

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／FGFR阻害剤

ペマジール錠[®] 4.5mg
Pemazyre[®] tablets

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ペマジール錠 4.5mg：1錠中 ペミガチニブ 4.5mg
一般名	和名：ペミガチニブ（JAN） 洋名：Pemigatinib（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年3月23日 薬価基準収載年月日：2021年5月19日 販売開始年月日：2021年6月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：インサイト・バイオサイエンス・ジャパン合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	インサイト・バイオサイエンス・ジャパン合同会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-094-139 受付時間 平日 9：00～17：30 （土日祝日、その他当社の休業日を除く） 医療従事者向けホームページ https://incytebiosciences.jp

本 IF は 2023 年 10 月改訂の電子化された添付文書（以下、電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	60
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	60
2. 製品の治療学的特性	2	10. 特定の背景を有する患者	60
3. 製品の製剤学的特性	3	11. その他	63
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	64
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	1. 警告内容とその理由	64
6. RMP の概要	4	2. 禁忌内容とその理由	64
II. 名称に関する項目	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	64
1. 販売名	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	64
2. 一般名	5	5. 重要な基本的注意とその理由	64
3. 構造式又は示性式	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	65
4. 分子式及び分子量	6	7. 相互作用	67
5. 化学名（命名法）又は本質	6	8. 副作用	68
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	79
III. 有効成分に関する項目	7	10. 過量投与	79
1. 物理化学的性質	7	11. 適用上の注意	79
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	12. その他の注意	80
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	IX. 非臨床試験に関する項目	81
IV. 製剤に関する項目	9	1. 薬理試験	81
1. 剤形	9	2. 毒性試験	82
2. 製剤の組成	9	X. 管理的事項に関する項目	85
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	1. 規制区分	85
4. 力価	9	2. 有効期間	85
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	3. 包装状態での貯法	85
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	4. 取扱い上の注意点	85
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	5. 患者向け資材	85
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	6. 同一成分・同効薬	85
9. 溶出性	10	7. 国際誕生年月日	85
10. 容器・包装	10	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	85
11. 別途提供される資材類	10	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	86
12. その他	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	86
V. 治療に関する項目	11	11. 再審査期間	86
1. 効能又は効果	11	12. 投薬期間制限に関する情報	86
2. 効能又は効果に関連する注意	12	13. 各種コード	86
3. 用法及び用量	13	14. 保険給付上の注意	86
4. 用法及び用量に関連する注意	15	XI. 文献	87
5. 臨床成績	17	1. 引用文献	87
VI. 薬効薬理に関する項目	46	2. その他の参考文献	88
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	46	XII. 参考資料	89
2. 薬理作用	46	1. 主な外国での発売状況	89
VII. 薬物動態に関する項目	51	2. 海外における臨床支援情報	92
1. 血中濃度の推移	51	XIII. 備考	95
2. 薬物速度論的パラメータ	56	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	95
3. 母集団（ポピュレーション）解析	56	2. その他の関連資料	95
4. 吸収	57		
5. 分布	57		
6. 代謝	58		
7. 排泄	59		

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myelogenous leukemia	急性骨髄性白血病
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the drug concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	AUC from time 0 to 24 hours postdose	0 時間から 24 時間までの AUC
AUC _{inf}	AUC from time 0 to infinity	0 時間から無限大時間までの AUC
AUC _{0-t}	AUC from time 0 to the last measurable concentration sampling time	0 時間から最終測定可能時間（t 時間）までの AUC
AUC _{ss,0-24}	AUC from time 0 to 24 hours, at steady state	定常状態での 0 時間から 24 時間までの AUC
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BCS	Biopharmaceutical Classification System	生物薬剤学的分類
b-FGF	basic fibroblast growth factor	塩基性線維芽細胞増殖因子
BMI	body mass index	体格係数
BOR	best overall response	最良総合効果
CCyR (R)	complete cytogenetic response (rate)	細胞遺伝学的完全奏効（率）
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent oral dose clearance	見かけの経口クリアランス
C _{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{max,ss}	C _{max} , at steady state	定常状態での最高血漿中濃度
C _{min}	minimum plasma concentration	トラフ濃度
CR	complete response	完全奏効
CRh	complete response with partial hematologic recovery	造血機能の部分的な回復を伴う完全奏効
CRi	complete response with incomplete hematologic response	造血機能の回復が不十分な完全奏効
CRC	Central Review Committee	中央判定委員会
CRR	complete response rate	完全奏効率
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
D1	duration of zero-order absorption	吸収の 0 次過程
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DOCR	duration of complete response	完全奏効持続期間
DOR	duration of response	奏効持続期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FGF	fibroblast growth factor	線維芽細胞増殖因子
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HUVEC	human umbilical vein endothelial cell	ヒト臍帯静脈内皮細胞
IC ₅₀	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IRC	independent review committee	独立評価委員会

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NGS	next-generation sequencer	次世代シーケンシング
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NOEL	no-observed-effect level	無影響量
NE	not evaluable	評価不能
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion-transporter polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
ORR	objective response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PAD	pharmacologically active dose	薬理学的作用量
PBPK	physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物動態
PCyR (R)	partial cytogenetic response (rate)	細胞遺伝学的部分奏効 (率)
PD	progressive disease	進行
PD	pharmacodynamics	薬力学
pFGFR	phosphorylated fibroblast growth factor receptor	リン酸化線維芽細胞増殖因子受容体
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	permeability-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
QD	once daily	1日1回
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 式で補正した QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準
RP2D	recommended phase two dose	第II相試験の推奨用量
SCT	stem cell transplantation	造血幹細胞移植
SD	stable disease	安定
SD	standard deviation	標準偏差
SD	Sprague Dawley	スプラーグドーリーラット (ラットの系統名)
STAT5	signal transducer and activator of transcription 5	シグナル伝達兼転写活性化因子 5
T _{1/2}	elimination half life	(見かけの) 消失半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
T _{max}	time of maximum observed plasma concentration	最高血中濃度到達時間
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ペマジール[®]錠（一般名：ペミガチニブ）は、Incyte Corporation（Incyte 社）により創製された線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR：fibroblast growth factor receptor）の FGFR1、FGFR2 及び FGFR3 に選択性を示す新規の FGFR 阻害剤である。

FGFR は、組織の発生及びリモデリング、血管新生並びに代謝を含む重要な生理学的過程に関与する受容体チロシンキナーゼであり、線維芽細胞増殖因子（FGF）リガンドと結合して細胞内シグナル伝達を活性化する¹⁾。ヒトでは 4 種類の FGFR（FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4）が同定されており²⁾、多くの腫瘍で体細胞における *FGFR1*、*FGFR2* 及び *FGFR3* の遺伝子異常として活性化変異、融合、再構成、増幅等が報告され³⁻⁵⁾、その結果として受容体のリガンド非依存性の恒常的な活性化又は FGFR を介した異常なリガンド依存性のシグナル伝達が生じている。

胆管癌患者では FGFR 経路の遺伝子異常として、*FGFR2* 融合遺伝子が認められ^{6,7)}、本遺伝子が胆管癌の発生・増殖・生存に必須のドライバー遺伝子と考えられている。このように、遺伝子情報に基づくがんゲノム医療として、胆管癌における *FGFR2* 融合遺伝子を標的とした治療は、新たな治療選択肢になると考えられた。

また、骨髄性又はリンパ性腫瘍の中に *FGFR1* 融合遺伝子が認められるサブグループが存在し、*FGFR1* 遺伝子が存在する染色体 8p11-12 に切断点を有する染色体転座を伴う稀な造血器腫瘍である。様々なパートナー遺伝子は、*FGFR1* の二量体化及び下流経路の活性化を促進し腫瘍形成に関与する⁸⁾。*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍の患者は非常に少なく、現時点では、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍の治療薬として承認されている薬剤は、本剤以外存在しない。

ペマジール[®]錠の臨床開発として、2015 年から海外において進行固形癌患者を対象として第 I/II 相試験（INCB 54828-101 試験）が行われた。その成績を受けて、化学療法歴のある治癒切除不能な胆管癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験（INCB 54828-202 試験）が実施された。

本邦においては 2017 年から進行固形癌を有する日本人成人患者を対象とした第 I 相試験（INCB 54828-102 試験）が実施され、その後 INCB 54828-202 試験への患者登録が開始された。2021 年 3 月、ペマジール[®]錠は INCB 54828-202 試験を主要な試験成績として、「がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌」を効能又は効果として承認を取得した。

また、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍患者を対象とした国際共同第 II 相試験（INCB 54828-203 試験：評価試験）及び、国内第 I 相試験（INCB 54828-102 試験：参考試験）の評価が行われ、2023 年 3 月に「*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍」を効能又は効果とした追加承認を取得した。

なお、ペマジール[®]錠は、2021 年 2 月に「*FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌」、2022 年 4 月に「*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品〔指定番号：(R3 薬) 第 505 号、(R4 薬) 第 544 号〕に指定されている。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 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り、FGFR 融合タンパク等のリン酸化を阻害し、下流の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。

(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項、
「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

- (2) 本剤は臨床試験において以下のような有効性が示されている。

<がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌>

国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-202 試験) において、化学療法歴のある *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆管癌患者に対する有効性が認められている。

- ・奏効率 (ORR) は 35.5% (38/107 例) で、奏効と判定された 38 例における奏効持続期間 (DOR) 中央値は 7.49 ヶ月であった。
- ・無増悪生存期間 (PFS) 中央値は 6.93 ヶ月であった。
- ・病勢コントロール率 (DCR) は 82.2% (88/107 例) であった。
- ・全生存期間 (OS) 中央値は 21.06 ヶ月であった。

注 1) 効能又は効果に合わせ、コホート A のデータを記載

<*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-203 試験)^{注 2)} において、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍患者に対する有効性が認められており、本剤の全体及び連日投与集団における治験責任 (分担) 医師評価の有効性は以下のとおりであった [データカットオフ (2021 年 6 月 30 日) 時点]。

- ・完全奏効率 (CRR) は全体で 62.5% (25/40 例) (95%CI : 45.80, 77.27)、連日投与集団で 66.7% (18/27 例) (95%CI : 46.04, 83.48) で、完全奏効と判定された全体 25 例、連日投与集団 18 例における完全奏効持続期間 (DOCR) はいずれも中央値未到達であった [9 ヶ月時点の DOCR のカプランマイヤー推定値は全体で 80.3% (95%CI : 55.5, 92.1)、連日投与集団で 73.7% (95%CI : 43.9, 89.3)]。
- ・奏効率 (ORR) は全体で 72.5% (29/40 例) (95%CI : 56.11, 85.40)、連日投与集団で 77.8% (21/27 例) (95%CI : 57.74, 91.38) で、奏効と判定された全体 29 例、連日投与集団 21 例における奏効持続期間 (DOR) はいずれも中央値未到達であった [9 ヶ月時点の DOR のカプランマイヤー推定値は全体で 82.3% (95%CI : 59.4, 93.0)、連日投与集団で 75.9% (95%CI : 47.7, 90.2)]。
- ・細胞遺伝学的完全奏効率 (CCyRR) 及び細胞遺伝学的部分奏効率 (PCyRR) は、全体でそれぞれ 70.0% (28/40 例) 及び 15.0% (6/40 例)、連日投与集団でそれぞれ 74.1% (20/27 例) 及び 14.8% (4/27 例) であった。
- ・無増悪生存期間 (PFS) は全体及び連日投与集団のいずれも中央値未到達であった [12 ヶ月時点の PFS のカプランマイヤー推定値はそれぞれ 79.1% (95%CI : 58.6, 90.2)、91.3% (95%CI : 69.5, 97.8)]。

注 2) 本試験結果には一部承認外の用法及び用量による症例を含むが、承認時に評価された資料であるため掲載

(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

(3) 重大な副作用として、網膜剥離、高リン血症が報告されている。

主な副作用（10%以上）は、脱毛症、爪の障害、口内炎、下痢、味覚障害、疲労、口内乾燥、ドライアイ、皮膚乾燥、悪心、食欲減退、手掌・足底発赤知覚不全症候群、便秘、関節痛、四肢痛、睫毛乱生、低リン血症、腹痛、体重減少、角膜障害、結膜炎であった。

（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状、(2) その他の副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	有	「I. 6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：適正使用ガイド （「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照） ・患者向け資材：ペマジール錠を服用される方へ （「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について （令和3年5月18日保医発0518第3号） （「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

本剤は、2021年2月に「*FGFR2*融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌」、2022年4月に「*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品〔指定番号：（R3薬）第505号、（R4薬）第544号〕に指定されている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当なし

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・網膜剥離 ・高リン血症 	<ul style="list-style-type: none"> ・胚・胎児毒性 ・眼障害（網膜剥離を除く） ・爪障害 ・手掌・足底発赤知覚不全症候群 ・急性腎障害 ・腎機能障害患者への使用 ・肝機能障害患者への使用 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 		

医薬品安全性監視計画	リスク最小化計画
<p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国内外の副作用、文献・学会情報、外国措置報告の収集・評価・分析をおこない、安全対策を検討する。 	<p>通常のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起
<p>追加の医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・一般使用成績調査（がん化学療法後に増悪した <i>FGFR2</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌） ・一般使用成績調査（<i>FGFR1</i> 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍） 	<p>追加のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材（ペマジール錠を服用される方へ）の作成と提供
有効性に関する調査・試験の計画	
<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 	

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ペマジール錠 4.5mg

(2) 洋名

Pemazyre Tablets 4.5mg

(3) 名称の由来

該当資料なし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ペミガチニブ (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

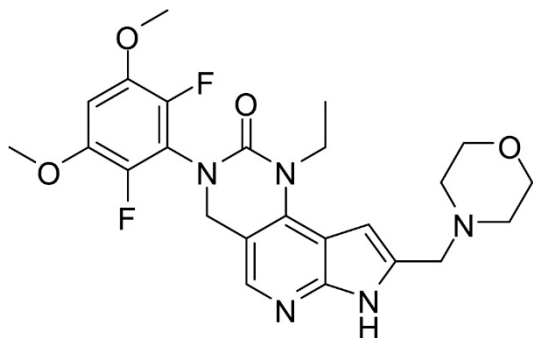
Pemigatinib (JAN)

pemigatinib (INN)

(3) ステム

チロシンキナーゼ阻害剤: -tinib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₄H₂₇F₂N₅O₄

分子量 : 487.5

5. 化学名 (命名法) 又は本質

3- (2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl) -1-ethyl-8- (morpholin-4-ylmethyl) -1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrrolo [3',2':5,6] pyrido [4,3-*d*] pyrimidin-2-one

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 (開発番号) : INCB054828

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の固体である。

(2) 溶解性

生理的 pH 条件下におけるペミガチニブの溶解性 (37℃)

pH	緩衝液・溶液の種類	溶解度 (mg/mL)	溶解度 (mg/250mL)
1.2	塩酸	0.71 超	>177.6 超
2.0	塩酸	0.65	162.7
3.3	リン酸	0.20	50.5
4.3	酢酸	0.03	6.7
5.3	酢酸	0.001 未満	0.001 未満
6.5	リン酸	0.001 未満	0.001 未満
7.4	リン酸	0.001 未満	0.001 未満
1.2	擬似胃酸	13.98	3496
6.8	擬似腸液	0.003	0.88
6.5	擬似空腹時腸液	0.008	2.00
5.0	擬似満腹時腸液	0.219	54.8

ペミガチニブの有機溶媒への溶解性 (25℃)

溶媒	溶解性 (mg/mL)
アセトニトリル	1.6
メタノール	1.9
1,4-ジオキサン	1.6
テトラヒドロフラン (THF)	3.5
<i>tert</i> -ブチルメチルエーテル (TBME)	0.1
ジクロロメタン	50.0 超
ジメチルスルホキシド (DMSO)	50.0 超

(3) 吸湿性

湿度サイクル試験では明らかな水の吸収は認められず、吸湿性はなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 (崩壊) 284.3℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 3.1 及び 5.7

(6) 分配係数

オクタノール／緩衝液系における分配係数 (log D)

オクタノール／pH 1.0 緩衝液	オクタノール／pH 4.0 緩衝液	オクタノール／pH 7.4 緩衝液
-3.2	0.09	2.2

(7) その他の主な示性値

生物薬剤学的分類 (BCS)

ペミガチニブは、中性 pH での限定的な *in vitro* 溶解性及び高い透過性により BCS クラス II に分類される。しかし、薬物動態による分類体系 (薬物の分布を考慮した生物薬剤学的分類) では、ヒト体内での動態を考慮してクラス I に分類される。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2℃/ 60±5%RH	二重の低密度ポリエチレン袋 (密閉) / 高密度ポリエチレン製ドラム (密栓)	48 ヶ月 (継続中)	規格の範囲内
加速試験	40±2℃/ 75±5%RH		6 ヶ月	規格の範囲内

試験項目：性状、定量法、類縁物質、水分、結晶形

3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法：フーリエ変換赤外吸収スペクトル、液体クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（素錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	色	外形		
		表	裏	側面
ペマジール錠 4.5mg	白色			
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
		約 5.8	約 3.35	約 80

(3) 識別コード

刻印 表：「I」、裏：「4.5」

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ペマジール錠 4.5mg
有効成分	1錠中 ペミガチニブ 4.5mg
添加剤	結晶セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程由来の不純物及び分解物である。これら類縁物質は、規格値を 0.5%以下で管理する。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件又は光照射量	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2℃/60±5%RH	PTP包装	48ヵ月 (継続中)	規格の範囲内
加速試験	40±2℃/75±5%RH	PTP包装	6ヵ月	規格の範囲内
光安定性試験	総照度：120万lux・h、 総近紫外放射エネルギー ：200W・h/m ²	無包装 (ガラスバイアル/ パラフィンフィルムでふた)	—	規格の範囲内

試験項目：性状、含量、類縁物質、溶出性、水分、微生物限度

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

試験法：回転バスケット法

試験液：0.01mol/L 塩酸 500mL (37℃)

回転数：50回転/分

測定法：液体クロマトグラフィー、紫外可視吸光光度計、ピーク面積

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

14錠 [14錠 (PTP) ×1]、42錠 [14錠 (PTP) ×3]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTPフィルム：ポリクロロトリフルオロエチレンとポリ塩化ビニルの2層シート

ふた材：アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌
- FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍

(解説)

<がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌>

国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-202 試験^{9,10)}) において、化学療法歴のある *FGFR2* 融合遺伝子陽性^{注1)} の治癒切除不能な胆管癌患者を対象としたコホート A の結果に基づき、効能又は効果を「がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌」と設定した。

データカットオフ時点 (2019年3月22日) において、コホート A における独立評価委員会 (IRC) 判定に基づく奏効率 (ORR) は 35.5% (38/107例) (95%CI : 26.50, 45.35) であり、3例 (2.8%) で CR、35例 (32.7%) で PR が認められ、事前に規定した閾値 (ORR の 95%CI の下限値が 15%超) を達成し、ペミガチニブの有効性が確認された。(「V.5.(4) 検証的試験」の項参照)

注1) *FGFR2* 遺伝子のイントロン 17 とエクソン 18 の境界領域周辺において他の遺伝子又は遺伝子間領域と融合したものと定義された。

<*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-203 試験¹¹⁾)^{注2)} において、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍^{注3)} 患者を対象として、本剤を投与した結果に基づき、効能又は効果を「*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍」と設定した。

データカットオフ時点 (2021年6月30日) において、主要評価項目である治験責任 (分担) 医師判定による完全奏効率 (CRR) は、全体で 62.5% (25/40例) (95%CI : 45.80, 77.27) であった。また、連日投与集団における CRR は 66.7% (18/27例) (95%CI : 46.04, 83.48) であった。治験責任 (分担) 医師の評価に基づく CRR は、主要評価項目の閾値 (15%) 及び期待値 (35%) を上回り、ペミガチニブの有効性が確認された。(「V.5.(4) 検証的試験」の項参照)

注2) 本試験結果には一部承認外の用法及び用量による症例を含むが、承認時に評価された資料であるため掲載。

注3) 実施医療機関で実施した標準的な細胞遺伝学的診断検査に基づき、*FGFR1* を活性化することが知られる 8p11 転座 (*FGFR1* 融合遺伝子陽性) を有する骨髄性/リンパ性腫瘍が確認されている患者と定義された。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

<効能共通>

5.1 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2 参照]

<がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌>

5.2 本剤の一次治療としての有効性及び安全性は確立していない。

5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.4 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*FGFR2* 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>

<*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

5.5 染色体検査又は遺伝子検査により 8p11 染色体領域の転座が確認され、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍と診断された患者に投与すること。なお、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の確認は、十分な経験を有する検査施設において実施すること。

(解説)

- 5.1 本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うことが必要と考えられるため、設定した。
- 5.2 本剤の胆道癌に対する一次治療としての有効性及び安全性は、現時点では確立していないことから設定した。
- 5.3 本剤の胆道癌に対する術後補助療法における有効性及び安全性は、現時点では確立していないことから設定した。
- 5.4 本剤の作用機序から、本剤により期待される効果を得るためには、*FGFR2* 融合遺伝子陽性を適切な検査により確認することが重要であると考え設定した。なお、INCB 54828-202 試験^{9,10)}では、*FGFR2* 融合遺伝子陽性^{注)}の患者の選定及び登録は治験実施医療機関の遺伝子検査結果を使用し、主要評価項目及び副次的評価項目の統計解析のための最終の割付けは中央検査機関の次世代シーケンシング (NGS) 検査結果に基づいて実施した。市販後の検査にあたっては、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。(「V.5. (4) 検証的試験」の項参照)

注) *FGFR2* 遺伝子のイントロン 17 とエクソン 18 の境界領域周辺において他の遺伝子又は遺伝子間領域と融合したものと定義された。

- 5.5 本剤の作用機序から、本剤により期待される効果を得るためには、染色体検査又は遺伝子検査により 8p11 染色体領域の転座又は *FGFR1* 融合遺伝子陽性を確認し、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍と診断されることが重要であると考え設定した。なお、INCB 54828-203 試験¹¹⁾では、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍の全候補者について *FGFR1* を活性化することが知られている 8p11 転座が実施医療機関で記録されていることを必須として細胞遺伝学的検査結果 [従来の細胞遺伝学的検査及び/又は蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH) 法] に基づき適格性の評価を行った。*FGFR1* 融合遺伝子陽性の確認は、十分な経験を有する検査施設において実施すること。(「V.5. (4) 検証的試験」の項参照)

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

＜がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌＞

通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5mg を 14 日間経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍＞

通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(解説)

本剤の血漿中曝露量に対する食事の影響はわずか [定常状態の AUC_{0-24} の幾何平均値の比 (90% CI) は、1.11 (0.935, 1.31)] であり¹²⁾、臨床的意義はないと判断されたことから、本剤は食事摂取時間に関係なく服用できる。(「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

＜がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌＞

進行固形癌患者を対象として本剤を 1~20mg 1 日 1 回 (QD) で間欠投与 (14 日間投与、7 日間休薬) した海外第 I/II 相試験 (INCB 54828-101 試験^{13,14)}) では、用量制限毒性 (DLT) が認められず、最大耐量 (MTD) に達しなかった。一方で、ペミガチニブの標的阻害作用 (被験者血漿に添加された KATO III 細胞が、いずれかの時点で pFGFR2 を 50% 以上阻害と定義) は、*ex vivo* 標的阻害アッセイで、定常状態のトラフ時に 9mg QD で 64%、13.5mg QD で 76% であり、目標持続時間を得られる用量としては 13.5mg QD が適当と考えられた。さらに、9mg QD 間欠投与の胆管癌患者 1 例で PR が認められ、次に高い用量の 13.5mg QD 間欠投与スケジュールが良好な忍容性と有効性の兆候を認めたことから、国際共同第 II 相試験 (INCB 54828-202 試験^{9,10)}) での検討用量として選択された。日本人における国内第 I 相試験 (INCB 54828-102 試験¹⁵⁾) で忍容性が確認され、日本人癌患者における PK パラメータは INCB 54828-101 試験とほぼ同様であった。(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

化学療法歴のある治癒切除不能な胆管癌患者を対象として本剤 13.5mg QD 間欠投与により有効性及び安全性を評価した INCB 54828-202 試験において、本剤の有効性が確認され、安全性は治験実施計画書の規定に基づいて、モニタリング、用量調節あるいは標準的な支持療法により管理可能であった。

以上の成績から、開始用量 (通常用量) 及び用量調節の適切性が確認され、用法及び用量を設定した。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

<FGFR1 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

FGFR1 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍患者を対象として本剤の有効性及び安全性を評価した INCB 54828-203 試験¹⁵⁾において、13.5mg QD で2週間投与後1週間休薬を1サイクルとするスケジュール（間欠投与）で開始した。その後、治験実施計画書の改訂により、開始用量13.5mg QD を3週間1サイクルとした連日投与スケジュール（連日投与）に変更した。この変更は、FGFR を継続的に阻害することで有効性が向上する可能性があるとの仮説に基づくものであり、この仮説はバイオマーカー及び臨床試験成績の部分集団解析によって裏付けられた。末梢血の分子遺伝学的反応の解析の結果、末梢血における FGFR1 融合遺伝子の全般的な発現レベルが低下し、投与期間を通して低下し続けたことが示され、FGFR1 融合遺伝子発現レベルの低下は間欠投与における7日間の休薬期間の間に反跳することが確認されたことより、連日投与を用いることが推奨された。

有効性評価可能集団（40例）における完全奏効率（CRR）及び奏効率（ORR）は、治験責任（分担）医師の評価で、連日投与集団の方が間欠投与集団よりも一貫して高かった（CRR：連日投与集団66.7%（18/27例）vs 間欠投与集団53.8%（7/13例）、以下同順、ORR：77.8% vs 61.5%）。さらに、CRに至るまでの期間の中央値も、連日投与集団（1.56ヵ月）の方が間欠投与集団（3.48ヵ月）よりも短かった。

安全性に関して、安全性解析対象集団（41例）における本剤13.5mg QDの間欠投与又は連日投与した際の本剤の全般的な安全性プロファイルはいずれも管理可能であり、忍容性はおおむね良好であった。臨床的に注目すべき有害事象として集計し発現頻度が最も高かった高リン血症（高リン血症、血中リン増加を含む）は78.0%（32/41例）に認められたものの、重篤な高リン血症（高リン血症、血中リン増加を含む）は1例（2.4%）であった。また、本剤の投与中止に至った高リン血症（高リン血症、血中リン増加を含む）は発現しなかった。

また、国内で実施した INCB 54828-102 試験において、治験実施計画書の改訂後に検討した連日投与時の忍容性も良好であった¹⁶⁾。（「V.5.（2）臨床薬理試験」の項参照）

以上の成績から、FGFR1 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍患者に対する用法及び用量の適切性が確認され設定した。（「V.5.（4）検証的試験」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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、11.2 参照]

減量の目安

減量レベル	投与量	
	がん化学療法後に増悪した <i>FGFR2</i> 融合遺伝子陽性の 治療切除不能な胆道癌	<i>FGFR1</i> 融合遺伝子陽性の 骨髄性又はリンパ性腫瘍
通常投与量	13.5mg	13.5mg
1段階減量	9mg	9mg
2段階減量	4.5mg	4.5mg
3段階減量	投与中止	原則投与中止 ^{注)}

注) 2段階減量時点で奏効が認められ、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、4.5mgを14日間投与後に7日間休薬を1サイクルとして投与を継続することができる。4.5mgを14日間投与後に7日間休薬で副作用が発現した場合には投与を中止すること。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{注1)}	処置
網膜剥離	—	<ul style="list-style-type: none"> 症状がある場合又は検査で異常が認められた場合は、本剤を休薬する。 休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。改善しない場合は、本剤の投与を中止する。
高リン血症	血清リン濃度 5.5mg/dL 超～7mg/dL 以下	<ul style="list-style-type: none"> リン制限食を開始する。
	血清リン濃度 7mg/dL 超～10mg/dL 以下	<ul style="list-style-type: none"> リン制限食に加え、高リン血症治療剤の投与を開始する。高リン血症治療剤の投与開始後2週間を超えても継続する場合は、本剤を休薬する。 休薬後 7mg/dL 未満まで改善した場合は、同一用量で本剤の投与を再開できる。 再発が認められた場合は、1段階減量して本剤の投与を再開する。
	血清リン濃度 10mg/dL 超	<ul style="list-style-type: none"> リン制限食に加え、高リン血症治療剤の投与を開始する。高リン血症治療剤の投与開始後1週間を超えても継続する場合は、本剤を休薬する。 休薬後 7mg/dL 未満まで改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> 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段階減量して本剤の投与を再開できる。 休薬後2週間を超えても継続する場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与を中止する。

注1) GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

(解説)

