

抗悪性腫瘍剤/FGFR阻害剤

劇薬
処方箋医薬品*

エルダフィチニブ錠

バルバーサ®錠 3mg
バルバーサ®錠 4mg
バルバーサ®錠 5mg

BALVERSA® Tablets

※注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	3mg	4mg	5mg
承認番号	30600AMX00283000	30600AMX00284000	30600AMX00285000
販売開始		—	

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみに投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成




販売名	バルバーサ錠 3mg	バルバーサ錠 4mg	バルバーサ錠 5mg
有効成分	(1錠中) エルダフィチ ニブ3mg	(1錠中) エルダフィチ ニブ4mg	(1錠中) エルダフィチ ニブ5mg
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、メグルミン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、酸化チタン、グリセリン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄 ^{注1)} 、黒酸化鉄 ^{注2)}		

注1)バルバーサ錠4mg及び5mgのみに添加




注2)バルバーサ錠5mgのみに添加

3.2 製剤の性状




バルバーサ錠3mg

色・剤形	黄色のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)
	7.6	3.6	0.156
識別コード	EF3		

バルバーサ錠4mg

色・剤形	橙色のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)
	8.1	4.1	0.208
識別コード	EF4		

バルバーサ錠5mg

色・剤形	褐色のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)
	8.6	4.5	0.26
識別コード	EF5		

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪したFGFR3遺伝子変異又は融合遺伝子を有する根治切除不能な尿路上皮癌

5. 効能又は効果に関連する注意

- 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- PD-1/PD-L1阻害剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、FGFR3遺伝子変異又は融合遺伝子が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

6. 用法及び用量

通常、成人にはエルダフィチニブとして1日1回8mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回9mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 投与2週間後の血清リン濃度が9mg/dL以上の場合、本剤の増量は行わないこと。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。[8.1、8.2、11.1.1-11.1.3参照]

減量の目安

減量段階	投与量	
通常投与量	8mg	9mg
1段階減量	6mg	8mg
2段階減量	5mg	6mg
3段階減量	4mg	5mg
4段階減量	投与中止	4mg
5段階減量	—	投与中止

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
眼障害	Grade1	・眼科検査の結果、角膜炎又は網膜異常と診断された場合は、回復するまで休薬する。休薬後4週間以内に回復した場合、1段階減量して投与を再開できる。休薬後4週間以内に回復しなかった場合は、患者のリスクベネフィットを考慮して、投与再開の可否を判断する。再開後1ヵ月間は1～2週間毎に再発の有無を確認する。再発が認められない場合、増量を検討する。 ・眼科検査の結果、角膜又は網膜の病変が認められなかった場合は、投与を継続できる。
	Grade2	Grade1以下に回復するまで休薬する。休薬後4週間以内に回復した場合、1段階減量して投与を再開できる。休薬後4週間以内に回復しなかった場合は、患者のリスクベネフィットを考慮して、投与再開の可否を判断する。再開後1ヵ月間は1～2週間毎に再発の有無を確認する。
	Grade3	Grade1以下に回復するまで休薬する。休薬後4週間以内に回復した場合、2段階減量して投与を再開できる。休薬後4週間以内に回復しなかった場合は、患者のリスクベネフィットを考慮して、投与再開の可否を判断する。再開後1ヵ月間は1～2週間毎に再発の有無を確認する。再開後に再発が認められた場合は、投与中止を検討する。
	Grade4	投与を中止する。
高リン血症	血清リン濃度 5.5mg/dL以上 7.0mg/dL未満	リン制限食を開始する。
	血清リン濃度 7.0mg/dL以上 9.0mg/dL未満	・リン制限食に加え、血清リン濃度が7.0mg/dL未満になるまで、高リン血症治療剤を投与する。 ・高リン血症治療剤による治療を行っても血清リン濃度7.0mg/dL以上が2ヵ月間にわたって継続する場合は、1段階減量する。
	血清リン濃度 9.0mg/dL以上 10.0mg/dL以下	・血清リン濃度が7.0mg/dL未満に改善するまで休薬し、リン制限食に加え、高リン血症治療剤を投与する。 ・休薬後、7.0mg/dL未満に改善した場合は、休薬前の用量で投与を再開できる。ただし、休薬後に血清リン濃度9.0mg/dL以上が1ヵ月間にわたって継続し、その後7.0mg/dL未満に改善した場合は、1段階減量して投与を再開する。
	血清リン濃度 10.0mg/dL超	・血清リン濃度が7.0mg/dL未満に改善するまで休薬し、リン制限食に加え、高リン血症治療剤を投与する。 ・休薬後、7.0mg/dL未満に改善した場合は、1段階減量して投与を再開できる。 ・血清リン濃度10.0mg/dL超が2週間以上継続する場合は、投与を中止する。
	高リン血症による腎機能障害又はGrade3以上の低カルシウム血症	投与を中止する。

