において，エルダフィチニブのライソゾームへの蓄積及び細胞質への持続的放出がみられ，その結果，標的に対する阻害時間の延長が認められた。当該特性は *in vivo* での抗腫瘍効果に寄与している可能性がある。

2.6.2.6.2 副次的薬理試験

エルダフィチニブと 51 種の受容体，イオンチャネル及び神経伝達物質輸送体とのオフターゲット相互作用について評価した。最大臨床推奨用量（9 mg を 1 日 1 回）での非結合型 C_{max} よりも 87 倍高い濃度［1 μmol/L（447 ng/mL）］のエルダフィチニブは，5-HT_{1B}（55%阻害）を除く全ての受容体-リガンド相互作用に対して有意な阻害作用を示さなかった。

2.6.2.6.3 安全性薬理試験

海外第 I 相試験（EDI1001 試験）での最小（4 mg 1 日 1 回，総 C_{max} = 675 ng/mL，非結合型 C_{max} = 2.21 ng/mL）及び最大臨床推奨用量（9 mg 1 日 1 回，総 C_{max} = 2018 ng/mL，非結合型 C_{max} = 5.12 ng/mL），並びに国内第 I 相試験（GAC1001 試験）での最大推奨臨床用量（推定値，9 mg 1 日 1 回，総 C_{max} = 1946 ng/mL，非結合型 C_{max} = 4.87 ng/mL）におけるエルダフィチニブ血漿中 C_{max} 平均値に基づき，安全性薬理試験での曝露量比を算出した【2.7.2.3.10】。

2.6.2.6.3.1 中枢神経系評価

ラットを用いて，Irwin 変法による評価を実施したところ，8 mg/kg 以上でわずかな神経機能異常（wire maneuver での障害及び筋緊張低下）が認められた。8 mg/kg での総 C_{max} 値は 12.1 ng/mL（非結合型濃度 0.871 ng/mL）であり，臨床投与量（4 mg 1 日 1 回～9 mg 1 日 1 回）でのヒト曝露量よりも低い。

2.6.2.6.3.2 心血管及び呼吸系評価

In vitro 試験の結果，エルダフィチニブは hERG を阻害し［IC_{50}=0.41 μmol/L（183 ng/mL，非結合型換算）］，ウサギ心室ウェッジ標本では 0.1 μmol/L（44.7 ng/mL，非結合型換算）以上で催不整脈作用のリスクが示唆された。*In vivo* 試験では麻酔下イヌ及びモルモットの両方で QTc に対する明確かつ一貫した影響（771 ng/mL を超える曝露量）が認められた。覚醒イヌに経口投与した心血管系安全性薬理試験（GLP）の無影響量（2.5 mg/kg）での総血漿中曝露量［90.2 ng/mL（非結合型濃度 12.4 ng/mL）］は，最大臨床推奨用量（9 mg 1 日 1 回投与）の非結合型 C_{max} よりも 2.4（外国人）～2.5 倍（日本人）高い。

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

2.6.2.6.4 結論

エルダフィチニブは，強力かつ選択的な汎 FGFR チロシンキナーゼ阻害剤である。組換えキナーゼ及び細胞を用いた試験における IC_{50} 値は，いずれの FGFR ファミリー（FGFR1～4）に対してもナノモル範囲（1.2～25 nmol/L）であった。エルダフィチニブは，FGFR 経路が活性化された細胞株及び膀胱がんを含む複数のがん種を用いた異種移植モデルに対して抗腫瘍効果を示した。一連の安全性薬理試験で，CNS 及び呼吸系への重要な影響は認められなかった。心血管系に対する有害作用が認められたものの，当該影響が生じる曝露量は最大臨床推奨用量におけるヒト曝露量に対して数倍高く許容可能と考えられた。以上のことから，特定の FGFR 遺伝子異常を有する進行がん（尿路上皮がんを含む）患者に対してエルダフィチニブは有用な経口抗腫瘍薬となることが期待できる。

2.6.2.7 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献

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

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

Itoh N, et al. Fibroblast growth factors: from molecular evolution to roles in development, metabolism and disease. J Biochem. 2011;149:121-30.

