

審議結果報告書

令和5年3月6日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ペマジール錠4.5mg
[一般名] ペミガチニブ
[申請者名] インサイト・バイオサイエンス・ジャパン合同会社
[申請年月日] 令和4年7月25日

[審議結果]

令和5年2月27日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は10年とされた。

[承認条件]

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。
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。

審査報告書

令和5年2月3日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ペマジール錠 4.5 mg
[一般名] ペミガチニブ
[申請者] インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
[申請年月日] 令和4年7月25日
[剤形・含量] 1錠中にペミガチニブ 4.5 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R4 薬) 第 544 号、令和4年6月20日付け薬生薬審発 0620 第1号)
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の *FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、高リン血症、網膜剥離、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及び急性腎障害について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[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
FGFR1 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍

(下線部追加)

[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 13.5 mg 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13.5 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

[承認条件]

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。
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。

審査報告(1)

令和4年12月21日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	ペマジール錠 4.5 mg
[一般名]	ペミガチニブ
[申請者]	インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
[申請年月日]	令和4年7月25日
[剤形・含量]	1錠中にペミガチニブ 4.5 mg を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]	がん化学療法後に増悪した <u>FGFR2</u> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌 <u>FGFR1</u> 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍 (下線部追加)
[申請時の用法・用量]	< <u>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</u> > 通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回 13.5 mg 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。 < <u>FGFR1 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍</u> > <u>通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回 13.5 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</u> (下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	19
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	19

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

受容体型チロシンキナーゼである FGFR1 は、FGF リガンドと結合し、二量体を形成することにより活性化され、MAPK 経路等の下流シグナル伝達経路の活性化を介して、細胞の増殖、生存等に関与すると考えられている (Nat Rev Cancer 2017; 17: 318-32、Cytokine Growth Factor Rev 2005; 16: 233-47 等)。また、FGFR1 遺伝子と他の遺伝子との融合が認められる腫瘍細胞では、リガンド非依存的に FGFR1 が二量体を形成することにより、下流のシグナル伝達経路が恒常的に活性化され、細胞の増殖が促進されると考えられている (Hum Pathol 2010; 41: 461-76 等)。

本薬は、申請者により創製された、FGFR に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、FGFR1 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、FGFR1 融合遺伝子等を有する腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、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・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

FGFR1 融合遺伝子陽性¹⁾の MLN に対する本薬の臨床開発として、海外において、米国 Incyte 社により、2017 年 4 月から FGFR1 融合遺伝子陽性の MLN 患者を対象とした第 II 相試験 (203 試験) が実施された。

米国では、203 試験を主要な試験成績として、2022 年 2 月に申請が行われ、同年 8 月に「PEMAZYRE is indicated for the treatment of adults with relapsed or refractory myeloid/lymphoid neoplasms (MLNs) with fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) rearrangement.」を効能・効果として承認²⁾された。

なお、2022 年 11 月時点において、本薬は FGFR1 融合遺伝子陽性の MLN に関する効能・効果にて、米国においてのみ承認されている。

本邦においては、申請者により、2022 年 11 月から 203 試験への患者登録が開始された。

今般、203 試験を主要な試験成績として、FGFR1 融合遺伝子陽性の MLN に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、2022 年 6 月に「FGFR1 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品 (指定番号: (R4 薬) 第 544 号) に指定されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

¹⁾ WHO 分類 (2017) では「FGFR1 遺伝子再構成を伴う MLN」と記載されているが、染色体検査又は遺伝子検査により「FGFR1 遺伝子の再構成」と診断された患者では、8p11 染色体領域の転座により FGFR1 遺伝子とパートナー遺伝子との間での融合が認められること (FGFR1 融合遺伝子陽性) が報告されていること (Hum Pathol 2010; 41: 461-76) 等を考慮し、本報告書では「FGFR1 融合遺伝子陽性の MLN」と記載する。

²⁾ MLN に対して承認された用法・用量は、本薬 13.5 mg QD の CD 投与である。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.1 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

6.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 102 試験<2017 年 8 月~2020 年 3 月>)

進行固形癌患者 44 例 (PK 解析対象は 44 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 9、13.5 若しくは 18 mg を QD で ID 投与又は CD 投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	測定日 (日)	n	C _{max} (μmol/L)	t _{max} * (h)	AUC _{24h} (μmol·h/L)	t _{1/2} (h)
9	1	3	0.110 (32.1)	1.90 (0.783, 3.95)	1.12 (12.2)	—
	14	3	0.127 (89.9)	0.967 (0.917, 1.00)	2.05 (91.0)	16.1 (43.6)
13.5	1	36	0.216 (77.0)	1.43 (0.500, 6.00)	1.88 (41.2)	—
	14	33	0.195 (77.8)	1.02 (0.750, 24.0)	2.72 (55.5)	13.6 (49.2)
18	1	5	0.344 (96.7)	1.02 (0.467, 6.02)	3.31 (33.7)	—
	14	3	0.385 (81.1)	0.833 (0, 1.00)	6.56 (43.8)	18.9 (54.3)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、*: 中央値 (範囲)、—: 算出せず

6.1.2 曝露量と有効性及び安全性との関連

国際共同第 II 相試験 (203 試験) 等の結果に基づき、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。申請者は、①本薬の曝露量と有効性との関連については、曝露量と CR 率との間に明確な関連は認められなかった旨、②本薬の曝露量と安全性との関連については、曝露量の増加に伴い、高リン血症、口内乾燥、爪毒性、脱毛症、口内炎及び下痢の発現率が増加することが示唆された旨等を説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す国際共同第 II 相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として表 2 に示す国内第 I 相試験 1 試験が提出された。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	203	II	<i>FGFR1</i> 融合遺伝子陽性の MLN 患者	41 ①14 ②27	本薬 13.5 mg を QD で①ID 投与又は②CD 投与	有効性 安全性
参考	国内	102	I	パート 1 : 進行固形癌患者 パート 2 : <i>FGF</i> 又は <i>FGFR</i> 遺伝子異常を有する進行固形癌患者	44 パート 1 : 14 パート 2 : ①17 ②13	パート 1 (用量漸増) : 本薬 9、13.5 又は 18 mg を QD で ID 投与 パート 2 (用量拡大) : 本薬 13.5mg を QD で①ID 投与又は②CD 投与	安全性 有効性 PK

当該臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同臨床試験

7.1.1.1 国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2 : 203 試験<2017 年 4 月～実施中 [データカットオフ日 : 2021 年 6 月 30 日] >)

FGFR1 融合遺伝子陽性³⁾の MLN 患者 (目標症例数 : 約 46 例⁴⁾) を対象に、本薬投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 8 カ国、19 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 13.5mg を QD で①ID 投与又は②CD 投与^{5)、6)}することとされ、投与中止基準に該当するまで継続された。

³⁾ 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 MLN と診断された患者。

⁴⁾ 試験開始時の主要評価項目 (総合臨床有用率) の閾値及び期待値について、専門家の意見に基づき、それぞれ 15 及び 35%と仮定し、95%CI の下限値が 15%を超える確率が 80%超となる場合に必要な症例数が 46 例と算出された。

