

ペマジール 副作用マネジメントBook

爪障害

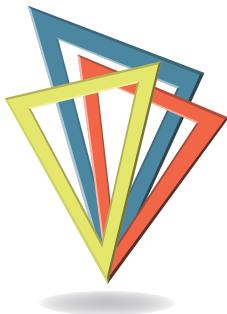
監修

山崎 直也 先生 国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科 科長

吉川 周佐 先生 静岡県立静岡がんセンター 皮膚科 部長

林 秀幸 先生 慶應義塾大学医学部 腫瘍センター ゲノム医療ユニット 統括マネージャー・特任講師

行澤 齊悟 先生 済生会宇都宮病院 化学療法科 主任診療科長



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. 臨床試験における爪障害の発現状況	3
2. 臨床試験における爪障害の発現時期	6
3. 爪障害の分類と解説	8
4. FGFR阻害剤による皮膚障害の発現機序	10
5. ペマジールによる爪障害の症例経過① (爪団炎・爪甲剥離症・グリーンネイル)	12
6. ペマジールによる爪障害の症例経過② (爪甲剥離・脱落症)	18
7. 爪甲剥離症に対する対処法	20
8. 爪洗浄／爪団炎に対するテーピング／爪の切り方	22
9. 爪障害発現時のペマジールの休薬・減量・中止基準	24
10. 皮膚科専門医からのメッセージ	26

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. 臨床試験における爪障害の発現状況

●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。

製品電子添文

■ 爪障害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)における爪障害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
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
爪腫炎	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ICH MedDRA/J version 21.1 PT、GradeはCTCAE v4.03 JCOGに準じた。爪障害に関する事象として、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、爪腫炎、真菌性爪腫炎を集計した。

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髓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
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
爪周炎	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、爪周炎、真菌性爪周炎を集計した。

承認時評価資料：国際共同第Ⅱ相試験(INCB 54828-203試験)

†：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髓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・減量に至った爪障害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)において、休薬・減量に至った爪障害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)	
	休薬	減量	休薬	減量
爪ジストロフィー	1(0.7)	1(0.7)	0	0
爪毒性	1(0.7)	1(0.7)	0	0
爪破損	1(0.7)	0	0	0
爪甲脱落症	2(1.4)	2(1.4)	1(4.3)	0
爪甲剥離症	0	0	0	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・減量に至った爪障害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)	
	休薬	減量	休薬	減量	休薬	減量
爪床の炎症	0	0	1(3.7)	1(3.7)	1(2.4)	1(2.4)
爪床圧痛	0	0	0	1(3.7)	0	1(2.4)
爪変色	0	0	0	1(3.7)	0	1(2.4)
爪ジストロフィー	0	2(14.3)	1(3.7)	0	1(2.4)	2(4.9)
爪甲剥離症	0	0	1(3.7)	1(3.7)	1(2.4)	1(2.4)
爪甲脱落症	0	1(7.1)	1(3.7)	2(7.4)	1(2.4)	3(7.3)

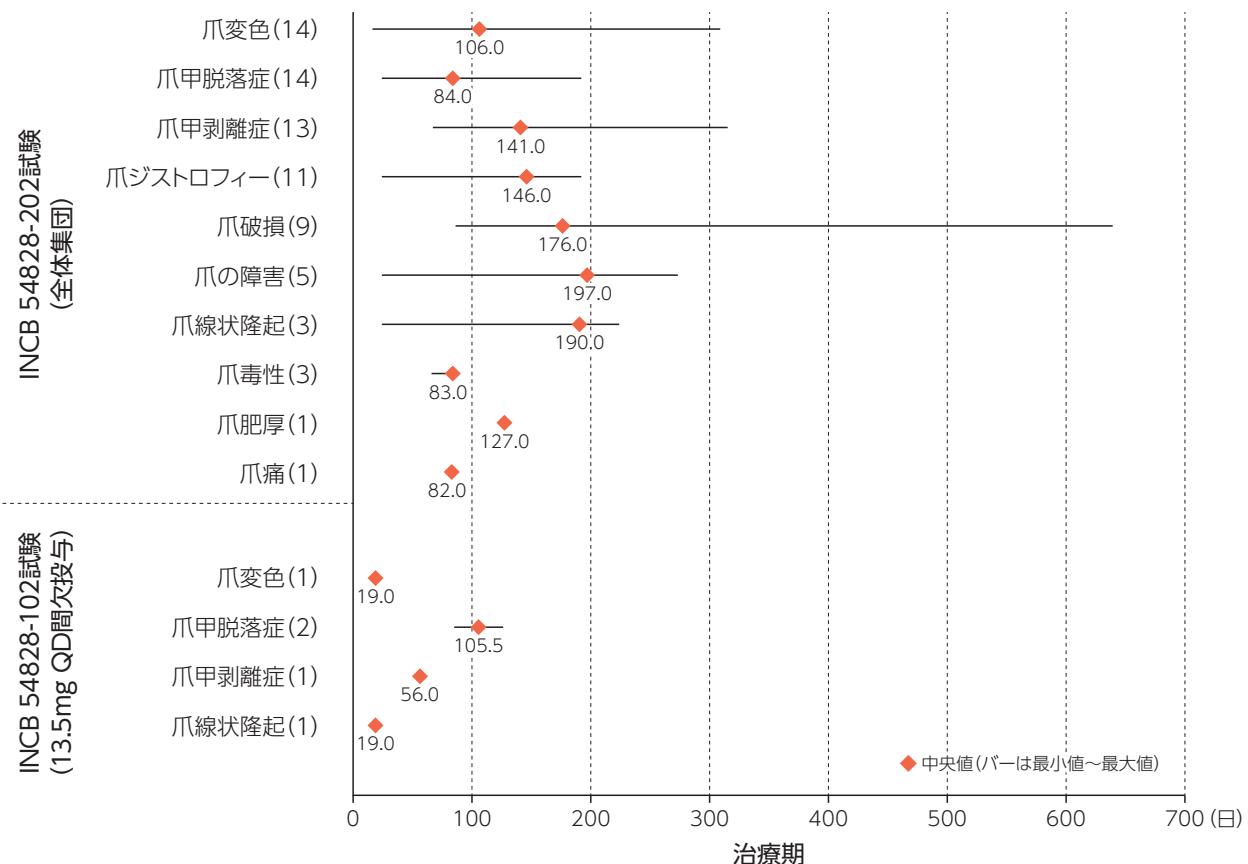
承認時評価資料：国際共同第II相試験(INCB 54828-203試験)

