目次

略号一覧 4
1. 製品開発の根拠....6
1.1. 申請する適応症....6
1.2. 背景 6
1.3. アンメット・メディカル・ニーズ....7
1.4. *FGFR1* 融合遺伝子陽性を有する骨髄性又はリンパ性腫瘍の治療としてのペミガチニブの作用機序及び科学的根拠....8
1.5. ペミガチニブの *FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍の治療としての臨床的根拠....9
1.6. 規制当局からの助言....10
1.7. 臨床開発プログラム....10
2. 生物薬剤学に関する概括評価....12
3. 臨床薬理に関する概括評価....12
4. 有効性の概括評価....13
4.1. 有効性評価に用いた臨床試験の試験デザイン....14
4.1.1. 被験者の内訳....14
4.1.2. 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性....15
4.1.2.1. 治験責任（分担）医師評価に基づく疾患特性....15
4.1.2.2. 中央判定委員会（CRC）評価に基づく疾患特性....15
4.2. 有効性の結果....16
4.2.1. 完全奏効率（CRR）、奏効率（ORR）及び完全奏効期間（DOCR）....16
4.2.2. その他の有効性評価項目....18
4.2.3. 中央判定委員会（CRC）による完全奏効（CR）基準に基づく評価....19
4.2.4. 追加の有効性データ....20
4.2.4.1. 個々の被験者の臨床評価....20
4.2.4.2. 幹細胞移植（SCT）に移行した患者....20
4.2.4.3. 初回投与スケジュール別の有効性....20
4.2.4.4. 日本人における有効性....20
4.3. 有効性と用量の相関....21
4.3.1. トランスレーショナルリサーチ及び臨床試験の結果....21
4.3.2. 臨床薬理の結果....21
4.4. 有効性の結論....22
5. 安全性の概括評価....23
5.1. 安全性評価対象集団及び評価....23
5.2. 曝露の程度....24

5.2.1. INCB 54828-203 試験 24
5.2.1.1. 全体 24
5.2.1.2. 投与スケジュール別 24
5.2.2. INCB 54828-102 試験 25
5.2.3. 統合解析 25
5.2.3.1. 全体 25
5.2.3.2. 投与スケジュール別 25
5.3. 有害事象 26
5.3.1. 比較的よく見られる有害事象 26
5.3.1.1. INCB 54828-203 試験 26
5.3.1.2. 統合解析 27
5.3.2. 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 28
5.3.2.1. INCB 54828-203 試験 28
5.3.2.2. 統合解析 29
5.3.3. 臨床的に注目すべき有害事象 30
5.3.3.1. 漿液性網膜剥離 30
5.3.3.2. 爪毒性 31
5.3.3.3. 高リン血症 32
5.3.3.4. 低リン血症 32
5.3.3.5. その他の眼障害 33
5.3.4. 日本人における安全性の概要 35
5.3.4.1. INCB 54828-203 試験 35
5.3.4.2. INCB 54828-102 試験 36
5.4. 臨床検査 36
5.4.1. INCB 54828-203 試験 36
5.4.2. 統合解析 37
5.5. バイタルサイン及び心電図 37
5.5.1. INCB 54828-203 試験 37
5.5.2. 統合解析 37
5.6. 特別な患者集団及び状況下における安全性 38
5.6.1. 内因性及び外因性要因 38
5.6.2. 薬物相互作用 38
5.6.3. 妊娠及び授乳時の使用 38
5.6.4. 過量投与 39
5.6.5. 薬物乱用 39

5.6.6. 離脱症状及び反跳現象....39
5.6.7. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害....39
5.7. 安全性に基づく推奨用量....39
5.8. 市販後データ....40
5.9. 安全性の結論....40
5.9.1. INCB 54828-203 試験の安全性....40
5.9.2. 統合解析の安全性....41
5.9.3. 日本人における安全性....41
6. ベネフィットとリスクに関する結論....41
6.1. 治療の背景....41
6.2. アンメット・メディカル・ニーズ....42
6.3. ベネフィット....42
6.3.1. 現在の治療選択肢及びペミガチニブの有効性....43
6.3.2. 有効性解析により一貫して認められたベネフィット....45
6.3.2.1. 治験責任（担当）医師及び中央判定委員会（CRC）の評価に基づく奏効..45
6.3.3. 投与スケジュール及び臨床転帰....45
6.3.3.1. CD 投与で認められた *FGFR1* 融合レベルの低下....45
6.3.3.2. CD 投与による良好な臨床転帰....46
6.4. リスク....47
6.5. ベネフィット・リスク評価....48
6.5.1. 結論....48
7. 参考文献....50