⁵⁾ 試験開始時は、本薬 13.5 mg QD の ID 投与が設定されていたが、治験実施計画書第 3 版 (2018 年 5 月 17 日改訂) において、本薬の用法が CD 投与へ変更され、当該改訂以降に組み入れられた患者には CD 投与が実施された。なお、当該改訂以前の時期に試験に組み入れられ本薬が投与されていた患者は、次の条件を満たせば CD 投与へ切替え可能とされた (条件 : 本薬との因果関係がありと判断された Grade 2 以上の有害事象が持続しておらず、少なくとも ID 投与を 3 サイクル (1 サイクル 21 日間) 完了した場合)。

⁶⁾ 本薬 13.5 mg QD が 1 サイクル以上実施された患者のうち、①本薬との因果関係が否定できない Grade 2 以上の有害事象、及び②5.5 mg/dL 超の血清リン濃度上昇が認められない患者では、治験依頼者と協議の上、本薬 18 mg QD に増量することが可能とされた (治験実施計画書第 4 版 (2019 年 5 月 22 日改訂))。しかしながら、18 mg に増量した患者はいなかった。

本試験に登録された41例のうち、全例に本薬が投与（うち、ID投与14例⁷⁾、CD投与27例）され、安全性の解析対象とされた。また、本薬が投与された患者のうち、トリソミー8を有し*FGFR1*融合遺伝子が認められなかった患者1例（ID投与）を除く40例が、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は2例（CD投与））。

本試験の主要評価項目及び統計解析計画について、それぞれ以下の変更が実施されている。

<主要評価項目>

試験開始時点では、「総合臨床有用率⁸⁾」が設定されたが、米国医薬品食品局との協議を踏まえ、より臨床的に意義のある評価項目に変更すべきと判断され、治験実施計画書第4版（2019年5月22日改訂）で「CR率」に変更された⁹⁾。

<統計解析計画>

試験開始時点では、目標症例数（約46例）に達した後すべての患者を対象とした解析を1回行なうこととされた。しかしながら、対象疾患の希少性と患者登録の遅延を考慮して、米国医薬品食品局との協議が行なわれ、試験途中段階の症例集積に基づくデータにより米国において承認申請する方針とされたため、治験実施計画書及び統計解析計画書のいずれにも規定されないまま、2回のデータカットオフ（1回目：2020年12月15日データカットオフ、2回目：2021年6月30日データカットオフ）に基づく解析が実施された。

本試験の主要評価項目であるCR率は、MDS/MPNに対する治療効果判定基準（Blood 2015; 125: 1857-65）を一部改変した基準¹⁰⁾（表3）を用いて治験担当医師が評価することとされた。

表3 治験担当医師判定に用いられた治療効果判定基準の概略

最良総合効果	判断基準
CR	以下の1~4をすべて満たす。 1. 骨髄芽球（単芽球を含む）が5%以下であり、リンパ芽球を認めず、すべての細胞系統が正常に成熟し、正常な細胞密度に回復していること 2. 骨髄線維症がない、又は「軽度の網状線維増生」と同程度であること 3. 末梢血 - 白血球： $10 \times 10^9/L$ 以下 - ヘモグロビン：11 g/dL以上 - 血小板： $100 \times 10^9/L$ 以上、 $450 \times 10^9/L$ 以下 - 好中球： $1.0 \times 10^9/L$ 以上 - 芽球：0% - 好中球前駆細胞：2%以下に減少 - 単球： $1 \times 10^9/L$ 以下 - 好酸球： $0.5 \times 10^9/L$ 以下 4. 治療前に存在した髄外病変や触知可能な肝脾腫が完全に消失していること
PR	以下の1~3をすべて満たす。 1. 骨髄芽球が50%減少しているが、5%超残存している（ベースラインで骨髄芽球が5%以下であった場合を除く） 2. CR基準に記載された末梢血の各指標が正常化すること 3. 髄外病変の奏効が認められること
SD	CR、PR及びPDのいずれにも該当しない
PD	以下の大基準2つ、大基準1つと小基準2つ、又は小基準3つに該当する。 <大基準> • 芽球数の増加 • クローン進化を認める • 髄外病変の新規出現又は増悪が認められる

⁷⁾ 脚注5)の変更に基づき、ID投与からCD投与へ切り替えられた症例は3例存在した。なお、本報告書においては、当該3例はID投与集団に含めて集計している。

⁸⁾ CR、PR、血液学的CR、細胞遺伝学的効果、骨髄反応又はclinical benefitのうち、いずれか1つを達成した患者の割合。

⁹⁾ 主要評価項目の変更に当たり、試験開始時に設定した閾値及び期待値の値（脚注4)）は変更されず、さらに目標症例数の変更もされなかった。

¹⁰⁾ 髄外病変を有する場合は、Lugano基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）を用いて評価された。

最良総合効果	判断基準
	<小基準> ・輸血依存 ・顆粒球又は血小板数が最大に反応した状態から 50%以上減少する ・最良に反応した状態又はベースラインからヘモグロビンが 1.5 g/dL 以上減少する ・クローン進化を認める

有効性について、治験担当医師判定による CR 率は、表 4 のとおりであった。

表 4 最良総合効果及び CR 率の結果
(有効性解析対象集団、治験担当医師判定、2021 年 6 月 30 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)			
	全体集団 40 例	ID 投与集団 13 例	CD 投与集団 27 例*3	日本人集団 2 例 (CD 投与)
CR	25 (62.5)	7 (53.8)	18 (66.7)	0
PR	4 (10.0)	1 (7.7)	3 (11.1)	0
SD	10 (25.0)	5 (38.5)	5 (18.5)	2 (100)
PD	0	0	0	0
欠測*1	1 (2.5)	0	1 (3.7)	0
CR率 [95%CI] *2 (%)	62.5 [45.8, 77.3]	53.8 [25.1, 80.8]	66.7 [46.0, 83.5]	0

*1: データカットオフ前までに効果判定が実施されなかった、*2: Clopper-Pearson 法、*3: 日本人集団 (2 例) を含む

なお、未治療 (5 例) 及び再発又は難治性 (35 例) の患者における CR 率は、それぞれ 60.0% (3/5 例) 及び 62.9% (22/35 例) であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 3/41 例 (7.3%) に認められた (ID 投与集団のみ。日本人患者における死亡は認められなかった。)。疾患進行 1 例以外の死因は、多臓器機能不全症候群及び急性腎障害各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 国内臨床試験

7.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1: 102 試験<2017 年 8 月~2020 年 3 月>)

進行固形癌患者等 (目標症例数: パート 1: 約 24 例、パート 2: 約 30 例) を対象に、本薬の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 10 施設で実施された。

本試験に登録された 44 例の全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 3/44 例 (6.8%) に認められ、疾患進行 2 例以外の死因は呼吸困難 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN 患者に対する本薬投与の有効性は期待でき、本薬は *FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

7.R.1.1 本薬の臨床的位置付け及び有効性について

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

FGFR1 融合遺伝子陽性の MLN 患者に対しては標準的な治療は確立されておらず、国内外の診療ガイドライン、教科書等を参考に各種病態に応じた治療が実施され、根治が期待できる唯一の治療は HSCT とされている。

