

# 適正使用ガイド

## 監修(50音順)

古瀬 純司 先生(神奈川県立がんセンター 総長)

堀口 浩史 先生(東京慈恵医科大学 眼科学講座 講師)

松村 到 先生(近畿大学医学部 血液・膠原病内科 主任教授)



抗悪性腫瘍剤 / FGFR 阻害剤

薬価基準収載

# ペマジール<sup>®</sup>錠 4.5mg

Pemazyre<sup>®</sup> tablets

(ペミガチニブ錠)

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

## 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。

## 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



# 適正使用に関するお願い

ペマジール<sup>®</sup>錠(一般名:ペミガチニブ;以下、本剤)は、線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR: fibroblast growth factor receptor)のチロシンキナーゼ活性を阻害する低分子化合物です。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ます。

本剤は、化学療法歴のある*FGFR2*融合遺伝子又は*FGFR2*遺伝子の再構成を有する治癒切除不能な胆管癌患者等を対象とした国際共同第Ⅱ相試験(INCB 54828-202試験)、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)のデータ等に基づき、2021年3月に「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製造販売承認を取得しました。

また、*FGFR1*再構成が認められる骨髄性又はリンパ性腫瘍患者を対象とした国際共同Ⅱ相試験(INCB 54828-203試験)、国内第Ⅰ相試験(INCB 54828-102試験)のデータ等に基づき、2023年3月、「*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ました。

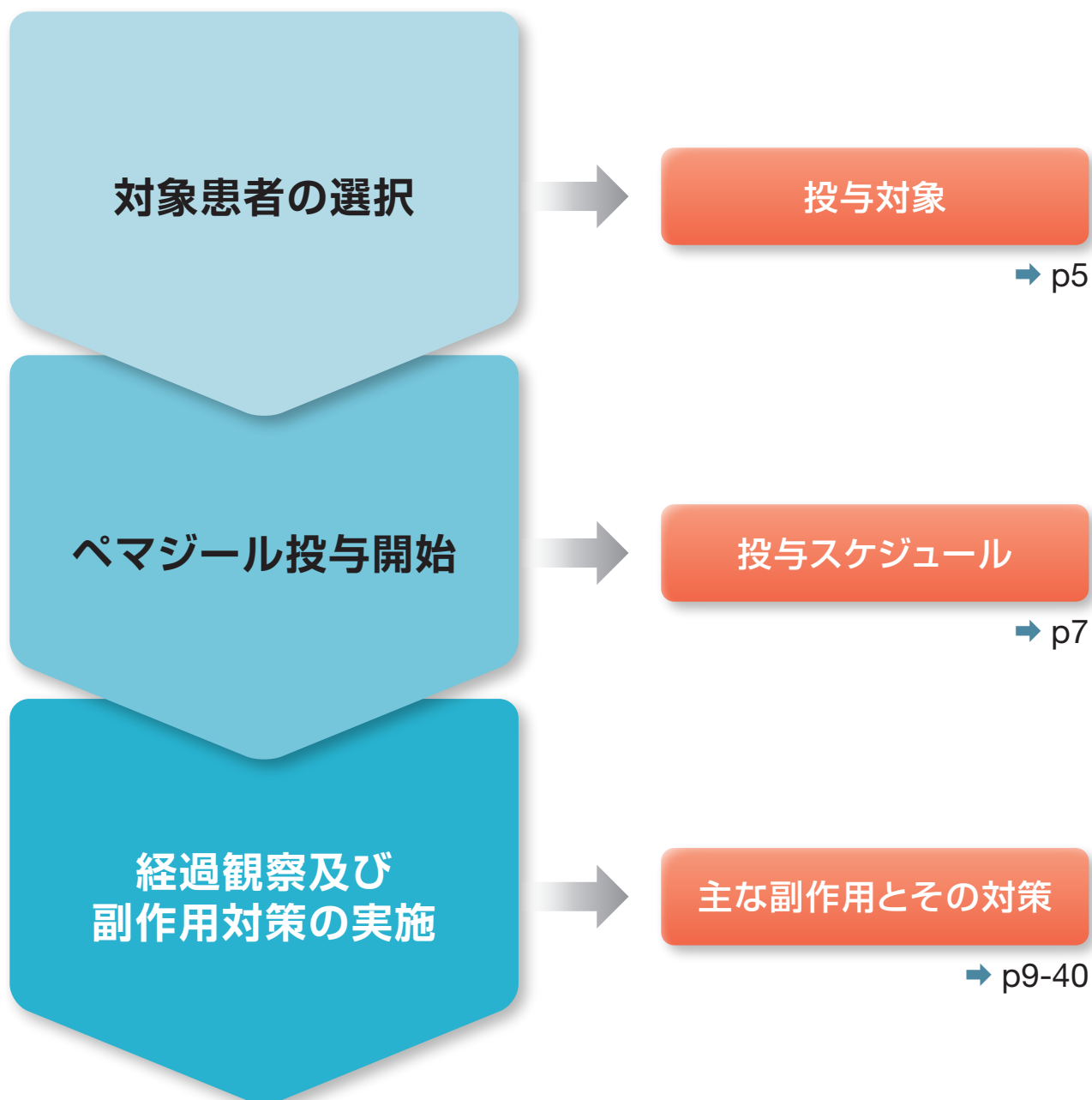
本剤の臨床試験では、網膜剥離、高リン血症、眼障害(網膜剥離を除く)、爪障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群、急性腎障害などの副作用の発現が認められています。そこで本剤を適正に使用していただくため、注意が必要な副作用とその対策等をまとめた「適正使用ガイド」を作成しました。

本剤の使用に際しましては、最新の電子添文及び本適正使用ガイドをご参照の上、適正使用にご協力いただきますようお願いいたします。

# Contents

<b>1. 治療スケジュールと注意事項</b> .....	4
<b>2. 投与対象</b> .....	5
<b>3. 投与スケジュール</b> .....	7
<b>4. 主な副作用とその対策</b> .....	9
4-1. 網膜剥離 .....	10
4-2. 高リン血症 .....	16
4-3. 眼障害(網膜剥離を除く) .....	22
4-4. 爪障害 .....	27
4-5. 手掌・足底発赤知覚不全症候群 .....	32
4-6. 急性腎障害 .....	37
<b>5. Q&amp;A</b> .....	41
<b>参考 国際共同第Ⅱ相試験の概要</b> .....	43

# 1. 治療スケジュールと注意事項



## 2. 投与対象

### 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

製品電子添文

### 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療切除不能な胆道癌  
*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍

製品電子添文

### 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療切除不能な胆道癌>

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。

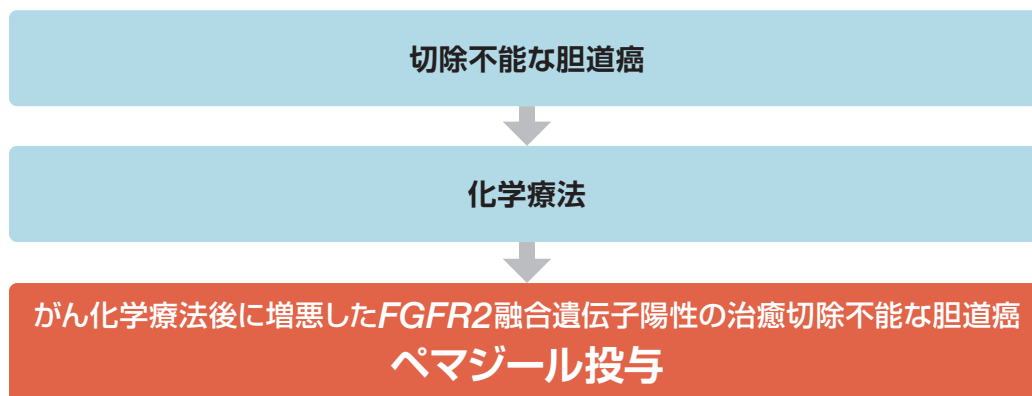
製品電子添文

## 2. 投与対象

### ペマジールの投与

#### <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>

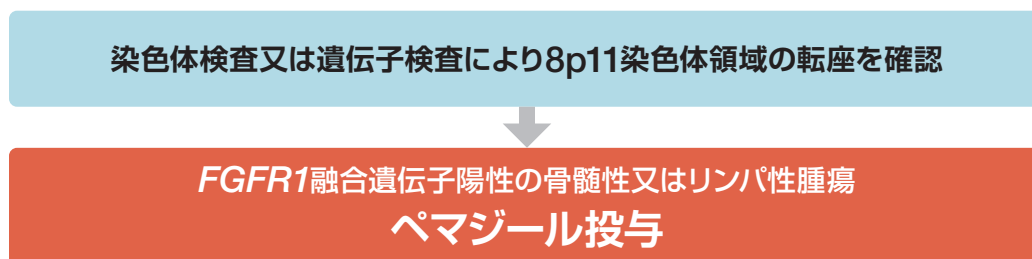
本剤の投与対象は、がん化学療法後に増悪したFGFR2融合遺伝子陽性の治療切除不能な胆道癌です。そのため、化学療法が効果不十分な場合、又は忍容性などの問題で継続が困難な場合に、FGFR2融合遺伝子陽性であれば、本剤の投与を検討してください。



製品電子添文  
日本肝胆膵外科学会、胆道癌診療ガイドライン作成委員会編：エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン 改訂第3版，医学図書出版，2019より作成

#### <FGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

本剤の投与対象は、FGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍です。そのため、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してください。



製品電子添文

# 3. 投与スケジュール

## 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。



製品電子添文

### <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。



製品電子添文

## 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
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 <sup>注)</sup>

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。

製品電子添文

### 3. 投与スケジュール

#### 副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 <sup>注1)</sup>	処置
網膜剥離	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>
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"> <li>・リン制限食を開始する。</li> </ul>
	血清リン濃度 7mg/dL超～10mg/dL以下	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>
	血清リン濃度 10mg/dL超	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>
上記以外の副作用	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して本剤の投与を再開できる。</li> <li>・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。</li> </ul>
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の投与を中止する。</li> </ul>

注1) GradeはNCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

NCI-CTCAE : National Cancer Institute- Common Terminology Criteria for Adverse Events

製品電子添文



## 4. 主な副作用とその対策

本剤投与中に、次のような副作用があらわれる可能性があります。

### 重大な副作用

- 4-1. 網膜剥離
- 4-2. 高リン血症

### 注意すべき副作用

- 4-3. 眼障害(網膜剥離を除く)
- 4-4. 爪障害
- 4-5. 手掌・足底発赤知覚不全症候群
- 4-6. 急性腎障害

これらの副作用は、早期発見、適切な対応が重要となるため、本剤の臨床試験における発現状況や、その対策についてご紹介いたします。

### その他の副作用(≧10%)※

ドライアイ(33.8%)	悪心	関節痛
睫毛乱生	便秘	四肢痛
角膜障害	腹痛	味覚障害(39.2%)
結膜炎	疲労(36.5%)	脱毛症(56.8%)
下痢(42.6%)	体重減少	爪の障害(49.3%)
口内炎(45.3%)	食欲減退	手掌・足底発赤知覚不全症候群
口内乾燥(35.1%)	低リン血症	皮膚乾燥

※：30%以上の発現頻度を示す副作用については( )内に発現頻度を記載。

製品電子添文

本適正使用ガイドでは国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)、国際共同第II相試験(INCB 54828-203試験)及び国内第I相試験(INCB 54828-102試験)の解析結果に基づき、各副作用の発現状況・発現時期等を提示します。化学療法歴のある*FGFR2*融合遺伝子又は*FGFR2*遺伝子の再構成を有する治療切除不能な胆管癌患者等を対象とした国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)は、本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与を継続した、コホートA(*FGFR2*融合遺伝子又は*FGFR2*遺伝子の再構成)107例、コホートB(コホートA以外の*FGF*又は*FGFR*遺伝子異常)20例及び、コホートC(米国のみ、*FGF*及び*FGFR*遺伝子異常なし)18例を含む全体集団146例を対象としています。*FGFR1*融合遺伝子陽性が認められる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)は、本剤13.5mgを1日1回、21日間を1サイクルとして連日経口投与した連日投与集団27例、又は14日間投与後7日間休薬を1サイクルとして経口投与した間欠投与集団14例を含む全体集団41例を対象としています。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)は、本剤9、13.5又は18mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与を継続(間欠投与)又は、本剤13.5mgを連日投与した43例のうち、13.5mgを間欠投与した23例を対象としています。(データカットオフ日：2019年3月22日[INCB 54828-202試験]、2021年6月30日[INCB 54828-203試験]、2019年8月30日[INCB 54828-102試験])

#### 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療切除不能な胆道癌
- 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。

# 4. 主な副作用とその対策

## 4-1. 網膜剥離

- 本剤投与により網膜剥離(網膜色素上皮剥離、網膜剥離等)(6.1%\*)があらわれることがあります。

### <対処方法>

- 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ってください。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指導してください。
- 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ってください。

\*：化学療法歴のある*FGFR2*融合遺伝子又は*FGFR2*遺伝子の再構成を有する治療切除不能な胆管癌患者等を対象とした国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)におけるコホートAの患者107例及び*FGFR1*融合遺伝子陽性が認められる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)における全体集団41例の結果より算出した。

製品電子添文

## 発現状況

国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)の化学療法歴のある治療切除不能な胆管癌患者146例において、重篤な網膜剥離が1例(0.7%)に認められました。

### <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>

#### ▶ 国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)及び国内第I相試験(INCB 54828-102試験)における網膜剥離に関連する有害事象の発現状況

発現例数 n(%)	202試験 全体集団 (n=146)		102試験 13.5mg QD間欠投与 (n=23)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
網膜剥離	2(1.4)	1(0.7)	0	0
網膜下液	1(0.7)	0	2(8.7)	0
黄斑症	1(0.7)	0	0	0
網膜肥厚	1(0.7)	0	0	0
漿液性網膜剥離	0	0	3(13.0)	0
網脈絡膜症	0	0	1(4.3)	0

