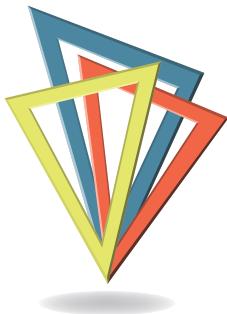


ペマジール 副作用マネジメントBook

高リン血症

監修

上野 誠 先生 神奈川県立がんセンター 消化器内科(肝胆膵) 部長



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・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社

Contents

| | |
|------------------------------|----|
| 1. 臨床試験における高リン血症の発現状況 | 3 |
| 2. 臨床試験における高リン血症の発現時期 | 5 |
| 3. ペミガチニブの曝露量と血清リン濃度との関係 | 6 |
| 4. FGFR阻害剤による高リン血症の発現機序 | 7 |
| 5. ペマジールによる高リン血症の症例経過 | 8 |
| 6. 高リン血症に対する対処法 | 10 |
| 7. 高リン血症発現時のペマジールの休薬・減量・中止基準 | 12 |
| 8. 消化器内科専門医からのメッセージ | 14 |

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. 臨床試験における高リン血症の発現状況

●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10ページを参照してください。

製品電子添文

■ 高リン血症に関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)における高リン血症に関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 |
| 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。

ペマジール®錠4.5mg 適正使用ガイド

＜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 |
| 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。

■ 休薬・減量に至った高リン血症の発現状況

<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・減量に至った高リン血症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 |
| 高リン酸塩血症 | 2(1.4) | 1(0.7) | 2(8.7) | 0 |

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・減量に至った高リン血症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 |
| 高リン血症 | 0 | 0 | 4(14.8) | 3(11.1) | 4(9.8) | 3(7.3) |
| 血中リン増加 | 0 | 0 | 0 | 1(3.7) | 0 | 1(2.4) |

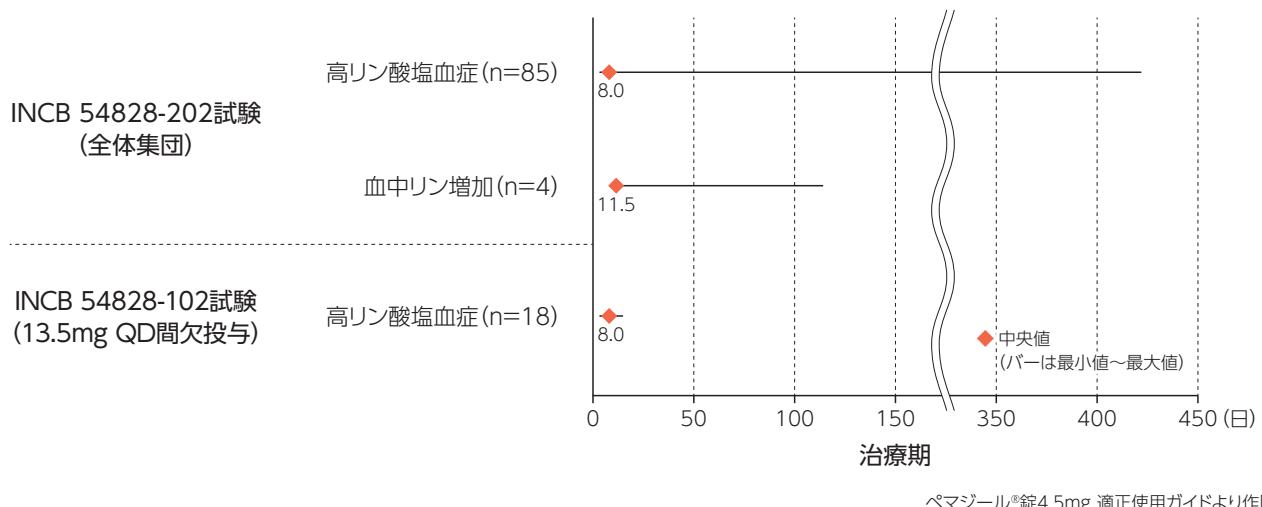
承認時評価資料：国際共同第Ⅱ相試験(INCB 54828-203試験)