国内外の診療ガイドラインのうち、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN に対する本薬の記載があるのは NCCN ガイドライン (v.2.2022) のみであり、当該ガイドラインでは下記の記載があり、本薬は *FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN に対して優先して選択する治療として位置付けられている。

- *FGFR1* 融合遺伝子陽性¹⁾の慢性期及び急性期の MLN 患者に対する優先すべき治療として、本薬単独投与が推奨される (Category 2A¹¹⁾)。また、急性期の MLN 患者に対して、本薬又は各種病態に応じた化学療法が推奨される (Category 2B¹²⁾)。慢性期及び急性期のいずれの場合も、本薬による治療に引き続き早期に HSCT を考慮すべきである。

次に、申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明している。

FGFR1 融合遺伝子陽性の MLN 患者の予後は極めて不良であり、承認された治療薬もなく、OS の延長を示した標準的な治療は確立されていないことを考慮すると、当該患者において CR が得られることは、腫瘍増大による随伴症状の改善、疾患進行の遅延等が期待され、臨床的意義があると考えられる。

また、他の治療選択肢が限られている状況において、203 試験では臨床的意義がある以下の結果が得られており、本薬の有効性が期待できると考える。

203 試験において、主要評価項目とされた、MDS/MPN に対する治療効果判定基準を一部改変した基準に基づく治験担当医師判定による CR 率 [95%CI] (%) は 62.5 [45.8, 77.3] (全体集団) であった (7.1.1.1 参照)。なお、副次評価項目とされた治験担当医師判定による CR 持続期間¹³⁾の中央値 [95%CI] (カ月) は、NE [12.2, NE] (全体集団) であった。

さらに、203 試験では後方視的に中央判定による最良総合効果を確認することとされた。判定基準については、治験担当医師判定に用いた基準では、様々な臨床病型 (慢性期と急性期、髄外病変の有無等) を示す *FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN に対して本薬の有効性を適切に評価するには限界があると考えたことから、中央判定では個別の患者の状態に併せて評価する目的で治験担当医師判定に用いた基準のうち、CR と PR に関する条件を修正した基準 (表 5) が用いられた。

¹¹⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

¹²⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

¹³⁾ 最初に CR が認められた日から PD 又は死亡までのいずれか早い時点までの期間と定義された。データカットオフ時点で PD 又は死亡のイベントが認められなかった場合にはデータカットオフ前の最後の評価時点、及び後治療を開始又は HSCT を実施した場合には当該処置前の最後の評価時点でそれぞれ打ち切りとされた。

表 5 中央判定に用いられた治療効果判定基準の概略*

最良総合効果	判断基準	
	慢性期の患者	急性期の患者
CR	<ul style="list-style-type: none"> <骨髄> <ul style="list-style-type: none"> 芽球が 5%未満である 年齢で調整した正常な細胞密度に戻っている 骨髄線維症がないか、または軽度である 異形成がないか、軽度である <末梢血> <ul style="list-style-type: none"> 白血球：$10 \times 10^9/L$ 以下 ヘモグロビン：11 g/dL 以上 血小板：$100 \times 10^9/L$ 以上、$450 \times 10^9/L$ 以下 好中球：$1 \times 10^9/L$ 以上 芽球：0% 好中球前駆細胞：2%以下に減少 単球：$1 \times 10^9/L$ 以下 好酸球：$0.5 \times 10^9/L$ 以下 <髓外病変> <ul style="list-style-type: none"> CT/MRI：標的リンパ節/結節性腫瘍が長径 1.5 cm 以内に縮小し、リンパ節外病変がなく、かつ新病変がない PET-CT：ベースラインで PET 陽性であった患者では、リンパ節、リンパ節外病変及び骨髄に腫瘍の残存にかかわらず集積がない又は軽度の集積のみ、かつ集積を伴う新たな病変がない 	<ul style="list-style-type: none"> <骨髄> <ul style="list-style-type: none"> 芽球が 5%未満である <末梢血> <ul style="list-style-type: none"> 芽球を認めない 血小板：$100 \times 10^9/L$ 以上 好中球：$1.0 \times 10^9/L$ 以上
CRh (慢性期の患者)	<ul style="list-style-type: none"> <骨髄> <ul style="list-style-type: none"> 芽球が 5%未満である 骨髄線維症がないか、または軽度である 異形成がないか、軽度である <末梢血> <ul style="list-style-type: none"> 白血球：$10 \times 10^9/L$ 以下 ヘモグロビン：8 g/dL 以上 血小板：$50 \times 10^9/L$ 以上、$450 \times 10^9/L$ 以下 好中球：$0.5 \times 10^9/L$ 以上 	<ul style="list-style-type: none"> <骨髄> <ul style="list-style-type: none"> 骨髄芽球（単芽球を含む）が 5%未満である <末梢血> <ul style="list-style-type: none"> 芽球を認めない 血小板：$100 \times 10^9/L$ 未満の場合もある 好中球：$1.0 \times 10^9/L$ 未満の場合もある
CRi (急性期の患者)	<ul style="list-style-type: none"> <骨髄> <ul style="list-style-type: none"> 芽球：0% 単球：$1 \times 10^9/L$ 以下 好酸球：$0.5 \times 10^9/L$ 以下 <髓外病変> <ul style="list-style-type: none"> CT/MRI：標的リンパ節/結節性腫瘍が長径 1.5 cm 以内に縮小し、リンパ節外病変がなく、かつ新病変がない PET-CT：ベースラインで PET 陽性であった患者では、リンパ節、リンパ節外病変及び骨髄に腫瘍の残存にかかわらず集積がない又は軽度の集積のみ、かつ集積を伴う新たな病変がない 	
PR	<ul style="list-style-type: none"> <骨髄> <ul style="list-style-type: none"> 芽球が 50%以上減少している（5%以上の残存） <末梢血> <ul style="list-style-type: none"> 白血球：$10 \times 10^9/L$ 以下 ヘモグロビン：8 g/dL 以上 血小板：$50 \times 10^9/L$ 以上、$450 \times 10^9/L$ 以下 好中球：$0.5 \times 10^9/L$ 以上 芽球：50%以上減少している 単球及び好酸球：ベースラインから 50%以上の減少 <髓外病変> <ul style="list-style-type: none"> CT/MRI：最大 6 つの標的リンパ節/結節性腫瘍が長径の合計が 50%を越えて縮小する PET-CT：ベースラインで PET 陽性であった患者では、リンパ節、リンパ節外病変及び骨髄に腫瘍の集積の減少を認めるが完全に消失しておらず、かつ集積を伴う新たな病変がない 	<ul style="list-style-type: none"> <骨髄> <ul style="list-style-type: none"> 芽球が 50%を越えて減少している <末梢血> <ul style="list-style-type: none"> 芽球が 50%を越えて減少している 好中球：$0.5 \times 10^9/L$ を越える 血小板：$50 \times 10^9/L$ を越える

*：ベースライン時に *FGFR1* 融合遺伝子陽性が認められるものの、骨髄/末梢血の異常所見又は髓外に評価可能病変がない場合、及び髓外病変があるものの、中央判定に必要な画像データが得られなかった場合は、NE と評価することとされた。