副作用	程度 ^{注)}	処置
爪障害	Grade2	・爪囲炎の場合、投与を継続し、2週間以内にGrade1以下に回復しなければ休薬を検討する。休薬した場合は、Grade1以下又はベースラインまで回復後、休薬前の用量又は1段階減量して投与を再開できる。 ・爪変色、爪甲脱落、爪線状隆起、爪甲剥離症及び爪ジストロフィーの場合、休薬を検討する。休薬した場合は、初回の発現であり、2週間以内にGrade1以下又はベースラインまで回復した場合、休薬前の用量で投与を再開できる。2回目以降の発現又は2週間以内にGrade1以下若しくはベースラインまで回復しなかった場合は、回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade3	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade3	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade4	投与を中止する。

注)GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 網膜剥離及び角膜障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に眼科検査を行うなど観察を十分にを行うこと。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[7.3、11.1.1参照]
- 8.2 高リン血症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血清リン濃度を測定し、血清リン濃度の変動に注意すること。[7.3、11.1.2参照]
- 8.3 急性腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]
- 9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で胚・胎児死亡、着床後胚損失率高値及び催奇形性(四肢の欠損、主要血管の形態異常、骨格異常等)が報告されている。[9.4.1、9.4.2参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP2C9及びCYP3A4により代謝される。また、本剤はP-gpを阻害する。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール、ケトコナゾール、クラリスロマイシン等 [16.7.1参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度のCYP2C9阻害剤 フルコナゾール、アミオダロン、ミコナゾール等 [16.7.2参照]	併用する場合には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP2C9を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール等 [16.7.3参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、他の薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
強い又は中程度のCYP2C9誘導剤 エンザルタミド、リファンピシン等 [16.7.3参照]		これらの薬剤がCYP2C9を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
P-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン、ダビガトランエテキシラート、エドキサバン等 [16.7.4参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 網膜剥離(12.6%)、角膜障害(5.2%)

網脈絡膜症、網膜剥離、角膜炎等があらわれることがある。霧視、飛蚊症、視野欠損、光視症、視力低下等が認められた場合には、眼科検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[7.3、8.1参照]

11.1.2 高リン血症(78.5%)

[7.3、8.2参照]

11.1.3 重度の爪障害

爪甲剥離症(23.0%)、爪囲炎(11.9%)、爪ジストロフィー(8.1%)等の重度の爪障害があらわれることがある。[7.3参照]

11.1.4 手足症候群(30.4%)

11.1.5 急性腎障害(3.0%)

[8.3参照]

11.2 その他の副作用

	20%以上	20%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症			結膜炎	
血液及びリンパ系障害		貧血		
内分泌障害			副甲状腺機能亢進症	
代謝及び栄養障害	食欲減退	低ナトリウム血症	高カルシウム血症	
神経系障害	味覚不全			
眼障害		ドライアイ、霧視、流涙増加、眼球乾燥症	視力低下、視力障害、眼瞼炎、白内障	
血管障害			血管石灰化	

	20%以上	20%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
呼吸器、胸部及び縦隔障害		鼻出血	鼻乾燥	
肝胆道系障害			肝細胞融解、高ビリルビン血症、肝機能異常	
胃腸障害	下痢(54.8%)、口内炎(45.9%)、口内乾燥	悪心、便秘、嘔吐、口腔内潰瘍形成	腹痛、消化不良	
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症、皮膚乾燥、爪甲脱落症	爪変色、爪の障害	発疹、爪線状隆起、湿疹、乾皮症、そう痒症、皮膚亀裂、爪痛、爪破損、皮膚剥脱、皮膚病変、皮膚毒性、過角化、爪の不快感、皮膚萎縮	手掌紅斑、爪床出血
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、無力症	粘膜乾燥	
臨床検査	ALT増加	AST増加、体重減少	血中クレアチニン増加	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

