

erdafitinib (JAN)
エルダフィチニブ
 抗悪性腫瘍剤/FGFR阻害剤
429

【基本電子添文】 バルバーサ錠2024年12月作成

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《バルバーサ錠3・4・5mg
 2024.12.27承認》
 バルバーサ Balversa 錠3・4・5mg（ヤンセン）

【組成】 〔錠剤〕：1錠中3mg, 4mg, 5mg

【効能・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

効能関連注意 ①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 ②PD-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 ③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 ④十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。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。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、PMDAのウェブサイトから入手可能である

【用法・用量】 エルダフィチニブとして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。なお、患者の状態により適宜減量

用法関連注意 ①投与2週間後の血清リン濃度が9mg/dL以上の場合、増量は行わない ②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 ③本剤により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して休薬・減量・中止する（重要な基本的注意①②、重大な副作用(a)～(c)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	中止, 4mg
5段階減量	一、中止

《副作用に対する休薬、減量及び中止基準》

副作用	程度※	処置
眼障害	Grade 1	・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。休薬後4週間以内に回復した場合、1段階減量して再開できる。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、再開の可否を判断。再開後1ヵ月間は1～2週間毎に再発の有無を確認。再発が認められない場合、増量を検討 ・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、継続できる
	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで休薬。休薬後4週間以内に回復した場合、1段階減量して再開できる。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、再開の可否を判断。再開後1ヵ月間は1～2週間毎に再発の有無を確認
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。休薬後4週間以内に回復した場合、2段階減量して再開できる。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、再開の可否を判断。再開後1ヵ月間は1～2週間毎に再発の有無を確認。再開後に再発が認められた場合は、中止を検討
	Grade 4	中止
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
	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 ・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
	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 ・休薬後、7.0mg/dL未満に改善した場合は、休薬前の用量で再開できる。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段階減量して再開
	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 ・休薬後、7.0mg/dL未満に改善した場合は、1段階減量して再開できる ・血清リン濃度10.0mg/dL超が2週間以上継続する場合は、中止

	高リン血症による腎機能障害又はGrade 3以上の低カルシウム血症	中止
爪障害	Grade 2	・ 爪囲炎の場合、投与を継続し、2週間以内にGrade 1以下に回復しなければ休薬を検討。休薬した場合は、Grade 1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。休薬した場合は、初回の発現であり、2週間以内にGrade 1以下又はベースラインまで回復した場合は、休薬前の用量で再開できる。2回目以降の発現又は2週間以内にGrade 1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段階減量して再開できる
	Grade 3	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して再開できる
	Grade 4	中止
	前記以外の副作用	Grade 3
	Grade 4	中止

※：GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる

【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投与する。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

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①網膜剥離及び角膜障害が現れることがあるので、投与中は定期的に眼科検査を行うなど観察を十分に行う。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（用法関連注意③、重大な副作用①参照） ②高リン血症が現れることがあるので、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（用法関連注意③、重大な副作用⑥参照） ③急性腎障害が現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（重大な副作用⑦参照） **【特定背景関連注意】** ①生殖能を有する者 ④妊娠する可能性のある女性には、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（特定背景関連注意②参照） ⑤男性には、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（特定背景関連注意②参照） ⑥妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある

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。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（特定背景関連注意

①②③参照） ③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（その他の注意参照） ④小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【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

併用注意

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 (薬物動態⑦⑧参照)	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。やむを得ず併用する場合には本	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 (薬物動態⑦⑧参照)	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 (薬物動態⑦⑨参照)	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、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮する	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 (薬物動態⑦⑩参照)		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 (薬物動態⑦⑪参照)	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	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

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ①**網膜剥離** (12.6%)、**角膜障害** (5.2%)：網脈絡膜症、網膜剥離、角膜炎等が現れることがある。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、中止するなど適切な処置を行う（用法関連注意③、重要な基本的注意①参照） ②**高リン血症** (78.5%)：（用法関連注意③、重要な基本的注意②参照） 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現れることがある（用法関連注意③参照） ④**手足症候群** (30.4%) ⑤**急性腎障害** (3.0%)：（重要な基本的注意③参照）

⑥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	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		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、掻痒症、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	

【その他の注意】 非臨床試験に基づく情報：反復投与毒性試験（ラット及びイヌ）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（特定背景関連注意③参照） 【保存等】 室温保存。有効期間：36ヵ月 【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

【薬物動態】 (#：承認用量は、1日1回8mgを2週間、それ以降は1日1回9mgを経口投与) ①血中濃度 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10及び12mgを1日1回7日間経口投与後、7日間休薬（間欠経口投与）#時の血漿中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータは次のとおり

用法・用量	投与日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} * (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
2mgQD 連日	1日 (3例)	98.0 ± 21.2	3.0 (3.0, 6.0)	1,770 ± 388
	22日 (2例)	404, 920	3.0, 5.9	6,928, 16,413

4mgQD 連日	1日 (3例)	162 ± 52.5	2.0 (1.0, 4.0)	2,458 ± 563
	22日 (3例)	524 ± 181	5.9 (4.0, 7.4)	11,552 ± 4,271
6mgQD 連日	1日 (3例)	398 ± 97.3	2.9 (1.9, 3.9)	6,989 ± 1,812
	22日 (2例)	1,090, 1,660	1.0, 3.9	20,797, 31,458
10mgQD 間欠	1日 (3例)	521 ± 164	2.9 (2.0, 3.9)	8,935 ± 1,935
	29日 (2例)	350, 633	7.1, 7.8	7,723, 12,257
12mgQD 間欠	1日 (7例)	701 ± 451	2.8 (1.0, 4.0)	12,698 ± 6,698
	29日 (4例)	652 ± 277	6.0 (4.1, 23.9)	13,301 ± 6,375

