目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 17
2.7.1.4 付録 23

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
AGP	α1-酸性糖タンパク質
API	原薬
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{∞}	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCS	Biopharmaceutics classification system
Caco-2	Human colon adenocarcinoma-2
CI	信頼区間
C_{max}	最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation
DDI	薬物相互作用
FGFR	線維芽細胞増殖因子受容体
GMR	幾何平均比
HPLC	High-performance liquid chromatography
HPMC	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IV	静脈内投与
LC-MS/MS	Liquid chromatography-mass spectrometry
MDCK II	Madin Darby Canine Kidney II
MRM	Multiple reaction monitoring
PBPK	生理学的薬物速度論
PPB	血漿タンパク結合
PSD	粒度分布
SD	Standard deviation
$t_{1/2}$	半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
w/w	Weight for weight

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本項には，エルダフィチニブ（JNJ-42756493，以下，本薬）の臨床試験で使用した製剤及び生物薬剤学試験，並びに生体試料中分析法に関する情報を記載する。

2.7.1.1 背景及び概観

本薬の推奨用法･用量は，1 日 1 回 8 mg で経口投与を開始し，投与開始後 14 日目の血清リン濃度及び本薬の関連する有害事象に基づいて個別に 1 日 1 回 9 mg まで増量できるものとし，その後は血清リン濃度の上昇や有害事象の発現に応じて適宜 6，5 又は 4 mg への段階的な減量を行うとした。本薬は食事の有無にかかわらず服用できる。最終製剤である本薬の市販予定製剤は，3 mg（G023），4 mg（G024）及び 5 mg（G025）のフィルムコーティング錠であり，以下，最終フィルムコーティング錠と記載する。

初期の試験で使用した経口用の本薬製剤は，液剤，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，改良された最終フィルムコーティング錠が開発された。

本薬の生物薬剤学的特性及び最終製剤の開発を裏付けるため first-in-human 試験である 42756493EDI1001（EDI1001）試験の製剤ブリッジングコホートに加えて，4 つの生物薬剤学試験［42756493EDI1002（EDI1002）試験，42756493EDI1003（EDI1003）試験，42756493EDI1004（EDI1004）試験，42756493EDI1006（EDI1006）試験］を実施し，開発段階の各製剤間の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

最終フィルムコーティング錠は市販予定製剤であり，第 2 相試験 42756493BLC2001（BLC2001）試験のレジメン 3 及び主要な試験である第 3 相試験 42756493BLC3001（BLC3001）試験で使用した。

製剤開発の概観を 2.7.1.1.1 項に，実施した生物薬剤学試験の概観を 2.7.1.1.2 項に述べる。また，本申請資料に含めた臨床試験で使用した製剤及び製剤バッチの一覧を付録 2.7.1.4.1 に示す。

2.7.1.1.1 製剤開発

2.7.1.1.1.1 BCS 分類

本薬は BCS クラス I（高溶解性かつ高膜透過性）に分類される。

- ICH-M9 ガイドライン（令和 2 年 12 月 25 日付け薬生薬審発 1225 第 13 号）に従い，pH 1.0，pH 4.0 及び pH 7.4 で本薬の溶解性を評価した結果，0.19～10 mg/mL であった。本薬の推奨予定最大用量（9 mg）が水 250 mL に溶解したと仮定し，その値を溶解度で除して算出される Dose number（=［臨床最高投与量/消化管内の水分量（250 mL）］/溶解度）は 0.19 となり，これが 1 以下となることから，本薬は高溶解性と考えられた。
- Caco-2 細胞単層膜を用いた in vitro 試験において，本薬の頂端膜側から基底膜側への透過速度は 7.0×10^{-6} cm/s であり，中程度から高い膜透過性を示した。また， MDCK II 細胞における透過速度は 14.9×10^{-6} cm/s となり，高い膜透過性を示した。
- 本薬は 37℃ の人工胃液中で 1 時間，人工腸液中で 3 時間安定である。また，本薬はヒト腸ミクロソーム中で安定である。

・ ヒトに本薬を経口投与した時，本薬はほぼ完全に吸収されると考えられた（2.7.1.3.2）。

以上の結果から，本薬は BCS クラス I 化合物であり，高い溶解性，中程度から高い膜透過性及び消化管内安定性を有すると考えられた。また，臨床試験の結果から，本薬は経口投与によりほぼ完全に吸収され，食事の有無，剤形（液剤 対 錠剤）や原薬の粒度分布の違いにかかわらず同程度のバイオアベイラビリティを示したが，これは BCS クラス I の特性と一致していた。

2.7.1.1.1.2　製剤開発の概要

最初の臨床試験製剤は，0.025 mg/mL（G001）及び 0.5 mg/mL（G002 及び G004）の液剤であった。この液剤は，EDI1001，EDI1002 及び 42756493EDI1005（EDI1005）試験で使用された。

その後の製剤開発では，本薬と添加剤の混合物を HPMC カプセルに充填し，1 mg（G013）及び 5 mg（G014）の経口固形製剤を開発した。このカプセル剤は，EDI1001 及び 42756493GAC1001（GAC1001）試験で使用された。EDI1001 試験では，固形癌患者を対象に液剤とカプセル剤を経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する製剤ブリッジングコホートが設定され，両製剤が投与された。

経口投与用のフィルムコーティング錠である本剤の目標製品品質プロファイルに基づき，原薬に添加剤を混合した後に打錠する直接打錠プラットフォームを検討し，開発中に良好な製造性が得られたことから，製剤処方に直接打錠プラットフォームを選択した。直接打錠を用いて賦形剤としてマンニトール及び結晶セルロース，崩壊剤としてクロスカルメロースナトリウム，安定剤としてメグルミン，並びに滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを含有する 2 mg（G016），3 mg（G017），4 mg（G019）及び 5 mg（G018）フィルムコーティング錠を開発した。この Opadry® II（85F）を含有する初期フィルムコーティング錠を EDI1002，EDI1003，GAC1001，42756493HCC1001（HCC1001）試験及び BLC2001 試験で使用した。また，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を液剤及びカプセル剤と比較するために，2 つの相対的バイオアベイラビリティ試験 EDI1002 及び EDI1003 試験を実施した。

第 3 相試験及び市販に向けた拡張性及び頑健性のある製剤として，それまでの錠剤と比較して以下の 2 工程を変更し，経口投与用に新たに最適化されたフィルムコーティング錠を開発した。（1）圧縮製造工程中の側壁摩擦を低減するためにステアリン酸マグネシウム濃度を 1.0%から 1.5%［weight for weight（w/w）］に増加，（2）保存中の外観の頑健性を改善するために別のコーティング粉末 Opadry amb II を使用。BLC2001 試験で得られた中間臨床結果により決定された薬力学的指標に基づく用量漸増は，3，4 及び 5 mg 錠で対応できるため，2 mg 錠は不要となった。このため，3 mg（G023），4 mg（G024）及び 5 mg（G025）のフィルムコーティング錠を更に最適化した。錠剤の含量を区別するためにフィルムコーティングに異なる刻印及び異なる色を使用した。この最終フィルムコーティング錠は BLC3001 試験並びに EDI1004 試験，EDI1006 試験，42756493EDI1007（EDI1007）試験，BLC2001 試験［薬物相互作用（DDI）サブスタディを含む］，42756493EDI1008（EDI1008）試験，42756493NAP1001（NAP1001）試験，42756493BLC2002（BLC2002）試験，42756493LUC2001（LUC2001）試験， HCC1001 試験及び 42756493CAN2002（CAN2002）試験で使用した。この最終フィルムコーティング錠を初期フィルムコーティング錠と比較した相対的バイオアベイラビリティ及び原薬粒子径が最終フィルムコーティング錠のバイオアベイラビリティに及ぼす影響を相対的バイオアベイラビリティ試験

EDI1004 で検討した。最終フィルムコーティング錠を用いた食事の影響は，EDI1006 試験で検討した。

開発中及び実生産スケールへの移管時には，両面に力価（3，4，5 mg）の刻印がある錠剤を使用した。臨床試験用バッチ及び承認申請用バッチの製造には，同じ刻印を使用した。実生産スケールへの移行時に錠剤の下面の刻印を変更した。中間工程の保持時間設定に用いた実生産スケールでの特性解析試験では，錠剤の上面に力価，下面に「EF」の刻印がある。この刻印は市販用錠剤にも使用する予定である。

2.7.1.1.2 生物薬剤学試験

本申請資料に含めた生物学的試験及び解析の一覧を表 2.7.1-1 に示す。

主要な生物薬剤学試験では，外国人健康成人被験者を対象とし，単回投与後の薬物動態を評価した。

表 2.7.1-1 臨床生物薬剤学試験の一覧

試験番号 （モジュール 2.7.1 の項）	被験者数	試験の説明	用量	資料番号
42756493EDI1002 （2.7.1.2.1.2 及び 2.7.1.2.2.1） （相対的及び絶対バイオアベイラビリティ）	8	外国人健康被験者を対象としたランダム化，非盲検，2 期クロスオーバー，単回投与試験	本薬単回投与: A（試験製剤）:10 mg; 錠剤（API PSD 17 micron）[a] B（標準製剤）:10 mg;液剤+2 時間後に 100 µg（0.1 mg/mL）IV 注射液	参考資料 5.3.1.1.1
42756493EDI1003 （2.7.1.2.1.3 及び 2.7.1.2.2.2） （相対的及び絶対バイオアベイラビリティ）	12	外国人健康被験者を対象としたランダム化，非盲検，2 期クロスオーバー，単回投与試験	本薬単回経口投与: 第 1 期 Day 1:^{13}C 標識-エルダフィチニブ 100 µg を単回 IV A（試験製剤）:10 mg; 錠剤（API PSD 17 micron）[a] B（標準製剤）:10 mg; カプセル剤（API PSD 17 micron）[a]	参考資料 5.3.1.2.1
42756493EDI1004 （2.7.1.2.1.4） （相対的バイオアベイラビリティ）	12	外国人健康被験者を対象としたランダム化，非盲検，3 期クロスオーバー試験	本薬単回経口投与: A（標準製剤）:10 mg;錠剤（G018; API PSD 17 micron）[a] B（試験製剤）:10 mg; 錠剤（G025; API PSD 78 micron）[a] C（試験製剤）:10 mg; 錠剤（G025; API PSD 119 micron）[a]	参考資料 5.3.1.2.2
42756493EDI1006 （2.7.1.2.3.1） （食事の影響）	16	外国人健康被験者を対象としたランダム化，非盲検，2 期クロスオーバー試験	本薬単回経口投与: 絶食 A（標準製剤）:9 mg; 錠剤（API PSD 41 micron）[a] 食後 B（試験製剤）:9 mg; 錠剤（API PSD 41 micron）[a]	参考資料 5.3.1.1.2

a API PSD（原薬粒度分布）は粒子径分布の中位径と定義
IV：静脈内投与

2.7.1.1.3 分析法

血漿中本薬濃度測定法については「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」（平成 25 年 7 月 11 日付け薬食審査発 0711 第 1 号）に準じてバリデーションを実施した。各分析法の概要及びバリデーションパラメータは付録 2.7.1.4.2 に示す。

尿中本薬及びその代謝物 M6 濃度測定法及び EDI1002 試験及び EDI1003 試験で用いた本薬の安定同位体（^{13}C 標識-エルダフィチニブ）の定量法については下記に示した。これらの定量法についてバリデーション報告書は作成していないが，定量性がバリデートされている分析法を用いた

（2.7.1.1.3.2）。血漿中本薬濃度の測定に用いた一部のサンプルについては，タンパク非結合型分率も測定した。本薬のタンパク非結合型分率及び血漿タンパク濃度の測定法については個々の治験総括報告書に記載した。

2.7.1.1.3.1 ヒト血漿中本薬の測定

ヒト血漿中本薬濃度は LC-MS/MS 法を用いて Janssen Research and Development（ベーアセ，ベルギー）並びに測定委託施設である [redacted] 及び [redacted] で測定した。

LC-MS/MS 法は，20[redacted] 年に Janssen Research and Development でバリデートされた（BA10240 試験）。本法は，安定同位体で標識した内標準物質（$^{13}CD_3$ 標識-エルダフィチニブ）を添加後，アセトニトリルを用いてタンパク質を沈殿させる方法であった。得られた上清を水で希釈し，グラジエント法を用いて逆相 HPLC カラムで分離し，正イオンモードの TurboIonSpray^{TM} イオン化による MRM モードのタンデム質量分析によって検出した。

検量線範囲をわずかに変更した同様の方法を，20[redacted] 年に [redacted] でバリデートした（BA10843 試験）。同一ロットの QC サンプル及び EDI1001 試験の一部の臨床試験サンプルを用いて，両測定法（BA10240 試験法及び BA10843 試験法）のクロスバリデーションを実施した。その後，20[redacted] 年に処理能力を高めるためにこの測定法は [redacted] にて装置，クロマトグラフィー，抽出物の最終組成を変更して，部分的に再バリデーションした（PRALABIN-19871X-B 試験）。同一ロットの QC サンプル及び BLC3001 試験の一部の臨床試験サンプルを用いて，両測定法（BA10843 試験法及び PRALABIN-19871X-B 試験法）のクロスバリデーションを実施した。

中国人被験者から得られたヒト血漿試料の分析については，[redacted]（BA13625 試験）で同様の方法をバリデートし，同一ロットの QC サンプル及び BLC3001 試験の一部の臨床試験サンプルを用いて，両測定法（PRALABIN-19871X-B 試験法及び BA13625 試験法）のクロスバリデーションを実施した。

バリデートされた生物学的分析法及び各臨床試験で使用した特定の分析法の要約を付録 2.7.1.4.2 に示す。

2.7.1.1.3.2 ヒト尿中本薬及び代謝物 M6 の測定

ヒト尿中の本薬及びその代謝物 M6 の定量には，Janssen Research and Development において開発した適切な LC-MS/MS 法を用いた。採尿容器及び保存容器への本薬の吸着を防ぐため，採尿前に Tween® 80 を採尿容器に添加した。

本法はバリデートされた血漿試料測定法に基づいており，安定同位体で標識した内標準物質（$^{13}CD_3$ 標識-エルダフィチニブ）を添加した後，アセトニトリルによるタンパク質沈殿と，それに続くグラジエント法を用いた逆相 HPLC と正イオンモードの TurboIonSpray イオン化による MRM モードのタンデム質量分析によって検出した。

2.7.1.1.3.3 安定同位体標識本薬の測定

EDI1002 試験及び EDI1003 試験では，本薬（非標識）の経口投与に加え，安定同位体で標識した本薬［JNJ-61818549 100 μg（^{13}C 標識-エルダフィチニブ）］をマイクロドーズとして静脈内投

与した。これらの臨床試験から得られたヒト血漿試料中の安定同位体標識本薬を定量するため，Janssen Research and Development で定量性が確認されている LC-MS/MS 法により分析した。

安定同位体で標識した内標準物質（$^{13}CD_3$ 標識-エルダフィチニブ）を添加した後，アセトニトリルによるタンパク質沈殿と，それに続くグラジエント法を用いた逆相 HPLC と正イオンモードの TurboIonSpray イオン化による MRM モードのタンデム質量分析によって検出した。

2.7.1.1.3.4 ヒト血漿における血漿タンパク結合率の測定

PPB 測定用のサンプルを用いて，平衡透析法により本薬のタンパク非結合型分率を測定した。臨床試験の本薬投与前（ベースライン，投与前）の PPB 測定用サンプルには平衡透析の前に本薬原液を添加し，本薬投与後の PPB 測定用サンプルはそのまま平衡透析を行った。緩衝液中及び血漿中本薬濃度は，LC-MS/MS 法を用いて測定した。全ての分析バッチは，ICH-M10 ガイドラインの検量線及び生物学的分析品質管理の判定基準を満たした。同一の PPB 測定用サンプルを用い， AGP，アルブミン及び総血漿タンパク量を臨床化学分析器により測定した。

本薬の非結合型分率は AGP 濃度と強く関連しており，この非線形関係をモデル化し，母集団薬物動態モデル【2.7.2.2.5】の中で適切に記述できた。したがって，後期に実施した BLC2002, BLC3001，CAN2002 及び NAP1001 試験では，平衡透析による非結合型分率の測定は実施せず，AGP，アルブミン及び総血漿タンパク濃度のみを測定した。BLC3001 試験では，中国人及び日本人被験者のみ，平衡透析により非結合型分率を測定した。CAN2002 試験では，小児被験者並びに中国人/非小児被験者 15 例及び非中国人/非小児被験者 34 例のサブセットを対象に，平衡透析により非結合型分率を測定した。AGP，アルブミン及び総血漿タンパク濃度のみ測定した試験については，母集団薬物動態モデルを用いて非結合型分率を予測した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本項では生物薬剤学試験で得られた本薬の薬物動態データを中心に記載する。本薬の薬物動態パラメータの一覧は，付録 2.7.1.4.3 に示す。また，各試験の有効性及び安全性の結果の概要については【2.7.6】を参照のこと。

2.7.1.2.1 相対的バイオベイラビリティ

2.7.1.2.1.1 42756493 EDI1001（EDI1001）試験（5.3.3.2.1-1）

表題

難治性又は進行性の固形腫瘍又はリンパ腫患者を対象とした，汎線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）チロシンキナーゼ阻害薬であるエルダフィチニブの安全性，薬物動態及び薬力学を評価する第 1 相試験

試験デザイン

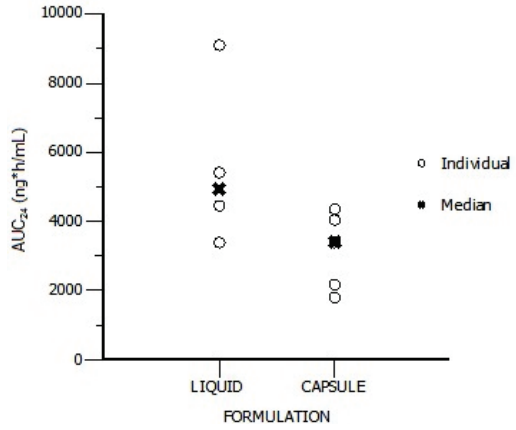
本試験の試験デザインは【2.7.2.2.1.2(1)】に記載し，ここでは固形癌患者が本薬の液剤又はカプセル剤のいずれかの投与を受けた 6 mg コホート（ブリッジングコホート）の結果を中心に示す。

結果

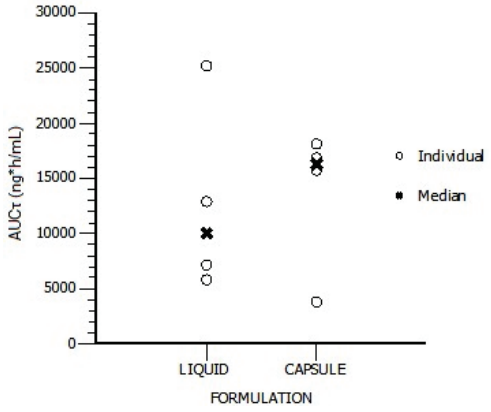
6 mg コホートでは，最初の 5 例は液剤，次の 4 例はカプセル剤を経口投与した。各投与日の本薬の AUC について，液剤及びカプセル剤の 2 製剤間で一貫した差は認められなかった（図 2.7.1-

1）。より包括的に 2 製剤間の比較を行うため，本試験のパート 1（用量漸増期：0.5，2 及び 4 mg は液剤を投与，6 mg はブリッジングコホート，9，10 及び 12 mg はカプセル剤を投与）の 0.5～12 mg の用量で得られた AUC を用量で正規化したところ，液剤とカプセル剤で得られた全身曝露量は類似していた（図 2.7.1-2）。なお，本薬 0.5～12 mg を単回及び反復投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ について用量比例性が認められている【2.7.2.3.5(1)】。

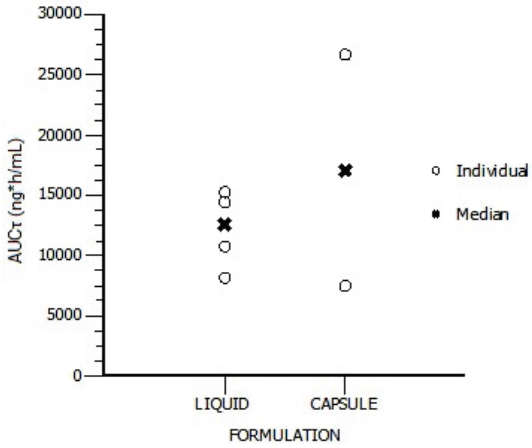
a) Cycle 1 Day 1 at 6 mg



b) Cycle 1 Day 8 at 6 mg



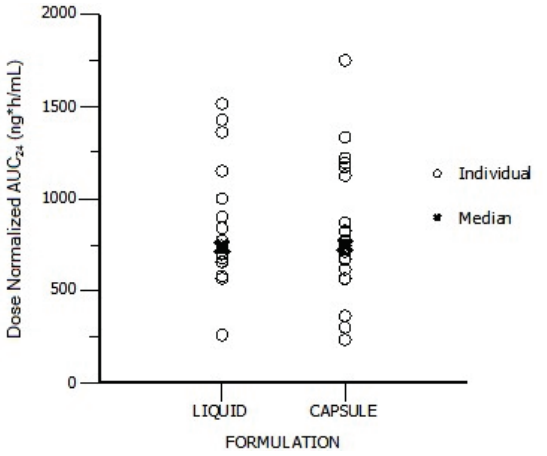
c) Cycle 2 Day 1 at 6 mg



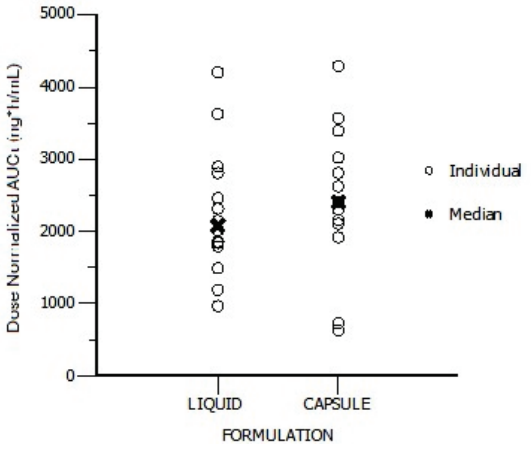
AUC= area under the concentration-time curve.
Source: 5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/CSR/Fig20

図 2.7.1-1 本薬 6 mg を投与したときの AUC の剤形間の比較（42756493EDI1001 試験，パート 1）

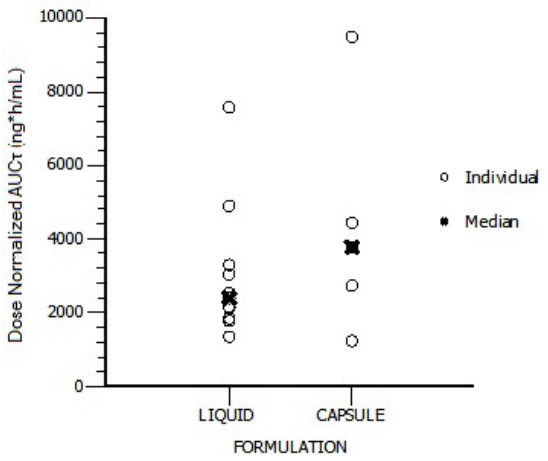
a) Cycle 1 Day 1



b) Cycle 1 Day 8



c) Cycle 2 Day 1



AUC= area under the concentration-time curve.
Results were normalized per milligram (eg, AUC_{24}/nominal dose).
Source: 5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/CSR/Fig21

図 2.7.1-2 本薬 0.5～12 mg を投与したときの用量で正規化した AUC の剤形間の比較
（42756493EDI1001 試験，パート 1）

2.7.1.2.1.2 42756493EDI1002（EDI1002）試験（5.3.1.1.1）

表題

健康被験者を対象に，JNJ-42756493 を錠剤及び液剤で経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ，及び本薬を経口投与後に安定同位体 JNJ-61818549 を静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを評価する単回投与，非盲検，ランダム化，2 期クロスオーバー，薬物動態試験

試験デザイン

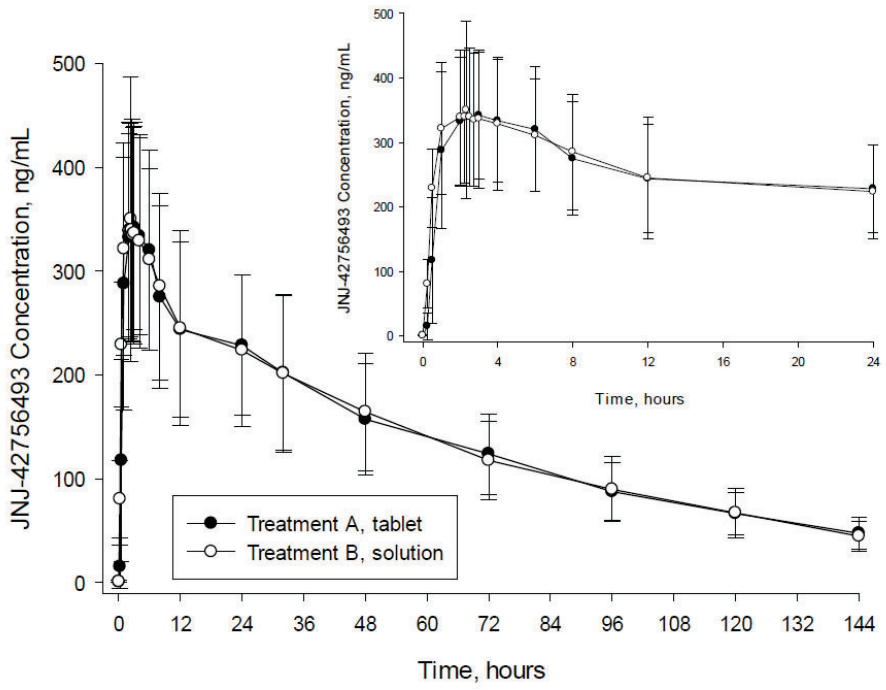
本試験は外国人健康被験者を対象とするランダム化，非盲検，単一施設での 2 期クロスオーバーの第 1 相試験であった。スクリーニング期，投与期 1，投与期 2 で構成された（投与期 1 には washout 期間 15 日以上，投与期 2 には後観察期間を含んだ）。健康被験者 8 例を 2 つの投与順序（投与順序 AB 及び BA に各 4 例）のいずれかにランダムに割り付けた。各期の 1 日目に以下の治験薬のいずれかを絶食時に投与した。

- 投与 A（試験製剤）:本薬 10 mg 錠（5 mg 初期フィルムコーティング錠 2 錠）を経口投与。
- 投与 B（標準製剤）:本薬 10 mg 液剤（0.5 mg/mL 液剤）を経口投与し，2 時間後に JNJ-61818549 100 µg（^{13}C 標識-エルダフィニチブ，0.1 mg/mL 静脈内注射用液剤）を静脈内投与。

本薬及び JNJ-61818549 の血漿中濃度測定用の血液検体を，投与前及び投与後 144 時間まで採取した。

結果

図 2.7.1-3 に本薬の錠剤及び液剤を単回経口投与したときの血漿中本薬濃度推移，表 2.7.1-2 に相対的バイオアベイラビリティ評価の結果を示す。本薬の錠剤を単回経口投与したときの血漿中本薬濃度推移は，液剤を単回経口投与したときの濃度推移と類似していた。t_{max}（中央値）は錠剤で 3.50 時間，液剤で 2.10 時間， $t_{1/2}$（平均値）は錠剤で 53.8 時間，液剤で 52.2 時間であった（表 2.7.1-6）。錠剤と液剤の C_{max} 及び AUC の幾何平均値は同程度であった（表 2.7.1-2）。錠剤及び液剤の C_{max} 及び AUC の GMR の 90% CI は全て 80%～125%の範囲内であり，同等の相対的バイオアベイラビリティを示した。本試験で評価した絶対的バイオアベイラビリティの結果は 2.7.1.2.2.1 に示す。



SD=standard deviation.
Source: 5.3.1.1.1/EDI1002/CSR/Fig2

図 2.7.1-3 本薬 10 mg 錠剤（試験製剤）又は液剤（標準製剤）を単回経口投与したときの平均（SD）血漿中本薬濃度推移（42756493EDI1002 試験）

表 2.7.1-2 本薬 10 mg を錠剤（試験製剤）として絶食下に単回経口投与したときの液剤（標準製剤）に対する本薬の相対的バイオアベイラビリティ（42756493EDI1002 試験）

Parameter (Unit)	Treatment	N	Geometric Mean	GMR Test/Reference (%)	90% CI (%)	Intrasubject CV (%)
AUC_{24}	Tablet	8	5937.48	99.2	(93.92, 104.68)	5.7
(ng.h/mL)	Oral solution	8	5988.18			
AUC_{last}	Tablet	8	18930.71	99.0	(92.86, 105.58)	6.8
(ng.h/mL)	Oral solution	8	19118.60			
AUC_{∞}	Tablet	6	24281.01	101.8	(92.65, 111.91)	8.1
(ng.h/mL)	Oral solution	6	23845.92			
C_{max}	Tablet	8	341.81	97.5	(88.75, 107.21)	10.0
(ng/mL)	Oral solution	8	350.41			

AUC=area under the concentration-time curve; CI=confidence interval; C_{max}=maximum concentration; CV=coefficient of variation; GMR=geometric mean ratio; N=number of participants.
A mixed-effects model with treatment as a fixed effect and subject as a random effect was used for analysis on a log scale and the results were presented at original scale after antilog transformation.
Test: 10-mg erdafitinib tablet formulation administered as 2×5-mg oral film-coated tablets.
Reference: 10-mg oral solution administered as 20 mL of a 0.5-mg/mL erdafitinib solution.
Source: 5.3.1.1.1/EDI1002/CSR/Tab5

2.7.1.2.1.3 42756493EDI1003（EDI1003）試験（5.3.1.2.1）

表題

健康被験者を対象に，JNJ-42756493 の錠剤及びカプセル剤を経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する単回投与，非盲検，ランダム化，2 期クロスオーバー，薬物動態試験

試験デザイン

外国人健康被験者を対象とするランダム化，非盲検，単一施設での 2 期クロスオーバーの第 1 相試験であった。本試験は，スクリーニング期，投与期 1，投与期 2 で構成された（投与期 1 には washout 期間 15 日以上，投与期 2 には後観察期間を含んだ）。健康被験者 12 例を 2 つの投与順序（投与順序 AB 及び BA に各 6 例）のいずれかにランダムに割り付けた。各期の 1 日目に以下の治験薬を絶食時に投与した。

- 投与 A（試験製剤）:本薬 10 mg 錠（5 mg 初期フィルムコーティング錠 2 錠）を経口投与。
- 投与 B（標準製剤）:本薬 10 mg カプセル剤（5 mg カプセル剤 2 カプセル）を経口投与し，2 時間後に JNJ-61818549 100 μg（^{13}C 標識-エルダフィチニブ，0.1 mg/mL 静脈内注射用液剤）を静脈内投与。

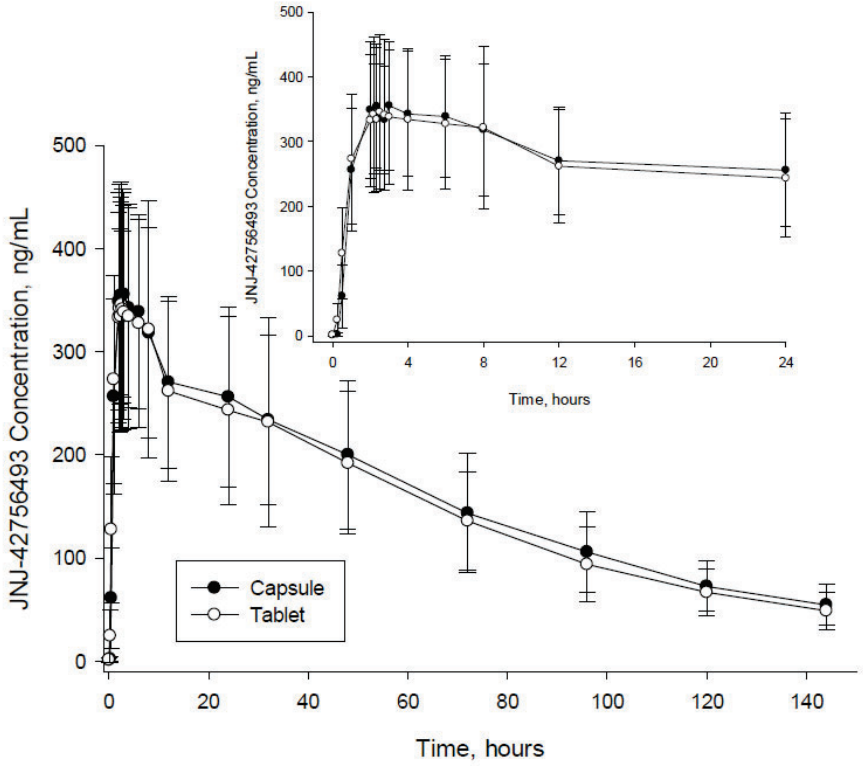
本薬及び JNJ-61818549 の血漿中濃度測定用の血液検体を，投与前及び投与後 144 時間まで採取した。

結果

図 2.7.1-4 に本薬の錠剤及びカプセル剤を単回経口投与したときの血漿中本薬濃度推移，表 2.7.1-3 に相対的バイオアベイラビリティ評価の結果を示す。本薬の錠剤を単回経口投与したときの血漿中本薬濃度推移は，おおむねカプセル剤と類似していた。錠剤及びカプセル剤でともに t_{max}（中央値）は 3.00 時間，$t_{1/2}$（平均値）は錠剤で 49.1 時間，カプセル剤で 49.7 時間であった（表 2.7.1-6）。錠剤とカプセル剤の C_{max} 及び AUC の幾何平均値は同程度であった（表 2.7.1-3）。

錠剤及びカプセル剤の C_{max} 及び AUC の GMR の 90%CI は全て 80%～125%の範囲内であり，同等の相対的バイオアベイラビリティを示した。

本試験で評価した絶対的バイオアベイラビリティの結果については 2.7.1.2.2.2 に示す。



SD=standard deviation.
Source: 5.3.1.2.1/EDI1003/CSR/Fig2

図 2.7.1-4 本薬 10 mg 錠剤（試験製剤）又はカプセル剤（標準製剤）を単回経口投与したときの平均（SD）血漿中本薬濃度推移（42756493EDI1003 試験）

表 2.7.1-3 本薬 10 mg を錠剤（試験製剤）として絶食下に単回経口投与したときのカプセル剤（標準製剤）に対する本薬の相対的バイオアベイラビリティ（42756493EDI1003 試験）

Parameter (Unit)	Treatment	N	Geometric Mean	GMR Test/Reference (%)	90% CI (%)	Intrasubject CV (%)
AUC_{24}	Tablet	12	6281.36	96.9	(90.99, 103.10)	8.5
(ng.h/mL)	Capsule	12	6485.19			
AUC_{last}	Tablet	12	20655.43	95.1	(87.59, 103.15)	11.2
(ng.h/mL)	Capsule	12	21730.47			
AUC_{∞}	Tablet	11	24391.30	97.8	(92.78, 103.04)	6.8
(ng.h/mL)	Capsule	11	24946.82			
C_{max}	Tablet	12	340.68	95.4	(89.96, 101.26)	8.1
(ng/mL)	Capsule	12	356.95			

AUC=area under the concentration-time curve; CI=confidence interval; Cmax=maximum concentration; CV=coefficient of variation; GMR=geometric mean ratio; N=number of participants.
A mixed-effects model with treatment as a fixed effect and subject as a random effect was used for analysis on a log scale and the results were presented at original scale after antilog transformation.
Test: 10-mg erdafitinib tablet formulation administered as 2×5-mg oral film-coated tablets.
Reference: 10-mg erdafitinib capsule formulation administered as 2×5-mg oral capsules.
Source: 5.3.1.2.1/EDI1003/CSR/Tab5

2.7.1.2.1.4 42756493EDI1004（EDI1004）試験（5.3.1.2.2）

表題

JNJ-42756493 錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価するための非盲検，ランダム化，3 期クロスオーバー試験

試験デザイン

本試験は，外国人健康被験者を対象とするランダム化，非盲検，3 期クロスオーバーの第 1 相試験であった。スクリーニング期，投与期 1，投与期 2，投与期 3 で構成された（各投与期の間には washout 期間 21 日以上，投与期 3 には後観察期間を含んだ）。健康被験者 12 例を 6 つの投与順序のいずれかにランダムに割り付けた。各期の 1 日目に以下の治験薬のいずれかを絶食時に投与した。

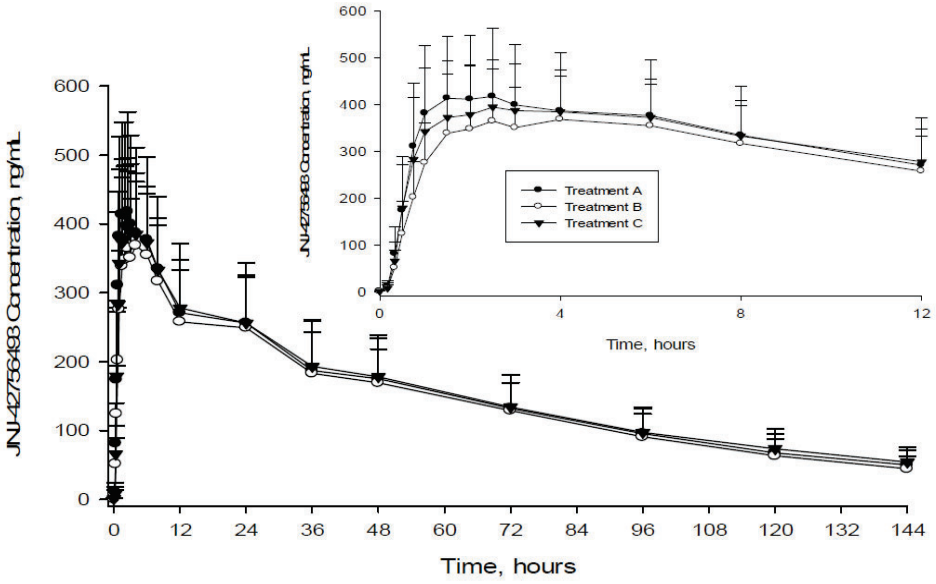
- 投与 A（標準製剤）:本薬 10 mg のフィルムコーティング錠（粒子径 17 μm，5 mg フィルムコーティング錠，2 錠）
- 投与 B（試験製剤）:本薬 10 mg の試験錠剤 I（粒子径 78 μm，5 mg フィルムコーティング錠，2 錠）
- 投与 C（試験製剤）:本薬 10 mg の試験錠剤 II（粒子径 119 μm，5 mg フィルムコーティング錠，2 錠）

血漿中本薬濃度測定用の血液検体を，投与前及び投与後 144 時間まで採取した。

結果

図 2.7.1-5 に本薬のフィルムコーティング錠（投与 A）及び 2 試験錠剤（投与 B 及び C）をそれぞれ 10 mg 単回経口投与したときの血漿中本薬濃度推移，表 2.7.1-4 に相対的バイオアベイラビリティ評価の結果を示す。本薬のフィルムコーティング錠及び 2 試験錠剤を単回経口投与したときの血漿中本薬濃度推移は，おおむね類似していた。t_{max}（中央値）は投与 A で 2.00 時間，投

与 B で 2.51 時間，投与 C で 2.99 時間であり，$t_{1/2}$（平均値）は投与 A で 50.7 時間，投与 B で 46.0 時間，投与 C で 50.2 時間であった（表 2.7.1-6）。C_{max} 及び全 AUC の GMR の 90% CI は全て 80%～125%の範囲内であり，投与 B 及び投与 C は投与 A と同等の相対的バイオアベイラビリティを示した（表 2.7.1-4）。この結果よりバイオアベイラビリティは粒子径に依存しないことが示されたため，最終フィルムコーティング錠 には本試験で用いた試験製剤の粒子径を超えない範囲で標準製剤の粒子径（17 μm）より大きいフィルムコーティング錠が選択された（3.2.S.4.4）。



API=active pharmaceutical ingredient; PSD=particle size distribution; SD=standard deviation.
Treatment A: 10 mg erdafitinib (2×5-mg tablets), reference clinical formulation (G018 with API PSD 17 micron).
Treatment B: 10 mg erdafitinib (2×5-mg tablets), prototype formulation I (G025 with API PSD 78 micron).
Treatment C: 10 mg erdafitinib (2×5-mg tablets), prototype formulation II (G025 with API PSD 119 micron).
Source: 5.3.1.2.2/EDI1004/CSR/Fig1

図 2.7.1-5 本薬 10 mg 錠剤（標準製剤）又は 2 試験錠剤（試験製剤）を単回経口投与したときの平均（SD）血漿中本薬濃度推移（42756493EDI1004 試験）

表 2.7.1-4 本薬 10 mg を 2 試験錠剤（試験製剤）として絶食下に単回経口投与したときの錠剤（標準製剤）に対する本薬の相対的バイオアベイラビリティ（42756493EDI1004 試験）

Parameter (Unit)	Treatment[a]	N	Geometric Mean	GMR Test/Reference[b] (%)	90% CI[c] (%)	Intrasubject CV (%)
AUC_{24}	Treatment A	11	6891.95			9.2
(ng.h/mL)	Treatment B	12	6550.59	95.0	(88.85, 101.67)	
	Treatment C	11	6985.53	101.4	(94.74, 108.44)	
AUC_{last}	Treatment A	11	20493.43			8.8
(ng.h/mL)	Treatment B	12	19899.38	97.1	(91.01, 103.60)	
	Treatment C	11	21208.84	103.5	(96.99, 110.43)	
AUC_{∞}	Treatment A	10	24068.66			9.4
(ng.h/mL)	Treatment B	12	22675.67	94.2	(87.62, 101.30)	
	Treatment C	9	24589.93	102.2	(94.73, 110.19)	
C_{max}	Treatment A	11	414.03			10.1
(ng/mL)	Treatment B	12	378.16	91.3	(84.81, 98.36)	
	Treatment C	11	397.83	96.1	(89.21, 103.50)	

API=active pharmaceutical ingredient; AUC=area under the concentration-time curve; CI=confidence interval; C_{max}=maximum concentration; CV=coefficient of variation; GMR=geometric mean ratio; N=number of participants; PSD= particle size distribution.
Parameter values were natural log (ln) transformed before analysis, and a mixed-effects model with treatment, period, and treatment sequence as fixed effects and subject as a random effect was used.
[a] Treatment A (reference): 10 mg erdafitinib (2×5-mg tablets), reference clinical formulation (G018 with API PSD 17 micron).
Treatment B (test): 10 mg erdafitinib (2×5-mg tablets), prototype formulation I (G025 with API PSD 78 micron).
Treatment C (test): 10 mg erdafitinib (2×5-mg tablets), prototype formulation II (G025 with API PSD 119 micron).
[b] Ratio of parameter means (expressed as a percentage), transformed back to the linear scale.
[c] 90% CI for ratio of parameter means (expressed as a percentage), transformed back to the linear scale.
Source: 5.3.1.2.2/EDI1004/CSR/Tab5

2.7.1.2.2　絶対的バイオベイラビリティ

2.7.1.2.2.1　42756493EDI1002（EDI1002）試験（5.3.1.1.1）

表題

健康被験者を対象に，JNJ-42756493 を錠剤及び液剤で経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ，及び本薬を経口投与後に安定同位体 JNJ-61818549 を静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを評価する単回投与，非盲検，ランダム化，2 期クロスオーバー，薬物動態試験

試験デザイン

試験デザインについては 2.7.1.2.1.2 に記載した。本試験では健康被験者に本薬（液剤）10 mg を経口投与後に JNJ-61818549（^{13}C 標識-エルダフィチニブ）100 μg を静脈内投与した。

絶対的バイオアベイラビリティは，^{13}C 標識-エルダフィチニブを静脈内投与した時の AUC を用量で補正し，^{13}C 標識-エルダフィチニブ静脈内投与時に対する本薬（液剤）経口投与時の AUC 比に基づいて算出した。

結果

絶対的バイオアベイラビリティ［本薬（液剤）を経口投与したときの AUC_{∞}／^{13}C 標識-エルダフィチニブを静脈内投与したときの用量補正 AUC∞］の中央値は 178%で，個別値は 127%～

1250%の範囲であった（5.3.1.1.1/EDI1002/CSR/TABPK5）。生理学的に適切な結果ではないため，静脈内投与したときの薬物動態パラメータの解釈には注意が必要である。

2.7.1.2.2.2 42756493EDI1003（EDI1003）試験（5.3.1.2.1）

表題

健康被験者を対象に，JNJ-42756493 の錠剤及びカプセル剤を経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する単回投与，非盲検，ランダム化，2 期クロスオーバー，薬物動態試験

試験デザイン

試験デザインについては 2.7.1.2.1.3 の項に記載した。本試験では健康被験者に本薬（カプセル剤）10 mg を経口投与後に本薬の安定同位体（^{13}C 標識-エルダフィチニブ）100 μg を静脈内投与した。

絶対的バイオアベイラビリティは，^{13}C 標識-エルダフィチニブを静脈内投与した時の AUC を用量で補正し，^{13}C 標識-エルダフィチニブ静脈内投与時に対するカプセル剤経口投与時の AUC 比に基づいて算出した。

結果

絶対的バイオアベイラビリティ［本薬（カプセル剤）を経口投与したときの AUC_{∞}／^{13}C 標識-エルダフィチニブを静脈内投与したときの用量補正 AUC_{∞}］の中央値は 147%で，個別値は 116%～355%の範囲であった（5.3.1.2.1/EDI1003/CSR/TABPK5）。生理学的に適切な結果ではないため，静脈内投与したときの薬物動態パラメータの解釈には注意が必要である。

2.7.1.2.3 食事の影響試験

2.7.1.2.3.1 42756493EDI1006（EDI1006）試験（5.3.1.1.2）

表題

健康被験者を対象に，エルダフィチニブの薬物動態に対する食事の影響を検討するランダム化，非盲検，2 期クロスオーバー試験

試験デザイン

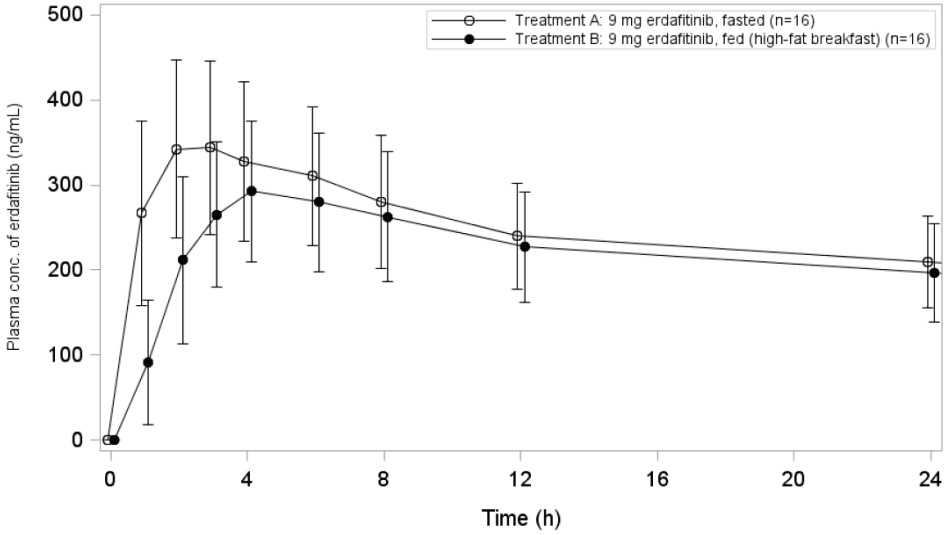
本試験は外国人健康被験者 16 例を対象としたランダム化，非盲検，2 期クロスオーバーの第 1 相試験であった。最終フィルムコーティング錠を用いて食事の影響の評価を目的とした。投与期 1 の Day 1 に，被験者を 2 つの投与順序（AB 及び BA に各 8 例）のいずれかにランダムに割り付けた。投与期 1 及び投与期 2 の Day 1 に，全ての被験者に投与 A 又は投与 B の方法で本薬を投与した。各投与期は 15 日間とし，投与期 1 と投与期 2 の各投与日間には 28 日間（±2 日）の washout 期間を設けた。

- 投与 A（絶食下投与）：夜間絶食（10 時間以上）後，本薬 9 mg（4 mg 錠 1 錠及び 5 mg 錠 1 錠）を非炭酸水 240 mL とともに経口投与
- 投与 B（食後投与）：夜間絶食（10 時間以上）後，高脂肪・高カロリーの朝食を摂取（30 分以内に完了）し，食事開始 30 分後，本薬 9 mg（4 mg 錠 1 錠及び 5 mg 錠 1 錠）を非炭酸水 240 mL とともに経口投与

各投与期で，血漿中本薬濃度測定用の血液検体を，投与開始から投与後 336 時間まで採取した。

結果

図 2.7.1-6 に投与 A（絶食下投与）及び投与 B（食後投与）で得られた血漿中本薬濃度推移，表 2.7.1-6 に薬物動態パラメータ，表 2.7.1-5 に食事の影響評価の結果を示す。食後投与では t_{max}（中央値）がわずかに遅延し（絶食下で 2.52 時間，食後で 3.98 時間），C_{max}（幾何平均値）がわずかに低かった（絶食下で 341 ng/mL，食後で 294 ng/mL）。$t_{1/2}$（平均値）は，絶食下で 69.5 時間，食後で 63. 3 時間であった。C_{max}，AUC_{last}及びAUC_{∞}の GMR の 90% CI は標準的な生物学的同等性の範囲である 80%～125%の範囲内であり，食事の影響は認められなかった。



Source: 5.3.1.1.2/EDI1006/CSR/Fig1

図 2.7.1-6 本薬（錠剤）9 mg を絶食下（投与 A）又は食後（投与 B）に単回経口投与したときの血漿中本薬濃度推移（42756493EDI1006 試験）

表 2.7.1-5 本薬（錠剤）9 mg を絶食下（投与 A）又は食後（投与 B）に単回経口投与したときの本薬の薬物動態に対する食事の影響（42756493EDI1006 試験）

Parameter (Unit)	Treatment	N	Geometric Mean	GMR Test/Reference (%)	90% CI (%)	Intrasubject CV (%)
AUC_{last}	Treatment A, fasted	16	20353	93.70	(88.76, 98.92)	8.7
(ng.h/mL)	Treatment B, fed	16	19071			
AUC_{∞}	Treatment A, fasted	16	20871	93.62	(88.90, 98.60)	8.3
(ng.h/mL)	Treatment B, fed	16	19540			
C_{max}	Treatment A, fasted	16	341	86.15	(80.58, 92.11)	10.8
(ng/mL)	Treatment B, fed	16	294			

AUC=area under the concentration-time curve; CI=confidence interval; C_{max}=maximum concentration; CV=coefficient of variation; GMR=geometric mean ratio; N=number of participants.
Reference: Treatment A, fasted: A single dose of 9 mg erdafitinib (1×4-mg tablet and 1×5-mg tablet) was administered after fasting for at least 10 hours.
Test: Treatment B, fed: A single dose of 9 mg erdafitinib (1×4-mg tablet and 1×5-mg tablet) was administered 30 minutes after the start of a high-fat and high-calorie breakfast.
Source: 5.3.1.1.2/EDI1006/CSR/Tab4

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

生物薬剤学試験における全ての薬物動態パラメータの概要表を 2.7.1.4.3 に示す。

2.7.1.3.1 相対的バイオアベイラビリティ

2.7.1.3.1.1 製剤変更の影響

外国人健康被験者を対象に実施した全ての相対的バイオアベイラビリティ試験で得られた本薬の薬物動態パラメータを表 2.7.1-6 に示す。相対的バイオアベイラビリティ試験 3 試験（EDI1002, EDI1003 及び EDI1004 試験）は，本薬 10 mg を絶食下単回投与して実施した。相対的バイオアベイラビリティ試験 3 試験の AUC_{∞}の箱ひげ図を図 2.7.1-7 に示す。また，C_{max} 及び AUC_{last} の箱ひげ図を付録 2.7.1.4.4 に示す。

それぞれの相対的バイオアベイラビリティ試験内で，異なる製剤間で同等のバイオアベイラビリティが示され（溶液，カプセル，初期フィルムコーティング錠及び原薬の粒子径が異なる最終フィルムコーティング錠），C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}の GMR の 90% CI は，全ての試験で生物学的同等性の基準である 80%～125%の範囲内であった。

薬物動態パラメータの平均値（t_{max} は中央値）は，EDI1002，EDI1003 及び EDI1004 試験を通じて同程度であり，C_{max} の平均値は 357～433 ng/ mL，AUC_{∞}の平均値は 23788～26400 ng·h/mL，t_{max} の中央値は 2.00～3.50 時間であった。これらの薬物動態パラメータは，本薬の最終フィルムコーティング錠 9 mg（4 及び 5 mg の最終フィルムコーティング錠）を用いて実施した食事の影響試験（EDI1006 試験）の結果とも一致していた。

EDI1004 試験によりバイオアベイラビリティは粒子径に依存しないことが示されたため，最終フィルムコーティング錠 （3.2.P.2.2.2） には粒子径がより大きい原薬を選択した。

本薬のバイオアベイラビリティは製剤変更の影響は受けず，これは BCS クラス I の特性と一致するものであった。

表 2.7.1-6 EDI1002, EDI1003, EDI1004 及び EDI1006 試験の薬物動態パラメータ

Study ID	Dose (mg)	Formulation	N	Median (Range)	Mean (SD)			
				t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng.h/mL)	AUC_{∞} (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Single-dose studies assessing the impact of formulation changes								
EDI1002	10	Tablet; G018; fasted	8	3.50 (1.00-4.01)	357 (107)	19900 (6251)	25300 (7474)[a]	53.8 (7.02)[a]
	10	Solution; G004; fasted	8	2.10 (1.01-2.75)	373 (141)	20100 (6537)	24700 (7124)[b]	52.2 (3.46)[b]
EDI1003	10	Tablet; G018; fasted	12	3.00 (2.00-8.00)	357 (113)	21900 (7680)	25400 (8890)	49.1 (5.29)
	10	Capsule; G014; fasted	12	3.00 (2.00-6.00)	372 (110)	23000 (7620)	26400 (8850)[c]	49.7 (6.76)[c]
EDI1004	10	Tablet; G018 (17 micron); fasted	11	2.00 (1.50-4.00)	433 (143)	21845 (7780)	25206 (9717)[d]	50.7 (8.1)
	10	Tablet; G025 (78 micron); fasted	12	2.51 (1.50-8.00)	389 (93.7)	20788 (6089)	23788 (7285)	46.0 (4.9)
	10	Tablet; G025 (119 micron); fasted	11	2.99 (1.00-8.00)	411 (109)	22227 (6707)	26171 (8460)[e]	50.2 (3.3)
Single-dose study assessing the effect of concomitant food intake								
EDI1006	9	Tablet; G025 and G024; fasted	16	2.52 (2.00-5.98)	354 (101)	21067 (5415)	21649 (5729)	69.5 (23.1)
	9	Tablet; G025 and G024; fed	16	3.98 (2.00-6.00)	304 (80.0)	19752 (5374)	20262 (5581)	63.3 (15.5)

AUC=area under the concentration-time curve; C_{max}=maximum concentration; ID=identity; N=number of participants; SD=standard deviation; t_{max}=time to the maximum observed serum concentration; $t_{1/2}$=half-life.

[a] N=6

[b] N=7

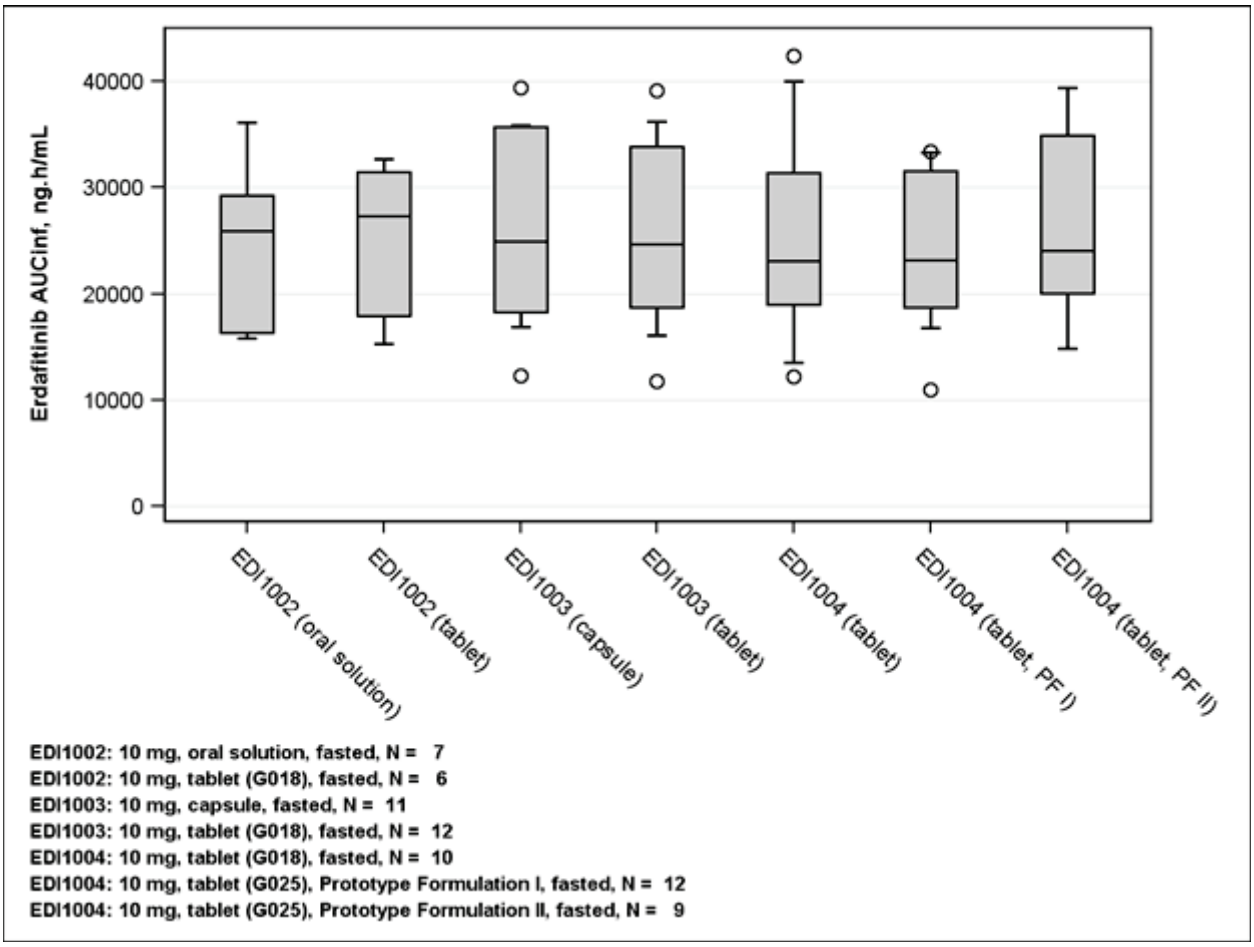
[c] N=11

[d] N=10

[e] N=9

The 10-mg dose comprised 2×5-mg tablets and the 9-mg dose comprised 1×5-mg tablet + 1×4-mg tablet.