2. 臨床試験における高リン血症の発現時期

■ 高リン血症に関連する有害事象の発現までの期間

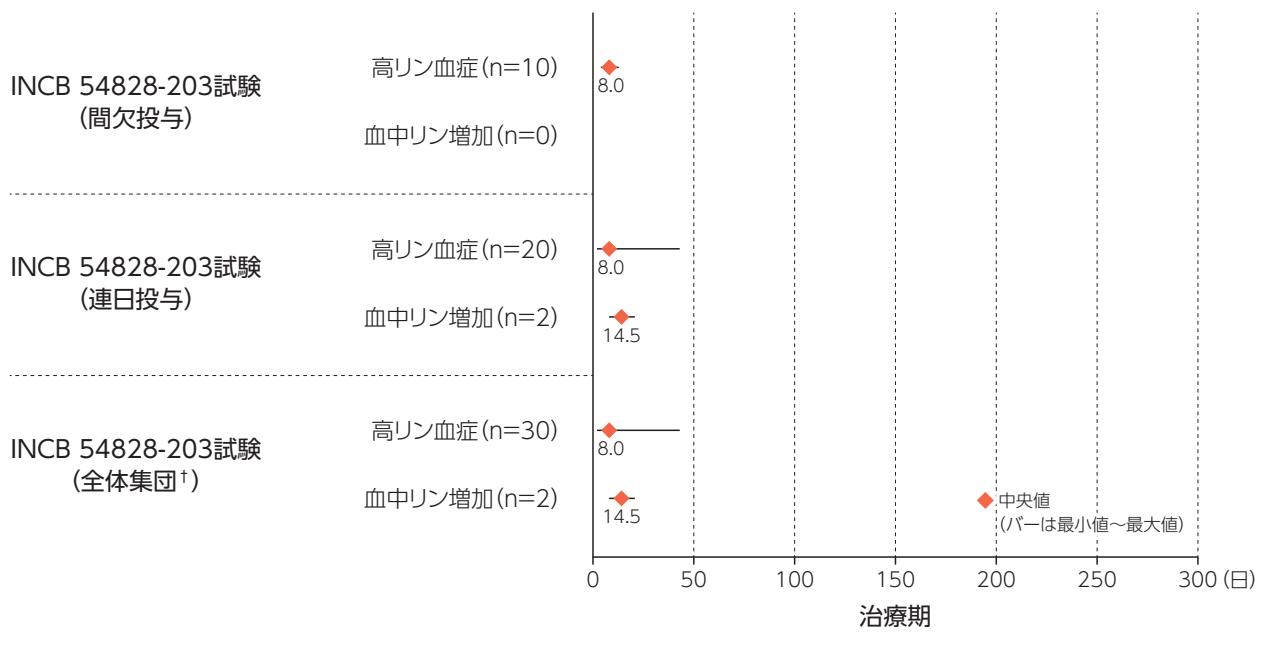
<がん化学療法後に増悪したFGFR2融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌>

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、高リン血症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。



<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、高リン血症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。



