

ペマジール 副作用マネジメントBook

網膜剥離・眼障害

監 修

堀口 浩史 先生 東京慈恵会医科大学 眼科学講座 講師



抗悪性腫瘍剤 / FGFR 阻害剤

薬価基準収載

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

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



インサイト・バイオサイエンス・ジャパン合同会社

Contents

1. 臨床試験における網膜剥離・眼障害の発現状況	4
2. 臨床試験における網膜剥離・眼障害の発現時期	8
3. 漿液性網膜剥離について	12
4. FGFR阻害剤による眼障害の発現機序	13
5. ペマジールによる網膜剥離の症例経過	14
6. 網膜剥離に対する対処法	16
7. 網膜剥離発現時のペマジールの休薬・減量・中止基準	17
8. 眼科専門医からのメッセージ	19

ペマジール副作用マネジメントBook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) における副作用の発現状況及び発現時期を提示します。

国際共同第II相試験 (INCB 54828-202試験) では、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146例 (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、コホートC [米国のみ、*FGF* 及び *FGFR* 遺伝子異常なし]: 18例) を対象に、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サイクルとするスケジュールで投与しました。

国際共同第II相試験 (INCB 54828-203試験) では、*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41例を対象に、ペマジール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 (連日投与: 27例)、又はペマジール13.5mgを14日間投与後、7日間休薬を1サイクルとして経口投与 (間欠投与: 14例) しました。

国内第I相試験 (INCB 54828-102試験) は進行固形癌患者44例 (うち胆管癌患者9例) を対象とする用量漸増・用量拡大試験で、本冊子ではペマジール13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとするスケジュールで投与 (13.5mg QD間欠投与) した23例の結果を提示します。

(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])

1. 臨床試験における網膜剥離・眼障害の発現状況

- 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。

- 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。

製品電子添文

■ 網膜剥離・眼障害に関連する有害事象の発現状況

<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)における網膜剥離・眼障害に関連する有害事象の発現状況は以下の通りです。

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				
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
眼障害(網膜剥離を除く)*				
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、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。

眼障害(網膜剥離を除く)に関連する事象として、MedDRA器別大分類「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。

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

*: いずれかの試験で3%以上に認められた有害事象

<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・眼障害に関連する有害事象の発現状況は以下の通りです。

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
網膜剥離						
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
眼障害 (網膜剥離を除く)*						
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。

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。

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。

*：全体で10%以上に認められた有害事象

ペマジール®錠4.5mg 適正使用ガイド

†：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。

■ 休薬・減量に至った網膜剥離・眼障害の発現状況

〈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) において、休薬・減量に至った網膜剥離・眼障害に関連する有害事象の発現状況は以下の通りです。

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)	
	休薬	減量	休薬	減量
網膜剥離				
網膜剥離	1 (0.7)	0	0	0
漿液性網膜剥離	0	0	2 (8.7)	0
眼障害 (網膜剥離を除く)				
網膜色素上皮裂孔	1 (0.7)	0	0	0
ドライアイ	0	1 (0.7)	0	0
角膜炎	0	1 (0.7)	1 (4.3)	0
点状角膜炎	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)

承認時評価資料：審査報告書(2021年03月23日承認)より作表

<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) において、休薬・減量に至った網膜剥離・眼障害に関連する有害事象の発現状況は以下の通りです。

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)	
	休薬	減量	休薬	減量	休薬	減量
網膜剥離						
漿液性網膜剥離	0	0	0	1 (3.7)	0	1 (2.4)
眼障害 (網膜剥離を除く)						
ドライアイ	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (2.4)	1 (2.4)
角膜炎	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (2.4)	1 (2.4)
黄斑浮腫	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (2.4)	1 (2.4)
霧視	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (2.4)	1 (2.4)
角膜刺激	0	0	1 (3.7)	0	1 (2.4)	0
眼瞼内反	0	0	1 (3.7)	0	1 (2.4)	0
輪部幹細胞欠乏	0	0	1 (3.7)	0	1 (2.4)	0
網膜滲出物	0	0	1 (3.7)	0	1 (2.4)	0
睫毛乱生	0	0	1 (3.7)	0	1 (2.4)	0
視力低下	0	0	1 (3.7)	0	1 (2.4)	0