Packer LM, et al. PI3K inhibitors synergize with FGFR inhibitors to enhance antitumor responses in FGFR2 mutant endometrial cancers. Mol Cancer Ther. 2017;16:637-48.

Perera TPS, et al. Discovery and pharmacological characterization of JNJ-42756493 (Erdafitinib), a functionally selective small-molecule FGFR family inhibitor. Mol Cancer Ther. 2017;16:1010-20.

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

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験

一覧表

Test Article: JNJ-42756493

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	GLP	Test Facility	Study No./ Location in CTD
Primary Pharmacodynamics					
Kinase inhibition	Human (recombinant) protein	In vitro (DMSO)	N	[redacted], US	JAN001-01-p-00001/ 4.2.1.1.1
Engineered BaF3 cell proliferation inhibition	Human kinases engineered into mouse host cells	In vitro (DMSO)	N	JRD, Belgium	Nss-01/ 4.2.1.1.2
Cell proliferation inhibition	Human cancer cell lines	In vitro (DMSO)	N	JRD, Belgium	Nss-03/ 4.2.1.1.3
FGFR inhibition	Human cell lines	In vitro (DMSO)	N	JRD, Belgium	CP100023, CP100040/ 4.2.1.1.4
Downstream FGFR pathway modulation	NCI-H1581 lung cancer cells	In vitro (DMSO)	N	JRD, Belgium	Nss-06/ 4.2.1.1.5
Cell proliferation inhibition	Human cancer cell lines	In vitro (DMSO)	N	[redacted], Germany	ON-131201/ 4.2.1.1.6
Lysosomal accumulation	GAMG brain cancer cells	In vitro (DMSO)	N	JRD, Belgium	CP170007/ 4.2.1.1.7
Prolonged target inhibition	KATO III cells	In vitro (DMSO)	N	JRD, Belgium	Nss-05/ 4.2.1.1.8
Target inhibition after wash-out	KATO III gastric cancer cells	In vitro (DMSO)	N	JRD, Belgium	CP170011/ 4.2.1.1.9
RT-112 bladder cancer	Human xenograft in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	[redacted], UK	CSU-1325 (P344)/ 4.2.1.1.10
RT-112 bladder cancer	Human xenograft in nude mouse	Oral (20% HP-β-CD)	N	JRD, China	NSS-09/ 4.2.1.1.11

(Continued)

2.6.3.1 薬理試験

一覧表（続き）

Test Article: JNJ-42756493

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	GLP	Test Facility	Study No./ Location in CTD
NCI-H1581 lung cancer	Human xenograft in nude rat	Oral (10% HP-β-CD)	N	JRD, Belgium	OIV.[redacted].4065/ 4.2.1.1.12
NCI-H1581 lung cancer	Human xenograft in nude rat	Oral (10% HP-β-CD)	N	JRD, Belgium	OIV.[redacted].4068/ 4.2.1.1.13
NCI-H1581 lung cancer	Human xenograft in nude rat	Oral (10% HP-β-CD)	N	JRD, Belgium	OIV.[redacted].4083/ 4.2.1.1.14
Patient derived primary lung cancer Xenopatient	Human xenograft (low passage patient material) in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	[redacted], UK	CSU-2642/ 4.2.1.1.15
Patient derived primary lung cancer Xenopatient	Human xenograft (low passage patient material) in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	[redacted], UK	CSU-2531/ 4.2.1.1.16
Patient derived primary lung cancer Xenopatient	Human xenograft (low passage patient material) in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	[redacted], UK	CSU-2533/ 4.2.1.1.17
Patient derived primary lung cancer Xenopatient	Human xenograft (low passage patient material) in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	[redacted], UK	CSU-2535/ 4.2.1.1.18
Patient derived primary lung cancer Xenopatient	Human xenograft (low passage patient material) in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	[redacted], UK	CSU-2542/ 4.2.1.1.19
Patient derived primary lung cancer Xenopatient	Human xenograft (low passage patient material) in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	[redacted], UK	CSU-2545/ 4.2.1.1.20
Patient derived primary lung cancer Xenopatient	Human xenograft (low passage patient material) in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	[redacted], UK	CSU-2547/ 4.2.1.1.21
Patient derived primary lung cancer Xenopatient	Human xenograft (low passage patient material) in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	[redacted], UK	CSU-2549/ 4.2.1.1.22
Patient derived primary lung cancer Xenopatient	Human xenograft (low passage patient material) in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	[redacted], UK	CSU-2586/ 4.2.1.1.23
Patient derived primary lung cancer Xenopatient	Human xenograft (low passage patient material) in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	[redacted], UK	CSU-2591/ 4.2.1.1.24
Patient derived primary lung cancer Xenopatient	Human xenograft (low passage patient material) in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	[redacted], UK	CSU-2601/ 4.2.1.1.25