†：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。

3. ペミガチニブの曝露量と血清リン濃度との関係

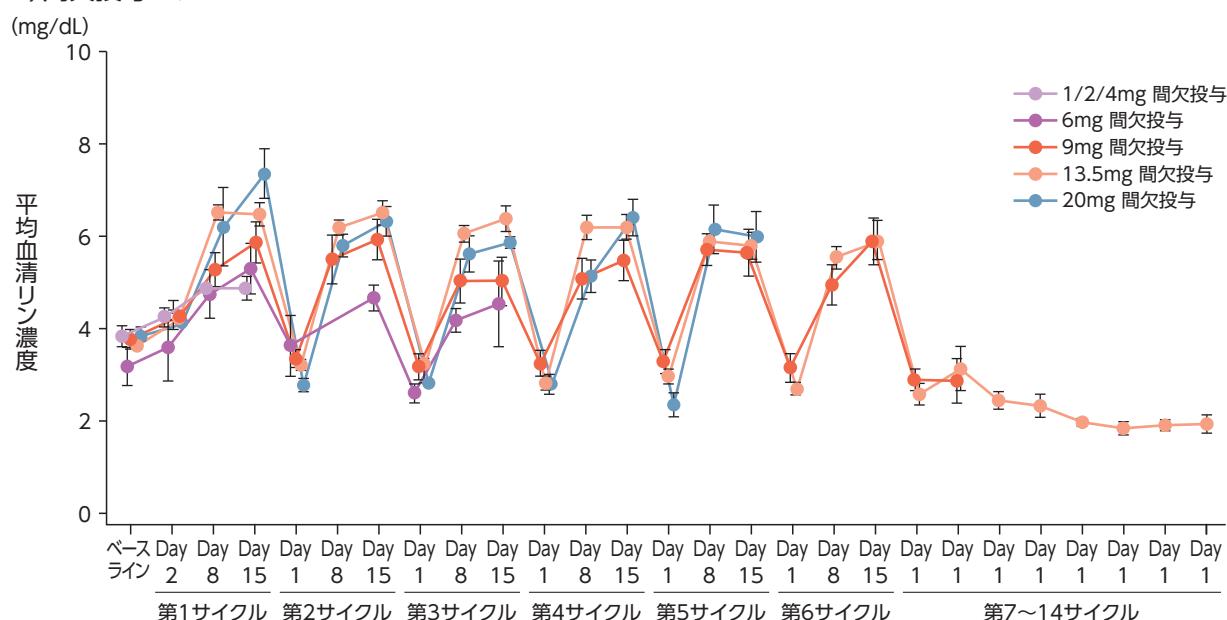
■ ペミガチニブ投与時の血清リン濃度の推移(外国人データ)

進行固体癌患者を対象とするペミガチニブの海外第I/II相試験において、単剤療法としてペミガチニブを間欠投与スケジュール(14日間投与/7日間休薬を1サイクルとして1、2、4、6、9、13.5又は20mgを1日1回[QD]経口投与)又は連日投与スケジュール(9、13.5又は20mgをQD経口投与)で投与したときの血清リン濃度の推移は下図の通りでした。

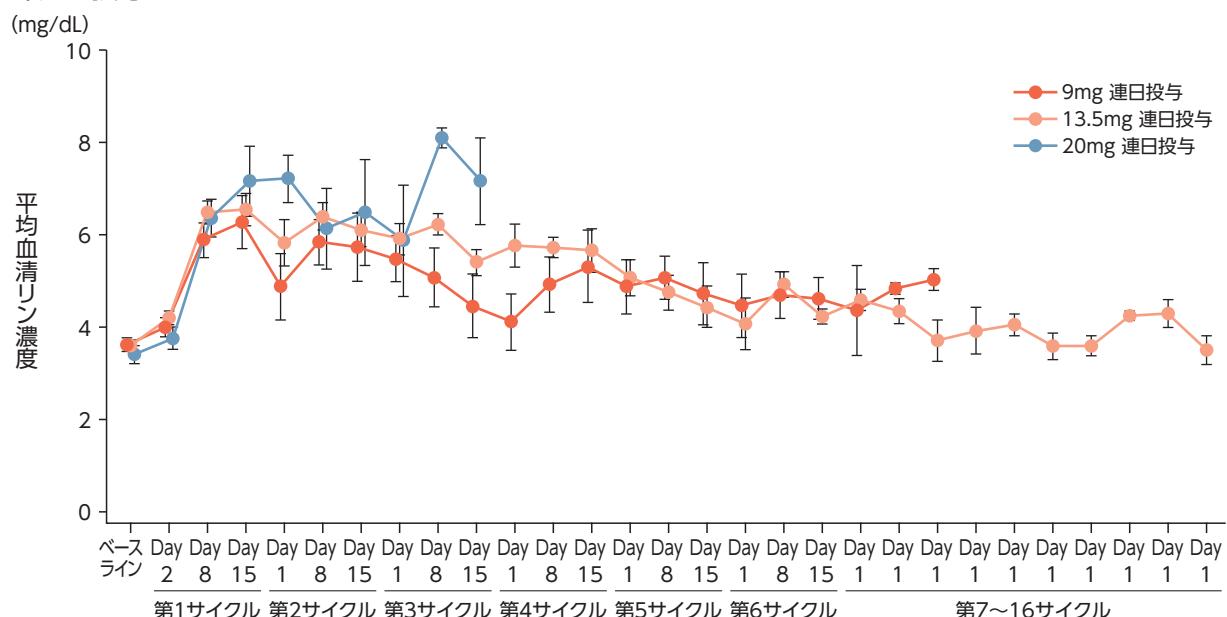
高リン血症(ベースライン後の血清リン濃度が5.5mg/dL超と定義)の発現がペミガチニブ投与患者の大半で認められ、用量の増加と共に発現も増加する傾向が認められました。全ての用量群においてペミガチニブ投与後に血清リン濃度の用量依存性の上昇が認められました。