7.1 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないため、設定した。

7.2 <がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌>

国際共同第II相試験 (INCB 54828-202 試験)^{9,10)}では、有害事象等の発現に伴う減量及び休薬基準として減量は最大で2段階 (13.5mg 投与患者では 9mg→6mg) までとし、6mg を下回る減量は許容しなかったが、*ex vivo* で50%以上のp*FGFR2* 阻害活性が、本剤の臨床試験で4mg 1日1回 (QD) 以上を投与した患者で確認されていることから、1段階減量を9mg、2段階減量を4.5mg に設定した。

重大な副作用のうち、網膜剥離はほとんどがGrade 1 又は2であり、多くの場合に自然治癒又は用量調節による管理が可能であったことから、休薬、減量及び投与中止基準を設定した。また、高リン血症は、*FGFR* 阻害により予想される標的薬理作用であることから、INCB 54828-202 試験の治験実施計画書の設定に準じて休薬、減量及び投与中止基準を設定した。さらに、その他の副作用についても INCB 54828-202 試験での設定に準じて、休薬、減量及び投与中止基準を設定した。

<*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

国際共同第II相試験 (INCB 54828-203 試験)¹¹⁾では、本剤 13.5mg QD を2週間投与後1週間休薬の投与スケジュールで開始し、治験実施計画書の改訂により 13.5mg QD を連日投与スケジュール (連日投与) に変更した。治験実施計画書改訂前に登録され、投与を受けていた患者は、治験薬と関連ありと判断されたGrade 2以上の有害事象が継続して認められない場合は、少なくとも3サイクルを完了後に連日投与に切り替えることを可能とした。また、有害事象の発現 (治験薬との関連の有無は問わない) に対する休薬、減量及び中止基準を規定した。減量は最大2段階までとし、13.5mg の投与を受けた患者は9mg まで減量できるが、更なる減量を要する場合、4.5mg まで減量できるとした。また、4.5 mg の連日投与時に有害事象が発現した患者2例において、4.5 mg の間欠投与に減量して試験を継続したが、間欠投与への切り替え後も一定期間、有効性は維持 (PR 又は CR) され、減量後の安全性にも特段の問題は認められなかったため、注釈を追記した。

(「V. 5. (4) 検証的試験」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	試験番号	対象：登録症例数	試験デザイン	目的	投与方法 (すべて経口投与)	資料区分
国内第 I 相試験 ^{a)}	INCB 54828-102	進行固形癌患者：44 例 (胆管癌患者 9 例)	多施設共同 非盲検 非対照 用量漸増 用量拡大	MTD の決定 安全性の確認 薬物動態 薬力学 有効性の確認	<ul style="list-style-type: none"> 用量漸増：9 又は 13.5mg (一部 18mg) で間欠投与 用量拡大：13.5mg で間欠投与又は連日投与 	◎
海外第 I 相試験	INCB 54828-104	健康成人：36 例 ・イトラコナゾール併用試験：18 例 ・リファンピシン併用試験：18 例	単施設 非盲検	薬物相互作用 (イトラコナゾール又はリファンピシン併用の影響) 安全性の確認 薬物動態	<ul style="list-style-type: none"> 4.5mg 単回 (イトラコナゾール併用) 13.5mg 単回 (リファンピシン併用) 	◎
	INCB 54828-105	健康成人：7 例	単施設 非盲検	放射性標識体によるマスバランス試験 安全性の確認 薬物動態	約 13mg 単回投与 (250 μCi)	○
	INCB 54828-106	健康成人：35 例 ・エソメプラゾール併用試験：17 例 ・ラニチジン併用試験：18 例	単施設 非盲検	薬物相互作用 (エソメプラゾール、ラニチジン併用の影響) 安全性の確認 忍容性の確認	<ul style="list-style-type: none"> 13.5mg 単回 (エソメプラゾール併用) 13.5mg 単回 (ラニチジン併用) 	◎
	INCB 54828-107	肝機能正常者又は肝機能障害者：24 例 (正常：9 例、中等度障害：8 例、重度障害：7 例)	多施設共同 非盲検 並行群間	薬物動態 安全性の確認 忍容性の確認	9mg 単回	◎
	INCB 54828-108	腎機能正常者又は腎機能障害者：31 例 (正常：12 例、重度障害：10 例、末期腎疾患：9 例)	多施設共同 非盲検 並行群間	薬物動態 安全性の確認 忍容性の確認	9mg 単回 (末期腎疾患者は 2 試験期間で各 9mg を単回投与)	◎
	海外第 I / II 相試験	INCB 54828-101	進行固形癌患者：160 例 (胆管癌患者：16 例) ・用量漸増/拡大 (パート 1・2)：116 例 ・併用療法 (パート 3)：44 例	多施設共同 非盲検 非対照 用量漸増 用量拡大	MTD の決定 安全性の確認 忍容性の確認 有効性の確認 薬物動態 薬力学	<ul style="list-style-type: none"> 用量漸増期 (パート 1)：1~20mg の間欠投与、又は 9、13.5、20mg の連日投与 用量拡大期 (パート 2)：9 又は 13.5mg の間欠投与、又は連日投与、又は 9、13.5 又は 20mg の連日投与 併用療法 (パート 3)：9 又は 13.5mg の間欠投与又は連日投与、他の治療薬と併用投与

試験区分	試験番号	対象：登録症例数	試験デザイン	目的	投与方法 (すべて経口投与)	資料区分
国際共同第Ⅱ相試験	INCB 54828-202	化学療法歴のある治癒切除不能な胆管癌患者：146例	多施設共同 非盲検 非対照	有効性の確認 安全性の確認 薬物動態	13.5mgの間欠投与	◎
	INCB 54828-201	化学療法歴のある <i>FGFR3</i> 遺伝子変異又は <i>FGFR3</i> 融合遺伝子等を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者：184例	多施設共同 非盲検 非対照	有効性の確認 安全性の確認	13.5mgの間欠投与又は連日投与	○
国際共同第Ⅱ相試験	INCB 54828-203	<i>FGFR1</i> 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍患者：41例	多施設共同 非盲検 非対照	有効性の確認 安全性の確認	13.5mgの間欠投与又は連日投与	◎

◎：評価資料、○：参考資料

a) 胆管癌患者を対象とした初回承認申請時には、データカットオフ日（2019年8月30日）時点の43例のデータを使用した。骨髄性又はリンパ性腫瘍患者を対象とした追加承認申請には試験終了データを参考資料として使用した。間欠投与：1日1回14日間投与/7日間休薬、連日投与：1日1回連日投与（休薬期間なし）、MTD：最大耐量

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験 [海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (INCB 54828-101 試験)^{13,14)}：外国人データ]

進行固形癌患者を対象に、本剤1～20mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬する間欠投与スケジュール又は休薬期間を設けない連日投与スケジュールにより用量制限毒性 (DLT) を検討した海外第Ⅰ/Ⅱ相試験のパート1及び2において、データカットオフ時点で最大耐量 (MTD) に達しなかった (20mg投与を受けた患者は、間欠投与スケジュールで6例及び連日投与スケジュールで13例であった)。

注) 本剤の承認されている「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。

「効能又は効果」○がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌

○*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍

「用法及び用量」<がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌>

通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを14日間経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2) 忍容性試験 [国内第 I 相試験 (INCB 54828-102 試験) ¹⁶⁾

進行固形癌患者 14 例を対象に、本剤 9、13.5 又は 18mg を 1 日 1 回 (QD) 14 日間経口投与後、7 日間休薬する間欠投与スケジュールにて投与 (間欠投与) し、DLT を検討した国内第 I 相試験のパート 1 において、データカットオフ時点で MTD に達しなかった。本剤 18mg による間欠投与を受けた患者 5 例の副作用発現割合は 100% (5/5 例) で、高リン酸塩血症 4 例、口内炎 3 例、悪心、食欲減退、味覚異常及び脱毛症が各 2 例、疲労、貧血、霧視、口唇炎、下痢、心電図 QT 延長及び皮膚乾燥が各 1 例であった。

パート 2 (30 例) において本剤 13.5mg QD の連日投与スケジュール (連日投与) を受けた患者 13 例では、サイクル 1 及び 2 の期間中に血清リン酸塩濃度の平均値の上昇が認められ、サイクル 3 以降は経時的な低下傾向を示した。

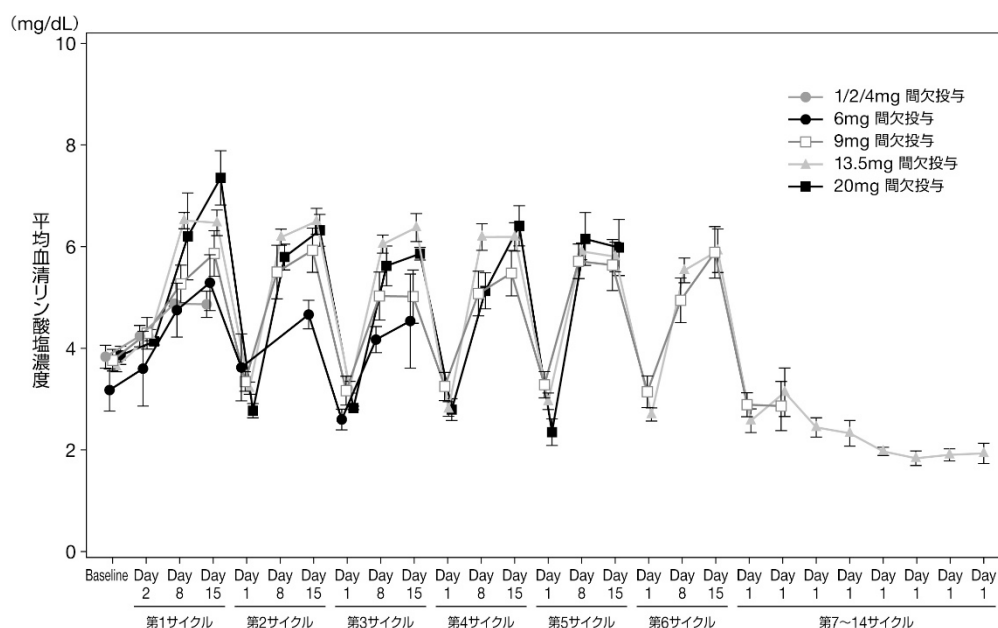
本試験における副作用の発現状況は、「(3) 用量反応探索試験 2) 進行固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験」を参照。

3) 薬力学的試験 [海外第 I/II 相試験 (INCB 54828-101 試験)¹⁷⁾: 外国人データ]

高リン酸塩血症は、FGFR 阻害により予測される標的薬理作用であることから、海外第 I/II 相試験の用量漸増/拡大 (パート 1・2) において、本剤 1~20mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与後、7 日間休薬する間欠投与スケジュールで投与した 70 例を対象に、最大効果 (E_{max}) モデルを用いてペミガチニブの定常状態における曝露量 ($AUC_{ss,0-24}$) と最高血清リン酸塩濃度との関係を評価した。

【結果】

本剤投与後に認められた血清リン酸塩増加は曝露量に依存して上昇し、シグモイド型の相関を示した。血清リン酸塩濃度のベースライン値は 3.66mg/dL、本剤投与後の最高濃度 ($E_0 + E_{max}$) は 9.42mg/dL と推定された。50%効果濃度 (EC_{50}) は 1,573h・nM (ペミガチニブ定常状態での AUC) と推定され、本剤 9mg の $AUC_{ss,0-24}$ の幾何平均値 (1,670h・nM) と近い値であった。この結果から、13.5mg QD 投与時の定常状態における血清リン酸塩濃度は 7.26mg/dL と推定された。



4) QT/QTc 評価試験 [海外第 I/II 相試験 (INCB 54828-101 試験)¹⁸⁾: 外国人データ]

海外第 I/II 相試験 (INCB 54828-101 試験) のうち、進行固形癌患者 113 例を対象に、本剤が QTc 間隔に及ぼす影響について、薬物濃度-QTcF モデリング解析により評価した。

【結果】

カテゴリー解析では、QTcF の異常値発現の用量依存性は示されず、QTcF > 500ms 又は QTcF 間隔のベースラインからの変化量 ($\Delta QTcF$) > 60ms となった患者はいなかった。線形混合効果モデルで評価したペミガチニブ血漿中濃度と $\Delta QTcF$ との関係は、薬物濃度-QTcF 関係の傾きの推定値は小さく、統計学的に有意でなかった [$0.00391ms/nM$ (95% CI : -0.01244, 0.02026)]。この薬物濃度-QTcF モデルを用いた QT 作用 ($\Delta QTcF$) は、13.5mg QD で 4.18ms (90% CI : 2.13, 6.24) と推定され [$C_{max,ss} = 236nM$ (56.4% CV)]、13.5mg 投与時の QTc に対する作用の両側 90%CI の上限は 10ms 未満であり、推奨する治療用量では臨床的に重要な QTc の延長は示唆されなかった。

(3) 用量反応探索試験

1) 進行固形癌患者を対象とした海外第 I/II 相試験 (INCB 54828-101 試験^{13,14)})

(データカットオフ日：2019年2月19日)

目的	<p>主要目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤を単剤及び他の治療薬と併用したときの安全性、忍容性及び用量制限毒性 (DLT) を評価し、薬理学的作用量 (PAD) 及び最大耐量 (MTD) を決定する。 本剤の薬力学を評価する。 <p>副次目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> 予備的な有効性 (奏効率)、薬物動態、食事の影響等の評価
試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増、用量拡大試験
実施国	米国 (13 施設) 及びデンマーク (1 施設)
対象	進行固形癌患者：160 例 (パート 1 及び 2：116 例、パート 3：44 例)
主な登録基準	<p>過去に 1 レジメン以上の全身療法を受け、その後に疾患進行が認められ、スクリーニング時点で 12 週間を超える生存が見込まれる 18 歳以上の男性及び女性</p> <ul style="list-style-type: none"> パート 1：進行固形癌を有する患者。腎機能障害の影響を評価するため、中等度の腎機能障害 ($30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2 \leq \text{eGFR} < 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) 又は重度の腎機能障害 ($\text{eGFR} < 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) を有する患者を含めた。 パート 2：FGF 又は FGFR 遺伝子異常が確認され、測定可能な疾患のある患者 パート 3：パート 3a (用量設定) では、ゲムシタビン+シスプラチン等による治療が適切で測定可能な病変を有する固形癌患者を対象とした。パート 3b (用量拡大) では、ゲムシタビン+シスプラチン等 (試験方法を参照) による治療が適切で測定可能な病変があり、FGF 又は FGFR 遺伝子異常が確認された固形癌患者を対象とした。等
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> パート 1 (単剤療法、用量漸増)：加速漸増デザインを用いて、間欠投与スケジュール^{a)}で 1mg 1 日 1 回 (QD) を開始用量として用量を漸増した際の本剤の安全性、忍容性及び薬力学を評価した。最初の cohorts では各用量群に 1 例以上の患者を含めて用量を増量可能とし、毒性が認められた場合には cohorts を 3 例以上に拡大した^{b)}。以降の cohorts は標準的な 3+3 デザインを使用した。連日投与スケジュール^{a)}は別の用量漸増 cohorts で評価した。本剤の安全性及び PK に対する腎機能障害の影響について、13.5mg の連日投与を受けたパート 1 の患者を対象とした別のサブセットで評価した。第 II 相試験の推奨用量 (RP2D) は、予防を目的としたリン酸吸着剤の併用の有無を問わず、MTD 又は PAD^{c)}のうち、いずれか低用量と定義した。 パート 2 (単剤療法、用量拡大)：FGF 又は FGFR 遺伝子の異常が確認された進行固形癌患者を対象として、パート 1 で選択された単剤療法の投与レジメンの安全性、忍容性、PK、薬力学及び予備的な有効性を評価した。また、パート 2 に組み入れられた患者のサブセットを対象として、本剤の PK に対する食事の影響を評価した。 パート 3 (併用療法、用量設定及び拡大)：ゲムシタビン+シスプラチン、ドセタキセル、ペムプロリズマブ、トラスツズマブ、又は retifanlimab (PD-1 阻害薬) による治療が適切な固形癌を有する患者を対象として、これらの化学療法又は免疫療法と本剤を併用投与したときの安全性、忍容性、PK、薬力学及び予備的な有効性を評価した。用量設定 (パート 3a) にはパート 1 で特定された RP2D を開始用量とする標準的な 3+3 デザインを使用し、用量拡大 (パート 3b) では特定の固形癌患者を対象として RP2D を評価した。

評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・薬力学：血清リン酸濃度を含む本剤の薬力学 ・薬物動態：C_{max}、T_{max}、C_{min}、AUC_{0-t}、$T_{1/2}$、CL/F ・有効性：測定可能病変を有する患者を対象とした治験担当医師による奏効判定に基づく奏効率（ORR） ・安全性：有害事象（発現頻度、持続期間、重症度）、身体所見、バイタルサイン及び心電図の変化、血液及び尿検体の臨床検査値
------	--

- a) 間欠投与スケジュールは1日1回14日間連日投与後、7日間休薬した。連日投与スケジュールは1日1回連日投与した（休薬期間なし）。なお、1サイクルは21日間とした。
- b) 毒性は、高リン酸塩血症（血清リン酸濃度 $>5.5\text{mg/dL}$ ）又は治験実施計画書で規定した Grade 2 以上の毒性とし、これらが認められるまで用量を2倍まで増量可能とした。
- c) 高リン酸塩血症を発現した患者の割合が約67%に達した用量と定義した。なお、PADは、FGFRの阻害等の分子的な評価項目又は血清リン酸濃度の1.5倍以上の上昇と定義される場合もある。

【結果】

安全性

用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD）

最高1日用量20mg QDまでDLTは認められず、データカットオフ時点でMTDに達しなかった。

単剤療法（パート1及び2）

・副作用

副作用（治験薬と関連のある有害事象）は87.9%（102/116例）に認められ、主な副作用（合計、間欠投与スケジュール70例、連日投与スケジュール46例の順に記載）は、高リン酸塩血症（それぞれ66.4%、64.3%、69.6%）、脱毛症（29.3%、25.7%、34.8%）及び口内炎（26.7%、20.0%、37.0%）であった。

・有害事象

有害事象は合計で99.1%（115/116例）に認められ、主な事象（合計、間欠投与スケジュール70例、連日投与スケジュール46例の順に記載）は、高リン酸塩血症（それぞれ69.0%、67.1%、71.7%）、疲労（39.7%、38.6%、41.3%）、口内乾燥（38.8%、32.9%、47.8%）、脱毛症（31.9%、27.1%、39.1%）、口内炎（31.9%、22.9%、45.7%）及び下痢（30.2%、22.9%、41.3%）であった。

・Grade3以上の有害事象

Grade 3以上の有害事象は56.9%（66/116例）に認められ、主な事象（同）は、疲労（それぞれ8.6%、5.7%、13.0%）、低ナトリウム血症（6.9%、7.1%、6.5%）、肺炎（6.9%、7.1%、6.5%）、貧血（5.2%、2.9%、8.7%）、低リン酸血症（5.2%、5.7%、4.3%）及び口内炎（5.2%、1.4%、10.9%）であった。

・死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象は10例（8.6%）であり、2例以上の患者で認められた事象は、疾患進行（3.4%）のみであった。

・重篤な有害事象

重篤な有害事象は、47例（40.5%）に認められ、主な事象は、肺炎（6.9%）、腹痛、急性腎障害、背部痛及び疾患進行（各3.4%）であった。重篤な副作用は2例（処置による疼痛及び痙攣発作が各1例）であった。

・投与中止に至った有害事象

本剤の投与中止に至った有害事象は、12例（10.3%）に認められ、主な事象は、脱水、肺炎及び小腸閉塞（各1.7%）であった。

・減量に至った有害事象

本剤の減量に至った有害事象は、10例（8.6%）に認められ、主な事象は、口内炎（2.6%）及び高リン酸塩血症（1.7%）であった。

・投与中断に至った有害事象

本剤の投与中断に至った有害事象は、52例（44.8%）に認められ、主な事象は、高リン酸塩血症（6.0%）、口内炎（5.2%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び爪甲剥離症（各4.3%）であった。

併用療法（パート3）における有害事象

有害事象は100%（44/44例）に認められた。併用薬別の主な有害事象等は以下のとおりであった。

併用薬	ゲムシタピン＋シスプラチン (8例)	ドセタキセル (7例)	ペムプロリズマブ (23例)	トラスツズマブ (6例)
副作用 ^{a)}	87.5% 100.0%	100.0% 71.4%	87.0% 56.5%	83.3% 50.0%
主な有害事象	貧血 (100.0%)	下痢、味覚異常、 高リン酸塩血症 (各85.7%)	高リン酸塩血症 (73.9%)	脱毛症、高リン酸塩血症 (各83.3%)
Grade 3以上の有害事象	75.0%	100.0%	65.2%	33.3%
重篤な有害事象	50.0%	85.7%	34.8%	0%
死亡に至った有害事象	12.5% (1例) (疾患進行)	0%	4.3% (1例) (自殺既遂)	0%
投与中止に至った有害事象	12.5%	14.3%	8.7%	0%
減量に至った有害事象	12.5%	0%	8.7%	0%
投与中断に至った有害事象	87.5%	42.9%	56.5%	0%

a) 上段：本剤と関連のある有害事象、下段：併用療法と関連のある有害事象

有効性（*FGFR2*融合遺伝子又は*FGFR2*遺伝子の再構成を有する胆管癌患者）

本試験に組み入れられた対象患者のうち、*FGFR2*融合遺伝子又は*FGFR2*遺伝子の再構成を有する胆管癌患者8例の有効性を評価した（すべて単剤療法）。

*FGFR2*遺伝子異常が認められる部位はそれぞれ異なるものの、未確定を含む腫瘍縮小効果に基づくORRは37.5%で、最良総合効果（BOR）は部分奏効（PR）が3例及び安定（SD）が5例であった。奏効持続期間（DOR）は101～344日であった。全8例における治験責任（担当）医師判定に基づく標的病変の径和はベースラインと比較して縮小し、標的病変の最大変化率の範囲は-8.0%～-49.5%であった。

注) 本剤の承認されている「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。
「効能又は効果」○がん化学療法後に増悪した*FGFR2*融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌
○*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍
「用法及び用量」<がん化学療法後に増悪した*FGFR2*融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌>
通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを14日間経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
<*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>
通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2) 進行固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験 (INCB 54828-102 試験¹⁶⁾) (最終報告^{a)})

目的	<p>主要目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> 日本人患者における本剤の安全性、忍容性、用量制限毒性 (DLT) を評価し、最大耐量 (MTD) 及び／又は第 II 相臨床試験推奨用量を決定する。 <p>副次目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> 測定可能病変 (固形癌のみ) を有する日本人患者における本剤の奏効率 (ORR) を評価することによって予備的有効性を評価する。 日本人患者における本剤の薬物動態 (PK) 及び薬力学 (PD) を評価する。 <p>探索的目的</p> <ul style="list-style-type: none"> 奏効持続期間 (DOR) 及び無増悪生存期間 (PFS) に基づいて予備的な有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増、用量拡大試験
対象 ^{a)}	<p>進行固形癌患者 (パート 1) : 14 例</p> <p><i>FGF</i> 又は <i>FGFR</i> 遺伝子異常を伴う進行固形癌患者 (パート 2) : 30 例</p>
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 組織学的検査により進行固形癌 (パート 1) 又は、<i>FGF</i> 又は <i>FGFR</i> 遺伝子異常を伴う進行固形癌 (パート 2) が確認された患者 20 歳以上で第一世代日本人の男性又は女性 (日本で生まれ計 10 年を超える海外在住歴がなく母方及び父方の日本人祖先をたどれる患者) スクリーニングの時点で 12 週間を超える生存が見込まれ、適切な治療選択肢がない進行性、転移性又は再発性癌患者
試験方法	<p>本試験はパート 1 (用量漸増) とパート 2 (用量拡大) に分けて実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> パート 1 (用量漸増) : 標準的な 3+3 デザインにより間欠投与スケジュール^{b)}で本剤 9mg 1 日 1 回 (QD) を開始用量として用量漸増し、本剤の安全性、忍容性及び薬理活性を評価した。各用量の安全性及び忍容性は 21 日間観察し、それ以降、次の用量へ移行した。 <p>MTD はリン酸塩吸着剤の有無にかかわらず特定の cohorts の患者の 3 分の 1 以上に DLT が認められた用量の 1 段階下の用量とした。薬理学的作用量 (PAD) は 80%以上の患者に高リン酸血症 ($\geq 5.5\text{mg/dL}$) が発現する用量とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> パート 2 (用量拡大) : パート 1 で選択した用量を投与し、本剤の安全性、忍容性、薬理活性及び予備的有効性を評価した。各実施医療機関で特定された <i>FGF</i> 又は <i>FGFR</i> 遺伝子異常は、患者を試験に組み入れた後、中央検査機関にて確認した。治験実施計画書の改訂により、適切と判断された患者には本剤 13.5mg の連日投与スケジュール^{b)}を可能とした。さらに、間欠投与又は連日投与スケジュールで 13.5mg の投与を受けていた患者は、予め定めた基準を満たしている場合には 18mg まで増量することを可能とした。
評価項目	<p>安全性：有害事象の発現頻度、持続期間及び重症度のモニタリング、身体所見、バイタルサイン及び心電図 (ECG) の変化の評価並びに血液及び尿検体の臨床検査によって評価された。</p> <p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> 治験責任 (分担) 医師による奏効判定に基づく測定可能病変を有する患者の ORR 固形がんの治療効果判定基準 (RECIST v1.1) を使用して DOR 及び PFS により測定した有効性 <p>薬物動態、薬力学、バイオマーカー：</p> <ul style="list-style-type: none"> 血清リン濃度の推移による本剤の PD C_{\max}、T_{\max}、C_{\min}、AUC_{0-t}、$T_{1/2}$、CL/F 血漿バイオマーカー並びに ORR 及び PFS との相関関係 腫瘍特異的な遺伝子異常及び遺伝子発現プロファイル並びにそれらと ORR 及び PFS との相関関係

a) 胆管癌患者を対象とした初回承認申請時には、合計で 43 例のデータ (データカットオフ日：2019 年 8 月 30 日) を使用した¹⁵⁾。

b) 間欠投与スケジュールは 1 日 1 回 14 日間連日投与後、7 日間休薬した。連日投与スケジュールは 1 日 1 回連日投与した (休薬期間なし)。なお、1 サイクルは 21 日間とした。

【結果】

すべての投与レジメンの曝露期間の中央値は 56.0 日（範囲：6～496 日）、完了した治療サイクル数の平均値は 4.5 サイクルであった。パート 1（間欠投与）の曝露期間の中央値は 58.0 日（範囲：9～254 日）であった。パート 2 の曝露期間の中央値は、13.5 mg QD の間欠投与で 56.0 日（範囲：6～496 日）、13.5 mg QD の連日投与で 45.0 日（範囲：19～309 日）であった。

安全性

・用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD）

パート 1 において DLT は発現しなかった。そのため、13.5mg をパート 2 の推奨開始用量として選択した。MTD は、データカットオフ時点では特定されなかった。

・副作用

副作用（治験薬と関連のある有害事象）は、合計で 97.7%（43/44 例）、間欠投与スケジュールで 96.8%（30/31 例）、連日投与スケジュールで 100%（13/13 例）に認められ、主な副作用は、高リン酸塩血症（それぞれ 81.4%、80.0%、84.6%）、味覚異常（41.9%、33.3%、61.5%）、脱毛症（39.5%、33.3%、53.8%）、口内炎（39.5%、23.3%、76.9%）、悪心（30.2%、30.0%、30.8%）、下痢（30.2%、20.0%、53.8%）及び食欲減退（23.3%、20.0%、30.8%）であった。

・有害事象

有害事象は、合計で 100%（44/44 例）、間欠投与スケジュールで 100%（31/31 例）、連日投与スケジュールで 100%（13/13 例）に認められ、主な事象は、高リン酸塩血症（それぞれ 81.4%、80.0%、84.6%）、味覚異常（46.5%、36.7%、69.2%）、口内炎（41.9%、26.7%、76.9%）、脱毛症（39.5%、33.3%、53.8%）、下痢（37.2%、26.7%、61.5%）、悪心（34.9%、33.3%、38.5%）、食欲減退（34.9%、33.3%、38.5%）及び便秘（30.2%、30.0%、30.8%）であった。

・Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 以上の有害事象は、合計で 47.7%（21/44 例）、間欠投与スケジュールで 48.4%（15/31 例）、連日投与スケジュールで 46.2%（6/13 例）に認められ、主な事象は、貧血（それぞれ 9.3%、13.3%、0%）及び食欲減退（9.3%、6.7%、15.4%）であった。

・死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象は 3 例（6.8%）であり、悪性新生物進行（2 例）及び呼吸困難（1 例）であった（3 例とも間欠投与スケジュールで、治験薬と関連なしと判断された）。