(Continued)

2.6.3.1 薬理試験

一覧表（続き）

Test Article: JNJ-42756493

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	GLP	Test Facility	Study No./ Location in CTD
Patient derived primary lung cancer Xenopatient	Human xenograft (low passage patient material) in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	[redacted], UK	CSU-2603/ 4.2.1.1.26
Patient derived primary lung cancer Xenopatient	Human xenograft (low passage patient material) in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	[redacted], UK	CSU-2604/ 4.2.1.1.27
Patient derived primary lung, breast, and gastric tumors	Human xenograft (low passage patient material) in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	[redacted], US	1016-001/ 4.2.1.1.28
Patient derived primary lung cancer Xenopatient	Human xenograft (low passage patient material) in nude mouse	Oral (20% HP-β-CD)	N	[redacted], China	JANS-FTE-T100-LU1542/ 4.2.1.1.29
Patient derived primary lung cancer Xenopatient	Human xenograft (low passage patient material) in nude mouse	Oral (20% HP-β-CD)	N	[redacted], China	JANS-FTE-T100-LU0299/ 4.2.1.1.30
Patient derived primary lung cancer Xenopatient	Human xenograft (low passage patient material) in nude mouse	Oral (20% HP-β-CD)	N	[redacted], China	JANS-FTE-T100-LU0858/ 4.2.1.1.31
Patient derived primary lung cancer Xenopatient	Human xenograft (low passage patient material) in nude mouse	Oral (20% HP-β-CD)	N	[redacted], China	JANS-FTE-T100-LU1155/ 4.2.1.1.32
Patient derived primary lung cancer Xenopatient	Human xenograft (low passage patient material) in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	[redacted], China	JANS-FTE-T100-LU0387/ 4.2.1.1.33
Patient derived primary lung cancer Xenopatient	Human xenograft (patient material) in nude mouse	Oral (20% HP-β-CD)	N	JRD, China	NSS-11/ 4.2.1.1.34
SNU-16 gastric cancer	Human xenograft in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	JRD, Belgium	OIV.[redacted].3824/ 4.2.1.1.35
SNU-16 gastric cancer	Human xenograft in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	JRD, Belgium	OIV.[redacted].3833/ 4.2.1.1.36
SNU-16 gastric cancer	Human xenograft in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	JRD, Belgium	OIV.[redacted].3778/ 4.2.1.1.37
SNU-16 gastric cancer	Human xenograft in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	JRD, Belgium	OIV.[redacted].3878/ 4.2.1.1.38

(Continued)