巣剝離法としてペミガチニブをQD経口投与した時の血清リン濃度(平均値±標準誤差)の推移

A) 間欠投与スケジュール



B) 連日投与スケジュール



注:各Visitの被験者数が3例以上のデータについてのみプロットした

承認時評価資料：ペミガチニブの曝露量と血清リン濃度との関係(2021年3月23日承認)

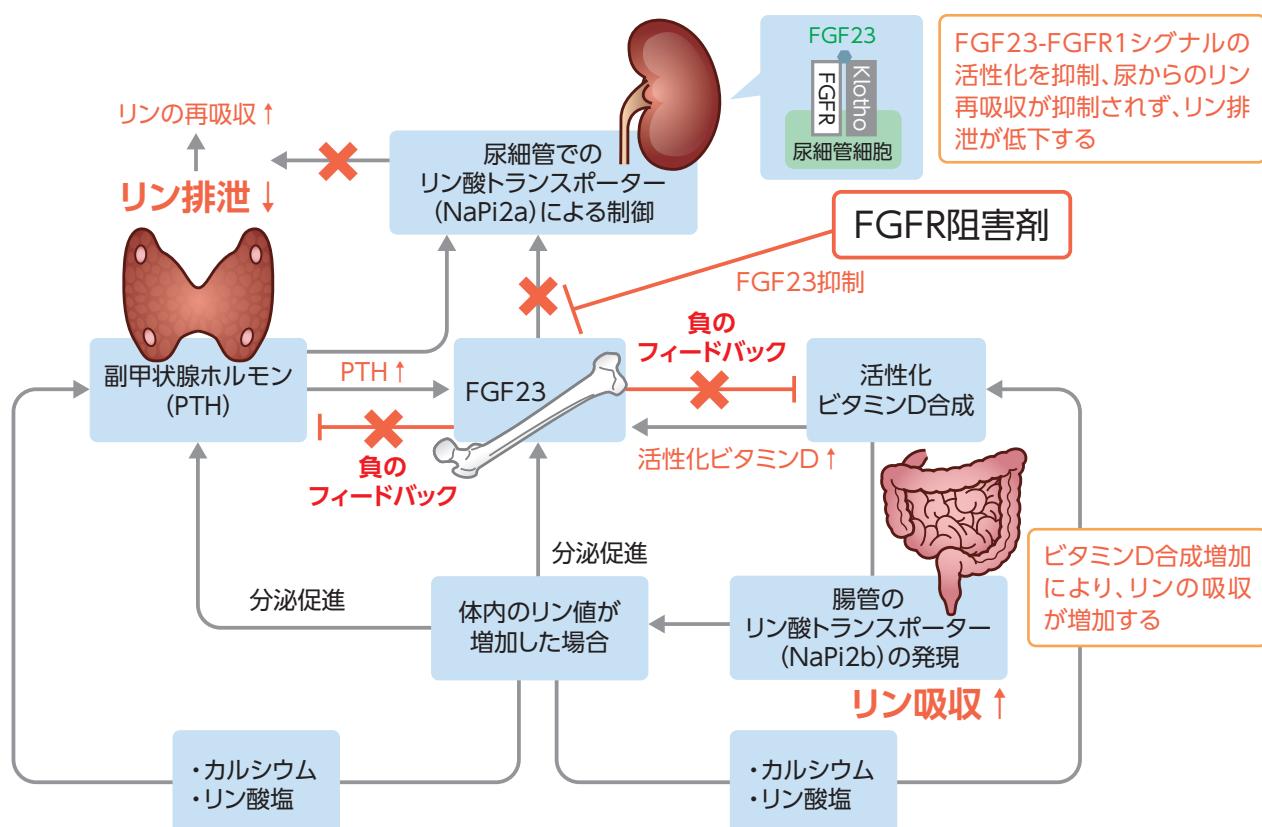
4. FGFR阻害剤による高リン血症の発現機序

■ 高リン血症を引き起こすと考えられるメカニズム

FGFR阻害剤は、腎臓に発現しているFGFR1のリン酸化を阻害することで、FGF23リガンドによるFGFR1の活性化を抑制し、FGF23による尿中からのリン再吸収抑制作用を阻害することにより、血清リン濃度を上昇させると考えられています¹⁾。