最終判定	慢性期		急性期		髓外病変のみ
	髓外病変なし	髓外病変あり	髓外病変なし	髓外病変あり	
	骨髄/末梢血	骨髄/末梢血	骨髄/末梢血	骨髄/末梢血	
CR	CR 又は CRh	CR CRh	CR 又は CRi	CR CRi	CR
PR	PR	PR PR、CR 又は CRh	PR	PR PR、CR 又は CRi	PR

①慢性期、急性期又は髓外病変のみのいずれに該当するかを評価（髓外病変のみの場合は、髓外病変の判定結果が最終判定となる）、②慢性期又は急性期に該当する場合は、次に髓外病変の有無を評価（髓外病変なしの場合は、「骨髄/末梢血」の評価を行う）、③髓外病変ありの場合は、「骨髄/末梢血」及び「髓外病変」をそれぞれ評価し、各評価結果の組み合わせにより、上表に従い最終判定を行う。

中央判定による最良総合効果及びCR率の結果は表6のとおりであった。

表6 最良総合効果及びCR率の結果
(有効性解析対象集団、中央判定、2021年6月30日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)			
	全体集団 40例	ID投与集団 13例	CD投与集団 27例*3	日本人集団 2例 (CD投与)
CR	28 (70.0)	6 (46.2)	22 (81.5)	1 (50.0)
PR	1 (2.5)	0	1 (3.7)	1 (50.0)
SD	6 (15.0)	4 (30.8)	2 (7.4)	0
PD	0	0	0	0
NE	4 (10.0)	3 (23.1)	1 (3.7)	0
欠測*1	1 (2.5)	0	1 (3.7)	0
CR率 [95%CI] *2 (%)	70.0 [53.5, 83.4]	46.2 [19.2, 74.9]	81.5 [61.9, 93.7]	50.0

*1：データカットオフ前までに効果判定が実施されなかった、*2：Clopper-Pearson法、*3：日本人集団（2例）を含む

また、申請者は、日本人患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

203試験には日本人患者が2例組み入れられ、主要評価項目とされた治験担当医師判定による最良総合効果はいずれもSDであったが、中央判定による最良総合効果はCR及びPR各1例であった。当該2例で効果判定結果が異なった経緯はそれぞれ下記のとおりであり、2例とも、末梢血の回復以外の評価項目（骨髄、髄外病変等）は治験担当医師判定及び中央判定においてもCR又はPRの基準を満たしていたことから、日本人患者での検討は極めて限られているものの、日本人患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

- 慢性期の1例（7歳■性）では、ヘモグロビン値の回復に関する判定が、治験担当医師判定ではCRの基準を満たさずSDと判定されたが、中央判定ではCRhの基準を満たしたため最良総合効果がCRと判定された。
- 急性期の1例（5歳■性）では、ヘモグロビン値、血小板数及び好中球数の回復に関する判定が、治験担当医師判定ではPRの基準を満たさずSDと判定されたが、中央判定ではPRの基準を満たしたため最良総合効果がPRと判定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

FGFR1融合遺伝子陽性のMLN患者に対する本薬の有効性について、203試験の実施中に、主要評価項目の変更、及び治験実施計画書で規定されていない早期時点での解析を実施したこと（7.1.1.1参照）については問題があり、当該試験成績から本薬の有効性を適切に評価することには限界があると考えられる。

しかしながら、本薬の臨床的位置付け等の上記の申請者の説明に加え、下記の点も考慮すると、FGFR1融合遺伝子陽性のMLNに対する本薬投与の有効性は期待でき、本薬は治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。なお、本薬の用法・用量については、「7.R.4 用法・用量について」の項において更に検討する。

- FGFR1融合遺伝子陽性のMLNは、極めて希少な疾患¹⁴⁾であり、かつ、当該疾患に対する確立された標準治療がなく治療選択肢は極めて限定的であること。また、203試験において得られたCR率は臨床的に意義のある結果であったこと。
- 日本人患者（2例）については、主要評価項目である治験担当医師判定による最良総合効果はいず

¹⁴⁾ 日本血液学会の統計調査委員会により実施された患者数の疫学調査（集計期間：2015年～2020年）において、新たにFGFR1融合遺伝子陽性のMLNを発症した患者は、計9例（2015年3例、2016年4例、2017年0例、2018年0例、2019年1例、2020年1例）と報告されている。

れも SD であった一方、中央判定では CR 及び PR であった。組み入れられた日本人患者は極めて限定的であり、また、203 試験では治験担当医師判定に基づく評価が主要評価とされており、かつ、中央判定で用いた効果判定基準は治験担当医師判定の基準とは異なっていることから、中央判定の結果に基づき日本人患者で有効性があると結論付けることは困難と考えるものの、以下の点を考慮すると、日本人患者についても本薬の有効性が期待できると考えること。

- ▶ 当該 2 例では末梢血の回復以外の項目では本薬の一定の有効性が期待できる結果が得られていること。
- ▶ 日本人患者と外国人患者の間で、本薬の PK に明確な国内外差は認められなかったこと（「令和 3 年 2 月 9 日付け審査報告書 ペマジール錠 4.5 mg」参照）。

7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象（高リン血症、漿液性網膜剥離、眼障害（漿液性網膜剥離を除く）、皮膚障害（爪毒性含む）及び急性腎障害）であり、本薬の使用にあたっては、既承認時の効能・効果と同様に、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、日本人患者における本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると判断した（7.R.5 参照）。

7.R.2.1 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

203 試験における安全性の概要は、表 7 のとおりであった。

表 7 安全性の概要（203 試験）

	例数 (%)		
	全体集団 41 例	CD 投与集団 27 例	ID 投与集団 14 例
全有害事象	41 (100)	27 (100)	14 (100)
うち、本薬との因果関係が否定できない事象	40 (97.6)	27 (100)	13 (92.9)
Grade 3 以上の有害事象	35 (85.4)	23 (85.2)	12 (85.7)
死亡に至った有害事象	3 (7.3)	0	3 (21.4)
重篤な有害事象	21 (51.2)	12 (44.4)	9 (64.3)
本薬の投与中止に至った有害事象	4 (9.8)	2 (7.4)	2 (14.3)
本薬の休薬に至った有害事象	27 (65.9)	21 (77.8)	6 (42.9)
本薬の減量に至った有害事象	24 (58.5)	20 (74.1)	4 (28.6)

203 試験において発現率が 25% 以上の有害事象は表 8 のとおりであった。

表 8 発現率が 25%以上の有害事象 (203 試験)

