ペマジール錠 4.5 ㎎
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はインサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社

目次

略号一覧 2
1. 起原又は発見の経緯....3
2. *FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍の概略....3
2.1. 疫学 3
2.2. 治療 4
2.3. アンメット・メディカル・ニーズ....5
3. 開発の経緯....5
3.1. 非臨床開発の経緯....6
3.2. 臨床開発の経緯....6
3.2.1. 臨床試験の概要....6
3.2.1.1. 国際共同臨床第 2 相試験（INCB 54828-203）（評価資料） 6
3.2.1.2. 国内臨床第 1 相試験（INCB 54828-102）（参考資料） 7
3.2.2. 規制当局との治験相談....7
4. 進行中及び計画中の臨床試験....8
4.1. 進行中の臨床試験....8
4.2. 計画中の臨床試験....9
5. 効能・効果及び用法・用量....10
6. 参考文献....11

表一覧

Table 1: 臨床試験の要約....8
Table 2: 計画中の臨床試験の要約....9

図一覧

Figure 1: ペミガチニブの化学構造....3
Figure 2: 開発の経緯図....5

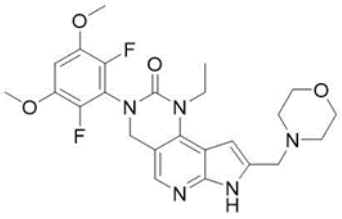
略号一覧

略号	定義	
ALL	acute lymphocytic leukemia	急性リンパ性白血病
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
ASCT	allogeneic stem cell transplantation	同種造血幹細胞移植
CD	continuous dosing	連日投与
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CRC	Central Review Committee	中央判定委員会
EMS	8p11 myeloproliferative syndrome	8p11骨髄増殖性症候群
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
FISH	fluorescence in situ hybridization	蛍光in situハイブリダイゼーション
FGF	fibroblast growth factor	線維芽細胞増殖因子
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
ID	intermittent dosing	間欠投与
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MPAL	mixed phenotype acute leukemia	混合表現型急性白血病
MPN	myeloproliferative neoplasm	骨髄増殖性腫瘍
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	全米総合がん情報ネットワーク
MLN	myeloid/lymphoid neoplasm	骨髄性／リンパ性腫瘍
ORR	objective response rate	全奏効率
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
QD	once daily	1日1回
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SCLL	stem cell leukemia/lymphoma syndrome	幹細胞白血病／リンパ腫症候群
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象

1. 起原又は発見の経緯

ペミガチニブ（INCB054828）は、Incyte Corporation（Incyte社）により創製された線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）のFGFR1、FGFR2及びFGFR3に選択性を示す新規のFGFR阻害剤である。ペミガチニブ（以下、本薬）の分子式は、$C_{24}H_{27}F_2N_5O_4$（分子量：487.5 g/mol）であり、その化学名は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である（Figure 1）。

Figure 1: ペミガチニブの化学構造



FGFRは、組織の発生及びリモデリング、血管新生並びに代謝を含む重要な生理学的過程に関与する受容体チロシンキナーゼである。FGFRは線維芽細胞増殖因子（FGF）リガンドと結合し、細胞内シグナル伝達が活性化される（Dailey 2005）。ヒトでは、4種類のFGFR（FGFR1、FGFR2、FGFR3、及びFGFR4）が同定されており、それぞれが細胞外、細胞膜貫通、細胞内の3つの主要なドメインから構成されている（Gallo 2015）。FGFがFGFRの細胞外ドメインへ結合すると受容体二量化体を生じ（Eswarakumar 2005）、細胞内チロシンキナーゼドメインでのチロシン残基のリン酸化を経て、下流にあるMEK/ERK、AKT等の経路を活性化させ、細胞増殖、生存、遊走、血管新生が行われることは各FGFRに共通する機序である。

FGFRシグナル伝達の調節異常が、癌の形成及び進行を引き起こし、治療抵抗性につながることが知られている（Turner 2010）。体細胞における*FGFR1*、*FGFR2*及び*FGFR3*の遺伝子異常が、多くの腫瘍で報告されている（Knights 2010、Turner 2010、Babina 2017）。この異常には、活性化変異、融合、再構成、増幅等があり、その結果として受容体のリガンド非依存性の恒常的な活性化又はFGFRを介した異常なリガンド依存性のシグナル伝達を生じる。このような*FGFR*遺伝子異常を介したFGFRシグナル伝達に依存する癌細胞株は、FGFRの選択的阻害に対する感受性が高いことが非臨床試験で示されている（Greulich 2011）。従って、FGFR阻害剤は*FGFR*遺伝子異常を有する癌の治療薬となる可能性がある。

これまでに、本薬は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又は胆管癌の治療薬として日米欧その他の国々で承認されている。

遺伝子情報に基づいたがんゲノム医療が多くの癌腫で進められており、*FGFR*遺伝子異常を標的とした治療は他の癌腫においても新たな治療選択肢として期待できると考える。

2. *FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍の概略

2.1. 疫学

*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍は稀な造血器腫瘍である。*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍の特徴は、染色体8p11-12領域に位置する*FGFR1*遺伝子を含む転座の存在である。転座により、新たな融合タンパク質が産生され、FGFR1チロシンキナーゼが恒常的に活性化される（Jackson 2010）。

この疾患は当初、8p11骨髄増殖性症候群又はEMS又は8p11幹細胞白血病／リンパ腫症候群と呼ばれていた。骨髄性新生物及び急性白血病のWHO分類では、この疾患は*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍と呼ばれている（Arber 2016）。そのため、本申請資料中でも本疾患について*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍の表記も用いている。

*FGFR1*再構成の存在は本疾患の診断に必須であるが、観察可能な好酸球増加症は診断に必須ではない。初期評価では、8p11領域と既知のパートナー遺伝子との染色体転座を示す細胞遺伝学的解析結果を得るか、細胞遺伝学的検査で染色体転座を同定し、*FGFR1* break-apartプローブを用いて*FGFR1*遺伝子再構成を確認することにより診断する（Gerds 2021）。患者は骨髄浸潤のみ、髄外病変浸潤のみ、又は骨髄及び髄外病変浸潤の両方がみられることがある。慢性期の骨髄病変は常に骨髄性であり、MPN、MDS/MPN又はMDSが最も多い。急性期の骨髄又は髄外病変は、通常T-ALL、B-ALL、AML又はMPALの病型をとる。慢性期の患者は、急性期移行前に同種幹細胞移植（ASCT）を行わないと、生存期間の短い急性期へと進展する傾向がある。また急性期の患者では、ASCTが実施できない場合の全生存期間は短い（Umino 2018）。

この疾患の分子基礎はよく知られているが、*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍の疫学（発生率及び有病率）及び臨床像はあまり明らかになっていない。

これまでに報告された本疾患でのFISHにより確認された最大規模の症例集積は17例であった（Strati 2017）。別の報告では4例であった（Patnaik 2010）。2010年に報告された文献レビューでは、65例が記載されている（Jackson 2010）。欧州での患者数や有病率を示す正確な文献データは得られていない。有病率に関して考察可能な公表文献のデータから、全体として、非常に稀な疾患であり、米国では、粗罹患率は10万人当たり0.035人未満と推定されている。この疾患は全ての年齢で認められ、0歳から87歳（中央値：46歳）である。男性が僅かに多い（Macdonald 2002、Jackson 2010、Sarthy 2017、Umino 2018、Lv 2018）。日本血液学会の疫学調査「血液疾患症例登録集計解析結果」によると、2015年～2020年の期間で*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍と新たに診断された症例はそれぞれ、2015年3例、2016年4例、2017年0例、2018年0例、2019年1例、2020年1例であった（日本血液学会 2015-2020）。これらの報告より、日本における*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍の総患者数は、年間約0～4人と推定される。

本疾患の予後に関して、Jacksonらは前述の総説の中でそれまでに文献として報告された65症例について要約している。長期追跡データのある45例の患者のうち、14例がASCTを受け、全生存期間中央値は15ヵ月と報告されている（Jackson 2010）。2018年にUminoらが文献中の症例の追加解析を、*FGFR1*再構成がFISH又はRT-PCRで確認された44例に限定して行った。全生存データが得られた41例の追跡期間中央値は10ヵ月（範囲：1～66ヵ月）であり、診断から1年後の生存率は43.1%（95%CI：26.8～58.4）であった。診断時の病型が慢性期（MPN 13例又はMDS 1例）であった症例についてみると、急性期移行前にASCTを受けなかった症例の生存期間中央値は9ヵ月であった。急性期移行前に移植を受けた患者3例中2例は、37ヵ月及び50ヵ月の長期寛解を達成した。診断時に急性期の症例及び慢性期から急性期に移行した症例の合計38例の1年生存率は29.8%であった（Umino 2018）。以上のように本疾患は極めて予後不良な造血器悪性腫瘍である。

2.2. 治療

現在、*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍の治療に承認された薬剤はない。慢性期では、ヒドロキシ尿素による低強度治療は白血球増加症をある程度制御する。典型的には、系統特異的な寛解導入レジメンが急性期の治療に用いられる。2010年の総説によると（Jackson 2010）、これらの治療法は不十分であり、無効、部分奏効に至るか、持続的な細胞遺伝学的異常を伴う短期的な臨床的完全寛解にしか至らないことが報告されている。臨床データが得られた44例のうち、27%が完全寛解、45%が部分寛解、28%が無反応であった。全生存期間は15ヵ月であった。14例の患者（31%）が骨髄又は幹細胞移植を受けた。12例（27%）は急性期移行後、

2例（4%）は急性期移行前であった。移植を受けた患者の生存期間中央値は24ヵ月で、範囲は6～46ヵ月であった。一方、移植を受けなかった患者の生存期間中央値は12ヵ月（log rank test、P = 0.0167）で、範囲は0～60ヵ月であった。

ASCTは、現在では化学療法で寛解が得られた患者に推奨されている（Haslam 2012、Suzan 2003、Townsend 2009）。唯一の治癒の可能性のある選択肢としてのASCTによる地固め療法の重要性が、患者17例の後ろ向き解析で強調されている（Strati 2017）。FISHで*FGFR1*再構成が確認された17例の患者が本研究に含まれた。4例（24%）がMPN、7例（41%）が急性白血病、6例（35%）がMPNと白血病の合併だった。17例の患者中13例（76%）がASCTを施行し、9例（53%）が適合非血縁ドナーから、2例（12%）がHLA適合血縁ドナーから、2例（12%）がHLA半合致ドナーから造血幹細胞の提供を受けた。PFSの中央値は15ヵ月（95% CI：1～30ヵ月）であった。ASCTを受けなかった4例の患者のうち、慢性期を呈し、非強力化学療法（ポナチニブ、ヒドロキシ尿素、又はその両方）を受け、寛解に達しなかった患者のうち、2例は1ヵ月及び9ヵ月の短期追跡調査のみであり、もう1例は36ヵ月の生存期間であった。Tリンパ芽球性白血病を発症しASCTを受けなかった4番目の患者は、強力化学療法（hyper-CVAD）に反応せず、10ヵ月後に疾患により死亡した。

本疾患の治療については、国内の診療ガイドラインや欧州臨床腫瘍学会（ESMO）ガイドラインにおいて明確な記載は無いが、全米総合癌情報ネットワーク（NCCN）ガイドラインでは、慢性期の本疾患に対する治療オプションとして臨床試験が推奨され、その他FGFR1に対する活性を有するチロシンキナーゼ阻害剤（例；ペミガチニブ、ミドスタウリンあるいはポナチニブ）が推奨されている。また急性期の本疾患に対しては、臨床試験あるいは早期のASCTを考慮することが推奨され、その他の治療オプションとしてFGFR1に対する活性を有するチロシンキナーゼ阻害剤（例；ペミガチニブ、ミドスタウリンあるいはポナチニブ）あるいは急性白血病に対する寛解導入療法の併用及びその後のASCTが推奨されている（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2021）。

2.3. アンメット・メディカル・ニーズ

本疾患に対して承認されたFGFR1に対する活性を有するチロシンキナーゼ阻害剤はなく、国内外で標準的な治療は確立していない。急性期疾患では、FGFR1に対する活性を有するヒドロキシ尿素及びマルチキナーゼ阻害薬が臨床的完全奏効及び細胞遺伝学的完全奏効をもたらすことは稀である。系統特異的な化学療法により完全な臨床的奏効が得られることがあるが、これらの効果は短期間であり、細胞遺伝学的完全奏効に至ることは稀である。したがって、移植前には完全奏効及び細胞遺伝学的奏効を得ることが望ましく、移植適応となる患者にとってアンメット・メディカル・ニーズが存在する。移植の適応とならない患者にとっては、深く持続的な臨床的奏効及び細胞遺伝学的奏効をもたらし、無増悪生存期間を改善する可能性のある治療薬がアンメット・メディカル・ニーズとなっている。

3. 開発の経緯

開発の経緯図をFigure 2に示した。

Figure 2: 開発の経緯図

試験項目	試験番号	[redacted]
臨床	INCB 54828-102試験	
	INCB 54828-203試験*	

*：日本は20[redacted]年[redacted]月より参画した。

3.1. 非臨床開発の経緯

ペミガチニブの品質、薬理作用、安全性薬理、薬物動態、毒性試験については、初回承認時に資料を提出済みであることから、新たに実施した試験はない。

本薬は、*FGFR1*融合遺伝子陽性AML、*FGFR2*融合遺伝子陽性胆管癌及び*FGFR3*融合遺伝子陽性膀胱癌を含む多くの異種移植腫瘍モデルにおいて抗腫瘍活性が認められていることから、本薬が*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍に対して新たな治療薬となる可能性があると判断した。

3.2. 臨床開発の経緯

3.2.1. 臨床試験の概要

*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍に対するペミガチニブの有効性及び安全性は、日本を含む国際共同第2相試験として実施中のINCB 54828-203試験（以下、203試験）の結果に基づき評価した。また、日本人進行性固形腫瘍患者を対象として本薬の安全性及び忍容性を評価した第1相試験（INCB 54828-102）を参考資料とした。

3.2.1.1. 国際共同臨床第2相試験（INCB 54828-203）（評価資料）

203試験は、*FGFR1*再構成を伴う骨髄性又はリンパ性腫瘍を有する被験者を対象とした本薬の有効性及び安全性を評価する非盲検、単剤投与試験である。被験者は本薬13.5 mgの1日1回投与（QD）を2週間投与／1週間休薬の21日を1サイクルとした間欠投与（ID）、あるいは連日投与（CD）を受けた。全ての被験者候補は、FGFR1を活性化することが知られている8p11転座又は*FGFR1*再構成が文書で確認されていることを必須とし、ASCTに非適応であることを規定した。

データカットオフ日の2021年6月30日の時点で、患者計41例が登録された。有効性評価可能集団は、選択基準に規定した8p11再構成が確認されなかった1例を除く40例とし、安全性解析対象集団は、本薬の投与を1回以上受けた全41例とした。本患者集団には日本人患者2例が含まれている。

本治験の主要有効性評価項目は、効果判定基準に基づき治験責任（分担）医師の判定による完全奏効率（CRR）とした。CRRの閾値及び期待値をそれぞれ15%及び35%と設定した。治験責任（分担）医師の評価では、最良総合効果が完全奏効（CR）の患者は有効性評価可能集団（40例）の62.5%、部分奏効（PR）は10.0%であった。治験責任（分担）医師の評価によるCRRは62.5%（95% CI：45.80～77.27）、全奏効率（ORR）は72.5%（95% CI：56.11～85.40）であった。中央判定委員会（CRC）の評価では、最良総合効果がCRの患者は有効性評価可能集団（40例）の70.0%、PRは2.5%であった。CRCの評価によるCRRは70.0%（95% CI：53.47～83.44）、ORRは72.5%（95% CI：56.11～85.40）であった。初回の投与スケジュール別では、治験責任（分担）医師の評価に基づくCRRはID投与（13例）で53.8%（95% CI：25.13%～80.78%）、CD投与（27例）で66.7%（95% CI：46.04%～83.48%）であり、ORRはID投与で61.5%（95% CI：31.58%～86.14%）、CD投与で77.8%（95% CI：57.74%～91.38%）であった。治験責任（分担）医師の評価に基づくCRR及びORRは、ID投与よりもCD投与の方が高かった。CRCの評価に基づくCRRはID投与（13例）で46.2%（95% CI：19.22%～74.87%）、CD投与（27例）で81.5%（95% CI：61.92%～93.70%）であり、ORRはID投与で46.2%（95% CI：19.22%～74.87%）、CD投与で85.2%（95% CI：66.27%～95.81%）であった。CRCの評価に基づくCRR及びORRは、ID投与よりもCD投与の方が高かった。

更に、203試験の安全性解析対象集団（41例）における本薬13.5 mg QDのID投与又はCD投与した際の本薬の安全性プロファイルは許容可能であった。本薬の予定投与量の80%以上を投与された被験者の割合は、CD投与よりID投与の割合が高かったが、投与中止に至った有害事象（TEAE）の内容及び発現割合は両投与スケジュール間で概ね類似していた。また、CD投与の安

全性プロファイルは、本薬の用量調節により臨床的に管理可能であった。個々の臨床検査値のパラメータには散発的な変動が認められたが、本薬のID投与又はCD投与では全般的な安全性プロファイルに一貫した意味のある差は認められなかった。*FGFR1*遺伝子再構成を有する骨髄性又はリンパ性腫瘍患者に本薬13.5 mg QDをID投与又はCD投与したときの忍容性は概ね良好であり、TEAEにより本薬の投与を中止した割合は低かった。

203試験の有効性及び安全性の結果より、*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者に対して本薬13.5 mg QDのCD投与又はID投与（2週間投与／1週間休薬）によるベネフィットが示された。

3.2.1.2. 国内臨床第1相試験（INCB 54828-102）（参考資料）

日本人進行性固形腫瘍患者を対象として本薬の安全性及び忍容性を評価する、非盲検、用量漸増、用量拡大、第1相試験を実施した。本試験は2つのパートに分けて実施した。パート1（用量漸増）では、本薬を単剤経口投与した際の安全性、忍容性及び薬力学を評価し、MTD及び第2相試験の推奨用量を決定することを目的とした。パート2（用量拡大）では、*FGF*又は*FGFR*の異常が認められる進行性悪性腫瘍を有する被験者を対象として、本薬の安全性、忍容性、PK、薬力学及び予備的な有効性を評価した。

最大54例の患者の登録が予定され、44例が本治験に登録された。登録患者44例全例が、有効性評価可能集団、安全性解析対象集団及びPK／薬力学解析対象集団に含まれた。パート1には14例が登録され、ID投与でペミガチニブ9、13.5又は18 mgの投与を受けた。パート2には30例が登録され、ID投与又はCD投与でペミガチニブ13.5 mgの投与を受けた。本治験の患者44例全例が治験薬の投与及び治験参加を中止した。治験薬の投与中止及び治験の参加中止の理由として最も多かったのは、それぞれ進行（84.1%）及び死亡（65.9%）であった。

3.2.2. 規制当局との治験相談

医薬品[redacted]相談

INCB 54828-203試験の2021年6月30日時点のカットオフデータを踏まえて、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）との[redacted]相談を実施し、[redacted]について以下の助言を得た【議事録module 1.13.2】。

機構の意見

[redacted]については、[redacted]はご理解ください。

本試験の実施中に、[redacted]と考えます。一方、[redacted]、本試験の2021年6月30日データカットオフ時点の解析結果において[redacted]と考えます。

- [redacted]
- [redacted]

機構の助言を受けて、申請者はINCB 54828-203試験の2021年6月30日時点のカットオフデータを以て一変申請を行うこととした。

4. 進行中及び計画中の臨床試験

4.1. 進行中の臨床試験

本剤の臨床試験は、2015年より米国で開始し、2022年4月現在までに症例が登録された試験として、有効性及び安全性を評価した9試験及び臨床薬理試験5試験が含まれている（Table 1）。これらの臨床試験のうち、以下の8試験に日本人患者の登録が進められている：INCB 54828-102、INCB 54828-201、INCB 54828-202、INCB 54828-203、INCB 54828-205、INCB 54828-207、INCB 54828-302及びINCB 54828-801。

Table 1: 臨床試験の要約

Study No	Study Title	Planned Total Enrollment	Status
INCB 54828-101	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies	approximately 325 subjects	Enrolment complete with subjects ongoing
INCB 54828-201*	A Phase 2, Open-Label, Single-Agent, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Metastatic or Surgically Unresectable Urothelial Carcinoma Harboring FGF/FGFR Alterations	approximately 240 subjects	Enrolment complete with subjects ongoing
INCB 54828-202*	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy	approximately 140 subjects	Completed
INCB 54828-203*	A Phase 2, Open-Label, Monotherapy, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Myeloid/Lymphoid Neoplasms With FGFR1 Rearrangement	approximately 46 subjects	Ongoing
INCB 54828-102*	A Phase 1, Open-Label, Dose-Escalation, Dose-Expansion, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Japanese Subjects with Advanced Malignancies	up to 54 subjects	Completed
INCB 54828-104	An Open-Label Study to Assess the Effect of Itraconazole and Rifampin on INCB054828 Pharmacokinetics When Administered Orally to Healthy Subjects	36 healthy volunteers	Completed
INCB 54828-105	An Open-Label Study Assessing the Mass Balance, Pharmacokinetics, and Metabolite Profiles of a Single Oral Dose of [14C]INCB054828	7 healthy volunteers	Completed
INCB 54828-106	An Open-Label Study to Assess the Effect of Esomeprazole and Ranitidine on INCB054828 Pharmacokinetics When Administered Orally in Healthy Subjects	36 healthy volunteers	Completed

Study No	Study Title	Planned Total Enrollment	Status
INCB 54828-107	A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Pemigatinib in Participants With Normal Hepatic Function and Participants With Hepatic Impairment	Up to 40 subjects	Completed
INCB 54828-108	A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Pemigatinib in Participants with Normal Renal Function and Participants with Renal Impairment	Up to 48 subjects	Completed
INCB 54828-302*	A Phase 3, Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Chemotherapy in First-Line Treatment of Participants With Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With FGFR2 Rearrangement (FIGHT-302)	Approximately 432 subjects	Ongoing
INCB 54828-205*	A Phase 2, Open-Label, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Plus Pembrolizumab Versus Pemigatinib Alone Versus Standard of Care as First-Line Treatment for Metastatic or Unresectable Urothelial Carcinoma in Cisplatin-Ineligible Participants Whose Tumors Express FGFR3 Mutation or Rearrangement (FIGHT-205)	Approximately 372 subjects	Discontinued
INCB 54828-207*	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib in Participants With Previously Treated Locally Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Solid Tumor Malignancies Harboring Activating FGFR Mutations or Translocations (FIGHT-207)	Approximately 170 subjects	Enrolment complete with subjects ongoing
INCB 54828-801*	An Open-label, Multicenter, Rollover Study to Provide Continued Treatment for Participants with Advanced Malignancies Previously Enrolled in Studies of Pemigatinib	Approximately 20 subjects	Ongoing

*: 日本人患者が登録中

4.2. 計画中の臨床試験

2022年4月現在、以下の試験が計画中であり（Table 2）、日本からも参加予定である。

Table 2: 計画中の臨床試験の要約

Study No	Study Title	Planned Total Enrollment	Status
INCB 54828-209	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib in Participants With Previously Treated Glioblastoma or Other Primary Central Nervous System Tumors Harboring Activating FGFR1-3 Alterations (FIGHT-209)	Approximately 189 subjects	Planned

5. 効能・効果及び用法・用量

ペマジール錠の効能又は効果、用法及び用量は、以下の通りとした（下線部分を追加）。

［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

［用法及び用量］

＜がん化学療法後に増悪した*FGFR2*融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性胆管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。

6. 参考文献

Arber D, Orazi, A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127(20): 2391-2405.

Babina IS, Turner NC. Advances and challenges in targeting FGFR signalling in cancer. Nat Rev Cancer 2017;17:318-332.

Dailey L, Ambrosetti D, Mansukhani A, Basilico C. Mechanisms underlying differential responses to FGF signaling. Cytokine Growth Factor Rev 2005;16:233-247.

Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. Cytokine Growth Factor Rev 2005;16:139-149.

Gallo LH, Nelson KN, Meyer AN, et al. Functions of fibroblast growth factor receptors in cancer defined by novel translocations and mutations. Cytokine Growth Factor Rev 2015;26:425‑449.

Gerds AT, Gotlib J, Bose P et al. Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and TK Fusion Genes, Version 3.2021. J Natl Compr Canc Netw 2020;18(9):1248‑1269.

Greulich H, Pollock PM. Targeting mutant fibroblast growth factor receptors in cancer. Trends Mol Med 2011;17:283-292.

Haslam K, Langabeer S, Kelly J, et al. Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for *BCR-FGFR1* Myeloproliferative Neoplasm Presenting as Acute Lymphoblastic Leukemia. Case Reports in Hematology 2012;2012:1-5.

Jackson C, Medeiros, LJ, and Miranda R. 8p11 myeloproliferative syndrome: a review. Human Pathology 2010;41:461-476.

Knights V, Cook SJ. De-regulated FGF receptors as therapeutic targets in cancer. Pharmacol Ther 2010;125:105-117.

Lv H, Hu S. Precursor T-Lymphoblastic Lymphoma Associated with t(8;9)(p11.2;q33): A Case Report and Review of the Literature. Acta Haematol 2018;139:176‑182, DOI: 10.1159/000481392.

Macdonald D, Reiter A, Cross N. The 8p11 Myeloproliferative Syndrome: A Distinct Clinical Entity Caused by Constitutive Activation of FGFR1, Acta Haematol 2002;107:101‑107

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and Tyrosine Kinase Fusion Genes, Version 4.2021 - July 9, 2021) (URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mlne.pdf)

Patnaik M, Gangat N. Chromosome 8p11.2 translocations: Prevalence, FISH analysis for FGFR1 and MYST3, and clinicopathologic correlates in a consecutive cohort of 13 cases from a single institution, Am J Hematol. 2010 Apr;85(4):238-42. doi: 10.1002/ajh.21631.

Sarthy J, Reddivalla N. Pediatric 8p11 eosinophilicmyeloproliferative syndrome (EMS): A case report and review of the literature, Pediatr Blood Cancer 2017; 64: e26310, DOI: 10.1002/pbc.26310.

Strati P, Tang G, Duose D. Myeloid/lymphoid neoplasms with FGFR1 rearrangement, LEUKEMIA & LYMPHOMA, 2017, https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1397663.

Suzan F, Guasch G, Terre C, et al. Long-term complete haematological and molecular remission after allogenic bone marrow transplantation in a patient with a stem cell myeloproliferative disorder associated with t(8;13)(p12;q12). Br. J Haematology 2003;121:312-314.

Townsend W, Cross N, Waghorn K, et al. Clinical evidence for a graft-versus-tumour effect following allogenic HSCT for t(8;13) atypical myeloproliferative disorder. Bone Marrow Transplantation 2009;44:197-199.

Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. Nat Rev Cancer 2010;10:116-129.

Umino K, Fujiwara, S, Ikeda T, et al. Clinical outcomes of myeloid/lymphoid neoplasms with fibroblast growth factor-1 (FGFR1) rearrangement. Hematology 2018;23(8):470-477.

日本血液学会. 血液疾患症例登録 集計解析結果. 2015-2020.

外国における使用状況の概要

外国でのペマジール錠の承認取得等の状況をTable 1に示した。

Table 1:　　外国での承認取得等の状況（2022年11月調査）

承認国	販売名	承認年月日 / 効能・効果	販売年月
米国	PEMAZYRE 4.5 mg、 同 9 mg、 同 13.5 mg	2020年4月17日 / PEMAZYRE is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adults with previously treated, unresectable locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or other rearrangement as detected by an FDA-approved test.	2020年4月
欧州	Pemazyre 4.5 mg、 同 9 mg、 同 13.5 mg	2021年3月26日 / Pemazyre monotherapy is indicated for the treatment of adults woth locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or rearrangement that have progressed after at lease one prior line of systemic therapy.	2021年3月
英国	Pemazyre 4.5 mg、 同 9 mg、 同 13.5 mg	2021年4月7日 / Pemazyre monotherapy is indicated for the treatment of adults with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or rearrangement that is relapsed or refractory after at least one line of systemic therapy.	2021年7月
台湾	Pemazyre 4.5 mg	2021年4月23日 / Treatment of adults with previously systemic therapy treated, unresectable locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or other rearrangement.	2021年8月
カナダ	PEMAZYRE 4.5 mg、 同 9 mg、 同 13.5 mg	2021年9月17日/ PEMAZYRE™ (pemigatinib) is indicated for the treatment of adults with previously treated, unresectable locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or other rearrangement.	2021年11月
ノルウェー	Pemazyre 4.5 mg、 同 9 mg、 同 13.5 mg	2021年3月26日 / Pemazyre monotherapy is indicated for the treatment of adults with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or rearrangement that have progressed after at least one prior line of systemic therapy.	2021年7月
スイス	Pemazyre 4.5 mg、 同 9 mg、 同 13.5 mg	2021年7月13日 / Pemazyre is indicated as monotherapy for the treatment of adults with locally advanced, unresectable or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or rearrangement that have progressed after at least one line of systemic therapy	2021年10月
中国	Pemazyre 4.5 mg、 同 9 mg、	2022年3月29日 / Pemazyre monotherapy is indicated for the treatment of adults with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or rearrangement that have progressed after at least one prior line of systemic therapy.	2022年7月

承認国	販売名	承認年月日 / 効能・効果	販売年月
香港	Pemazyre 4.5 mg、 同 9 mg、 同 13.5 mg	2022年1月25日 / Pemazyre monotherapy is indicated for the treatment of adults with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or rearrangement that have progressed after at least one prior line of systemic therapy.	2022年5月
アイスランド	Pemazyre 4.5 mg、 同 9 mg、 同 13.5 mg	2021年3月30日 / Pemazyre monotherapy is indicated for the treatment of adults with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or rearrangement that have progressed after at least one prior line of systemic therapy.	—
リヒテンシュタイン	Pemazyre 4.5 mg、 同 9 mg、 同 13.5 mg	2021年8月12日 / Pemazyre is indicated as monotherapy for the treatment of adults with locally advanced, unresectable or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or rearrangement that have progressed after one line of systemic therapy.	—
イスラエル	Pemazyre 4.5 mg、 同 9 mg、 同 13.5 mg	2022年5月31日 / Pemazyre is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adults with previously treated, unresectable locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or other rearrangement as determined by a validated test.	—

今回の申請効能・効果について、米国では「Treatment of adults with relapsed or refractory myeloid/lymphoid neoplasms (MLNs) with fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) rearrangement」の効能・効果で2022年8月26日に承認済みである。

外国における添付文書として、米国及び欧州の添付文書を1.6.1に、最新の企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）を1.6.2に示す。

1.6.1. 米国及び欧州の添付文書

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use PEMAZYRE safely and effectively. See full prescribing information for PEMAZYRE.

PEMAZYRE®(pemigatinib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2020

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage, Myeloid/Lymphoid Neoplasms with FGFR1 Rearrangement (1.2)	8/2022
Dosage and Administration, Recommended Dosage (2.2)	8/2022
Warnings and Precautions, Ocular Toxicity (5.1)	8/2022
Warnings and Precautions, Hyperphosphatemia and Soft Tissue Mineralization (5.2)	8/2022

INDICATIONS AND USAGE

PEMAZYRE is a kinase inhibitor indicated:

- for the treatment of adults with previously treated, unresectable locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or other rearrangement as detected by an FDA-approved test. (1,2.1)

  This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s). (1,2.1)
- For the treatment of adults with relapsed or refractory myeloid/lymphoid neoplasms (MLNs) with FGFR1 rearrangement. (1,2.1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Cholangiocarcinoma:

- Confirm the presence of an FGFR2 fusion or rearrangement prior to initiation of treatment with PEMAZYRE. (2.1)
- Recommended dosage is 13.5 mg orally once daily for 14 consecutive days followed by 7 days off therapy in 21-day cycles. Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity occurs. (2.2)

Myeloid/lymphoid neoplasms with FGFR1 rearrangement:

- Recommended dosage is 13.5 mg orally once daily. Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity. (2.2)

All patients treated with PEMAZYRE:

- Swallow tablet whole, with or without food. (2.2)
- Severe Renal Impairment: the recommended dosage of PEMAZYRE is 9 mg with the schedule (intermittent or continuous) designated for the indication. (2.5, 8.6, 12.3)
- Severe Hepatic Impairment: the recommended dosage of PEMAZYRE is 9 mg with the schedule (intermittent or continuous) designated for the indication. (2.6, 8.7, 12.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 4.5 mg, 9 mg, and 13.5 mg. (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Ocular Toxicity: PEMAZYRE can cause retinal pigment epithelial detachment. Perform ophthalmological examination including optical coherence tomography (OCT) prior to initiation of therapy, every 2 months for the first 6 months of treatment and every 3 months thereafter, and urgently at any time for visual symptoms. (2.3, 5.1)
- Hyperphosphatemia and Soft Tissue Mineralization: PEMAZYRE can cause hyperphosphatemia leading to soft tissue mineralization, cutaneous calcification, calcinosis, and non-uremic calciphylaxis. Monitor for hyperphosphatemia and withhold, reduce the dose, or permanently discontinue based on duration and severity of hyperphosphatemia. (2.3,5.2)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise patients of reproductive potential of the potential risk to the fetus and use effective contraception. (5.3, 8.1, 8.3)

ADVERSE REACTIONS

- Cholangiocarcinoma: The most common adverse reactions (incidence ≥ 20%) are hyperphosphatemia, alopecia, diarrhea, nail toxicity, fatigue, dysgeusia, nausea, constipation, stomatitis, dry eye, dry mouth, decreased appetite, vomiting, arthralgia, abdominal pain, hypophosphatemia, back pain, and dry skin. (6.1)
- Myeloid/lymphoid neoplasms with FGFR1 rearrangement: The most common (≥ 20%) adverse reactions are hyperphosphatemia, nail toxicity, alopecia, stomatitis, diarrhea, dry eye, fatigue, rash, abdominal pain, anemia, constipation, dry mouth, epistaxis, serous retinal detachment, extremity pain, decreased appetite, dry skin, dyspepsia, back pain, nausea, blurred vision, peripheral edema, and dizziness. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Incyte Corporation at 1-855-463-3463 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch.*

DRUG INTERACTIONS

- Strong and Moderate CYP3A Inducers: Avoid concomitant use of PEMAZYRE. (7.1)
- Strong and Moderate CYP3A Inhibitors: Avoid concomitant use. If concomitant use cannot be avoided, reduce PEMAZYRE dosage. (2.4, 7.1)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling

Revised: 8/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1Cholangiocarcinoma
- 1.2 Myeloid/Lymphoid Neoplasms with FGFR1 Rearrangement

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Patient Selection
- 2.2 Recommended Dosage
- 2.3 Dosage Modification for Adverse Reactions
- 2.4 Dosage Modification for Concomitant Use with Strong or Moderate CYP3A Inhibitors
- 2.5 Recommended Dosage for Severe Renal Impairment
- 2.6 Recommended Dosage for Severe Hepatic Impairment

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Ocular Toxicity
- 5.2 Hyperphosphatemia and Soft Tissue Mineralization
- 5.3 Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Effect of Other Drugs on PEMAZYRE

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenicity, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Cholangiocarcinoma
- 14.2 Myeloid/Lymphoid Neoplasms with FGFR1 Rearrangement

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Cholangiocarcinoma

PEMAZYRE is indicated for the treatment of adults with previously treated, unresectable locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or other rearrangement as detected by an FDA-approved test *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response *[see Clinical Studies (14.1)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).

1.2 Myeloid/Lymphoid Neoplasms with FGFR1 Rearrangement

PEMAZYRE is indicated for the treatment of adults with relapsed or refractory myeloid/lymphoid neoplasms (MLNs) with fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) rearrangement.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Select patients for the treatment of locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with PEMAZYRE based on the presence of an FGFR2 fusion or rearrangement as detected by an FDA-approved test *[see Clinical Studies (14.1)]*.

Information on FDA-approved test(s) for the detection of an FGFR2 fusion or rearrangement in cholangiocarcinoma is available at *http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics*.

Select patients for the treatment of relapsed or refractory myeloid/lymphoid neoplasms with FGFR1 rearrangement with PEMAZYRE based on the presence of an FGFR1 rearrangement *[see Clinical Studies (14.2)]*. An FDA-approved test for detection of FGFR1 rearrangement in patients with relapsed or refractory myeloid/lymphoid neoplasm for selecting patients for treatment with PEMAZYRE is not available.

2.2 Recommended Dosage

Take PEMAZYRE with or without food at approximately the same time every day *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Swallow tablets whole. Do not crush, chew, split, or dissolve tablets.

If the patient misses a dose of PEMAZYRE by 4 or more hours or if vomiting occurs, resume dosing with the next scheduled dose.

Cholangiocarcinoma

The recommended dosage of PEMAZYRE is 13.5 mg orally once daily for 14 consecutive days followed by 7 days off therapy, in 21-day cycles. Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity occurs.

Myeloid/Lymphoid Neoplasms with FGFR1 Rearrangement

The recommended dosage of PEMAZYRE is 13.5 mg orally once daily on a continuous basis. Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity occurs.

2.3 Dosage Modification for Adverse Reactions

The recommended dose reductions for adverse reactions are provided in Table 1.

Table 1: Recommended Dose Reductions for PEMAZYRE for Adverse Reactions

Dose Reduction	Recommended Dosage	
	Cholangiocarcinoma with FGFR2 Fusion or Rearrangement	**MLNs with FGFR1 Rearrangement**
First	9 mg once daily for first 14 days of each 21-day cycle	9 mg once daily
Second	4.5 mg once daily for first 14 days of each 21-day cycle	4.5 mg once daily
Third	Discontinue	4.5 mg once daily for first 14 days of each 21-day cycle*

* Permanently discontinue PEMAZYRE if unable to tolerate 4.5 mg once daily for 14 days of each 21-day cycle.

The recommended dosage modifications for adverse reactions are provided in Table 2.

Table 2: Recommended Dosage Modifications for PEMAZYRE Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity*	PEMAZYRE Dosage Modification
Retinal Pigment Epithelial Detachment (RPED) *[see Warnings and Precautions (5.1)]*	RPED	• If asymptomatic and stable on serial examination, continue PEMAZYRE. • If symptomatic or worsening on serial examination, withhold PEMAZYRE. – If asymptomatic and improved on subsequent examination, resume PEMAZYRE at a lower dose. – If symptoms persist or examination does not improve, consider permanent discontinuation of PEMAZYRE, based on clinical status.

Adverse Reaction	Severity*	PEMAZYRE Dosage Modification
Hyperphosphatemia *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Serum phosphate > 7 mg/dL to ≤ 10 mg/dL	• Initiate phosphate lowering therapy and monitor serum phosphate weekly. • Withhold PEMAZYRE if levels are not < 7 mg/dL within 2 weeks of starting phosphate lowering therapy. • Resume PEMAZYRE at the same dose when phosphate levels are < 7 mg/dL for first occurrence; resume at a lower dose level for subsequent recurrences.
	Serum phosphate > 10 mg/dL	• Initiate phosphate lowering therapy and monitor serum phosphate weekly. • Withhold PEMAZYRE if levels are not ≤ 10 mg/dL within 1 week after starting phosphate lowering therapy. • Resume PEMAZYRE at the next lower dose level when phosphate levels are < 7 mg/dL. • Permanently discontinue PEMAZYRE for recurrence of serum phosphate > 10 mg/dL following 2 dose reductions.
Other Adverse Reactions	Grade 3	• Withhold PEMAZYRE until resolves to Grade 1 or baseline. • Resume PEMAZYRE at next lower dose if resolves within 2 weeks. • Permanently discontinue PEMAZYRE if does not resolve within 2 weeks. • Permanently discontinue PEMAZYRE for recurrent Grade 3 after 2 dose reductions.
	Grade 4	• Permanently discontinue PEMAZYRE.

*Severity as defined by National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03.

2.4 Dosage Modification for Concomitant Use with Strong or Moderate CYP3A Inhibitors

Avoid concomitant use of strong and moderate CYP3A inhibitors with PEMAZYRE. If concomitant use with a strong or moderate CYP3A inhibitor cannot be avoided:

- Reduce PEMAZYRE dosage from 13.5 mg to 9 mg.
- Reduce PEMAZYRE dosage from 9 mg to 4.5 mg.