表一覧

Table 1: 機構との相談等の概略....10
Table 2: CRC の評価に基づくベースライン時の病態（慢性期、急性期、細胞遺伝学的異常のみ）（有効性評価可能集団）....16
Table 3: CRR 及び ORR（有効性評価可能集団）....17
Table 4: その他の有効性評価項目（有効性評価可能集団）....19
Table 5: *FGFR1* 遺伝子異常を有する骨髄性／リンパ性腫瘍に関する公表論文及び INCB 54828-203 試験の有効性の結果....44

略号一覧

略号	定義	
ALL	acute lymphoblastic/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
BM	bone marrow	骨髄
BOR	best overall response	最良総合効果
CCA	cholangiocarcinoma	肝内胆管癌
CCyR	complete cytogenetic response	細胞遺伝学的完全奏効
CCyRR	complete cytogenetic response rate	細胞遺伝学的完全奏効率
CD	continuous dosing	連日投与
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CR_h	partial hematologic recovery	造血機能の部分的な回復を伴う完全奏効
CR_i	incomplete hematologic response	造血機能の回復が不十分な完全奏効
CRC	Central Review Committee	中央判定委員会
CRR	complete response rate	完全奏効率
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP3A4	cytochrome P450 3A4	シトクロムP450 3A4
DOCR	Duration of complete response	完全奏効期間
DOR	duration of response	奏効期間
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
FISH	fluorescence in situ hybridization	蛍光in situハイブリダイゼーション
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
IC_{50}	concentration that results in 50% inhibition	50%阻害濃度
ID	intermittent dosing	間欠投与
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性の統合解析の概要

略号	定義	
LBL	lymphoblastic lymphoma	リンパ芽球性リンパ腫
MAPK	mitogen-activated protein kinase	マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
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
NR	not reported	報告なし
ORR	overall response rate	全奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PB	peripheral blood	末梢血
PCM1	Pericentriolar Material 1	中心体周辺物質1
PCyR	partial cytogenetic response	細胞遺伝学的部分奏効
PCyRR	partial cytogenetic response rate	細胞遺伝学的部分奏効率
PDGFRA	platelet derived growth factor receptor alpha	血小板由来増殖因子受容体α
PDGFRB	platelet derived growth factor receptor beta	血小板由来増殖因子受容体β
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QD	once daily	1日1回
SCT	stem cell transplant	幹細胞移植
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
T-LBL	T-lymphoblastic lymphoma	Tリンパ芽球性リンパ腫
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象

1. 製品開発の根拠

1.1. 申請する適応症

本申請資料は、ペミガチニブ（本薬）の線維芽細胞増殖因子受容体1（*FGFR1*）融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍に対する製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）を行うためのものである。

1.2. 背景

*FGFR1*再構成を伴う（*FGFR1*融合遺伝子陽性の）骨髄性／リンパ性腫瘍は、染色体8p11-12上の*FGFR1*遺伝子及び複数のパートナー遺伝子が関与する染色体転座を伴う、稀な進行性の造血器悪性腫瘍である。様々なパートナー遺伝子は、*FGFR1*の二量体化及び下流経路の活性化を促進し腫瘍形成に関与する（Jackson et al 2010）。

線維芽細胞増殖因子／FGFRシグナル伝達は、様々な種類の細胞系列への関与、分化、増殖、及びアポトーシスを調節することにより、成人のホメオスタシスにおける多くのプロセスにおいて重要な役割を果たしている（Xie et al 2020）。がんでは、様々なFGFR経路の異常が確認されている。*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍の明確な特徴は、染色体8p11-12に位置する*FGFR1*遺伝子を含む転座の存在である。この転座により、新規の融合蛋白質が生成され、*FGFR1*チロシンキナーゼが恒常的に活性化される（Jackson et al 2010）。