QD間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与

有害事象名はICH MedDRA/J version 21.1 PT、Gradeは有害事象共通用語規準(CTCAE)v4.03 日本語訳 日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)版に準じた。網膜剥離に関連する事象として、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、網膜下液を集計した。

ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. MedDRA/J: Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version(国際医薬用語集日本語版)、PT: Preferred Terms. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events. JCOG: Japan Clinical Oncology Group

承認時評価資料：国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)  
承認時評価資料：国内第I相試験(INCB 54828-102試験)

†：全体集団には一部承認外の用法及び用量による症例を含む。本剤の承認された用法及び用量は下記電子添文の抜粋を参照。

### 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。

▶ 国際共同第II相試験 (INCB 54828-202試験) 及び国内第I相試験 (INCB 54828-102試験) における網膜剥離に関連する副作用の発現状況

発現例数 n(%)	202試験 全体集団 (n=146)		102試験 13.5mg QD間欠投与 (n=23)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
網膜下液	1(0.7)	0	2(8.7)	0
黄斑症	1(0.7)	0	0	0
網膜肥厚	1(0.7)	0	0	0
漿液性網膜剥離	0	0	3(13.0)	0
網脈絡膜症	0	0	1(4.3)	0

QD間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与

副作用名はICH MedDRA/J version 21.1 PT、GradeはCTCAE v4.03 JCOGに準じた。網膜剥離に関連する事象として、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、網膜下液を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-202試験)

承認時評価資料：国内第I相試験 (INCB 54828-102試験)

<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) における網膜剥離に関連する有害事象の発現状況

発現例数 n(%)	203試験					
	間欠投与 (n=14)		連日投与 (n=27)		全体集団 <sup>†</sup> (n=41)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
網膜色素上皮剥離	1(7.1)	0	2(7.4)	0	3(7.3)	0
黄斑症	0	0	2(7.4)	0	2(4.9)	0
網膜剥離	0	0	1(3.7)	0	1(2.4)	0
網膜障害	0	0	1(3.7)	0	1(2.4)	0
網膜肥厚	1(7.1)	0	0	0	1(2.4)	0
漿液性網膜剥離	0	0	1(3.7)	0	1(2.4)	0
網膜下液	1(7.1)	0	2(7.4)	0	3(7.3)	0

間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与(本効能又は効果に対して承認された用法及び用量は連日投与)

連日投与：本剤13.5mgを1日1回、21日間を1サイクルとして連日経口投与

有害事象名はICH MedDRA/J version 24.0 PT、GradeはCTCAE v4.03 JCOGに準じた。網膜剥離に関連する事象として、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、網膜下液を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)

▶ 国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験) における網膜剥離に関連する副作用の発現状況

発現例数 n(%)	203試験					
	間欠投与 (n=14)		連日投与 (n=27)		全体集団 <sup>†</sup> (n=41)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
網膜色素上皮剥離	1(7.1)	0	1(3.7)	0	2(4.9)	0
黄斑症	0	0	1(3.7)	0	1(2.4)	0
網膜剥離	0	0	1(3.7)	0	1(2.4)	0
網膜障害	0	0	1(3.7)	0	1(2.4)	0
漿液性網膜剥離	0	0	1(3.7)	0	1(2.4)	0
網膜下液	0	0	2(7.4)	0	2(4.9)	0

間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与(本効能又は効果に対して承認された用法及び用量は連日投与)

連日投与：本剤13.5mgを1日1回、21日間を1サイクルとして連日経口投与

副作用名はICH MedDRA/J version 24.0 PT、GradeはCTCAE v4.03 JCOGに準じた。網膜剥離に関連する事象として、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、網膜下液を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)

## 4. 主な副作用とその対策

### 発現時期

<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>

▶ 国際共同第II相試験 (INCB 54828-202試験) 及び国内第I相試験 (INCB 54828-102試験) における網膜剥離に関連する有害事象の発現までの期間

	202試験 全体集団 (n=146)		102試験 13.5mg QD間欠投与 (n=23)	
	n	中央値 [最小値～最大値]	n	中央値 [最小値～最大値]
網膜剥離	2	172.0 [54～290]	0	—
網膜下液	1	82.0 [82～82]	2	55.5 [52～59]
黄斑症	1	53.0 [53～53]	0	—
網膜肥厚	1	50.0 [50～50]	0	—
漿液性網膜剥離	0	—	3	35.0 [35～112]
網脈絡膜症	0	—	1	100.0 [100～100]

QD間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与  
有害事象名はICH MedDRA/J version 21.1 PTIに準じた。網膜剥離に関連する事象として、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、網膜下液を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-202試験)  
承認時評価資料：国内第I相試験 (INCB 54828-102試験)

<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) における網膜剥離に関連する有害事象の発現までの期間

	203試験					
	間欠投与 (n=14)		連日投与 (n=27)		全体集団† (n=41)	
	n	中央値 [最小値～最大値]	n	中央値 [最小値～最大値]	n	中央値 [最小値～最大値]
網膜色素上皮剥離	1	1249.0 [1249～1249]	2	164.5 [41～288]	3	288.0 [41～1249]
黄斑症	0	—	2	231.0 [103～359]	2	231.0 [103～359]
網膜剥離	0	—	1	42.0 [42～42]	1	42.0 [42～42]
網膜障害	0	—	1	350.0 [350～350]	1	350.0 [350～350]
網膜肥厚	1	407.0 [407～407]	0	—	1	407.0 [407～407]
漿液性網膜剥離	0	—	1	78.0 [78～78]	1	78.0 [78～78]
網膜下液	1	1249.0 [1249～1249]	2	106.0 [43～169]	3	169.0 [43～1249]

間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与 (本効能又は効果に対して承認された用法及び用量は連日投与)  
連日投与：本剤13.5mgを1日1回、21日間を1サイクルとして連日経口投与  
有害事象名はICH MedDRA/J version 24.0 PTIに準じた。網膜剥離に関連する事象として、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、網膜下液を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)

†：全体集団には一部承認外の用法及び用量による症例を含む。本剤の承認された用法及び用量は下記電子添文の抜粋を参照。

#### 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。

## 本剤投与時の注意

本剤の投与開始前には、光干渉断層計 (Optical Coherence Tomography : OCT) を含む包括的な眼科検査を行い、その後も定期的に検査を行ってください。

国際共同第II相試験 (INCB 54828-202試験) 及び国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験) における規定は「参考情報」(p.14) を参照してください。

### ▶ 網膜が障害された場合の一般的な自覚症状

網膜が障害された場合の一般的な自覚症状として、病巣に合致した視野障害、視力障害がみられますが、周辺視野の異常は自覚されない場合もあります。また、黄斑が病巣となった場合には、視力低下、中心暗点、歪視症といった典型的な症状があらわれます。

厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 網膜・視路障害, 平成22年3月(令和5年4月改定)  
[https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1o01\\_r01.pdf](https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1o01_r01.pdf) [2023年2月時点]

### ▶ 患者への指導

下記のような具体的な症状を伝え、これらの症状がみられた場合には担当医に伝えるよう指導してください。

- ・視力が下がる(視力低下・霧視)
- ・視野が狭くなる(視野狭窄)
- ・近くのものにピントが合いにくい(調節障害)
- ・視野の中に見えない部分がある(暗点)
- ・色が分かりにくくなる(色覚障害)
- ・光が見える(光視症)
- ・暗くなると見えにくくなる(夜盲)
- ・ものがゆがんで見える(変視症)

厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 網膜・視路障害, 平成22年3月(令和5年4月改定)  
[https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1o01\\_r01.pdf](https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1o01_r01.pdf) [2023年2月時点]

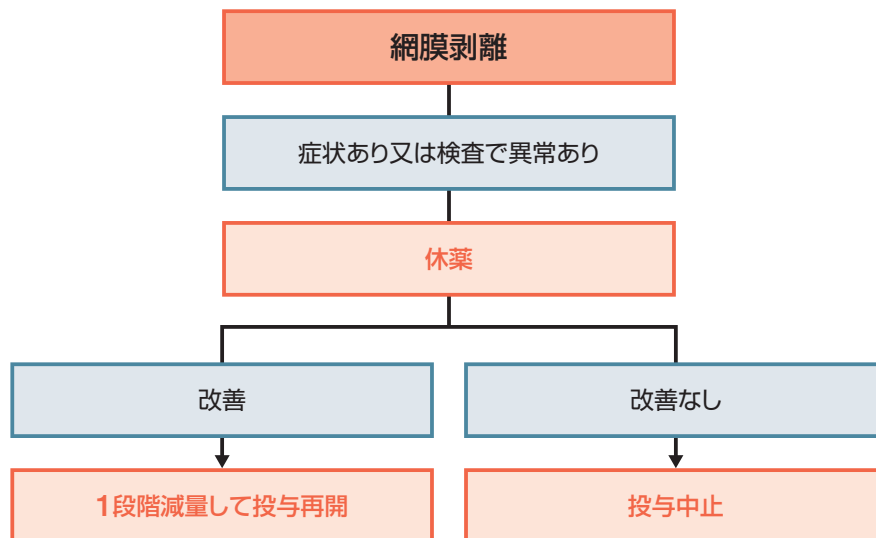
## 異常が認められた場合の対応

異常が認められた際は、眼科医に評価を依頼し、本剤の治療終了又は投与中止まで、定期的に検査を行ってください。

症状がある場合又は検査で異常が認められた場合は、本剤を休薬してください。

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ます。改善しない場合は、本剤の投与を中止してください。

### ▶ 網膜剥離発現時の本剤の休薬・減量・中止



製品電子添文より作図

### 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 FGFR2融合遺伝子陽性の治療切除不能な胆道癌	FGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍
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 <sup>注)</sup>

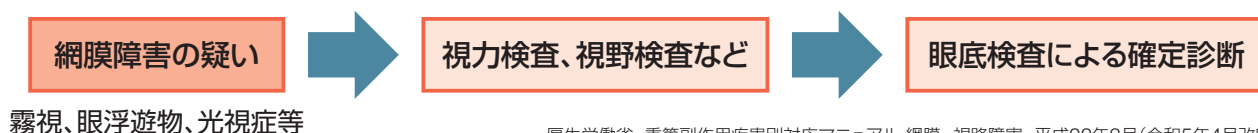
注)2段階減量時点で奏効が認められ、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、4.5mgを14日間投与後に7日間休薬を1サイクルとして投与を継続することができます。4.5mgを14日間投与後に7日間休薬で副作用が発現した場合には投与を中止すること。

## 4. 主な副作用とその対策

### ▶ 網膜障害が疑われた場合の検査方法

本剤を投与後、網膜障害が疑われる症状があらわれた場合には、通常は、視力検査や視野検査などの一般的な検査所見と、典型的な眼底所見から診断を行います。その他に、蛍光眼底造影検査やフルオレセイン蛍光眼底造影検査による鑑別診断及び疾患活動性の判定や、網膜浮腫を詳細に観察するためにOCTなども行われる場合があります。

### 網膜障害が疑われた際の検査



霧視、眼浮遊物、光視症等

厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 網膜・視路障害, 平成22年3月(令和5年4月改定)  
[https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1o01\\_r01.pdf](https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1o01_r01.pdf) [2023年2月時点]

## 参考情報

### ▶ 網膜剥離の推定機序

FGFRは網膜で発現し、網膜色素上皮細胞の機能において、新生血管形成に寄与し、正常な網膜色素上皮細胞の維持、傷害からの保護、損傷の修復といった重要な役割を果たしており、FGFRを阻害することで、網膜色素上皮の機能が妨害される可能性があります<sup>1,2)</sup>。

1) van der Noll R, et al. Cancer Treat Rev. 2013; 39(6): 664-672.

2) Rosenthal R, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2005; 337(1): 241-247.

### ▶ 眼障害に関する除外基準

国際共同第Ⅱ相試験(INCB 54828-202試験)における眼障害に関する除外基準は「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」とされています。また、国際共同第Ⅱ相試験(INCB 54828-203試験)における眼障害に関する除外基準は「眼科検査により臨床的に意義のある角膜障害／角膜症(水疱性／帯状角膜症、角膜擦過傷、炎症／潰瘍形成及び角結膜炎等を含むが、これらに限定されない)又は網膜障害(黄斑／網膜変性、糖尿病網膜症、網膜剥離等を含むが、これらに限定されない)を示す所見が現在認められる患者」とされています。

当該患者については、事前に眼科医と相談し、本剤投与の適否を判断してください。

承認時評価資料：国際共同第Ⅱ相試験(INCB 54828-202試験)  
承認時評価資料：国際共同第Ⅱ相試験(INCB 54828-203試験)

### ▶ 国際共同第Ⅱ相試験(INCB 54828-202試験)における包括的眼科検査

国際共同第Ⅱ相試験(INCB 54828-202試験)において安全性モニタリングとして包括的眼科検査が行われました。包括的眼科検査は、スクリーニング期間中、3サイクル(±14日間)ごとに1回、治験終了の時点、及び臨床的に必要な場合に資格を有する眼科医によって実施されました。眼科検査には、視力検査、細隙灯検査及び眼底検査(デジタル画像)を含めることとし、眼科検査で臨床的に関連のある網膜所見を認めた場合、及び視力関連の有害事象又は視力の変化が報告された場合(当該事象や変化が網膜に起因すると疑われる場合)には、追加の評価(OCTなど)を実施することとされています。

承認時評価資料：国際共同第Ⅱ相試験(INCB 54828-202試験)

### ▶ 国際共同第Ⅱ相試験(INCB 54828-203試験)における包括的眼科検査

国際共同第Ⅱ相試験(INCB 54828-203試験)において包括的眼科検査が行われました。包括的眼科検査は、スクリーニング期間中、3サイクル(±14日間、サイクル3から開始)毎に1回、投与終了の時点及び臨床的必要性に応じて資格要件を満たす眼科医が実施します。眼科検査には視力検査、細隙灯検査、眼底のデジタル画像検査及びOCTを含めなければなりません。治験期間を通して同じ眼科医が全ての検査を実施するよう最大限の努力を払います。

承認時評価資料：国際共同第Ⅱ相試験(INCB 54828-203試験)