If concomitant use of a strong or moderate CYP3A inhibitor is discontinued, increase the PEMAZYRE dosage (after 3 plasma half-lives of the CYP3A inhibitor) to the dosage that was used before starting the strong or moderate inhibitor *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.5 Recommended Dosage for Severe Renal Impairment

The recommended dosage of PEMAZYRE for patients with severe renal impairment (eGFR estimated by Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] 15 mL/min/1.73 m^2 to 29 mL/min/1.73 m^2) is 9 mg with the schedule (intermittent or continuous) designated for the indication *[see Dosage and Administration (2.2), Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.6 Recommended Dosage for Severe Hepatic Impairment

The recommended dosage of PEMAZYRE for patients with severe hepatic impairment (total bilirubin > 3 × ULN with any AST) is 9 mg with the schedule (intermittent or continuous) designated for the indication *[see Dosage and Administration (2.2),Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets:

- 4.5 mg: round, white to off-white tablet debossed on one side with "I" and "4.5" on the other side.
- 9 mg: oval, white to off-white tablet debossed on one side with "I" and "9" on the other side.
- 13.5 mg: round, white to off-white tablet debossed on one side with "I" and "13.5" on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Ocular Toxicity

Retinal Pigment Epithelial Detachment (RPED)

PEMAZYRE can cause RPED, which may cause symptoms such as blurred vision, visual floaters, or photopsia. Clinical trials of PEMAZYRE did not conduct routine monitoring including optical coherence tomography (OCT) to detect asymptomatic RPED; therefore, the incidence of asymptomatic RPED with PEMAZYRE is unknown.

Among 635 patients who received a starting dose of PEMAZYRE 13.5 mg across clinical trials, RPED occurred in 11% of patients, including Grade 3-4 RPED in 1.3%. The median time to first onset of RPED was 56 days. RPED led to dose interruption of PEMAZYRE in 3.1% of patients, and dose reduction and permanent discontinuation in 1.3% and in 0.2% of patients, respectively. RPED resolved or improved to Grade 1 levels in 76% of patients who required dosage modification of PEMAZYRE for RPED.

Perform a comprehensive ophthalmological examination including OCT prior to initiation of PEMAZYRE and every 2 months for the first 6 months and every 3 months thereafter during treatment. For onset of visual symptoms, refer patients for ophthalmologic evaluation urgently, with follow-up every 3 weeks until resolution or discontinuation of PEMAZYRE.

Modify the dose or permanently discontinue PEMAZYRE as recommended *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Dry Eye

Among 635 patients who received a starting dose of PEMAZYRE 13.5 mg across clinical trials, dry eye occurred in 31% of patients, including Grade 3-4 in 1.6% of patients. Treat patients with ocular demulcents as needed.

5.2 Hyperphosphatemia and Soft Tissue Mineralization

PEMAZYRE can cause hyperphosphatemia leading to soft tissue mineralization, cutaneous calcification, calcinosis, and non-uremic calciphylaxis. Increases in phosphate levels are a pharmacodynamic effect of PEMAZYRE *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*. Among 635 patients who received a starting dose of PEMAZYRE 13.5 mg across clinical trials, hyperphosphatemia was reported in 93% of patients based on laboratory values above the upper limit of normal. The median time to onset of hyperphosphatemia was 8 days (range 1-169). Phosphate lowering therapy was required in 33% of patients receiving PEMAZYRE.

Monitor for hyperphosphatemia and initiate a low phosphate diet when serum phosphate level is > 5.5 mg/dL. For serum phosphate levels > 7 mg/dL, initiate phosphate lowering therapy and withhold, reduce the dose, or permanently discontinue PEMAZYRE based on duration and severity of hyperphosphatemia *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.3 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings in an animal study and its mechanism of action, PEMAZYRE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Oral administration of pemigatinib to pregnant rats during the period of organogenesis caused fetal malformations, fetal growth retardation, and embryo-fetal death at maternal exposures lower than the human exposure based on area under the curve (AUC) at the clinical dose of 13.5 mg.

Advise pregnant women of the potential risk to the fetus. Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PEMAZYRE and for 1 week after the last dose. Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PEMAZYRE and for 1 week after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed elsewhere in the labeling:

- Ocular Toxicity *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hyperphosphatemia and Soft Tissue Mineralization *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The pooled safety population described in the WARNINGS AND PRECAUTIONS section reflects exposure to PEMAZYRE at a starting dose of 13.5 mg orally once daily (intermittent or continuous administration) in 635 patients with advanced malignancies. Among the 635 patients, 31% were exposed for 6 months or longer and 11% were exposed greater than one year, including patients with previously treated, advanced, or metastatic cholangiocarcinoma in FIGHT-202 and patients with MLNs with FGFR1 rearrangement in FIGHT-203.

Cholangiocarcinoma

FIGHT-202

The safety of PEMAZYRE was evaluated in FIGHT-202, which included 146 patients with previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma *[see Clinical Studies (14.1)]*. Patients were treated orally with PEMAZYRE 13.5 mg once daily for 14 days on followed by 7 days off therapy until disease progression or unacceptable toxicity. The median duration of treatment was 181 days (range: 7 to 730 days).

The median age of PEMAZYRE-treated patients was 59 years (range 26-78), 58% were females, and 71% were White.

Serious adverse reactions occurred in 45% of patients receiving PEMAZYRE. Serious adverse reactions in ≥ 2% of patients who received PEMAZYRE included abdominal pain, pyrexia, cholangitis, pleural effusion, acute kidney injury, cholangitis infective, failure to thrive, hypercalcemia, hyponatremia, small intestinal obstruction, and urinary tract infection. Fatal adverse reactions occurred in 4.1% of patients, including failure to thrive, bile duct obstruction, cholangitis, sepsis, and pleural effusion.

Permanent discontinuation due to an adverse reaction occurred in 9% of patients who received PEMAZYRE. Adverse reactions requiring permanent discontinuation in ≥ 1% of patients included intestinal obstruction and acute kidney injury.

Dosage interruptions due to an adverse reaction occurred in 43% of patients who received PEMAZYRE. Adverse reactions requiring dosage interruption in ≥ 1% of patients included stomatitis, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, arthralgia, fatigue, abdominal pain, AST increased, asthenia, pyrexia, ALT increased, cholangitis, small intestinal obstruction, alkaline phosphatase increased, diarrhea, hyperbilirubinemia, electrocardiogram QT prolonged, decreased

appetite, dehydration, hypercalcemia, hyperphosphatemia, hypophosphatemia, back pain, pain in extremity, syncope, acute kidney injury, onychomadesis, and hypotension.

Dose reductions due to an adverse reaction occurred in 14% of patients who received PEMAZYRE. Adverse reactions requiring dosage reductions in ≥ 1% of patients who received PEMAZYRE included stomatitis, arthralgia, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, asthenia, and onychomadesis.

Table 3 summarizes the adverse reactions in FIGHT-202. Table 4 summarizes laboratory abnormalities in FIGHT-202.

Table 3: Adverse Reactions (≥ 15%) in Patients Receiving PEMAZYRE in FIGHT-202

Adverse Reaction	PEMAZYRE N=146	
	All Grades[a] (%)	Grades 3 or 4 (%)
Metabolism and nutrition disorders		
Hyperphosphatemia[b]	60	0
Decreased appetite	33	1.4
Hypophosphatemia[c]	23	12
Dehydration	15	3.4
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Alopecia	49	0
Nail toxicity[d]	43	2.1
Dry skin	20	0.7
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	15	4.1
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	47	2.7
Nausea	40	2.1
Constipation	35	0.7
Stomatitis	35	5
Dry mouth	34	0
Vomiting	27	1.4
Abdominal pain	23	4.8
General disorders		
Fatigue	42	4.8
Edema peripheral	18	0.7
Nervous system disorders		
Dysgeusia	40	0
Headache	16	0

Adverse Reaction	PEMAZYRE N=146	
	All Grades[a] (%)	Grades 3 or 4 (%)
Eye disorders		
Dry eye[e]	35	0.7
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Arthralgia	25	6
Back pain	20	2.7
Pain in extremity	19	2.1
Infections and infestations		
Urinary tract infection	16	2.7
Investigations		
Weight loss	16	2.1

[a] Graded per NCI CTCAE 4.03.
[b] Includes hyperphosphatemia and blood phosphorous increased; graded based on clinical severity and medical interventions taken according to the "investigations-other, specify" category in NCI CTCAE v4.03.
[c] Includes hypophosphatemia and blood phosphorous decreased.
[d] Includes nail toxicity, nail disorder, nail discoloration, nail dystrophy, nail hypertrophy, nail ridging, nail infection, onychalgia, onychoclasis, onycholysis, onychomadesis, onychomycosis, and paronychia.
[e] Includes dry eye, keratitis, lacrimation increased, pinguecula, and punctate keratitis.

Clinically relevant adverse reactions occurring in ≤ 10% of patients included fractures (2.1%). In all patients treated with pemigatinib, 0.5% experienced pathologic fractures (which included patients with and without cholangiocarcinoma [N=635]). Soft tissue mineralization, including cutaneous calcification, calcinosis, and non-uremic calciphylaxis associated with hyperphosphatemia were observed with PEMAZYRE treatment.

Table 4: Select Laboratory Abnormalities (≥ 10%) Worsening from Baseline in Patients Receiving PEMAZYRE in FIGHT-202

	PEMAZYRE[a] N=146	
Laboratory Abnormality	**All Grades[b] (%)**	**Grades 3 or 4 (%)**
Hematology		
Decreased hemoglobin	43	6
Decreased lymphocytes	36	8
Decreased platelets	28	3.4
Increased leukocytes	27	0.7
Decreased leukocytes	18	1.4
Chemistry		
Increased phosphate[c]	94	0

	PEMAZYRE[a] N=146	
Laboratory Abnormality	**All Grades[b] (%)**	**Grades 3 or 4 (%)**
Decreased phosphate	68	38
Increased alanine aminotransferase	43	4.1
Increased aspartate aminotransferase	43	6
Increased calcium	43	4.1
Increased alkaline phosphatase	41	11
Increased creatinine[d]	41	1.4
Decreased sodium	39	12
Increased glucose	36	0.7
Decreased albumin	34	0
Increased urate	30	10
Increased bilirubin	26	6
Decreased potassium	26	5
Decreased calcium	17	2.7
Increased potassium	12	2.1
Decreased glucose	11	1.4

[a]The denominator used to calculate the rate varied from 142-146 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.
[b]Graded per NCI CTCAE 4.03.
[c]Based on CTCAE 5.0 grading.
[d]Graded based on comparison to upper limit of normal.

Increased Creatinine

Within the first 21-day cycle of PEMAZYRE dosing, serum creatinine increased (mean increase of 0.2 mg/dL) and reached steady state by Day 8, and then decreased during the 7 days off therapy. Consider alternative markers of renal function if persistent elevations in serum creatinine are observed *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Myeloid/Lymphoid Neoplasms with FGFR1 Rearrangement

FIGHT-203

The safety of PEMAZYRE was evaluated in FIGHT-203, which included 34 patients who were treated for MLN with FGFR1 rearrangement *[see Clinical Studies (14.2)]*. Patients were treated with PEMAZYRE 13.5 mg once daily on a continuous schedule (the approved recommended starting dosage) or for 14 days on followed by 7 days off therapy (an unapproved dosage regimen in MLN with FGFR1 rearrangement) until disease progression, unacceptable toxicity, or they were able to receive allogeneic stem cell transplant. The median duration of treatment was 205 days (range: 30-1347 days).

Serious adverse reactions occurred in 53% of patients receiving PEMAZYRE at all dosages. Serious adverse reactions in > 5% of patients included acute kidney injury. Fatal adverse reactions occurred in 9% of patients who received PEMAZYRE, including acute kidney injury, multiple organ dysfunction syndrome, and malignant neoplasm progression, occurring in one patient each.

Permanent discontinuation due to an adverse reaction occurred in 12% of patients who received PEMAZYRE at all dosages. Adverse reactions requiring permanent discontinuation included cardiac failure, multiple organ dysfunction syndrome, blood alkaline phosphatase increase, and calciphylaxis.

In patients who started treatment on the recommended dosage (n = 20), adverse reactions requiring dosage interruption of PEMAZYRE occurred in 80% of patients. Adverse reactions which required dosage interruption in > 2 patients treated at the recommended dosage included nail toxicities (20%) and hyperphosphatemia (15%).

Dose reductions of PEMAZYRE due to an adverse reaction occurred in 80% of patients who started treatment on the recommended dosage. Adverse reactions requiring dose reductions occurring in > 2 patients were nail toxicities (20%), hyperphosphatemia (20%), and alopecia (15%).

The most common (≥ 20%) adverse reactions were hyperphosphatemia, nail toxicity, alopecia, stomatitis, diarrhea, dry eye, fatigue, rash, abdominal pain, anemia, constipation, dry mouth, epistaxis, serous retinal detachment, extremity pain, decreased appetite, dry skin, dyspepsia, back pain, nausea, blurred vision, peripheral edema, and dizziness.

The most common (≥ 20%) laboratory abnormalities were increased phosphate, decreased lymphocytes, decreased leukocytes, increased alkaline phosphatase, decreased hemoglobin, increased alanine aminotransferase, increased aspartate aminotransferase, decreased neutrophils, increased creatinine, decreased phosphate, decreased sodium, increased glucose, decreased platelets, decreased calcium, increased calcium, decreased potassium, and increased bilirubin.

Table 5 summarizes the adverse reactions in FIGHT-203.

Table 5: Adverse Reactions (≥ 15%) in Patients Receiving PEMAZYRE in FIGHT-203

Adverse Reaction	PEMAZYRE N=34	
	All Grades[a] (%)	Grade 3 or 4 (%)
Metabolism and nutrition disorders		
Hyperphosphatemia[b]	74	2.9
Decreased appetite	24	6
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Nail toxicity[c]	62	21
Alopecia	59	0
Rash[d]	35	6

Adverse Reaction	PEMAZYRE N=34	
	All Grades[a] (%)	Grade 3 or 4 (%)
Dry skin[e]	24	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia[f]	18	9
Gastrointestinal disorders		
Stomatitis[g]	53	15
Diarrhea	50	2.9
Abdominal pain[h]	35	2.9
Constipation	32	2.9
Dry mouth	32	0
Dyspepsia	24	0
Nausea	21	0
Eye disorders		
Dry eye[i]	50	6
Retinal pigment epithelial detachment[j]	26	0
Vision blurred	21	2.9
Trichiasis	18	2.9
General disorders		
Fatigue[k]	44	9
Edema peripheral	21	0
Pyrexia	18	2.9
Blood and lymphatic system disorders		
Anemia	35	18
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Epistaxis	29	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Pain in extremity	26	12
Back pain[l]	24	9
Nervous system disorders		
Dizziness	21	0

[a] Graded per NCI CTCAE 4.03.
[b] Includes hyperphosphatemia and blood phosphorous increased; graded based on clinical severity and medical interventions taken according to the "investigations-other, specify" category in NCI CTCAE v4.03.
[c] Includes ingrowing nail, nail bed inflammation, nail bed tenderness, nail discoloration, nail disorder, nail dystrophy, nail growth abnormal, nail infection, nail pigmentation, onychalgia, onychoclasis, onycholysis, onychomadesis, onychomycosis, and paronychia.
[d] Includes dermatitis, dermatitis acneiform, lichen planus, rash, rash macular, and skin exfoliation.
[e] Includes dry skin and xerosis.
[f] Includes palmar erythema, palmar-plantar erythrodysaesthesia, and plantar erythema.

[g]Includes aphthous ulcer, cheilitis, lip ulceration, mouth ulceration, pharyngeal inflammation, stomatitis, and tongue ulceration.
[h]Includes abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, and abdominal rigidity.
[i]Includes dry eye, keratitis, lacrimation increased, meibomian gland dysfunction, and punctate keratitis
[j]Includes detachment of retinal pigment epithelium, maculopathy, retinal detachment, retinal disorder, retinal thickening, serous retinal detachment, and subretinal fluid.
[k]Includes asthenia and fatigue.
[l]Includes back pain and spinal pain.

Table 6 summarizes laboratory abnormalities in FIGHT-203.

Table 6: Select Laboratory Abnormalities (≥ 20%) Worsening from Baseline in Patients Receiving PEMAZYRE in FIGHT-203

Laboratory Abnormality	PEMAZYRE N=34[a]	
	All Grades[b] (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematology		
Decreased lymphocytes	65	16
Decreased leukocytes	65	15
Decreased hemoglobin	53	9
Decreased neutrophils	45	12
Decreased platelets	29	15
Chemistry		
Increased phosphate[c]	97	2.9
Increased alkaline phosphatase	62	9
Increased alanine aminotransferase	50	12
Increased aspartate aminotransferase	47	9
Increased creatinine[d]	44	0
Decreased phosphate	41	26
Decreased sodium	41	9
Increased glucose	33	3
Decreased calcium	26	2.9
Increased calcium	26	2.9
Decreased potassium	24	2.9
Increased bilirubin	21	0

[a] The denominator used to calculate the rate varied from 31 to 34 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.
[b] Graded per NCI CTCAE 4.03.
[c] Graded per NCI CTCAE 5.0.
[d] Based on comparison to upper limit of normal.

Other clinically significant laboratory abnormalities: Prothrombin time/international normalized ratio was elevated in 16% (Grade 1 or 2 elevation) of patients. Uric acid was elevated in 18% of patients, including 2.9% with a Grade 3 or 4 elevation.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on PEMAZYRE

Strong and Moderate CYP3A Inducers

Concomitant use of PEMAZYRE with a strong or moderate CYP3A inducer decreases pemigatinib plasma concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)],* which may reduce the efficacy of PEMAZYRE. Avoid concomitant use of strong and moderate CYP3A inducers with PEMAZYRE.

Strong and Moderate CYP3A Inhibitors

Concomitant use of a strong or moderate CYP3A inhibitor with PEMAZYRE increases pemigatinib plasma concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)],* which may increase the incidence and severity of adverse reactions. Avoid concomitant use of strong and moderate CYP3A inhibitors with PEMAZYRE. Reduce PEMAZYRE dosage if concomitant use of strong and moderate CYP3A inhibitors cannot be avoided *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings in an animal study and its mechanism of action, PEMAZYRE can cause fetal harm or loss of pregnancy when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no available data on the use of PEMAZYRE in pregnant women. Oral administration of pemigatinib to pregnant rats during the period of organogenesis at maternal plasma exposures below the human exposure at the clinical dose of 13.5 mg resulted in fetal malformations, fetal growth retardation, and embryo-fetal death *(see Data)*. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Once daily oral administration of pemigatinib to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in 100% embryofetal mortality due to post-implantation loss at doses ≥ 0.3 mg/kg (approximately 0.6 times the human exposure based on AUC at the clinical dose of 13.5 mg). Fetal survival was unaffected at 0.1 mg/kg per day; however, once daily oral administration of

pemigatinib at the 0.1 mg/kg dose level (approximately 0.2 times the human exposure based on AUC at the clinical dose of 13.5 mg) resulted in reduced mean fetal body weight and an increase in fetal skeletal and visceral malformations, major blood vessel variations, and reduced ossification.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of pemigatinib or its metabolites in human milk or their effects on either the breastfed child or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children from PEMAZYRE, advise women not to breastfeed during treatment and for 1 week after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

PEMAZYRE can cause fetal harm when administered to pregnant women *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating PEMAZYRE *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PEMAZYRE and for 1 week after the last dose.

Males

Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PEMAZYRE and for 1 week after the last dose.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of PEMAZYRE have not been established in pediatric patients.

Animal Toxicity Data

In 4- or 13-week repeat-dose toxicology studies in rats and non-human primates, animals displayed toxicities in bone and teeth at pemigatinib exposures lower than the human exposure at the clinical dose of 13.5 mg. Physeal and cartilage dysplasia were present in multiple bones in both species, and tooth (incisor) abnormalities (complete loss of ameloblasts with associated secondary changes) occurred in rats. Six weeks after cessation of dosing, these findings did not show complete evidence of recovery, and additional tooth-related findings (mal-aligned, whitened, broken, and trimmed/thinned incisors) developed in the 13-week study.

8.5 Geriatric Use

In FIGHT-202 in patients with cholangiocarcinoma, 32% of patients were 65 years and older, and 8% of patients were 75 years and older. In FIGHT-203 in patients with MLN with FGFR1 rearrangement, 44% of patients were 65 years and older, and 2.9% of patients were 75 years and older.

No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients.

8.6 Renal Impairment

Reduce the recommended dosage of PEMAZYRE for patients with severe renal impairment (eGFR 15 to 29 mL/min/1.73 m^2, estimated by MDRD equation) *[see Dosage and Administration (2.5) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

No dosage adjustment is recommended for patients with mild or moderate renal impairment (eGFR 30 to 89 mL/min/1.73 m^2). No dosage adjustment is recommended for patients with end-stage renal disease (eGFR < 15 mL/min/1.73 m^2) who are receiving intermittent hemodialysis *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

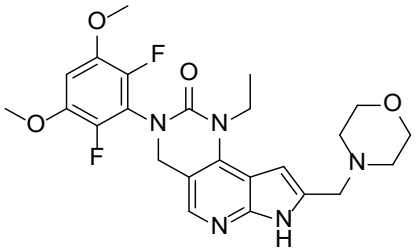
8.7 Hepatic Impairment

Reduce the recommended dosage of PEMAZYRE for patients with severe hepatic impairment (total bilirubin > 3 × ULN with any AST) *[see Dosage and Administration (2.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

No dosage adjustment is recommended for patients with mild (total bilirubin > upper limit of normal [ULN] to 1.5 × ULN or AST > ULN) or moderate (total bilirubin >1.5–3 × ULN with any AST) hepatic impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

11 DESCRIPTION

Pemigatinib is a kinase inhibitor with the chemical name 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. Pemigatinib has a molecular formula of $C_{24}H_{27}F_2N_5O_4$ and molecular mass of 487.5 g/mole. Pemigatinib has the following chemical structure:



Pemigatinib is a white to off-white solid that is not hygroscopic. The solubility of pemigatinib is pH dependent with decreasing solubility observed with increasing pH. PEMAZYRE tablets are uncoated and for oral administration. Tablets are available containing 4.5 mg, 9 mg, or 13.5 mg

of pemigatinib active ingredient. The inactive ingredients include magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and sodium starch glycolate.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Pemigatinib is a small molecule kinase inhibitor that targets FGFR1, 2 and 3 with IC_{50} values of less than 2 nM. Pemigatinib also inhibited FGFR4 in vitro at a concentration approximately 100 times higher than those that inhibit FGFR1, 2, and 3. Pemigatinib inhibited FGFR1-3 phosphorylation and signaling and decreased cell viability in cancer cell lines with activating FGFR amplifications and fusions that resulted in constitutive activation of FGFR signaling. Constitutive FGFR signaling can support the proliferation and survival of malignant cells. Pemigatinib exhibited anti-tumor activity in mouse xenograft models of human tumors with FGFR1, FGFR2, or FGFR3 alterations resulting in constitutive FGFR activation including a patient-derived xenograft model of cholangiocarcinoma that expressed an oncogenic FGFR2-Transformer-2 beta homolog (TRA2b) fusion protein and the KG1 leukemia model that carries a translocation of FGFR1 (FGFR1OP2-FGFR1).

12.2 Pharmacodynamics

Serum Phosphate

Pemigatinib increased serum phosphate levels as a consequence of FGFR inhibition. Serum phosphate increased with increasing exposure across the dose range of 1 to 20 mg once daily (0.07 to 1.5 times the recommended dose), with increased risk of hyperphosphatemia with higher pemigatinib exposure.

Cardiac Electrophysiology

At a dose 1.5 times the maximum recommended dose, PEMAZYRE does not result in a large mean increase (i.e. > 20 ms) of the QTc interval.

12.3 Pharmacokinetics

The geometric mean (CV%) steady-state pemigatinib $AUC_{0\text{-}24h}$ was 2620 nM·h (54%) and C_{max} was 236 nM (56%) for 13.5 mg orally once daily. Steady state pemigatinib concentrations increased proportionally over the dose range of 1 to 20 mg (0.07 to 1.5 times the recommended dose). Steady-state was achieved within 4 days and pemigatinib accumulated with a median accumulation ratio of 1.63 (range 0.63 to 3.28) following repeated once daily dosing.

Absorption

The median time to achieve peak pemigatinib plasma concentration (T_{max}) was 1.13 (0.50-6.00) hours.

Effect of Food

Administration of PEMAZYRE with a high-fat and high-calorie meal (approximately 1000 calories with 150 calories from protein, 250 calories from carbohydrate, and 500-600 calories from fat) had no clinically significant effect on pemigatinib pharmacokinetics.

Distribution

The estimated apparent volume of distribution was 235 L (60.8%) following a 13.5 mg oral dose. Protein binding of pemigatinib was 90.6% and was independent of concentration in vitro.

Elimination

The geometric mean (%CV) elimination half-life ($t_{½}$) of pemigatinib was 15.4 (51.6%) hours and the geometric mean apparent clearance (CL/F) was 10.6 L/h (54%).

Metabolism

Pemigatinib is predominantly metabolized by CYP3A4 in vitro. The major drug-related moiety in plasma was unchanged pemigatinib.

Excretion

Following a single oral 11 mg dose of radiolabeled pemigatinib, 82.4% of the dose was recovered in feces (1.4% as unchanged) and 12.6% in urine (1% as unchanged).

Specific Populations

No clinically significant differences in the systemic exposure of pemigatinib were observed based on age (21 - 79 years), sex, race/ethnicity (White 68.2%, Asian 16%, Black 6.3%, Hispanic 6%, other 3.5%) or body weight (39.8 - 156 kg).

Patients with Renal Impairment

No clinically significant differences in the systemic exposure of pemigatinib were observed in mild to moderate renal impairment (eGFR 30 to 89 mL/min, MDRD) or end-stage renal disease (eGFR <15 mL/min/1.73 m^2) on intermittent hemodialysis. Compared to subjects with normal renal function, the geometric mean pemigatinib $AUC_{0–inf}$ increased by 59% in patients with severe renal impairment (eGFR 15 to 29 mL/min/1.73 m^2).

Patients with Hepatic Impairment

No clinically significant differences in the systemic exposure of pemigatinib were observed in mild (total bilirubin > upper limit of normal [ULN] to 1.5 × ULN or AST > ULN) to moderate (total bilirubin >1.5–3 × ULN with any AST) hepatic impairment. Compared to subjects with normal hepatic function, the geometric mean pemigatinib $AUC_{0–inf}$ increased by 136% in subjects with severe hepatic impairment (total bilirubin > 3 × ULN with any AST).

Drug Interaction Studies

Clinical Studies and Model-Based Approaches

CYP3A Inhibitors: Itraconazole (strong CYP3A inhibitor) increased C_{max} by 17% and increased AUC by 88% following a single oral PEMAZYRE dose of 4.5 mg *[see Drug Interactions (7.1)]*. Concomitant use of moderate CYP3A inhibitors is predicted to increase pemigatinib exposure by approximately 50-80% *[see Drug Interactions (7.1)]*.

CYP3A Inducers: Rifampin (strong CYP3A inducer) decreased pemigatinib C_{max} by 62% and AUC by 85% following a single oral PEMAZYRE dose of 13.5 mg *[see Drug Interactions (7.1)]*. Concomitant use of a moderate CYP3A inducer is predicted to decrease pemigatinib exposure by more than 50% *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Other Drugs: No clinically significant differences in pemigatinib exposure when co-administered with esomeprazole (proton pump inhibitor) or ranitidine (histamine-2 antagonist). No clinically significant differences in glucose levels were observed when metformin (OCT2/MATE1 substrate) was co-administered with pemigatinib.

In Vitro Studies

CYP Enzymes: Pemigatinib is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A4 or an inducer of CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4.

Transporter Systems: Pemigatinib is a substrate of both P-gp and BCRP. P-gp or BCRP inhibitors are not expected to affect pemigatinib exposure at clinically relevant concentrations. Pemigatinib is an inhibitor of P-gp, OCT2, and MATE1. Pemigatinib may increase serum creatinine by decreasing renal tubular secretion of creatinine; this may occur due to inhibition of renal transporters OCT2 and MATE1 and may not affect glomerular function *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with pemigatinib.

Pemigatinib was not mutagenic in an in vitro bacterial reverse mutation (Ames) assay and was not clastogenic in either an in vitro chromosome aberration assay or an in vivo micronucleus assay in rats.

Dedicated fertility studies with pemigatinib have not been conducted. Oral administration of pemigatinib did not result in any dose-related findings likely to result in impaired fertility in male and female reproductive organs.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Cholangiocarcinoma

FIGHT-202 (NCT02924376), a multicenter open-label single-arm trial, evaluated the efficacy of PEMAZYRE in 107 patients with locally advanced unresectable or metastatic cholangiocarcinoma whose disease had progressed on or after at least 1 prior therapy and who had an FGFR2 gene fusion or non-fusion rearrangement, as determined by a clinical trial assay performed at a central laboratory. Qualifying in-frame fusions and other rearrangements were predicted to have a breakpoint within intron 17/exon 18 of the FGFR2 gene leaving the FGFR2 kinase domain intact.

Patients received PEMAZYRE in 21-day cycles at a dosage of 13.5 mg orally once daily for 14 consecutive days, followed by 7 days off therapy. PEMAZYRE was administered until disease progression or unacceptable toxicity. The major efficacy outcome measures were overall response rate (ORR) and duration of response (DoR) as determined by an independent review committee (IRC) according to RECIST v1.1.

The median age was 56 years (range: 26 to 77 years), 61% were female, 74% were White, and 95% had a baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 (42%) or 1 (53%). Ninety-eight percent of patients had intrahepatic cholangiocarcinoma. Eighty-six percent of patients had in-frame FGFR2 gene fusions and the most commonly identified FGFR2 fusion was FGFR2-BICC1 (34%). Fourteen percent of patients had other FGFR2 rearrangements that could not be confidently predicted to be in-frame fusions, including rearrangements without an identifiable partner gene. All patients had received at least 1 prior line of systemic therapy, 27% had 2 prior lines of therapy, and 12% had 3 or more prior lines of therapy. Ninety-six percent of patients had received prior platinum-based therapy including 76% with prior gemcitabine/cisplatin.

Efficacy results are summarized in Table 7.

The median time to response was 2.7 months (range 0.7 – 6.9 months).

Table 7: Efficacy Results in FIGHT-202

Efficacy Parameter	**PEMAZYRE N = 107**
ORR (95% CI)	36% (27, 45)
Complete response	2.8%
Partial response	33%
Median DoR (months) (95% CI)[a]	9.1 (6.0, 14.5)
Patients with DoR ≥ 6 months, n (%)	24 (63%)
Patients with DoR ≥ 12 months, n (%)	7 (18%)

[a] The 95% confidence interval (CI) was calculated using the Brookmeyer and Crowley's method.
Note: Data are from IRC per RECIST v1.1, and complete and partial responses are confirmed.

14.2 Myeloid/Lymphoid Neoplasms with FGFR1 Rearrangement

FIGHT-203 (NCT03011372), a multicenter open-label, single-arm trial, evaluated the efficacy of PEMAZYRE in 28 patients with MLNs with FGFR1 rearrangement. Inclusion criteria included documented myeloid/lymphoid neoplasms with 8p11 rearrangement shown to be an FGFR1 activating mutation, based on cytogenetic evaluation. Patients could have relapsed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) or after a disease modifying therapy, or were not a candidate for allo-HSCT or other disease modifying therapies.

Patients received PEMAYZRE 13.5 mg once daily in 21-day cycles, either on a continuous schedule (the approved recommended starting dosage) or as an intermittent schedule (14 days on, 7 days off, an unapproved dosage regimen in MLN with FGFR1 rearrangement). PEMAZYRE was administered until disease progression or unacceptable toxicity or until patients were able to receive allo-HSCT. The median age was 65 years (range: 39-78), 64% were female, 68% were White, 3.6% were Black or African American, 11% were Asian, 3.6% were American Indian/Alaska Native 3.6% were other race, and race was unknown or not collected for 11% of patients; 3.6% were Hispanic, 68% were not Hispanic, 11% were other ethnicity, and ethnicity was not reported in 18%, and 88% had an ECOG performance status of 0 or 1.

In patients with chronic phase in the marrow with or without extramedullary disease (EMD) (N = 18), efficacy was established based on complete response (CR). CR was defined based on the MDS/MPN Working Group response criteria (2015) for MDS/MPN neoplasms with the additional requirement that peripheral eosinophils are $< 0.5 \times 10^9$/L, and, if relevant, CR in EMD using Lugano criteria (Cheson 2014). The CR rate was 78% (14/18; 95% CI: 52, 94). The median time to response of CR was 104 days (range, 44 to 435 days). The median duration of CR was not reached (range, 1+ to 988+ days).

In patients with blast phase in the marrow with or without EMD (N = 4), efficacy was established based on CR. CR was defined as < 5% blasts in the bone marrow, no evidence of disease, and full recovery of peripheral blood counts (platelets > 100,000/microliter and absolute neutrophil counts > 1,000/microliter). Of the 4 patients with blast phase, two patients achieved a CR (duration: 1+ and 94 days).

In patients with EMD only (N = 3), efficacy was established based on CR using Lugano criteria (Cheson 2014). In the 3 patients with EMD only, 1 patient achieved a CR (duration: 64+ days).

For all patients (N = 28 including 3 patients without evidence of morphologic disease), the complete cytogenetic response rate was 79% (22/28; 95% CI: 59, 92).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

PEMAZYRE tablets are available as follows:

- 4.5 mg: Round, white to off-white debossed on one side with “I” and “4.5” on the other side in bottles of 14 with child-resistant closure, NDC 50881-026-01
- 9 mg: Oval, white to off-white debossed on one side with “I” and “9” on the other side in bottles of 14 with child-resistant closure, NDC 50881-027-01

- 13.5 mg: Round, white to off-white debossed on one side with “I” and “13.5” on the other side in bottles of 14 with child-resistant closure, NDC 50881-028-01

Store PEMAZYRE tablets at room temperature 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Ocular Toxicity

Advise patients that PEMAZYRE may cause ocular toxicity including RPED and to immediately inform their healthcare provider if they experience any visual changes. Also advise patients that they should use artificial tear or substitutes, hydrating or lubricating eye gels in order to prevent or treat dry eyes *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Hyperphosphatemia and Soft Tissue Mineralization

Inform patients that they may experience increase in phosphate levels and of the need to monitor serum phosphate levels. Advise patients to immediately inform their healthcare provider of any symptoms related to acute change in phosphate levels such as muscle cramps, numbness, or tingling around the mouth *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Nail Disorders

Advise patients that PEMAZYRE may cause nail disorders *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

- Advise females to inform their healthcare provider if they are pregnant or become pregnant. Inform female patients of the risk to a fetus and potential loss of pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.1)]*.
- Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PEMAZYRE and for 1 week after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.
- Advise males with female partners of reproductive potential or who are pregnant to use effective contraception during treatment and for 1 week after receiving the last dose of PEMAZYRE *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation

- Advise patients not to breastfeed during treatment with PEMAZYRE and for 1 week after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Administration

- Instruct patients do not crush, chew, split or dissolve tablets.

- Instruct patients if they miss a dose by 4 or more hours or if they vomit after taking a dose, resume dosing with the next scheduled dose. Extra tablets should not be taken to make up for the missed dose *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Drug Interactions

Advise patients to inform their healthcare providers of all concomitant medications, herbal and dietary supplements. Advise patients to avoid grapefruit products during treatment with PEMAZYRE *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Manufactured for:
Incyte Corporation
Wilmington, DE 19803

PEMAZYRE is a registered trademark of Incyte.
U.S. Patent Nos. 9,611,267 and 10,131,667
© 2020-2022 Incyte Corporation. All rights reserved.

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Pemazyre 4.5 mg tablets
Pemazyre 9 mg tablets
Pemazyre 13.5 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Pemazyre 4.5 mg tablets
Each tablet contains 4.5 mg of pemigatinib.

Pemazyre 9 mg tablets
Each tablet contains 9 mg of pemigatinib.

Pemazyre 13.5 mg tablets
Each tablet contains 13.5 mg of pemigatinib.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet.

Pemazyre 4.5 mg tablets
Round (5.8 mm), white to off-white tablet debossed on one side with "I" and "4.5" on the reverse.

Pemazyre 9 mg tablets
Oval (10 × 5 mm), white to off-white tablet debossed on one side with "I" and "9" on the reverse.

Pemazyre 13.5 mg tablets
Round (8.5 mm), white to off-white tablet debossed on one side with "I" and "13.5" on the reverse.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Pemazyre monotherapy is indicated for the treatment of adults with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or rearrangement that have progressed after at least one prior line of systemic therapy.

4.2 Posology and method of administration

Therapy should be initiated by a physician experienced in the diagnosis and treatment of patients with biliary tract cancer.

FGFR 2 fusion positivity status must be known prior to initiation of Pemazyre therapy. Assessment for FGFR 2 fusion positivity in tumor specimen should be performed with an appropriate diagnostic test.

Posology
The recommended dose is 13.5 mg pemigatinib taken once daily for 14 days followed by 7 days off therapy.

If a dose of pemigatinib is missed by 4 or more hours or vomiting occurs after taking a dose, an additional dose should not be administered and dosing should be resumed with the next scheduled dose.

Treatment should be continued as long as the patient does not show evidence of disease progression or unacceptable toxicity.

In all patients, a low-phosphate diet should be initiated when serum phosphate level is > 5.5 mg/dL and adding a phosphate-lowering therapy should be considered when level is > 7 mg/dL. The dose of phosphate-lowering therapy should be adjusted until serum phosphate level returns to < 7 mg/dL. Prolonged hyperphosphataemia can cause precipitation of calcium-phosphate crystals that can lead to hypocalcaemia, soft tissue mineralization, muscle cramps, seizure activity, QT interval prolongation, and arrhythmias (see section 4.4).

Discontinuing phosphate-lowering therapy and diet should be considered during Pemazyre treatment breaks or if serum phosphate level falls below normal range. Severe hypophosphataemia may present with confusion, seizures, focal neurologic findings, heart failure, respiratory failure, muscle weakness, rhabdomyolysis, and haemolytic anemia (see section 4.4).

Dose adjustment due to drug interaction

Concomitant use of pemigatinib with strong CYP3A4 inhibitors
Concurrent use of strong CYP3A4 inhibitors, including grapefruit juice, should be avoided during treatment with pemigatinib. If co-administration with a strong CYP3A4 inhibitor is necessary, the dose of patients who are taking 13.5 mg pemigatinib once daily should be reduced to 9 mg once daily and the dose of patients who are taking 9 mg pemigatinib once daily should be reduced to 4.5 mg once daily (see sections 4.4 and 4.5).

Management of toxicities

Dose modifications or interruption of dosing should be considered for the management of toxicities.

Pemigatinib dose reductions levels are summarised in table 1.

Table 1: Recommended pemigatinib dose reduction levels

Dose	Dose reduction levels	
	First	Second
13.5 mg taken orally once daily for 14 days followed by 7 days off therapy	9 mg taken orally once daily for 14 days on, followed by 7 days off therapy	4.5 mg taken orally once daily for 14 days on, followed by 7 days off therapy

Treatment should be permanently discontinued if patient is unable to tolerate 4.5 mg pemigatinib once daily.

Dose modifications for hyperphosphataemia are provided in table 2.

Table 2: Dose modifications for hyperphosphataemia

Adverse reaction	pemigatinib dose modification
> 5.5 mg/dL - ≤ 7 mg/dL	• pemigatinib should be continued at current dose.
> 7 mg/dL - ≤ 10 mg/dL	• pemigatinib should be continued at current dose, phosphate-lowering therapy should be initiated, serum phosphate should be monitored weekly, dose of phosphate lowering therapy should be adjusted as needed until level returns to < 7 mg/dL. • pemigatinib should be withheld if levels do not return to < 7 mg/dL within 2 weeks of starting a phosphate lowering therapy. pemigatinib and phosphate-lowering therapy should be restarted at the same dose when level returns to < 7 mg/dL. • Upon recurrence of serum phosphate at > 7 mg/dL with phosphate-lowering therapy, pemigatinib should be reduced 1 dose level.
> 10 mg/dL	• pemigatinib should be continued at current dose, phosphate-lowering therapy should be initiated, serum phosphate should be monitored weekly and dose of phosphate lowering therapy should be adjusted as needed until level returns to < 7 mg/dL. • pemigatinib should be withheld if levels continue > 10 mg/dL for 1 week. pemigatinib and phosphate-lowering therapy should be restarted 1 dose level lower when serum phosphate is < 7 mg/dL. • If there is recurrence of serum phosphate > 10 mg/dL following 2 dose reductions, pemigatinib should be permanently discontinued.

Dose modifications for serous retinal detachment are provided in table 3.

Table 3: Dose modifications for serous retinal detachment

Adverse reaction	pemigatinib dose modification
Asymptomatic	• pemigatinib should be continued at current dose. Monitoring should be performed as described in section 4.4.
Moderate decrease in visual acuity (best corrected visual acuity 20/40 or better or ≤ 3 lines of decreased vision from baseline); limiting instrumental activities of daily living	• pemigatinib should be withheld until resolution. If improved on subsequent examination, pemigatinib should be resumed at the next lower dose level. • If it recurs, symptoms persist or examination does not improve, permanent discontinuation of pemigatinib should be considered based on clinical status.
Marked decrease in visual acuity (best corrected visual acuity worse than 20/40 or > 3 lines decreased vision from baseline up to 20/200); limiting activities of daily living	• pemigatinib should be withheld until resolution. If improved on subsequent examination, pemigatinib may be resumed at 2 dose levels lower. • If it recurs, symptoms persist or examination does not improve, permanent discontinuation of pemigatinib should be considered, based on clinical status.
Visual acuity worse than 20/200 in affected eye; limiting activities of daily living	• pemigatinib should be withheld until resolution. If improved on subsequent examination, pemigatinib may be resumed at 2 dose levels lower. • If it recurs, symptoms persist or examination does not improve, permanent discontinuation of pemigatinib should be considered, based on clinical status.