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>

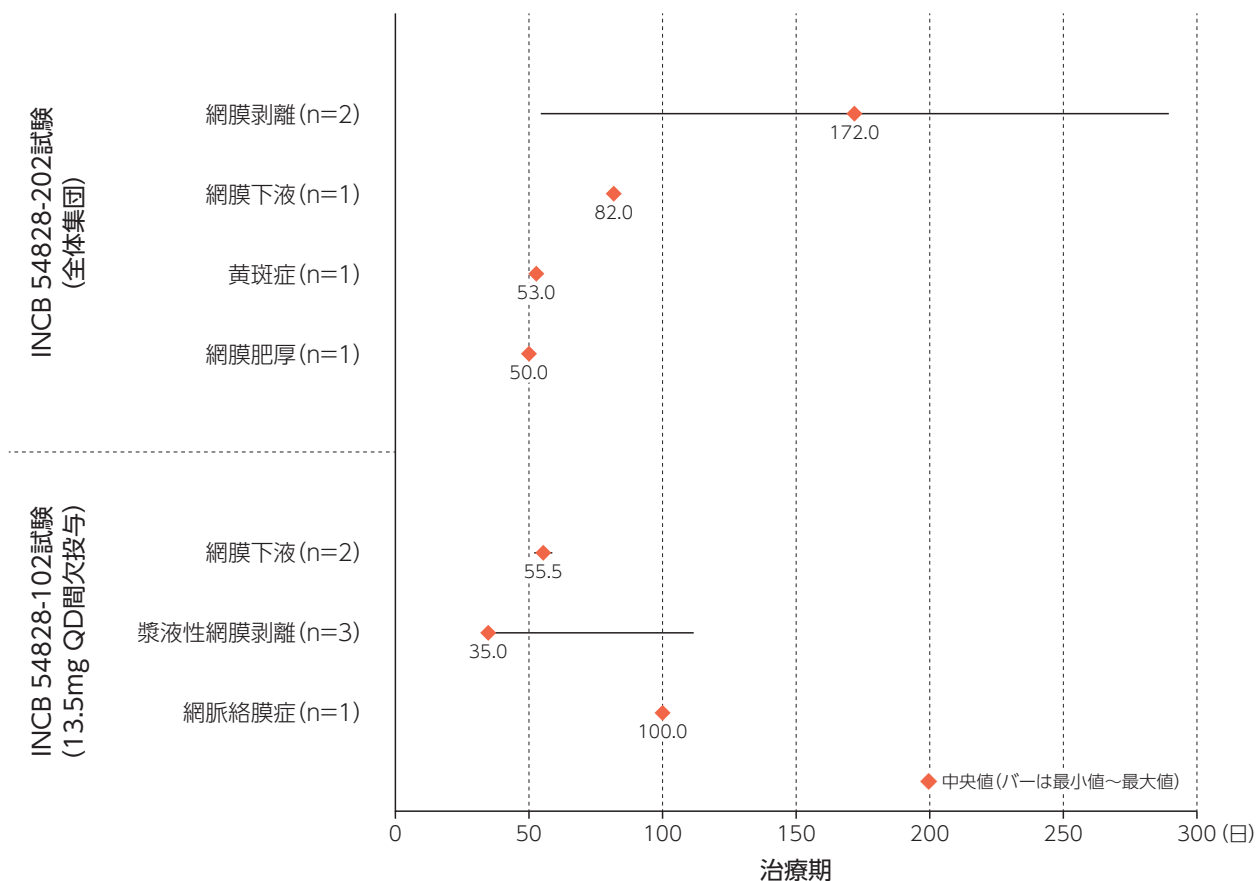
通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 臨床試験における網膜剥離・眼障害の発現時期

■ 網膜剥離に関連する有害事象の発現までの期間

<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>

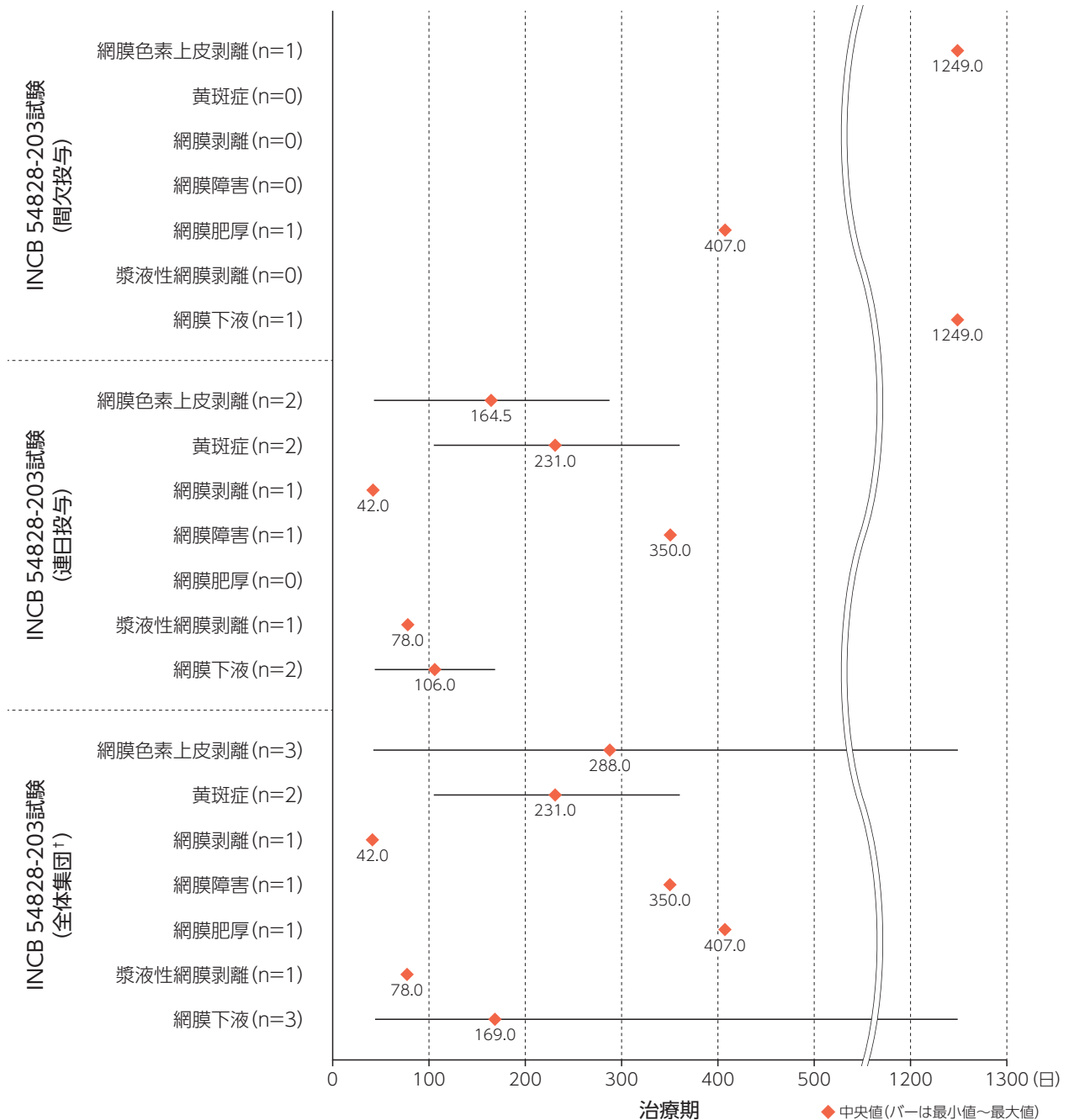
国際共同第II相試験 (INCB 54828-202試験) 及び国内第I相試験 (INCB 54828-102試験) において、網膜剥離に関連する有害事象の発現までの期間(日数)は以下の通りです。