2.6.3.1 薬理試験

一覧表（続き）

Test Article: JNJ-42756493

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	GLP	Test Facility	Study No./ Location in CTD
SNU-16 gastric cancer	Human xenograft in nude rat	Oral (10% HP-β-CD)	N	JRD, Belgium	OIV.[redacted].3879/ 4.2.1.1.39
SNU-16 gastric cancer	Human xenograft in nude rat	Oral (10% HP-β-CD)	N	JRD, Belgium	OIV.[redacted].3890/ 4.2.1.1.40
SNU-16 gastric cancer	Human xenograft in nude rat	Oral (10% HP-β-CD)	N	JRD, Belgium	OIV.[redacted].3907B/ 4.2.1.1.41
SNU-16 gastric cancer	Human xenograft in nude rat	Oral (10% HP-β-CD)	N	JRD, Belgium	OIV.[redacted].3920A/ 4.2.1.1.42
Patient derived primary gastric cancer Xenopatient	Human xenograft (low passage patient material) in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	[redacted], China	JNJ-HP-P100-ga0114/ 4.2.1.1.43
Patient derived primary gastric cancer Xenopatient	Human xenograft (low passage patient material) in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	[redacted], China	JNJ-HP-P100-ga0033/ 4.2.1.1.44
Patient derived primary gastric cancer Xenopatient	Human xenograft (low passage patient material) in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	[redacted], China	JNJ-HP-P100-ga0087/ 4.2.1.1.45
Patient derived primary gastric cancer Xenopatient	Human xenograft (low passage patient material) in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	[redacted], US	1016-004/ 4.2.1.1.46
SNU-16 gastric cancer	Human xenograft in nude mouse	Oral (20% HP-β-CD)	N	JRD, Belgium	OIV.[redacted].4485, OIV.[redacted].4486/ 4.2.1.1.47
Patient derived primary liver cancer Xenopatient	Human xenograft (patient material) in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	[redacted], China	JNJ-HP-P100-li0348/ 4.2.1.1.48
Patient derived primary liver cancer Xenopatient	Human xenograft (patient material) in nude mouse	Oral (10% HP-β-CD)	N	[redacted], China	JNJ-HP-P100-li0574/ 4.2.1.1.49
Patient derived primary liver cancer Xenopatient	Human xenograft (patient material) in nude mouse	Oral (20% HP-β-CD)	N	JRD, China	NSS-10/ 4.2.1.1.50

(Continued)

2.6.3.1 薬理試験

一覧表（続き）

Test Article: JNJ-42756493

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	GLP	Test Facility	Study No./ Location in CTD
Secondary Pharmacodynamics					
Receptor Binding Assays (at 1 μM)	51 human receptors, ion channels, and neurotransmitter transporters	In vitro (DMSO)	N	[redacted], France	865553/ 4.2.1.2.1
Receptor Binding Assays (at 10 μM)	51 human receptors, ion channels, and neurotransmitter transporters	In vitro (DMSO)	N	[redacted], France	865586/ 4.2.1.2.2
Safety Pharmacology					
Central Nervous System (Modified Irwin Test)	Rat, Sprague-Dawley	Oral gavage, single dose (20% w/v HP-β-CD)	Y	JRD, Belgium	TOX10080/ 4.2.3.2.4
Cardiovascular System (Isolated Guinea-Pig Right Atrium)	Guinea-Pig, Dunkin-Hartley Right Atrium	In vitro (0.1% DMSO)	N	JRD, Belgium	RASCR6446/ 4.2.1.3.2
Cardiovascular System (hERG-mediated K^+ Current)	hERG-transfected HEK293 cells	In vitro (0.3% DMSO)	N	JRD, Belgium	CoE3216 &CoE3317/ 4.2.1.3.3
Cardiovascular System (hKvLQT1/hminK-mediated K^+ Current)	hKvLQT1/hminK-transfected HEK293 cells	In vitro (0.3% DMSO)	N	[redacted], US	CoE2901/ 4.2.1.3.4
Cardiovascular System (Rabbit Ventricular Wedge)	Rabbit, Ventricular wedge	In vitro (0.1% DMSO)	N	[redacted], US	CoE2912/HRS014/ 4.2.1.3.5

(Continued)