SOC PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)					
	全体集団 41 例		ID 投与集団 14 例		CD 投与集団 27 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	41 (100)	35 (85.4)	14 (100)	12 (85.7)	27 (100)	23 (85.2)
血液およびリンパ系障害						
貧血	12 (29.3)	6 (14.6)	5 (35.7)	3 (21.4)	7 (25.9)	3 (11.1)
眼障害						
ドライアイ	14 (34.1)	1 (2.4)	2 (14.3)	0	12 (44.4)	1 (3.7)
胃腸障害						
便秘	13 (31.7)	1 (2.4)	2 (14.3)	0	11 (40.7)	1 (3.7)
下痢	23 (56.1)	1 (2.4)	7 (50.0)	1 (7.1)	16 (59.3)	0
口内乾燥	14 (34.1)	0	3 (21.4)	0	11 (40.7)	0
悪心	11 (26.8)	0	2 (14.3)	0	9 (33.3)	0
口内炎	19 (46.3)	7 (17.1)	6 (42.9)	1 (7.1)	13 (48.1)	6 (22.2)
代謝および栄養障害						
食欲減退	12 (29.3)	2 (4.9)	1 (7.1)	0	11 (40.7)	2 (7.4)
高リン血症	30 (73.2)	2 (4.9)	10 (71.4)	0	20 (74.1)	2 (7.4)
筋骨格系および結合組織障害						
四肢痛	11 (26.8)	4 (9.8)	1 (7.1)	0	10 (37.0)	4 (14.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻出血	11 (26.8)	0	4 (28.6)	0	7 (25.9)	0
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	23 (56.1)	0	5 (35.7)	0	18 (66.7)	0

発現率が 5%以上の重篤な有害事象は急性腎障害 3 例 (7.3%) であり、このうち 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。発現率が 5%以上の本薬の休薬に至った有害事象は、高リン血症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 4 例 (9.8%)、口内炎 3 例 (7.3%) であった。同様に、発現率が 5%以上の本薬の減量に至った有害事象は、口内炎、高リン血症、脱毛症、爪甲脱落症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 3 例 (7.3%) であった。発現率が 5%以上の死亡に至った有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

203 試験において、ID 投与集団と比較して CD 投与集団で発現率が 15%以上高かった全 Grade の有害事象は、食欲減退 (ID 投与集団 : 1 例 (7.1%)、CD 投与集団 : 11 例 (40.7%)、以下、同順)、脱毛症 (5 例 (35.7%)、18 例 (66.7%))、ドライアイ (2 例 (14.3%)、12 例 (44.4%))、四肢痛 (1 例 (7.1%)、10 例 (37.0%))、便秘 (2 例 (14.3%)、11 例 (40.7%))、爪甲剥離症 (0 例、6 例 (22.2%))、口内乾燥 (3 例 (21.4%)、11 例 (40.7%))、悪心 (2 例 (14.3%)、9 例 (33.3%))、皮膚乾燥 (1 例 (7.1%)、7 例 (25.9%))、末梢性浮腫 (1 例 (7.1%)、7 例 (25.9%)) 及び口腔咽頭痛 (1 例 (7.1%)、6 例 (22.2%)) であった。同様に、2 例以上に認められ、かつ発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、口内炎 (1 例 (7.1%)、6 例 (22.2%))、四肢痛 (0 例、4 例 (14.8%))、爪甲剥離症 (0 例、3 例 (11.1%))、好中球減少症、角膜炎、疲労、敗血症、白血球数減少、食欲減退、高カルシウム血症、高リン血症、低カリウム血症、末梢性ニューロパチー及び誤嚥性肺炎 (いずれも 0 例、2 例 (7.4%)) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、高リン血症 (0 例、4 例 (14.8%))、口内炎 (0 例、3 例 (11.1%)) 及び四肢痛 (0 例、2 例 (7.4%)) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった本薬の減量に至った有害事象は、口内炎、高リン血症及び脱毛症 (いずれも 0 例、3 例 (11.1%))、四肢痛、末梢性ニューロパチー及び紅斑 (いずれも 0 例、2 例 (7.4%)) であった。

同様に、発現率が5%以上高かった重篤な有害事象及び発現率が5%以上高かった本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

なお、申請者は、日本人患者における安全性について、以下のように説明している。

203 試験において組み入れられた日本人患者は2例であり、安全性の国内外差に関する評価をすることには限界があるものの、203 試験において日本人患者でのみ発現した有害事象¹⁵⁾は、概ね既承認時に日本人又は外国人患者において発現が認められた事象であった。

また、申請者は、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN と既承認の効能・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）との間における本薬の安全性の差異について、以下のように説明している。

MLN 患者及び胆道癌患者¹⁶⁾における安全性の概要は表9のとおりであった。

表9 MLN 患者及び胆道癌患者の安全性の概要

	例数 (%)		
	MLN (ID 投与) *1 14 例	MLN (CD 投与) *1 27 例	胆道癌併合解析*2 154 例
全有害事象	14 (100)	27 (100)	154 (100)
Grade 3 以上の有害事象	12 (85.7)	23 (85.2)	103 (66.9)
死亡に至った有害事象	3 (21.4)	0	6 (3.9)
重篤な有害事象	9 (64.3)	12 (44.4)	70 (45.5)
本薬の投与中止に至った有害事象	2 (14.3)	2 (7.4)	16 (10.4)
本薬の休薬に至った有害事象	6 (42.9)	21 (77.8)	66 (42.9)
本薬の減量に至った有害事象	4 (28.6)	20 (74.1)	23 (14.9)

*1: 203 試験の ID 投与又は CD 投与集団、*2: 本薬 13.5 mg QD で ID 投与

既承認の効能・効果（胆道癌）と比較して、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN 患者（ID 投与又は CD 投与のいずれか）で発現率が15%以上高かった全 Grade の有害事象は、脱毛症（MLN 患者（ID 投与集団）5例（35.7%）、MLN 患者（CD 投与集団）18例（66.7%）、胆道癌患者77例（50.0%）、以下、同順）、貧血（5例（35.7%）、7例（25.9%）、23例（14.9%））、鼻出血（4例（28.6%）、7例（25.9%）、20例（13.0%））、発疹（4例（28.6%）、6例（22.2%）、14例（9.1%））、血中アルカリホスファターゼ増加（4例（28.6%）、6例（22.2%）、15例（9.7%））、霧視（3例（21.4%）、6例（22.2%）、4例（2.6%））、消化不良（4例（28.6%）、5例（18.5%）、16例（10.4%））、白血球減少症（3例（21.4%）、2例（7.4%）、0例）、血小板減少症（3例（21.4%）、2例（7.4%）、4例（2.6%））、ドライアイ（2例（14.3%）、12例（44.4%）、42例（27.3%））及び四肢痛（1例（7.1%）、10例（37.0%）、29例（18.8%））であった。同様に、発現率が10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血（3例（21.4%）、3例（11.1%）、7例（4.5%））、血小板減少症（2例（14.3%）、2例（7.4%）、0例）、白血球減少症（2例（14.3%）、1例（3.7%）、0例）、口内炎（1例（7.1%）、6例（22.2%）、10例（6.5%））、四肢痛（0例、4例（14.8%）、3例（1.9%））及び爪甲剥離症（0例、3例（11.1%）、0例）であった。同様に、発現率が10%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は高リン血症（0例、4例（14.8%）、3例（1.9%））であった。同様に、発現率が10%以上高かった本薬の減量に至った有害事象は、爪ジストロフィー（2例（14.3%）、0例、1例（0.6%））、脱毛症（0例、3例（11.1%）、0例）及び高リン血症（0例、3例