ペマジュール®錠4.5mg 適正使用ガイドより作図

<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)において、網膜剥離に関連する有害事象の発現までの期間(日数)は以下の通りです。



ペマジール®錠4.5mg 適正使用ガイドより作図

†: 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。

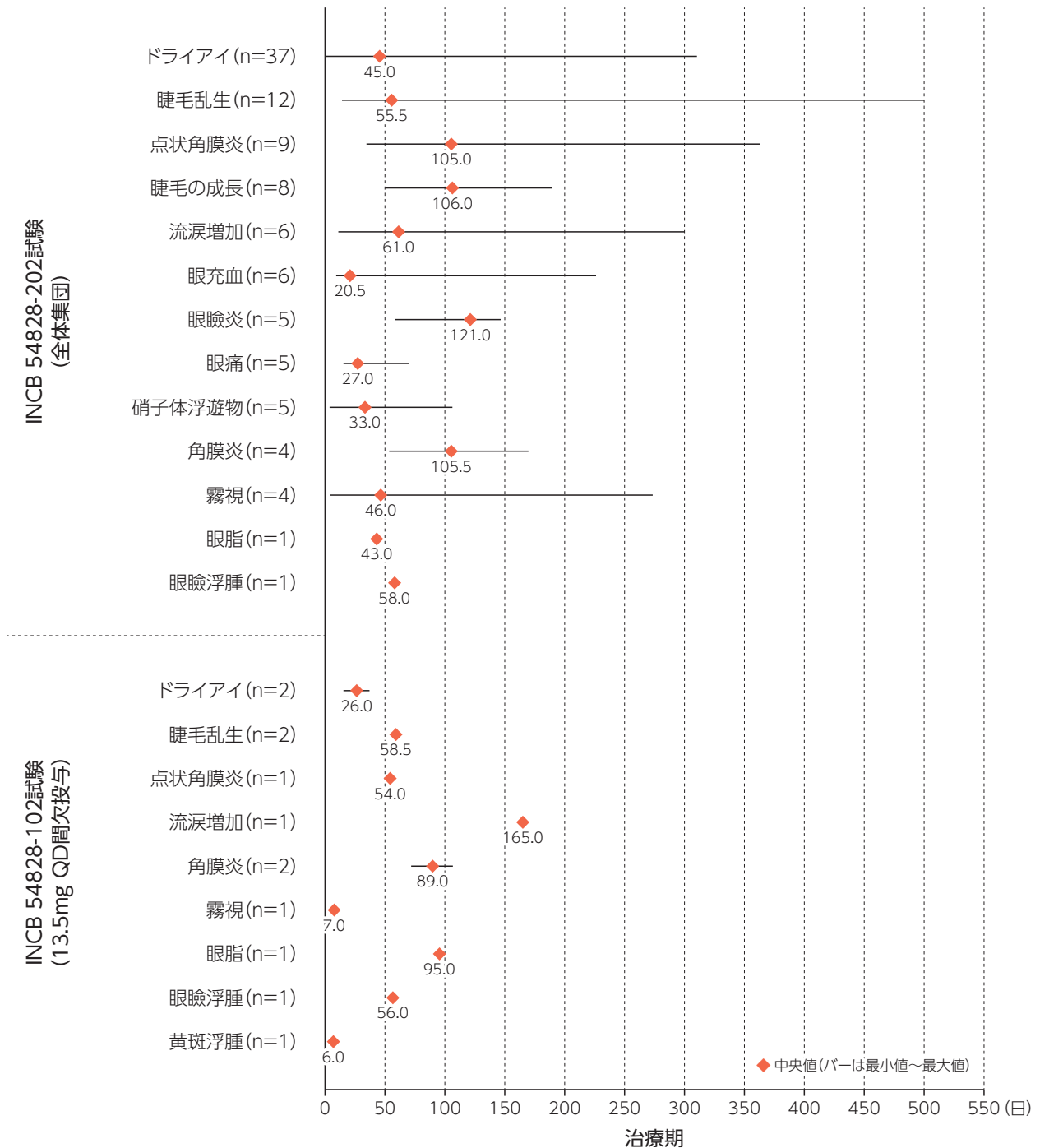
<FGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