・重篤な有害事象

重篤な有害事象は、合計で 16 例（36.4%）、間欠投与スケジュールで 14 例（45.2%）、連日投与スケジュールで 2 例（15.4%）に認められ、主な事象（2 例以上）は、胆管炎（それぞれ 2 例、2 例、0 例）、悪性新生物進行（2 例、2 例、0 例）及び食欲減退（2 例、1 例、1 例）であった。

・投与中止に至った有害事象

本剤の投与中止に至った有害事象は、合計で 4 例（9.1%）で、すべて 13.5mg の間欠投与スケジュールであり、その内訳は、腹水、遠隔転移を伴う脳悪性腫瘍、悪性新生物進行及び知覚過敏（各 1 例、2.3%）であった。

有効性（胆管癌患者9例）

本試験に組み入れられた対象患者のうち、胆管癌患者（9例）の有効性を評価した。中央検査機関により *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成（*FGFR2-SLMAP*）が検出された患者は胆管癌の1例のみで、本症例の治験責任（分担）医師評価による最良総合効果（BOR）はSDであり、PFSは122日間であった。その他の胆管癌患者8例は5例でSDと評価された。なお、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍患者は、登録されていない。

胆管癌患者（9例）における有効性の結果の一覧

投与量・投与方法 ^{a)}	中央検査機関の判定結果	実施医療機関の判定結果	標的病変の最大変化率	BOR	PFS
パート1					
13.5mg 間欠投与	異常なし	検査未実施	4.4%	SD	202日間
13.5mg 間欠投与	<i>FGFR1</i> 遺伝子増幅 <i>FGFR2</i> 遺伝子増幅	検査未実施	-8.5%	SD	198日間
13.5mg 間欠投与	<i>FGFR6</i> 遺伝子変異	検査未実施	-5.1%	SD	120日間
18mg 間欠投与	異常なし	<i>FGFR2</i> 融合遺伝子	0%	SD	87日間
18mg 間欠投与	検査未実施	検査未実施	16.7%	PD	21日間
パート2					
13.5mg 間欠投与	報告なし ^{b)}	<i>FGFR3</i> 遺伝子変異	30.9%	PD	57日間
13.5mg 間欠投与	<i>FGFR2</i> 遺伝子再構成	<i>FGFR2</i> 遺伝子転座	-13.8%	SD	122日間
13.5mg 間欠投与	<i>FGFR3</i> 融合遺伝子	検査未実施	65.2%	PD	55日間
13.5mg 連日投与	異常なし	<i>FGFR2</i> 遺伝子転座	-24.5%	SD	121日間 (継続中)

BOR：最良総合効果、PFS：無増悪生存期間、PD：進行、PR：部分奏効、SD：安定

a) 間欠投与スケジュールは1日1回14日間連日投与後、7日間休薬した。連日投与スケジュールは1日1回連日投与した（休薬期間なし）。なお、1サイクルは21日間とした。

b) データカットオフ時点で中央検査機関による遺伝子検査結果は得られていなかった。

薬物動態

薬物動態については、「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

注) 本剤の承認されている「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。

「効能又は効果」○がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌

○*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍

「用法及び用量」<がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌>

通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを14日間経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

化学療法歴のある治癒切除不能な胆管癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-202 試験) ^{9,10)} (データカットオフ日: 2019年3月22日)

目的	<p>主要目的: 化学療法歴のある <i>FGFR2</i> 融合遺伝子又は <i>FGFR2</i> 遺伝子の再構成を有する治癒切除不能な胆管癌患者を対象として本剤の有効性を評価する^{a)}。</p> <p>副次目的: ・化学療法歴のある治癒切除不能な胆管癌患者を対象として、様々な分子サブグループにおける本剤の有効性を評価する。 ・化学療法歴のある治癒切除不能な胆管癌患者における本剤の安全性を評価する。 ・本試験の解析集団における本剤の薬物動態 (PK) に影響を及ぼす可能性がある共変量を、母集団 PK 解析により特定し評価する。更に十分なデータがあれば重要な有効性及び安全性パラメータに関する曝露反応解析を検討する。</p>
試験デザイン	<p>国際共同*、前向き、非盲検、第Ⅱ相試験 * : 日本を含む 12 の国又は地域の 67 施設で実施</p>
対象	<p>化学療法歴のある治癒切除不能な胆管癌患者 : 146 例^{b)} (有効性解析対象集団 145 例) ・コホート A : 107 例、コホート B : 20 例、コホート C : 18 例</p>
主な登録基準	<p>・過去に受けた 1 次全身療法で進行が認められ、進行/転移と判断される又は切除不能な胆管癌の組織学的検査又は細胞診を受けた患者 ・18 歳以上の男性及び女性 ・ECOG PS が 0 から 2 の患者 ・スクリーニング時点で余命が 12 週間以上の患者 等</p>
主な除外基準	<p>・これまでに選択的 <i>FGFR</i> 阻害剤の投与を受けたことがある患者 ・軟部組織、腎臓、腸管、心筋又は肺等に異所性石灰化の病歴及び/又は病変の所見が認められる患者。ただし、石灰化リンパ節及び無症候性の動脈又は軟骨/腱の石灰化は除く。 ・眼科検査により臨床的に重要な角膜障害/網膜障害の所見が認められる患者 ・治験薬の初回投与前の 14 日以内又は 5 半減期以内 (いずれか短い方) に強力な <i>CYP3A4</i> 阻害剤又は誘導剤を使用した患者 (ケトコナゾールの局所投与を除く) 等</p>
試験方法	<p><i>FGF</i> 又は <i>FGFR</i> 遺伝子の状態に基づき以下の 3 コホートのいずれかに割り付けた。 ・コホート A : <i>FGFR2</i> 融合遺伝子又は <i>FGFR2</i> 遺伝子の再構成 ・コホート B : コホート A 以外の <i>FGF</i> 又は <i>FGFR</i> 遺伝子異常 ・コホート C (米国のみ) : <i>FGF</i> 及び <i>FGFR</i> 遺伝子異常なし 本剤 13.5mg を 1 日 1 回、14 日間投与後に 7 日間休薬するスケジュールで投与し、進行又は忍容できない毒性が認められるまで継続した。</p>
主要評価項目	<p>コホート A における奏効率 (ORR) ⁹⁾ (中央検査機関のゲノム検査結果に基づく)</p>
副次評価項目	<p>主要な副次評価項目 : 奏効持続期間 (DOR) その他の副次評価項目 : 無増悪生存期間 (PFS)、病勢コントロール (DCR)、全生存期間 (OS) 等 安全性 : 有害事象の発現頻度、持続期間及び重症度のモニタリング、身体所見、バイタルサインの変化及び心電図の変化並びに血液及び尿検体の臨床検査値により評価された。 薬物動態 : 母集団 PK</p>

a) 腫瘍画像検査は、サイクル 4 まで 2 サイクルごと、それ以降は 3 サイクルごとに実施した。

b) 1 例は組織検体が不適格のため、有効性評価可能集団から除外した (治験実施医療機関のゲノム検査で検出された *FGF* 又は *FGFR* 遺伝子異常が中央検査機関では検出されなかった)。

c) ORR は RECIST v1.1 に基づき CR 又は PR を達成した患者の割合と定義し、CR 及び PR の判定は IRC 評価により確定した。なお、SD は初回投与日から 39 日以上経過した時点において測定値が SD の基準を満たすこととした。

注 : ペマジールの適応となるコホート A の結果のみを掲載する。

【結果】

有効性

主要評価項目

●コホート A における奏効率 (ORR) 及び最良総合効果 (BOR)

コホート A における ORR は 35.5% (95% CI : 26.50, 45.35) であり、事前に規定した閾値 (ORR の 95% CI の下限値が 15%超) を達成した。

RECIST v1.1 に基づき判定した CR は 3 例 (2.8%)、PR は 35 例 (32.7%) であった。

なお、IRC 判定に基づきベースライン時に測定可能病変が認められ、かつベースライン後に少なくとも 1 回の適切な腫瘍評価が行われた患者は 103 例であり、このうち 91 例の標的病変の径和がベースラインと比較して縮小した。

コホート A における IRC 判定に基づく ORR 及び BOR (有効性評価可能集団)

	コホート A 全体 (n=107)	コホート A FGFR2 融合遺伝子 (n=92)	コホート A FGFR2 遺伝子の再構成 (n=15)
ORR ^{a)} 、n (%)	38 (35.5)	32 (34.8)	6 (40.0)
95% CI ^{b)}	26.50, 45.35	25.15, 45.43	16.34, 67.71
BOR、n (%)			
確定した CR	3 (2.8)	2 (2.2)	1 (6.7)
確定した PR	35 (32.7)	30 (32.6)	5 (33.3)
SD	50 (46.7)	43 (46.7)	7 (46.7)
PD	16 (15.0)	15 (16.3)	1 (6.7)
評価不能 ^{c)}	3 (2.8)	2 (2.2)	1 (6.7)

BOR : 最良総合効果、CI : 信頼区間、CR : 完全奏効、IRC : 独立評価委員会、ORR : 奏効率、PD : 進行、PR : 部分奏効、SD : 安定

a) RECIST v1.1 に従い、BOR として CR 又は PR が得られた患者

b) 95% CI は二項分布に対する直接確率検定に基づき算出した。

c) 評価不能の 3 例は、ベースライン後の腫瘍評価が試験参加中止により未実施 (2 例)、及び SD 評価の最小期間 (投与開始から 39 日以上経過) 以前の評価 (1 例) であった。

主要な副次評価項目

●奏効持続期間 (DOR)

コホート A において、死亡イベントがなかった患者の追跡期間の中央値は 15.44 ヶ月 (範囲 : 7.0~24.7 ヶ月) であり、PR 以上に達した 38 例の IRC 判定に基づく DOR の中央値は 7.49 ヶ月 (95% CI : 5.65, 14.49) であった。

コホート A における IRC 判定に基づく DOR (有効性評価可能集団)

	コホート A 全体 (n=107)	コホート A FGFR2 融合遺伝子 (n=92)	コホート A FGFR2 遺伝子の再構成 (n=15)
ORR ^{a)} 、n (%)	38 (35.5)	32 (34.8)	6 (40.0)
イベント発現例数 (%)	21 (55.3)	17 (53.1)	4 (66.7)
PD	20 (52.6)	16 (50.0)	4 (66.7)
死亡	1 (2.6)	1 (3.1)	0 (0.0)
打ち切り例数 (%)	17 (44.7)	15 (46.9)	2 (33.3)
DOR 中央値 (月) (95% CI) ^{b)}	7.49 (5.65, 14.49)	7.49 (5.65, 14.49)	8.92 (5.65, 19.61)
DOR のカプランマイヤー 推定値 (%) (95% CI)			
3 ヶ月	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)
6 ヶ月	68.5 (49.0, 81.8)	67.2 (46.1, 81.5)	75.0 (12.8, 96.1)
9 ヶ月	47.4 (27.6, 64.9)	46.2 (24.6, 65.3)	50.0 (5.8, 84.5)
12 ヶ月	37.4 (18.6, 56.2)	40.4 (19.7, 60.3)	25.0 (0.9, 66.5)

CI : 信頼区間、CR : 完全奏効、DOR : 奏効持続期間、IRC : 独立評価委員会、ORR : 奏効率、PD : 進行

a) RECIST v1.1 に基づく IRC 判定で CR 及び PR が確定された患者

b) 95% CI は、Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。

その他の副次評価項目

- コホート A における無増悪生存期間 (PFS)、病勢コントロール率 (DCR) 及び全生存期間 (OS)
 - ・ IRC 判定に基づく PFS の中央値は 6.93 ヶ月 (95% CI : 6.18, 9.59) であった。
 - ・ IRC 判定に基づく DCR は 82.2% (95% CI : 73.7, 89.0) であった。
 - ・ OS の中央値は 21.06 ヶ月 (95% CI : 14.82, 評価不能) であった。

アジア人における有効性

- アジア人における奏効率 (ORR) 及び最良総合効果 (BOR)
 - アジア人における ORR は 36.4% (95% CI : 10.93, 69.21) であった。

アジア人における IRC 判定に基づく ORR 及び BOR (コホート A、有効性評価可能集団)

	コホート A 全体 (n=107)	コホート A アジア人 (n=11)
ORR ^{a)} 、n (%)	38 (35.5)	4 (36.4)
95% CI ^{b)}	26.50, 45.35	10.93, 69.21
BOR、n (%)		
確定した CR	3 (2.8)	1 (9.1)
確定した PR	35 (32.7)	3 (27.3)
SD	50 (46.7)	4 (36.4)
PD	16 (15.0)	2 (18.2)
評価不能 ^{c)}	3 (2.8)	1 (9.1)

BOR : 最良総合効果、CI : 信頼区間、CR : 完全奏効、IRC : 独立評価委員会、ORR : 奏効率、PD : 進行、PR : 部分奏効、SD : 安定

a) RECIST v1.1 に従い、BOR として CR 又は PR が得られた患者

b) 95% CI は二項分布に対する直接確率検定に基づき算出した。

c) 評価不能の 3 例は、ベースライン後の腫瘍評価が試験参加中止により未実施 (2 例)、及び SD 評価の最小期間 (投与開始から 39 日以上経過) 以前の評価 (1 例) であった。

●アジア人における奏効持続期間（DOR）

アジア人において、PR以上に達した4例のIRC判定に基づくDORの中央値は13.13ヵ月（95% CI：3.42, 評価不能）であった。

アジア人におけるIRC判定に基づくDOR（コホートA、有効性評価可能集団）

	コホート A 全体 (n=107)	コホート A アジア人 (n=11)
ORR ^{a)} 、n (%)	38 (35.5)	4 (36.4)
イベント発現例数 (%)	21 (55.3)	3 (75.0)
PD	20 (52.6)	3 (75.0)
死亡	1 (2.6)	0 (0.0)
打ち切り例数 (%)	17 (44.7)	1 (25.0)
DOR 中央値 (月) (95% CI) ^{b)}	7.49 (5.65, 14.49)	13.13 (3.42, NE)
DOR の Kaplan-Meier 推定値 (%) (95% CI)		
3 ヶ月	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)
6 ヶ月	68.5 (49.0, 81.8)	75.0 (12.8, 96.1)
9 ヶ月	47.4 (27.6, 64.9)	75.0 (12.8, 96.1)
12 ヶ月	37.4 (18.6, 56.2)	50.0 (5.8, 84.5)

CI：信頼区間、CR：完全奏効、DOR：奏効持続期間、IRC：独立評価委員会、NE：評価不能、ORR：奏効率、PD：進行

a) RECIST v1.1 に基づく IRC 判定で CR 及び PR が確定された患者

b) 95% CI は、Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。

安全性（コホート A）

・副作用

副作用（治験薬と関連のある有害事象）は94.4%（101/107例）に認められ、主な事象は、脱毛症（56.1%）、高リン酸塩血症（50.5%）、味覚異常（43.9%）、下痢（41.1%）、口内炎（36.4%）、疲労（34.6%）及び口内乾燥（34.6%）であった。

・有害事象

有害事象は100%（107/107例）に認められ、主な事象は、脱毛症（58.9%）、高リン酸塩血症（55.1%）、下痢（52.3%）、味覚異常（47.7%）、疲労（44.9%）、悪心（40.2%）、便秘（40.2%）、口内炎（38.3%）、口内乾燥（38.3%）、ドライアイ（31.8%）及び嘔吐（30.8%）であった。

・Grade3以上の有害事象

Grade3以上の有害事象は59.8%（64/107例）に認められ、主な事象は、低リン酸血症（12.1%）、口内炎（7.5%）、関節痛（6.5%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（5.6%）であった。

・死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象は3例（2.8%）であり、成長障害（2例）及び胆管閉塞（1例）で、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

・重篤な有害事象

重篤な有害事象は43例（40.2%）に認められ、主な事象は、発熱（5例、4.7%）、腹痛（4例、3.7%）、胆管炎（4例、3.7%）であった。重篤な副作用は、貧血、腹痛、嚥下障害、急性腎障害及び血栓症各1例であった。

・投与中止に至った有害事象

本剤の投与中止に至った有害事象は5例（4.7%）に認められ、胃腸出血、腸閉塞、腸管閉塞、高ビリルビン血症、対麻痺、急性腎障害（各1例、0.9%）であった。投与中止に至った副作用は、高ビリルビン血症及び急性腎障害各1例であった。

副作用の詳細は、「VIII. 安全性 8. 副作用」の項参照

・減量・休薬に至った患者数

	コホート A 全体 (n=107)	コホート A アジア人 (n=11)
減量、n (%)		
減量なし	83 (77.6) ^{a)}	9 (81.8)
減量あり	24 (22.4)	2 (18.2)
1回減量	20 (18.7)	2 (18.2)
2回以上減量	4 (3.7)	0 (0.0)
休薬、n (%)		
休薬なし	58 (54.2)	9 (81.8)
休薬あり	49 (45.8)	2 (18.2)
1回休薬	22 (20.6)	1 (9.1)
2回以上休薬	27 (25.2)	1 (9.1)

- a) コホート A の患者 1 例について減量の情報が正しく集計されなかった。この誤りはデータベースロック後に特定され、次回のデータカットオフにて修正される予定である。コホート A における正しい値は減量ありが 25 例 (23.4%) である。

FGFR1 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍を有する患者を対象とした国際共同第II相試験 (INCB 54828-203 試験) ¹⁾ (データカットオフ日：2021年6月30日)

目的	<p>主要目的： FGFR1 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍を有する患者を対象として本剤の有効性を評価する。</p> <p>副次目的： FGFR1 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍を有する患者を対象として本剤の安全性及び有効性を評価する。</p> <p>探索的目的 FGFR1 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍を有し、本剤の投与を受けた患者の臨床的ベネフィットの潜在的指標、薬物動態 (PK)、バイオマーカー及び生活の質を評価する。</p>
試験デザイン	<p>国際共同*、前向き、非盲検、第II相試験 *：日本を含む8カ国の19施設で実施</p>
対象	FGFR1 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍患者 41 例 ^{a)} (うち日本人 2 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・実施医療機関で実施した標準的な細胞遺伝学的診断検査に基づき、FGFR1 を活性化することが知られる 8p11 転座 (FGFR1 融合遺伝子陽性) を有する骨髄性又はリンパ性腫瘍が確認された患者 (同意説明文書に署名する前に実施) ・18 歳以上の男性及び女性患者 (日本の 20 歳未満の患者には親権者等の同意を取得した) ・次のいずれかの基準を満たす患者^{b)}； <ul style="list-style-type: none"> a. 造血幹細胞移植後又は他の疾患修飾療法後に再発が認められた患者 b. 現時点で造血幹細胞移植又は他の疾患修飾療法の候補となっていない患者 ・ECOG PS が 0 から 2 の患者 ・スクリーニング時点で余命が 12 週間以上の患者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・これまでに選択的 FGFR 阻害剤の投与を受けたことがある患者 ・不安定狭心症、急性心筋梗塞、治験薬投与前 6 ヶ月以内のニューヨーク心臓協会 (NYHA) の分類で III/IV 度のうっ血性心不全、又は治療を要する不整脈等、臨床的に意義がある又はコントロール不良な心臓疾患の既往を有する患者。ペースメーカー装着又は心房細動が治験薬投与前 1 ヶ月以上にわたり調律が維持されている患者は許容した。 ・眼科検査により臨床的に重要な角膜障害/網膜障害の所見が認められる患者 ・治験薬の初回投与前の 14 日以内又は 5 半減期以内 (いずれか短い方) に強力な CYP3A4 阻害剤又は誘導剤を使用した患者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>本剤 13.5mg を 1 日 1 回経口投与した。試験開始当初、1 サイクルを 14 日間投与後、7 日間休薬する間欠投与とし、試験の途中から治験実施計画書の改訂により 3 週間を区切りとして連日投与した。間欠投与で開始した被験者は、治験薬と関連ありと判断された Grade 2 以上の有害事象の持続がない場合、少なくとも 3 サイクルを完了した後に連日投与への切り替えを可能とした。</p>
主要評価項目	治療効果判定基準に基づき治験責任 (分担) 医師が評価した完全奏効 (CR) を達成した患者の割合 (CRR)
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・有効性：治療効果判定基準に基づく治験責任 (分担) 医師が評価した奏効率 (ORR)、細胞遺伝学的完全奏効 (CCyR) を達成した被験者の割合 (CCyRR)、細胞遺伝学的部分奏効 (PCyR) を達成した被験者の割合 (PCyRR)、完全奏効持続期間 (DOCR)、奏効持続期間 (DOR)、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) ・安全性：有害事象の発現頻度、持続期間及び重症度、身体所見、バイタルサイン及び心電図の変化並びに血液及び尿検体の臨床検査値により評価された。
探索的評価項目	薬物動態：母集団 PK パラメータ等
その他の評価項目	中央判定委員会 (CRC) 判定に基づく主要評価項目及び副次評価項目、投与後の造血幹細胞移植 (SCT)

- a) FGFR1 融合遺伝子が認められなかった 1 例を有効性評価可能集団から除外した。
b) 再発/難治性の場合、細胞遺伝学的疾患又は血液疾患のいずれかを示す所見が認められ、かつ残存毒性の所見 (治療を要する移植片対宿主病等) が認められない患者とした。

FGFR1 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍の治療効果判定基準

● 治験責任（分担）医師判定に用いられた治療効果判定基準（骨髄異形成症候群／骨髄増殖性腫瘍に対する治療効果判定基準¹⁹⁾に基づいて一部改変）

最良総合効果	効果判定基準
完全奏効 (CR) ^{a)}	次のすべての改善が認められる 1. 骨髄：骨髄芽球（単芽球に相当するものを含む）が 5%以下、リンパ芽球がなく、すべての細胞系が正常に成熟、細胞充実度が正常に回復 ^{b)} 2. 骨髄線維症が認められないか、「軽度のレチクリン線維症」（グレード 1 以下の線維化）に相当する ^{c)} 3. 末梢血 ^{d)} - 白血球が 10×10^9 個/L 以下 - ヘモグロビンが 11 g/dL 以上 - 血小板が 100×10^9 /L 以上、 450×10^9 /L 以下 - 好中球が 1.0×10^9 /L 以上 - 芽球が 0% - 好中球前駆細胞が 2%以下に減少 - 単球が 1×10^9 /L 以下 - 好酸球が 0.5×10^9 /L 以下 4. 髓外病変：触知可能な肝脾腫大を含め、治療前より存在していた髓外病変（リンパ節症等）の完全な回復 注：持続する低レベルの異形成は、異形成の判断が主観的であることを考慮して許容される ^{b)}
部分奏効 (PR)	次のすべての改善が認められる 1. 骨髄芽球（及び芽球相当の細胞）が 50%減少したが、細胞充実度 5%超が持続（ベースライン時に骨髄芽球が 5%以下であった場合を除く） 2. CR の基準 3 に記載されている末梢血指標の正常化 3. 髓外病変の効果が CMR/CR 又は PMR/PR（脚注の「髓外病変の治療効果判定基準」参照）
進行 (PD)	次に挙げる基準のうち、主要基準 2 つに該当、主要基準 1 つ及び副次基準 2 つに該当又は副次基準 3 つに該当する 主要基準： ・ 芽球数の増加 ^{a)} ○ 芽球が 5%未満の場合：50%以上増加し、芽球が 5%を超える ○ 芽球が 5~10%の場合：50%以上増加し、芽球が 10%を超える ○ 芽球が 10~20%の場合：50%以上増加し、芽球が 20%を超える ○ 芽球が 20~30%の場合：50%以上増加し、芽球が 30%を超える ・ 細胞遺伝学的進化を示す所見 ○ 細胞遺伝学的完全奏効中に、従来の核型分析又は FISH により、以前に存在していた細胞遺伝学的異常が再度認められる又は新たな細胞遺伝学的異常が認められる ○ 従来の核型分析により、細胞遺伝学的部分奏効中に細胞遺伝学的病変量の 50%以上の増加が認められる。あるいは、細胞遺伝学的病変量の 50%以上の増加が認められ、FISH で細胞の 10%（例えば、200 個中 20 個）以上が陽性である ・ 新たな髓外病変の出現又は髓外病変の悪化 ○ 脾腫の悪化 ■ IWG-MRT の定義による脾腫の進行：左肋骨縁下に以前はなかった脾腫を 5 cm を超える大きさで触知、ベースライン時に認められた 5~10 cm の脾腫が触知可能な長さで 100%以上増大又はベースライン時に認められた 10 cm を超える脾腫が触知可能な長さで 50%以上増大 ○ 脾臓以外の髓外病変 副次基準： ・ 輸血依存 ^{e)} ・ 血球減少症に関する最大効果が顕著に消失し、顆粒球又は血小板が最高寛解時／最大効果時から 50%以上減少 ・ 全血球計算で示されたように、ヘモグロビンの最良効果時又はベースラインから 1.5 g/dL 以上の減少 ・ クローン進化（分子）を示す所見
安定 (SD)	進行又は奏効のいずれの基準にも該当しない

- a) 現時点では症状の完全な回復を評価するためのパリエート済みのツールがないことから、「症状が回復した CR」(CR が認められた状態で MPN-SAF により疾患関連症状の完全な回復を確認)を治療効果の暫定分類とする。
- b) MDS IWG (International Working Group on Myelodysplastic Syndromes) が許容する CR が認められていても、正常範囲内と解釈され得る形成異常変化が存在する場合がある。CR では年齢補正した正常な細胞充実度でなければならない。
- c) CR の判定は、線維化の改善の確認をするためだけに少なくとも 2 回の骨髄評価により確認する必要がある。初回の骨髄生検で顕著な線維化が認められない場合、2 回目の生検を実施して線維化の回復を証明する必要はない。治療効果判定の際の線維化のグレード分類は European Consensus System に従う。
- d) 末梢血血球数異常の回復は、8 週間以上にわたり少なくとも 2 回以上の個別の分析で持続していなければならない。増殖性疾患の場合、CR には血小板増加症における血小板数の正常値 ($150\sim 450\times 10^9/L$) への回復及び白血球増加症における WBC の回復 (10×10^9 個/L 以下、 1.5×10^9 個/L 以上) が含まれる。輸血によるサポートを行わずにヘモグロビンが $11g/dL$ 超、血小板数が $100\times 10^9/L$ 以上に維持されていなければならない。骨髄前駆細胞 (前骨髄球、骨髄球、後骨髄球、有核赤血球) が測定可能レベルを下回るまで減少 (2~3%以下) 及び/若しくは単球が $1\times 10^9/L$ の単球増加症並びに/又は好酸球が $0.5\times 10^9/L$ 以下に減少し、感染、サイトカイン治療又は他の反応性の原因がない。
- e) 輸血依存とは、臨床的に顕著な出血に伴わない $8.5g/dL$ 未満のヘモグロビン値に対して過去 1 ヶ月以内に行われた 2U 以上の赤血球輸血と定義される。治療から生じる血球減少症は進行の評価において考慮されるべきではない。

髄外病変の治療効果判定基準 (Lugano 分類²⁰⁾)

- ・ 代謝的完全奏効 (CMR) /完全奏効 (CR) : PET-CT では、標的病変及び非標的病変において 5PS スコアが 1、2 又は 3。残存腫瘍の有無は問わない。また、スクリーニング時に FDG-PET 検査が実施されておらずかつ治験中の 5PS スコアが 1~3 の場合、CMR も可とする。新規病変なし。CT では、標的病変におけるリンパ節病変の LDi が $1.5cm$ 未満で、非リンパ節病変が存在しない。非標的病変が存在しない。新規病変なし。
- ・ 代謝的部分奏効 (PMR) /部分奏効 (PR) : PET-CT では、標的病変及び非標的病変において 5PS スコアが 4 又は 5 かつベースライン時と比較して FDG 集積が減弱し、大きさを問わず残存腫瘍を認める (注: 集積減弱は $\% \Delta SUV_{max}$ の 25%以上の低下と定義する)。新規病変なし。CT では、標的病変における全標的病変でベースライン時と比較して SPD の減少が 50%以上。非標的病変の増加なし。新規病変なし。

●中央判定委員会 (CRC) 判定に用いられた治療効果判定基準

後方視的に CRC 判定による最良総合効果を確認することとされ、判定基準については、治験責任 (分担) 医師判定に用いた基準では、様々な臨床病型 (慢性期と急性期、髄外病変の有無等) を示す *FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍に対して本剤の有効性を適切に評価するには限界があると考えたことから、CRC 判定では個別の患者の状態に併せて評価する目的で治験責任 (分担) 医師判定に用いた基準のうち、CR と PR に関する条件を修正した基準 (下表) が用いられた。