Source: 5.3.1.1.1/EDI1002/CSR/Tab4, 5.3.1.2.1/EDI1003/CSR/Tab4, 5.3.1.2.2/EDI1004/CSR/Tab4, 及び 5.3.1.1.2/EDI1006/CSR/Tab3



AUC=area under the concentration-time curve.
The bottom and top edges of the box indicate the intraquartile range (the 25th and 75th percentiles). The line inside the box indicates the median value.
The whiskers indicate the 10th and 90th percentiles. Points indicate values outside the 10th and 90th percentiles.

図 2.7.1-7 本薬 10 mg を単回投与したときの AUC_{∞}の試験間比較（EDI1002 試験，EDI1003 試験及び EDI1004 試験）

2.7.1.3.1.2 食事の影響

食事の摂取は本薬のバイオアベイラビリティに意味のある影響を及ぼさず，本薬の投与に際し食事の制限は不要と考えられる（2.7.1.2.3.1）。

第 2 相試験である BLC2001 試験では，本臨床データがなかったため，当初，被験者に食事の 1 時間前又は 2 時間以上後に本薬を服用するよう試験実施計画書で規定した。食事の影響試験で得られた所見を考慮し，本薬は食事の制限なしに投与できるよう，BLC2001 試験実施計画書を改訂した（20[redacted]年[redacted]月）。第 3 相試験である BLC3001 試験では，本薬の投与に食事の制限は設けなかった。

2.7.1.3.2 絶対的バイオアベイラビリティ

EDI1002 及び EDI1003 試験にて，安定同位体を用いたマイクロドーズ試験により，本薬の絶対的バイオアベイラビリティを検討した。いずれの試験でも，得られた絶対的バイオアベイラビリティは 100%を上回っていたため，生理学的に適切ではなかった。この原因としてマイクロドーズの静脈内投与が不完全であった可能性はあるものの明確な理由は明らかになっていない。しかし，以下

に詳述するように，非臨床データ及び臨床データ，並びに PBPK モデリングから，経口投与による吸収及び絶対的バイオアベイラビリティに関する考察が可能と考えた。

非臨床データ

本薬は，高い溶解性，中程度から高い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（2.7.1.1.1.1）。通常，BCS クラス I 化合物の吸収率は高いと予想される。

臨床データ

本項に要約した生物薬剤学試験の結果から，本薬の異なる製剤間（液剤と錠剤又は錠剤とカプセル剤を含む）で同等のバイオアベイラビリティが得られ，また，本薬の食後又は絶食下投与時で同等のバイオアベイラビリティが得られた。これらは BCS クラス I 化合物の典型的な特性である。

さらに，マスバランス試験（EDI1005 試験）のデータからも，本薬は経口投与によりほぼ完全に吸収されることが示唆された。試験デザイン及び結果の詳細は【2.7.2.2.1.1(1)】に示す。EDI1005 試験の結果から本薬の吸収と絶対的バイオアベイラビリティについて以下のことが示された。

- 投与した放射能の 18.7%が尿中から回収された。
- 投与された放射能の 68.7%が未変化体又は代謝物として糞中に回収された。In vitro にて本薬はヒト腸ミクロソーム中で安定であると示されていることより，糞中に認められた代謝物は消化管では生成されず，吸収後に肝臓で生成され，腸内に分泌されたものと考えられる。
- 投与後 0～72 時間，72～120 時間，120～192 時間，192～312 時間及び 312～360 時間に採取した糞試料を測定したところ，消化管通過時間と一致する時間，すなわち，放射標識溶液の経口投与後 3 日以内に投与量の最大 5.39%が未変化体として排泄されることが観察された（4.2.2.4.3/FK12055/Table 6 及び 7）。最初の 3 日間に未変化体として糞中に排泄された放射能は，未吸収の薬物である可能性がある。しかし，より遅い時点，すなわち 3 日以降に，通常の消化管通過時間をはるかに超えて，より多くの未変化体が糞中に排泄され続けた。投与から 3 日以降に糞中に認められた未変化体は，経口投与後に全身循環に移行した未変化体が腸管分泌されたものと考えられる。
- 吸収された放射能の割合（平均値）は，尿中（18.7%）及び糞中（68.7%）から回収された総放射能の合計から最初の 3 日間に糞中に認められた未変化体（5.39%）を差し引いた値（最も保守的な推定値）として推定することができる。すなわち 82.0%は吸収された割合と考えられ，全身で生体内変換された後，代謝物として尿又は糞中に排泄されるか，あるいは未変化体として尿中に排泄，又は腸内に分泌されると考えられた。
- 尿及び糞中の総平均回収率は 87.4%，吸収された薬物推定割合が 82.0%であったことより，本薬を経口投与したときの吸収率は約 94%に相当する。

PBPK モデル（5.3.5.4.5/FK12149）

本薬の薬物動態及び DDI の影響を評価するために PBPK モデルを構築した。モデル構築及び検証の過程で，本薬の吸収量については種々の仮定をおき評価した。本薬経口投与後にほぼ完全に吸収すると仮定した PBPK モデルは，臨床データを用いた検証により，臨床試験で得られた実測値を適切に予測できていることが示された。

以上の非臨床及び臨床データ並びに PBPK モデルの結果を総合的に評価した結果，経口投与された本薬は，ほぼ完全に吸収されると考えられた。

2.7.1.3.3 個体間及び個体内変動

主要な生物薬剤学試験で得られた薬物動態データに基づくと，本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の個体間変動（CV）はそれぞれ，24.1%～37.8%及び 25.7%～35.6%であった（表 2.7.1-7）。また，本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の個体内変動（CV）はそれぞれ，8.1%～10.8%及び 6.8%～11.2%であった（表 2.7.1-7）。

表 2.7.1-7 C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の個体間及び個体内変動（EDI1002，EDI1003，EDI1004，EDI1006 試験）

Study ID	Dose	Treatment	N	%CV		
				C_{max}	AUC_{last}	AUC_{∞}
Intersubject variability						
EDI1002	10	Tablet; G018; fasted	8	30.1	31.5	29.5[a]
	10	Solution; G004; fasted	8	37.8	32.6	28.9[b]
EDI1003	10	Tablet; G018; fasted	12	31.8	35.1	34.9
	10	Capsule; G014; fasted	12	29.5	33.1	33.5[c]
EDI1004	10	Tablet; G018 (17 micron); fasted	11	33.1	35.6	38.6[d]
	10	Tablet; G025 (78 micron); fasted	12	24.1	29.3	30.6
	10	Tablet; G025 (119 micron); fasted	11	26.4	30.2	32.3[e]
EDI1006	9	Tablet; G025 and G024; fasted	16	28.6	25.7	26.5
	9	Tablet; G025 and G024; fed	16	26.3	27.2	27.5
Intrasubject variability						
EDI1002	10	Tablet versus oral solution	8	10.0	6.8	8.1[a]
EDI1003	10	Tablet versus capsule	12	8.1	11.2	6.8[c]
EDI1004	10	Initial film-coated tablet (17 micron) versus final film-coated tablet (78 and 119 micron)	11	10.1	8.8	9.4[d]
EDI1006	9	Fasted versus fed	16	10.8	8.7	8.3

AUC=area under the concentration-time curve; C_{max}=maximum concentration; CV=coefficient of variation; ID=identity; N=number of participants.

[a] N=6
[b] N=7
[c] N=11
[d] N=10
[e] N=9

Source: 5.3.1.1.1/EDI1002/CSR/TABPK3 及び Tab5, 5.3.1.2.1/EDI1003/CSR/TABPK3 及び Tab5, 5.3.1.2.2/EDI1004/CSR/TABPK3 及び Tab5, 5.3.1.1.2/EDI1006/CSR/TABPK05 及び Tab4

2.7.1.4 付録

2.7.1.4.1 臨床試験で使用した製剤及び製剤バッチの一覧

Formulation Number	Strength	Description	Drug Product Batch Numbers	Clinical Study (including studies not part of this submission)	Phase of Clinical Study
G001	0.1 mg/mL	IV solution	[redacted]	EDI1002 EDI1003	1 (BA) 1 (BA)
			[redacted]	EDI1002 EDI1003	1 (BA) 1 (BA)
G001	0.025 mg/mL	oral solution	[redacted]	EDI1001	1 (first-in-human)
			[redacted]	EDI1001	1 (first-in-human)
			[redacted]	EDI1001	1 (first-in-human)
			[redacted]	EDI1001	1 (first-in-human)
			[redacted]	EDI1001	1 (first-in-human)
			[redacted]	EDI1001	1 (first-in-human)
			[redacted]	EDI1001	1 (first-in-human)
G002	0.5 mg/mL	oral solution	[redacted]	EDI1001	1 (first-in-human)
			[redacted]	EDI1001	1 (first-in-human)
G004	0.5 mg/mL	oral solution	[redacted]	EDI1001	1 (first-in-human)
			[redacted]	EDI1001	1 (first-in-human)
			[redacted]	EDI1001	1 (first-in-human)
			[redacted]	EDI1001	1 (first-in-human)
			[redacted]	EDI1001	1 (first-in-human)
			[redacted]	EDI1001	1 (first-in-human)
			[redacted]	EDI1001	1 (first-in-human)
			[redacted]	EDI1002	1 (BA)
			[redacted]	EDI1005	1 (mass balance)
G013	1 mg	capsule	[redacted]	EDI1001 GAC1001	1 (first-in-human) 1 (multiple dose)
			[redacted]	EDI1001	1 (first-in-human)
			[redacted]	EDI1001 GAC1001	1 (first-in-human) 1 (multiple dose)
			[redacted]	EDI1001 GAC1001	1 (first-in-human)
			[redacted]	EDI1001	1 (first-in-human)
			[redacted]	EDI1001 GAC1001	1 (first-in-human) 1 (multiple dose)
			[redacted]	EDI1001 GAC1001	1 (first-in-human) 1 (multiple dose)
G014	5 mg	capsule	[redacted]	EDI1001 GAC1001	1 (first-in-human)
			[redacted]	EDI1001 GAC1001	1 (first-in-human)
			[redacted]	EDI1001 GAC1001	1 (first-in-human) 1 (multiple dose)
			[redacted]	EDI1001 EDI1003 GAC1001	1 (BA)
			[redacted]	EDI1001	1 (first-in-human)
			[redacted]	EDI1001 GAC1001	1 (first-in-human) 1 (multiple dose)
			[redacted]	EDI1001 GAC1001	1 (first-in-human) 1 (multiple dose)

Formulation Number	Strength	Description	Drug Product Batch Numbers	Clinical Study (including studies not part of this submission)	Phase of Clinical Study
G017	3 mg	tablet	[redacted]	GAC1001 BLC2001	1 (multiple dose) 2
			[redacted]	GAC1001 HCC1001 BLC2001 MMY2001	1 (multiple dose) 1/2a 2 2
G018	5 mg	tablet	[redacted]	EDI1002 EDI1003 EDI1004	1 (BA) 1 (BA) 1 (BA)
			[redacted]	GAC1001 BLC2001	1 (multiple dose) 2
			[redacted]	GAC1001 HCC1001 BLC2001	1 (multiple dose) 1/2a 2
			[redacted]	MMY2001	2
G019	4 mg	tablet	[redacted]	GAC1001 BLC2001	1 (multiple dose) 2
			[redacted]	GAC1001 HCC1001 BLC2001	1 (multiple dose) 1/2a 2
G023	3 mg	tablet	[redacted]	BLC2001	2
			[redacted]	HCC1001 LUC2001	1/2a 2
			[redacted]	HCC1001 LUC2001	1/2a 2
			[redacted]	HCC1001 BLC2001 LUC2001	1/2a 2 2
			[redacted]	BLC2001 NCI-match MMY2001	2 2 2
			[redacted]	IIS Nominative ATU SPR PAA EDI1008 NCI-match BLC2001 BLC2002 MMY2001 LUC2001 BLC3001	 1 (PK) 2 2 2 2 2 3
			[redacted]	EDI1008 BLC2002 BLC3001	1 (PK) 2 3
			[redacted]	EDI1008 CAN2002 PCR2001 PCR2002 BLC3001	1 (PK) 2 2 2 3
			[redacted]	BLC2002 CAN2002	2 2

Formulation Number	Strength	Description	Drug Product Batch Numbers	Clinical Study (including studies not part of this submission)	Phase of Clinical Study
			[redacted]	BLC2002 LUC2001 BLC3001	2 2 3
			[redacted]	BLC2002 BLC3001	2 3
			[redacted]	BLC2001	2
			[redacted]	BLC2001 BLC3001	2 3
			[redacted]	BLC2002 BLC3001	2 3
			[redacted]	LUC2001 BLC2001 BLC2002 BLC3001 MAF4001 BLC4002	2 2 2 3 4 4
			[redacted]	NCI-match BLC2001 LUC2001 BLC3001	2 2 2 3
G024	4 mg	tablet	[redacted]	EDI1006 EDI1007 BLC2001	1 (food effect) 1 (DDI) 2
			[redacted]	HCC1001 LUC2001	1/2a 2
			[redacted]	HCC1001 LUC2001	1/2a 2
			[redacted]	BLC2001 LUC2001	2 2
			[redacted]	HCC1001 NCI-match BLC2001 MMY2001	1/2a 2 2 2
			[redacted]	IIS Nominative ATU SPR PAA EDI1008 NCI-match BLC2001 BLC2002 MMY2001 LUC2001 BLC3001	 1 (PK) 2 2 2 2 2 3
			[redacted]	NAP1001 EDI1008 BLC2002 CAN2002 BLC3001	1 (DDI) 1 (PK) 2 2 3
			[redacted]	PCR2001 PCR2002 BLC2002 CAN2002 BLC2003 BLC3001	2 2 2 2 2 3

Formulation Number	Strength	Description	Drug Product Batch Numbers	Clinical Study (including studies not part of this submission)	Phase of Clinical Study
			[redacted]	CAN2002 BLC3001	2 3
			[redacted]	LUC2001 BLC3001	2 3
			[redacted]	BLC2001 BLC3001	2 3
			[redacted]	BLC2002 BLC3001	2 3
			[redacted]	BLC2001 BLC2002 BLC3001	2 2 3
			[redacted]	NAP1001 BLC2001 BLC3001	1 (DDI) 2 3
			[redacted]	BLC2001 BLC2002 LUC2001 BLC3001 BLC4002 MAF4001	2 2 2 3 4 4
			[redacted]	CAN2002 LUC2001 BLC3001 BLC4002 MAF4001	2 2 3 4 4
G025	5 mg	tablet	[redacted]	EDI1006 BLC2001	1 (food effect) 2
			[redacted]	HCC1001 LUC2001	1/2a 2
			[redacted]	EDI1004	1 (BA)
			[redacted]	EDI1004	1 (BA)
			[redacted]	HCC1001 LUC2001	1/2a 2
			[redacted]	BLC2001	2
			[redacted]	HCC1001 NCI-match BLC2001 LUC2001 MMY2001	1/2a 2 2 2 2
			[redacted]	IIS Nominative ATU SPR PAA EDI1008 NCI-match BLC2001 BLC2002 MMY2001 LUC2001 BLC3001	 1 (PK) 2 2 2 2 2 3
			[redacted]	EDI1008 BLC2002 BLC3001	1(PK) 2 3

Formulation Number	Strength	Description	Drug Product Batch Numbers	Clinical Study (including studies not part of this submission)	Phase of Clinical Study
			[redacted]	BLC2002 BLC2003 CAN2002 PCR2001 PCR2002 BLC3001	2 2 2 2 2 3
			[redacted]	BLC2002 BLC3001	2 3
			[redacted]	LUC2001 BLC3001	2 3
			[redacted]	BLC2002 BLC3001	2 3
			[redacted]	BLC2001	2
			[redacted]	BLC2001 BLC2002 BLC3001	2 2 3
			[redacted]	BLC2001 BLC2002 LUC2001 BLC3001 BLC4002 MAF4001	2 2 2 3 4 4
			[redacted]	BLC2001 BLC3001 BLC4002 MAF4001	2 3 4 4

2.7.1.4.2 各分析法の概要と使用した臨床試験

2.7.1.4.2.1 Mehod BA10240 の概要

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of JNJ-42756493 in human EDTA plasma.BA10240 at Janssen R&D (5.3.1.4.1/BA10240) Final report + Amendment 1, 2, and 3		
Method Description	Analytical Procedure for the Determination of JNJ-42756493 in Human Plasma using Protein Precipitation followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection using an Isotope Labeled Internal Standard (LC-MS/MS)		
Materials used for calibration curve & concentration	Human EDTA plasma 0.500, 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 20.0, 50.0,100, 200, 500 ng/mL		
Material used for QCs & concentration	Human EDTA plasma; 0.500, 1.30, 15.0, 380 ng/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	Not applicable		
Source and lot of reagents	Not applicable		
Regression el and weighting	Non-weighted Linear regression with logarithmically transformed x- and y-axes		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	10	MVR BA10240 (5.3.1.4.1/BA10240/Tab 2)
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-3.5 to 5.8%	MVR BA10240 (5.3.1.4.1/BA10240/Tab 2)
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 5.8%	MVR BA10240 (5.3.1.4.1/BA10240/Tab 2)
Performance of QC's during accuracy and precision runs	**Cumulative accuracy (%bias) in 6 QCs**	-6.7 to -3.9%	MVR BA10240 (5.3.1.4.1/BA10240/Tab 4)
	Inter-batch %CV	≤ 5.5%	MVR BA10240 (5.3.1.4.1/BA10240/Tab 4)
	Total error	N/A	

Selectivity & matrix effect	6 lots of blank human EDTA plasma, spiked at LLOQ level, were tested. The mean % bias was 1.2%. No significant contribution was observed in blanks at the retention time of the compound or the internal standard. No significant matrix effects were observed in 6 different matrix lots.	MVR BA10240 (5.3.1.4.1/ BA10240/Tab6, Tab7, and Tab8)
Interference & specificity	Not applicable	
Hemolysis effect	Not evaluated in this validation	
Lipemic effect	Not evaluated in this validation	

Dilution linearity & hook effect	20-fold dilutions were validated with dilution QC at 8000 ng/mL. The % bias was -8.9%	MVR BA10240 (5.3.1.4.1/ BA10240/ Amendment 2/ Tab5)
Bench-top/process stability	Stability of JNJ-42756493 in human EDTA plasma was proven for 72 hours at room temperature (protected from light) and for 4 hours at room temperature (exposed to light). Stability in processed samples was proven for 139 hours at room temperature protected from light.	MVR BA10240 (5.3.1.4.1/ BA10240/Tab13, Tab14, and Tab10)
Freeze-Thaw stability	Stability of JNJ-42756493 in human EDTA plasma was proven after 6 freeze/thaw cycles.	MVR BA10240 (5.3.1.4.1/ BA10240/Tab12)
Long-term storage	Stability of JNJ-42756493 in human EDTA plasma was proven after storage in a freezer for 831 days.	MVR BA10240 (5.3.1.4.1/ BA10240/ Amendment 1/ Tab5)
Parallelism	Not applicable	
Carry over	Assessed in each validation run.	

Method performance in Study 42756493EDI1001: BSS-42756493EDI1001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017) Final		
Assay passing rate	33 out of 35 runs passed	BSS-42756493EDI1001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.2.1-1/) Table 1
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -1.4 to 1.0% • Cumulative precision: ≤ 5.2% CV	BSS-42756493EDI1001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.2.1-1/) Table 3
QC performance	• Cumulative bias range: -2.4 to 2.5% • Cumulative precision: ≤ 10.4% CV • TE: ≤ x% (LBA only): Not applicable	BSS-42756493EDI1001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.2.1-1/) Table 2
Method reproducibility	Not performed in this study	
Study sample analysis/stability	The maximum storage period between collection/preparation and analysis of the samples and QC's did not exceed the current validated storage period of 831 days for JNJ-42756493 in human EDTA plasma in a freezer. Calibration samples were freshly spiked daily.	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Human EDTA plasma calibration standards were prepared at 0.500, 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 20.0, 50.0, 100, 200, 500 ng/mL	

Method performance in Study 42756493EDI1002: BSS-42756493EDI1002-plasma-JNJ-42756493 (5.3.1.1.1/EDI1002)		
Assay passing rate	3 out of 3 runs passed	BSS-42756493EDI1002-plasma-JNJ-42756493 (5.3.1.1.1/) Table 1
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -4.5 to 4.2% • Cumulative precision: ≤ 2.8% CV	BSS-42756493EDI1002-plasma-JNJ-42756493 (5.3.1.1.1/) Table 3
QC performance	• Cumulative bias range: -0.8 to 2.3% • Cumulative precision: ≤ 3.2% CV • TE: ≤ x% (LBA only): Not applicable	BSS-42756493EDI1002-plasma-JNJ-42756493 5.3.1.1.1/) Table 2
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 10.5% of study samples (32 out of 304) and 100% of samples met the pre-specified criteria	BSS-42756493EDI1002-plasma-JNJ-42756493 5.3.1.1.1/) Table 5
Study sample analysis/stability	First blood sampling was done on 29OCT2014, last sample analysis was on 06JAN2015. The maximum storage period between collection/preparation and analysis of the samples and QC's was 69 days and did not exceed the current validated storage period of 831 days for JNJ-42756493 in human EDTA plasma in a freezer. Calibration samples were freshly spiked daily.	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Human EDTA plasma calibration standards were prepared at 0.500, 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 20.0, 50.0, 100, 200, 500 ng/mL	
Method performance in Study 42756493EDI1003: BSS-42756493EDI1003-plasma-JNJ-42756493 (5.3.1.2.1/EDI1003)		
Assay passing rate	3 out of 5 runs passed	BSS-42756493EDI1003-plasma-JNJ-42756493 (5.3.1.2.1/) Table 1
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -1.2 to 1.2% • Cumulative precision: ≤ 6.6% CV	BSS-42756493EDI1003-plasma-JNJ-42756493 (5.3.1.2.1/) Table 3
QC performance	• Cumulative bias range: 5.0 to 6.0% • Cumulative precision: ≤ 7.8% CV • TE: ≤ x% (LBA only): Not applicable	BSS-42756493EDI1002-plasma-JNJ-42756493 (5.3.1.2.1/) Table 2
Method reproducibility	Not performed in this study	
Study sample analysis/stability	First blood sampling was done on 10OCT2014, last sample analysis was on 25FEB2015. The maximum storage period between collection or preparation and analysis of the samples and QC's was 138 days and did not exceed the current validated storage period of 831 days for JNJ-42756493 in human EDTA plasma in a freezer. Calibration samples were freshly spiked daily.	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Human EDTA plasma calibration standards were prepared at 0.500, 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 20.0, 50.0, 100, 200, 500 ng/mL	

Method performance in Study 42756493GAC1001: BSS-42756493GAC1001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.2.2/GAC1001)		
Assay passing rate	12 out of 12 runs passed	BSS-42756493GAC1001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.2.2/) Table 1
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -1.6 to 1.8% • Cumulative precision: ≤ 5.0% CV	BSS-42756493GAC1001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.2.2/) Table 3
QC performance	• Cumulative bias range: -2.4 to 8.3% • Cumulative precision: ≤ 5.8% CV • TE: ≤ x% (LBA only): Not applicable	BSS-42756493GAC1001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.2.2/) Table 2
Method reproducibility	Not performed in this study	
Study sample analysis/stability	The maximum storage period between collection/preparation and analysis of the samples and QC's did not exceed the validated storage period of 831 days for JNJ-42756493 in human EDTA plasma in a freezer. Calibration samples were freshly spiked daily.	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Human EDTA plasma calibration standards were prepared at 0.500, 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 20.0, 50.0, 100, 200, 500 ng/mL	

2.7.1.4.2.2 Method BA10843 の概要

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of a method for the determination of JNJ-42756493 in human EDTA plasma samples by LC-MS/MS.BA10843 at [redacted] (5.3.1.4.2/BA10843) Final report + Amendment 1 Addendum additional Stability assessments for the determination of JNJ-42756493 in human EDTA plasma samples by LC-MS/MS.BA10843. (5.3.1.4.2/BA10843) Final report + Amendment 1		
Method Description	Analytical Procedure for the Determination of JNJ-42756493 in Human Plasma using Protein Precipitation followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection using an Isotope Labeled Internal Standard (LC-MS/MS)		
Materials used for calibration curve & concentration	Human EDTA plasma 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 50.0, 200, 400, 1000, 1600, 2000 ng/mL		
Material used for QCs & concentration	Human EDTA plasma; 1.00, 3.00, 125, 1600 ng/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	Not applicable		
Source and lot of reagents	Not applicable		
Regression el and weighting	Non-weighted Linear regression with logarithmically transformed x- and y-axes (Power)		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	10	MVR BA10843 (5.3.1.4.2/ BA10843/Tab2)
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-2.8 to 2.5%	MVR BA10843 (5.3.1.4.2/ BA10843/Tab2)
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 5.2%	MVR BA10843 (5.3.1.4.2/ BA10843/Tab2)
Performance of QC's during accuracy and precision runs	**Cumulative accuracy (%bias) in 6 QCs**	-8.1 to 2.5%	MVR BA10843 (5.3.1.4.2/ BA10843/Tab4)
	Inter-batch %CV	≤ 3.9%	MVR BA10843 (5.3.1.4.2/ BA10843/Tab4)
	Total error	N/A	

Selectivity & matrix effect	6 lots of blank human EDTA plasma, spiked at LLOQ level, were tested. The mean % bias was -4.5%. No significant contribution was observed in blanks at the retention time of the compound or the internal standard. No significant matrix effects were observed.	MVR BA10843 (5.3.1.4.2/BA10843/Tab 8 and Tab 9)

Interference & specificity	Selectivity was demonstrated in spiked samples in the presence of fluconazole and itraconazole in 1 lot of plasma in study 42756493EDI1007. Selectivity was demonstrated in spiked samples in the presence of midazolam, 1'-hydroxymidazolam and metformin in 1 lot of plasma in study 42756493BLC2001.	BSS-42756493EDI1007-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.4.1/EDI1007/ App17/BSS/Tab5 [QC sample concentrations for JNJ-42756493 with fluconazole and itraconazole]) BSS-Amended-42756493BLC2001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.1-1/BLC2001 CSR2018/App17/BSS/Tab2 [Selectivity in blank samples for JNJ-42756493 with Metformin, Midazolam and 1'-hydroxy Midazolam] and Tab3 [Selectivity in spiked samples for JNJ-42756493 with Metformin, Midazolam and 1'-hydroxy Midazolam])
Hemolysis effect	1 lot tested. The % bias observed ranged from -9.8 to -4.4%.	MVR BA10843 (5.3.1.4.2/BA10843)
Lipemic effect	Not evaluated in this validation	
Dilution linearity & hook effect	10-fold dilutions were validated with dilution QC at 16000 ng/mL. The % bias was 0.0%	MVR BA10843 (5.3.1.4.2/BA10843/Tab 7) Table 7
Bench-top/process stability	Stability of JNJ-42756493 in human EDTA plasma was proven for 26 hours at room temperature (protected from light) and for 4 hours at room temperature (exposed to light). Stability in processed samples was proven for 120 hours at 4 °C. Additional bench top stability of JNJ-42756493 in human EDTA plasma was proven for 22 hours at room temperature (protected from light) in 3 separate aliquots. Reinjection reproducibility was demonstrated in processed samples for 138 hours at 4 °C.	MVR BA10843 (5.3.1.4.2/BA10843/Tab 19, Tab20, Tab23, and Tab24) MVR BA10843 (addendum additional stability assessments) (5.3.1.4.2/BA10843/Addendum Additional Stability Assessments/Tab5)
Freeze-Thaw stability	Stability of JNJ-42756493 in human EDTA plasma was proven after 5 freeze/thaw cycles.	MVR BA10843 (addendum additional stability assessments) (5.3.1.4.2/BA10843/Addendum Additional Stability Assessments/Tab6)

Long-term storage	Stability of JNJ-42756493 in human EDTA plasma was proven after storage in a freezer for 909 days.	MVR BA10843 (addendum additional stability assessments) Amendment 1 (5.3.1.4.2/BA10843/Amendment 1 to Addendum Additional Stability Assessments) Tab6)
Parallelism	Not applicable	
Carry over	In some runs the acceptance criteria were not met for the first carryover sample following the ULOQ standard and high QC sample. This was evaluated and was found to have no impact on method performance.	MVR BA10843 (5.3.1.4.2/BA10843/Tab 13 and Tab14)
Method performance in Study 42756493EDI1001: BSSpart2-42756493EDI1001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017) Final		
Assay passing rate	7 out of 8 runs passed	BSSpart2-42756493EDI1001 CSR2017-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.2.1-1/) Table 1
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -2.5 to 4.8% • Cumulative precision: ≤ 6.2% CV	BSSpart2-42756493EDI1001 CSR2017-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.2.1-1/) Table 4
QC performance	• Cumulative bias range: -5.6 to 9.7% • Cumulative precision: ≤ 11.0% CV • TE: ≤ x% (LBA only): Not applicable	BSSpart2-42756493EDI1001 CSR2017-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.2.1-1/) Tables 2 and 3
Method reproducibility	Not performed in this study	
Study sample analysis/stability	First blood sampling was done on 25 February 2015, last sample analysis was on 06 January 2017. QC samples and calibration samples were prepared on 19 May 2016. Both were last used on 06 January 2017. Therefore, the maximum storage period between collection or preparation and analysis of the samples was 681 days and did not exceed the current validated storage period of 909 days for JNJ-42756493 in human EDTA plasma in a freezer.	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Human EDTA plasma calibration standards were prepared at 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 50.0, 200, 400, 1000, 1600, and 2000 ng/mL	
Method performance in Study 42756493EDI1007: BSS-42756493EDI1007-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.4.1/EDI1007)		
Assay passing rate	8 out of 8 analytical runs passed	BSS-42756493EDI1007-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.4.1/) Table 2
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -5.8 to +4.5% • Cumulative precision: ≤ 3.4% CV	BSS-42756493EDI1007-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.4.1/) Table 3
QC performance	• Cumulative bias range: 1.3 to 7.2% • Cumulative precision: ≤ 3.8% CV • TE: ≤ x% (LBA only) Not applicable	BSS-42756493EDI1007-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.4.1/) Table 6

Method reproducibility	Not performed in this study	
Study sample analysis/stability	First blood sampling was done after 18 May 2017 (First patient dosed; internal data), last sample analysis was on 14 September 2017. Calibrator samples were prepared on 05 September 2017, QC samples were prepared on 05 September 2017. The maximum storage period between collection/preparation and analysis of the samples did not exceed the validated storage period. Currently 909 days of storage in a freezer has been demonstrated for JNJ-42756493 in human plasma.	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Human EDTA plasma calibration standards were prepared at 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 50.0, 200, 400, 1000, 1600, and 2000 ng/mL	
Method performance in Study 42756493BLC2001: BSS-Amended-42756493BLC2001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.1-1/BLC2001CSR2018)		
Assay passing rate	31 out of 36 analytical runs passed with method PRA-NL-SML-1635	BSS-Amended-42756493BLC2001CSR2018-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.2.1-1/) Table 1
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -3.0 to 2.8% • Cumulative precision: ≤ 4.5% CV	BSS-Amended-42756493BLC2001 CSR2018-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.2.1-1/) Table 9
QC performance	• Cumulative bias range: -0.2 to 6.3% • Cumulative precision: ≤ 7.1% CV • TE: ≤ x% (LBA only) Not applicable	BSS-Amended-42756493BLC2001 CSR2018-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.2.1-1/) Table 4 and 6
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 8% of study samples (139 out of 1735) and 89.2% of samples met the pre-specified criteria	BSS-Amended-42756493BLC2001 CSR2018-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.2.1-1/) Table 16
Study sample analysis/stability	Study sample analysis was done in multiple batches. The maximum storage period between collection and analysis of the study samples as well as between the preparation and analysis of the calibration and QC samples did not exceed the validated storage period of 909 days in a freezer for JNJ-42756493 in human EDTA plasma	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Human EDTA plasma calibration standards were prepared at 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 50.0, 200, 400, 1000, 1600, and 2000 ng/mL	

Method performance in Study 42756493EDI1004: BSS-42756493EDI1004-plasma-JNJ-42756493 (5.3.1.2.2/EDI1004)		
Assay passing rate	7 out of 7 analytical runs passed	BSS-42756493BLC1004-plasma-JNJ-42756493 (5.3.1.2.2/) Table 1
Standard curve performance	• Cumulative bias range (inter-run bias): -9.5 to 3.8% • Cumulative precision (inter-run precision): ≤ 3.8% CV	BSS-42756493BLC1004-plasma-JNJ-42756493 (5.3.1.2.2/) Table 2
QC performance	• Cumulative bias range (inter-run bias): -3.8 to 5.6% • Cumulative precision (inter-run precision): ≤ 5.3% CV • TE: ≤ x% (LBA only): Not applicable	BSS-42756493BLC1004-plasma-JNJ-42756493 (5.3.1.2.2/) Table 3
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 10.8% of study samples (77 out of 714) and 100% of samples met the pre-specified criteria	BSS-42756493BLC1004-plasma-JNJ-42756493 (5.3.1.2.2/) Table 5
Study sample analysis/stability	First blood sampling was done on 07 July 2015, last sample analysis was on 01 September 2015. Calibrator samples were prepared on 14 August 2015, QC samples were prepared on 13 August 2015. The maximum storage period between collection and analysis of the study samples as well as between the preparation and analysis of the calibration and QC samples did not exceed the validated storage period of 78 days in human plasma in a freezer. Currently 909 days of storage in a freezer has been demonstrated.	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Human EDTA plasma calibration standards were prepared at 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 50.0, 200, 400, 1000, 1600, and 2000 ng/mL	
Method performance in Study 42756493EDI1005: BSS-42756493EDI1005-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.1.1/EDI1005)		
Assay passing rate	2 out of 2 analytical runs passed	BSS-42756493BLC1005-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.1.1/) Table 1
Standard curve performance	• Cumulative bias range (inter-run bias): -4.9 to 5.2% • Cumulative precision (inter-run precision): ≤ 4.2% CV	BSS-42756493BLC1005-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.1.1/) Table 3
QC performance	• Cumulative bias range (inter-run bias): -0.6 to 6.4% • Cumulative precision (inter-run precision): ≤ 3.9% CV • TE: ≤ x% (LBA only): Not applicable	BSS-42756493BLC1005-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.1.1/) Table 2
Method reproducibility	Not performed in this study	
Study sample analysis/stability	First blood sampling was done on 22 April 2016, last sample analysis was on 23 August 2016. Calibrator samples and QC samples were prepared on 19 May 2016. The maximum storage period between collection and analysis of the study samples as well as between the preparation and analysis of the calibration and QC samples did not exceed the validated storage period of 449 days in human plasma in a freezer. Currently 909 days of storage in a freezer has been demonstrated.	

Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Human EDTA plasma calibration standards were prepared at 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 50.0, 200, 400, 1000, 1600, and 2000 ng/mL	
Method performance in Study 42756493EDI1006: BSS-42756493EDI1006-plasma-JNJ-42756493 (5.3.1.1.2/EDI1006)		
Assay passing rate	6 out of 6 analytical runs passed	BSS-42756493BLC1006-plasma-JNJ-42756493 (5.3.1.1.2/) Table 2
Standard curve performance	• Cumulative bias range (inter-run bias): -4.5 to 4.0% • Cumulative precision (inter-run precision): ≤ 4.8% CV	BSS-42756493BLC1006-plasma-JNJ-42756493 (5.3.1.1.2/) Table 3
QC performance	• Cumulative bias range (inter-run bias): -2.5 to -1.0% • Cumulative precision (inter-run precision): ≤ 5.0% CV • TE: ≤ x% (LBA only): Not applicable	BSS-42756493BLC1006-plasma-JNJ-42756493 (5.3.1.1.2/) Table 5
Method reproducibility	Not performed in this study	
Study sample analysis/stability	First blood sampling was after 01 April 2017 (first patient dosed; internal data); last sample analysis was on 30 May 2017. Calibrator samples and QC samples were prepared on 17 May 2017. The maximum storage period between collection and analysis of the study samples as well as between the preparation and analysis of the calibration and QC samples did not exceed the validated storage period. Currently 909 days of storage in a freezer has been demonstrated for JNJ-42756493 in human plasma.	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Human EDTA plasma calibration standards were prepared at 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 50.0, 200, 400, 1000, 1600, and 2000 ng/mL	
Method performance in Study 42756493BLC2002: BSS-42756493BLC2002-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.3/BLC2002)		
Assay passing rate	9 out of 10 analytical runs passed with method PRA-NL-SML-1635	BSS-42756493BLC2002-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.3/BLC2002/ App17/BSS/Tab2)
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -2.5 to 3.0% • Cumulative precision: ≤ 4.3% CV	BSS-42756493BLC2002-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.3/BLC2002/ App17/BSS/Tab3)
QC performance	• Cumulative bias range: -6.3 to 13.8% • Cumulative precision: ≤ 31.6% CV (caused by 1 deviating QC result) • TE: ≤ x% (LBA only) Not applicable	BSS-42756493BLC2002-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.3/BLC2002/ App17/BSS/Tab7 and Tab9)
Method reproducibility	Not performed in this study	

Study sample analysis/stability	Samples were analyzed in multiple batches. The maximum storage period between collection and analysis of the study samples as well as between the preparation and analysis of the calibration and QC samples was 840 days and did not exceed the currently validated storage period of 909 days for JNJ-42756493 in human EDTA plasma at -20°C	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Human EDTA plasma calibration standards were prepared at 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 50.0, 200, 400, 1000, 1600, and 2000 ng/mL	
Method performance in Study 42756493LUC2001: BSS-42756493LUC2001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.5/LUC2001)		
Assay passing rate	14 out of 14 analytical runs passed	BSS-42756493LUC2001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.5/LUC2001/ App17/BSS/Tab2)
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -4.4 to 2.6% • Cumulative precision: ≤ 3.6% CV	BSS-42756493LUC2001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.5/LUC2001/ App17/BSS/Tab3)
QC performance	• Cumulative bias range: 1.9 to 7.2% • Cumulative precision: ≤ 6.6% CV • TE: ≤ x% (LBA only) Not applicable	BSS-42756493LUC2001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.5/LUC2001/ App17/BSS/Tab5 and Tab6)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 10% of study samples and 84.8% of samples met the pre-specified criteria	BSS-42756493LUC2001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.5/LUC2001/ App17/BSS/Tab7)
Study sample analysis/stability	Samples were analyzed in multiple batches. The maximum storage period between collection and analysis of the study samples as well as between the preparation and analysis of the calibration and QC samples was 794 days and did not exceed the currently validated storage period of 909 days for JNJ-42756493 in human EDTA plasma at -20°C	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Human EDTA plasma calibration standards were prepared at 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 50.0, 200, 400, 1000, 1600, and 2000 ng/mL	
Method performance in Study 42756493EDI1008: BSS-42756493EDI1008-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.3.1/EDI1008)		
Assay passing rate	7 out of 7 analytical runs passed with method PRA-NL-SML-1635	BSS-42756493EDI1008-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.3.1/EDI1008/ App17/BSS/Tab2)
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -4.0 to 2.8% • Cumulative precision: ≤ 3.8% CV	BSS-42756493EDI1008-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.3.1/EDI1008/ App17/BSS/Tab3)
QC performance	• Cumulative bias range: 1.9 to 2.4% • Cumulative precision: ≤ 6.3% CV • TE: ≤ x% (LBA only) Not applicable	BSS-42756493EDI1008-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.3.1/EDI1008/ App17/BSS/Tab7)
Method reproducibility	42 out of 390 samples (10.8%) were selected for the assessment of incurred sample reproducibility and 100% passed the	BSS-42756493EDI1008-plasma-JNJ-42756493

	acceptance criteria. 38 out of these 42 samples were analyzed with method PRA-NL-SML-1635, 4 were analyzed with PRA-NL-SML-2310.	(5.3.3.3.1/EDI1008/ App17/BSS/Tab9)
Study sample analysis/stability	Samples were analyzed in multiple batches. The maximum storage period between collection and analysis of the study samples as well as between the preparation and analysis of the calibration and QC samples did not exceed the currently validated storage period of 909 days for JNJ-42756493 in human EDTA plasma in a freezer.	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Human EDTA plasma calibration standards were prepared at 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 50.0, 200, 400, 1000, 1600, and 2000 ng/mL	
Method performance in Study 42756493HCC1001: BSS-42756493HCC1001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.2.3/HCC1001)		
Assay passing rate	14 out of 17 analytical runs passed	BSS-42756493HCC1001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.2.3/HCC1001/ App17/BSS/Tab1)
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -3.2 to 3.4% • Cumulative precision: ≤ 4.5% CV	BSS-42756493HCC1001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.2.3/HCC1001/ App17/BSS/Tab5)
QC performance	• Cumulative bias range: 1.3 to 8.3% • Cumulative precision: ≤ 9.1% CV • TE: ≤ x% (LBA only) Not applicable	BSS-42756493HCC1001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.2.3/HCC1001/ App17/BSS/Tab2, Tab3, and Tab4)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 80 out of 767 study samples (10.4%) and 100% of samples met the pre-specified criteria	BSS-42756493HCC1001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.2.3/HCC1001/ App17/BSS/Tab8)
Study sample analysis/stability	Samples were analyzed in multiple batches. The maximum storage period between collection and analysis of the study samples as well as between the preparation and analysis of the calibration and QC samples did not exceed the validated storage period of 435 days for JNJ-42756493 in human EDTA plasma at -20°C. Currently 909 days of storage in a freezer has been demonstrated.	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Human EDTA plasma calibration standards were prepared at 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 50.0, 200, 400, 1000, 1600, and 2000 ng/mL	

Method performance in Study 42756493BLC3001: BSS-interim01-42756493BLC3001_JJP040XL-JNJ-42756493 (5.3.5.1.1-1/BLC3001 Cohort1)		
Assay passing rate	6 out of 7 analytical runs passed with method PRA-NL-SML-1635	BSS-interim01-42756493BLC3001-plasma-JNJ-42756493_JJP040XL-JNJ42756493 (5.3.5.1.1-1/BLC3001 Cohort1/App17/BSS/Tab2)
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -4.5 to 5.0% • Cumulative precision: ≤ 5.5% CV	BSS-interim01-42756493BLC3001-plasma-JNJ-42756493_JJP040XL-JNJ42756493 (5.3.5.1.1-1/BLC3001 Cohort1/App17/BSS/Tab3)
QC performance	• Cumulative bias range: -6.3 to 5.6% • Cumulative precision: ≤ 10.2% CV • TE: ≤ x% (LBA only) Not applicable	BSS-interim01-42756493BLC3001-plasma-JNJ-42756493_JJP040XL-JNJ42756493 (5.3.5.1.1-1/BLC3001 Cohort1/App17/BSS/Tab7 and Tab9)
Method reproducibility	Not performed for this method in this study.	
Study sample analysis/stability	Samples were analyzed in multiple batches. The maximum storage period between collection and analysis of the study samples as well as between the preparation and analysis of the calibration and QC samples did not exceed the validated storage period of 909 days for JNJ-42756493 in human EDTA plasma at -20°C except for 3 samples. The results of these 3samples were, therefore, reported as NR (no reportable result).	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Human EDTA plasma calibration standards were prepared at 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 50.0, 200, 400, 1000, 1600, and 2000 ng/mL	

2.7.1.4.2.3 測定法改良の概要と Method BA10843 と Method BA10240 のクロスバリデーションの結果

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Validation of a method for the determination of JNJ-42756493 in human EDTA plasma samples by LC-MS/MS.BA10843 (5.3.1.4.2/BA10843) (method validated at [redacted] Final report + Amendment 1 [redacted]		
Changes in method	Transfer of the method validated at Janssen Research and Development to [redacted] slight adaptation of calibration range. Cross validation with Spiked samples was done under method validation BA10843, (5.3.1.4.2/BA10843) Additionally, a cross validation with study samples was done under clinical study 42756493EDI1001 BSS part2-42756493EDI1001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/App17/BSSPart2/Tab7)		
New validated assay range if any	1-2000 ng/mL		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-2.8 to 2.5%	MVR BA10843 (5.3.1.4.2/ BA10843/Tab2)
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 5.2%	MVR BA10843 (5.3.1.4.2/ BA10843) Table 2
Performance of QC's during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 6 QCs	-8.1 to 2.5%	MVR BA10843 (5.3.1.4.2/ BA10843/Tab4)
	Inter-batch %CV	≤ 1.0%	MVR BA10843 (5.3.1.4.2/ BA10843) Table 4
	Percent total error (TE)	Not applicable	
Cross-validation	18 spiked samples, three levels (Low, Medium and High) were analyzed in 6-fold with both methods	6.0% to 10.8% bias and ≤ 3.1% CV with sponsor method. -2.0% to 12.9% bias and ≤ 8.0% CV with PRA method	MVR BA10843 (5.3.1.4.2/ BA10843/Tab15 and Tab16)
	36 study samples from 42756493EDI1001 were analysed with both methods	For all samples the difference between the first result and the result obtained by reanalysis was within 20.0% of their mean.	BSS part2-42756493EDI1001-plasma-JNJ-42756493 (Cross-validation [Reproducibility]) (5.3.3.2.1-1/ EDI1001CSR2017/ App17/BSSPart2/ Tab7)
List other parameters			

2.7.1.4.2.4 Method PRALABIN-19871X-B の概要

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Partial validation of a method for the determination of JNJ-42756493 in human EDTA plasma samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500). PRALABIN-19871X-B at [redacted] (5.3.1.4.6/PRALABIN-19871X-B) ([redacted] method number PRA-NL-SML-2310) Final report		
Method Description	Analytical Procedure for the Determination of JNJ-42756493 in Human Plasma using Protein Precipitation followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection using an Isotope Labeled Internal Standard (LC-MS/MS)		
Materials used for calibration curve & concentration	Human EDTA plasma 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 50.0, 200, 400, 1000, 1600, 2000 ng/mL		
Material used for QCs & concentration	Human EDTA plasma; 1.00, 3.00, 100, 1500 ng/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	Not applicable		
Source and lot of reagents	Not applicable		
Regression el and weighting	Linear regression with $1/x^2$ weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	10	MVR PRALABIN-19871X-B (5.3.1.4.6/ PRALABIN-19871X-B/ Tab2)
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-5.8 to 4.5%	MVR PRALABIN-19871X-B (5.3.1.4.6/ PRALABIN-19871X-B) Table 2
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤3.2%	MVR PRALABIN-19871X-B (5.3.1.4.6/ PRALABIN-19871X-B) Table 2
Performance of QC's during accuracy and precision runs	**Cumulative accuracy (%bias) in 6 QCs**	-4.5 to 3.3%	MVR PRALABIN-19871X-B (5.3.1.4.6/ PRALABIN-19871X-B/ Tab5)
	Inter-batch %CV	≤4.3%	MVR PRALABIN-19871X-B (5.3.1.4.6/ PRALABIN-19871X-B) Table 5
	Total error (TE)	N/A	

Selectivity & matrix effect	6 lots of blank human EDTA plasma, spiked at LLOQ level, were tested. The mean % bias was 6.0%. No contribution was observed in blanks at the retention time of the compound or the internal standard. No significant matrix effects were observed.	MVR PRALABIN-19871X-B (5.3.1.4.6/ PRALABIN-19871X-B/ Tab6, Tab7, and Tab8)
Interference & specificity	Selectivity was demonstrated in spiked samples in the presence of carbamazepine in 1 lot of plasma in study 42756493NAP1001	BSS-42756493NAP1001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.4.2/NAP1001/ App17/BSS/Tab3 and Tab4)
Hemolysis effect	1 lot tested. The % bias observed ranged from -1.2 to 9.6%.	MVR PRALABIN-19871X-B (5.3.1.4.6/ PRALABIN-19871X-B/ Tab9)
Lipemic effect	1 lot tested. The % bias observed ranged from 6.3 to 13.6%.	MVR PRALABIN-19871X-B (5.3.1.4.6/ PRALABIN-19871X-B/ Tab10)
Dilution linearity & hook effect	Was validated in the main validation	MVR BA10843 (5.3.1.4.2/BA10843/ Tab7)
Bench-top/process stability	Stability of JNJ-42756493 in human EDTA plasma was proven for at least 428 hours at 4-8°C and protected from light. Stability for at least 428 hours at room temperature and protected from light was not proven. Bench-top stability of JNJ-42756493 in human EDTA plasma was proven for 22 hours at room temperature (protected from light) in 3 separate aliquots under BA10843. Stability in processed samples was proven for 120 hours at 4 °C. Reinjection reproducibility was demonstrated in processed samples for 117 hours at 4 °C.	MVR PRALABIN-19871X-B (5.3.1.4.6/ PRALABIN-19871X-B/ Tab12, Tab13, Tab16 and Tab18) MVR BA10843 (additional stability assessments) (5.3.1.4.2/BA10843/Addendum Additional Stability Assessments/Tab5)
Freeze-Thaw stability	Was validated in the main validation	MVR BA10843 (additional stability assessments) (5.3.1.4.2/BA10843/ Addendum Additional Stability Assessments/Tab6)
Long-term storage	Was validated in the main validation	MVR BA10843 (additional stability assessments) Amendment 1 (5.3.1.4.2/BA10843/ Addendum Additional Stability Assessments/ Amendment1/Tab6)
Parallelism	Not applicable	
Carry over	No significant carry-over was observed.	MVR PRALABIN-19871X-B (5.3.1.4.6/ PRALABIN-19871X-B/ Tab14 and Tab15)
Method performance in Study 42756493BLC2002: BSS-42756493BLC2002-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.3/BLC2002)		
Assay passing rate	10 out of 10 analytical runs passed with method PRA-NL-SML-2310	BSS-42756493BLC2002-plasma-JNJ-42756493

		(5.3.5.2.3/BLC2002/ App17/BSS/Tab2)
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -6.0 to 4.8% • Cumulative precision: ≤ 6.1% CV	BSS-42756493BLC2002-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.3/BLC2002/ App17/BSS/Tab4)
QC performance	• Cumulative bias range: -2.0 to 6.0% • Cumulative precision: ≤ 6.3% CV • TE: ≤ x% (LBA only) Not applicable	BSS-42756493BLC2002-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.3/BLC2002/ App17/BSS/Tab8 and Tab10)
Method reproducibility	Not performed in this study	
Study sample analysis/stability	The maximum storage period between collection and analysis of the study samples as well as between the preparation and analysis of the calibration and QC samples was 840 days and did not exceed the currently validated storage period of 909 days for JNJ-42756493 in human EDTA plasma in a freezer.	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Human EDTA plasma calibration standards were prepared at 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 50.0, 200, 400, 1000, 1600, and 2000 ng/mL	

Method performance in Study 42756493NAP1001: BSS-42756493NAP1001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.4.2/NAP1001)		
Assay passing rate	6 out of 6 analytical runs passed	BSS-42756493NAP1001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.4.2/NAP1001/ App17/BSS-plasma-JNJ-42756493/Tab2)
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -7.0 to 5.5% • Cumulative precision: ≤ 7.5% CV	BSS-42756493NAP1001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.4.2/NAP1001/ App17/BSS-plasma-JNJ-42756493/Tab5)
QC performance	• Cumulative bias range: -2.7 to 8.0% • Cumulative precision: ≤ 12.4% CV • TE: ≤ x% (LBA only) Not applicable	BSS-42756493NAP1001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.4.2/NAP1001/ App17/BSS-plasma-JNJ-42756493/Tab7)
Method reproducibility	Incurred sample reproducibility was performed in 44/390 (11.3%) of the study samples, and 97.7% of the ISR results were within acceptance criteria.	BSS-42756493NAP1001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.4.2/NAP1001/ App17/BSS-plasma-JNJ-42756493/Tab8)
Study sample analysis/stability	The maximum storage period between collection and analysis of the study samples as well as between the preparation and analysis of the calibration and QC samples was 120 days and did not exceed the currently validated storage period of 909 days for JNJ-42756493 in human EDTA plasma in a freezer.	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Human EDTA plasma calibration standards were prepared at 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 50.0, 200, 400, 1000, 1600, and 2000 ng/mL	
Method performance in Study 42756493BLC2001: BSS-Amended-42756493BLC2001-plasma-JNJ-427564923 (5.3.5.2.2/BLC2001DDI) Final + Amendment 1 and 2		
Assay passing rate	4 out of 7 runs passed with method with method PRA-NL-SML-2310	BSS-Amended-42756493BLC2001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.2/BLC2001DDI/ App17/BSS/Tab1)
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -11.0 to 8.0% • Cumulative precision: ≤ 6.5% CV	BSS-Amended-42756493BLC2001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.2/BLC2001DDI / App17/BSS/Tab10)
QC performance	• Cumulative bias range: -4.4% to 7.0% • Cumulative precision: ≤ 4.4% CV • TE: ≤ x% (LBA only) Not applicable	BSS-Amended-42756493BLC2001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.2/BLC2001DDI / App17/BSS/Tab5 and Tab8)

Method reproducibility	Incurred sample reproducibility was performed in 24/62 (38.7%) of the study samples, and 95.8% of the ISR results were within acceptance criteria.	BSS-Amended-42756493BLC2001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.2/BLC2001DDI / App17/BSS/Tab17)
Study sample analysis/stability	Study sample analysis was done in multiple batches. The maximum storage period between collection and analysis of the study samples as well as between the preparation and analysis of the calibration and QC samples did not exceed the validated storage period of 909 days in a freezer for JNJ-42756493 in human EDTA plasma.	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Human EDTA plasma calibration standards were prepared at 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 50.0, 200, 400, 1000, 1600, and 2000 ng/mL	
Method performance in Study 42756493EDI1008: BSS-42756493EDI1008-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.3.1/EDI1008)		
Assay passing rate	1 out of 1 run passed with method with method PRA-NL-SML-2310	BSS-42756493EDI1008-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.3.1/EDI1008/ App17/BSS/Tab2)
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -3.4 to 6.5% • Cumulative precision: NA	BSS-42756493EDI1008-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.3.1/EDI1008/ App17/BSS/Tab4)
QC performance	• Cumulative bias range: -3.1 to 9.7% • Cumulative precision: ≤ 3.2% CV • TE: ≤ x% (LBA only) Not applicable	BSS-42756493EDI1008-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.3.1/EDI1008/ App17/BSS/Tab8)
Method reproducibility	42 out of 390 samples (10.8%) were selected for the assessment of incurred sample reproducibility and 100% passed the acceptance criteria. 38 out of these 42 samples were analyzed with method PRA-NL-SML-1635, 4 samples were analyzed with PRA-NL-SML-2310.	BSS-42756493EDI1008-plasma-JNJ-42756493 (5.3.3.3.1/EDI1008/ App17/BSS/Tab9)
Study sample analysis/stability	The maximum storage period between collection and analysis of the study samples as well as between the preparation and analysis of the calibration and QC samples did not exceed the validated storage period of 909 days in a freezer for JNJ-42756493 in human EDTA plasma.	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Human EDTA plasma calibration standards were prepared at 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 50.0, 200, 400, 1000, 1600, and 2000 ng/mL	

Method performance in Study 42756493BLC3001: BSS-interim01-42756493BLC3001_JJP040XL-JNJ-42756493 (5.3.5.1.1-1/BLC3001 Cohort1)		
Assay passing rate	9 out of 9 runs passed with method with method PRA-NL-SML-2310	BSS-interim01-42756493BLC3001_JJP040XL-JNJ-42756493 (5.3.5.1.1-1/BLC3001 Cojort1/App17/BSS/Tab2)
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -6.5 to 4.5% • Cumulative precision: ≤ 4.4% CV	BSS-interim01-42756493BLC3001_JJP040XL-JNJ-42756493 (5.3.5.1.1-1/BLC3001 Cojort1/App17/BSS/Tab4)
QC performance	• Cumulative bias range: -4.7 to 6.3% • Cumulative precision: ≤ 4.2% CV • TE: ≤ x% (LBA only)	BSS-interim01-42756493BLC3001_JJP040XL-JNJ-42756493 (5.3.5.1.1-1/BLC3001 Cojort11/App17/BSS/Tab8 and Tab10)
Method reproducibility	According to the Study Plan, no incurred sample reproducibility samples should be analyzed. However, in 2 runs, samples were inadvertently selected and analyzed for incurred sample reproducibility assessment. All incurred sample reproducibility results (n=46 out of 767) were within acceptance criteria.	BSS-interim01-42756493BLC3001_JJP040XL-JNJ-42756493 (5.3.5.1.1-1/BLC3001 Cojort1/App17/BSS/Tab13) [Appendix 3]
Study sample analysis/stability	Samples were analyzed in multiple batches. The maximum storage period between collection and analysis of the study samples as well as between the preparation and analysis of the calibration and QC samples did not exceed the validated storage period of 909 days for JNJ-42756493 in human EDTA plasma at -20°C except for 3 samples. The results of these 3samples were, therefore, reported as NR (no reportable result).	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Human EDTA plasma calibration standards were prepared at 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 50.0, 200, 400, 1000, 1600, and 2000 ng/mL	

Method Performance in Study 42756493CAN2002: BSS-interim01-42756493CAN2002-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.4/BSS-interim01-42756493CAN2002-plasma-JNJ-42756493)		
Assay passing rate	15 out of 15 runs passed	BSS-interim01-42756493CAN2002-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.4/BSS-interim01-42756493CAN2002-plasma-JNJ-42756493/Tab2)
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -7.0 to 4.0% • Cumulative precision: ≤ 5.4% CV	BSS-interim01-42756493CAN2002-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.4/BSS-interim01-42756493CAN2002-plasma-JNJ-42756493/Tab3)
QC performance	• Cumulative bias range: -5.3 to 6.7% • Cumulative precision: ≤ 9.9% CV • TE: ≤ x% (LBA only)	BSS-interim01-42756493CAN2002-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.4/BSS-interim01-42756493CAN2002-plasma-JNJ-42756493/Tab5 and Tab6)
Method reproducibility	Incurred sample reproducibility was performed in 84/833 (10.1%) of the study samples, and 98.8% of the ISR results were within acceptance criteria.	BSS-interim01-42756493CAN2002-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.4/BSS-interim01-42756493CAN2002-plasma-JNJ-42756493/Tab7)
Study sample analysis/stability	Samples were analyzed in multiple batches. The maximum storage period between collection and analysis of the study samples as well as between the preparation and analysis of the calibration and QC samples did not exceed the validated storage period of 909 days for JNJ-42756493 in human EDTA plasma at -20°C	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Human EDTA plasma calibration standards were prepared at 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 50.0, 200, 400, 1000, 1600, and 2000 ng/mL	

2.7.1.4.2.5 測定法改良の概要と Method PRALABIN-19871X-B と Method BA10843 のクロスバリデーションの結果

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Partial validation of a method for the determination of JNJ-42756493 in human EDTA plasma samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500). PRALABIN-19871X-B at [redacted] (5.3.1.4.6/PRALABIN-19871X-B) Final report		
Changes in method	The original method from [redacted] (PRA-NL-SML-1635 – BA10843) was revalidated to enhance throughput with changes in equipment, chromatography, and final composition of the extract under PRALABIN-19871X-B (method PRA-NL-SML-2310)		
New validated assay range if any	Not applicable		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-5.8 to 4.5%	MVR PRALABIN-19871X-B (5.3.1.4.6/ PRALABIN-19871X-B/ Tab2)
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤3.2%	MVR PRALABIN-19871X-B (5.3.1.4.6/ PRALABIN-19871X-B/ Tab2)
Performance of QC's during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 6 QCs	-4.5 to 3.3%	MVR PRALABIN-19871X-B (5.3.1.4.6/ PRALABIN-19871X-B/ Tab5)
	Inter-batch %CV	≤4.3%	MVR PRALABIN-19871X-B (5.3.1.4.6/ PRALABIN-19871X-B/ Tab5)
	Percent total error (TE)	N/A	