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。

■ 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

〈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〉

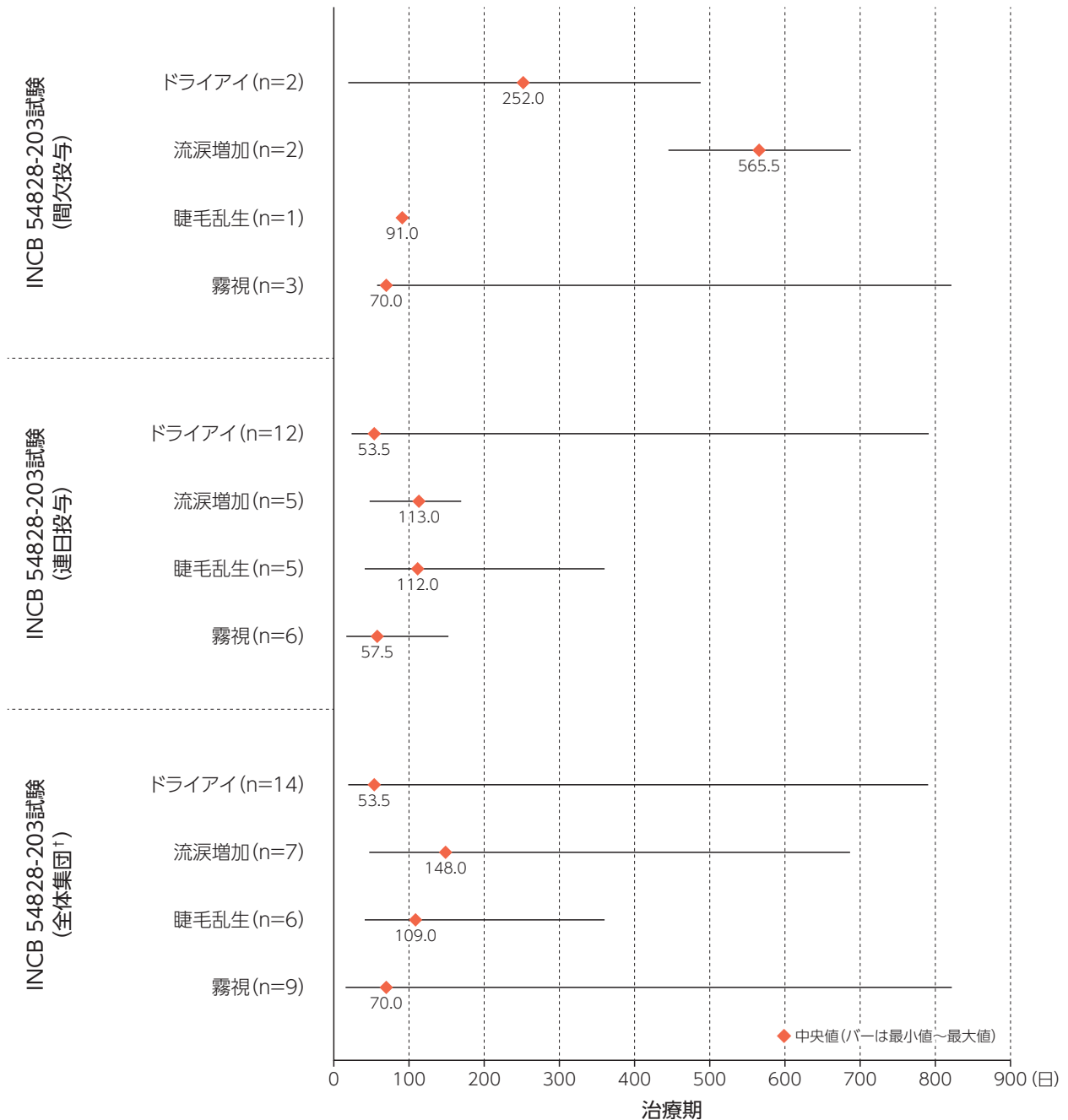
国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)及び国内第I相試験(INCB 54828-102試験)において、眼障害(網膜剥離を除く)に関連する有害事象(いずれかの試験で3%以上)の発現までの期間(日数)は以下の通りです。



ペマジュール®錠4.5mg 適正使用ガイドより作図

<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) において、眼障害(網膜剥離を除く)に関連する有害事象(全体で10%以上)の発現までの期間(日数)は以下の通りです。



ペマジール®錠4.5mg 適正使用ガイドより作図

†: 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。

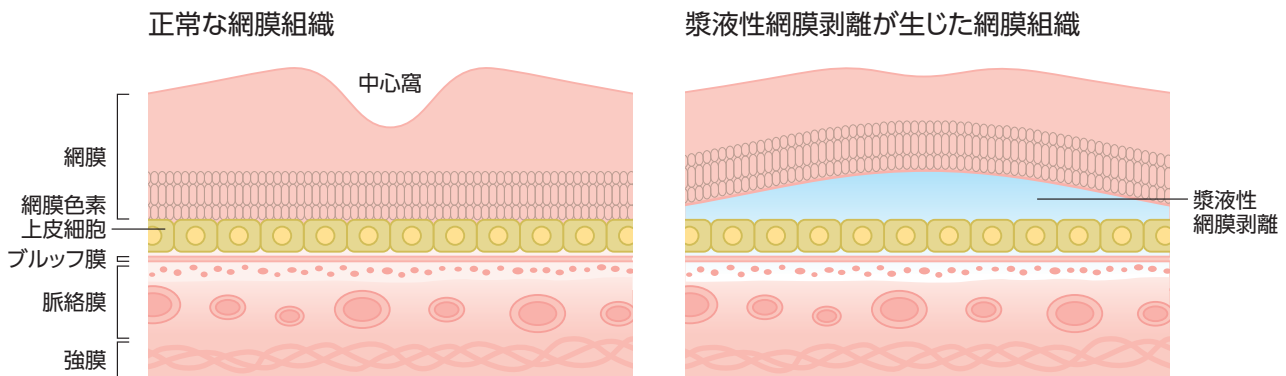
<FGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