CRC 判定に用いられた治療効果判定基準の概略*

最良総合効果	判断基準	
	慢性期の患者	急性期の患者
CR	<p><骨髄></p> <ul style="list-style-type: none"> 芽球が 5%未満である 年齢で調整した正常な細胞密度に戻っている 骨髄線維症がないか、または軽度である 異形成がないか、軽度である <p><末梢血></p> <ul style="list-style-type: none"> 白血球：$10 \times 10^9/L$ 以下 ヘモグロビン：11g/dL 以上 血小板：$100 \times 10^9/L$ 以上、$450 \times 10^9/L$ 以下 好中球：$1 \times 10^9/L$ 以上 芽球：0% 好中球前駆細胞：2%以下に減少 単球：$1 \times 10^9/L$ 以下 好酸球：$0.5 \times 10^9/L$ 以下 	<p><骨髄></p> <ul style="list-style-type: none"> 芽球が 5%未満である <p><末梢血></p> <ul style="list-style-type: none"> 芽球を認めない 血小板：$100 \times 10^9/L$ 以上 好中球：$1.0 \times 10^9/L$ 以上
	<p><髄外病変></p> <ul style="list-style-type: none"> CT/MRI：標的リンパ節/結節性腫瘍が長径 1.5cm 以内に縮小し、リンパ節外病変がなく、かつ新病変がない PET-CT：ベースラインで PET 陽性であった患者では、リンパ節、リンパ節外病変及び骨髄に腫瘍の残存にかかわらず集積がない又は軽度の集積のみ、かつ集積を伴う新たな病変がない 	
CRh (慢性期の患者) CRi (急性期の患者)	<p><骨髄></p> <ul style="list-style-type: none"> 芽球が 5%未満である 骨髄線維症がないか、または軽度である 異形成がないか、軽度である <p><末梢血></p> <ul style="list-style-type: none"> 白血球：$10 \times 10^9/L$ 以下 ヘモグロビン：8g/dL 以上 血小板：$50 \times 10^9/L$ 以上、$450 \times 10^9/L$ 以下 好中球：$0.5 \times 10^9/L$ 以上 芽球：0% 単球：$1 \times 10^9/L$ 以下 好酸球：$0.5 \times 10^9/L$ 以下 	<p><骨髄></p> <ul style="list-style-type: none"> 骨髄芽球（単芽球を含む）が 5%未満である <p><末梢血></p> <ul style="list-style-type: none"> 芽球を認めない 血小板：$100 \times 10^9/L$ 未満の場合もある 好中球：$1.0 \times 10^9/L$ 未満の場合もある
	<p><髄外病変></p> <ul style="list-style-type: none"> CT/MRI：標的リンパ節/結節性腫瘍が長径 1.5cm 以内に縮小し、リンパ節外病変がなく、かつ新病変がない PET-CT：ベースラインで PET 陽性であった患者では、リンパ節、リンパ節外病変及び骨髄に腫瘍の残存にかかわらず集積がない又は軽度の集積のみ、かつ集積を伴う新たな病変がない 	
PR	<p><骨髄></p> <ul style="list-style-type: none"> 芽球が 50%以上減少している（5%以上の残存） <p><末梢血></p> <ul style="list-style-type: none"> 白血球：$10 \times 10^9/L$ 以下 ヘモグロビン：8g/dL 以上 血小板：$50 \times 10^9/L$ 以上、$450 \times 10^9/L$ 以下 好中球：$0.5 \times 10^9/L$ 以上 芽球：50%以上減少している 単球及び好酸球：ベースラインから 50%以上の減少 	<p><骨髄></p> <ul style="list-style-type: none"> 芽球が 50%を越えて減少している <p><末梢血></p> <ul style="list-style-type: none"> 芽球が 50%を越えて減少している 好中球：$0.5 \times 10^9/L$ を越える 血小板：$50 \times 10^9/L$ を越える
	<p><髄外病変></p> <ul style="list-style-type: none"> CT/MRI：最大 6つの標的リンパ節/結節性腫瘍が長径の合計が 50%を越えて縮小する PET-CT：ベースラインで PET 陽性であった患者では、リンパ節、リンパ節外病変及び骨髄に腫瘍の集積の減少を認めるが完全に消失しておらず、かつ集積を伴う新たな病変がない 	

* ベースライン時に *FGFR1* 融合遺伝子陽性が認められるものの、骨髄/末梢血の異常所見又は髄外に評価可能病変がない場合、及び髄外病変があるものの、CRC 判定に必要な画像データが得られなかった場合は、NE と評価することとされた。

最終判定	慢性期			急性期			髄外病変のみ
	髄外病変なし	髄外病変あり		髄外病変なし	髄外病変あり		
	骨髄/末梢血	骨髄/末梢血	髄外病変	骨髄/末梢血	骨髄/末梢血	髄外病変	髄外病変
CR	CR 又は CRh	CR	CR	CR 又は CRi	CR	CR	CR
		CRh	CR		CRi	CR	
PR	PR	PR	CR 又は PR	PR	PR	CR 又は PR	PR
		PR、 CR 又は CRh	PR		PR、 CR 又は CRi	PR	

①慢性期、急性期又は髄外病変のみのいずれに該当するかを評価（髄外病変のみの場合は、髄外病変の判定結果が最終判定となる）、②慢性期又は急性期に該当する場合は、次に髄外病変の有無を評価（髄外病変なしの場合は、「骨髄/末梢血」の評価を行う）、③髄外病変ありの場合は、「骨髄/末梢血」及び「髄外病変」をそれぞれ評価し、各評価結果の組み合わせにより、上表に従い最終判定を行う。

【結果】

データカットオフ時点における本剤の投与期間の中央値（範囲）は、191.0 日（15～1528）であり、連日投与集団で 232.0 日（15～871）であった。

有効性

有効性評価可能集団は、*FGFR1* 融合遺伝子が認められなかった間欠投与集団の患者 1 例を除外し、40 例（間欠投与集団 13 例及び連日投与集団 27 例）とした。

主要評価項目

● 治験責任（分担）医師が評価した完全奏効率（CRR）

有効性評価可能集団 40 例において、治験責任（分担）医師の評価に基づく CRR は 62.5%（95% CI：45.80, 77.27）であった。

連日投与集団における CRR は 66.7%（95% CI：46.04, 83.48）であった。

治験責任（分担）医師の評価に基づく CRR 及び BOR（有効性評価可能集団）

	全体 ^{c)} (n=40)	連日投与 ^{c)} (n=27)
CRR ^{a)} 、n (%)	25 (62.5)	18 (66.7)
95% CI ^{b)}	45.80, 77.27	46.04, 83.48
BOR、n (%)		
CR	25 (62.5)	18 (66.7)
PR	4 (10.0)	3 (11.1)
SD	10 (25.0)	5 (18.5)
PD	0 (0.0)	0 (0.0)
欠測	1 (2.5)	1 (3.7)

BOR：最良総合効果、CI：信頼区間、CR：完全奏効、CRR：完全奏効率、PD：進行、PR：部分奏効、SD：安定

a) BOR として CR が得られた患者

b) 95% CI は二項分布に対する直接確率検定に基づき算出した。

c) 本試験結果には一部承認外の用法及び用量による症例を含むが、承認時に評価された資料であるため掲載。

副次評価項目

● 治験責任（分担）医師が評価した奏効率（ORR）

治験責任（分担）医師の評価に基づく ORR（有効性評価可能集団）

	全体 ^{c)} (n=40)	連日投与 ^{c)} (n=27)
ORR ^{a)} 、n (%)	29 (72.5)	21 (77.8)
95% CI ^{b)}	56.11, 85.40	57.74, 91.38

CI：信頼区間、CR：完全奏効、ORR：奏効率、PR：部分奏効

a) BOR として CR 又は PR が得られた患者

b) 95% CI は二項分布に対する直接確率検定に基づき算出した。

c) 本試験結果には一部承認外の用法及び用量による症例を含むが、承認時に評価された資料であるため掲載。

● 治験責任（分担）医師の評価に基づく完全奏効持続期間（DOCR）

治験責任（分担）医師の評価に基づく DOCR（有効性評価可能集団）

	全体 ^{c)} (n=40)	連日投与 ^{c)} (n=27)
CRR ^{a)} 、n (%)	25 (62.5)	18 (66.7)
イベント発現例数 (%)	5 (20.0)	4 (22.2)
PD	5 (20.0)	4 (22.2)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
打ち切り例数 (%)	20 (80.0)	14 (77.8)
DOCR 中央値 (月) (95% CI) ^{b)}	未到達 (12.22, NE)	未到達 (4.24, NE)
DOCR の Kaplan-Meier 推定値 (%) (95% CI)		
3 カ月	90.7 (67.6, 97.6)	87.8 (59.5, 96.8)
6 カ月	80.3 (55.5, 92.1)	73.7 (43.9, 89.3)
9 カ月	80.3 (55.5, 92.1)	73.7 (43.9, 89.3)

CI：信頼区間、CR：完全奏効、CRR：完全奏効率、DOCR：完全奏効持続期間、NE：評価不能、PD：進行

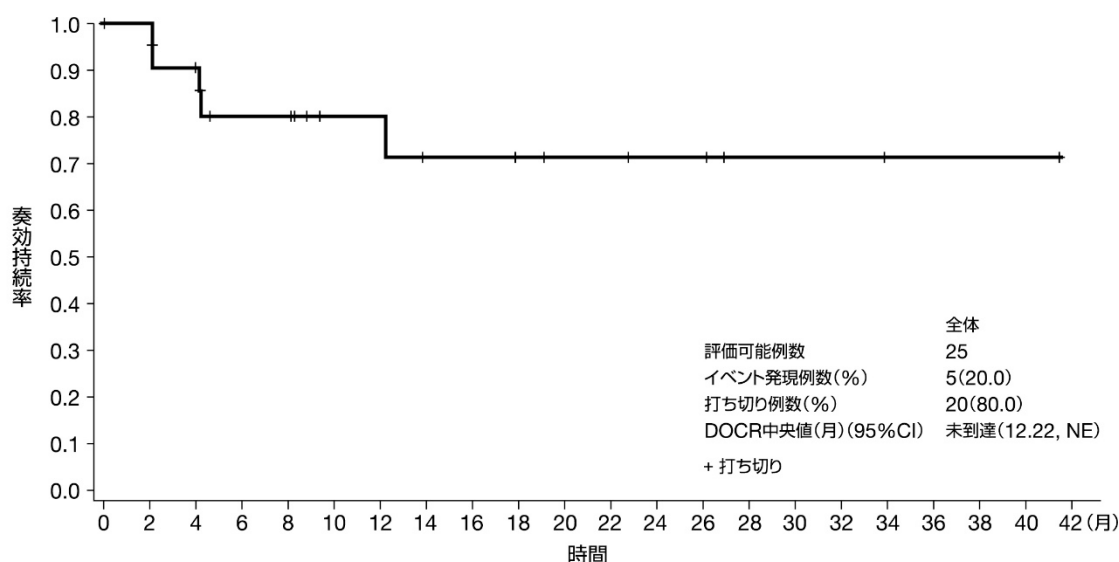
a) 治療効果判定基準に基づく治験責任（分担）医師の評価で CR と判定された患者

b) 95% CI は、Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。

c) 本試験結果には一部承認外の用法及び用量による症例を含むが、承認時に評価された資料であるため掲載。

DOCR の打ち切りの定義は以下のとおりとした：

- ・ データカットオフ時点で生存し、PD が確認されなかった患者は、データカットオフ日直前の最後の腫瘍評価日にて打ち切りとした。
- ・ 他の薬剤による治療を開始した患者又は造血幹細胞移植（SCT）を受けた患者は、他の薬剤による治療開始前又は SCT 前の最後の腫瘍評価日にて打ち切りとした。



at Risk 数 25 22 18 14 14 9 9 7 7 6 5 5 4 4 2 2 2 1 1 1 1 0
NE：評価不能

全体
評価可能例数 25
イベント発現例数 (%) 5 (20.0)
打ち切り例数 (%) 20 (80.0)
DOCR 中央値 (月) (95% CI) 未到達 (12.22, NE)
+ 打ち切り
95% CI は、Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。

治験責任（分担）医師の評価に基づく DOCR の Kaplan-Meier 曲線（有効性評価可能集団）^{a)}

a) 本試験結果には一部承認外の用法及び用量による症例を含むが、承認時に評価された資料であるため掲載。

●治験責任（分担）医師の評価に基づく奏効持続期間（DOR）

治験責任（分担）医師の評価に基づく DOR（有効性評価可能集団）

	全体 ^{b)} (n=40)	連日投与 ^{b)} (n=27)
CR 又は PR と判定された患者数	29	21
イベント発現例数 (%)	6 (20.7)	4 (19.0)
PD	5 (17.2)	4 (19.0)
死亡	1 (3.4)	0 (0.0)
打ち切り例数 (%)	23 (79.3)	17 (81.0)
DOR 中央値 (月) (95% CI) ^{a)}	未到達 (9.46, NE)	未到達 (4.24, NE)
DOR の Kaplan-Meier 推定値 (%) (95% CI)		
3 カ月	91.5 (70.0, 97.8)	88.5 (61.4, 97.0)
6 カ月	82.3 (59.4, 93.0)	75.9 (47.7, 90.2)
9 カ月	82.3 (59.4, 93.0)	75.9 (47.7, 90.2)

CI：信頼区間、CR：完全奏効、DOR：奏効持続期間、NE：評価不能、PD：進行、PR：部分奏効

a) 95% CI は、Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。

b) 本試験結果には一部承認外の用法及び用量による症例を含むが、承認時に評価された資料であるため掲載。

DOR の打ち切りの定義は以下のとおりとした：

- ・ データカットオフ時点で生存し、PD が確認されなかった患者は、データカットオフ日直前の最後の腫瘍評価日にて打ち切りとした。
- ・ 他の薬剤による治療を開始した患者又は造血幹細胞移植（SCT）を受けた患者は、他の薬剤による治療開始前又は SCT 前の最後の腫瘍評価日にて打ち切りとした。

●治験責任（分担）医師が評価した細胞遺伝学的奏効

治験責任（分担）医師の評価に基づく CCyRR 及び PCyRR（有効性評価可能集団）

	全体 ^{c)} (n=40)	連日投与 ^{c)} (n=27)
CCyRR ^{a)} 、n (%)	28 (70.0)	20 (74.1)
95% CI ^{b)}	53.47, 83.44	53.72, 88.89
PCyRR ^{a)} 、(%)	6 (15.0)	4 (14.8)
95% CI ^{b)}	5.71, 29.84	4.19, 33.73

CCyRR：細胞遺伝学的完全奏効率、CI：信頼区間、PCyRR：細胞遺伝学的部分奏効率

a) CCyRR 及び PCyRR は、細胞遺伝学的最良総合効果に基づく。

b) 95% CI は二項分布に対する直接確率検定に基づき算出した。

c) 本試験結果には一部承認外の用法及び用量による症例を含むが、承認時に評価された資料であるため掲載。

〈参考〉

細胞遺伝学的奏効の判定基準

- ・ 完全（CCyR）：20 個以上の分裂中期細胞を用いた従来の核型分析又は蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法（FISH）により、8p11 転座を有する分裂中期細胞が 0%であることが認められる。
- ・ 部分（PCyR）：20 個以上の分裂中期細胞を用いた従来の核型分析又は FISH により、8p11 転座を有する分裂中期細胞がベースライン値から 50%以上減少していることが認められる。

● 治験責任（分担）医師が評価した無増悪生存期間（PFS）

治験責任（分担）医師の評価に基づく PFS（有効性評価可能集団）

	全体 ^{b)} (n=40)	連日投与 ^{b)} (n=27)
イベント発現例数 (%)	6 (15.0)	2 (7.4)
PD	3 (7.5)	1 (3.7)
死亡	3 (7.5)	1 (3.7)
打ち切り例数 (%)	34 (85.0)	25 (92.6)
PFS 中央値 (月) (95% CI) ^{a)}	未到達 (NE, NE)	未到達 (NE, NE)
PFS の Kaplan-Meier 推定値 (%) (95% CI)		
3 カ月	94.1 (78.5, 98.5)	95.7 (72.9, 99.4)
6 カ月	83.8 (65.0, 93.0)	91.3 (69.5, 97.8)
9 カ月	83.8 (65.0, 93.0)	91.3 (69.5, 97.8)
12 カ月	79.1 (58.6, 90.2)	91.3 (69.5, 97.8)

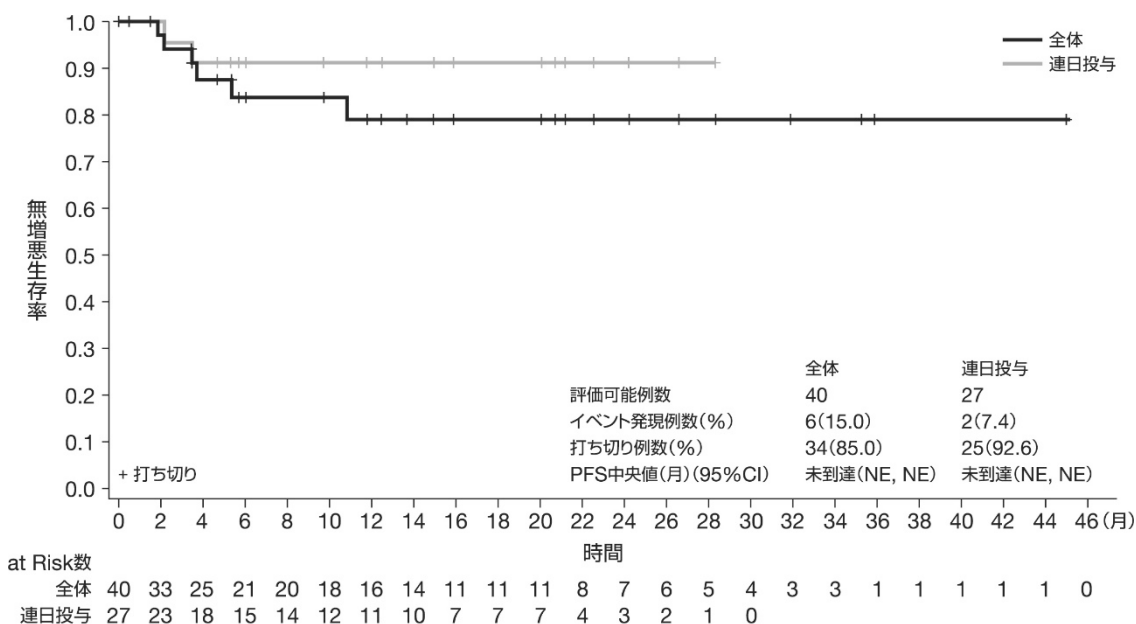
CI：信頼区間、NE：評価不能、PD：進行、PFS：無増悪生存期間

a) 95% CI は、Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。

b) 本試験結果には一部承認外の用法及び用量による症例を含むが、承認時に評価された資料であるため掲載。

PFS の打ち切りの定義は以下のとおりとした：

- ・ データカットオフ時点で生存し、PD が確認されなかった患者は、データカットオフ日前の最後の腫瘍評価日にて打ち切りとした。
- ・ 他の薬剤による治療を開始した患者又は造血幹細胞移植（SCT）を受けた患者は、他の薬剤による治療開始前又は SCT 前の最後の腫瘍評価日にて打ち切りとした。



NE：評価不能

95% CI は、Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。

治験責任（分担）医師の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（有効性評価可能集団）^{a)}

a) 本試験結果には一部承認外の用法及び用量による症例を含むが、承認時に評価された資料であるため掲載。

●治験責任（分担）医師が評価した全生存期間（OS）

治験責任（分担）医師の評価に基づく OS（有効性評価可能集団）

	全体 ^{b)} (n=40)	連日投与 ^{b)} (n=27)
死亡例数 (%)	9 (22.5)	3 (11.1)
打ち切り例数 (%)	31 (77.5)	24 (88.9)
OS 中央値 (月) (95% CI) ^{a)}	未到達 (NE, NE)	未到達 (NE, NE)
OS のカプランマイヤー 推定値 (%) (95% CI)		
3 ヶ月	94.9 (81.0, 98.7)	96.2 (75.7, 99.4)
6 ヶ月	86.2 (69.8, 94.0)	96.2 (75.7, 99.4)
9 ヶ月	82.7 (65.3, 91.9)	90.5 (66.2, 97.6)
12 ヶ月	75.4 (56.2, 87.0)	84.0 (57.2, 94.7)

CI：信頼区間、NE：評価不能、OS：全生存期間

a) 95% CI は、Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。

b) 本試験結果には一部承認外の用法及び用量による症例を含むが、承認時に評価された資料であるため掲載。

OS の定義は以下のとおりとした：

・本剤の投与開始から死亡日（理由は問わない）までの期間と定義した。データカットオフ時点で生存していた患者は生存が確認された最後の日にて打ち切りとした。

その他の評価項目

●中央判定委員会（CRC）が評価した完全奏効率（CRR）及び奏効率（ORR）

有効性評価可能集団 40 例において CRC 評価に基づく CRR は 70.0%（95% CI：53.47, 83.44）、ORR は 72.5%（95% CI：56.11, 85.40）であった。

本剤投与開始から連日投与した 27 例において、CRC 評価に基づく CRR は 81.5%（95% CI：61.92, 93.70）、ORR は 85.2%（95% CI：66.27, 95.81）であった。

CRC の評価に基づく CRR と ORR 及び BOR（有効性評価可能集団）

	全体 ^{d)} (n=40)	連日投与 ^{d)} (n=27)
CRR ^{a)} 、n (%)	28 (70.0)	22 (81.5)
95% CI ^{b)}	53.47, 83.44	61.92, 93.70
ORR ^{c)} 、n (%)	29 (72.5)	23 (85.2)
95% CI ^{b)}	56.11, 85.40	66.27, 95.81
BOR、n (%)		
CR	28 (70.0)	22 (81.5)
PR	1 (2.5)	1 (3.7)
SD	6 (15.0)	2 (7.4)
PD	0 (0.0)	0 (0.0)
NE	4 (10.0)	1 (3.7)
欠測	1 (2.5)	1 (3.7)

BOR：最良総合効果、CI：信頼区間、CR：完全奏効、CRC：中央判定委員会、CRR：完全奏効率、NE：評価不能、ORR：奏効率、PD：進行、PR：部分奏効、SD：安定

a) BOR として CR が得られた患者

b) 95% CI は二項分布に対する直接確率検定に基づき算出した。

c) BOR として CR 又は PR が得られた患者

d) 本試験結果には一部承認外の用法及び用量による症例を含むが、承認時に評価された資料であるため掲載。

●治験責任（分担）医師の評価に基づく完全奏効（CR）に至る期間

治験責任（分担）医師の評価に基づくCRに至る期間（有効性評価可能集団）

	全体 ^{b)} (n=40)	連日投与 ^{b)} (n=27)
CRと判定された患者数、n (%)	25 (62.5)	18 (66.7)
CRに至る期間（月） ^{a)}		
平均値（標準偏差）	3.47 (2.890)	3.35 (3.310)
中央値（範囲）	3.38 (1.3~14.3)	1.56 (1.3~14.3)

CR：完全奏効

a) CRに至る期間（月）＝（最初にCRと判定された日-初回投与日+1）÷30.4375

b) 本試験結果には一部承認外の用法及び用量による症例を含むが、承認時に評価された資料であるため掲載。

●本剤の投与後の造血幹細胞移植（SCT）

有効性評価可能集団 40 例のうち、8 例が本剤の投与後に SCT を受けた。これら 8 例のうち、SCT 施行後のデータが 6 例で得られ、SCT 施行後、最長で約 36 カ月の追跡調査を行った。1 例で急性移植片対宿主病（GVHD）（Grade 2）及び中等度の慢性 GVHD の徴候及び症状が認められた。別の 1 例では軽度の慢性 GVHD の徴候及び症状が認められた。生着不全が 1 例で認められ、SCT 施行後の死亡が 1 例で認められた。

SCT の実施状況（有効性評価可能集団）

患者番号 投与スケジュール	本剤の 投与期間 (日)	最終投与から SCT 施行 までの期間 (日)	SCT 施行時の 臨床的 奏効	最終評価時点での 細胞遺伝学的奏効 [治験責任（分担） 医師/CRC]	GVHD の徴候 及び症状		生着 不全	生存	SCT 施行から 最終連絡時点 ^{a)} までの期間 (日)
					急性	慢性			
No.1 連日投与	191	23	CR	CCyR/CCyR	あり Grade 2	あり 中等度	なし	生存	554
No.2 間欠投与	118	28	骨髄奏効、 形態学的無 白血病状態	PCyR/PCyR	不明	不明	不明	死亡 ^{b)}	186
No.3 連日投与	159	26	CR	CCyR/CCyR	なし	なし	なし	生存	173
No.4 間欠投与	409	15	CR	CCyR/CCyR	なし	あり 軽度	なし	生存	1006
No.5 間欠投与	119	17	CR	PCyR/CCyR	なし	なし	なし	生存	1078
No.6 間欠投与	119 ^{c)}	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明
No.7 連日投与	67 ^{d)}	不明	不明	不明	不明	不明	不明	生存	不明
No.8 連日投与	43	16	不明	PCyR/PCyR	なし	なし	あり	生存	16

CCyR：細胞遺伝学的完全奏効、CR：完全奏効、CRC：中央判定委員会、GVHD：移植片対宿主病、PCyR：細胞遺伝学的部分奏効、SCT：造血幹細胞移植

注：SCT 施行までの期間＝SCT 施行日－本薬の最終投与日＋1

SCT 施行から最終連絡時点までの期間＝最後に生存が確認された日－SCT 施行日＋1

a) 生存の追跡調査

b) SCT 施行後に *FGFR* 融合遺伝子陽性を伴う疾患が再燃し、その後死亡した。*FGFR* 融合遺伝子陽性が本患者の死亡に寄与した可能性がある。

c) 本剤の投与中止時に被験者からの要望で追跡調査を中止した。

d) データカットオフ時点で SCT に関する情報が得られなかった。

安全性

安全性解析対象集団は 41 例であり、本剤の間欠投与で開始した 14 例 (34.1%) のうち 3 例が連日投与レジメンに切り替えた。残りの 27 例 (65.9%) は投与開始時より連日投与であった。

安全性解析対象集団における本剤の投与期間の中央値 (範囲) は、間欠投与集団で 119.0 日 (36~1528)、連日投与集団で 232.0 日 (15~871)、全体で 191.0 日 (15~1528) であった。

• 副作用

副作用 (治験薬と関連のある有害事象) は 97.6% (40/41 例) に認められ、主な副作用 (発現割合 40%以上) は、高リン血症 29 例 (70.7%)、脱毛症 23 例 (56.1%)、下痢 18 例 (43.9%)、口内炎 18 例 (43.9%) 等であった。

• 有害事象

有害事象は 100% (41/41 例) に認められ、主な有害事象 (発現割合 40%以上) は、高リン血症 30 例 (73.2%)、脱毛症 23 例 (56.1%)、下痢 23 例 (56.1%)、口内炎 19 例 (46.3%) であった。

• Grade3 以上の有害事象

Grade 3 以上の有害事象は 85.4% (35/41 例) に認められ、主な有害事象 (発現割合 10%以上) は、口内炎 (17.1%) 及び貧血 6 例 (14.6%) であった。

• 死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象は 3 例 (7.3%) であり、急性腎障害、多臓器機能不全症候群及び悪性新生物進行が各 1 例 (2.4%) で、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

• 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 21 例 (51.2%) に認められ、主な重篤な有害事象 (2 例以上) は、急性腎障害 (3 例、7.3%) であった。

重篤な副作用は、疼痛、角膜膿瘍、丹毒、トランスアミナーゼ上昇、カルシフィラキシス、高リン血症、失神、脱毛症及び急性腎障害が各 1 例 (2.4%) であった。

• 投与中止に至った有害事象

本剤の投与中止に至った有害事象は 4 例 (9.8%) に認められ、心不全、カルシフィラキシス、多臓器機能不全症候群及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 1 例 (2.4%) であった。

投与中止に至った副作用は、カルシフィラキシス及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 1 例 (2.4%) であった。

副作用の詳細は、「VIII. 安全性 8. 副作用」の項参照

・減量・休薬に至った患者数

	全体 (n=41)	連日投与 (n=27)	間欠投与 (n=14)
減量、n (%)			
減量なし	15 (36.6)	5 (18.5)	10 (71.4)
減量あり	26 (63.4)	22 (81.5)	4 (28.6)
1回減量	10 (24.4)	9 (33.3)	1 (7.1)
2回以上減量	16 (39.0)	13 (48.1)	3 (21.4)
休薬、n (%)			
休薬なし	14 (34.1)	6 (22.2)	8 (57.1)
休薬あり	27 (65.9)	21 (77.8)	6 (42.9)
1回休薬	9 (22.0)	6 (22.2)	3 (21.4)
2回以上休薬	18 (43.9)	15 (55.6)	3 (21.4)
投与スケジュールを 変更した患者、n (%)	6 (14.6)	3 (11.1)	3 (21.4)