¹⁵⁾ 角膜障害、角膜びらん、褥瘡性潰瘍、高トランスアミナーゼ血症、損傷、爪肥厚、骨粗鬆症、脊椎圧迫骨折及び硬膜下血腫各1例。このうち、重篤な有害事象は硬膜下血腫であり、本薬との因果関係は否定された。

¹⁶⁾ 国内第I相試験（102試験）及び国際共同第II相試験（202試験）の胆道癌患者での併合解析。

(11.1%)、1例(0.6%)であった。同様に、発現率が10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

203試験において発現率の高かった有害事象、重篤な有害事象、及びGrade 3以上の有害事象には注意が必要である。また、既承認の効能・効果(胆道癌)との安全性比較について、MLN患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。

本薬投与の安全性の国内外差について、203試験において検討された日本人症例数は極めて限られていることから明確に結論付けることは困難ではあるものの、特に日本人患者のみで発現した有害事象には注意が必要である。

しかしながら、日本人のMLN患者で発現した事象を含め、上記の事象は概ね本薬の既知の有害事象又は本薬との因果関係は否定されていること等を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、*FGFR1*融合遺伝子陽性のMLN患者において本薬投与は忍容可能と判断した。

7.R.3 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 臨床成績の項の内容を熟知し、本薬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。
- 細胞遺伝学的検査により8p11染色体領域の転座が確認され、*FGFR1*融合遺伝子陽性のMLN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。

機構は、「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意を下記のように整備した上で、効能・効果を申請どおり「*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍」と設定することが適切であると判断した。

- 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MLN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。
- 臨床成績の項の内容を熟知し、本薬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。

7.R.3.1 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

203試験において本薬の臨床的有用性が認められた(7.R.1及び7.R.2参照)ことから、本薬は*FGFR1*融合遺伝子陽性のMLN患者に対して推奨される。

また、MLNに対して唯一根治が期待できるHSCTと本薬投与との間での位置付けについて、203試験では「HSCT後の再発」及び「組入れ時点でHSCTの候補になっていない」患者を対象としており、組入れ時点でHSCTが実施可能な患者では、本薬投与よりもHSCTが優先されると考え、試験の組入れ対

象外とした。したがって、HSCT が実施可能な患者に対する本薬の有効性等は不明であり、当該患者には本薬は推奨されない。なお、「組入れ時点で HSCT の候補になっていない」患者について、HSCT の治療成績は非寛解期の患者と比較して寛解期の患者で優れていることが報告されている（Hematology 2018; 23: 470-7）が、当該患者で HSCT に移行した症例は 203 試験において 8 例認められ、そのうち有効性の結果が得られている 6 例における HSCT 施行時の有効性は、CR 4 例、骨髄奏効・形態学的寛解及び不明各 1 例であり、一定の有効性が得られた。

さらに、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN は、MPN、MDS/MPN（慢性期疾患）又は AML、前駆 T 又は B リンパ芽球性白血病/リンパ腫、混合表現型急性白血病（急性期疾患）等の多様な病態を呈することが知られており、203 試験では MPN、前駆リンパ性腫瘍、AML、系統不明な急性白血病、MDS/MPN の病態を呈する患者が組み入れられていたことを添付文書の臨床成績の項に記載し、医療現場へ情報提供することが適切と考えた。加えて、本薬の作用機序を考慮すると、本薬により期待される効果を得るためには、*FGFR1* 融合遺伝子陽性を適切な検査により確認することが重要であると考えた。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍」と設定した。

- 臨床成績の項の内容を熟知し、本薬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。
- 細胞遺伝学的検査により 8p11 染色体領域の転座が確認され、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN 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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承し、本薬の効能・効果を申請どおり「*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍」と設定することは可能と判断した。なお、203 試験において HSCT が実施可能な患者は試験の組入れ対象外とされていた旨は、本薬の対象患者を検討する上で重要な情報であることから、添付文書等を用いて、医療現場へ情報提供することが適切と判断した。

7.R.4 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人には、ペミガチニブとして 1 日 1 回 13.5 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項は、以下のように設定されていた。

<用法・用量に関連する注意>

- 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。
- 本薬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。

減量の目安

減量レベル	投与量
通常投与量	13.5 mg
1 段階減量	9 mg
2 段階減量	4.5 mg
3 段階減量	4.5 mg を 14 日間投与後に 7 日間休薬する
4 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*	処置
網膜剥離	—	<ul style="list-style-type: none"> 症状がある場合又は検査で異常が認められた場合は、本薬を休薬する。 休薬後、改善した場合は、1段階減量して本薬の投与を再開できる。改善しない場合は、本薬の投与を中止する。
高リン血症	血清リン濃度 5.5 mg/dL 超～7 mg/dL 以下	<ul style="list-style-type: none"> リン制限食を開始する。
	血清リン濃度 7 mg/dL 超～10 mg/dL 以下	<ul style="list-style-type: none"> 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、本薬を休薬する。 休薬後7 mg/dL 未満まで改善した場合は、同一用量で本薬の投与を再開できる。 再発が認められた場合は、1段階減量して本薬の投与を再開する。
	血清リン濃度 10 mg/dL 超	<ul style="list-style-type: none"> 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、本薬を休薬する。 休薬後7 mg/dL 未満まで改善した場合は、1段階減量して本薬の投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> 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段階減量して本薬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、本薬の投与を中止する。
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> 本薬の投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

機構は、「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN に対する用法・用量に関連する注意の項のうち、減量の目安のみを下記のように修正した上で、用法・用量を申請どおり「通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 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。
- 本薬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。

減量の目安

減量レベル	投与量
通常投与量	13.5 mg
1段階減量	9 mg
2段階減量	4.5 mg
3段階減量	原則投与中止*

* : 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、4.5 mg 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。4.5 mg 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。

7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

本薬の用法に係る開発経緯について、本薬の初期の臨床試験では ID 投与を設定し、既承認効能・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）に対しても ID 投与の用法が承認されたが、その後、本薬の複数の臨床試験において CD 投与の忍容性が確認された。さらに、

休薬のない連続的な投与 (CD 投与) は FGFR のチロシンキナーゼ活性を持続的に阻害することにより、ID 投与と比較してより高い有効性が期待できる可能性があると考えた。

上記の経緯を踏まえ、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN 患者を対象とした 203 試験においても、治験実施計画書の改訂を行い (第 3 版 (2018 年 5 月 17 日改訂))、本薬の用法・用量を 13.5 mg QD の ID 投与から CD 投与に変更して試験を実施した。

下記に示す 203 試験の有効性及び安全性の結果等を考慮すると、用法としては CD 投与が推奨できると考えたことから、203 試験での変更後の用法・用量 (本薬 13.5 mg QD を CD 投与) を、本薬の申請用法・用量として設定した。