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。

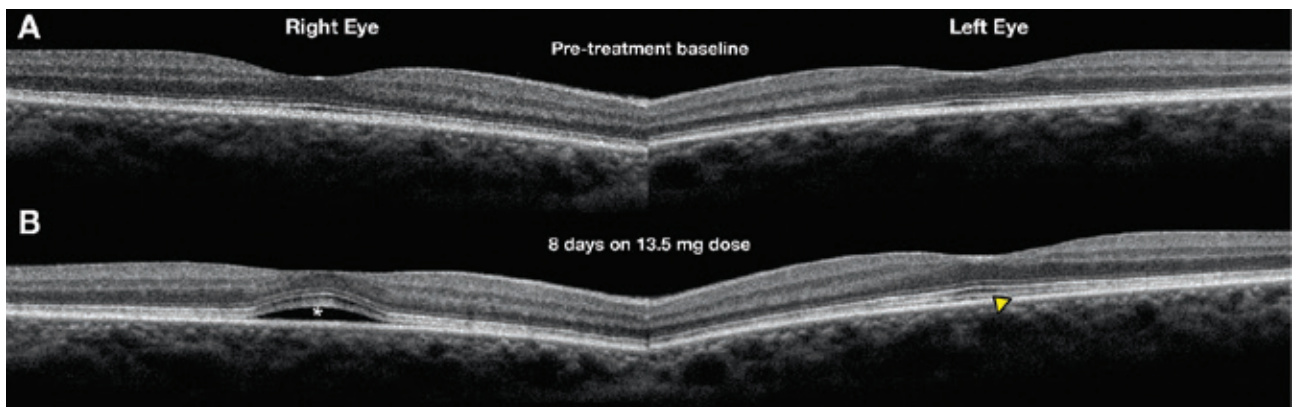
3. 漿液性網膜剥離について

網膜は10層の組織から構成される膜であり、網膜色素上皮は最も深い部分に位置しています。漿液性（滲出性）網膜剥離は、何らかの原因により網膜内あるいは網膜色素上皮側から溢れてきた滲出液が貯留し、網膜から網膜色素上皮が剥離した状態を指します。FGFRを介したMAPK経路の活性化は網膜色素上皮の維持、生存及び修復に重要な役割を果たしており、FGFR-MAPK経路の阻害と漿液性網膜剥離との関連が示唆されています。網膜剥離は炎症性経路及びアポトーシス経路の活性化とそれに引き続く修復機構の誘導など、様々な事象を誘発します¹⁾。

● 網膜組織(硝子体から強膜に向かう網膜層)の横断的模式図



● ペマジール投与により漿液性網膜剥離が生じた網膜組織のスペクトラルドメイン光干渉断層(OCT)画像²⁾



Transient pemigatinib-induced subretinal fluid accumulation and serous retinal detachment, Bloom WR et al., Clinical and Experimental Optometry, copyright © 2023 Optometry Australia, reprinted by permission of Taylor & Francis Ltd, <http://www.tandfonline.com> on behalf of Optometry Australia.

図の左が右眼、右が左眼を示す。

A: ベースライン時のOCT画像。両眼とも異常はみられない。

B: ペマジール13.5mg/日での投与開始から8日後のOCT画像。右眼にはドーム状の網膜下液を伴う漿液性網膜剥離(図中*)が、左眼には網膜色素上皮からの錐体細胞外節先端(interdigitation zone)の分離(図中△)が認められる。

● 網膜が障害された場合の一般的な自覚症状³⁾

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、中心暗転、歪視症といった典型的な症状があらわれます。

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

2) Bloom WR et al. Clin Exp Optom. 2023; 106(5): 560-563.

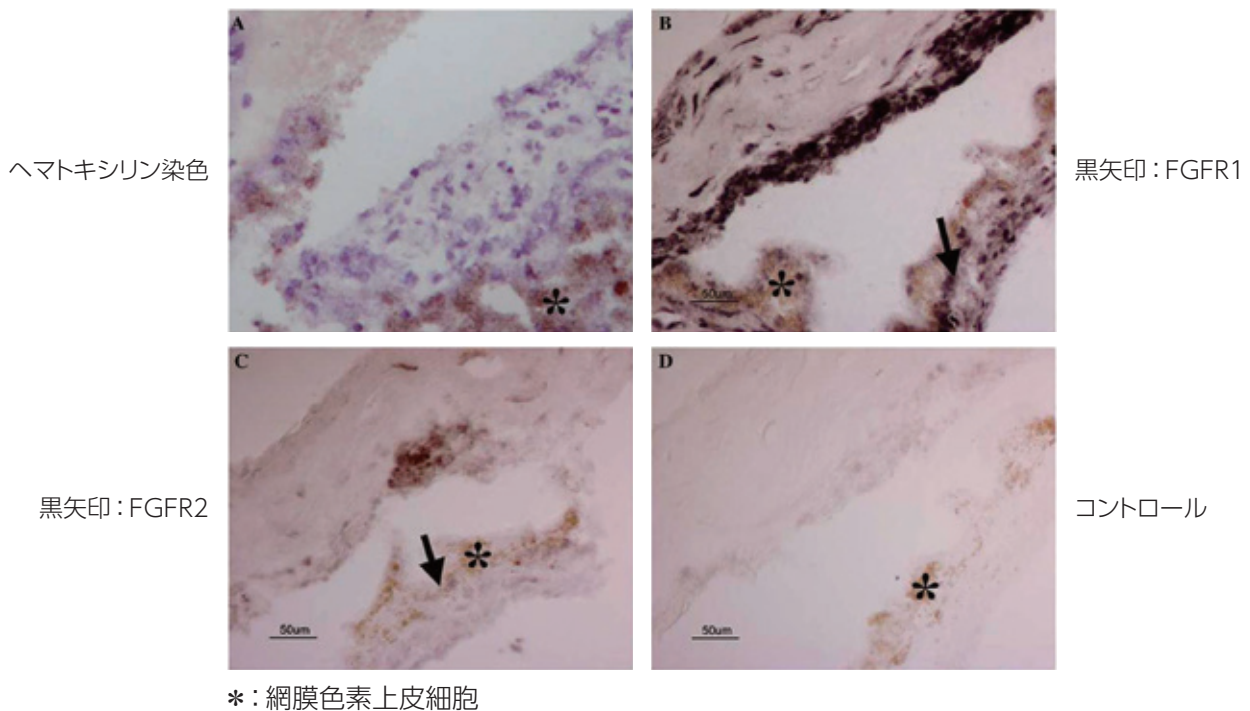
3) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 網膜・視路障害, 平成22年3月(令和5年4月改定) https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1o01_r05.pdf [2023年6月時点]