2.7.1.4.2.6 Method BA13625 の概要

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of a method for the determination of JNJ-42756493 in human EDTA plasma samples by HPLC-MS/MS.BA13625 at [redacted] (5.3.1.4.5/BA13625) Final report + Addendum 1
Method Description	Analytical Procedure for the Determination of JNJ-42756493 in Human Plasma using Protein Precipitation followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection using an Isotope Labeled Internal Standard (LC-MS/MS)
Materials used for calibration curve &	Human EDTA plasma 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 40.0, 200, 400, 1000, 1800, 2000 ng/mL

concentration			
Material used for QCs & concentration	Human EDTA plasma; 1.00, 3.00, 50.0, 800, 1600 ng/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	Not applicable		
Source and lot of reagents	Not applicable		
Regression el and weighting	Linear regression with $1/x^2$ weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	10	MVR BA13625 (5.3.1.4.5/BA13625/Tab7.2)
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-3.9 to 4.0%	MVR BA13625 (5.3.1.4.5/BA13625) Table 7.2
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 5.9%	MVR BA13625 (5.3.1.4.5/BA13625) Table 7.2
Performance of QC's during accuracy and precision runs	**Cumulative accuracy (%bias) in 6 QCs**	-2.5 to 2.3%	MVR BA13625 (5.3.1.4.5/BA13625/Tab7.6)
	Inter-batch %CV	≤ 4.8%	MVR BA13625 (5.3.1.4.5/BA13625) Table 7.6
	Total error	N/A	
Selectivity & matrix effect	6 lots of blank human EDTA plasma, spiked at LLOQ level, were tested. The mean % bias was 1.0%. No contribution was observed in blanks at the retention time of the compound or the internal standard. No significant matrix effects were observed. Matrix effect in pooled matrix from at least 3 Chinese donors spiked at LQC and HQC concentration met the acceptance criteria		MVR BA13625 (5.3.1.4.5/BA13625/Tab7.9 and Tab7.28)
Interference & specificity	Not applicable		
Hemolysis effect	1 lot tested. The % bias observed ranged from -6.9 to 17.0%.		MVR BA13625 (5.3.1.4.5/BA13625/Tab7.12)
Lipemic effect	1 lot tested. The % bias observed ranged from -9.4 to 15.7%.		MVR BA13625 (5.3.1.4.5/BA13625/Table 7.13)
Dilution linearity & hook effect	10-fold dilutions were validated with dilution QC at 8000 ng/mL. The % bias was -2.4%		MVR BA13625 (5.3.1.4.5/BA13625/Tab7.6)
Bench-top/process stability	Stability of JNJ-42756493 in human EDTA plasma was proven for 29 hours at room temperature (protected from light). Stability in processed samples was proven for 287 hours at 2-8 °C. Reinjection reproducibility was demonstrated in processed samples for 330 hours at 2-8 °C. Whole blood stability was demonstrated for 2 hours at room temperature.		MVR BA13625 (5.3.1.4.5/BA13625/Tab7.21, Tab7.25, Tab7.26, and Tab7.27)
Freeze-Thaw stability	Stability of JNJ-42756493 in human EDTA plasma was proven after 5 freeze/thaw cycles.		MVR BA13625 (5.3.1.4.5/BA13625/Tab7.22)

Long-term storage	Stability of JNJ-42756493 in human EDTA plasma was proven after storage in a freezer for 280 days at −10 to −30°C and at −60 to −80°C.	MVR BA13625 (5.3.1.4.5/BA13625/Tab7.24)
Parallelism	Not applicable	
Carry over	In 1 run, the acceptance criteria were not met for the first carryover sample following the ULOQ standard and high QC sample. This was evaluated and was found to have no impact on method performance.	
Method performance in Study 42756493BLC3001: BSS-42756493BLC3001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.1.1-1/BLC3001 Cohort1)		
Assay passing rate	8 of 8 runs met acceptance criteria	BSS-42756493BLC3001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.1.1-1/BLC3001 Cohort1/App17/BSS/Tab9.1)
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -4.5 to 3.8% • Cumulative precision: ≤ 6.7% CV	BSS-42756493BLC3001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.1.1-1/BLC3001 Cohort1/App17/BSS/Tab9.3)
QC performance	• Cumulative bias range: -2.5 to 3.1% • Cumulative precision: ≤ 6.9% CV • TE: ≤ x% (LBA only) Not applicable	BSS-42756493BLC3001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.1.1-1/BLC3001 Cohort1/App17/BSS/Tab9.5)
Method reproducibility	Incurred sample reproducibility was performed in 27/160 (16.9%) of the study samples, and 100% of the ISR results were within acceptance criteria.	BSS-42756493BLC3001-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.1.1-1/BLC3001 Cohort1/App17/BSS/Tab9.11)
Study sample analysis/stability	The study samples were analysed in multiple batches which resulted in the analysis of all samples within 738 days of collection. Thus far, stability of QC samples after storage in a freezer set to maintain -10 to -30°C / -60 to -80°C for 280 days was established and reported in the method validation, Labcorp Study Number 8459-164; however, the sample storage duration exceeds the established stability. The long-term stability for JNJ-42756493 has been demonstrated at [redacted] in human EDTA plasma at -20°C for at least 909 days. According to ICH M10 for chemical drugs stability at one temperature (eg, -20°C) can be extrapolated to lower temperatures (eg, -70°C). Therefore, the stability covers the sample storage duration.	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Human EDTA plasma calibration standards were prepared at 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 40.0, 200, 400, 1000, 1800, and 2000 ng/mL	
Method Performance in Study 42756493CAN2002 BSS-interim01-[redacted]42756493CAN2002-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.4/BSS-interim01-[redacted]42756493CAN2002-plasma-JNJ-42756493)		
Assay passing rate	2 of 2 runs met acceptance criteria	BSS-interim01-[redacted]42756493CAN2002-plasma-JNJ-42756493

		(5.3.5.2.4/BSS-interim01-[redacted]42756493CAN2002-plasma-JNJ-42756493/Tab9.1)
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -6.0 to 4.0% • Cumulative precision: ≤ 3.7% CV	BSS-interim01-[redacted]42756493CAN2002-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.4/BSS-interim01-[redacted]42756493CAN2002-plasma-JNJ-42756493/Tab9.3)
QC performance	• Cumulative bias range: -4.4 to 3.4% • Cumulative precision: ≤ 3.2% CV • TE: ≤ x% (LBA only) Not applicable	BSS-interim01-[redacted]42756493CAN2002-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.4/BSS-interim01-[redacted]42756493CAN2002-plasma-JNJ-42756493/Tab9.5)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 21/48 (43.8%) of the study samples and 100% of the ISR results were within acceptance criteria.	BSS-interim01-[redacted]42756493CAN2002-plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.2.4/BSS-interim01-[redacted]42756493CAN2002-plasma-JNJ-42756493/Tab9.7)
Study sample analysis/stability	The total duration of sample storage was 628 days (from first sample collection on 28 Oct 2020 to the last sample analysed on 18 July 2022). However, the study samples were analysed in multiple subsets which resulted in the analysis of all samples within 628 days of collection. Thus far, stability of QC samples after storage in a freezer set to maintain -10 to -30°C / -60 to -80°C for 280 days was established and reported in the method validation, [redacted] however, the sample storage duration exceeds the established stability. The long-term stability for JNJ-42756493 has been demonstrated at [redacted] in human EDTA plasma at -20°C for at least 909 days. According to ICH M10 for chemical drugs stability at one temperature (eg, -20°C) can be extrapolated to lower temperatures (eg, -70°C). Therefore, the stability covers the sample storage duration. QC's and calibration standards were prepared on 15 October 2021 and were used within the established storage stability.	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Human EDTA plasma calibration standards were prepared at 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 40.0, 200, 400, 1000, 1800, and 2000 ng/mL	

2.7.1.4.2.7 Summary of Method ification(s) and Method PRALABIN-19871X-B と Method BA13625 のクロスバリデーション

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Validation of a method for the determination of JNJ-42756493 in human EDTA plasma samples by HPLC-MS/MS.BA13625 ([redacted] (5.3.1.4.5/BA13625) Final report		
Changes in method	Transfer of the validated method from [redacted] to [redacted]		
New validated assay range if any			
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-3.9 to 4.0%	MVR BA13625 (5.3.1.4.5/ BA13625/Tab7.2)
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 5.9%	MVR BA13625 (5.3.1.4.5/ BA13625) Table 7.2
Performance of QC's during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 6 QCs	-2.5 to 2.3%	MVR BA13625 (5.3.1.4.5/ BA13625/Tab7.6)
	Inter-batch %CV	≤ 4.8%	MVR BA13625 (5.3.1.4.5/ BA13625) Table 7.6
	Percent total error (TE)	N/A	
Cross-validation	18 spiked samples, at three concentration levels (Low, Medium and High) were analyzed in six-fold with both methods	1.8% to 8.0% bias and ≤ 3.4% CV with [redacted] 1.7% to 9.6% bias and ≤ 6.7% CV with [redacted]	MVR BA13625 (5.3.1.4.5/ BA13625/Tab10.1)
	30 incurred study samples from 42756493BLC3001 were analyzed with both methods	Results for 29 out of the 30 cross validation incurred study samples were within 20% of each other	BSS-42756493BLC3001 -plasma-JNJ-42756493 (5.3.5.1.1-1/BLC3001 Cohort1/App17/ BSS/Tab9.12)
List other parameters			

2.7.1.4.3 生物薬剤学試験で得られた本薬のバイオアベイラビリティパラメータ

2.7.1.4.3.1 健康被験者及び進行性難治性固形腫瘍又はリンパ腫患者に経口溶液，カプセル又は錠剤として本薬を単回及び反復投与したときの本薬の薬物動態パラメータ（全ての生物薬剤学試験）

Dose (mg)	Formulation	N	t_{max} (h)		C_{max} (ng/mL)		AUC [a] (ng.h/mL)		$t_{1/2}$ (h)		Study ID
			Median	(Range)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	
Single Dose											
6 (Part 1)	Oral solution/capsule	9	2.07	(0.52-24.00)	248	(103)	4239	(2138)	-	-	EDI1001
10	Tablet	8	3.50	(1.00-4.01)	357	(107)	25300 [b]	(7474)	53.8 [b]	(7.02)	EDI1002
10	Oral solution	8	2.10	(1.01-2.75)	373	(141)	24700 [c]	(7124)	52.2 [c]	(3.46)	EDI1002
10	Capsule	12	3.00	(2.00-6.00)	372	(110)	26400 [d]	(8850)	49.7 [d]	(6.76)	EDI1003
10	Tablet	12	3.00	(2.00-8.00)	357	(113)	25400	(8890)	49.1	(5.29)	EDI1003
10	Tablet (17 micron)	11	2.00	(1.50-4.00)	433	(143)	25206 [e]	(9717)	50.7 [e]	(8.1)	EDI1004
10	Tablet (78 micron)	12	2.51	(1.50-8.00)	389	(93.7)	23788	(7285)	46.0	(4.9)	EDI1004
10	Tablet (119 micron)	11	2.99	(1.00-8.00)	411	(109)	26171 [f]	(8460)	50.2 [f]	(3.3)	EDI1004
9	Tablet	16	2.52	(2.00-5.98)	354	(101)	21649	(5729)	69.5	(23.1)	EDI1006
Single Dose, Fed											
9	Tablet	16	3.98	(2.00-6.00)	304	(80.0)	20262	(5581)	63.3	(15.5)	EDI1006
Multiple Dose											
6 (continuous, Part 1)	Oral solution/capsule	8	2.55	(2.00-8.02)	818	(352)	13789 [b]	(7060)	60.4 [b]	(31.3)	EDI1001

AUC=area under the concentration-time curve; C_{max}=maximum concentration; ID=identity; N=number of participants; SD=standard deviation; t_{max}=time to the maximum observed serum concentration; $t_{1/2}$=half-life.

[a] AUC_{∞} for single dose; AUC_{0-24} for all doses in Study EDI1001, unless otherwise indicated.

[b] N=6

[c] N=7

[d] N=11

[e] N=10

[f] N=9

Source: 5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/CSR/Tab13 及び Tab16, 5.3.1.1.1/EDI1002/CSR/Tab4, 5.3.1.2.1/EDI1003/CSR/Tab4, 5.3.1.2.2/EDI1004/CSR/Tab4 及び 5.3.1.1.2/EDI1006/CSR/Tab3

Confidential

2.7.1.4.3.2　健康被験者に本薬静注液を投与したときの本薬の薬物動態パラメータ（全ての生物薬剤学試験）

Dose (mg)	Formulation	N	t_{max} (h)		C_{max} (ng/mL)		AUC_{∞} (ng.h/mL)		$t_{1/2}$ (h)		Study ID
			Median	(Range)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	
Single Dose											
0.1	IV solution	8	2.25	(2.25-2.26)	2.78	(1.62)	129 [a]	(71.8)	50.8 [a]	(6.39)	EDI1002
0.1	IV solution	12	0.170	(0.170-0.170)	5.95	(2.31)	166	(70.2)	50.1	(6.82)	EDI1003

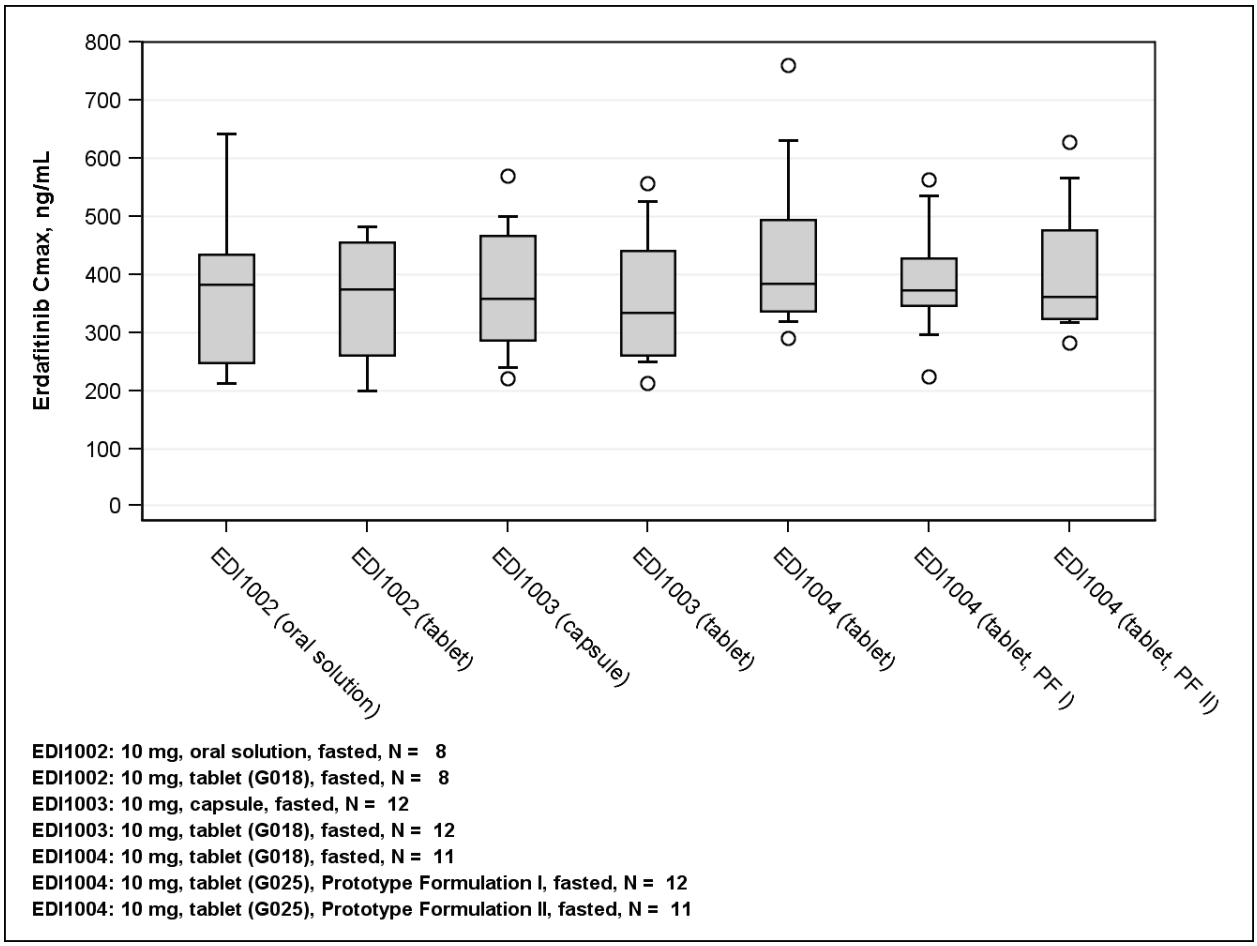
AUC_{∞}=area under the concentration-time curve from zero to infinity; C_{max}=maximum concentration; ID=identity; IV=intravenous; N=number of participants; SD=standard deviation; t_{max}=time to the maximum observed serum concentration; $t_{1/2}$=half-life.

[a] N=7

Source: 5.3.1.1.1/EDI1002/CSR/Tab6 及び 5.3.1.2.1/EDI1003 CSR/TABPK3

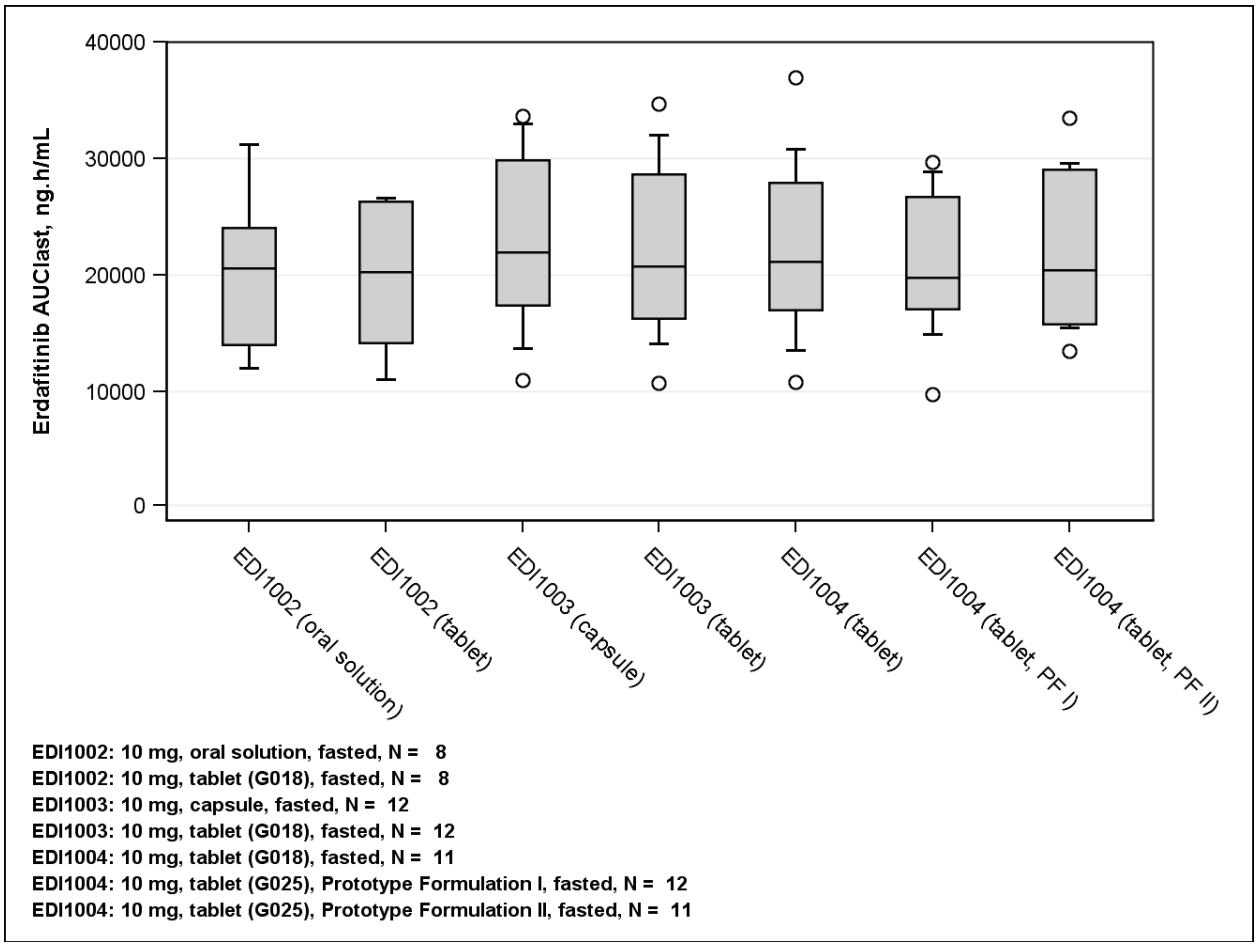
2.7.1.4.4 曝露の試験間比較

2.7.1.4.4.1 本薬 10 mg を単回投与したときの C_{max} の試験間比較（EDI1002 試験，EDI1003 試験及び EDI1004 試験）



C_{max}=maximum concentration; N=number of participants.
The bottom and top edges of the box indicate the intraquartile range (the 25th and 75th percentiles). The line inside the box indicates the median value.
The whiskers indicate the 10th and 90th percentiles. Points indicate values outside the 10th and 90th percentiles.

2.7.1.4.4.2 本薬 10 mg を単回投与したときの AUC_{last} の試験間比較（EDI1002 試験，EDI1003 試験及び EDI1004 試験）



AUC_{last}=area under the concentration-time curve from zero to the last measurable time point; N=number of participants.
The bottom and top edges of the box indicate the intraquartile range (the 25th and 75th percentiles). The line inside the box indicates the median value.
The whiskers indicate the 10th and 90th percentiles. Points indicate values outside the 10th and 90th percentiles.

参考文献

Biopharmaceutics Classification System（BCS）に基づくバイオ ウェーバーガイドラインについて（令和 2 年 12 月 25 日付け薬生薬審発 1225 第 13 号）
https://www.pmda.go.jp/files/000238767.pdf. Accessed 29 May 2023.

「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について（平成 25 年 7 月 11 日付け薬食審査発 0711 第 1 号）
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tb9534&dataType=1&pageNo=1. Accessed 29 May 2023.

目次

2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概要 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 60
2.7.2.4 特別な試験 87
2.7.2.5 付録 88

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
AGP	α1-酸性糖タンパク質
AIC	Akaik's information criterion
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{free}	非結合型血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-24,ss}$	定常状態における 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-72}	0 時間から 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{168h}	0 時間から 168 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{∞}	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{\infty,free}$	0 時間から無限大時間までの非結合型血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{τ}	投与後 0 時間から τ 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	乳癌耐性タンパク質
BCS	biopharmaceutics classification system
Ce	効果コンパート内の非結合型濃度
C_{free}	非結合型濃度
C_{2h}	投与後 2 時間の血漿中濃度
C_{4h}	投与後 4 時間の血漿中濃度
Caco-2	ヒト結腸癌由来細胞
CI	信頼区間
CL	クリアランス
CL/F	みかけのクリアランス
CL_{tot}/F	みかけのクリアランス（総濃度）
CL_{free}/F	みかけのクリアランス（非結合型濃度）
CL_{ss}/F	定常状態におけるみかけのクリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
$C_{max,free}$	最高血漿中濃度（非結合型濃度）
C_{min}	最低血漿中濃度
CR	完全奏効
C_{trough}	トラフ濃度
CV	変動係数
CYP	ヒトチトクローム P 450
DDI	薬物相互作用
DOR	奏効持続期間
E_{max}	最大効果
$E_{max,initial}$	時間 0 における最大効果
EC_{50}	最大効果の 50%が得られると推定される非結合型濃度
ECG	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR	推定糸球体ろ過量
EM	extensive metabolizer
eRT	eResearchTechnology
FGF	線維芽細胞増殖因子
FGFR	線維芽細胞増殖因子受容体
fu	非結合型分率
Fu	モデル解析に用いた非結合型分率
F1	バイオアベイラビリティ
GLP	Good Laboratory Practice
GMR	幾何平均比

略号又は略称	名称及び内容
HCC	肝細胞癌
HEK293	ヒト胎児腎 293 細胞
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HR	ハザード比
IC_{50}	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals in Human Use
IIV	個体間変動
Ka	吸収速度定数
$-k_{base}$	血清リン濃度のベースライン値の経時的な低下率
K_d	解離定数
K_I	最大不活化速度の 50%をもたらす不活化剤濃度
k_{in}	経時的な薬効減弱の速度定数
K_{inact}	最大不活化速度定数
K_m	ミカエリス定数
LLC-PK	近位尿細管ブタ腎臓由来細胞株
LSM	最小二乗平均
MATE	多剤・毒性化合物排出タンパク質
MDCK	Madinmadin-Darby canine kidney
MDR1	多剤耐性遺伝子 1
MRT	mean residence time
mRNA	messenger ribonucleic acid
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（還元型）
NONMEM	nonlinear mixed effects modeling
NSCLC	上皮非小細胞肺癌
OAT	有機アニオントランスポーター
OATP	有機アニオン輸送ペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
OR	オッズ比
ORR	全奏効率
OS	全生存率
P_{app}	みかけの透過係数
PBPK	生理学的薬物速度論
PD	薬力学
PD-(L)1	programmed death-ligand 1
PFS	無増悪生存期間
P-gp	P 糖タンパク質
PI	percentile interval
PK	薬物動態
PK-PD	薬物動態-薬力学
PM	poor metabolizer
PO_4	リン
$PO_{4,\ baseline}$	ベースラインの血清リン濃度
$PO_{4\text{-avg-6 weeks}}$	投与後 6 週までの平均血清リン濃度
$PO_{4\text{-avg-up to event}}$	投与後事象発現までの平均血清リン濃度
$PO_{4\text{-Time dependent}}$	時間依存的血清リン濃度
PopPK-PD	母集団薬物動態-薬力学
PR	部分奏効
PS	performance status
PTH	副甲状腺ホルモン
QD/qd	once daily
$Q_{3,free}/F$	中央コンパートメント-末梢コンパートメント 1 間のみかけのクリアランス（非結合型濃度）

略号又は略称	名称及び内容
$Q_{4,free}/F$	中央コンパートメント-末梢コンパートメント 2 間のみかけのクリアランス（非結合型濃度）
QTc	補正 QT 間隔
QTcB	Bazett 補正法で補正された QTc
ΔQTcB	Bazett 補正法で補正された QTc のベースラインからの変化量
QTcF	Fridericia 補正法で補正された QTc
ΔQTcF	Fridericia 補正法で補正された QTc のベースラインからの変化量
QTcI	個別補正法に従った QTc
ΔQTcI	個別補正法に従った QTc のベースラインからの変化量
RP2D	第 2 相試験推奨用量
RSE	residual standard error
SCLS	小細胞肺癌
SD	標準偏差
t_{lag}	ラグタイム
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	半減期
T	最大効果の継時的な減衰量
TSLD	time since last dose
V_d/F	みかけの分布容積
$V_{2,tot}/F$	中央コンパートメントのみかけの分布容積（総濃度）
$V_{3,tot}/F$	末梢コンパートメント 1 のみかけの分布容積（総濃度）
$V_{4,tot}/F$	末梢コンパートメント 2 のみかけの分布容積（総濃度）
V_{max}	最大反応速度
VPC	visual predictive check
WT	体重
2LL	2 log likelihood

2.7.2 臨床薬理試験

本項には，エルダフィチニブ（JNJ-42756493，以降，本薬）の薬物動態及び薬力学特性に関する情報を記載する。

2.7.2.1 背景及び概要

本薬は選択的かつ強力な FGFR チロシンキナーゼ阻害薬であり，4 種類の FGFR サブタイプ（1～4）全てに対し低い IC_{50} 値（＜1～＜130 nmol/L）を示す。本薬の薬理学的特性の詳細については【2.6.2】を参照のこと。

本項では本薬の薬物動態及び薬力学的特性を評価するために実施したヒト生体試料を用いた試験及び臨床試験の概要を述べる。なお，本薬の生体試料内濃度は総濃度と一部の試料でタンパク非結合型濃度を測定しているが，特記しない限り，本薬濃度は総濃度を示す。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いて実施した試験

ヒト生体試料を用いて実施した試験から得られた情報を概括する。各試験の詳細については，【2.6.4】を参照のこと。

2.7.2.1.1.1 吸収【2.6.4.7.2】

Caco-2 細胞単層膜を用いた in vitro 試験において，本薬の頂端膜側から側底膜側への P_{app} 及び側底膜側から頂端膜側への P_{app} はそれぞれ， 7.0×10^{-6} 及び 10.1×10^{-6} cm/s であり，高透過性プローブとして用いたレボカバスチン（P_{app} はそれぞれ 11.3×10^{-6} 及び 16.7×10^{-6} cm/s），低透過性プローブとして用いたアテノロール（P_{app} はそれぞれ 0.3×10^{-6} 及び 0.63×10^{-6} cm/s）と比較して，中程度から高度の膜透過性を示した。

2.7.2.1.1.2 タンパク結合及び血球移行【2.6.4.4.2】

本薬は， AGP に高い親和性で結合するため，in vitro での本薬（15～1500 ng/mL）の血漿タンパク結合率は高く，ヒト血漿試料（健康被験者由来の市販品）中の本薬の fu は 0.55%～0.74%であった。本薬（15 ng/mL）の精製ヒト AGP（濃度：0.02%～0.20%）への結合率は 94.1%～ 99.5%であり，ヒト血清アルブミン（濃度：1%～6%）への結合率 53.45%～83.9%と比較して高かった。また，本薬の血漿タンパク結合率はいずれも精製タンパク質濃度に依存し，ヒト血清アルブミンよりも AGP に対して高かった。

ヒト血液に 15 及び 750 ng/mL の本薬を添加したところ，ヒト血液中で本薬はほぼ血漿タンパクに結合しており（血液中で血漿タンパクと結合する割合：93.7%～96.1%），本薬の血液/血漿中濃度比は本薬 15～750 ng/mL の濃度範囲で 0.6 であり，濃度依存性は認められなかった（4.2.2.3.4/FK10117）。

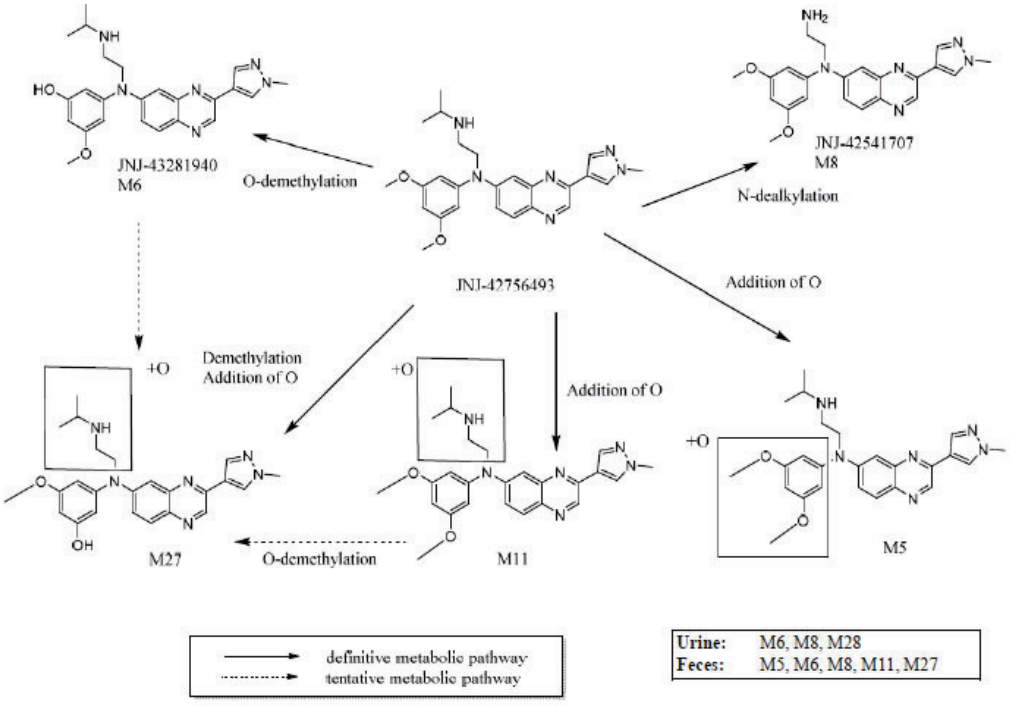
2.7.2.1.1.3 代謝酵素【2.6.4.5.2】

ヒトの肝細胞画分及び肝細胞懸濁液を用いて，0.3 μmol/L 及び 3 μmol/L の ^{3}H-標識エルダフィチニブの in vitro 代謝を評価した。ヒト肝細胞懸濁液中で 0.3 μmol/L の ^{3}H-標識エルダフィチニブが代謝される割合は 25.9%であった。^{3}H-標識エルダフィチニブの固有クリアランス及び酵素速度論的パラメータ（V_{max} 及び K_m）を，肝臓及び腸のミクロソーム及び肝細胞を用いて検討した（4.2.2.4.7/FK10105）。肝ミクロソームにおける V_{max} は 0.115 nmol/min/mg，K_m は 8.49 μmol/L で

あった。本薬の代謝に関与する CYP 分子種を検討した試験（4.2.2.4.10/FK11143）で得られた固有クリアランスは 2.53～4.94 μL/min/10^6 cells であった。

ヒトにおける推定代謝経路を図 2.7.2-1 に示した。本薬から直接 *O*-脱メチル化代謝物（M6），酸化代謝物（M5）及び N-脱アルキル化代謝物（M8）が生成した。主な代謝物 M6 及び M8 の生成に関与する酵素を ^{3}H-標識エルダフィチニブ，ヒト肝ミクロソーム，肝細胞及び遺伝子組み換え CYP 酵素を用いたフェノタイピング試験により同定した。本薬は主に CYP2C9 及び CYP3A4 により代謝されて M6 を生成し， CYP3A4 により代謝されてマイナーな M8 を生成することが示唆された。

外国人健康男性被験者 8 例に ^{14}C-標識エルダフィチニブ 12 mg（1.85 MBq）を単回経口投与したとき，血漿，尿及び糞中の代謝物プロファイルより全身循環血には主に未変化体が存在することが示された（4.2.2.4.4/FK10678）。放射能の平均総回収率は投与量の 87.4%であり，尿中及び糞中にそれぞれ 18.7%及び 68.7%が回収された（4.2.2.4.3/FK12055）。代謝物同定の結果，糞中及び尿中には未変化体及び M6 が最も多く認められた。



Source: 2.6.4.5.1.3

図 2.7.2-1 ヒトにおける本薬の in vivo 代謝経路

2.7.2.1.1.4 酵素誘導及び阻害

(1) 酵素誘導【2.6.4.7.1.1】

3 例のドナー由来の培養ヒト肝細胞を用いて本薬の CYP 分子種（1A2，2B6 及び 3A4）に対する誘導活性を評価した。本薬は 0.4～15 μmol/L で検討したが，10 μmol/L 以上で細胞毒性が認められたため，本薬 10 μmol/L 以上での CYP 分子種の誘導活性については結論づけられなかった【4.2.2.4.11/FK12003】。評価可能であった最高濃度 7.5 μmol/L まで，本薬は CYP1A2 及び CYP2B6 に対して顕著な誘導作用を示さなかった。CYP3A4 については 3 例中 1 例のドナーで

mRNA が陽性対照と比較して 20.3%～35.3%増加したため， 本薬は CYP3A4 を誘導する可能性があると考えられた。酵素誘導については再度試験を実施し，最初の試験と同じ 3 例のドナーから採取した培養ヒト肝細胞を用いて，本薬 0.005～3 μmol/L の濃度で CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導活性を評価した（4.2.2.4.12/FK13265）。2 回目の試験の結果，本薬は CYP1A2 又は CYP2B6 に対して誘導作用はなく， CYP3A4 に対して誘導作用があるものの陽性対照であるリファンピシンよりも非常に弱いと考えられた。

(2) 酵素阻害【2.6.4.7.1.2】

ヒト肝ミクロソームを用いて，本薬の CYP 分子種（1A2，2C8，2C9，2C19，2D6 及び 3A4）に対する可逆的阻害活性及び時間依存的阻害活性を評価した（4.2.2.4.13/ADME_22183 及び ADME_31191）。可逆的阻害活性については本薬 0.021～15 μmol/L の濃度で検討し，いずれの CYP に対しても顕著な阻害作用は認められなかった。時間依存的阻害活性については， 本薬は CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 に対して顕著な阻害作用を示さなかった。

CYP 分子種に対する本薬（0.1～100 μmoL/L）の時間依存的阻害活性を，ヒトの肝ミクロソームを用いて，NADPH 生成系の存在下及び非存在下でプレインキュベーションすることにより検討した（4.2.2.4.14/FK10109）。本薬は 100 μmol/L の濃度で CYP3A4（基質：テストステロン）の残存活性を 67.3%阻害した。また，本薬の見かけの分布比は 225 であり，ミフェプリストン（陽性対照）の 39 倍であった。したがって，本薬は CYP3A4 の弱い時間依存的阻害薬であることが示された。本薬による CYP3A4 の時間依存的阻害活性をさらに定量するため，ヒト肝ミクロソームを用いて，本薬 0.3～100 μmol/L の濃度でプレインキュベートしたときの CYP3A4 の不活化キネティクスから，最大不活化速度の 50%をもたらす K_I 及び K_{inact} の値を算出した（4.2.2.4.15/FK11141）。ミクロソームタンパク質への非特異的結合率で補正したとき，CYP3A4（基質：ミダゾラム）に対する本薬及びエリスロマイシン（陽性対照）の K_{inact}／K_I 比は，それぞれ 11.5 及び 12.7 L/min/mmol であったことから，本薬の CYP3A4 対する時間依存的阻害作用は，エリスロマイシンと同程度であることが示された。

2.7.2.1.1.5 トランスポーター【2.6.4.7.2】

MDR1 を発現した LLC-PK1 細胞（LLC-PK1-MDR1 細胞）を用いた in vitro 試験において，本薬は 1 μmol/L で P-gp の基質であることが示された（4.2.2.6.1/ADME14455，ADME-24456 及び ADME-24540）。また，その後，LLC-PK1-MDR1 細胞を用いた同様の試験で本薬は 0.007～0.3 μmol/L の低濃度でも P-gp の基質であることが示された（4.2.2.6.2/FK11164）。本薬は 1 及び 3 μmol/L で排出比が 1.4 及び 0.8 と 1 に近い値を示したことより，本薬が 0.3 μmol/L を超えると P-gp を介した輸送は飽和することが示された。

BCRP1 を発現した MDCK Ⅱ細胞を用いた in vitro 試験において，本薬は BCRP の基質ではなかった（4.2.2.6.3/FK11162）。これは，本薬の排出に対して KO143（BCRP の阻害薬）が影響しないことと一致する結果であった。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現した HEK293 細胞を用いた in vitro 試験において，本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。本薬（0.329～27.3 μmol/L ）の OATP1B1 及び OATP1B3 導入細胞への取り込みは，親細胞への取り込みと同程度であり，また，リファンピシン（OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害薬）による影響を受けなかった。

本薬の P-gp， OCT1，OCT2， MATE-1 及び MATE-2K に対する IC_{50} は 0.04～2.26 μmol/L と低濃度であったことより，本薬はこれらのトランスポーターの強い阻害薬であることが示された（4.2.2.6.2/FK11164, 4.2.2.6.5/FK11156 及び 4.2.2.6.7/FK11158）。また，BCRP 及び OATP1B1 に対する IC_{50} 値はそれぞれ，14.9 及び 36.5 μmol/L であったことから，本薬はこれら二つのトランスポーターに対する阻害作用は弱いことが示唆された（4.2.2.6.3/FK11162 及び 4.2.2.6.4/FK11163）。OATP1B3, OAT1 及び OAT3 の IC_{50} は算出不能であったことより，本薬はこれらのトランスポーターを阻害しないと考えられた。

IC_{50} 値が算出されたトランスポーターについて，本薬を臨床最高用量の 9 mg を投与したときの血漿中濃度でさらに解析を行い，in vitro 阻害と in vivo 阻害作用の関連性を評価した【2.6.4/表 2.6.4-4】。DDI に関する本邦の通知（薬物相互作用ガイドライン 平成 30 年）で推奨されているカットオフ基準に基づき，in vivo での DDI の可能性を評価した結果，本薬は OCT2 及び P-gp（消化管）に対してはこれらを阻害して DDI を生じる可能性があるものの，その他のトランスポーターに対しては，臨床的に重要な DDI を起こさないと考えられた。

2.7.2.1.2 臨床試験

本薬の薬物動態を検討した臨床試験の一覧を表に示す。各試験の詳細は【2.7.6】を参照のこと。なお，生物薬剤学試験及び関連する解析については【2.7.1】に記載する。

表 2.7.2-1 臨床試験の一覧

相	試験番号（実施場所）	主要な目的	対象被験者	被験者数 a)	資料番号
1	42756493EDI1005（海外）	吸収，代謝，排泄	外国人健康成人男性	全例数：8 例	参考資料 5.3.3.1.1
1	42756493EDI1001（海外）	RP2D 決定，薬物動態/薬力学，有効性/安全性，心室再分極に及ぼす影響	進行性又は難治性の固形癌又はリンパ腫を有する患者	全例数：187 例 パート 1：66 例 パート 2：11 例 パート 3 ：46 例 パート 4 ：64 例	評価資料 5.3.3.2.1-1 5.3.3.2.1-2
1	42756493GAC1001（日本）	安全性，薬物動態/薬力学	進行性又は難治性の固形癌又はリンパ腫患者	全例数：19 例	評価資料 5.3.3.2.2
1/2	42756493HCC1001（韓国，台湾，中国）	安全性，薬物動態/薬力学	進行性肝細胞癌患者	全例数：53 例 パート 1：21 例 パート 2：32 例	参考資料 5.3.3.2.3
2	42756493BLC2001（海外）	有効性，安全性，薬物動態	FGFR 遺伝子異常 を有する転移性又は外科的に切除不能な尿路上皮癌患者	全例数：212 例	評価資料 5.3.5.2.1-1 5.3.5.2.1-2 5.3.5.2.1-3
1/2	42756493BLC2002（海外）	安全性，有効性，薬物動態/薬力学	転移性又は局所進行性の尿路上皮癌患者	全例数：123 例 第 1b 相（本薬+Cetrelimab）：30 例 第 1b 相（本薬+Cetrelimab+白金化学療法）：6 例 第 2 相	参考資料 5.3.3.2.3

相	試験番号（実施場所）	主要な目的	対象被験者	被験者数 a)	資料番号
				（本薬単独療法）：43 例 第 2 相 （本薬+Cetrelimab）：44 例	
2	42756493CAN2002（国際共同）	有効性	FGFR 遺伝子異常を有する進行固形癌（尿路上皮癌を除く）患者	全例数：306 例 成人：303 例 青少年：3 例	参考資料 5.3.5.2.4
2	42756493LUC2001（韓国，台湾，中国）	有効性	NSCLC 又は特定の固形癌（尿路上皮癌，食道癌，胆管癌）	全例数：35 例	参考資料 5.3.5.2.5
3	42756493BLC3001（国際共同）	有効性，安全性 薬物動態	FGFR 遺伝子異常を有する進行性尿路上皮癌患者	全例数：593 例 コホート 1：247 例 コホート 2：346 例	評価資料 5.3.5.1.1-1 5.3.5.1.2-1
1	42756493EDI1008（海外）	肝機能障害被験者における薬物動態	外国人 肝機能障害被験者及び健康成人	全例数：26 例 肝機能の程度別: 正常：8 例 軽度：8 例 中等度：8 例 重度：2 例	参考資料 5.3.3.3.1
1	42756493EDI1007（海外）	CYP2C9/CYP3A 阻害薬及び CYP3A4/P-gp 阻害薬との薬物相互作用	外国人 健康成人	全例数：53 例 本薬単剤：19 例 本薬+フルコナゾール：17 例 本薬+イトラコナゾール：17 例	参考資料 5.3.3.4.1
1	42756493NAP1001（海外）	CYP2C9/CYP3A 4 誘導薬との薬物相互作用	外国人 健康成人	全例数：15 例 本薬単剤：15 例 本薬+カルバマゼピン：13 例	参考資料 5.3.3.4.2
2	42756493BLC2001 DDI サブスタディ（海外）	CYP3A4 及び OCT2 基質との薬物相互作用	FGFR 遺伝子変異又は FGFR 遺伝子融合を有する進行固形癌患者	全例数：25 例 ミダゾラム単剤：23 例 本薬＋ミダゾラム：17 例 メトホルミン単剤：20 例 本薬+メトホルミン：17 例	参考資料 5.3.5.2.2

RP2D=第 2 相試験推奨用量; FGFR=線維芽細胞増殖因子受容体; NSCLC=上皮非小細胞肺癌; CYP=ヒトチトクローム P 450; P-gp=P 糖タンパク質; DDI=薬物相互作用; OCT=有機カチオントランスポーター

a) 被験者数は薬物動態解析集団

2.7.2.1.2.1 概要

以下に，薬物動態及び薬力学評価の概要を述べる。

外国人進行性又は難治性の固形癌又はリンパ腫患者を対象に本薬 0.5～12 mg を単回経口投与したとき，また，0.5～12 mg を 1 日 1 回（0.5～12 mg/日）連日投与，並びに 10 及び 12 mg/日を間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）したときの薬物動態を 42756493EDI1001（EDI1001）試験で評価した（First-in-human 試験）。その他，本薬を単回及び反復投与したときの薬物動態は日本人癌患者を対象とした試験［42756493GAC1001（GAC1001）試験］及びアジア人（韓国，台湾，中国）癌患者を対象とした試験［42756493HCC1001（HCC1001）試験］で評価した。GAC1001 試験では，進行性又は難治性の固形癌又はリンパ腫を有する日本人患者に本薬 2，4，6，10 及び

12 mg を単回投与したとき，また，2，4 及び 6 mg/日を連日投与，並びに 10 及び 12 mg/日を間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）したときの薬物動態を評価した。

臨床薬理試験として，外国人健康成人を対象として本薬 12 mg を単回経口投与したときのマスバランスを 42756493EDI1005（EDI1005）試験で評価した。肝機能障害被験者における薬物動態の評価として，42756493EDI1008（EDI1008）試験において，外国人肝機能障害被験者に本薬 6 mg を単回投与したときの薬物動態を評価した。マスバランス試験（EDI1005 試験）にて未変化体の尿中排泄率が低かったことより（13.3%），腎機能障害が本薬の排泄に及ぼす影響は小さいと考え，腎機能障害被験者を対象とした本薬の薬物動態試験は不要と判断した。軽度及び中等度の腎機能障害が本薬の曝露量に及ぼす影響を，EDI1001 試験の事後解析及び母集団薬物動態解析で評価した。本薬の DDI を評価した 42756493EDI1007（EDI1007）試験，42756493NAP1001（NAP1001）試験及び 42756493BLC2001（BLC2001）試験 DDI サブスタディについては，2.7.2.1.2.2 に述べる。

海外第 2 相試験である BLC2001 試験では，FGFR 遺伝子異常を有する転移性又は切除不能な尿路上皮癌患者を対象として，2 つの投与レジメン（レジメン 1： 10 mg/日の間欠投与，レジメン 2：6 mg/日の連日投与）で試験を実施し，中間解析 1 の結果及び薬物動態/薬力学モデル解析の結果に基づき，臨床推奨用量としてレジメン 3（8 mg/日の連日投与）が選択された。中間解析 1 以降はレジメン 1 及び 2 を終了し，レジメン 3 で評価した。

国際共同第 3 相試験である BLC3001 試験では日本人を含む特定の FGFR 遺伝子異常を有する進行性尿路上皮癌患者を対象に 21 日間を 1 サイクルとして本薬を 8 mg/日を経口投与した。Cycle 1 Day 14 に測定した血清リン濃度に基づき本薬の投与量を 9 mg/日に増量可とした。また，投与開始 14 日以降は発現した毒性に基づき，個別に本薬の休薬，減量を行った。得られた血漿中濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施した。さらに，得られた血清リン濃度を用いて母集団薬物動態-薬力学解析を実施し，推定された個別の薬力学（血清リン濃度）曝露量パラメータを用いて，曝露量-反応（有効性及び安全性）解析を実施した。

なお，母集団薬物動態解析には，【2.7.1.1.2/表 2.7.1-1】及び表 2.7.2-1 に示した 11 試験［EDI1001，EDI1002，EDI1003，HCC1001，42756493BLC2002（BLC2002），GAC1001，EDI1005，BLC2001，42756493LUC2001（LUC2001），42756493CAN2002（CAN2002）及び 42756493BLC3001（BLC3001）試験］から得られた血漿中濃度データを併合し用いた。また，母集団薬物動態-薬力学解析については 8 臨床試験（EDI1001，BLC2001，BLC2002，BLC3001，GAC1001，CAN2002，LUC2001，HCC1001）から得られた血清リン濃度データを併合し用いた。母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態-薬力学解析により，内外因性要因が薬物動態及び薬力学に及ぼす影響の評価，個体間/個体内変動の評価を行った。

推奨用法･用量，並びに薬力学的指標に基づく個別の用量調整の妥当性について詳細な説明は，2.7.2.3.10.2 に示す。臨床薬理試験における用量設定については 2.7.2.3.10.2 に記載した。

心室再分極に及ぼす本薬の影響は， EDI1001 試験で得られた心電図評価及び広い用量範囲の血漿中本薬濃度とホルター心電図データを用いた曝露量-反応解析で評価したため［2.7.2.2.4(1) ］，別途 Thorough QT 試験は実施しなかった。

2.7.2.1.2.2 薬物相互作用

(1) 併用薬が本薬の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験において，本薬は主に CYP2C9 及び CYP3A4 で代謝され， P-gp の基質であることが示された（2.7.2.1.1.3 及び 2.7.2.1.1.5）。そこで，様々な CYP2C9 遺伝子型の被験者を対象として，本薬 4 mg を単回投与したときの薬物動態に及ぼすフルコナゾール（CYP2C9 及び CYP3A の阻害薬）及びイトラコナゾール（CYP3A4 及び P-gp の阻害薬）の影響を評価するため，臨床 DDI 試験を実施した（EDI1007 試験）［2.7.2.2.3.1(1)］。また，CYP2C9 代謝能の低い被験者に，本薬を投与したときの薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響について， PBPK モデルによるシミュレーションにより評価した［2.7.2.2.3.1(3)］。CYP3A4 及び CYP2C9 誘導薬が本薬の薬物動態に及ぼす影響については，健康成人を対象として，本薬 12 mg を単回投与したときの薬物動態に及ぼすカルバマゼピン（強い CYP3A4 誘導薬及び弱い CYP2C9 誘導薬）の影響を評価した（NAP1001 試験）［2.7.2.2.3.1(2)］。

(2) 本薬が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験において，本薬は P-gp 及び OCT 2 に対する阻害薬であり， CYP3A4 に対して弱い時間依存的阻害作用を有することが示された［2.7.2.1.1.5 及び 2.7.2.1.1.4(2)］。FGFR 遺伝子異常を有する転移性又は外科的に切除不能な尿路上皮癌患者を含む進行性固形癌患者を対象としてミダゾラム（CYP3A4 の基質）及びメトホルミン（OCT2 の基質）を用いて，本薬を 8 mg/日を反復投与したとき，これら併用薬の薬物動態に及ぼす本薬の影響を評価した（BLC2001 試験 DDI サブスタディ）［2.7.2.2.3.2(1)］。また， 本薬の腸管内 P-gp への阻害活性について，本薬 9 mg を経口投与後の腸管腔内での薬物濃度-時間プロファイルを PBPK モデルでシミュレーションし，ジゴキシン（P-gp 基質）の薬物動態に及ぼす本薬の影響を評価した［2.7.2.2.3.2(2)］。

2.7.2.1.2.3 評価項目及びバイオマーカーの選択

本薬は FGFR チロシンキナーゼ阻害薬であり，FGF-23 を介したシグナル伝達の阻害により，血清リン濃度が上昇するため，本薬の FGFR への結合と血清リン上昇には関連性が認められている。また，非臨床毒性試験から本薬投与後に高リン血症が観察されている。高リン血症は，FGFR 阻害薬の投与により，そ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。具体的には，FGFR の機能低下により腎 FGF-23/Klotho シグナル伝達が妨げられ，CYP27b1 と CYP24a1 の調節解除，及びビタミン D 過剰症と高リン血症誘発の原因となる（Erben 2015, Lederer 2014, Wöhrle 2011）。

BLC2001 試験及び BLC3001 試験で用いた用量調整ガイドラインは有効性及び安全性のマーカーである血清リン濃度に基づいており，目標濃度は 5.5 mg/dL 以上とした。したがって，母集団薬物動態-薬力学解析（2.7.2.2.6）及び薬力学に基づく用量設定シミュレーション（2.7.2.2.8）において，薬力学の評価項目として血清リン濃度を選択した。

曝露量-有効性解析の主要な有効性評価項目は，BLC3001 試験の主要評価項目である OS とした。PFS 及び ORR を含む有効性の副次評価項目も解析に含めた。解析には層別因子 ECOG PS，ヘモグロビン値，人種及び疾患分布）の影響を考慮した。

曝露量-安全性解析の安全性評価項目は，眼毒性，中心性漿液性網膜症，爪毒性，皮膚毒性及び消化管毒性とした。これらの安全性評価項目は，臨床的意義，発現割合（10%超）又は重症度（Grade 3 以上）に基づいて選択した。

2.7.2.1.2.4 評価方法

(1) 薬物動態解析手法

癌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を評価した試験（EDI1001 試験，GAC1001 試験及び HCC1001 試験）及び臨床薬理試験（EDI1005 試験，EDI1007 試験，EDI1008 試験，NAP1001 試験及び BLC2001 試験）において，ノンコンパートメントモデル解析による本薬の薬物動態パラメータは，特に記載のない限り実採血時間に基づき算出した。また，これらの試験では，投与前及び投与後の本薬の非結合型分画の測定により得られた fu を用いて本薬の非結合型濃度に基づく薬物動態パラメータを算出した。母集団薬物動態解析，母集団薬物動態-薬力学解析及び曝露量-反応解析は非線形混合効果モデルを用いて実施した。母集団薬物動態-薬力学解析により個別被験者の血清リン曝露量を推定し，ロジスティック回帰又は Cox 回帰を用いて有効性及び安全性の評価項目に応じて血清リン曝露量と反応の関係を明らかにした（5.3.3.5.1/PopPK-PD Report 2023 及び 5.3.5.3.3/Exposure-Response Report）。

(2) 統計解析手法

本申請資料では，特に記載のない限り，薬物動態パラメータの要約として算術平均及び標準偏差（SD）を示す。t_{max} については，中央値及び範囲を示す。C_{max} 及び AUC の 2 投与間の比較には治験総括報告書に記載しない限り，対数変換データ及び用量補正データを用い，GMR 又は LSM の点推定値の比及び 90% CI を算出した。

(3) 製剤

本申請資料に含めた臨床試験では，種々の製剤（液剤，カプセル剤，錠剤）を使用した。全ての臨床試験で使用した製剤の一覧は【2.7.1/付録 2.7.1.4.1】に示した。また，各試験に使用した製剤及び相対的バイオアベイラビリティ評価については【2.7.1.2.1】に記載する。

First-in-human 試験（EDI1001 試験）では液剤及びカプセル剤を，マスバランス試験（EDI1005 試験）は液剤，日本人被験者を対象とした第 1 相試験（GAC1001 試験）はカプセル剤及び初期フィルムコーティング剤をそれぞれ用いて実施した。DDI 試験（EDI1007 試験）及び食事の影響試験（EDI1006 試験）を含む後期の試験は，いずれも最終フィルムコーティング剤を用いて実施した。

HCC1001 試験及び BLC2001 試験［レジメン 1（10 mg/日，間欠投与）及びレジメン 2（6 mg/日，連日投与）］は，初期フィルムコーティング剤及び最終フィルムコーティング剤の両方を用いて実施した。BLC2001 試験のレジメン 3（8 mg/日（推奨開始用量），連日投与）は最終フィルムコーティング剤のみを用いて実施した。ピボタル試験である BLC3001 試験の他，EDI1007 試験，EDI1008 試験，NAP1001 試験，BLC2001 試験 DDI サブスタディ， HCC1001 試験，LUC2001 試験，BLC2002 試験及び CAN2002 試験では最終フィルムコーティング剤を使用した。

【2.7.1.2】に記載したように本薬の曝露量（AUC 又は C_{max}）は製剤（経口液剤，カプセル剤又は錠剤）及び食事の影響を受けなかった。したがって，液剤又はカプセル剤を用いた試験から得られた結果は錠剤を用いた場合にも適用可能であると考える。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本項では本薬の薬物動態データを中心に記載する。本薬の薬物動態パラメータの一覧は，付録 2.7.2.5.1, 2.7.2.5.2 及び 2.7.2.5.3.1 に示す。なお，CAN2002 試験は本申請資料にノンコンパートメントモデル解析に基づくデータ又は血漿中濃度の要約に含めていないため，本項では，CAN2002 試験については説明しない。各試験から得られた本薬の血漿中濃度は母集団薬物動態解析に用い，詳細を 2.7.2.2.5 に示す。各試験の有効性及び安全性の結果の概要については【2.7.6】を参照のこと。

2.7.2.2.1 ヒトにおける薬物動態を評価した試験

2.7.2.2.1.1 健康成人を対象とした試験

(1) 42756493EDI1005（EDI1005）試験

表題

健康男性被験者を対象に，^{14}C 標識したエルダフィチニブ を経口投与したときの吸収，代謝及び排泄経路を特定する非盲検，第 1 相試験

試験デザイン

本試験は，外国人健康成人男性被験者 8 例を対象にした単施設，非盲検，単回投与の第 1 相試験であった。CYP2D6 の代謝型の関与を検討するため，CYP2D6 の遺伝子型が代謝能の低い PM の被験者 3 例，代謝能の高い EM の被験者 5 例を組み入れた。全ての被験者は絶食後，^{14}C 標識した本薬 12 mg（液剤）を単回経口投与した。投与量は安全性の確認できた最高用量である 12 mg とした［EDI1001 試験，2.7.2.2.1.2(1)］。血漿中の本薬濃度及び総放射能濃度を測定するため，投与前及び投与後 312 時間まで血漿サンプルを採取した。血漿サンプル採取期間は健康成人における本薬の $t_{1/2}$（約 2.5 日）の 5 倍以上と設定した。また，糞及び尿サンプルを採取し，本薬濃度及び総放射能濃度を測定した。被験者は総放射能の回収率が投与量の 85%以上となるまで，又は尿及び糞中に 24 時間で排泄された放射能が 2 日間連続で投与量の 1%以下となるまで，約 14 日間（最長 28 日間）実施医療機関に入院した。投与後 2 時間の血漿サンプルを用いて本薬の fu を測定した。

結果

^{14}C 標識した本薬 12 mg（液剤）を単回経口投与したときの総放射能の血漿中濃度は本薬の血漿中濃度と同程度であった。このときの本薬及び総放射能の薬物動態パラメータを表 2.7.2-2 に示した。C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}は，本薬及び総放射性物質で同程度であった。t_{max} の中央値は，本薬及び総放射能でそれぞれ 2.50 時間及び 2.00 時間であり，個々の値の範囲も同程度であった。$t_{1/2term}$ の平均値は，本薬及び総放射能でそれぞれ 66.3 時間及び 65.3 時間であった。本薬の CL/F の平均値は 0.395 L/h と低く，V_d/F の平均値は 37.5 L であった。