Special populations

Elderly patients
The dose of pemigatinib is the same in elderly patients as younger adult patients (see section 5.1).

Renal impairment
Dose adjustment is not required for patients with mild, moderate renal impairment or End Stage Renal Disease (ESRD) on haemodialysis. For patients with severe renal impairment, the dose of patients who are taking 13.5 mg pemigatinib once daily should be reduced to 9 mg once daily and the dose of patients who are taking 9 mg pemigatinib once daily should be reduced to 4.5 mg once daily (see section 5.2).

Hepatic impairment
Dose adjustment is not required for patients with mild or moderate hepatic impairment. For patients with severe hepatic impairment, the dose of patients who are taking 13.5 mg pemigatinib once daily should be reduced to 9 mg once daily and the dose of patients who are taking 9 mg pemigatinib once daily should be reduced to 4.5 mg once daily (see section 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of Pemazyre in patients less than 18 years of age have not been established. No data are available.

Method of administration
Pemazyre is for oral use. The tablets should be taken at approximately the same time every day. Patients should not crush, chew, split or dissolve the tablets. Pemigatinib may be taken with or without food.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Concomitant use with St John's wort (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Hyperphosphataemia
Hyperphosphataemia is a pharmacodynamic effect expected with pemigatinib administration (see section 5.1). Prolonged hyperphosphataemia can cause precipitation of calcium-phosphate crystals that can lead to hypocalcaemia, soft tissue mineralization, anemia, secondary hyperparathyroidism, muscle cramps, seizure activity, QT interval prolongation, and arrhythmias (see section 4.2). Soft tissue mineralization, including cutaneous calcification and calcinosis, have been observed with pemigatinib treatment.

Recommendations for management of hyperphosphataemia include dietary phosphate restriction, administration of phosphate-lowering therapy, and dose modification when required (see section 4.2). Phosphate-lowering therapy was used by 19 % of patients during treatment with pemigatinib (see section 4.8).

Hypophosphataemia
Discontinuing phosphate-lowering therapy and diet should be considered during pemigatinib treatment breaks or if serum phosphate level falls below normal range. Severe hypophosphataemia may present with confusion, seizures, focal neurologic findings, heart failure, respiratory failure, muscle weakness, rhabdomyolysis, and haemolytic anemia (see section 4.2). Hypophosphataemia reactions were ≥ Grade 3 in 14.3 % of participants. None of the events were serious, led to discontinuation or to dose reduction. Dose interruption occurred in 1.4 % of participants.

For patients presenting with hyperphosphataemia or hypophosphataemia, additional close monitoring and follow-up is recommended regarding dysregulation of bone mineralization.

Serous retinal detachment
Pemigatinib can cause serous retinal detachment reactions, which may present with symptoms such as blurred vision, visual floaters, or photopsia (see section 4.8). This can moderately influence the ability to drive and use machines (see section 4.7).

Ophthalmological examination, including optical coherence tomography (OCT) should be performed prior to initiation of therapy and every 2 months for the first 6 months of treatment, every 3 months afterwards, and urgently at any time for visual symptoms. For serous retinal detachment reactions, the dose modification guidelines should be followed (see section 4.2).

During the conduct of the clinical study, there was no routine monitoring, including OCT, to detect asymptomatic serous retinal detachment; therefore, the incidence of asymptomatic serous retinal detachment with pemigatinib is unknown.

Careful consideration should be taken with patients that have clinically significant medical eye disorders, such as retinal disorders, including but not limited to, central serous retinopathy, macular/retinal degeneration, diabetic retinopathy, and previous retinal detachment.

Dry eye
Pemigatinib can cause dry eye (see section 4.8). Patients should use ocular demulcents, in order to prevent or treat dry eye, as needed.

Embryo-foetal toxicity
Based on the mechanism of action and findings in an animal reproduction study (see section 5.3), pemigatinib can cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Pregnant women should be advised of the potential risk to the foetus. Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception during treatment with pemigatinib and for 1 week after the last dose. Male patients with female partners of childbearing potential should be advised to use effective contraception during treatment with pemigatinib and for at least 1 week after the last dose (see section 4.6).

Blood creatinine increase
Pemigatinib may increase serum creatinine by decreasing renal tubular secretion of creatinine; this may occur due to inhibition of renal transporters OCT2 and MATE1 and may not affect glomerular function. Within the first cycle, serum creatinine increased (mean increase of 0.2 mg/dL) and reached steady state by Day 8, and then decreased during the 7 days off therapy (see section 4.8). Alternative markers of renal function should be considered if persistent elevations in serum creatinine are observed.

Combination with proton pump inhibitors
Concomitant use of pemigatinib with proton pump inhibitors should be avoided (see section 4.5).

Combination with strong CYP3A4 inhibitors
Concomitant use of pemigatinib with strong CYP3A4 inhibitors requires dose adjustment (see sections 4.2 and 4.5). Patients should be advised to avoid eating grapefruit or drinking grapefruit juice while taking pemigatinib.

Combination with strong or moderate CYP3A4 inducers
Concomitant use of pemigatinib with strong or moderate CYP3A4 inducers is not recommended (see section 4.5).

CNS metastasis
Since untreated or progressing brain/CNS metastasis were not allowed in the study, efficacy in this population has not been evaluated and no dose recommendations can be made, however the blood-brain barrier penetration of pemigatinib is expected to be low (see section 5.3).

Contraception
Based on findings in an animal study and its mechanism of action, Pemazyre can cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Women of childbearing age being treated with Pemazyre should be advised not to become pregnant and men being treated with Pemazyre should be advised not to father a child during treatment. An effective method of contraception should be used in women of childbearing potential and in men with women partners of childbearing potential during treatment with Pemazyre and for 1 week following completion of therapy (see section 4.6).

Pregnancy test
A pregnancy test should be performed before treatment initiation to exclude pregnancy.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other medicinal products on pemigatinib

Strong CYP3A4 inhibitors
A strong CYP3A4 inhibitor (itraconazole 200 mg once daily) increased pemigatinib AUC geometric mean by 88 % (90 % CI of 75 %, 103 %), which may increase the incidence and severity of adverse reactions with pemigatinib. Patients who are taking 13.5 mg pemigatinib once daily should have their dose reduced to 9 mg once daily and patients who are taking 9 mg pemigatinib once daily should have their dose reduced to 4.5 mg once daily (see section 4.2).

CYP3A4 inducers
A strong CYP3A4 inducer (rifampin 600 mg once daily) decreased pemigatinib AUC geometric mean by 85 % (90 % CI of 84 %, 86 %), which may decrease the efficacy of pemigatinib. Concurrent use of strong CYP3A4 inducers (e.g. carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, rifampicin) should be avoided during treatment with pemigatinib (see section 4.4). Concomitant use of pemigatinib with St John's wort is contra-indicated (see section 4.3). If needed, other enzyme inducers (e.g. efavirenz) should be used under close surveillance.

Proton pump inhibitors
Pemigatinib geometric mean ratios (90 % CI) for C_{max} and AUC were 65.3 % (54.7, 78.0) and 92.1 % (88.6, 95.8), respectively, when co-administered in healthy subjects with esomeprazole (a proton pump inhibitor) relative to pemigatinib alone. Co-administration of a proton pump inhibitor (esomeprazole) did not result in a clinically important change in pemigatinib exposure.
However, in more than one third of patients given PPIs, a significant reduction of the exposure of pemigatinib was observed. PPIs should be avoided in patients receiving pemigatinib (see section 4.4).

H2-receptors antagonists
Co-administration of ranitidine did not result in a clinically important change in pemigatinib exposure.

Effects of pemigatinib on other medicinal products

Effect of pemigatinib on CYP2B6 substrates
In vitro studies indicate that pemigatinib induces CYP2B6. Co-administration of pemigatinib with CYP2B6 substrates (e.g. cyclophosphamide, ifosfamide, methadone**,** efavirenz) may decrease their exposure. Close clinical surveillance is recommended when pemigatinib is administered with these medicinal products or any P-gp substrate having a narrow therapeutic index.

Effect of pemigatinib on P-gp substrates
In vitro, pemigatinib is an inhibitor of P-gp. Co-administration of pemigatinib with P-gp substrates (e.g. digoxin, dabigatran, colchicine) may increase their exposure and thus their toxicity. Pemigatinib

administration should be separated by at least 6 hours before or after administration of P-gp substrates with a narrow therapeutic index.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Contraception in men and women/women of childbearing potential
Based on findings in an animal study and its mechanism of action, pemigatinib can cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Women of childbearing potential being treated with pemigatinib should be advised not to become pregnant and men being treated with pemigatinib should be advised not to father a child during treatment. An effective method of contraception should be used in women of childbearing potential and in men with women partners of childbearing potential during treatment with pemigatinib and for 1 week following completion of therapy. Since the effect of pemigatinib on the metabolism and efficacy of contraceptives has not been investigated, barrier methods should be applied as a second form of contraception, to avoid pregnancy.

Pregnancy
There are no available data from the use of pemigatinib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Based on animal data and pharmacology of pemigatinib, Pemazyre should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the women requires treatment with pemigatinib. A pregnancy test should be performed before treatment initiation to exclude pregnancy.

Breast-feeding
It is unknown whether pemigatinib or its metabolites are excreted in human milk. A risk to the breast-fed child cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Pemazyre and for 1 week following completion of therapy.

Fertility
There are no data on the impact of pemigatinib on human fertility. Animal fertility studies have not been conducted with pemigatinib (see section 5.3). Based on the pharmacology of pemigatinib, impairment of male and female fertility cannot be excluded.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Pemigatinib has moderate influence on the ability to drive and use machines. Adverse reactions such as fatigue and visual disturbances have been associated with pemigatinib. Therefore, caution should be recommended when driving or operating machines (see section 4.4).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
The most common adverse reactions were hyperphosphataemia (60.5 %), alopecia (49.7 %), diarrhoea (47.6 %), nail toxicity (44.9 %), fatigue (43.5 %), nausea (41.5 %), stomatitis (38.1 %), constipation (36.7 %), dysgeusia (36.1 %), dry mouth (34.0 %), arthralgia (29.9 %), dry eye (27.9 %), hypophosphataemia (23.8 %), dry skin (21.8 %), and palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (16.3 %).

The most common serious adverse reactions were hyponatremia (2.0 %) and blood creatinine increase (1.4 %). No serious adverse reaction led to pemigatinib dose reduction. One serious adverse reaction of hyponatremia (0.7 %) led to dose interruption. One serious adverse reaction of blood creatinine increase (0.7 %) led to dose discontinuation.

Eye disorders serious adverse reactions were retinal detachment (0.7 %), non-arteritic optic ischemic neuropathy (0.7 %) and retinal artery occlusion (0.7 %).

Tabulated list of adverse reactions
Adverse reactions are presented in table 4. Frequency categories are very common (≥ 1/10) and common (≥ 1/100 to < 1/10). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 4: Adverse reactions observed in FIGHT-202 study – frequency reported by incidence of treatment emergent events

System organ class	Frequency	Adverse reactions
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Hyponatraemia, Hyperphosphataemia[a], Hypophosphataemia[b]
Nervous system disorders	Very common	Dysgeusia
Eye disorders	Very common	Dry eye
	Common	Serous retinal detachment[c], Punctate keratitis, Vision blurred, Trichiasis
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea, Stomatitis, Diarrhoea, Constipation, Dry mouth
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, Nail toxicity[d], Alopecia, Dry skin
	Common	Hair growth abnormal
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Arthralgia
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue
Investigations	Very common	Blood creatinine increased

[a] Includes Hyperphosphataemia and Blood phosphorous increased. See below "*Hyperphosphataemia*".
[b] Includes Hypophosphataemia and Blood phosphorous decreased
[c] Includes Serous retinal detachment, Retinal detachment, Detachment of retinal pigmented epithelium, Retinal thickening, Subretinal fluid, Chorioretinal folds, Chorioretinal scar, and Maculopathy. See below "*Serous retinal detachment*".
[d] Includes Nail toxicity, Nail disorder, Nail discolouration, Nail dystrophy, Nail hypertrophy, Nail ridging, Nail infection, Onychalgia, Onychoclasis, Onycholysis, Onychomadesis, Onychomycosis and Paronychia

Description of selected adverse reactions

Hyperphosphataemia
Hyperphosphataemia was reported in 60.5 % of all patients treated with pemigatinib. Hyperphosphataemia above 7 mg/dL and 10 mg/dL was experienced by 27.2 % and 0.7 % of patients, respectively. Hyperphosphataemia usually develops within the first 15 days.
None of the reactions were ≥ Grade 3 in severity, serious or led to discontinuation of pemigatinib. Dose interruption occurred in 1.4 % patients and reduction in 0.7 % of patients. These results suggest that dietary phosphate restriction and/or administration of phosphate-lowering therapy along with the 1-week dose holiday were effective strategies for managing this on-target effect of pemigatinib.

Recommendations for management of hyperphosphataemia are provided in sections 4.2 and 4.4.

Serous retinal detachment
Serous retinal detachment occurred in 4.8 % of all patients treated with pemigatinib. Reactions were generally Grade 1 or 2 (4.1 %) in severity; ≥ Grade 3 and serious reactions included retinal detachment in 1 patient (0.7 %). Two adverse reactions of retinal detachment (0.7 %) and detachment of retinal pigment epithelium (0.7 %) led to dose interruption. None of the reactions led to dose reduction or discontinuation.

Recommendations for management of serous retinal detachment are provided in sections 4.2 and 4.4.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare

professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no information on overdose of pemigatinib.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agents, protein kinase inhibitors, ATC code: L01EN02

Pemigatinib is a kinase inhibitor of FGFR1, 2 and 3 which inhibits FGFR phosphorylation and signalling and decreases cell viability in cells expressing FGFR genetic alterations, including point mutations, amplifications, and fusions or rearrangements. FGFR2 fusions/rearrangements are strong oncogenic drivers and are the most common FGFR alteration occurring, almost exclusively, in 10-16 % of intrahepatic cholangiocarcinoma (CCA).

Pharmacodynamic effects

Serum phosphate
Pemigatinib increased serum phosphate level as a consequence of FGFR inhibition. In pemigatinib clinical studies, phosphate-lowering therapy and dose modifications were permitted to manage hyperphosphataemia (see sections 4.2, 4.4 and 4.8).

Clinical studies
FIGHT-202 was a multicentre, open-label, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of Pemazyre in previously treated patients with locally advanced/metastatic or surgically unresectable cholangiocarcinoma. The efficacy population consists of 108 patients (107 patients with intrahepatic disease) that had progressed after at least 1 prior therapy and who had FGFR2 fusion or rearrangement, as determined by the test performed at a central laboratory.

Patients received Pemazyre in 21-days cycles consisting of 13.5 mg once daily oral dosing for 14 days, followed by 7 days off therapy. Pemazyre was administered until disease progression or unacceptable toxicity. The major efficacy outcome measures were objective response rate (ORR) and duration of response (DoR), as determined by independent review committee (IRC) according to RECIST v1.1.

The median age was 55.5 years (range: 26 to 77 years), 23.1 % were ≥ 65 years, 61.1 % were female, and 73.1 % were Caucasian. Most (95.4 %) patients had a baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 (42.6 %) or 1 (52.8 %). All patients had at least 1 prior line of systemic therapy, 27.8 % had 2 prior lines of therapy, and 12.0 % had 3 or more prior lines of therapy. Ninety-six percent of patients had received prior platinum-based therapy including 78 % with prior gemcitabine/cisplatin.

Efficacy results are summarised in table 5.

The median time to response was 2.69 months (range 0.7 – 16.6 months).

Table 5: Efficacy results

	Cohort A (FGFR2 fusion or rearrangement) Efficacy Evaluable Population (N = 108)
ORR (95 % CI)	37.0 % (27.94, 46.86)
Complete response (N)	2.8 % (3)
Partial response (N)	34.3 % (37)
Median duration of response (months) (95 % CI)[a]	9.13 (6.01, 14.49)
Kaplan-Meier estimates of duration of response (95 % CI)	
3 months	100.0 (100.0, 100.0)
6 months	67.8 (50.4, 80.3)
9 months	50.5 (33.3, 65.4)
12 months	41.2 (24.8, 56.8)

ORR- CR+PR
CI = Confidence Interval
Note: Data are from IRC per RECIST v1.1, and complete and partial responses are confirmed.
[a] The 95 % CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley's method

Elderly patients
In the clinical study of pemigatinib, 23.1 % of patients were 65 years and older, and 4.6 % of patients were 75 years and older. No difference in efficacy response was detected between these patients and in patients < 65 years of age.

Paediatric population
The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Pemazyre in all subsets of the paediatric population in the treatment of cholangiocarcinoma. See section 4.2 for information in pediatric use.

This medicinal product has been authorised under a so-called 'conditional approval' scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited. The European Medicines Agency will review new information on this medicinal product at least every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

Pemigatinib exhibits linear pharmacokinetics in the dose range of 1 to 20 mg. Following oral administration of Pemazyre 13.5 mg once daily, steady-state was reached by 4 days with a geometric mean accumulation ratio of 1.6. The geometric mean steady-state $AUC_{0\text{-}24h}$ was 2620 nM·h (54 % CV) and C_{max} was 236 nM (56 % CV) for 13.5 mg once daily.

Absorption
Median time to achieve peak plasma concentration (t_{max}) was 1 to 2 hours.
No clinically meaningful differences with pemigatinib pharmacokinetics were observed following administration of a high-fat and high-calorie meal (800 calories to 1,000 calories with approximately 50 % of total caloric content of the meal from fat) in patients with cancer.

Distribution
Pemigatinib is 90.6 % bound to human plasma proteins, predominantly to albumin. The estimated apparent volume of distribution was 235 L (60.8 %) in patients with cancer.

Biotransformation
Pemigatinib is predominantly metabolised by CYP3A4 *in vitro*. Following oral administration of a single 13.5 mg radiolabeled pemigatinib dose, unchanged pemigatinib was the major drug-related moiety in plasma, and no metabolites > 10 % of total circulating radioactivity were observed.

Elimination
Following oral administration of pemigatinib 13.5 mg once daily in patients with cancer, the geometric mean elimination half-life (t½) was 15.4 (51.6 % CV) hours and the geometric mean apparent clearance (CL/F) was 10.6 L/h (54 % CV).

Excretion
Following a single oral dose of radiolabeled pemigatinib, 82.4 % of the dose was recovered in faeces (1.4 % as unchanged) and 12.6 % in urine (1 % as unchanged).

Renal impairment
The effect of renal impairment on the pharmacokinetics of pemigatinib was evaluated in a renal impairment study in subjects with normal renal function (GFR ≥ 90 mL/min), severe renal function (GFR < 30 mL/min and not on hemodialysis) and End Stage Renal Disease (ESRD) (GFR < 30 mL/min and on hemodialysis). In subjects with the severe renal impairment, the geometric mean ratios (90 % CI) compared to normal controls were 64.6 % (44.1 %, 94.4 %) for C_{max} and 159 % (95.4 %, 264 %) for $AUC_{0-\infty}$. In the subjects with ESRD before hemodialysis, the geometric mean ratios (90 % CI) was 77.5 % (51.2 %, 118 %) for C_{max} and 76.8 % (54.0 %, 109 %) for $AUC_{0-\infty}$. Besides, in participants with ESRD after hemodialysis, the geometric mean ratios (90 % CI) were 90.0 % (59.3 %, 137 %) for C_{max} and 91.3 % (64.1 %, 130 %) for $AUC_{0-\infty}$. Based on these results, pemigatinib dose should be reduced for patients with severe renal impairment (see section 4.2).

Hepatic impairment
The effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of pemigatinib was evaluated in a hepatic impairment study in subjects with normal hepatic function, moderate (Child-Pugh class B) and severe (Child-Pugh class C) hepatic impairment. In subjects with moderate hepatic impairment, the geometric mean ratios (90 % CI) compared to normal controls, were 96.7 % (59.4 %, 157 %) for C_{max} and 146 % (100 %, 212 %) for $AUC_{0-\infty}$. In subjects with severe hepatic impairment, the GMR (90 % CI) was 94.2 % (68.9 %, 129 %) for C_{max} and 174 % (116 %, 261 %) for $AUC_{0-\infty}$. Based on these results, no dose adjustment is recommended for patients with mild and moderate hepatic impairment. However, pemigatinib dose should be reduced for patients with severe hepatic impairment (see section 4.2).

Interactions

CYP substrates
Pemigatinib at clinically relevant concentrations is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 or an inducer of CYP1A2 and CYP3A4.

Transporters
Pemigatinib is a substrate of both P-gp and BCRP. P-gp or BCRP inhibitors are not expected to affect pemigatinib exposure at clinically relevant concentrations.

In vitro, pemigatinib is an inhibitor of OATP1B3, OCT2, and MATE1. Inhibition of OCT2 may increase serum creatinine.

5.3 Preclinical safety data

Systemic toxicity
The most prominent findings following repeat-dose administration of pemigatinib in both rats and monkeys were attributed to the intended pharmacology of pemigatinib (FGFR1, FGFR2, and FGFR3 inhibition), including hyperphosphataemia, physeal dysplasia, and soft tissue mineralization; some of these findings were observed at exposures (AUC) lower than therapeutic. Mineralization was observed in numerous tissues including kidneys, stomach, arteries, ovaries (monkey only), and eyes (cornea, rat only). Soft tissue mineralization was not reversible, while physeal and cartilage findings were reversible. In addition, changes of the bone marrow (rats) and kidney lesions were observed.

Genotoxicity
Pemigatinib was not mutagenic in a bacterial mutagenicity assay, nor clastogenic in an *in vitro* chromosome aberration assay, and did not result in induction of bone marrow micronuclei in an *in vivo* micronucleus assay in rats.

Carcinogenicity
Carcinogenicity studies with pemigatinib have not been conducted.

Impairment of fertility
No specific animal studies with pemigatinib have been conducted to evaluate the effects of pemigatinib on fertility. In repeated dose toxicity studies, oral administration of pemigatinib did not result in any dose-related adverse effects on male and female reproductive organs.

Developmental toxicity
In rats, administration of pemigatinib at ≥ 0.3 mg/kg/day during the period of organogenesis resulted in 100 % postimplantation loss. At 0.1 mg/kg/day, an increase in foetal skeletal malformations and major blood vessels variations, reduced ossification, and decrease foetal body weight were observed. Exposure at that dose is approximately 20 % of the clinical exposure at the maximum recommended human dose of 13.5 mg based on AUC.

Safety pharmacology
In vitro, pemigatinib showed an IC50 for hERG inhibition > 8 μM (the highest feasible concentration based on solubility), that is > 360-fold higher than the clinical steady-state unbound C_{max} at the dose of 13.5 mg. *In vivo*, there were no adverse findings in safety pharmacology assessments of pemigatinib, including *in vivo* respiratory and central nervous system function studies in rats and cardiovascular study in monkeys.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Microcrystalline cellulose (E-460)
Sodium starch glycolate (Type A)
Magnesium stearate (E-572)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

PVC/Al blister containing 14 tablets. Carton box containing 14 or 28 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Pemazyre 4.5 mg tablets
EU/1/21/1535/001
EU/1/21/1535/002

Pemazyre 9 mg tablets
EU/1/21/1535/003
EU/1/21/1535/004

Pemazyre 13.5 mg tablets
EU/1/21/1535/005
EU/1/21/1535/006

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 26 March 2021
Date of latest renewal: 16 February 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

A. MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Netherlands

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Netherlands

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14-a of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures:

Description	Due date
In order to confirm the efficacy and safety of Pemazyre in adults with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or rearrangement that have progressed after at least one prior line of systemic therapy, the MAH should submit the results of FIGHT-302 (INCB 54828-302), a phase 3 study comparing the efficacy and safety of pemigatinib vs. gemcitabine plus cisplatin chemotherapy in adults with unresectable or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 rearrangement.	December 2026

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON FOR BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Pemazyre 4.5 mg tablets
pemigatinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 4.5 mg pemigatinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 tablets
28 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1535/001 14 tablets
EU/1/21/1535/002 28 tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Pemazyre 4.5 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Pemazyre 4.5 mg tablets
pemigatinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Incyte Biosciences Distribution B.V. (as Incyte logo)

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Mon.
Tue.
Wed.
Thu.
Fri.
Sat.
Sun.

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON FOR BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Pemazyre 9 mg tablets
pemigatinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 9 mg pemigatinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 tablets
28 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1535/003	14 tablets
EU/1/21/1535/004	28 tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Pemazyre 9 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Pemazyre 9 mg tablets
pemigatinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Incyte Biosciences Distribution B.V. (as Incyte logo)

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Mon.
Tue.
Wed.
Thu.
Fri.
Sat.
Sun.

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON FOR BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Pemazyre 13.5 mg tablets
pemigatinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 13.5 mg pemigatinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 tablets
28 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1535/005 14 tablets
EU/1/21/1535/006 28 tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Pemazyre 13.5 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Pemazyre 13.5 mg tablets
pemigatinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Incyte Biosciences Distribution B.V. (as Incyte logo)

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Mon.
Tue.
Wed.
Thu.
Fri.
Sat.
Sun.

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Pemazyre 4.5 mg tablets
Pemazyre 9 mg tablets
Pemazyre 13.5 mg tablets
pemigatinib

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Pemazyre is and what it is used for
2. What you need to know before you take Pemazyre
3. How to take Pemazyre
4. Possible side effects
5. How to store Pemazyre
6. Contents of the pack and other information

1. What Pemazyre is and what it is used for

Pemazyre contains the active substance pemigatinib, which belongs to a group of cancer medicines called tyrosine kinase inhibitors. It blocks the action of proteins in the cell called fibroblast growth factor receptor types 1, 2 and 3 (FGFR1, FGFR2, and FGFR3) that help regulate cell growth. Cancer cells may have an abnormal form of this protein. By blocking FGFR, pemigatinib can prevent the growth of such cancer cells.

Pemazyre is used:
- to treat adults with bile duct cancer (also known as cholangiocarcinoma) whose cancer cells have an abnormal form of the FGFR2 protein, and
- when the cancer has spread to other parts of the body or cannot be removed by surgery, and
- when treatment with other medicines is no longer working.

2. What you need to know before you take Pemazyre

Do not take Pemazyre if you are
- allergic to pemigatinib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- using St John’s wort, a medicine to treat depression

Warnings and precautions
Talk to your doctor or pharmacist before taking Pemazyre if you have:
- been told you have an increase or decrease of a mineral in your blood called phosphorus
- vision or eye problems
- severely reduced liver function. Your treatment may need to be adjusted
- severely reduced kidney function. Your treatment may need to be adjusted

- cancer cells that have spread into the brain or spinal cord

Eye examinations are recommended:
- before starting treatment with Pemazyre
- every 2 months for the first 6 months of treatment
- every 3 months thereafter or immediately if any visual symptoms occur, including flashes of light, visual disturbances or dark spots.

Tell your doctor straight away if you get any symptoms with your vision.

You should also use lubricating or hydrating eye drops or gels to help prevent or treat dry eyes.

Pemazyre may harm the unborn baby. An effective contraception must be used during treatment and for at least 1 week after the last dose of Pemazyre in women of childbearing age and in men with women partners of childbearing age.

Children and adolescents
Pemazyre should not be given to children or adolescents under 18 years. It is not known whether it is safe and effective in this age group.

Other medicines and Pemazyre
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

In particular, you should tell your doctor if you are taking any of the following medicines so that the doctor can decide if your treatment needs to change:
- **St John's wort**: a medicine to treat depression**.** You **must not** take St John's wort during treatment with Pemazyre.
- medicines with active substance names ending with "**prazole**": they are used to reduce the release of stomach acid. Avoid using these medicines during treatment with Pemazyre
- **itraconazole**: a medicine to treat fungal infections
- **rifampicin**: a medicine to treat tuberculosis or certain other infections
- **carbamazepine**, **phenytoin**, **phenobarbital**, **primidone**: medicines to treat epilepsy
- **efavirenz**: medicine to treat HIV infection
- **cyclophosphamide**, **ifosfamide**: other medicines to treat cancer
- **methadone**: a medicine to treat severe pain or for managing addiction
- **digoxin**: a medicine to treat heart disease
- **dabigatran**: a medicine to prevent blood clots
- **colchicine**: a medicine to treat gout attacks

Pemazyre with food and drink
Avoid eating grapefruit or drinking grapefruit juice while using this medication.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

- **Pregnancy**
  Pemazyre may harm the unborn baby and should not be used during pregnancy unless you are told otherwise by your doctor. A pregnancy test should be performed before initiating treatment.
- **Contraception advice for men and women**
  Women being treated with Pemazyre should not become pregnant. Therefore, women who could become pregnant must use effective contraception during treatment and for at least 1 week after the last dose of Pemazyre. Talk to your doctor about the most suitable contraception for you.
  Men should avoid fathering a child. They must use effective contraception during treatment and for at least 1 week after the last dose of Pemazyre.

- **Breast-feeding**
  Do not breast-feed during treatment with Pemazyre and for at least 1 week after the last dose.

Driving and using machines
Pemazyre can cause side effects such as fatigue or visual disturbances. Do not drive or operate machinery if this happens.

3. How to take Pemazyre

Pemazyre treatment should be started by a doctor who is experienced in the diagnosis and treatment of bile duct cancer. Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The recommended dose is
1 tablet of Pemazyre 13.5 mg taken once daily for 14 days, followed by 7 days without taking Pemazyre.

Treatment is continued with the same pattern of 14 days of Pemazyre once daily, followed by 7 days off therapy. Do not take Pemazyre during the 7 days off therapy. Your doctor will adjust the dose or stop treatment if needed.

Method of use
Swallow the tablet whole with one glass of water at the same time every day. Pemazyre may be taken with food or between meals.
Do not crush, chew, split or dissolve the tablets.

Duration of use
Take Pemazyre for as long as it is prescribed by the doctor.

If you take more Pemazyre than you should
Tell your doctor if you have taken more Pemazyre than you should have.

If you forget to take Pemazyre
If you miss a dose of Pemazyre by 4 hours or more, or if you vomit after taking Pemazyre, do not take another Pemazyre tablet to make up for the missed dose. Take your next dose of Pemazyre at the scheduled time.

If you stop taking Pemazyre
Do not stop taking Pemazyre without discussing it with your doctor, as this could reduce the success of therapy.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Tell your doctor immediately if you have any of the serious side effects below. These side effects may occur with the following frequency:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- low sodium in blood; symptoms include decreased ability to think, headache, nausea, poor balance, confusion, seizures, coma

- blood tests showing increase of creatinine, which can suggest kidney problems; usually raised creatinine does not cause symptoms, but symptoms of kidney problems may include nausea and changes in urination

Other side effects may occur with the following frequencies**:**

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- high or low phosphate levels seen in blood tests
- taste disturbance
- dry eye
- nausea
- inflammation of the inner lining of the mouth
- diarrhoea
- constipation
- dry mouth
- skin reactions with redness, swelling and pain on palms of the hands and soles of the feet, called hand-foot syndrome
- nail toxicity, including nails separating from the nail bed, nail pain, nail bleeding, breaking of the nails, colour or texture changes in your nails, infected skin around the nail
- hair loss
- dry skin
- joint pain
- fatigue

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- fluid build-up under the retina (the light-sensitive layer at the back of the eye)
- inflammation of the cornea (the clear outer layer of the eye)
- reduced vision
- eyelash changes including abnormally long eyelashes, ingrown eyelashes
- abnormal hair growth

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Pemazyre

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and the blister after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Pemazyre contains

- The active substance is pemigatinib.
  Each 4.5 mg tablet contains 4.5 mg pemigatinib.
  Each 9 mg tablet contains 9 mg pemigatinib.
  Each 13.5 mg tablet contains 13.5 mg pemigatinib.
- The other ingredients are microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate (Type A), magnesium stearate.

What Pemazyre looks like and contents of the pack

Pemazyre 4.5 mg tablets are round, white to off-white, debossed on one side with “I” and “4.5” on the reverse.

Pemazyre 9 mg tablets are oval, white to off-white, debossed on one side with “I” and “9” on the reverse.

Pemazyre 13.5 mg tablets are round, white to off-white, debossed on one side with “I” and “13.5” on the reverse.

The tablets are provided in blisters containing 14 tablets. The carton contains 14 or 28 tablets.
Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Netherlands

Manufacturer
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Netherlands

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Netherlands

This leaflet was last revised in {**MM/YYYY**}.

This medicine has been given ‘conditional approval’. This means that there is more evidence to come about this medicine.
The European Medicines Agency will review new information on this medicine at least every year and this leaflet will be updated as necessary.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu/.

1.6.2. 最新の企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）

COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)

PEMAZYRE® (pemigatinib)

[redacted]

[redacted]

2ページから23ページ目は新薬承認情報提供時に削除とした

1. 同種同効品一覧表

同種同効品の「ハイドレア®カプセル500 mg」、「キロサイド®注20 mg、同40 mg、同60 mg、同100 mg、同200 mg」、「キロサイド®N注400 mg、同1 mg」、「注射用エンドキサン®100 mg、同500 mg」、「エンドキサン®錠 50 mg」、「オンコビン®注射用1 mg」、「アドリアシン®注用10、同50」、「ダウノマイシン®静注用20 mg」、「フルダラ®静注用 50 mg」の効能・効果などを、本剤と対比してTable 1に示し、同種同効品の添付文書を別添とした。

最新の添付文書を参照すること

Table 1:　同種同効品一覧表（1/4）

販売名	ペマジール®錠 4.5 mg	ハイドレア®カプセル500 mg	キロサイド®注20 mg、同40 mg、同60 mg、同100 mg、同200 mg
一般的名称	ペミガチニブ	ヒドロキシカルバミドカプセル	シタラビン
会社名	インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	日本新薬株式会社
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	慢性骨髄性白血病，本態性血小板血症，真性多血症	○急性白血病（赤白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化例を含む）。 ○消化器癌（胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌等）、肺癌、乳癌、女性性器癌（子宮癌等）等。ただし他の抗腫瘍剤（フルオロウラシル、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等）と併用する場合に限る。 ○膀胱腫瘍
添付文書改訂日	2023年1月	2022年7月	2020年10月

Table 1:　同種同効品一覧表（2/4）

販売名	キロサイド®N注400 mg、同1 mg	注射用エンドキサン®100 mg 注射用エンドキサン®500 mg	エンドキサン®錠 50 mg
一般的名称	シタラビン	注射用シクロホスファミド水和物	シクロフォスファミド錠
会社名	日本新薬株式会社	塩野義製薬株式会社	塩野義製薬株式会社
効能又は効果	○シタラビン大量療法 再発又は難治性の下記疾患 ・急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病） ・悪性リンパ腫 ただし、急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る。 ○腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置	○ 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、肺癌、乳癌、急性白血病、真性多血症、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍 ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫 ○ 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法） ○ 褐色細胞腫 ○ 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療 急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血、悪性リンパ腫、遺伝性疾	○ 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）、乳癌 急性白血病、真性多血症、肺癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍 ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫 **○ 細胞移植に伴う免疫反応の抑制 *○ 全身性ALアミロイドーシス ○ 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、多発性

販売名	キロサイド®N注400 mg、同1 mg	注射用エンドキサン®100 mg 注射用エンドキサン®500 mg	エンドキサン®錠 50 mg
		患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi貧血、Wiskott-Aldrich症候群、Hunter病等） ○ 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置 *○ 全身性ALアミロイドーシス ○ 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患	筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患 ○ ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）
添付文書改訂日	2022年1月	2022年11月	2022年2月

Table 1:　同種同効品一覧表（3/4）

販売名	オンコビン®注射用1 mg	アドリアシン®注用10 アドリアシン®注用50	ダウノマイシン®静注用20 mg
一般的名称	ビンクリスチン硫酸塩製剤	注射用ドキソルビシン塩酸塩	ダウノルビシン塩酸塩
会社名	日本化薬株式会社	サンドファーマ株式会社	Meiji Seikaファルマ株式会社
効能又は効果	1. 白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む） 2. 悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病） 3. 小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等） 4. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 多発性骨髄腫 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫 5. 褐色細胞腫	◇ドキソルビシン塩酸塩通常療法 下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解 悪性リンパ腫、肺癌、消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）、乳癌、膀胱腫瘍、骨肉腫 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、悪性骨・軟部腫瘍、悪性骨腫瘍、多発性骨髄腫、小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）	急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）
添付文書改訂日	2015年2月	2022年11月	2021年2月

Table 1:　同種同効品一覧表（4/4）

販売名	フルダラ®静注用 50 mg
一般的名称	フルダラビンリン酸エステル
会社名	サノフィ株式会社
効能又は効果	○貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病 ○再発又は難治性の下記疾患 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 マントル細胞リンパ腫 急性骨髄性白血病 ○下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療 急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫 ○腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置
添付文書改訂日	2022年6月

**2023年1月改訂（第3版）
*2021年6月改訂（第2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）	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

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。 ・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[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、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（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	ざ瘡様皮膚炎、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]

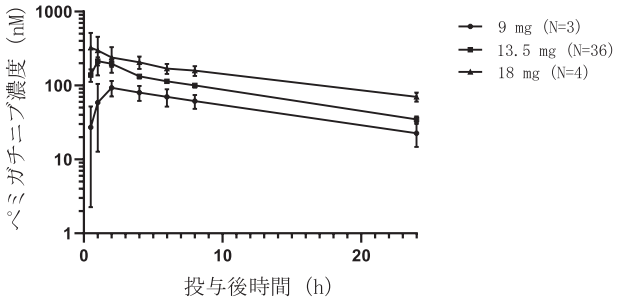
16. 薬物動態

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[注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)]

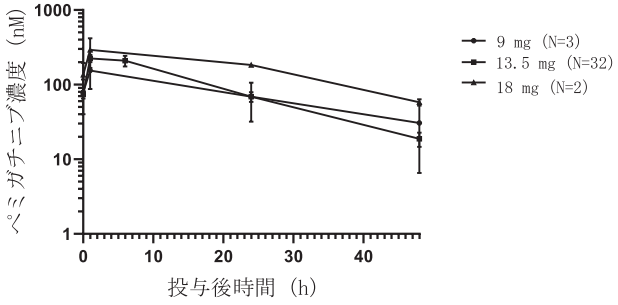


日本人進行固形癌患者に本剤9、13.5又は18mg[注2)]を単回経口投与したときの薬物動態パラメータの要約[3)]

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^{14}C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^{14}C標識体を含む本剤13mg[注2)]を単回経口投与したとき、投与240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144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/1.73m^{2}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（H_2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)]。

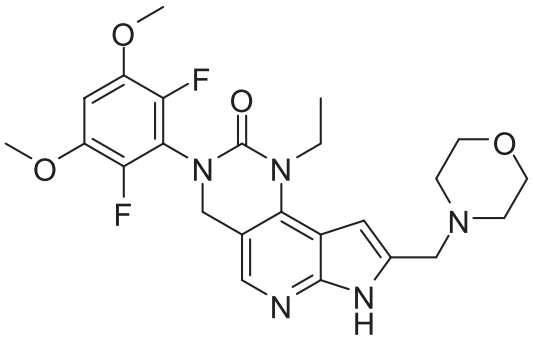
注2）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを14日間経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する」である。

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：$C_{24}H_{27}F_2N_5O_4$
分子量：487.5
性　状：白色の固体である。
化学構造式：



融　点：284.3℃.