4. FGFR阻害剤による眼障害の発現機序

■ 眼障害を引き起こすと考えられるメカニズム

加齢黄斑変性 (AMD) 患者の脈絡膜新生血管組織を用いた検討から、網膜色素上皮細胞における FGFR1 及び FGFR2 の発現が認められました。この結果から、脈絡膜新生血管組織において FGF2 は FGFR1 及び FGFR2 の両受容体を介して網膜色素上皮細胞に作用することが推察され、血管新生に FGF 経路が関与していることが示唆されました。

図1：AMD患者のCNV(脈絡膜新生血管)膜を用いた網膜色素上皮細胞における FGFR(FGFR1及びFGFR2)の発現



Reprinted from Biochem Biophys Res Commun., 337(1), Rosenthal R et al., The fibroblast growth factor receptors, FGFR-1 and FGFR-2, mediate two independent signalling pathways in human retinal pigment epithelial cells, pp.241-247, Copyright 2005, with permission from Elsevier.

● その他の結果

ヒト網膜色素上皮細胞を用いた検討において、FGFR1とFGFR2は異なる経路を介して血管新生を誘導していることが示唆されました。FGFR1の活性化はL型Ca²⁺イオンチャネル非依存的に *c-fos* の発現上昇を誘導し、転写因子 *c-fos* を起点としたMAPK経路を活性化させると考えられます。一方、FGFR2の活性化はL型Ca²⁺イオンチャネル依存的にVEGF-Aの分泌を促すと考えられます。

<試験方法>

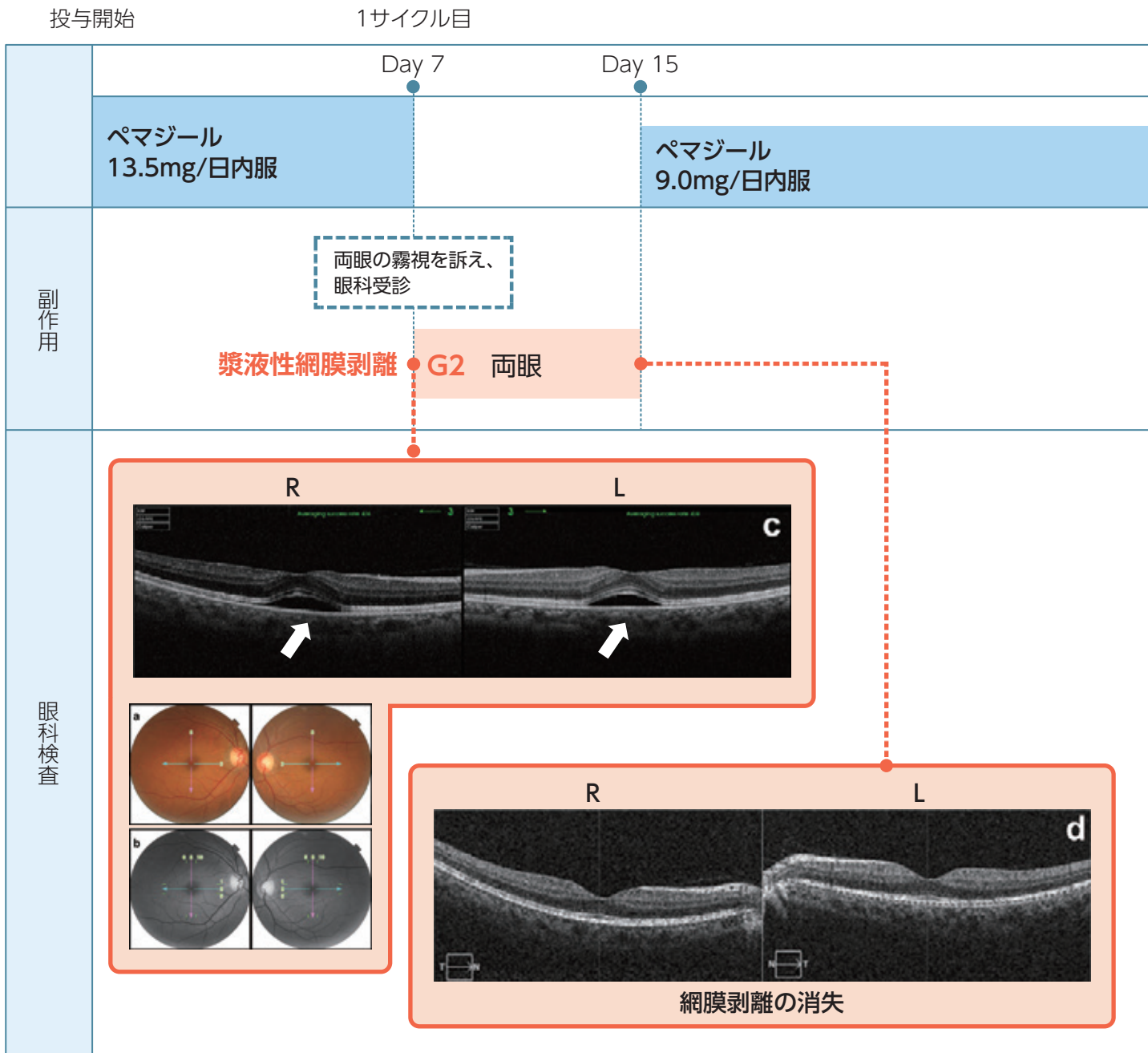
網膜色素上皮細胞におけるFGF2の標的を明らかにするため、AMD患者3例のCNV膜を用いて免疫組織染色を実施し、FGFR1およびFGFR2の局在を調べた。また、FGF2依存的な遺伝子発現及び網膜色素上皮細胞機能の変化を調べるため、リアルタイムPCR法を用いてヒト網膜色素上皮細胞株ARPE-19における *c-fos* のmRNA発現を測定した。また、ELISA法を用いて網膜色素上皮細胞からのVEGF分泌量を測定した。