CYP2D6 代謝能の低い PM（3 例）では，CYP2D6 代謝能の高い EM（5 例）と比較して，本薬の C_{max} の平均値が約 18%，AUC_{last} 及び AUC_{∞}の平均値がそれぞれ約 30%低かった

（5.3.3.1.1/EDI1005/CSR/Table5）。CYP2D6 活性と一貫した本薬の曝露量の違いが認められなかったことより，CYP2D6 は本薬の消失に関与していないことが示唆された。

本薬の血漿タンパク結合率は高かった。本薬の fu の平均値（±SD）は，0.37（±0.09）%と低く，個々の値の範囲は 0.22%～0.49%であった（5.3.3.1.1/EDI1005/CSR/TABPK06）。

本薬の未変化体の尿中排泄量及び本薬の腎クリアランス（CL_R）の平均値（±SD）は低く，それぞれ 1.59（±0.363）mg 及び 0.0541（±0.0146）L/h であり，本薬の未変化体の尿中排泄量の平均値は，投与量の 13.3%であった（5.3.3.1.1/EDI1005/CSR/TABPK11）。累積排泄量を図 2.7.2-2 に示した。

表 2.7.2-2 ^{14}C 標識した本薬 12 mg（液剤）を単回経口投与したときの本薬及び総放射能の薬物動態パラメータ（42756493EDI1005 試験）

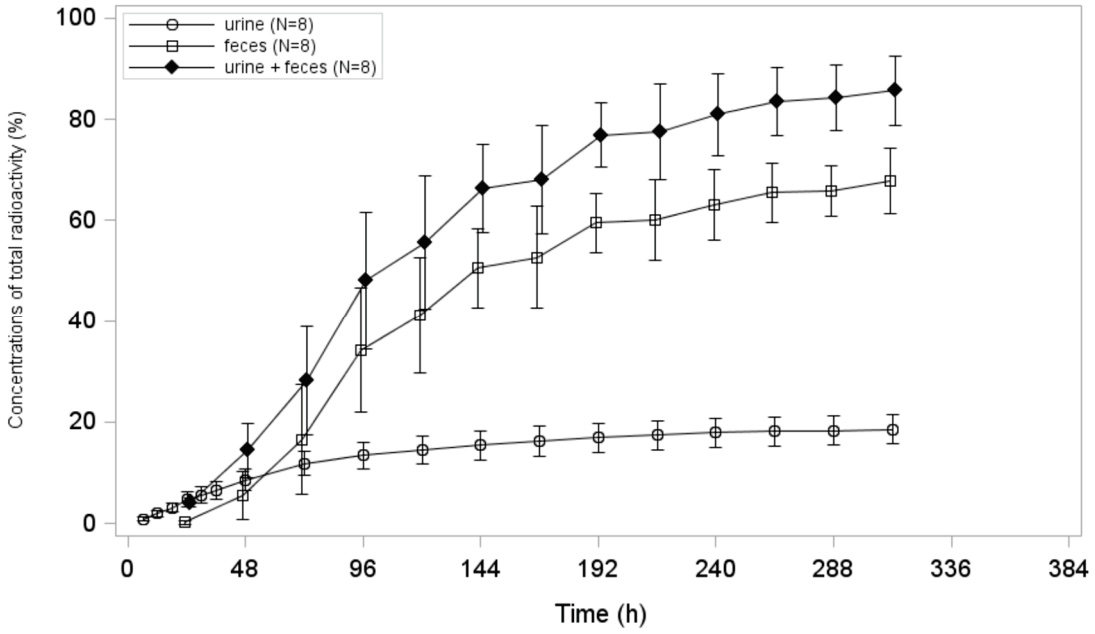
PK parameters[a]	Total JNJ-42756493	Total Radioactivity
N	8	8
C_{max}, ng (eq)/mL	525±128	508±163
t_{max}, h	2.50 (2.00 – 3.00)	2.00 (2.00 – 4.00)
AUC_{last}, ng (eq).h/mL	30430±7156	30388±7335
AUC_{∞}, ng (eq).h/mL	31913±7545	31806±7854
$t_{1/2term}$, h	66.3±15.8	65.3±13.1
CL/F, L/h	0.395±0.0929	-
V_d/F, L	37.5±10.6	-
MRT, h	90.6±20.6	-

PK=Pharmacokinetics; JNJ-42756493=Erdafinitib
[a] mean±SD, t_{max}: median [range]
Source: 5.3.3.1.1/EDI1005 CSR/Table 4

検体採取期間終了時の総放射能回収率の平均値（±SD）は投与量の 87.4（±5.23）%であり，個々の値の範囲は 79.2%～93.1%であった（5.3.3.1.1/EDI1005 CSR/TABPK24）。総放射能の大部分は糞中に排泄され，糞中累積排泄率の平均値（±SD）は投与量の 68.7（±4.80）%であり，個々の値の範囲は 59.7%～75.1%であった（5.3.3.1.1/EDI1005/CSR/TABPK23）。

総放射能の尿中累積排泄率の平均値（±SD）は投与量の 18.7（±2.71）%であり，個々の値の範囲は 16.2%～24.8%であった（5.3.3.1.1/EDI1005/CSR/TABPK20）。

代謝物同定の結果，尿糞中に主に検出されたのは未変化体と M6 であった。



Source: 5.3.3.1.1/EDI1005/CSR/Figure 3

図 2.7.2-2 総放射能の尿中及び糞中累積排泄率，並びに回収率（尿中 + 糞中）の平均値（SD）（42756493EDI1005 試験）

2.7.2.2.1.2 患者を対象とした試験

(1) 42756493EDI1001（EDI1001）試験

表題

難治性又は進行性の固形癌又はリンパ腫患者を対象とした， FGFR チロシンキナーゼ阻害薬であるエルダフィチニブ の安全性，薬物動態及び薬力学を評価する第 1 相試験

試験デザイン

EDI1001 試験は，既存治療の対象とならない難治性又は進行性の固形癌又はリンパ腫を有する 18 歳以上の外国人患者 187 例に本薬を経口投与したときの安全性，薬物動態及び薬力学を評価する第 1 相，非盲検，多施設共同，4 パート，first-in-human 試験であった。

Part 1（用量漸増パート）では，一般的な 3 + 3 デザインにて，本薬 0.5，2，4，6，9 及び 12 mg を 1 日 1 回連日投与，並びに 10 及び 12 mg を 1 日 1 回間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）したときの安全性，薬物動態及び薬力学を検討し， RP2D を決定した。連日投与では 21 日を 1 cycle，間欠投与では 28 日を 1 cycle とした。 Part 1 では，遺伝子異常の分子学的適格基準は設定しなかった。本薬 0.5，2 及び 4 mg は液剤で経口投与し，6 mg コホートはブリッジングコホート（最初の 5 例は液剤，次の 4 例はカプセル剤を投与）として実施した。9，10 及び 12 mg はカプセル剤で投与した。なお，Cycle 1 では Day 1 投与後（単回投与後）72 時間までの薬物動態を評価するため，Day 2 及び Day 3 で投与はしなかった。

本薬 9 mg を 1 日 1 回（9 mg/日）の連日投与を最初の RP2D，10 mg/日の間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）を 2 番目の RP2D として決定した。

Part 2（腫瘍生検パート）では，本薬を最初の RP2D である 9 mg/日，又は 6 mg/日で反復投与したとき腫瘍生検を行い，本薬の腫瘍中での薬力学的効果を評価するとともに FGFR 経路阻害作用を確認した。9 及び 6 mg はカプセル剤で投与した。

Part 3（用量拡大パート）では，本薬を最初の RP2D である 9 mg/日で継続投与した。3 つの疾患特異的コホート（NSCLC， SCLC 及び乳癌）及びその他固形癌コホートの計 4 コホートを設定し，カプセル剤を投与した。

Part 4（用量拡大パート）では，本薬を 2 番目の RP2D である 10 mg/日で間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）した。NSCLC 及びその他固形癌コホートの計 2 コホートを設定し，カプセル剤を投与した。

Part 1 及び Part 2 では本薬 0.5～12 mg を単回投与（Cycle 1 Day 1）及び反復投与（Cycle 2 Day 1）したときの薬物動態を評価するため，経時的な薬物動態採血を行った。Part 3 及び Part 4 では Cycle 1 の Day 1 及び Day 7 又は Day 8 のスパース時点，Cycle 2，3 及び 4 の Day 1 投与前に薬物動態採血を行い，得られた血漿中濃度は母集団薬物動態解析に用いた。一部の時点のサンプルは本薬の非結合型濃度測定に用いた。

Part 1 において本薬投与前後で FGFR 阻害による血清リン濃度に加え，ビタミン D 及びカルシウム濃度の変化を検討するため血清と血漿を採取した。

心機能評価は part 1 で 24 時間ホルター心電図の測定と心臓超音波検査を実施し，また，全てのパートにおいて複数の時点で 12 誘導心電図を 3 回測定した。本薬の心室再分極に及ぼす影響は 2.7.2.2.4 に記載した。全てのパートから得られた血漿中濃度を用いて実施した母集団薬物動態解析及び薬物動態/薬力学解析については 2.7.2.2.5 及び 2.7.2.2.6 にまとめた。

結果

薬物動態

Part 1 及び Part 2 で得られた本薬の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2-3（単回投与）及び表 2.7.2-4（反復投与）に示す。

本薬 0.5～12 mg を単回投与したとき（Cycle 1 Day 1），本薬は投与後 1.00～3.44 時間（t_{max}，中央値）で C_{max} に到達した。0.5～12 mg の用量範囲で C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴って増加した。t_{max} に用量依存性は認められず，本薬は t_{max} 後，緩やかに消失した。本薬の fu（平均値）は 0.250%～0.506%であり，同時に測定した AGP 濃度は 131～86.4 mg/dL（最大値～最小値）であった。fu は AGP 濃度と逆相関した。

本薬 0.5～12 mg を連日投与したとき（Cycle 2 Day1），本薬は投与後 2.00～4.00 時間（t_{max}，中央値）で C_{max} に到達した。0.5～12 mg の用量範囲で C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴って増加した。定常状態での C_{max} 及び AUC_{τ} に基づく蓄積比の平均値は，それぞれ 2.74～4.15 及び 3.08～4.96 であった。蓄積比から算出した effective half-life の平均値は，42.4～73.9 時間であり 0.5～12 mg の用量間でおおむね同程度であった。CL/F の平均値は 0.245～0.521 L/h であった。

本薬 10 mg 及び 12 mg を間欠投与したとき（Cycle 1 Day 7），C_{max} 及び AUC_{τ} は 10～12 mg の間で用量の増加に伴って増加した。Cycle 1 Day 7 で本薬の血漿中濃度は定常状態に達していないものの，AUC_{τ} に基づく蓄積比は 10 mg 及び 12 mg 投与でそれぞれ 3.60 及び 3.16 であった。間欠投与時の血漿中本薬濃度は Cycle 1 Day 1 と比較して Cycle 2 Day 1 で高く，7 日間休薬しても本薬は体内から完全に消失せず，投与前検体で薬物濃度が検出された。

表 2.7.2-3 本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータの要約（42756493EDI1001 試験）

Dose (mg)	N	Mean (SD)			
		t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC_{0-72} (ng·h/mL)
Continuous Doses					
Part 1					
0.5	3	1.00 (0.50-6.00)	24.4 (8.11)	393 (93.4)	873 (203)
2	4	2.50 (1.00-4.07)	108 (51.5)	1757 (678)	4394 (1964)[b]
4	7	1.75 (0.95-6.17)	182 (77.1)	3226 (1508)	6743 (3318)[c]
6	9	2.07 (0.52-24.00)	248 (103)	4239 (2138)	8361 (3250)[d]
9	9	2.07 (2.00-6.00)	431 (177)	7410 (3213)	17564 (9364)[e]
12	7	1.22 (0.50-2.00)	745 (246)	12374 (4400)	30175 (13807)
Part 2					
9	10	3.44 (2.03-8.00)	578 (234)	10069 (2559)[d]	-
Intermittent Doses					
Part 1					
10	14	2.57 (1.00-6.00)	566 (168)	10058 (3136)[f]	-
12	13	2.08 (1.00-4.00)	912 (473)	14209 (5421)	-

SD=standard deviation
a Median (range).
b N=3.
c N=6.
d N=8.
e N=7.
f N=12.
Source: 5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/CSR/Table 13

表 2.7.2-4 本薬を反復投与（連日投与又は間欠投与）した時の薬物動態パラメータの要約（42756493EDI1001 試験）

Dose (mg)	N	Mean (SD)					
		t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{τ} (ng·h/mL)	C_{min} (ng/mL)	Accumulation Ratio	
						C_{max}	AUC
Continuous Doses (Cycle 2 Day 1)							
Part 1							
0.5	3	2.27 (1.00-4.07)	65.6 (22.3)	1084 (5.22)[b]	44.9 (13.9)	2.74 (0.58)	3.19 (0.181)[b]
2	4	2.58 (1.92-4.00)	377 (247)	9283 (5090)[c]	263 (201)	3.43 (1.30)	4.96 (1.16)[c]
4	5	4.00 (2.25-7.00)	675 (267)	13516 (8619)[b]	429 (178)	3.18 (0.78)	3.08 (0.50)[b]
6	8	2.55 (2.00-8.02)	818 (352)	13789 (7060)[d]	552 (344)	3.46 (1.21)	4.16 (1.87)[d]
9	1	3.00	494	-	290	4.15	-
12	3	2.00 (1.00-8.25)	3057 (1622)	64085 (43539)	2317 (1527)	3.94 (1.10)	4.55 (1.22)
Part 2							
9	6	2.65 (2.00-23.75)	2018 (744)	39587 (17575)[e]	1247 (766)	3.61 (0.843)	3.74 (0.304)[c]
Intermittent Doses (Cycle 1 Day 7)							
Part 1							
10	13	3.00 (0.92-24.00)	1792 (624)	35880 (12798)	1185 (534)	3.24 (0.684)	3.60 (0.792)[f]
12	10	2.25 (1.00-6.00)	2132 (1032)	41339 (20781)	1311 (784)	2.66 (0.649)	3.16 (0.668)

SD=standard deviation
a Median (range).
b N=2.
c N=3.
d N=6.
e N=5.
f N=11.
Source: 5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/CSR/Table 15, Table 16

Part 1 の 6 mg コホート（最初の 5 例は液剤，次の 4 例はカプセル剤を投与）より，本薬の液剤又はカプセル剤を投与したときの薬物動態は類似していた【2.7.1.2.1.1】。本試験では，本薬投与中に発現することがある高リン血症の治療のため，リン吸着薬であるセベラマーが併用薬として用いられたが，本薬単独投与時とセベラマー併用時の本薬の薬物動態は類似していた

（5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/CSR/5.1.5）。また，本薬を尿路上皮癌患者に投与したときの薬物動態は他の癌患者に投与したときの薬物動態と類似していた（5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/CSR/8.2）。

薬力学（5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/CSR/6.3.3）

187 例の被験者のベースラインの平均血清リン濃度は 3.4 mg/dL（中央値：3.4 mg/dL，範囲：1.5～5.2 mg/dL）であった。ベースラインの平均血清リン濃度は投与量コホート及び癌種間で 3.2～3.5 mg/dL の範囲と同様の値であった。平均血清リン濃度の上昇は投与開始後最初の測定時点（連日投与では Cycle 1 Day 8，間欠投与では Cycle 1 Day 7）で認められ，ベースラインからの変化率は投与量及び癌種横断的な平均値として Cycle 1 Day 8（連日投与）で 53%（濃度範囲：1.5～5.2 mg/dL），Cycle 1 Day 7（間欠投与）で 66%（濃度範囲：3.4～5.3 mg/dL）であった。血清リン濃度の上昇は用量依存的に認められ，最初の測定時点におけるベースラインからの平均変化率は 4 mg/日以下の連日投与で 27%（14 例），6 mg/日の連日投与で 48%（10 例），9 mg /日の連日投与で 58%（62 例），12 mg/日の 間欠投与で 75%（12 例），12 mg/日 の連日投与で 65% （7 例）であった。血清リン濃度は本薬投与後 Cycle 1 と Cycle 2 の間で最高濃度を示し，Cycle 3 付近から低下し始める傾向が認められた。

本薬の臨床的効果を期待できる基準として，初回サイクル終了時までの血清リン濃度が 5.5 mg/dL（ベースラインからの平均変化率が約 60%）以上を目標値とした。奏効（CR 又は PR）が認められた被験者（レスポンダー）21 例中 16 例（76 %）で，本薬投与後の血清リン濃度の最高値が目標濃度の 5.5 mg/dL 以上であり，21 例中 7 例（33%）が 5.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 未満の範囲，残り 9 例（43%）が 7.0 mg/dL 以上 9.0 mg/dL 未満の範囲であった。また，5 例（24%）は，本薬投与後の血清リン濃度の最高値が 5.5 mg/dL 未満であり，これら 5 例はいずれも 10 mg 間欠投与例であった。

血清リン濃度と血漿中本薬濃度には有意な関係が認められ，血清リンは本薬が標的に結合するメカニズムに基づくバイオマーカーと考えられた。

血中薬力学マーカーであるビタミン D は血清リンと同様，本薬投与後に上昇し時間とともに低下した。

(2) 42756493GAC1001（GAC1001）試験

表題

難治性又は進行性の固形癌又はリンパ腫患者を対象とした， FGFR チロシンキナーゼ阻害薬である JNJ-42756493 の安全性，薬物動態及び薬力学を評価する第 1 相試験

試験デザイン

GAC1001 試験は，既存治療の対象とならない難治性又は進行性の固形癌又はリンパ腫を有する 20 歳以上の日本人患者 19 例に本薬を経口投与したときの安全性，薬物動態，薬力学及び有効性を評価する第 1 相，非盲検，多施設共同，2 パート，用量漸増／用量拡大試験であった。

Part 1（用量漸増パート）では，一般的な 3 + 3 デザインにて，本薬 2，4 及び 6 mg を 1 日 1 回連日投与，並びに 10 及び 12 mg を 1 日 1 回間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）したときの安全性，薬物動態及び薬力学を検討し，日本人における RP2D を決定した。連日投与では 21 日を 1 cycle，間欠投与では 28 日を 1 cycle とした。本薬 2，4，6 ，10 及び 12 mg を単回投与（Cycle 1

Day 1）及び反復投与（連日投与：Cycle 1 Day 8 及び Cycle 2 Day 1，間欠投与：Cycle 1 Day 7 及び Cycle 2 Day 1）したときの薬物動態を評価するため経時的に採血した。

また，薬力学評価として，血清リン濃度及び血漿カルシウム，FGF-23，PTH 及びカルシトリオール［1,25（OH）2 ビタミン D］の血清濃度を評価した。腫瘍における標的調節は，免疫組織化学染色を用いて，リン酸化 FGFR，リン酸化細胞外シグナル調節キナーゼ，及びリン酸化 S6 リボソームタンパク質レベルの応答に基づいて評価した。

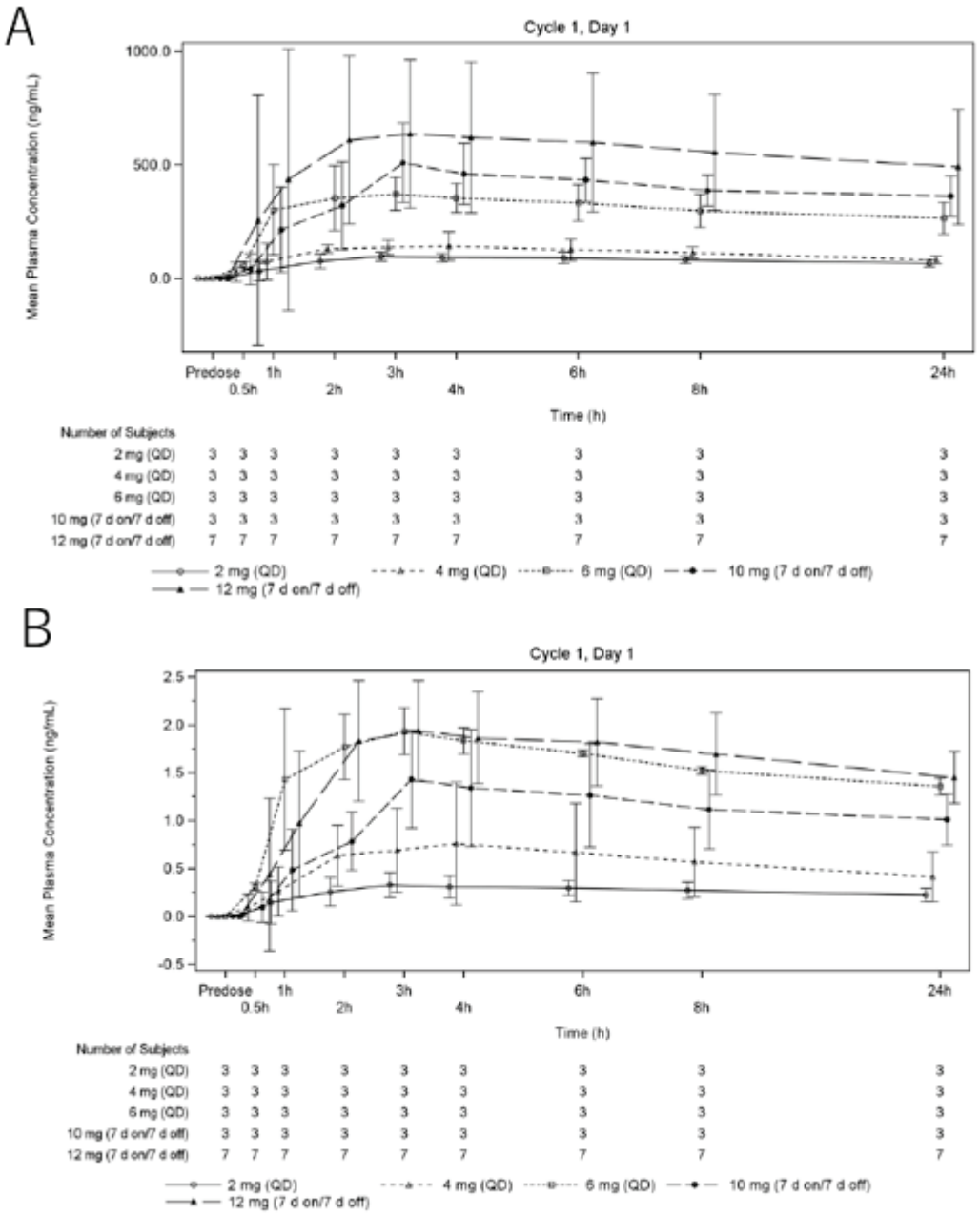
Part 2（用量拡大パート）については治験依頼者の決定（Part 2 の分子学的適格基準を判定するための測定系が入手困難）により中止した。

結果

薬物動態

本薬 2～12 mg を単回投与したとき（Cycle 1 Day 1）の血漿中本薬濃度推移及び非結合型濃度推移を図 2.7.2-3 に，Part 1 で得られた本薬の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2-5 に示す。

本薬 2～12 mg を単回投与したとき（Cycle 1 Day 1），投与後 2.00～3.00 時間（中央値）で C_{max} に到達した。本薬 2～12 mg を反復投与したとき（2，4 及び 6 mg の連日投与では Cycle 1 Day 8，また，10 及び 12 mg の間欠投与では Cycle 1 Day 7），投与後 2.95～5.93 時間（中央値）で C_{max} に到達した。C_{max} 及び AUC_{τ} は，単回投与後及び反復投与後，いずれも用量の増加に伴って増加した。



Source: 5.3.3.2.2/GAC1001/CSR/GPOCONC06_P1 及び GPOCONC07_P1

図 2.7.2-3 本薬を単回投与した時の血漿中本薬濃度推移（A）及び非結合型濃度推移（B）
（42756493GAC1001 試験）

表 2.7.2-5 本薬を単回及び反復投与（連日投与又は間欠投与）した時の薬物動態パラメータの要約（42756493GAC1001 試験）

Parameter (Unit)	Mean (SD)				
	Continuous Doses			Intermittent Doses	
	2 mg (N=3)	4 mg (N=3)	6 mg (N=3)	10 mg (N=3)	12 mg (N=7)
Cycle 1 Day 1					
t_{max}[a] (h)	3.00 (3.0-6.0)	2.00 (1.0-4.0)	2.92 (1.9-3.9)	2.88 (2.0-3.9)	2.82 (1.0-4.0)
C_{max} (ng/mL)	98.0 (21.2)	162 (52.5)	398 (97.3)	521 (164)	701 (451)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	1770 (388)	2458 (563)	6989 (1812)	8935 (1935)	12698 (6698)
Cycle 1 Day 8 (Continuous Dose Cohorts) or Day 7 (Intermittent Dose Cohorts)					
t_{max}[a] (h)	4.05 (4.0-5.9)	2.98 (3.0-4.1)	2.95 (2.8-3.9)	2.95 (2.0-3.9)	5.93 (2.0-23.9)
C_{max} (ng/mL)	283 (37.4)	375 (114)	1146 (294)	1567 (506)	1947 (1106)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	5941 (878)	7383 (2537)	22790 (6622)	31425 (10534)	40280 (21049)
Cycle 2 Day 1					
t_{max}[a] (h)	-[b]	5.93 (4.0-7.4)	-[b]	-[b]	6.01 (4.1-23.9)[c]
C_{max} (ng/mL)	662 (-)[b]	524 (181)	1375 (-)[b]	492 (-)[b]	652 (277)[c]
AUC_{τ} (ng·h/mL)	11671 (-)[b]	11552 (4271)	26128 (-)[b]	9990 (-)[b]	13301 (6375)[c]

SD=standard deviation
a Median (range).
b N=2.
c N=4.
Source: 5.3.3.2.2/ GAC1001/CSR/TPKCONC02_P1

薬力学（5.3.3.2.2/GAC1001/CSR/5.2.2）

本薬単回投与後，血清リン濃度（平均値）は上昇したが，その上昇に用量依存的な傾向は認められなかった。また，血清リン濃度は各投与群で経時的に緩やかに上昇し，本薬投与終了後にベースラインまで低下した。

血漿カルシウム，PTH 及び FGF 23（平均値）濃度に用量依存的な変化は認められなかった。カルシトリオール濃度は投与後約 4 時間から上昇し，投与後 24～48 時間に最高値に達した。腫瘍組織内のリン酸化 S6 リボソームタンパク質，リン酸化細胞外シグナル調節キナーゼ及びリン酸化 FGFR （平均値）に，臨床的に意味のある変化は認められなかった。

(3) 42756493HCC1001（HCC1001）試験

表題

進行性肝細胞癌（HCC）患者を対象とした， FGFR チロシンキナーゼ阻害薬 JNJ-42756493 の安全性，薬物動態及び薬力学を評価する第 1/2a 相試験

試験デザイン

HCC1001 試験は，進行性 HCC 患者を対象として本薬を評価する非盲検，多施設共同，2 パート，第 1/2a 相試験であり，アジア（韓国，台湾，中国）の施設にて実施した。Part 1（用量漸増パート）では，FGF19 遺伝子増幅を有する進行性 HCC 患者 21 例に一般的な 3+3 デザインにて，本薬 8，10 及び 12 mg を 1 日 1 回間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）並びに 8 mg を 1 日 1 回連日投与し，本薬の安全性，薬物動態及び薬力学を評価により，RP2D を決定した。間欠投与及び連日投与のいずれも 28 日を 1 cycle とした。Part 1 では，2 用量（10 mg/日の間欠投与及び 8 mg/日の連日投与）が RP2D の候補として選択されたが，本薬の第 2 相海外試験データ（BLC2001 試験）を勘案し，HCC 患者の最終的な RP2D を 8 mg/日の連日投与と決定した。

Part 2（用量拡大パート）では，FGF19 遺伝子増幅を有する進行性 HCC 患者 32 例に Part 1 で決定した本薬の RP2D である 8 mg/日で連日投与したときの有効性及び安全性を評価した。

結果

本薬 8～12 mg を単回投与及び反復投与（連日投与又は間欠投与）したときの本薬及び本薬の非結合型薬物動態パラメータの要約をそれぞれ表 2.7.2-6 及び表 2.7.2-7 に示す。

本薬のタンパク結合率は高かった（薬物動態評価対象例の血漿タンパク非結合率の平均値は 0.267%～0.528%）。

Part 1 の 21 例に本薬 8～12 mg を単回投与したとき（8，10 及び 12 mg/日の間欠投与並びに 8 mg/日の連日投与でそれぞれ 3，8，4 並びに 6 例）の t_{max}（中央値）の範囲は 2.3～4.1 時間であり，反復投与したとき（8，10 及び 12 mg/日間欠投与では Cycle 1 Day 7，また，8 mg/日連日投与では Cycle 1 Day 8）の t_{max} の範囲は 3.00～4.46 時間であった。定常状態（8 mg/日連日投与の Cycle 1 Day 21）の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の蓄積比はそれぞれ 2.57 及び 2.84 であった。CL_{ss}/F は 0.436～0.562 L/h であった（5.3.3.2.3/HCC1001/CSR/5.1.3.2.3）。

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ と用量との関係は，被験者が限られており検討した用量範囲も狭いことより明確ではないものの，概ね用量比例性が認められた。

表 2.7.2-6 本薬を単回及び反復投与（連日投与又は間欠投与）したときの本薬の薬物動態パラメータの要約（42756493HCC1001 試験）

Parameter (Unit)	Mean (CV%)			
	Intermittent Doses			Continuous Doses
	8 mg (N=3)	10 mg (N=8)	12 mg (N=4)	8 mg (N=6)
Cycle 1 Day 1				
t_{max}[a] (h)	3.0 (2.0 - 3.0)	4.0 (1.0 - 5.9)	2.3 (1.8 - 5.1)	4.1 (2.2 - 6.0)
C_{max} (ng/mL)	577 (27.8)	467 (44.2)	662 (49.8)	330.50 (26.3)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	13981(-)[b]	9161(43.1)[c]	3281(-)[b]	6091(22.7)[d]
Cycle 1 Day 7 (Intermittent Dose Cohorts) or Day 8 (Continuous Dose Cohorts)				
t_{max}[a] (h)	3.0 (2.0-4.0)	3.05 (2.0-5.7)	4.46 (3.1-5.9)	3.5 (1.9 - 7.0)
C_{max} (ng/mL)	1553 (30.3)	1329 (58.4)	1768 (52.1)	749 (20.7)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	32198 (27.5)	26939 (59.3)	34703 (52.6)	15228 (21.1)
Accumulation Ratio C_{max}	2.72 (27.3)	2.73 (21.8)	2.82 (24.4)	2.32 (18.1)
Accumulation Ratio $AUC_{0\text{-}24}$	2.56 (-)[b]	3.05 (18.3)[c]	3.70 (-)[b]	2.73 (21.6)[d]
Cycle 1 Day 21 Continuous Dose Cohorts)				
t_{max}[a] (h)	-	-	-	3.00 (2.90 - 6.00)[d]
C_{max} (ng/mL)	-	-	-	787.00 (17.3)[d]
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	-	-	-	15576.18 (15.4)[d]
Accumulation Ratio C_{max}	-	-	-	2.57 (21.0)[d]
Accumulation Ratio $AUC_{0\text{-}24}$	-	-	-	2.84 (23.2)[e]
C_{min} (ng/mL)				543.60 (12.2)[d]
CL_{ss}/F (L/h)				0.488 (11.0)[e]

CV=coefficient of variation
CL_{ss}/F=total clearance of drug, calculated as dose/$AUC_{0\text{-}24}$ at steady-state
a Median (range)
b N=1
c N=7
d N=5
e N=4
Source: 5.3.3.2.3/ HCC1001/CSR/Table 9, Table 11, Table 13 及び Table 15

表 2.7.2-7 本薬を単回及び反復投与（連日投与又は間欠投与）したときの本薬の非結合型薬物動態パラメータの要約（42756493HCC1001 試験）

Parameter (Unit)	Mean (CV%)			
	Intermittent Doses			Continuous Doses
	8 mg (N=3)	10 mg (N=8)	12 mg (N=4)	8 mg (N=6
Cycle 1 Day 1				
t_{max}[a] (h)	3.00 (2.00 - 3.00)	4.04 (1.00 - 5.92)	2.31 (1.83 - 5.08)	4.09 (2.15 - 6.00)
C_{max} (ng/mL)	1.55 (47.0)	1.89 (19.4)	2.40 (41.4)	1.56 (26.0)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	41.9 (-)[b]	35.5 (16.5)[c]	28.2 (-)[b]	27.4 (28.2)[d]
Cycle 1 Day 7 (Intermittent Dose Cohorts) or Day 8 (Continuous Dose Cohorts)				
t_{max}[a] (h)	3.0 (2.0 - 4.0)	3.05 (2.0 - 5.7)	4.46 (3.1 - 5.9)	3.5 (1.9 - 7.0)
C_{max} (ng/mL)	3.94 (34.0)	5.05 (18.6)	6.40 (31.2)	3.65 (32.0)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	81.5 (28.8)	102 (16.5)	125 (29)	74.5 (34.1)
Accumulation Ratio C_{max}	2.72 (27.3)	2.73 (21.8)	2.82 (24.4)	2.32 (18.1)
Accumulation Ratio AUC_{0-24}	2.56 (-)[b]	3.05 (18.3)[c]	3.70 (-)[b]	2.73 (21.6)[d]
Cycle 1 Day 21 (Continuous Dose Cohorts)				
t_{max}[a] (h)	-	-	-	3 (2.9 - 6.0)[d]
C_{max} (ng/mL)	-	-	-	3.60 (23.0)[d]
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	-	-	-	71.7 (24.2)[d]
Accumulation Ratio C_{max}	-	-	-	2.57 (21.0)[d]
Accumulation Ratio AUC_{0-24}	-	-	-	2.84 (23.2)[e]
C_{min} (ng/mL)				2.52 (25.1)[d]
CL_{ss}/F (L/h)				120.047 (22.5)[e]

CV=coefficient of variation
CL_{ss}/F=total clearance of drug, calculated as dose/AUC_{0-24} at steady-state
a Median (range)
b N=1
c N=7
d N=5
e N=4
Source: 5.3.3.2.3/ HCC1001/CSR/Table 10, Table 12, Table 14 及び Table 16

(4) 42756493BLC2001（BLC2001）試験

表題

FGFR 遺伝子異常を有する転移性又は切除不能な尿路上皮癌患者を対象に，FGFR チロシンキナーゼ阻害薬である JNJ-42756493 の用量が異なる 2 レジメンの有効性及び安全性を検討する第 2 相，多施設共同，非盲検試験

試験デザイン

BLC2001 試験は，FGFR 遺伝子異常を有する転移性又は切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした第 2 相，多施設共同，非盲検試験であった。試験開始時には，下記の 2 つのレジメン（レジメン 1 及び 2）に被験者を割り付けたが，中間解析 1 の結果及び薬物動態/薬力学モデル解析の結果に基づき，推奨用法･用量としてレジメン 3 が選択されたため，中間解析 1 以降はレジメン 1 及び 2 の投与を終了し，レジメン 3 に従って投与した。

- レジメン 1：28 日間を 1 Cycle として，本薬 10 mg を 1 日 1 回 7 日間投与し，7 日間休薬する間欠投与。Cycle 1 Day 21 の血清リン濃度に基づき 12 mg/日に増量可とした。
- レジメン 2：28 日間を 1 Cycle として，本薬 6 mg を 1 日 1 回 28 日間連日投与。Cycle 2 Day 1 の血清リン濃度に基づき 8 mg/日に増量可とした。
- レジメン 3：28 日間を 1 Cycle として，本薬 8 mg を 1 日 1 回 28 日間連日投与。Cycle 1 Day 14 の血清リン濃度に基づき 9 mg/日に増量可とした。

いずれの投与レジメンにおいても，規定評価日の血清リン濃度が 5.5 mg/dL 未満であり，治験担当医師により治験薬に関連する毒性発現がないと判断された場合に，血清リン濃度に基づく用量増量を可能とした。

Cycle 1 の Day 1 と Day 21 において投与前，投与後 2 時間及び 4 時間，Cycle 3 以降は各 Cycle の投与前に採血し，本薬の血漿中濃度を測定した。

結果

210 例の被験者が 3 つの投与レジメンに組み入れられた。本薬を単回投与したとき（Cycle 1 Day 1）及び反復投与したとき（Cycle 1 Day 21）の血漿中本薬濃度を表 2.7.2-8 にまとめた。本薬の臨床推奨用量である 8 mg/日の連日投与（レジメン 3）群では，単回投与後 2 時間及び 4 時間がおおむね t_{max} に相当し，各時点での本薬の平均血漿中濃度はそれぞれ 373.0 及び 365.3 ng/mL であった。また，反復投与したとき，本薬投与後 2 時間及び 4 時間の本薬の平均血漿中濃度は 1371.4 ng/mL 及び 1329.9 ng/mL であった。本薬 8 mg を反復投与（Cycle 1 Day 21）したとき，投与前の平均血漿中濃度は定常状態の C_{min} に相当し，1097.5 ng/mL であった。本薬を 9 mg に増量した被験者の血漿中濃度はおおむね増量に応じた上昇が認められ，本薬を 6 mg に減量した被験者の血漿中濃度おおむね減量に応じた低下が認められた（5.3.5.2.1-1/BLC2001 CSR/7.1.4）。

表 2.7.2-8 本薬を単回投与（Cycle 1 Day 1）及び反復投与（連日投与又は間欠投与，Cycle 1 Day 21）したときの本薬の血漿中濃度（42756493BLC2001 試験）

	Mean (SD)		
	6 mg Continuous (Regimen 2)	**8 mg Continuous (Regimen 3)**	**10 mg Intermittent (Regimen 1)**
Cycle 1 Day 1			
N	74	92	32
C_{2h} (ng/mL)	311.0 (134.8)	373.0 (168.1)	529.5 (224.9)
C_{4h} (ng/mL)	290.0 (117.9)	365.3 (155.6)[a]	504.0 (189.6)
Cycle 1 Day 21[b]			
N	59	45	25
Predose (steady-state trough)	1039.1 (585.7)	1097.5 (542.0)	1312.6 (782.5)
C_{2h} (ng/mL)	1255.1 (640.0)	1371.4 (586.6)	1686.5 (872.3)[c]
C_{4h} (ng/mL)	1257.4 (663.2)[d]	1329.9 (550.1)[e]	1753.4 (917.8)[f]

SD=standard deviation
a N=91.
b Cycle 1 Day 21 data presented only include those subjects who received the same dose on Day 21 as the starting dose (ie, subjects who had no dose increases or reductions).
c N=23.
d N=60.
e N=46.
f N=24.
Source: 5.3.5.2.1-1/BLC2001/CSR/Table 56

(5) 42756493BLC2002（BLC2002）試験

表題

転移性又は局所進行性尿路上皮癌患者を対象に，エルダフィチニブの各レジメンの安全性，有効性，薬物動態及び薬力学を検討する第 1b/2 相試験

試験デザイン

BLC2002 試験は，第 1b/2 相，多施設共同，非盲検試験である。

第 1b 相パート（用量漸増パート）では，転移性又は局所進行性尿路上皮癌患者に，本薬及び cetrelimab（PD-1 抗体薬）を 2 剤併用投与，若しくは，本薬，cetrelimab 及び白金製剤（シスプラ

チン又はカルボプラチン）を 3 剤併用投与した。第 1b 相パートの安全性評価に基づいて，第 2 相パートの RP2D を決定した。

第 2 相パート（用量拡大パート）では，特定の FGFR 遺伝子異常を有し，全身療法歴がなく，シスプラチン不適応の転移性又は局所進行性尿路上皮癌患者に本薬 RP2D（本薬 8 mg/日連日投与）を単独投与（Arm A），並びに本薬及び cetrelimab の RP2D（本薬 8 mg/日連日投与及び cetrelimab 240 mg 2 週間ごとに静脈内投与）を併用投与（Arm B）したときの安全性及び有効性を評価した 。1 cycle は 28 日とした。試験開始時は Arm A 及び Arm B いずれも投与開始後 15 日目（Cycle 1 Day 15）の血清リン濃度を基に 9 mg/日に増量可能としたが，Arm B については DRC 勧告に基づいて，治験実施計画書改訂 3 版にて増量は中止した。

結果

第 2 相パートで本薬単独投与群（Arm A）と本薬と cetrelimab の併用群（Arm B）の血漿中本薬濃度を表 2.7.2-9 に示した。用量増量前の Cycle 1 Day 15 投与前での血漿中本薬濃度の平均値は Arm A で 1375 ng/mL， Arm B で 1403 ng/mL と同様の値を示した。

表 2.7.2-9 本薬単独投与（Arm A）又は cetrelimab と併用投与したとき（Arm B）の血漿中本薬濃度（42756493BLC2002）

	Plasma Concentrations of Erdafitinib (ng/mL)						
	Cycle 1 Day 1 Predose	Cycle 1 Day 15 Predose	Cycle 2 Day 1 Predose	Cycle 2 Day 1 4H Postdose	Cycle 3 Day 1 Predose	Cycle 5 Day 1 Predose	Cycle 5 Day 1 4H Postdose
Arm A							
N	39	39	39	36	33	9	9
Mean	BQL	1375	1447	1570	1196	1578	946
SD	-	667	877	885	659	1151	681
%CV	-	48.5	60.6	56.4	55.1	72.9	71.9
Arm B							
N	41	41	35	34	30	6	11
Mean	BQL	1403	1509	1709	1162	1330	1031
SD	-	928	1154	1361	562	921	850
%CV	-	66.2	76.5	79.6	48.4	69.3	82.5

H=hour; SD=standard deviation; CV=coefficient of variation
BQL: Below Quantification Limit (<1 ng/mL).
Note: Phase 2 arms: ARM A is Erdafitinib 8 mg with up-titration and ARM B is Erdafitinib 8 mg + Cetrelimab 240 mg.
Note: Six (6) subjects in Arm B were up-titrated before up-titration was discontinued in Arm B following protocol amendment 3.
Source: 5.3.5.2.3/BLC2002CSR2018/CSR/Table 34

(6) 42756493LUC2001（LUC2001）試験

表題

進行性の NSCLC，尿路上皮癌，胃癌，食道癌又は胆管癌のアジア人患者に FGFR チロシンキナーゼ阻害薬 JNJ-42756493 の有効性を評価する第 2a 相試験

試験デザイン

LUC2001 試験は，非盲検，多施設共同，第 2a 相試験であり，進行性の NSCLC，尿路上皮癌，食道癌又は胆管癌を有するアジア人患者に対する本薬の有効性，安全性及び薬物動態を評価した。

被験者には，1 サイクル 28 日とし，本薬 10 mg を 1 日 1 回間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）した。血清リン濃度に基づき用量を 1 回 12 mg に増量可とした。治験実施計画書改訂 1 以降に組

み入れた被験者には，1 サイクル 28 日とし，本薬 8 mg を 1 日 1 回経口投与した（8 mg/日連日投与）。血清リン濃度に基づき用量を 1 回 9 mg に増量可とした。

結果

8 mg/日連日投与での本薬投与後 3 及び 6 時間の血漿中本薬濃度の平均値は，それぞれ，Cycle 1 Day 1 では 354 ng/mL 及び 340 ng/mL，Cycle 1 Day 14 では 1026 ng/mL 及び 1007 ng/mL であり，他の臨床試験で得られた連日投与時と同様の累積を示した（表 2.7.2-10）。増量例において，血漿中本薬濃度は，増量以降の測定時点でおおむね上昇した（5.3.5.2.5/LUC2001/CSR/LPK01）。

10 mg/日間欠投与での本薬投与後 3 及び 6 時間の血漿中本薬濃度の平均値は，それぞれ，Cycle 1 Day 1 では 355 ng/mL 及び 407 ng/mL，Cycle 1 Day 7 では 1371 ng/mL 及び 1433 ng/mL であった。

表 2.7.2-10 本薬を連日投与又は間欠投与したときの血漿中本薬濃度（42756493LUC2001 試験）

	Mean (SD)	
	8 mg Continuous (ng/mL)	**10 mg Intermittent (ng/mL)**
Cycle 1 Day 1		
N	31	4
C_{3h}	354 (178)	355 (163)
C_{6h}	340 (145)	407 (131)
C_{24h}	253 (132)	337 (86.5)
Cycle 1 Day 7[1]		
N	-	3
Predose	-	1062 (158)
C_{3h}	-	1371 (391)
C_{6h}	-	1433 (140)
C_{24h}	-	1113 (187)
Cycle 1 Day 14[2]		
N	27	-
Predose	773 (394)[4]	-
C_{3h}	1026 (461)[4]	-
C_{6h}	1007 (446)[4]	-
C_{24h}	803 (383)[4]	-
Cycle 2 Day 1[3]		
N	9	2
Predose	633 (298)	716 (869)
C_{3h}	880 (301)	1880 (-)[5]
C_{6h}	855 (295)	1280 (-)[5]
C_{24h}	643 (245)	1680-)[5]

SD=standard deviation
1.Cycle 1 Day 7 data presented here only include those subjects who received the same dosing scheduling from Cycle 1 Day 1 to Cycle 1 Day 7 without any dose modification.
2.Cycle 1 Day 14 data presented here only include those subjects who received the same dosing schedule from Cycle 1 Day 1 to Cycle 1 Day 14 without any dose modification.
3.Cycle 2 Day 1 data presented here only include those subjects who received the same dosing schedule from Cycle 1 Day 1 to Cycle 2 Day 1 without any dose modification.
4.N=26
5.N=1
Source: 5.3.5.2.5/LUC2001/CSR/Table 34

(7) 42756493BLC3001（BLC3001）試験

表題

進行性尿路上皮癌及び特定の FGFR 遺伝子異常を有する被験者を対象にエルダフィチニブと vinflunine 若しくはドセタキセル又はペムブロリズマブとを比較する第 3 相試験

試験デザイン

BLC3001 試験は，進行性尿路上皮癌及び特定の FGFR 遺伝子異常を有し，1 又は 2 ライン（コホート 1）あるいは 1 ライン（コホート 2）の全身療法の実施中又は実施後に疾患進行が認められた被験者を対象に，本薬と標準治療［化学療法剤（ドセタキセル又は vinflunine）又は抗 PD-(L)1 抗体ペムブロリズマブ］を比較検討するランダム化，非盲検，多施設，国際共同第 3 相試験であった。抗 PD-(L)1 抗体の投与歴に基づいて，被験者をコホート 1 とコホート 2 に割り付けた。コホート 1 では，抗 PD-(L)1 抗体の投与歴がある被験者を本薬投与群と化学療法剤投与群にランダムに割り付けた（266 例）。コホート 2 では，抗 PD-(L)1 抗体の投与歴がない被験者を本薬投与群とペムブロリズマブ投与群にランダムに割り付けた（351 例）。

本薬は 21 日間を 1 サイクルとして，8 mg/日で連日投与した。投与開始後 14 日目の血清リン濃度に基づき 9 mg/日に増量可とした。また，投与開始 14 日以降は発現した毒性に基づき，個別に本薬の休薬，減量を行った。

結果

コホート 1 及びコホート 2 で本薬投与群に割り付けられ，本薬の投与を受けた被験者を対象に，2023 年 1 月 15 日のカットオフまでに採取した薬物動態サンプルの濃度測定結果を表 2.7.2-11 及び表 2.7.2-12 に示す。

コホート 1 において，本薬 8 mg/日の連日投与を受け，Cycle 1 Day 14 に用量の増量又は減量を行わなかった被験者では，Cycle 1 Day 14 の投与後の血漿中本薬濃度の平均値（CV%）は 1458 ng/mL（87.2%）であった。Cycle 2 Day 1 の血漿中本薬濃度の平均値は，投与前で 986 ng/mL（67.9%），t_{max} に相当する投与 2～4 時間後で 1112 ng/mL（64.2%）であった。

Cycle 1 Day 14 に本薬の投与量が 9 mg/日に増量された被験者では，Cycle 1 Day 14 の投与後の血漿中本薬濃度の平均値は 1225 ng/mL（43.2%）であった。Cycle 2 Day 1 の血漿中本薬濃度の平均値は，投与前で 1414 ng/mL（46.7%），投与 2～4 時間後で 1605 ng/mL（43.9%）であった。

表 2.7.2-11 進行性尿路上皮癌患者に本薬を 8 mg/日で連日投与したときと，9 mg/日に投与量増量したときの血漿中本薬濃度（42756493BLC3001 試験コホート 1）

	Plasma Concentrations of Erdafitinib (ng/mL)					
	8 mg without uptitration			8 mg uptitrated to 9 mg		
	Cycle 1 Day 14 Postdose	Cycle 2 Day 1 Predose	Cycle 2 Day 1 2-4 Hour Postdose	Cycle 1 Day 14 Postdose	Cycle 2 Day 1 Predose	Cycle 2 Day 1 2-4 Hour Postdose
N	20	24	21	89	93	84
Mean	1458	986	1112	1225	1414	1605
Median	1120	917	1020	1180	1330	1445
SD	1272	669	714	530	660	705
Min	102	12.3	23.9	381	315	449
Max	5290	2570	3090	2960	3590	3870
%CV	87.2	67.9	64.2	43.2	46.7	43.9
Geometric Mean	1054	706	815	1115	1266	1460
%Geometric CV	109	149	141	47.2	51.8	46.6

SD=standard deviation; Min=minimum; Max=maximum; CV=coefficient of variation
Concentrations below quantification limit (<1 ng/mL) are considered as 0.
Source: 5.3.5.1.1-1/BLC3001 Cohort 1/CSR/Table 60

コホート 2 において，本薬 8 mg/日の連日投与を受け，Cycle 1 Day 14 に用量の増量又は減量を行わなかった被験者では，Cycle 1 Day 14 の投与後の血漿中本薬濃度の平均値（CV%）は 1466 ng/mL（66.1%）であった（1 例は Cycle 1 Day 14 前に減量した）。Cycle 2 Day 1 の血漿中本薬濃度の平均値は，投与前で 1179 ng/mL（65.4%），t_{max} に相当する投与 2～4 時間後で 1360 ng/mL（55.4%）であった。

Cycle 1 Day 14 に本薬の投与量が 9 mg/日に増量された被験者では，Cycle 1 Day 14 の投与後の血漿中本薬濃度の平均値は 1190 ng/mL（64.8%）であった。Cycle 2 Day 1 の血漿中本薬濃度の平均値は，投与前で 1229 ng/mL（66.6%），投与 2～4 時間後で 1402 ng/mL（59.1%）であった。

表 2.7.2-12 進行性尿路上皮癌患者に本薬を 8 mg/日で連日投与したときと，9 mg/日に投与量増量したときの血漿中本薬濃度（42756493BLC3001 試験コホート 2）

	Plasma Concentrations of Erdafitinib (ng/mL)					
	8 mg without uptitration			8 mg uptitrated to 9 mg		
	Cycle 1 Day 14 Postdose	Cycle 2 Day 1 Predose	Cycle 2 Day 1 2-4 Hour Postdose	Cycle 1 Day 14 Postdose	Cycle 2 Day 1 Predose	Cycle 2 Day 1 2-4 Hour Postdose
N	22	21	22	127	127	113
Mean	1466	1179	1360	1190	1229	1402
Median	1420	1240	1505	1000	1050	1160
SD	969	771	754	772	818	829
Min	25.9	22.5	123	259	34.0	143
Max	3000	2550	2700	4640	5290	5100
%CV	66.1	65.4	55.4	64.8	66.6	59.1
Geometric Mean	927	761	1047	1007	991	1205
%Geometric CV	216	205	109	62.2	83.3	60.8

SD=standard deviation; Min=minimum; Max=maximum; CV=coefficient of variation
Concentrations below quantification limit (<1 ng/mL) are considered as 0.
Source: 5.3.5.1.2-1/BLC3001 Cohort 2/CSR/Table 56

2.7.2.2.2 内因性要因の影響を評価した試験

2.7.2.2.2.1 肝機能障害

(1) 42756493EDI1008（EDI1008）試験

表題

エルダフィチニブ の薬物動態に対する肝機能障害の影響を評価する第 1 相，非盲検，単回投与試験

試験デザイン

EDI1008 試験は，肝機能障害を有する外国人被験者を対象とする非盲検の第 1 相試験であった。本試験は Child-Pugh 分類に基づく軽度（Child-Pugh 分類 A），中等度（Child-Pugh 分類 B）及び重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者における本薬の薬物動態の評価を目的とし，肝機能正常被験者群を含め 4 コホート（軽度肝機能障害コホート：8 例，中等度肝機能障害コホート：8 例，重度肝機能障害コホート：2 例，肝機能正常コホート：8 例）から構成された。被験者は，本薬 6 mg（3 mg のフィルムコーティング錠 2 錠）を単回経口投与された。投与前 8 時間から投与後 2 時間まで絶食とした。本薬投与前及び投与後 480 時間（Day 21）まで経時的に，本薬の血漿中濃度を測定した。投与量の設定にあたり，肝機能障害の重症度により肝クリアランス低下の

程度が変化すると予想されたため，本薬曝露量の変化を推定した。重度の肝機能障害により肝クリアランスの 90%が消失するという極端な仮定の下でも，安全域は 2 倍超であり本試験で用いた単回投与量 6 mg は現実的かつ保守的な投与量であった。

結果

本薬の C_{max} 及び AUC，又は本薬の非結合型 C_{max}（$C_{max,free}$）及び AUC（AUC_{free}）に基づき，肝機能正常被験者との比較による軽度及び中等度肝機能障害の影響の評価結果を，それぞれ表 2.7.2-13 及び表 2.7.2-14 に示す。重度肝機能障害コホートの 2 例については，薬物動態パラメータのみ算出し，肝機能正常被験者の薬物動態パラメータとの統計学的比較は行わなかった。重度肝機能障害の被験者 2 例に本薬 6 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC）を表 2.7.2-15 に示す。各コホートの薬物動態パラメータの要約は付録 2.7.2.5.2 に示す。

軽度及び中等度の肝機能障害被験者に本薬 6 mg を絶食下に経口投与したとき，肝機能正常被験者に対する本薬の C_{max} の GMR（90% CI）は，それぞれ 83.02%（59.91%～115.04%）及び 80.30%（56.72%～113.70%）であり，AUC_{∞}の GMR（90% CI）は，それぞれ 82.28%（54.98%～123.13%）及び 84.89%（55.24%～130.45%）であった。外れ値が認められた 1 例を除外した中等度の肝機能障害被験者の肝機能正常被験者に対する本薬の C_{max} 及び AUC_{∞}の GMR（90% CI）はそれぞれ 73.62%（50.32%～107.69%）及び 61.47%（43.66%～86.55%）であった。

非結合型本薬については，肝機能正常被験者に対する軽度及び中等度の肝機能障害被験者の $C_{max,free}$ の GMR（90% CI）は，それぞれ 96.07%（83.43%～110.63%）及び 100.97%（86.87%～117.36%）であり，$AUC_{\infty,free}$ の GMR（90% CI）は，それぞれ 95.22%（75.85%～119.54%）及び 106.73%（83.75%～136.02%）であった。外れ値が認められた 1 例を除外した中等度の肝機能障害被験者の肝機能正常被験者に対する本薬の $C_{max,free}$ 及び $AUC_{\infty,free}$ の GMR（90% CI）はそれぞれ 104.79%（88.88%～123.55%）及び 87.51%（73.55%～104.12%）であった。

中等度肝機能障害被験者の本薬の C_{max} 及び AUC_{∞}（外れ値が認められた 1 例を除く）は肝機能正常被験者と比較して-26.4%及び-38.6%と低かったが， $C_{max,free}$ 及び $AUC_{\infty,free}$（外れ値が認められた 1 例を除く）は 4.79%及び-12.6%と同程度であった。また，外れ値が認められた 1 例を除外しない場合，中等度肝機能障害被験者の $C_{max,free}$ 及び $AUC_{\infty,free}$ が肝機能正常被験者と比較して+0.97%及び+6.73%と同程度であった。$C_{max,free}$ 及び $AUC_{\infty,free}$ が臨床的有効性に関連すると考えられるため，中等度肝機能障害被験者と肝機能正常被験者の間での本薬の非結合型の曝露量のわずかな差（-12.6%～+6.7%）は臨床的に重要ではないと考えられた。

表 2.7.2-13 軽度肝機能障害被験者に本薬 6 mg を単回投与したときの本薬の薬物動態パラメータに対する肝機能障害の影響（42756493EDI1008 試験）

		Geometric Means Hepatic Function				
PK Parameter	n	Normal Hepatic Function (Reference)	Mild Hepatic Impairment (Test)	GMR (%)	90% CI (%)	Total Variability (%)
C_{max} (ng/mL)	8	157	130	83.02	59.91 - 115.04	38.7
AUC_{last} (ng·h/mL)	8	11152	9208	82.57	55.27 - 123.37	48.5
AUC_{∞} (ng·h/mL)	8	11393	9374	82.28	54.98 - 123.13	48.7
$C_{max,free}$ (ng/mL)	8	0.71	0.68	96.07	83.43 - 110.63	16.3
$AUC_{last,free}$ (ng·h/mL)	8	50.4	48.2	95.56	76.67 - 119.09	25.6
$AUC_{\infty,free}$ (ng·h/mL)	8	51.5	49.1	95.22	75.85 - 119.54	26.5

PK=Pharmacokinetics; GMR=geometric means ratio; CI=confidential interval; ANOVA=analysis of variance
Note: The ANOVA model included log transformed PK parameters as response variable, fixed effect term as level of hepatic function (normal and mild participants) and age, body weight, and sex as covariate.
Analysis done on log transformed data and the results were back-transformed using anti-logarithm.
Source: 5.3.3.3.1/EDI1008/CSR/Table 6

表 2.7.2-14 中等度肝機能障害被験者に本薬 6 mg を単回投与したときの本薬の薬物動態パラメータに対する肝機能障害の影響（42756493EDI1008 試験）

		Geometric Means Hepatic Function				
PK Parameter	n	Normal Hepatic Function (Reference)	Moderate Hepatic Impairment (Test)	GMR (%)	90% CI (%)	Total Variability (%)
C_{max} (ng/mL)	8	157	126	80.30	56.72 - 113.70	38.7
AUC_{last} (ng·h/mL)	8	11152	9315	83.53	54.45 - 128.15	48.5
AUC_{∞} (ng·h/mL)	8	11393	9671	84.89	55.24 - 130.45	48.7
$C_{max,free}$ (ng/mL)	8	0.71	0.72	100.97	86.87 - 117.36	16.3
$AUC_{last,free}$ (ng·h/mL)	8	50.4	53.0	105.03	83.06 - 132.81	25.6
$AUC_{\infty,free}$ (ng·h/mL)	8	51.5	55.0	106.73	83.75 - 136.02	26.5

PK=Pharmacokinetics; GMR=geometric means ratio; CI=confidential interval; ANOVA=analysis of variance
Note: The ANOVA model included log transformed PK parameters as response variable, fixed effect term as level of hepatic function (normal and moderate participants) and age, body weight, and sex as covariate.
Analysis done on log transformed data and the results were back-transformed using anti-logarithm.
Source: 5.3.3.3.1/EDI1008/CSR/Table 7

表 2.7.2-15 重度肝機能障害被験者 2 例に本薬 6 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（42756493EDI1008 試験）

	Severe Hepatic Impairment	
PK Parameter	Subject A	Subject B
C_{max} (ng/mL)	59.5	105
AUC_{last} (ng·h/mL)	6144	11650
AUC_{∞} (ng·h/mL)	6485	11800
$C_{max,free}$ (ng/mL)	1.19	0.735
$AUC_{last,free}$(ng·h/mL)	123	81.6
$AUC_{\infty,free}$ (ng·h/mL)	130	82.6