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］

23．主要文献

1) 社内資料：生殖発生毒性（2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.6）
2) 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）
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）
4) 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）
5) 社内資料：タンパク結合（2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.4.3）
6) 社内資料：代謝*In Vitro*試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.5.1）
7) 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）
8) 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）
9) 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）
10) 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）
11) 社内資料：モデルの適用（2021年3月23日承認、CTD2.7.2.2.4.2）
12) 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）
13) 社内資料：吸収*In vitro*試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.3.1）
14) Abou-Alfa GK, et al.：Lancet Oncol.2020 May 01.21(5)：671-684
15) 社内資料：*In vitro*薬理試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.2）
16) 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・バイオサイエンシズ・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

26．製造販売業者等
26.1 製造販売元

インサイト・バイオサイエンシズ・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

1

＊2022年7月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
874229

貯　　法：室温保存
有効期間：36箇月

承認番号	20400AMY00227
販売開始	1992年8月

劇薬，処方箋医薬品注)

抗悪性腫瘍剤
ヒドロキシカルバミドカプセル

ハイドレア®カプセル500mg
HYDREA® CAPSULES 500mg

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，造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の投与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，本剤による治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し，同意を得てから投与を開始すること。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

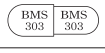
3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ハイドレアカプセル500mg
有効成分	1カプセル中 ヒドロキシカルバミド500mg
添加剤	無水リン酸一水素ナトリウム，無水クエン酸，ステアリン酸マグネシウム，乳糖水和物 また，カプセル本体にゼラチン，青色二号，赤色三号

3.2 製剤の性状

販売名	色	内容物
ハイドレアカプセル500mg	ボディ：帯紫赤色不透明 キャップ：帯青緑色不透明	白色の粉末

形状	サイズ	識別コード
	0号 硬カプセル	BMS 303

4．効能又は効果

○慢性骨髄性白血病
○本態性血小板血症
○真性多血症

6．用法及び用量

ヒドロキシカルバミドとして，通常成人1日500mg～2,000mgを1～3回に分けて経口投与する。寛解後の維持には1日500mg～1,000mgを1～2回に分けて経口投与する。
なお，血液所見，症状，年齢，体重により初回量，維持量を適宜増減する。

8．重要な基本的注意

8.1 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので，頻回に臨床検査（血液検査，肝機能検査，腎機能検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。また，使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれることがあるので，投与は慎重に行うこと。［11.1.1，11.2参照］
8.2 感染症，出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
8.3 本態性血小板血症，真性多血症に本剤を使用する際には，関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書」[1),2)]等）を熟読すること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄機能抑制のある患者
骨髄機能抑制を増悪させることがある。［11.1.1参照］

9.1.2 感染症を合併している患者
骨髄機能抑制により感染症を増悪させることがある。［11.1.1参照］

9.1.3 水痘患者
致命的な全身障害があらわれることがある。

9.2 腎機能障害患者
腎からの排泄が遅れ，副作用が強くあらわれることがある。

9.3 肝機能障害患者
代謝機能が低下しているので，副作用が強くあらわれることがある。

9.4 生殖能を有する者
9.4.1 妊娠する可能性のある女性には，本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。［9.5参照］
9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には，本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。細菌を用いた復帰突然変異試験，哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス，ラットを用いた小核試験において，遺伝毒性が報告されている。
9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，投与しないこと。妊娠中に本剤を投与された患者で児の奇形が報告されており，動物実験（ラット，ウサギ等）において，催奇形作用及び胚・胎児死亡が報告されている。［2.2，9.4.1参照］

9.6 授乳婦
授乳を避けさせること。ヒト母乳中へ移行することがある。

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。

9.8 高齢者
減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

10．相互作用

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
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制等を増強することがあるので，併用を行う場合，減量するなど用量に注意すること。	副作用が相互に増強される。

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 骨髄機能抑制
汎血球減少（0.3%），白血球減少（4.4%），好中球減少（0.5%），血小板減少（6.1%），貧血（4.4%）（ヘモグロビン減少，赤血球減少，ヘマトクリット値減少）等があらわれることがある。［8.1，9.1.1，9.1.2参照］

11.1.2 間質性肺炎（0.2%）
発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部X線写真で浸潤影等の異常が認められた場合には，投与を中止し適切な処置を行うこと。
11.1.3 皮膚潰瘍（0.7%）
本剤を長期に投与した症例で皮膚潰瘍（下肢に好発する）があらわれることがある。
11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液[注1)]	出血	巨赤芽球症	
消化器	下痢，腹痛，口内炎，食欲不振，胃炎，嘔気，嘔吐	便秘，胃痛，消化管潰瘍	
肝臓	ビリルビン上昇，AST上昇，ALT上昇，Al-P上昇	黄疸	
腎臓	BUN上昇，クレアチニン上昇，尿酸上昇	排尿困難	
過敏症[注2)]	発疹	蕁麻疹	
皮膚	色素沈着，脱毛，紅斑，爪変色，瘙痒	皮膚及び爪萎縮，鱗屑形成，紫色丘疹，皮膚乾燥，発汗減少	皮膚エリテマトーデス
精神神経系	頭痛，しびれ	眩暈，舌のしびれ感，眠気，幻覚，見当識障害，痙攣	
その他	発熱，倦怠感，浮腫，関節痛，筋肉痛	不快感，悪寒	無精子症

注1) ［8.1参照］
注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は，承認時の国内臨床試験425例及び製造販売後の使用成績調査1,806例を含めた総症例2,231例による。ただし，骨髄機能抑制関連の発現頻度は使用成績調査の結果に基づく。

14．適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
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
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 本剤の長期維持療法で皮膚癌が発生したとの報告がある。
15.1.2 真性多血症や血小板血症等の骨髄増殖性疾患で本剤の長期投与を受けている患者で二次性の白血病が報告されている。
15.1.3 本剤と抗レトロウイルス剤，特にジダノシンとサニルブジンが併用されたHIV感染患者で，死亡を含む重篤な膵炎，肝障害及び高度の末梢神経障害が発現したとの報告がある。

16．薬物動態
16.1 血中濃度
16.1.1 単回投与
患者にヒドロキシカルバミド1,000mgを経口投与した場合，本剤の血清中濃度は投与1～3時間後に20～30 μg/mLの最高値を示し，その後緩徐に減少した[3]（外国人による成績）。
16.1.2 反復投与
患者にヒドロキシカルバミド26又は28mg/kgを1日1回，6日間反復経口投与した場合の1日目及び6日目の本剤の血清中濃度推移に変化は認められなかった[4]（外国人による成績）。
16.5 排泄
患者に本剤26又は28mg/kgを単回経口投与した場合，投与後24時間までの尿中排泄率は，各々投与量の53%及び70%であった。また，患者にそれぞれ本剤26，28及び60mg/kgを反復経口投与した場合の投与後24時間までの各回の尿中排泄率は49%～76%を示し各個体で投与回数と関係なく一定であった[4]（外国人による成績）。

17．臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
〈慢性骨髄性白血病〉
17.1.1 国内臨床試験
慢性骨髄性白血病に対する国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験の成績は奏効率91.7%（222/242例）であり，そのうち完全寛解は54.1%（131/242例）であった。
副作用解析対象症例における自他覚的副作用症状の発現率は5.6%（24/425例）であり，主なものは発疹・皮疹が2.4%（10/425例），嘔気・嘔吐等の消化器症状が2.1%（9/425例）であった。また，臨床検査値異常の発現率は3.8%（16/425例）であり，ALT上昇1.9%（8/425例），AST上昇0.9%（4/425例），Al-P上昇0.5%（2/425例），ビリルビン上昇0.2%（1/425例），クレアチニン上昇0.2%（1/425例）であった[5),6)]。

18．薬効薬理
18.1 作用機序
本剤は細胞周期上のS期の細胞に作用し，リボヌクレオチドをデオキシリボヌクレオチドに変換する酵素であるリボヌクレオチドレダクターゼを阻害することによりDNAの合成を阻害するとされている[7)-9)]。
18.2 可移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果
18.2.1 L1210白血病細胞を移植したマウスに対して優れた抗腫瘍効果を示した他，軽度ではあるが各種可移植性腫瘍に対しても抗腫瘍効果が認められた[10),11)]。
18.2.2 他剤耐性白血病に対する抗腫瘍効果
8-アザグアニン，メトトレキサート及び2-アミノ-6-プリンチオールの各々に耐性を獲得したL1210白血病細胞を移植したマウスに対して優れた抗腫瘍効果が認められた[11)]。

19．有効成分に関する理化学的知見
一般名：ヒドロキシカルバミド（Hydroxycarbamide）
化学名：ヒドロキシ尿素（Hydroxyurea）
構造式：$H_2NCONHOH$
分子式：$CH_4N_2O_2$
分子量：76.05
融　点：133℃以上（分解）
性　状：ヒドロキシカルバミドは白色～微黄白色の結晶性の粉末である。水及び熱エタノール（95）に溶けやすく，エタノール（95）に溶けにくく，ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

20．取扱い上の注意
20.1 長期保存する場合は高湿を避けること。
20.2 アルミピロー包装開封後は，湿気を避けて遮光して保存すること。

22．包装
100カプセル［10カプセル（PTP）×10］

23．主要文献

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ヒドロキシカルバミド（本態性血小板血症）
2）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ヒドロキシカルバミド（真性多血症）
3）B.H.Bolton,et al.：Cancer Chemother.Rep. 1965；46：1-5
4）J.D.Davidson,et al.：Cancer Chemother.Rep. 1963；27：97-110
5）浦部晶夫ほか：医学と薬学. 1990；24（6）：1571-1585
6）浦部晶夫ほか：医学と薬学. 1991；26（2）：399-408
7）V.Bianch,et al.：J.Biol.Chem. 1986；261（34）：16037-16042
8）C.W.Young,et al.：Cancer.Res. 1967；27：526-534
9）R.C.Donehower：Cancer Chemotherapy. 1990；225-233
10）社内資料：J.Wepierre,et al.
11）B.Stearns,et al.：J.Med.Chem. 1963；6：201

＊24．文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町1-2-1
（TEL）0120-093-507

＊26．製造販売業者等
26.1 製造販売元

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町1-2-1

®：登録商標

＊＊2020年10月改訂（第2版）
＊2020年8月改訂
貯法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
874224

承認番号	キロサイド注 20mg：21800AMX10195000 キロサイド注 40mg：21800AMX10196000 キロサイド注 60mg：21800AMX10197000 キロサイド注100mg：21800AMX10198000 キロサイド注200mg：21800AMX10199000
販売開始	キロサイド注20mg：1971年4月 キロサイド注40mg、60mg：1971年11月 キロサイド注100mg、200mg：1987年10月

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤
劇薬、処方箋医薬品注)
シタラビン注射液

キロサイド®注20mg
キロサイド®注40mg
キロサイド®注60mg
キロサイド®注100mg
キロサイド®注200mg

Cylocide® Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Z12

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、本剤の投与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、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
キロサイド注20mg	1管（1mL）中シタラビン20mg	塩化ナトリウム9mg
キロサイド注40mg	1管（2mL）中シタラビン40mg	塩化ナトリウム18mg
キロサイド注60mg	1管（3mL）中シタラビン60mg	塩化ナトリウム27mg
キロサイド注100mg	1管（5mL）中シタラビン100mg	塩化ナトリウム45mg
キロサイド注200mg	1管（10mL）中シタラビン200mg	塩化ナトリウム90mg

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH	浸透圧比
キロサイド注20mg	無色澄明の水性注射液	8.0～9.3	1.1～1.5
キロサイド注40mg			
キロサイド注60mg			
キロサイド注100mg			
キロサイド注200mg			

4．効能又は効果
○急性白血病（赤白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化例を含む）。
○消化器癌（胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌等）、肺癌、乳癌、女性性器癌（子宮癌等）等。ただし他の抗腫瘍剤（フルオロウラシル、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等）と併用する場合に限る。
○膀胱腫瘍

6．用法及び用量
〈急性白血病〉
(1) 寛解導入
急性白血病の寛解導入には、シタラビンとして通常1日小児0.6～2.3mg/kg、成人0.8～1.6mg/kgを250～500mLの5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、点滴で静脈内投与するか、又は20mLの20%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、ワンショットで静脈内投与する。通常2～3週間連続投与を行う。
(2) 維持療法
寛解が得られた場合は、維持療法として上記用量を1週1回そのまま皮下、筋肉内投与するか、あるいは上記用法に従い静脈内投与する。
＊(3) シタラビン少量療法
通常、成人にはシタラビンとして以下の用量を10～14日間皮下又は静脈内投与する。
・1回10～20mgを1日2回
・1回20mg/m²を1日1回
(4) 髄腔内化学療法
通常、成人にはシタラビンとして1回25～40mgを1週間に1～2回髄腔内に投与する。小児に投与する場合には、下記を参考に年齢・体格等に応じて投与量を調節する。
なお、併用する他の抗腫瘍剤及び患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。髄液に異常所見を認める場合は、正常化するまで投与を継続すること。

1歳	2歳	3歳以上
15～20mg	20～30mg	25～40mg

年齢、症状により適宜増減する。
併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。
〈消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等〉
(1) 静脈内注射
消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等に他の抗腫瘍剤（フルオロウラシル、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩等）と併用するときは、シタラビンとして通常1回0.2～0.8mg/kgを1週間に1～2回点滴で静脈内投与するか、又はワンショットで静脈内投与する。
(2) 局所動脈内注射
局所動脈内注入の場合は、シタラビンとして通常1日0.2～0.4mg/kgを他の抗腫瘍剤（フルオロウラシル、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等）と併用して持続注入ポンプで投与する。

年齢、症状により適宜増減する。
併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

〈膀胱腫瘍〉
膀胱腫瘍に単独膀胱内注入を行う場合は、シタラビンとして通常200～400mgを、また、他の抗腫瘍剤（マイトマイシンC等）と併用し、膀胱内注入を行う場合は、シタラビンとして通常100～300mgを10～40mLの生理食塩液又は注射用蒸留水に混合して1日1回又は週2～3回膀胱内に注入する。
年齢、症状により適宜増減する。
併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈急性白血病〉
髄腔内化学療法に対して本剤を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

8. 重要な基本的注意
8.1 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。[9.1.1、11.1.1参照]
8.2 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.2参照]
＊＊8.3 本剤に特有な副作用として眼症状、皮膚症状が知られている。眼症状は結膜炎、眼痛、羞明、眼脂、結膜充血、角膜潰瘍等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン点眼剤により予防及び軽減することができる。皮膚症状は四肢末端に発疹、発赤、紅斑（しばしば高度の痛みを伴う）等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン剤により軽減することができる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 骨髄機能抑制のある患者
骨髄機能抑制を増悪させるおそれがある。[8.1、11.1.1参照]
9.1.2 感染症を合併している患者
骨髄機能抑制により、感染を増悪させるおそれがある。[8.2参照]
9.2 腎機能障害患者
副作用が強くあらわれるおそれがある。
9.3 肝機能障害患者
副作用が強くあらわれるおそれがある。
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適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2参照]
9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験（マウス、ラット）で催奇形作用が報告されている。[9.4.1参照]
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。[15.2参照]
9.7 小児等
副作用の発現に特に注意すること。髄腔内化学療法の場合、低出生体重児、新生児又は乳児（1歳未満）に対する臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
用量及び投与間隔に留意するなど患者の状況を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用
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
他の抗腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に行うこと。	骨髄機能抑制等の相加・相乗作用による。
他剤併用療法 フルオロウラシル マイトマイシンC 副腎皮質ホルモン等	副作用の項に記載したもの以外に、静脈炎、脱毛があらわれることがある。	
フルシトシン	骨髄機能抑制の副作用が増強することがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に投与すること。	骨髄機能抑制の相加・相乗作用による。
	フルシトシンの効果を減弱させるとの報告がある。	フルシトシンの血中濃度の低下による。
フルダラビン	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがある。	*in vivo*試験及び*in vitro*試験において、シタラビンの活性代謝物であるAra-CTPの細胞内濃度の上昇が認められている。

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 骨髄機能抑制に伴う血液障害
汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（12.9%）、血小板減少（4.0%）、貧血（1.8%）、網赤血球減少（頻度不明）、巨赤芽球様細胞の発現（頻度不明）等があらわれることがある。[8.1、9.1.1参照]
11.1.2 ショック（頻度不明）
呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシーを伴うことがある。異常が認められた場合は投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。
11.1.3 消化管障害（頻度不明）
消化管潰瘍、出血、好中球減少性腸炎等の消化管障害があらわれたとの報告がある。
11.1.4 急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎（いずれも頻度不明）
11.1.5 急性心膜炎、心のう液貯留（いずれも頻度不明）
11.1.6 中枢神経系障害（頻度不明）
脳症（白質脳症を含む）、麻痺、痙攣、小脳失調、意識障害（意識消失を含む）等の中枢神経系障害があらわれることがある。
＊＊11.1.7 シタラビン症候群（頻度不明）
シタラビン症候群として発熱、筋肉痛、骨痛、ときに斑状丘疹性皮疹、胸痛、結膜炎及び倦怠感があらわれることがあるので、十分観察を行うこと。この症候群は通常薬剤投与後6～12時間で発現する。なお、このような症状があらわれた場合には副腎皮質ホルモン剤の投与等、適切な処置を行うこと。
11.2 その他の副作用

	10～20%未満	5～10%未満	5%未満	頻度不明
皮膚			発疹	脱毛（症）、有痛性紅斑
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	腹痛・下痢	口内炎	

	10～20%未満	5～10%未満	5%未満	頻度不明
精神神経系			倦怠感、頭痛	
肝臓			肝障害	
腎臓				腎機能異常
泌尿器		膀胱内注入療法の場合、頻尿、排尿痛、膀胱炎、血尿等の膀胱刺激症状		
その他			発熱	結膜炎、血栓性静脈炎

注）発現頻度は使用成績調査を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

14.2 皮下・筋肉内投与時の注意

14.2.1 本剤の皮下・筋肉内投与後、神経麻痺又は硬結等を来すことがあるので、下記のことに注意すること。なお、乳児、小児、高齢者、衰弱者においては特に注意すること。

・注射部位については、神経走行部位（特に橈骨神経、尺骨神経、坐骨神経等）を避けて慎重に投与すること。

・繰り返し注射する場合には、同一注射部位を避けること。なお、乳児・小児においては連用しないことが望ましい。

・注射針刺入時、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

14.3 膀胱内注入時の注意

14.3.1 カテーテルで十分に導尿し、膀胱内を空にすること。

14.3.2 単独注入の場合はシタラビンとして200～400mgを、また、他の抗腫瘍剤との併用注入の場合は100～300mgを10～40mLの生理食塩液又は注射用蒸留水で5～20mg/mLになるよう混合すること。

14.3.3 この液を前記のカテーテルより膀胱内に注入し、1～2時間排尿を我慢させること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤と他の抗腫瘍剤を併用した患者に、白血病、肺腺癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

染色分体の切断を含む重度の染色体異常及びげっ歯類の培養細胞の悪性形質転換が報告されている[1),2)]。また、細菌を用いた復帰突然変異試験において、変異原性が報告されている。[9.4.2、9.6参照]

16. 薬物動態

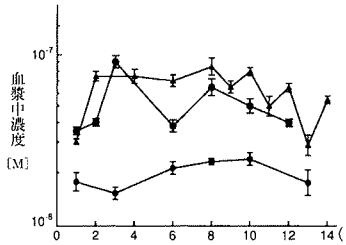
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

^{3}H-シタラビン67～3,000mg/m^2 注) を癌患者に単回静脈内注射した場合、血漿中のシタラビン濃度は二相性を示し、第一相10～20分、第二相2～3時間の半減期で消失した[3)]（外国人データ）。

16.1.2 持続投与

シタラビン20mg/m^2/日を非定型性白血病患者3例に14日間持続点滴静脈内注射した場合の血漿中濃度推移を示す[4)]（外国人データ）。



16.2 吸収

ウサギ膀胱内注入時シタラビンは安定であり、膀胱粘膜からの吸収率は0.2%であった[5)]。

16.4 代謝

シタラビン（Ara-C）を癌患者に静脈内注射あるいは持続点滴静脈内注射すると90%以上が肝臓、血液中等でuracil arabinoside（Ara-U）に代謝される[3)]（外国人データ）。

16.5 排泄

大部分が24時間以内に尿中に排泄される[3)]（外国人データ）。

シタラビンの尿中排泄率

投与経路	投与量 (mg/m^2)	患者数	24時間累積尿中排泄 (%、平均値)		
			合　計	Ara-C	Ara-U
静脈内注射	47～3,000注)	8	78.0	7.1	70.9
持続点滴静脈内注射	100～400注)	4	83.8	7.8	76.0

注）本剤の承認された1回用量は0.17～1.6mg/kgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈急性白血病〉

17.1.1 国内臨床試験

22施設において小児急性白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、単球性白血病、赤白血病及び慢性骨髄性白血病の急性転化例を対象に臨床試験を実施した[6)-11)]。

完全寛解率	部分寛解率	寛解率（「部分寛解」以上）
30.1%（43/143）	31.5%（45/143）	61.5%（88/143）

〈消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等〉

17.1.2 国内臨床試験

9施設において各種固形癌を対象に、本剤を組み入れたMFC、FCMT、FAMC、METVFC等の多剤併用療法を実施した[12)-15)]。

疾患名	有効率（有効以上例数/評価対象例数）
消化器癌	41.0%（68/166）
肺癌	26.6%（17/64）
乳癌	33.3%（4/12）
女性性器癌	65.6%（21/32）
全体	38.7%（128/331）

〈膀胱腫瘍〉

17.1.3 国内臨床試験

(1) 単独膀胱内注入療法

膀胱腫瘍患者36例中11例（30.6%）に腫瘍の消失又は縮小効果がみられた[16)-20)]。また、術後の再発防止の検討では、113例の4年間の観察においてマイトマイシンCと同程度の効果を示した[21)]。

(2) キロサイド・マイトマイシンC併用療法

膀胱腫瘍患者150例中92例（61.3%）に有効であり[16)-20)]、再発防止の検討では、237例の4年間の観察においてマイトマイシンCと同程度の効果を示した[22)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

シタラビンの代謝拮抗性作用機序は、DNA合成過程におけるCDP reductaseレベルとDNA polymeraseレベルでの阻害によると考えられている[23)]。また、シタラビンがDNA合成能の低下したstationary phaseの白血病細胞に対しても、濃度依存的な殺細胞作用を示すことや[24)]、殺細胞作用以下の作用濃度で白血病細胞の分化を誘導することも報告されている[25)]。

18.2 抗腫瘍作用

シタラビンはL1210白血病[26)]をはじめとする各種マウス腫瘍に抑制効果を示す[27)]。更に腹水肝癌AH66を移植したラットの生存日数を延長するのみならず[28)]、ヒト膀胱腫瘍株KU-1の増殖をも抑制する[29)]（*in vitro*）。

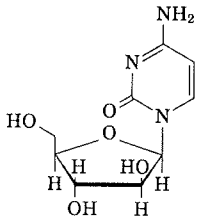
18.3 併用効果

シタラビンはマイトマイシンC、フルオロウラシル、メルカプトプリン水和物、ダウノルビシン塩酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、カルボコンと相乗的、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物と相加的抗腫瘍効果を示す[26),30)]。更にマイトマイシンC、フルオロウラシルとの3剤併用MFC[30),31)]及びダウノルビシン塩酸塩、メルカプトプリン水和物との3剤併用DCMP（DPC）[31),32)]は相乗効果を示す（L1210マウス

白血病)。また5-フルオロウラシル、シタラビン、マイトマイシンC、クロモマイシンA3の4剤併用FCMTはFAMTに比し、AH7974を移植したラットの生存率を高める[33]。シタラビンはマイトマイシンC、カルボコン、ドキソルビシン塩酸塩と併用することにより、ラット膀胱腫瘍株BC-35、BC-50に対して抗腫瘍効果を増強する[34)-36)]。株化ヒト結腸癌細胞を用いた実験で、シスプラチンと相乗効果のあることも認められている[37]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：シタラビン（Cytarabine）（JAN）
慣用名：シトシンアラビノシド（Cytosine arabinoside）
化学名：1-β-D-Arabinofuranosylcytosine
分子式：$C_9H_{13}N_3O_5$
分子量：243.22
化学構造式：



融点：約214℃（分解）
性状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。
本品は水に溶けやすく、酢酸（100）にやや溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。
本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

22. 包装

〈キロサイド注20mg〉
10管、50管
〈キロサイド注40mg〉
10管
〈キロサイド注60mg〉
10管
〈キロサイド注100mg〉
10管
〈キロサイド注200mg〉
10管

23. 主要文献

1) Benedict WF, *et al.*：Science. 1971;171 (3972) :680-2
2) Kouri RE, *et al.*：Cancer Res.. 1975;35 (9) :2413-9
3) Ho DHW, *et al.*：Clin Pharmacol Ther. 1971;12 (6) :944-54
4) Spriggs D, *et al.*：Blood. 1985;65 (5) :1087-9
5) 小野泰道ほか：基礎と臨床. 1976;10 (12) :3268-72
6) 天木一太ほか：最新医学. 1970;25 (9) :1928-37
7) 喜多島康一ほか：新薬と臨床. 1969;18 (12) :1646-52
8) 堀　和夫ほか：臨床血液. 1884;25 (10) :1600-5
9) 田嶌政郎ほか：日本臨床. 1986;44 (2) :388-94
10) 椿　和央ほか：癌と化学療法. 1986;13 (4) :996-1003
11) 社内資料：急性白血病に対する臨床成績（承認年月日：1971年3月2日、申請資料概要）
12) 中尾　功ほか：癌の臨床. 1972;18 (2) :138-43
13) 太田和雄ほか：日本癌治療学会誌. 1971;6 (2) :267-76
14) 須賀昭二ほか：癌の臨床. 1972;18 (3) :209-13
15) 社内資料：固形癌に対する臨床成績（承認年月日：1973年4月24日、一変申請資料概要）
16) 吉田英機ほか：泌尿紀要. 1977;23 (1) :51-7
17) 今村一男ほか：癌と化学療法. 1980;7 (7) :1244-9
18) 加藤廣海ほか：泌尿紀要. 1978;24 (7) :595-608
19) 佐藤　仁ほか：癌と化学療法. 1980;7 (7) :1250-5
20) 社内資料：膀胱腫瘍に対する臨床試験（承認年月日：1984年2月15日、一変申請資料概要）
21) 徳永　毅ほか：泌尿紀要. 1980;26 (2) :229-38
22) 加野資典ほか：西日泌尿. 1980;42 (1) :19-28
23) Kimball AP, *et al.*：Proc Soc Exp Biol Med. 1968;127 (2) :429-32
24) Smets LA, *et al.*：Cancer Res. 1985;45 (7) :3113-7
25) Chomienne C, *et al.*：Semin. Oncol. 1985;12 (2 Suppl 3) :60-4
26) 太田和雄ほか：薬物療法. 1969;2 (9) :1437-43
27) Evans JS, *et al.*：Proc Soc Exp Biol Med. 1961;106:350-3
28) 社内資料：ラット腹水肝癌に及ぼす影響（承認年月日：1971年3月2日、申請資料概要）
29) 田崎　寛ほか：Chemotherapy. 1976;24 (8) :1597-601
30) 星野　章ほか：日化学療会誌. 1970;18 (4) :384-5
31) 星野　章：最新医学. 1973;28 (5) :844-9
32) 星野　章ほか：日血会誌. 1970;33 (6/7) :781-2
33) 社内資料：ラット腹水肝癌に対するシタラビンの併用効果（承認年月日：1971年3月2日、申請資料概要）
34) 横田武彦ほか：日泌尿会誌. 1975;66 (5) :249-53
35) 香川　征ほか：西日泌尿. 1976;38 (5) :651-9
36) 宇山　健ほか：西日泌尿. 1977;39 (6) :916-24
37) Bergerat JP, *et al.*：Cancer Res. 1981;41 (1) :25-30

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社　製品情報担当
〒601-8550　京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
フリーダイヤル　0120-321-372
TEL　075-321-9064
FAX　075-321-9061

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

2022年1月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
874224

貯法：室温保存
有効期間：3年

再発・難治性急性白血病・悪性リンパ腫治療剤
劇薬、処方箋医薬品注)
シタラビン注射液

キロサイド®N注400mg
キロサイド®N注1g

Cylocide® N Injection

	キロサイドN注400mg	キロサイドN注1g
承認番号	21700AMX00135000	22100AMX02302000
販売開始	2000年4月	2010年4月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Z14

1. 警告

〈シタラビン大量療法〉

1.1 シタラビン大量療法（以下、本療法）は高度の危険性を伴うので、投与中及び投与後の一定期間は患者を入院環境で医師の管理下に置くこと。
また、緊急医療体制の整備された医療機関においてがん化学療法に十分な知識と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実施すること。他の抗腫瘍剤と併用する場合、適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。

1.2 本療法施行にあたっては、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.3 本療法は強い骨髄機能抑制作用を有する療法であり、本療法に関連したと考えられる死亡例が確認されている。本療法を施行したすべての患者に強い骨髄機能抑制が起こり、その結果致命的な感染症及び出血等を惹起することがあるので、本療法施行にあたっては、感染予防として無菌状態に近い状況下（無菌室、簡易無菌室等）で治療を行うなど、十分注意すること。[8.1.1、8.1.4、11.1.1参照]

1.4 感染症あるいは出血傾向が発現又は増悪し、致命的となることがあるので、本療法施行時に骨髄が低形成あるいは前治療又は他の薬剤による骨髄機能抑制を起こしている患者では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるとき以外は施行しないこと。[9.1.1参照]

1.5 本療法により白血球（好中球）数が減少しているとき、38℃以上あるいはそれ未満でも悪寒・戦慄を伴う発熱をみた場合には感染症を疑い、血液培養により感染菌の同定を試みるとともに、直ちに十分な種類・量の広域抗菌剤を投与すること。[8.1.1参照]

1.6 本療法施行にあたっては、「2.禁忌」、「8.重要な基本的注意」及び「9.特定の背景を有する患者に関する注意」に十分留意し、慎重に患者を選択すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な感染症を合併している患者［感染症が増悪し致命的となることがある。］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	キロサイドN注400mg	キロサイドN注1g
有効成分	1管（20mL）中 シタラビン400mg	1バイアル（50mL）中 シタラビン1g
添加剤	塩化ナトリウム180mg	塩化ナトリウム450mg

3.2 製剤の性状

販売名	キロサイドN注400mg	キロサイドN注1g
剤形	水性注射剤	
性状	無色澄明の液	
pH	8.0～9.3	
浸透圧比	1.1～1.5	

4. 効能又は効果

○シタラビン大量療法

再発又は難治性の下記疾患

・急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病）

・悪性リンパ腫

ただし、急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る。

○腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

6. 用法及び用量

〈シタラビン大量療法〉

(1) 急性骨髄性白血病

通常、成人には、シタラビンとして1回2g/m²を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500mLとし、12時間毎に3時間かけて点滴で最大6日間連日静脈内投与する。
小児に投与する場合には、シタラビンとして1回3g/m²を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。

(2) 急性リンパ性白血病

通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回2g/m²を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500mLとし、12時間毎に3時間かけて点滴で最大6日間連日静脈内投与する。
小児に投与する場合には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回2g/m²を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。

(3) 悪性リンパ腫

通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回2g/m²を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500mLとし、1日1～2回3時間かけて点滴で1～2日間（最大2回）連日静脈内投与する。
小児に投与する場合には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回2g/m²を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。

なお、患者の年齢、末梢血及び骨髄の状態等により適宜減量する。

〈腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置〉

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 点滴時間は本剤の有効性及び安全性に関与しており、時間の短縮は血中濃度の上昇により中枢神経系毒性の増加につながるおそれがあり、時間の延長は患者の負担も大きく、薬剤の暴露時間増加により骨髄抑制の遷延に伴う感染症・敗血症の増加につながるおそれがある。

〈シタラビン大量療法〉
7.2 急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫に対する他の抗腫瘍剤との併用療法においては、併用薬剤の添付文書も参照すること。

8. 重要な基本的注意
8.1 本療法施行にあたっては、患者の状態を十分観察し、以下の事項について特に注意すること。
8.1.1 本療法の強い骨髄機能抑制作用により、白血球数減少及び免疫能が低下し、易感染状態になるので、感染予防として無菌状態に近い状況下（無菌室、簡易無菌室等）で治療を行うこと。また、必ず感染予防処置（消化管殺菌、真菌予防等）を行うこと。[1.3、1.5、9.1.1、11.1.1参照]
(1) 38℃以上あるいはそれ未満でも悪寒・戦慄を伴う発熱をみた場合、感染症を疑い、血液培養による感染菌の同定を試みるとともに、直ちに十分な種類・量の広域抗菌剤を投与する。また、抗菌剤が無効の場合は、好中球減少時にも有効な抗真菌剤を早期より併用する。
(2) G-CSFは、承認されている範囲内で、積極的に投与する。
8.1.2 他の抗腫瘍剤と併用する場合には、併用する薬剤の組合せ、用量等に注意すること。[10.2参照]
8.1.3 本療法中に急激に白血球数が減少し、高度の骨髄機能抑制が予想される場合は、効果と副作用を評価し、休薬、減量、中止等、適切な処置を行うこと。[11.1.1参照]
8.1.4 本療法開始後は、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査、肺機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、9.1.2、11.1.1参照]
8.1.5 本療法の継続に際しては、末梢血液及び骨髄の検査を行うなど、患者の状態を十分観察し、効果と副作用を評価し、減量、休薬、中止等、適切な処置を行うこと。[11.1.1参照]
8.2 本療法に特有な副作用として眼症状、皮膚症状が知られている。
眼症状は結膜炎、眼痛、羞明、眼脂、結膜充血、角膜潰瘍等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン点眼剤により予防及び軽減することができる。皮膚症状は四肢末端に発疹、発赤、紅斑（しばしば高度の痛みを伴う）等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン剤により軽減することができる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 骨髄機能抑制のある患者
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。[1.4、8.1.1、11.1.1参照]
9.1.2 感染症を合併している患者（重篤な感染症を合併している患者を除く）
骨髄機能抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。[8.1.4参照]
9.2 腎機能障害患者
減量を考慮するなど、注意して投与すること。中枢神経系障害が多く発生するとの報告がある。副作用が強くあらわれるおそれがある。
9.3 肝機能障害患者
副作用が強くあらわれるおそれがある。
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適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2参照]
9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験（マウス、ラット）で催奇形作用が報告されている。[9.4.1参照]
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。[15.2参照]
9.7 小児等
副作用の発現に特に注意すること。
9.8 高齢者
60歳以上の高齢者には、中枢神経系障害があらわれやすいので十分注意し、1回投与量1.5g/m^{2}までの減量投与も考慮すること。また、用量並びに投与間隔に留意する等患者の状況を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。
地固め療法においても、支持療法を積極的に行い、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、本療法を高齢者に施行するにあたっては、患者の全身状態等を考慮し、慎重に患者を選択すること。

10. 相互作用
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
他の抗腫瘍剤 放射線照射 [8.1.2参照]	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に行うこと。	骨髄機能抑制等の予想される副作用項目が重複している薬剤及び放射線照射。
フルシトシン [8.1.2参照]	骨髄機能抑制の副作用が増強することがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に投与すること。	骨髄機能抑制の相加・相乗作用による。
	フルシトシンの効果を減弱させるとの報告がある。	フルシトシンの血中濃度の低下による。
フルダラビン [8.1.2参照]	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがある。	*in vivo*試験及び*in vitro*試験において、シタラビンの活性代謝物であるAra-CTPの細胞内濃度の上昇が認められている。

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 骨髄機能抑制に伴う血液障害（頻度不明）
汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血、網赤血球減少、巨赤芽球様細胞の発現等の副作用が強くあらわれることがある。白血球数や血小板数の減少により重篤な感染症又は出血等を引き起こした場合は、投与を中止すること。また、必要に応じて抗菌剤の投与又は血小板輸血等、適切な処置を行うこと。なお、高度な骨髄機能抑制の持続により、重篤な感染症、敗血症、出血等を併発し、死亡した症例も報告されている。[1.3、8.1.1、8.1.3-8.1.5、9.1.1参照]
11.1.2 ショック（頻度不明）
呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシーを伴うことがある。異常が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。
11.1.3 シタラビン症候群（頻度不明）
シタラビン症候群として発熱、筋肉痛、骨痛、ときに斑状丘疹性皮疹、胸痛、結膜炎及び倦怠感があらわれることがある。この症候群は通常薬剤投与後6～12時間で発現する。なお、このような症状があらわれた場合には副腎皮質ホルモン剤の投与等、適切な処置を行うこと。

11.1.4 急性呼吸促迫症候群（2.4%）、間質性肺炎（頻度不明）
急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影・間質性陰影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 肝機能障害（2.4%）、黄疸（2.4%）
AST、ALT、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。高度な肝障害が引き起こされることがあり、また肝障害が遷延する傾向がある。このため、肝障害出現時には、肝機能の回復が認められるまで、適切な間隔にて肝機能検査を行うこと。肝障害出現時、肝機能の悪化や回復の遷延を引き起こす可能性のある薬剤は慎重に投与すること。

11.1.6 不整脈、心不全
完全房室ブロック（2.4%）、徐脈、心筋障害（いずれも頻度不明）があらわれることがある。

11.1.7 消化管障害（頻度不明）
消化管潰瘍、出血、好中球減少性腸炎等の消化管障害があらわれたとの報告がある。

11.1.8 中枢神経系障害
一般に可逆的である言語障害（7.3%）、運動失調（頻度不明）、傾眠（12.2%）、昏睡（頻度不明）、白質脳症（頻度不明）等の中枢神経系障害があらわれることがある。

11.1.9 肝膿瘍（頻度不明）

11.1.10 急性膵炎、肺浮腫、有痛性紅斑（いずれも頻度不明）

11.2 その他の副作用

	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明
皮膚	脱毛（症）、発疹			
精神神経系		頭痛、活動低下	めまい、知覚不全	末梢神経障害
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢		口内炎、血便、イレウス、しゃっくり、舌痛、肛門周囲炎	腹痛
肝臓		LDH上昇、肝機能異常、Al-P上昇、γ-GTP上昇		
代謝異常		電解質異常、血中尿酸上昇・低下		
循環器		頻脈、低血圧	ECG異常、高血圧、心膜炎	
血液凝固系		フィブリノーゲン増加、凝固時間延長・短縮、FDP増加	播種性血管内凝固症候群、血痰、出血	
腎臓		BUN上昇・低下、尿糖陽性、クレアチニン上昇、尿蛋白陽性	尿潜血、尿円柱、尿中結晶、腎機能異常	
その他	倦怠（感）、発熱、CRP上昇	低蛋白血症、結膜炎、体重増加・減少、CK上昇・低下、感染、敗血症、ウロビリノーゲン陽性	薬物性発熱、筋（肉）痛、胸膜炎、腹水、IgG減少	血栓性静脈炎、出血性膀胱炎、浮腫（末梢性、顔面、頚部等）

13. 過量投与

13.1 症状
外国において、4.5g/m²を1時間かけて静脈内注入し、12時間毎に12回投与した結果、不可逆的な中枢神経系障害があらわれたとの報告がある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

14.1.2 細菌汚染に注意して用時調製し、未使用の残液は適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報
本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、白血病、肺腺癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

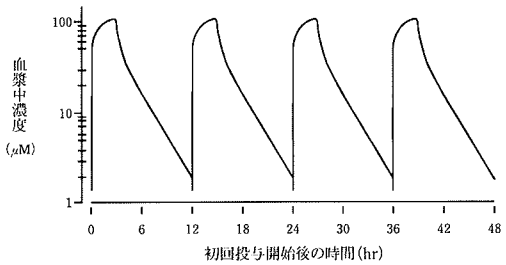
15.2 非臨床試験に基づく情報
染色分体の切断を含む重度の染色体異常及びげっ歯類の培養細胞の悪性形質転換が報告されている[1),2)]。また、細菌を用いた復帰突然変異試験において、変異原性が報告されている。[9.4.2、9.6参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与
^{3}H-シタラビンの3g/m²[注)]を癌患者に単回静脈内投与した場合、血漿中のシタラビン濃度は二相性を示し、第一相10～20分、第二相2～3時間の半減期で消失した[3)]（外国人データ）。

16.1.2 持続投与
急性白血病患者4例にシタラビン3g/m²/回[注)]を12時間毎に3時間持続点滴静脈内投与して得られた薬動学的パラメータを用いてシミュレートした血漿中シタラビン濃度推移を示す[1)]（外国人データ）。



シタラビン3g/m²を12時間毎に3時間持続点滴静脈内注射後の血漿中シタラビン濃度経時推移（シミュレーション）

16.4 代謝
シタラビン（Ara-C）を癌患者に静脈内投与あるいは持続点滴静脈内投与すると90%以上が肝臓、血液中等でuracil arabinoside（Ara-U）に代謝された[3)]（外国人データ）。

16.5 排泄
シタラビン（Ara-C）を癌患者に静脈内投与あるいは持続点滴静脈内投与すると、大部分が24時間以内に尿中に排泄された[3)]（外国人データ）。

シタラビンの尿中排泄率

投与経路	投与量 (mg/m²)	患者数	24時間累積尿中排泄 (% of 用量、平均値)		
			合計	Ara-C	Ara-U
静脈内投与	47～3000	8	78.0	7.1	70.9
持続点滴静脈内投与	100～400	4	83.8	7.8	76.0

注）本剤の成人に対する承認された1回用量は2g/m²である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈シタラビン大量療法〉

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験
43施設において再発あるいは難治性急性白血病を対象に臨床試験を実施した[5)]。

完全寛解率	部分寛解率	寛解率 (「部分寛解」以上)
46.2% (18/39)	5.1% (2/39)	51.3% (20/39)

副作用発現頻度は100.0% (41例中41例) であった。主な副作用は、食欲不振39例 (95.1%)、倦怠 (感) 38例 (92.7%)、嘔気37例 (90.2%)、発熱36例 (87.8%)、嘔吐33例 (80.5%) であった。

17.1.2 海外臨床試験

(1) 再発・難治性急性リンパ性白血病に対する効果 (併用療法)

再発・難治性急性リンパ性白血病を対象に実施されたシタラビン大量療法 (2～3g/m²/12時間×4～10回) [注] を組み入れた併用療法では、ミトキサントロンとの併用で完全寛解率64% (7/11例) 及び50% (12/24例)、L-アスパラギナーゼとの併用で完全寛解率45% (10/22例)、エトポシドとの併用で完全寛解率56% (10/18例) であった[6)-9)]。

(2) 再発・難治性悪性リンパ腫に対する効果 (併用療法)