また、腸管では通常、活性化ビタミンDが食物からのリン酸吸収を促進しています。体内のリン濃度が高くなると骨から分泌されたFGF23が活性化ビタミンDの合成を抑えます。それにより過剰なリン酸が取り込まれるのをコントロールしていますが^{2, 3)}、FGFR阻害剤を服用するとFGF23の作用が抑制され、活性化ビタミンDの調節が低下し、リン酸の取り込みが亢進します。

FGFR阻害剤投与により考えられるリン調整の体内動態^{2, 3)}



(出典を元に改変・作図)

高リン血症について

血清リン濃度は、以下3つの臓器におけるフローにより調節されている¹⁾。

- ①腸管からの吸収と排泄
- ②骨の融解(吸収)と沈着(形成)
- ③腎からの再吸収と排泄(糸球体濾過)

血清リン濃度は、細胞外液へのリンの流入と腎からの排泄の出納バランスによって維持されており、高リン血症は、主に腎からの排泄障害によって発症すると考えられている。

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)へのリン酸カルシウム結晶沈着等に起因する低カルシウム血症がない限り一般的に無症状である^{4, 5)}。

血清リン濃度の上昇により続発しう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る³⁾。

1) 横田紀子: 日本国際学会雑誌. 109(4): 752-759.

2) Vervloet M, Nat Rev Nephrol. 2019; 15(2): 109-120.

3) ペマジール錠®4.5mg 適正使用ガイド

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

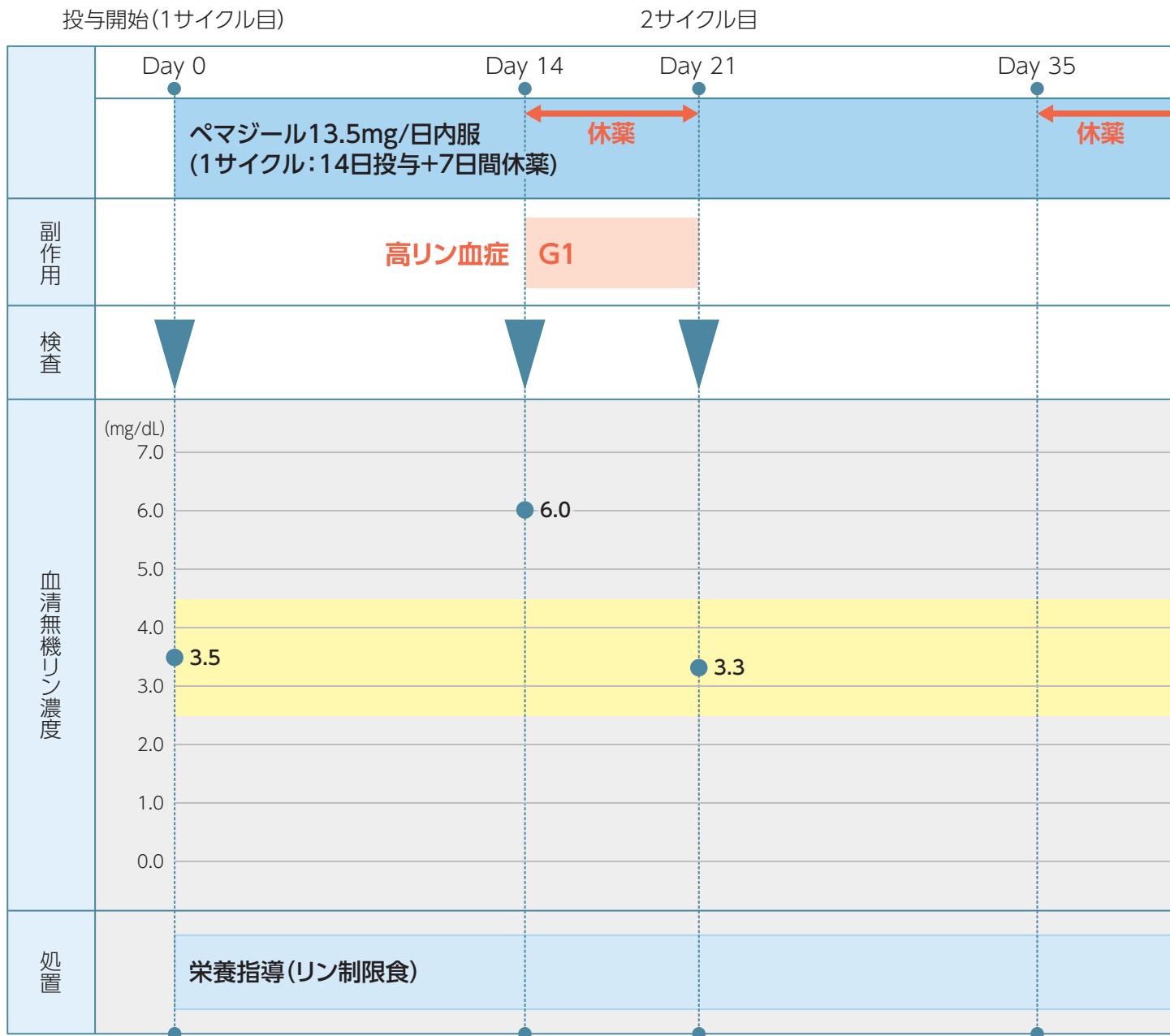
5) Yu GC, et al. West J Med. 1987; 147(5): 569-576.