Source: 5.3.3.3.1/EDI1008/CSR/Table 9 及び Table 10

表 2.7.2-16 中等度肝機能障害被験者に本薬 6 mg を単回投与したときの本薬の薬物動態パラメータに対する肝機能障害の影響（外れ値が認められた被験者 1 例を除外した場合 a)）

PK Parameter	n	Geometric Means Hepatic Function: Normal Hepatic Function (Reference)	Geometric Means Hepatic Function: Moderate Hepatic Impairment (Test)[a]	GMR (%)	90% CI (%)	Total Variability (%)
C_{max} (ng/mL)	8	159	117[b]	73.62	50.32 - 107.69	38.7
AUC_{last} (ng·h/mL)	8	12147	7457[b]	61.39	43.07 - 87.50	35.9
AUC_{∞} (ng·h/mL)	8	12473	7668[b]	61.47	43.66 - 86.55	34.5
$C_{max,free}$ (ng/mL)	8	0.70	0.73[b]	104.79	88.88 - 123.55	16.3
$AUC_{last,free}$ (ng·h/mL)	8	53.4	46.6[b]	87.39	73.12 - 104.45	17.6
$AUC_{\infty,free}$ (ng·h/mL)	8	54.8	48.0[b]	87.51	73.55 - 104.12	17.2

PK=Pharmacokinetics; GMR=geometric means ratio; CI=confidential interval; ANOVA=analysis of variance; IQR= inter-quartile range
a Excluding 1 participant from the Moderate Hepatic Impairment Group due to abnormal PK, based on the 1.5×IQR rule to identify the outlier as all 3 PK parameters, C_{max}, AUC_{last} and AUC_{∞}, were outside of the range.
b N=7 Moderate Hepatic Impairment
Note: The ANOVA model included log transformed PK parameters as response variable, fixed effect term as level of hepatic function (normal and moderate participants) and age, body weight, and sex as covariate.
Analysis done on log transformed data and the results were back-transformed using anti-logarithm.
Source: 5.3.3.3.1/EDI1008/CSR/Table 8

2.7.2.2.2.2 CYP2C9 遺伝子多型

本薬の薬物動態に対する CYP2C9 遺伝子多型の影響については，EDI1007 試験［2.7.2.2.3.1(1)］及び PBPK モデルシミュレーション［2.7.2.2.3.1(3)，表 2.7.2-24］で評価した。

2.7.2.2.3 外因性要因の影響を評価した試験

2.7.2.2.3.1 薬物相互作用（併用薬が本薬に及ぼす影響）

(1) 42756493EDI1007（EDI1007）試験

表題

健康成人を対象に，エルダフィチニブの薬物動態に対するフルコナゾール及びイトラコナゾールの影響を評価するランダム化，非盲検，並行群間，薬物相互作用試験

試験デザイン

EDI1007 試験は，外国人健康成人を対象とする，非盲検，並行群間デザインの第 1 相試験（DDI 試験）であった。

健康成人に本薬 4 mg を単回経口投与したときの薬物動態に対する，フルコナゾール（中程度の CYP2C9 阻害薬及び中程度の CYP3A 阻害薬）及びイトラコナゾール（強い CYP3A4 阻害薬及び P-gp 阻害薬）の反復投与の影響の評価を目的とした。また，本試験では CYP2C9 遺伝子多型が本薬の薬物動態に及ぼす影響及び P-gp 阻害薬が本薬及び代謝物である M6 の尿中排泄に及ぼす影響も探索的に評価した。

スクリーニング期に被験者の CYP2C9 の遺伝子型検査を実施し，CYP2C9 の遺伝子型が*1/*1（野生型，頻度約 62%～70%），*1/*2（頻度約 18%～22%）及び*1/*3（頻度約 8.6%～15%）の被験者を組み入れた。遺伝子型が*1/*3 の被験者は投与群 A（本薬単独投与）及び B（本薬 +フルコナゾール併用）に割り付けられた場合は適格とし，投与群 C（本薬 + イトラコナゾール併用）

に割り付けられた場合は，この遺伝子型では主要代謝経路の阻害に関する安全性の懸念が考えられたため，本試験への参加を中止した。

投与群 A（本薬単独投与）：夜間絶食（10 時間以上）後，Day 1 に本薬 4 mg（4 mg のフィルムコーティング錠 1 錠）を単回経口投与

投与群 B（本薬＋フルコナゾール併用）：Day 1 から Day 11（Day 5 を除く）まで，絶食後にフルコナゾール 400 mg を 1 日 1 回経口投与し，Day 5 のみ夜間絶食（10 時間以上）後にフルコナゾール投与し，その後 30 ± 10 分に本薬 4 mg を単回経口投与

投与群 C（本薬＋イトラコナゾール併用）：Day 1 から Day 11（Day 5 を除く）まで，朝食後すぐにイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回経口投与し，Day 5 のみ夜間絶食（10 時間以上）後にイトラコナゾールを投与し，その後 30 ± 10 分に本薬 4 mg を単回経口投与

治験薬が投与された 54 例のうち投与群 A では，CYP2C9 遺伝子型*1/*1、*1/*2 及び*1/*3 を有する被験者は，それぞれ 12 例、5 例及び 2 例（計 19 例）であった。投与群 B では、CYP2C9 遺伝子型*1/*1、*1/*2 及び*1/*3 を有する被験者は、それぞれ 12 例、4 例及び 2 例であった（計 18 例）。投与群 C では、CYP2C9 遺伝子型*1/*1 及び*1/*2 を有する被験者は、それぞれ 13 例及び 4 例であった（計 17 例）。

投与群 A では本薬投与後 672 時間（28 日間）まで，投与群 B 及び C では 792 時間（33 日間）までの薬物濃度を測定し，また，本薬投与後 168 時間（7 日間）まで蓄尿検体を採取し，本薬及びその代謝物 M6 の量を算出した。

治験薬が投与された 54 例のうち， 53 例［投与群 A（本薬単独投与）：19 例，投与群 B（本薬＋フルコナゾール併用）：17 例，投与群 C（本薬+イトラコナゾール併用）：17 例］を血漿中薬物解析対象とした。また，CYP2C9 の遺伝子型が*1/*3 で投与群 C に割り付けられた被験者は本試験への参加が中止となったため，全ての投与群に割り付けられた遺伝子型*1/*1 及び*1/*2 で治験薬の投与を受けた被験者 49 例［投与群 A（本薬単独投与）：17 例，投与群 B（本薬＋フルコナゾール併用）：15 例，投与群 C（本薬+イトラコナゾール併用）：17 例］を主要解析対象集団とした。ただし，一部集計では投与を中止した投与群 B の 1 例を対象に含めた（表 2.7.2-17）。尿中薬物動態の解析は，算出可能であった 51 例（投与群 A，B，C：各 17 例）を対象とした。

結果

フルコナゾール及びイトラコナゾールが本薬の薬物動態に及ぼす影響

主要解析対象集団（CYP2C9 遺伝子型*1/*1 + *1/*2）において，本薬単独投与（投与群 A）に対する，フルコナゾール併用下（投与群 B）の本薬単回投与後の C_{max}，AUC_{168h}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の GMR（90% CI）は，それぞれ 121.10%（99.88%～146.84%），137.59%（113.56%～166.70%），149.05%（120.30%～184.67%）及び 147.85%（119.95%～182.24%）であった（表 2.7.2-17）。副次解析対象集団（CYP2C9 遺伝子型*1/*1 のみ）及び探索的解析対象集団（CYP2C9 遺伝子型*1/*1+*1/*2+*1/*3）に基づく統計解析でも，同様の影響が示された（5.3.3.4.1/EDI1007/CSR/Table 5）。

主要解析対象集団（CYP2C9 遺伝子型*1/*1 + *1/*2）では，本薬単独投与時（投与群 A）と比較して，イトラコナゾール併用下時（投与群 C）の本薬の C_{max} は同程度であり（GMR：104.79%，90% CI：86.66%～126.70%），AUC_{168h}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の GMR（90% CI）は，それぞれ

120.15%（99.81 %～144.62%），133.10%（108.21%～163.72%）及び 133.86%（109.05%～164.33%）であった（表 2.7.2-18）。副次解析対象集団（CYP2C9 遺伝子型*1/*1 のみ）では，AUC の GMR は 111.79%～122.85%と主要解析対象集団での結果に比べてやや低かったが，ほぼ同様の結果が得られた（5.3.3.4.1/EDI1007/CSR/Table 6）。

表 2.7.2-17 外国人健康成人にフルコナゾール 400 mg（1 日 1 回反復投与）の併用下に本薬 4 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータに及ぼす影響（42756493EDI1007 試験）

Pharmacokinetic Parameters of Erdafitinib	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio, (%)	90% CI, (%)	CV, (%)
	4 mg Oral Dose of Erdafitinib (Reference, Treatment A)	4 mg Oral Dose of Erdafitinib + Daily 400 mg Oral Dose of Fluconazole (Test 1, Treatment B)			
	Primary analysis (CYP2C9 genotype *1/*1 + *1/*2)[a]				
n	17	15[b]			
C_{max} (ng/mL)	136	164	121.10	99.88 - 146.84	33.8
AUC_{168h} (ng·h/mL)	7490	10306	137.59	113.56 - 166.70	33.0
AUC_{last} (ng·h/mL)	8413	12540	149.05	120.30 - 184.67	37.1
AUC_{∞} (ng·h/mL)	8655	12796	147.85	119.95 - 182.24	36.1

CI=confidential interval; CV=coefficient of variation; CYP=cytochrome P450
a Based on a mixed effect model including both genotype and treatment as fixed effects
b n=16 for C_{max}
Source: 5.3.3.4.1/EDI1007/CSR/Table 5

表 2.7.2-18 外国人健康成人にイトラコナゾール 200 mg （1 日 1 回反復投与）の併用下に本薬 4 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータに及ぼす影響（42756493EDI1007 試験）

Pharmacokinetic Parameters of Erdafitinib	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio, (%)	90% CI, (%)	CV, (%)
	4 mg Oral Dose of Erdafitinib (Reference, Treatment A)	4 mg Oral Dose of Erdafitinib + Daily 200 mg Oral Dose of Itraconazole (Test 2, Treatment C)			
	Primary analysis (CYP2C9 genotype *1/*1 + *1/*2)[a]				
n	17	17[b]			
C_{max} (ng/mL)	136	142	104.79	86.66 - 126.70	33.8
AUC_{168h} (ng·h/mL)	7490	9000	120.15	99.81 - 144.62	33.0
AUC_{last} (ng·h/mL)	8413	11198	133.10	108.21 - 163.72	37.1
AUC_{∞} (ng·h/mL)	8655	11585	133.86	109.05 - 164.33	36.1

CI=confidential interval; CV=coefficient of variation; CYP=cytochrome P450
a Based on a mixed effect model including both genotype and treatment as fixed effects
b n=16 for AUC_{∞}
Source: 5.3.3.4.1/EDI1007/CSR/Table 6

CYP2C9 遺伝子多型が本薬の薬物動態に及ぼす影響

投与群 A（本薬単独投与）において，本薬 4 mg を単回投与したときの C_{max}，AUC_{168h}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}を，CYP2C9 の野生型遺伝子（CYP2C9*1/*1）を有する被験者と CYP2C9 の変異型遺伝子（CYP2C9*1/*2 及び CYP2C9*1/*3）を有する被験者で比較した。野生型遺伝子を有する被験者に対する変異型遺伝子を有する被験者のこれら薬物動態パラメータの GMR は 93.79～101.32%であり， 本薬の曝露量は両被験者で 同程度であった（表 2.7.2-19）。

表 2.7.2-19 CYP2C9 遺伝子多型が本薬の薬物動態に及ぼす影響（42756493EDI1007 試験）

Pharmacokinetic Parameters of Erdafitinib	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio, (%) (90% CI, [%])
	CYP2C9 *1/*1 (Reference)	CYP2C9 *1/*2 + *1/*3 (Test)	
n	12	7	
C_{max} (ng/mL)	134	136	101.32 (79.67 - 128.86)
AUC_{168h} (ng·h/mL)	7730	7483	96.81 (75.26 - 124.52)
AUC_{last} (ng·h/mL)	8885	8333	93.79 (70.24 - 125.22)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	9128	8646	94.71 (71.89 - 124.79)

CI=confidential interval; CYP=cytochrome P450
Note: Treatment A. Based on a mixed effect model including genotype as fixed effect.
Source: 5.3.3.4.1/EDI1007/CSR/Table 7

P-gp 阻害薬が本薬及び代謝物 M6 の尿中排泄に及ぼす影響

本薬投与後 7 日間の未変化体の尿中総排泄量（本薬投与量に対する割合）の平均値は，本薬単独投与（投与群 A），フルコナゾール併用下（投与群 B）及びイトラコナゾール併用下（投与群 C）でそれぞれ 13.1%，17.6%及び 14.4%であった。本薬の腎クリアランスの平均値は全ての投与群で同程度であった（63.4～70.8 mL/h）。M6 の尿中総排泄量（本薬投与量に対する割合）の平均値は，本薬単独投与，フルコナゾール併用下及びイトラコナゾール併用下でそれぞれ 1.61%，0.575%及び 1.92%であった（5.3.3.4.1/EDI1007/CSR/Table 8）。

本薬単独投与に対する，イトラコナゾール併用下の本薬の尿中総排泄量，M6 の尿中総排泄量及び未変化体に対する代謝物の尿中総排泄比（M6/未変化体）の GMR は，それぞれ 109.10%，121.05%及び 110.95%であった（表 2.7.2-20）。

表 2.7.2-20 外国人健康成人にイトラコナゾール 200 mg（1 日 1 回反復投与）の併用下に本薬 4 mg を単回投与したときの尿中薬物動態パラメータに及ぼす影響（42756493 EDI1007 試験）

Urinary Pharmacokinetic Parameters of Erdafitinib and M6	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio, (%)	90% CI, (%)	CV, (%)
	4 mg Oral Dose of Erdafitinib (Reference, Treatment A)	4 mg Oral Dose of Erdafitinib + Daily 200 mg Oral Dose of Itraconazole (Test, Treatment C)			
CYP2C9 genotype *1/*1 + *1/*2[a]					
n	15	17			
$Ae_{total,\ Erdafitinib}$ (mg)	0.506	0.552	109.10	92.19 - 129.11	28.9
$Ae_{total,M6}$ (mg)	0.0585	0.0708	121.05	98.59 - 148.63	35.5
$Ae_{total,M6/Erdafitinib}$	0.119	0.132	110.95	86.36 - 142.54	44.0

CI=confidential interval; CV=coefficient of variation; CYP=cytochrome P450
a Based on a mixed effect model including treatment as fixed effect.
Source: 5.3.3.4.1/EDI1007/CSR/Table 9

(2) 42756493NAP1001（NAP1001）試験

表題

健康成人を対象に，エルダフィチニブの薬物動態に対するカルバマゼピンの影響を評価する非盲検，単一投与順序，薬物相互作用試験

試験デザイン

NAP1001 試験は，外国人健康成人を対象とする，非盲検，単一投与順序デザインの第 1 相試験（DDI 試験）であった。健康成人に本薬 12 mg を単回経口投与したときの薬物動態に対する，カルバマゼピン（CYP3A4 の強力な誘導薬及び CYP2C9 の弱い誘導薬）の反復投与の影響の評価を目的とした。カルバマゼピンによる最大の誘導作用を評価するため，CYP2C9 の野生型遺伝子（CYP2C9*1/*1）又は CYP2C9 の変異型遺伝子（CYP2C9*1/*2）を有する健康成人のみを登録した。投与量はカルバマゼピンにより本薬の曝露量が低下すると予想されたため，安全性の確認できた最高用量である 12 mg とした［EDI1001 試験，2.7.2.2.1.2(1)］。

健康成人 15 例に Day 1 の朝食後に本薬 12 mg（4 mg のフィルムコーティング錠 3 錠）を単回経口投与した。本薬投与後 312 時間（Day 14）まで本薬の血漿中濃度を測定した。Day 15 から標準食（朝食及び夕食，12 時間ごと）摂取後にカルバマゼピンを反復経口投与した［Day 15～17：1 回 100 mg（100 mg 錠 1 錠），Day 18～20：1 回 200 mg（100 mg 錠 2 錠），Day 21～35：1 回 300 mg（100 mg 錠 3 錠）］。Day 28 に本薬 12 mg をカルバマゼピンと同時に単回経口投与し，投与後 312 時間（Day 28～41）まで本薬の血漿中濃度を測定した。

結果

カルバマゼピン併用投与が本薬及び本薬の非結合型薬物動態に及ぼす影響を評価した結果を表 2.7.2-21 及び表 2.7.2-22 に示す。本薬及び本薬の非結合型薬物動態パラメータは付録 2.7.2.5.3.1 に示す。

本薬単独投与時に対する，カルバマゼピン併用下本薬の C_{max}，AUC_{168h}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の GMR（90% CI）は，それぞれ 65.44%（60.77%～70.46%），43.52%（40.12%～47.21%），39.59%（36.28%～43.20%）及び 37.72%（35.35%～40.25%）であった。本薬単独投与時に対する，カルバマゼピン併用下の本薬の非結合型 C_{max}，AUC_{168h}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の GMR（90% CI）は，それぞれ 77.76%（72.76%～83.12%），52.07%（46.14%～58.75%），47.62%（41.91%～54.10%）及び 45.28%（39.74%～51.59%）であった。カルバマゼピン併用下の本薬の血漿中曝露量の減少は，非結合型濃度に比べて総濃度で顕著であった。

表 2.7.2-21 外国人健康成人にカルバマゼピン 300 mg （1 日 2 回反復投与）の併用下に本薬 12 mg を単回投与したときの本薬の薬物動態パラメータに及ぼす影響

（42756493NAP1001 試験）

Pharmacokinetic Parameter (Total Erdafitinib)	n	Geometric Mean: Erdafitinib 12 mg alone (reference)	Geometric Mean: Erdafitinib 12 mg + Carbamazepine (test)	Test vs Reference: GMR (%)	Test vs Reference: 90% CI (%)	Source of variability: Intra-participant CV(%)	Source of variability: Inter-participant CV(%)
C_{max} (ng/mL)	13	365	239	65.44	60.77 - 70.46	10.6	24.6
AUC_{168h} (ng·h/mL)	12	21,616	9,407	43.52	40.12 - 47.21	11.1	25.8
AUC_{last} (ng·h/mL)	12	24,537	9,714	39.59	36.28 - 43.20	11.9	26.4
AUC_{∞} (ng·h/mL)	11	26,494	9,993	37.72	35.35 - 40.25	8.4	24.7

PK=Pharmacokinetics; GMR=geometric mean ratio; CV=coefficient of variation; CI=confidence interval
Log transformed PK parameters were analyzed by a linear model analysis of variance controlling for treatment as fixed effect and participant as a random effect and the results were back-transformed using anti-logarithm.
n: number of paired observations
Source: 5.3.3.4.2/NAP1001/CSR/Table 5

表 2.7.2-22 外国人健康成人にカルバマゼピン 300 mg （1 日 2 回反復投与）の併用下に本薬 12 mg を単回投与したときの本薬の非結合型薬物動態パラメータに及ぼす影響
（42756493NAP1001 試験）

Pharmacokinetic Parameter (Free Erdafitinib)	n	Geometric Mean: Erdafitinib 12 mg alone (reference)	Geometric Mean: Erdafitinib 12 mg + Carbamazepine (test)	Test vs Reference: GMR (%)	Test vs Reference: 90% CI (%)	Source of variability: Intra-participant CV(%)	Source of variability: Inter-participant CV(%)
C_{max} (ng/mL)	12	2.42	1.88	77.76	72.76 - 83.12	9.1	11.5
AUC_{168h} (ng·h/mL)	11	142	73.8	52.07	46.14 - 58.75	15.7	12.5
AUC_{last} (ng·h/mL)	11	161	76.5	47.62	41.91 - 54.10	16.6	13.4
AUC_{∞} (ng·h/mL)	10	173	78.5	45.28	39.74 - 51.59	16.0	13.3

PK=Pharmacokinetics; GMR=geometric mean ratio; CV=coefficient of variation; CI=confidence interval
Log transformed PK parameters were analyzed by a linear model analysis of variance controlling for treatment as fixed effect and participant as a random effect and the results were back-transformed using anti-logarithm.
n: number of paired observations
Source: 5.3.3.4.2/NAP1001/CSR/Table 7

(3) PBPK モデルシミュレーション（5.3.5.4.5/FK12149）

PBPK 解析及びシミュレーションにより， CYP2C9 の代謝能の低い PM 集団における，CYP3A4 阻害薬及び CYP2C9 阻害薬の本薬の薬物動態に及ぼす影響を評価した。

方法

本薬の PBPK モデルを物理化学的特性，in vitro 試験及び臨床試験データを基に構築した。CYP3A4 と CYP2C9 の本薬代謝への寄与を検証し，また，P-gp が関与しない本薬の分泌機構の妥当性を確認するため，EDI1007 試験で得られた本薬とフルコナゾール（CYP2C9 の強力な阻害薬及び CYP3A の中等度の阻害薬）又はイトラコナゾール（CYP3A4 及び P-gp の強力な阻害薬）との DDI の結果及び in vitro 試験から得られた本薬のクリアランスに関する薬物動態パラメータを用い，目的に適応したモデルを構築し検証した。

本薬は CYP3A4 及び CYP2C9 により代謝されることが示されていることから，CYP2C9 の変異型遺伝子を有する被験者での DDI の影響の程度を調べるため，CYP2C9 の野生型遺伝子（CYP2C9*1/*1）を有する集団及び種々の CYP2C9 の変異型遺伝子（CYP2C9*2/*2, CYP2C9*2/*3 及び CYP2C9*3/*3）を有する CYP2C9 PM 集団に本薬単独あるいはイトラコナゾール（CYP3A4 及び P-gp の強力な阻害薬）を併用したときの，本薬の薬物動態を PBPK モデルによりシミュレーションした。

結果

PBPK モデルより，本薬のクリアランスは，CYP3A4 による代謝（20%），CYP2C9 による代謝（39%），腎クリアランス（13%），腸管分泌（21%；胆汁クリアランス）及びその他の肝クリアランス（8%）の組み合わせであることが予測された。

癌患者を対象に本薬 9 mg（1 日 1 回投与）とイトラコナゾール 200 mg（1 日 1 回投与）又はフルコナゾール 400 mg（1 日 1 回投与）との DDI をシミュレーションしたところ，EDI1007 試験で本薬を健康成人に投与したときに得られた DDI の結果と同様であり（表 2.7.2-23），本 PBPK モデルが CYP を介する DDI の予測モデルとして妥当であることが確認できた。

種々の CYP2C9 変異型遺伝子のうち CYP2C9*3/*3 の頻度は約 3%であり，種々の CYP2C9 PM 集団において，CYP2C9 代謝能が最も低い集団である。シミュレーションの結果，最も本薬の曝露量が上昇するシナリオとして，CYP2C9*3/*3PM 集団に本薬と強力な CYP3A4 阻害薬であるイ

トラコナゾールを併用投与したとき，CYP2C9 の野生型遺伝子（CYP2C9*1/*1）集団に本薬を単独投与したときと比較して，C_{max} は 1.73 倍，AUC は 1.79 倍に上昇する可能性がある（表 2.7.2-24）。

表 2.7.2-23 正常な CYP2C9 活性を有する健康成人に本薬 4 mg をイトラコナゾール 200 mg（1 日 1 回投与）又はフルコナゾール 400 mg（1 日 1 回投与）との併用下あるいは非併用下で単回投与したときの本薬の薬物動態パラメータの予測値（96 例）と実測値（15 例，16 例又は 17 例）

Healthy subjects	**Simulated (n=96 subjects)**				**Observed from EDI1007 study (n=15, CYP2C9 *1/*1 + *1/*2)**			
	No inhibitor				**No inhibitor ： Cohort A (n=17)**			
	C_{max} (ng/mL)	**AUC_{inf} (ng·h/mL)**	**C_{max} ratio***	**AUC ratio***	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{inf} (ng·h/mL)**	**C_{max} ratio***	**AUC ratio***
Mean	133	9087			138	9145		
Geo mean	125	8653			134	8777		
Median	122	9009			133	8950		
SD	48.6	2851			34.9	2523		
	With 400 mg qd fluconazole				**With 400 mg qd fluconazole ： Cohort B (n=15 or 16)**			
Mean	146	14852	1.04	1.66	177	14233		
Geo mean	137	14265	1.04	1.65	162	13060	1.21	1.49
Median	142	14677	1.04	1.62	153	12345		
SD	50.2	4189	0.01	0.22	75.7	6087		
	With 200 mg qd itraconazole				**With 200 mg qd itraconazole ： Cohort C (n=16 or 17)**			
Mean	132	10973	1.02	1.18	145	12228		
Geo mean	125	10376	1.02	1.18	140	11785	1.04	1.34
Median	122	10439	1.02	1.18	139	12042		
SD	43.9	3648	0.01	0.05	37.2	3203		

CYP=cytochrome P450; Geo=geometric; SD=standard deviation; qd=once daily
*Predicted ratios expressing the fold increase and calculated as follows: parameter without inhibitor/with inhibitor
Source: 5.3.5.4.5/FK12149/Table 5

表 2.7.2-24 CYP2C9 の代謝能の低い被験者に本薬 9 mg をイトラコナゾール 200 mg（1 日 1 回投与）との併用下又は非併用下で単回投与したときの本薬の薬物動態パラメータの予測値（中央値）

Patients	**Simulated (n=100 subjects)**							
	No inhibitor				**With itraconazole 200 mg qd**			
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng·h/mL)	C_{max} ratio*	AUC ratio*	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng·h/mL)	C_{max} ratio*	AUC ratio*
*1/*1	1159	25481			1299	28742	1.11	1.12
*2/*2	1322	29164	1.14	1.14	1506	33535	1.30	1.32
*2/*3	1446	32014	1.25	1.26	1670	37271	1.44	1.46
*3/*3	1699	38439	1.47	1.51	2001	45640	1.73	1.79

qd=once daily
*Predicted ratios expressing the fold increase and calculated as follows: ratios vs *1/*1 patients without itraconazole
Source: 5.3.5.4.5/ FK12149//Table 8

2.7.2.2.3.2 薬物相互作用（本薬が併用薬に及ぼす影響）

(1) BLC2001 試験（DDI サブスタディ）

表題

特定の FGFR 遺伝子変異又は FGFR 遺伝子融合を有する進行固形癌患者を対象に，ミダゾラム及びメトホルミンを単回投与したときの薬物動態に対する，エルダフィチニブの連日投与の影響を評価する薬物相互作用サブスタディ

試験デザイン

本試験は BLC2001 試験 DDI サブスタディであり，特定の FGFR 遺伝子変異又は FGFR 遺伝子融合を有する切除不能，局所進行，又は転移性固形癌患者を対象に，多施設共同，非盲検，単一投与順序にて実施した。プローブ薬としてミダゾラム（CYP3A4 の基質）及びメトホルミン（OCT2 の基質）を単回投与したときのそれぞれのプローブ薬の薬物動態に及ぼす本薬連日投与の影響を評価した。CYP3A 及び OCT2 に対する本薬の最大作用を確認するため，本薬が定常状態に達した後に DDI 試験を実施した。健康成人に本薬を反復投与することは安全性の問題を生じる可能性があるため，本試験は適格な癌患者を対象として実施した。癌患者における DDI をより効率的に評価するため，ミダゾラム及びメトホルミンを同じ被験者群に単回投与した。

固形癌患者 25 例を対象に Day −2 にミダゾラム 2.5 mg（シロップ剤，液剤又は懸濁剤），Day −1 にメトホルミン 1000 mg（1000 mg 錠 1 錠）を単回経口投与した。Day 1 から本薬を連日経口投与し（臨床推奨開始用量である 8 mg を 1 日 1 回投与，Day 14 の血清リン濃度に応じて，Day 15 から 9 mg に増量できることとした），本薬の血漿中濃度が定常状態に到達後の Day 13 にミダゾラム 2.5 mg，Day 14 にメトホルミン 1000 mg を単回経口投与した。プローブ薬 1 回目投与後（Day −2，−1 及び 1），プローブ薬 2 回目投与後（Day 13，14 及び 15）にミダゾラム及びその代謝物である 1-OH-ミダゾラムとメトホルミンの血漿中濃度を測定した。

結果

本薬の併用がミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラム並びにメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響を評価した結果を表 2.7.2-25 及び表 2.7.2-26 に示す。ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラム並びにメトホルミンの薬物動態パラメータは付録 2.7.2.5.3.2 に示す。ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用時のミダゾラムの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の GMR（90% CI）は，それぞれ 86.29%（73.52%～101.28%），88.46%（76.55%～102.22%）及び 82.11%（70.83%～95.18%）であった。ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用時の 1-OH-ミダゾラムの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の GMR（90% CI）は，それぞれ 99.77%（81.09%～122.75%），97.37%（77.41%～122.46%）及び 101.46%（70.08%～146.89%）であった（表 2.7.2-25）。

メトホルミン単独投与時に対する本薬併用時のメトホルミンの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の GMR（90% CI）は，それぞれ 108.66%（90.31%～130.75%），119.01%（98.85%～143.27%）及び 113.92%（93.22%～139.23%）であった（表 2.7.2-26）。

本薬は CYP3A4 の基質であるミダゾラム及び OCT2 の基質である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いと考えられた。

表 2.7.2-25 外国人固形癌患者に本薬 8 mg（1 日 1 回投与）の併用下にミダゾラム 2.5 mg を単回投与したときのミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響（42756493BLC2001 試験）

PK Parameters of Midazolam	Geometric Mean: Midazolam Alone Day -2 (Reference)	Geometric Mean: Midazolam + Erdafitinib Day 13 (Test)	GMR (%)	90% CI (%)	CV (%)
n	21[a]	21[a]			
C_{max} (ng/mL)	16.4	14.2	86.29	73.52 - 101.28	30.8
AUC_{last} (ng·h/mL)	55.8	49.4	88.46	76.55 - 102.22	27.7
AUC_{∞} (ng·h/mL)	55.0	45.1	82.11	70.83 -95.18	23.3
PK Parameters of 1-OH-Midazolam					
n	21[b]	21[b]			
C_{max} (ng/mL)	4.34	4.33	99.77	81.09 - 122.75	40.5
AUC_{last} (ng·h/mL)	12.9	12.6	97.37	77.41 - 122.46	45.2
AUC_{∞} (ng·h/mL)	14.9	15.1	101.46	70.08 – 146.89	40.6

PK=Pharmacokinetics; GMR=geometric mean ratio; CI=confidential interval; CV=coefficient of variation
a n=17 for AUC_{∞}
b n=8 for AUC_{∞}
Source: 5.3.5.2.2/BLC2001DDI/CSR/Table 9 及び Table 11

表 2.7.2-26 外国人固形癌患者に本薬 8 mg（1 日 1 回投与）の併用下にメトホルミン 1000 mg を単回投与したときのメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響（42756493BLC2001 試験）

PK Parameters of Metformin	Geometric Mean: Metformin Alone Day -1 (Reference)	Geometric Mean: Metformin+ Erdafitinib Day 14 (Test)	GMR (%)	90% CI (%)	CV (%)
n	16[a]	16[a]			
C_{max} (ng/mL)	2376	2582	108.66	90.31 - 130.75	30.5
AUC_{last} (ng·h/mL)	20102	23922	119.01	98.85 - 143.27	30.6
AUC_{∞} (ng·h/mL)	22225	25319	113.92	93.22 - 139.23	30.7

PK=Pharmacokinetics; GMR=geometric mean ratio; CI=confidential interval; CV=coefficient of variation
a n=14 for AUC_{∞}
Source: 5.3.5.2.2/BLC2001DDI/CSR/Table 13

(2) PBPK モデルシミュレーション（5.3.5.4.5/FK12149）

本薬（9 mg/日）を投与したときに，P-gp 基質の薬物動態に及ぼす影響を，PBPK 解析及びシミュレーションにより評価した。

方法

2.7.2.2.3.1(3)で構築した本薬の PBPK モデルを用いた。なお，トランスポーター阻害作用は，in vitro 試験で得られたデータを基にモデルに組み入れた。

DDI に関する本邦の通知（薬物相互作用ガイドライン 平成 30 年）に従い，本薬と消化管上皮細胞の頂端膜側における管腔内での予測最高濃度と in vitro 試験から得られた P-gp の IC_{50} の結果を用いて，本薬の消化管における P-gp に対する阻害を評価したところ，本薬の P-gp の阻害の可

能性を否定できなかった。そこで，消化管通過中の P-gp 阻害の影響をより動的に評価するため，管腔及び腸細胞の予測濃度を用いて，非結合型細胞外 IC_{50} 及び非結合型細胞内 IC_{50} よりも濃度が高い時間枠を決定した。P-gp を介した DDI の可能性をさらに評価するため，消化管及び肝臓の P-gp の基質としてジゴキシンを用い，本薬を併用投与したときの DDI をシミュレーションした。

結果

P-gp 阻害薬として本薬を臨床最高用量である 9 mg で投与したときの管腔及び腸細胞中の本薬の非結合型濃度をシミュレーションしたところ，投与後 5 時間までは管腔側の非結合型 IC_{50} 値の 0.67 µmol/L より高く，腸細胞中の非結合型 IC_{50} 値の 0.026 µmol/L より高くなると予測され，本薬投与後 5 時間までは，消化管の様々な部位で，P-gp 阻害の潜在的リスクがあると考えられた。PBPK モデルにより P-gp の基質であるジゴキシンと本薬の同時投与をシミュレーションした結果，ジゴキシンの C_{max} は 1.45 倍， AUC は 1.18 倍増加すると予測された（5.3.5.4.5/FK12149/3.3.2）。本薬投与後 5 時間以降には 管腔の本薬の非結合型濃度は 0.67 µmol/L を下回ると予測され，消化管における DDI 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適切であると考えた。

2.7.2.2.4 心室再分極に及ぼす影響を評価した試験

(1) 42756493EDI1001 試験（EDI1001）

外国人癌患者を対象とした first-in-human 試験（EDI1001 試験）にて心室再分極に及ぼす影響について評価した。本試験デザインについては，2.7.2.2.1.2(1)に記載した。

EDI1001 試験の全てのパートで 24 時間ホルター心電図モニタリングと 12 誘導心電図（triplicate）の測定を実施した。中央検査機関から提供された心電図装置を用いて，事前に規定された時点で心電図データを中央検査機関に送信した。一部の心電図測定時点では薬物動態サンプルを採取し，時間を一致させた血漿中本薬濃度及び心電図データを用いて後述する 2 つの解析（解析 1 及び 2）を実施した。解析 1 及び 2 で用いた血漿中本薬濃度及び心電図データの一致した測定時間を表 2.7.2-27 に示す。また，解析 3 では， 24 時間ホルター心電図から血漿中本薬濃度測定時間と一致した時間に抽出したデータを用いた。解析 3 で用いた血漿中本薬濃度及び心電図データの一致した測定時間を表 2.7.2-28 に示す。

表 2.7.2-27 EDI1001 試験における薬物動態及び心電図の同一評価時点

Cycle	Day	Time	PK	ECG	Analyses
Screening				X (2 sets separated by 24 hours)	#2
1	1	Predose, 2, 4, and 8 hours postdose	X	X	#1 and #2
	7[a]/8	Predose, 2 and 4 hours postdose	X	X	#1 and #2
2	1	Predose, 2, 4, and 8 hours postdose	X	X	#1 and #2
Subsequent cycles	1	Predose	X	X	#1 and #2

PK=Pharmacokinetics; ECG=Electrocardiogram

a Intermittent dose.

表 2.7.2-28 EDI1001 試験における薬物動態及びホルター心電図の同一抽出時点

Cycle	Day	Timepoints	PK	Holter	Analysis
Screening				Continuous	#3
1	1	Predose, and at 1, 2, 3, 4, 6, 8, and 24 hours	X	Continuous	#3
2	1	Predose, and at 1, 2, 3, 4, 6, 8, and 24 hours	X	Continuous	#3
3	1	Predose	X	Continuous	#3

PK=Pharmacokinetics
Source: 5.3.4.2.2/CONC-QT Study Report/Table 2

方法

以下 3 つの解析を行った。

解析 1：12 誘導心電図から得られた QT，QTc，PR，QRS，心拍数に対する本薬の影響は，記述統計量及び度数分布表を用いて評価した（187 例）。外れ値データの要約統計量及びカテゴリカル解析，ホルター心電図の臨床評価を実施した。12 誘導心電図から得られた QTc データを用いて，血漿中本薬濃度及び本薬の非結合型濃度と QTcF のベースラインからの変化量について曝露量-反応解析を実施した。

解析 2：中央検査機関（eRT，米国ペンシルベニア州フィラデルフィア）にて，心拍数，脈拍数，QRS 及び QT 間隔の連続及びカテゴリカル評価並びに QTc データの曝露量-反応解析を含む心電図データ評価を盲検下で実施した。中央心電図判読機関（eRT）では，心電図データを高解像度手動式オンスクリーンキャリパー法 による注釈に基づき判読することで，判読者間のばらつきを最小限にした。また，被験者 識別情報及び治療を盲検化した。

解析 3：血漿中本薬濃度及び本薬の非結合型濃度，並びに 24 時間ホルター心電図から抽出し，時間を一致させた QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量について，曝露量-反応解析を実施した。ベースラインは時間を一致させたスクリーニング時の QT 測定値を用いた。

解析は全て ICH E14 ガイドライン Q&A（R3）（平成 29 年 5 月 23 日付け事務連絡）及び公表論文（Darpo 2015, Garnett 2016）に概説されている一般原則に従った。2.7.2.2.1.1(1)に示したように全身循環血には主に本薬の未変化体が存在し，血漿試料中に代謝物は検出されなかった。したがって，心臓安全性評価に本薬の代謝物は考慮しなかった。

結果

解析 1：EDI1001 試験における心臓安全性に関する臨床データ

約 25 万回の心電図記録を全体的に観察したところ，本薬投与期間中に臨床的に重要な異常所見は認められなかった。ベースライン，投与終了 24 時間及び試験終了時の各時点で， 1 例に臨床的に重要な異常所見が認められた。

QTcF 及び QTcB を心電図パラメータとし，各時点で 3 回測定した平均値を用いた。本薬投与後の心電図 パラメータの最大値（表 2.7.2-29）及び ベースラインからの最大変化量（表 2.7.2-30）のカテゴリカル解析を以下に要約する。

表 2.7.2-29 本薬投与後の心電図 パラメータの最大値（42756493EDI1001 試験）

	≤4 mg (QD)	6.00 mg (QD)	9.00 mg (QD)	10.00 mg (7d on/7d off)	12.00 mg (QD)	12.00 mg (7d on/7d off)	Total
Total number of subjects	14	10	65	78	7	13	187
QTcF							
Baseline							
N	14	10	64	78	7	13	186
≤450 msec	14 (100.0%)	8 (80.0%)	62 (96.9%)	76 (97.4%)	6 (85.7%)	13 (100.0%)	179 (96.2%)
450 - ≤480 msec	0	2 (20.0%)	2 (3.1%)	2 (2.6%)	1 (14.3%)	0	7 (3.8%)
480 - ≤500 msec	0	0	0	0	0	0	0
>500 msec	0	0	0	0	0	0	0
Maximum post baseline							
N	14	10	65	78	7	13	187
≤450 msec	12 (85.7%)	8 (80.0%)	60 (92.3%)	68 (87.2%)	6 (85.7%)	12 (92.3%)	166 (88.8%)
450 - ≤480 msec	2 (14.3%)	2 (20.0%)	4 (6.2%)	9 (11.5%)	1 (14.3%)	1 (7.7%)	19 (10.2%)
480 - ≤500 msec	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
>500 msec	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)
QTcB							
Baseline							
N	14	10	64	78	7	13	186
≤450 msec	13 (92.9%)	8 (80.0%)	55 (85.9%)	68 (87.2%)	6 (85.7%)	12 (92.3%)	162 (87.1%)
450 - ≤480 msec	1 (7.1%)	2 (20.0%)	9 (14.1%)	10 (12.8%)	1 (14.3%)	1 (7.7%)	24 (12.9%)
480 - ≤500 msec	0	0	0	0	0	0	0
>500 msec	0	0	0	0	0	0	0
Maximum post baseline							
N	14	10	65	78	7	13	187
≤450 msec	8 (57.1%)	5 (50.0%)	41 (63.1%)	53 (67.9%)	6 (85.7%)	9 (69.2%)	122 (65.2%)
450 - ≤480 msec	6 (42.9%)	5 (50.0%)	22 (33.8%)	22 (28.2%)	1 (14.3%)	4 (30.8%)	60 (32.1%)
480 - ≤500 msec	0	0	1 (1.5%)	2 (2.6%)	0	0	3 (1.6%)
>500 msec	0	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)

[TEG02A2.rtf] [JNJ-42756493\EDI1001\DBR_P1P2CSR\RE_P1P2CSR\TEG02A2.sas] 31MAR2017, 23:49

Source: 5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/CSR/Table 42

表 2.7.2-30 本薬投与後の心電図 パラメータのベースラインからの最大変化量（42756493EDI1001 試験）

	≤4 mg (QD)	6.00 mg (QD)	9.00 mg (QD)	10.00 mg (7d on/7d off)	12.00 mg (QD)	12.00 mg (7d on/7d off)	Total
Total number of subjects	14	10	65	78	7	13	187
QTcF maximum change from baseline							
N	14	10	64	78	7	13	186
<30 msec	12 (85.7%)	10 (100.0%)	59 (92.2%)	70 (89.7%)	6 (85.7%)	10 (76.9%)	167 (89.8%)
30 - 60 msec	2 (14.3%)	0	5 (7.8%)	8 (10.3%)	1 (14.3%)	3 (23.1%)	19 (10.2%)
>60 msec	0	0	0	0	0	0	0
QTcB maximum change from baseline							
N	14	10	64	78	7	13	186
<30 msec	11 (78.6%)	10 (100.0%)	55 (85.9%)	66 (84.6%)	6 (85.7%)	11 (84.6%)	159 (85.5%)
30 - 60 msec	3 (21.4%)	0	9 (14.1%)	12 (15.4%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	27 (14.5%)
>60 msec	0	0	0	0	0	0	0

[TEG05A1.rtf] [JNJ-42756493\EDI1001\DBR_P1P2CSR\RE_P1P2CSR\TEG05A1.sas] 31MAR2017, 23:49

Source: 5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/CSR/Table 41

- 本薬投与後の QTcF の最大値が 450 ms 以下であった被験者は 166 例（88.8%），450 ms より高く 480 ms 以下であった被験者は 19 例（10.2%），480 ms より高く 500 ms 以下であった被験者は 1 例（0.5%），500 ms より高かった被験者は 1 例（0.5%）であった（表 2.7.2-29）。本薬投与後の QTcB の最大値が 450 ms 以下であった被験者は 122 例（65.2%），450 ms より高く 480 ms 以下であった被験者は 60 例（32.1%），480 ms より高く 500 ms 以下であった被験者は 3 例（1.6%），500 ms より高かった被験者は 2 例（1.1%）であった。
- 本薬投与後に QTcF 又は QTcB のいずれかでベースラインからの変化量が 60 ms を超える被験者はいなかった。本薬投与後に QTcF のベースラインからの最大変化量が 30～60 ms であった被験者は 19 例（10.2%），QTcB の最大変化量が 30～60 ms であった被験者は 27 例（14.5%）であった（表 2.7.2-30）。

QTcF 又は QTcB の 3 回測定の平均値は事前に規定した上限（500 ms）を超えなかったが，5 人の被験者で 500 ms を超える個別測定値があった。4 例（2%）に心電図 QT 延長が有害事象として報告され，2 例の心電図 QT 延長は治験薬と関連性ありと判断された。1 例が心電図 QT 延長により投与を中止した （5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/CSR/6.5.2.3）。

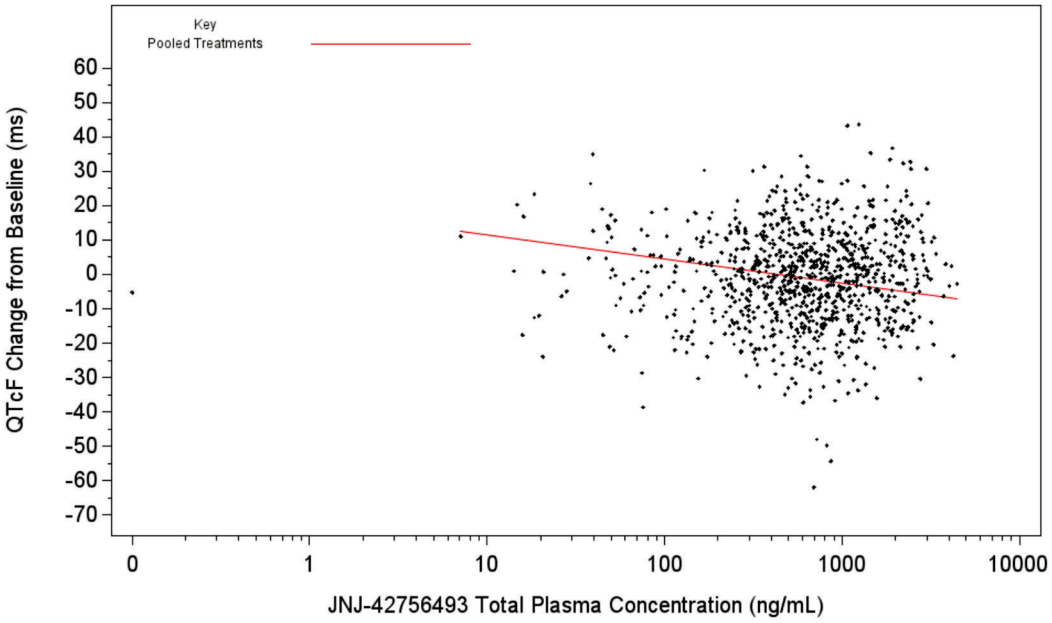
64 例から得られた 24 時間ホルター心電図記録を中央検査機関で評価した結果，臨床的に重要な異常所見は認められなかった（5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/CSR/6.5.2.1）。

血漿中本薬濃度又は本薬の非結合型濃度と QTcF のベースラインからの変化量との関係を解析した結果，本薬の血漿中濃度の QTcF の変化量に対する影響は認められなかった （5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/CSR/Figure 33 及び Figure 34） 。

解析 2：中央検査機関による心電図パラメータの盲検下解析（5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/eRT Report）

心電図の解析は，全ての心電図パラメータの変化（心拍数，脈拍数，QRS，QT，QTcF，QTcB）の中心傾向をベースラインからの変化と定義した。それぞれの心電図パラメータについて，カテゴリカル解析により異常値を示した被験者を特定し，その発現率を定量化した。形態学的所見は，中央検査機関の心臓専門医が解析した。その結果，心拍数に対する本薬の臨床的に重要な影響は認められなかった。PR 間隔及び QRS 間隔で測定した房室伝導又は心臓脱分極に対する本薬の臨床的に重要な影響を示すシグナルは認められなかった。1 例が試験期間中に新たな心房粗動を発現したが，これは悪性腫瘍による心膜浸潤に関連する可能性があった。以下に詳述する濃度-QTc 関係の負の傾き，並びに時点別及びカテゴリカル外れ値解析により，測定した心再分極に対する本薬の臨床的に重要な影響は認められなかった。

線形混合効果モデルを用いて，QTc 間隔（QTcF 及び QTcB）のベースラインからの変化量と血漿中本薬濃度及び本薬の非結合型濃度との曝露量-反応関係を検討した。モデルには，血漿中濃度，時間（カテゴリカル）及び薬剤処置が含まれ，個々の血漿中濃度と切片を変量効果とした。このモデルを用いて， QTc 間隔及び他の心電図連続パラメータ（QTcF 及び QTcB）のベースラインからの変化量（ΔQTcF 及び ΔQTcB）と本薬の血漿中濃度との関係についてその傾き及び傾きの標準誤差を推定した。この濃度-QTc モデルの結果，本薬の QTcF の傾きは負であり（図 2.7.2-4），EDI1001 試験で得られた全被験者の C_{max} の幾何平均値（1263 ng/mL）における ΔQTcF の予測値は-4.0 ms，両側 90% CI の上限は-1.2 ms であった （5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/eRT Report/Table 4 及び Table 5）。最高用量群の 12 mg/日群では， C_{max} の幾何平均値（2206 ng/mL）における ΔQTcF の予測値は-3.0 ms であり，両側 90% CI の上限は-0.4 ms であった。本薬の非結合型濃度を用いても同様の結果が得られた（表 2.7.2-41）。



JNJ-42756493=Erdafinitib; ΔQTcF= QTcF change from baseline; QTcF= QTc according to Fridericia's correction
Source: 5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/eRT Report/Figure 4-8

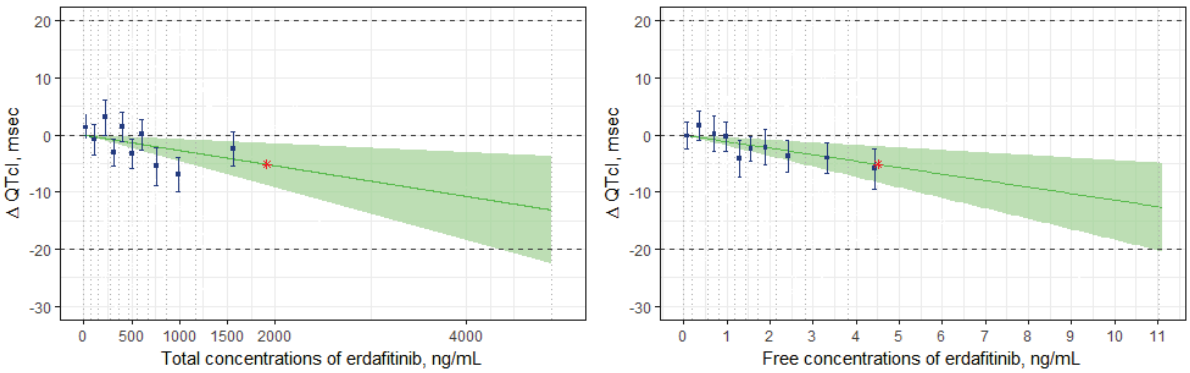
図 2.7.2-4 本薬の総血漿中濃度と ΔQTcF との関係（QTc と薬物動態測定時間差が±15 分以内のデータを用いた）

解析 3：ホルター心電図データに基づく濃度-QTc 解析（5.3.4.2.2/CONC-QT Study Report）

12 誘導心電図の 3 回連続測定に加えて，本試験のパート 1 でスクリーニング時（ベースライン日），Cycle 1 Day 1（単回投与後），並びに Cycle 2 Day 1 及び Cycle 3 Day 1（反復投与後，投与前のみ）の定常状態で得られた 24 時間ホルター心電図記録から心電図を抽出した。QTc は，薬物濃度測定と同じ日時に 3 回連続測定として，1 分±30 秒の間隔で 5 分の許容範囲内で中央検査機関により抽出された。時間を一致させたスクリーニング時の QTc 測定値をベースラインとして用いた。

最終データセットには 62 例の被験者が含まれ，本薬濃度を基にした解析には薬物濃度及びホルター心電図の測定時間が一致したデータが計 704 対，本薬の非結合型濃度を基にした解析には，60 例から計 685 対のデータが得られた。

Fridericia 補正法では心拍数を十分に補正することができなかったため， QTcI のベースラインからの変化量（ΔQTcI）を従属変数として選択した。本薬の濃度と QTcI の推移にヒステリシスは認められず，濃度と QTcI の間に直線性を確認した。ΔQTcI を従属変数，血漿中本薬濃度を独立変数として線形混合効果モデルを用いて得られた傾きは，-0.00269 ms/（ng/mL）であった。また，本薬の血漿中非結合型濃度を独立変数として用いた場合には傾きは，-1.138 ms/（ng/mL）と推定された。本薬 9 mg/日連日投与後の定常状態における本薬の血漿中濃度及び非結合型濃度の C_{max} の幾何平均値は 1911 ng/mL 及び 4.51 ng/mL であり，この時 ΔQTcI の平均値は，それぞれ -5.1 ms（90% CI: -8.8～-1.5 ms）（図 2.7.2-5，左図）及び-5.1 ms（90% CI: -8.3～-2.0 ms）（図 2.7.2-5，右図）と予想された。ΔQTcF を従属変数として用いた場合も同様の結果が得られた（表 2.7.2-41）。



ΔQTcI= QTcI change from baseline; QTcI=QTc according to individualized correction; CI=confidential interval
Solid green lines (+shaded area): model-predicted mean ΔQTcI (+90% CI). Blue boxes (+vertical bars): observed arithmetic means (+90% CI) for the ΔQTcI within each plasma concentration decile. Red stars represent ΔQTcI predicted for the geometric C_{max} at steady state of a 9-mg dose (1911 ng/mL for total concentrations, 4.51 ng/mL for free concentrations).
Source: 5.3.4.2.2/CONC-QT Study Report /Figure A1

図 2.7.2-5 本薬濃度（左図）及び本薬の非結合型濃度（右図）と ΔQTcI の関係

2.7.2.2.5 母集団薬物動態解析（5.3.3.5.1/PopPK-PD Report 2023）

血漿中本薬濃度及び本薬の非結合型濃度データを用いて非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態解析（解析プログラム： NONMEM）を実施し，以下について検討した。

- 本薬の母集団薬物動態モデルを構築し，血漿中本薬濃度及び本薬の非結合型濃度の薬物動態特性を明らかにする。
- 本薬の薬物動態に及ぼす内外因性要因の影響を評価する。

解析データセット

11 試験（EDI1001，EDI1002，EDI1003，EDI1005，BLC2001，GAC1001，BLC3001, BLC2002, CAN2002, HCC1001, LUC2001 試験）のデータを併合した。1145 例の被験者から得られた血漿中本薬濃度（8566 ポイント）及び本薬の非結合型濃度（839 ポイント）データを解析に使用した。1145 例の内訳は，男性 722 例（63%）及び女性 423 例（37%）であり，28 例（2%）は健康成人，1117 例（98%）は癌患者であった。癌患者 542 人（47%）が転移性尿路上皮癌であった。被験者は，本薬 0.5～12 mg の単回又は反復投与を受けた。

解析対象集団の平均年齢（範囲）は 60. 9 歳（12～92 歳，小児 3 例を除くと 21～92 歳），平均体重（範囲）は 72.0 kg（34.8～166 kg，小児 3 例を除くと 36～166 kg）であった。大半の被験者がヒスパニック系又はラテン系ではない白人（54.1%）であり，4.3%がヒスパニック系又はラテン系白人であった。さらに，1.9%が黒人（又は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%が中国人， 11.2%が中国人又は台湾人，6.4%が日本人であった。

母集団薬物動態モデル

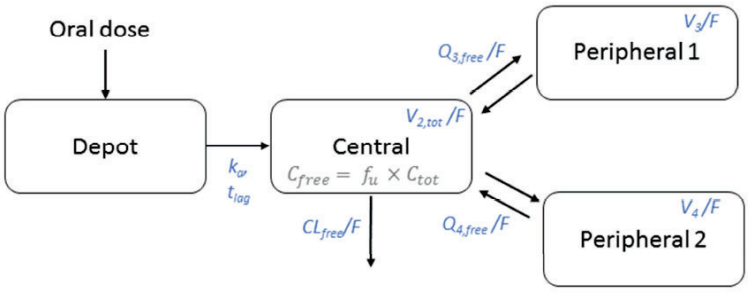
本薬の薬物動態はラグタイム付き 1 次吸収項を含む 3 コンパートメントモデルで記述された（図 2.7.2-6）。モデルは，非結合型本薬のみが中央コンパートメントから消失すると仮定し，中央コンパートメントのみかけの分布容積（$V_{2,tot}/F$），末梢コンパートメントのみかけの分布容積（V_3/F 及び V_4/F），中央コンパートメントからの非結合型本薬のみかけのクリアランス

（CL_{free}/F），コンパートメント間のみかけのクリアランス（$Q_{3,free}/F$ 及び $Q_{4,free}/F$）から構成された。

本薬の非結合型濃度は本薬濃度と fu（母集団薬物動態モデルのパラメータとして Fu と示す）から算出されるが，AGP 濃度と Fu の間には非線形の関係が認められ，$Fu=K_d/(K_d+AGP)$ の式で表された。K_d は AGP に対する解離定数であり，30.3 ng/L と推定された（図 2.7.2-7）。$V_{2,tot}$ 及びバイオアベイラビリティ（F1）は Fu の増加に伴い増加する，また，CL_{free}，$V_{2,tot}$，V_3 及び V_4 は体重の増加に伴い増加することが認められたため，基本モデルに組み込んだ。解析対象集団の Fu の範囲において，基本モデルの $V_{2,tot}$ は 6.5～91 L，F1 は 62%～154%と推定された。また，解析対象集団の体重の範囲において，CL_{free} は 78.3～157 L/h，$V_{2,tot}$ は 17～43 L と推定された。

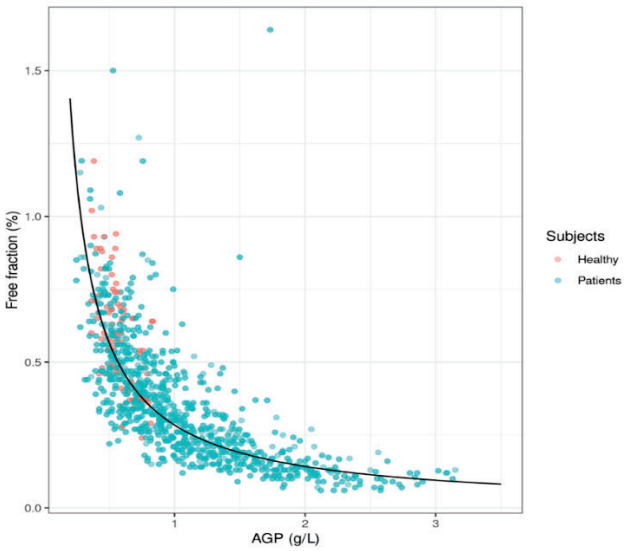
本解析に用いた臨床試験では異なる 3 つの製剤（液剤，カプセル剤，錠剤）を使用したため，それぞれの製剤に対して吸収速度定数（Ka）とラグタイムを設定した。カプセル剤の F1 は液剤及び錠剤よりも 5%高かった。投与前サンプルに本薬を添加して測定した Fu は，本薬投与後のサンプルの測定に比べ 19.7%高いことが示された。

共変量は stepwise 法により決定し，最終モデルに組み入れた。



Source: 5.3.3.5.1/PopPK-PD Report 2023/Figure 1

図 2.7.2-6 本薬の母集団薬物動態モデル



Fu=Free fraction; AGP=alpha-1-acid glycoprotein; K_d=dissociation constant to AGP.
Points correspond to AGP concentrations and free fraction measurements taken at the same time. The line represents the equation $Fu=K_d/(K_d+AGP)$, where K_d is 30.3 ng/mL.
Source: 5.3.3.5.1/PopPK-PD Report 2023/Figure E1

図 2.7.2-7 本薬の Fu と AGP 濃度の関係

結果

基本モデル及び共変量を含む最終モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2-31 に示す。ほとんどのパラメータは十分な精度で推定され， RSE%は 1 つのパラメータを除き全て 20%以下であった。Goodness-of-fit プロット及び VPC により，最終母集団薬物動態モデルは，癌患者に単回及び反復経口投与したときの血漿中本薬濃度及び非結合型本薬濃度の推移及び変動を適切に記述できていることが確認できた。

最終モデルで推定した定常状態における個別の本薬の非結合型 AUC（AUC_{free}）に及ぼす内外要因の影響をフォレストプロットに示す（図 2.7.2-8 及び図 2.7.2-9）。