2. 臨床試験における爪障害の発現時期

■ 爪障害に関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>

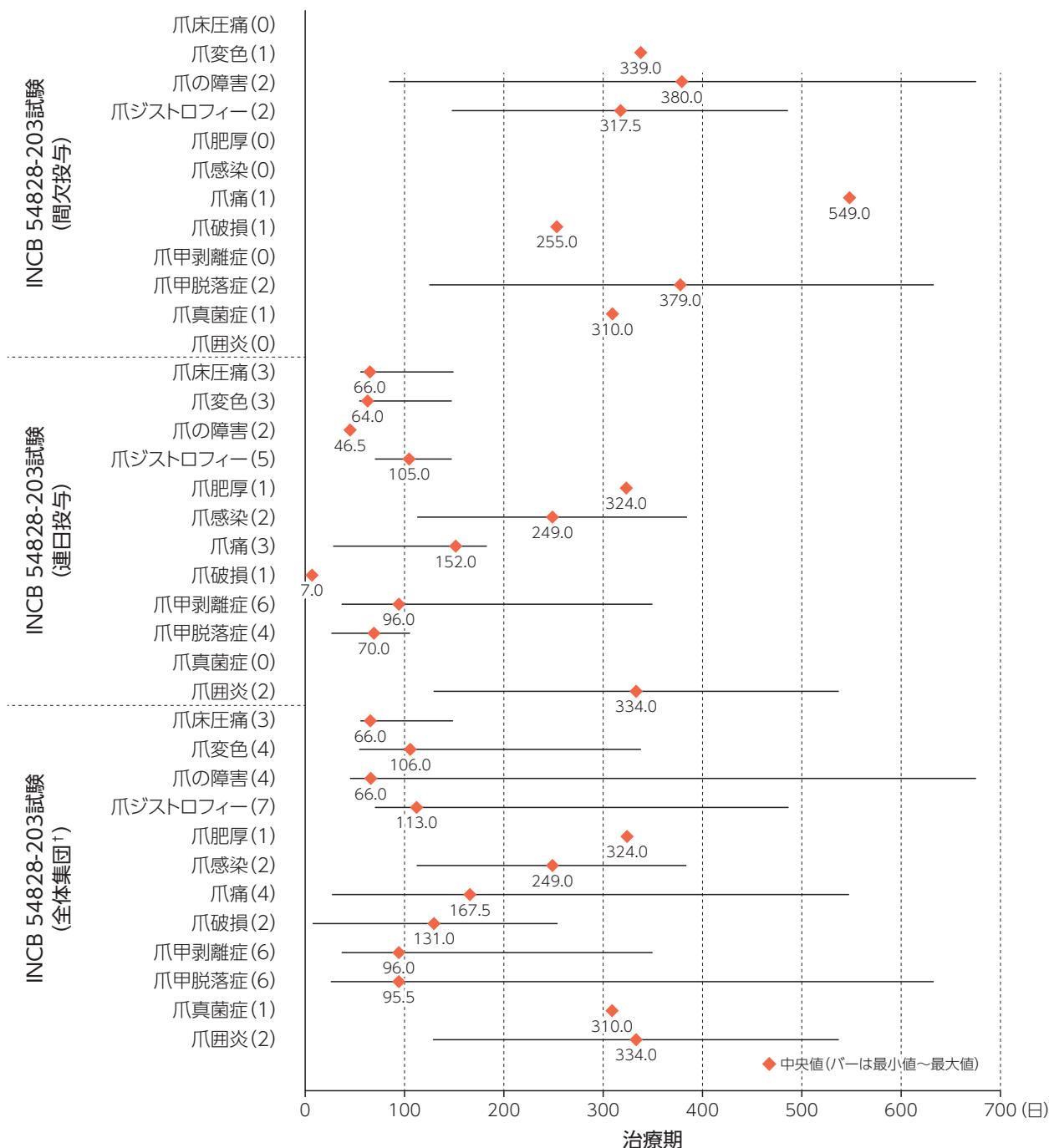
国際共同第II相試験(INCB 54828-202試験)及び国内第I相試験(INCB 54828-102試験)において、爪障害に関する有害事象の発現までの期間(日数)は以下の通りです。



ペマジール®錠4.5mg 適正使用ガイドより作図

<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、爪障害に関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。

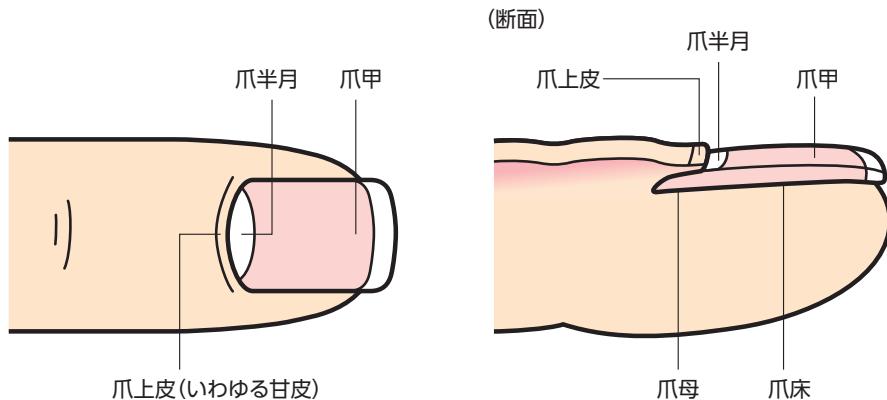
<FGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

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. 爪障害の分類と解説

監修・写真提供：吉川 周佐 先生 静岡県立静岡がんセンター 皮膚科 部長

■ 爪の各部位の名称



日本がんサポートケア学会 Oncodermatology部会 編.
JASCCがん支援医療ガイドシリーズ「がんサバイバーのための皮膚障害セルフケアブック」小学館クリエイティブ発行, 2022, p.99

■ 爪甲剥離症



爪先から中枢側に向かって進行し、爪甲が爪床から離れる状態
(写真是薬剤による爪甲剥離)

■ 爪甲脱落症



中枢側から爪先に向かって爪の剥離が進行し爪甲が脱落する状態
(写真是脱落後の爪甲再生)

■ 爪周炎(右:肉芽腫)



爪周の発赤や腫脹。進行すると痛みや出血を伴う不良肉芽が生じる状態



■ 爪肥厚



爪が肥厚して変形した状態
(写真は二枚爪による爪肥厚)

■ 爪ジストロフィー



爪がかなり脆くなっている状態
の光沢も失われている状態
爪母付近から始まり拡大していく

■ 爪変色

爪(甲)の出血による赤色、緑膿菌などの感染による緑色(グリーンネイル)、色素性腫瘍による黒茶色などの色素沈着が起こった状態

● 外傷による血腫



● 薬剤による血腫



● グリーンネイル



● メラノーマ

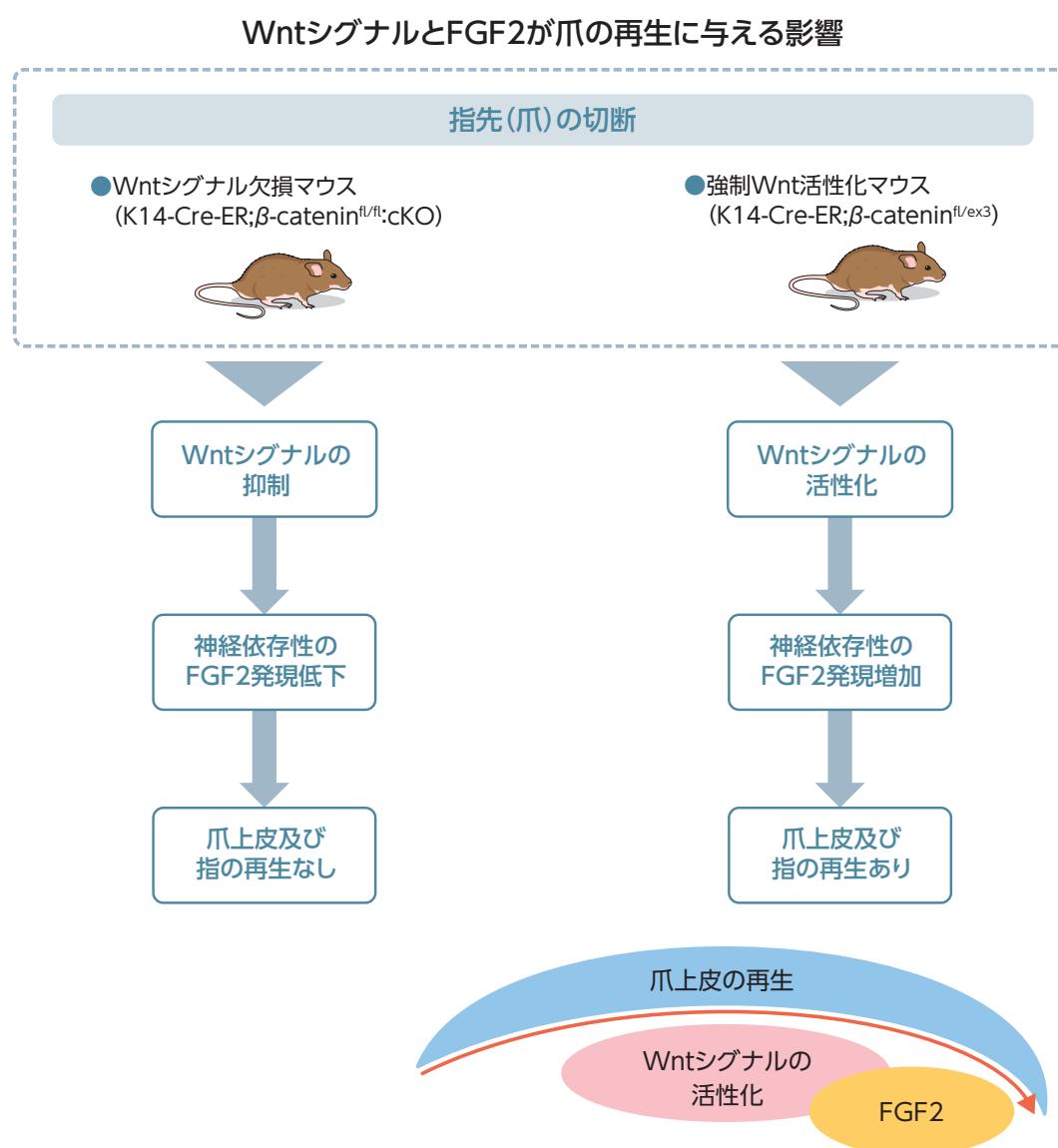


4. FGFR阻害剤による皮膚障害の発現機序

監修：山崎 直也 先生 国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科 科長

■ 爪甲剥離症、爪回炎を引き起こすと考えられるメカニズム（マウス）

Wntシグナル欠損マウスを用いた検討において、指先を切断すると、神経依存性のFGF2の発現が低下し、爪上皮の再生が阻害されることが示されました。また、Wntシグナルを強制的に活性化させることでFGF2の発現が認められ、爪上皮の再生が認められました。これらの結果より、爪上皮の再生にFGF2が関与していることが示唆されました。