## ▶ 網膜剥離の判定規準

国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-202試験)、国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-203試験) 及び国内第Ⅰ相試験 (INCB 54828-102試験) において、網膜剥離の重症度は、CTCAE v4.03-JCOGに基づいて分類しました。

副作用	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
網膜剥離	症状がない	滲出性で視力が0.5以上	裂孔原性または滲出性の剥離；外科的処置を要する；視力の低下(0.5未満, 0.1を超える)	罹患眼の失明(0.1以下)	—
眼障害、その他(漿液性網膜剥離、網膜下液、黄斑症、網膜肥厚、網脈絡膜症)	症状がない, または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただし生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限	視覚喪失の可能性が高い状態；緊急処置を要する；罹患眼の失明(0.1以下)	—

有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳JCOG版(略称: CTCAE v4.0-JCOG)  
 [CTCAE v4.03/MedDRA v12.0(日本語表記: MedDRA/J v20.1)対応-2017年9月12日]  
 JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp>) [2023年2月時点]

# 4. 主な副作用とその対策

## 4-2. 高リン血症

- 本剤投与により高リン血症(59.5%\*)があらわれることがあります。

### <対処方法>

- 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してください。

国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)、国際共同第II相試験(INCB 54828-203試験)及び国内第I相試験(INCB 54828-102試験)における検査スケジュールについては「参考情報」(p.20)を参照してください。

\*: 化学療法歴のあるFGFR2融合遺伝子又はFGFR2遺伝子の再構成を有する治療切除不能な胆管癌患者等を対象とした国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)におけるコホートAの患者107例及びFGFR1融合遺伝子陽性が認められる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)における全体集団41例の結果より算出した。

製品電子添文

## 発現状況

### <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>

- ▶国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)及び国内第I相試験(INCB 54828-102試験)における高リン血症に関連する有害事象の発現状況

発現例数 n(%)	202試験 全体集団 (n=146)		102試験 13.5mg QD間欠投与 (n=23)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
高リン酸塩血症	85(58.2)	0	18(78.3)	0
血中リン増加	4(2.7)	0	0	0

QD間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与  
有害事象名はICH MedDRA/J version 21.1 PT, Gradeは国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)及び国内第I相試験(INCB 54828-102試験)における重症度の定義に準じた。高リン血症に関連する事象として、高リン酸塩血症、血中リン増加を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)  
承認時評価資料：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)及び国内第I相試験(INCB 54828-102試験)における高リン血症に関連する副作用の発現状況

発現例数 n(%)	202試験 全体集団 (n=146)		102試験 13.5mg QD間欠投与 (n=23)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
高リン酸塩血症	78(53.4)	0	18(78.3)	0
血中リン増加	3(2.1)	0	0	0

QD間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与  
副作用名はICH MedDRA/J version 21.1 PT, Gradeは国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)及び国内第I相試験(INCB 54828-102試験)における重症度の定義に準じた。高リン血症に関連する事象として、高リン酸塩血症、血中リン増加を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)  
承認時評価資料：国内第I相試験(INCB 54828-102試験)



### <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) のFGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍41例において、重篤な高リン血症が1例(2.4%、連日投与集団)に認められました。

#### ▶ 国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)における高リン血症に関連する有害事象の発現状況

発現例数 n(%)	203試験					
	間欠投与 (n=14)		連日投与 (n=27)		全体集団† (n=41)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
高リン血症	10(71.4)	0	20(74.1)	2(7.4)	30(73.2)	2(4.9)
血中リン増加	0	0	2(7.4)	0	2(4.9)	0

間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与(本効能又は効果に対して承認された用法及び用量は連日投与)

連日投与：本剤13.5mgを1日1回、21日間を1サイクルとして連日経口投与

有害事象名はICH MedDRA/J version 24.0 PT、Gradeは国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)における重症度の定義に準じた。高リン血症に関連する事象として、高リン血症、血中リン増加を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)

#### ▶ 国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)における高リン血症に関連する副作用の発現状況

発現例数 n(%)	203試験					
	間欠投与 (n=14)		連日投与 (n=27)		全体集団† (n=41)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
高リン血症	10(71.4)	0	19(70.4)	2(7.4)	29(70.7)	2(4.9)
血中リン増加	0	0	2(7.4)	0	2(4.9)	0

間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与(本効能又は効果に対して承認された用法及び用量は連日投与)

連日投与：本剤13.5mgを1日1回、21日間を1サイクルとして連日経口投与

副作用名はICH MedDRA/J version 24.0 PT、Gradeは国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)における重症度の定義に準じた。高リン血症に関連する事象として、高リン血症、血中リン増加を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)

†：全体集団には一部承認外の用法及び用量による症例を含む。本剤の承認された用法及び用量は下記電子添文の抜粋を参照。

#### 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。

## 4. 主な副作用とその対策

### 発現時期

<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) 及び国内第I相試験 (INCB 54828-102試験) における高リン血症に関連する有害事象の発現までの期間

	202試験 全体集団 (n=146)		102試験 13.5mg QD間欠投与 (n=23)	
	n	中央値 [最小値～最大値]	n	中央値 [最小値～最大値]
高リン酸塩血症	85	8.0 [3～422]	18	8.0 [3～15]
血中リン増加	4	11.5 [8～114]	0	—

QD間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与

有害事象名はICH MedDRA/J version 21.1 PTIに準じた。高リン血症に関連する事象として、高リン酸塩血症、血中リン増加を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-202試験)

承認時評価資料：国内第I相試験 (INCB 54828-102試験)

<*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) における高リン血症に関連する有害事象の発現までの期間

	203試験					
	間欠投与 (n=14)		連日投与 (n=27)		全体集団† (n=41)	
	n	中央値 [最小値～最大値]	n	中央値 [最小値～最大値]	n	中央値 [最小値～最大値]
高リン血症	10	8.0 [5～11]	20	8.0 [2～43]	30	8.0 [2～43]
血中リン増加	0	—	2	14.5 [8～21]	2	14.5 [8～21]

間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与 (本効能又は効果に対して承認された用法及び用量は連日投与)

連日投与：本剤13.5mgを1日1回、21日間を1サイクルとして連日経口投与

有害事象名はICH MedDRA/J version 24.0 PTIに準じた。高リン血症に関連する事象として、高リン血症、血中リン増加を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)

†：全体集団には一部承認外の用法及び用量による症例を含む。本剤の承認された用法及び用量は下記電子添文の抜粋を参照。

#### 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。

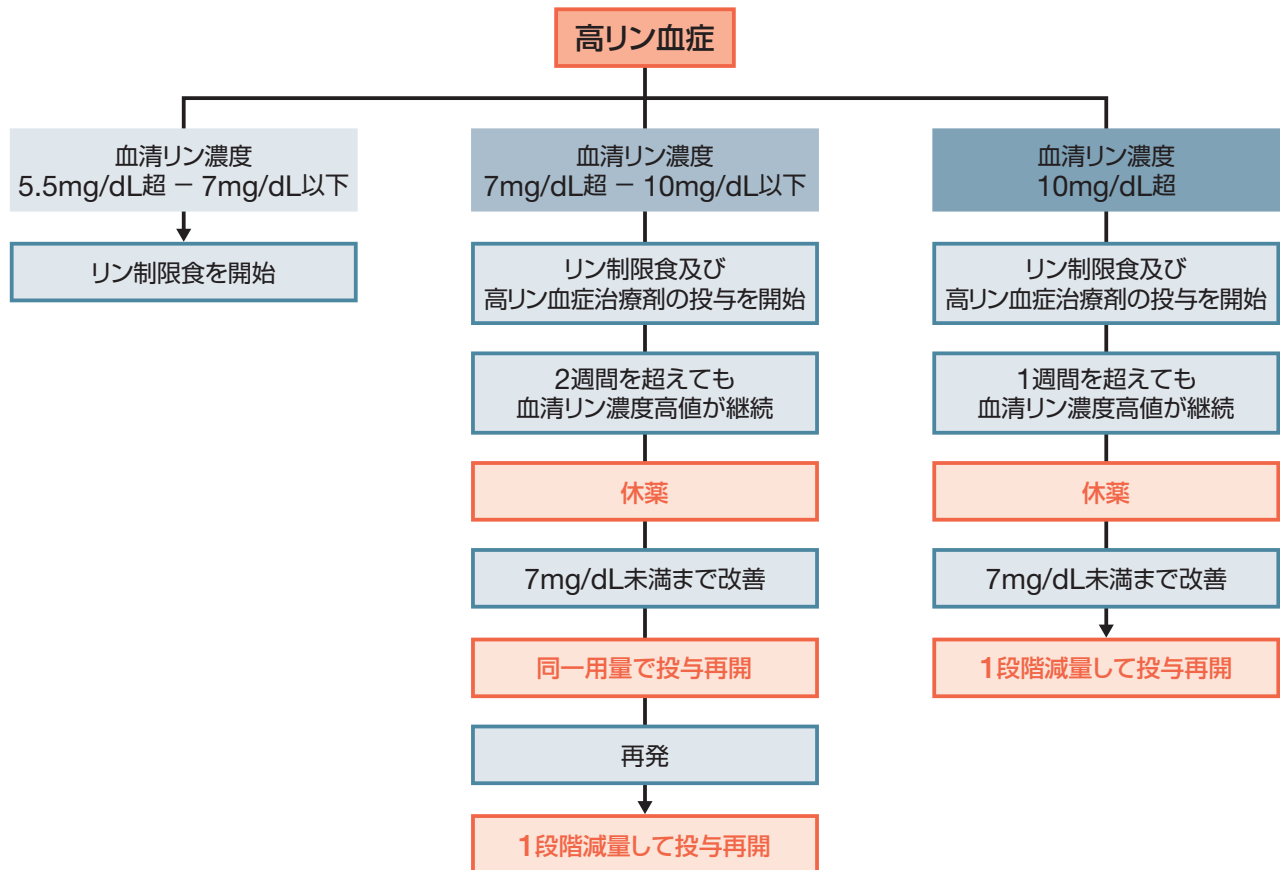
## 異常が認められた場合の対応

血清リン濃度が5.5mg/dLを超えた場合には、リン制限食を開始してください。

血清リン濃度が7mg/dLを超えた場合には、リン制限食に加え、高リン血症治療剤の投与を開始してください。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、本剤を休薬してください。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ます。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してください。

血清リン濃度が10mg/dLを超えた場合には、リン制限食に加え、高リン血症治療剤の投与を開始してください。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、本剤を休薬してください。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ます。

### ▶ 高リン血症発現時の本剤の休薬・減量・中止



製品電子添文より作図

### 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 <sup>注)</sup>

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。

製品電子添文

### ▶ リン制限食について

必要に応じて、栄養士によるリン制限食の指導を実施してください。栄養障害をきたさないようにしながら、タンパク質制限やリンを多く含む食品（インスタント食品や種実類（アーモンド、ピーナッツ等）、内臓類（レバー等）、練り製品、加工食品、清涼飲料水等）を避けるなどの食事療法によってリンの低下を試みてください。

## 4. 主な副作用とその対策

### ▶ 高リン血症の臨床的特徴

高リン血症は、軟組織(例として心臓、肺、腎臓、角膜、又は血管)におけるリン酸カルシウム結晶の骨格沈殿につながるカルシウムリン酸沈殿及び低カルシウム血症がない限り一般的に無症状です<sup>1-4)</sup>。

血清リン濃度の上昇により続発する重篤な有害事象として高カルシウム血症、二次性副甲状腺機能亢進症、異所性石灰化、低リン血症、電解質異常等が生じるおそれがあります。

1) Moe SM, Prim Care. 2008; 35(2): 215-237.

2) Moe SM, et al. J Am Soc Nephrol. 2008; 19(2): 213-216.

3) Peppers MP, et al. Crit Care Clin. 1991; 7(1): 201-214.

4) Yu GC, et al. West J Med. 1987; 147(5): 569-576.

## 参考情報

### ▶ 高リン血症の検査スケジュール

国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)、国際共同第II相試験(INCB 54828-203試験)及び国内第I相試験(INCB 54828-102試験)においては、サイクル1の1日目(投与開始日)、投与8日目、15日目、サイクル2以降の各サイクル1日目及び治療終了時に血清リン濃度の測定を実施し高リン血症の発症についてモニタリングが行われました。

本剤投与開始直後は必要に応じて血清リン濃度の頻回な測定を行い、その変動に注意してください。

承認時評価資料：国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)

承認時評価資料：国際共同第II相試験(INCB 54828-203試験)

承認時評価資料：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)及び国内第I相試験(INCB 54828-102試験)における高リン血症の管理法

血清リン濃度が5.5mg/dLを超えた場合には、リン制限食が開始され、7mg/dLを超えた場合には炭酸ランタン水和物、セベラマー塩酸塩\*等の高リン血症治療剤の投与を含む管理法に従い対応が行われました。

国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)では登録された被験者146例のうち、高リン血症治療剤が投与された症例は27例であり、国内第I相試験(INCB 54828-102試験)では登録された被験者43例のうち、高リン血症治療剤が投与された症例は25例でした。

\*：国内では、FGFR阻害薬に伴う高リン血症の適応はない。

承認時評価資料：国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)

承認時評価資料：国内第I相試験(INCB 54828-102試験)

### ▶ 国際共同第II相試験(INCB 54828-203試験)における高リン血症の管理

高リン血症は本剤の投与による予測可能な有害事象であり、胆道癌患者への投与と同様に3週間に1度のモニタリングが行われました。高リン血症は食事の改善、高リン血症治療剤及び利尿剤の投与又は下表に記載の推奨事項に従い本剤の投与の中断又は減量を行うことによって管理しました。

