緒言

ペマジール錠4.5 mg（以下、本薬）は、線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）のFGFR1、FGFR2及びFGFR3の強力かつ選択的な阻害活性を有するペミガチニブを有効成分として含有する錠剤である。

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シグナル伝達の制御異常が、がん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。

本薬の開発はIncyte Corporation（Incyte社）により開始された。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。並行して、*FGFR*遺伝子異常を有するその他の癌腫についても開発を進めている。

*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*遺伝子を含む染色体転座の存在である。同転座により、相手側の領域に位置する別の遺伝子と融合遺伝子を形成し、新たな融合タンパク質が産生されることによりFGFR1チロシンキナーゼが恒常的に活性化される（Jackson 2020）。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又は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又はリンパ性腫瘍の表記も用いている。本疾患は極めて予後不良な造血器腫瘍であり、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。

本薬の*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍における有効性及び安全性については、非盲検、単剤療法、国際共同臨床第2相試験であるINCB 54828-203試験で評価した。2021年6月30日のデータカットオフ時点で、主要評価項目である治験責任（分担）医師判定による完全奏効率は62.5%［95%信頼区間：45.80～77.27］（25/40例）と良好な成績が得られ、安全性に重大な懸念はみられなかった。

以上の臨床試験の結果、極めて稀な且つ治療選択肢が限られる*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍患者に対して、有望な新たな治療選択肢になりうるものと考え、下記効能又は効果、用法及び用量にて製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

（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。

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.

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

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.

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