5. ペマジールによる高リン血症の症例経過

症例紹介：上野 誠 先生 神奈川県立がんセンター 消化器内科(肝胆膵) 部長

症例経過

50代、男性、*FGFR2*融合遺伝子陽性、肝内胆管癌



Doctor's Comment

成人における血清無機リン濃度の正常範囲は2.5~4.5mg/dLとされていますが、本症例ではペマジール13.5mg/日投与後day14(1サイクル目)に実施した検査にて血清無機リン濃度6.0mg/dLが確認され、Grade 1の高リン血症と診断されました。その後ペマジールを7日間休薬した後、day21(2サイクル目の初日)に実施した検査では、血清無機リン濃度は3.3mg/dLで正常範囲内でした。投与開始から約2年が経過した時点で、定期的な血液検査を実施しながらペマジール投与を継続しています。当院では、初回投与時にペマジールの副作用として高リン血症が多く認められることを患者に説明し、リンを多く含む食品は控えるよう栄養指導しています。また、血清無機リン濃度が7.0mg/dLを超えた場合には、栄養指導に加え、炭酸ランタンを処方するよう

患者背景

50代、男性、*FGFR2*融合遺伝子陽性

病理組織学的診断：肝内胆管癌(経皮的肝腫瘍生検)

前治療

一次治療 GEM+CDDP

⇒一次治療後に当院へ紹介

二次治療 GEM+S-1

GEM:ゲムシタビン、CDDP:シスプラチニ、S-1:テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤

3サイクル目

4サイクル目

5サイクル目

Day 42

Day 56

Day 63

Day 77

Day 84

休薬

休薬

投与開始から約2年が経過した時点で投与継続中



2.7

2.7

2.7

にしています。本症例においては、症例経過としてお示したday84以降に、投与開始から半年ほど経過したところで血清無機リン濃度7.0mg/dLが確認されたことがありましたが、この時の血清無機リン濃度の上昇は一過性のもので、栄養指導のみで軽快が認められました。

投与継続中は血清無機リン濃度上昇の可能性があるものと考え、血液検査を定期的に行い、患者の状態を注意深く観察することが重要です。栄養指導についても、初回投与時だけでなく、来院のたびにフォローすることが望ましいでしょう。

6. 高リン血症に対する対処法

■ 薬物療法

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である炭酸ランタン顆粒分包250mg・500mg「ニプロ」が承認されています。必要に応じて、以下の用法及び用量に従って対処してください。