Takeo M, et al. Nature. 2013; 499(7457): 228-232.より作成

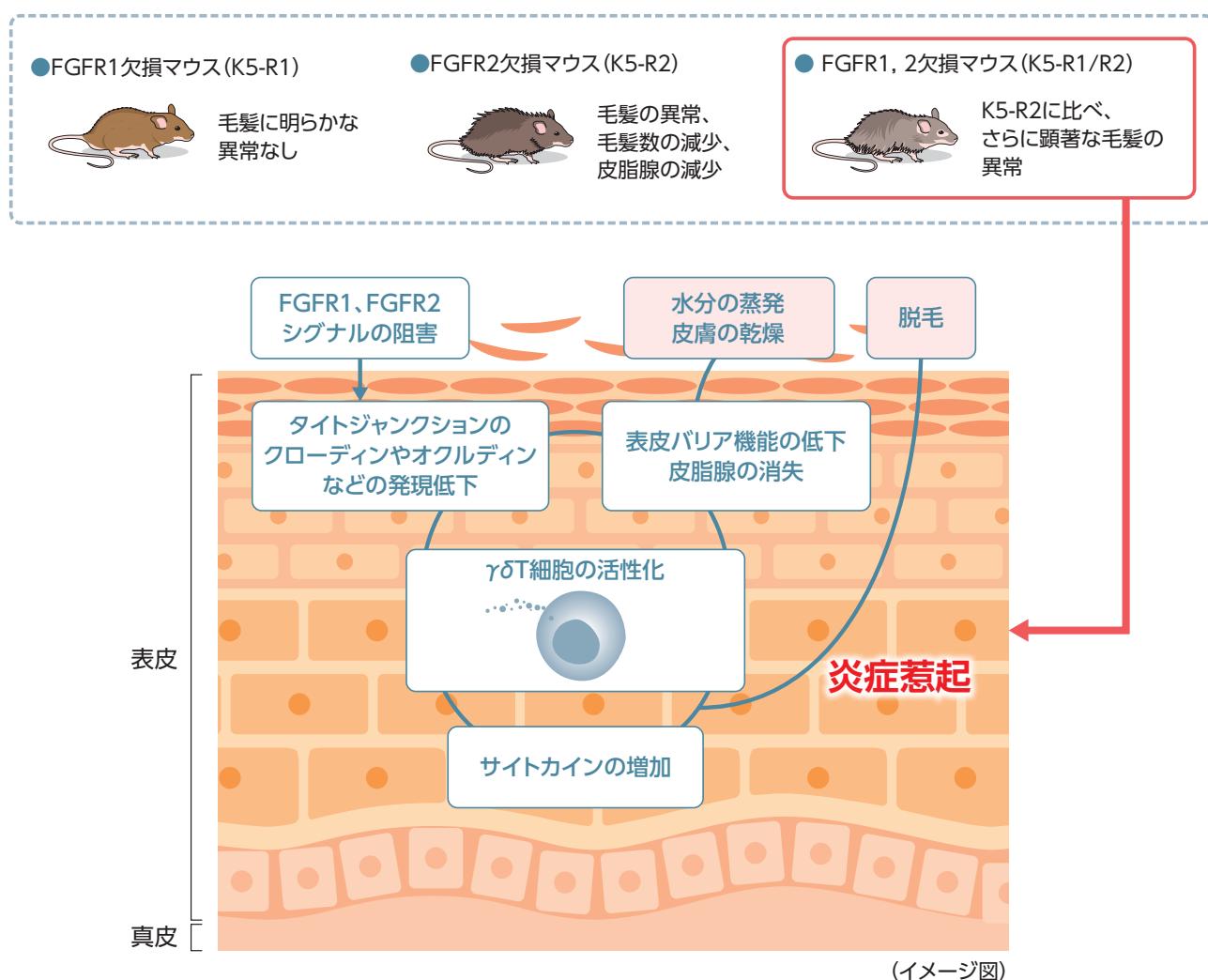
<試験方法>

部分的に切断された指及び爪の再生とWntシグナルの関係を調べるため、タモキシフェン処置により β -catenin (Wntシグナルの主要因子)を欠損するマウス (K14-Cre-ER; β -catenin^{fl/fl}:cKOマウス)と過剰発現するマウス (K14-Cre-ER; β -catenin^{fl/ex3}マウス)を使用した (共にn=5)。3週齢のcKOマウスの指 (近位部)を切断後、タモキシフェンを7日間処置し、その2週間後、免疫組織染色により爪上皮の再生及びFGF2の発現を解析した。またK14-Cre-ER; β -catenin^{fl/ex3}マウスについても同様の手法で実験を行った。

■ 脱毛症や手掌・足底発赤知覚不全症候群を引き起こすと考えられるメカニズム(マウス)

表皮のケラチノサイトのFGFR1が欠損したK5-R1マウス、FGFR2が欠損したK5-R2マウス、又は両方が欠損したK5-R1/R2マウスの検討において、ケラチノサイトのFGFR1及びFGFR2の欠損により、タイトジャンクションの構成要素の発現低下が起こり、表皮のバリア機能が破綻し、炎症が惹起されることで脱毛などが引き起こされることが示唆されました。つまり、FGFR1とFGFR2が協調して表皮のホメオスタシスを制御していることが明らかにされました。

FGFR1及びFGFR2阻害の表皮への影響



Yang J, et al. J Cell Biol. 2010; 188 (6): 935-952.より作成

<試験方法>

表皮におけるFGFR1及びFGFR2の役割を調べるために、若齢及び高齢のK5-R1/R2マウス($n=3\sim 9$)と野生型マウス($n=3\sim 8$)を使用した。これらのマウス表皮からタンパク質やRNAを抽出し、ウェスタンブロッティング法及びリアルタイムRT-PCR法によりタイトジャンクション構成要素や炎症性サイトカインの発現を解析した。表皮バリア機能はTEWL解析により評価した。また表皮から採取した細胞を用いて、免疫組織染色及びFACS解析により、皮膚の炎症反応に関する免疫細胞を同定した。