2.6.3.1 薬理試験

一覧表（続き）

Test Article: JNJ-42756493

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	GLP	Test Facility	Study No./ Location in CTD
Cardiovascular System (Anesthetized Guinea-Pig; First study at high doses)	Guinea-Pig, Dunkin-Hartley	IV infusion over 5 min at 15-min intervals (20% HP-β-CD)	N	JRD, Belgium	CoE2939/ 4.2.1.3.6
Cardiovascular System (Anesthetized Guinea-Pig; Second study at lower doses)	Guinea-Pig, Dunkin-Hartley	IV infusion over 5 min at 15-min intervals (20% HP-β-CD)	N	JRD, Belgium	CoE3005/ 4.2.1.3.7
Cardiovascular/Respiratory System (Anesthetized Beagle Dog)	Dog, Beagle	IV infusion over 5 min at 30-min intervals (10% HP-β-CD)	N	JRD, Belgium	CoE3030/ 4.2.1.3.8
Cardiovascular/Respiratory System (Conscious Instrumented Beagle Dog)	Dog, Beagle	Oral gavage, once weekly, escalating (20% w/v HP-β-CD)	Y	JRD, Belgium	TOX10104/ 4.2.1.3.9

DMSO = dimethylsulfoxide; FGFR = fibroblast growth factor receptor; GLP = Good Laboratory Practice; HP-β-CD = hydroxypropyl-β-cyclodextrin; hERG = human ether-à-go-go-related gene; hKvLQT1 = human voltage-gated potassium channel KQT-like subfamily member 1 (also referred to as KCNQ1); IV = intravenous; JRD = Janssen Research & Development; minK = minimal potassium channel (also referred to as KCNE1)

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験の詳細は概要文中に記載した

2.6.3.3 副次的薬理試験

Test Article: JNJ-42756493

Organ Systems Evaluated	Test System	Route	Concentration	Noteworthy Findings	GLP	Study No./ Location in CTD
Receptor Binding Assays	51 human receptors, ion channels, and neurotransmitter transporters	In vitro	1 μM	Inhibition of - serotonin receptor 5-HT_{1B} antagonist binding by 55%	N	865553/ 4.2.1.2.1
Receptor Binding Assays	51 human receptors, ion channels, and neurotransmitter transporters	In vitro	10 μM	Inhibition of - adenosine A_1 antagonist binding by 61% - adrenergic $alpha_1$ antagonist binding by 65% - muscarinic M_1 antagonist binding by 65% - muscarinic M_2 antagonist binding by 86% - serotonin receptor 5-HT_{1A} agonist binding by 50% - serotonin receptor 5-HT_{1B} antagonist binding by 83% - serotonin receptor 5-HT_{2B} agonist binding by 78% - somatostatin agonist binding by 57% - Ca^{2+} channel antagonist binding by 56% - Na^{+} channel antagonist binding by 74%	N	865586/ 4.2.1.2.2

5-HT = 5-hydroxytryptamine

2.6.3.4 安全性薬理試験

Test Article: JNJ-42756493

Organ Systems Evaluated	Species/Strain Sex/No. Per Group	Route (Vehicle)	Doses	Noteworthy Findings	GLP	Study No./ Location in CTD
CNS (Modified Irwin Test, Rat)	Rat/Sprague-Dawley N = 5 M	Oral single dosing (20% HP-β-CD)	0, 4, 8, 16, and 32 mg/kg (Batch No. [redacted])	Impaired wire maneuver was recorded in all dose groups. Flaccid body tone was noted in 3 rats dosed at 16 mg/kg and in 2 rats dosed at 32 mg/kg.	Y	TOX10080/ 4.2.3.2.4
Cardiovascular (Isolated Guinea-Pig Right Atrium)	Guinea-Pig/ Dunkin-Hartley Right Atrium N = 3 F	In Vitro (0.1% DMSO)	1, 3 and 10 μM	No effect on rate of contraction at 1 μM. At ≥ 3 μM: Slight to moderate ↓ rate of contraction (to 79% of baseline at 10 μM *vs.* 94-110%* with vehicle). At ≥ 1 μM: Dose-dependent ↑ force of contraction (to 108% of baseline at 10 μM *vs.* 61-90%* with vehicle). Slight ↓ ERF at 10 μM (10 Hz *vs.* 11-15 Hz* with vehicle). Analysis of the locally applied drug concentration: 65% recovery.	N	RASCR6446/ 4.2.1.3.2
Cardiovascular (hERG-mediated K^+ Current)	hERG-transfected HEK293 cells N = 5 for compound and vehicle; N = 5 for astemizole	In Vitro (0.3% DMSO)	0.03, 0.1, 0.3, 1, 3 and 10 μM Astemizole: 10 nM	Slight to strong ↓ of I_{Kr} at ≥ 0.03 μM (to 97% decrease at 10 μM *vs*. 1% increase with vehicle) with an IC_{50} of 408 nM and a Hill coefficient of 0.85. Analysis of the locally applied drug concentrations: 70% recovery. Astemizole 89% ↓ I_{Kr} at 10 nM.	N	CoE3216 & CoE3317/ 4.2.1.3.3
Cardiovascular (hKvLQT1/hminK-mediated K^+ current)	hKvLQT1/ hminK-transfected HEK293 cells N = 3 to 4 for compound and vehicle; N = 2 for chromanol 293B	In Vitro (0.3% DMSO)	3, 10, 30 and 100 μM Chromanol 293B: 30 μM	Notable ↓ of I_{Ks} at ≥ 10 μM (to 87.7% decrease at 100 μM) with an IC_{50} of 25.3 μM and a Hill coefficient of 1.1. Chromanol 293B ↓ I_{Ks} by 67.3% at a 30 μM.	N	CoE2901/ 4.2.1.3.4