炭酸ランタン顆粒分包250mg・500mg「ニプロ」の用法及び用量

通常、成人にはランタンとして1日750mgを開始用量とし、1日3回に分割して食直後に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1日2,250mgとする。

炭酸ランタン顆粒分包250mg・500mg「ニプロ」電子添文

<参考>

▶ 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、セベラマーソルト*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止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薬は除く)。 | 血清リン濃度が7mg/dL未満となつ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未満となつ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)

■ 食事療法

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。

<参考>食品のリン含有量

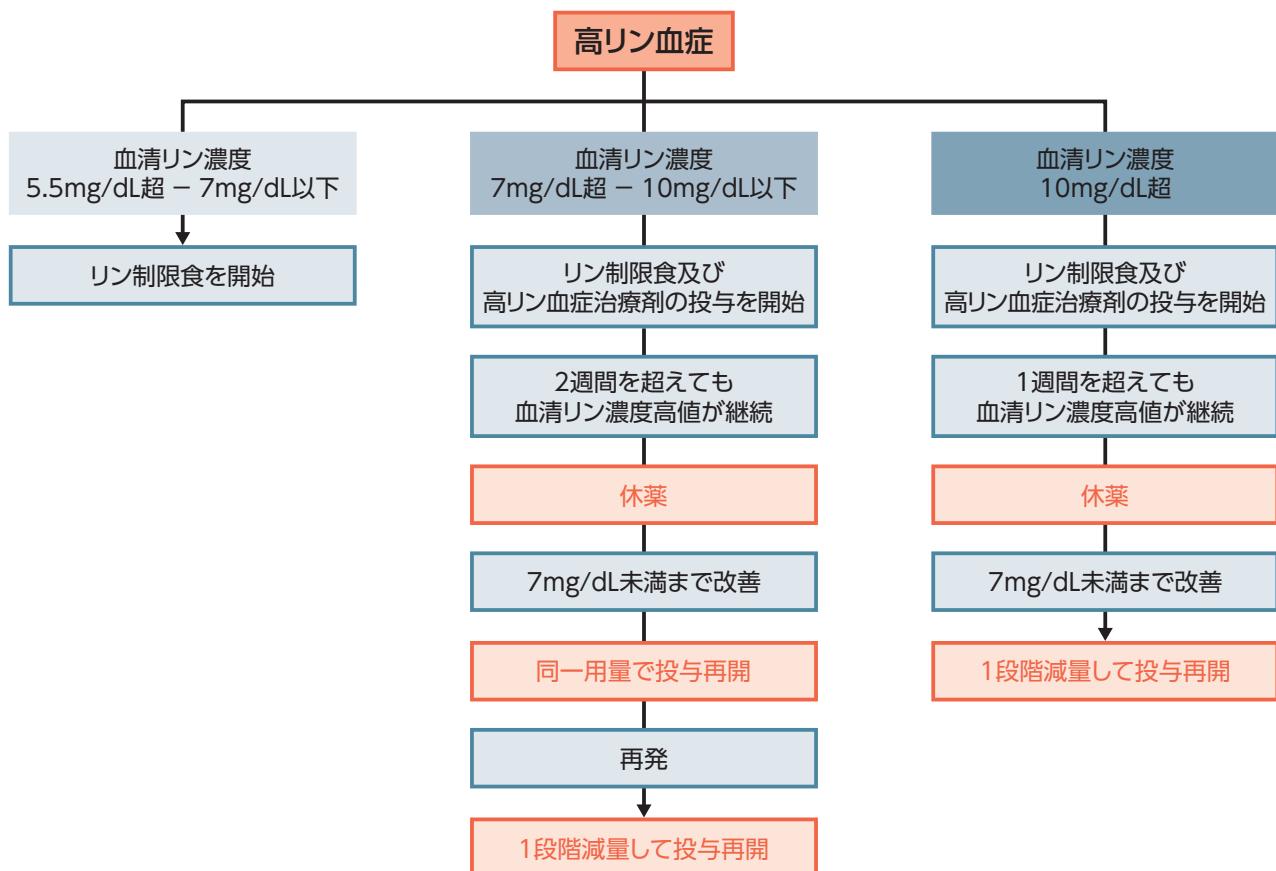
| 食品群 | 食品 | 100gあたりの リン含有量 (mg) | 目安量 | 目安量 あたりの リン含有量 (mg) |
|----------|-------------|---------------------------|---------------|------------------------------|
| 魚介類・練り製品 | しらす干し(半乾燥品) | 860 | 10g (大さじ1) | 86 |
| | いくら | 530 | 17g (大さじ1) | 90 |
| | ししゃも生干し | 430 | 20g (小2尾) | 86 |
| | ちくわ | 110 | 50g (1/2本) | 55 |
| | さつま揚げ | 70 | 30g (1/2枚) | 21 |
| | かまぼこ | 60 | 40g (1/5本) | 24 |
| | プロセスチーズ | 730 | 15g (1個) | 110 |
| | アイスクリーム | 110 | 40g (棒1本) | 44 |
| | ヨーグルト | 100 | 80g (1カップ) | 80 |
| | 牛乳 | 93 | 100mL | 93 |
| 種実類 | ハム | 260 | 13g (1枚) | 34 |
| | ベーコン | 230 | 18g (1枚) | 41 |
| | ウィンナー | 190 | 15g (1本) | 29 |
| | アーモンド | 480 | 10g (8つぶ) | 48 |
| | くるみ | 280 | 10g (2つぶ) | 28 |
| | クリームパン | 130 | 38g (小1個) | 86 |
| | シュートケーキ | 150 | 30g (ブチ3個) | 68 |
| | チョコレート | 240 | 10g (2個) | 24 |
| | ポテトチップス | 100 | 10g (6枚) | 10 |
| | | | | |