本薬の薬物動態特性に対する考察

本薬を経口投与したとき，11～15 分のラグタイム後に速やかに吸収され，CL_{free}/F は 107 L/h と推定された。癌患者の Fu の平均値（0.33%）を用いると，CL_{tot}/F は 0.36 L/h であった。本薬の $V_{2,tot}/F$ は 25.9 L と推定された。CL，F1 及び K_d の個体間変動（IIV）は中程度（17%～32%）であり，Ka 及び末梢分布容積 V3 の IIV は大きかった（78%～178%）。

検討した用量範囲（0.5～12 mg/日）において，本薬の薬物動態に濃度依存的な非線形及び時間依存性は認められなかった。

内外的要因の影響に関する考察

共変量解析で認められた有意な影響は，クリアランスに対する年齢，バイオアベイラビリティに対する性別及び健康状態（癌患者又は健康成人）であった。加齢に伴いクリアランスが低下し，女性及び健康成人におけるバイオアベイラビリティは増加した。しかしながら，図 2.7.2-8 及び図 2.7.2-9 に示したように曝露量に対するこれらの共変量の影響は限定的であった。

また，共変量探索において，クリアランスに対する性別，健康状態（癌患者又は健康成人），クレアチニンクリアランス及び eGFR に基づく腎機能障害，肝機能障害，人種，中国人，中国人又は台湾人，日本人，東アジア地域民，CYP2C9 代謝活性の違い（正常又は PM）について検討したが，統計学的に有意な影響は認められなかった。また，バイオアベイラビリティに対する人種，中国人，中国人又は台湾人，日本人，東アジア地域民について検討したが，統計学的に有意な影響は認められなかった。

本薬の用法･用量は血清リン濃度及び有害事象の発現に基づいて個別に用量調整するため，個別化によって生じた投与量の違いが，本薬の薬物動態への共変量効果を意味することになる。BLC3001 試験では BLC2001 試験と同様，血清リン濃度と有害事象の発現に基づいた用量調整を実施したが，共変量サブグループ間で異なる投与量となることで共変量効果が打ち消され，結果として共変量サブグループ間で同様の血清リン濃度及び有効性/安全性プロファイルを示すことが示された（2.7.2.2.8.1）。したがって，本薬の曝露量に対する統計学的に有意な共変量の影響は臨床的に重要ではないと考えられ，これらの共変量に基づく事前の用量調整は必要ない。

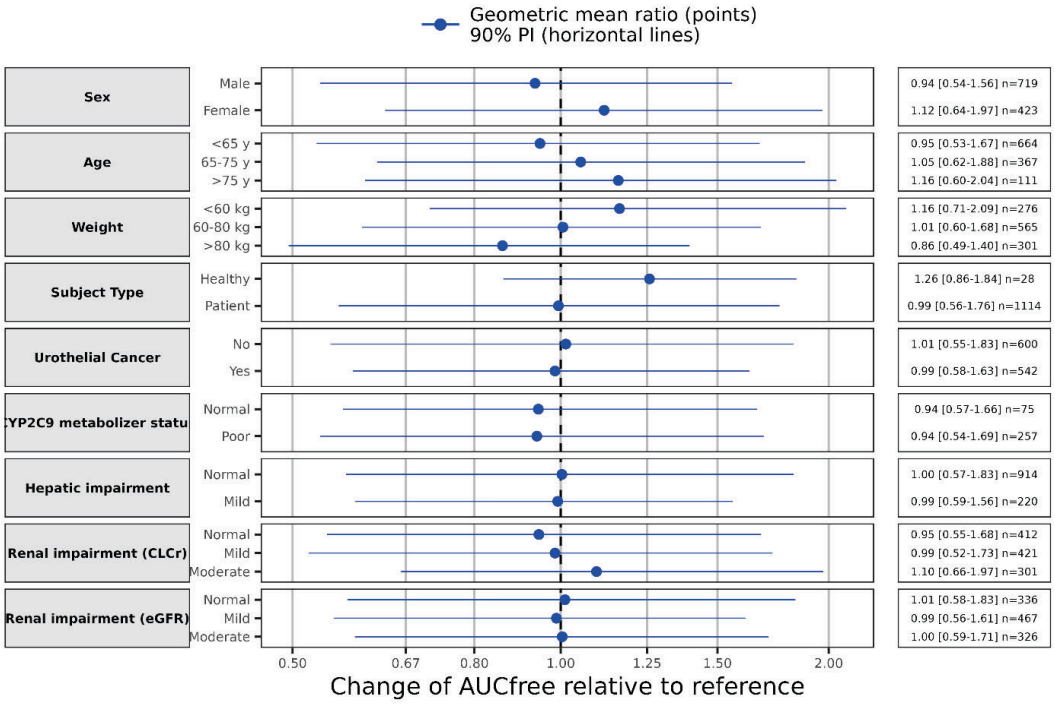
表 2.7.2-31　母集団薬物動態モデルパラメータ

			Base Model (run391)			Final Model (run393)		
Parameter	**Unit**	**Description**	**Parameter Estimate**	**RSE (%)**	**(95% CI)**	**Parameter Estimate**	**RSE (%)**	**(95% CI)**
MVOF		Minimum value of objective function	-10396.528	-	-	-10497.522	-	-
Cl_{free}/F	L/h	Clearance of free drug	94.6	1.72	(91.4 - 97.8)	107	2.01	(103 - 111)
$V2_{total}/F$	L/h	Volume of central compartment of total drug	24.5	1.64	(23.7 - 25.3)	25.9	1.77	(25.0 - 26.8)
V3/F	L	Volume of first peripheral compartment (only free drug distributes)	2050	7.71	(1740 - 360)	2130	6.43	(1861 - 2399)
Q3/F	L/h	Inter-compartmental clearance of free drug to first peripheral compartment	49.8	8.47	(41.5 - 58.1)	53.4	12.3	(40.5 - 66.3)
V4/F	L	Volume of second peripheral compartment (only free drug distributes)	669	12	(512 - 826)	681	7.24	(584 - 778)
Q4/F	L/h	Inter-compartmental clearance of free drug to second peripheral compartment	1.64	18.6	(1.04 - 2.24)	1.65	11.2	(1.29 - 2.01)
K_d	ng/mL	Dissociation constant to AGP used to estimate Fu	30.3	1.66	(29.3 - 31.3)	30.3	1.63	(29.3 - 31.3)
Ka solution	h^{-1}	Absorption rate constant for solution	4.73	18.9	(2.98 - 6.48)	4.6	13.5	(3.38 - 5.82)
Ka capsule	h^{-1}	Absorption rate constant for capsules	1.17	12.3	(0.888 - 1.45)	1.16	10.9	(0.913 - 1.41)
Ka tablet	h^{-1}	Absorption rate constant for tablets	1.86	14	(1.35 - 2.37)	1.83	10.2	(1.47 - 2.19)
Lagtime solution	h	Lagtime for solution	0.188	5.85	(0.166 - 0.21)	0.187	5.33	(0.167 - 0.207)
Lagtime capsule	h	Lagtime for capsules	0.245	0.29	(0.244 - 0.246)	0.245	0.292	(0.244 - 0.246)
Lagtime tablet	h	Lagtime for tablets	0.229	1.91	(0.22 - 0.238)	0.229	1.93	(0.22 - 0.238)
Lagtime Study GAC1001	h	Lagtime for Study GAC1001	0.415	0.511	(0.411 - 0.419)	0.415	0.675	(0.41 - 0.42)
F1 capsule	%	Bioavailability change for capsules	6.06%	42.9	(0.964% - 11.2%)	4.86%	52.7	(-0.158% - 9.88%)
Fu on $V2_{total}$		Power of effect of Fu on the volume of the central compartment	0.771	4.29	(0.706 - 0.836)	0.799	4.26	(0.732 - 0.866)
Fu on F1		Power of effect of Fu on bioavailability	0.271	9.70	(0.219 - 0.323)	0.274	9.67	(0.222 - 0.326)
Spiking on Fu	%	change in Fu in spiked samples	20.0%	12.8	(15.0% - 25.0%)	19.7%	13.0	(14.7% - 24.7%)

Confidential

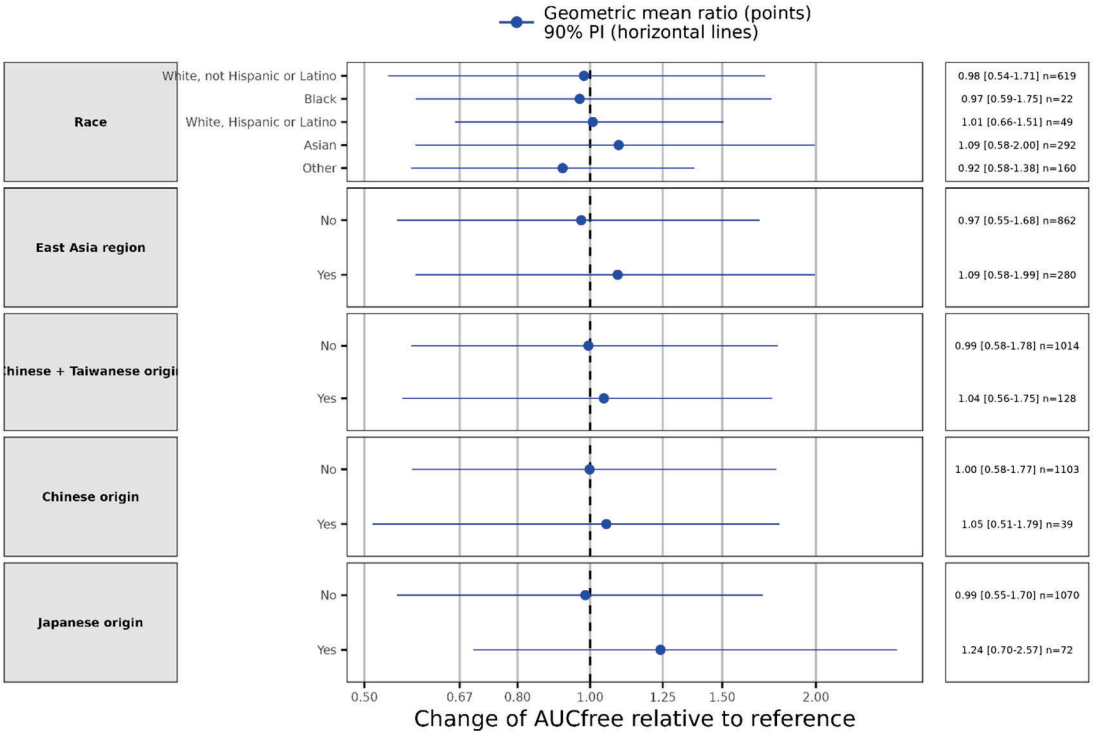
			Base Model (run391)			Final Model (run393)		
Parameter	**Unit**	**Description**	**Parameter Estimate**	**RSE (%)**	**(95% CI)**	**Parameter Estimate**	**RSE (%)**	**(95% CI)**
WT on $V2_{total}$, V3, V4		Power of weight effect on volumes	0.677	7.50	(0.577 - 0.777)	0.589	9.15	(0.483 - 0.695)
WT on Cl_{free}		Power of weight effect on clearance of free drug	0.532	10.0	(0.428 - 0.636)	0.447	12.0	(0.342 - 0.552)
CLAGECAT1	%	Effect of age 65 – 75y compared to <65y on clearance of free drug	-	-	-	-15.2%	14.1	(-19.4% - 11.0%)
CLAGECAT2	%	Effect of age >75y compared to <65y on clearance of free drug	-	-	-	-20.6%	15.5	(-26.9% - 14.3%)
F1SEX1	%	Effect of female sex compared to male on bioavailability	-	-	-	13.0%	17.2	(8.61% - 17.4%)
F1HLTH1	%	Effect of healthy subjects compared to patients on bioavailability	-	-	-	18.3%	27.0	(8.60% - 28.0%)
IIV Cl_{total}		IIV on clearance of total drug	33.9%	5.00	(0.329 - 0.35)	32.4%	5.07	(0.314 - 0.334)
IIV F1		IIV of bioavailability	21.9%	6.59	(0.209 - 0.23)	20.8%	6.78	(0.198 - 0.218)
IIV V3		IIV of the volume of the first peripheral compartment	78.0%	13.4	(0.686 - 0.873)	78.4%	12.9	(0.695 - 0.873)
IIV Ka		IIV of absorption rate (all formulations)	181%	8.59	(1.72 - 1.89)	178%	7.83	(1.71 - 1.86)
IIV K_d		IIV on the AGP dissociation constant	16.8%	11.8	(0.149 - 0.187)	16.9%	11.7	(0.15 - 0.187)
RUV_{tot}	%	Residual unexplained variability of total concentrations	27.9%	4.27	(27.3% - 28.6%)	27.9%	4.3	(27.3% - 28.6%)
RUV_{free}	%	Residual unexplained variability of free concentrations	26.4%	6.72	(25.1% - 27.6%)	26.5%	7.82	(24.9% - 28.1%)
Correlation CL, F1	%		19.0%	-	-	17.1%	-	-
Correlation CL, V3	%		2.29%	-	-	3.69%	-	-
Correlation F1, V3	%		-11.6%	-		-2.42%	-	-

RES=relative standard error; CI=confidential interval; AGP=alpha-1-acid glycoprotein; IIV=inter-individual variability
Source: 5.3.3.5.1/PopPK-PD Report 2023/Table 7



PI=percentile interval; GMR= geometric mean ratio; y=years; CYP=cytochrome P450; CLCr=creatinine clearance (elsewhere referred to as "CRCL"); eGFR=estimated glomerular filtration rate;
Steady-state AUC_{free} normalized by overall median steady-state AUC_{free}. Dots indicate the GMR by category; horizontal lines indicate 5th to 95th percentile range. Numbers indicate GMR (5th to 95th percentile). Groups with fewer than 20 participants were excluded. Pediatric population (n=3) was excluded.
Source: 5.3.3.5.1/PopPK-PD Report 2023/Figure E2

図 2.7.2-8 本薬の AUC_{free} に及ぼす内的要因の影響



PI=percentile interval; GMR= geometric mean ratio.
Steady-state AUC_{free} normalized by overall median steady-state AUC_{free}. Dots indicate the GMR by category; horizontal lines indicate 5th to 95th percentile range. Numbers indicate GMR (5th to 95th percentile). Groups with fewer than 20 participants were excluded. Pediatric population (n=3) was excluded.
Source: 5.3.3.5.1/PopPK-PD Report 2023/Figure E3

図 2.7.2-9 本薬の AUC_{free} に及ぼす人種/民族の影響

2.7.2.2.6 母集団薬物動態-薬力学解析（5.3.3.5.1/PopPK-PD Report 2023）

本薬投与後の本薬の血漿中非結合型濃度と血清リン濃度の関係をモデル化し（母集団薬物動態-薬力学モデル），本薬の非結合型濃度が血清リン濃度に及ぼす影響を定量化した。

データ

母集団薬物動態-薬力学解析の薬物動態（本薬の血漿中非結合型濃度）については 2.7.2.2.5 に記載した 11 件の臨床試験，また，薬力学（血清リン濃度）については 8 件の臨床試験［EDI1001，BLC2001，BLC2002，BLC3001，GAC1001，CAN2002，LUC2001，HCC1001 試験（2.7.2.1.2）］から得られたデータを併合し用いた。本薬 0.5～12 mg/日を連日投与，並びに 10～12 mg/日を間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）した被験者 1132 例から得られた血清リン濃度（15494 データ）を解析に使用した。解析に用いた被験者背景は母集団薬物動態解析について 2.7.2.2.5 に記載した特性と同様であった。解析対象集団のうち 546 例（48.2%）は尿路上皮癌，その他の被験者は他のタイプの癌と診断された。ECOG PS の 0，1 及び 2 を示した被験者は，それぞれ 39.9%，53.5%及び 4.6%であった。66.3%の被験者で内臓転移が認められた。37%の被験者がリン吸着薬を少なくとも 1 回併用していた。

母集団薬物動態-薬力学モデル

本薬投与後の血清リン濃度のデータから，リン濃度の変化に対する本薬の影響は経時的に減弱することが示された。そこで，効果コンパート内の本薬の非結合型濃度（C_e）と血清リン濃度［PO_4］の関係を下記のシグモイド E_{max} モデルで表し，E_{max} が経時的に減衰するとした。

$$[PO_4] = [PO_{4,baseline}] + \frac{E_{max} + {C_e}^n}{{EC_{50}}^n + {C_e}^n}$$

［$PO_{4,baseline}$］はベースラインの血清リン濃度であり，本薬を約 24 日以上休薬したとき血清リン濃度は本薬投与前の血清リン濃度よりも低い新たなベースラインのプラトー値を示すことより，［$PO_{4,baseline}$］の時間依存的な変化を下記の式で記述した。ここで TSLD は本薬最終投与後の時間，t_{lag} は本薬投与中止後血清リン濃度が低下し始めるまでの時間とし，TSLD≤t_{lag} の時には［$PO_{4,baseline}$］は本薬投与前の血清リン濃度の母集団推定値$[PO_4]_0$ とし，TSLD>t_{lag} の時には血清リン濃度のベースラインのプラトー値$[PO_4]_P$ はベースライン値の経時的な低下率（$-k_{base}$）を用いて記述した。

$[PO_{4,\,baseline}]$：

$[PO_{4,\,baseline}] = [PO_4]_0$ if (TSLD≤t_{lag})

$[PO_{4,\,baseline}] = [PO_4]_P - ([PO_4]_P - [PO_4]_0) \cdot e^{(-k_{base} \cdot (TSLD - tlag))}$ if (TSLD>t_{lag})

C_e は効果コンパートメント内の本薬の推定非結合型濃度であり，E_{max} の経時的な減衰を以下の式で表した。

$E_{max} = E_{max,initial} * (1-T)$, where $dT/dt = k_{in}*(1-T)$

$E_{max,initial}$ は時間 0 における E_{max}，T は E_{max} の経時的な減衰量である。

C_e の時間推移は本薬の非結合型濃度（C_{free}）と効果コンパートメント速度定数 k_{e0} で $dC_e/dt=k_{e0}\cdot(C_{free}-C_e)$で記述した。$E_{max}$ は［PO_4］のベースラインからの最大増加量であり，n は hill 係数，EC_{50} は最大効果の 50%が得られると推定される本薬の非結合型濃度である。

共変量解析は，探索的に各パラメータと各共変量をプロットし得られた結果から，$PO_{4,baseline}$ に対し年齢及び性別を，E_{max} に対し癌種（尿路上皮癌又はその他の癌種，リン吸着薬の併用及び日本人を検討した。共変量解析は stepwise 法により決定し，最終モデルに組み入れた。

結果

共変量を含む最終母集団薬物動態-薬力学モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2-32 に示す。EC_{50} は 3.74 ng/mL，$E_{max,initial}$ は 5.63 mg/dL と推定された。なお，経時的な減衰を示す E_{max} で時間 0 の $E_{max,initial}$ は一番高い値を示すため表 2.7.2-32 では E_{max} と表示した。効果コンパートメントにおいて平衡化の半減期は 53 時間で，投与開始から約 9～11 日後でみかけの定常状態に到達すると推定された。血清リン濃度のベースライン値は 3.2 mg/dL であったが，本薬初回投与後 3.5 日から減少し始め，半減期である 53 時間で 2.7 mg/dL まで経時的に減少した。k_{in}［−4.02 log10 (h^{-1})］の推定値より，血清リンに対する本薬の効果は緩徐に減衰することが示され，その半減期は 44 週であった。

共変量解析で有意な共変量として $PO_{4,baseline}$ に対して性別，E_{max} に対してリン吸着剤の併用，年齢，人種（日本人）が選択された。女性では $PO_{4,baseline}$ が 6.5%高く，リン吸着剤の併用により E_{max} が 26.9%増加した。リン吸着剤の併用による影響については，血清リン濃度が 7 mg/dL を超えた場合にはリン吸着剤を投与したため，主に血清リン濃度が大幅に上昇した被験者，すなわち E_{max} の高い被験者にはリン吸着剤が投与されていた可能性がある。また，E_{max} は年齢とともに減少し（60 歳から 80 歳になると 8.1%減少），日本人被験者で 12.6%低かった。本薬の投与量は血清リン濃度に基づいて個別に用量調整されることを考慮すると，これらの共変量に基づく投与量の調整は不要と考える（2.7.2.2.8.1）。

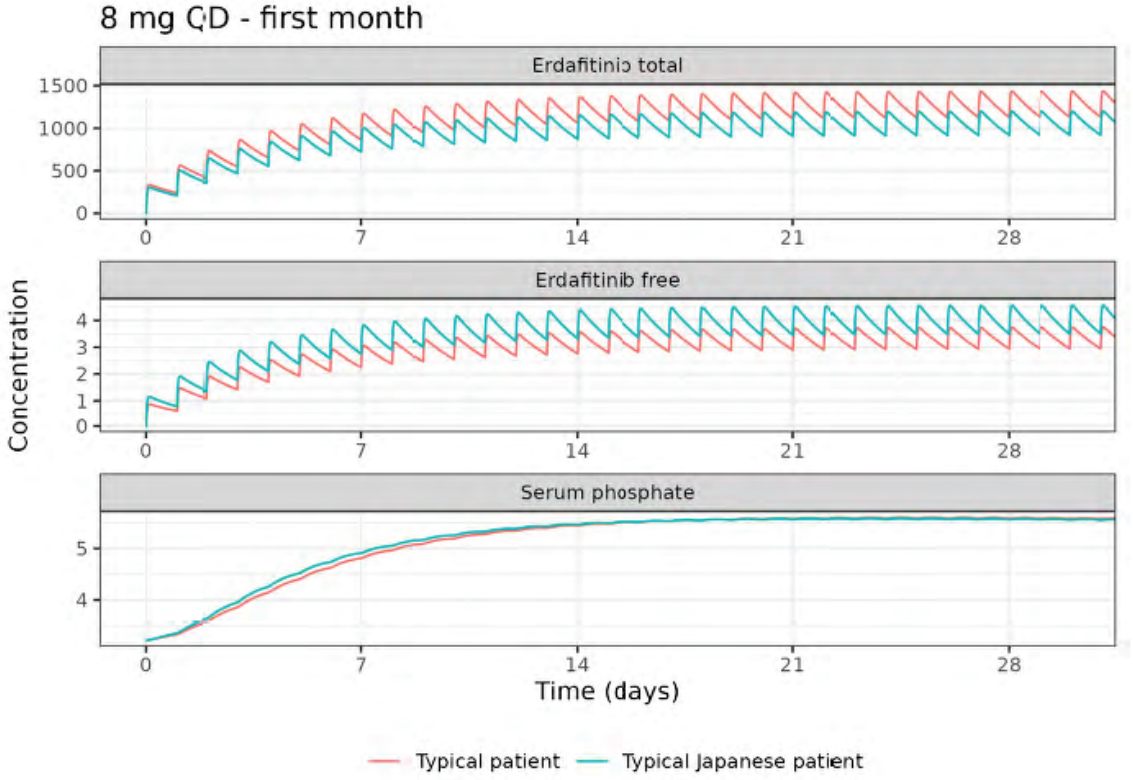
表 2.7.2-32 最終母集団薬物動態-薬力学モデルパラメータ

Parameter Name (Label)	Estimate	RSE (%)	(95% CI)
PO_4 baseline (mg/dL)	3.22	1.9	(3.10 - 3.34)
EC_{50} (ng/mL)	3.74	22.2	(2.12 - 5.36)
ke0 (h^{-1})	0.0131	35.9	(0.00389 - 0.0223)
E_{max} (mg/dL)	5.63	13.6	(4.13 - 7.13)
k_{in} (log10 (h^{-1}))	-4.02	-0.86	(-4.09 - -3.95)
Sex effect on baseline	0.0654	39.4	(0.04148 - 0.116)
Plateau baseline (mg/dL)	2.69	1.8	(2.59 - 2.79)
k_{base} (h^{-1})	0.013	43.5	(0.00193 - 0.0241)
t_{lag} (h)	85.7	24.2	(45.1 - 126)
Power	1.31	11.2	(1.02 - 1.60)
Intake of renagel or other PO_4-lowering drug on E_{max}	0.269	10.68.25	(0.213 - 0.325)
Age on E_{max}	-0.294	42.2	(-0.537 - -0.051)
Japanese origin on E_{max}	-0.126	41.6	(-0.2029 - -0.0233)
IIV_Baseline	0.460	4.27	(0.449 - 0.471)
IIV_E_{max}	0.291	5.04	(0.282 - 0.3)
IIV_ke0	1.08	15.1	(0.934 - 1.22)
IIV_k_{in}	1.20	6.96	(1.15 - 1.25)
IIV_final_Baseline	0.524	8.89	(0.488 - 0.561)
Residual error	0.139	3.052.99	(0.137 - 0.141)
Correlation IIV (k_{in}-ke0)	31.8		

CI=confidence interval; RSE=residual standard error.

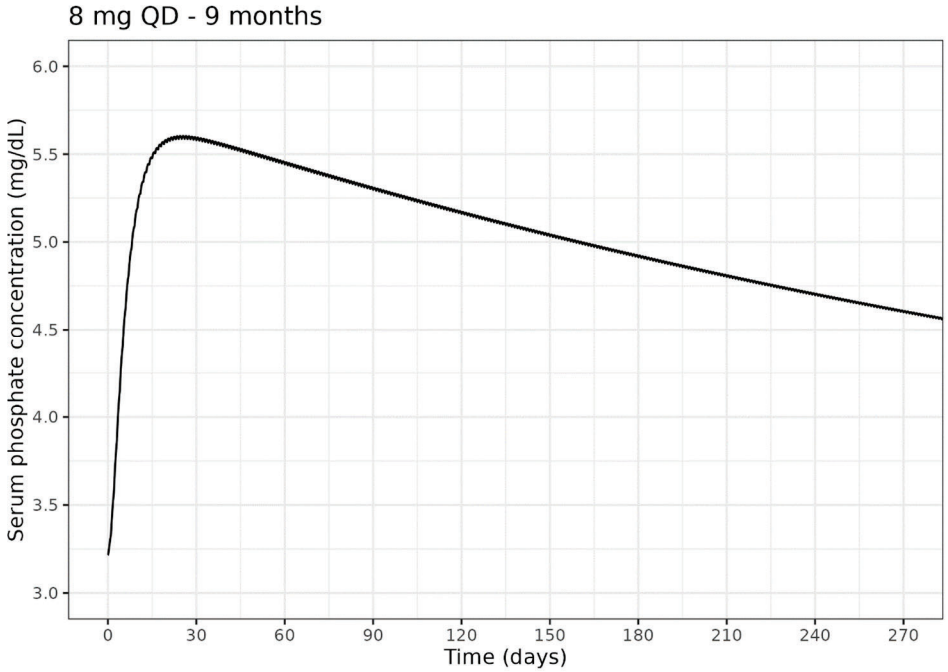
Source: 5.3.3.5.1/PopPK-PD Report 2023/Table E2

67 歳，AGP 濃度が 1.09 g/L，体重 72 kg，リン吸着剤非併用の典型的な男性被験者（本解析に用いた BLC2001，BLC2002 及び BLC3001 試験の被験者集団における年齢，AGP 濃度及び体重の中央値）に本薬 8 mg/日を連日投与したときの投与 1 カ月間の血漿中本薬濃度及び本薬の非結合型濃度，並びに血清リン濃度のシミュレーションを図 2.7.2-10 に示した。また，投与 9 カ月間の血清リン濃度推移のシミュレーションを図 2.7.2-11 に示した。本薬 8 mg/日を連日投与したときの投与 1 カ月間の血漿中本薬濃度及び本薬の非結合型濃度，並びに血清リン濃度については日本人の典型的な男性被験者（67 歳， AGP 濃度が 0.756 g/L，体重 60.1 kg，リン吸着剤非併用; CAN2002，GAC1001 及び BLC3001 試験の日本人被験者における年齢，AGP 濃度及び体重の中央値）のシミュレーションも併せて示した。いずれの集団の被験者においても，本薬 8 mg/日を投与開始後 14 日以内に，血清リン濃度は定常状態に達し，濃度は約 5.5 mg/dL と予測された。日本人の E_{max} は低いものの、血清リン濃度推移は日本人と外国人で変わらないと予測されたが，これは日本人の AGP 濃度が低く本薬の非結合型濃度が高くなるために相殺された結果と考えられた。



AGP=alpha-1-acid glycoprotein; PO_4=serum phosphate
Typical male subject: 67 years of age, with AGP of 1.09 g/L, weight of 72 kg, with no coadministration of PO_4 binders, and of non-Japanese ethnicity (median age, AGP, and weight values were derived from Studies BLC2001, BLC2002, and BLC3001 populations). Typical Japanese subject: 67 years of age, with AGP of 0.756 g/L, weight of 60.1 kg, with no coadministration of phosphate binders (median age, AGP, and weight values were derived from Studies CAN2002, GAC1001 and BLC3001 populations). Graph indicates peak and trough levels.
Source: 5.3.3.5.1/PopPK-PD Report 2023/Appendix Figure 42

図 2.7.2-10 本解析全体の典型的な男性被験者及び日本人の典型的な男性被験者に本薬 8 mg/日を連日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，並びに血清リン濃度のシミュレーション（投与期間 1 カ月）



QD=once daily; AGP=alpha-1-acid glycoprotein; PO_4=serum phosphate
Typical male subject: 67 years of age, with AGP of 1.09 g/L, weight of 72 kg, with no coadministration of PO_4 binders, and of non-Japanese ethnicity (median age, AGP, and weight values were derived from Studies BLC2001, BLC2002, and BLC3001 populations).
Source: 5.3.3.5.1/PopPK-PD Report 2023/Figure E5

図 2.7.2-11 本解析全体の典型的な男性被験者に本薬 8 mg/日を連日投与したときの血清リン濃度のシミュレーション（投与期間 9 カ月）

2.7.2.2.7 曝露量-反応解析

2.7.2.2.7.1 曝露量-有効性解析（5.3.5.3.3/Exposure-Response Repor）

曝露量-有効性解析は 2.7.2.2.6 に記載した母集団薬物動態-薬力学解析で推定された個々の血清リン曝露量と BLC3001 試験のコホート 1 で得られた有効性の主要評価項目である OS，副次評価項目である PFS，ORR 及び DOR との関係を定量化した。

<u>データ</u>

BLC3001 試験のコホート 1 で，本薬投与群のうち本薬の投与を受けた 135 例，化学療法群のうち化学療法を受けた 112 例の有効性データを曝露量-有効性解析に用いた。

<u>方法</u>

血清リン濃度は本薬が標的へ結合することで上昇し，本薬の薬物動態曝露量指標（AUC_{free}，AUC_{total}，C_{max} 及び C_{min}）と強く関連することが示されている（Dosne 2022）。したがって，有効性及び安全性の両評価項目に対する本薬の影響を検討するために，曝露量の主要な指標として血清リン濃度を用いた。本薬の用量の漸増並びに休薬及び減量を考慮し，個々の被験者の血清リン濃度は実測値及び最終薬物動態-薬力学モデル（5.3.3.5.1/PopPK-PD Report 2023）から得られた個々のパラメータを用いてシミュレーションし，得られた血清リンの曝露量指標と有効性又は安全性評価項目との関連性を評価した。

有効性評価項目の OS 及び PFS については，BLC3001 試験のコホート 1 の本薬投与群で本薬の投与を受けた被験者について，本薬投与後 6 週（計画された最初の有効性評価時期）までの個々の平均血清リン濃度（$PO_{4\text{-avg-6 weeks}}$）と事象発現までの個々の平均血清リン濃度（$PO_{4\text{-avg-up to event}}$）

を，曝露量の指標として比較検討した。さらに，OS 又は PFS のハザードに対する血清リン濃度の直接的影響を仮定して，血清リン濃度の経時変化が疾患進行及び/又は死亡のリスクにどのように影響し得るかを検討するために，時間依存的な血清リン濃度解析を実施した。化学療法対照群の被験者については，血清リン濃度の経時的な変動が限られているため，曝露量の指標としてベースラインの血清リン濃度を用いた。血清リン濃度により 4 群（［1］化学療法群のベースラインの血清リン濃度，本薬投与群の $PO_{4\text{-avg-6 weeks}}$ の三分位値に基づく［2］低値，［3］中値，［4］高値）に層別化し，OS の Kaplan-Meier 解析を実施した。また，単変量及び多変量 Cox 回帰分析モデルを，ベースライン予後因子（ヘモグロビン，ECOG PS，人種）により調整後，血清リン濃度との関連性の評価に適用した。PFS についても同様の解析を実施した。ORR 評価項目については，単変量及び多変量ロジスティック回帰モデルを用いて，潜在的なベースラインの予後因子を考慮し，血清リン濃度との関連性を評価した。ORR は，治験担当医師の判定による 確認と未確認の CR 又は PR を達成した被験者の割合と定義した。ORR については， 本薬は投与開始後早期の臨床反応（Dosne 2022）と関連しており，また，この期間の血清リン濃度には変動が認められるため，$PO_{4\text{-avg-6 weeks}}$ を曝露量指標として評価した。

結果

OS 及び PFS

Cox 比例ハザード分析により，時間依存的血清リン濃度（$PO_{4\text{-Time dependent}}$）は，$PO_{4\text{-avg-6 weeks}}$ 及び $PO_{4\text{-avg-up to event}}$ に比べ AIC が一番低く，より良好に OS と PFS を予測することが示された。統計的に有意な予後因子（ECOG PS，ヘモグロビン，人種）で調整後，平均血清リン濃度の 1 mg/dL 変化に対する OS の HR は 0.53（95% CI: 0.44～0.65，p＜0.001）と推定された（表 2.7.2-33）。同様に，単変量 PFS HR は，平均血清リン濃度の 1 mg/dL 変化に対して 0.69（95% CI: 0.60～0.79，p＜0.001）と推定され，血清リン濃度が高い被験者では，低い被験者と比較して疾患進行が遅く，PFS が延長することが示唆された。これらの結果は，BLC2001 試験の曝露量-反応解析で得られた結果，すなわち，本薬の投与開始後早期に血清リン濃度の上昇とともに治療効果が発現すること，また，時間依存的な血清リン濃度が OS 及び PFS の最良のバイオマーカーとして選択されたことを裏付けるものであった。BLC2001 試験において，時間依存的なバイオマーカーとして血清リン濃度を用いたとき OS の HR は 0.49（95% CI: 0.41～0.59， p＜0.001），PFS の HR は 0.67（95% CI: 0.62～0.72， p＜0.001）と推定された（Dosne 2022）。

表 2.7.2-33 血清リン濃度-有効性解析モデル（42756493BLC3001 試験）

Endpoint	-2LL[a]	AIC[a]	Biomarker/Prognostic	HR/OR[b] (95% CI)	p-value[c]
OS	1396.2	1404.2	$PO_{4\text{-Time dependent}}$ (per 1 mg/dL increase)	0.53 (0.44 - 0.65)	<0.001
			ECOG >1 (vs 0-1)	1.84 (1.09 - 3.11)	0.023
			Hemoglobin ≥10 g/dL (vs <10 g/dL)	0.53 (0.35 - 0.78)	0.001
			Race: white (vs non-white)	1.58 (1.14 - 2.20)	0.007
PFS	1719.2	1721.2	$PO_{4\text{-Time dependent}}$ (per 1 mg/dL increase)	0.69 (0.60 - 0.79)	<0.001
ORR	233.5	237.5	Intercept	0.03 (0.01 - 0.09)	<0.001
			$PO_{4\text{-ave-6 weeks}}$ (per 1 mg/dL increase)	1.84 (1.43 - 2.37)	<0.001

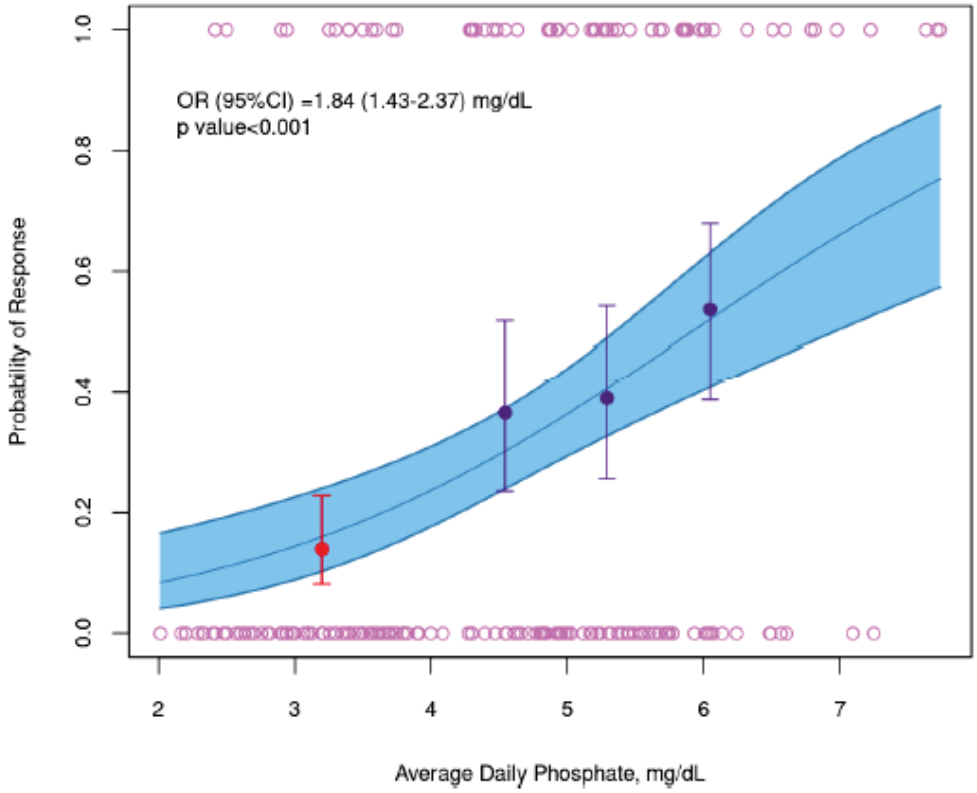
2LL=2 log likelihood; AIC=Akaike's information criterion; HR=hazard ratio; OR=odds ratio; CI=confidential interval; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; ORR=objective response rate; $PO_{4\text{-Time dependent}}$=weekly average of daily serum phosphate; $PO_{4\text{-ave-6 weeks}}$=average serum phosphate up to 6 weeks
a Best model has significantly lower -2LL (nested models) or lowest AIC (non-nested models).
b HR for OS and PFS, OR for ORR.
c p-values are rounded to 3 decimals and have 0.001 as lower bound.

Source: 5.3.5.3.3/Exposure-Response Report/Table E1

ORR

本薬投与後 6 週目（計画された最初の有効性評価時期）までの ORR と平均血清リン濃度の関係を図 2.7.2-12 に示す。ORR は平均血清リン濃度の上昇とともに増加し，平均血清リン濃度の変化 1 mg/dL あたりの OR は 1.84（95%CI: 1.43～2.37，p＜0.001）であった（表 2.7.2-33）。BLC3001 試験のコホート 1 のデータから得られた結果は， BLC2001 試験のデータを用いた解析で得られた OR1.38（95% CI: 1.02～1.86， p=0.04）とほぼ一致していた（Dosne 2022）。

BLC3001 試験及び BLC2001 試験の解析結果はいずれも，多くの被験者でより高い血清リン濃度を得られるように，本薬の用量を調整することを支持する結果であった。



OR=odds ratio; CI=confidential interval; PO_4=serum phosphate
Note: The upper and lower open circles represent the presence or absence of response across the range of serum PO_4 concentrations. The purple dots depict the observed incidence for the terciles of average daily serum PO_4 up to Week 6 of participants receiving erdafitinib and the corresponding vertical bars represent the 95% CI. The red dot depicts the observed incidence of median baseline serum PO_4 of participants receiving chemotherapy and the corresponding vertical bars represent the 95% CI. The full blue line and the associated shaded area represent the model-based exposure-efficacy relationship and its 95% CI.
Source: 5.3.5.3.3/Exposure-Response Report/Figure E1

図 2.7.2-12 ORR と平均血清リン濃度の関係（42756493BLC3001 試験）

2.7.2.2.7.2 曝露量-安全性解析（5.3.5.3.3/Exposure-Response Report）

曝露量-安全性解析は 2.7.2.2.6 に記載した母集団薬物動態-薬力学解析から得られた個々の血清リン曝露量と BLC2001 試験，BLC2002 試験及び BLC3001 試験で得られた特定の臨床安全性評価項目［眼毒性（中心性漿液性網膜症を除く），中心性漿液性網膜症毒性，爪毒性，皮膚毒性及び消化管毒性］の関係を定量化した。

データ

FGFR 遺伝子異常を有する局所進行又は転移性尿路上皮癌患者を対象として本薬 6 mg/日又は 8 mg/日を連日投与したときに得られた併合データを用いて曝露量-安全性解析を実施した。この併合データは，以下に示す 3 試験に参加した 814 例のデータとした。BLC2001 試験のレジメン 2（6 mg/日連日投与）及びレジメン 3（8 mg/日連日投与）（2021 年 7 月 27 日臨床データカットオフ），BLC2002 試験の本薬単独療法群データ（2022 年 9 月 30 日データカットオフ），並びに BLC3001 試験のコホート 1 及びコホート 2 で収集したデータ（2023 年 1 月 15 日データカットオフ）。

方法

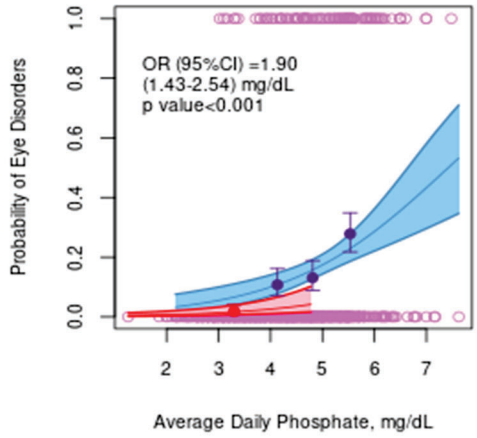
本薬投与後の血清リン濃度と特定の安全性評価項目の発現割合の関係を単変量ロジスティック回帰モデルで検討した。被験者を，治験実施計画書で規定した用量調整を必要とする重症度で初めて発現した有害事象の有無で二分した。 用量調整を必要とする有害事象の重症度を以下に示す。眼毒性は Grade 2 以上，中心性漿液性網膜症は Grade 1 以上，爪毒性は Grade 2 以上，皮膚毒性は Grade 2 以上，消化管毒性は Grade 2 以上。投与開始から事象発現までの平均血清リン濃度（$PO_{4\text{-avg-up to event}}$）を曝露量-安全性解析の曝露量の指標とした。

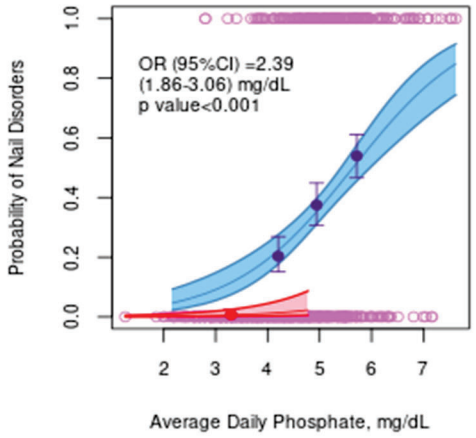
結果

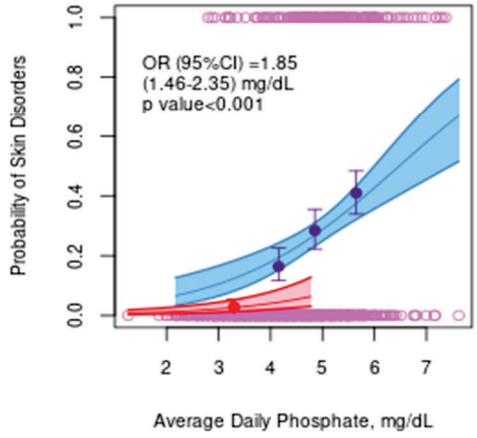
本薬投与後の血清リン濃度と Grade 2 以上の眼毒性（中心性漿液性網膜症を除く），爪毒性，皮膚毒性及び消化管毒性並びに Grade 1 以上で治験薬の休薬を要する可能性のある中心性漿液性網膜症の発現割合の間には統計学的に有意な相関が認められた。眼毒性，爪毒性及び皮膚毒性の発現割合は，有害事象発現日までの平均血清リン濃度と統計的に有意な正の相関を示した（図 2.7.2-13A）。本解析に用いた本薬が投与された被験者の平均血清リン濃度の範囲（0.93～10.5 mg/dL）において，血清リン濃度と有害事象の発現割合の関連性の強さは有害事象により異なり，爪毒性で最も強く，事象発現日までに平均血清リン濃度が 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 阻害剤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（図 2.7.2-13B）。血清リン濃度と 中心性漿液性網膜症との関連は，BLC2001 試験のみを用いた解析では有意であり，OR は 1.97（Dosne 2022）であったが，今回の解析では統計学的に有意ではなかった。

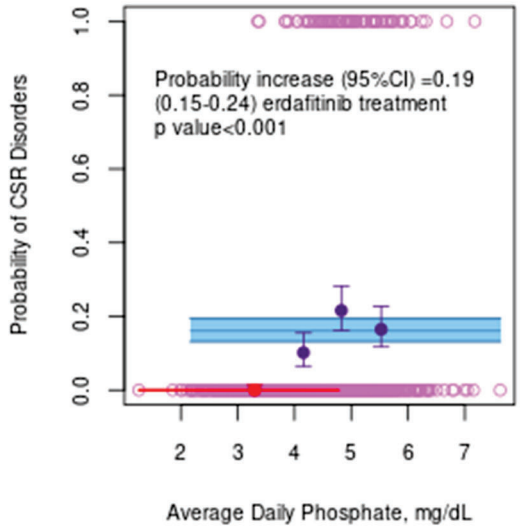
A: 眼，爪及び皮膚毒性

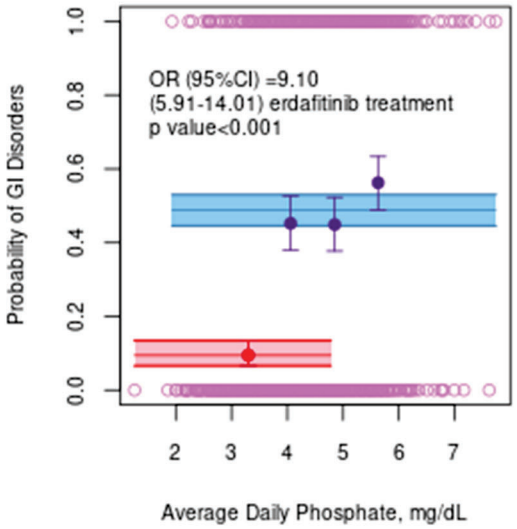






B: 中心性漿液性網膜症及び消化管毒性





OR=odds ratio; CI=confidential interval; CSR=central serous retinopathy; GI=gastrointestinal; PO_4=serum phosphate
Note: The upper and lower open circles represent the presence or absence of disorder across the range of serum PO_4 concentrations. The purple dots depict the observed incidence for the terciles of average serum PO_4 up to event of subjects receiving erdafitinib and the corresponding vertical bars represent the 95% CI. The red dot depicts the observed incidence of median baseline serum PO_4 of subjects receiving chemotherapy and the associated shaded area represent the 95% CI. The full blue and red line and the associated shaded area represent the model-based exposure–efficacy relationship and its 95% CI.
Source: 5.3.5.3.3/Exposure-Response Report/Figure E2

図 2.7.2-13 有害事象発現割合と発現日までの平均血清リン濃度の関係

2.7.2.2.8 用量調整ガイドライン

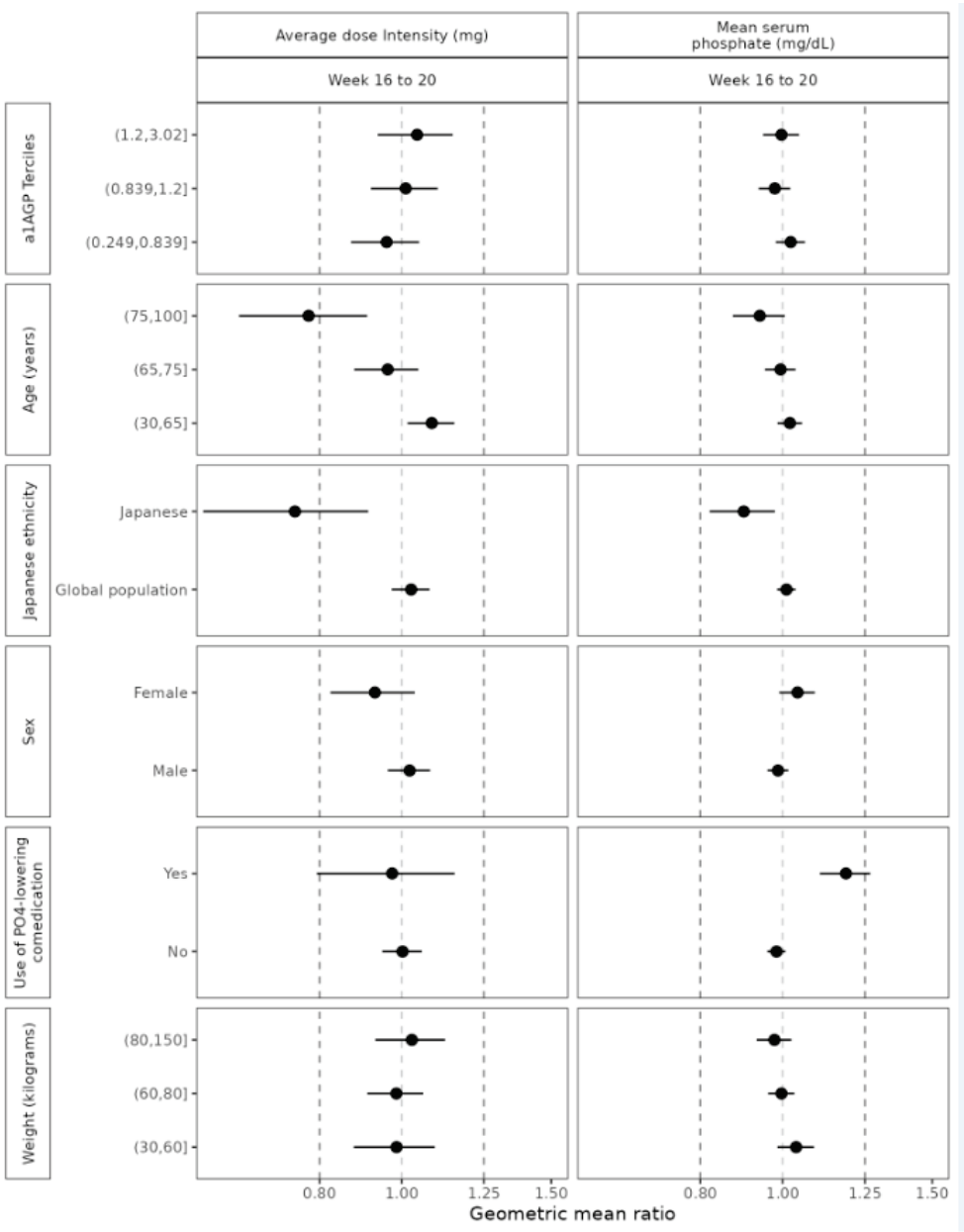
2.7.2.2.8.1 血清リン濃度以外の共変量による用量調整

血清リン濃度を基にした用量調整（2.7.2.3.10.2）に加え，母集団薬物動態-薬力学モデルで特定された共変量による用量調整が必要か否か評価した（5.3.5.3.3/Exposure-Response Report/5.6）。BLC3001 試験のコホート 1 及びコホート 2 の被験者（308 例）のデータを用いて投与 52 週までの平均用量強度と平均血清リン濃度の推移を母集団薬物動態-薬力学モデルで特定された共変量のサブグループごとにグラフ化し，いくつかの期間に区切って数値化した。その中で，十分な被験者数を確保しつつ用量漸増や減量が多く認められた 16～20 週の個々の平均用量強度と平均血清リン濃度について共変量のサブグループごとに GMR 及びその 90%CI を図 2.7.2-14 に示した。

75～100 歳の高年齢群及び日本人では，平均用量強度の GMR は 80%～125%の範囲を下回り，低い平均用量強度を示した。平均血清リン濃度は高年齢群及び日本人で低かったが全解析集団と比較して 10%未満の低下であり，高年齢の影響は小さいものであった。平均血清リン濃度は，全ての共変量サブグループ間で意味のある差はなく，全ての GMR は 80～125%内であった。リン吸着剤の投与は高い血清リン濃度と関連していたが，これは BLC3001 試験で本薬投与中に発現した高リン血症の治療にリン吸着剤を使用していたことを示したと考えられる。

日本人は全解析集団と比較して平均用量強度は低いものの血清リン濃度に有意差がないことが示唆された。また，BLC3001 試験のコホート 1 の日本人集団における有効性について，主要評価項目である OS で全体集団との一貫性が示された【2.5.4.6】。主な副次評価項目（PFS 及び ORR）においても全体集団と同様の傾向が認められた。BLC3001 試験コホート 1 の安全性について，日本人集団では，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が，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，全体集団同様に本薬は忍容可能と考えられた【2.5.5.11】。

以上の結果から，血清リン濃度以外の共変量による用量調整は必要ないと考えられる。



AGP=alpha-1-acid glycoprotei; PO_4=serum phosphate; CI=confidential interval
Filled circle + line: geometric mean ratio (+90% CI). Modeled using linear regression on log-transformed geometric mean ratio.
Source: 5.3.5.3.3/Exposure-Response Report/Figure 20

図 2.7.2-14 共変量のサブグループごとの平均用量強度と平均血清リン濃度

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 単回投与及び反復投与時の薬物動態

本薬を健康成人に単回投与したときの薬物動態パラメータについては表 2.7.2-34 に，癌患者に単回及び反復投与したときの薬物動態パラメータについては表 2.7.2-35 及び表 2.7.2-36 に示した。本薬 0.5～12 mg を癌患者に単回及び反復投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24} について用量比例性が認められたため［2.7.2.3.5(1)］，得られた薬物動態パラメータを推奨開始用量である 8 mg で正規化し，全体の平均値（CV%）を含めて要約した。

表 2.7.2-34 本薬を健康成人に単回投与したときの薬物動態パラメータ （8 mg 投与量に正規化）
（生物薬剤学及び臨床薬理試験）

		C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)		AUC_{0-24} (ng·h/mL)		AUC_{∞} (ng·h/mL)		$t_{1/2}$ (h)	
Study	**Formulation**	**N**	**Mean (CV%)**	**N**	**Median (range)**	**N**	**Mean (CV%)**	**N**	**Mean (CV%)**	**N**	**Mean (CV%)**
Healthy Participants, Single Dose, Fasting Conditions											
EDI1002	Oral solution	8	298 (37.8)	8	2.10 (1.01-2.75)	8	5043 (32.7)	7	19739 (28.9)	7	41.8 (6.6)
EDI1002	Tablet	8	286 (30.1)	8	3.50 (1.00-4.01)	8	4984 (31.0)	6	20236 (29.5)	6	43.0 (13.0)
EDI1003	Capsule	6	299 (33.4)	6	3.00 (2.00-4.00)	6	5554 (33.3)	5	21890 (39.4)	5	39.0 (11.5)
EDI1003	Tablet	6	284 (31.2)	6	3.00 (2.00-6.00)	6	5463 (35.2)	6	20372 (35.7)	6	37.9 (9.2)
EDI1004	Tablet (Reference)	11	346 (33.1)	11	2.00 (1.50-4.00)	11	5793 (33.9)	10	20164 (38.6)	10	40.6 (16.0)
EDI1004	Tablet (Formulation I)	12	311 (24.1)	12	2.51 (1.50-8.00)	12	5401 (25.2)	12	19030 (30.6)	12	36.8 (10.6)
EDI1004	Tablet (Formulation II)	11	329 (26.4)	11	2.99 (1.00-8.00)	11	5756 (25.0)	9	20937 (32.3)	9	40.2 (6.6)
EDI1005	Oral solution	8	350 (24.4)	8	2.50 (2.00-3.00)	-	-	8	21276 (23.6)	8	44.2 (23.9)
EDI1006	Tablet	16	314 (28.6)	16	2.52 (2.00-5.98)	-	-	16	19243 (26.5)	16	61.8 (33.3)
EDI1007	Tablet	19	280 (28.2)	19	2.00 (1.00-6.01)	-	-	19	18766 (30.6)	19	120.5 (20.0)
Pooled (all above)		**105**	**309 (29.1)**	**105**	**2.50 (1.00-8.00)**	**62**	**5454 (29.4)**	**98**	**19840 (30.1)**	**98**	**59.3 (57.5)**
Healthy Participants, Single Dose, Fed Conditions											
EDI1006	Tablet (G024+G025)	16	270 (26.3)	16	3.98 (2.00-6.00)	-	-	16	18011 (27.5)	16	56.3 (24.5)

		V_d/F (L)		Unbound C_{max} (ng/mL)		Unbound AUC_{0-24} (ng·h/mL)		Unbound AUC_{∞} (ng·h/mL)	
		N	**Mean (CV%)**	**N**	**Mean (CV%)**	**N**	**Mean (CV%)**	**N**	**Mean (CV%)**
Healthy Participants, Single Dose, Fasting Conditions									
EDI1002	Oral solution	7	33.1 (33.2)	8	1.67 (40.0)	-	-	7	111 (33.5)
EDI1002	Tablet	6	32.9 (30.8)	8	1.50 (33.4)	-	-	6	101 (38.2)
EDI1003	Capsule	5	30.1 (47.5)	6	1.26 (13.7)	6	23.4 (15.3)	5	87.6 (27.1)
EDI1003	Tablet	6	29.5 (31.6)	6	1.46 (29.9)	6	27.8 (31.1)	6	104 (33.6)
EDI1004	Tablet (Reference)	-	-	11	1.04 (21.8)	11	17.4 (23.6)	10	59.3 (28.4)
EDI1004	Tablet (Formulation I)	-	-	12	0.991 (17.2)	12	17.2 (17.0)	12	59.7 (19.5)
EDI1004	Tablet (Formulation II)	-	-	11	0.982 (24.9)	11	17.3 (25.6)	9	61.4 (28.1)
EDI1005	Oral solution	8	37.5 (28.3)	-	-	-	-	-	-
EDI1006	Tablet	16	43.2 (27.7)	16	1.06 (21.4)	-	-	16	64.2 (16.1)
EDI1007	Tablet	19	40.0 (33.1)	18	1.19 (28.1)	-	-	18	79.0 (25.3)
Pooled (all above)		**67**	**37.4 (33.1)**	**96**	**1.19 (33.1)**	**46**	**19.5 (30.4)**	**89**	**76.0 (36.5)**
Healthy Participants, Single Dose, Fed Conditions									
EDI1006	Tablet (G024+G025)	16	42.6 (27.8)	16	1.15 (37.5)	-	-	16	75.1 (30.0)

CV=coefficient of variation
Note: t1/2=terminal t1/2 for single dose. Source: 付録 2.7.2.5.4