反復投与毒性試験(ラット及びビヌ)において、高リン血症を伴う軟骨異形成及び軟組織鈣質沈着が臨床曝露量未満に相当する用量で報告されている。また、腺及び上皮構造の萎縮(歯の変化、角膜上皮の菲薄化、涙腺萎縮、被毛及び爪の変化)が認められた。[9.6参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

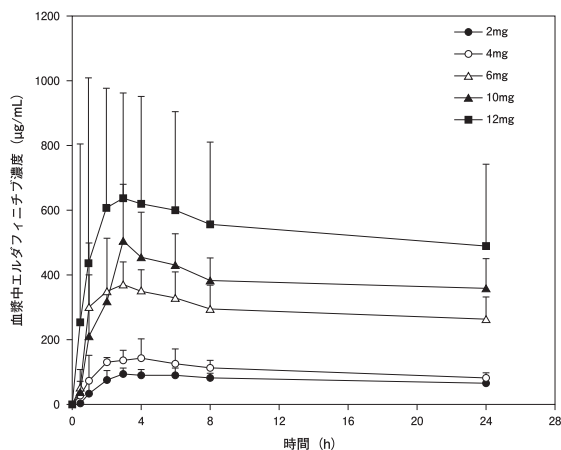
日本人進行固形癌又は悪性リンパ腫患者に本剤2~6mgを1日1回連日経口投与(第2及び3日目には投与せず)、並びに本剤10及び12mgを1日1回7日間経口投与後、7日間休薬(間歇経口投与)¹⁾したときのエルダフィチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。

日本人進行固形癌又は悪性リンパ腫患者に本剤2~6mgを1日1回連日経口投与(第2及び3日目には投与せず)、並びに本剤10及び12mgを1日1回7日間経口投与後、7日間休薬(間歇経口投与)したときのエルダフィチニブの薬物動態パラメータ

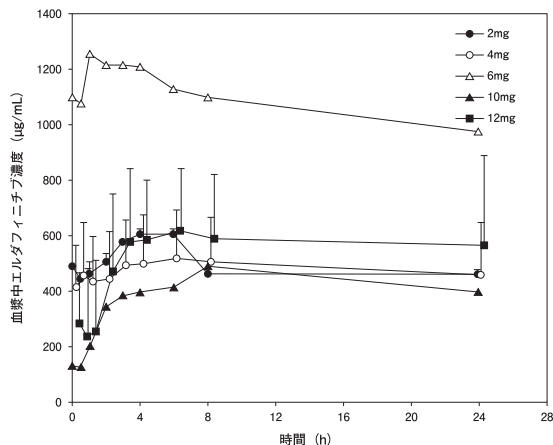
用法・用量	投与日(日)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
2mg QD 連日	1	3	98.0±21.2	3.0(3.0, 6.0)	1,770±388
	22	2	404, 920	3.0, 5.9	6,928, 16,413
4mg QD 連日	1	3	162±52.5	2.0(1.0, 4.0)	2,458±563
	22	3	524±181	5.9(4.0, 7.4)	11,552±4,271
6mg QD 連日	1	3	398±97.3	2.9(1.9, 3.9)	6,989±1,812
	22	2	1,090, 1,660	1.0, 3.9	20,797, 31,458
10mg QD 間歇	1	3	521±164	2.9(2.0, 3.9)	8,935±1,935
	29	2	350, 633	7.1, 7.8	7,723, 12,257
12mg QD 間歇	1	7	701±451	2.8(1.0, 4.0)	12,698±6,698
	29	4	652±277	6.0(4.1, 23.9)	13,301±6,375

平均値±標準偏差(2例の場合は個別値)、*：中央値(最小値, 最大値)

QD：1日1回



日本人進行固形癌又は悪性リンパ腫患者に本剤2~12mgを単回経口投与したときの血漿中エルダフィチニブ濃度推移(平均値+標準偏差)



日本人進行固形癌又は悪性リンパ腫患者に本剤2~6mgを1日1回連日経口投与(第2及び3日目には投与せず)、並びに本剤10及び12mgを1日1回7日間経口投与後、7日間休薬(間歇経口投与)したときの第22又は29日目の血漿中エルダフィチニブ濃度推移(平均値+標準偏差)