(Continued)

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

Test Article: JNJ-42756493

Organ Systems Evaluated	Species/Strain Sex/No. Per Group	Route (Vehicle)	Doses	Noteworthy Findings	GLP	Study No./ Location in CTD
Cardiovascular (Rabbit Ventricular Wedge)	Rabbit/ Ventricular wedge N = 6 F for compound and vehicle	In Vitro (0.1% DMSO)	0.01, 0.1, 1 and 10 μM	No notable effect on QRS duration and QRS rate-dependency and no induction of EADs, TdPs, VT, VF or in-excitability. At ≥ 0.1 μM: ↑ Tp-Te (max +46% at 10 μM, *vs.* 0% with vehicle; $p < 0.05$). At ≥ 1 μM: ↑ QT interval, rTp-Te and TdP score (max +29%, +15% and +3.5, respectively, at 10 μM, *vs.* +4%, -4% and 0.0 with vehicle; $p < 0.05$). Contractile force increased at 1 μM.	N	CoE2912/ HRS014/ 4.2.1.3.5
Cardiovascular (Anesthetized Guinea-Pig)	Guinea-Pig/ Dunkin-Hartley N = 7 F for compound and vehicle	IV infusion over 5 min at 15-min intervals (20% HP-β-CD)	5, 10, 20 and 40 mg/kg	At 5 and 10 mg/kg: ↑ mean arterial blood pressure; at 20 and 40 mg/kg: ↓ mean arterial blood pressure. At ≥ 5 mg/kg: ↑ QT and QTcB intervals. At ≥ 10 mg/kg: ↓ heart rate. At ≥ 20 mg/kg: ↑ PQ interval. At 40 mg/kg: ↑ QRS duration. Profound ECG morphology changes were observed starting from the 20 mg/kg dose. Median plasma levels at the end of infusion of 5, 10, 20 and 40 mg/kg were 2,840, 6,220, 23,300 and 91,400 ng/mL, respectively. The median heart tissue level was 353,000 ng/g. Dofetilide reduced heart rate and prolonged the QT and QTcB intervals.	N	CoE2939/ 4.2.1.3.6
Cardiovascular (Anesthetized Guinea-Pig)	Guinea-pig/ Dunkin-Hartley N = 7 F for compound and vehicle	IV infusion over 5 min at 15-min intervals (20% HP-β-CD)	0.32, 0.63, 1.25, 2.5, 5 and 10 mg/kg	No relevant effect on duration of PQ and QRS intervals. At ≥ 0.32 mg/kg: transient ↑ mean arterial blood pressure, but not dose-related. At ≥ 2.5 mg/kg: dose-dependent ↑ QT and QTcB intervals and junctional escape rhythm in 1/7. Median plasma levels at the end of infusion of 0.32, 0.64, 1.25, 2.5, 5 and 10 mg/kg were 203, 407, 771, 1,740, 3,270 and 7,200 ng/mL, respectively. Dofetilide reduced heart rate and prolonged the QT and QTcB intervals.	N	CoE3005/ 4.2.1.3.7