・減量・投与中断・投与中止に至った有害事象を発現した患者数

	全体 (n=41)	連日投与 (n=27)	間欠投与 (n=14)
減量に至った有害事象を発現した患者数、n (%)	24 (58.5)	20 (74.1)	4 (28.6)
休薬に至った有害事象を発現した患者数、n (%)	27 (65.9)	21 (77.8)	6 (42.9)
投与中止に至った有害事象を発現した患者数、n (%)	4 (9.8)	2 (7.4)	2 (14.3)

(参考：日本人集団における有効性および安全性)

●日本人集団における有効性

本試験には2例の日本人患者が組み入れられ、いずれも本剤の連日投与を受けた。慢性期の1例(70歳代)では、データカットオフ日前の直近の効果判定時点(投与296日目)におけるBOR及び細胞遺伝学的奏効は、治験責任(分担)医師の評価でSD及びCCyR、CRCの評価でCR及びCCyR(DOCR:6.21ヵ月、DOR:8.31ヵ月)であった。ヘモグロビン値の回復に関する判定が、治験責任(分担)医師の評価ではCRの基準を満たさずSDと判定されたが、CRCの評価ではCRhの基準を満たしたため最良総合効果がCRと判定された。本例は、データカットオフ時点(投与346日目)で本剤6mg QD投与を継続中であった。急性期の1例(50歳代)では、最初の効果判定時点(投与43日目)におけるBOR及び細胞遺伝学的奏効は、治験責任(分担)医師の評価でSD及びPCyR、CRCの評価でPR及びPCyR(DOR:0.69ヵ月)であった。ヘモグロビン値、血小板数及び好中球数の回復に関する判定が、治験責任(分担)医師の評価ではPRの基準を満たさずSDと判定されたが、CRCの評価ではPRの基準を満たしたため最良総合効果がPRと判定された。本例は、投与65日目に疾患進行により死亡した。

●日本人集団における安全性

日本人2例に副作用が発現し、詳細は以下のとおりであった。1例は、投与23日目に高トランスアミナーゼ血症(Grade3)を発症し、本剤投与の中断と減量により軽快した。データカットオフ時点(投与346日目)では本剤6.0mgを連日投与で継続中であった。別の1例は、投与15日目に好中球減少症(Grade4)を発現した。本剤投与を中断後、投与17日目に9.0mgに減量して再開した。投与20日目に好中球減少症(Grade3)を発現したものの用量を変更せず、投与56日目に13.5mgに変更して投与61日目まで継続した。本例は、投与65日目に疾患進行のため死亡した。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

＜がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌＞

一般使用成績調査

目的	製造販売後の使用実態下における、本剤の安全性等の検討を行う。
調査方法	全例調査方式
調査対象	本剤を投与された全ての <i>FGFR2</i> 融合遺伝子陽性の胆道癌患者
調査期間	実施期間：2021年6月1日～2024年6月 登録期間：2021年6月1日～2023年6月
観察期間	投与開始から1年間
調査予定症例数	107例

＜*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍＞

一般使用成績調査

目的	製造販売後の使用実態下における、本剤の安全性等の検討を行う。
調査方法	全例調査方式
調査対象	本剤を投与された全ての <i>FGFR1</i> 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍患者
調査期間	実施期間：2023年3月27日～2033年3月（10年間） 登録期間：2023年3月27日～2031年3月（8年間）
観察期間	投与開始から2年間
調査予定症例数	9例

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施する。

(7) その他

該当資料なし

注) 本剤の承認されている「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。

「効能又は効果」○がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌

○*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍

「用法及び用量」＜がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌＞

通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを14日間経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍＞

通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

チロシンキナーゼ阻害剤 (FGFR 阻害剤)

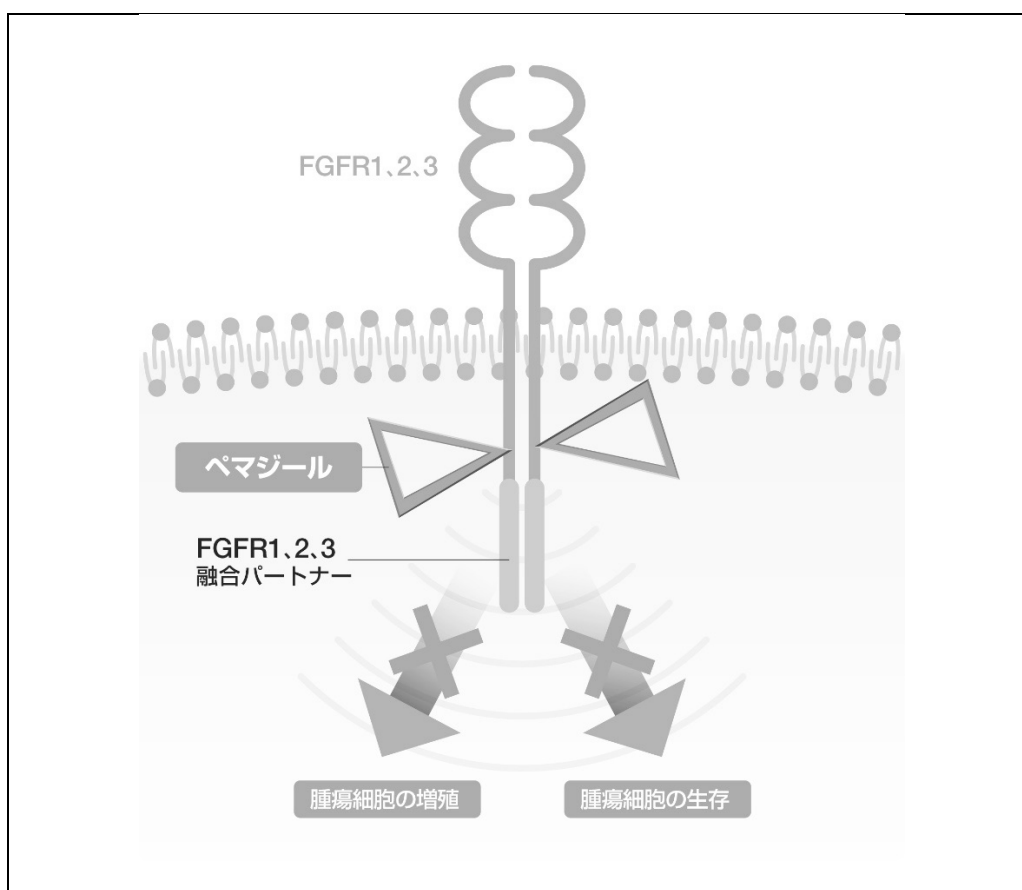
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、電子添文を参照すること

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{21,22)}

ペミガチニブは、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。ペミガチニブは、FGFR 融合タンパク等のリン酸化を阻害し、下流の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。

ペマジールの作用機序 (イメージを作図)



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 試験

①FGFR 酵素活性の阻害^{21,23)}

ペミガチニブは、FGFR1、FGFR2 及び FGFR3 のキナーゼ活性を阻害し、平均 IC₅₀ 値は 0.39～1.2nM であった。一方、FGFR4 及び VEGFR2 に対する平均 IC₅₀ 値はそれぞれ 30nM 及び 71nM であった。

ペミガチニブの生化学的活性

タンパク質	種類	IC ₅₀ 値 (nM) 平均値±SD	例数
FGFR1	ヒト組換え型	0.39±0.04	8
FGFR2		0.46±0.09	8
FGFR3		1.2±0.21	8
FGFR4		30±16	6
VEGFR2		71±10	8
FGFR1	ラット組換え型	0.81±0.12	3
FGFR2		0.67±0.08	3

方法：組換え FGFR1、FGFR2、FGFR3 又は FGFR4 とビオチン標識ペプチド基質による *in vitro* キナーゼアッセイを用いて、ペミガチニブのヒト FGFR 酵素活性の阻害による生化学的活性を測定した。生化学的活性は IC₅₀ として示した。

②FGFR シグナル伝達の阻害²¹⁾

ペミガチニブは、KATO III 癌細胞株における FGFR2 のリン酸化並びに TEL-FGFR1 及び TEL-FGFR3 融合タンパク質を安定的に発現している Ba/F3 細胞における FGFR1 及び FGFR3 のリン酸化を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 3.1 nM、3.2nM 及び 3.7nM であった。また、KG-1A 細胞において、FGFR1、ERK 及び STAT5 のリン酸化に対するペミガチニブの阻害作用が認められ、IC₅₀ 値は約 2nM であった。

方法：増幅した FGFR2 を有する KATO III 癌細胞株 (n=10)、TEL-FGFR1 及び TEL-FGFR3 融合タンパク質を安定的に発現している Ba/F3 細胞 (各 n=3) を用いて、ペミガチニブの FGFR タンパク質のリン酸化に対する作用を測定した。また、下流シグナル伝達 (ERK 及び STAT5 経路) に対する FGFR 阻害の影響を検討するため、KG-1A 細胞をペミガチニブで 2 時間処理し、採取して免疫ブロット分析を実施した。

③癌細胞の増殖抑制作用^{21,23)}

ペミガチニブは、*FGFR1* 遺伝子 (H1581、DMS-114) 及び *FGFR2* 遺伝子 (KATO III) の増幅、*FGFR2* 遺伝子 (AN3CA) 変異又は *FGFR1* 遺伝子 (KG-1A) もしくは *FGFR3* 遺伝子 (RT-112) に関係する融合のある細胞株に対して増殖阻害を示した。また、*FGFR1-ZFN198*、*FGFR2-CCDC6* 及び *FGFR2-AHCYL* 融合遺伝子発現 Ba/F3 細胞に対する平均 IC₅₀ 値は、それぞれ 0.9nM、1.2nM 及び 1.1nM であった。一方で、正常ドナー由来の刺激された T 細胞を含む FGFR シグナル伝達非依存の細胞 (*FGF* 又は *FGFR* 遺伝子異常のない細胞株) に対するペミガチニブの IC₅₀ 値は 1500nM を超えた。

FGFR 遺伝子異常を有する細胞に対するペミガチニブの増殖抑制 *in vitro* 力価

細胞株 (病理)	FGFR 遺伝子異常	IC ₅₀ ±SD ^{a)} (nM)	例数
H1581 (肺癌)	FGFR1 増幅	13.8±9.2	38
DMS-114 (肺癌)	FGFR1 増幅	26.5	2
KG-1A (AML)	FGFR1OP2-FGFR1 融合	2.9±1.1	3
KATO III (胃癌)	FGFR2 増幅	2.6±1.3	38
AN3CA (子宮体癌)	FGFR2 N310R/N549K 変異	48.4±27.9	10
RT-112 (膀胱癌)	FGFR3-TACC3 融合	7.1±3.4	14
RT-4 (膀胱癌)	FGFR3-TACC3 融合	12.4	2
Ba/F3-FGFR1-ZFN198 (組換え型)	FGFR1-ZFN198 融合	0.9±0.4	6
Ba/F3-FGFR2-CCDC6 (組換え型)	FGFR2-CCDC6 融合	1.2±0.2	6
Ba/F3-FGFR2-AHCYL (組換え型)	FGFR2-AHCYL 融合	1.1±0.3	7

a) 値は平均値±SD 又は単純平均 (n<3 の場合) で示した。AML: 急性骨髄性白血病

方法: 複数の細胞株をペミガチニブで 3 日間処理し、細胞生存アッセイ (ATP 又は MTS) を用いて癌細胞の増殖抑制を測定した。また、FGFR 遺伝子を含む複数の腫瘍関連転座をクローン化して Ba/F3 細胞に発現させ、ペミガチニブで 3 日間処理し、ATP アッセイで増殖抑制を評価した。

FGFR 遺伝子異常を有しない細胞に対するペミガチニブの増殖抑制 *in vitro* 力価

細胞株 (病理)	発がんタンパク又は経路	IC ₅₀ ±SD ^{a)} (nM)	例数
A549 (肺癌)	K-Ras	>5000	3
HCC322 (肺癌)	EGFR	>5000	3
INA-6 (骨髄腫)	JAK-STAT	1783±68	3
MM1.S (骨髄腫)	c-MYC	6253±3486	3
KMS12BM (骨髄腫)	c-MYC	2887±524	3
TF1-BCR-ABL (組換え型)	BCR-ABL	6970±1635	3
ヒト T 細胞	なし、正常ドナー	>1500	3

a) 値は平均値±SD で示した。

方法: FGF 又は FGFR 遺伝子異常のない細胞株パネルを用いてペミガチニブの細胞増殖試験を実施した。

④細胞選択性試験²¹⁾

組換えヒト塩基性 FGF (b-FGF) 又はヒト VEGF-121 によって刺激されたヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) の増殖を評価するアッセイ系において、b-FGF 誘導性増殖及び VEGF 誘導性増殖の IC₅₀ 値は、それぞれ 7.9nM 及び 801nM であった。

⑤ヒト全血アッセイ^{21,23)}

ヒト血清タンパク質存在下における FGFR2 リン酸化に対するペミガチニブの影響について、ヒト全血中に添加した KATO III 細胞 (n=11) を用いて推定した結果、ペミガチニブは FGFR2 のリン酸化を阻害し、IC₅₀ 値は 10.9±3.6nM であった。

2) *In vivo* 試験^{23,24)}

① *FGFR2* 遺伝子増幅を有するヒト胃癌異種移植片モデルに対する効果 (マウス)

FGFR2 遺伝子増幅を有するヒト胃癌モデルにおいて、ペミガチニブは腫瘍増殖を用量依存的に抑制した。

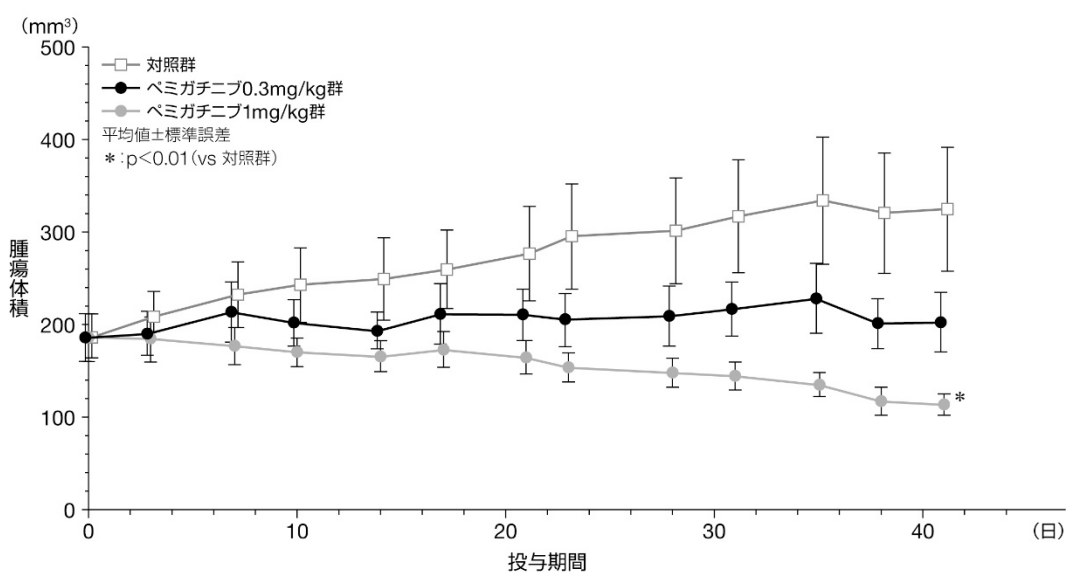
KATO III ヒト胃癌担癌 SCID マウスにおけるペミガチニブの腫瘍増殖への影響

用量 (mg/kg QD)	腫瘍増殖抑制率 (%)
3	59
1	56
0.3	50
0.1	44
0.03	26

方法：ヒト胃癌由来の細胞株である KATO III を皮下移植し、十分に定着した担癌免疫不全マウス (雌 8 例/群) に、ペミガチニブを 0 (溶媒) ~ 3mg/kg の用量範囲で 1 日 1 回、11 日間強制経口投与した。

② *FGFR2* 遺伝子転座を有する胆管癌患者由来初代異種移植片モデルに対する効果 (マウス)

FGFR2-TRA2B 融合遺伝子を有するヒト胆管癌モデルにおいて、ペミガチニブ 1mg/kg 群は 65% ($p < 0.01$, vs 対照群、一元配置分散分析) の腫瘍増殖抑制を示し、12 例中 10 例では 0 日目と比較して 41 日目の腫瘍退縮が観察された。



FGFR2-TRA2B 融合遺伝子を有する胆管癌患者由来異種移植片モデルにおけるペミガチニブの腫瘍増殖への影響

方法：胆管癌患者由来低継代異種移植片 (*FGFR2-TRA2B* 融合遺伝子を持つ CTG-0997) を免疫不全マウス (雌 12 例/群) の皮下に移植し、ペミガチニブ 0.3mg/kg 及び 1mg/kg を 1 日 1 回 42 日間経口投与し、対照群の動物には溶媒を連日投与した。

③ *FGFR3* 遺伝子転座を有するヒト膀胱癌の異種移植片モデルに対する効果 (ラット)

FGFR3-TACC3 遺伝子転座を有するヒト膀胱癌モデルにおいて、ペミガチニブ 0.3mg/kg 及び 1mg/kg 経口投与により、それぞれ 62%及び 66%の腫瘍増殖抑制を示した。

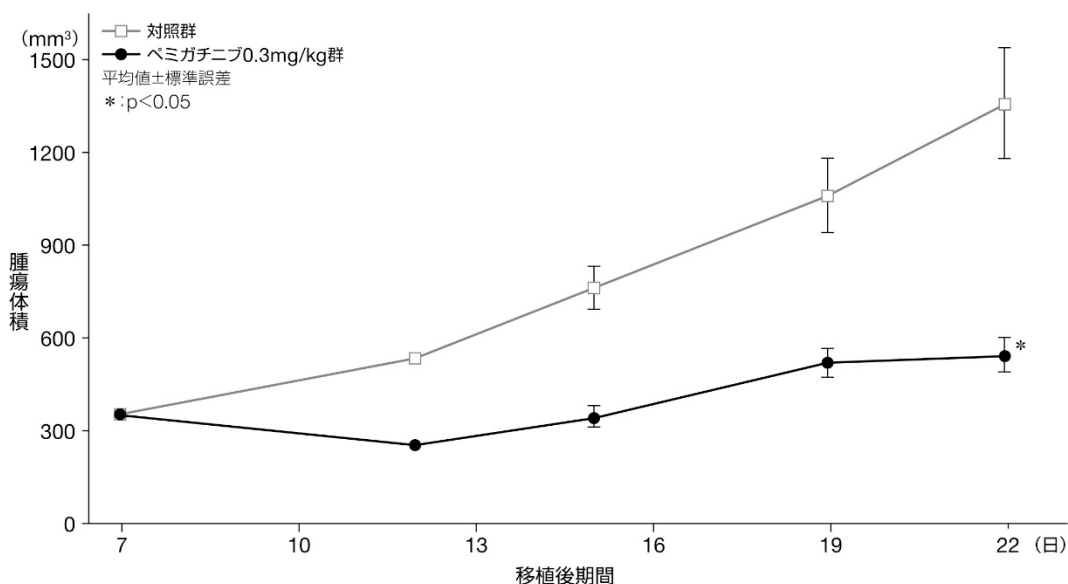
RT-112 担癌 RNU ラットにおけるペミガチニブの腫瘍増殖への影響

用量 (mg/kg QD)	腫瘍増殖抑制率 (%)	投与期間 (日)
1	66	13
0.3	62	13

方法 : *FGFR3-TACC3* 遺伝子転座を有する RT-112 ヒト膀胱癌細胞株を皮下移植した RT-112 腫瘍担癌免疫不全ラット (雌 8 例/群) に、ペミガチニブを 0.3mg/kg 及び 1mg/kg の用量で 1 日 1 回、13 日間強制経口投与した。

④ *FGFR1* 遺伝子転座を有するヒト AML 異種移植片モデルに対する効果 (マウス)

FGFROP2-FGFR1 遺伝子転座を有するヒト AML モデルにおいて、ペミガチニブ 0.3mg/kg 群は 60%の腫瘍増殖抑制を示し、対照群と比較して有意な増殖抑制効果が認められ ($p < 0.05$ 、二元配置分散分析)、忍容性は良好であった。



KG1 異種移植片モデルにおけるペミガチニブの腫瘍増殖への影響

方法 : CD34+ 臍帯血細胞を移植した雌 NOD SCID gamma マウス (雌 6 例/群) に、 1×10^7 個の KG1 腫瘍細胞を移植し、腫瘍移植 7 日後からペミガチニブ 0.3mg/kg を 1 日 1 回経口投与した。

KG1 ヒト急性骨髄性白血病細胞株は、*FGFR1* (*FGFROP2-FGFR1*) 遺伝子転座を有する。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

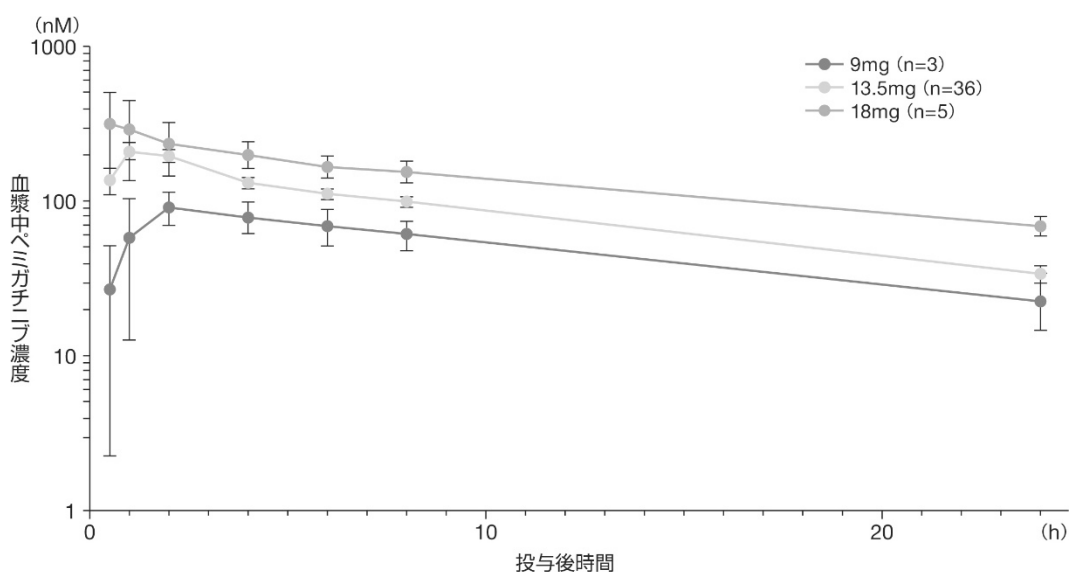
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与²⁵⁾

国内第 I 相試験 (INCB 54828-102 試験) にて、日本人進行固形癌患者に本剤 9mg、13.5mg 又は 18mg を空腹時単回経口投与したときの、ペミガ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。



日本人進行固形癌患者に本剤 9mg、13.5mg 又は 18mg を単回経口投与したときのペミガチニブの血漿中濃度推移 (平均値±標準誤差)

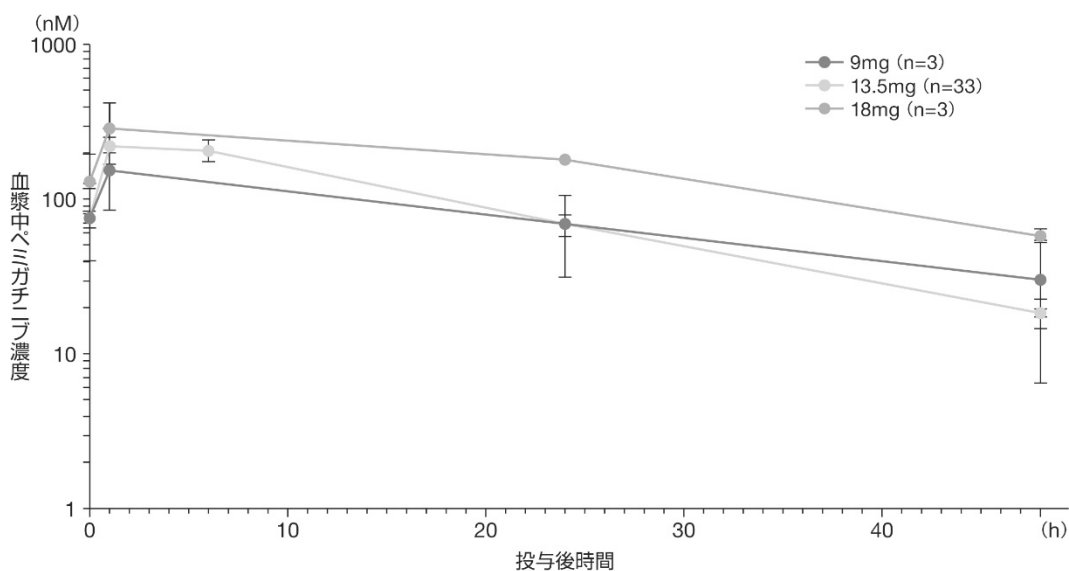
日本人進行固形癌患者に本剤 9mg、13.5mg 又は 18mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (nM)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (h·nM)
9	3	110 (32.1)	1.90 (0.783~3.95)	1120 (12.2)
13.5	36	216 (77.0)	1.43 (0.50~6.00)	1880 (41.2)
18	5	344 (96.7)	1.02 (0.467~6.02)	3310 (33.7)

値は幾何平均値 (幾何変動係数%)、T_{max} は中央値 (範囲) で示した。

2) 反復投与²⁵⁾

国内第 I 相試験 (INCB 54828-102 試験) にて、日本人進行固形癌患者に本剤 9mg、13.5mg 又は 18mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときのペミガ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。



日本人進行固形癌患者に本剤 9mg、13.5mg 又は 18mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときのペミガチニブの血漿中濃度推移 (平均値±標準誤差)

日本人進行固形癌患者に本剤 9mg、13.5mg 又は 18mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max,ss} (nM)	T _{max} (h)	C _{min,ss} (nM)	CL _{ss} /F (L/h)
9	3	127 (89.9)	0.967 (0.917~1.00)	60.4 (92.9)	8.99 (91.0)
13.5	33	195 (77.8)	1.02 (0.75~24.0)	56.0 (61.0)	10.2 (55.5)
18	3	385 (81.1)	0.83 (0.00~1.00)	199.0 (24.7)	5.63 (43.8)

投与量 (mg)	例数	V _z /F (L)	AUC _{ss,0-24} (h·nM)	t _{1/2} (h)
9	3	209 (48.1)	2050 (91.0)	16.1 (43.6)
13.5	33	201 (76.9)	2720 (55.5)	13.6 (49.2)
18	3	154 (116)	6560 (43.8)	18.9 (54.3)

値は幾何平均値 (幾何変動係数%)、T_{max}は中央値 (範囲) で示した。

注) 本剤の承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

<がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌>

通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5mg を 14 日間経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(3) 中毒域

(母集団解析²⁶⁾)

血清リン酸塩濃度の上昇は FGFR 阻害により予測される標的薬理作用である。海外第 I/II 相試験 (INCB 54828-101 試験)、国内第 I 相試験 (INCB 54828-102 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (INCB 54828-202 試験) で本剤の単剤療法を受けた患者 275 例を対象に、高リン酸塩血症の発現割合とペミガチニブ曝露量 (AUC_{ss} 、 $C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$) の予測される相関を検討したところ、いずれも有意であった ($p < 0.05$: 段階的ロジスティック回帰解析)。高リン酸塩血症発現割合のオッズ比は、定常状態の C_{max} が 16.7nM 増加 (用量 1mg の増加に相当) するごとに 5.8%上昇した。

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ)¹²⁾

進行固形癌患者 12 例に本剤 13.5mg を高脂肪食、高カロリー食摂取 30 分後に単回経口投与したとき、空腹時投与に対するペミガチニブの C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値の比 (食後投与/空腹時投与) はそれぞれ 0.817 (90% CI : 0.648, 1.03) 及び 1.11 (90% CI : 0.935, 1.31) であった。

本剤 13.5mg の食後投与と空腹時投与のペミガチニブ曝露量の比較

パラメータ (単位)	幾何平均値 (CV%)		幾何平均値の比 (試験処置/対照処置)	比の 90% CI
	食後 (試験処置) n=12	空腹時 (対照処置) n=12		
$C_{max,ss}$ (nM)	164 (45.6)	201 (37.9)	0.817	0.648, 1.03
$AUC_{ss,0-24}$ (h・nM)	2660 (45.9)	2410 (41.5)	1.11	0.935, 1.31

CI : 信頼区間

試験の概要は、「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

2) 併用薬の影響 (外国人データ)

