目次

略語一覧 2
1. 緒言 3
2. 非臨床試験の概括評価.....3
3. 薬力学 3
3.1. 効力を裏付ける試験.....3
3.2. 副次的薬理試験.....4
3.3. 安全性薬理試験.....4
4. 薬物動態.....4
5. 毒性 4
6. 総合的な概括評価及び結論.....4
7. 参考文献.....6

図一覧

Figure 1: ペミガチニブの化学構造式.....3

略語一覧

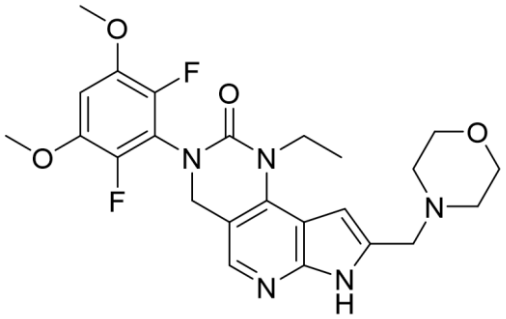
用語		定義
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
FGFR	Fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
IC_{50}	half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonization	日米EU医薬品規制調和国際会議
STAT5	signal transducer and activator of transcription 5	シグナル伝達兼転写活性化因子5
VEGFR2	vascular endothelial growth factor receptor 2	血管内皮細胞増殖因子受容体2

1. 緒言

ペミガチニブ（INCB054828）はFGFR1～3の強力な選択的阻害剤であり、進行性悪性腫瘍に対する治療薬として臨床開発中である。

ペミガチニブの化学名は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。分子式は$C_{24}H_{27}F_2N_5O_4$であり、分子量は487.51 g/molである。

Figure 1: ペミガチニブの化学構造式



体細胞遺伝子変異によるFGFRシグナル伝達軸の制御異常が多くの癌のサブセットにおいて認められている（Knights 2010、Turner 2010、Babina 2017）。*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選択的なFGFRターゲティングに対して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。

本薬は、本邦において、2021年3月23日付で「がん化学療法後に増悪した*FGFR2*融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌」を効能・効果とし、「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。」の用法・用量にて承認を取得済みである。

今回、本薬の効能・効果に「*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍」を追加し、用法・用量に「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。」を追加するため、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2. 非臨床試験の概括評価

本薬の薬理作用、副次薬理、安全性薬理、薬物動態、毒性については、初回承認時に資料を提出済みである（初回承認時資料概要モジュール2.4及び2.6.1～7）。

3. 薬力学

3.1. 効力を裏付ける試験

本薬の薬理学的評価については、初回承認時に資料を提出済みであり（初回承認時資料概要2.4及び2.6.1～2）、新たな試験は実施していない。

試験として、（a）効力、選択性、種間の交差反応性及び可逆性を検討する*in vitro*組換え酵素アッセイ、（b）FGFRシグナル伝達カスケードにおけるFGFR及びシグナル伝達タンパクのリン酸

化に対する化合物の作用を測定する細胞ベースのアッセイ、及び（c）癌細胞の増殖に対する化合物の作用を検討する細胞ベースの機能性アッセイにより、ペミガチニブの活性を評価した。酵素アッセイにおいて、ペミガチニブはFGFR1、FGFR2及びFGFR3のキナーゼ活性を強力に阻害し、IC_{50}値は0.39～1.2 nMであった。ペミガチニブはFGFR4（30 nM）及びVEGFR2（71 nM）に対して弱い阻害能を示した。ラットFGFR1及びFGFR2に対するペミガチニブの効力はヒト酵素と同程度であった（初回承認時資料概要モジュール2.6.2.2.1）。

細胞アッセイにおいて、ペミガチニブは、癌細胞株（KATO III、FGFR2増幅）又は活性化FGFR（FGFR1及びFGFR3）を発現した組換え細胞株においてFGFR2のリン酸化を阻害し、IC_{50}値はFGFR2、FGFR1及びFGFR3でそれぞれ3.1、3.2及び3.7 nMであった。ペミガチニブはFGFR1OP2-FGFR1融合タンパクを発現し、ERK及びSTAT5経路を構成的にリン酸化・活性化するKG-1A細胞において、シグナル伝達を強力に阻害し、IC_{50}値は2 nMであった。FGFR非依存性癌細胞株や正常細胞（IC_{50}値＞1,500 nM）に比べ、*FGFR1*、*FGFR2*、*FGFR3*に遺伝子異常のある癌細胞株はペミガチニブによる増殖阻害に対する感受性が高く、ほとんどの場合IC_{50}値は3～50 nMの範囲であった（初回承認時資料概要モジュール2.6.2.2.2）。

ペミガチニブは耐用用量（0.3～1 mg/kg）で、FGFR1、FGFR2又はFGFR3の変異を有するヒト腫瘍のマウス異種移植腫瘍モデルにおいて腫瘍増殖を阻害した。FGFRの恒常的な活性化が認められる発癌性FGFR2-Transformer-2 beta homolog（TRA2b）融合タンパクを発現した胆管癌ヒト由来異種移植腫瘍モデル、*FGFR3*融合遺伝子陽性膀胱癌モデル、及び*FGFR1*の転座を有する急性骨髄性白血病（AML）モデルにおいて腫瘍増殖阻害が確認された（初回承認時資料概要モジュール2.6.2.2.3）。

3.2. 副次的薬理試験

今回の申請にあたり新たな試験は実施していない。

3.3. 安全性薬理試験

今回の申請にあたり新たな試験は実施していない。

4. 薬物動態

本薬の薬物動態は、初回承認時にSprague Dawleyラット（最長3ヵ月間）及びカニクイザル（最長3ヵ月間）を用いた経口投与による非臨床安全性試験並びにラットを用いた胚・胎児発生試験を裏付けるためのトキシコキネティクス試験等を用いて評価済みであることから、新たな試験は実施していない。

5. 毒性

本薬の毒性は、ICH S9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」（2009）に準拠し、初回承認時に提出したラット及びカニクイザルの反復投与毒性試験等で評価済みであることから、新たな試験は実施していない。

6. 総合的な概括評価及び結論

ペミガチニブはFGFR1～3酵素の強力な選択的阻害剤である。本薬は、*FGFR1*、*2*又は*3*に遺伝子異常を有する悪性腫瘍細胞株において活性化FGFRの下流シグナル伝達を抑制し、正常な細胞又はFGFR非依存性の癌細胞株に比べFGFR経路の活性化を示す細胞の増殖をより強力に阻害する。*FGFR1*融合遺伝子陽性AMLにおいて、*FGFR2*融合遺伝子陽性胆管癌及び*FGFR3*融合遺伝子

陽性膀胱癌の異種移植腫瘍モデルと同様に、本薬の経口投与は忍容性良好な用量において腫瘍増殖を顕著に阻害したことから、*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍に対する有効性が示唆される。

なお、新たな非臨床試験を実施していないことから、2.6非臨床試験の概要及び概括表は作成しなかった。

7. 参考文献

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

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

ICH Harmonised Tripartite Guideline S9. Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals. 2009.

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 signalling: from development to cancer. Nat Rev Cancer 2010;10:116-129.