当初、*FGFR1*の再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍は、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（Jackson et al 2010）。骨髄性新生物及び急性白血病のWHO分類の2016年改訂版によると、「好酸球増加症及び*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍」は「好酸球増加症及び血小板由来増殖因子受容体α（*PDGFRA*）、血小板由来増殖因子受容体β（*PDGFRB*）、*FGFR1*の再構成又は中心体周辺物質1（*PCM1*）-*JAK2*を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍」のサブカテゴリであり（Arber et al 2016）、*FGFR1*再構成を確認することの重要性が強調されている。*FGFR1*再構成の存在は診断に不可欠であるが、観察可能な好酸球増加症の存在は診断の必須条件ではない（Reiter and Gotlib 2017）。初期評価では、骨髄生検及び骨髄穿刺を行い、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、*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 et al 2020）。

患者は骨髄増殖性腫瘍（MPN）、骨髄異形成症候群（MDS）／MPN（慢性期疾患）又は急性骨髄性白血病（AML）、前駆T又はBリンパ芽球性白血病／リンパ腫、あるいは混合表現型急性白血病（急性期疾患）など多様な症状を呈する。骨髄（BM）における慢性及び急性期疾患は、骨髄性、リンパ性又は混合系統を有する髄外病変（例：リンパ節、軟部組織）を伴う場合と伴わない場合がある。さらに、患者は髄外病変のみを呈することもある（骨髄浸潤なし）（Gerds et al 2020）。リンパ節生検又は軟部組織生検では通常、大半の症例でTリンパ芽球性リンパ腫が認められ、まれに骨髄性肉腫又は二相性T細胞／骨髄系細胞増殖が認められる。慢性期の患者では、骨髄に骨髄性悪性腫瘍が発現することが最も多い。発現頻度の高い慢性期悪性腫瘍は、MPN（MPN-分類不能型を含む）及びMDS／MPNである。多くの患者が疲労、寝汗、体重減少、発熱、肝脾腫及びリンパ節腫脹を呈する（Jackson et al 2010）。大部分の患者は白血球増加症、貧血を有し、好酸球増多を認める患者は半数未満である。

一般的に、慢性期患者は急性期／二次性急性白血病への急速な進行を伴う悪性の臨床経過を経験する。慢性期疾患を有する患者14例を含む45例の検討では、13例中7例に急性期疾患への移行が認められ、1年後の累積移行率は46.2%であった（Umino et al 2018）。急性期疾患への移行前に同種造血幹細胞移植（ASCT）を受けなかった患者の全生存期間（OS）中央値は9ヵ月（範囲：2～66ヵ月）であった。ASCTを施行した2例では、診断時を起点とする寛解期間がそれぞれ

30ヵ月及び57ヵ月と長かった。既知の寛解導入療法データを有する急性期疾患患者32例では、完全奏効（CR）は32例中15例（46.9%）で達成され、内訳は急性リンパ性白血病（ALL）／リンパ芽球性リンパ腫（LBL）13例中11例（84.6%）、AML14例中2例（14.3%）、系統不明の急性白血病5例中2例（40%）であった。原発性急性期患者（27例、51.9%）と急性期への移行患者（5例、20%、p = 0.338）の間でCR率（CRR）に有意差はなかった。急性期患者の生存データは、原発性急性期の28例と慢性期から急性期へ移行した7例を含む35例の患者で得られた。急性期の診断を起点とした1年OSは29.8%［95%信頼区間（CI）：14.4%～46.8%］であった。急性期の診断を起点とした1年OSは、原発性急性期患者と急性期へ移行した患者の間で有意差はなかった（p = 0.859）（Umino et al 2018）。

治療効果の生存に対する影響に関して、急性期診断後2ヵ月でのCR達成は優れたOSと関連した（急性期と診断されてから2ヵ月でCRを達成した患者の1年OS 40.0%［95% CI：12.3%～67.0%］対CRを達成しなかった患者の1年OS 26.0%［95% CI：7.3%～50.1%］、p = 0.011）。導入療法後にCRが得られた14例中4例がASCTを受けた。これら4例の患者中3例は、急性期の診断からそれぞれ7、23及び28ヵ月の寛解を持続していた。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。