(Continued)

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

Test Article: JNJ-42756493

Organ Systems Evaluated	Species/Strain Sex/No. Per Group	Route (Vehicle)	Doses	Noteworthy Findings	GLP	Study No./ Location in CTD
Cardiovascular/ Respiratory (Anesthetized Beagle Dog)	Dog/Beagle N = 4 M/F/for compound and vehicle	IV infusion over 5 min at 30-min intervals (10% HP-β-CD)	0.32, 0.63, 1.25, 2.5, 5 and 10 mg/kg	No notable effect on vascular resistance, left ventricular contraction parameters, cardiac output, stroke volume, common carotid blood flow, QRS duration, lung function parameters, most arterial blood parameters and body temperature. At ≥ 0.32 mg/kg: ↑ QT interval and APD_{90}. At ≥ 0.63 mg/kg: ↓ pulmonary artery blood pressure and LVEDP; ↑ PQ and QTc intervals. At ≥ 1.25 mg/kg: ↓ $LVdp/dt_{min}$. At ≥ 2.5 mg/kg: ↑ heart rate and ↓ RR interval. At 10 mg/kg: tendency to ↑ aortic blood pressure, tau and pressure rate product. Median plasma levels at the end of infusion of 0.32, 0.63, 1.25, 2.5, 5 and 10 mg/kg were 432, 820, 1,860, 3,610, 7,950 and 14,000 ng/mL, respectively. The median level in heart tissue was 88,000 ng/g.	N	CoE3030/ 4.2.1.3.8
Cardiovascular/ Respiratory (Conscious Instrumented Beagle Dog)	Dog/Beagle N = 4 M	Oral gavage, once weekly, escalating (20% HP-β-CD)	0, 1, 2.5 and 5 mg/kg (Batch No. [redacted])	No toxicologically relevant changes in respiratory rate and oxygen saturation rate at any dose. At 1 and 2.5 mg/kg: no relevant changes in the various cardiovascular and ECG parameters. At 5 mg/kg: ↓ heart rate, ↑ QT and QTc intervals (QTcB: +14.2%, QTcF: +13.0% and QTcVDW: +10.2% at 4 hours postdose), and idioventricular rhythm and ventricular escape rhythms in 1/4 dogs. Mean C_{max} values after 1, 2.5 and 5 mg/kg were 13.5, 90.2 and 265 ng/mL, respectively.	Y	TOX10104/ 4.2.1.3.9

*95% Fligner-Wolfe prediction intervals

APD_{90} = action potential duration at 90% of repolarization; C_{max} = maximum plasma concentration; DMSO = dimethylsulfoxide; EAD = early afterdepolarization; ECG = electrocardiogram; ERF = effective refractory frequency; hERG = human ether-a-go-go-related gene; HEK = human embryonic kidney; HP-β-CD = hydroxypropyl-β-cyclodextrin; IC_{50} = half-maximal inhibiting concentration; I_{Kr} = rapidly activating delayed-rectifier K^+ current; I_{Ks} = slowly activating delayed-rectifier K^+ current; KvLQT1 = voltage-gated potassium channel KQT-like subfamily member 1, also referred to as KCNQ1; $LVdp/dt_{min}$ = left ventricular relaxation parameter; LVEDP = left ventricular end-diastolic pressure; minK = minimal potassium channel, also referred to as KCNE1; QT interval= time between the beginning of the QRS complex and the end of the T wave; QTc=corrected QC interval; QTcB = Bazett-corrected QT interval; QTcF = Fridericia-corrected QT interval; QTcVDW = Van de Water-corrected QT interval; rTp-Te = relative transmural dispersion; Tp-Te = Tpeak to Tend interval; TdP = torsades de pointes; VF = ventricular fibrillation; VT = ventricular tachycardia

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし