

*2021年6月改訂（第2版）
2021年3月作成（第1版）

貯法：室温保存
有効期間：36カ月



日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤/FGFR阻害剤
劇薬、処方箋医薬品^{注)}

* 承認番号 30300AMX00259000
販売開始 2021年6月

ペミガチニブ錠

ペマジール錠[®] 4.5mg

Pemazyre[®] Tablets

注) 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

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「I」 裏「4.5」
			直径 (mm) 約5.8	厚さ (mm) 約3.35	重さ (mg) 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療切除不能な胆道癌

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 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。
- 5.3 「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 参照]
- 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>

6. 用法及び用量

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。

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
通常投与量	13.5mg
1段階減量	9mg
2段階減量	4.5mg
3段階減量	投与中止

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{注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。
上記以外の副作用	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。
	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) Grade1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¹⁾。[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ため、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ため、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（1.9%）

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（53.3%）

[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
眼障害	ドライアイ（31.8%）、睫毛乱生	角膜炎、結膜炎	眼痛
胃腸障害	下痢（42.1%）、口内炎（43.0%）、口内乾燥（37.4%）、悪心、便秘、嘔吐	胃食道逆流性疾患、腹痛	腹部膨満、消化不良
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労（41.1%）、体重減少	末梢性浮腫	
肝胆道系障害			高ビリルビン血症、血中ALP増加、ALT増加、AST増加
感染症及び寄生虫症		尿路感染	爪真菌症
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	味覚異常（45.8%）	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、頭痛	
腎及び尿路障害			急性腎障害
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻乾燥	鼻出血	口腔咽頭痛、呼吸困難
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症（57.0%）、爪の障害（44.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乾燥	そう痒症、発疹、爪囲炎	ご瘡様皮膚炎、紅斑

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²⁾。[9.6 参照]

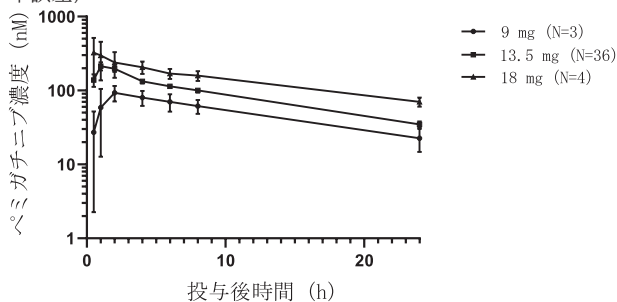
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与及び反復投与

日本人進行固形癌患者に本剤9、13.5又は18mg^{註2)}を空腹時に単回経口投与、及び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。C_{max}及びAUCは18mgまでの範囲で概ね用量に比例した増加を示した。

日本人進行固形癌患者に本剤9、13.5又は18mg^{注2)}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)³⁾

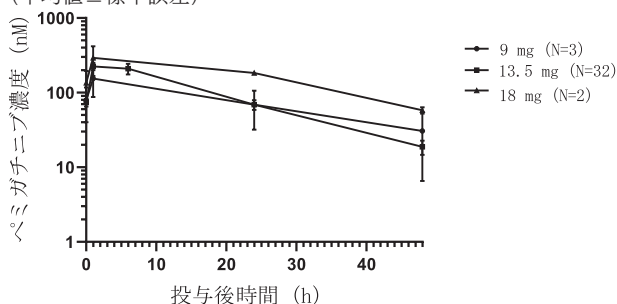


日本人進行固形癌患者に本剤9、13.5又は18mg^{注2)}を単回経口投与したときの薬物動態パラメータの要約³⁾

投与量 (症例数)	C _{max} (nM)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (h・nM)
9mg (n=3)	110 (32.1)	1.90 (0.783, 3.95)	1120 (11.6)
13.5mg (n=36)	216 (77.0)	1.43 (0.50, 6.00)	1680 (53.2)
18mg (n=4)	308 (111)	2.46 (0.483, 6.02)	3080 (37.3)

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。

日本人進行固形癌患者に本剤9、13.5又は18mg^{注2)}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)³⁾



日本人進行固形癌患者に本剤9、13.5又は18mg^{注2)}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の要約³⁾

投与量 (症例数)	C _{max,ss} (nM)	T _{max} (h)	C _{min,ss} (nM)	CL _{ss/F} (L/h)	V _{z/F} (L)	AUC _{ss,0-24} (h・nM)	t _{1/2} (h)
9mg (n=3)	127 (89.9)	0.967 (0.917, 1.00)	60.4 (92.9)	8.99 (91.0)	209 (48.1)	2050 (91.0)	16.1 (43.6)
13.5mg (n=32)	194 (79.1)	1.03 (0.75, 24.0)	55.7 (62.0)	11.1 (53.8)	208 (84.5)	2500 (53.8)	12.9 (43.6)
18mg (n=2)	182, 418	0.00, 0.833	167, 180	8.68, 5.45	420, 126	4260, 6770	33.5, 16.0

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。18mg投与時の数値は実測値。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

進行固形癌患者12例に本剤13.5mgを食後(高脂肪食、高カロリー食)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_{0-24h}の幾何平均値の比はそれぞれ0.817及び1.11であった(外国人データ)⁴⁾。

16.3 分布

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(*in vitro*)⁵⁾。

16.4 代謝

ペミガチニブは主にCYP3A4によって代謝される(*in vitro*)⁶⁾。[10. 参照]

健康成人7例に¹⁴C標識体を含む本剤13mg^{注2)}を単回経口投与したとき、投与24時間後までの血漿中に主に未変化体が検出された(血漿中総放射能に対する割合は、64.5%) (外国人データ)⁷⁾。

16.5 排泄

健康成人7例に¹⁴C標識体を含む本剤13mg^{注2)}を単回経口投与したとき、投与24時間後までに投与した放射能の82.4及び12.6%が糞中及び尿中に排泄された。また、投与14時間後までに投与した放射能の1.4%が糞中に、及び投与48時間後までに投与した放射能の1.0%が尿中に、それぞれ未変化体として排泄された(外国人データ)⁷⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

本剤9mg^{注2)}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(外国人データ)⁸⁾。[9.2.1 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

本剤9mg^{注2)}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(外国人データ)⁹⁾。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

健康成人18例にリファンピシン(強いCYP3A誘導剤)600mgを1日1回9日間反復経口投与し、本剤13.5mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のペミガチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.38及び0.149であった(外国人データ)¹⁰⁾。[10.2 参照]

16.7.2 イトラコナゾール

健康成人18例にイトラコナゾール(強いCYP3A阻害剤)200mgを1日1回8日間反復経口投与し、本剤4.5mg^{注2)}を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のペミガチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.17及び1.88であった(外国人データ)¹⁰⁾。[10.2 参照]

16.7.3 エリスロマイシン、ジルチアゼム

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤(13.5mgを単回投与)単独投与時に対するエリスロマイシン(中程度のCYP3A阻害剤)(500mgを1日2回投与)併用投与時のペミガチニブのC_{max}及びAUCの幾何平均値の比は、それぞれ1.16及び1.66と推定された。また、本剤(13.5mgを単回投与)単独投与時に対するジルチアゼム(中程度のCYP3A阻害剤)(60mgを1日3回投与)併用投与時のペミガチニブのC_{max}及びAUCの幾何平均値の比は、それぞれ1.13及び1.51と推定された¹¹⁾。

16.7.4 エファビレンツ

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤(13.5mgを単回投与)単独投与時に対するエファビレンツ(中程度のCYP3A誘導剤)(600mgを1日1回投与)併用投与時のペミガチニブのC_{max}及びAUCの幾何平均値の比は、それぞれ0.758及び0.482と推定された¹¹⁾。

16.7.5 その他

(1) 健康成人17例にエソメプラゾール(プロトンポンプ阻害剤)

40mgを1日1回6日間反復経口投与し、本剤13.5mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するエソメプラゾール併用投与時のペミガチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.653及び0.921であった(外国人データ)¹²⁾。

(2) 健康成人18例にラニチジン(H₂受容体拮抗剤)150mgを1日2

回3日間反復経口投与した後ラニチジン150mgを単回経口投与し、本剤13.5mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するラニチジン併用投与時のペミガチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.979及び1.03であった(外国人データ)¹²⁾。

(3) ペミガチニブはP-gp及びBCRPの基質である(*in vitro*)¹³⁾。

注2) 本剤の承認された用法及び用量は、「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」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-202試験)

化学療法歴のある*FGFR2*融合遺伝子陽性^{注3)}の治癒切除不能な胆管癌患者を対象としたコホートにおいて、107例 (うち日本人患者2例) に本剤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。主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づく独立評価判定による奏効率 (%) は、35.5 (95%信頼区間: 26.5-45.4) であった¹⁴⁾。

注3) *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。

本剤が投与された107例中101例 (94.4%) に副作用が認められた。主な副作用は、脱毛症60例 (56.1%)、高リン血症54例 (50.5%)、味覚異常47例 (43.9%)、下痢44例 (41.1%) 等であった。[5.3 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ペミガチニブは、線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) のチロシンキナーゼ活性を阻害する低分子化合物である。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¹⁵⁾。

18.2 抗腫瘍効果

ペミガチニブは、FGFR融合タンパクを発現する胆管癌患者由来CTG-0997腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ペミガチニブ (Pemigatinib) (JAN)

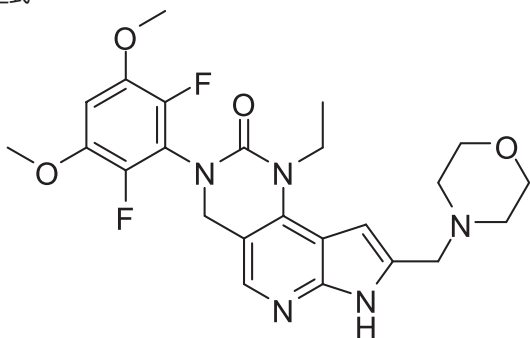
化学名: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-ethyl-8-(morpholin-4-ylmethyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2*H*-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-2-one

分子式: C₂₄H₂₇F₂N₅O₄

分子量: 487.5

性状: 白色の固体である。

化学構造式:



融点: 284.3°C.

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じること。

22. 包装

42錠 [14錠 (PTP) × 3]

23. 主要文献

- 社内資料: 生殖発生毒性 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.6)
- 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)
- 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 (2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.6.2)
- 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)
- 社内資料: タンパク結合 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.4.3)
- 社内資料: 代謝*In Vitro*試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.5.1)

- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 社内資料: 吸収*In vitro*試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.3.1)
- Abou-Alfa GK, et al.: Lancet Oncol. 2020 May 01; 21(5): 671-684
- 社内資料: *In vitro*薬理試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.2)
- 社内資料: *In vivo*薬理試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.3)

24. 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
電話: 0120-094-139

*25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号 (平成20年3月19日付) に基づき、2022年5月末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。

26. 製造販売業者等

26.1 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
〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号
東京ミッドタウン日比谷