血清リン濃度	支持療法	本剤の投与中断/中止に関するガイダンス	本剤の投与再開に関するガイダンス
5.5mg/dL超かつ7mg/dL以下	リン制限食を開始。	措置不要。	該当せず。
7mg/dL超かつ10mg/dL以下	リン制限食を開始/継続し、血清リン濃度が7mg/dLを上回った時点で高リン血症治療剤の投与を開始する。血清リン濃度を週2回以上モニタリングし、必要に応じて高リン血症治療剤の用量を調節する。正常範囲に戻るまで血清リン濃度の週2回以上のモニタリングを継続する。	高リン血症治療剤を2週間併用しても血清リン濃度が7mg/dL超、10mg/dL以下の状態が続く場合又はこの範囲内の血清リン濃度が再度認められる場合、本剤の投与を最長2週間中断する(各治療サイクルで予定されている休業は除く)。	血清リン濃度が7mg/dL未満となった時点で中断前と同じ用量で投与を再開する。血清リン濃度が再度7mg/dLを上回った場合、用量を減量して本剤の投与を再開する。
10mg/dL超	リン制限食を継続して高リン血症治療剤を調整し、利尿剤の投与を開始/継続する。正常範囲に戻るまで血清リン濃度の週2回以上のモニタリングを継続する。	高リン血症治療剤とリン制限食を実施した後、10mg/dL超の血清リン濃度が1週間続く場合、本剤の投与を中断する。用量を2段階減量してもこの範囲内の血清リン濃度が再度認められた場合、本剤の投与を恒久的に中止する。	血清リン濃度が7mg/dL未満となった時点で用量を減量して本剤の投与を再開し、高リン血症治療剤を併用する。

承認時評価資料：国際共同第II相試験(INCB 54828-203試験)

なお、国内ではFGFR阻害剤投与に伴う高リン血症の治療薬として、炭酸ランタン水和物が承認されています。

炭酸ランタン水和物の用法・用量等、使用に際しては炭酸ランタン水和物各製剤の電子添文を参照してください。

## ▶ 高リン血症(高リン酸塩血症及び血清リン濃度増加)の判定規準

高リン血症(高リン酸塩血症及び血清リン濃度増加)はCTCAE v4.03-JCOGに掲載されていないため、国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)及び国内第I相試験(INCB 54828-102試験)では、下記の重症度の定義に従い、血清リン濃度ではなく、臨床症状などの重症度及び高リン血症治療剤の使用などの医学的介入の内容により評価しました。

副作用	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
高リン血症(高リン酸塩血症及び血清リン濃度増加)	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	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	高度又は臨床的に重要であるがただ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；日常生活動作の身辺動作に支障がある	生命を脅かす転帰を伴う；緊急処置を要する	—

承認時評価資料：国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)  
承認時評価資料：国内第I相試験(INCB 54828-102試験)

高リン血症(高リン血症及び血清リン濃度増加)はCTCAE v4.03-JCOGに掲載されていないため、国際共同第II相試験(INCB 54828-203試験)では、以下の定義に基づき1～4のGradeに分類しました。

副作用	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
高リン血症(高リン血症及び血清リン濃度増加)	軽度。無症候性又は軽度の症状、臨床所見又は診断所見のみ、治療を要さない。	中等度。最小限、局所的又は非侵襲的な治療を要する。年齢相応の日常生活動作の制限。	重度又は医学的に重大であるが、直ちに生命を脅かすものではない。入院又は入院期間の延長を要する。身の回りの日常生活動作の制限。	生命を脅かす。緊急処置を要する。	—

承認時評価資料：国際共同第II相試験(INCB 54828-203試験)

## 4. 主な副作用とその対策

### 4-3. 眼障害(網膜剥離を除く)

- 本剤投与により眼障害(網膜剥離を除く)があらわれることがあります。10%以上に認められた眼障害(網膜剥離を除く)は、ドライアイ(33.8%)、睫毛乱生、角膜障害、結膜炎でした\*。

#### <対処方法>

- 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ってください。
- 異常が認められた場合は速やかに眼科を受診するよう患者に指導してください。

\*：化学療法歴のある*FGFR2*融合遺伝子又は*FGFR2*遺伝子の再構成を有する治癒切除不能な胆管癌患者等を対象とした国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)におけるコホートAの患者107例及び*FGFR1*融合遺伝子陽性が認められる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)における全体集団41例の結果より算出した。

製品電子添文

### 発現状況

#### <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)の化学療法歴のある治癒切除不能な胆管癌患者146例において、重篤な虚血性視神経症及び網膜動脈閉塞が各1例(0.7%)に認められました。

#### ▶国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)及び国内第I相試験(INCB 54828-102試験)における眼障害(網膜剥離を除く)に関連する有害事象の発現状況(いずれかの試験で3%以上)

発現例数 n(%)	202試験 全体集団 (n=146)		102試験 13.5mg QD間欠投与 (n=23)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
ドライアイ	37(25.3)	1(0.7)	2(8.7)	0
睫毛乱生	12(8.2)	0	2(8.7)	0
点状角膜炎	9(6.2)	0	1(4.3)	1(4.3)
睫毛の成長	8(5.5)	0	0	0
流涙増加	6(4.1)	0	1(4.3)	0
眼充血	6(4.1)	0	0	0
眼瞼炎	5(3.4)	0	0	0
眼痛	5(3.4)	0	0	0
硝子体浮遊物	5(3.4)	0	0	0
角膜炎	4(2.7)	1(0.7)	2(8.7)	0
霧視	4(2.7)	1(0.7)	1(4.3)	0
眼脂	1(0.7)	0	1(4.3)	0
眼瞼浮腫	1(0.7)	0	1(4.3)	0
黄斑浮腫	0	0	1(4.3)	0

QD間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与

有害事象名はICH MedDRA/J version 21.1 PT, GradelはCTCAE v4.03 JCOGに準じた。眼障害(網膜剥離を除く)に関連する事象として、MedDRA器官別大分類「眼障害」に含まれるPTのうち、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、網膜炎、漿液性網膜剥離、網膜下液を除いた事象を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)  
承認時評価資料：国内第I相試験(INCB 54828-102試験)

†：全体集団には一部承認外の用法及び用量による症例を含む。本剤の承認された用法及び用量は下記電子添文の抜粋を参照。

### 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。

▶ 国際共同第II相試験 (INCB 54828-202試験) 及び国内第I相試験 (INCB 54828-102試験) における眼障害(網膜剥離を除く)に関する副作用の発現状況(いずれかの試験で3%以上)

発現例数 n(%)	202試験 全体集団 (n=146)		102試験 13.5mg QD間欠投与 (n=23)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
ドライアイ	31(21.2)	1(0.7)	2(8.7)	0
睫毛乱生	10(6.8)	0	0	0
点状角膜炎	6(4.1)	0	1(4.3)	1(4.3)
睫毛の成長	6(4.1)	0	0	0
流涙増加	2(1.4)	0	1(4.3)	0
角膜炎	3(2.1)	1(0.7)	2(8.7)	0
霧視	2(1.4)	0	1(4.3)	0
眼脂	0	0	1(4.3)	0
眼瞼浮腫	0	0	1(4.3)	0
黄斑浮腫	0	0	1(4.3)	0

QD間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与

副作用名はICH MedDRA/J version 21.1 PT、GradeはCTCAE v4.03 JCOGに準じた。眼障害(網膜剥離を除く)に関する事象として、MedDRA器官別大分類「眼障害」に含まれるPTのうち、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、網膜炎、漿液性網膜剥離、網膜下液を除いた事象を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-202試験)

承認時評価資料：国内第I相試験 (INCB 54828-102試験)

<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) における眼障害(網膜剥離を除く)に関する有害事象の発現状況(全体で10%以上)

発現例数 n(%)	203試験					
	間欠投与(n=14)		連日投与(n=27)		全体集団†(n=41)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
ドライアイ	2(14.3)	0	12(44.4)	1(3.7)	14(34.1)	1(2.4)
流涙増加	2(14.3)	0	5(18.5)	0	7(17.1)	0
睫毛乱生	1(7.1)	0	5(18.5)	1(3.7)	6(14.6)	1(2.4)
霧視	3(21.4)	0	6(22.2)	1(3.7)	9(22.0)	1(2.4)

間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与(本効能又は効果に対して承認された用法及び用量は連日投与)

連日投与：本剤13.5mgを1日1回、21日間を1サイクルとして連日経口投与

有害事象名はICH MedDRA/J version 24.0 PT、GradeはCTCAE v4.03 JCOGに準じた。眼障害(網膜剥離を除く)に関する事象として、MedDRA器官別大分類「眼障害」に含まれるPTのうち、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、網膜炎、漿液性網膜剥離、網膜下液を除いた事象を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)

▶ 国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験) における眼障害(網膜剥離を除く)に関する副作用の発現状況(全体で10%以上)

発現例数 n(%)	203試験					
	間欠投与(n=14)		連日投与(n=27)		全体集団†(n=41)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
ドライアイ	1(7.1)	0	12(44.4)	1(3.7)	13(31.7)	1(2.4)
流涙増加	2(14.3)	0	3(11.1)	0	5(12.2)	0
睫毛乱生	1(7.1)	0	5(18.5)	1(3.7)	6(14.6)	1(2.4)
霧視	1(7.1)	0	5(18.5)	1(3.7)	6(14.6)	1(2.4)

間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与(本効能又は効果に対して承認された用法及び用量は連日投与)

連日投与：本剤13.5mgを1日1回、21日間を1サイクルとして連日経口投与

副作用名はICH MedDRA/J version 24.0 PT、GradeはCTCAE v4.03 JCOGに準じた。眼障害(網膜剥離を除く)に関する事象として、MedDRA器官別大分類「眼障害」に含まれるPTのうち、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、網膜炎、漿液性網膜剥離、網膜下液を除いた事象を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)

## 4. 主な副作用とその対策

### 発現時期

<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) 及び国内第I相試験 (INCB 54828-102試験) における眼障害 (網膜剥離を除く) に関連する有害事象の発現までの期間 (いずれかの試験で3%以上)

	202試験 全体集団 (n=146)		102試験 13.5mg QD間欠投与 (n=23)	
	n	中央値 [最小値~最大値]	n	中央値 [最小値~最大値]
ドライアイ	37	45.0 [1~310]	2	26.0 [15~37]
睫毛乱生	12	55.5 [13~500]	2	58.5 [58~59]
点状角膜炎	9	105.0 [34~364]	1	54.0 [54~54]
睫毛の成長	8	106.0 [51~190]	0	—
流涙増加	6	61.0 [10~300]	1	165.0 [165~165]
眼充血	6	20.5 [9~226]	0	—
眼瞼炎	5	121.0 [58~147]	0	—
眼痛	5	27.0 [15~69]	0	—
硝子体浮遊物	5	33.0 [2~106]	0	—
角膜炎	4	105.5 [52~169]	2	89.0 [71~107]
霧視	4	46.0 [3~274]	1	7.0 [7~7]
眼脂	1	43.0 [43~43]	1	95.0 [95~95]
眼瞼浮腫	1	58.0 [58~58]	1	56.0 [56~56]
黄斑浮腫	0	—	1	6.0 [6~6]

QD間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与

有害事象名はICH MedDRA/J version 21.1 PTに準じた。眼障害 (網膜剥離を除く) に関連する事象として、MedDRA器官別大分類「眼障害」に含まれるPTのうち、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、網膜下液を除いた事象を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-202 試験)  
承認時評価資料：国内第I相試験 (INCB 54828-102 試験)

<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) における眼障害 (網膜剥離を除く) に関連する有害事象の発現までの期間 (全体で10%以上)

	203試験					
	間欠投与 (n=14)		連日投与 (n=27)		全体集団 <sup>†</sup> (n=41)	
	n	中央値 [最小値~最大値]	n	中央値 [最小値~最大値]	n	中央値 [最小値~最大値]
ドライアイ	2	252.0 [17~487]	12	53.5 [22~792]	14	53.5 [17~792]
流涙増加	2	565.5 [444~687]	5	113.0 [47~169]	7	148.0 [47~687]
睫毛乱生	1	91.0 [91~91]	5	112.0 [41~359]	6	109.0 [41~359]
霧視	3	70.0 [56~822]	6	57.5 [15~152]	9	70.0 [15~822]

間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与 (本効能又は効果に対して承認された用法及び用量は連日投与)

連日投与：本剤13.5mgを1日1回、21日間を1サイクルとして連日経口投与

有害事象名はICH MedDRA/J version 24.0 PTに準じた。眼障害 (網膜剥離を除く) に関連する事象として、MedDRA器官別大分類「眼障害」に含まれるPTのうち、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、網膜下液を除いた事象を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)



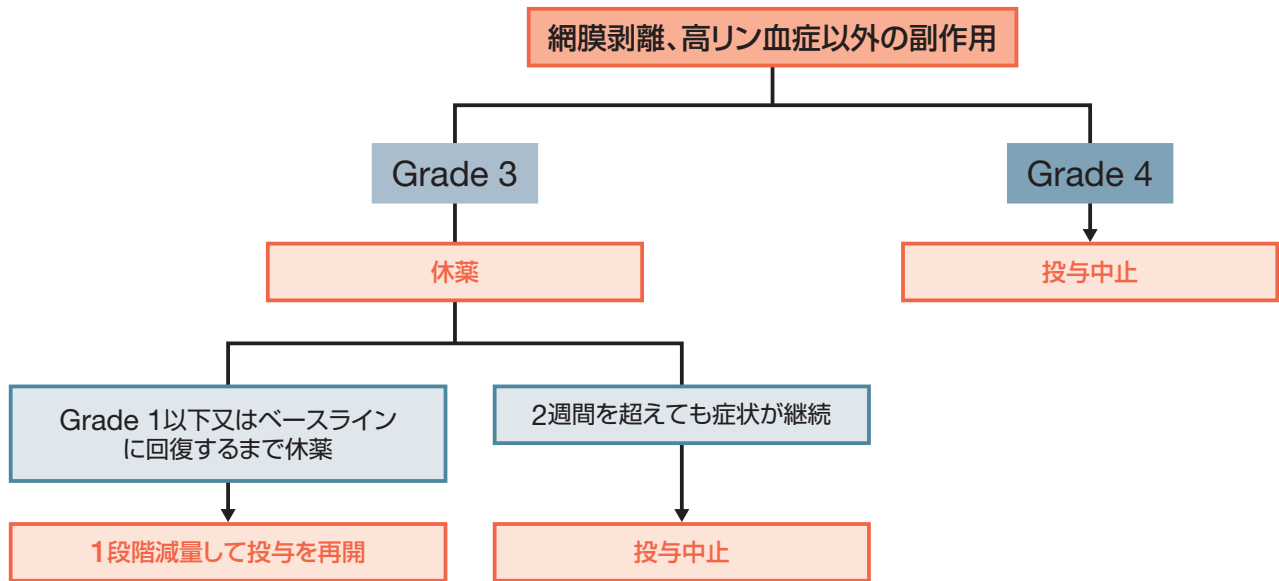
## 異常が認められた場合の対応

Grade 3の眼障害(網膜剥離を除く)が認められた場合は、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬してください。回復後は、1段階減量して本剤の投与を再開できます。また、休薬後2週間を超えても症状が継続する場合は、本剤の投与を中止してください。