- 部分集団解析に基づく比較の結果解釈は慎重に行う必要があるものの、主要評価項目とされた治験担当医師判定による CR 率 [95%CI] (%) は、ID 投与集団で 53.8 [25.1, 80.8]、CD 投与集団で 66.7 [46.0, 83.5] であり (表 4 参照)、ID 投与と比較して CD 投与で高い CR 率が期待できる結果であったこと。なお、CR が得られるまでの期間 (中央値) (カ月) は、ID 及び CD 投与集団でそれぞれ 3.48 及び 1.56 であり、ID 投与と比較して CD 投与で CR が得られるまでの期間の短縮が期待できること。
- 本薬の投与中止に至った有害事象の発現率は ID 投与集団と比較して CD 投与集団で低い傾向が認められた (表 7 参照、ID 投与及び CD 投与集団でそれぞれ 14.3 及び 7.4%、以下、同順)。一方で、本薬の①休薬及び②減量に至った有害事象の発現率は、いずれも ID 投与集団と比較して CD 投与集団で発現率が高かった (表 7 参照、①42.9 及び 77.8%、②28.6 及び 74.1%)。しかしながら、本薬による治療継続期間 (中央値) は ID 投与及び CD 投与集団でそれぞれ 119 及び 232 日であり、CD 投与集団の方がより長期間継続されていた。当該結果等を考慮すると、ID 投与と比較して CD 投与で本薬の休薬又は減量に至る割合が高いことは、本薬の臨床使用に当たって大きな問題とはならないと考えること。
- 本薬の特徴的な有害事象である高リン血症又は血中リン増加の発現率は、ID 投与及び CD 投与集団でそれぞれ 71.4% (10/14 例) 及び 81.5% (22/27 例) であった。また、高リン血症治療剤の併用割合は、それぞれ 14.3% (2/14 例) 及び 44.4% (12/27 例) であった。しかしながら、高リン血症に係る本薬の休薬、減量及び投与中止基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬の投与中止に至った高リン血症又は血中リン増加は認められなかったことから、CD 投与においても、既承認効能・効果の ID 投与時と同様の高リン血症に係るモニタリング・管理方法で対処可能であると考えたこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の用法について、適切な計画に基づき ID 投与と CD 投与の比較が検討されていないこと等を考慮すると、申請者の説明は十分とは言い難いものの、203 試験成績等を考慮すると、本薬の用法として CD 投与を設定することは受入れ可能と考えることから、申請どおり本薬の用法・用量を設定することは可能と判断した。

7.R.4.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節基準について、以下のよう説明している。

203 試験で設定した本薬の休薬、減量及び投与中止基準に従うことにより本薬は忍容可能であったことから、用法・用量に関連する注意の項において 203 試験の設定に準じた用量調節基準を設定した。なお、本薬の減量目安については、以下の経緯及び検討を踏まえ、下表のとおり設定した。

減量の目安

減量レベル	投与量
通常投与量	13.5 mg
1 段階減量	9 mg
2 段階減量	4.5 mg
3 段階減量	4.5 mg を 14 日間投与後に 7 日間休薬する
4 段階減量	投与中止

- 本薬の減量手順について、治験実施計画書第 2 版（2016 年 12 月 12 日改訂）では、2 mg 及び 4.5 mg 製剤を用いて、13.5 mg（通常投与量）→9 mg（1 段階減量）→6 mg（2 段階減量）の順と設定していたが、治験担当医師と治験依頼者の協議により、臨床的判断を考慮し 2 mg 及び 4.5 mg 製剤を組み合わせて上記の設定以外の用量へ減量することも可能であった。その後、治験実施計画書第 5 版（2020 年 7 月 2 日改訂）で改訂し、減量手順を明確化させ、4.5 mg 製剤のみを利用して 13.5 mg（通常投与量）→9 mg（1 段階減量）→4.5 mg（2 段階減量）の順で減量することとした。なお、改訂後の基準で用量調節がなされた患者は 11 例存在したが、減量後も有効性の減弱、安全性の増悪等の特段の懸念は認められなかった。
- 203 試験においては上記のとおり、13.5 mg（通常投与量）→9 mg（1 段階減量）→4.5 mg（2 段階減量）の順で減量し、4.5 mg の CD 投与の次は投与中止と設定していたが、下記の点を踏まえ、本薬の用量調節基準に「4.5 mg の ID 投与（14 日間投与後に 7 日間休薬する）」を 3 段階目の減量目安として追加した。
 - 203 試験において、4.5 mg の CD 投与時に有害事象が発現した患者 2 例¹⁷⁾において、4.5 mg の ID 投与に減量して試験を継続した¹⁸⁾が、ID 投与への切り替え後も一定期間、有効性は維持（PR 又は CR）され、減量後の安全性にも特段の問題は認められなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、3 段階減量（4.5 mg を 14 日間投与後に 7 日間休薬する）時における有効性等の検討は限定的であり、設定根拠としては十分ではないため、2 段階減量（4.5 mg の CD 投与）の後は、原則として投与を中止することが適切と考える。しかしながら、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN 患者においては他の治療選択肢が極めて限定的であること等を考慮すると、申請者の説明する上記の 3 段階減量の設定理由に基づき、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において、「4.5 mg を 14 日間投与後に 7 日間休薬する」との減量目安を設定することは許容可能と考え、下記に示す減量の目安を設定することが適切と判断した。

¹⁷⁾ いずれの患者も、13.5 mg の CD 投与より開始し、4.5 mg の CD 投与まで減量しても一定の有効性（PR 又は CR）が継続して得られていた。

¹⁸⁾ 治験実施計画書における減量規定として、「4.5 mg QD の ID 投与」が明記はされていなかったものの、「安全性上の懸念があった場合、治験担当医師と治験依頼者との間で協議の上、患者の試験継続可否を判断する」旨の規定を考慮し、治験担当医師と治験依頼者との間での協議の結果、当該患者は 4.5 mg の ID 投与にて試験の継続が許可された。

減量の目安

減量レベル	投与量
通常投与量	13.5 mg
1 段階減量	9 mg
2 段階減量	4.5 mg
3 段階減量	原則投与中止*

*：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、4.5 mg 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。4.5 mg 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。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された *FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN 患者を対象とした全例調査方式による製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、下記の点等を考慮し、既承認の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に対する本薬投与時の安全性を検討することを目的とした製造販売後調査（全例調査）における安全性検討事項と同一の事象（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及び急性腎障害）を設定した。

- 胆道癌患者の併合解析¹⁶⁾と比較して 203 試験の CD 投与集団において、発現率が高い有害事象が認められたものの、当該事象は概ね既知の事象であったこと等を考慮すると、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN 患者に対する本薬投与時における新たな安全性上の懸念事項はないと考えること（7.R.2 参照）。

調査予定症例数については、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN 患者数、調査期間等を踏まえた実施可能性を考慮し、7 例と設定した。

観察期間については、203 試験における上記の安全性検討事項に設定した事象の発現時期等を考慮し、2 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①日本人の *FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていること、及び②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患者を対象とした製造販売後調査の結果が得られていないことから、製造販売後の一定期間は本薬が投与されたすべての *FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN 患者を対象とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容とすることで差し支えないと判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。なお、203 試

験の成績については、「7.R.2.1 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について」の項に記載した。

7.3.1 国内第 I 相試験 (102 試験)

有害事象は 44/44 例 (100%) に認められた。本薬との因果関係が否定できない有害事象は 43/44 例 (97.7%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、高リン酸塩血症 36 例 (81.8%)、味覚異常 20 例 (45.5%)、口内炎 19 例 (43.2%)、脱毛症 17 例 (38.6%)、下痢、悪心及び食欲減退各 16 例 (36.4%)、便秘 14 例 (31.8%) であった。