併用において影響を及ぼす薬剤については「VIII. 7. 相互作用」の項参照

①リファンピシン (強い CYP3A 誘導剤)²⁷⁾

海外第 I 相試験 (INCB 54828-104 試験) において、健康成人 18 例に投与初日に本剤 13.5mg を単回経口投与後、4~10 日目にリファンピシン 600mg を 1 日 1 回連日経口投与し、11 日目に本剤 13.5mg とリファンピシン 600mg を併用投与、12 日目にリファンピシン 600mg を単回経口投与したとき、ペミガチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 (併用投与時/単独投与時) は 0.38 及び 0.149 であった。

本剤 13.5mg 単独投与とリファンピシン 600mg との併用投与時のペミガチニブ曝露量の比較

パラメータ (単位)	幾何平均値		幾何平均値の比 (試験処置/対照処置)	比の 90% CI
	併用投与時 (試験処置) n=18	単独投与時 (対照処置) n=18		
C_{max} (nM)	66.9	176	0.380	0.332, 0.435
AUC_{0-t} (h・nM)	280	1900	0.147	0.137, 0.158
AUC_{inf} (h・nM)	292	1960	0.149	0.139, 0.161

CI : 信頼区間

②イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）²⁷⁾

海外第 I 相試験（INCB 54828-104 試験）において、健康成人 18 例に投与初日に本剤 4.5mg を単回経口投与後、4～7 日目にイトラコナゾール 200mg を 1 日 1 回連日経口投与し、8 日目に本剤 4.5mg とイトラコナゾール 200mg を併用投与、9～11 日目にイトラコナゾール 200mg を 1 日 1 回単独経口投与したとき、ペミガチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）は 1.17 及び 1.88 であった。

本剤 4.5mg 単独投与とイトラコナゾール 200mg との併用投与時のペミガチニブ曝露量の比較

パラメータ (単位)	幾何平均値		幾何平均値の比 (試験処置/対照処置)	比の 90% CI
	併用投与時 (試験処置) n=18	単独投与時 (対照処置) n=18		
C_{max} (nM)	64.7	55.2	1.17	1.07, 1.29
AUC_{0-t} (h・nM)	1210	634	1.91	1.77, 2.06
AUC_{inf} (h・nM)	1270	672	1.88	1.75, 2.03

CI：信頼区間

③エリスロマイシン、ジルチアゼム（中程度の CYP3A 阻害剤）²⁸⁾

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、投与初日から 12 日目までエリスロマイシン 500mg を 1 日 2 回又はジルチアゼム 60mg を 1 日 3 回連日投与し、8 日目に本剤 13.5mg を単回投与したときのペミガチニブの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）は、それぞれ 1.16 及び 1.66、1.13 及び 1.51 と推定された。

本剤 13.5mg 単独投与とエリスロマイシン 500mg との併用投与時のペミガチニブ曝露量の比較

パラメータ (単位)	幾何平均値の比	比の 90% CI
C_{max}	1.16	1.14, 1.17
AUC	1.66	1.59, 1.73

CI：信頼区間

本剤 13.5mg 単独投与とジルチアゼム 60mg との併用投与時のペミガチニブ曝露量の比較

パラメータ (単位)	幾何平均値の比	比の 90% CI
C_{max}	1.13	1.12, 1.14
AUC	1.51	1.46, 1.56

CI：信頼区間

注) 本剤の承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

<がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌>

通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5mg を 14 日間経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

④エファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）²⁸⁾

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、投与初日から 12 日目までエファビレンツ 600mg を 1 日 1 回連日投与し、8 日目に本剤 13.5mg を単回投与したときのペミガチニブの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）は、0.758 及び 0.482 と推定された。

本剤 13.5mg 単独投与とエファビレンツ 600mg との併用投与時のペミガチニブ曝露量の比較

パラメータ (単位)	幾何平均値の比	比の 90% CI
C_{max}	0.758	0.736, 0.781
AUC	0.482	0.455, 0.512

CI：信頼区間

⑤エソメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）²⁹⁾

海外第 I 相試験（INCB 54828-106 試験）において、健康成人 17 例に投与初日に本剤 13.5mg を単回経口投与後、エソメプラゾール 40mg を 3～7 日目に 1 日 1 回連日経口投与し、8 日目に本剤 13.5mg とエソメプラゾール 40mg を併用投与したとき、ペミガチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）は 0.653 及び 0.921 であった。

本剤 13.5mg 単独投与とエソメプラゾール 40mg との併用投与時のペミガチニブ曝露量の比較

パラメータ (単位)	幾何平均値		幾何平均値の比 (試験処置/対照処置)	比の 90% CI
	併用投与時 (試験処置) n=17	単独投与時 (対照処置) n=17		
C_{max} (nM)	116	178	0.653	0.547, 0.780
AUC _{0-t} (h・nM)	1350	1520	0.888	0.836, 0.942
AUC _{inf} (h・nM)	1450	1580	0.921	0.886, 0.958

CI：信頼区間

⑥ラニチジン（H₂ 受容体拮抗剤）²⁹⁾

海外第 I 相試験（INCB 54828-106 試験）において、健康成人 18 例に投与初日に本剤 13.5mg を単回経口投与後、3～5 日目にラニチジン 150mg を 1 日 2 回連日経口投与し、6 日目に本剤 13.5mg とラニチジン 150mg 1 日 2 回を併用投与したとき、ペミガチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）は 0.979 及び 1.03 であった。

本剤 13.5mg 単独投与とラニチジン 150mg との併用投与時のペミガチニブ曝露量の比較

パラメータ (単位)	幾何平均値		幾何平均値の比 (試験処置/対照処置)	比の 90% CI
	併用投与時 (試験処置) n=17	単独投与時 (対照処置) n=18		
C_{max} (nM)	124	128	0.979	0.770, 1.24
AUC _{0-t} (h・nM)	1460	1450	1.01	0.898, 1.13
AUC _{inf} (h・nM)	1600	1560	1.03	0.931, 1.14

CI：信頼区間

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法³⁰⁾

経時的に検体を採取できた個々の試験におけるペミガチニブの血漿中濃度はノンコンパートメントモデルで記述された。

(2) 吸収速度定数³⁰⁾

最終の母集団薬物動態モデルにおける吸収速度定数 (k_a) は、母集団平均値：3.67/h、%相対標準誤差：12.2/h、95% CI：(2.79, 4.55) と推定された。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス³⁰⁾

最終の母集団薬物動態モデルにおける見かけの経口クリアランス (CL/F) は、母集団平均値：10.7L/h、%相対標準誤差：2.7L/h、95% CI：(10.1, 11.3)、コンパートメント間の見かけのクリアランス (Q/F) は、母集団平均値：25.2L/h、%相対標準誤差：7.7L/h、95% CI：(21.4, 29.0) と推定された。

(5) 分布容積³⁰⁾

最終の母集団薬物動態モデルにおける中心コンパートメントの見かけの分布容積 (V_c/F) は、母集団平均値：118L、%相対標準誤差：3.4L、95% CI：(110, 125)、末梢コンパートメントの見かけの分布容積 (V_p/F) は、母集団平均値：95.0L、%相対標準誤差：3.0L、95% CI：(89.4, 101) と推定された。

(6) その他

特になし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法³⁰⁾

初回承認申請時に用いた国内第 I 相試験 (INCB 54828-102 試験)、国際共同第 II 相試験 (INCB 54828-202 試験) 及び海外第 I/II 相試験 (INCB 54828-101 試験) [食事の影響コホート (サイクル 2 の投与 14 日目、摂食下) を除く] のデータ²⁸⁾に加えて、臨床薬理試験 (INCB 54828-104 試験、INCB 54828-105 試験、INCB 54828-106 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (INCB 54828-203 試験)、並びに INCB 54828-101 試験、INCB 54828-102 試験及び INCB 54828-202 試験の追加 PK データ (合計で 467 例、4,552 測定時点) に基づき、最新の基本モデルとして、擬逐次吸収及び線形消失を伴い、対数尺度の絶対誤差モデルを含む 2-コンパートメントモデルによる PPK 解析が実施された。

(2) パラメータ変動要因³⁰⁾

本解析では、本剤の① k_a (吸収速度定数)、② CL/F (見かけの経口クリアランス)、③ V_c/F (中心コンパートメントの見かけの分布容積)、④ V_p/F (末梢コンパートメントの見かけの分布容積) 及び⑤ $D1$ (吸収の 0 次過程) に対する共変量として、年齢、ベースライン時の体重、性別、併用薬 (リン吸着剤、CYP3A4 誘導剤、CYP3A4 阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、ヒスタミン H2 受容体拮抗薬) の有無、腫瘍の種類、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、併用療法の有無について、ステップワイズ法による共変量モデルを用いて検討された。その結果、上記①～⑤に対する有意な共変量として、それぞれ①併用薬 (プロトンポンプ阻害剤) 及び性別、②併用薬 (リン吸着剤)、性別及び腫瘍の種類、③及び④ベースライン時の体重、⑤併用薬 (ヒスタミン H2 受容体拮抗薬) が選択されたが、いずれも臨床的に意味のある影響はないと考えられた。したがって、各共変量が本剤の曝露量に及ぼす影響は限定的であった。

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

〈参考：ラット、イヌ、サル³¹⁾〉

ラット、イヌ及びサルにペミガチニブを単回静脈内投与 (1mg/kg) 又は単回経口投与 (2mg/kg) したときの経口バイオアベイラビリティは、ラットで 100%、イヌで平均 98%、サルで平均 29%であった。

(2) 吸収部位

該当資料なし

(3) 吸収率

健康成人 (INCB 54828-105 試験：外国人データ³²⁾)

外国人健康成人 7 例を対象として、ペミガチニブ 11mg を空腹時に単回経口投与した 10 分後に ¹⁴C 標識体 2mg を単回経口投与したマスバランス試験において、投与量の 1.4% がペミガチニブの未変化体として糞便中に排泄されたことから、ペミガチニブはほぼ完全に経口吸収されることが推定された。

(4) 腸肝循環

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット³³⁾〉

ラットにペミガチニブ 2.0mg/kg を静脈内ボラス投与後、頸静脈から 1.0mg/kg/h で 4 時間にわたり静脈内投与してペミガチニブの脳組織分布を検討したところ、ペミガチニブの総脳組織中濃度は、同時点のラットの総血漿中濃度の 9%、脳脊髄液濃度は同時点の推定非結合型血漿中濃度の 13%であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(参考：ラット³⁴⁾)

¹⁴C 標識体 10mg/kg (250 μ Ci/kg) を単回経口投与したアルビノ雄及び有色雌雄のラットから採取した全身切片による定量的全身オートラジオグラフィーにおいて、放射能は両ラットの組織に広範に分布し、投与1時間後に最高組織濃度が観察された。T_{max}における最高総放射能濃度は、色素含有組織(眼のブドウ膜及び有色ラットの皮膚)、排泄組織、内分泌組織及び消化管組織に認められた。血液脳関門により保護される中枢神経系組織(小脳、大脳、延髄、脊髄)の放射能濃度は低かった。アルビノラットにおける組織内濃度及び分布パターンは有色ラットと同様であったが、色素含有組織(眼のブドウ膜及び皮膚)では放射能がより高濃度で、より長期に残存し、メラニンとの関連が示された。投与後672時間の有色ラットでは、ほとんどの組織で放射能がほぼ消失した。

(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)³⁵⁾

ペミガチニブのヒト血漿タンパク結合率は88.8%であり、主にヒト血清アルブミンと結合していた。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 代謝部位

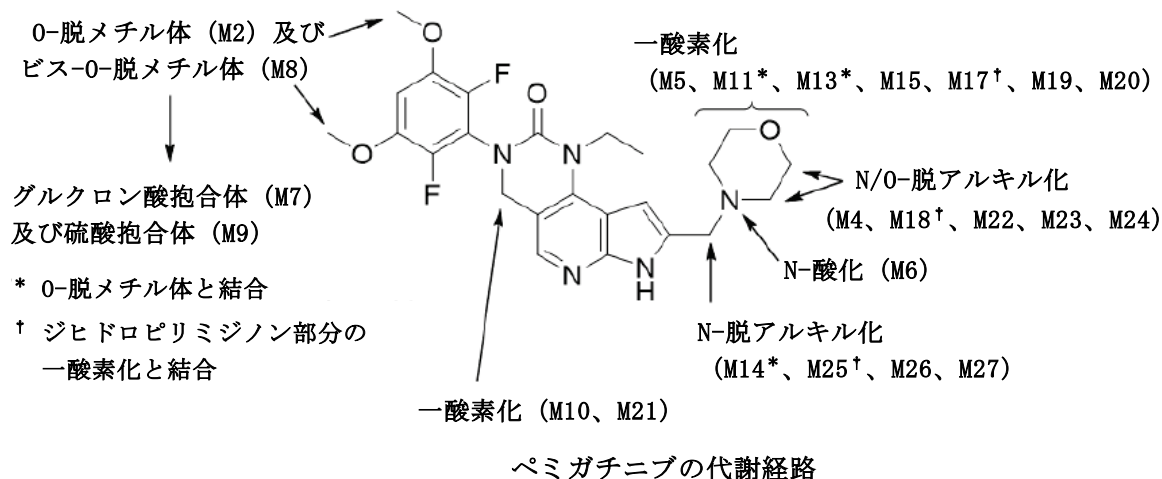
主として肝臓と推定される。

2) 代謝経路³⁶⁾

ペミガチニブの *in vitro* 試験の結果から、ペミガチニブの主な薬物代謝酵素は CYP3A4 であることが示された。

ペミガチニブの推定代謝経路 (INCB 54828-105 試験：外国人データ³²⁾)

外国人健康成人7例を対象として、ペミガチニブ 11mg を空腹時に単回経口投与した10分後に¹⁴C 標識体 2mg を単回経口投与した後の排泄及びバイオトランスフォーメーションについて検討したところ、血漿中に主な代謝物(ペミガチニブ関連の全物質の10%以上)は検出されなかった。血漿中の主な循環物質は未変化体であるペミガチニブ(64.5%)であり、それとともに4つの微量な循環代謝物(それぞれ全放射能の5.0%~6.8%を占めた)が認められた。尿中に排泄されたペミガチニブは投与量の1.0%を占めた。尿中に投与量の1%以上のレベルで検出された代謝物は、第II相反応の代謝物であるM7とM9のみであった(それぞれ4.4%及び2.1%)。糞便中では、投与量の44.4%がM2(O-脱メチル-ペミガチニブ)として排泄された一方で、ペミガチニブの未変化体は投与量の1.4%を占めた。5つの第I相反応代謝物が糞便中に投与量の1%以上のレベルで検出され、それぞれ投与量の1.6%~7.1%を占めていた。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率³⁷⁾

生理学的薬物動態 (PBPK) モデルにおけるペミガチニブの代謝クリアランスに対する CYP3A4 寄与率は約 55%と推定される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

〈参考：物性〉

ペミガチニブは、生物薬剤学的分類 (BCS) クラス II 化合物であることから、消化管及び肝初回通過代謝の寄与度は低いことが示唆される。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

〈参考〉

血漿中に主な代謝物 (ペミガチニブ関連の全物質の 10%以上) として検出される代謝物は存在しなかった³²⁾。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に糞便中に排泄される。

(2) 排泄率

健康成人 (INCB 54828-105 試験：外国人データ³²⁾)

外国人健康成人 7 例を対象として、ペミガチニブ 11mg を空腹時に単回経口投与した 10 分後に ¹⁴C 標識体 2mg を単回経口投与したマスバランス試験において、放射能の全排泄率は 95.1% ± 2.81% と高く、投与量の 82.4% ± 3.73% が糞便中に排泄され、12.6% ± 1.25% が尿中に排泄された。投与した放射能のほとんど (91.7%) が投与後最初の 144 時間で排泄された。投与後 0 ~ 144 時間の糞便検体収集期間において、投与量の 44.4% が M2 (O-脱メチル-ペミガチニブ) であり、未変化体は投与量の 1.4% であった。投与後 0 ~ 48 時間の全収集期間で、尿中のペミガチニブの未変化体は投与量の 1.0% であった。

8. トランスポーターに関する情報

(1) *In vitro* 試験^{38,39)}

Caco-2 細胞又は MDCKII 細胞を用いたペミガチニブの単層膜透過性及びトランスポーターの寄与について評価した。その結果、ペミガチニブは P-gp 及び BCRP の基質となる可能性が示唆されたが、それぞれペミガチニブ 1 μ M 及び 30 μ M で排出が飽和したことから、臨床用量におけるこれら2つのトランスポーターによる排出は、ペミガチニブの経口吸収に重要な役割を果たす可能性は低いと考えられた³⁸⁾。

肝取り込みトランスポーターの *in vitro* 試験から、ペミガチニブが OATP1B1、OATP1B3、OCT1 又は BSEP の基質になる可能性は低いことが示された。ヒト取り込みトランスポーター OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2 及び OCT1 並びに排出トランスポーター MATE1、MATE2K 及び BSEP をペミガチニブが阻害する可能性を *in vitro* 試験で評価した。その結果、ペミガチニブは OCT2 (IC₅₀ 値=0.075 μ M) 及び MATE1 (IC₅₀ 値=1.1 μ M) の阻害剤であった³⁹⁾。

(2) 消化管 P-gp 又は OCT2/MATE1 阻害による薬物相互作用のシミュレーション²⁸⁾

消化管 P-gp 及び OCT2/MATE1 の基質として、それぞれジゴキシシン及びメトホルミンを用いて相互作用薬 (消化管 P-gp 又は OCT2/MATE1 の阻害剤) としてのペミガチニブの薬物相互作用を PBPK モデルを用いて評価した。シミュレーションによるジゴキシシン 0.5mg 投与時の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、ペミガチニブ 13.5mg 1日1回投与 (QD) との併用で 1.063 及び 1.018、20mg QD との併用で 1.086 及び 1.028 であり、同様にメトホルミン 400mg 投与時では、ペミガチニブ 13.5mg QD との併用で 1.041 及び 1.046、20mg QD との併用で 1.054 及び 1.061 であった。

9. 透析等による除去率 (INCB 54828-108 試験：外国人データ)⁴⁰⁾

末期腎不全患者における透析液中のペミガチニブ排泄率の幾何平均値は 5.67% であり、非結合型分率の幾何平均値は 6.06% であった。(「VII. 10. (1) 腎機能障害患者」の項参照)

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

1) 重度腎機能障害及び末期腎不全の影響 (INCB 54828-108 試験：外国人データ)⁴⁰⁾

本剤 9mg を単回経口投与したとき、腎機能が正常な被験者 (8 例) に対する重度 (推算糸球体濾過量 (eGFR) が 30mL/min/1.73m² 未満) の腎機能障害患者 (8 例) のペミガチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.646 及び 1.59 であった。腎機能が正常な被験者 (7 例) に対する血液透析を受けている末期腎不全患者のペミガチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、本剤を血液透析の実施 4 時間前に投与した患者 (7 例) においてはそれぞれ 0.775 及び 0.768 であり、また、血液透析の実施 1 時間後に投与した患者 (7 例) においてはそれぞれ 0.900 及び 0.913 であった。

注) 本剤の承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

<がん化学療法後に増悪した FGFR2 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌>

通常、成人には、ペミガチニブとして 1日1回 13.5mg を 14日間経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<FGFR1 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

通常、成人には、ペミガチニブとして 1日1回 13.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

本剤 9mg 投与後の重度腎機能障害患者と腎機能正常者における
ペミガチニブ薬物動態パラメータの比較

パラメータ (単位)	幾何平均値		幾何平均値の比 (試験処置/対照処置)	比の 90% CI
	重度腎機能障害患者 (試験処置) n=8	腎機能正常者 (対照処置) n=8		
C _{max} (nM)	69.0	107	0.646	0.441, 0.944
AUC _{0-t} (h・nM)	1490	1030	1.45	0.928, 2.27
AUC _{inf} (h・nM)	1720	1080	1.59	0.954, 2.64

CI：信頼区間

腎機能正常者と重度腎機能障害患者の年齢（±10歳）、性別及びBMI（±20%）を1対1でマッチングした。
重度腎機能障害者：eGFR < 30mL/min/1.73m²

本剤 9mg 投与後の末期腎不全患者と腎機能正常者における
ペミガチニブ薬物動態パラメータの比較

パラメータ (単位)	幾何平均値			幾何平均値の比 (試験処置/対照処置) (90% CI)	
	末期腎不全患者 (試験処置)		腎機能 正常者 (対照処置) n=7	透析前	透析後
	透析前 n=7	透析後 n=7			
C _{max} (nM)	76.0	88.2	98.0	0.775 (0.512, 1.18)	0.900 (0.593, 1.37)
AUC _{0-t} (h・nM)	873	1030	1120	0.782 (0.553, 1.11)	0.923 (0.658, 1.30)
AUC _{inf} (h・nM)	916	1090	1190	0.768 (0.540, 1.09)	0.913 (0.641, 1.30)

CI：信頼区間

腎機能正常者と末期腎不全患者の年齢（±10歳）、性別及びBMI（±20%）を1対1でマッチングした。
血液透析を受けている末期腎不全患者には、血液透析の実施4時間前又は1時間後に本剤を投与することとした。

2) 母集団 PK 解析³⁰⁾

母集団 PK 解析（467例）における軽度（169例）及び中等度（48例）の腎機能障害はCL/Fの統計学的に有意な変動因子ではなく、CL/Fのベイズ事後推定値の比較では、軽度又は中等度の腎機能障害者集団の腎機能正常者集団に対する幾何平均値の比（90% CI）は、それぞれ0.958（0.875, 1.05）及び0.879（0.776, 0.996）であった。

注) 本剤の承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

<がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌>

通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを14日間経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者（eGFR が30mL/min/1.73m²未満）

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。
本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1参照]

(2) 肝機能障害患者

1) 肝機能障害の影響 (INCB 54828-107 試験：外国人データ)⁴¹⁾

本剤 9mg を単回経口投与したとき、肝機能が正常な被験者 (8 例) に対する中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害患者 (8 例) のペミガチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.967 及び 1.46 であった。肝機能が正常な被験者 (7 例) に対する重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害患者 (7 例) のペミガチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.942 及び 1.74 であった。

本剤 9mg 投与後の中等度肝機能障害患者と肝機能正常者における ペミガチニブ薬物動態パラメータの比較

パラメータ (単位)	幾何平均値		幾何平均値の比 (試験処置/対照処置)	比の 90% CI
	中等度肝機能障害患者 (試験処置) n=8	肝機能正常者 (対照処置) n=8		
C_{max} (nM)	95.0	98.3	0.967	0.594, 1.57
AUC_{0-t} (h・nM)	1480	1020	1.46	1.00, 2.13
AUC_{inf} (h・nM)	1540	1060	1.46	1.00, 2.12

CI：信頼区間

肝機能正常者と中等度肝機能障害患者の年齢 (±10 歳)、性別及び BMI (±20%) を 1 対 1 でマッチングした。中等度肝機能障害患者：Child-Pugh 分類 B

本剤 9mg 投与後の重度肝機能障害患者と肝機能正常者における ペミガチニブ薬物動態パラメータの比較

パラメータ (単位)	幾何平均値		幾何平均値の比 (試験処置/対照処置)	比の 90% CI
	重度肝機能障害患者 (試験処置) n=7	肝機能正常者 (対照処置) n=7		
C_{max} (nM)	93.5	99.2	0.942	0.689, 1.29
AUC_{0-t} (h・nM)	1810	1070	1.70	1.14, 2.54
AUC_{inf} (h・nM)	1930	1110	1.74	1.16, 2.61

CI：信頼区間

肝機能正常者と重度肝機能障害患者の年齢 (±10 歳)、性別及び BMI (±20%) を 1 対 1 でマッチングした。重度肝機能障害患者：Child-Pugh 分類 C

2) 母集団 PK 解析³⁰⁾

母集団 PK 解析 (467 例) における軽度 (116 例) 及び中等度 (12 例) の肝機能障害は CL/F の統計学的に有意な変動因子ではなく、CL/F のベイズ事後推定値の比較では、軽度又は中等度の肝機能障害患者集団の肝機能正常者集団に対する CL/F の幾何平均値の比 (90% CI) は、それぞれ 0.920 (0.843, 1.00) 及び 0.904 (0.739, 1.10) であった。

注) 本剤の承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

<がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌>

通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5mg を 14 日間経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B 又は C)

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2 参照]

11. その他
特になし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の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。

(解説)

本剤の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があることから、他のがん療法剤に準じて設定した。

また、本剤の投与にあたっては、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性について十分説明し、同意が得られた後に本剤の投与を開始する必要があることから設定した。

2. 禁忌内容とその理由

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

(解説)

本剤の成分に対する過敏症の既往歴を有する場合、本剤の投与により過敏症を発現する可能性が高いため設定した。本剤の成分は、「IV. 製剤に関する項目」の項参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 網膜剥離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。[7.2、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。[7.2、11.1.2 参照]

(解説)

8.1 国内外臨床試験で網膜色素上皮剥離が報告されており、治療開始前及び投与期間中は定期的に検査を実施する必要があるため設定した。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.2 国内外臨床試験で血清リン酸塩値の上昇が報告されており、投与期間中は定期的なモニターが必要と判断したため設定した。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VII. 1. (3) 中毒域」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者（eGFRが30mL/min/1.73m²未満）

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1 参照]

(解説)

9.2.1 腎障害患者における本剤の薬物動態及び安全性を検討した試験（INCB 54828-108 試験⁴⁰⁾の結果に基づき設定した。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VII. 10. (1) 腎機能障害患者」の項参照）

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B 又は C）

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2 参照]

(解説)

9.3.1 肝障害患者における本剤の薬物動態及び安全性を検討した試験（INCB 54828-107 試験⁴¹⁾の結果に基づき設定した。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VII. 10. (2) 肝機能障害患者」の項参照）

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠している又は妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間はバリア法（コンドーム）を用いるよう指導すること。精液を介して胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。[9.5 参照]

(解説)

9.4.1 国内外臨床試験において、妊婦における使用経験がなく安全性が確立できていない。動物実験（ラット）では、胚・胎児毒性が確認されていることから設定した。（「VIII. 6. (5) 妊婦」、「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

9.4.2 本剤の胚・胎児発生に関する試験において、催奇形性の非発現用量が明らかにされておらず、精液を介した催奇形性を否定することはできないこと等から設定した。（「VIII. 6. (5) 妊婦」、「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(5) 妊婦

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。

ラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で胎児骨格異常の発生が報告されている⁴²⁾。[9.4.1、9.4.2、9.6 参照]

(解説)

- 9.5 国内外臨床試験において、妊婦における使用経験がなく安全性が確立できていないため、動物実験で得られた結果に基づき設定した。(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 6. (4) 生殖能を有する者」、「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(6) 授乳婦

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。[9.5、15.2 参照]

(解説)

- 9.6 FDA ガイドライン (Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry) に基づいて設定した。また、ヒト乳汁中への移行については不明であることから設定した。(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

(7) 小児等

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。

(解説)

- 9.7 国内外臨床試験において小児等における本剤の使用経験がなく安全性が確立できていないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主に CYP3A4 で代謝される。[16.4 参照]

(解説)

非臨床試験及び臨床薬理試験 (INCB 54828-104 試験²⁷⁾) の結果から、CYP3A との相互作用が認められた。また、「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」(平成 30 年 7 月 23 日) を参考に設定した。「VII. 1. (4) 2) 併用薬の影響」、「VII. 6. 代謝」の項参照)

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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
強い又は中程度の CYP3A 誘導剤 リファンピシン、 フェニトイン、 カルバマゼピン等 [16.7.1 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 CYP3A 阻害剤 クラリスロマイシン、 イトラコナゾール、 ベラパミル等 [16.7.2 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。

(解説)

臨床薬理試験 (INCB 54828-104 試験²⁷⁾) において、本剤 13.5mg とリファンピシン 600mg の併用投与により、本剤の C_{max} 及び AUC_{inf} は 62% 及び 85% 低下した (外国人データ)。本剤は、CYP3A4 を誘導する薬剤との併用により本剤の代謝が促進され、効果が減弱するおそれがあることから設定した。また、本剤 4.5mg とイトラコナゾール 200mg の併用投与により、本剤の C_{max} 及び AUC_{inf} は 17% 及び 88% 増加した (外国人データ)。本剤は、CYP3A を阻害する薬剤との併用により本剤の代謝が阻害されることから設定した。強い又は中程度の CYP3A 誘導剤及び強い又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用は可能な限り避けること。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 網膜剥離 (6.1%)

網膜色素上皮剥離、網膜剥離等があらわれることがある。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。[7.2、8.1 参照]

(解説)