再発・難治性悪性リンパ腫を対象に実施されたシタラビン大量療法を組み入れた併用療法における完全寛解率はそれぞれ、DHAP (シタラビン2g/m²×2+デキサメタゾン+シスプラチン) で31% (28/90例)、ESHAP (シタラビン2g/m²×1+エトポシド+メチルプレドニゾロン+シスプラチン) で37% (45/122例)、NOAC (シタラビン3g/m²[注] ×2+ミトキサントロン) で23% (7/31例) であった[10)-12)]。

注) 本剤の成人に対する承認された1回用量は2g/m²である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

シタラビン大量投与によりヌクレオシド細胞膜透過能の低下を克服する細胞外シタラビン濃度を得る[13)]。

再発・難治性白血病患者では白血病細胞におけるヌクレオシド細胞膜透過能が低下していると考えられている[14)]。シタラビン大量療法で細胞外のシタラビン濃度を高めることにより、細胞内外の濃度差が大きくなり、トランスポーターを介する膜透過が亢進し、細胞内シタラビン濃度が上昇する。そのため、リン酸化の基質であるシタラビンの量が増加し、結果的に細胞内Ara-CTP濃度の上昇をもたらし、抗腫瘍効果に結びつくものと考えられる[15)]。

18.2 薬理作用

18.2.1 シタラビン大量投与により細胞内Ara-CTP濃度を高め、薬剤耐性を克服する[16),17)]。

18.2.2 シタラビン大量投与時に生成するAra-Uがシタラビンの殺細胞作用及び抗腫瘍効果を増強させる[16),18),19)]。

(1) 生成物の競合阻害を介しデオキシシチジンデアミナーゼによるシタラビン不活性化を抑制する。

(2) 細胞周期をS期に滞留させ、このS期細胞の蓄積が、デオキシシチジンキナーゼ等のS期に特異的な酵素の相対的増加を引き起こし、シタラビン→Ara-CMP→Ara-CTP→シタラビン-DNAの代謝を促進する。

18.2.3 シタラビン大量投与により到達する最高血漿中濃度以下の濃度で、細胞周期のS期に特異的にアポトーシスを誘導する[20),21)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

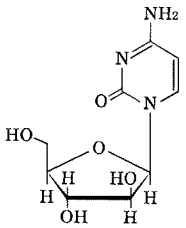
一般的名称：シタラビン (Cytarabine) (JAN)

化学名：1-β-D-Arabinofuranosylcytosine

分子式：$C_9H_{13}N_3O_5$

分子量：243.22

化学構造式：



融点：約214℃ (分解)

性状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は水に溶けやすく、酢酸 (100) にやや溶けやすく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくい。

本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

22. 包装

〈キロサイドN注400mg〉

10管

〈キロサイドN注1g〉

1バイアル

23. 主要文献

1) Benedict WF, *et al.*: Science. 1971;171:680-2
2) Kouri RE, *et al.*: Cancer Res. 1975;35:2413-8
3) Ho DHW, *et al.*: Clin Pharmacol Ther. 1971;12 (6) :944-54
4) Capizzi RL, *et al.*: J Clin Oncol. 1983;1 (12) :763-71
5) 宮脇修一他：癌と化学療法. 1998;25 (14) :2229-42
6) Hiddemann W, *et al.*: Sem Oncol. 1987;14 (2) Sl:73-7
7) Wells RJ, *et al.*: J Clin Oncol. 1985;3 (7) :998-1004
8) Gore M, *et al.*: Cancer Chemother Pharmacol. 1989;23:373-6
9) Hiddemann W, *et al.*: Leukemia. 1990;4 (9) :637-40
10) Velasquez WS, *et al.*: Blood. 1988;71 (1) :117-22
11) Velasquez WS, *et al.*: J Clin Oncol. 1994;12 (6) :1169-76
12) Ho AD, *et al.*: Cancer. 1989;64:1388-92
13) White JC, *et al.*: J Clin Invest. 1987;79:380-7
14) Wiley JS, *et al.*: J Clin Invest. 1982;69:479-89
15) Furth JJ, *et al.*: Cancer Res. 1968;28:2061-7
16) Yang JL, *et al.*: J Clin Invest. 1985;75:141-6
17) Kees UR, *et al.*: Cancer Res. 1989;49:3015-9
18) Chandrasekaran B, *et al.*: Cancer Chemother Pharmacol. 1992;29:455-60
19) Chandrasekaran B, *et al.*: Cancer Res. 1989;49:3259-66
20) Gunji H, *et al.*: Cancer Res. 1991;51:741-3
21) Gorczyca W, *et al.*: Cancer Res. 1993;53:3186-92

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社　製品情報担当

〒601－8550　京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

フリーダイヤル　0120－321－372

TEL　075－321－9064

FAX　075－321－9061

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

**2022 年 11 月改訂（第 2 版、用法変更）
*2021 年 8 月改訂（第 1 版、効能変更、用量変更、用法変更）

日本標準商品分類番号
874211

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：3 年

アルキル化剤

注射用シクロホスファミド水和物

劇薬、処方箋医薬品注)

	100mg	500mg
承認番号	21300AMY00054000	14000AZY00518000
販売開始	1962 年 8 月	1966 年 7 月

注射用エンドキサン®100mg
注射用エンドキサン®500mg

Endoxan® for Injection

SHIONOGI

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤とペントスタチンを併用しないこと。外国においてシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により、心毒性が発現し死亡した症例が報告されている[1)]。［2.1、10.1 参照］

** 1.2 本剤を含むがん化学療法は、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実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の電子添文を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に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。

〈造血幹細胞移植の前治療〉

1.3 造血幹細胞移植に十分な知識と経験を有する医師のもとで行うこと。

1.4 強い骨髄抑制により致命的な感染症等が発現するおそれがあるので、下記につき十分注意すること。

1.4.1 重症感染症を合併している患者には投与しないこと。［2.3 参照］

1.4.2 本剤投与後、患者の観察を十分に行い、感染症予防のための処置（抗感染症薬の投与等）を行うこと。

1.5 「2. 禁忌」、「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」を参照し、慎重に投与すること。

〈全身性 AL アミロイドーシス〉

* 1.6 緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と全身性 AL アミロイドーシス治療の経験を持つ医師のもとで使用すること。

〈治療抵抗性のリウマチ性疾患〉

1.7 緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 ペントスタチンを投与中の患者[1)]［1.1、10.1 参照］

2.2 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.3 重症感染症を合併している患者［特に造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、感染症が増悪し致命的となることがある。］［1.4.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	注射用エンドキサン 100mg	注射用エンドキサン 500mg
有効成分	1 瓶中 シクロホスファミド水和物 106.9mg （無水物として 100mg に相当）	1 瓶中 シクロホスファミド水和物 534.5mg （無水物として 500mg に相当）

3.2 製剤の性状

販売名	注射用エンドキサン 100mg	注射用エンドキサン 500mg
性状・剤形	白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けやすい。（注射剤）	白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けやすい。（注射剤）
pH	4.0～6.0 20mg（無水物換算）/mL 生理食塩液	4.0～6.0 20mg（無水物換算）/mL 生理食塩液
浸透圧比〔生理食塩液に対する比〕	1.1～1.4 20mg（無水物換算）/mL 生理食塩液	1.1～1.4 20mg（無水物換算）/mL 生理食塩液

4. 効能・効果

○ 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、肺癌、乳癌、急性白血病、真性多血症、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍

ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。

慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫

○ 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）

○ 褐色細胞腫

○ 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療

急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血、悪性リンパ腫、遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi 貧血、Wiskott Aldrich 症候群、Hunter 病等）

○ 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

*○ 全身性 AL アミロイドーシス

○ 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患

全身性エリテマト　デス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患

5. 効能・効果に関連する注意

〈遺伝性疾患に対する造血幹細胞移植の前治療〉

それぞれの疾患に対する治療の現状と造血幹細胞移植を実施するリスク・ベネフィットを考慮した上で本剤を適応すること。

6. 用法・用量

〈自覚的並びに他覚的症状の緩解〉

(1) 単独で使用する場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 100mg を連日静脈内に注射し、患者が耐えられる場合は 1 日量を 200mg に増量する。

総量 3000～8000mg を投与するが、効果が認められたときは、できる限り長期間持続する。白血球数が減少してきた場合は、2～3

日おきに投与し、正常の 1/2 以下に減少したときは、一時休薬し、回復を待って再び継続投与する。
間欠的には、通常成人 300～500mg を週 1～2 回静脈内に注射する。
必要に応じて筋肉内、胸腔内、腹腔内又は腫瘍内に注射又は注入する。
また、病巣部を灌流する主幹動脈内に 1 日量 200～1000mg を急速に、あるいは、持続的に点滴注入するか、体外循環を利用して 1 回 1000～2000mg を局所灌流により投与してもよい。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合

単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。
悪性リンパ腫に用いる場合、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 750mg/m²（体表面積）を間欠的に静脈内投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

** (1) ドキソルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 600mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、13 日間又は 20 日間休薬する。これを 1 クールとし、4 クール繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。

(2) エピルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 600mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、20 日間休薬する。これを 1 クールとし、4～6 クール繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。

(3) エピルビシン塩酸塩、フルオロウラシルとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 500mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、20 日間休薬する。これを 1 クールとし、4～6 クール繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。

〈褐色細胞腫〉

ビンクリスチン硫酸塩、ダカルバジンとの併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 750mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

〈造血幹細胞移植の前治療〉

(1) 急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1 日 1 回 60mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し、連日 2 日間投与する。

(2) 重症再生不良性貧血の場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1 日 1 回 50mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し、連日 4 日間投与する。

(3) 悪性リンパ腫の場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1 日 1 回 50mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し、連日 4 日間投与する。
患者の状態、併用する薬剤により適宜減量すること。

(4) 遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Wiskott Aldrich 症候群、Hunter 病等）の場合

通常、シクロホスファミド（無水物換算）として、1 日 1 回 50mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し、連日 4 日間又は 1 日 1 回 60mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し、連日 2 日間投与するが、疾患及び患者の状態により適宜減量する。
Fanconi 貧血に投与する場合には、細胞の脆弱性により、移植関連毒性の程度が高くなるとの報告があるので、総投与量 40mg/kg（5～10mg/kg を 4 日間）を超えないこと。

〈腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置〉

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

* **〈全身性 AL アミロイドーシス〉**

他の薬剤との併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として週 1 回 300mg/m²（体表面積）を静脈内注射する。投与量の上限は、1 回量として 500mg とする。

〈治療抵抗性のリウマチ性疾患〉

(1) 通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 500～1000mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を 4 週間とする。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 通常、小児にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 500mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を 4 週間とする。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

7. 用法・用量に関連する注意

〈造血幹細胞移植の前治療〉

7.1 肥満患者には、投与量が過多にならないように、標準体重から換算した投与量を考慮すること。

7.2 泌尿器系障害の発現抑制のため、投与終了後 24 時間は 150mL/時間以上の尿量を保つように、1 日 3L 以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。患者の年齢及び状態を考慮し、輸液の量を調節すること。[8.4、11.1.3 参照]

〈褐色細胞腫〉

7.3 本剤を含む化学療法施行後に高血圧クリーゼを含む血圧変動が報告されていることから、本剤を含む化学療法開始前にα遮断薬等を投与すること。

〈悪性リンパ腫〉

7.4 本剤の投与量、投与スケジュール等については、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。

** **〈乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉**

7.5 本剤の投与スケジュールの選択、G CSF 製剤の使用等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 骨髄抑制、出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、尿検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。[9.1.1、11.1.2、11.1.3、11.1.9、11.1.10 参照]

8.2 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.2 参照]

8.3 二次性悪性腫瘍（急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、膀胱腫瘍、腎盂・尿管腫瘍等）が発生したとの報告があるため、本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、発癌のリスクが増加するとの報告がある[2)]。

〈造血幹細胞移植の前治療〉

8.4 出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告[3)]があるため、頻回に臨床検査（尿検査等）を行うこと。[7.2、11.1.3 参照]

8.5 肝中心静脈閉塞症（hepatic veno occlusive disease：VOD）の発現に注意すること。初期の症状として体重増加、肝腫及び肝の圧痛を有するとの報告があるので、体重、肝腫等に注意するこ

と。（VOD の適切な治療法は確立されていない）

〈褐色細胞腫〉

8.6 関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：シクロホスファミド水和物（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））」等）を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強するおそれがある。［8.1、11.1.2 参照］

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。［8.2 参照］

9.1.3 水痘患者

致命的な全身障害があらわれることがある。

〈造血幹細胞移植の前治療〉

9.1.4 膀胱に障害のある患者

膀胱の障害が悪化するおそれがある。

9.1.5 Fanconi 貧血の患者

細胞の脆弱性が報告されており、副作用が強く発現するおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

腎障害が増悪するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

肝障害が増悪するおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある[2]。

9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。［9.5 参照］

9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。本剤 5.1mg/kg を投与した雄ラットを、本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ、胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある[4]。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。妊娠中に本剤を使用するか、本剤を使用中に妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に説明すること。催奇形性を疑う症例報告があり、動物試験では、本剤 2.5mg/kg を投与した雌ラットで胚・胎児の死亡及び催奇形作用が報告されている[5]。［9.4.2 参照］

9.6 授乳婦

9.6.1 授乳を避けさせること。乳汁中に分泌されることが報告されている。

＊9.6.2 授乳中の女性にシクロホスファミドを静脈内投与したときに、新生児、乳児に好中球減少症、血小板減少症、ヘモグロビン減少があらわれたとの報告がある[6]、[7]。

9.7 小児等

9.7.1 副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

用量並びに投与間隔に留意すること。生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され、活性化される。また、CYP2C8、2C9、3A4、2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。［16.4.1 参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン コホリン ［1.1、2.1 参照］	造血幹細胞移植の患者で、本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある。また、動物試験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の 10 倍相当量）とシクロホスファミド（LD_{50} 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD_{50} 前後）を同時期に単回投与したとき、それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた[1]。	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり、ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼす ATP の代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている[1]。

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
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	共に骨髄抑制作用を有する。
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進される。
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が減弱することがある。	副腎皮質ホルモン、クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し、活性化を抑制する。
インスリン	血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため、遊離のインスリン量が多くなり、血糖降下作用が増強される。
オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある。	機序は不明である。
バソプレシン	バソプレシンの作用が減弱されることがある。	本剤がバソプレシンの排泄を増加させる。
チオテパ	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	本剤の活性化を抑制するとの報告がある。
アントラサイクリン系薬剤 ドキソルビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩等	心筋障害が増強されるおそれがある。また、これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため、治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。	明らかな機序は不明であるが、共に心筋障害を有する。
脱分極性筋弛緩剤 スキサメトニウム等	脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され、遷延性無呼吸を起こすおそれがある。	本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害すると考えられている。

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

造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には、副作用の発現頻度が高くなり、重篤性が強くなるおそれがあるので注意すること。

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

血圧低下、呼吸困難、喘鳴、蕁麻疹、不快感等があらわれること

がある。

11.1.2 骨髄抑制（頻度不明）

汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少、出血があらわれることがあるので、本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.1参照]

11.1.3 出血性膀胱炎、排尿障害（いずれも頻度不明※）

〔※：造血幹細胞移植の前治療に、メスナ未使用で本剤を投与した場合、出血性膀胱炎の発現頻度が35%（肉眼的血尿）であったとの報告がある[3]。〕

[7.2、8.1、8.4参照]

11.1.4 イレウス、胃腸出血（5%未満注）

11.1.5 間質性肺炎、肺線維症（いずれも頻度不明）

11.1.6 心筋障害、心不全（5%未満注）**、心タンポナーデ、心膜炎**（いずれも頻度不明）

心筋障害、心不全、心タンポナーデ、心膜炎、心嚢液貯留があらわれることがある。特に本剤を高用量で投与する場合（造血幹細胞移植の前治療等）は、十分に注意すること。

11.1.7 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

11.1.8 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens Johnson症候群）（いずれも頻度不明）

11.1.9 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

[8.1参照]

11.1.10 急性腎障害（頻度不明）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.11 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

11.2.1 再評価結果及び自発報告によるその他の副作用

種類＼頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
肝臓		肝機能異常、黄疸	コリンエステラーゼ低下
腎臓		蛋白尿、浮腫	
消化器	悪心・嘔吐（20.7%）	口渇、潰瘍性口内炎、腹痛、便秘、下痢	食欲不振、味覚異常、胸やけ、おくび、腹部膨満感
過敏症		発疹	
皮膚	脱毛（24.3%）	皮膚炎、色素沈着、爪の変形・変色	
精神神経系		頭痛、眩暈、不眠、運動失調	倦怠感
呼吸器			肺水腫、鼻道刺激感
循環器		心電図異常、心悸亢進、低血圧	血圧上昇
内分泌系		副腎皮質機能不全	甲状腺機能亢進
性腺		無月経	無精子症、卵巣機能不全
その他		発熱、注射時熱感、局所痛、CK上昇	創傷の治癒遅延、高血糖、低ナトリウム血症

11.2.2 造血幹細胞移植の前治療に対する第II相臨床試験における安全性評価対象例の集計

種類＼頻度	5%以上	5%未満
血液		血清FDP増加、AT-3減少、播種性血管内凝固症候群
肝臓	AST上昇（23.9%）、ALT上昇（38.8%）、ビリルビン値上昇、A1-P上昇、LDH上昇	
腎臓		クレアチニン上昇、BUN上昇
消化器	悪心・嘔吐（91.0%）、下痢（62.7%）、口内炎（62.7%）、便秘	胃痛
皮膚	脱毛（56.7%）	そう痒、色素沈着
精神神経系		頭痛
循環器		心電図異常、不整脈
その他	発熱（34.3%）、感染（37.3%）、血清ナトリウム低下	咽頭炎、咽頭痛、疼痛、ウイルス性脳炎、血清カリウム上昇、血清クロール低下、血清総蛋白減少、血清マグネシウム低下

注）再評価結果に基づく。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 シクロホスファミド（無水物換算）100mgあたり5mLの生理食塩液、注射用水等を加えて溶解する。

14.1.2 静脈内等へのワンショット投与の場合には、溶液が低張となるため注射用水を使用しないこと。

14.1.3 本剤は溶解後速やかに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 筋肉内注射にあたっては、下記の点に注意すること。

(1) 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ必要最小限に行うこと。同一部位への反復注射は行わないこと。特に小児等には注意すること。

(2) 神経走行部位を避けること。

(3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(4) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

各種の悪性腫瘍患者8例に注射用シクロホスファミドを静脈内投与したときの血漿中の活性代謝物（4ヒドロキシシクロホスファミド＋アルドホスファミド）の薬物動態パラメータを表16 1に示す[8]（外国人データ）。

表16 1　活性代謝物の薬物動態パラメータ

投与量※（mg/kg）	例数	Cmax（μg/mL）	$AUC_{0\ 12}$（μg・hr/mL）
20	8	1.31±0.73	4.66±1.20

※：活性代謝物測定のために承認外の高用量を投与している。

（測定法：蛍光法）（平均値±標準偏差）

本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用した際のシクロホスファミドの薬物動態パラメータを表16 2に示す（外国人データ）。

表16 2　造血幹細胞移植の前治療時におけるシクロホスファミドの薬物動態パラメータ

半減期（hr）		P値	文献
Day1	Day2		
7.1	5.5	p<0.0005	9)
4.7±1.3	2.8±0.4	p<0.02	10)
8.7±4.6	3.6±0.9	p 0.00000	11)
6.77±1.27	4.51±0.99	p 0.00001	12)

（平均値±標準偏差）

16.3 分布

16.3.1 シクロホスファミドの分布容積は0.763±0.161 L/kg（平均値±標準偏差）であった[13]（外国人データ）。

16.3.2 シクロホスファミドの血漿蛋白結合率は12～24%であった[14]（外国人データ）。

16.3.3 マウスに^{14}C標識シクロホスファミド500mg/kgを腹腔内投

与又は皮下投与した際の組織内濃度は、血液、肝では投与後1時間で最高濃度を示し、腸を除く他の組織では、2時間まで増加し、その後減少した。腸では4時間で最高濃度を示した[15]。

16.4 代謝

16.4.1 シクロホスファミドは、主に肝代謝酵素CYP2B6で代謝され、活性化される。また、CYP2C8、2C9、3A4、2A6もシクロホスファミドの代謝に関与していることが報告されている[16]（*in vitro*）。[10.参照]

16.4.2 シクロホスファミドの代謝物は4 ヒドロキシシクロホスファミド[注1]、アルドホスファミド[注1]、ホスファミドマスタード[注1]、アクロレイン、4 ケトシクロホスファミド、カルボキシホスファミドである[14]。

注1）活性代謝物

16.5 排泄

16.5.1 各種の悪性腫瘍患者26例に、^{14}C 標識シクロホスファミド6.8～80mg/kg[注2]を静脈内投与した場合、尿中には投与量の約62%が2日以内に、約68%が4日以内に排泄された。また、糞便中には投与量の約1.8%が4日以内に排泄され、呼気中には投与量の約0.9～1.4%が4日以内に排泄された[17]（外国人データ）。

注2）本剤の承認された用量とは異なる。

16.5.2 大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され[14]、活性代謝物の尿中排泄率は12時間で投与量の約1%[8]、未変化体の尿中排泄率は24時間で投与量の約10%であった[18]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈自覚的並びに他覚的症状の緩解〉

17.1.1 治療成績

再評価結果における自覚的並びに他覚的症状の緩解による有効性評価対象例（本剤の単独投与例）4976例の疾患別有効率は、表17-1のとおりであった。

表17-1　臨床成績

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率(%)	疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率(%)
多発性骨髄腫	159/362	43.9	慢性白血病	92/191	48.2
悪性リンパ腫	616/1060	58.1	咽頭癌	17/28	60.7
肺癌	152/537	28.3	胃癌	57/270	21.1
乳癌	364/1005	36.2	膵癌	5/21	23.8
急性白血病	134/382	35.1	肝癌	13/33	39.4
真性多血症	2/3	－	結腸癌	31/132	23.5
子宮癌	63/304	20.7	睾丸腫瘍	17/27	63.0
卵巣癌	166/358	46.4	絨毛性疾患	25/39	64.1
神経腫瘍	42/84	50.0	横紋筋肉腫	22/34	64.7
骨腫瘍	28/61	45.9	悪性黒色腫	11/45	24.4

〈造血幹細胞移植の前治療〉

17.1.2 国内第II相試験

急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血の有効性評価対象66例の患者に対して、他の前治療の併用下で、本剤1日50～60mg/kgを2～4日点滴静注し、その後造血幹細胞移植を実施し、前治療薬剤の評価を実施した。本剤の骨髄抑制効果ありは98.5%（65例/66例）、移植骨髄生着あり97.0%（64例/66例）、前治療の総合効果は95.5%（63例/66例）で、すぐれた有効性を示した。本剤は白血球数を速やかに減少（300/mm^{3}未満、平均7.5日）させ、その後白血球数1000/mm^{3}以上に比較的早く回復（移植後平均16.5日）させることから、造血幹細胞移植時の前治療の条件に合致するものと考えられた。

副作用発現頻度は97.0%（65例/67例）であった。主な副作用は悪心・嘔吐91.0%（61例/67例）、下痢及び口内炎各62.7%（42例/67例）、脱毛56.7%（38例/67例）であった。

〈全身性ALアミロイドーシス〉

＊17.1.3 国際共同第III相試験

未治療の全身性ALアミロイドーシスを有する18歳以上の患者388例（日本人28例を含む）を対象にシクロホスファミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法（CyBorD療法）とダラツムマブを上乗せしたDCyBorD療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。いずれの療法も28日間を1サイクルとし、CyBorD群ではシクロホスファミド300mg/m^2（無水物換算、経口又は静脈内）[注]、ボルテゾミブ1.3mg/m^2（皮下）及びデキサメタゾン40mg（経口）を1週間間隔で投与し、最大6サイクルまで施行した。DCyBorD群ではCyBorDに上乗せしダラツムマブ1800mg（皮下）をサイクル1～2は1週間隔、サイクル3～6は2週間隔、サイクル7以降は4週間隔で投与し、最大24サイクルまで施行した。各薬剤は症状に応じ適宜減量した。

有効性主要評価項目である血液学的完全奏功（CR）率はDCyBorD群（195例）53.3%（95%信頼区間：46.1 60.5）、CyBorD群（193例）18.1%（95%信頼区間：13.0 24.3）であり、両群間のオッズ比は5.13（95%信頼区間：3.22 8.16）、p＜0.0001でありDCyBorD群が統計的に有意に高かった（層別Cochran Mantel Haenszel検定、有意水準0.04999）。日本人サブグループ解析においても全体と同様の傾向であった。

安全性評価対象例（DCyBorD群193例）の副作用発現率は90.2%であった。主な副作用は末梢性感覚ニューロパチー27.5%、便秘20.7%、疲労20.2%、下痢19.7%、不眠症18.1%、貧血16.6%、リンパ球減少症16.1%、血小板減少症15.5%、悪心15.0%及び末梢性浮腫14.5%であった。DCyBorD群の72.5%がベースライン時に全身性ALアミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。心臓障害関連の有害事象は、心不全8.3%、動悸5.7%、心房細動5.7%であり、重篤又は致死的な心臓障害関連の有害事象は心不全6.2%、心停止3.6%、心房細動2.1%であった。重篤又は致死的な心臓障害を発現した患者はベースライン時に全身性ALアミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。なお、臨床試験ではMayo Clinic Cardiac Staging Systemに基づく心臓病期stage IIIb（NT proBNP＞8500pg/mL）、NYHA分類クラスIIIB又はIVの患者は除外された[19]。

注）シクロホスファミドの最大絶対週間投与量は被験者の体表面積にかかわらず500mg（無水物換算）とした。また、経口投与（錠剤）時には1回用量を50mg単位で切り捨てた。静脈内投与時にはマンニトールを併用した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

シクロホスファミドは生体内で活性化された後、腫瘍細胞のDNA合成を阻害し、抗腫瘍作用をあらわすことが認められている。

18.1.1 マウスEhrlich癌（腹水型）に75mg/kgを腹腔内投与し、腫瘍細胞の核酸合成に及ぼす影響をみたところ、DNA及びRNAの合成を共に抑制したが、DNAの合成をより著明に抑制した[20]。

18.1.2 マウスEhrlich癌（腹水型）に30、60、120mg/kgを腹腔内に投与した場合、いずれの投与量においても、腫瘍細胞分裂周期のG_2期（分裂前期）に作用し、M期（分裂期）への移行を遅らせ、その結果として細胞の増殖を抑制した。

なお、120mg/kg投与群においてはS期（DNA合成期）にも作用した[21]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 動物移植性腫瘍に対する効果

マウスのEhrlich癌、Bashford癌、ラットの吉田肉腫、Walker癌、Jensen肉腫等に対して明らかな腫瘍増殖抑制効果を示し、マウスL1210白血病、ラット腹水肝癌AH13等のほか多くの動物移植性腫瘍に対して延命効果を認めている[22)～25)]（*in vivo*）。

18.2.2 細胞学的効果

ラット吉田肉腫の試験において、短時間内に分裂像の減少、異常

分裂像がみられ、細胞の膨化、核の崩壊、細胞質の融解を認めた[26]（*in vitro*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：シクロホスファミド水和物
(Cyclophosphamide Hydrate)（JAN）［日局］

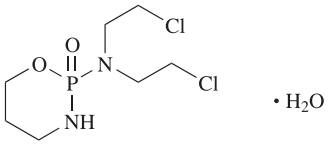
化学名：*N*,*N* Bis(2 chloroethyl) 3,4,5,6 tetrahydro 2*H* 1,3,2 oxazaphosphorin 2 amine 2 oxide monohydrate

分子式：$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$

分子量：279.10

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
酢酸（100）に極めて溶けやすく、エタノール（95）、無水酢酸又はクロロホルムに溶けやすく、水又はジエチルエーテルにやや溶けやすい。

化学構造式：



・H_2O

融点：45～53℃

分配係数：4.27［1 オクタノール/水］

22. 包装

〈注射用エンドキサン 100mg〉

10 瓶

〈注射用エンドキサン 500mg〉

1 瓶

23. 主要文献

〔文献請求番号〕

1) Gryn,J.et al.:Bone Marrow Transplantation.1993;12:217 220〔199302440〕
2) Philibert,D.et al.:Nat.Clin.Pract.Nephrol.2008;4:550 559〔201101120〕
3) Hows,J.M.et al.:Br.J.Cancer.1984;50:753 756〔198402851〕
4) Trasler,J.M.et al.:Nature.1985;316:144 146〔198503489〕
5) 永岡隆晴ほか:基礎と臨床.1982;16:517 541〔198200663〕
＊6) Durodola,J.I.:J.Natl.Med.Assoc.1979;71:165 166〔202100094〕
＊7) Amato,D.et al.:Med.J.Aust.1977;1:383 384〔202100095〕
8) Wagner,T.et al.:J.Cancer Res.Clin.Oncol.1981;100:95 104〔198101631〕
9) Schuler,U.et al.:Cancer Chemother.Pharmacol.1987;20:248 252〔198702539〕
10) Schuler,U.et al.:Eur.J.Clin.Pharmacol.1991;40:521 523〔200301577〕
11) Fasola,G.et al.:Hemotologica.1991;76:120 125〔200301703〕
12) Ren,S.et al.:Clin.Pharmacol.Ther.1998;64:289 301〔200301553〕
13) Wagner,T.et al.:Arzneim. Forsch./Drug Res.1984;34:313 316〔198402886〕
14) 藤田浩:抗癌剤の薬理動態.大阪:メディカルレビュー社;1986;p9 22
15) Rutman,R.J.:Proc.3rd.Bielefelder Symposium.1962;105 115〔196200093〕
16) Chang,T.K.H.et al.:Cancer Res.1993;53:5629 5637〔199302712〕
17) Bagley,C.M.et al.:Cancer Res.1973;33:226 233〔197300522〕
18) Wagner,T.et al.:Contr.Oncol.1987;26:69 75〔198702357〕
＊19) 社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(試験番号 AMY3001 試験)(2021/8/25 承認、ダラツムマブ皮下注製剤 申請資料概要 2.7.6.1)〔202100080〕
20) Liss,E.et al.:Antimicrob.Agents Chemother.1965;493 496〔196500117〕
21) Palme,G.et al.:Antimicrob.Agents Chemother.1965;497 502〔196500116〕
22) Sugiura,K.et al.:Cancer Res.1961;21:1412 1420〔196100101〕
23) 山口健二ほか:基礎と臨床.1982;16:2997 3008〔198200661〕
24) 桜井欽夫ほか:最新医学.1961;16:1729 1732〔196100102〕
25) Venditti,J.M.et al.:Cancer Res.1959;19:986 995〔195900062〕
26) 海老名敏明ほか:日本臨牀.1961;19:1990 1998〔196100005〕

24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541 0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
電話 0120 956 734
FAX 06 6202 1541
https://www.shionogi.co.jp/med/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

26.2 提携

ドイツ バクスター社

Ⓡ：バクスター社登録商標

**2022 年 2 月改訂（第 2 版、効能変更、用量変更、用法変更）
*2021 年 8 月改訂（第 1 版、効能変更、用量変更、用法変更）

日本標準商品分類番号
874211

承認番号	21900AMX01512000
販売開始	1992 年 10 月

貯　　法：室温保存
有効期間：3 年

アルキル化剤

日本薬局方　シクロホスファミド錠

劇薬、処方箋医薬品注)

エンドキサン®錠50mg

Endoxan® Tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

シオノギ製薬

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤とペントスタチンを併用しないこと。外国においてシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により、心毒性が発現し死亡した症例が報告されている[1]。[2.1、10.1 参照]

1.2 本剤を含むがん化学療法は、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実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に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。

〈全身性 AL アミロイドーシス〉

*1.3 緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と全身性 AL アミロイドーシス治療の経験を持つ医師のもとで使用すること。

〈治療抵抗性のリウマチ性疾患〉

1.4 緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

〈ネフローゼ症候群〉

1.5 緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識とネフローゼ症候群治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 ペントスタチンを投与中の患者[1]［1.1、10.1 参照］
2.2 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.3 重症感染症を合併している患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エンドキサン錠 50mg
有効成分	1 錠中 シクロホスファミド水和物 53.45mg （無水物として 50mg に相当）
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、グリセリン、リン酸水素カルシウム水和物、ゼラチン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、モンタン酸エステルワックス、ポリソルベート 20、カルメロースナトリウム、ポビドン、軽質無水ケイ酸、マクロゴール 35000、沈降炭酸カルシウム、酸化チタン、精製白糖

3.2 製剤の性状

販売名	エンドキサン錠 50mg
性状・剤形	白色の円形の糖衣錠である。
外形	 表面　裏面　側面

販売名	エンドキサン錠 50mg
大きさ	直径 約 8.1mm 厚さ 約 4.6mm
質量	約 0.24g

4. 効能・効果

○ 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）、乳癌
急性白血病、真性多血症、肺癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍
ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。
慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫

**○ 細胞移植に伴う免疫反応の抑制
*○ 全身性 AL アミロイドーシス
○ 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患

全身性エリテマト　デス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患

○ ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）

5. 効能・効果に関連する注意

〈ネフローゼ症候群〉

診療ガイドライン[2)～4)]等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

6. 用法・用量

〈自覚的並びに他覚的症状の緩解〉

(1) 単独で使用する場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 100～200mg を経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 他の抗腫瘍剤と併用する場合

単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

**〈細胞移植に伴う免疫反応の抑制〉

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

*〈全身性 AL アミロイドーシス〉

他の薬剤との併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として週 1 回 300mg/m^2（体表面積）を経口投与する。投与量の上限は、1 回量として 500mg とする。

〈治療抵抗性のリウマチ性疾患〉

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 50～100mg を経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈ネフローゼ症候群〉

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日

50～100mg を 8～12 週間経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
通常、小児にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 2～3mg/kg を 8～12 週間経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、通常 1 日 100mg までとする。原則として、総投与量は 300mg/kg までとする。

7. 用法・用量に関連する注意

〈ネフローゼ症候群〉

本剤の投与スケジュールについて、国内のガイドライン[2)～4)]等の最新の情報を参考にすること。

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制、出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、尿検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。［9.1.1、11.1.2、11.1.3、11.1.9、11.1.10 参照］

8.2 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。［9.1.2 参照］

8.3 二次性悪性腫瘍（急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、膀胱腫瘍、腎盂・尿管腫瘍等）が発生したとの報告があるため、本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、発癌のリスクが増加するとの報告がある[5)]。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強するおそれがある。［8.1、11.1.2 参照］

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。［8.2 参照］

9.1.3 水痘患者

致命的な全身障害があらわれることがある。

9.2 腎機能障害患者

腎障害が増悪するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

肝障害が増悪するおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある[5)]。

9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。［9.5 参照］

9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。本剤 5.1mg/kg を投与した雄ラットを、本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ、胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある[6)]。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。妊娠中に本剤を使用するか、本剤を使用中に妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に説明すること。催奇形性を疑う症例報告があり、動物試験では、本剤 2.5mg/kg を投与した雌ラットで胚・胎児の死亡及び催奇形作用が報告されている[7)]。［9.4.2 参照］

9.6 授乳婦

9.6.1 授乳を避けさせること。乳汁中に分泌されることが報告されている。

＊9.6.2 授乳中の女性にシクロホスファミドを静脈内投与したときに、新生児、乳児に好中球減少症、血小板減少症、ヘモグロビン減少があらわれたとの報告がある[8)、9)]。

9.7 小児等

9.7.1 副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

用量並びに投与間隔に留意すること。生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され、活性化される。また、CYP2C8、2C9、3A4、2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。［16.4.1 参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン コホリン ［1.1、2.1 参照］	骨髄移植の患者で、本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある。また、動物試験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の 10 倍相当量）とシクロホスファミド（LD_{50} 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD_{50} 前後）を同時期に単回投与したとき、それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた[1)]。	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり、ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼす ATP の代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている[1)]。

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
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	共に骨髄抑制作用を有する。
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進される。
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が減弱することがある。	副腎皮質ホルモン、クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し、活性化を抑制する。
インスリン	血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため、遊離のインスリン量が多くなり、血糖降下作用が増強される。
オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある。	機序は不明である。
バソプレシン	バソプレシンの作用が減弱されることがある。	本剤がバソプレシンの排泄を増加させる。
アントラサイクリン系薬剤 ドキソルビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩等	心筋障害が増強されるおそれがある。また、これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため、治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。	明らかな機序は不明であるが、共に心筋障害を有する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
脱分極性筋弛緩剤 スキサメトニウム等	脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され、遷延性無呼吸を起こすおそれがある。	本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害すると考えられている。

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 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

血圧低下、呼吸困難、喘鳴、蕁麻疹、不快感等があらわれることがある。

11.1.2 骨髄抑制（頻度不明）

汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少、出血があらわれることがあるので、本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.1参照]

11.1.3 出血性膀胱炎、排尿障害（いずれも頻度不明）

[8.1参照]

11.1.4 イレウス、胃腸出血（0.1～5%未満注）

11.1.5 間質性肺炎、肺線維症（0.1～5%未満注）

11.1.6 心筋障害、心不全（0.1～5%未満注）

11.1.7 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

11.1.8 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens Johnson症候群）（いずれも頻度不明）

11.1.9 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

[8.1参照]

11.1.10 急性腎障害（頻度不明）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.11 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
肝臓		肝障害、黄疸、コリンエステラーゼ値の低下等	
腎臓	乏尿による尿浸透圧の上昇、蛋白尿、浮腫等		
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振、味覚異常、口渇、潰瘍性口内炎、胸やけ、おくび、腹部膨満感、腹痛、便秘、下痢等	
過敏症	発疹等		
皮膚	脱毛、皮膚炎、色素沈着、爪の変形・変色等		
精神神経系	倦怠感	頭痛、眩暈、不眠	運動失調等
呼吸器		肺水腫等	
循環器		心電図異常、心悸亢進、低血圧等	
内分泌		副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進等	
種類＼頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
性腺		無精子症、卵巣機能不全、無月経等	
その他	低ナトリウム血症	発熱、創傷の治癒遅延、高血糖、CK上昇	

注）再評価結果に基づく。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

16. 薬物動態

16.3 分布

シクロホスファミドの血漿蛋白結合率は12～24%であった[10]（外国人データ）。

16.4 代謝

16.4.1 シクロホスファミドは、主に肝代謝酵素CYP2B6で代謝され、活性化される。また、CYP2C8、2C9、3A4、2A6もシクロホスファミドの代謝に関与していることが報告されている[11]（*in vitro*）。[10.参照]

16.4.2 シクロホスファミドの代謝物は4 ヒドロキシシクロホスファミド[注1]、アルドホスファミド[注1]、ホスファミドマスタード[注1]、アクロレイン、4 ケトシクロホスファミド、カルボキシホスファミドである[10]。

注1）活性代謝物

16.5 排泄

16.5.1 各種の悪性腫瘍患者26例に、^{14}C 標識シクロホスファミド6.8～80mg/kgを静脈内投与[注2]した場合、尿中には投与量の約62%が2日以内に、約68%が4日以内に排泄された。また、糞便中には投与量の約1.8%が4日以内に排泄され、呼気中には投与量の約0.9～1.4%が4日以内に排泄された[12]（外国人データ）。

注2）本剤の成人に対する承認用法・用量は1日最高200mg（全身性ALアミロイドーシスでは週1回最高500mg）を経口投与である。

16.5.2 大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され[10]、活性代謝物の尿中排泄率は12時間で投与量の約1%[13]、未変化体の尿中排泄率は24時間で投与量の約10%であった[14]（外国人データ）。

*17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈全身性ALアミロイドーシス〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

未治療の全身性ALアミロイドーシスを有する18歳以上の患者388例（日本人28例を含む）を対象にシクロホスファミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法（CyBorD療法）とダラツムマブを上乗せしたDCyBorD療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。いずれの療法も28日間を1サイクルとし、CyBorD群ではシクロホスファミド300mg/m^2（無水物換算、経口又は静脈内）[注]、ボルテゾミブ1.3mg/m^2（皮下）及びデキサメタゾン40mg（経口）を1週間間隔で投与し、最大6サイクルまで施行した。DCyBorD群ではCyBorDに上乗せしダラツムマブ1800mg（皮下）をサイクル1～2は1週間隔、サイクル3～6は2週間隔、サイクル7以降は4週間隔で投与し、最大24サイクルまで施行した。各薬剤は症状に応じ適宜減量した。

有効性主要評価項目である血液学的完全奏功（CR）率はDCyBorD群（195例）53.3%（95%信頼区間：46.1 60.5）、CyBorD群（193例）18.1%（95%信頼区間：13.0 24.3）であり、両群間のオッズ比は5.13（95%信頼区間：3.22 8.16）、p＜0.0001でありDCyBorD群が統計的に有意に高かった（層別Cochran Mantel Haenszel検定、有意水準0.04999）。日本人サブグループ解析に