7. 高リン血症発現時のペマジールの休薬・減量・中止基準

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、ペマジール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ペマジールの投与を再開できます。再発が認められた場合は、1段階減量してペマジール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、ペマジール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段階減量してペマジールの投与を再開できます。



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。

製品電子添文

＜参考＞高リン血症の判定基準

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な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。緊急処置をする。 | - |

承認時評価資料：国際共同第II相試験(INCB 54828-203試験)

8. 消化器内科専門医からのメッセージ

■ 上野 誠 先生 神奈川県立がんセンター 消化器内科(肝胆膵) 部長

FGFR阻害剤に伴う副作用のひとつとして、高リン血症が挙げられます。高リン血症は、ペマジールの投与によって患者の約半数に発現が認められている副作用です。無症状であることが多いですが、血清リン濃度の上昇によって高カルシウム血症や二次性副甲状腺機能亢進症が続発すると、軟部組織の石灰化や骨の脆弱化を引き起こすことがあるため注意を要します。

ペマジール投与中は定期的に血清リン濃度を測定し、その変動を注意深く観察・記録する必要があります。血清リン濃度の上昇が認められた場合は、リン制限食による食事療法の導入のほか、炭酸ランタン水和物*による薬物療法の実施を検討するのがよいでしょう。食事療法では、栄養障害をきたさないように注意しつつ、タンパク質を制限する、リンを多く含む食品(インスタント食品、ナッツ類、レバーなど)を避ける等の食事指導を実施します。高リン血症の治療の中で、特に食事療法は患者さん自身の長く地道な努力が必要です。根気強く治療に取り組んでいただけるよう、患者さんに寄り添った手厚いサポートを心がけてください。

*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る。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の電子添文を参照のこと。

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 注意一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 | 30300AMX00259000 |
| 薬 価 基 準 収 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 ベミガチニブ4.5mg |
| 添加剤 | 結晶セルロース、デンブ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) | 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療切除不能な胆道癌

* 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p811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療切除不能な胆道癌>

通常、成人には、ベミガチニブとして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、ベミガチニブとして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

| 投与量 | | |
|-------|-------------------------------------|--------------------------|
| 減量レベル | 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 ^{注2)} |

注2)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 リファンビシン、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、ペラバミル等 [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%)、 恶心、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、末梢性ニューロパシー、 頭痛 | 錯覚、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 綫隔障害 | | 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、爪因炎、紅斑 | ざ瘡様皮膚炎、そう痒症、毛髪成長異常、陷入爪、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じること。

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

インサイト・バイオサイエンシズ・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

(文献請求先及び問い合わせ先)

【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)