Grade 4の眼障害(網膜剥離を除く)を認めた場合は、本剤の投与を中止してください。

## ▶ 眼障害(網膜剥離を除く)発現時の本剤の休薬・減量・中止

網膜剥離、高リン血症以外の休薬、減量及び中止基準



製品電子添文より作図

## 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癒切除不能な胆道癌	<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 <sup>注)</sup>

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。

製品電子添文

†：全体集団には一部承認外の用法及び用量による症例を含む。本剤の承認された用法及び用量は下記電子添文の抜粋を参照。

## 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。

# 4. 主な副作用とその対策

## 4-3. 眼障害(網膜剥離を除く)

### 参考情報

#### ▶眼障害(網膜剥離を除く)の判定規準

国際共同第Ⅱ相試験(INCB 54828-202試験)、国際共同第Ⅱ相試験(INCB 54828-203試験)及び国内第Ⅰ相試験(INCB 54828-102試験)において、眼障害(網膜剥離を除く)の重症度は、CTCAE v4.03-JCOGに基づいて分類しました。

副作用	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
霧視	治療を要さない	症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限	身の回りの日常生活動作の制限	—	—
ドライアイ	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；潤滑剤で改善する軽度の症状がある	症状がある；複数薬剤での治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	視力低下(0.5未満)；身の回りの日常生活動作の制限	—	—
眼痛	軽度の疼痛	中等度の疼痛；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の疼痛；身の回りの日常生活動作の制限	—	—
角膜炎	—	症状がある；内科的治療を要する(例：外用薬)；身の回り以外の日常生活動作の制限	視力低下(0.5未満, 0.1を超える)；身の回りの日常生活動作の制限	罹患眼の穿孔または失明(0.1以下)	—
眼障害、その他(睫毛乱生、点状角膜炎、睫毛の成長、流涙増加、眼充血、眼瞼炎、硝子体浮遊物、眼脂、眼瞼浮腫、黄斑浮腫)	症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限	視覚喪失の可能性が高い状態；緊急処置を要する；罹患眼の失明(0.1以下)	—

有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳JCOG版(略称：CTCAE v4.0-JCOG)  
 [CTCAE v4.03/MedDRA v12.0(日本語表記：MedDRA/J v20.1)対応-2017年9月12日]  
 JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp>) [2023年2月時点]

## 4-4. 爪障害

- 本剤投与により爪障害があらわれることがあります。10%以上に認められた爪障害は、爪の障害（49.3%）でした\*。

### <対処方法>

- 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ってください。

\*：化学療法歴のあるFGFR2融合遺伝子又はFGFR2遺伝子の再構成を有する治癒切除不能な胆管癌患者等を対象とした国際共同第II相試験（INCB 54828-202試験）におけるコホートAの患者107例及びFGFR1融合遺伝子陽性が認められる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）における全体集団41例の結果より算出した。

製品電子添文

## 発現状況

### <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）及び国内第I相試験（INCB 54828-102試験）における爪障害に関連する有害事象の発現状況

発現例数 n(%)	202試験 全体集団 (n=146)		102試験 13.5mg QD間欠投与 (n=23)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
爪変色	14(9.6)	1(0.7)	1(4.3)	0
爪甲脱落症	14(9.6)	0	2(8.7)	0
爪甲剥離症	13(8.9)	0	1(4.3)	0
爪ジストロフィー	11(7.5)	0	0	0
爪囲炎	10(6.8)	1(0.7)	2(8.7)	0
爪破損	9(6.2)	1(0.7)	0	0
爪の障害	5(3.4)	1(0.7)	0	0
爪真菌症	4(2.7)	0	0	0
爪線状隆起	3(2.1)	0	1(4.3)	0
爪毒性	3(2.1)	0	0	0
爪肥厚	1(0.7)	0	0	0
爪痛	1(0.7)	0	0	0

QD間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与

有害事象名はCH MedDRA/J version 21.1 PT、GradeはCTCAE v4.03 JCOGに準じた。爪障害に関連する事象として、爪毒性、爪床圧痛、爪床障害、爪床出血、爪の障害、爪変色、爪の不快感、爪ジストロフィー、爪肥厚、爪線状隆起、爪感染、爪痛、爪破損、爪甲剥離症、爪甲脱落症、爪真菌症、爪囲炎、真菌性爪囲炎を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験（INCB 54828-202試験）

承認時評価資料：国内第I相試験（INCB 54828-102試験）

## 4. 主な副作用とその対策

▶ 国際共同第II相試験 (INCB 54828-202試験) 及び国内第I相試験 (INCB 54828-102試験) における爪障害に関連する副作用の発現状況

発現例数 n(%)	202試験 全体集団 (n=146)		102試験 13.5mg QD間欠投与 (n=23)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
爪変色	11(7.5)	1(0.7)	1(4.3)	0
爪甲脱落症	13(8.9)	0	2(8.7)	0
爪甲剥離症	12(8.2)	0	1(4.3)	0
爪ジストロフィー	11(7.5)	0	0	0
爪囲炎	9(6.2)	1(0.7)	2(8.7)	0
爪破損	9(6.2)	1(0.7)	0	0
爪の障害	4(2.7)	1(0.7)	0	0
爪真菌症	3(2.1)	0	0	0
爪線状隆起	2(1.4)	0	1(4.3)	0
爪毒性	3(2.1)	0	0	0
爪肥厚	1(0.7)	0	0	0
爪痛	1(0.7)	0	0	0

QD間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与

副作用名はICH MedDRA/J version 21.1 PT、GradeはCTCAE v4.03 JCOGに準じた。爪障害に関連する事象として、爪毒性、爪床圧痛、爪床障害、爪床出血、爪の障害、爪変色、爪の不快感、爪ジストロフィー、爪肥厚、爪線状隆起、爪感染、爪痛、爪破損、爪甲剥離症、爪甲脱落症、爪真菌症、爪囲炎、真菌性爪囲炎を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-202試験)

承認時評価資料：国内第I相試験 (INCB 54828-102試験)

†：全体集団には一部承認外の用法及び用量による症例を含む。本剤の承認された用法及び用量は下記電子添文の抜粋を参照。

### 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。

<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)における爪障害に関連する有害事象の発現状況

発現例数 n(%)	203試験					
	間欠投与 (n=14)		連日投与 (n=27)		全体集団† (n=41)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
爪床圧痛	0	0	3(11.1)	1(3.7)	3(7.3)	1(2.4)
爪変色	1(7.1)	0	3(11.1)	1(3.7)	4(9.8)	1(2.4)
爪の障害	2(14.3)	0	2(7.4)	0	4(9.8)	0
爪ジストロフィー	2(14.3)	1(7.1)	5(18.5)	1(3.7)	7(17.1)	2(4.9)
爪肥厚	0	0	1(3.7)	0	1(2.4)	0
爪感染	0	0	2(7.4)	1(3.7)	2(4.9)	1(2.4)
爪痛	1(7.1)	0	3(11.1)	0	4(9.8)	0
爪破損	1(7.1)	0	1(3.7)	0	2(4.9)	0
爪甲剥離症	0	0	6(22.2)	3(11.1)	6(14.6)	3(7.3)
爪甲脱落症	2(14.3)	0	4(14.8)	1(3.7)	6(14.6)	1(2.4)
爪真菌症	1(7.1)	0	0	0	1(2.4)	0
爪囲炎	0	0	2(7.4)	0	2(4.9)	0

間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与（本効能又は効果に対して承認された用法及び用量は連日投与）

連日投与：本剤13.5mgを1日1回、21日間を1サイクルとして連日経口投与

有害事象名はICH MedDRA/J version 24.0 PT、GradeはCTCAE v4.03 JCOGに準じた。爪障害に関連する事象として、爪毒性、爪床圧痛、爪床障害、爪床出血、爪の障害、爪変色、爪の不快感、爪ジストロフィー、爪肥厚、爪線状隆起、爪感染、爪痛、爪破損、爪甲剥離症、爪甲脱落症、爪真菌症、爪囲炎、真菌性爪囲炎を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)

▶ 国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)における爪障害に関連する副作用の発現状況

発現例数 n(%)	203試験					
	間欠投与 (n=14)		連日投与 (n=27)		全体集団† (n=41)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
爪床圧痛	0	0	2(7.4)	1(3.7)	2(4.9)	1(2.4)
爪変色	0	0	2(7.4)	1(3.7)	2(4.9)	1(2.4)
爪の障害	2(14.3)	0	2(7.4)	0	4(9.8)	0
爪ジストロフィー	2(14.3)	1(7.1)	5(18.5)	1(3.7)	7(17.1)	2(4.9)
爪肥厚	0	0	1(3.7)	0	1(2.4)	0
爪感染	0	0	1(3.7)	1(3.7)	1(2.4)	1(2.4)
爪痛	1(7.1)	0	3(11.1)	0	4(9.8)	0
爪破損	1(7.1)	0	1(3.7)	0	2(4.9)	0
爪甲剥離症	0	0	6(22.2)	3(11.1)	6(14.6)	3(7.3)
爪甲脱落症	2(14.3)	0	4(14.8)	1(3.7)	6(14.6)	1(2.4)
爪囲炎	0	0	2(7.4)	0	2(4.9)	0

間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与（本効能又は効果に対して承認された用法及び用量は連日投与）

連日投与：本剤13.5mgを1日1回、21日間を1サイクルとして連日経口投与

副作用名はICH MedDRA/J version 24.0 PT、GradeはCTCAE v4.03 JCOGに準じた。爪障害に関連する事象として、爪毒性、爪床圧痛、爪床障害、爪床出血、爪の障害、爪変色、爪の不快感、爪ジストロフィー、爪肥厚、爪線状隆起、爪感染、爪痛、爪破損、爪甲剥離症、爪甲脱落症、爪真菌症、爪囲炎、真菌性爪囲炎を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)

## 4. 主な副作用とその対策

### 発現時期

<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) 及び国内第I相試験 (INCB 54828-102試験) における爪障害に関連する有害事象の発現までの期間

	202試験 全体集団 (n=146)		102試験 13.5mg QD間欠投与 (n=23)	
	n	中央値[最小値~最大値]	n	中央値[最小値~最大値]
爪変色	14	106.0[15~309]	1	19.0[19~19]
爪甲脱落症	14	84.0[24~192]	2	105.5[85~126]
爪甲剥離症	13	141.0[67~316]	1	56.0[56~56]
爪ジストロフィー	11	146.0[24~190]	0	—
爪破損	9	176.0[85~639]	0	—
爪の障害	5	197.0[22~274]	0	—
爪線状隆起	3	190.0[24~224]	1	19.0[19~19]
爪毒性	3	83.0[65~84]	0	—
爪肥厚	1	127.0[127~127]	0	—
爪痛	1	82.0[82~82]	0	—

QD間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与

有害事象名はICH MedDRA/J version 21.1 PTに準じた。爪障害に関連する事象として、爪毒性、爪床圧痛、爪床障害、爪床出血、爪の障害、爪変色、爪の不快感、爪ジストロフィー、爪肥厚、爪線状隆起、爪感染、爪痛、爪破損、爪甲剥離症、爪甲脱落症、爪真菌症、爪囲炎、真菌性爪囲炎を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-202試験)

承認時評価資料：国内第I相試験 (INCB 54828-102試験)

<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) における爪障害に関連する有害事象の発現までの期間

	203試験					
	間欠投与 (n=14)		連日投与 (n=27)		全体集団† (n=41)	
	n	中央値 [最小値~最大値]	n	中央値 [最小値~最大値]	n	中央値 [最小値~最大値]
爪床圧痛	0	—	3	66.0[57~149]	3	66.0[57~149]
爪変色	1	339.0[339~339]	3	64.0[55~148]	4	106.0[55~339]
爪の障害	2	380.0[85~675]	2	46.5[46~47]	4	66.0[46~675]
爪ジストロフィー	2	317.5[148~487]	5	105.0[71~148]	7	113.0[71~487]
爪肥厚	0	—	1	324.0[324~324]	1	324.0[324~324]
爪感染	0	—	2	249.0[113~385]	2	249.0[113~385]
爪痛	1	549.0[549~549]	3	152.0[29~183]	4	167.5[29~549]
爪破損	1	255.0[255~255]	1	7.0[7~7]	2	131.0[7~255]
爪甲剥離症	0	—	6	96.0[38~350]	6	96.0[38~350]
爪甲脱落症	2	379.0[125~633]	4	70.0[27~106]	6	95.5[27~633]
爪真菌症	1	310.0[310~310]	0	—	1	310.0[310~310]
爪囲炎	0	—	2	334.0[131~537]	2	334.0[131~537]

間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与 (本効能又は効果に対して承認された用法及び用量は連日投与)

連日投与：本剤13.5mgを1日1回、21日間を1サイクルとして連日経口投与

有害事象名はICH MedDRA/J version 24.0 PTに準じた。爪障害に関連する事象として、爪毒性、爪床圧痛、爪床障害、爪床出血、爪の障害、爪変色、爪の不快感、爪ジストロフィー、爪肥厚、爪線状隆起、爪感染、爪痛、爪破損、爪甲剥離症、爪甲脱落症、爪真菌症、爪囲炎、真菌性爪囲炎を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)

## 本剤投与時の注意

### ▶ 患者への指導

爪を噛んだり、短く切ったりしないように指導してください。

また、爪を清潔に保ち、保湿を行い、きつい靴下や靴を避けるように指導してください。

Lacouture ME, et al. Oncologist. 2021; 26(2): e316-e326.