おいても全体と同様の傾向であった。
安全性評価対象例（DCyBorD 群 193 例）の副作用発現率は 90.2%であった。主な副作用は末梢性感覚ニューロパチー 27.5%、便秘 20.7%、疲労 20.2%、下痢 19.7%、不眠症 18.1%、貧血 16.6%、リンパ球減少症 16.1%、血小板減少症 15.5%、悪心 15.0%及び末梢性浮腫 14.5%であった。DCyBorD 群の 72.5%がベースライン時に全身性 AL アミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。心臓障害関連の有害事象は、心不全 8.3%、動悸 5.7%、心房細動 5.7%であり、重篤又は致死的な心臓障害関連の有害事象は心不全 6.2%、心停止 3.6%、心房細動 2.1%であった。重篤又は致死的な心臓障害を発現した患者はベースライン時に全身性 AL アミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。なお、臨床試験では Mayo Clinic Cardiac Staging System に基づく心臓病期 stage Ⅲb（NT proBNP＞8500pg/mL）、NYHA 分類クラスⅢB 又はⅣの患者は除外された[15]。

注）シクロホスファミドの最大絶対週間投与量は被験者の体表面積にかかわらず 500mg（無水物換算）とした。また、経口投与（錠剤）時には 1 回用量を 50mg 単位で切り捨てた。静脈内投与時にはマンニトールを併用した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

シクロホスファミドは生体内で活性化された後、腫瘍細胞の DNA 合成を阻害し、抗腫瘍作用をあらわすことが認められている。

18.1.1 マウス Ehrlich 癌（腹水型）に 75mg/kg を腹腔内投与し、腫瘍細胞の核酸合成に及ぼす影響をみたところ、DNA 及び RNA の合成を共に抑制したが、DNA の合成をより著明に抑制した[16]。

18.1.2 マウス Ehrlich 癌（腹水型）に 30、60、120mg/kg を腹腔内に投与した場合、いずれの投与量においても、腫瘍細胞分裂周期の G_2 期（分裂前期）に作用し、M 期（分裂期）への移行を遅らせ、その結果として細胞の増殖を抑制した。
なお、120mg/kg 投与群においては S 期（DNA 合成期）にも作用した[17]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 動物移植性腫瘍に対する効果

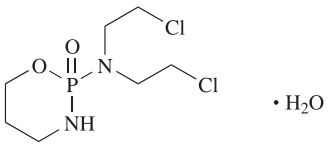
マウスの Ehrlich 癌、Bashford 癌、ラットの吉田肉腫、Walker 癌、Jensen 肉腫等に対して明らかな腫瘍増殖抑制効果を示し、マウス L1210 白血病、ラット腹水肝癌 AH13 等のほか多くの動物移植性腫瘍に対して延命効果を認めている[18)～21)]（*in vivo*）。

18.2.2 細胞学的効果

ラット吉田肉腫の試験において、短時間内に分裂像の減少、異常分裂像がみられ、細胞の膨化、核の崩壊、細胞質の融解を認めた[22]（*in vitro*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：シクロホスファミド水和物
(Cyclophosphamide Hydrate)（JAN）［日局］
化学名：*N,N* Bis(2 chloroethyl) 3,4,5,6 tetrahydro 2*H* 1,3,2 oxazaphosphorin 2 amine 2 oxide monohydrate
分子式：$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$
分子量：279.10
性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
酢酸（100）に極めて溶けやすく、エタノール（95）、無水酢酸又はクロロホルムに溶けやすく、水又はジエチルエーテルにやや溶けやすい。
化学構造式：



融点：45～53℃
分配係数：4.27［1 オクタノール/水］

22. 包装

100 錠［10 錠（PTP）×10］

23. 主要文献

〔文献請求番号〕
1) Gryn,J.et al.:Bone Marrow Transplantation.1993;12:217 220〔199302440〕
2) 小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会.小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版:日本小児腎臓病学会雑誌.2005;18:170〔201101118〕
3) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会.ネフローゼ症候群診療指針:日本腎臓学会誌.2011;53:78 122〔201101119〕
4) エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009:日本腎臓学会編.2009〔201101194〕
5) Philibert,D.et al.:Nat.Clin.Pract.Nephrol.2008;4:550 559〔201101120〕
6) Trasler,J.M.et al.:Nature.1985;316:144 146〔198503489〕
7) 永岡隆晴ほか:基礎と臨床.1982;16:517 541〔198200663〕
＊8) Durodola,J.I.:J.Natl.Med.Assoc.1979;71:165 166〔202100094〕
＊9) Amato,D.et al.:Med.J.Aust.1977;1:383 384〔202100095〕
10) 藤田浩:抗癌剤の薬理動態.1986;9 22:メディカルレビュー社,大阪
11) Chang,T.K.H.et al.:Cancer Res.1993;53:5629 5637〔199302712〕
12) Bagley,C.M.et al.:Cancer Res.1973;33:226 233〔197300522〕
13) Wagner,T.et al.:J.Cancer Res.Clin.Oncol.1981;100:95 104〔198101631〕
14) Wagner,T.et al.:Contr.Oncol.1987;26:69 75〔198702357〕
＊15) 社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(試験番号 AMY3001 試験)(2021/8/25 承認、ダラツムマブ皮下注製剤 申請資料概要 2.7.6.1)〔202100080〕
16) Liss,E.et al.:Antimicrob.Agents Chemother.1965;493 496〔196500117〕
17) Palme,G.et al.:Antimicrob.Agents Chemother.1965;497 502〔196500116〕
18) Sugiura,K.et al.:Cancer Res.1961;21:1412 1420〔196100101〕
19) 山口健二ほか:基礎と臨床.1982;16:2997 3008〔198200661〕
20) 桜井欽夫ほか:最新医学.1961;16:1729 1732〔196100102〕
21) Venditti,J.M.et al.:Cancer Res.1959;19:986 995〔195900062〕
22) 海老名敏明ほか:日本臨牀.1961;19:1990 1998〔196100005〕

24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541 0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
電話 0120 956 734
FAX 06 6202 1541
https://www.shionogi.co.jp/med/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

26.2 提携

ドイツ バクスター社

Ⓡ：バクスター社登録商標

※※2015年２月改訂　8
※2014年８月改訂　7

日本標準商品分類番号
87424

抗悪性腫瘍剤

オンコビン®注射用 1mg

Oncovin® for Inj. 1mg

ビンクリスチン硫酸塩製剤

〈規制区分〉
劇薬、処方箋医薬品*
〈貯　　法〉
冷所保存
〈使用期限〉
３年（バイアル及び外箱に表示）

承認番号	21300AMY00373
薬価収載	2001年９月
販売開始	2004年４月
再評価結果	1989年12月
効能追加	2013年３月

＊注意-医師等の処方箋により使用すること

【警　告】
本剤を含むがん化学療法は、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実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に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】（次の患者又は部位には投与しないこと）
１．次の患者には投与しないこと
（1）本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
（2）脱髄性シャルコー・マリー・トゥース病の患者
［「重要な基本的注意」の項参照］
２．次の部位には投与しないこと
髄腔内
［「適用上の注意」（2）投与経路の項参照］

【組成・性状】

１．組　成

オンコビン注射用1mgは、1バイアル中に次の成分を含有する。

有効成分・含有量	ビンクリスチン硫酸塩	1mg
添加物・含有量	乳糖水和物	10mg

２．製剤の性状

オンコビン注射用1mgは、白色～微黄白色の凍結乾燥製剤である。

pH	4.0～6.0
浸透圧比	約1 （本剤1バイアルを生理食塩液10mLに溶解時）

（浸透圧比：日局生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

１．白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む）
２．悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）
３．小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等）
４．以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
多発性骨髄腫
悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫
５．褐色細胞腫

【用法・用量】

１．白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む）、悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）及び小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等）の場合
通常、ビンクリスチン硫酸塩として小児0.05～0.1mg/kg、成人0.02～0.05mg/kgを週1回静脈注射する。
ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。
２．多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
ドキソルビシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なビンクリスチン硫酸塩の投与量及び投与方法は、1日量0.4mgを24時間持続静脈注射する。これを4日間連続で行い、その後17～24日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
３．悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
ビンクリスチン硫酸塩として1.4mg/m²（体表面積）を、2回静脈注射する。1回目の投与の3週間後に2回目の投与を行い、6～8週を1クールとし、投与を繰り返す。
ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。
４．褐色細胞腫の場合
シクロホスファミド水和物、ダカルバジンとの併用において、通常、成人にはビンクリスチン硫酸塩として、1日1回1.4mg/m²（体表面積）を静脈注射し、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
（1）外国では体重10kg以下の小児への初期投与量を0.05mg/kg週1回静脈注射すべきであるとされている。
（2）ドキソルビシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、24時間持続静脈注射を実施する場合は、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。
（3）悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（プロカルバジン塩酸塩、ニムスチン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩）においては、併用薬剤の添付文書及び関連文献（「抗がん剤報告書：プロカルバジン塩酸塩（脳腫瘍）」、「抗がん剤報告書：ビンクリスチン硫酸塩（脳腫瘍）」等）を熟読すること。
（4）褐色細胞腫患者において、本剤を含む化学療法施行後に高血圧クリーゼを含む血圧変動が報告されていることから、本剤を含む化学療法開始前にα遮断薬等を投与すること。

【使用上の注意】

1．**慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること）

（1）肝障害のある患者
［本剤の代謝及び排泄が遅延し副作用が増強する可能性がある。］

（2）腎障害のある患者

（3）骨髄抑制のある患者
［本剤には骨髄抑制作用がある。］

（4）感染症を合併している患者
［本剤には骨髄抑制作用があり、感染症を増悪させることがある。］

（5）神経・筋疾患の既往歴のある患者
［末梢神経障害及び筋障害が強くあらわれることがある。］

（6）虚血性心疾患のある患者
［心筋虚血症状が強くあらわれることがある。］

（7）水痘患者
［致命的な全身障害があらわれることがある。］

（8）高齢者
［「高齢者への投与」の項参照］

2．**重要な基本的注意**

（1）本剤の用量規制因子は神経毒性であり、用量依存的に重篤な末梢神経障害及び筋障害が起こることがあるので、使用に際しては、臨床症状、患者の状態を十分に観察し、また臨床検査（末梢神経伝達速度検査、握力測定、振動覚を含む知覚検査など）を定期的に行う。しびれ、麻痺、知覚異常等の異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
また、シャルコー・マリー・トゥース病の罹患歴、家族歴の調査等を行い、脱髄性シャルコー・マリー・トゥース病が疑われる場合には本剤の投与を行わないこと。

（2）骨髄抑制作用に起因する重篤な副作用（致命的な感染症及び出血）が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
また、骨髄抑制のある患者、感染症を合併している患者、長期間使用患者等のリスク患者では、副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、適切な治療設備（無菌室、簡易無菌室等）、G-CSF製剤、また抗生剤等の使用に関しても考慮すること。

（3）高度な骨髄抑制による感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

（4）治療時に腫瘍が崩壊する腫瘍崩壊症候群（腹部痛、血尿、高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、腎不全）を伴うことがある。特に治療開始後3～4週間は、血清尿酸値上昇を避けるため補液による尿量確保や尿のアルカリ化を促すとともに、頻繁に尿酸値や尿量を測定するなど、患者の状態を十分に観察し注意すること。

（5）小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

（6）本剤を含む多剤併用化学療法を受けた患者で、非可逆的な性腺障害（精子形成不全（無精子症等）、無月経等）が認められたとの報告があるので、小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

（7）本剤は脳血液関門を十分に通過しないと考えられるので、白血病性中枢神経障害の合併が認められる症例に使用する場合には、他の療法を併用するなど適切な処置を行うこと。

（8）ドキソルビシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、24時間持続静脈注射を実施する場合は、直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈カテーテルを留置して中心静脈より投与すること。また、血管内にカテーテルを留置することによる感染症の合併に十分注意すること。

（9）本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、肝中心静脈閉塞症（VOD）が発症したとの報告があるので、十分に注意すること。

（10）褐色細胞腫に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：ビンクリスチン硫酸塩（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））[1]」等）を熟読すること。

3．**相互作用**

本剤の代謝は肝チトクロームP-450 3Aが関与するとされていることから、肝チトクロームP-450 3Aを阻害する薬剤との併用において、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

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
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール、ミコナゾール等	本剤の筋神経系の副作用が増強することがあるので、副作用が発現した場合には、減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。	本剤は肝チトクロームP-450 3Aにより代謝される。アゾール系抗真菌剤は肝チトクロームP-450 3Aを阻害するため、併用により本剤の代謝を抑制することがある。
フェニトイン	フェニトインと本剤を含む抗悪性腫瘍剤を同時に投与することで、フェニトインの血中濃度が低下し、痙攣が増悪することがあるとの報告があるので、フェニトインの投与量を調節することが望ましい。	本剤は併用によりフェニトインの吸収を減少させる、あるいは代謝を亢進させるとの報告がある。
神経毒性を有する薬剤 白金含有の抗悪性腫瘍剤等	神経系副作用が増強することがある。白金含有の抗悪性腫瘍剤の場合、聴覚障害（難聴）が増強する可能性がある。	ともに神経毒性を有する。
L-アスパラギナーゼ	神経系及び造血器系の障害が増強する可能性がある。毒性を最小にとどめるためにL-アスパラギナーゼ投与の12～24時間前に本剤を投与することが望ましい。	本剤投与の前にL-アスパラギナーゼを投与すると本剤の肝クリアランスを低下させる可能性がある。
マイトマイシンC	ビンカアルカロイド製剤で、マイトマイシンCとの併用時に呼吸困難及び気管支痙攣が発現しやすいことが報告されている。	機序不明
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら減量するなど用量に注意する。	ともに骨髄抑制作用を有する。
	他の抗悪性腫瘍剤との併用により、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞等が発現したとの報告がある。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら減量するなど用量に注意する。	ともに骨髄抑制作用を有する。
	肝を含む病巣への放射線照射を施行中の患者に、本剤を併用すると肝毒性が増強するとの報告がある。	機序不明

4．副作用

※※〈概要〉

承認時における安全性評価対象例は、単独投与例62例及び併用投与例125例であった。そのうち認められた主な副作用はしびれ感62例（33.2%）、脱毛41例（21.9%）、下肢深部反射減弱・消失20例（10.7%）、倦怠感（3.7%）、四肢疼痛（3.2%）、筋萎縮（2.1%）、眩暈（1.1%）、排尿困難（1.1%）であった。

[承認時]

悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（プロカルバジン塩酸塩、ニムスチン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩）の使用成績調査における安全性解析対象例は253例であり、併用療法による副作用及び臨床検査値異常の発現率は、69.6%であった。主なものは白血球減少130例（51.4%）、血小板減少98例（38.7%）、好中球減少23例（9.1%）、貧血22例（8.7%）、肝機能異常28例（11.1%）、食欲不振13例（5.1%）、悪心・嘔吐12例（4.7%）、発疹8例（3.2%）であった。

[調査終了時]

※※(1) **重大な副作用**

1）**末梢神経障害（神経麻痺、筋麻痺、痙攣等）**（25.5%）：運動性ニューロパチー（筋麻痺、運動失調、歩行困難、痙攣、言語障害、筋萎縮等）、感覚性ニューロパチー（知覚異常、知覚消失、しびれ感、神経痛、疼痛等）、自律神経性ニューロパチー（起立性低血圧、尿閉等）、脳神経障害（視神経萎縮、味覚障害、眩暈、眼振等の平衡感覚障害等）、下肢深部反射の減弱・消失等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

2）**骨髄抑制**：汎血球減少（0.7%）、白血球減少（29.8%）、血小板減少（19.8%）、貧血（5.7%）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、致命的な感染症（敗血症、肺炎等）や臓器出血等に至った報告がある。

3）**錯乱、昏睡**（頻度不明）：倦怠感、錯乱、昏睡、神経過敏、抑うつ、意識障害等があらわれることがある。

4）**イレウス**（頻度不明）：腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。

5）**消化管出血、消化管穿孔**（頻度不明）：消化管出血や消化管穿孔があらわれることがあり、致命的な出血や腹膜炎に至ることがある。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し、適切な処置を行うこと。

6）**抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）**（頻度不明）：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

7）**アナフィラキシー**（頻度不明）：アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8）**心筋虚血**（頻度不明）：心筋梗塞、狭心症、心電図上虚血所見が発現したとの報告がある。

9）**脳梗塞**（頻度不明）：脳梗塞が発現したとの報告がある。

10）**難聴**（頻度不明）：一過性又は永続的な難聴があらわれることがある。

11）**呼吸困難及び気管支痙攣**（頻度不明）：呼吸困難及び気管支痙攣が発現したこと、また、これらの症状はビンカアルカロイド製剤とマイトマイシンCとの併用時に発現しやすいことが報告されている。このような症状が発現した場合には本剤の投与を中止すること。

12）**間質性肺炎**（0.5%）：間質性肺炎があらわれることがあるので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。

13）**肝機能障害、黄疸**（0.5%）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

※※(2) **その他の副作用**

	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満
末梢神経障害	垂足*、背痛*、複視*	排尿困難
血液	顆粒球減少	出血傾向
消化器	悪心・嘔吐、腹痛	食欲不振、便秘、口内炎、下痢
肝臓	肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇、Al-P上昇等）	
過敏症		発疹
皮膚	脱毛	発汗亢進、皮膚落屑
眼	一過性皮質盲*	
循環器	低血圧*、高血圧*	
泌尿器	多尿*	
その他		発熱、体重減少

＊：頻度不明

5．高齢者への投与

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。
[動物実験で催奇形作用が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。
[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7．小児等への投与

小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

8．過量投与

本剤の過量投与により、重篤又は致死的な結果をもたらすとの報告がある。支持療法として次の処置を考慮すること。

(1) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）の予防（水分摂取の制限及びヘンレ係蹄や遠位尿細管に作用する利尿剤の投与）

(2) 抗痙攣剤の投与

(3) イレウスを予防するための浣腸及び下剤の使用（症例によっては腸管減圧を行う。）

(4) 循環器系機能のモニタリング
(5) 血球検査を毎日行い、必要であれば輸血を行う。
ホリナート（ロイコボリン）を本剤の致死量が投与されたマウスに使用したところ有効であったとの報告がある。また、ホリナートがヒトにおいても本剤の過量投与の治療に有益であったとする症例報告もある。ホリナート100mgを3時間ごとに8回投与し、その後は6時間ごとに少なくとも8回投与することが推奨されている。ホリナートの投与は支持療法と併せて行う。本剤は透析液中にほとんど流入せず体外除去のための血液透析は有効ではない。

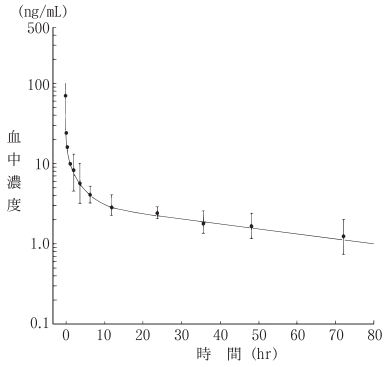
9．適用上の注意
(1) 調製方法
1) 本剤1バイアルに通常、注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液10mLを加えて溶解する。
本剤の注射液調製にあたり、注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外の溶解液の使用は望ましくない。
2) 注射液調製後はすみやかに使用すること。
[保存剤を含有していないため。]
3) 眼には接触させないこと。眼に入った場合は直ちに水で洗うこと。
[眼に入った場合重篤な刺激や角膜潰瘍が起こることがある。]
(2) 投与経路
1) 静脈内注射にのみ使用すること。
2) 髄腔内には投与しないこと。
[外国で本剤を誤って髄腔内に投与し、死亡したとの報告があるため、本剤を誤って髄腔内投与した場合は、死に至る麻痺の進行を阻止するよう直ちに救命措置を実施すること。]
(3) 投与時
1) 1回投与量を計算の上、次のいずれか適当な方法により投与する。
① 静脈内に補液中の管の途中から、1分程度をかけて緩徐に注入する。（点滴容器内で他の薬剤と混合してはならない。）
② 直接静脈内に、1分程度をかけて緩徐に注入する。
③ 中心静脈内に、カテーテルを留置して持続注入する。
2) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結・壊死・炎症を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。
血管外漏出が疑われるときは直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
また、残量は他の静脈から投与すること。

10．その他の注意
本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性悪性腫瘍（白血病、骨髄異形成症候群（MDS）等）が発生したとの報告がある。

【薬物動態】
1．血中濃度（外国人のデータ）[2]
急性骨髄性白血病及び悪性リンパ腫各2例に本剤2mgを静脈内注射した後、ラジオイムノアッセイ法で測定した場合、血中濃度が投与直後より急速に低下するα期、比較的ゆるやかに低下するβ期、更に非常に緩徐な低下を示すγ期の3相性のパターンで推移した。

投与量	n	$T_{1/2\alpha}$ (hr)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	$T_{1/2\gamma}$ (hr)	消失速度定数 (hr^{-1})
2mg i.v.	4	0.077±0.034	2.27±1.50	85.0±68.9	0.085±0.075

（平均±標準偏差）



2．分布（外国人のデータ）[2]
急性骨髄性白血病及び悪性リンパ腫各2例に本剤2mgを静脈内注射した後、ラジオイムノアッセイ法で測定した場合の薬物速度論的パラメータは以下の通りである。

投与量	n	分布容積 (L/kg)	血清クリアランス (L/kg/hr)
2mg i.v.	4	8.42±3.17	0.106±0.061

（平均±標準偏差）

（参考）
ラットに^{3}H-ビンクリスチン硫酸塩1.0mg/kgを静脈内注射した場合、脾、甲状腺、副腎、大腸、小腸には血中の20～70倍の放射活性が分布し、ついで肺、腎、肝、骨髄（血中の7～20倍）が高く、脂肪細胞、眼球、脳では低値（血中の0.2～1倍）を示した[3]。

3．代謝
主要代謝部位：肝臓
肝チトクロームP-450 3Aが関与するとされている[4]。

4．排泄（外国人のデータ）[5]
悪性リンパ腫4例に、^{3}H-ビンクリスチン硫酸塩2mg（40μCi/mg）を静脈内注射した後、放射活性を測定した結果、72時間以内に糞中には投与量の約69%、尿中には約12%が排泄された。

【臨床成績】
全国10研究機関における承認時の臨床検討成績では、小児急性白血病、悪性リンパ腫及び小児腫瘍に高い寛解率を示した。

疾患名			治験例数	寛解例数	寛解率（%）
白血病	急性白血病	小児	42	26	61.9
		成人	47	17	36.2
		小計	89	43	48.3
	慢性白血病（急性転化）		3	2	66.7
悪性リンパ腫	細網肉腫		21	15	71.4
	リンパ肉腫		16	10	62.5
	ホジキン病		19	16	84.2
	小計		56	41	73.2
小児腫瘍	神経芽腫		12	8	66.7
	ウィルムス腫瘍		2	2	
	睾丸胎児性癌		2	2	
	横紋筋肉腫		2	1	
	血管肉腫		1	1	
	骨肉腫		1	0	
	網膜芽腫		1	0	
	脂肪肉腫		1	0	
	副腎皮質癌		1	0	
	小計		23	14	60.9

注1）：寛解の判定は、すべて臨床医の報告に基づくものである。
注2）：これらの臨床成績には、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与症例の場合も含まれている。

【薬効薬理】

1．薬理作用

（1）動物移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果[6]

本剤はマウスのP-1534白血病、S-180腹水型腫瘍及びB-82A白血病に対して著明な生存日数の延長をもたらし、また、マウスのRidgeway骨肉腫に対しても、明らかな腫瘍増殖抑制効果を示した。

（2）細胞学的効果[7),8)]

細胞の有糸分裂の中期に紡錘体へ作用し、典型的な中期停止（metaphase arrest）像を示す。

2．作用機序[9)]

本剤の作用機序の詳細はまだ明らかにされていないが、紡錘体を形成している微小管のチュブリンに結合することにより、細胞周期を分裂中期で停止させると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ビンクリスチン硫酸塩
Vincristine Sulfate
（初期にはLeurocristineの名称で記載された。）

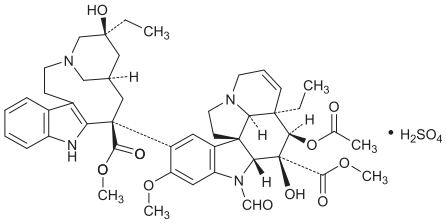
略　号：VCR、LCR

化学名：Methyl（3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*）-4-acetoxy-3a-ethyl-9-[（5*S*,7*R*,9*S*）-5-ethyl-5-hydroxy-9-methoxycarbonyl-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-3,7-methano-3-azacycloundecino[5,4-*b*]indol-9-yl]-6-formyl-5-hydroxy-8-methoxy-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylate monosulfate

分子式：$C_{46}H_{56}N_4O_{10}$・H_2SO_4

分子量：923.04

構造式：



性　状：ビンクリスチン硫酸塩は、白色～淡黄白色の粉末である。
水に極めて溶けやすく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。吸湿性である。

【包　装】

1バイアル

※【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：ビンクリスチン硫酸塩（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））
2）Nelson R. L.：Med. Pediatr. Oncol., 10, 115（1982）
3）Owellen R. J. et al.：J. Med. Chem., 15, 894（1972）
4）Zhou-Pan X. R. et al.：Cancer Res., 53, 5121（1993）
5）Bender R. A. et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 22, 430（1977）
6）Johnson I. S. et al.：Cancer Res., 23, 1390（1963）
7）Cardinali G. et al.：Blood, 21（1）, 102（1963）
8）Frei E. et al.：Cancer Res., 24, 1918（1964）
9）Cancer 5th edition, 468-469（1997）, Lippincott-Raven

〈文献請求先〉

日本化薬株式会社　医薬事業本部
営業本部　医薬品情報センター
（住所）〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
（TEL）0120-505-282（フリーダイヤル）

Ⓡ　登録商標

※製造販売元　日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

＊2022年11月改訂（第1版、用法変更）

貯法：室温保存
有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号
874235

	注用10	注用50
承認番号	21800AMX10312	22200AMX00787
販売開始	1975年3月	2010年11月

抗悪性腫瘍剤
日本薬局方　注射用ドキソルビシン塩酸塩

アドリアシン®注用10
アドリアシン®注用50

ADRIACIN® Injection

劇薬、処方箋医薬品注）
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、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実施すること。
適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の電子添文を参照して十分注意すること。
また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に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。

1.2 本剤の小児悪性固形腫瘍での使用は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。[9.7.2参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 心機能異常又はその既往歴のある患者［心筋障害があらわれることがある。］

2.2 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名		アドリアシン注用10	アドリアシン注用50
有効成分(1バイアル中)	日局ドキソルビシン塩酸塩	10mg（力価）	50mg（力価）
添加剤(1バイアル中)	乳糖水和物	100mg	500mg
	パラオキシ安息香酸メチル	1mg	5mg
	pH調整剤		

3.2 製剤の性状

販売名	アドリアシン注用10	アドリアシン注用50
性状	だいだい赤色の粉末又は塊（凍結乾燥製剤）	
pH	5.0～6.0	
浸透圧比	約1(注射用水1mLに溶解)	約1(注射用水5mLに溶解)

安定性：水溶液はpHによって安定性が左右され、酸性側ではほぼ安定であるが、アルカリ側では不安定であり経時的に力価が低下する。

4．効能又は効果

○ドキソルビシン塩酸塩通常療法
下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解
悪性リンパ腫
肺癌
消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）
乳癌
膀胱腫瘍
骨肉腫

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）
子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）
悪性骨・軟部腫瘍
悪性骨腫瘍
多発性骨髄腫
小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）

○M-VAC療法
尿路上皮癌

6．用法及び用量

〈ドキソルビシン塩酸塩通常療法〉

6.1 肺癌、消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）、乳癌、骨肉腫

6.1.1 1日量、ドキソルビシン塩酸塩として10mg（0.2mg/kg）（力価）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回4～6日間連日静脈内ワンショット投与後、7～10日間休薬する。
この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。

6.1.2 1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20mg（0.4mg/kg）（力価）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回2～3日間静脈内にワンショット投与後、7～10日間休薬する。
この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。

6.1.3 1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20～30mg（0.4～0.6mg/kg）（力価）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回、3日間連日静脈内にワンショット投与後、18日間休薬する。
この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。

6.1.4 総投与量はドキソルビシン塩酸塩として500mg（力価）/m^2（体表面積）以下とする。

6.2 悪性リンパ腫

6.2.1 上記6.1.1～6.1.3に従う。

6.2.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

(1) ドキソルビシン塩酸塩として1日1回25～50mg（力価）/m^2（体表面積）を静脈内投与し、繰り返す場合には少なくとも2週間以上の間隔をあけて投与する。

(2) ドキソルビシン塩酸塩として、1日目は40mg（力価）/m^2（体表面積）、8日目は30mg（力価）/m^2（体表面積）を静脈内投与し、その後20日間休薬する。この方法を1クールとし、投与を繰り返す。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m^2（体表面積）以下とする。

6.3 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

＊6.3.1 シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として60mg（力価）/m²（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与後、13日間又は20日間休薬する。
この方法を1クールとし、4クール繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

6.4 子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

6.4.1 シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として60mg（力価）/m²（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与し、その後休薬し3週毎繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

6.5 悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

6.5.1 イホスファミドとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20～30mg（力価）/m²（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与し、その後休薬し3～4週毎繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。
本剤単剤では6.1.3、6.1.4に従う。

6.6 悪性骨腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

6.6.1 シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20mg（力価）/m²（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与または点滴静注し、その後3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、疾患、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

6.7 多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

6.7.1 ビンクリスチン硫酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量ドキソルビシン塩酸塩として9mg（力価）/m²（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液に希釈して24時間持続静注する。これを4日間連続で行う。その後休薬し、3～4週毎繰り返す方法を1クールとする。
なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

6.8 小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

6.8.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

(1) 1日20～40mg（力価）/m²（体表面積）を24時間持続点滴
1コース20～80mg（力価）/m²（体表面積）を24～96時間かけて投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg（力価）/m²（体表面積）とする。

(2) 1日1回20～40mg（力価）/m²（体表面積）を静注または点滴静注
1コース20～80mg（力価）/m²（体表面積）を投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg（力価）/m²（体表面積）とする。
投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

6.9 膀胱腫瘍

6.9.1 1日量、ドキソルビシン塩酸塩として30～60mg（力価）を20～40mLの日局生理食塩液に1～2mg（力価）/mLになるように溶解し、1日1回連日または週2～3回膀胱腔内に注入する。
また、年齢・症状に応じて適宜増減する。
（ドキソルビシン塩酸塩の膀胱腔内注入法）
ネラトンカテーテルで導尿し、十分に膀胱腔内を空にしたのち同カテーテルより、ドキソルビシン塩酸塩30～60mg（力価）を20～40mLの日局生理食塩液に1～2mg（力価）/mLになるように溶解して膀胱腔内に注入し、1～2時間膀胱把持する。

〈M-VAC療法〉

6.10 尿路上皮癌

6.10.1 メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、ドキソルビシン塩酸塩を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、成人1回30mg（力価）/m²（体表面積）を静脈内に注射する。
なお、年齢、症状により適宜減量する。
標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート30mg/m²を1日目に投与した後、2日目にビンブラスチン硫酸塩3mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩30mg（力価）/m²及びシスプラチン70mg/m²を静脈内に注射する。15日目及び22日目に、メトトレキサート30mg/m²及びビンブラスチン硫酸塩3mg/m²を静脈内に注射する。これを1クールとして4週毎に繰り返すが、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²以下とする。

7．用法及び用量に関連する注意

〈多発性骨髄腫、小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）〉

7.1 24時間持続静脈内注射を実施する場合は、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。[8.6参照]

〈悪性リンパ腫〉

7.2 本剤の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

〈乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

＊7.3 本剤の投与スケジュールの選択、G-CSF製剤の使用等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

8．重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤はドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤とは有効性、安全性、薬物動態が異なる。本剤をドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤の代替として使用しないこと。
また、本剤をドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤と同様の用法・用量で投与しないこと。

8.2 骨髄機能抑制、心筋障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。
また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、本剤の投与にあたってはG－CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。

8.3 本剤の総投与量が500mg/m²を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多くなるので注意すること。[11.1.1参照]

8.4 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）が発生することがあるので注意すること。

8.5 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。[11.1.2参照]

〈多発性骨髄腫、小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）〉
8.6 24時間持続静脈内注射を実施する場合、直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による局所の組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈カテーテルを留置して中心静脈より投与すること。また、血管内留置カテーテルによる感染症の合併に十分注意すること。[7.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 骨髄機能抑制のある患者
骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。
9.1.2 感染症を合併している患者
骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。
9.1.3 水痘患者
致命的な全身障害があらわれるおそれがある。
9.2 腎機能障害患者
副作用が強くあらわれるおそれがある。
9.3 肝機能障害患者
副作用が強くあらわれるおそれがある。
9.4 生殖能を有する者
小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（ラット）で、消化器系、泌尿器系及び心臓血管系に催奇形作用が報告されている。
9.6 授乳婦
授乳を避けさせること。ヒト乳汁中へ移行することが報告されている[1)]。
9.7 小児等
9.7.1 副作用の発現に特に注意すること。
9.7.2 治療終了後も定期的な心機能検査を実施することが望ましい。本剤投与後に遅発性心毒性の発現のリスクが高いとの報告がある。[1.2参照]
9.7.3 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では特に心毒性、骨髄機能抑制があらわれやすく、また、本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがある。

10. 相互作用
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
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されるおそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。
パクリタキセル	本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがあるので、併用する場合は、パクリタキセルの前に本剤を投与すること。	本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、本剤の未変化体の血漿中濃度が上昇する。

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。

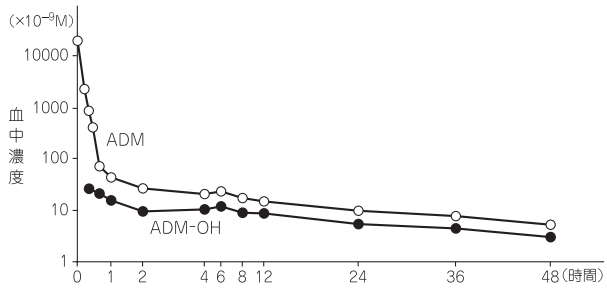
11.1 重大な副作用
〈用法共通〉
11.1.1 心筋障害、心不全（いずれも頻度不明）
[8.3参照]
11.1.2 骨髄機能抑制、出血（いずれも頻度不明）
汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の骨髄機能抑制及び出血があらわれることがある。[8.5参照]
11.1.3 ショック（頻度不明）
11.1.4 間質性肺炎（頻度不明）
咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
〈膀胱腔内注入法〉
11.1.5 萎縮膀胱（頻度不明）
11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
心臓	心電図異常	頻脈、不整脈、胸痛	
肝臓		肝障害	
腎臓			蛋白尿
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎	下痢	
皮膚	脱毛	色素沈着	
精神神経系		倦怠感、頭痛	
泌尿器（膀注時）	頻尿、排尿痛、膀胱炎	血尿	残尿感
呼吸器			気胸・血胸（肺転移症例）
過敏症		発疹	
その他		発熱	鼻出血

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 本剤は溶解時のpHにより安定性が低下することがあるので、他の薬剤との混注を避け、日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解すること。またフルオロウラシル注射液等のアルカリ性薬剤の調剤に使用したシリンジ（注射筒）を本剤の調製時に使用すると不溶性の凝集物を形成するので避けること。
14.1.2 本剤を日局生理食塩液で溶解する場合は、ドキソルビシン塩酸塩として10mg（力価）当たり1mL以上で速やかに行うこと。微量の日局生理食塩液で溶解を開始すると溶けにくくなることがある。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 皮下、筋肉内投与はしないこと。
14.2.2 腹腔内に投与すると、腸管の癒着を起こすことがあるので、腹腔内投与は避けること。
14.2.3 静脈内投与により血管痛、静脈炎、血栓を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。
14.2.4 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。
15.2 非臨床試験に基づく情報
ラットに静脈内投与した実験で乳腺腫瘍が発生したとの報告がある。

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
16.1.1 単回投与
癌患者8名にアドリアマイシン（ADM）50mg/m^{2}を急速静脈内投与した場合の未変化体（ADM）と活性代謝物アドリアマイシノール（ADM－OH）の血中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである[2)]（外国人データ）。
（ただし、血中濃度推移は代表的患者の成績である。）



薬物動態パラメータ

半減期（hr）			CL (L/hr)	Vd (L/kg)	$AUC_{0\sim\infty}$ (nmol・min/mL)
$T_{1/2\alpha}$	$T_{1/2\beta}$	$T_{1/2\gamma}$			
0.041 ±0.02	0.79 ±1.13	25.8 ±11.4	60.4 ±23.4	24.0 ±12.0	1.79 ±1.17

mean±S.D.

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布

ラットに^{3}H－アドリアマイシン（2.3μCi/mg）を静脈内投与し経時的に臓器内濃度を測定した。

臓器内濃度は脾臓＞肺＞腎臓＞肝臓＞心臓の順に高く、脳への分布は極めて少なかったが、他の臓器へは強く吸着され、持続的であった[3]。

16.3.2 蛋白結合率

添加濃度（μg/mL）	0.1	1
血漿蛋白結合率（%）	83.0	83.9

16.4 代謝

アドリアマイシンは、細胞内に存在するNADPH依存性のaldo－ketoreductase及びmicrosomal glycosidaseによりそれぞれadriamycinolとdeoxyadriamycin aglyconeを生じる。更にdeoxyadriamycinol aglycone、demethyldeoxyadriamycinol aglyconeに代謝され、硫酸、グルクロン酸抱合体を形成する。なお、in vitroにおいて、adriamycinolは未変化体よりも弱い活性を有する[4]。また、代謝物は投与後速やかに血中に出現する[5,6]（外国人データ）。

16.5 排泄

癌患者7名に^{3}H－アドリアマイシン0.5mg/kgを静脈内投与し、尿中及び糞中の放射能を測定したところ、尿中排泄は最初の24時間で投与量の11.5%、次の24時間で3.5%が排泄され、7日間の総排泄率は22.7%であった。また、糞中への7日間の総排泄率は14～45%であった[7]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

肝機能障害を有する患者では未変化体及び代謝物の血中濃度が肝機能障害のない患者に比して高く、かつ持続することが認められている[5,6]（外国人データ）。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性リンパ腫、肺癌、消化器癌、乳癌〉

17.1.1 国内臨床試験

本剤単独使用例の疾患別の臨床成績の概要は次のとおりである。なお、有効率はKarnofsky判定基準の「0－C」以上、日本癌治療学会判定基準及び腫瘍縮小効果に自覚症状の改善を加味した施設毎の判定基準の「やや有効」以上を有効として算定した。他剤併用投与例を含む副作用発現率は93.0%（398/428例）で、主な副作用は脱毛40.9%（175/428例）、白血球減少32.0%（137/428例）、口内炎20.8%（89/428例）、心電図異常16.4%（70/428例）、悪心・嘔吐15.4%（66/428例）であった[8～10]。

対象疾患		有効率（有効例/評価例）	対象疾患	有効率（有効例/評価例）
悪性リンパ腫	リンパ肉腫	46.7%（7/15）	直腸癌	9.1%（1/11）
	細網肉腫	23.1%（6/26）	結腸癌	22.2%（2/9）
	ホジキン病	40.0%（2/5）	肝臓癌	16.7%（1/6）
肺癌		34.2%（25/73）	膵臓癌	40.0%（2/5）
胃癌		29.7%（22/74）	乳癌	50.0%（10/20）
胆のう・胆管癌		60.0%（3/5）		

〈膀胱腫瘍〉

17.1.2 国内臨床試験

膀胱腫瘍に対する膀胱腔内注入法において、本剤単独使用例の有効率（有効例/評価例）は59.3%（102/172例）であった。なお、膀胱鏡所見に基づき腫瘍縮小効果の統一基準を設定し、50%以上の腫瘍縮小を有効例として算定した。副作用発現率は45.7%（80/175例）で、主な副作用は頻尿42.9%（75/175例）、排尿痛33.7%（59/175例）、膀胱炎16.6%（29/175例）であった[11,12]。

〈骨肉腫〉

17.1.3 国内臨床試験

骨肉腫の肺転移例において、本剤単独使用例の有効率（有効例/評価例）は25.9%（7/27例）であった。なお、Karnofsky判定基準の「1－A」以上を有効例として算定した。副作用発現率は100%（27/27例）で、主な副作用は脱毛100%（27/27例）、食欲不振74.1%（20/27例）、悪心・嘔吐74.1%（20/27例）、白血球減少59.3%（16/27例）であった[13～15]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

腫瘍細胞のDNAとcomplexを形成することによって、DNA polymerase反応、RNA polymerase反応を阻害し、DNA、RNAの双方の生合成を抑制することによって抗腫瘍効果を示す[16,17]。

18.2 抗腫瘍性

動物実験（マウス、ラット）において移植癌に対して広い抗癌スペクトラムを有し、Ehrlich ascites carcinoma、Sarcoma180、Hepatoma MH－134、Lymphoma6C$_3$HED・OG、L－1210、吉田肉腫に対して強い抗腫瘍効果を示した[18]。

また、動物実験（ラット）においてマイトマイシンC、5－FU等の他剤に耐性となった吉田肉腫に対しても抗腫瘍効果を示した[19]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ドキソルビシン塩酸塩（Doxorubicin Hydrochloride）（JAN）

化学名

(2*S*,4*S*)－4－（3－Amino－2,3,6－trideoxy－α－L－*lyxo*－hexopyranosyloxy）－2,5,12－trihydroxy－2－hydroxyacetyl－7－methoxy－1,2,3,4－tetrahydrotetracene－6,11－dione monohydrochloride

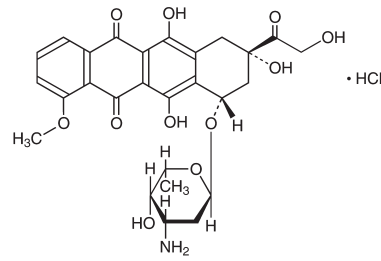
分子式

$C_{27}H_{29}NO_{11}$・HCl＝579.98

性状

赤だいだい色の結晶性の粉末である。水にやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

化学構造式



分配係数

$\log P'_{OCT}$＝1.4

（測定法：フラスコシェイキング法
n－オクタノール/pH7.4緩衝溶液）

慣用名

アドリアマイシン Adriamycin

22．包装

〈アドリアシン注用10〉

10バイアル

〈アドリアシン注用50〉

1バイアル

23．主要文献

1) Egan PC.,et al.：Cancer Treat. Rep. 1985；69（12）：1387-1389
2) Mross K.,et al.：J. Clin. Oncol. 1998；6（3）：517-526
3) 根岸嗣治，他：基礎と臨床. 1973；7（3）：425-431
4) Takanashi S.,et al.：Drug Metab. Disp. 1976；4（1）：79-87
5) Benjamin R. S.,et al.：Cancer Res. 1977；37：1416-1420
6) Benjamin R. S.：Cancer Chemother. Rep. 1974；58（2）：271-273

7）Di Fronzo G.,et al.：Biomedicine．1973；19：169-171
8）小川一誠，他：癌の臨床．1972；18（11）：806-812
9）横山正和，他：癌の臨床．1974；20（7）：536-544
10）伊勢泰，他：小児科診療．1974；37（5）：576-584
11）宇山健，他：西日本泌尿器科．1977；39（6）：916-924
12）窪田吉信，他：癌と化学療法．1978；5（suppl.1）：275-281
13）山脇慎也，他：癌の臨床．1976；22（11）：848-855
14）阿部光俊，他：整形外科．1976；27（2）：119-125
15）前山巌，他：癌と化学療法．1980；7（10）：1832-1839
16）Di Marco A.：Cancer Chemother．Rep．1975；6（2）：91-106
17）根岸嗣治，他：薬学雑誌．1973；93（11）：1498-1508
18）北浦晧三，他：Jpn．J．Antibiotics．1972；25（2）：65-71
19）太田和雄，他：医学のあゆみ．1974；91（4）：161-166

24．文献請求先及び問い合わせ先

サンド株式会社　カスタマーケアグループ
〒105-6333　東京都港区虎ノ門1-23-1
フリーコール　0120-982-001
FAX　03-6257-3633

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

サンドファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1−23−1
URL:https://www.sandoz.jp/

26.2 販売

サンド株式会社
東京都港区虎ノ門1−23−1
URL:https://www.sandoz.jp/

＊2021年2月改訂（第1版、用法変更、用量変更）

日本標準商品分類番号
874235

承認番号	販売開始
21900AMX00756000	1970年8月

貯　　法：室温保存
有効期間：2年

劇薬、処方箋医薬品注）

抗白血病・抗悪性腫瘍抗生物質製剤
注射用ダウノルビシン塩酸塩

ダウノマイシン®静注用20mg

DAUNOMYCIN® FOR INJECTION

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、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与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有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 心機能異常又はその既往歴のある患者［心筋障害があらわれることがある。］
2.2 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分（1バイアル中）	添加剤（1バイアル中）
ダウノマイシン静注用20mg	日局ダウノルビシン塩酸塩 20mg（力価）	D-マンニトール 100mg

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH	浸透圧比（日局生理食塩液対比）
ダウノマイシン静注用20mg	赤色の塊又は粉末（凍結乾燥品）	5.0～6.5 ［5mg（力価）/mL溶液］	約1 ［20mg（力価）/10mL日局生理食塩液］

4. 効能・効果
急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）

＊6. 用法・用量
通常、成人はダウノルビシン塩酸塩として1日量体重1kg当たり0.4～1.0mg（力価）を、小児はダウノルビシン塩酸塩として1日量体重1kg当たり1.0mg（力価）を連日あるいは隔日に3～5回静脈内又は点滴静注し、約1週間の観察期間をおき、投与を反復する。
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人はダウノルビシン塩酸塩として1日25～60mg（力価）/m^2（体表面積）を2～5回、小児はダウノルビシン塩酸塩として1日25～45mg（力価）/m^2（体表面積）を2～4回、連日あるいは1～6日間をあけて静脈内投与し、骨髄機能が回復するまで休薬する。この方法を1コースとし、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・用量に関連する注意
他の抗悪性腫瘍剤との併用の場合、本剤の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

8. 重要な基本的注意
8.1 骨髄機能抑制、心筋障害等の重篤な副作用が起こることがあるので頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。［9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4参照］
8.2 本剤の総投与量が25mg/kgを超えると、重篤な心筋障害を起こすことが多くなるので十分に注意すること。［9.1.4、11.1.1参照］
8.3 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 骨髄機能抑制のある患者
骨髄機能抑制を増悪させるおそれがある。［8.1、11.1.2参照］
9.1.2 感染症を合併している患者
骨髄機能抑制により感染を増悪させるおそれがある。［8.1、11.1.2参照］
9.1.3 水痘患者
致命的な全身障害があらわれるおそれがある。
9.1.4 他のアントラサイクリン系の抗悪性腫瘍剤投与後の患者
［8.1、8.2、11.1.1参照］
9.2 腎機能障害患者
副作用が強くあらわれるおそれがある。
9.3 肝機能障害患者
副作用が強くあらわれるおそれがある。
9.4 生殖能を有する者
9.4.1 妊娠可能な女性には、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 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、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。［15.2.2参照］
9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（マウス）で催奇形性が報告されている。［9.4.1参照］
9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。本剤は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。［15.2.2参照］
9.7 小児等
副作用の発現に特に注意すること。
9.8 高齢者
用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能等の生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用
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
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する他の抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されるおそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

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 心筋障害（0.1～5%未満）、心不全（0.1%未満）
［8.1、8.2、9.1.4参照］

11.1.2 骨髄抑制(5%以上)
貧血、顆粒球減少、血小板減少、出血傾向等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.1、9.1.1、9.1.2参照]
11.1.3 ショック(0.1%未満)
11.1.4 ネフローゼ症候群(0.1%未満)
[8.1参照]
11.2 その他の副作用

種類＼頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満
心　臓	心電図異常、頻脈等	—
過敏症	発熱、発疹等	—
肝　臓	AST、ALT、Al-P上昇、黄疸等	—
腎　臓	—	BUN上昇、蛋白尿等
消化器	潰瘍性口内炎、食欲不振、悪心・嘔吐等	—
皮　膚	脱毛等	—
精神神経系	倦怠感、頭痛、眩暈等	—
その他	悪寒、呼吸困難	—

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 使用に際しては、1バイアル20mg(力価)に10mLの日局生理食塩液を加え軽く振盪して完全に溶かしてから静脈内注射する。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 静脈内投与により血管痛、静脈炎、血栓を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。
14.2.2 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結、壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。
15.1.2 本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。
15.2 非臨床試験に基づく情報
15.2.1 ラットに静脈内投与した実験で、乳腺腫瘍、腎腫瘍が、マウスに皮下投与した実験で局所の腫瘍が発生したとの報告がある。
15.2.2 細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いた*in vitro*小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている[1～3]。[9.4.2、9.6参照]

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
16.1.1 単回投与
白血病成人患者10例に本剤40mgを生理食塩液40mLに溶解し3分間で静注したときの血中濃度は、図1、2、表1のとおりであった[4]。

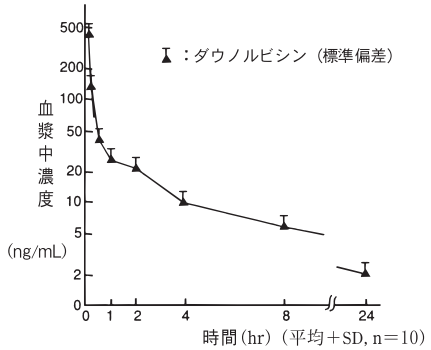


図1　血漿中濃度

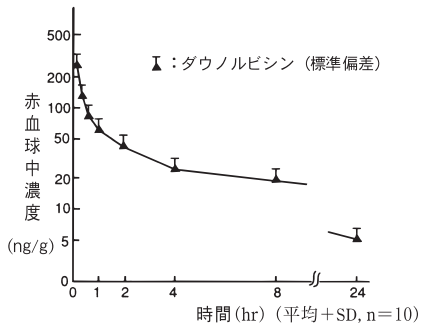


図2　赤血球中濃度

表1　未変化体の薬物動態パラメータ

	血　漿　中	赤血球中
投与5分後の血中濃度(ng/mL)	228.00±204.00	237.00±111.00
$T_{1/2}\alpha$ (hr)	0.0351±0.0157	0.0738±0.0714
$T_{1/2}\beta$ (hr)	1.82　±2.01	2.86　±2.86
$T_{1/2}\gamma$ (hr)	15.8　±8.4	97.3　±210.8

(平均±SD，n＝10)

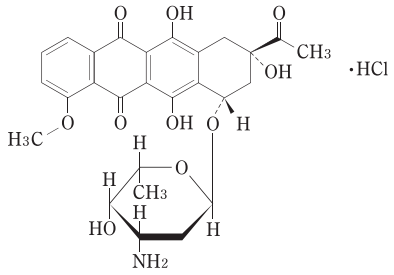
16.4 代謝
ヒトでの主要代謝物はダウノルビシノールである[4]。
16.5 排泄
白血病成人患者10例に本剤40mgを投与したとき、24時間までの尿中総排泄率は、11.8±5.1%で、そのうちダウノルビシンは6.33±2.93%、ダウノルビシノールは5.30±2.48%であった[4]。

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
17.1.1 国内臨床試験
急性白血病患者における寛解率は46.6%(41/88例)であった。
投与群別では、本剤単独群37.0%(10/27例)、副腎皮質ホルモン併用群37.8%(14/37例)、他抗白血病・悪性腫瘍剤併用群70.8%(17/24例)であった。
17.2 製造販売後調査等
副作用調査された総症例302例で報告された副作用の種類は33種類、症状累計521件であった。その主なものは、消化管障害97件32.12%、一般的全身症状(発熱、悪寒、倦怠感、胸内苦悶等)79件26.16%、皮膚障害(脱毛、発疹等)60件19.87%、心臓障害(心不全、頻脈)11件3.64%、血管障害(血管炎、血管痛等)13件4.30%、血液障害(白血球減少、赤血球減少、血小板減少等)212件70.20%、骨髄組織障害21件6.95%、肝障害16件5.30%、腎障害7件2.32%、その他5件1.66%であった。(副作用頻度調査終了時)

18. 薬効薬理
18.1 作用機序
細胞の核酸合成過程に作用し直接DNAと結合しその結合部位はpurine及びpyrimidine環上にあると考えられ、このためDNA合成とDNA依存RNA合成反応を阻害する[5～7]。
18.2 *in vivo* 抗腫瘍作用
18.2.1 L1210白血病の担癌マウスに対し延命効果を示し、また、Methotrexate、6-Mercaptopurine及び5-Fluorouracil耐性株にも効果を示した[8]。
18.2.2 吉田肉腫の担癌ラットに対し延命効果を示し、また、Cyclophosphamide、Nitromine、Thiotepa、6-Mercaptopurine、5-Fluorouracil、Mitomycin C及びChromomycin A3耐性株にも効果を示した[8,9]。

19. 有効成分に関する理化学的知見
一般的名称：ダウノルビシン塩酸塩(Daunorubicin Hydrochloride)
化学名：(2*S*,4*S*)-2-Acetyl-4-(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyloxy)-2,5,12-trihydroxy-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrotetracene-6,11-dione monohydrochloride
分子式：$C_{27}H_{29}NO_{10}$・HCl
分子量：563.98
性　状：ダウノルビシン塩酸塩は、赤色の粉末である。
本品は水又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

化学構造式：



分配係数：（log10　1-オクタノール層/水層、20±5℃）

pH2.0	pH4.0	pH6.0	pH8.0
−2.3	−1.8	−1.3	0.23

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

1）McCann, J., et al.：Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1975；72(12)：5135-5139
2）Watanabe, K., et al.：Mutat. Res. 1998；412(1)：17-31
3）Le Fevre, AC., et al.：Mutat. Res. 2007；619(1-2)：16-29
4）小川浩司ほか：Chemotherapy. 1987；35(5)：398-410
5）Rusconi, A., et al.：Biochim. Biophys. Acta. 1966；123：627-630
6）Di Marco, A., et al.：J. Cell Biol. 1965；27(3)：545-550
7）Calendi, E., et al.：Biochim. Biophys. Acta. 1965；103：25-49
8）太田和雄ほか：薬物療法. 1969；2(9)：1323-1332
9）Di Marco, A., et al.：Tumori. 1963；49：203-217

24. 文献請求先及び問い合わせ先

Meiji Seikaファルマ株式会社　くすり相談室
〒104-8002　東京都中央区京橋2-4-16
フリーダイヤル (0120)093-396　電話(03)3273-3539
FAX(03)3272-2438

26. 製造販売業者等

26.1製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2-4-16

＊2022年６月改訂（第２版、効能変更、用法及び用量変更）
2022年２月改訂（第１版）

貯　　法：室温保存
有効期間：３年

日本標準商品分類番号
874229

承認番号	21700AMY00037
販売開始	2000年４月

D9001506

抗悪性腫瘍剤
フルダラビンリン酸エステル製剤
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

フルダラ® 静注用 50mg
Fludara® I. V. Infusion

Fludara®
SANOFI

1. 警告
1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与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。
同種造血幹細胞移植の前治療として本剤を使用する場合には、同種造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、適切と判断される症例についてのみ投与すること。

1.2 骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［8.1、9.1.1、11.1.1、11.1.5 参照］

1.3 遷延性のリンパ球減少により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるので、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。［8.2 参照］

1.4 致命的な自己免疫性溶血性貧血が報告されているので、自己免疫性溶血性貧血の既往歴の有無、クームス試験の結果に拘わらず、溶血性貧血の徴候について綿密な検査を行うこと。［11.1.6 参照］

1.5 放射線非照射血の輸血により移植片対宿主病（GVHD：graft versus host disease）があらわれることがあるので、本剤による治療中又は治療後の患者で輸血を必要とする場合は、照射処理された血液を輸血すること。［11.1.6 参照］

1.6 ペントスタチンとの併用により致命的な肺毒性が報告されているので併用しないこと。［2.3、10.1 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 重篤な腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス〈24時間蓄尿により測定〉が30mL/分未満の患者）［9.2.1 参照］

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

2.3 ペントスタチンを投与中の患者［1.6、10.1 参照］

2.4 フルダラビンリン酸エステルにより溶血性貧血を起こしたことのある患者［重篤な溶血性貧血を起こすおそれがある。］［11.1.6 参照］

2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.6 重症感染症を合併している患者［特に同種造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、感染症が増悪し致命的となることがある。］［9.1.1 参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

成分・含量	１バイアル中 フルダラビンリン酸エステル50mg含有
添　加　剤	D-マンニトール50mg、pH調整剤

3.2 製剤の性状

色・性状	白色の粉末又は塊の凍結乾燥製剤
pH注）	7.2～8.2
浸透圧比注）	約２（生理食塩液に対する比）

注）50mgを注射用水１mLに溶解したとき

＊4. 効能又は効果
○貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病
○再発又は難治性の下記疾患
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫
マントル細胞リンパ腫
急性骨髄性白血病
○下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療
急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫
○腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

5. 効能又は効果に関連する注意
〈貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病〉
本剤の対象は、未治療例の場合、原疾患の進展に起因する貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病患者（Rai分類でハイリスク群又はBinet分類でB又はC期）であり、既治療例の場合、少なくとも一種類の標準的なアルキル化剤を含む治療に無効又は進行性の慢性リンパ性白血病患者である。

＊6. 用法及び用量
〈貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病、再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫〉
通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、１日量20mg/m^2（体表面積）を５日間連日点滴静注（約30分）し、23日間休薬する。これを１クールとし、投薬を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜増減する。

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉
フルダラビンリン酸エステルとして、１日量30mg/m^2（体表面積）を６日間連日点滴静注（約30分）する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。

〈腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置〉
再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

〈再発又は難治性の急性骨髄性白血病〉
他の抗悪性腫瘍剤等との併用において、通常、フルダラビンリン酸エステルとして、１日量30mg/m^2（体表面積）を５日間連日点滴静注（約30分）する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈慢性リンパ性白血病、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫〉
7.1 腎機能が低下している患者（クレアチニンクリアランスが

30～70mL/分）では、腎機能の低下に応じて次のような目安により投与量を減量し、安全性を確認しながら慎重に投与すること。［9.2.2、16.6.1 参照］

7.1.1 減量の目安

クレアチニンクリアランス（mL/分）	投与量（mg/m²）
70	18
50	14
30	12

7.2 本剤投与にあたっては、好中球、血小板等の変動に十分留意し、前クールにおいて、高度の骨髄抑制が認められなかった場合に限り増量（最大25mg/m²/日）を考慮する。

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

7.3 他の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射と併用すること。

7.4 小児における本剤の有効性及び安全性は確立していない。使用経験が限られている。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。［1.2、9.1.1、11.1.1、11.1.5、11.1.9、11.1.10、15.1.3 参照］

8.2 遷延性のリンパ球減少（特にCD4陽性リンパ球の減少）により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるので、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスチス・カリニ等による重症日和見感染に注意すること。また、日和見感染の発現を抑制するため、あらかじめ適切な措置を講ずること。［1.3、11.1.5 参照］

8.3 本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎又は劇症肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。［9.1.2、11.1.5 参照］

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

8.4 本剤を用いる際には、患者の状態及び臓器機能（心、肺、肝、腎等）を十分検討し、同種造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、以下の事項について特に注意すること。

8.4.1 本剤の投与後は患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、抗菌剤投与等の感染症対策を行い、適切な無菌管理を行うこと。

8.4.2 本剤の投与後は輸血及び造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。

〈再発又は難治性の急性骨髄性白血病〉

＊8.5 本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：フルダラビンリン酸エステル（再発又は難治性の急性骨髄性白血病）」等）を熟読すること[1)]。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。［1.2、2.6、8.1、11.1.1 参照］

9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎又は劇症肝炎があらわれることがある。B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うこと。［8.3、11.1.5 参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス〈24時間蓄尿により測定〉が30mL/分未満の患者）

投与しないこと。本剤は腎から排泄されるので、排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。［2.1 参照］

9.2.2 腎機能が低下している患者（クレアチニンクリアランスが30～70mL/分の患者）

副作用が強くあらわれるおそれがある。［7.1、16.6.1 参照］

9.3 肝機能障害患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。［15.1.4、15.2 参照］

9.5 妊婦

胎児毒性及び催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中に本剤の投与を受けた患者で奇形を有する児を出産したとの報告がある。［2.2 参照］

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。

＊9.7 小児等

〈慢性リンパ性白血病、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫及び同種造血幹細胞移植の前治療〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

本剤投与前に患者の状態及び臓器機能を十分検討し確認すること。投与開始後は、患者の状態を慎重に観察すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン（コホリン）［1.6、2.3 参照］	致命的な肺毒性が発現することがある。	機序は不明

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
シタラビン	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	*in vivo*試験及び*in vitro*試験において、シタラビンの活性代謝物であるara-CTPの細胞内濃度の上昇が認められている。
他の抗悪性腫瘍剤		ともに骨髄抑制作用を有する。

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 骨髄抑制（頻度不明）

汎血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少等があらわれる又は増悪することがある。［1.2、8.1、9.1.1 参照］

11.1.2 間質性肺炎（頻度不明）

呼吸困難、咳、発熱等の症状が認められた場合には速やかにX線検査を行い、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.3 精神神経障害（頻度不明）
錯乱、昏睡、興奮、けいれん発作、失明、末梢神経障害等の精神神経障害があらわれることがある。

11.1.4 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）
初期症状として、側腹部痛、血尿があらわれることがある。この合併症は高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、血尿及び腎不全を伴うことがある。本剤の治療効果が投与開始後1週間であらわれることがあるので、この合併症の危険性のある患者では予防措置を講じること。

11.1.5 重症日和見感染（頻度不明）
敗血症、肺炎等の重症日和見感染があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスによる肝炎の増悪又は劇症肝炎を認めることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与等適切な処置を行うこと。[1.2、8.1-8.3、9.1.2 参照]

11.1.6 自己免疫性溶血性貧血（頻度不明）
致命的な自己免疫性溶血性貧血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直ちに投与を中止し、輸血（放射線照射血）、副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行うこと。[1.4、1.5、2.4 参照]

11.1.7 自己免疫性血小板減少症（頻度不明）

11.1.8 赤芽球癆（頻度不明）

11.1.9 脳出血、肺出血、消化管出血（いずれも頻度不明）
[8.1 参照]

11.1.10 出血性膀胱炎（頻度不明）
血尿が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。[8.1 参照]

11.1.11 重篤な皮膚障害（頻度不明）
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 心不全（頻度不明）

11.1.13 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）
本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5％以上[注)]	0.1～5％未満[注)]	頻度不明
呼吸器		咳、喘鳴、呼吸障害、呼吸困難、低酸素（症）	上気道炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、アレルギー性鼻炎
消化器	悪心、嘔吐	便秘、口唇疱疹	食欲不振、下痢、口内炎、胃部不快感、腹痛、消化不良
精神神経系	脱力感	下肢知覚異常、手指感覚異常	視力障害、視神経炎、視神経障害、下垂手、頭痛、不眠、めまい、感覚減退（しびれ）、錯感覚
循環器		不整脈、脈拍数増加	浮腫、動悸
代謝異常			代謝性アシドーシス、膵酵素変化
肝臓	LDH上昇、AST上昇、ALT上昇、総ビリルビン上昇	黄疸、ALP上昇、γ-GTP上昇、血清総蛋白減少、血清アルブミン低下	ウロビリン尿
皮膚		皮膚そう痒症	発疹、表皮剥離
腎臓	BUN上昇、蛋白尿	クレアチニン上昇	高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、高カリウム血症、低ナトリウム血症
泌尿器			尿中結晶
その他	発熱、疲労	疼痛、水痘、体重減少	悪寒、倦怠感、腰痛、CRP上昇、筋肉痛、神経痛、味覚異常、多汗、潮紅、無力症、インフルエンザ様症状、末梢性浮腫、四肢痛、粘膜障害

注）慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験における頻度

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、通常2.5mLの注射用水にて溶解し（フルダラビンリン酸エステル20mg/mL）、体表面積より計算した必要量をとり、日局生理食塩液100mL以上に希釈する。

14.1.2 他の薬剤との混注を避けること。配合変化を起こす可能性がある。

14.1.3 本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋、防護メガネを使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 フルダラビンリン酸エステルと他の抗悪性腫瘍剤で治療された患者に、骨髄異形成症候群、急性白血病、エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性疾患が発生したとの報告がある。

15.1.2 本剤の治療中又は治療後に、皮膚癌の発生、悪化又は再燃が報告されている。

15.1.3 固形腫瘍患者を対象とした外国の第Ⅰ相臨床試験で、顆粒球数が最低値を示すまでの平均期間（中央値）は、13日（範囲：3～25日）であり、血小板については16日（範囲：2～32日）であった。[8.1 参照]

15.1.4 男性において、本剤による治療中、精子のDNA損傷が認められたという報告がある。[9.4 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

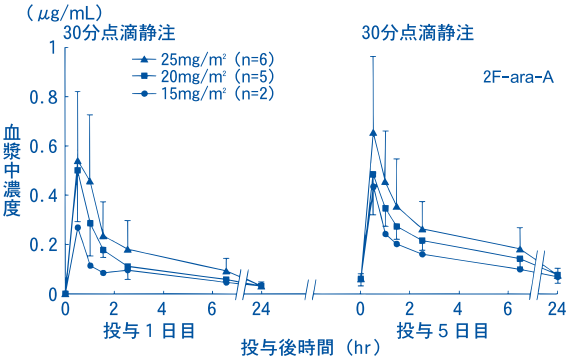
動物実験（ラット、イヌ）において精巣毒性が認められ、4週間の休薬期間では回復性が確認されていない。[9.4 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与及び反復投与

日本人の慢性リンパ性白血病（CLL）及び成人T細胞白血病・リンパ腫（ATL）患者に本剤15、20、25mg/m^2[注)]を1日1回30分点滴静注5日間連日投与したとき、投与1日目の血漿中代謝物（2F-ara-A）濃度は半減期0.6～0.8時間及び11～20時間の2相性で消失した。最高血漿中濃度及びAUCは用量依存的に増加した。また、投与5日目のAUCは1日目の約2倍に増加した[2)]。



米国人白血病患者に本剤20～125mg/m^2[注]を30分点滴静注したとき、白血病細胞内の活性代謝物（2F-ara-ATP）濃度は投与3.5時間後に最高値を示した後、半減期14～15時間で消失した[3]。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

最終添加濃度0.2～5 μg/mLでの2F-ara-Aのヒト血漿との蛋白結合率は19.3～29.4%であり、濃度によらずほぼ一定であった[4]。また、2F-ara-A（最終添加濃度0.285μg/mL）のヒト血清アルブミンとの結合率は9.1%であった[5]（*in vitro*）。

16.4 代謝

本剤は静脈内投与後血液中で速やかに2F-ara-Aに代謝される（マウス、イヌ）。

16.5 排泄

本剤は静脈内投与後血液中で速やかに2F-ara-Aに代謝され、2F-ara-Aとして主に尿中に排泄される（マウス、イヌ）。

日本人のCLL及びATL患者に本剤15、20、25mg/m^2[注]を1日1回30分点滴静注5日間連日投与したとき、投与1日後までに投与量の29～42%が2F-ara-Aとして尿中に排泄された。また、5日間連日投与したとき、2F-ara-Aの尿中排泄率は1日当りの投与量の29～64%であった[2]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能低下患者（米国人癌患者、血清クレアチニン濃度≧1.5mg/dL又はクレアチニンクリアランス＜70mL/分）に本剤80～260mg/m^2[注]を単回静脈内投与したとき、血漿中2F-ara-A濃度の全身クリアランスは腎機能の正常な患者に比して低下した[6]。さらに、腎機能低下患者（米国人白血病患者、クレアチニンクリアランス＜70mL/分）に5日間連日点滴静注したとき、血漿中2F-ara-A濃度の全身クリアランスとクレアチニンクリアランスには正の相関関係が認められた。また、AUCは、腎機能低下度がより大きい患者では腎機能の正常な患者に比して最大約2倍まで増加した[7]。［7.1、9.2.2 参照］

注）本剤の慢性リンパ性白血病、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫に対する承認用量は1日量20mg/m^2（体表面積）である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性リンパ性白血病〉

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験

総症例26例を対象に本剤20mg/m^2/日5日間投与及び休薬23日間（計28日間）を1クールとして最大6クール実施する国内臨床試験が行われた。奏効率（完全寛解及び部分寛解）は40%（10/25例；95%信頼区間：21.1－61.3%）であった。

主な副作用は、発熱15.4%（4/26例）、悪心、疲労、脱力感、手指感覚異常が各7.7%（2/26例）であった。

〈低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫〉

17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験

総症例47例を対象に本剤25mg/m^2/日[注]5日間投与及び休薬23日間（計28日間）を1クールとし、奏効後にさらに2クール繰り返して最大10クールを実施する海外臨床試験が行われた。奏効率（完全寛解及び部分寛解）は55.3%（26/47例；90%信頼区間：42.3－67.8%）であった。また、無増悪生存期間（治療開始から増悪が記録された日までの期間）の中央値は10.9ヵ月（95%信頼区間［8.8－19.3ヵ月］）であった。

主なグレード3以上の有害事象は、白血球減少23.4%（11/47例）、好中球減少21.3%（10/47例）、血小板数減少及び感染が各10.6%（5/47例）であった。

注）本剤の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫に対する承認用量は1日量20mg/m^2（体表面積）である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

DNAポリメラーゼ、RNAポリメラーゼなどを阻害し、DNA及びRNA合成並びにDNA修復を阻害することにより、増殖細胞及び静止細胞のいずれにも抗腫瘍効果を発揮する。また、リンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する[8～13]。

18.2 抗腫瘍効果

種々の培養ヒト白血病細胞株を用いた腫瘍選択性試験において、骨髄性白血病細胞に比べ慢性リンパ性白血病、急性リンパ性白血病及び成人T細胞白血病・リンパ腫細胞で強い増殖阻害作用を示した[14]。非ホジキンリンパ腫については、患者由来細胞及び株化細胞に対して増殖抑制作用を示し、マントル細胞リンパ腫患者から採取した細胞においてアポトーシス増強作用を示した[15～17]（*in vitro*）。

マウスL1210白血病細胞又はヒトJOK-1白血病細胞を腹腔内移植したマウスにおいて、静脈内投与（L1210、JOK-1）、経口投与（JOK-1）ともに延命効果を示した[18～20]（*in vivo*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：フルダラビンリン酸エステル（Fludarabine Phosphate）（JAN）

化学名：(+)-2-Fluoro-9-(5-*O*-phosphono-*β*-D-arabinofuranosyl)-9*H*-purin-6-amine

分子式：$C_{10}H_{13}FN_5O_7P$

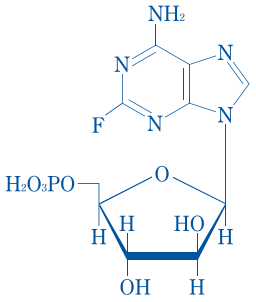
分子量：365.21

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は*N*,*N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水又は0.1mol/L塩酸試液に溶けにくく、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品は吸湿性である。

化学構造式：



22. 包装

1バイアル

＊23. 主要文献

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：フルダラビンリン酸エステル（再発又は難治性の急性骨髄性白血病）

2）有馬直道他：癌と化学療法. 1999；26：619-629

3）Danhauser, L., et al.：Cancer Chemother. Pharmacol. 1986；18(2)：145-152

4）社内資料：国内第Ⅰ相試験（2007年1月26日承認、CTD 2.5.3.1、2.7.2.3）

5）Reichelova, V., et al.：J. Liq. Chromatogr. 1995；18：1123-1135

6）Malspeis, L., et al.：Semin. Oncol. 1990；17：18-32

7）社内資料：腎機能低下患者における試験（1999年9月29日承認、申請資料概要へ-3.4）

8）Huang, P., et al.：J. Biol. Chem. 1990；265：16617-16625

9）Huang, P., et al.：Molecular Pharmacology. 1991；39：449-455

10）Tseng, W.-C., et al.：Molecular Pharmacology. 1982；21：474-477

11）Sandoval, A., et al.：Clin. Cancer Res. 1996；2：1731-1741

12）Rao, V., et al.：Clin. Cancer Res. 2003；9：3204-3212

13）Yamauchi, T., et al.：Clin. Cancer Res. 2001 ; 7 : 3580-3589
14）社内資料：*in vitro*抗腫瘍効果（2007年１月26日承認、CTD 2.6.2.1）
15）Clodi, K., et al.：Br. J. Haematol. 1998 ; 103 : 217-219
16）Di Gaetano, N., et al.：Br. J. Haematol. 2001 ; 114 : 800-809
17）Lathan, B., et al.：Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1988 ; 24 : 1891-1895
18）社内資料：*in vivo*抗腫瘍効果（2007年１月26日承認、CTD 2.6.2.1）
19）Bai, L., et al.：Oncol. Rep. 2000 ; 7 : 33-38
20）社内資料：*in vivo*抗腫瘍効果（2007年１月26日承認、CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番２号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX（03）6301-3010

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

目次

添付文書（案）.....2
1. 効能又は効果、用法及び用量の設定根拠.....7
1.1. 効能又は効果、及びその設定根拠.....7
1.1.1. 効能又は効果.....7
1.1.2. 効能又は効果の設定根拠.....7
1.1.3. 効能又は効果に関連する注意とその設定根拠.....8
1.2. 用法及び用量.....9
1.2.1. 用法及び用量の設定根拠.....11
1.2.2. 用法及び用量に関連する注意の設定根拠.....12
2. 使用上の注意の設定根拠.....13
3. 参考文献.....17

最新の添付文書を参照すること

＊＊2023年x月改訂（第x版、効能又は効果、用法及び用量変更）
＊2023年１月改訂（第3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

承認番号	30300AMX00259000
販売開始	2021年６月

抗悪性腫瘍剤/FGFR阻害剤
劇薬、処方箋医薬品注）
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）	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
＊＊ **○*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍**

5. 効能又は効果に関連する注意
＊＊**〈効能共通〉**
5.1 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1,1、17.1.2 参照］
〈がん化学療法後に増悪した*FGFR2*融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌〉
5.2 本剤の一次治療としての有効性及び安全性は確立していない。
5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.4 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*FGFR2*融合遺伝子が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
〈*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍〉
5.5 染色体検査又は遺伝子検査により8p11染色体領域の転座が確認され、*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍と診断された患者に投与すること。なお、*FGFR1*融合遺伝子陽性の確認は、十分な経験を有する検査施設において実施すること。

6. 用法及び用量
〈がん化学療法後に増悪した*FGFR2*融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌〉
通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを14日間経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
＊＊**〈*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍〉**
通常、成人には、ペミガチニブとして１日１回13.5 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。［8.1、8.2、11.1、11.2 参照］

＊＊減量の目安

減量レベル	投与量	
	がん化学療法後に増悪した*FGFR2*融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌	*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍
通常投与量	13.5mg	13.5mg
1段階減量	9mg	9mg
2段階減量	4.5mg	4.5mg
3段階減量	投与中止	原則投与中止注）

注）2段階減量時点で奏効が認められ、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、4.5mgを14日間投与後に7日間休薬を1サイクルとして投与を継続することができる。4.5mgを14日間投与後に7日間休薬で副作用が発現した場合には投与を中止すること。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度注1）	処置
網膜剥離	―	・症状がある場合又は検査で異常が認められた場合は、本剤を休薬する。 ・休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。改善しない場合は、本剤の投与を中止する。
高リン血症	血清リン濃度5.5mg/dL超～7mg/dL以下	・リン制限食を開始する。
	血清リン濃度7mg/dL超～10mg/dL以下	・リン制限食に加え、高リン血症治療剤の投与を開始する。高リン血症治療剤の投与開始後2週間を超えても継続する場合は、本剤を休薬する。 ・休薬後7mg/dL未満まで改善した場合は、同一用量で本剤の投与を再開できる。 ・再発が認められた場合は、1段階減量して本剤の投与を再開する。

	血清リン濃度10mg/dL超	・リン制限食に加え、高リン血症治療剤の投与を開始する。高リン血症治療剤の投与開始後1週間を超えても継続する場合は、本剤を休薬する。 ・休薬後7mg/dL未満まで改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade3	・Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して本剤の投与を再開できる。 ・休薬後2週間を超えても継続する場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade4	・本剤の投与を中止する。

注1）GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 網膜剥離があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に眼科検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[7.2、11.1.1 参照]

8.2 高リン血症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血清リン濃度を測定し、血清リン濃度の変動に注意すること。[7.2、11.1.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者（eGFRが30mL/min/1.73m²未満）

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用が強く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、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ので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊＊11.1.1 網膜剥離（6.1%）

網膜色素上皮剥離、網膜剥離等があらわれることがある。飛蚊症、視野欠損、光視症、視力低下等が認められた場合には、眼科検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[7.2、8.1 参照]

＊＊11.1.2 高リン血症（59.5%）

[7.2、8.2 参照]

＊＊11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満
血液及びリンパ系障害		貧血	血小板数減少、白血球数減少、好中球数減少、血中クレアチニン増加
眼障害	ドライアイ（33.8%）、睫毛乱生、角膜障害、結膜炎	霧視	眼痛、羞明
胃腸障害	下痢（42.6%）、口内炎（45.3%）、口内乾燥（35.1%）、悪心、便秘、腹痛	嘔吐	腹部膨満、消化不良、胃食道逆流性疾患、嚥下障害
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労（36.5%）、体重減少	末梢性浮腫	
肝胆道系障害		ALP増加	高ビリルビン血症、ALT増加、AST増加、トランスアミナーゼ上昇
感染症及び寄生虫症			爪真菌症、尿路感染
代謝及び栄養障害	食欲減退、低リン血症	高カルシウム血症、ビタミンD減少	脱水、低ナトリウム血症
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、四肢痛	筋肉痛	背部痛、筋痙縮、筋骨格痛、筋力低下
神経系障害	味覚障害（39.2%）	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、頭痛	錯感覚、記憶障害
腎及び尿路障害			急性腎障害、排尿困難
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血、鼻乾燥	口腔咽頭痛、呼吸困難、鼻閉
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症（56.8%）、爪の障害（49.3%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乾燥	発疹、爪囲炎、紅斑	ざ瘡様皮膚炎、そう痒症、毛髪成長異常、陥入爪、皮膚潰瘍
その他			血中副甲状腺ホルモン減少

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤の反復投与毒性試験において、骨端軟骨及び軟骨異形成（ラット及びカニクイザル）並びに切歯異形成（ラット）等の変化が臨床曝露量未満に相当する用量で認められた[2]。［9.6 参照］

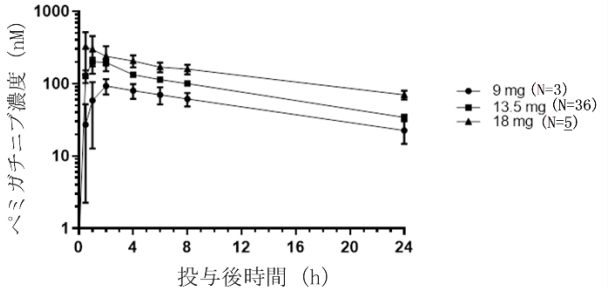
16. 薬物動態

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[注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]

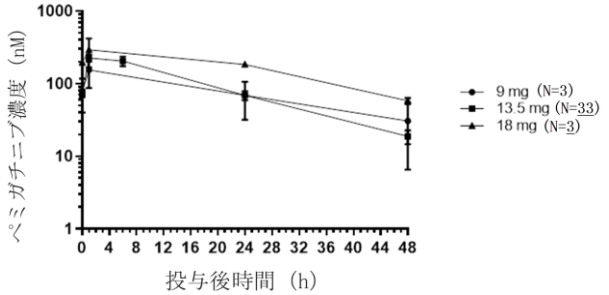


日本人進行固形癌患者に本剤9、13.5又は18mg[注2)]を単回経口投与したときの薬物動態パラメータの要約[3]

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（12.2）
13.5mg（n=36）	216（77.0）	1.43（0.50，6.00）	1880（41.2）
18mg（n=5）	344（96.7）	1.02（0.467，6.02）	3310（33.7）

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=33）	195（77.8）	1.02（0.75，24.0）	56.0（61.0）	10.2（55.5）	201（76.9）	2720（55.5）	13.6（49.2）
18mg（n=3）	385（81.1）	0.83，（0.00，1.00）	199.0（24.7）	5.63（43.8）	154（116）	6560（43.8）	18.9（54.3）

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。

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^{14}C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^{14}C標識体を含む本剤13mg[注2)]を単回経口投与したとき、投与240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144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/1.73m^{2}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（H_2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量は13.5mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

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（CI）：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。［5.1参照］

〈*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍〉

＊＊17.1.2 国際共同第Ⅱ相試験（INCB 54828-203試験）

*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍[注4、5)]を有する患者41例（うち日本人患者2例）に本剤13.5mgを経口で1日1回連日投与又は間欠投与[注6)]した。主要評価項目である治験担当医師判定による完全奏効率（%）は、62.5（95%CI：45.8-77.3）（25/40例）であった。連日投与が行われた集団（27例）における完全奏効率（%）は66.7（95%CI：46.0-83.5）（18/27例）であった（2021年6月30日データカットオフ）[15]。

注4）試験への組入れ時点で、同種造血幹細胞移植に適格かつドナーが存在し、同種造血幹細胞移植の実施が可能である患者は除外された。

注5）病型として、骨髄増殖性腫瘍、前駆リンパ性腫瘍、急性骨髄性白血病、系統不明な急性白血病、骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍が含まれていた。

注6）14日間投与後に7日間休薬を1サイクルとして投与を繰り返す。*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍に対して承認された用法は連日投与である。

本剤が投与された41例中40例（97.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、高リン血症が29例（70.7%）、脱毛症が23例（56.1%）、下痢が18例（43.9%）及び口内炎が18例（43.9%）等であった。［5.1 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[16)]。

＊＊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及びFGFR融合タンパクを発現するヒト急性骨髄性白血病由来KG-1細胞株を皮下移植したインターロイキン2受容体γ鎖の欠損を有する非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[17)]。

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）

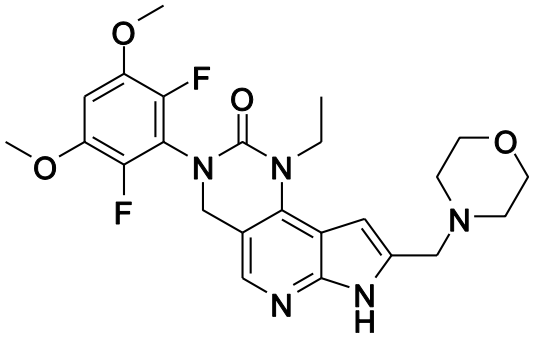
化学名：3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-ethyl-8-(morpholin-4-ylmethyl)-1,3,4,7-tetrahydro-*2H*-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-2-one

分子式：$C_{24}H_{27}F_2N_5O_4$

分子量：487.5

性　状：白色の固体である。

化学構造式：



融　点：284.3℃.