エルダフィチニブの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、概ね用量に比例して増加した。本剤8mgを1日1回連日経口投与したとき約2週間定常状態に達し、 AUC_{0-24h} に基づく累積率は約4倍であった²⁾。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人(16例)に本剤9mgを単回経口投与²⁾したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるエルダフィチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ0.862及び0.936であった。(外国人データ)

16.3 分布

エルダフィチニブのヒト血漿中タンパク結合率は99.7%であり、主に α 1-酸性糖タンパク質に結合する(*in vitro*)。エルダフィチニブのヒト血液/血漿比は0.6であった(*in vitro*)³⁾。

16.4 代謝

エルダフィチニブは主にCYP2C9及びCYP3A4により代謝される(*in vitro*)。健康成人(8例)に¹⁴C-標識体を含むエルダフィチニブ12mgを単回経口投与³⁾したとき、投与13日後までの血漿中において、主に未変化体が検出され、代謝物は認められなかった⁴⁾。(外国人データ)

16.5 排泄

健康成人(8例)に¹⁴C-標識体を含むエルダフィチニブ12mgを単回経口投与³⁾したとき、投与16日後までの糞中及び尿中に、投与量のそれぞれ69%(未変化体として14~21%)及び19%(未変化体として13%)が排泄された⁵⁾。(外国人データ)

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

肝機能正常被験者(8例)、軽度の肝機能障害を有する被験者(Child-Pugh分類A、8例)、中等度の肝機能障害を有する被験者(Child-Pugh分類B、8例)及び重度の肝機能障害を有する被験者(Child-Pugh分類C、2例)に本剤6mgを単回経口投与³⁾したときの非結合型エルダフィチニブの薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁶⁾。(外国人データ)

肝機能障害の重症度別の非結合型エルダフィチニブの薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	幾何平均値の比[90%CI] (肝機能障害を有する被験者/ 肝機能正常被験者)	
				C_{max}	AUC_{inf}
正常	8	0.752±0.151	54.9±10.8	—	—
軽度	8	0.711±0.133	51.7±7.82	0.961 [0.834, 1.11]	0.952 [0.759, 1.20]
中等度	8	0.677±0.172	57.7±28.6	1.01 [0.869, 1.17]	1.07 [0.838, 1.36]
重度	2	0.735, 1.19	82.6, 130	—	—

平均値±標準偏差(2例の場合は個別値)、—:算出せず

16.6.2 CYP2C9遺伝子多型を有する患者

本剤4mgを単回経口投与³⁾したとき、CYP2C9野生型遺伝子(CYP2C9*1/*1)を有する健康成人(12例)に対するCYP2C9変異型遺伝子(CYP2C9*1/*2又はCYP2C9*1/*3)を有する健康成人(7例:それぞれ5及び2例)のエルダフィチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ1.01及び0.947であった⁷⁾。(外国人データ)生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤9mgを1日1回経口投与³⁾したとき、CYP2C9野生型遺伝子(CYP2C9*1/*1)を有する患者に対するCYP2C9変異型遺伝子(①CYP2C9*2/*2、②CYP2C9*2/*3又は③CYP2C9*3/*3)を有する患者のエルダフィチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ①1.14及び1.14、②1.25及び1.26並びに③1.47及び1.51と推定された(日本人におけるCYP2C9*3/*3の遺伝子型の頻度は0.04%である)⁸⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人(17例)にイトラコナゾール(強いCYP3A阻害剤)200mg(1~11日目に1日1回反復投与)と本剤4mg(5日目に投与)³⁾を併用投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のエルダフィチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ1.05及び1.34であった⁹⁾。(外国人データ) [10.2参照]

16.7.2 フルコナゾール

健康成人(16例)にフルコナゾール(中程度のCYP2C9阻害作用と中程度のCYP3A阻害作用の両者を有する薬剤)400mg(1~11日目に1日1回反復投与)と本剤4mg(5日目に投与)³⁾を併用投与したとき、本剤単独投与時に対するフルコナゾール併用投与時のエルダフィチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ1.21及び1.48であった⁹⁾。(外国人データ) [10.2参照]