PDGFRA、*PDGFRB*及び*FGFR1*の再構成を伴う骨髄性／リンパ性新生物は極めて稀な疾患単位と考えられる（発現割合：10万人あたり1例未満）。*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍が0歳から87歳までの年齢層で報告されている（中央値：46歳）。男性の割合がわずかに高い（Jackson et al 2010、Lv et al 2018、Macdonald et al 2002、Sarthy et al 2017、Umino et al 2018）。

本疾患は希少な疾患であり、米国では、好酸球増多症候群の粗罹患率は10万人あたり0.035人未満であると推定され、*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍は好酸球増多症候群のごく一部に過ぎない（Crane et al 2010）。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*遺伝子が関与する*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又はリンパ性腫瘍の総患者数は、年間約0～4人と推定される。

1.3. アンメット・メディカル・ニーズ

現在、*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性／リンパ性腫瘍の治療薬として承認されている薬剤はない。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コントロールできる。一般的に、急性期の第一選択治療には、系統特異的な寛解導入レジメンが用いられる。第一選択療法で寛解が得られた場合、適格患者にはASCTが利用できる（Haslam et al 2012、Suzan et al 2003、Townsend et al 2009）。

標的となり得る遺伝子異常が存在するにもかかわらず、現在までに標的療法は承認されていない。マルチキナーゼ阻害薬であるミドスタウリン及びポナチニブの*FGFR1*に対する活性は限定的である（Chase et al 2013、Khodadoust et al 2016、Kreil et al 2015）。唯一治癒が期待できる治療法はASCTである。移植を受けた患者14例（慢性期の患者3例、急性期へ移行した患者3例、原発性急性期の患者8例）のレビューでは、診断時、急性期及びASCTからの生存データは、それぞれ10、8及び13例から得られた。診断時、急性期及びASCTからの1年OSはそれぞれ、68.6%（95% CI：30.5%～88.7%）、56.2%（95% CI：14.7%～84.2%）及び61.5%（95% CI：30.8%～81.8%）であった。ASCTの有無別の死亡率のハザード比は、0.34（95% CI：0.08%～1.51%、p = 0.15）であり、ASCTありでは死亡リスクが低かった。ASCT時の疾患状態の影響に関しては、MPN患者（3例）、急性期でCRであった患者（3例）及び急性期で治療に無反応であった患者（7例）のASCTから1年OSはそれぞれ、66.7%（95% CI：5.4%～94.5%）、100%（95% CI：100%～100%）及び42.9%（95% CI：9.8%～73.4%）であった。さらに、迅速な奏効をもたらしうる治療の必要性は、急性期診断後2ヵ月時点でのCR達成が急性期と診断されてから1年後のOS

に関連していることによって示されている（40.0%［95% CI：12.3%～67.0%］対 26.0%［95% CI：7.3%～50.1%］、（p = 0.011）（Umino et al 2018）。全体として、移植適応とならない患者の寛解期間を延長するため、あるいは移植適応となる患者の移植後の転帰を改善するために、慢性期患者及び系統特異的な導入療法を受けた急性期患者の臨床的及び細胞遺伝学的奏効を深めることができる治療法が必要とされている。

なお、最新の日米欧の診療ガイドラインにおける*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍に対する治療方針の記載状況は以下の通りである。

- 全米総合がん情報ネットワーク（NCCN）ガイドライン（NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology 2021）では、*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍について記載されている。
- 欧州ESMOガイドラインでは、*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍及びその治療薬に関する記載はない。
- 日本国内の「造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版補訂版」には、*FGFR1*再構成を有する骨髄性／リンパ性腫瘍に関する記載はない。

NCCNガイドラインでは、慢性期及び急性期のいずれの疾患に対しても、臨床試験が推奨されている。試験が利用できない場合、慢性期疾患に対して推奨されるその他のレジメンには、FGFR1に対して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、ポナチニブ）が含まれる。急性期では、FGFR1に対する活性を有するチロシンキナーゼ阻害剤を系統別の化学療法と併用又は非併用で投与することが推奨されている。