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］

＊＊23. 主要文献

1) 社内資料：生殖発生毒性（2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.6）

2) 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）

3) 社内資料：進行性悪性腫瘍を有する日本人患者を対象とする第1相、用量漸増及び用量拡大試験（INCB 54828-102試験）（202x年x月xx日承認、CTD 2.7.2.2.1.2）

4) 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）

5) 社内資料：タンパク結合（2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.4.3）

6) 社内資料：代謝*In Vitro*試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.5.1）

7) 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）

8) 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）

9) 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）

10) 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）

11) 社内資料：モデルの適用（2021年3月23日承認、CTD2.7.2.2.4.2）

12) 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）

13) 社内資料：吸収*In vitro*試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.3.1）
14) Abou-Alfa GK, et al.：Lancet Oncol.2020 May 01.21 (5)：671-684
15) 社内資料：INCB 54828-203試験（202x年x月xx日承認、CTD 2.7.6.2）
16) 社内資料：*In vitro*薬理試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.2）
17) 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・バイオサイエンシズ・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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

インサイト・バイオサイエンシズ・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

1. 効能又は効果、用法及び用量の設定根拠

1.1. 効能又は効果、及びその設定根拠

1.1.1. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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〉

5.1 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。

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 「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。

5.6 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。

（下線部を追加）

1.1.2. 効能又は効果の設定根拠

線維芽細胞増殖因子受容体1（以下、FGFR1）融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍に対するペミガチニブ（以下、本薬）の有効性は、日本を含む国際共同試験として実施中の第2相試験（INCB 54828-203試験、以下、203試験）の結果に基づき評価した。

203試験は、*FGFR1*再構成を伴う骨髄性又はリンパ性腫瘍を有する被験者を対象とした本薬の有効性及び安全性を評価する非盲検、単剤投与試験である。被験者は本薬13.5 mgの1日1回投与（QD）を2週間投与／1週間休薬の21日を1サイクルとした間欠投与（ID）、あるいは連日投与（CD）を受けた。全ての被験者候補は、FGFR1を活性化することが知られている8p11転座又は*FGFR1*再構成が文書で確認されていることを必須とし、同種幹細胞移植（ASCT）に非適応であることを規定した。

データカットオフ日の2021年6月30日の時点で、患者計41例が登録された。有効性評価可能集団は、選択基準に規定した8p11再構成が確認されなかった1例を除く40例とし、安全性解析対象集

団は、本薬の投与を1回以上受けた全41例とした。本患者集団には日本人患者2例が含まれている。

本治験の主要有効性評価項目は、効果判定基準に基づき治験責任（分担）医師の判定による完全奏効率（CRR）とした。CRRの閾値及び期待値をそれぞれ15%及び35%と設定した。治験責任（分担）医師の評価では、最良総合効果が完全奏効（CR）の患者は有効性評価可能集団（40例）の62.5%、部分奏効（PR）は10.0%であった。治験責任（分担）医師の評価によるCRRは62.5%（95% CI：45.80～77.27）、全奏効率（ORR）は72.5%（95% CI：56.11～85.40）であった。中央判定委員会（CRC）の評価では、CRRは70.0%（95% CI：53.47～83.44）、ORRは72.5%（95% CI：56.11～85.40）であった。初回の投与スケジュール別では、治験責任（分担）医師の評価に基づくCRRはID投与（13例）で53.8%（95% CI：25.13%～80.78%）、CD投与（27例）で66.7%（95% CI：46.04%～83.48%）であり、ORRはID投与で61.5%（95% CI：31.58%～86.14%）、CD投与で77.8%（95% CI：57.74%～91.38%）であった。治験責任（分担）医師の評価に基づくCRR及びORRは、ID投与よりもCD投与の方が高かった。CRCの評価に基づくCRRはID投与（13例）で46.2%（95% CI：19.22%～74.87%）、CD投与（27例）で81.5%（95% CI：61.92%～93.70%）であり、ORRはID投与で46.2%（95% CI：19.22%～74.87%）、CD投与で85.2%（95% CI：66.27%～95.81%）であった。CRCの評価に基づくCRR及びORRは、ID投与よりもCD投与の方が高かった。

203試験の有効性の結果より、*FGFR1*再構成が認められる骨髄性又はリンパ性腫瘍患者に対して本薬13.5 mg QDをCD投与又はID投与によるベネフィットが示された。

本疾患は、WHO2017年分類において、好酸球増多および遺伝子再構成を伴う骨髄性/リンパ性腫瘍に含まれる4つの疾患単位のうちの*FGFR1*遺伝子再構成を伴う骨髄性/リンパ性腫瘍に該当する（Swerdlow 2017）。以前は、本疾患は8p11骨髄増殖性症候群又はEMS又は8p11幹細胞白血病／リンパ腫症候群と呼ばれていた。本疾患発生における分子病態は、8p11領域の*FGFR1*遺伝子と様々なパートナー遺伝子との間の染色体転座に起因し、FGFR1チロシンキナーゼの恒常的な活性化により、腫瘍細胞の増殖及び生存に影響を及ぼす（Turner 2010）。本疾患における全ての症例で8番染色体p11に位置する*FGFR1*を含む染色体異常を伴うことが報告され（Jackson 2010）、これまでに*FGFR1*遺伝子の一部を含む様々な融合遺伝子をもたらす他の特異的な染色体転座及び挿入が報告されている（Savage 2013）。

以上より，今回申請する効能又は効果を「*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍」とすることが適切と考え設定した。

1.1.3.　効能又は効果に関連する注意とその設定根拠

本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うことが必須と考えられるため、「「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。」を効能又は効果に関連する注意に記載することとした。

また、本薬の作用機序から、本薬により期待される効果を得るためには、細胞遺伝学的検査により8p11染色体領域の転座又は*FGFR1*遺伝子再構成を確認し、*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ることが重要と考え、「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*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。」を効能又は効果に関連する注意に記載することとした。なお、203試験では、全候補者が*FGFR1*を活性化することが知られている8p11転座が実施医療機関で記録されていることを必須とし、細胞遺伝学的検査結果に基づき適格性の評価を行った。

本申請後、審査の過程において、本薬の効能又は効果に関連する注意の記載を以下のとおり変更した。

5.　効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

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

5.2 本剤の一次治療としての有効性及び安全性は確立していない。

5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.4 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*FGFR2*融合 遺伝子が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

〈*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍〉

5.5 染色体検査又は遺伝子検査により8p11染色体領域の転座が確認され、*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍と診断された患者に投与すること。なお、*FGFR1*融合遺伝子陽性の確認は、十分な経験を有する検査施設において実施すること。

（下線部を追加）

1.2.　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。

＜用法及び用量に関連する注意＞

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

〈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の場合〉

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	投与中止

〈*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍の場合〉

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

（下線部を追加）

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度[注)]	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 5.5 mg/dL超～7 mg/dL以下	• 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	• 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 10 mg/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7 mg/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。

副作用	程度[注)]	処置
上記以外の副作用	Grade 3	• 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	• 本剤の投与を中止する。

注）GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

1.2.1. 用法及び用量の設定根拠

203試験で当初用いた本薬の第2相開始用量である13.5 mg 1日1回（QD）のID投与（2週間投与／1週間休薬）は、INCB 54828-101試験で認められた予備的な臨床的ベネフィットのシグナル並びに安全性、薬力学及び薬物動態データに基づくものであった。この13.5 mgのID投与は胆道癌の効能・効果に対して承認された本薬の用法及び用量である。203試験の治験実施計画書改訂第3版（2018年5月17日）で本薬の開始用量を13.5 mg QDの連日投与（CD）に変更した。この変更は、FGFRを継続的に阻害することで有効性が向上する可能性があるとの仮説に基づくものであり、この仮説はバイオマーカー及び臨床試験成績の部分集団解析によって裏付けられた。探索的な末梢血の分子遺伝学的反応の解析の結果、投与期間中に末梢血中の*FGFR1*融合遺伝子発現量が明確に低下し、サイクル1の投与15日目に早くも低下が認められた（ベースラインの1/5）。*FGFR1*融合遺伝子発現の低下が投与期間中に維持されたことから、標的であるFGFR1を持続的に阻害すれば有効性が改善する可能性があることが示唆された。ID投与の患者の過半は、7日間の休薬後に当たるサイクル2の投与1日目に末梢血中融合度のリバウンドが認められたが、CD投与の患者ではリバウンドは観察されなかった。サイクル2の投与1日目に両投与のベースラインからの変化量に認められた差は統計学的に有意なものではなかったが、本薬のCD投与では、ID投与と比較して末梢血中融合遺伝子発現量が持続的に低下するという明確な傾向が確認された。

また、203試験の有効性評価可能集団（40例）におけるCRR及びORRは、治験責任（分担）医師の評価及びCRCの評価の両方で、CD投与の方が、ID投与よりも一貫して高かった［治験責任（分担）医師の評価に基づくCRR：CD投与66.7% vs ID投与53.8%、以下同順、ORR：77.8% vs 61.5%、CRCの評価に基づくCRR：81.5% vs 46.2%、ORR：85.2% vs 46.2%］。また、CRに至るまでの期間の中央値も、CD投与［治験責任（分担）医師の評価：1.56ヵ月、CRCの評価：1.45ヵ月］の方がID投与［治験責任（分担）医師の評価：3.48ヵ月、CRCの評価：3.52ヵ月］よりも短かった。

更に、203試験の安全性解析対象集団（41例）における本薬13.5 mg QDのID投与又はCD投与した際の本薬の安全性プロファイルは許容可能であった。本薬の予定投与量の80%以上を投与された被験者の割合は、CD投与よりID投与の割合が高かったが、投与中止に至った有害事象（TEAE）の内容及び発現割合は両投与スケジュール間で概ね類似していた。また、CD投与の安全性プロファイルは、本薬の用量調節により臨床的に管理可能であった。個々の臨床検査値のパラメータには散発的な変動が認められたが、本薬のID投与又はCD投与では全般的な安全性プロファイルに一貫した意味のある差は認められなかった。*FGFR1*遺伝子再構成を有する骨髄性又はリンパ性腫瘍患者に本薬13.5 mg QDをID投与又はCD投与したときの忍容性は概ね良好であった。

以上より、添付文書（案）で設定した本薬の用法及び用量は、*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍患者において、十分な抗腫瘍効果が期待され、且つ忍容性の確保が可能な用法・用量であると考えられる。

1.2.2. 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

203試験では、本薬の用法及び用量は、本薬13.5 mg 1日1回（QD）を2週間投与／1週間休薬（ID）の投与スケジュールで開始し、治験実施計画書改訂第3版（2018年5月17日）で本薬13.5 mg QDを連日（CD）投与に投与スケジュールを変更した。治験実施計画書第3版の発行前に登録され、投与を受けている患者は、治験薬と関連ありと判断されたGrade 2以上のTEAEが継続して認められない場合は、少なくとも3サイクルを完了後にCD投与に切り替えることを可能とした。治験実施計画書改訂第4版では、基準を満たす患者に対し、治験責任（分担）医師が1日量を18 mgに増量することを可能とした。また、毒性の発現（治験薬との関連の有無は問わない）に対する休薬、減量及び中止基準を規定した。減量は最大2段階までとし、13.5 mgの投与を受けた患者は9 mgまで減量できるが、更なる減量を要する場合、4.5 mgまで減量できるとした。治験実施計画書改訂第5版の発行前に登録された患者は9 mgから6 mgまで減量している場合がある。13.5 mgから18 mgに増量した患者は、13.5 mgに戻し、必要に応じてその後9 mg、次に4.5 mgまで減量できるとしていた。

データカットオフ日（2021年6月30日）時点で、安全性解析対象集団41例中19例（46.3%）が本薬の投与を継続しており、22例（53.7%）が本薬の投与を中止していた。主な投与中止理由は、移植への移行が8例（19.5%）、進行が6例（14.6%）、AE及び医師による決定が各3例（7.3%）であった。また、治験参加継続中が27例、治験参加を中止が14例（34.1%）であり、最も多かった本治験を中止した理由は死亡の10例（24.4%）であった。TEAEは全例に認められ、治験責任（分担）医師により本薬と関連ありと判断されたTEAEは41例中40例（97.6%）に認められた。Grade 3以上のTEAEは35例（85.4%）に認められた。重篤なTEAEは21例（51.2%）に認められ、うち3例（7.3%）は死亡であった。本薬をTEAEにより1回以上減量した被験者は41例中24例（58.5%）であり、内訳は投与開始時にID投与であった被験者が4例（28.6%）、投与開始時にCD投与であった被験者が20例（74,1%）であった。本薬をTEAEにより1回以上投与中断した被験者は41例中27例（65.9%）であり、内訳は投与開始時にID投与であった被験者が6例（42.9%）、投与開始時にCD投与であった被験者が21例（77.8%）であった。本薬の曝露期間の中央値は191.0日（範囲：15～1528日）であり、投与開始時に本薬のID投与であった被験者が119.0日（範囲：36～1528日）、投与開始時に本薬のCD投与であった被験者が232.0日（範囲：15~871日）であり、ID投与よりCD投与の曝露期間の中央値が長かった。

発現割合が高かったTEAEのSOCは、「胃腸障害」及び「代謝および栄養障害」が各35例（85.4%）、「皮膚および皮下組織障害」が34例（82.9%）及び「眼障害」が30例（73.2%）であった。最も発現割合が高かったTEAEは高リン血症の30例（73.2%）であり、30%以上に認められたTEAEは、脱毛症及び下痢が各23例（56.1%）、口内炎が19例（46.3%）、ドライアイ及び口内乾燥が各14例（34.1%）及び便秘が13例（31.7%）であった。発現割合が高かったTEAEは、本薬の一般的な安全性プロファイル、FGFR阻害の機序及び／又は対象患者の病態と一致していた。本薬との関連ありのTEAEは41例中40例（97.6%）に発現した。40%以上に発現した本薬と関連ありのTEAEは、高リン血症が29例（70.7%）、脱毛症が23例（56.1%）、下痢が18例（43.9%）及び口内炎が18例（43.9%）であった。本薬の減量に至ったTEAEは41例中24例（58.5%）、本薬の投与中断に至ったTEAEは27例（65.9%）に発現した。3例以上に認められた本薬の減量に至ったTEAE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が各3例（7.3%）であった。3例以上に認められた本薬の投与中断に至ったTEAEは、高リン血症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群が各4例（9.8%）、口内炎が3例（7.3%）であった。これらのTEAEの発現はFGFR阻害の機序と一致している。

203試験の結果、*FGFR1*遺伝子再構成を有する骨髄性又はリンパ性腫瘍患者に本薬13.5 mgを1日1回間欠投与又は連日投与したときの忍容性は概ね良好であり、認められた有害事象は投与中断、用量調節、あるいは標準的な支持療法で管理できるものであった。

これらの成績から、*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍の場合の減量レベル及び投与量を設定した。

本申請後、審査の過程において、本薬の用法及び用量に関連する注意のうち減量の目安を以下のとおり変更した。

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、4.5 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。

（下線部を追加）

2.　使用上の注意の設定根拠

使用上の注意（案）	設定の根拠
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。	本剤の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があることから、他のがん化学療法剤に準じて設定した。
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	本剤の成分に対する過敏症の既往歴を有する場合、本剤の投与により過敏症を発現する可能性が高いため設定した。
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。 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。	8.1国内外臨床試験の結果に基づき、網膜色素上皮剥離が報告されており、治療開始前及び投与期間中は定期的に検査を実施する必要があるため設定した。 8.2国内外臨床試験の結果に基づき、血清リン酸塩値の上昇が報告されており、投与期間中は定期的なモニターが必要と判断したため設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
9.　特定の背景を有する患者に関する注意 9.2 腎機能障害者 9.2.1 重度の腎機能障害患者（eGFRが30mL/min/1.73m^{2}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。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。 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。 9.4.2 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 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。 9.6 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。 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	9.2.1 腎障害患者における本剤の薬物動態及び安全性を検討する外国試験（INCB 54828-108試験）の結果に基づき設定した。 9.3.1肝障害患者における本剤の薬物動態及び安全性を検討する外国試験（INCB 54828-107試験）の結果に基づき設定した。 9.4.1国内外臨床試験において妊婦における使用経験がなく安全性が確立できていない。よって、動物実験において胚・胎児毒性が確認されているため設定した。 9.4.2国内外臨床試験においてパートナーが妊娠する可能性のある男性患者における使用経験がなく安全性が確立できていない。よって、動物実験で得られた結果に基づき設定した。 9.5 国内外臨床試験において妊婦における使用経験がなく安全性が確立できていない。よって、動物実験で得られた結果に基づき設定した。 9.6 FDAガイドライン（Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry）に基づいて設定した。また、ヒト乳汁中への移行については不明であるため設定した。 9.7 国内外臨床試験において小児等における使用経験がなく安全性が確立できていない。よって、動物実験で得られた結果に基づき設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定の根拠</th></tr>
<tr><td>10. 相互作用
本剤は主にCYP3A4で代謝される。
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
</table></td><td>非臨床試験及び臨床薬理試験（INCB 548280-104試験）の結果から、CYP3Aとの相互作用が認められた。また、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（平成30年7月23日）を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>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。11.1.2 高リン血症（59.5%）
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満5%以上</th><th>5%未満</th></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td>貧血</td><td>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</td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td>ドライアイ（33.8%）、睫毛乱生、角膜障害、結膜炎</td><td>霧視</td><td>眼痛、羞明</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>下痢（42.6%）、口内炎（45.3%）、口内乾燥（35.1%）、悪心、便秘、腹痛</td><td>嘔吐</td><td>腹部膨満、消化不良、胃食道逆流性疾患、嚥下障害</td></tr>
</table></td><td>11.1.1 国際共同試験（INCB 54828-202試験）及びINCB 54828-203試験）において、網膜色素上皮剥離が報告されており、十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。
11.1.2 国際共同試験（INCB 54828-202試験）及びINCB 54828-203試験）において、高リン酸塩血症が報告されており、十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。
11.2 国際共同試験（INCB 54828-202試験）及びINCB 54828-203試験）の結果に基づき設定した。なお、発現頻度が30%以上の副作用は、かっこ内に数値（%）を示した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）				設定の根拠
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労（36.5%）、体重減少	末梢性浮腫		
肝胆道系障害		ALP増加	高ビリルビン血症、ALT増加、AST増加、トランスアミナーゼ上昇	
感染症及び寄生虫症			爪真菌症、尿路感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退、低リン血症	高カルシウム血症、ビタミンD減少	脱水、低ナトリウム血症	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、四肢痛	筋肉痛	背部痛、筋痙縮、筋骨格痛、筋力低下	
神経系障害	味覚障害（39.2%）	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、頭痛	錯感覚、記憶障害	
腎及び尿路障害			急性腎障害、排尿困難	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血、鼻乾燥	口腔咽頭痛、呼吸困難、鼻閉	
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症（56.8%）、爪の障害（49.3%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乾燥	発疹、爪囲炎、紅斑	ざ瘡様皮膚炎、そう痒症、毛髪成長異常、陥入爪、皮膚潰瘍	
その他			血中副甲状腺ホルモン減少	
14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。				14.1.1 PTP包装の薬剤に共通の注意事項であるため設定した。
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。				15.2 非臨床試験で認められた毒性所見であるため設定した。

（下線部は追加、変更箇所）

3. 参考文献

Jackson CC, Medeiros LJ, Miranda RN. 8p11 myeloproliferative syndrome: a review. Hum Pathol. 2010;41(4):461-76.

Savage N, George TI, Gotlib J. Myeloid neoplasms associated with eosinophilia and rearrangement of PDGFRA, PDGFRB, and FGFR1: a review. Int J Lab Hematol. 2013;35(5):491-500.

Swerdlow SH CE, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic & Lymphoid Tissues, Revised 4th ed.2017.

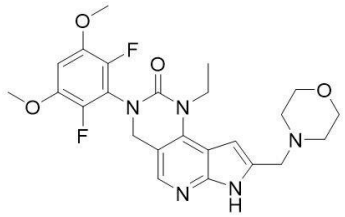
Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. Nat Rev Cancer 2010;10:116-129.

一般的名称に係る文書

令和3年3月23日承認時資料のとおり。

＜現行＞

ペマジール錠4.5 mgは2021年3月に承認され、原体含め劇薬に指定されている。

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-ethyl-8-(morpholin-4-ylmethyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-one</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>劇薬、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ペミガチニブ
製剤：ペマジール錠4.5 mg（1錠中にペミガチニブ4.5 mg含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性毒性
<table>
<tr><td>概略の致死量（mg/kg）</td><td>経口</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>300</td></tr>
<tr><td>サル／カニクイ</td><td>>10</td></tr>
</table>
反復毒性
<table>
<tr><td>動物種性及び例数/群</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量(mg/kg)</td><td>無毒性量(mg/kg)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット
雄：6
雌：6</td><td>9日</td><td>経口</td><td>0、5、10、20</td><td>ND</td><td>忍容性不良のため、試験を早期に中止した
5 mg/kg/日以上：用量依存的な体重減少、臨床病理所見の変化（雄で顕著）、WBC及びリンパ球減少、RBC、ヘマトクリット及びヘモグロビンの増加、BUN、クレアチニン、グロブリン及びリン増加、アルブミン減少など
心臓に白色の病巣の肉眼所見
組織学的評価実施せず</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	ラット 雄：6 雌：6	9日	経口	0、0.3、0.75、2	0.75	0.75 mg/kg/日以上：リン増加、大腿骨成長板の肥大、腺胃粘膜の軽微～軽度の石灰化 2 mg/kg/日：体重増加の減少、用量依存的な軟部組織石灰化（腺胃及び非腺胃の粘膜及び筋層、腸間膜動脈、胃動脈、肺動脈、大動脈、腎遠位尿細管及び皮髄境界部） NOEL：0.3 mg/kg/日 NOAEL：0.75 mg/kg/日
	ラット 雄：15 雌：15 回復性試験 雄：5 雌：5	28日間（14日間投与後7日間休薬、その後14日間投与）	経口	0、0.27、0.54、1.05	1.05	全投与群：腎、胃、咽頭、角膜（眼）を含む様々な組織の石灰化の発生率及び軽微～軽度な重症度の用量反応性の増加、胸骨骨端軟骨の厚さの増加、（回復期間中の進行はなかった）。 全投与群：ペミガチニブの薬理学的に関連する血清リン値の可逆的増加 0.54 mg/kg/日以上：ALT及びASTの可逆的増加 NOEL：未定 NOAEL：1.05 mg/kg/日
	ラット 雄：15 雌：15 回復性試験 雄：5 雌：5	92日	経口	0、0.27、0.54、1.05	ND	1.05 mg/kg/日：死亡、被毛粗剛、体重増加の減少及び摂餌量減少、安楽死 全投与群：用量依存的な大腿骨骨端軟骨及び関節軟骨の異形成、切歯の骨リモデリング及び異形成の増加、肺胞マクロファージの増加、舌の血管の石灰化など 0.54 mg/kg/日以上：大腿骨骨髄の線維化及び細胞密度の減少、椎骨骨端軟骨の異形成及び軟骨の変性、腎臓石灰化の増加、咽頭上皮下の石灰化、心臓及び腸間膜リンパ節の血管の石灰化、腺胃の血管の石灰化 1.05 mg/kg/日：胸骨骨端軟骨の異形成、腺胃、気管、肺、心臓（心筋）、眼、大動脈、結腸、十二指腸、膵臓、下顎唾液腺、咽頭、骨格筋、脊髄及び大動脈の石灰化 全投与群：ペミガチニブの薬理学的に関連する血清リン値の可逆的増加

						1.05 mg/kg/日：血液学的検査（血小板数増加）、血液生化学的検査（カルシウム及びトリグリセリド増加、アルブミン、総タンパク、グルコース、BUN、ALP及びALT減少、リン値増加）及び尿検査（尿比重低下、尿量増加）で認められた可逆的変化は、剖検前のラットの状態不良による可能性が高い。 NOAEL：未定
	サル／カニクイ 雄：3 雌：3	10日	経口	0、1、3、3（3 mg/kgを2群設定）	1	1 mg/kg/日以上：用量依存的な好中球及びWBCの増加、リンパ球減少、リン増加、胸腺重量減少 3 mg/kg/日：安楽死（雄4/6）顔面腫脹、活動低下、摂餌量減少、体重減少、体温上昇、ALT、AST、LDH、トリグリセリド及びグロブリンの増加、GGT減少、肝重量及び腎重量増加 腎、胃、心臓、大動脈、肺及び卵巣の石灰化、過形成骨髄 NOEL：未定 NOAEL：1 mg/kg/日
	サル／カニクイ 雄：6 雌：6	28日	経口	0.1、0.33、1.0	1.0	標的器官：骨端軟骨異形成、眼の水晶体混濁、網膜血管の狭窄 0.33 mg/kg/日以上：ペミガチニブの薬理学的に関連する血清リン値の可逆的増加、ALT及びAST増加、大腿骨骨端軟骨の異形成 1 mg/kg/日：胸骨軟骨異形成 NOEL：0.1 mg/kg/日 NOAEL：1.0 mg/kg/日
	サル／カニクイ 雄：6 雌：6	91日	経口	0.1、0.33、1.0	0.1	全投与群：大腿骨成長板（骨端軟骨）の異形成、胸骨軟骨の異形成 1.0 mg/kg/日：ペミガチニブの薬理学的に関連する血清リン値の可逆的増加及びALT増加 NOEL：未定 NOAEL：0.1 mg/kg/日
	ND：Not Determined					

副作用	副作用発現率　134/146例（91.8%） 副作用の種類　例数（%） 高リン酸塩血症　78例（53.4%） 脱毛症　67例（45.9%） 味覚異常　55例（37.7%） 下痢　53例（36.3%） 疲労　47例（32.2%） 口内炎　47例（32.2%）
会社	インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社　製剤：輸入

＜追加＞　下線：追加箇所

化学名・別名	
構造式	
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 ○*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍
用法・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
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	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管癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（INCB 54828-202試験） 副作用発現率　134/146例（91.8%） 副作用の種類　例数（%） 高リン血症　78例（53.4%） 脱毛症　67例（45.9%） 味覚異常　55例（37.7%） 下痢　53例（36.3%） 疲労　47例（32.2%） 口内炎　47例（32.2%）

	*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（INCB 54828-203試験） 副作用発現率　40/41例（97.6%） 副作用の種類　例数（%） 高リン血症　29例（70.7%） 脱毛症　23例（56.1%） 下痢　18例（43.9%） 口内炎　18例（43.9%）
会社	

ペミガチニブ

添付資料一覧

インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社

1.12 添付資料一覧

第3部　品質に関する文書

3.2　データ又は報告書

3.2.S　原薬

該当なし

3.2.P　製剤

該当なし

3.2.A　その他

該当なし

3.2.R　各極の要求資料

該当なし

3.3　参考文献

該当なし

第4部　非臨床試験報告書

4.2　試験報告書

4.2.1　薬理試験

4.2.1.1　効力を裏付ける試験

該当なし

4.2.1.2　副次的薬理試験

該当なし

4.2.1.3　安全性薬理試験

該当なし

4.2.2　薬物動態試験

該当なし

4.2.2.2　吸収

該当なし

4.2.2.3　分布

該当なし

4.2.2.4　代謝

該当なし

4.2.2.5　排泄

該当なし

4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用

該当なし

4.2.2.7　その他の薬物動態試験
該当なし

4.2.3　毒性試験
4.2.3.1　単回投与毒性試験
該当なし

4.2.3.2　反復投与毒性試験
該当なし

4.2.3.3　遺伝毒性試験
4.2.3.3.1　In Vitro試験
該当なし

4.2.3.3.2　In Vivo試験
該当なし

4.2.3.4　がん原性試験
4.2.3.4.1　長期がん原性試験
該当なし

4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験
該当なし

4.2.3.4.3　その他の試験
該当なし

4.2.3.5　生殖発生毒性試験
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
該当なし

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
該当なし

4.2.3.5.3 出生前及び出世後の発生並びに母体の機能に関する試験
該当なし

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
該当なし

4.2.3.6 局所刺激性試験
該当なし

4.2.3.7 その他の毒性試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
該当なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験
該当なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
該当なし

4.2.3.7.4 依存性試験
該当なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
該当なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

該当なし

4.2.3.7.7 その他の試験

該当なし

第4部　非臨床試験報告書

4.3 参考文献

添付資料番号	著者・表題・出典
4.3-1	Babina IS, Turner NC. Advances and challenges in targeting FGFR signalling in cancer. Nat Rev Cancer 2017;17:318-332.
4.3-2	Greulich H, Pollock PM. Targeting mutant fibroblast growth factor receptors in cancer. Trends Mol Med 2011;17:283-292.
4.3-3	ICH Harmonised Tripartite Guideline S9. Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals. 2009.
4.3-4	Knights V, Cook SJ. De-regulated FGF receptors as therapeutic targets in cancer. Pharmacol Ther 2010;125:105-117.
4.3-5	Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. Nat Rev Cancer 2010;10:116-129.

第5部　臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.2	Tabular Listing of All Clinical Studies	－	－	－	－	－	－	－

5.3　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当なし

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

該当なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

該当なし

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.3.2-1	A Phase 1, Open-Label, Dose-Escalation, Dose-Expansion, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Japanese Subjects With Advanced Malignancies (FIGHT-102)	Incyte Cooporation	01 AUG 2017 to 04 MAR 2020	Incyte Cooporation	海外	－	参考	有

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.3.5-1	Modeling and Simulation Report: Population Pharmacokinetic Analysis of Pemigatinib	Incyte Cooporation	－	Incyte Cooporation	海外	－	参考	有
5.3.3.5-2	Modeling and Simulation Report: Exposure-Response Analysis for Pemigatinib	Incyte Cooporation	－	Incyte Cooporation	海外	－	参考	有
5.3.3.5-3	Updated Pemigatinib Exposure-Response Analyses in Participants With Advanced Solid Malignancies in Support of the Indication of Cholangiocarcinoma for Pemazyre	Incyte Cooporation	－	Incyte Cooporation	海外	－	参考	無

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
該当なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書
該当なし

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.2-1	A Phase 2, Open-Label Monotherapy, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Myeloid/Lymphoid Neoplasms with FGFR1 Rearrangement (FIGHT 203) - Interim Report	Incyte Cooperation	25 APR 2017 (first participant dosed) to [redacted] 20[redacted] (data cutoff date)	Incyte Cooperation	国内・海外	Blood 2018;132(suppl 1):Abstract 690., Leuk Lymphoma 2020;61:450-454.	評価	有
5.3.5.2-2	A Phase 2, Open-Label, Monotherapy, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Myeloid/Lymphoid Neoplasms With FGFR1 Rearrangement (FIGHT 203) - Addendum	Incyte Cooperation	25 APR 2017 (first participant dosed) to 30 JUN 2021 (data cutoff date)	Incyte Cooperation	国内・海外	－	評価	有

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Safety	Incyte Cooperation	－	－	国内・海外	－	参考	無
5.3.5.3-2	ISS Statistical Analysis Plan	Incyte Cooperation	－	－	国内・海外	－	参考	無
5.3.5.3-3	4-Months Safety Update(MLNs With FGFR1 Rearrangement)	Incyte Cooperation	－	－	国内・海外	－	参考	有

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書
該当なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書
該当なし

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	Incyte Cooperation	－	Incyte Cooperation	国内・海外	－	参考	無

第5部　臨床試験報告書

5.4　参考文献

添付資料番号	著者・表題・出典
5.4-1	Agerstam H, Jaras M, Andersson A, et al. Modeling the human 8p11-myeloproliferative syndrome in immunodeficient mice. Blood. 2010;116(12):2103-11.
5.4-2	Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127:2391-2405.
5.4-3	Babina IS, Turner NC. Advances and challenges in targeting FGFR signalling in cancer. Nat Rev Cancer 2017;17:318-332.
5.4-4	Chase A, Bryant C, Score J, et al. Ponatinib as targeted therapy for FGFR1 fusions associated with the 8p11 myeloproliferative syndrome. Haematologica. 2013;98: 103–106
5.4-5	Chen J, Deangelo DJ, Kutok JL, et al. PKC412 inhibits the zinc finger 198-fibroblast growth factor receptor 1 fusion tyrosine kinase and is active in treatment of stem cell myeloproliferative disorder. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(40):14479-84.
5.4-6	Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-3068.
5.4-7	Chu X, Bleasby K, Chan GH, Nunes I, Evers R. The Complexities of Interpreting Reversible Elevated Serum Creatinine Levels in Drug Development: Does a Correlation with Inhibition of Renal Transporters Exist? Drug Metabolism and Disposition 2016; 44: 1498-1509.
5.4-8	Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, et al. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. J ALLERGY CLIN IMMUNOL, 2010;126(1):179-181.
5.4-9	Dailey L, Ambrosetti D, Mansukhani A, Basilico C. Mechanisms underlying differential responses to FGF signaling. Cytokine Growth Factor Rev 2005;16:233-247.
5.4-10	Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. Cytokine Growth Factor Rev 2005;16:139-149.
5.4-11	Gallo LH, Nelson KN, Meyer AN, et al. Functions of fibroblast growth factor receptors in cancer defined by novel translocations and mutations. Cytokine Growth Factor Rev 2015;26:425–449.
5.4-12	Gerds AT, Gotlib J, Bose P, et al. Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and TK Fusion Genes, Version 3.2021. J Natl Compr Canc Netw 2020;18(9):1248–1269.
5.4-13	Greulich H, Pollock PM. Targeting mutant fibroblast growth factor receptors in cancer. Trends Mol Med 2011;17:283-292.
5.4-14	Guasch G, Delaval B, Arnoulet C, et al. FOP-FGFR1 tyrosine kinase, the product of a t(6;8) translocation, induces a fatal myeloproliferative disease in mice. Blood. 2004;103(1):309-12.
5.4-15	Haslam K, Langabeer SE, Kelly J, Coen N, O'Connell NM, Conneally E. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for a BCR-FGFR1 myeloproliferative neoplasm presenting as acute lymphoblastic leukemia. Case Rep Hematol. 2012;2012:620967.
5.4-16	Hilbrands LB, Artz MA, Wetzels JF, Koene RA. Cimetidine improves the reliability of creatinine as a marker of glomerular filtration. Kidney Int 1991;40:1171-1176.
5.4-17	Jackson CC, Medeiros LJ, Miranda RN. 8p11 myeloproliferative syndrome: a review. Hum Pathol 2010;41:461-476.
5.4-18	Khodadoust MS, Luo B, Medeiros BC, et al. Clinical activity of ponatinib in a patient with FGFR1-rearranged mixed-phenotype acute leukemia. Leukemia 2016;30 (4):947–950.
5.4-19	Knights V, Cook SJ. De-regulated FGF receptors as therapeutic targets in cancer. Pharmacol Ther 2010;125:105-117.
5.4-20	Kreil S, Ades L, Bommer M, et al. Limited efficacy of ponatinib in myeloproliferative neoplasms associated with FGFR1 fusion genes. Blood. 2015;126:2812.
5.4-21	Lv H. Hu S, Lu J, et al. Precursor T-Lymphoblastic Lymphoma Associated with t(8;9)(p11.2;q33): A Case Report and Review of the Literature. Acta Haematol 2018;139:176–182.
5.4-22	Macdonald D, Reiter A, and Cross N. The 8p11 Myeloproliferative Syndrome: A Distinct Clinical Entity Caused by Constitutive Activation of FGFR1. Acta Haematologica 2002;107:101-107.
5.4-23	manur R, Sung PJ, etc. Leukemic lineage switch in a t(8;22)(p11.2;q11.2)/BCR-FGFR1-rearranged myeloid/lymphoid neoplasm with RUNX1 mutation – diagnostic pitfalls and clinical management including FGFR1 inhibitor pemigatinib.
5.4-24	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and Tyrosine Kinase Fusion Genes, Version 4.2021 - July 9, 2021).
5.4-25	Nti AA, Serrano LW, Sandhu HS, et al. Frequent subclinical macular changes in combined BRAF/MEK inhibition with high-dose hydroxychloroquine as treatment for advanced metastatic BRAF mutant melanoma: preliminary results from a phase I/II clinical treatment trial. Retina 2019;39:502-513.

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	著者・表題・出典
5.4-26	Patnaik M, Gangat N. Chromosome 8p11.2 translocations: Prevalence, FISH analysis for FGFR1 and MYST3, and clinicopathologic correlates in a consecutive cohort of 13 cases from a single institution, Am J Hematol. 2010 Apr;85(4):238-42. doi: 10.1002/ajh.21631.
5.4-27	Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. Blood 2017;129 (9): 704-714.
5.4-28	Ren M, Qin H, Wu Q, et al. Development of ZMYM2-FGFR1 driven AML in human CD34+ cells in immunocompromised mice. Int J Cancer. 2016;139(4):836-40.
5.4-29	Roumiantsev S, Krause DS, Neumann CA, et al. Distinct stem cell myeloproliferative/T lymphoma syndromes induced by ZNF198-FGFR1 and BCR-FGFR1 fusion genes from 8p11 translocations. Cancer Cell. 2004;5(3):287-98.
5.4-30	Sarthy J. Reddivalla N. Pediatric 8p11 eosinophilicmyeloproliferative syndrome (EMS): A case report and review of the literature.
5.4-31	Savage N, George TI, Gotlib J. Myeloid neoplasms associated with eosinophilia and rearrangement of PDGFRA, PDGFRB, and FGFR1: a review. Int J Lab Hematol. 2013;35(5):491-500.
5.4-32	Savona MR, Malcovati L, Komrokji R, et al. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. Blood 2015;125:1857-1865.
5.4-33	Strati P, Tang G, Duose D. Myeloid/lymphoid neoplasms with FGFR1 rearrangement, LEUKEMIA & LYMPHOMA, 2017, https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1397663.
5.4-34	Suzan F, et al. Long-term complete haematological and molecular remission after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with a stem cell myeloproliferative disorder associated with t(8;13)(p12;q12) British J of Haematology. 2003;121(2):312–314.
5.4-35	Swerdlow SH CE, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic & Lymphoid Tissues, Revised 4th ed.2017.
5.4-36	Tateishi T, Watanabe M, Moriya H, Yamaguchi S, Sato T, Kobayashi S. No ethnic difference between Caucasian and Japanese hepatic samples in the expression frequency of CYP3A5 and CYP3A7 proteins. Biochem Pharmacol 1999;57:935-939.
5.4-37	Townsend W, Cross NCP, Waghorn K, et al. Clinical evidence for a graft-versus-tumour effect following allogeneic HSCT for t(8;13) atypical myeloproliferative disorder. Bone Marrow Transplantation. 2009;44(3):197–199.
5.4-38	Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. Nat Rev Cancer 2010;10:116-129.
5.4-39	Umino K., Fujiwara S. Clinical outcomes of myeloid/lymphoid neoplasms with fibroblast growth factor receptor-1 (FGFR1) rearrangement, Hematology, 23:8, 470-477, DOI: 10.1080/10245332.2018.1446279.
5.4-40	van der Noll R, Leijen S, Neuteboom GH, Beijnen JH, Schellens JH. Effect of inhibition of the FGFR-MAPK signaling pathway on the development of ocular toxicities. Cancer Treat Rev 2013;39:664-672.
5.4-41	Verstovsek S, Vannucchi AM, Rambaldi A, et al. Interim results from Fight-203, a phase 2, open-label, multicenter study evaluating the efficacy and safety of pemigatinib (INCB054828) in patients with myeloid/lymphoid neoplasms with rearrangement of fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1). Blood 2018;132(suppl 1):Abstract 690.
5.4-42	Wang L, Pearson K, Ferguson JE. The early molecular response to imatinib predicts cytogenetic and clinical outcome in chronic myeloid leukaemia. Br J Haematol 2003;120(6):990-999.
5.4-43	Xie Y, Su N, Yang J, et al. FGF/FGFR signaling in health and disease. Signal Transduct Target Ther 2020;5(1):181.
5.4-44	日本血液学会. 血液疾患症例登録　集計解析結果. 2015-2020.
5.4-45	ペマジール錠4.5mg（ペミガチニブ）添付文書 第2版（2021年6月改訂）