## 異常が認められた場合の対応

Grade 3の爪障害が認められた場合は、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬してください。回復後は、1段階減量して本剤の投与を再開できます。また、休薬後2週間を超えても症状が継続する場合は、本剤の投与を中止してください。

Grade 4の爪障害を認めた場合は、本剤の投与を中止してください。

またテーピング、抗菌薬の投与等、症状に応じた適切な処置を行ってください<sup>1,2)</sup>。

1) Lacouture ME, et al. Oncologist. 2021; 26(2): e316-e326.

2) 山本有紀 他. 臨床医薬 32(12): 941, 2016

### ▶ 爪障害発現時の本剤の休薬・減量・中止

「網膜剥離、高リン血症以外の休薬、減量及び中止基準」(p.25)を参照してください。

## 参考情報

### ▶ 爪障害の判定規準

国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-202試験)、国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-203試験) 及び国内第Ⅰ相試験 (INCB 54828-102試験) において、爪障害(爪の障害、爪変色、爪ジストロフィー、爪肥厚、爪線状隆起、爪痛、爪破損、爪甲剥離症、爪甲脱落症、爪真菌症、爪囲炎を含む)の重症度は、CTCAE v4.03-JCOGに基づいて分類しました。

副作用	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
爪変色	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	—	—	—	—
爪線状隆起	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	—	—	—	—
爪囲炎	爪襞の浮腫や紅斑；角質の剥脱	局所的処置を要する；内服治療を要する(例：抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬)；疼痛を伴う爪襞の浮腫や紅斑；滲出液や爪の分離を伴う；身の回り以外の日常生活動作の制限	外科的処置や抗菌薬の静脈内投与を要する；身の回りの日常生活動作の制限	—	—
皮膚および皮下組織障害、その他(爪の障害、爪ジストロフィー、爪肥厚、爪毒性、爪痛、爪破損、爪甲剥離症、爪甲脱落症、爪真菌症)	症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただし生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急の処置を要する	死亡

有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳JCOG版(略称：CTCAE v4.0-JCOG)

[CTCAE v4.03/MedDRA v12.0(日本語表記：MedDRA/J v20.1)対応-2017年9月12日]

JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp>) [2023年2月時点]

†：全体集団には一部承認外の用法及び用量による症例を含む。本剤の承認された用法及び用量は下記電子添文の抜粋を参照。

### 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。

## 4. 主な副作用とその対策

### 4-5. 手掌・足底発赤知覚不全症候群

- 本剤投与により手掌・足底発赤知覚不全症候群(10%以上\*)があらわれることがあります。

#### <対処方法>

- 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ってください。

\*：化学療法歴のあるFGFR2融合遺伝子又はFGFR2遺伝子の再構成を有する治癒切除不能な胆管癌患者等を対象とした国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)におけるコホートAの患者107例及びFGFR1融合遺伝子陽性が認められる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)における全体集団41例の結果より算出した。

製品電子添文

### 発現状況

#### <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)及び国内第I相試験(INCB 54828-102試験)における手掌・足底発赤知覚不全症候群の有害事象の発現状況

発現例数 n(%)	202試験 全体集団 (n=146)		102試験 13.5mg QD間欠投与 (n=23)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
手掌・足底発赤知覚不全症候群	22(15.1)	6(4.1)	2(8.7)	0

QD間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与

有害事象名はICH MedDRA/J version 21.1 PT、GradeはCTCAE v4.03 JCOGに準じた。MedDRA器官別大分類「皮膚及び皮下組織障害」に含まれるPTのうち、手掌・足底発赤知覚不全症候群を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)

承認時評価資料：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)及び国内第I相試験(INCB 54828-102試験)における手掌・足底発赤知覚不全症候群の副作用の発現状況

発現例数 n(%)	202試験 全体集団 (n=146)		102試験 13.5mg QD間欠投与 (n=23)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
手掌・足底発赤知覚不全症候群	22(15.1)	6(4.1)	2(8.7)	0

QD間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与

副作用名はICH MedDRA/J version 21.1 PT、GradeはCTCAE v4.03 JCOGに準じた。MedDRA器官別大分類「皮膚及び皮下組織障害」に含まれるPTのうち、手掌・足底発赤知覚不全症候群を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)

承認時評価資料：国内第I相試験(INCB 54828-102試験)



## &lt;FGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍&gt;

## ▶ 国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)における手掌・足底発赤知覚不全症候群に関連する有害事象の発現状況

発現例数 n(%)	203試験					
	間欠投与 (n=14)		連日投与 (n=27)		全体集団† (n=41)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2(14.3)	1(7.1)	4(14.8)	3(11.1)	6(14.6)	4(9.8)

間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与(本効能又は効果に対して承認された用法及び用量は連日投与)

連日投与：本剤13.5mgを1日1回、21日間を1サイクルとして連日経口投与

有害事象名はICH MedDRA/J version 24.0 PT、GradeはCTCAE v4.03 JCOGに準じた。MedDRA器官別大分類「皮膚及び皮下組織障害」に含まれるPTのうち、手掌・足底発赤知覚不全症候群を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)

## ▶ 国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)における手掌・足底発赤知覚不全症候群に関連する副作用の発現状況

発現例数 n(%)	203試験					
	間欠投与 (n=14)		連日投与 (n=27)		全体集団† (n=41)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2(14.3)	1(7.1)	3(11.1)	3(11.1)	5(12.2)	4(9.8)

間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与(本効能又は効果に対して承認された用法及び用量は連日投与)

連日投与：本剤13.5mgを1日1回、21日間を1サイクルとして連日経口投与

副作用名はICH MedDRA/J version 24.0 PT、GradeはCTCAE v4.03 JCOGに準じた。MedDRA器官別大分類「皮膚及び皮下組織障害」に含まれるPTのうち、手掌・足底発赤知覚不全症候群を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)

†：全体集団には一部承認外の用法及び用量による症例を含む。本剤の承認された用法及び用量は下記電子添文の抜粋を参照。

## 6. 用法及び用量

## &lt;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&gt;

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。

## &lt;FGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍&gt;

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. 主な副作用とその対策

### 発現時期

<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) 及び国内第I相試験 (INCB 54828-102試験) における手掌・足底発赤知覚不全症候群の有害事象の発現までの期間

	202試験 全体集団 (n=146)		102試験 13.5mg QD 間欠投与 (n=23)	
	n	中央値 [最小値~最大値]	n	中央値 [最小値~最大値]
手掌・足底発赤知覚不全症候群	22	99.5 [15~310]	2	34.5 [12~57]

QD間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与

有害事象名はICH MedDRA/J version 21.1 PTに準じた。MedDRA器官別大分類「皮膚及び皮下組織障害」に含まれるPTのうち、手掌・足底発赤知覚不全症候群を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-202試験)

承認時評価資料：国内第I相試験 (INCB 54828-102試験)

<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) における手掌・足底発赤知覚不全症候群の有害事象の発現までの期間

	203試験					
	間欠投与 (n=14)		連日投与 (n=27)		全体集団 <sup>†</sup> (n=41)	
	n	中央値 [最小値~最大値]	n	中央値 [最小値~最大値]	n	中央値 [最小値~最大値]
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2	403.0 [214~592]	4	146.0 [71~160]	6	154.0 [71~592]

間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与 (本効能又は効果に対して承認された用法及び用量は連日投与)

連日投与：本剤13.5mgを1日1回、21日間を1サイクルとして連日経口投与

有害事象名はICH MedDRA/J version 24.0 PTに準じた。MedDRA器官別大分類「皮膚及び皮下組織障害」に含まれるPTのうち、手掌・足底発赤知覚不全症候群を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)

†：全体集団には一部承認外の用法及び用量による症例を含む。本剤の承認された用法及び用量は下記電子添文の抜粋を参照。

#### 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。

## 本剤投与時の注意

### ▶ 手掌・足底発赤知覚不全症候群による自覚症状

手掌・足底発赤知覚不全症候群は、手や足で物理的刺激がくりかえし生じる部位に好発します。一般的な初期症状として、手足のしびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチクといった感覚異常、無痛性腫脹、無痛性紅斑、色素沈着などがあらわれます。進行すると疼痛を伴う発赤・腫脹、潰瘍やびらんが生じ、歩行困難や把握困難などの機能障害を生じます。なお、キナーゼ阻害薬による初期症状は、手指腹部、関節部や踵といった部位に局限して紅斑や水疱が生じることが多いとされます。

厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 手足症候群, 平成22年3月(令和元年9月改定)  
[https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1q01\\_r01.pdf](https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1q01_r01.pdf) [2023年2月時点]

### ▶ 患者への指導

早期発見のために、手足の感覚の異常、発赤の有無などを頻繁に確認してください。下記のような具体的な症状を伝え、これらの症状がみられた場合には担当医に伝えるよう指導してください。

#### 手や足の感覚の異常

- ・しびれ
- ・痛みに敏感
- ・チクチク、ピリピリした痛み
- ・熱い砂の上を歩いているか、靴の中に砂利があるかのような感覚

#### 手や足の皮膚の変化

- ・赤み(発赤、紅斑)
- ・色素沈着
- ・ひびわれ
- ・水ぶくれ(水疱)
- ・むくみ
- ・カサカサする乾燥
- ・皮膚表面が硬く、厚くなってガサガサする状態(角化)
- ・剥がれ落ちる(落屑)

#### 爪の変形

- ・変形
- ・うすくなる
- ・色素沈着
- ・割れる

厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 手足症候群, 平成22年3月(令和元年9月改定)  
[https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1q01\\_r01.pdf](https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1q01_r01.pdf) [2023年2月時点]

## 異常が認められた場合の対応

Grade 3の手掌・足底発赤知覚不全症候群が認められた場合は、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬してください。回復後は、1段階減量して本剤の投与を再開できます。また、休薬後2週間を超えても症状が継続する場合は、本剤の投与を中止してください。

Grade 4の手掌・足底発赤知覚不全症候群を認めた場合は、本剤の投与を中止してください。

### ▶ 手掌・足底発赤知覚不全症候群発現時の本剤の休薬・減量・中止

「網膜剥離、高リン血症以外の休薬、減量及び中止基準」(p.25)を参照してください。

## 4. 主な副作用とその対策

### 4-5. 手掌・足底発赤知覚不全症候群

#### ▶ 手掌・足底発赤知覚不全症候群への対応

治療前に、<sup>たご</sup>胼胝、鶏眼などの処置、爪の手入れや角質肥厚部の処置及び、白癬などの感染症の診断治療も行ってください。また、手掌・足底発赤知覚不全症候群がみられた場合、休薬により軽快することをあらかじめ説明してください。

手や足の圧力がかかる部位に好発するとされるため、問診などにより物理的刺激が生じやすい部位を確認し、長時間又は反復して同じ部位が刺激を受けないように指導してください。具体例を下表に示します。

①物理的刺激を避ける	柔らかく厚めで少し余裕のある靴下を履く
	足にあった柔らかい靴を履く
	圧のかかりにくい靴の中敷(ジェルや低反発のもの)を使用する
	長時間の立ち仕事や歩行、ジョギングを避け、こまめに休む
	家庭で使う用具(包丁、スクリュードライバー、ガーデニング用具など)を使う時握りしめる時間を短くするか、圧をかけなくてよいもの(ピーラーなど)を使用する
	炊事、水仕事の際にはゴム手袋等を用いて、洗剤類にじかに触れないようにする
②熱刺激を避ける	熱い風呂やシャワーを控え、手や足を湯に長時間さらさないようにする
③皮膚の保護	保湿剤を塗布する(外用法の指導を含む)
④二次感染予防	清潔を心がける

厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 手足症候群, 平成22年3月(令和元年9月改定)  
[https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1q01\\_r01.pdf](https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1q01_r01.pdf) [2023年2月時点]

## 参考情報

#### ▶ 廃用症候群について

手掌・足底発赤知覚不全症候群を発症することによって活動性が低下し、廃用症候群を引き起こす可能性があります。廃用症候群には、「不活動」による皮膚萎縮、関節拘縮、筋萎縮・筋短縮、筋力低下、心拍出量低下などや、「臥床状態の継続」による褥瘡、沈下性肺炎、骨萎縮、起立性低血圧などが挙げられます。

厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 手足症候群, 平成22年3月(令和元年9月改定)  
[https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1q01\\_r01.pdf](https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1q01_r01.pdf) [2023年2月時点]

#### ▶ 手掌・足底発赤知覚不全症候群の判定規準

国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)、国際共同第II相試験(INCB 54828-203試験)及び国内第I相試験(INCB 54828-102試験)において、手掌・足底発赤知覚不全症候群の重症度は、CTCAE v4.03-JCOGに基づいて分類しました。

副作用	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
手掌・足底発赤知覚不全症候群	疼痛を伴わないわずかな皮膚の変化または皮膚炎(例:紅斑,浮腫,角質増殖症)	疼痛を伴う皮膚の変化(例:角層剥離,水疱,出血,浮腫,角質増殖症);身の回り以外の日常生活動作の制限	疼痛を伴う高度の皮膚の変化(例:角層剥離,水疱,出血,浮腫,角質増殖症);身の回りの日常生活動作の制限	—	—

有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳JCOG版(略称:CTCAE v4.0-JCOG)  
[CTCAE v4.03/MedDRA v12.0(日本語表記:MedDRA/J v20.1)対応-2017年9月12日]  
JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp>) [2023年2月時点]

## 4-6. 急性腎障害

- 本剤投与により急性腎障害(5%未満\*)があらわれることがあります。

### <対処方法>

- 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ってください。

\*：化学療法歴のある*FGFR2*融合遺伝子又は*FGFR2*遺伝子の再構成を有する治療切除不能な胆管癌患者等を対象とした国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)におけるコホートAの患者107例及び*FGFR1*融合遺伝子陽性が認められる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)における全体集団41例の結果より算出した。

製品電子添文

## 発現状況

### <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>

国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)の化学療法歴のある治療切除不能な胆管癌患者146例において、重篤な急性腎障害が3例(2.1%)に認められました。