1.4. *FGFR1* 融合遺伝子陽性を有する骨髄性又はリンパ性腫瘍の治療としてのペミガチニブの作用機序及び科学的根拠

複数の研究により、*FGFR*融合遺伝子が発癌に関与し、動物モデルにおいて*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍に類似した疾患を誘発できることが示されている。レトロウイルスを用いた骨髄導入／移植モデルにより、*ZNF198-FGFR1*（*ZMYM2-FGFR1*としても知られる）及び*BCR-FGFR1*融合遺伝子をマウス骨髄細胞に別々に導入した。*ZNF198-FGFR1*発現細胞の移植は、*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍と同様の骨髄過形成及びT細胞リンパ腫が認められた。これとは異なり、*BCR-FGFR1*発現細胞を移植した場合、著しい骨髄過形成が観察されたが、T細胞リンパ腫は観察されなかった（Roumiantsev et al 2004）。Chenらも、同様な移植モデルを用いて*ZNF198-FGFR1*によりMPN様の形質が誘導されることを報告している（Chen et al 2004）。一方、Agerstamらは、*ZMYM2-FGFR1*あるいは*BCR-FGFR1*融合遺伝子を臍帯血由来のヒトCD34陽性細胞に遺伝子導入し、これを免疫不全マウスに移植することでモデルマウスを作製している（Agerstam et al 2010）。この報告では、骨髄中での芽球増加、骨髄線維化が確認されている。同様な手法による*ZMYM2-FGFR1*によるモデルマウス作製については、Renらによっても報告されている。Renらの解析では、これらのマウスはMPN様の形質を示すのみならず、晩期（12ヵ月以上）にはAMLを発症することが確認されている（Ren et al 2016）。また t(6;8)(q27;p11-12)で認められる*FOP-FGFR1*（又は*FGFR1OP-FGFR1*）融合遺伝子をマウス骨髄細胞に導入し、同系マウスに移植することで致死的なMPNを発症することが報告されている（Guasch et al 2004）。これらの基礎研究の結果から、*FGFR1*融合遺伝子が発癌に関与するドライバー遺伝子であることが示されている。

腫瘍組織移植モデルを含めた非臨床の*in vitro*及び*in vivo*の実験結果から、ペミガチニブを含むFGFR阻害剤はFGFR異常を伴う腫瘍に対する抗腫瘍効果を有することが示されている。ペミガチニブの非臨床特性は、FGFR活性化を伴う悪性腫瘍の治療薬としての臨床開発を裏付けるものである。*In vitro*では、ペミガチニブはFGFR1、FGFR2及びFGFR3のキナーゼ活性を阻害し、50%阻害濃度（IC_{50}）値は0.39～1.2 nMであった。FGFR4に対するIC_{50}値は30 nMと阻害効果は弱かった。192種類のキナーゼに対する酵素アッセイでは、ペミガチニブは100 nM濃度でいずれの非

FGFRキナーゼに対しても50%を超える阻害作用を示さなかったことから、FGFRキナーゼに対する選択性が示された。細胞アッセイにおいて、ペミガチニブはFGFR蛋白質の自己リン酸化をIC_{50}値3.1～3.7 nMの範囲で阻害し、経路活性化の下流マーカーへのFGFRによるシグナル伝達を強力に阻害した。*FGFR1*、*FGFR2*及び*FGFR3*に遺伝子変異を有するがん細胞株は、ペミガチニブの増殖阻害感受性がより高く、FGFRに依存しないがん細胞株又は正常細胞（IC_{50}値 > 1500 nM）と比較してIC_{50}値は主に3～50 nMの範囲内である。ヒト全血アッセイにおいて、ペミガチニブはFGFR2のリン酸化を阻害し、そのIC_{50}値は10.9 nMであった。その他の非臨床のエビデンスは、異種移植したヒトAMLモデルから得られた。このモデルでは、KG1白血病（AML）細胞株は、8p11 MPNの患者で報告されている*FGFR1*の転座（*FGFROP2-FGFR1*）を有している。KG1及びKG1 aに対するペミガチニブの*in vitro*活性は同程度である（細胞増殖50%阻害濃度値はそれぞれ1 nM及び3 nM）。ヒトCD 34+臍帯血細胞を移植したNSGマウスでは、0.3 mg/kgの1日1回（QD）投与がKG1皮下異種移植片に対して有意な効果を示した（$p < 0.05$）。これらのデータから、ペミガチニブはFGFR1、FGFR2及びFGFR3に対して強力かつ選択的な阻害剤であることが示された。