5. ペマジールによる網膜剥離の症例経過 (漿液性網膜剥離)

症例紹介：行武 正伸 先生 (広島市立北部医療センター安佐市民病院 消化器内科部長 内科・総合診療科部長)
Yukutake M et al. Intern Med. 2023; 62(8): 1151-1155. 著者にIncyte社の社員が含まれる。

症例経過

50代、女性、FGFR2 融合遺伝子陽性、肝内胆管癌



漿液性網膜剥離の重症度はCTCAE v4.03に準じた。(G2:Grade 2)

Doctor's Comment

本症例では、ペマジール投与により両眼に漿液性網膜剥離 (SRD) を呈し、休薬により消失したものの、投与再開後にSRDが再発し、最終的にペマジールを4.5mg/日 (1サイクル: 14日投与+7日間休薬) まで減量して治療を継続しました。

ペマジール13.5mg/日投与開始後、day7 (1サイクル目) に患者が両眼の霧視を訴えて近隣の眼科を受診したところ、光干渉断層計 (OCT) 検査により両眼性・単葉性のSRD (Grade2) が認められたため、直ちにペマジールを休薬しました。休薬から8日後に実施した眼科検査ではSRDが消失していたため、ペマジールを9.0mg/日で投与再開しました。Day28 (投与再開から13日後) に患者が再び霧視を訴え、両眼性SRD (Grade2) を認めたためペマジールを休薬し、day37 (休薬から9日後) にOCT検査にて網膜色素上皮

患者背景

50代、女性、FGFR2融合遺伝子陽性

臨床診断：切除不能な肝内胆管癌(T4N1M1)、
肝多発転移、肺転移、縦隔リンパ節転移

前治療

GEM+S-1

治療開始と同時に遺伝子診断検査実施
(FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル)

GEM:ゲムシタピン、S-1:テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤

再開後
1サイクル目

Day 28

Day 37

Day 42

再開後
1サイクル目

Day 56

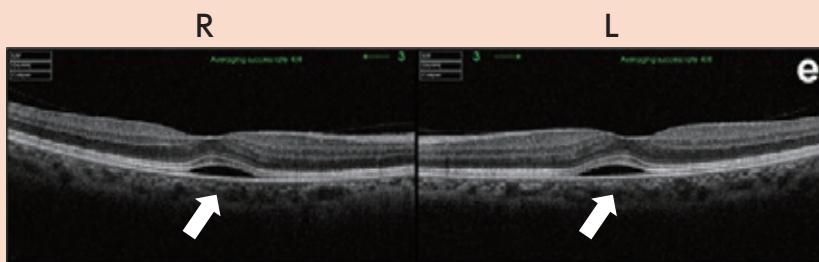
ペマジュール4.5mg/日内服
(1サイクル:14日投与+7日間休薬)

継続中

再び両眼の
霧視を訴える

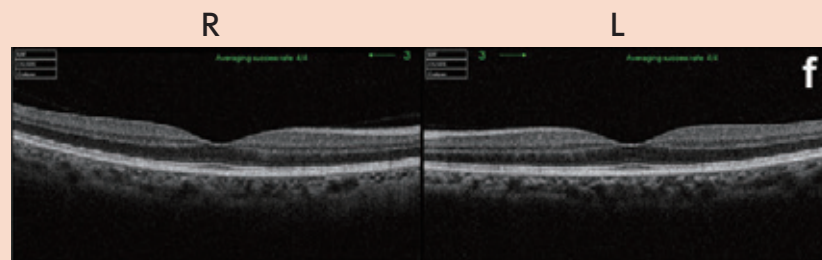
網膜剥離再発を繰り返す
リスクを説明の上、
治療継続意思を確認

漿液性網膜剥離
G2 両眼



網膜剥離の再発

眼科検査実施
(以降、1サイクルごと
を目安に検査実施)