重篤な有害事象は 16/44 例 (36.4%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、胆管炎、食欲減退及び悪性新生物進行の各 2 例 (4.5%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は 4/44 例 (9.1%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、腹水、遠隔転移を伴う脳悪性腫瘍、悪性新生物進行及び知覚過敏各 1 例 (2.3%) であった。このうち、知覚過敏 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の *FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN に対する治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考え。また機構は、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和5年2月2日

申請品目

[販売名] ペマジール錠 4.5 mg
[一般名] ペミガチニブ
[申請者] インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
[申請年月日] 令和4年7月25日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、本薬の臨床的位置付け及び有効性に関する以下の点等から、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN に対する本薬投与の有効性は期待でき、本薬は治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

- *FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN は、極めて希少な疾患であり、かつ、当該疾患に対する治療選択肢は極めて限定的であること。また、203 試験において主要評価項目とされた、骨髄異形成症候群/骨髄増殖性腫瘍に対する治療効果判定基準を一部改変した基準に基づく治験担当医師判定による CR 率 [95%CI] (%) は 62.5 [45.8, 77.3] (25/40 例) であり、臨床的に意義のある結果であったこと。
- *FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN 患者に対しては標準的な治療は確立されておらず、国内外の診療ガイドライン、教科書等を参考に各種病態に応じた治療が実施されているが、NCCN ガイドライン (v.2.2022) では、本薬は *FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN に対して優先して選択する治療として位置付けられていること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、*FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象(高リン血症、漿液性網膜剥離、眼障害(漿液性網膜剥離を除く)、皮膚障害(爪毒性含む)及び急性腎障害)であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍」と設定することは可能と判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 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 MLN 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。
- 臨床成績の項の内容を熟知し、本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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

<用法・用量に関連する注意>

- 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。
- 本薬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。

減量の目安

減量レベル	投与量
通常投与量	13.5 mg
1 段階減量	9 mg
2 段階減量	4.5 mg
3 段階減量	原則投与中止*

*：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、4.5 mg 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。4.5 mg 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（本基準は現行の添付文書での設定から変更なし）

副作用	程度*	処置
網膜剥離	—	<ul style="list-style-type: none"> • 症状がある場合又は検査で異常が認められた場合は、本薬を休薬する。 • 休薬後、改善した場合は、1 段階減量して本薬の投与を再開できる。改善しない場合は、本薬の投与を中止する。
高リン血症	血清リン濃度 5.5 mg/dL 超～7 mg/dL 以下	<ul style="list-style-type: none"> • リン制限食を開始する。
	血清リン濃度 7 mg/dL 超～10 mg/dL 以下	<ul style="list-style-type: none"> • 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、本薬を休薬する。 • 休薬後 7 mg/dL 未満まで改善した場合は、同一用量で本薬の投与を再開できる。 • 再発が認められた場合は、1 段階減量して本薬の投与を再開する。
	血清リン濃度 10 mg/dL 超	<ul style="list-style-type: none"> • 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、本薬を休薬する。 • 休薬後 7 mg/dL 未満まで改善した場合は、1 段階減量して本薬の投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • 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 段階減量して本薬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、本薬の投与を中止する。
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • 本薬の投与を中止する。

*：Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての *FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN 患者を対象に、調査予定症例数を 7 例、観察期間を 2 年間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与されたすべての *FGFR1* 融合遺伝子陽性の MLN 患者を対象とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容とすることで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 10 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 11 及び 12 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。なお、申請者より、製造販売後調査の調査予定症例数について、7 例から 9 例へ変更する旨の回答¹⁹⁾があり、機構は了承した。

表 10 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 網膜剥離 高リン血症 	<ul style="list-style-type: none"> 胚・胎児毒性 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 腎機能障害患者への使用 肝機能障害患者への使用 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし

表 11 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 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を対象とした使用成績調査（全例調査） <u><i>FGFR1</i> 融合遺伝子陽性の <i>MLN</i> 患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</u> 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動

表 12 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与されたすべての <i>FGFR1</i> 融合遺伝子陽性の <i>MLN</i> 患者
観察期間	2 年間
調査予定症例数	9 例
主な調査項目	安全性検討事項：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 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、病型、前治療歴、既往歴又は合併症等）、本薬の投与状況、併用薬剤、最良総合効果、有害事象等

¹⁹⁾ *FGFR1* 融合遺伝子陽性の *MLN* 患者数の見積もりが見直されたことに伴う変更である。また、調査の実施方法について、対象疾患の希少性、当該調査予定症例数は実施可能性を考慮した設定であること等から、可能な限り多くの症例データを収集するために、予定症例数到達後も登録期間を通じて患者登録及び調査票回収を継続する旨も回答された。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は「*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

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

[用法・用量]（下線部追加）

＜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 13.5 mg 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 13.5 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

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。
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。

[警告] (変更なし)

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。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

〈効能共通〉

1. 「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。

〈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〉

~~1.2.~~ 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。

~~2.3.~~ 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。

~~3.~~ 「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。

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。

〈*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍〉

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。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

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。

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。

減量の目安

減量レベル	投与量	
	<u>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</u>	<u><i>FGFR1</i> 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍</u>
通常投与量	13.5 mg	13.5 mg
1段階減量	9 mg	9 mg
2段階減量	4.5 mg	4.5 mg
3段階減量	投与中止	原則投与中止*

*: 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、4.5 mg 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。4.5 mg 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	—	<ul style="list-style-type: none"> • 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 5.5 mg/dL 超～7 mg/dL 以下	<ul style="list-style-type: none"> • リン制限食を開始する。
	血清リン濃度 7 mg/dL 超～10 mg/dL 以下	<ul style="list-style-type: none"> • 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7 mg/dL未滿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 10 mg/dL 超	<ul style="list-style-type: none"> • 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7 mg/dL未滿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	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • 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。 • 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。
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • 本剤の投与を中止する。

注1) GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AML	acute myeloid leukaemia	急性骨髄性白血病
CD 投与		連日経口投与
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CRh	complete response with partial hematologic recovery	造血機能の部分的な回復を伴う完全奏効
CRi	complete response with incomplete hematologic response	造血機能の回復が不十分な完全奏効
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
FGF	fibroblast growth factor	線維芽細胞増殖因子
FGFR	FGF receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
HSCT	allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	同種造血幹細胞移植
ID 投与		14 日間連続経口投与後 7 日間休薬、を 1 サイクルとして投与
MAPK	mitogen-activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ
MDS/MPN	myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm	骨髄異形成症候群/骨髄増殖性腫瘍
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MLN	myeloid/lymphoid neoplasms	骨髄性又はリンパ性腫瘍
MPN	myeloproliferative neoplasm	骨髄増殖性腫瘍
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像診断
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology in Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and Tyrosine Kinase Fusion Genes	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NE	not evaluable	評価不能
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
102 試験		INCB 54828-102 試験

略語	英語	日本語
202 試験		INCB 54828-202 試験
203 試験		INCB 54828-203 試験
本薬		ペミガチニブ