16.7.3 カルバマゼピン

健康成人(13例)にカルバマゼピン(弱いCYP2C9誘導作用と強いCYP3A誘導作用の両者を有する薬剤)100~300mg(15~17日目に100mg、18~20日目に200mg、21~35日目に300mgを1日1回反復投与)と本剤12mg(1及び28日目に投与)³⁾を併用投与したとき、本剤単独投与時に対するカルバマゼピン併用投与時のエルダフィチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ0.654及び0.377であった¹⁰⁾。(外国人データ) [10.2参照]

16.7.4 ジゴキシシン

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、ジゴキシシン(P-gpの基質)単独投与時と比較して本剤併用時にジゴキシシンの曝露量が上昇する可能性が示唆された¹¹⁾。[10.2参照]

16.7.5 その他

- 健康成人(21例)にミダゾラム(CYP3A基質)2.5mg(本薬投与開始2日前及び13日目に投与)と本剤8mg(1日1回反復投与)³⁾を併用投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ0.863及び0.821であった¹²⁾。(外国人データ)
- 健康成人(16例)にメトホルミン(OCT2基質)1,000mg(本薬投与開始1日前及び14日目に投与)と本剤8mg(1日1回反復投与)³⁾を併用投与したとき、メトホルミン単独投与時に対する本剤併用投与時のメトホルミンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ1.09及び1.14であった¹²⁾。(外国人データ)
- エルダフィチニブはP-gpの基質である(*in vitro*)。

注)本剤の承認用量は、1日1回8mgを2週間経口投与、それ以降は1日1回9mgを経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(BLC3001試験)コホート1

PD-1/PD-L1阻害剤を含む治療歴のある¹³⁾FGFR遺伝子異常¹⁴⁾を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者266例(日本人27例を含む)を対象に、本剤8mgを1日1回経口投与した際の有効性及び安全性を、治験担当医師の選択する化学療法(ドセタキセル又はvinflunine)¹⁵⁾と比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験を実施した。なお、投与後14日目の血清リン濃度が9mg/dL未満の場合、本剤を9mgまで増量し、患者の状態により適宜減量した。主要評価項目である全生存期間(OS)は、化学療法群と比較して本剤群で有意な延長を示した¹³⁾。

注1)1又は2つの化学療法歴のある患者が対象とされた。術前又は術後補助療法中又は終了後12カ月以内に疾患進行が認められた場合は、1つの化学療法歴としてみなすこととされた。

注2) *FGFR3* 遺伝子変異 (R248C、S249C、G370C又はY373C) 又は *FGFR* 融合遺伝子 (*FGFR2-BICC1*、*FGFR2-CASP7*、*FGFR3-TACC3* 又は *FGFR3-BAIAP2L1*) のいずれかに該当する遺伝子異常が対象とされ、*FGFR3* 遺伝子変異 (R248C、S249C、G370C、Y373C) 及び *FGFR3-TACC3* を有する患者が組み入れられた。

注3) 本邦では *vinflunine* は未承認であるため、ドセタキセルが選択された。

評価項目	本剤 (136例)	化学療法 (130例)
全生存期間 [‡]		
イベント数(%)	77(56.6)	78(60.0)
中央値(月) (95%信頼区間)	12.06 (10.28, 16.36)	7.79 (6.54, 11.07)
ハザード比 (95%信頼区間) [§]		0.64 (0.47, 0.88)
両側p値 [¶]		0.0050 [†]

†: 両側有意水準: 0.019
‡: 中間解析(カットオフ日: 2023年1月15日)
§: 非層別Coxハザードモデルによる化学療法との比較
¶: 非層別ログランク検定