5. ペマジールによる爪障害の症例経過①(爪団炎・

症例紹介：林 秀幸 先生 慶應義塾大学医学部 腫瘍センター ゲノム医療ユニット 統括マネージャー・特任講師

症例経過

60代、男性、PS 0、*FGFR2*遺伝子再構成陽性、肝内胆管癌、多発リンパ節転移

投与開始	3サイクル目	4サイクル目
	Day 50 ペマジール13.5mg/日内服 (1サイクル:14日投与+7日間休薬)	Day 71
副作用	<p>爪団炎 G1 両手・両足</p> 	
薬剤による処置	ヘパリン類似物質軟膏 ベタメタゾン吉草酸エステルクリーム	
処置皮膚科的		

爪障害の重症度はCTCAE v5.0-JCOGに準じた。(G1:Grade 1、G2:Grade 2)

患者背景、Doctor's Comment及び処置のポイントについては16ページを参照

爪甲剥離症・グリーンネイル)



	11サイクル目	12サイクル目
	Day 225	Day 246
副作用	<p>爪甲剥離症 G2 グリーンネイル G1</p>	
薬剤による処置	<p>ヘパリン類似物質軟膏 ベタメタゾン吉草酸エステルクリーム オゼノキサシンローション</p>	<p>クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏 (爪床へ、左手指のみ*)</p>
処置皮膚科的		<p>剥離部の爪切り (左手指のみ*)</p>
皮膚科専門医への コンサルテーション		

*:適切な対処法の検討のため、患者の同意を得て、day 246の剥離部の爪切りとステロイド外用を片方の手指のみの処置とした

13サイクル目

Day 267

14サイクル目

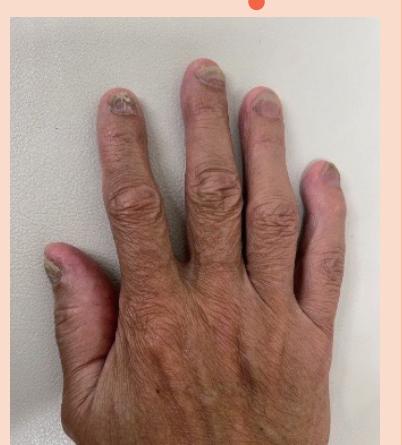
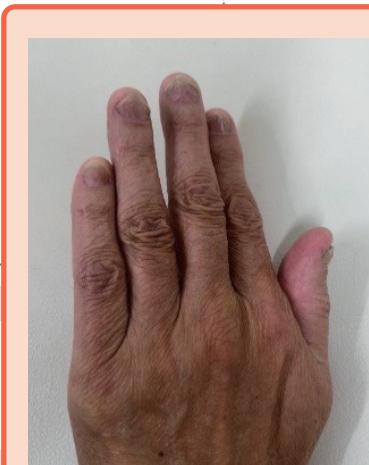
Day 288

PDによる投与中止

G2 両手・両足



(軽快しているが、右手指優位に残存*)



剥離部の爪切り
(左右手指)

Doctor's Comment

本症例ではペマジール投与により爪甲剥離症と綠膿菌感染によるグリーンネイルを來したもの、治療効果との兼ね合いから患者と相談した上でペマジールの休薬・減量は行わず、爪障害に対する対処を行いながら治療を継続しました。ペマジール13.5mg/日の投与開始後、day50(3サイクル目)に爪巣炎(Grade 1)を來して軽快した後、day183に爪障害(爪甲剥離症:Grade 2)が発現したため、保湿とステロイド外用(very strong)の塗布、テーピング処置を施行しました。しかし、その後も爪甲剥離症の改善は認められず、day204に綠膿菌感染によるグリーンネイルを來していました。そこで、皮膚科専門医へコンサルテーションを行い、爪甲剥離部の爪切り、グリーンネイルには外用抗菌剤の塗布を行った結果、day225にグリーンネイルは軽快傾向がみられました。また、day246に剥離部の深くまで爪切りを実施し、ステロイド外用(strongest)を爪床に塗布し、剥離部の爪切りを定期的に行うことで爪障害をマネジメントしながらの治療継続が可能でした。

爪甲剥離症は他の薬剤ではあまり経験することがない特徴的な有害事象であり、同症状が出現時のペマジールの休薬・減量の適切な時期及びその必要性については、患者のQOLと休薬・減量に伴う治療効果のバランスを特に踏まえて今後の検討が必要と考えられました。

患者背景

60代、男性、PS 0、*FGFR2*遺伝子再構成陽性

臨床診断 肝内胆管癌、多発リンパ節転移

病理組織学的診断 adenocarcinoma

前治療

一次治療 GEM+CDDP 計8コース施行

二次治療 S-1

⇒ 遺伝子診断検査実施(FoundationOne® Liquid CDx)

Point① 皮膚科専門医へのコンサルテーション

Grade 2の爪障害が発現したら、すみやかに皮膚科専門医へのコンサルテーションを行うことが勧められます。それにより、爪甲と爪床の隙間をなくすようなテーピング、爪甲剥離部の爪切りや、ステロイド外用(strongest)の使用について適切な処置が可能になります。

Point② 爪甲剥離症とグリーンネイルのマネジメント

- 爪甲剥離部の爪切り、爪床へのステロイド外用(strongest)によって爪甲剥離症が改善しました。
- 外用抗菌剤塗布によってグリーンネイルが改善しました。

Memo

臨床症例の一部が含まれますが、全ての症例が同様の経過を示すわけではありません。また、記載されている薬剤による処置を推奨する目的で紹介しているものではありません。医薬品の使用にあたっては、各薬剤の電子添文をご参照ください。

6. ペマジールによる爪障害の症例経過②(爪甲剥離・

症例紹介：行澤 齊悟 先生 済生会宇都宮病院 化学療法科 主任診療科長

症例経過



脱落症)

5サイクル目

Day 92

6サイクル目

Day 113



9サイクル目

Day 187

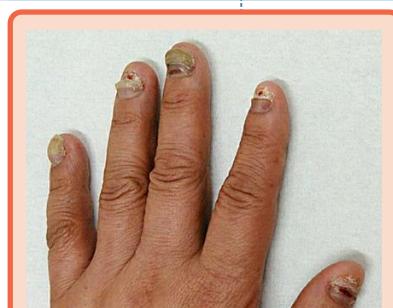
Day 205

Day 235

Day 247

休薬

減量再開(9mg)