Confidential

表 2.7.2-35 本薬を癌患者に単回及び反復投与したときの薬物動態パラメータ（8 mg 投与量に正規化）
（臨床薬理試験）

		C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)		AUC_{0-24} (ng·h/mL)		AUC_{0-72} (ng·h/mL)	
Study	**Formulation**	**N**	**Mean (CV%)**	**N**	**Median (range)**	**N**	**Mean (CV%)**	**N**	**Mean (CV%)**
Participants With Cancer, Single Dose									
EDI1001 – Cycle 1 Day 1	Capsule or liquid formulation	76	457 (45.5)	76	2.07 (0.50-24.00)	72	7658 (39.5)	33	15142 (48.2)
Participants With Cancer, Multiple Dose									
EDI1001 – Cycle 1 Day 8	Capsule or liquid formulation	58	1194 (43.4)	58	2.99 (0.92-24.00)	50	23152 (46.1)	-	-
EDI1001 – Cycle 2 Day 1 daily doses	Capsule or liquid formulation	30	1399 (50.8)	30	2.87 (1.00-23.75)	21	29268 (59.9)	-	-
EDI1001 – Cycle 2 Day 1 intermittent	Capsule or liquid formulation	22	792 (53.2)	22	2.96 (1.00-24.00)	15	13264 (56.5)	-	-
Japanese Participants With Cancer, Single Dose									
GAC1001 – Cycle 1 Day 1	Capsule G013 + G014	19	435 (46.2)	19	2.90 (0.98-6.02)	19	7613 (41.6)	-	-
Japanese Participants With Cancer, Multiple Dose									
GAC1001 – Cycle 1 Day 7	Capsule	19	1214 (43.7)	19	3.92 (2.03-23.92)	19	24744 (42.4)	-	-
GAC1001 – Cycle 2 Day 1 daily doses	Capsule	7	1730 (56.7)	7	3.98 (0.95-7.43)	7	33192 (49.8)	-	-
GAC1001 – Cycle 2 Day 1 intermittent	Capsule	6	421 (38.3)	6	6.61 (4.07-23.93)	6	8575 (41.0)	-	-
Asian Participants With Cancer, Single Dose[a]									
HCC1001 – Cycle 1 Day 1	Tablet	6	330.5 (26.3)	6	4.1 (2.2-6.0)	5	6091 (22.7)	-	-
Asian Participants With Cancer, Multiple Dose[a]									
HCC1001 – Cycle 1 Day 8 daily doses	Tablet	6	749 (20.7)	6	3.5 (1.9-7.0)	6	15228 (21.1)	-	-

Study	Formulation	$t_{1/2}$ (h) N	$t_{1/2}$ (h) Mean (CV%)	Unbound C_{max} (ng/mL) N	Unbound C_{max} (ng/mL) Mean (CV%)	Unbound AUC_{0-24} (ng·h/mL) N	Unbound AUC_{0-24} (ng·h/mL) Mean (CV%)	Unbound AUC_{0-72} (ng·h/mL) N	Unbound AUC_{0-72} (ng·h/mL) Median (range)
Participants With Cancer, Single Dose									
EDI1001 – Cycle 1 Day 1 daily and intermittent doses	Capsule or oral solution	-	-	75	1.43 (46.0)	71	23.7 (34.3)	33	47.2 (33.6)
Participants With Cancer, Multiple Dose									
EDI1001 – Cycle 1 Day 8 daily and intermittent doses	Capsule or oral solution	48	43.5 (29.0)	57	3.80 (37.3)	49	75.4 (38.7)	-	-
EDI1001 – Cycle 2 Day 1 daily doses	Capsule or oral solution	19	58.9 (37.1)	30	4.17 (39.9)	21	81.5 (34.5)	-	-
EDI1001 – Cycle 2 Day 1 intermittent doses	Capsule or oral solution	13	20.5 (98.6)	22	2.78 (65.9)	15	41.8 (57.2)	-	-
Japanese Participants With Cancer, Single Dose									
GAC1001 – Cycle 1 Day 1 daily and intermittent doses	Capsule	-	-	-	-	-	-	-	-
Japanese Participants With Cancer, Multiple Dose									
GAC1001 – Cycle 1 Day 7 daily and intermittent doses	Capsule	19	44.9 (17.7)	-	-	-	-	-	-
GAC1001 – Cycle 2 Day 1 daily doses	Capsule	7	79.7 (45.5)	-	-	-	-	-	-
GAC1001 – Cycle 2 Day 1 intermittent doses	Capsule	5	14.0 (45.2)	-	-	-	-	-	-
Asian Participants With Cancer, Single Dose[a]									
HCC1001 – Cycle 1 Day 1	Tablet	-	-	6	1.56 (26.0)	5	27.4 (28.2)	-	-
Asian Participants With Cancer, Multiple Dose[a]									
HCC1001 – Cycle 1 Day 8 daily doses	Tablet	-	-	6	3.65 (32.0)	6	74.5 (34.1)	-	-

CV=coefficient of variation
a Erdafitinib dose of 8 mg.
Notes: $AUC=AUC_{\infty}$ for single dose; AUC_{0-24} for multiple dose; $t_{1/2}$=terminal $t_{1/2}$ for single dose; effective $t_{1/2}$ based on AUC_{0-24} for multiple dose.
Source: 付録 2.7.2.5.4; 5.3.3.2.3/HCC1001CSR/Table 9, Table 10, Table 13 及び Table 14

表 2.7.2-36 本薬を癌患者に単回及び反復投与したときの薬物動態パラメータ （8 mg 投与量に正規化）
(BLC2001 試験及び BLC3001 試験)

		C_{2h} (ng/mL)		C_{4h} (ng/mL)		C_{trough} (ng/mL)	
Study	**Formulation**	**N**	**Mean (CV%)**	**N**	**Mean (CV%)**	**N**	**Mean (CV%)**
Subjects With Cancer, Single Dose							
BLC2001 – Cycle 1 Day 1	Tablet	92	373 (45.1)	91	365.3 (42.6)	-	-
Subjects With Cancer, Multiple Dose							
BLC2001 – Cycle 1 Day 21	Tablet	45	1371.4 (28.2)	46	1329.9 (41.4)	45	1097.5 (49.4)
BLC3001 Cohort 1– Cycle 2 Day 1	Tablet	21	1112 (64.2)[a]	-	-	24	986 (67.8)
BLC3001 Cohort 2-Cycle 2 Day 1	Tablet	22	1360 (55.4)[a]	-	-	21	1179 (65.4)

CV=coefficient of variation
a value is 2-4 hour post dose for BLC3001 C2D1 data.
Source: 5.3.5.2.1-1/BLC2001CSR2018/CSR/Table 56; 5.3.5.1.1-1/BLC3001 Cohort 1/CSR/Table 60; 5.3.5.1.2-1/BLC3001 Cohort 2/CSR/Table 46

2.7.2.3.1.1 単回投与時の薬物動態

外国人健康成人に本薬を 4 mg～12 mg の用量で単回投与したとき，及び外国人癌患者に 0.5 mg～12 mg の用量で単回投与したとき（EDI1001 試験），t_{max} の中央値は健康成人で 2.50 時間，癌患者で 2.07 時間であった。健康成人において用量 8 mg に正規化した本薬の C_{max} 及び AUC_{∞} は，剤形に関わらず試験間でおおむね同程度であり，平均値はそれぞれ 309 ng/mL 及び 19840 ng·h/mL であった（表 2.7.2-34 及び表 2.7.2-35）。健康成人における単回投与後の平均 $t_{1/2}$ は 59.3 時間であった。単回投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24} は癌患者の方が健康成人に比べ 48%（457 対 309 ng/mL）及び 40%（7658 対 5454 ng·h/mL）高かった。また，本薬の非結合型 C_{max} 及び AUC_{0-24} は癌患者の方が健康成人に比べ 20%（1.43 対 1.19 ng/mL）及び 22%（23.7 対 19.5 ng·h/mL）高かったが，本薬の非結合型の曝露量の方が患者と健康成人の差は小さかった。これは 2.7.2.3.7.9 で考察するように，癌患者では AGP 濃度が高く，癌患者と健康成人の間で認められた血漿中本薬の fu の差の原因となっている。

癌患者を対象として本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ（8 mg 投与量に正規化）は日本人及び外国人でおおむね一致しており，C_{max} の平均値は日本人で 435 ng/mL 及び非日本人で 457 ng/mL，AUC_{0-24} の平均値は日本人で 7613 ng·h/mL 及び非日本人で 7658 ng·h/mL であった（表 2.7.2-35）。

2.7.2.3.1.2 反復投与時の薬物動態

癌患者に本薬を 0.5～12 mg の用量で 1 日 1 回連日投与，並びに 10 mg 及び 12 mg の用量で間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）したとき t_{max} の中央値は初回投与後では 2.07 時間であったのに対して反復投与後では約 3 時間であった（EDI1001 試験）。本薬は反復投与により蓄積し，健康成人に単回投与後の平均 $t_{1/2}$ が 59.3 時間であったことから，1 日 1 回の反復投与において約 14 日後（$t_{1/2}$ の約 5 倍）に定常状態に達すると予想された。

EDI1001 試験で，1 日 1 回投与の全ての投与群を通して AUC の蓄積比は同程度であり，平均値（CV%）は 4.07（32.0%）で 1.83 から 6.60 の範囲であった（付録 2.7.2.5.5）。蓄積比に基づいて算出した $t_{1/2}$ は 58.9 時間であり，健康成人に単回投与したときの消失相から算出した $t_{1/2}$ の平均値（59.3 時間）と一致していた。これらの結果より，本薬の薬物動態には時間依存性はなく単回投与時の薬物動態から反復投与時の薬物動態を予測できることが示唆された。本薬の開始用量 8 mg を 1 日 1 回反復投与後の，定常状態における本薬の C_{max}，AUC_{0-24} 及び C_{min} の平均値（CV%）はそれぞれ 1399 ng/mL（50.8%），29268 ng·h/mL （59.9%）及び 936 ng/mL（64.9%）であり，本薬の非結合型 C_{max}，AUC_{0-24} 及び C_{min} はそれぞれ 4.17 ng/mL（39.9%），81.5 ng·h/mL（34.5%）及び 2.69 ng/mL（43.1%）であった（表 2.7.2-35 及び 5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/Supplemental PK Analysis/TABPK 05）。定常状態に達した後，血漿中本薬濃度のピーク値からトラフ値への変動は小さく，ピーク／トラフ比の平均値（CV%）は 1.47（23.3%）であった（EDI1001 試験の全投与量を併合）（5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/Supplemental PK Analysis/TABPK 19）。

EDI1001 試験で 8 mg/日反復投与したときの定常状態における C_{max} をノンコンパートメントモデルで算出した平均値は 1399 ng/mL であり（表 2.7.2-35），第 2 相 BLC2001 試験及び第 3 相 BLC3001 試験で投与後 2～4 時間に認められた定常状態における薬物濃度の平均値（1329.9～1371.4ng/mL 及び 1112～1360 ng/mL）と同様の値であった（表 2.7.2-36）。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 $AUC_{0-24,ss}$ をノンコンパートメントモデルで算出

した平均値は 29268 ng·h/mL であり（表 2.7.2-35），母集団薬物動態解析で得られた BLC2001 試験及び BLC3001 試験の $AUC_{0\text{-}24,ss}$（35636 ng·h/mL 及び 33385 ng·h/mL）と同様の値であった（5.3.3.5.1/PopPK-PD Report 2023/Table 11 及び 5.3.5.3.3/Exposure-Response Report/Appendix Table 42）。

癌患者を対象として本薬を反復投与したときの薬物動態パラメータ（8 mg 投与量に正規化）は，日本人と外国人でおおむね一致しており，定常状態の C_{max} の平均値は日本人で 1214 ng/mL 及び外国人で 1194 ng/mL，$AUC_{0\text{-}24}$ の平均値は日本人で 24744 ng·h/mL 及び外国人で 23152 ng·h/mL であった（表 2.7.2-35）。

定常状態における C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加した（2.7.2.3.5）。薬物動態の個体間変動及び個体内変動については 2.7.2.3.6 に記載する。

2.7.2.3.2 吸収·分布·代謝·排泄

2.7.2.3.2.1 吸収

(1) 経口バイオアベイラビリティ

本薬は高い溶解性，中程度から高度の膜透過性及び消化管内安定性を有する BCS クラス I の薬剤である【2.7.1.1.1.1】。バイオアベイラビリティは製剤の違い（液剤，カプセル及びフィルムコーティング錠）には影響を受けない。非臨床データ，臨床データ及び PBPK モデル解析により，本薬は経口投与によりほぼ完全に吸収されると推定される。

(2) 食事の影響

食事の影響に対する考察は【2.7.1.3.1.2】に記載する。外国人健康成人に本薬 9 mg（4 及び 5 mg の最終フィルムコーティング錠）を絶食下又は食後に単回経口投与したときの AUC は同程度であった。食後投与では絶食下投与に比較し，C_{max} がわずかに低かったが，C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}の GMR の 90% CI は生物学的同等性の判定基準である 80%～125%の範囲内であり，食事の影響はないことが示された。したがって， 本薬の投与に際して食事の制限は不要と考える。

2.7.2.3.2.2 分布

癌患者における本薬の V_d/F の平均値（CV%）は 28.8 L（51.2%）（5.3.3.2.1-1/EDI1001 CSR2017/Supplemental PK Analysis/TABPK 16），健康成人では 37.4 L（33.1%）であった（表 2.7.2-34）。本薬は主に AGP に結合するため，癌患者及び健康成人における V_d/F は小さく，また両集団の V_d/F の違いは血漿中の AGP 濃度の違いに起因する本薬のタンパク結合率の違いによるものと考えられた［2.7.2.3.2.2(1)］。

(1) タンパク結合

In vitro 試験より本薬の fu は 0.55%～0.74%であった。また，本薬の AGP への結合率（94.1%～99.5%）は，ヒト血清アルブミン（53.5%～83.9%）と比較して高く，fu は精製タンパク質濃度に依存した（2.7.2.1.1.2）。

臨床試験では本薬を添加した投与前サンプル（in vitro 試験）及び本薬投与後 t_{max} 付近に採取したサンプルを用いて（ex vivo 試験），健康成人と癌患者の両方で fu を評価した。癌患者の AGP 濃度の平均値は 122 mg/dL であり，健康被験者の 59.2 mg/dL より約 2 倍高かったが，癌患者のアルブミン濃度は 3.71 g/dL と健康被験者の 4.14 g/dL よりもわずかに低かった（5.3.5.3.2/Plasma Protein Binding Cross-Study Report/Table 3）。fu の平均値は，癌患者で 0.316%（タンパク結合率

は 99.68%），健康被験者 0.510%（タンパク結合率は 99.49%）であり，健康被験者の方が約 61%高かった。

(2) 血球移行性

In vitro 試験において，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（2.7.2.1.1.2）。

(3) トランスポーター

In vitro 試験において，本薬は P-gp の基質であるが，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された（2.7.2.1.1.5）。

2.7.2.3.2.3 消失

本薬は複数の経路を介して消失する。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）の組み合わせであることが予測された（2.7.2.2.3.1(3)）。本薬の代謝及び尿中排泄については以下の項（2.7.2.3.2.4 及び 2.7.2.3.2.5）で考察する。EDI1001 試験で全ての投与量群における本薬の 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%）であり（5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/Supplemental PK Analysis/TABPK 05），これは母集団薬物動態解析で推定された 0.321 L/h 及び 107 L/h と同程度であった（5.3.3.5.1/PopPK-PD Report 2023/5.1.4.2）。本薬の血液/血漿濃度比は 0.60 であることから，血漿 CL/F（0.362 L/h）は血中 CL/F（0.603 L/h）に相当する。本薬が完全に吸収されると仮定すると，血中 CL/F は肝血流量（70～90 L/h）のごく一部でしかないことより，本薬は肝抽出率が低く，消失速度が遅い薬剤であることと一致する。癌患者の $t_{1/2}$ の平均値（CV%）は 58.9 時間（37.1%）であった（2.7.2.3.1.2 及び付録 2.7.2.5.5）。

2.7.2.3.2.4 代謝

(1) In vitro

代謝酵素のフェノタイピング試験により，本薬は主に CYP2C9 及び CYP3A4 により代謝されてO-脱メチル化代謝物 M6 となり，CYP3A4 により代謝されて N-脱アルキル化代謝物 M8 となると推定された（2.7.2.1.1.3）。本薬の代謝を検討した非臨床試験の結果の要約を 2.7.2.1.1.3 に示し，詳細については【2.6.4.5.2】に示した。

(2) In vivo

ヒトにおける推定代謝経路を図 2.7.2-1 に示す。代謝物には M6 や M8 の他，微量代謝物（M5，M11，M27）も含まれた。外国人健康成人に ^{14}C 標識した本薬 12 mg（1.85 MBq）を単回経口投与したとき，循環血中に代謝物は認められず，代謝物は主に糞中に排泄され，尿中排泄はわずかであった。したがって，肝臓で生成された代謝物の大部分は腸に排出されるものと推測された。糞中では未変化体及び M6 が最も多く，尿中では未変化体が最も多かった。

PBPK モデルシミュレーションにより，本薬の全身クリアランスにおける CYP2C9 及び CYP3A4 の寄与は，それぞれ 39%及び 20%と推定された［2.7.2.2.3.1(3) ］。

2.7.2.3.2.5 排泄

外国人健康成人に ^{14}C 標識した本薬 12 mg（1.85 MBq）を単回経口投与したとき，投与後 384 時間（16 日）までに投与した放射能の平均 87.4%が回収された。放射能の 68.7%が糞中に排出され，そのうち未変化体は総投与量の 14.1%～20.8%であった。放射能は尿中にも排泄され

（18.7%），未変化体が主要な成分であった（11.3%）。液体クロマトグラフィータンデム質量分析による本薬の定量から，投与量の 13.3%が未変化体として尿中に排泄されることが示唆され，放射能による測定と一致した。M6 が主要代謝物であり，主に糞中に投与量の約 24%が排泄され，尿中には約 2%が排泄された。M8 はマイナーな代謝経路であり，糞中に投与量の約 3%，尿中に約 1%が排泄され，M11，M27 及び M28 はマイナーな糞中代謝物であり，それぞれ投与量の 2%未満であった［2.7.2.2.1.1(1)］。

2.7.2.3.3 健康成人と癌患者の薬物動態の比較

母集団薬物動態解析から得られた結果を基に，健康成人と癌患者の薬物動態を比較したところ，健康成人における本薬の AUC（重みつき平均値）は，癌患者に比べ 37%低かった。健康成人は癌患者に比べ AGP 濃度が約 2 倍低く，その結果，Fu が 89%高くなり，本薬の AUC_{free}（重みつき平均値）は健康成人で癌患者に比べ約 22%高い値を示した（5.3.5.3.3/Exposure-Response Report/5.6）。

健康成人と癌患者の AGP 濃度の差及び本薬の薬物動態に対する影響については 2.7.2.3.7.9 に示す。

2.7.2.3.4 日本人と外国人の薬物動態比較

日本人癌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）を外国人癌患者での結果（EDI1001 試験）と比較した。1 日 1 回連日投与並びに 1 日 1 回間欠投与（7 日間投与／7 日間休薬）したとき，単回投与時（Cycle 1 Day 1）の薬物動態パラメータを日本人癌患者と外国人癌患者で比較した（表 2.7.2-37）。また，反復投与したとき（連日投与：Cycle 2 Day 1，間欠投与：Cycle 1 Day 7）の薬物動態パラメータを日本人癌患者と外国人癌患者で比較した（表 2.7.2-38）。比較には同投与量のデータのみ用いた。なお，連日投与では 1 cycle は 21 日，間欠投与では 1 cycle は 28 日であった。

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_{0-24} 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。

表 2.7.2-37 日本人癌患者及び外国人癌患者に本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ

Population (Study)	Cohort	Dose (mg)	N	Mean (SD) t_{max}[a] (h)	Mean (SD) C_{max} (ng/mL)	Mean (SD) AUC_{0-24} (ng·h/mL)
Japanese (GAC1001)	**Continuous Doses**	2	3	3.00 (3.0-6.0)	98 (21.2)	1770 (388)
		4	3	2.00 (1.0-4.0)	162 (52.5)	2458 (563)
		6	3	2.92 (1.9-3.9)	398 (97.3)	6989 (1812)
	Intermittent Doses	10	3	2.88 (2.0-3.9)	521 (164)	8935 (1935)
		12	7	2.82 (1.0-4.0)	701 (451)	12698 (6698)
Non-Japanese (EDI1001)	**Continuous Doses**	2	4	2.50 (1.00-4.07)	108 (51.5)	1757 (678)
		4	7	1.75 (0.95-6.17)	182 (77.1)	3226 (1508)
		6	9	2.07 (0.52-24.00)	248 (103)	4239 (2138)
	Intermittent Doses	10	14	2.57 (1.00-6.00)	566 (168)	10058 (3136)[b]
		12	13	2.08 (1.00-4.00)	912 (473)	14209 (5421)

SD=standard deviation
a Median (range). b N=12.
Source: 5.3.3.2.2/GAC1001/CSR/TPKCONC02_P1，5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/Table 13

表 2.7.2-38 日本人癌患者及び外国人癌患者に本薬を反復投与したときの薬物動態パラメータ

Population (Study)	Cohort (Cycle Day)	Dose (mg)	N	Mean (SD) t_{max}[a] (h)	Mean (SD) C_{max} (ng/mL)	Mean (SD) AUC_{0-24} (ng·h/mL)
Japanese (GAC1001)	**Continuous Doses (Cycle 2 Day 1)**	2	3	-[b]	662 (-)[b]	11671 (-)[b]
		4	3	5.93 (4.0-7.4)	524 (181)	11552 (4271)
		6	3	-[b]	1375 (-)[b]	26128 (-)[b]
		12	3	6.01 (4.1-23.9)[c]	652 (277)[c]	13301 (6375)[c]
	Intermittent Doses (Cycle 1 Day 7)	10	3	2.95 (2.0-3.9)	1567 (506)	31425 (10534)
		12	7	5.93 (2.0-23.9)	1947 (1106)	40280 (21049)
Non-Japanese (EDI1001)	**Continuous Doses (Cycle 2 Day 1)**	2	4	2.58 (1.92-4.00)	377 (247)	9283 (5090)[d]
		4	5	4.00 (2.25-7.00)	675 (267)	13516 (8619)[e]
		6	8	2.55 (2.00-8.02)	818 (352)	13789 (7060)[f]
		12	3	2.00 (1.00-8.25)	3057 (1622)	64085 (43539)
	Intermittent Doses (Cycle 1 Day 7)	10	13	3.00 (0.92-24.00)	1792 (624)	35880 (12798)
		12	10	2.25 (1.00-6.00)	2132 (1032)	41339 (20781)

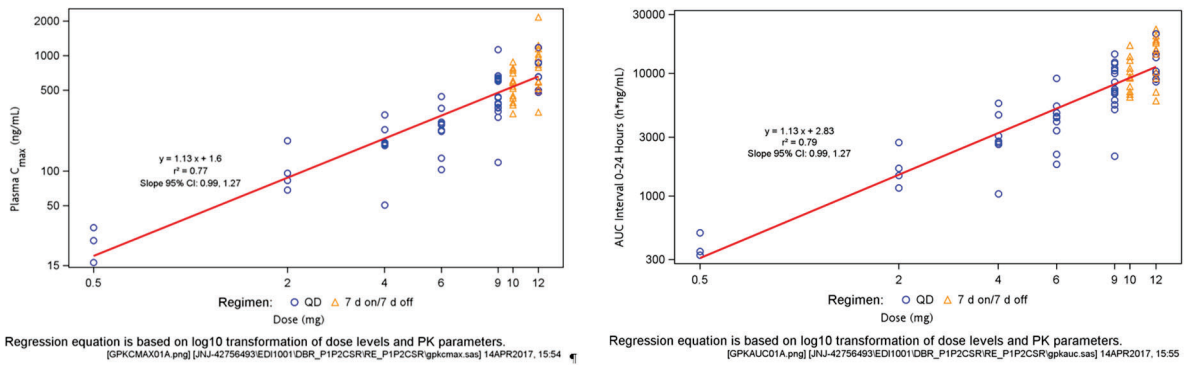
SD=standard deviation
a Median (range). b N=2. c N=4. d N=3. e N=2. f N=6.
Source: 5.3.3.2.2/GAC1001/CSR/TPKCONC02_P1，5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/Table 15 及び Table 16

2.7.2.3.5 用量比例性及び時間依存性

(1) 用量比例性

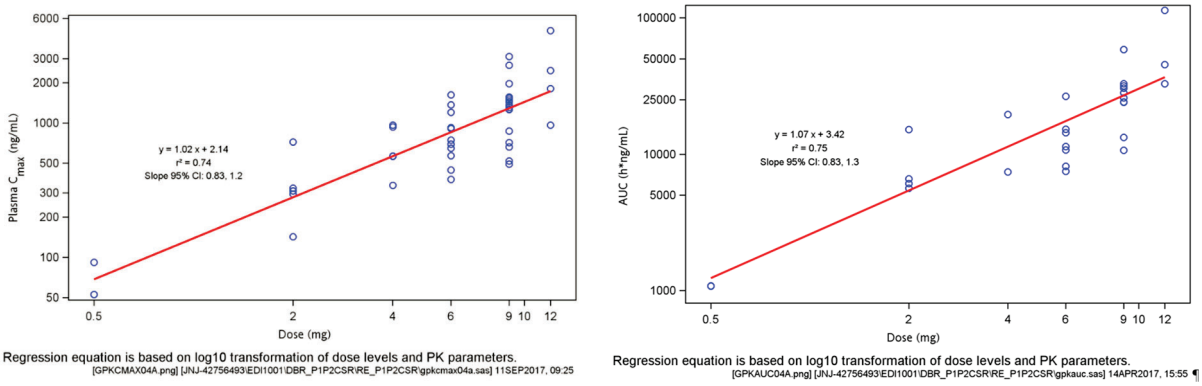
EDI1001 試験において外国人癌患者に本薬 0.5～12 mg を単回及び反復投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24} について用量比例性を評価した。また，GAC1001 試験において日本人癌患者に本薬 2～12 mg を単回投与及び 2～6 mg を 1 日 1 回反復投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24} について用量比例性を評価した。

EDI1001 試験において，本薬を 0.5，2，4，6，9 及び 12 mg の用量で 1 日 1 回投与したとき単回投与時（Cycle 1 Day 1）及び反復投与時［Day 22（Cycle 2 Day 1）］の C_{max} 及び AUC_{0-24} は用量に伴って増加し，用量比例性からの明らかな逸脱は認められなかった（図 2.7.2-15 及び 図 2.7.2-16）。直線回帰分析を用いた評価を行ったところ，回帰分析の検定により直線回帰の傾き（対数 - 対数スケール）は 1 と有意差がなかったことから，C_{max} 及び AUC_{0-24} には用量比例性が認められた（5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/5.1.4.1 及び 5.1.4.2）。



CI=confidential interval; QD=once daily; PK=Pharmacokinetics
Source: 5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/CSR/Figure 5 及び Figure 6

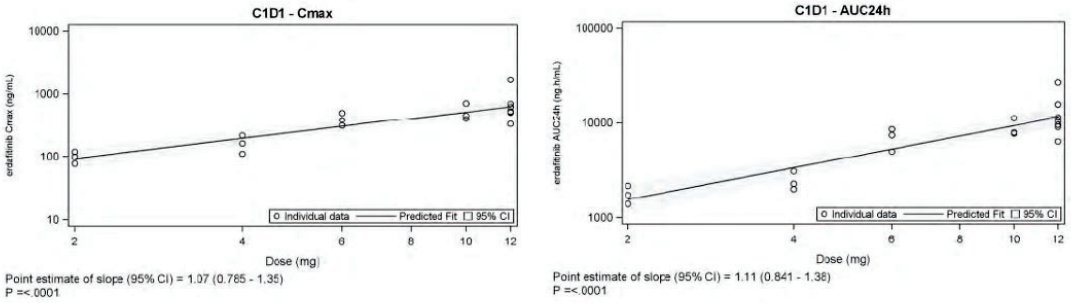
図 2.7.2-15 外国人癌患者に本薬を単回投与したときの C_{max}（左）及び AUC_{0-24}（右）と投与量の関係



CI=confidential interval; PK=Pharmacokinetics
Source: 5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/Figure 13 及び Figure 14

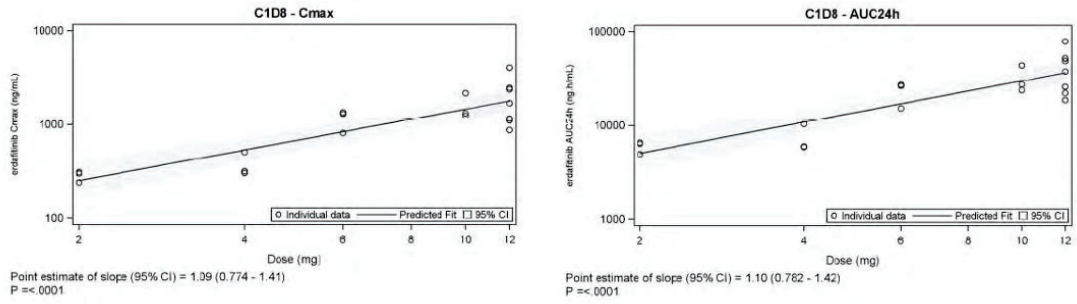
図 2.7.2-16 外国人癌患者に本薬を反復投与したときの C_{max}（左）及び AUC_{0-24}（右）と投与量の関係

GAC1001 試験において日本人癌患者に本薬 2～12 mg を単回投与，本薬 2～6 mg を反復投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24} について用量比例性を評価し，同様の結果が得られた。Cmax 及び AUC0-24 は用量に伴って増加し，用量比例性からの明らかな逸脱は認められなかった（図 2.7.2-17 及び図 2.7.2-18）。直線回帰分析を用いた評価を行ったところ，回帰分析の検定により直線回帰の傾き（対数 - 対数スケール）は 1 と有意差がなかったことから，Cmax 及び AUC0-24 には用量比例性が認められた（5.3.3.2.2/GAC1001/CSR/Supplemental PK Memo）。



C1D1=Cycle 1 Day 1; PK=Pharmacokinetics
Source: 5.3.3.2.2/GAC1001/CSR/Supplemental PK Memo

図 2.7.2-17 日本人癌患者に本薬を単回投与したときの C_{max}（左）及び AUC_{0-24}（右）と投与量の関係



C1D8= Cycle 1 Day 8; PK=Pharmacokinetics
Source: 5.3.3.2.2/GAC1001/CSR/Supplemental PK Memo

図 2.7.2-18 日本人癌患者に本薬を反復投与したときの C_{max}（左）及び AUC_{0-24}（右）と投与量の関係

(2) 時間依存性

健康成人への本薬の投与は単回投与のみであったため，癌患者を対象に本薬の薬物動態の時間依存性を評価した。全用量を通した癌患者における定常状態での AUC_{τ} に基づく蓄積比の平均値（CV%）は 4.07（32.0%），蓄積率から算出した $t_{1/2}$ の平均値は 58.9 時間であり（付録 2.7.2.5.5），健康成人に単回投与したときの消失相から算出した $t_{1/2}$ の平均値（59.3 時間）と一致していた（2.7.2.3.1.1）。したがって， 本薬の薬物動態は時間に依存しないことが確認された。

2.7.2.3.6 個体間変動及び個体内変動

本薬の個体間変動は中程度であり，個体内変動は小さかった。

単回投与試験における薬物動態パラメータの個体間変動（CV%）は，健康成人を対象とした単回投与試験より，C_{max} で 29.1%，AUC_{∞}で 30.1%であった（表 2.7.2-34）。また，個体内変動は，生物薬剤学試験（クロスオーバー試験）より C_{max} で 8.1%～10.8%，AUC_{last} で 6.8%～11.2%であった【2.7.1.3.3】。

反復投与試験における定常状態の薬物動態パラメータの個体間変動は，EDI1001 試験の癌患者を対象とした併合データ（5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/Supplemental PK Analysis/TABPK 05）より，本薬の C_{max} 及び AUC でそれぞれ 50.8%及び 59.9%，本薬の非結合型 C_{max} 及び AUC でそれぞれ 39.9%及び 34.5%であった。個体間変動は健康成人被験者及び本薬の非結合型薬物動態パラメータで低く，AGP 濃度の差が個体間変動に寄与することを示唆した。

母集団薬物動態解析では， CL_{tot} の個体間変動（IIV），F1 の IIV は中等度であった（それぞれ 32.4%及び 20.8%）。V_3 及び Ka の IIV は大きかった（それぞれ 78.4%及び 178%）（表 2.7.2-31）。最終母集団薬物動態モデルを用いて，BLC3001 試験の尿路上皮癌患者個別の曝露量パラメータを算出した。この患者集団（定常状態， 8 mg/日投与レジメン）における IIV は，本薬の AUC_{ss}，C_{min} 及び C_{max} でそれぞれ 48.6%，51.3%及び 46.6%，本薬の非結合型 AUC_{ss}，C_{min} 及び C_{max} でそれぞれ 36.3%，38.8%及び 34.5%と推定された（5.3.5.3.3/Exposure-Response Report/Appendix Table 42）。

2.7.2.3.7 薬物動態に及ぼす内因性因子の影響

2.7.2.3.7.1 年齢

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 歳～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（2.7.2.2.5）。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（2.7.2.3.10.2）を考慮すると，臨床的に重要とは考えられない（5.3.3.5.1/PopPK-PD Report 2023/Appendix Table 12 及び Table 7）。

2.7.2.3.7.2 性別

母集団薬物動態解析に用いたデータは男性 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（2.7.2.3.10.2）を考慮すると，臨床的に重要とは考えられない（5.3.3.5.1/PopPK-PD Report 2023/Appendix Table 12 及び Table 7）。

2.7.2.3.7.3 体重

母集団薬物動態解析では，体重（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関係にアロメトリー法を導入しモデルを構築したが，基本モデルにおいて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（表 2.7.2-31）。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（2.7.2.3.10.2）を考慮すると，臨床的に重要とは考えられない（5.3.3.5.1/PopPK-PD Report 2023/5.1.4 及び Appendix Table 12）。

2.7.2.3.7.4 肝機能障害

軽度，中等度及び重度の肝機能障害並びに正常な肝機能を有する被験者を対象とした EDI1008 試験にて，本薬 6 mg を単回投与したときの本薬濃度及び本薬の非結合型濃度の薬物動態を検討した［2.7.2.2.2.1(1)］。軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）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。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。

2.7.2.3.7.5 腎機能障害

腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験は実施していない。外国人健康成人を対象とした EDI1005 試験において，本薬 12 mg を投与したとき，総投与量の約 13.3%が尿中に排泄され，腎クリアランスの平均値は 0.0541 L/h であった［2.7.2.2.1.1(1)］。このことから，本薬の消失における尿中排泄の寄与は小さく，腎機能障害が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。母集団薬物動態解析において，軽度（422 例，小児 1 例を除くと 421 例）及び中等度（301 例）の腎機能障害を有する被験者は，腎機能正常被験者と比較して， 本薬の CL に顕著な差は認められなかった （5.3.3.5.1/PopPK-PD Report 2023/5.1.4）。重度の腎機能障害を有する被験者は 8 例と限られていたため，評価できなかった。

外国人癌患者を対象とした EDI1001 試験において，軽度の腎機能障害を有する被験者 36 例及び中等度の腎機能障害を有する被験者 2 例の本薬の薬物動態パラメータを，腎機能が正常な被験者 39 例の薬物動態パラメータと比較する事後的サブグループ解析を実施した。本試験では中等度の腎機能障害を有する被験者数が少なかったため，軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者のデータを併合した。単回投与時及び反復投与後の定常状態時の C_{max}，AUC 及び C_{min}（定常状態のみ）について，1 日 1 回連日投与時又は間欠投与時の用量で正規化した薬物動態パラメータ（本薬濃度又は本薬の非結合型濃度の薬物動態パラメータ）を表 2.7.2-39 及び表 2.7.2-40 に示す。腎機能障害を有する被験者（軽度及び中等度）における eGFR の平均値（CV%）は，連日投与群（21 例）で 74.2 mL/min/1.73 m^2（12.0%），間欠投与群（17 例）で 74.8 mL/min/1.73 m^2（12.3%）であった（5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/Supplemental PK Analysis/TABPK 06）。連日投与群における Cycle 2 Day 1 の総 $AUC_{0\text{-}24}$ 及び非結合本薬の $AUC_{0\text{-}24}$ について，軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者の腎機能正常被験者に対する比はそれぞれ 1.04 及び 1.01 であった（表 2.7.2-40）。Cycle 1Day 7 又は Day 8 でも同様の結果が認められた。母集団薬物動態の結果と同様，本薬の曝露量は腎機能に関係なく同程度であることが示唆された（5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/Supplemental PK Analysis/TABPK 14）。

以上の結果より，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，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。

表 2.7.2-39 本薬を腎機能が正常な被験者及び軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者に単回投与したとき（Cycle 1 Day 1）の投与量で正規化した薬物動態パラメータ（サブグループ解析：42756493EDI1001 試験）

	Dose-Normalized C_{max}					Dose-Normalized unbound C_{max}				
Regimen	**N**	**Normal**	**N**	**Mild + Moderate**	**Ratio**	**N**	**Normal**	**N**	**Mild + Moderate**	**Ratio**
Daily doses	28	405 (154)	21	435 (198)	1.07	28	1.40 (0.481)	20	1.13 (0.490)	0.81
Intermittent doses	10	535 (207)	17	523 (274)	0.98	10	1.35 (0.541)	17	1.90 (0.900)	1.41
All subjects	38	439 (177)	38	475 (236)	1.08	38	1.38 (0.490)	37	1.48 (0.799)	1.07

	Dose-Normalized AUC_{0-72}					Dose-Normalized unbound AUC_{0-72}				
Regimen	**N**	**Normal**	**N**	**Mild + Moderate**	**Ratio**	**N**	**Normal**	**N**	**Mild + Moderate**	**Ratio**
Daily doses	21	15129 (7444)	13	15163 (7375)	1.00	21	49.9 (16.3)	12	42.5 (14.4)	0.85
Intermittent doses	0	-	0	-	-	0	-	0	-	-
All subjects	21	15129 (7444)	13	15163 (7375)	1.00	21	49.9 (16.3)	12	42.5 (14.4)	0.85

Source: 5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/Supplemental PK Analysis/TABPK 13

表 2.7.2-40 本薬を腎機能が正常な被験者及び軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者に反復投与したとき（Cycle 2 Day 1）の投与量で正規化した薬物動態パラメータ（サブグループ解析：42756493EDI1001 試験）

	Dose-Normalized C_{max}					Dose-Normalized Unbound C_{max}				
Regimen	**N**	**Normal**	**N**	**Mild + Moderate**	**Ratio**	**N**	**Normal**	**N**	**Mild + Moderate**	**Ratio**
Daily doses	17	1391 (786)	13	1410 (631)	1.01	17	4.40 (1.76)	13	3.86 (1.54)	0.88
Intermittent doses	8	1048 (495)	14	646 (302)	0.62	8	3.37 (2.66)	14	2.45 (1.13)	0.73
	Dose-Normalized AUC_{0-24}					**Dose-Normalized Unbound AUC_{0-24}**				
Regimen	**N**	**Normal**	**N**	**Mild + Moderate**	**Ratio**	**N**	**Normal**	**N**	**Mild + Moderate**	**Ratio**
Daily doses	13	28814 (19815)	8	30005 (14240)	1.04	13	81.3 (27.6)	8	81.9 (30.9)	1.01
Intermittent doses	5	18954 (10801)	10	10420 (2906)	0.55	5	48.7 (41.7)	10	38.4 (8.78)	0.79
	Dose-Normalized C_{min}					**Dose-Normalized Unbound C_{min}**				
Regimen	**N**	**Normal**	**N**	**Mild + Moderate**	**Ratio**	**N**	**Normal**	**N**	**Mild + Moderate**	**Ratio**
Daily doses	17	958 (680)	13	909 (524)	0.95	17	2.84 (1.10)	13	2.49 (1.24)	0.88
Intermittent doses	8	339 (284)	14	213 (156)	0.63	8	0.941 (0.815)	14	0.775 (0.574)	0.82

Source: 5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/Supplemental PK Analysis/TABPK 15

2.7.2.3.7.6 人種/民族

人種/民族が本薬の薬物動態に及ぼす影響については母集団薬物動態解析で検討した。母集団薬物動態解析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%は中国人又は台湾人，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（2.7.2.2.5）。

また，日本人の進行性又は難治性の固形悪性腫瘍又はリンパ腫患者に本薬を単回及び反復投与したとき［GAC1001 試験，2.7.2.2.1.2(2)］，又はアジア人の進行性肝細胞癌患者に本薬を単回及び反復投与したとき［HCC1001 試験，2.7.2.2.1.2(3)］，薬物動態パラメータは非アジア人のデータと比較しておおむね一致していた（表 2.7.2-35）。

2.7.2.3.7.7 妊婦及び授乳

妊婦又は授乳婦を対象とした試験は実施していない。本薬は，毒性試験で催奇形性及び胚毒性が認められ，妊娠ラットに本薬を投与したとき胎児の血漿中に低濃度の本薬が検出された【2.6.6】。本薬の乳汁中濃度に関するデータはない。

2.7.2.3.7.8 CYP2C9 遺伝子多型

PBPK モデルから， 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ものと推定された。CYP2C9 の発現には遺伝子多型が存在し，最も頻度の高い変異対立遺伝子は CYP2C9*2 及び CYP2C9*3 である（Daly 2017）。EDI1007 試験（DDI 試験）において，CYP2C9 の遺伝子多型が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討したところ，本薬の曝露量（C_{max}，AUC_{168h}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}）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［2.7.2.2.3.1(1)］。

EDI1007 試験（DDI 試験）では除外対象であった遺伝子変異（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認められなかったが，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（表 2.7.2-24）。CYP2C9*3/*3 の頻度は様々な民族集団で 0.4%～3% （Moyer 2009）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遺伝子情報に基づく 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（2.7.2.2.5）。また，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ではなかった （図 2.7.2-8）。

本薬は複数のクリアランス経路により消失するため，CYP2C9 の遺伝子多型は，上記に要約した臨床データ及び PBPK シミュレーション結果から，CYP2C9*3/*3 を除き 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さないと予想された。

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，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るため，慎重な副作用のモニタリングが必要となる。

2.7.2.3.7.9 AGP

本薬の AGP 濃度と fu の間に非線形関係があり，これを式 $Fu=K_d/(K_d+AGP)$ で記述し，母集団薬物動態モデルに組み込んだ（2.7.2.2.5）。K_d は 30.3 ng/mL と推定され，癌患者における本薬の Fu の平均値は 0.33%と算出された。

健康成人を対象とした試験から得られた本薬の AUC（重みつき平均値）は，患者を対象とした試験から得られた本薬の AUC（重みつき平均値）に比べ，37%低かった（5.3.5.3.3/Exposure-Response Report/5.6）。健康成人は癌患者に比べ AGP 濃度が約 2 倍低いため，fu が 89%高くなり，本薬の AUC_{free}（重みつき平均値）は健康成人で癌患者に比べ約 22%高い値を示した（5.3.5.3.3/Exposure-Response Report/5.6）。

健康成人と癌患者では本薬の Fu が異なるため，本薬の AUC は健康成人が患者に比べ 37%低かったが，AUC_{free} では癌患者と健康成人での違いが，完全ではないものの補正されたと考えられる。

本薬は，肝抽出率の低い薬剤である。AGP 濃度の変化に比例して本薬の曝露量が変化する可能性はあるが，AGP 濃度の変化に伴い Fu が変化するため，AGP 濃度の本薬の非結合型の曝露量へ与える影響はほとんどないと予測される。

2.7.2.3.8 薬物動態に及ぼす外因性因子の影響

2.7.2.3.8.1 食事

食事の影響に対する考察は【2.7.1.3.1.2】に詳述する。外国人健康成人に本薬 9 mg（4 及び 5 mg の最終フィルムコーティング錠）を絶食下又は食後に単回経口投与したときの AUC は同様であった。食後投与では，絶食下投与に比較し，C_{max} が低下する傾向が認められたが，その程度は小さく，食事が本薬の曝露量に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。したがって，本薬の投与に際して食事の制限は不要と考える。

2.7.2.3.8.2 併用薬

併用薬が本薬の薬物動態に及ぼす影響については 2.7.2.3.9 に記載する。

2.7.2.3.9 薬物相互作用

2.7.2.3.9.1 併用薬が本薬の薬物動態に及ぼす影響

(1) 中等度の CYP2C9 阻害薬又は強力な CYP3A4 阻害薬

本薬は主に CYP3A4 及び CYP2C9 によって代謝されるため，CYP3A4 阻害薬及び CYP2C9 阻害薬が本薬の薬物動態に及ぼす影響を EDI1007 試験で評価した［EDI1007 試験，2.7.2.2.3.1(1)］。その結果，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の併用は本薬の C_{max} 及び AUC_{∞} を 21%及び 48%上昇させた。強い CYP3A4 阻害薬かつ P-gp 阻害薬であるイトラコナゾールの併用は本薬の C_{max} 及び AUC_{∞} を 5%及び 34%上昇させた［EDI1007 試験，2.7.2.2.3.1(1)］。

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［2.7.2.3.10.2］に従って，本薬の投与量を減量することが推奨される。

(2) 強力な CYP3A4 及び CYP2C9 誘導薬

本薬は主に CYP3A4 及び CYP2C9 によって代謝されるため，CYP3A4 誘導薬及び CYP2C9 誘導薬の本薬の薬物動態に及ぼす影響を NAP1001 試験で評価した［2.7.2.2.3.1(2)］。その結果，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併用は本薬の C_{max} 及び AUC_{∞} を 35%及び 62%，本薬の非結合型 C_{max} 及び AUC_{∞} を 22%及び 55%減少させた。

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［2.7.2.3.10.2］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。

(3) 制酸薬

本薬は pH 7 でも十分な溶解性を有する BCS クラス I 化合物である【2.7.1.1.1】。生理学的 pH 範囲（pH 1～7.4）における吸収は同程度であると予想される。したがって，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。

(4) トランスポーターに関与する薬剤

In vitro 試験から本薬は BCRP, OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された。また，本薬は P-gp の基質であることが示されたが，経口投与した本薬が腸管でほぼ完全に吸収されること【2.7.1.3.2】，また CYP3A4 及び P-gp の阻害薬であるイトラコナゾールとの併用投与において本薬及び代謝物の尿中排泄に臨床的に意味のある変化は生じないことと［2.7.2.2.3.1(1)］から，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。

(5) リン吸着薬

リン吸着薬であるセベラマー（Renvela® 2000）は本薬投与時に高頻度でみられる有害事象である高リン血症を管理するために臨床試験で使用された併用薬である。消化管からのリン吸収を抑制するセベラマーは吸収されない薬剤であるため，本薬の薬物動態に及ぼす影響はないと考える。また，EDI1001 試験においてセベラマーを併用した被験者と非併用の被験者の曝露量を比較したところ，同程度であり，本薬の薬物動態に及ぼすセベラマーの影響はないことを支持する結果であった（5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/5.1.5）。

国内ではクエン酸第二鉄水和物であるリオナ錠（リオナ®錠 250 mg 2023）を使用した。リオナ錠はリオナ錠に含まれる鉄が消化管内で食事由来のリン酸と結合し，難溶性の沈殿を形成させることにより， 糞中へのリン排泄を促進させ，消化管からのリン吸収を抑制することで，血清リン濃度を低下させる。リオナ錠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る。

(6) AGP に結合する薬剤

本薬は AGP に選択的に結合し，fu は AGP と逆曲線の関係を示し，これは血漿タンパク結合モデルで説明できた（5.3.5.3.2/Plasma Protein Binding Cross-Study Report/4.2.4）。最終モデルでは，臨床的に意味のある濃度範囲内で本薬の AGP 及びアルブミンへの濃度非依存的（線形）結合が推定され，AGP への結合定数は 17.6 μmol/L と，アルブミンへの結合定数 0.017 μmol/L に比べ

1000 倍以上高かった。したがって，タンパク結合置換により，臨床的に重要な相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3.9.2 本薬が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

(1) 主要な CYP 分子種の基質

In vitro 試験により，本薬は CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A に明らかな阻害を示さなかった［IC_{50} は＞15 μmol（6698 ng/mL）］。DDI に関する本邦の通知（薬物相互作用ガイドライン 平成 30 年）で推奨されているベーシックモデルによって評価したところ，CYP の可逆的阻害を介して臨床的に重要な DDI を起こさないことが示された【2.6.4.7.1.2】。また，本薬は 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。

しかし，BLC2001 試験 DDI サブスタディにおいて外国人固形癌患者に本薬 8 mg/日を反復投与したとき，CYP3A4 の基質であるミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{∞}をそれぞれ 14%及び 18%減少させ，臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった［2.7.2.2.3.2(1)］。

(2) OATP1B3，OAT1 及び OAT3

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（2.7.2.1.1.5）。

(3) BCRP 及び OATP1B1

本薬の臨床最高用量である 9 mg を癌患者に投与したときの定常状態における C_{max}（Day 21）の平均値（CV%）は 2018 ng/mL（36.9%）であり（5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/Table 8），BCRP 及び OATP1B1 に対する IC_{50} を大きく下回っていた（2.7.2.1.1.5）。したがって，本薬は BCRP 又は OATP1B1 基質の薬物動態に影響を及ぼさないと予想された。

(4) P-gp

In vitro 試験により，本薬は P-gp 阻害薬であることが示された。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（2.7.2.2.3.2(2)）。したがって，消化管における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。

(5) OCT1，OCT2，MATE-1 及び MATE-2K

本薬の OCT1，OCT2，MATE-1 及び MATE-2K に対する阻害作用が認められ IC_{50} は 0.0434～2.26 μmol/L であった。DDI に関する本邦の通知（薬物相互作用ガイドライン 平成 30 年）で推奨されているカットオフ基準に基づき，本薬は OCT2 以外の OCT 1，MATE-1 及び MATE-2K 基質の薬物動態には影響を及ぼさないと予想された（2.7.2.1.1.5）。IC_{50} が最も低かったのは OCT 2 の 0.0434 μmol/L（19.4 ng/mL）であったが【2.6.4/表 2.6.4-3】，臨床最高用量である 9 mg を投与した癌患者における定常状態（Day 21）での本薬の非結合型 C_{max}（5.12 ng/mL，平均値）（5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/Table 8）よりも 3.8 倍高かった。

また，BLC2001 試験 DDI サブスタディにおいて，外国人固形癌患者に本薬 8 mg/日を反復投与したとき，OCT2 の基質であるメトホルミンの C_{max} 及び AUC_{∞}をそれぞれ 9%及び 14%上昇させ，臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった［2.7.2.2.3.2(1)］。

2.7.2.3.10 薬力学

2.7.2.3.10.1 曝露量-反応関係

(1) 非臨床データ

免疫不全マウス及びラットに異種腫瘍を移植したモデルにおいて，本薬による腫瘍の増殖阻害が認められた。本薬の FGFR 受容体への結合に関する IC_{50} 値は，1.2 nmol/L（FGFR 1）～5.7 nmol/L（FGFR 4）の範囲であり，これは本薬の非結合型濃度に換算すると 0.54～2.55 ng/mL であった【2.6.2.2.1.1/表 2.6.2-1】。母集団薬物動態解析から，BLC3001 試験で本薬 8 mg/日を連日投与した時の非結合型 C_{trough} の平均値は 3.16 ng/mL と推定され（5.3.5.3.3/Exposure-Response Report/Table 42），非臨床モデルで腫瘍阻害効果が認められた濃度範囲を上回っていた。

(2) 薬力学マーカー

2.7.2.1.2.3 で考察したように、その作用機序から、血清リン濃度は本薬による FGFR 標的結合の薬力学マーカーと考えられる。

EDI1001 試験において，外国人癌患者の血清リン濃度のベースラインは 3.4 mg/dL（平均値）であり，本薬投与後に用量及び曝露量依存的に上昇した。EDI1001 試験の結果より、臨床的効果を期待できる基準として血清リン濃度 5.5 mg/dL を目標値とした。したがって、この目標値を達成するために、血清リン濃度を基に本薬の用量を個別に調整する必要があった。

癌患者を対象とした臨床試験（BLC2001 試験及び BLC3001 試験等）により，血清リン濃度が本薬の用量，曝露量（2.7.2.2.6），有効性（2.7.2.2.7.1）及び安全性（2.7.2.2.7.2）に関連する頑健な薬力学マーカーであることが示された。

(3) 有効性

BLC3001 試験（コホート 1）から得られたデータを用いた曝露量-反応解析において，血清リン濃度と OS，PFS 及び ORR に有意な相関が認められた。

(4) 安全性

1) 有害事象

BLC2001 試験，BLC2002 試験及び BLC3001 試から得られたデータを用い，血清リン濃度を曝露量の指標とした曝露量-反応解析において，本薬投与後有害事象発現までの血清リン濃度と眼毒性，爪毒性及び皮膚毒性の発現割合には有意な相関が認められた。

2) 心血管系安全性

a) 非臨床データ

本薬の心血管系リスクを in vitro 試験（非 GLP 試験）及び in vivo 試験（麻酔モルモット及びイヌを用いた非 GLP 試験及び覚醒イヌを用いた GLP 試験）で評価した 【2.6.2.4】。

in vitro 試験から本薬による心臓のカリウムチャネルの阻害が確認され，0.1 μmol/L（44.7 ng/mL）以上で不整脈誘発作用を示す可能性が示唆された【2.6.2.4.5】。本薬の最大推奨用量である 9 mg/日を投与したときの定常状態における本薬の非結合型 C_{max}（平均値）は海外第 1 相試験 EDI1001 試験（パート 2）で 5.12 ng/mL であり，国内第 1 相試験 GAC1001 試験で 4.87 ng/mL［推定値：GAC1001 試験の 8 mg 正規化 C_{max} 1730 ng/mL の 9 mg 換算値と EDI1001 試験の 9 mg/日投与群（Part 2）の fu 0.25%から算出］であったことから，in vitro hERG アッセイに関する安全域はそれぞれ 8.7 及び 9.2 であった。

本薬は不整脈誘発作用を有する内因性 hERG 遮断薬であり，麻酔モルモット及びイヌに静脈内投与後に QTc の延長が認められた。また，覚醒イヌへ 1，2.5 及び 5 mg/kg の本薬を漸増経口投したとき，2.5 mg/kg の用量まではいずれのパラメータにも重要な影響は認められなかったが，5 mg/kg 投与後に QTc の延長が認められた【2.6.2.4.8】。本試験における無作用量 2.5 mg/kg での曝露量（本薬の C_{max} は 90.2 ng/mL，本薬の非結合型 C_{max} は 12.4 ng/mL）は，臨床用量 9 mg/日で投与したときの本薬の非結合型 C_{max}（EDI1001 試験及び GAC1001 試験）と比較して，2.4 及び 2.5 の安全域を示した。

b) QT/QTc 評価

非臨床試験で認められた QTc 延長のシグナルを考慮し，first-in -human 試験（EDI1001 試験）では癌患者の心血管リスクを評価するため，24 時間ホルター心電図を含む広範な心電図評価を実施した。本薬の QTc 間隔に対する影響を明らかにするため 2.7.2.2.4(1)に示した 3 つの解析を実施した。

本薬を治療用量で 1 日 1 回反復投与したときの定常状態での曝露量を十分上回る用量及び曝露量で QTc 評価を行い，濃度-QTc 解析では時間を一致させたベースラインを用いた。解析に含めた最大本薬濃度は 4890 ng/mL であり，本薬 9 mg/日を反復投与したときの定常状態の C_{max} の平均値 2018 ng/mL の 2.4 倍であった（表 2.7.2-4）。また，血漿中に代謝物は認められず，本薬の薬物動態に対する内因性及び外因性の影響は限定的であった（2.7.2.3.7 及び 2.7.2.3.8）。したがって，本解析では代謝物を考慮する必要がなく，QTc 評価に関しては，適切な濃度範囲のデータ及び適切なベースライン処理（時間を一致させたベースライン）といった濃度-QTc 解析に重要な要件を満たした。

濃度-QTc 解析結果の要約を表 2.7.2-41 に示した。詳細は 2.7.2.2.4(1)に示す。

表 2.7.2-41 EDI1001 試験における ΔQTcF 間隔の要約

ECG Data	Total Concentration			Free Concentration		
	Slope	Predicted Mean ΔQTcF at C_{max} (ms)	Predicted Upper Bound of the 2-sided 90% CI at C_{max} (ms)	Slope	Predicted Mean ΔQTcF at $C_{max,free}$ (ms)	Predicted Upper Bound of the 2-sided 90% CI at $C_{max,free}$ (ms)
Exposure-response ECG	-0.0009 (-0.0022, 0.0004)	-1.51[c]	1.05	-0.2762 (-0.6754, 0.1229)	-1.06[c]	0.99
Exposure-response ECG from eRT	-7.0243[a]	-3.0[b]	-0.4	-	-0.2[b]	2.5
ER based on Holter time-matched	-0.00229 (-0.00453, -0.0000452)	-4.4[c]	-0.8	-0.992 (-1.800, -0.184)	-4.5[c]	-1.4

ECG=electrocardiogram; QTcF=QTc according to Fridericia's correction; CI=confidential interval; eRT=eResearchTechnology; ER=exposure-response

a Slope was determined with log10 plasma concentration.

b At observed geometric mean C_{max} (2206.04 ng/mL) and $C_{max,free}$ (6.16 ng/mL) upon 12 mg once daily doses.

c At observed steady-state geometric mean C_{max} (1911 ng/mL) and $C_{max,free}$ (4.51 ng/mL) upon 9 mg once daily doses.