#### ▶ 国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)における急性腎障害に関連する有害事象の発現状況

発現例数 n(%)	202試験 全体集団 (n=146)	
	全Grade	Grade 3以上
急性腎障害	11(7.5)	3(2.1)

有害事象名はICH MedDRA/J version 21.1 PT, GradeはCTCAE v4.03 JCOGに準じた。急性腎障害に関連する事象として、MedDRA SMQの「急性腎障害(狭域)」を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)

#### ▶ 国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)における急性腎障害に関連する副作用の発現状況

発現例数 n(%)	202試験 全体集団 (n=146)	
	全Grade	Grade 3以上
急性腎障害	4(2.7)	1(0.7)

副作用名はICH MedDRA/J version 21.1 PT, GradeはCTCAE v4.03 JCOGに準じた。急性腎障害に関連する事象として、MedDRA SMQの「急性腎障害(狭域)」を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)

## 4. 主な副作用とその対策

### <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)のFGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍41例において、重篤な急性腎障害が3例(7.3%、間欠投与集団1例、連日投与集団2例)に認められました。

#### ▶ 国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)における急性腎障害に関連する有害事象の発現状況

発現例数 n(%)	203試験					
	間欠投与 (n=14)		連日投与 (n=27)		全体集団† (n=41)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
急性腎障害	2(14.3)	1(7.1)	2(7.4)	2(7.4)	4(9.8)	3(7.3)

間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与(本効能又は効果に対して承認された用法及び用量は連日投与)

連日投与：本剤13.5mgを1日1回、21日間を1サイクルとして連日経口投与

有害事象名はICH MedDRA/J version 24.0 PT, GradeはCTCAE v4.03 JCOGに準じた。急性腎障害に関連する事象として、MedDRA SMQの「急性腎障害(狭域)」を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)

#### ▶ 国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)における急性腎障害に関連する副作用の発現状況

発現例数 n(%)	203試験					
	間欠投与 (n=14)		連日投与 (n=27)		全体集団† (n=41)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
急性腎障害	0	0	1(3.7)	1(3.7)	1(2.4)	1(2.4)

間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与(本効能又は効果に対して承認された用法及び用量は連日投与)

連日投与：本剤13.5mgを1日1回、21日間を1サイクルとして連日経口投与

副作用名はICH MedDRA/J version 24.0 PT, GradeはCTCAE v4.03 JCOGに準じた。急性腎障害に関連する事象として、MedDRA SMQの「急性腎障害(狭域)」を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)

†：全体集団には一部承認外の用法及び用量による症例を含む。本剤の承認された用法及び用量は下記電子添文の抜粋を参照。

### 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。

## 発現時期

<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)における急性腎障害に関連する有害事象の発現までの期間

	202試験 全体集団 (n=146)	
	n	中央値 [最小値～最大値]
急性腎障害	11	15.0 [3～176]

有害事象名はICH MedDRA/J version 21.1 PTIに準じた。急性腎障害に関連する事象として、MedDRA SMQの「急性腎障害(狭域)」を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-202試験)

<*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)における急性腎障害に関連する有害事象の発現までの期間

	203試験					
	間欠投与 (n=14)		連日投与 (n=27)		全体集団† (n=41)	
	n	中央値 [最小値～最大値]	n	中央値 [最小値～最大値]	n	中央値 [最小値～最大値]
急性腎障害	2	223.5 [104～343]	2	373.0 [17～729]	4	223.5 [17～729]

間欠投与：本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与(本効能又は効果に対して承認された用法及び用量は連日投与)

連日投与：本剤13.5mgを1日1回、21日間を1サイクルとして連日経口投与

有害事象名はICH MedDRA/J version 24.0 PTIに準じた。急性腎障害に関連する事象として、MedDRA SMQの「急性腎障害(狭域)」を集計した。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)

## 本剤投与時の注意

### ▶ 急性腎障害による自覚症状

腎臓の障害部位及び発症機序等により症状は異なりますが、乏尿・無尿、浮腫、倦怠感等及び血液検査においてクレアチニン、尿素窒素(BUN)の上昇で示される高窒素血症が共通して見られる症状です。

厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腎障害(急性尿細管壊死), 平成19年6月(平成30年6月改定)  
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1e25.pdf> [2023年2月時点]

### ▶ 患者への指導

上記症状のいずれかが認められ、その症状の持続や急激な悪化を認めた場合には早急に入院設備のある専門病院に紹介してください。

厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腎障害(急性尿細管壊死), 平成19年6月(平成30年6月改定)  
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1e25.pdf> [2023年2月時点]

### ▶ 早期発見に必要な検査

患者の症状を的確に把握し定期的に検査を行うなど十分な観察を行う必要があります。

・血清クレアチニン    ・尿素窒素    ・一般検尿

厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腎障害(急性尿細管壊死), 平成19年6月(平成30年6月改定)  
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1e25.pdf> [2023年2月時点]

## 異常が認められた場合の対応

Grade 3の急性腎障害が認められた場合は、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬してください。回復後は、1段階減量して本剤の投与を再開できます。また、休薬後2週間を超えても症状が継続する場合は、本剤の投与を中止してください。

Grade 4の急性腎障害を認めた場合は、本剤の投与を中止してください。

### ▶ 急性腎障害発現時の本剤の休薬・減量・中止

「網膜剥離、高リン血症以外の休薬、減量及び中止基準」(p.25)を参照してください。

## 参考情報

### ▶ 急性腎障害の判定規準

国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)、国際共同第II相試験(INCB 54828-203試験)及び国内第I相試験(INCB 54828-102試験)において、急性腎障害の重症度は、CTCAE v4.03-JCOGに基づいて分類しました。

副作用	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
急性腎障害	クレアチニンが >0.3mg/dL増加； ベースラインの 1.5-2倍に増加	クレアチニンがベ ースラインの>2-3倍 に増加	クレアチニンがベ ースラインよりも>3倍 または>4.0mg/dL 増加；入院を要する	生命を脅かす；人工 透析を要する	死亡

有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳JCOG版(略称：CTCAE v4.0-JCOG)  
 [CTCAE v4.03/MedDRA v12.0(日本語表記：MedDRA/J v20.1)対応-2017年9月12日]  
 JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp>) [2023年2月時点]



## 5. Q&A

### Q1 遺伝子パネル検査の結果、*FGFR2*融合遺伝子が確認された場合の胆道癌に対する治療フローについて教えてください。

**A1** 本剤の投与対象は、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です。そのため、化学療法が効果不十分な場合、又は忍容性などの問題で継続が困難な場合に、*FGFR2*融合遺伝子陽性であれば、本剤の投与を検討してください。

製品電子添文  
日本肝胆膵外科学会、胆道癌診療ガイドライン作成委員会編：エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン 改訂第3版，医学図書出版，2019

### Q2 食事の影響について教えてください。

**A2** 本剤は食事に関係なく服用できます。  
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食後投与におけるペミガチニブの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ の幾何平均値の比はそれぞれ0.817及び1.11であり、本剤の血漿中曝露量に対する食事の影響は認められませんでした(外国人データ)。

製品電子添文  
承認時評価資料：食事の影響に関する試験

### Q3 腎機能障害を有する患者への投与について教えてください。

**A3** 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 $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 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でした。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でした(外国人データ)。重度の腎機能障害患者では、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してください。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ります。

製品電子添文  
承認時評価資料：腎機能障害患者における試験

### Q4 肝機能障害を有する患者への投与について教えてください。

**A4** 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でした。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でした(外国人データ)。中等度以上の肝機能障害患者では、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してください。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ります。

製品電子添文  
承認時評価資料：肝機能障害患者における試験

## 5. Q&A

### Q5 飲み忘れたときには、どうしたらよいですか。

**A5** 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をしてください。

本剤を服用し忘れた場合は、服用予定時刻から4時間以内であれば服用し、4時間以上経過している場合には服用せずに1日分スキップして、翌日服用してください。服用後に嘔吐した場合も、同日には服用せずに、翌日服用してください。服用し忘れた場合でも一度に2回量を服用しないよう指導してください。

米国電子添文：2.2. Recommended Dosage

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/213736s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213736s000lbl.pdf) [2023年2月時点]

### Q6 国際共同第II相試験 (INCB 54828-202試験及びINCB 54828-203試験) における副作用の発現状況を教えてください。

**A6** 化学療法歴のある*FGFR2*融合遺伝子又は*FGFR2*遺伝子の再構成を有する治癒切除不能な胆管癌患者等を対象とした国際共同第II相試験 (INCB 54828-202試験) におけるコホートA (*FGFR2*融合遺伝子又は*FGFR2*遺伝子の再構成) の患者107例において発現頻度が10%以上の副作用は、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%)、口内乾燥、疲労 (各34.6%)、悪心、ドライアイ (各28.0%)、食欲減退 (23.4%)、皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (各19.6%)、関節痛 (18.7%)、便秘 (17.8%)、低リン酸血症、四肢痛 (各14.0%)、嘔吐、爪甲脱落症 (各11.2%)、筋肉痛、鼻乾燥、体重減少 (各10.3%) でした。

*FGFR1*融合遺伝子陽性が認められる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) における発現頻度が10%以上の副作用は、高リン血症 (70.7%)、脱毛症 (56.1%)、下痢、口内炎 (各43.9%)、ドライアイ (31.7%)、口内乾燥 (29.3%)、血中アルカリホスファターゼ増加、四肢痛 (各19.5%)、食欲減退、爪ジストロフィー (各17.1%)、睫毛乱生、霧視、便秘、皮膚乾燥、爪甲剥離症、爪甲脱落症、発疹 (各14.6%)、貧血、流涙増加、口腔内潰瘍形成、無力症、疲労、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (12.2%) でした。

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-202試験)

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験)

### Q7 妊娠可能な女性、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投与する際の注意事項はありますか。

**A7** 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してください。

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) を用いるよう指導してください。精液を介して胎児に悪影響を及ぼす可能性があります。

米国の電子添文では、治療中及び最終投与後1週間避妊するように記載があります。催奇形性又は胚-胎児死亡を引き起こす非遺伝毒性医薬品については、FDAガイダンス「抗がん剤の生殖毒性試験とラベル表示に関する推奨事項」において、投与終了後、半減期の5倍の避妊期間 (ペミガチニブの半減期=15.4時間) を推奨しています。

製品電子添文

米国電子添文：8.3. Females and Males of Reproductive Potential

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/213736s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213736s000lbl.pdf) [2023年2月時点]

Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry, FDA, May 2019. Table 2

<https://www.fda.gov/media/124829/download> [2023年2月時点]

### Q8 妊婦・授乳婦に投与する際の注意事項はありますか。

**A8** 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してください。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ます。また、授乳婦は授乳しないことが望ましいです。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ります。

製品電子添文

承認時評価資料：生殖発生毒性

# 参考 国際共同第Ⅱ相試験の概要

## 国際共同第Ⅱ相試験(INCB 54828-202試験)

承認時評価資料：国際共同第Ⅱ相試験(INCB 54828-202試験)  
 Abou-Alfa GK et al. Lancet Oncol. 2020; 21(5): 671-684  
 本試験はIncyte社の資金提供のもと実施され、著者に同社より研究費、  
 コンサルタント料を受領している者及び同社の社員が含まれる。

### 試験概要

試験デザイン	国際共同(日本を含む12の国又は地域 67施設)、前向き、非盲検、第Ⅱ相試験
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療切除不能な胆管癌患者を対象としてペマジールの有効性及び安全性を評価する。
対象	化学療法歴のある治療切除不能な胆管癌患者146例(有効性評価可能集団145例 コホートA：107例、コホートB：20例、コホートC：18例)
方法	<p><i>FGF/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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・コホートC(米国のみ)：<i>FGF</i>及び<i>FGFR</i>遺伝子異常なし</li> </ul> <p>本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与の後、7日間休薬を1サイクルとして、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> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-right: 10px;"> <p style="text-align: center;"><b>治療切除不能な胆管癌患者 146例</b></p> <p>主な選択基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上の男性又は女性</li> <li>・組織学的検査又は細胞診により確定診断された進行／転移又は切除不能な胆管癌を有する</li> <li>・過去に受けた一次全身療法後に進行が認められる</li> <li>・ECOGパフォーマンスステータス(ECOG PS)が0～2である</li> <li>・スクリーニング時点で余命が12週間以上である</li> </ul> </div> <div style="margin-right: 10px;"> <p>●コホートA*</p> <p><i>FGFR2</i>融合遺伝子又は<i>FGFR2</i>遺伝子の再構成あり</p> </div> <div style="margin-right: 10px;"> <p>●コホートB</p> <p><i>FGFR2</i>融合遺伝子又は<i>FGFR2</i>遺伝子の再構成以外の<i>FGF</i>又は<i>FGFR</i>遺伝子異常あり</p> </div> <div style="margin-right: 10px;"> <p>●コホートC (米国のみ)</p> <p><i>FGF</i>及び<i>FGFR</i>遺伝子異常なし</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center;"><b>ペマジール13.5mg 1日1回経口投与 (14日間投与／7日間休薬)</b></p> <p style="text-align: center;">疾患進行又は忍容できない 毒性の発現まで投与を継続</p> </div> </div> <p>※Foundation Medicine社のFoundationOne®臨床試験用アッセイにより<i>FGFR2</i>融合遺伝子又は<i>FGFR2</i>遺伝子の再構成を有する胆管癌患者を組み入れた。</p>
評価項目	<p>◆主要評価項目</p> <p>&lt;有効性&gt;</p> <p>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)</p> <p>◆副次評価項目</p> <p>&lt;有効性&gt;</p> <p>主要な副次評価項目：IRC判定に基づく奏効持続期間(DOR)</p> <p>その他の副次評価項目：IRC判定に基づく無増悪生存期間(PFS)、IRC判定に基づく病勢コントロール率(DCR)、全生存期間(OS) 等</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>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の変化、血液及び尿検体の臨床検査値</p> <p>&lt;薬物動態&gt;</p> <p>母集団PK</p> <p>◆その他の評価項目</p> <p>IRC判定に基づく標的病変の径和の最大変化率 等</p>