- 11.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-202 試験^{9,10}) 及び INCB 54828-203 試験¹¹) において、網膜色素上皮剥離が報告されており、十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。INCB 54828-202 試験において、網膜剥離に関連する副作用は、網膜下液、黄斑症及び網膜肥厚各 1/146 例 (0.7%) に認められ、重症度はいずれも Grade 1 又は 2 と判定された。また、INCB 54828-203 試験において、網膜剥離に関連する副作用は、網膜色素上皮剥離及び網膜下液各 2/41 例 (4.9%)、黄斑症、網膜剥離、網膜障害及び漿液性網膜剥離各 1/41 例 (2.4%) に認められ、重症度はいずれも Grade 1 又は 2 と判定された。症状がある場合又は検査で異常が認められた場合は休薬し、休薬後に改善した場合は、1 段階減量して投与を再開できるが、改善しない場合には本剤の投与を中止すること。「V. 4. 用法及び用量に関する注意」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

注) 有害事象名は、それぞれ MedDRA/J v21.1 及び 24.0 の基本語 (PT) に準じた。網膜剥離には、網脈絡膜症、網膜色素上皮剥離、黄斑症、網膜剥離、網膜障害、網膜肥厚、網膜症、漿液性網膜剥離、網膜下液の PT を含めた。

11.1.2 高リン血症 (59.5%)

[7.2、8.2 参照]

(解説)

- 11.1.2 国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-202 試験^{9,10}) 及び INCB 54828-203 試験¹¹) において、高リン酸血症が報告されており、十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。INCB 54828-202 試験において、高リン酸血症に関連する副作用は、高リン酸血症 78/146 例 (53.4%)、血中リン増加 3/146 例 (2.1%) に認められ、重症度はいずれも Grade 1 又は 2 と判定された。また、INCB 54828-203 試験において、高リン酸血症に関連する副作用は、高リン酸血症 29/41 例 (70.7%) 及び血中リン増加 2/41 例 (4.9%) に認められ、重症度は高リン酸血症の 2 例 (4.9%) で Grade 3 と判定され、その他はいずれも Grade 1 又は 2 と判定された。高リン酸血症は、FGFR 阻害作用を有する本剤の予測される有害事象であったことから、治験実施計画書において、血清リン酸塩濃度 (5.5mg/dL 超～7mg/dL 以下、7mg/dL 超～10mg/dL 以下、10mg/dL 超) ごとに、リン酸塩の食事制限、リン酸吸着剤及び利尿剤の併用、及び本剤の中断/減量により推奨される管理基準により管理可能であった。本剤投与中に血清リン酸塩値の上昇が認められた場合には、電子添文に記載した「副作用に対する休薬、減量及び中止基準」を参考に本剤の休薬、減量、中止等適切な処置を行うこ

と。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

注) 有害事象名は、それぞれ MedDRA/J v21.1 及び 24.0 の基本語 (PT) に準じた。高リン血症には、高リン酸塩血症、高リン血症、血中リン増加の PT を含めた。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満
血液及びリンパ系障害		貧血	血小板数減少、白血球数減少、好中球数減少、血中クレアチニン増加
眼障害	ドライアイ (33.8%)、睫毛乱生、角膜障害、結膜炎	霧視	眼痛、羞明
胃腸障害	下痢 (42.6%)、口内炎 (45.3%)、口内乾燥 (35.1%)、悪心、便秘、腹痛	嘔吐	腹部膨満、消化不良、胃食道逆流性疾患、嚥下障害
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労 (36.5%)、体重減少	末梢性浮腫	
肝胆道系障害		ALP 増加	高ビリルビン血症、ALT 増加、AST 増加、トランスアミナーゼ上昇
感染症及び寄生虫症			爪真菌症、尿路感染
代謝及び栄養障害	食欲減退、低リン血症	高カルシウム血症、ビタミン D 減少	脱水、低ナトリウム血症
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、四肢痛	筋肉痛	背部痛、筋痙縮、筋骨格痛、筋力低下
神経系障害	味覚障害 (39.2%)	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、頭痛	錯感覚、記憶障害
腎及び尿路障害			急性腎障害、排尿困難
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血、鼻乾燥	口腔咽頭痛、呼吸困難、鼻閉
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症 (56.8%)、爪の障害 (49.3%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乾燥	発疹、爪囲炎、紅斑	ざ瘡様皮膚炎、そう痒症、毛髪成長異常、陥入爪、皮膚潰瘍
その他			血中副甲状腺ホルモン減少

(解説)

国際共同試験 (INCB 54828-202 試験^{9,10}) 及び INCB 54828-203 試験¹¹) の結果に基づき設定した。なお、発現頻度が 30%以上の副作用は、かっこ内に数値 (%) を示した。

◆副作用発現頻度一覧

n (%)

器官別大分類 / 基本語	胆道癌 国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-202 試験) コホート A (n=107)		骨髄性又はリンパ性腫瘍 国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-203 試験)					
			連日投与 (n=27)		間欠投与 (n=14)		全体 (n=41)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
すべての副作用	101 (94.4)	34 (31.8)	27 (100)	21 (77.8)	13 (92.9)	6 (42.9)	40 (97.6)	27 (65.9)
血液およびリンパ系障害	11 (10.3)	1 (0.9)	6 (22.2)	3 (11.1)	3 (21.4)	2 (14.3)	9 (22)	5 (12.2)
貧血	8 (7.5)	1 (0.9)	4 (14.8)	1 (3.7)	1 (7.1)	0 (0)	5 (12.2)	1 (2.4)
内出血発生の増加傾向	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	2 (4.9)	0 (0)
白血球減少症	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (4.9)	1 (2.4)
好中球減少症	1 (0.9)	0 (0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.4)
汎血球減少症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (2.4)	1 (2.4)
血小板減少症	2 (1.9)	0 (0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.4)
心臓障害	2 (1.9)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	2 (4.9)	0 (0)
心不全	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
心嚢液貯留	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
洞性徐脈	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
耳および迷路障害	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
回転性めまい	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
内分泌障害	1 (0.9)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
副腎機能不全	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
甲状腺機能低下症	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼障害	50 (46.7)	0 (0)	18 (66.7)	4 (14.8)	5 (35.7)	0 (0)	23 (56.1)	4 (9.8)
眼瞼炎	4 (3.7)	0 (0)	3 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (7.3)	0 (0)
白内障	1 (0.9)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
霰粒腫	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
結膜充血	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
アレルギー性結膜炎	1 (0.9)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
角膜障害	1 (0.9)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
角膜刺激	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.4)
後天性涙道狭窄	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
網膜色素上皮剥離	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	2 (4.9)	0 (0)
複視	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
ドライアイ	30 (28)	0 (0)	12 (44.4)	1 (3.7)	1 (7.1)	0 (0)	13 (31.7)	1 (2.4)
眼瞼内反	0 (0)	0 (0)	2 (7.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4.9)	0 (0)
眼瞼紅斑	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
眼刺激	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
眼痛	4 (3.7)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
眼そう痒症	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
睫毛変化	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
睫毛の成長	6 (5.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼の知覚低下	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
角膜炎	2 (1.9)	0 (0)	3 (11.1)	2 (7.4)	0 (0)	0 (0)	3 (7.3)	2 (4.9)
流涙増加	2 (1.9)	0 (0)	3 (11.1)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)	5 (12.2)	0 (0)
水晶体混濁	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
輪部幹細胞欠乏	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.4)

注) 本剤の承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

<がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治療切除不能な胆道癌>

通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5mg を 14 日間経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

器官別大分類 / 基本語	胆道癌 国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-202 試験) コホート A (n=107)		骨髄性又はリンパ性腫瘍 国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-203 試験)					
			連日投与 (n=27)		間欠投与 (n=14)		全体 (n=41)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
すべての副作用	101 (94.4)	34 (31.8)	27 (100)	21 (77.8)	13 (92.9)	6 (42.9)	40 (97.6)	27 (65.9)
黄斑線維症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
黄斑浮腫	0 (0)	0 (0)	2 (7.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4.9)	0 (0)
黄斑症	1 (0.9)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
眼充血	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼窩周囲浮腫	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
マイボーム腺機能不全	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
羞明	1 (0.9)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	2 (4.9)	0 (0)
瞼裂斑	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
光視症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
後囊部混濁	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
点状角膜炎	4 (3.7)	0 (0)	2 (7.4)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	3 (7.3)	0 (0)
網膜肥厚	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
網膜剥離	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
網膜障害	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
網膜滲出物	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
高血圧性網膜症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
漿液性網膜剥離	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
網膜下液	0 (0)	0 (0)	2 (7.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4.9)	0 (0)
上輪部角結膜炎	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
睫毛乱生	9 (8.4)	0 (0)	5 (18.5)	1 (3.7)	1 (7.1)	0 (0)	6 (14.6)	1 (2.4)
長睫毛症	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
霧視	2 (1.9)	0 (0)	5 (18.5)	1 (3.7)	1 (7.1)	0 (0)	6 (14.6)	1 (2.4)
視力低下	0 (0)	0 (0)	2 (7.4)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	2 (4.9)	1 (2.4)
視力障害	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼球乾燥症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
硝子体浮遊物	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害	81 (75.7)	12 (11.2)	23 (85.2)	6 (22.2)	8 (57.1)	2 (14.3)	31 (75.6)	8 (19.5)
腹部膨満	3 (2.8)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
腹痛	7 (6.5)	1 (0.9)	2 (7.4)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)	4 (9.8)	0 (0)
上腹部痛	6 (5.6)	0 (0)	2 (7.4)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	3 (7.3)	0 (0)
口唇のひび割れ	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
大腸炎	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腹部硬直	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
肛門の炎症	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
口角口唇炎	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
アフタ性潰瘍	0 (0)	0 (0)	2 (7.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4.9)	0 (0)
便秘	19 (17.8)	0 (0)	6 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (14.6)	0 (0)
便意切迫	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢	44 (41.1)	3 (2.8)	12 (44.4)	0 (0)	6 (42.9)	1 (7.1)	18 (43.9)	1 (2.4)
口内乾燥	37 (34.6)	0 (0)	10 (37)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)	12 (29.3)	0 (0)
消化不良	4 (3.7)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)	3 (7.3)	0 (0)
嚥下障害	2 (1.9)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
鼓腸	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

注) 本剤の承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

<がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治療切除不能な胆道癌>

通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5mg を 14 日間経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

器官別大分類 / 基本語	胆道癌 国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-202 試験) コホート A (n=107)		骨髄性又はリンパ性腫瘍 国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-203 試験)					
			連日投与 (n=27)		間欠投与 (n=14)		全体 (n=41)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
すべての副作用	101 (94.4)	34 (31.8)	27 (100)	21 (77.8)	13 (92.9)	6 (42.9)	40 (97.6)	27 (65.9)
糞塊	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
消化管運動障害	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
胃食道逆流性疾患	6 (5.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
歯肉痛	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
舌痛	3 (2.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血便排泄	1 (0.9)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
口唇水疱	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口唇乾燥	2 (1.9)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
口唇潰瘍	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
口腔内潰瘍形成	2 (1.9)	0 (0)	4 (14.8)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	5 (12.2)	0 (0)
悪心	30 (28)	2 (1.9)	3 (11.1)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	4 (9.8)	0 (0)
嚥下痛	1 (0.9)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
口腔知覚不全	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口腔内痛	5 (4.7)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
直腸出血	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
歯の感度	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
歯周病	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.4)
口内炎	39 (36.4)	8 (7.5)	12 (44.4)	5 (18.5)	6 (42.9)	17.1	18 (43.9)	6 (14.6)
舌乾燥	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
舌潰瘍	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
嘔吐	12 (11.2)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態	50 (46.7)	2 (1.9)	12 (44.4)	2 (7.4)	2 (14.3)	0 (0)	14 (34.1)	2 (4.9)
無力症	10 (9.3)	0 (0)	5 (18.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (12.2)	0 (0)
悪寒	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
早期満腹	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
石灰沈着症	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
疲労	37 (34.6)	2 (1.9)	3 (11.1)	1 (3.7)	2 (14.3)	0 (0)	5 (12.2)	1 (2.4)
粘膜乾燥	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
粘膜の炎症	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腫瘍	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
末梢性浮腫	7 (6.5)	0 (0)	3 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (7.3)	0 (0)
疼痛	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.4)
顔面腫脹	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
乾燥症	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
肝胆道系障害	2 (1.9)	1 (0.9)	2 (7.4)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	2 (4.9)	1 (2.4)
胆汁うっ滞	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
肝機能異常	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
高トランスアミナーゼ血症	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.4)
高ビリルビン血症	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
感染症および寄生虫症	20 (18.7)	2 (1.9)	9 (33.3)	3 (11.1)	3 (21.4)	1 (7.1)	12 (29.3)	4 (9.8)
蜂巣炎	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.4)
結膜炎	3 (2.8)	0 (0)	2 (7.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4.9)	0 (0)
角膜膿瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (2.4)	1 (2.4)

注) 本剤の承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

<がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治療切除不能な胆道癌>

通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5mg を 14 日間経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

器官別大分類 / 基本語	胆道癌 国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-202 試験) コホート A (n=107)		骨髄性又はリンパ性腫瘍 国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-203 試験)					
			連日投与 (n=27)		間欠投与 (n=14)		全体 (n=41)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
すべての副作用	101 (94.4)	34 (31.8)	27 (100)	21 (77.8)	13 (92.9)	6 (42.9)	40 (97.6)	27 (65.9)
膀胱炎	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
丹毒	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.4)
歯肉炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
単純ヘルペス	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
眼瞼感染	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肺感染症	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
限局性感染	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
爪感染	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.4)
爪真菌症	3 (2.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口腔カンジダ症	1 (0.9)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
口腔ヘルペス	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
骨髄炎	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.4)
爪囲炎	8 (7.5)	1 (0.9)	2 (7.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4.9)	0 (0)
歯周炎	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
咽頭炎	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
鼻炎	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
尿路感染	7 (6.5)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
傷害、中毒および処置合併症	4 (3.7)	0 (0)	3 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (7.3)	0 (0)
挫傷	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
爪裂離	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
歯牙破折	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
角膜擦過傷	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
転倒	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口唇損傷	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻部損傷	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚裂傷	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
臨床検査	29 (27.1)	3 (2.8)	13 (48.1)	2 (7.4)	5 (35.7)	2 (14.3)	18 (43.9)	4 (9.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.8)	1 (0.9)	1 (3.7)	0 (0)	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (4.9)	1 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.8)	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
血中1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール減少	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール増加	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (3.7)	2 (1.9)	5 (18.5)	0 (0)	3 (21.4)	1 (7.1)	8 (19.5)	1 (2.4)
血中ビリルビン増加	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中カルシウム増加	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中クロール減少	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中クレアチニン増加	2 (1.9)	0 (0)	2 (7.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4.9)	0 (0)
血中副甲状腺ホルモン減少	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中リン減少	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中リン増加	3 (2.8)	0 (0)	2 (7.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4.9)	0 (0)
心電図QT延長	2 (1.9)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
肝酵素上昇	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)

注) 本剤の承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

<がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治療切除不能な胆道癌>

通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを14日間経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

器官別大分類 / 基本語	胆道癌 国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-202 試験) コホート A (n=107)		骨髄性又はリンパ性腫瘍 国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-203 試験)					
			連日投与 (n=27)		間欠投与 (n=14)		全体 (n=41)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
すべての副作用	101 (94.4)	34 (31.8)	27 (100)	21 (77.8)	13 (92.9)	6 (42.9)	40 (97.6)	27 (65.9)
リバーゼ増加	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
肝機能検査値上昇	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
好中球数減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
リンパ球数減少	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血小板数減少	3 (2.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.9)	0 (0)	2 (7.4)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	2 (4.9)	1 (2.4)
ビタミンD減少	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ビタミンD増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
体重減少	11 (10.3)	1 (0.9)	3 (11.1)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	4 (9.8)	0 (0)
体重増加	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
白血球数減少	1 (0.9)	0 (0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.4)
代謝および栄養障害	75 (70.1)	11 (10.3)	21 (77.8)	4 (14.8)	10 (71.4)	1 (7.1)	31 (75.6)	5 (12.2)
カルシフィラキシス	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.4)
食欲減退	25 (23.4)	0 (0)	6 (22.2)	1 (3.7)	1 (7.1)	0 (0)	7 (17.1)	1 (2.4)
脱水	5 (4.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
脂質異常症	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
高カルシウム血症	6 (5.6)	1 (0.9)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
高リン血症	54 (50.5)	0 (0)	19 (70.4)	2 (7.4)	10 (71.4)	0 (0)	29 (70.7)	2 (4.9)
高尿酸血症	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低アルブミン血症	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低カルシウム血症	1 (0.9)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
低カリウム血症	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.4)
低マグネシウム血症	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低ナトリウム血症	3 (2.8)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (2.4)	1 (2.4)
低リン血症	15 (14)	8 (7.5)	0 (0)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)	2 (4.9)	0 (0)
ビタミンD欠乏	6 (5.6)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	42 (39.3)	5 (4.7)	13 (48.1)	5 (18.5)	1 (7.1)	0 (0)	14 (34.1)	5 (12.2)
関節痛	20 (18.7)	5 (4.7)	4 (14.8)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	4 (9.8)	1 (2.4)
関節炎	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
背部痛	5 (4.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
骨痛	1 (0.9)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
側腹部痛	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
関節硬直	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
関節腫脹	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋痙攣	5 (4.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋力低下	3 (2.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋骨格痛	3 (2.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
筋骨格硬直	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋肉痛	11 (10.3)	1 (0.9)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
ミオパチー	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
四肢痛	15 (14)	0 (0)	8 (29.6)	4 (14.8)	0 (0)	0 (0)	8 (19.5)	4 (9.8)
腱痛	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.4)
脊椎痛	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

注) 本剤の承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

<がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治療切除不能な胆道癌>

通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5mg を 14 日間経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

器官別大分類 / 基本語	胆道癌 国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-202 試験) コホート A (n=107)		骨髄性又はリンパ性腫瘍 国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-203 試験)					
			連日投与 (n=27)		間欠投与 (n=14)		全体 (n=41)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
すべての副作用	101 (94.4)	34 (31.8)	27 (100)	21 (77.8)	13 (92.9)	6 (42.9)	40 (97.6)	27 (65.9)
神経系障害	56 (52.3)	0 (0)	15 (55.6)	4 (14.8)	2 (14.3)	0 (0)	17 (41.5)	4 (9.8)
味覚消失	0 (0)	0 (0)	2 (7.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4.9)	0 (0)
健忘	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
注意力障害	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
浮動性めまい	8 (7.5)	0 (0)	2 (7.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4.9)	0 (0)
異常感覚	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.4)
味覚不全	47 (43.9)	0 (0)	2 (7.4)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	3 (7.3)	0 (0)
頭痛	5 (4.7)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	2 (4.9)	0 (0)
知覚過敏	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
感覚鈍麻	1 (0.9)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
味覚減退	2 (1.9)	0 (0)	2 (7.4)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	3 (7.3)	0 (0)
片頭痛	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
記憶障害	0 (0)	0 (0)	2 (7.4)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	3 (7.3)	0 (0)
末梢性ニューロパチー	3 (2.8)	0 (0)	2 (7.4)	2 (7.4)	0 (0)	0 (0)	2 (4.9)	2 (4.9)
錯感覚	2 (1.9)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
多発ニューロパチー	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
失神	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.4)
味覚障害	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
緊張性頭痛	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
下肢静止不能症候群	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
痙攣発作	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
傾眠	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
振戦	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
精神障害	6 (5.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
異常な夢	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
激越	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
不安	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
不眠症	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
易刺激性	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
リビドー亢進	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腎および尿路障害	8 (7.5)	2 (1.9)	3 (11.1)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	3 (7.3)	1 (2.4)
急性腎障害	4 (3.7)	1 (0.9)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.4)
慢性腎臓病	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腎不全	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
排尿躊躇	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
排尿困難	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
蛋白尿	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿閉	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
生殖系および乳房障害	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
性交困難	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
外陰陰乾燥	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (22.4)	0 (0)	6 (22.2)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	6 (14.6)	1 (2.4)

注) 本剤の承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

<がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治療切除不能な胆道癌>

通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5mg を 14 日間経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

器官別大分類 / 基本語	胆道癌 国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-202 試験) コホート A (n=107)		骨髄性又はリンパ性腫瘍 国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-203 試験)					
			連日投与 (n=27)		間欠投与 (n=14)		全体 (n=41)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
すべての副作用	101 (94.4)	34 (31.8)	27 (100)	21 (77.8)	13 (92.9)	6 (42.9)	40 (97.6)	27 (65.9)
咳嗽	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
呼吸困難	3 (2.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻出血	10 (9.3)	0 (0)	3 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (7.3)	0 (0)
鼻閉	2 (1.9)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
鼻乾燥	11 (10.3)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
口腔咽頭痛	5 (4.7)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
副鼻腔分泌過多	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
咽頭の炎症	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.4)
鼻漏	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	80 (74.8)	7 (6.5)	25 (92.6)	9 (33.3)	8 (57.1)	2 (14.3)	33 (80.5)	11 (26.8)
ざ瘡	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
脱毛症	60 (56.1)	0 (0)	18 (66.7)	0 (0)	5 (35.7)	0 (0)	23 (56.1)	0 (0)
皮膚炎	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.4)
ざ瘡様皮膚炎	3 (2.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
全身性剥脱性皮膚炎	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
指尖皮膚炎	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
皮膚乾燥	21 (19.6)	1 (0.9)	5 (18.5)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	6 (14.6)	0 (0)
紅斑	4 (3.7)	1 (0.9)	3 (11.1)	1 (3.7)	1 (7.1)	0 (0)	4 (9.8)	1 (2.4)
毛髪変色	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
毛髪成長異常	2 (1.9)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
多汗症	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
過角化	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
嵌入爪	0 (0)	0 (0)	2 (7.4)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	3 (7.3)	0 (0)
睫毛眉毛脱落症	1 (0.9)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	2 (4.9)	0 (0)
爪床の炎症	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
爪床圧痛	0 (0)	0 (0)	2 (7.4)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	2 (4.9)	1 (2.4)
爪変色	10 (9.3)	1 (0.9)	2 (7.4)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	2 (4.9)	1 (2.4)
爪の障害	4 (3.7)	1 (0.9)	2 (7.4)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)	4 (9.8)	0 (0)
爪ジストロフィー	10 (9.3)	0 (0)	5 (18.5)	1 (3.7)	2 (14.3)	1 (7.1)	7 (17.1)	2 (4.9)
爪成長異常	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
爪肥厚	1 (0.9)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
爪色素沈着	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
爪線状隆起	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
爪毒性	3 (2.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
爪痛	1 (0.9)	0 (0)	3 (11.1)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	4 (9.8)	0 (0)
爪破損	9 (8.4)	1 (0.9)	1 (3.7)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	2 (4.9)	0 (0)
爪甲剥離症	10 (9.3)	0 (0)	6 (22.2)	3 (11.1)	0 (0)	0 (0)	6 (14.6)	3 (7.3)
爪甲脱落症	12 (11.2)	0 (0)	4 (14.8)	1 (3.7)	2 (14.3)	0 (0)	6 (14.6)	1 (2.4)
皮膚疼痛	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
手掌紅斑	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	21 (19.6)	6 (5.6)	3 (11.1)	3 (11.1)	2 (14.3)	1 (7.1)	5 (12.2)	4 (9.8)
陰茎潰瘍形成	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (2.4)	1 (2.4)
光線過敏性反応	1 (0.9)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)

注) 本剤の承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

<がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治療切除不能な胆道癌>

通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5mg を 14 日間経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

器官別大分類 / 基本語	胆道癌 国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-202 試験) コホート A (n=107)		骨髄性又はリンパ性腫瘍 国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-203 試験)					
			連日投与 (n=27)		間欠投与 (n=14)		全体 (n=41)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
すべての副作用	101 (94.4)	34 (31.8)	27 (100)	21 (77.8)	13 (92.9)	6 (42.9)	40 (97.6)	27 (65.9)
そう痒症	6 (5.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
紫斑	0 (0)	0 (0)	2 (7.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4.9)	0 (0)
発疹	7 (6.5)	0 (0)	4 (14.8)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)	6 (14.6)	0 (0)
斑状皮疹	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
そう痒性皮疹	2 (1.9)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
痂皮	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
酒さ	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
皮膚萎縮	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚剥脱	5 (4.7)	1 (0.9)	2 (7.4)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	3 (7.3)	0 (0)
皮膚亀裂	4 (3.7)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
皮膚硬結	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
皮膚腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
皮膚壊死	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.4)
皮膚潰瘍	0 (0)	0 (0)	2 (7.4)	1 (3.7)	2 (14.3)	0 (0)	4 (9.8)	1 (2.4)
皮膚刺激	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚病変	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚毒性	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
うっ滞性皮膚炎	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
乾皮症	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血管障害	4 (3.7)	1 (0.9)	3 (11.1)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	3 (7.3)	1 (2.4)
血管障害	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低血圧	1 (0.9)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
リンパ浮腫	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
リンパうっ滞	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
血管炎	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.4)
静脈炎	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血栓症	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.24.0 NCI-CTCAE ver.4.03

NCI-CTCAEに掲載されていない高リン酸塩血症及び血中リン増加については下記の定義に準じて Grade 1～4 で評価した。

- Grade 1 : 軽度；無症状又は軽度の症状；臨床的又は診断学的所見のみで処置を要さない
- Grade 2 : 中等度；最小限の局所的又は非侵襲的な処置を要する；年齢相応の日常生活動作に支障がある
- Grade 3 : 高度又は臨床的に重要であるが直ちに生命を脅かすことはない；入院又は入院期間の延長を要する；障害又は機能不全；日常生活動作の周辺動作に支障がある
- Grade 4 : 生命を脅かす転帰を伴う；緊急処置を要する

注) 本剤の承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

<がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治療切除不能な胆道癌>

通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5mg を 14 日間経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<参考：電子添文副作用発現率記載用語に含まれる副作用事象名（PT）一覧>

副作用発現率記載用語 (太字表記)：例数(%) 基本語：件数(%)	国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-202 試験) コホート A 及び 国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-203 試験) 全体 合計 (n=148)	副作用発現率記載用語 (太字表記)：例数(%) 基本語：件数(%)	国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-202 試験) コホート A 及び 国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-203 試験) 全体 合計 (n=148)
高リン血症	88 (59.5)	口内乾燥	49 (33.1)
血中リン増加	5 (3.4)	口唇乾燥	3 (2.0)
高リン血症	83 (56.1)	口唇のひび割れ	1 (0.7)
網膜剥離	9 (6.1)	舌乾燥	1 (0.7)
網膜剥離	1 (0.7)	粘膜乾燥	2 (1.4)
網膜色素上皮剥離	2 (1.4)	腹痛	16 (10.8)
黄斑症	2 (1.4)	腹痛	11 (7.4)
網膜障害	1 (0.7)	上腹部痛	9 (6.1)
網膜肥厚	1 (0.7)	側腹部痛	1 (0.7)
高血圧性網膜症	1 (0.7)	腹部膨満	6 (4.1)
漿液性網膜剥離	1 (0.7)	腹部膨満	4 (2.7)
網膜下液	2 (1.4)	鼓腸	1 (0.7)
白血球数減少	4 (2.7)	早期満腹	1 (0.7)
白血球数減少	2 (1.4)	嚥下障害	5 (3.4)
白血球減少症	2 (1.4)	嚥下障害	3 (2.0)
好中球数減少	3 (2.0)	嚥下痛	2 (1.4)
好中球数減少	1 (0.7)	疲労	54 (36.5)
好中球減少症	2 (1.4)	疲労	42 (28.4)
血小板数減少	7 (4.7)	無力症	15 (10.1)
血小板数減少	4 (2.7)	高ビリルビン血症	3 (2.0)
血小板減少症	3 (2.0)	高ビリルビン血症	1 (0.7)
ドライアイ	50 (33.8)	血中ビリルビン増加	2 (1.4)
ドライアイ	43 (29.1)	トランスアミンアーゼ上昇	4 (2.7)
流涙増加	7 (4.7)	トランスアミンアーゼ上昇	3 (2.0)
皸裂斑	2 (1.4)	高トランスアミンアーゼ血症	1 (0.7)
睫毛乱生	21 (14.2)	低リン血症	18 (12.2)
睫毛乱生	15 (10.1)	低リン血症	17 (11.5)
睫毛変化	1 (0.7)	血中リン減少	1 (0.7)
睫毛の成長	6 (4.1)	高カルシウム血症	8 (5.4)
長睫毛症	2 (1.4)	高カルシウム血症	7 (4.7)
角膜障害	15 (10.1)	血中カルシウム増加	1 (0.7)
角膜障害	2 (1.4)	ビタミンD減少	8 (5.4)
角膜刺激	1 (0.7)	ビタミンD減少	1 (0.7)
角膜擦過傷	1 (0.7)	ビタミンD欠乏	7 (4.7)
角膜炎	5 (3.4)	味覚障害	58 (39.2)
点状角膜炎	7 (4.7)	味覚障害	1 (0.7)
結膜炎	15 (10.1)	味覚消失	2 (1.4)
眼瞼炎	7 (4.7)	味覚異常	50 (33.8)
アレルギー性結膜炎	2 (1.4)	味覚減退	5 (3.4)
上輪部角結膜炎	1 (0.7)	末梢性ニューロパチー	8 (5.4)
結膜炎	5 (3.4)	末梢性ニューロパチー	5 (3.4)
眼瞼感染	1 (0.7)	末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.4)
下痢	63 (42.6)	多発ニューロパチー	1 (0.7)
下痢	62 (41.9)	頭痛	9 (6.1)
便意切迫	1 (0.7)	頭痛	7 (4.7)
口内炎	67 (45.3)	片頭痛	1 (0.7)
口内炎	57 (38.5)	緊張性頭痛	1 (0.7)
口腔内潰瘍形成	7 (4.7)	排尿困難	3 (2.0)
口腔内痛	6 (4.1)	排尿困難	1 (0.7)
口唇水疱	1 (0.7)	尿閉	1 (0.7)
舌痛	3 (2.0)	排尿躊躇	1 (0.7)
歯肉痛	1 (0.7)	脱毛症	84 (56.8)
粘膜の炎症	1 (0.7)	脱毛症	83 (56.1)
口内乾燥	52 (35.1)	睫毛眉毛脱落症	3 (2.0)