2例の場合は個別値。QD：1日1回。※：中央値（最小値，最大値）

本剤のC_{max}及びAUC_{0-24h}は、概ね用量に比例して増加。8mgを1日1回連日経口投与時約2週間で定常状態に達し、AUC_{0-24h}に基づく累積率は約4倍 ②吸収 食事の影響：健康成人（16例）に9mgを単回経口投与#時、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における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（外国人データ） ③分布：ヒト血漿中蛋白結合率は99.7%、主にα1-酸性糖蛋白質に結合（*in vitro*）。ヒト血液/血漿比は0.6（*in vitro*） ④代謝：本剤は主にCYP2C9及びCYP3A4により代謝される（*in vitro*）。健康成人（8例）に¹⁴C-標識体を含む本剤12mgを単回経口投与#時、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（外国人データ） ⑤排泄：健康成人（8例）に¹⁴C-標識体を含む本剤12mgを単回経口投与#時、投与16日後までに投与量の69%（未変化体として14～21%）が糞中、19%（未変化体として13%）が尿中に排泄（外国人データ） ⑥特定の背景を有する患者 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6mgを単回経口投与#時の非結合型エルダフィチニブの薬物動態パラメータは次のとおり（外国人データ）

肝機能障害の程度	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	幾何平均値の比※ [90%CI] C _{max}	幾何平均値の比※ [90%CI] AUC _{inf}
正常 (8例)	0.752 ± 0.151	54.9 ± 10.8	算出せず	算出せず
軽度 (8例)	0.711 ± 0.133	51.7 ± 7.82	0.961 [0.834, 1.11]	0.952 [0.759, 1.20]
中等度 (8例)	0.677 ± 0.172	57.7 ± 28.6	1.01 [0.869, 1.17]	1.07 [0.838, 1.36]
重度 (2例)	0.735, 1.19	82.6, 130	算出せず	算出せず

2例の場合は個別値。※：肝機能障害を有する被験者/肝機能正常被験者

⑦CYP2C9遺伝子多型を有する患者 ⑦4mgを単回経口投与#時、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 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(外国人データ) ①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、9mgを1日1回経口投与[#]時、*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〔(1)*CYP2C9**2/*2、(2)*CYP2C9**2/*3又は(3)*CYP2C9**3/*3〕を有する患者の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ(1)1.14及び1.14、(2)1.25及び1.26並びに(3)1.47及び1.51と推定(日本人における*CYP2C9**3/*3の遺伝子型の頻度は0.04%) ⑦薬物相互作用 ⑩イトラコナゾール(外国人データ):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)[#]を併用投与時、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本剤の 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(相互作用参照) ⑥フルコナゾール(外国人データ):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)[#]を併用投与時、本剤単独投与時に対するフルコナゾール併用投与時の本剤の 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(相互作用参照) ③カルバマゼピン(外国人データ):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)[#]を併用投与時、本剤単独投与時に対するカルバマゼピン併用投与時の本剤の 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(相互作用参照) ④ジゴキシン: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ンの曝露量が上昇する可能性が示唆された(相互作用参照) ⑤その他 ⑦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)[#]を併用投与時、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(外国人データ) ④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)[#]を併用投与時、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(外国人データ) ⑤本剤はP-gpの基質である(*in vitro*) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験国際共同第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^{*1}*FGFR*遺伝子異常^{*2}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、8mgを1日1回経口投与時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)^{*3}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。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。^{*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ヵ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。^{*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。^{*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 ①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。全生存期間〔中間解析(カットオフ日:2023年1月15日)〕について、イベント数は本剤群(136例)で77(56.6%)、化学療法群(130例)で78(60.0%)、中央値(95%信頼区間)は本剤群で12.06月(10.28, 16.36)、化学療法群で7.79月(6.54, 11.07)、ハザード比(95%信頼区間)^{*1}は0.64(0.47, 0.88)、両側p値^{*2}=0.0050(両側有意水準:0.019)。全生存期間のKaplan-Meier曲線は電子添文参照、at risk数は全生存期間別(本剤群、化学療法群の順)に、0月(136, 130)、3月(117, 87)、6月(97, 66)、9月(74, 43)、12月(46, 30)、15月(35, 18)、18月(25, 13)、21月(17, 9)、24月(15, 8)、27月(9, 3)、30月(5, 2)、33月(3, 2)、36月(3, 1)、39月(2, 0)、42月(2, 0)、45月(2, 0)、48月(1, 0)、51月(0, 0)。^{*1}:非層別Coxハザードモデルによる化学療法との比較。^{*2}:非層別ログランク検定 ②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%) 【薬効薬理】 ①作用機序:本剤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。変異型*FGFR3*(S249C等)、*FGFR3*融合蛋白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で、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている ②抗腫瘍効果:*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細胞株に増殖抑制作用を示した。*in vivo*試験では、RT-112細胞株を皮下移植したヌードマウスで腫瘍増殖抑制作用を示した

【性状】エルダフィチニブは黄色~帯黄色の粉末。エタノールにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。融点:約141°C

【備考】再審査期間中(2024年12月27日から8年)