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。

# 参考 国際共同第Ⅱ相試験の概要

## 主な検査スケジュール(抜粋)

項目	プレスクリーニング	スクリーニング Day -28~-1	治療期間				EOT	追跡期間		
			サイクル1			サイクル2以降		安全性	疾患進行	生存
			Day 1	Day 8 (±3日間)	Day 15 (±3日間)	Day 1 (±3日間)		EOT+30日間 (+5日間)	9週ごと	12週ごと
遺伝子検査	●	●								
眼検査		●				●*1	●			
身体所見		●*2	●	●	●	●	●	●		
バイタルサイン		●	●	●	●	●	●	●		
血液生化学検査		●	●*3	●	●	●	●		●	
血液学的検査		●	●*3	●	●	●	●		●	
脂質検査			●				●			
内分泌検査		●	●			●	●			
血液凝固検査		●				●*4	●			
肝炎検査		●								
尿検査		●				●*4				
妊娠検査		●*5	●*6			●*6	●*6			

EOT: End of treatment

\*1 眼検査は、サイクル3から開始して3サイクル(±14日)ごとに、及び/又は必要に応じて実施した。

\*2 スクリーニング時に総合的な検査を行い、その後は患者を絞り身体検査を行った。

\*3 初回投与後3日以内に実施可能。

\*4 第3サイクルから3サイクルごとに実施。

\*5 血清

\*6 各サイクルのDay 1に、尿による妊娠検査が可能。

## 主な検査項目(抜粋)

- アルブミン
- アルカリホスファターゼ
- ALT
- AST
- 重炭酸塩
- 血中尿素窒素
- カルシウム
- 塩化物
- クレアチニン
- グルコース
- 乳酸脱水素酵素
- リン酸塩
- カリウム
- ナトリウム
- 総ビリルビン
- 直接ビリルビン(総ビリルビンがULNを超えて上昇している場合)
- 総タンパク質
- 尿酸
- ビタミンD

## 有効性

### 奏効率(ORR)【主要評価項目】

IRC判定に基づく腫瘍評価の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)を達成しました。奏効と判定された患者の内訳はCR3例(2.8%)、PR35例(32.7%)でした。

#### ▶ ORR及び最良総合効果(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 <sup>a</sup> , n(%)		38(35.5)	32(34.8)	6(40.0)
95%CI <sup>b</sup>		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 <sup>c</sup>	3(2.8)	2(2.2)	1(6.7)

CR: 完全奏効, PR: 部分奏効, SD: 安定, PD: 進行

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。

## 安全性

### <副作用>

副作用は107例中101例(94.4%)に認められ、主な副作用は脱毛症60例(56.1%)、高リン酸塩血症54例(50.5%)、味覚異常47例(43.9%)、下痢44例(41.1%)、口内炎39例(36.4%)、口内乾燥及び疲労各37例(34.6%)等でした。

### <重篤な副作用>

重篤な副作用は107例中4例(3.7%)に認められ、内訳は貧血、腹痛、嚥下障害、急性腎障害及び血栓症各1例(0.9%)でした。

### <投与中止に至った有害事象>

投与中止に至った有害事象は107例中5例(4.7%)に認められ、内訳は腸閉塞、胃腸出血、胆管閉塞、高ビリルビン血症、対麻痺及び急性腎障害各1例(0.9%)でした。本剤と関連ありと判断された事象は、高ビリルビン血症及び急性腎障害各1例でした。

### <死亡に至った有害事象>

死亡に至った有害事象は107例中3例(2.8%)に認められ、内訳は成長障害2例(1.9%)、胆管閉塞1例(0.9%)でした。本剤と関連ありと判断された事象はありませんでした。

### <減量・休薬に至った有害事象>

107例中24例(22.4%)で減量が行われ、2回以上の減量が行われたのは4例(3.7%)でした。また、49例(45.8%)で休薬が行われ、2回以上の休薬が行われたのは27例(25.2%)でした(有害事象以外の減量・休薬も含む)。

2例以上に認められた減量に至った有害事象の内訳は、手掌・足底発赤知覚不全症候群5例(4.7%)、口内炎4例(3.7%)、関節痛3例(2.8%)、無力症及び爪甲脱落症各2例(1.9%)でした。2例以上に認められた休薬に至った有害事象の内訳は、口内炎10例(9.3%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群8例(7.5%)、関節痛5例(4.7%)、疲労4例(3.7%)、腹痛及び胆管炎各3例(2.8%)、下痢、小腸閉塞、発熱、高ビリルビン血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、脱水、高リン酸塩血症、四肢痛、失神、爪甲脱落症及び低血圧各2例(1.9%)でした。

# 参考 国際共同第Ⅱ相試験の概要

## 国際共同第Ⅱ相試験(INCB 54828-203試験)

承認時評価資料：国際共同第Ⅱ相試験(INCB 54828-203試験)

### 試験概要

試験デザイン	国際共同(日本を含む8カ国 19施設)、前向き、非盲検、第Ⅱ相試験
目的	<i>FGFR1</i> 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ペマジールの有効性及び安全性を評価する。
対象	<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(うち日本人2例) (有効性評価可能集団は <i>FGFR1</i> 融合遺伝子陽性が認められない1例を除いた40例)
方法	<p>本剤13.5mgを1日1回、21日間を1サイクルとして連日投与する連日投与集団、又は14日間投与後7日間休薬を1サイクルとする間欠投与集団として経口投与した。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>FGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性／リンパ性腫瘍患者 41例<sup>a, b</sup></b></p> <p>主な選択基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上の男性又は女性</li> <li>・細胞遺伝学的検査<sup>c</sup>により8p11転座又は<i>FGFR1</i>融合遺伝子陽性を確認</li> <li>・造血幹細胞移植後又は他の疾患修飾療法後に再発あり、もしくはこれらの候補となっていない</li> <li>・ECOG パフォーマンスステータス(ECOG PS)が0～2である</li> <li>・スクリーニング時点で余命が12週間以上である</li> </ul> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>間欠投与集団<sup>d</sup>(14例)</b></p> <p>ペマジール13.5mgを1日1回経口投与 1サイクルを14日間投与／7日間休薬とした</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>連日投与集団<sup>d</sup>(27例)</b></p> <p>ペマジール13.5mgを1日1回経口投与 1サイクルを21日間として連日投与した</p> </div> </div> <div style="margin-top: 10px;"> <p>用法及び用量変更 3例は途中で切り替え</p> <p>どちらの投与集団も投与中止基準に該当するまで投与を継続した</p> </div> <p>a 試験への組入れ時点で、同種造血幹細胞移植に適切かつドナーが存在し、同種造血幹細胞移植の実施が可能である患者は除外された。 b 病型として、骨髄増殖性腫瘍、前駆リンパ性腫瘍、急性骨髄性白血病、系統不明な急性白血病、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍が含まれていた。 c 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 d 本試験開始時は、ペマジール13.5mgを1日1回14日間経口投与後7日間休薬を1サイクルとする間欠投与としたが、治験実施計画書の改訂により、新規に組み入れられた患者は連日投与で開始し、間欠投与を受けていた患者は、本剤と関連ありと判断されたGrade 2以上の有害事象が持続していなければ、少なくとも3サイクルを完了した後に連日投与に切り替えられることとした。 ※治験実施計画書改訂第4版により18mg/日への増量を可能としたが、18mg/日へ増量した患者はいなかった。</p>
評価項目	<p>◆主要評価項目</p> <p>&lt;有効性&gt;</p> <p>治験責任(分担)医師判定に基づく完全奏効率(CRR)</p> <p>◆副次評価項目</p> <p>&lt;有効性&gt;</p> <p>治験責任(分担)医師判定に基づく奏効率(ORR)、完全奏効期間(DOCR)、奏効期間(DOR)、細胞遺伝学的完全奏効率(CCyRR)、細胞遺伝学的部分奏効率(PCyRR)、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS) 等</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>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、血液検査及び尿検査の臨床検査値</p> <p>◆探索的評価項目</p> <p>&lt;薬物動態&gt;</p> <p>母集団PK(サイクル1の投与1及び8日目に少数のPK解析用検体を採取した)</p> <p>◆その他の評価項目</p> <p>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) 等</p>

### 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、ペマジールとして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、ペマジールとして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。

## 主な検査スケジュール(抜粋)

項目	スクリーニング 期間	治療期間				EOT	追跡期間		
		サイクル1			サイクル2以降		安全性	病状 (移植後 の追跡期 間を含む)	生存
		Day 1	Day 8 (±3日間)	Day 15 (±3日間)	Day 1 (±3日間)		EOT +30~35日	※	12(+2) 週ごと
遺伝子検査	●								
眼検査 (細隙灯検査、視力検査、眼底の デジタル画像検査及びOCT)	●				●*1	●			
身体所見	●*2	●	●	●	●	●	●		
バイタルサイン	●	●	●	●	●	●	●		
血液生化学検査	●	●*3	●	●	●*4	●	●		
血液学的検査	●	●*3	●	●	●	●	●		
脂質検査		●				●			
内分泌検査	●	●			●	●			
血液凝固検査	●				●*5	●			
肝炎検査	●								
尿検査	●				●*5				
妊娠検査	● (血清)	●*6			●*6	●*6			

EOT: End of treatment

※疾患進行以外の理由で治験治療を中止した患者は、病状追跡期間に移行し、疾患評価頻度に従って病状を評価した。なお、新たな後治療の開始、疾患進行又は再発、死亡及び治験終了時まで病状に関する情報を収集するよう努めた。

\*1 第3サイクルから3サイクルごと、または臨床的な必要に応じて実施した。

\*2 スクリーニング時にもみ総合的な検査を行った。

\*3 初回投与後3日以内に実施可能。

\*4 調整的増量を評価した。

\*5 第3サイクルから3サイクルごとに実施。

\*6 各サイクルのDay 1に、尿による妊娠検査が可能。

# 参考 国際共同第Ⅱ相試験の概要

## 有効性

### 治験責任(分担)医師判定に基づく完全奏効率(CRR)【主要評価項目】

治験責任(分担)医師判定に基づく完全奏効(CR)は、全体40例のうち25例が達成し、CRRは62.5% (95%CI: 45.80, 77.27)であった。連日投与集団では27例のうち18例が達成し、CRRは66.7% (95%CI: 46.04, 83.48)であった。

#### ▶ 治験責任(分担)医師判定に基づく最良総合効果(BOR)と完全奏効率(CRR): 有効性評価可能集団

		全体集団 <sup>†</sup> (n=40)	連日投与 (n=27)
CRR, (%) (95%CI <sup>a</sup> )		62.5(45.80, 77.27)	66.7%(46.04, 83.48)
BOR, n(%)	完全奏効(CR)	25(62.5)	18(66.7)
	部分奏効(PR)	4(10.0)	3(11.1)
	安定(SD)	10(25.0)	5(18.5)
	進行(PD)	0(0.0)	0(0.0)
	欠測	1(2.5)	1(3.7)

a 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。

## 安全性

### <副作用>

副作用は41例中40例(97.6%)に認められ、主な副作用は高リン血症29例(70.7%)、脱毛症23例(56.1%)、下痢及び口内炎が各18例(43.9%)等であった。間欠投与による副作用は13/14例(92.9%)、連日投与による副作用は27/27例(100%)に認められた。

### <重篤な副作用>

重篤な副作用は41例中6例(14.6%)に認められ、内訳は疼痛、角膜膿瘍、丹毒、トランスアミナーゼ上昇、カルシフィラキ西斯、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>

投与中止に至った有害事象は41例中4例(9.8%)に認められ、内訳は心不全、カルシフィラキ西斯、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。本剤と関連ありと判断された事象は、カルシフィラキ西斯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。

### <死亡に至った有害事象>

死亡に至った有害事象は41例中3例(7.3%)に認められ、内訳は急性腎障害、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%)であった。本剤と関連ありと判断された事象はなかった。

†: 全体集団には一部承認外の用法及び用量による症例を含む。本剤の承認された用法及び用量は下記電子添文の抜粋を参照。

#### 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。



# ペマジール錠 4.5mg

Pemazyre® tablets

(ペミガチニブ錠)

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

販売名	ペマジール錠4.5mg
承認番号	3Q300AMX00259000
薬価基準記載	2021年5月
販売開始	2021年6月
貯法:室温保存	**有効期間:48カ月

## 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。

## 2.禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3.組成・性状

### 3.1 組成

販売名	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

### 3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			表	裏	側面	
ペマジール錠 4.5mg	素錠	白色				刻印: 表「1」 裏「4.5」
			直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
			約5.8	約3.35	約80	

## 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

\* OFGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍

\* 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。

## 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。

## 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
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 <sup>注)</sup>

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 <sup>注1)</sup>	処置
網膜剥離	—	・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	・リン制限食を開始する。
	血清リン濃度 7mg/dL超～ 10mg/dL以下	・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	・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	Grade3	・Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して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。
	Grade4	・本剤の投与を中止する。

注1) GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

## 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]

## 9.特定の背景を有する患者に関する注意

### 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/1.73m<sup>2</sup>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]

### 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]

### 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]

### 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。[9.4.1、9.4.2、9.6 参照]

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[9.5、15.2 参照]

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 10.相互作用

本剤は主にCYP3A4で代謝される。[16.4 参照]

### 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、ペラパミル等 [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。

11.副作用

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

11.1 重大な副作用

\* 11.1.1 網膜剥離(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]

\* 11.1.2 高リン血症(59.5%)

[7.2.8.2 参照]

\* 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、筋痙攣、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	び瘡様皮膚炎、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

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。

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。[9.6 参照]

21.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、本剤の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ずること。

22.包装

42錠[14錠(PTP)×3]

14錠[14錠(PTP)×1]

\*\*2023年10月改訂(第5版)

\*2023年3月改訂(第4版、効能又は効果、用法及び用量変更)

■ 詳細は電子添文をご参照ください。電子添文の改訂にご留意ください。





製造販売元 (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  
〒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

【メディカルインフォメーションセンター】【販売情報提供活動に関する問い合わせ】  
TEL:0120-094-139 TEL:0120-094-156  
(受付時間:9:00-17:30、土・日・祝日・当社休日除く)