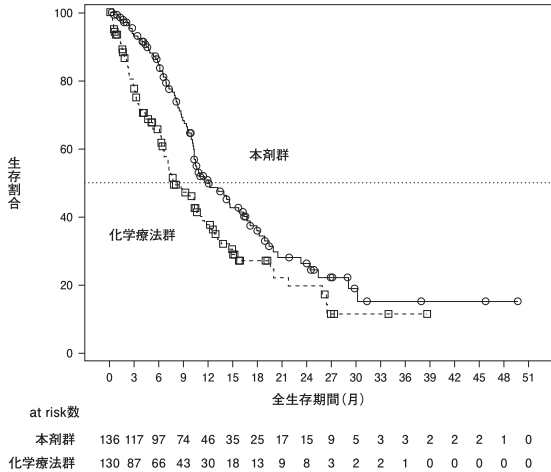


図 全生存期間のKaplan-Meier曲線

本剤が投与された135例中(日本人14例を含む)、131例(97.0%)に副作用が認められた。主な副作用(30%以上)は、高リン血症106例(78.5%)、下痢74例(54.8%)、口内炎62例(45.9%)、口内乾燥52例(38.5%)及び手掌・足底発赤知覚不全症候群41例(30.4%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エルダフィチニブは、線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)のチロシンキナーゼ活性を阻害する低分子化合物である。エルダフィチニブは、変異型FGFR3(S249C等)、FGFR3融合タンパク等のリン酸化を阻害し、下流シグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている¹⁴⁾。

18.2 抗腫瘍効果

エルダフィチニブは、*in vitro*試験において、*FGFR*融合遺伝子を有するヒト膀胱がん由来RT-4及びRT-112細胞株に対して増殖抑制作用を示した。また、*in vivo*試験では、RT-112細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: エルダフィチニブ(Erdafitinib)

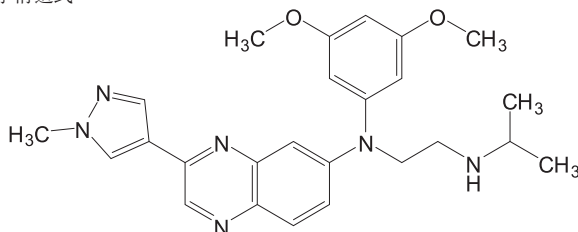
化学名: *N*¹-(3,5-Dimethoxyphenyl)-*N*¹-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-*N*²-(propan-2-yl)ethane-1,2-diamine

分子式: C₂₅H₃₀N₆O₂

分子量: 446.54

性状: 黄色～帯黄色の粉末

化学構造式:



融点: 約141°C

分配係数: Log P = 3.96(1-オクタノール/水性緩衝液pH 12.0)

溶解性: エタノールにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈バルバーサ錠3mg〉

28錠[14錠(PTP)×2]

〈バルバーサ錠4mg〉

28錠[14錠(PTP)×2]

〈バルバーサ錠5mg〉

28錠[14錠(PTP)×2]

23. 主要文献

- 社内資料: エルダフィチニブの日本人患者を対象とした薬物動態(42756493GAC1001試験)(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.1.2(2))
- 社内資料: エルダフィチニブの反復投与時の薬物動態(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.1.2)
- 社内資料: エルダフィチニブのヒトにおける分布(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.2.2)
- 社内資料: エルダフィチニブのヒトにおける代謝(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.2.4)
- 社内資料: エルダフィチニブのヒトにおける排泄(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.2.5)
- 社内資料: エルダフィチニブの肝機能障害患者を対象とした薬物動態(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.7.4)
- 社内資料: エルダフィチニブの薬物動態に及ぼすCYP2C9遺伝子多型の影響(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.7.8)
- 社内資料: 生理学的薬物動態モデルシミュレーションによるエルダフィチニブの薬物相互作用の予測(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.3.1(3))
- 社内資料: 健康成人を対象にしたエルダフィチニブとフルコナゾール及びイトラコナゾールとの薬物相互作用(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.3.1(1))
- 社内資料: 健康成人を対象にしたエルダフィチニブとカルバマゼピンの薬物相互作用(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.3.1(2))
- 社内資料: 生理学的薬物動態モデルシミュレーションによるエルダフィチニブとジゴキシンとの薬物相互作用(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.9.2(4))
- 社内資料: 癌患者を対象にしたエルダフィチニブとミダゾラム及びメトホルミンとの薬物相互作用(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.3.2(1))
- 社内資料: エルダフィチニブの尿路上皮癌患者に対する臨床成績(42756493BLC3001試験コホート1)(2024年12月27日承認、CTD2.7.6.12)
- 社内資料: エルダフィチニブの*in vitro*薬理試験(2024年12月27日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 社内資料: エルダフィチニブの*in vivo*薬理試験(2024年12月27日承認、CTD2.6.2.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

フリーダイヤル 0120-183-275

<https://www.janssenpro.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元(輸入)

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2