ステロイド外用+保護にて対処

- 外用薬は、皮膚科でベタメタゾン軟膏処方。
- 保護については、創傷被覆材の情報提供も行いましたが、介護職のため入浴介助が多く、絆創膏の適宜張り替えをするほうがケアしやすかったです。

Doctor's Comment

本症例はペマジール投与により爪甲剥離・脱落症を呈し、休薬に至った症例の経過です。ペマジール13.5mg/日投与開始後、day15より足指の爪に変化があらわれ、day113に爪甲剥離が認められました。化膿性爪囲炎を呈し、day187でペマジールは休薬しました。爪甲剥離のため4週間の休薬を要し、ペマジールの減量再開となりました。治療開始前からの多職種(看護師・薬剤師)の介入で、爪切り、爪保護を含めたケアを行っていたものの、化膿性爪囲炎、爪脱落に至りました。その後も看護師、薬剤師の協力のもと、爪障害のマネジメントを継続しました。本例の場合、介護職で手指の衛生が維持しづらく、指先への負荷が大きいことなど、環境が爪障害悪化の要因となった可能性があります。ペマジールによる治療にあたり、特に長期経過例では、爪障害に注目した管理・指導を意識することが大切です。

7. 爪甲剥離症に対する対処法

監修：山崎 直也 先生 国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科 科長

■ スキンケア(保清・保湿・保護)

薬物療法の前にまずスキンケアを行い皮膚障害の悪化を予防しましょう。

■ 保清

- 手を洗うときは爪の間も意識して丁寧に洗浄

■ 保湿

- 保湿剤(ローションやクリーム^{*1})の使用¹⁾
塗るときは爪全体(側爪郭や後爪郭)に塗布(下図参照)
- マニキュアやトップコート、水絆創膏を使用したら、その後は必ず手を洗い、乾燥しないよう保湿剤を塗布

■ 保護

- 締め付けない靴下を履く
- 繰り返しの外傷や摩擦・圧迫を避ける¹⁾
- 長時間の水との接触は避け、手袋を使用する^{1,2)}
- 除光液や爪硬化剤の使用は避ける
- 定期的な爪切りを行う(伸ばしすぎず、切りすぎず)^{1,2)}

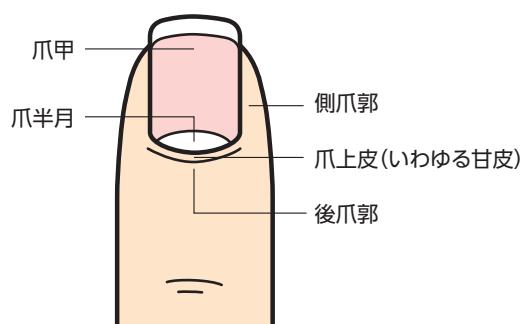
*1：尿素剤もしくはヘパリン類似物質を使用。炎症が起きている場合は、尿素剤を使用するとしみる可能性があるので注意する。

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

2)Robert C, et al. Lancet Oncol. 2015; 16(4): e181-e189.