網膜剥離の消失

の再付着が確認され、SRDは消失しました。SRD再発を繰り返すリスクを患者に十分に説明し、治療継続の意思を確認した上で、day42にペマジュール4.5mg/日(1サイクル:14日投与+7日間休薬)で投与を再開しました。4.5mg/日への減量後は新たな有害事象を認めず、少なくとも4カ月間は治療中のSRD再発はありませんでした。

網膜剥離を含む眼障害は、ペマジュールをはじめとするFGFR阻害薬の特徴的な副作用とされますが、予測因子は確立されていません。ペマジュール投与中は定期的な眼科検査を行い、眼障害が認められた場合には迅速に対処することが肝要です。

6. 網膜剥離に対する対処法

監修：堀口 浩史 先生(東京慈恵会医科大学 眼科学講座 講師)

投与前

光干渉断層計(OCT)を含む包括的な眼科検査を行ってください。

ペマジール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。

<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、中心暗転、歪視症といった典型的な症状があらわれます。

<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。

- ・ **見ているところが丸く黄色く見えたり、ものがゆがんで見える(変視症・歪視)**
- ・ 見づらい(視力低下・霧視)
- ・ 近くのものにピントが合いにくい(調節障害)
- ・ 視野が狭くなる(視野狭窄)
- ・ 色が分かりにくくなる(色覚障害)
- ・ 視野の中に見えない部分がある(暗点)
- ・ 暗くなると見えにくくなる(夜盲)
- ・ 光が見える(光視症)

投与中

異常が認められた場合

眼科検査を実施し、ペマジールの投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

<網膜障害が疑われた場合の検査方法>

ペマジールを投与後、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、典型的な眼底所見やOCT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も行われる場合があります。

網膜障害の疑い(変視症、歪視、視力低下、霧視等)

視力検査、視野検査など

眼底検査・OCTによる確定診断

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_r05.pdf [2023年6月時点]

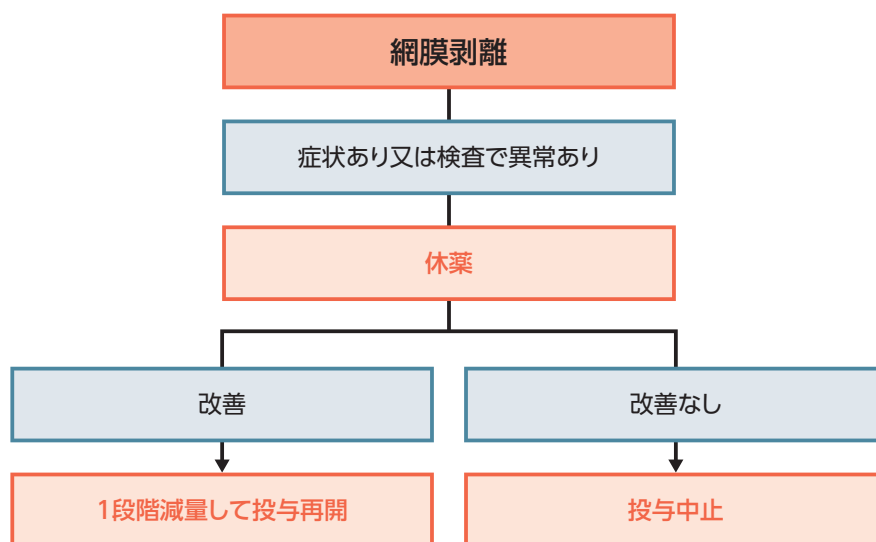
ペマジールの臨床試験における包括的な眼科検査については18ページを参照

7. 網膜剥離発現時のペマジールの休薬・減量・中止基準

異常が認められた際は、眼科医に評価を依頼し、ペマジール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、ペマジールを休薬してください。

休薬後、改善した場合は、1段階減量してペマジールの投与を再開できます。改善しない場合は、ペマジールの投与を中止してください。



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 ^{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。

製品電子添文

<参考> 網膜剥離の判定基準

▶ 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]

<参考>

▶ 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)

8. 眼科専門医からのメッセージ

堀口 浩史 先生 東京慈恵会医科大学 眼科学講座 講師

ペマジール投与により、網膜剥離や網膜色素上皮剥離などの眼障害があらわれる可能性があります。網膜剥離には裂孔原性網膜剥離、漿液性網膜剥離、牽引性網膜剥離の3種類がありますが、ペマジール投与中にみられる漿液性網膜剥離は中心性漿液性脈絡網膜症と類似した転帰をたどり、休薬により改善が期待できます。また、漿液性網膜剥離は網膜の中で最も視力に関係する部分である黄斑に網膜剥離が発生する病態であるため、初期の頃から見え方の違和感などの形で自覚症状があらわれやすいです。

ペマジール投与による眼障害の評価にあたっては、投与中の定期的な眼科検査だけでなく、投与開始前にもOCTを含む包括的な眼科検査を実施する必要があります。また、視力が落ちた、視野が狭くなった、ものが歪んで見えるようになったなど、眼に異常を感じた際には、速やかに医療機関を受診し担当医に伝えるよう、患者さんに欠かさず指導することも重要です。異常を認めた際には、眼科医に評価を依頼しましょう。症状がある場合又は検査で異常が認められた場合は、ペマジールを休薬することで多くの場合は症状の回復が見込めますので、早期発見が重要です。

早期発見のためには、患者さんとのコミュニケーションが何より大切であると考えます。患者さんの状態をよく観察し、いつも以上に傾聴を心がけましょう。

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 ^{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	—	・ 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/1.73m²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、副作用が強くなるおそれがある。[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、副作用が強くなるおそれがある。[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	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)