Source: 付録 2.7.2.1.1.1/TEGX03 and TEGX04; 5.3.4.2.2/CONC-QT Study Report/App18, App19, and Sec5.4; 5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/eRT Report/Table 4-4 及び Sec5.3.3

上述した 3 つの濃度-QTc 解析は全て，本薬の血漿中濃度（本薬濃度及び本薬の非結合型濃度）と QTc の変化量との間に有意な関連性はないことを示した。本薬の臨床最高用量（9 mg）を投与したときの C_{max} における ΔQTcF 又は ΔQTcI の両側 90% CI の上限は 2.5 ms 以下であり， ICH E14 ガイドライン Q&A（R3）（平成 29 年 5 月 23 日付け事務連絡）で定められた許容閾値 20 ms を十分に下回った。この結果は，本薬が QTc を延長しないという結論を支持するものであった。

2.7.2.3.10.2 用法･用量設定根拠

(1) BLC3001 試験の用法･用量設定

本薬の推奨用法･用量は，8 mg/日で投与開始し，投与開始後 14 日目の血清リン濃度及び本薬の関連する有害事象に基づいて個別に 9 mg/日まで増量できるものとし，その後は血清リン濃度の上昇及び有害事象の発現に応じて適宜 6，5 又は 4 mg への段階的な減量を行うとした。

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，投与後に血清リンの増加が認められている。したがって，血清リン濃度は，非結合型本薬の薬物動態の変動及び FGFR 阻害に対する反応の両方を反映するため，本薬の標的結合の重要な薬力学的マーカーとして特定され，曝露量-反応解析の曝露量の指標として選択された。曝露量-反応解析には事象発現日までの平均血清リン濃度を用いた。詳細は 2.7.2.2.7 に示す。

本薬の用法･用量設定にあたり，first in human 試験である EDI1001 試験の結果及び非臨床試験から推測された標的有効血漿中濃度に基づき，第 2 相 BLC2001 試験の評価には， 10 mg/日の間欠投与（レジメン 1）及び 6 mg/日の連日投与（レジメン 2）2 つの用法･用量を選択した。

尿路上皮癌患者を対象とした BLC2001 試験では，中間解析時に 10 mg/日の間欠投与（レジメン 1）の ORR が 21.2%（95%CI：7.3%～35.2%）と低かったため，それ以降，間欠投与は中止した。連日投与の安全性及び有効性データの詳細な解析及び薬物動態/薬力学モデル解析に基づき，開始用量 8 mg/日とし，血清リン濃度に基づいて 9 mg まで漸増するレジメン 3 はレジメン 2 よりも優れていると予測された（5.3.4.2.1/Simulation Report）。プロトコール改訂 3 によりレジメン 2 は中止となり，その後登録された全ての被験者はレジメン 3 の投与を受けた。最終解析の結果，8 mg/日の連日投与では，治験担当医師の判定に基づく ORR は 40.2%であり 6 mg/日の連日投与（ORR=34.6%）よりも高かった。PFS 及び OS のデータからも，8 mg/日の連日投与の方が一貫して有効性が優れている傾向が示された（5.3.5.2.1-1/BLC2001CSR2018/CSR/5.2.2.2 及び 5.5）。

BLC2001 試験では，血清リン濃度の閾値を 5.5 mg/dL として本薬を漸増した。BLC2001 試験の安全性データから，血清リン濃度が 5.5 mg/dL を超える被験者において，遷延性高リン血症（1 ヵ月超）の続発症と考えられる有害事象の増加は認められなかった（5.3.5.2.1-1/BLC2001CSR2018/CSR/6.3.3）。さらに，血清リン濃度の上昇は臨床的有効性の改善と相関したため，BLC3001 試験では，血清リン濃度の閾値を 9 mg/dL に引き上げ，本薬を漸増することにした。一方で，血清リン濃度の上昇は有害事象の発現とも関連し，休薬や減量を必要とする場合もある。したがって，本薬投与群の全ての被験者は，本薬を 8 mg/日で投与開始し，Cycle 1 Day 14 の血清リン濃度が 9.0 mg/dL 未満でかつ重大な有害事象が認められない場合には，本薬の用量を 9 mg/日に増量することとした。忍容性及び有害事象に基づく，休薬及び減量のガイドラインも示す（5.3.5.1.1-1/BLC3001 Cohort1/CSR/App1/6.1）。

BLC3001 試験の用法･用量（用量調整ガイドライン）について，以下 BLC3001 試験の有効性及び安全性と血清リン濃度の観点から考察する。

BLC3001 試験コホート 1（本薬投与群 136 例，化学療法群 130 例）では，本薬は化学療法と比較して OS（主要評価項目）を有意に延長した（OS の中央値は 12.1 カ月対 7.8 カ月，HR=0.64，p=0.0050）。また，主な副次評価項目である PFS 及び ORR に関しても，本薬が化学療法よりも有意な改善を示した【2.5/4.1.3.1】。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 試験コホート 1 で用いた個別の用量漸増法が裏付けられた。例えば，Cox 比例ハザード分析により，予後因子で調整後，血清リン濃度の 1 mg/dL 増加に対する OS の HR は 0.53（95%CI: 0.44～0.65，p＜0.001），PFS の HR は 0.69（95% CI: 0.60～0.79，p＜0.001）と推定された（2.7.2.2.7.1）。血漿リン濃度が OS 及び PFS に及ぼす影響は BLC2001 試験と同様であった（Dosne 2022）。

BLC3001 試験では FGFR 阻害薬の有害事象として知られている眼毒性，爪毒性及び皮膚毒性，高リン血症及び消化管毒性が，化学療法対照群よりも本薬投与群で多く認められた。BLC2001， BLC2002 及び BLC3001 試験（コホート 1 及びコホート 2）の 3 試験のデータを用いた 曝露量-安全性解析の結果，Grade 2 以上の眼，爪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学的に有意な正の相関を示した。Grade 1 以上の中心性漿液性網膜症及び Grade 2 以上の消化管毒性は，FGFR 阻害薬の副作用として知られているにもかかわらず，その発現割合と事象発現日までの平均血清リン濃度は事象発現日までの本薬の血漿中非結合型濃度の平均値との間に関連性は認められなかった（2.7.2.2.7.2）。また，減量に至った有害事象の発現割合は， BLC3001 試験（コホート 1 及びコホート 2）で本薬を 8 mg/日又は 9 mg/日投与した患者の併合群（62.0%，191/308 例）と EDI1001，BLC2001，BLC2002 及び BLC3001 試験で本薬を 8 mg/日又は 9 mg/日投与した尿路上皮癌患者の併合群（59.7%，286/479 例）で同程度であった。【2.7.4.2.1.8(2)】。 BLC3001 試験で本薬を投与した併合群では投与中止に至った有害事象の発現割合（16.9%，52/308 例）は尿路上皮癌患者の併合群（19.4%，93/479 例）と同様に低かった【2.7.4.2.1.7】。したがって，尿路上皮癌患者を対象とした BLC3001 試験では，同患者を対象とした他の試験と同程度の忍容性があることが示された。

曝露量-反応解析により，血清リン濃度は本薬の有効性及び安全性評価項目の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 試験では，本薬 8 mg/日で投与開始し，Cycle 1 Day 14 に 9 mg/日へ増量した被験者は，化学療法を受けた被験者と比較して OS が有意に延長することが確認された。また，安全性データから，特定の FGFR 遺伝子異常を有する尿路上皮癌患者に対して，本薬を用量調整することにより，本薬の安全性は管理可能であった。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【2.5.5.11】。有効性データ，安全性データ及び曝露量-反応解析結果を総合すると，BLC3001 試験で設定した推奨用法・用量は，対象患者集団において全般的に良好なベネフィット・リスクを有すると予想される。

(2) BLC2001 試験と BLC3001 試験の用量調整ガイドラインの比較

BLC3001 試験で用いた用量漸増及び用量調整ガイドラインを表 2.7.2-42 及び表 2.7.2-43 に，BLC2001 試験のレジメン 3（開始用量：8 mg/日）で用いた用量調整ガイドライン（用量漸増を含む）を表 2.7.2-44 に要約する。血清リン濃度を基にした用量漸増について，BLC2001 試験では血清リン濃度の閾値が 5.5 mg/dL 未満であったのに対し，BLC3001 試験では 9 mg/dL 未満に変更した。BLC3001 試験で用いた用量調整ガイドラインを平均用量強度（単位時間あたりの用量），休薬及び休薬期間，血清リン濃度，有効性及び安全性から評価し，BLC2001 試験で用いた用量調整ガイドラインと比較した。

表 2.7.2-42 BLC3001 試験で用いられた用量漸増ガイドライン

	血清リン濃度	
	＜9 mg/dL	≧9 mg/dL
Day 14 以降の用量調整	9 mg/日	血清リン濃度が 7.00 mg/dL 未満になるまで投与が中断

Source: 5.3.5.3.3/Exposure-Response Report/Table 2

表 2.7.2-43 BLC3001 試験で用いられた血清リン濃度による用量調整ガイドライン

血清リン濃度	用量調整
<7 mg/dL	投与継続
7.00-8.99 mg/dL	投与継続 持続性高リン血症（血清リン濃度が 7.00 mg/dL 以上が 2 カ月持続）が認められた場合には減量
9.00-10.00 mg/dL	血清リン濃度が 7.00 mg/dL 未満に回復するまで休薬（週 1 回の検査を推奨） 同投与量で投与を再開 持続性高リン血症（血清リン濃度が 9.00 mg/dL 以上が 1 カ月持続）が認められた場合には減量
>10.00 mg/dL	血清リン濃度が 7.00 mg/dL 未満に回復するまで休薬（週 1 回の検査を推奨） 最初に減量した用量で投与を再開する。 2 週間を超えて持続性高リン血症（血清リン濃度が 10.0 mg/dL 以上）が認められた場合、投与中止

Source: 5.3.5.3.3/Exposure-Response Report/Table 3

表 2.7.2-44 BLC2001 試験（レジメン 3）で用いられた用量調整ガイドライン

	血清リン濃度			
	＜5.5 mg/dL	5.5～7 mg/dL	7～9 mg/dL	＞9 mg/dL
Day 14 に用量調整	9 mg/日	8 mg/日	休薬 [a]	休薬 [a]
Day 14 以降の用量調整	同一用量	同一用量	休薬 [a] 同じ理由で投与を 2 回休薬しなければならなかった場合，減量した用量 [b] で投与を再開する。それ以外の場合は同一用量で投与再開	休薬 [a] より低い用量 [b] で投与を再開する。

a 血清リンが 5.5 mg/dL 未満になるまで。
b 減量レベル: 8 mg（漸増した場合）–6 mg–5 mg–4 mg–0 mg。
Source: 5.3.4.2.1/Simulation Report/Table 1

それぞれの試験の対象集団における平均用量強度（週あたりの平均投与量）の推移を

図 2.7.2-19 に示した。休薬は 0 mg としてカウントし，解析時点で試験を継続している被験者のみを対象とした。

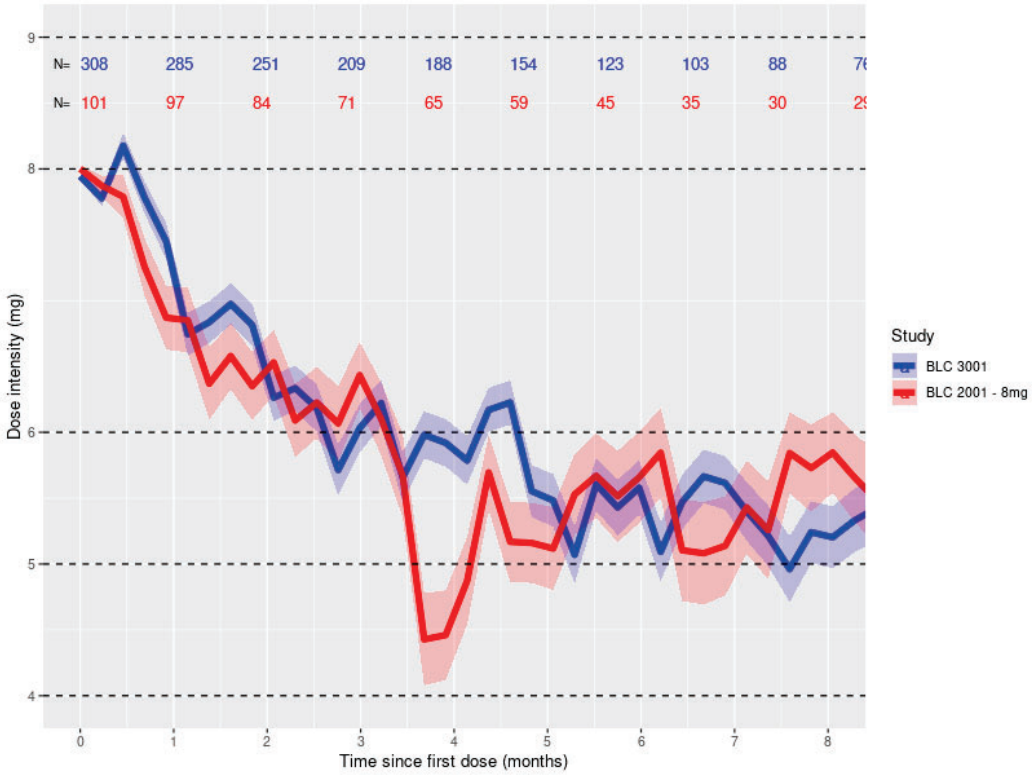
BLC3001 試験では BLC2001 試験に比べ漸増基準となる血清リン濃度の閾値が高く，投与 14 日目に 9 mg に増量された被験者数が多かったため（BLC3001 試験 84%，BLC2001 試験 41%），投与開始後 2〜5 ヵ月で平均用量強度は BLC2001 試験に比べ高かった（

図 2.7.2-19）。しかし BLC3001 試験の休薬回数や休薬の期間は BLC2001 試験と同様であった（図 2.7.2-20）。BLC3001 試験では BLC2001 試験と同様の血清リン濃度-時間推移を示したが，血清リン濃度 5.5 mg/dL を超えた被験者の割合は，投与後 5 カ月までは BLC3001 試験の方が 10%高かった（図 2.7.2-21 及び図 2.7.2-22）。

構築された曝露量-有効性モデルに基づくと，BLC3001 試験では用量強度及び血清リン濃度がいずれも BLC2001 試験と比較して概して高かったことから，より高い有効性が予測された。BLC2001 試験及び BLC3001 試験の解析対象被験者の OS と PFS を重ね合わせた図を図 2.7.2-23 に示す。BLC3001 試験では，BLC2001 試験と比較して投与後 5 カ月まで OS 及び PFS が統計学的に有意ではないものの，延長する傾向が認められた。この傾向は BLC3001 試験ではこの期間の平均血清リン濃度が BLC2001 試験と比較して高い傾向と一致していた。

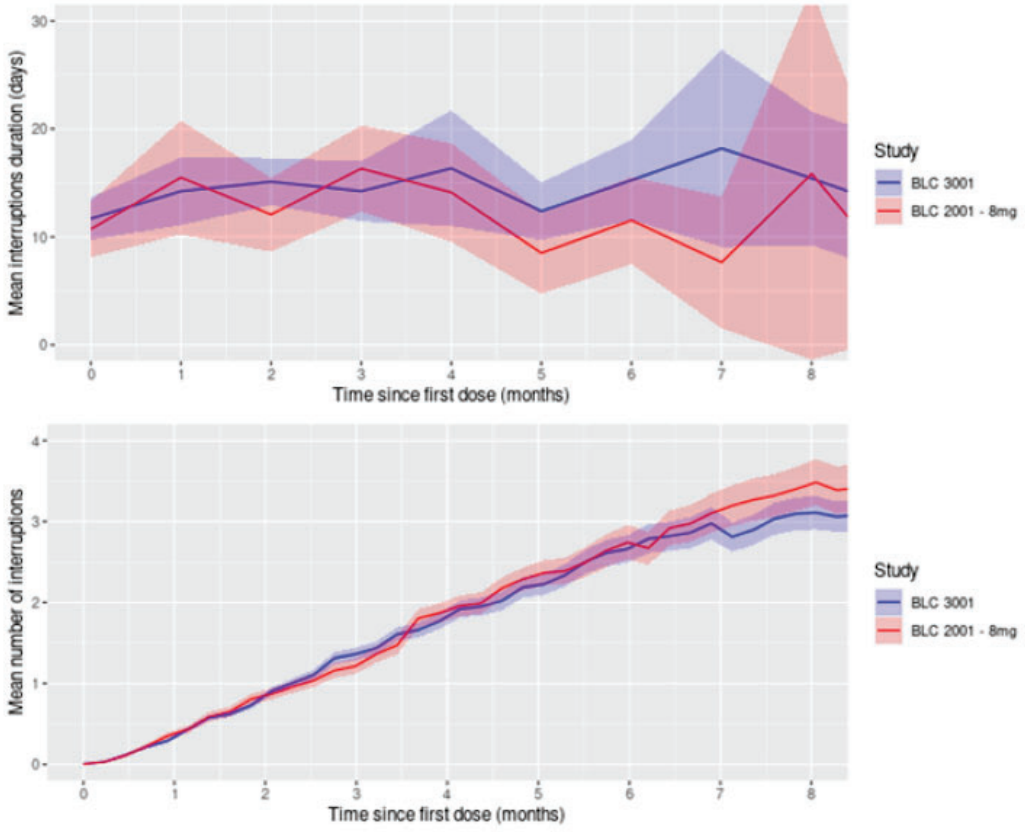
また，構築された曝露量-安全性モデルに基づくと，BLC3001 試験では用量強度及び血清リン濃度がいずれも BLC2001 試験と比較して概して高かったことから，より高い有害事象の発現割合が予想された。有害事象の発現割合について BLC2001 試験と BLC3001 試験で比較した（表 2.7.2-45）。血清リン濃度に関連する有害事象については，爪毒性（OR=1.52，95% CI: 0.954〜2.47）及び皮膚毒性（OR=1.03，95% CI: 0.63〜1.70）の発現割合は BLC2001 試験と BLC3001 試験で同程度であった。一方，眼毒性（中心性漿液性網膜症を除く）については，逆の傾向（OR=0.358，95% CI: 0.209-0.617）が認められ，BLC3001 試験では眼毒性（中心性漿液性網膜症を除く）の発現割合が低かった。血清リン濃度に関連しない毒性については，消化管毒性は BLC2001 試験と BLC3001 試験で大きな違いはなく，中心性漿液性網膜症の発現割合は BLC3001 試験でわずかに低かった。

以上の結果から，BLC3001 試験は BLC2001 試験に比べ投与 14 日目の漸増基準となる血清リン濃度の閾値を 5.5 mg/dL から 9 mg/dL に変更したのに伴い，最初の 5 カ月間の用量強度が高くなったが，休薬回数及び休薬期間は BLC2001 試験と同様であったため，BLC2001 試験と比較し投与後 5 カ月間に平均血清リン濃度が上昇し，平均血清リン濃度が 5.5 mg/dL に達する被験者の割合が高かった。血清リン濃度が高いほど有効性は高く安全性のリスクも高くなるが，BLC2001 試験及び BLC3001 試験から得られた平均用量強度，休薬及び休薬期間，血清リン濃度，有効性及び安全性のデータを総合的に評価し，BLC3001 試験で設定した用量調整ガイドラインを含む推奨用法･用量は，対象患者集団において全般的に良好なベネフィット・リスクを有すると予想される。



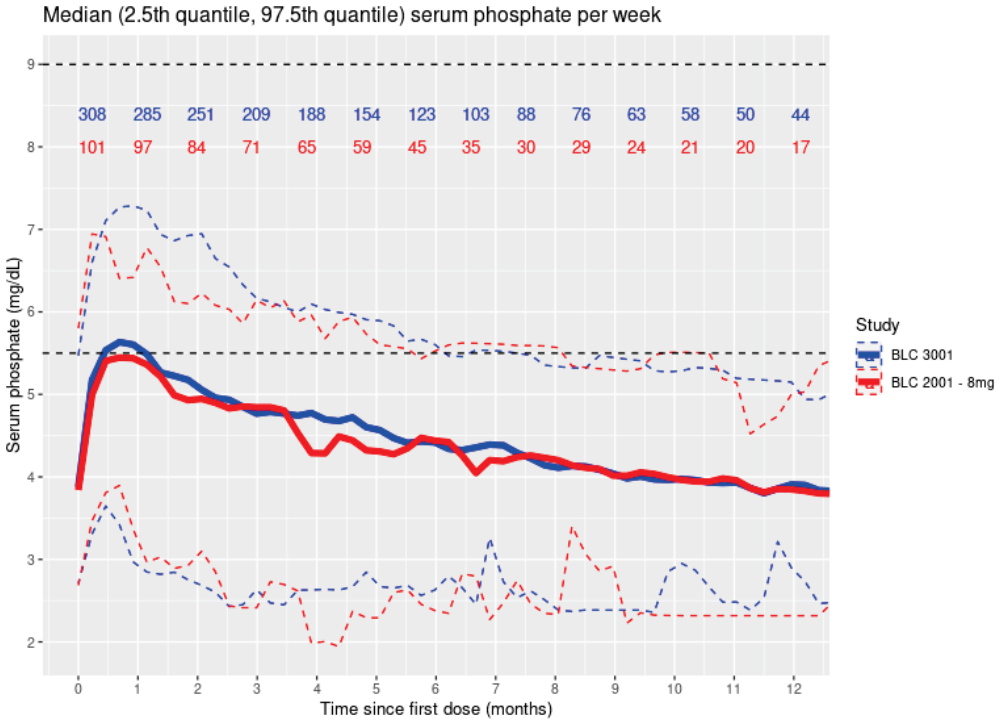
Source: 5.3.5.3.3/Exposure-Response Report/Figure 14

図 2.7.2-19 BLC2001 試験レジメン 3（8 mg/日投与群）と BLC3001 試験の平均用量強度の推移



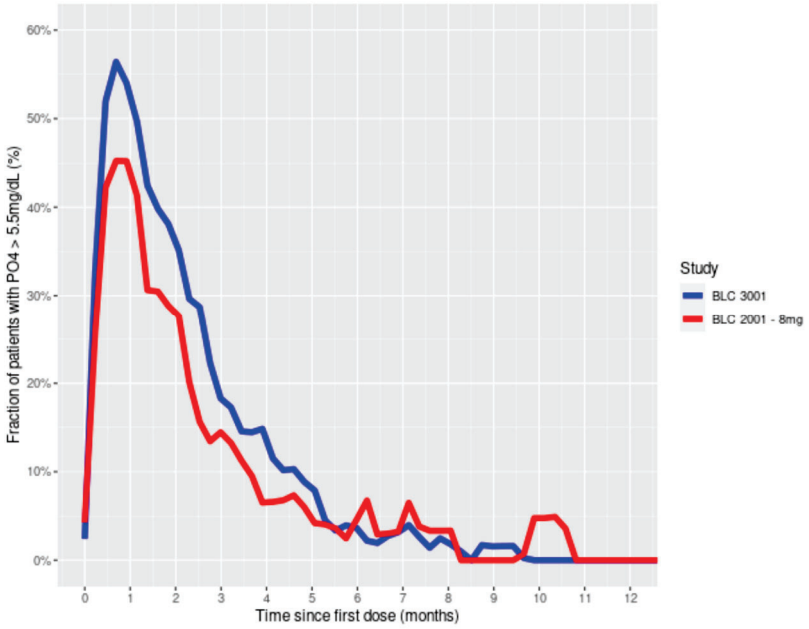
Source: 5.3.5.3.3/Exposure-Response Report/Figure 15

図 2.7.2-20 BLC2001 試験レジメン 3（8 mg/日投与群）と BLC3001 試験の平均休薬期間（上図）と休薬の平均回数（下図）



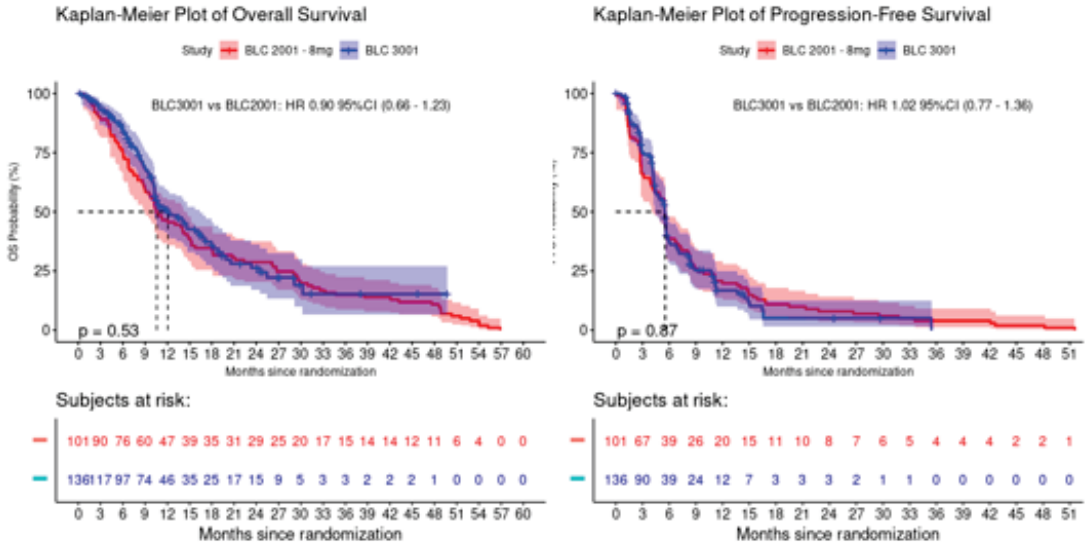
Source: 5.3.5.3.3/Exposure-Response Report/Figure 16

図 2.7.2-21 BLC2001 試験レジメン 3（8 mg/日投与群）と BLC3001 試験の平均血清リン濃度



Source: 5.3.5.3.3/Exposure-Response Report/Figure 17

図 2.7.2-22 BLC2001 試験レジメン 3（8 mg/日投与群）と BLC3001 試験で血清リン濃度が 5.5 mg/dL を超えた被験者の割合（%）の推移



OS=overall survival; PFS=progression-free survival
Source: 5.3.5.3.3/Exposure-Response Report/Figure 12 及び Figure 13

図 2.7.2-23 BLC2001 試験レジメン 3（8 mg/日投与群）と BLC3001 試験の OS（左図）及び PFS（右図）

表 2.7.2-45 ロジスティック回帰による BLC3001 試験と BLC2001 試験の有害事象発現割合の比較

Disorder	Prognostic	OR (95% CI)	p-value
CSR	Study BLC3001 vs BLC2001	0.570 (0.333-1.00)	0.047
Eye	Study BLC3001 vs BLC2001	0.358 (0.209-0.617)	<0.001
Nail	Study BLC3001 vs BLC2001	1.52 (0.954-2.47)	0.082
Skin	Study BLC3001 vs BLC2001	1.03 (0.630-1.70)	0.917
GI	Study BLC3001 vs BLC2001	0.789 (0.501-1.24)	0.304

OR=odds ratio; CI=confidential interval; CSR=central serous retinopathy; GI=gastrointestinal
a p-values are rounded to 3 decimals and have 0.001 as lower bound
Source: 5.3.5.3.3/Exposure-Response Report/Table 26

2.7.2.4 特別な試験

なし

2.7.2.5 付録

2.7.2.5.1 本薬の薬物動態パラメータ

Dose (mg)	Formulation	N	t_{max} (h)		C_{max} (ng/mL)		AUC[a] (ng·h/mL)		$t_{1/2}$ (h)		Study ID
			Median	(Min-Max)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	
Single Dose											
0.5 (continuous, Part 1)	Oral solution	3	1.00	(0.50-6.00)	24.4	(8.11)	393	(93.4)	-	-	EDI1001
2 (continuous, Part 1)	Oral solution	4	2.50	(1.00-4.07)	108	(51.5)	1757	(678)	-	-	EDI1001
4 (continuous, Part 1)	Oral solution	7	1.75	(0.95-6.17)	182	(77.1)	3226	(1508)	-	-	EDI1001
6 (continuous, Part 1)	Oral solution/ capsule	9	2.07	(0.52-24.00)	248	(103)	4239	(2138)	-	-	EDI1001
9 (continuous, Part 1)	Capsule	9	2.07	(2.00-6.00)	431	(177)	7410	(3213)	-	-	EDI1001
9 (continuous, Part 2)	Capsule	10	3.44	(2.03-8.00)	578	(234)	10069[c]	(2559)	-	-	EDI1001
12 (continuous, Part 1)	Capsule	7	1.22	(0.50-2.00)	745	(246)	12374	(4400)	-	-	EDI1001
10 (intermittent, Part 1)	Capsule	14	2.57	(1.00-6.00)	566	(168)	10058[d]	(3136)	-	-	EDI1001
12 (intermittent, Part 1)	Capsule	13	2.08	(1.00-4.00)	912	(473)	14209	(5421)	-	-	EDI1001
10	Tablet	8	3.50	(1.00-4.01)	357	(107)	25300[e]	(7474)	53.8[e]	(7.02)	EDI1002[b]
10	Oral solution	8	2.10	(1.01-2.75)	373	(141)	24700[f]	(7124)	52.2[f]	(3.46)	EDI1002[b]
10	Capsule	12	3.00	(2.00-6.00)	372	(110)	26400[g]	(8850)	49.7[g]	(6.76)	EDI1003[b]
10	Tablet	12	3.00	(2.00-8.00)	357	(113)	25400	(8890)	49.1	(5.29)	EDI1003[b]
10	Tablet (17 micron particle size)	11	2.00	(1.50-4.00)	433	(143)	25206[h]	(9717)	50.7[h]	(8.1)	EDI1004[b]
10	Tablet (78 micron particle size)	12	2.51	(1.50-8.00)	389	(93.7)	23788	(7285)	46.0	(4.9)	EDI1004[b]
10	Tablet (119 micron particle size)	11	2.99	(1.00-8.00)	411	(109)	26171[i]	(8460)	50.2[i]	(3.3)	EDI1004[b]
12	Oral solution	8	2.50	(2.00-3.00)	525	(128)	31913	(7545)	66.3	(15.8)	EDI1005[b]
9	Tablet	16	2.52	(2.00-5.98)	354	(101)	21649	(5729)	69.5	(23.1)	EDI1006[b]
9	Tablet (fed)	16	3.98	(2.00-6.00)	304	(80.0)	20262	(5581)	63.3	(15.5)	EDI1006[b]
2 (continuous)	Capsule	3	3.00	(3.0-6.0)	98.0	(21.2)	1770	(388)	-	-	GAC1001
4 (continuous)	Capsule	3	2.00	(1.0-4.0)	162	(52.5)	2458	(563)	-	-	GAC1001
6 (continuous)	Capsule	3	2.92	(1.9-3.9)	398	(97.3)	6989	(1812)	-	-	GAC1001
10 (intermittent)	Capsule	3	2.88	(2.0-3.9)	521	(164)	8935	(1935)	-	-	GAC1001
12 (intermittent)	Capsule	7	2.82	(1.0-4.0)	701	(451)	12698	(6698)	-	-	GAC1001
8 (continuous)	Tablet	3	4.1	(2.2-6.0)	330.50	(26.3)	6091	(22.7)[l]	-	-	HCC1001
8 (intermittent)	Tablet	3	3.0	(2.0-3.0)	577	(27.8)	13981	(-)[m]	-	-	HCC1001

Dose (mg)	Formulation	N	t_{max} (h) Median	(Min-Max)	C_{max} (ng/mL) Mean	(SD)	AUC[a] (ng·h/mL) Mean	(SD)	$t_{1/2}$ (h) Mean	(SD)	Study ID
10 (intermittent)	Tablet	8	3.05	(2.0-5.7)	13981	(-)[m]	577	(27.8)	-	-	HCC1001
12 (intermittent)	Tablet	4	4.46	(3.1-5.9)	13981	(-)[m]	577	(27.8)	-	-	HCC1001
Multiple Dose											
0.5 (continuous, Part 1)	Oral solution	3	2.27	(1.00-4.07)	65.6	(22.3)	1084[j]	(5.22)	44.3[j]	(3.0)	EDI1001
2 (continuous, Part 1)	Oral solution	4	2.58	(1.92-4.00)	377	(247)	9283[k]	(5090)	73.9[k]	(19.4)	EDI1001
4 (continuous, Part 1)	Oral solution	5	4.00	(2.25-7.00)	675	(267)	13516[j]	(8619)	42.4[j]	(8.4)	EDI1001
6 (continuous, Part 1)	Oral solution/ capsule	8	2.55	(2.00-8.02)	818	(352)	13789[e]	(7060)	60.4[e]	(31.3)	EDI1001
9 (continuous, Part 1)	Capsule	1	3.00	-	494	-	-		-		EDI1001
9 (continuous, Part 2)	Capsule	6	2.65	(2.00-23.8)	2018	(744)	39587[l]	(17575)	53.4[k]	(5.10)	EDI1001
12 (continuous, Part 1)	Capsule	3	2.00	(1.00-8.25)	3057	(1622)	64085	(43539)	67.1	(20.5)	EDI1001
10 (intermittent, Part 1)	Capsule	10	3.01	(1.00-24.00)	1023	(590)	16850[f]	(9238)	-	-	EDI1001
12 (intermittent, Part 1)	Capsule	12	2.18	(1.00-6.00)	1155	(591)	19613[c]	(12122)	-	-	EDI1001
2 (continuous)	Capsule	3	4.05	(4.0-5.9)	283	(37.4)	5941	(878)	-	-	GAC1001
4 (continuous)	Capsule	3	2.98	(3.0-4.1)	375	(114)	7383	(2537)	-	-	GAC1001
6 (continuous)	Capsule	3	2.95	(2.8-3.9)	1146	(294)	22790	(6622)	-	-	GAC1001
10 (intermittent)	Capsule	3	2.95	(2.0-3.9)	1567	(506)	31425	(10534)	-	-	GAC1001
12 (intermittent)	Capsule	7	5.93	(2.0-23.9)	1947	(1106)	40280	(21049)	-	-	GAC1001
8 (continuous)	Tablet	3	3.5	(1.9-7.0)	749	(20.7)	15228	(21.1)	-		HCC1001
8 (intermittent)	Tablet	3	3.0	(2.0-4.0)	1553	(30.3)	32198	(27.5)	-		HCC1001
10 (intermittent)	Tablet	8	3.05	(2.0-5.7)	1329	(58.4)	26939	(59.3)	-		HCC1001
12 (intermittent)	Tablet	4	4.46	(3.1-5.9)	1768	(52.1)	34703	(52.6)	-		HCC1001

a AUC_{∞} for single dose; AUC_{0-24} for Study EDI1001; $AUC_{0-\tau}$ for multiple doses and for Study GAC1001.
b Healthy subjects.
c N=8.
d N=12.
e N=6.
f N=7.
g N=11.
h N=10.
i N=9.
j N=2.
k N=3.
l N=5.
m N=1

Source: 5.3.3.2.1-1/EDI1001CSR2017/CSR; 5.3.1.1.1/EDI1002/CSR; 5.3.1.2.1/EDI1003/CSR; 5.3.1.2.2/EDI1004/CSR; 5.3.3.1.1/EDI1005/CSR; 5.3.1.1.2/EDI1006/CSR; 5.3.3.2.2/GAC1001/CSR; 5.3.3.2.3/HCC1001/CSR

Appendix 2.1: PK Parameters for Erdafitinib After Single and Multiple Administration of Erdafitinib as an Intravenous Solution in Healthy Participants (Clinical Pharmacology and Biopharmaceutic Studies)

Dose (mg)	Formulation	N	t_{max} (h)		C_{max} (ng/mL)		AUC (ng·h/mL)		$t_{1/2}$ (h)		Study ID
			Median	(Min-Max)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	
0.1	IV solution	8	2.25	(2.25-2.26)	2.78	(1.62)	129[a]	(71.8)	50.8[a]	(6.39)	EDI1002
0.1	IV solution	12	0.170	(0.170-0.170)	5.95	(2.31)	166	(70.2)	50.1	(6.82)	EDI1003

a N=7.

Source: 5.3.1.1.1/EDI1002/CSR; 5.3.1.2.1/EDI1003/CSR

2.7.2.5.2 肝障害患者における本薬の薬物動態パラメータ

	Hepatic Function	N	t_{max} (h)		C_{max} (ng/mL)		AUC [a] (ng·h/mL)		$t_{1/2}$ (h)		Study ID
			Median	(Min-Max)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	
Total Erdafitinib	Mild Hepatic Impairment	8	3.00	(1.00-4.00)	159	(64.3)	11206	(3220)	62.0	(13.0)	EDI1008
	Moderate Hepatic Impairment	8	3.00	(1.00-4.00)	129	(72.6)	12701	(14796)	76.9	(30.5)	EDI1008
	Moderate Hepatic Impairment[a]	7	3.00	(1.00-4.00)	109	(49.4)	7876	(3205)	68.6	(21.2)	EDI1008
	Normal Hepatic Function	8	3.00	(1.00-4.00)	181	(42.0)	13076	(2297)	64.1	(11.4)	EDI1008
Free Erdafitinib	Mild Hepatic Impairment	8	-	-	0.711	(0.133)	51.7	(7.72)	-	-	- EDI1008
	Moderate Hepatic Impairment	8	-	-	0.677	(0.172)	57.7	(28.6)	-	-	- EDI1008
	Moderate Hepatic Impairment [a]	7	-	-	0.674	(0.185)	47.9	(7.49)	-	-	- EDI1008
	Normal Hepatic Function	8	-	-	0.752	(0.151)	54.9	(10.8)	-	-	- EDI1008

a Excluding Subject. 100006 from Moderate Hepatic Impairment Group due to abnormal PK
Source: 5.3.3.3.1/EDI1008/CSR

2.7.2.5.3 薬物相互作用試験の結果一覧

2.7.2.5.3.1 併用薬が本薬に及ぼす影響（本薬の薬物動態パラメータ）

Study	Treatment: Erdafitinib	Treatment: Coadministered Drug	N	Mean (SD); t_{max}: Median (Range): t_{max} (hours)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (hours)	GMR With/Without Coadministered Drug, % (90% CI): C_{max}	GMR With/Without Coadministered Drug, % (90% CI): AUC_{∞}
EDI1007[a]	Single dose 4 mg (Day 1)	-	17	2.00 (1.00-6.01)	138 (34.9)	8916 (2543)	9145 (2523)	59.1 (11.4)	-	-
	Single dose 4 mg (Day 5)	Fluconazole 400 mg once daily (Days 1 to 11)	15[b]	3.02 (1.00-8.00)	177 (75.7)	13958 (6051)	14233 (6087)	68.3 (9.1)	121.10 (99.88, 146.84)	147.85 (119.95, 182.24)
	Single dose 4 mg (Day 5)	Itraconazole[a] 200 mg once daily (Days 1 to 11)	17[c]	2.00 (1.00-4.01)	145 (37.2)	11845 (3208)	12228 (3203)	77.5 (29.7)	104.79 (86.66, 126.70)	133.86 (109.05, 164.33)
NAP1001	Erdafitinib 12 mg	-	15[d]	4.00 (2.00-8.00)	397 (107)	25,719 (6,902)	27,808 (8,982)	56.5 (9.5)	-	-
	Erdafitinib 12 mg	Multiple Doses of Carbamazepine	13[e]	4.00 (2.00-8.00)	247 (65.7)	10,034 (2,723)	10,318 (2,790)	36.8 (9.4)	65.44 (60.77, 70.46)	37.72 (35.35, 40.25)

a Only *1/*1 and *1/*2 genotypes.
b N=16 for C_{max} and t_{max}
c N=16 for $t_{1/2}$ and AUC_{∞}
d N=14 for AUC_{last}
e N=12 for AUC_{last}; N=11 for $t_{1/2}$ and AUC_{∞}
Source: 5.3.3.4.1/EDI1007/CSR; 5.3.3.4.2/NAP1001/CSR

2.7.2.5.3.2　本薬が併用薬に及ぼす影響（併用薬の薬物動態パラメータ）

PK of Midazolam (mean [SD], t_{max}: median [range])	**Midazolam Alone Day -2 (Reference)**	**Midazolam+Erdafitinib 8 mg Once Daily Day 13 (Test)**
n	23[b]	17[c]
C_{max} (ng/mL)	18.4 (7.32)	15.4 (5.90)
t_{max} (h)	0.50 (0.47-1.08)	0.58 (0.45-2.00)
AUC_{last} (ng•h/mL)	64.4 (26.8)	57.1 (27.2)
AUC_{∞} (ng•h/mL)	69.8 (30.5)	55.9 (28.2)
λ_z (1/h)	0.124 (0.0496)	0.137 (0.0730)
$t_{1/2}$ (h)	6.2 (1.6)	6.0 (2.2)
CL/F (L/h)	45.1 (26.6)	59.8 (39.3)
Ratio $C_{max,\ test/reference}$[a]	—	0.94 (0.41)
Ratio $AUC_{last,\ test/reference}$[a]	—	0.95 (0.38)
Ratio $AUC_{\infty,\ test/reference}$[a]	—	0.86 (0.28)
PK of Metformin (mean [SD], t_{max}: median [range])	Metformin Alone Day -1 (Reference)	Midazolam+Erdafitinib 8 mg Once Daily Day 14 (Test)
n	20	17[d]
C_{max} (ng/mL)	2465 (986)	2687 (1127)
t_{max} (h)	2.04 (0.42 5.00)	3.00 (0.50 8.08)
AUC_{last} (ng•h/mL)	22,015 (11,967)	26,917 (17,973)
AUC_{∞} (ng•h/mL)	22,917 (12,539)	28,853 (21,738)
λ_z (1/h)	0.141 (0.0184)	0.157 (0.0306)
$t_{1/2}$ (h)	5.0 (0.7)	4.6 (1.0)
CL/F (L/h)	51.9 (18.5)	43.8 (16.2)
Ratio $C_{max,\ test/reference}$[a]	—	1.18 (0.49)
Ratio $AUC_{last,\ test/reference}$[a]	—	1.29 (0.54)
Ratio $AUC_{\infty,\ test/reference}$[a]	—	1.24 (0.54)

a　Test: probe drug in presence of erdafitinib. Reference: probe drug alone.
b　N=21 for λ_z and $t_{1/2}$, and n=20 for AUC_{∞} and CL/F.
c　N=22 for C_{max}, t_{max}, and AUC_{last}; N=21 for Ratio $C_{max,\ test/reference}$ and Ratio $AUC_{last,\ test/reference;}$ and N=15 for Ratio $AUC_{\infty,\ test/reference}$.
d　N=19 for C_{max}, t_{max}, and AUC_{last}; N=16 for Ratio $C_{max,\ test/reference}$ and Ratio $AUC_{last,\ test/reference}$; and N=14 for Ratio $AUC_{\infty,\ test/reference}$.
Source: 5.3.5.2.2/BLC2001DDI/CSR

2.7.2.5.4　投与量（8mg）で正規化した薬物動態パラメータの一覧

TABPK10: Summarized Dose Normalized PK Parameters - Stratified by Study

Pooled results of study 42756493EDI1001 and 42756493GAC1001 (patients), 42756493EDI1002, 42756493EDI1003, 42756493EDI1004, 42756493EDI1005, 42756493EDI1006, and 42756493EDI1007 (healthy subjects) respectively

Dose normalized to 8 mg

		C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)		AUC_{24h} (ng.h/mL)		AUC_{∞} (ng.h/mL)		$t_{1/2}$ (h)	
Study	**Formulation**	**N**	**Mean (%CV)**	**N**	**Median (range)**	**N**	**Mean (%CV)**	**N**	**Mean (%CV)**	**N**	**Mean (%CV)**
Healthy Subjects, Single Dose, Fasting Conditions											
42756493EDI1002	Oral solution	8	298 (37.8)	8	2.10 (1.01 - 2.75)	8	5043 (32.7)	7	19739 (28.9)	7	41.8 (6.6)
42756493EDI1002	Tablet	8	286 (30.1)	8	3.50 (1.00 - 4.01)	8	4984 (31.0)	6	20236 (29.5)	6	43.0 (13.0)
42756493EDI1003	Capsule	6	299 (33.4)	6	3.00 (2.00 - 4.00)	6	5554 (33.3)	5	21890 (39.4)	5	39.0 (11.5)
42756493EDI1003	Tablet	6	284 (31.2)	6	3.00 (2.00 - 6.00)	6	5463 (35.2)	6	20372 (35.7)	6	37.9 (9.2)
42756493EDI1004	Tablet (G-018)	11	346 (33.1)	11	2.00 (1.50 - 4.00)	11	5793 (33.9)	10	20164 (38.6)	10	40.6 (16.0)
42756493EDI1004	Tablet (Formulation I G-025)	12	311 (24.1)	12	2.51 (1.50 - 8.00)	12	5401 (25.2)	12	19030 (30.6)	12	36.8 (10.6)
42756493EDI1004	Tablet (Formulation II G-025)	11	329 (26.4)	11	2.99 (1.00 - 8.00)	11	5756 (25.0)	9	20937 (32.3)	9	40.2 (6.6)
42756493EDI1005	Oral solution	8	350 (24.4)	8	2.50 (2.00 - 3.00)		-	8	21276 (23.6)	8	44.2 (23.9)
42756493EDI1006	Tablet (G-024+G-025)	16	314 (28.6)	16	2.52 (2.00 - 5.98)		-	16	19243 (26.5)	16	61.8 (33.3)
42756493EDI1007	Tablet	19	280 (28.2)	19	2.00 (1.00 - 6.01)		-	19	18766 (30.6)	19	120.5 (20.0)
Pooled (all above)		105	309 (29.1)	105	2.50 (1.00 - 8.00)	62	5454 (29.4)	98	19840 (30.1)	98	59.3 (57.5)
Healthy Subjects, Single Dose, Fed Conditions											
42756493EDI1006	Tablet (G-024+G-025)	16	270 (26.3)	16	3.98 (2.00 - 6.00)		-	16	18011 (27.5)	16	56.3 (24.5)

program: T_PAR_DN_COMBINED_CD180013_V07.SAS, output created: 24JUL2018

TABPK10: Summarized Dose Normalized PK Parameters - Stratified by Study, cont'd

Pooled results of study 42756493EDI1001 and 42756493GAC1001 (patients), 42756493EDI1002, 42756493EDI1003, 42756493EDI1004, 42756493EDI1005, 42756493EDI1006, and 42756493EDI1007 (healthy subjects) respectively

Dose normalized to 8 mg

			Vd_z/F (L)		Unbound C_{max} (ng/mL)		Unbound AUC_{24h} (ng.h/mL)		Unbound AUC_{∞} (ng.h/mL)	
Study	**Formulation**	**N**	**Mean (%CV)**	**N**	**Mean (%CV)**	**N**	**Mean (%CV)**	**N**	**Mean (%CV)**
Healthy Subjects, Single Dose, Fasting Conditions									
42756493EDI1002	Oral solution	7	33.1 (33.2)	8	1.67 (40.0)	-	-	7	111 (33.5)
42756493EDI1002	Tablet	6	32.9 (30.8)	8	1.50 (33.4)	-	-	6	101 (38.2)
42756493EDI1003	Capsule	5	30.1 (47.5)	6	1.26 (13.7)	6	23.4 (15.3)	5	87.6 (27.1)
42756493EDI1003	Tablet	6	29.5 (31.6)	6	1.46 (29.9)	6	27.8 (31.1)	6	104 (33.6)
42756493EDI1004	Tablet (G-018)		-	11	1.04 (21.8)	11	17.4 (23.6)	10	59.3 (28.4)
42756493EDI1004	Tablet (Formulation I G-025)		-	12	0.991 (17.2)	12	17.2 (17.0)	12	59.7 (19.5)
42756493EDI1004	Tablet (Formulation II G-025)		-	11	0.982 (24.9)	11	17.3 (25.6)	9	61.4 (28.1)
42756493EDI1005	Oral solution	8	37.5 (28.3)		-		-		-
42756493EDI1006	Tablet (G-024+G-025)	16	43.2 (27.7)	16	1.06 (21.4)		-	16	64.2 (16.1)
42756493EDI1007	Tablet	19	40.0 (33.1)	18	1.19 (28.1)		-	18	79.0 (25.3)
Pooled (all above)		67	37.4 (33.1)	96	1.19 (33.1)	46	19.5 (30.4)	89	76.0 (36.5)
Healthy Subjects, Single Dose, Fed Conditions									
42756493EDI1006	Tablet (G-024+G-025)	16	42.6 (27.8)	16	1.15 (37.5)		-	16	75.1 (30.0)

program: T_PAR_DN_COMBINED_CD180013_V07.SAS, output created: 24JUL2018

Confidential

TABPK10: Summarized Dose Normalized PK Parameters - Stratified by Study, cont'd

Pooled results of study 42756493EDI1001 and 42756493GAC1001 (patients), 42756493EDI1002, 42756493EDI1003, 42756493EDI1004, 42756493EDI1005, 42756493EDI1006, and 42756493EDI1007 (healthy subjects) respectively

Dose normalized to 8 mg

		C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)		AUC_{24h} (ng.h/mL)		AUC_{72h} (ng.h/mL)	
Study	Formulation	N	Mean (%CV)	N	Median (range)	N	Mean (%CV)	N	Mean (%CV)
Patients, Single Dose									
42756493EDI1001 - C1D1 daily and intermittent dosing	Capsule or oral solution	76	457 (45.5)	76	2.07 (0.50 - 24.00)	72	7658 (39.5)	34	15142 (48.2)
Patients, Multiple Dose									
42756493EDI1001 - C1D8 daily and intermittent dosing	Capsule or oral solution	58	1194 (43.4)	58	2.99 (0.92 - 24.00)	50	23152 (46.1)		-
42756493EDI1001 - C2D1 daily dosing	Capsule or oral solution	30	1399 (50.8)	30	2.87 (1.00 - 23.75)	21	29268 (59.9)		-
42756493EDI1001 - C2D1 intermittent dosing	Capsule or oral solution	22	792 (53.2)	22	2.96 (1.00 - 24.00)	15	13264 (56.5)		-
Japanese Patients, Single Dose									
42756493GAC1001 - C1D1 daily and intermittent dosing	Capsule (G013+G014)	19	435 (46.2)	19	2.90 (0.98 - 6.02)	19	7613 (41.6)		-
Japanese Patients, Multiple Dose									
42756493GAC1001 - C1D8 daily and intermittent dosing	Capsule (G013+G014)	19	1214 (43.7)	19	3.92 (2.03 - 23.92)	19	24744 (42.4)		-
42756493GAC1001 - C2D1 daily dosing	Capsule (G013+G014)	7	1730 (56.7)	7	3.98 (0.95 - 7.43)	7	33192 (49.8)		-
42756493GAC1001 - C2D1 intermittent dosing	Capsule (G013+G014)	6	421 (38.3)	6	6.61 (4.07 - 23.93)	6	8575 (41.0)		-

program: T_PAR_DN_COMBINED_CD180013_V07.SAS, output created: 24JUL2018

Confidential

TABPK10: Summarized Dose Normalized PK Parameters - Stratified by Study, cont'd

Pooled results of study 42756493EDI1001 and 42756493GAC1001 (patients), 42756493EDI1002, 42756493EDI1003, 42756493EDI1004, 42756493EDI1005, 42756493EDI1006, and 42756493EDI1007 (healthy subjects) respectively

Dose normalized to 8 mg

			$t_{1/2}$ (h)	Unbound C_{max} (ng/mL)		Unbound AUC_{24h} (ng.h/mL)		Unbound AUC_{72h} (ng.h/mL)	
Study	Formulation	N	Mean (%CV)	N	Mean (%CV)	N	Mean (%CV)	N	Mean (%CV)
Patients, Single Dose									
42756493EDI1001 - C1D1 daily and intermittent dosing	Capsule or oral solution		-	75	1.43 (46.0)	71	23.7 (34.3)	33	47.2 (33.6)
Patients, Multiple Dose									
42756493EDI1001 - C1D8 daily and intermittent dosing	Capsule or oral solution	48	43.5 (29.0)	57	3.80 (37.3)	49	75.4 (38.7)		-
42756493EDI1001 - C2D1 daily dosing	Capsule or oral solution	19	58.9 (37.1)	30	4.17 (39.9)	21	81.5 (34.5)		-
42756493EDI1001 - C2D1 intermittent dosing	Capsule or oral solution	13	20.5 (98.6)	22	2.78 (65.9)	15	41.8 (57.2)		-
Japanese Patients, Single Dose									
42756493GAC1001 - C1D1 daily and intermittent dosing	Capsule (G013+G014)		-		-		-		-
Japanese Patients, Multiple Dose									
42756493GAC1001 - C1D8 daily and intermittent dosing	Capsule (G013+G014)	19	44.9 (17.7)		-		-		-
42756493GAC1001 - C2D1 daily dosing	Capsule (G013+G014)	7	79.7 (45.5)		-		-		-
42756493GAC1001 - C2D1 intermittent dosing	Capsule (G013+G014)	5	14.0 (45.2)		-		-		-

program: T_PAR_DN_COMBINED_CD180013_V07.SAS, output created: 24JUL2018

2.7.2.5.5 各癌患者における蓄積率と蓄積率から算出した $t_{1/2}$

TABPK08: Individual Accumulation Ratios and Effective Half-Lives, Including Descriptive Statistics (Patients, Multiple Dose) - Stratified by Study, cont'd

Pooled results of study 42756493EDI1001 and 42756493GAC1001 (patients), 42756493EDI1002, 42756493EDI1003, 42756493EDI1004, 42756493EDI1005, 42756493EDI1006, and 42756493EDI1007 (healthy subjects) respectively

	Accumulation ratios and effective half-lives of erdafitinib - 42756493EDI1001: Daily dosing			
Subject	C2D1 AR_{Cmax}	C2D1 AR_{AUC}	C2D1 $t_{1/2}$-C_{max} [h]	C2D1 $t_{1/2}$-AUC_{24h} [h]
10000801	4.06[a]	4.45[a]	58.8[a]	65.3[a]
10001515	6.11[a]	NAs	93.1[a]	NAs
10001601	4.15	NAs	60.4	NAs
10002021	1.44[a]	NAs	14.0[a]	NAs
33000150	4.77	5.70	70.8	86.2
33000152	1.71[a]	2.02[a]	18.9[a]	24.3[a]
33000155	3.31	4.50	46.2	66.1
33000156	5.54	5.94	83.6	90.3
33000157	4.74	6.60	70.3	101.2
33000158	1.01[a]	1.08[a]	3.6[a]	6.5[a]
33000160	3.68	NAs	52.5	NAs
33000161	2.04[a]	2.35[a]	24.7[a]	30.0[a]
33000164	1.52[a]	1.78[a]	15.5[a]	20.2[a]
33000165	4.14	5.42	60.2	81.5
33000166	1.64[a]	2.22[a]	17.7[a]	27.7[a]
33000172	1.46[a]	1.93[a]	14.4[a]	22.9[a]
33000522	3.55	3.61	50.3	51.3
33000576	4.02	NAs	58.1	NAs
34000101	3.27	3.32	45.6	46.4
34000102	2.12	3.07	26.1	42.1
34000104	2.83	NAs	38.2	NAs
34000105	3.25	3.62	45.3	51.5
34000106	3.96	5.57	57.2	84.0
34000107	1.71	NAs	19.0	NAs
34000108	3.14	3.44	43.4	48.3
34000109	1.94	2.73	22.9	36.5
34000112	3.43	NAs	48.2	NAs
34000113	3.32	NAs	46.5	NAs
34000114	4.08	NAs	59.1	NAs
34000115	2.60	2.67	34.2	35.4

NAs: Not Assessable.
[a] Excluded from descriptive statistics.

program: T_PAR_DN_COMBINED_CD180013_V07.SAS, output created: 24JUL2018

TABPK08: Individual Accumulation Ratios and Effective Half-Lives, Including Descriptive Statistics (Patients, Multiple Dose) - Stratified by Study, cont'd

Pooled results of study 42756493EDI1001 and 42756493GAC1001 (patients), 42756493EDI1002, 42756493EDI1003, 42756493EDI1004, 42756493EDI1005, 42756493EDI1006, and 42756493EDI1007 (healthy subjects) respectively

	Accumulation ratios and effective half-lives of erdafitinib - 42756493EDI1001: Daily dosing			
Subject	C2D1 AR_{cmax}	C2D1 AR_{AUC}	C2D1 $t_{1/2}$-C_{max} [h]	C2D1 $t_{1/2}$-AUC_{24h} [h]
34000116	3.10	NAs	42.7	NAs
34000117	1.73	1.83	19.3	21.0
34000118	3.15[a]	NAs	43.6[a]	NAs
34000119	2.95	3.43	40.1	48.3
34000121	1.71[a]	NAs	18.9[a]	NAs
34000122	2.17[a]	2.61[a]	26.9[a]	34.5[a]
34000123	2.10[a]	2.21[a]	25.7[a]	27.6[a]
34000125	2.74	3.16	36.7	43.6
34000126	1.47[a]	NAs	14.6[a]	NAs
34000127	4.92	5.09	73.2	76.0
34000167	4.56	3.52	67.2	49.7
34000550	2.47	NAs	32.1	NAs
330005155	2.77	4.08	37.1	59.2
330005159	4.30	NAs	62.9	NAs
n	30	19	30	19
Mean	3.44	4.07	48.3	58.9
SD	0.975	1.30	16.4	21.8
Min	1.71	1.83	19.0	21.0
Median	3.31	3.61	46.3	51.3
Max	5.54	6.60	83.6	101.2
%CV	28.4	32.0	34.0	37.1
Geometric Mean	3.29	3.87	45.3	54.9

NAs: Not Assessable.
[a] Excluded from descriptive statistics.

program: T_PAR_DN_COMBINED_CD180013_V07.SAS, output created: 24JUL2018

2.7.2.5.6 本薬の血漿中濃度及び非結合型濃度とベースラインからの QTcF 変化量の関係を混合モデルで解析したときの推定パラメータ（TEGX04）及び特定の本薬の血漿中濃度におけるベースラインからの推定 QTcF 変化量（TEGX03）（EDI1001 試験，解析 1）

TEGX04: Estimated Parameters of Mixed Models on QTcF Changes from Baseline Predicted by Total Plasma Concentration and Unbound Plasma Concentration; PK Evaluable Subjects (Study 42756493-EDI1001)

	Total Plasma Concentration	Unbound Plasma Concentration
Number of subjects	187	184
Total number of paired PK and ECG data points	1067	1050
Intercept	0.2033	0.1583
90% CI	(-1.2230, 1.6296)	(-1.2886, 1.6051)
Slope	-0.0009	-0.2762
90% CI	(-0.0022, 0.0004)	(-0.6754, 0.1229)

Mixed models include QTcF (millisecond) change from baseline as response, and total plasma concentration (ng/mL) or unbound plasma concentration (ng/mL) as predictors with random Intercepts and slopes between subjects and unstructured covariance.

[TEGX04.rtf] [JNJ-42756493\EDI1001\DBR_P1P2CSR\RE_P1P2CSR\tegx04.sas] 06JUL2018, 10:29

TEGX03: Estimated QTcF Changes from Baseline at Special Total Plasma Concentration and Unbound Plasma Concentration; PK Evaluable Subjects (Study 42756493-EDI1001)

	Total Plasma Concentration (ng/mL)			Unbound Plasma Concentration (ng/mL)		
	1800	1911	2018	4.51	4.96	5.12
Estimated QTcF mean change from baseline (msec)	-1.410	-1.510	-1.606	-1.060	-1.189	-1.235
90% CI (msec)	-3.83: 1.01	-4.07: 1.05	-4.30: 1.09	-3.11: 0.99	-3.40: 1.02	-3.51: 1.04

[TEGX03.rtf] [JNJ-42756493\EDI1001\DBR_P1P2CSR\RE_P1P2CSR\tegx03.sas] 04AUG2017, 07:47

参考文献

Daly AK, Rettie AE, Fowler DM, Miners JO. Pharmacogenomics of CYP2C9: Functional and clinical considerations. J Pers Med. 2017;8(1):1.

Darpo B, Benson C, Dota C, et al. Results from the IQ-CSRC prospective study support replacement of the thorough QT study by QT assessment in the early clinical phase. Clin Pharmacol Ther. 2015;97(4):326-35.

Dosne A-G, Valade E, Goeyvaerts N, et al. Exposure-response analyses of erdafitinib in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2022;89(2):151-64.

Erben RG and Andrukhova O. FGF23 regulation of renal tubular solute transport. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015;24(5):450-56.

Garnett C, Needleman K, Liu J, Brundage R, Wang Y. Operational Characteristics of Linear Concentration-QT Models for Assessing QTc Interval in the Thorough QT and Phase I Clinical Studies. Clin Pharmacol Ther. 2016;100(2):170-78.

Lederer E. Regulation of serum phosphate. J Physiol. 2014;592(18):3985-95.

Moyer TP, O'Kane DJ, Baudhuin LM, et al. Warfarin sensitivity genotyping: a review of the literature and summary of patient experience. Mayo Clin Proc. 2009;84(12):1079-94.

Renvela® (sevelamer carbonate) United States Prescribing Information. Cambridge, MA: Genzyme Corporation. 2000.

Wöhrle S, Bonny O, Beluch N, et al. FGF receptors control vitamin D and phosphate homeostasis by mediating renal FGF-23 signaling and regulating FGF-23 expression in bone. J Bone Miner Res. 2011;26(10):2486-97.

「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号）. https://www.pmda.go.jp/files/000225191.pdf. Accessed 29 May 2023.

「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」に関する Q&A について（平成 29 年 5 月 23 日付け事務連絡）. https://www.pmda.go.jp/files/000218172.pdf. Accessed 29 May 2023.

リオナ®錠 250 mg 医薬品インタビューフォーム. 日本たばこ産業株式会社. 2023.