<参考>保湿剤の塗布範囲

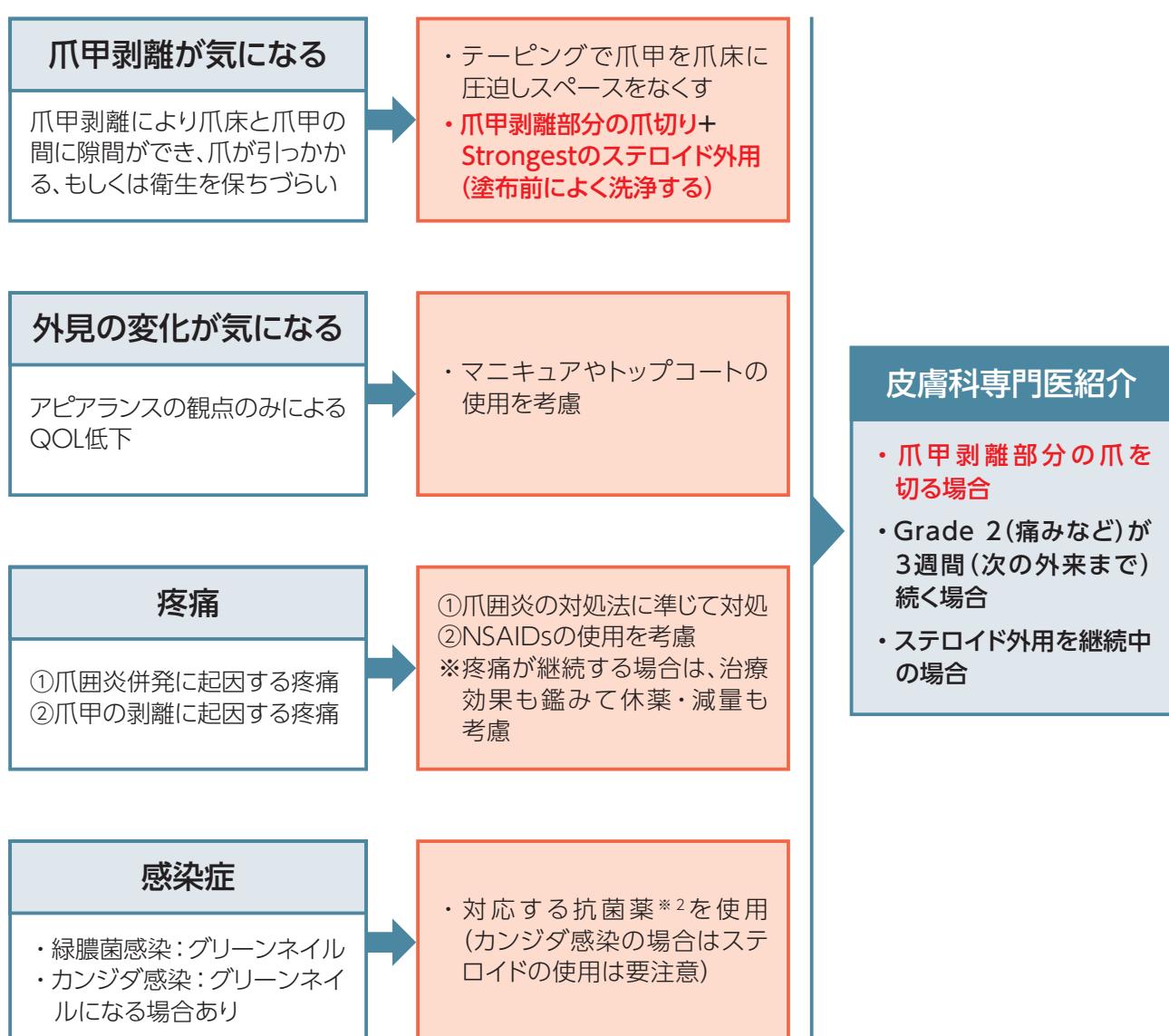
保湿剤を塗るときは、側爪郭や後爪郭も含めた爪全体に塗布するようにしましょう。



■ 対処法

爪甲剥離などの爪障害が発生した場合は、下図のような対処法が推奨されます。

保湿及びステロイドを適切に使用することがGrade 3への進展を防ぐには重要です。特に、ステロイド使用に関しては、爪の全周囲に渡って、ステロイド外用を副作用(感染等)に気を付けながら適切に使用することが望まれます。



※2: イトラコナゾールやマクロライド系抗菌剤使用時には、ペミガチニブとの薬物相互作用に注意する

8. 爪洗浄／爪周囲炎に対するテーピング／爪の切り方

監修・写真提供：山崎 直也 先生 国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科 科長

■ 爪洗浄の方法

爪の症状のある部位に泡立てた石鹼を乗せて、しばらく(5分程度)置いてから流水のもとで撫でるように丁寧に洗い流します。感染症を予防するために、十分に洗浄してからステロイド外用を塗布することが重要です。