副作用発現率記載用語 (太字表記)：例数(%) 基本語：件数(%)	国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-202 試験) コホート A 及び 国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-203 試験) 全体 合計 (n=148)
爪の障害	73 (49.3)
爪の障害	8 (5.4)
爪変色	12 (8.1)
爪ジストロフィー	17 (11.5)
爪肥厚	2 (1.4)
爪線状隆起	2 (1.4)
爪痛	5 (3.4)
爪破損	11 (7.4)
爪甲剥離症	16 (10.8)
爪甲脱落症	18 (12.2)
爪毒性	3 (2.0)
爪床の炎症	1 (0.7)

副作用発現率記載用語 (太字表記)：例数(%) 基本語：件数(%)	国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-202 試験) コホート A 及び 国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-203 試験) 全体 合計 (n=148)
爪床圧痛	2 (1.4)
爪成長異常	1 (0.7)
爪色素沈着	1 (0.7)
爪裂離	1 (0.7)
皮膚乾燥	37 (25.0)
皮膚乾燥	27 (18.2)
皮膚亀裂	5 (3.4)
皮膚剥脱	8 (5.4)
乾皮症	1 (0.7)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

(解説)

14.1.1 PTP 包装の誤飲事故を防止するための「PTP 誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号)に則り、PTP 包装の薬剤に共通の注意事項として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤の反復投与毒性試験において、骨端軟骨及び軟骨異形成（ラット及びカニクイザル）並びに切歯異形成（ラット）等の変化が臨床曝露量未満に相当する用量で認められた⁴³⁾。[9.6 参照]

(解説)

15.2 非臨床試験で認められた毒性所見であることから設定した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁴⁴⁾

評価器官系	動物種/系統 動物数/群	投与方法 用量/濃度	特記すべき所見	
中枢神経系 (Irwin 変法)	ラット/SD 雌雄各 6 例 (主試験) 雌雄各 6 例 (TK)	強制単回経口投与 0、0.5、1.5、 10mg/kg	10mg/kg 群で立毛が雄 1 例、触反 応増加が雌雄各 1 例にみられたが、 いずれも有害所見ではなかった。 NOAEL : 10mg/kg (雌雄)	
呼吸系	ラット/SD 雌雄各 8 例	強制単回経口投与 0、0.5、1.5、 10mg/kg	検討したすべての用量で呼吸機能 への影響はなかった。 NOEL及びNOAEL : 10mg/kg (雌雄)	
心 血 管 系	hERG	hERG cDNA をトランスフ ェクトした HEK293 細胞 (n=3)	インキュベーション 3 及び 8 μ M	ペミガチニブは hERG 電流を 3 μ M で 5.8 \pm 0.3% (平均値 \pm SEM)、 8 μ M で 14.1 \pm 0.2% 阻害した。 IC ₅₀ 値 : >8 μ M
	テレメトリー 試験	サル/カニクイザル 雄 4 例 (ラテン方格法)	単回投与 (経鼻胃) 0、0.33、1、5mg/kg	検討したすべての用量で心血管系 への影響はなかった。 NOEL 及び NOAEL : 5mg/kg

hERG : ヒト ether-à-go 関連遺伝子、NOAEL : 無毒性量、NOEL : 無影響量、SD : Sprague Dawley、TK : トキシコキネティクス

(3) その他の薬理試験⁴⁵⁾

In vitro キナーゼアッセイ

試験の種類	系統	濃度	特記すべき所見
受容体結合 プロファイル	70 種類の受容体、イオンチ ャネル、トランスポーター 及び酵素	0.1 及び 1.0 μ M	顕著な交差反応性 (50%を超える阻害と定義) はみられなかった。
キナーゼ 選 択 性 プロファイル	56 種類のキナーゼアッセイ	0.1 μ M	本試験で評価した 56 種類の非 FGFR キナーゼに 対し、ペミガチニブは 151 倍以上の選択性を示 した。
	192 種類のキナーゼアッセイ	0.1 μ M	ペミガチニブは FGFR1、FGFR2、FGFR3 及び FGFR4 をそれぞれ 99%、99%、98%及び 77%阻 害した。100nM で他のキナーゼの著しい阻害 (50%未満の阻害) は観察されなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁴⁶⁾

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
雌雄ラット (SD)	経口	0、30、100、300	≥ 100 : 体重減少、血中 SDH・尿素窒素・ビリルビンの増加 ≥ 30 : 自発運動低下、削瘦、体温低下・蒼白、呼吸数減少、異常便・尿、被毛粗剛、血中 ALP・ALT・AST・リンの増加、ブドウ糖・トリグリセリド・総コレステロール・アルブミンの減少 300 : 死亡 (雄 2/6 例、雌 1/6 例)	300
雌雄カニクイザル	経口	4、6、8、10 ^{a)}	≥ 4 : 血中リン増加	> 10

ALP : アルカリホスファターゼ、ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、SDH : ソルビトール脱水素酵素

a) 約 1 週間の投与間隔にて、用量漸増された。

(2) 反復投与毒性試験⁴³⁾

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
雌雄ラット (SD)	経口	9 日間 (1 日 1 回)	0、0.3、0.75、2	≥ 0.75 : 血中リン増加、大腿骨成長板肥大、腺胃粘膜石灰化 2 : 体重増加量減少、腺胃・前胃粘膜/筋層・腸間膜・胃・肺動脈・大動脈・腎臓遠位尿管/皮髄境界部の石灰化	0.75
雌雄ラット (SD)	経口	4 週間 (2 週間投与 + 1 週間休薬 + 2 週間投与、1 日 1 回) + 1 及び 4 週間休薬	0、0.27、0.54、1.05	≥ 0.27 : 血中リンの増加、血中アルブミンの減少、角膜結晶の増加、角膜・腎尿管腔・腎移行上皮・咽頭粘膜下腺・胃粘膜の石灰化 ≥ 0.54 : 血中 ALT・AST・コレステロールの増加、血中 A/G 比・総タンパクの減少 1.05 : 体重増加量の減少、骨端軟骨肥厚 回復性 : 角膜結晶、上記の軟組織の石灰化を除き、回復性あり	1.05 ^{a)}
雌雄ラット (SD)	経口	13 週間 (1 日 1 回) + 6 週間休薬	0、0.27、0.54、1.05	死亡又は切迫安楽死 : 1.05 (雄 2/10 例、雌 4/10 例) ^{b)} ≥ 0.27 : 下顎・上顎切歯の菲薄化、下顎・上顎切歯の白色化、血中リンの増加、血中尿素窒素の減少、角膜結晶の増加、大腿骨成長板骨端軟骨・関節軟骨の異形成、切歯の骨リモデリング・異形成の増加、肺泡マクロファージの増加、舌血管石灰化 ≥ 0.54 : 削瘦、被毛粗剛、皮膚の弛緩、眼・鼻・口・頸部腹側・泌尿生殖器部分・肛門生殖器部分・後肢・前肢・体幹腹側周囲の赤色・透明・黄色物質の付着、切歯リモデリング増加、血中プロトンビンの増加、血中アルブミン・A/G 比の減少、大腿骨骨髓の線維化・細胞密度の減少、椎骨の骨端軟骨異形成・軟骨の変性、腎臓・喉頭上皮下・腺胃・心臓血管・腸間膜リンパ節血管・舌血管の石灰化	< 0.27 ^{c)}

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
雌雄 ラット (SD) (つづき)	経口	13週間 (1日1回) + 6週間休薬	0、0.27、 0.54、1.05	1.05：一般状態悪化、後肢の動きの異常、 体重増加量の減少、摂餌量の減少、 血小板数・血小板容積の増加、血中 カルシウム・トリグリセリド・ALP の増加、血中総タンパク・グルコース ・クロールの減少、尿比重の低下、 尿量の増加、骨の軟化・結節・ 肥厚した白色化内容物・変色（白色）、 胸骨骨端軟骨異形成、腺胃・気 管・肺・眼球・大動脈・結腸・十二 指腸・膵臓・下顎唾液腺・咽頭・骨 格筋・脊髄・大静脈の石灰化 回復性：下顎・上顎切歯の菲薄化、上顎 切歯の破折、切歯の異形成、大腿骨 骨端軟骨・関節軟骨の異形成、腎臓 の石灰化を除き、回復性あり	<0.27 ^{c)}
雌雄 カニクイザル	経口	10日間 (1日1回)	0、1、3	切迫安楽死：3（雄 4/6例）、顔面腫脹、 活動低下、体温上昇、摂餌量・体重 の減少 ≥1：好中球数・白血球数の増加、リン パ球減少、血中リン増加、胸腺重量 減少 3：血中 ALT・AST・LDH・トリグリセ リド・グロブリンの増加、血中 GGT の減少、肝臓・腎臓重量の増加、腎 臓・胃・心臓・大動脈・肺・卵巣の 石灰化、骨膜炎を伴う/伴わない骨 髄細胞密度の増加	1
雌雄 カニクイザル	経口	4週間 (1日1回) + 4週間休薬	0、0.1、 0.33、1	≥0.33：血中 ALT・AST・リンの増加、 水晶体混濁、大腿骨骨端軟骨異形成 1：網膜血管の狭細化、胸骨軟骨異形成 回復性：網膜血管の狭細化及び水晶体混 濁を除き、回復性あり（網膜血管の 狭細化及び水晶体混濁は、投与期間 終了時に剖検がなされ、回復性は評 価されていない）	1
雌雄 カニクイザル	経口	13週間 (1日1回) + 6週間休薬	0、0.1、 0.33、1	≥0.1：大腿骨骨端軟骨・胸骨軟骨の異形 成 1：血中 ALT・リンの増加 回復性：大腿骨骨端軟骨・胸骨軟骨の異 形成以外は回復性あり（大腿骨成長 板骨端軟骨・胸骨軟骨板の異形成は 回復傾向が認められたものの、≥ 0.33で残存）	0.1 ^{d)}

A/G：アルブミン/グロブリン、GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、LDH：乳酸脱水素酵素

- a) 回復性試験において、いずれの所見も回復したことから、無毒性量は1.05mg/kg/日と判断された。
b) 死亡又は切迫安楽死に伴い、投与8週目に投与が中止され、その他の動物について6週間の回復性試験に供された。
c) 回復性試験において、0.27mg/kg/日群における切歯の異形成に回復性が認められなかったことから、無毒性量は0.27mg/kg/日未満と判断された。
d) 回復性試験において、0.33mg/kg/日以上で大腿骨成長板骨端軟骨及び胸骨軟骨板の異形成が残存したことから、無毒性量は0.1mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験⁴⁷⁾

試験の種類	動物種他	投与期間及び投与方法	処理濃度／投与量	試験結果
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌試験株 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び大腸菌試験株 WP2uvrA	<i>in vitro</i>	1.5、5.0、15、50、150、500、1,500 及び 5,000 µg/プレート	陰性
染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	<i>in vitro</i>	1、10、30、40 µg/mL	染色体の構造及び数的異常を誘発しなかった。
骨髄小核試験	雄ラット (SD) 骨髄	単回経口投与	0、25、50、100mg/kg	陰性

(4) がん原性試験

本剤は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない

(5) 生殖発生毒性試験⁴²⁾

試験の種類	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無影響量 (mg/kg/日)	主な所見
胚・胎児発生* (予備的評価)	雌ラット (SD)	妊娠 6~17 日目に 1 日 1 回強制経口	0、0.1、0.3、1.0	胎児：<0.1	0.1：平均胎児体重減少、胎児形態異常 ≥0.3：体重減少、体重増加量減少、摂餌量減少、全胎児損失 1.0：肛門生殖器部位に赤色物質及び／又は赤色膣分泌物

※：用量設定試験において全胚損失及び催奇形性が観察されたため、追加の生殖発生毒性試験は実施しなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性⁴⁸⁾

試験の種類	動物種 動物数／群	投与方法	投与量 (µg/mL)	主な所見
ニュートラルレッド取り込み光毒性試験	マウス/ Balb/c 3T3 線維芽細胞株 (クローン A31)	<i>in vitro</i>	0.0562、0.100、0.178、0.316、0.562、1.00、1.78、3.17	PIF 及び MPE 判定基準に基づく光毒性の可能性はなかった。

PIF：光毒性係数、MPE：平均光作用

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ペマジール錠 4.5mg：劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ペミガチニブ：劇薬

2. 有効期間

48 カ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意点

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：「ペマジール錠を服用される方へ」（RMP のリスク最小化活動のために作成した資材）

「I. 概要に関する項目」、「XIII.2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当なし
同 効 薬：フチバチニブ

7. 国際誕生年月日

2020 年 4 月 17 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2021 年 3 月 23 日

承認番号：30300AMX00259000

薬価基準収載年月日：2021 年 5 月 19 日

販売開始年月日：2021 年 6 月 1 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・追加及び用法・用量の追加：2023年3月27日

追加された効能・効果：

FGFR1 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍

追加された用法・用量：

<*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌

10年：2021年3月23日～2031年3月22日（希少疾病用医薬品）

FGFR1 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍

10年：2023年3月27日～2033年3月26日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
4291072F1024	4291072F1024	128511601	622851101

14. 保険給付上の注意

(1) がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌

本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*FGFR2* 融合遺伝子が確認された患者に投与すること。」とされているので、*FGFR2* 融合遺伝子を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書に記載すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

(2) *FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍

本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「染色体検査又は遺伝子検査により 8p11 染色体領域の転座が確認され、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍と診断された患者に投与すること。」とされているので、染色体検査又は遺伝子検査により 8p11 染色体領域の転座を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書に記載すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

(令和5年3月27日保医発0327第6号留意事項の一部改正等について)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Dailey L, et al.: Cytokine Growth Factor Rev.2005 Apr.16 (2) : 233-247 (PMID 15863038)
- 2) Gallo LH, et al.: Cytokine Growth Factor Rev.2015 Aug.26 (4) : 425-449 (PMID 26003532)
- 3) Knights V, Cook SJ. Pharmacol Ther.2010 Jan.125 (1) : 105-117 (PMID 19874848)
- 4) Turner N, Grose R. Nat Rev Cancer.2010 Feb.10 (2) : 116-129 (PMID 20094046)
- 5) Babina IS, Turner NC. Nat Rev Cancer.2017 May.17 (5) : 318-332 (PMID 28303906)
- 6) Jain A, et al.: JCO Precis Oncol.2018 Nov.2: 1-12 (PMID 35135097)
- 7) Sia D, et al.: Nat Commun.2015 Jan.6: 6087 (PMID 25608663)
- 8) Jackson CC, et al.: Hum Pathol.2010 Apr.41 (4) : 461-476 (PMID 20226962)
- 9) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-202 試験) (2021年3月23日承認、CTD 2.7.6.9)
- 10) Abou-Alfa GK, et al.: Lancet Oncol.2020 May.21 (5) : 671-684 (PMID 32203698)
- 11) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-203 試験) (2023年3月27日承認、CTD 2.7.6.2)
- 12) 社内資料：食事の影響に関する試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.6.1.2)
- 13) 社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (INCB 54828-101 試験) (2021年3月23日承認、CTD 2.7.6.2)
- 14) Subbiah V, et al.: Ann Oncol.2022 May.33 (5) : 522-533 (PMID 35176457)
- 15) 社内資料：国内第Ⅰ相試験 (INCB 54828-102 試験) (データカットオフ日：2019年8月30日) (2021年3月23日承認、CTD 2.7.6.3)
- 16) 社内資料：国内第Ⅰ相試験 (INCB 54828-102 試験) (2023年3月27日承認、CTD 2.7.6.1)
- 17) 社内資料：ペミガチニブの曝露量と血清リン酸塩濃度との関係 (2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.6.1.3)
- 18) 社内資料：ペミガチニブの心血管系への影響の評価 (2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.3.7.7)
- 19) Savona MR, et al.: Blood.2015 Mar.125 (12) : 1857-1865 (PMID 25624319)
- 20) Cheson BD, et al.: J Clin Oncol.2014 Sep.32 (27) : 3059-3068 (PMID 25113753)
- 21) 社内資料：*In vitro* 薬理試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.2)
- 22) Li F, et al.: Cytokine Growth Factor Rev.2020 Apr.52: 56-67 (PMID 31899106)
- 23) Liu PCC, et al.: PLoS One. 2020 Apr.15 (4) : e0231877 (PMID 32315352)
- 24) 社内資料：*In vivo* 薬理試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.3)
- 25) 社内資料：国内第Ⅰ相試験におけるペミガチニブの薬物動態 (2023年3月27日承認、CTD 2.7.2.2.1.2)
- 26) 社内資料：ペミガチニブ曝露量と治験薬と関連する有害事象の関係 (2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.3.7.9)
- 27) 社内資料：CYP3A4を介した薬物相互作用試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.3.1)
- 28) 社内資料：モデルの適用 (2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.4.2)
- 29) 社内資料：胃 pH 調整剤を介した薬物相互作用試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.3.2)
- 30) 社内資料：母集団薬物動態解析 (2023年3月27日承認、CTD 2.7.2.3.1)
- 31) 社内資料：単回投与薬物動態 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.3.2)
- 32) 社内資料：ヒトでの吸収、代謝及び排泄試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.2)
- 33) 社内資料：脳移行性 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.4.2)
- 34) 社内資料：組織分布 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.4.5)
- 35) 社内資料：タンパク結合 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.4.3)
- 36) 社内資料：代謝 *In vitro* 試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.5.1)

- 37) 社内資料：生理学的薬物動態モデルの開発及び検証（2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.4.1）
- 38) 社内資料：吸収 *In vitro* 試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.3.1）
- 39) 社内資料：*In vitro* トランスポーター試験（基質及び阻害）（2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.4.1）
- 40) 社内資料：腎機能障害患者における試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.5.2）
- 41) 社内資料：肝機能障害患者における試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.5.1）
- 42) 社内資料：生殖発生毒性（2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.6）
- 43) 社内資料：反復投与毒性試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.3）
- 44) 社内資料：安全性薬理試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.4）
- 45) 社内資料：副次的薬理試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.3）
- 46) 社内資料：単回投与毒性（2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.2）
- 47) 社内資料：遺伝毒性（2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.4）
- 48) 社内資料：その他の毒性試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.8）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2022年12月現在、本剤（商品名：ペマジール）は米国、カナダ、ドイツ、オーストリア、フランス等の欧州、中国、台湾、香港で承認・販売されている。

(1) 海外での承認状況（米国：2022年8月改訂、欧州：2022年2月作成）

国名	米国
販売企業名	Incyte Corporation
販売名	PEMAZYRE
剤形・規格	錠剤 4.5mg、9mg、13.5mg
承認年月日/ 販売開始年月日	承認年月日：2020年4月17日 販売開始年月日：2020年4月17日
効能又は効果	1. INDICATIONS AND USAGE 1.1. Cholangiocarcinoma PEMAZYRE is indicated for the treatment of adults with previously treated, unresectable locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or other rearrangement as detected by an FDA-approved test [see <i>Dosage and Administration (2.1)</i>]. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response [see <i>Clinical Studies (14.1)</i>]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s). 1.2. Myeloid/Lymphoid Neoplasms with FGFR1 Rearrangement PEMAZYRE is indicated for the treatment of adults with relapsed or refractory myeloid/lymphoid neoplasms (MLNs) with fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) rearrangement.
用法及び用量 (一部省略)	2. DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1. Patient Selection Select patients for the treatment of locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with PEMAZYRE based on the presence of an FGFR2 fusion or rearrangement as detected by an FDA-approved test [see <i>Clinical Studies (14.1)</i>]. Information on FDA-approved test(s) for the detection of an FGFR2 fusion or rearrangement in cholangiocarcinoma is available at http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics . Select patients for the treatment of relapsed or refractory myeloid/lymphoid neoplasms with FGFR1 rearrangement with PEMAZYRE based on the presence of an FGFR1 rearrangement [see <i>Clinical Studies (14.2)</i>]. An FDA-approved test for detection of FGFR1 rearrangement in patients with relapsed or refractory myeloid/lymphoid neoplasm for selecting patients for treatment with PEMAZYRE is not available. 2.2. Recommended Dosage Take PEMAZYRE with or without food at approximately the same time every day [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>]. Swallow tablets whole. Do not crush, chew, split, or dissolve tablets. If the patient misses a dose of PEMAZYRE by 4 or more hours or if vomiting occurs, resume dosing with the next scheduled dose.

	<p><u>Cholangiocarcinoma</u> The recommended dosage of PEMAZYRE is 13.5 mg orally once daily for 14 consecutive days followed by 7 days off therapy, in 21-day cycles. Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity occurs.</p> <p><u>Myeloid/Lymphoid Neoplasms with FGFR1 Rearrangement</u> The recommended dosage of PEMAZYRE is 13.5 mg orally once daily on a continuous basis. Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity occurs.</p> <p>2.3. Dosage Modification for Adverse Reactions The recommended dose reductions for adverse reactions are provided in Table 1. (Table 1 省略)</p> <p>The recommended dosage modifications for adverse reactions are provided in Table 2. (Table 2 省略)</p>
--	--

国名	欧州
販売企業名	Incyte Biosciences Distribution B.V.
販売名	Pemazyre
剤形・規格	錠剤 4.5mg、9mg、13.5mg
承認年月日	承認年月日：2021年3月26日
効能又は効果	<p>4.1 Therapeutic indications Pemazyre monotherapy is indicated for the treatment of adults with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or rearrangement that have progressed after at least one prior line of systemic therapy.</p>
用法及び用量 (一部省略)	<p>4.2 Posology and method of administration Therapy should be initiated by a physician experienced in the diagnosis and treatment of patients with biliary tract cancer. FGFR 2 fusion positivity status must be known prior to initiation of Pemazyre therapy. Assessment for FGFR 2 fusion positivity in tumor specimen should be performed with an appropriate diagnostic test.</p> <p><u>Posology</u> The recommended dose is 13.5 mg pemigatinib taken once daily for 14 days followed by 7 days off therapy. If a dose of pemigatinib is missed by 4 or more hours or vomiting occurs after taking a dose, an additional dose should not be administered and dosing should be resumed with the next scheduled dose. Treatment should be continued as long as the patient does not show evidence of disease progression or unacceptable toxicity. (以下、省略)</p>

(2) 本邦における効能又は効果、用法及び用量

国内の承認内容は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。承認の範囲で使用すること。

4. 効能又は効果

○がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌

○*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍

6. 用法及び用量

<がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌>

通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを14日間経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

米国の添付文書 (2022年8月)	<p>8.1. Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on findings in an animal study and its mechanism of action, PEMAZYRE can cause fetal harm or loss of pregnancy when administered to a pregnant woman [<i>see Clinical Pharmacology (12.1)</i>]. There are no available data on the use of PEMAZYRE in pregnant women. Oral administration of pemigatinib to pregnant rats during the period of organogenesis at maternal plasma exposures below the human exposure at the clinical dose of 13.5 mg resulted in fetal malformations, fetal growth retardation, and embryo-fetal death (<i>see Data</i>). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> Once daily oral administration of pemigatinib to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in 100% embryofetal mortality due to post-implantation loss at doses ≥ 0.3 mg/kg (approximately 0.6 times the human exposure based on AUC at the clinical dose of 13.5 mg). Fetal survival was unaffected at 0.1 mg/kg per day; however, once daily oral administration of pemigatinib at the 0.1 mg/kg dose level (approximately 0.2 times the human exposure based on AUC at the clinical dose of 13.5 mg) resulted in reduced mean fetal body weight and an increase in fetal skeletal and visceral malformations, major blood vessel variations, and reduced ossification.</p> <p>8.2. Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of pemigatinib or its metabolites in human milk or their effects on either the breastfed child or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children from PEMAZYRE, advise women not to breastfeed during treatment and for 1 week after the final dose.</p> <p>8.3. Females and Males of Reproductive Potential <u>PEMAZYRE can cause fetal harm when administered to pregnant women [<i>see Use in Specific Populations (8.1)</i>].</u></p> <p><u>Pregnancy Testing</u> Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating PEMAZYRE [<i>see Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p> <p><u>Contraception</u> <i>Females</i> Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PEMAZYRE and for 1 week after the last dose. <i>Males</i> Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PEMAZYRE and for 1 week after the last dose.</p>
----------------------	---

欧州の添付文書
(2022年2月)

4.4 Special warnings and precautions for use

(省略)

Contraception

Based on findings in an animal study and its mechanism of action, Pemazyre can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Women of childbearing age being treated with Pemazyre should be advised not to become pregnant and men being treated with Pemazyre should be advised not to father a child during treatment. An effective method of contraception should be used in women of childbearing potential and in men with women partners of childbearing potential during treatment with Pemazyre and for 1 week following completion of therapy (see section 4.6).

Pregnancy test

A pregnancy test should be performed before treatment initiation to exclude pregnancy.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Contraception in men and women/women of childbearing potential

Based on findings in an animal study and its mechanism of action, pemigatinib can cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Women of childbearing potential being treated with pemigatinib should be advised not to become pregnant and men being treated with pemigatinib should be advised not to father a child during treatment. An effective method of contraception should be used in women of childbearing potential and in men with women partners of childbearing potential during treatment with pemigatinib and for 1 week following completion of therapy. Since the effect of pemigatinib on the metabolism and efficacy of contraceptives has not been investigated, barrier methods should be applied as a second form of contraception, to avoid pregnancy.

Pregnancy

There are no available data from the use of pemigatinib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Based on animal data and pharmacology of pemigatinib, Pemazyre should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the women requires treatment with pemigatinib. A pregnancy test should be performed before treatment initiation to exclude pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether pemigatinib or its metabolites are excreted in human milk. A risk to the breast-fed child cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Pemazyre and for 1 week following completion of therapy.

Fertility

There are no data on the impact of pemigatinib on human fertility. Animal fertility studies have not been conducted with pemigatinib (see section 5.3). Based on the pharmacology of pemigatinib, impairment of male and female fertility cannot be excluded.

本邦における本剤の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]</p> <p>9.4.2 パートナーが妊娠している又は妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間はバリア法（コンドーム）を用いるよう指導すること。精液を介して胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。[9.5 参照]</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>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。</p> <p>ラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で胎児骨格異常の発生が報告されている⁴¹⁾。[9.4.1、9.4.2、9.6 参照]</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>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。[9.5、15.2 参照]</p>

(2) 小児に関する海外情報

<p>米国の添付文書 (2022年8月)</p>	<p>8.4. Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of PEMAZYRE have not been established in pediatric patients.</p> <p><u>Animal Toxicity Data</u></p> <p>In 4- or 13-week repeat-dose toxicology studies in rats and non-human primates, animals displayed toxicities in bone and teeth at pemigatinib exposures lower than the human exposure at the clinical dose of 13.5 mg. Physeal and cartilage dysplasia were present in multiple bones in both species, and tooth (incisor) abnormalities (complete loss of ameloblasts with associated secondary changes) occurred in rats. Six weeks after cessation of dosing, these findings did not show complete evidence of recovery, and additional tooth-related findings (mal-aligned, whitened, broken, and trimmed/thinned incisors) developed in the 13-week study.</p>
<p>欧州の添付文書 (2022年2月)</p>	<p>4.2 Posology and method of administration (省略)</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>The safety and efficacy of Pemazyre in patients less than 18 years of age have not been established. No data are available. (省略)</p>

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
--

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

(1) RMP の追加のリスク最小化活動として作成されている資料

- ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド
- ・患者向け資料：ペマジール錠を服用される方へ

(2) その他の関連資料

- ・医療従事者向けウェブサイト：<https://incytebiosciences.jp>

文献請求先及び問い合わせ先

インサイト・バイオサイエンス・ジャパン合同会社
メディカルインフォメーションセンター
〒100-0006 東京都千代田区有楽町 1-1-2
東京ミッドタウン日比谷 12階
TEL : 0120-094-139