■ 爪周囲炎に対するテーピング

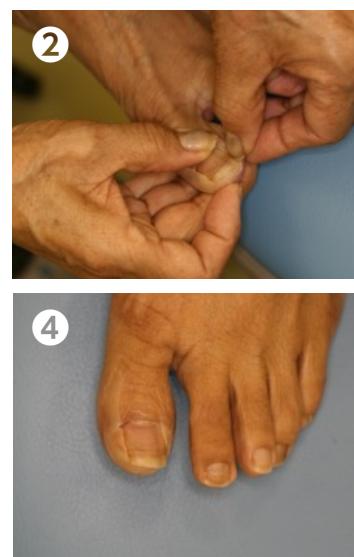
● スパイラル法

爪が周囲の皮膚に食い込まないようにするためのテーピング法です。爪に当たらないようにテープを貼り、テープを引っ張りながららせん状に巻いていきます。



● ハイドロコロイド法

爪の周囲にハイドロコロイド製剤(市販のキズパワーパッド™など)を巻いていきます。テーピングによるかぶれへの対処にもなります。





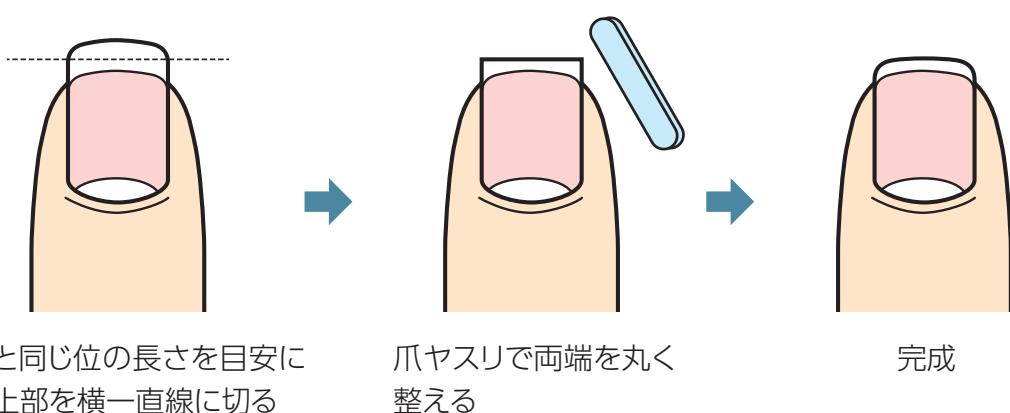
● ウィンド法

ハイドロコロイド製剤にスリット状に切れ目を入れて指を通し、指腹を保護するとともに爪周囲にかぶせて炎症の改善を図ります。



■ 爪の切り方

● 事前のスキンケアとしての爪切り



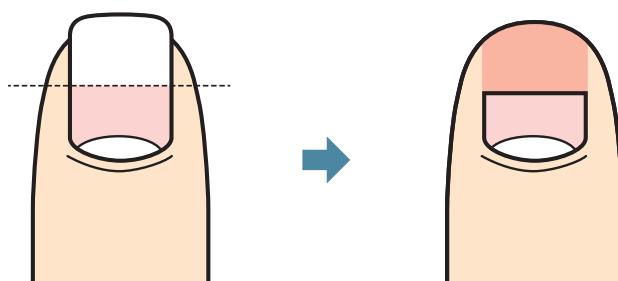
指先と同じ位の長さを目安に
爪の上部を横一直線に切る

爪ヤスリで両端を丸く
整える

完成

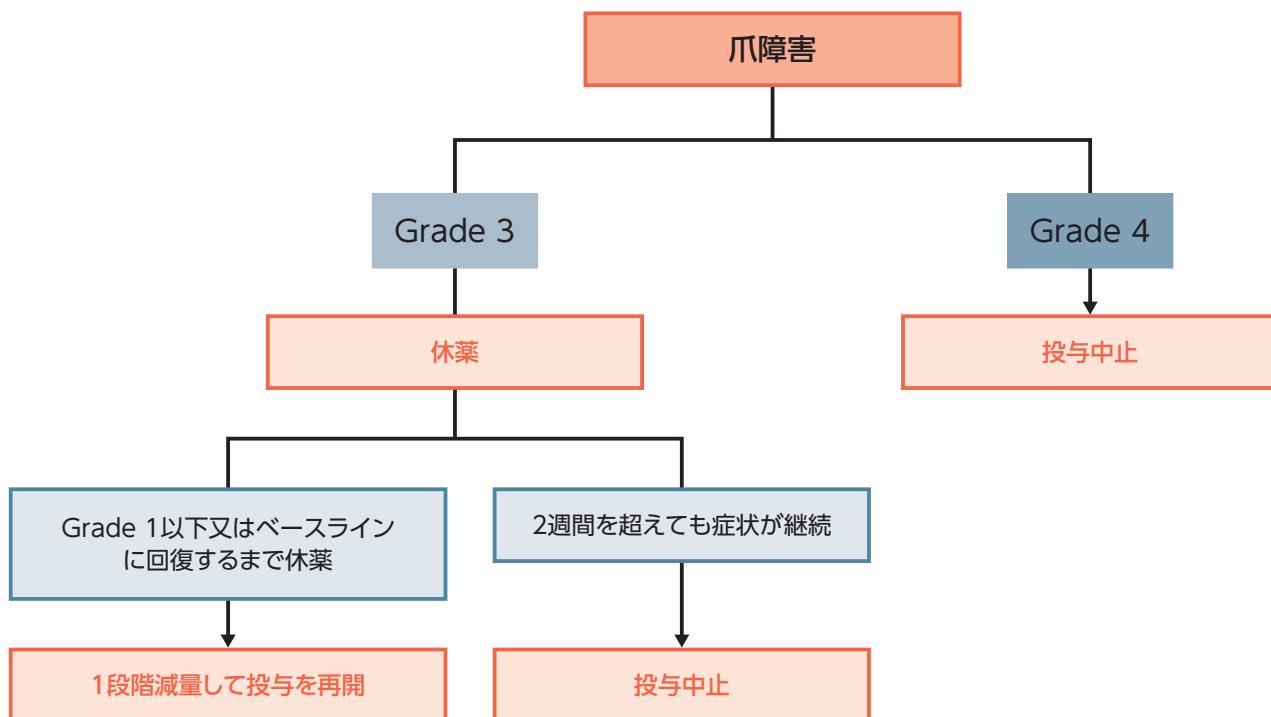
● 爪甲剥離症に対する爪切り

爪甲剥離部分の爪を切り、爪床部分にはstrongestのステロイド外用を塗布する(塗布前によく洗浄する)



9. 爪障害発現時のペマジールの休薬・減量・中止基準

ペマジール投与中に爪障害が発現した際、Grade 3の場合はペマジールを休薬、Grade 4の場合は投与を中止してください。休薬後にGrade 1以下又はベースラインに回復したら、1段階減量して投与を再開してください。休薬後、2週間経過しても症状が継続する場合は、投与を中止してください。



● 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

製品電子添文

<参考>爪障害の判定規準

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、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、爪団炎を含む)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	—	—	—	—
爪団炎	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	生命を脅かす；緊急の処置を要する	死亡

有害事象共用語規準 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>) [2021年3月時点]

10. 皮膚科専門医からのメッセージ

■ 山崎 直也 先生 国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科 科長

がん薬物療法に伴って様々な副作用が報告されています。皮膚障害は重要臓器に起こる副作用と異なり、命には関わらないものとして軽視されがちですが、皮膚障害の中でも爪障害はがん患者さんのQOLを低下させる原因となる非常にやっかいなものです。いまや、がん薬物療法はたいへん複雑化しており、治療や副作用のマネジメントを主治医ひとりでできる時代ではなく、多職種チーム医療で連携を取ることが必要になっています。

我々皮膚科医は、がん薬物療法医とともに爪障害に対する症状マネジメントに携わってきましたが、爪障害は一括りにすべきではなくいくつかのタイプに分類できると考えています。分子標的薬、特に上皮成長因子受容体(EGFR)阻害剤によって起こる爪周炎は長期にわたり患者さんを悩ませるもので、またマルチキナーゼ阻害薬による手足症候群は手掌・足底に起こりますが、範囲が拡がって爪に影響を及ぼすことがあります。Cytotoxicな抗がん剤でも爪障害が起こることが知られており、タキサン系薬剤はその代表です。

今回、新たにFGFR阻害剤の開発に伴って爪障害が注目されています。現時点では報告されている症例数はまだそれほど多くはありませんが、その症状の特徴が従来の薬剤による爪障害とは異なる傾向があると感じています。患者さんにはFGFR阻害剤によって起こる爪障害の情報を正しくお知らせするとともに、普段からスキンケアの中で爪のケアにより一層しっかり取り組んでいただく必要があると考えています。今回は爪障害の中でも爪甲剥離症に焦点を当てた症例の経過から考えられる治療や対応のポイントについてご紹介いたしますが、FGFR阻害剤による爪障害は多岐にわたります。今後データを蓄積してこのマネジメントBookをアップデートしていくことが重要であると考えています。

■ 吉川 周佐 先生 静岡県立静岡がんセンター 皮膚科 部長

爪障害は基本的動作である「物を触る・物をつかむ・歩く」などの動作に影響を及ぼし、患者のQOLを著しく低下させることがあります。QOLの低下は患者の治療意欲の減退に繋がるため、積極的な処置が必要です。

軽微な症状であれば簡易な処置による対応も可能です。また、予防策などの教育や日常のスキンケアの指導により、QOLの低下を最小限に防ぐことも可能です。

そのため、抗がん剤や分子標的治療薬によって爪障害が生じた場合は、できるだけ早い段階で皮膚科専門医にコンサルトすることが重要です。

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ヶ月

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癒切除不能な胆道癌>

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

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, 1.1 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, 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

妊娠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 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)