ペミガチニブの作用機序については、*FGFR2*融合遺伝子陽性の胆道癌の適応症での初回製造販売承認申請（初回申請）時に提出した申請概要の薬理試験の概要文（【モジュール2.6.2】）に詳述されている。

1.5. ペミガチニブの *FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍の治療としての臨床的根拠

INCB 54828-203試験（203試験）（日本人患者2例含む）は、*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍を有する被験者を対象とした、ペミガチニブ13.5 mg QD 2週間投与及び1週間休薬（間欠投与）（ID投与）の有効性及び安全性を検討する非盲検、単剤投与試験である。治験実施計画書改訂第3版により投与スケジュールが変更され、新たに登録された被験者にはペミガチニブ13.5 mg QDの連日投与（CD投与）が行われた。両投与スケジュールの投与サイクルは3週間とした。治験実施計画書改訂第4版に基づき、本治験の主要評価項目は完全奏効（CR）を達成した被験者の割合とされた。

治験責任（分担）医師による有効性の評価に加えて、血液病理学者及び血液学者で構成される中央判定委員会（CRC）が設置された。CRCはベースラインの疾患カテゴリを定義し、各疾患カテゴリに対する包括的な判定基準を作成した。基準には、臨床的、血液学的、組織病理学的及び放射線学的データを含めた。CRCによる臨床効果の評価は、治験実施医療機関での身体所見、臨床検査値及び放射線学的検査結果並びに中央検査機関での病理組織学的評価に基づいて行った。CRCが用いる細胞遺伝学的効果の判定基準は治験実施計画書で定義された細胞遺伝学的効果の判定基準に類似している。細胞遺伝学的検査及び治験実施医療機関が記録報告した蛍光 in situハイブリダイゼーション（FISH）検査の結果、あるいは中央検査機関のFISH検査の結果がある場合はこれを優先した。

2021年6月30日のデータカットオフ時点で、有効性評価可能集団の被験者40例において、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。CRC評価でも同様の結果が得られ、CRRは70.0%（95% CI：53.47%～83.44%）、ORRは72.5%（95% CI：56.11%～85.40%）であった。

有効性の評価が可能でCRと判定された被験者25例において、完全奏効期間（DOCR）の中央値は未到達であった（95% CI：12.22%～評価不能）。治験責任（分担）医師の評価によると、CRを達成した被験者25例中20例（80.0%）が打ち切りとなり、5例がCRを消失した。CRを3ヵ月又は6ヵ月以上維持する推定確率は、それぞれ90.7%（95% CI：67.6%～97.6%）及び80.3%（95% CI：55.5%～92.1%）であった。

CRC評価によると、CRを達成した被験者28例中25例（89.3%）が打ち切りとなり、3例がCRを消失した。CRを達成した28例のDOCR中央値は得られていない。CRを3ヵ月又は6ヵ月以上維持する推定確率はいずれも92.0%（95% CI：71.5%～97.9%）であった。

治験責任（分担）医師及びCRCの評価に基づく細胞遺伝学的完全奏効率はいずれも70.0%であった。

一方、日本人患者を対象としたINCB 54828-102試験（102試験）から、日本人患者に13.5及び18 mg QDをID投与した場合並びに13.5 mg QDをCD投与した場合、ペミガチニブの忍容性は概して良好であることが示された。本試験の用量漸増コホートの被験者にDLTが発現しなかったため、13.5 mgが本試験の用量拡大コホートの推奨開始用量として選択された。ペミガチニブの最大耐量（MTD）は特定されなかった。

13.5 mgCD投与で認められた一部の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現割合はID投与よりも高くなっていたが、日本人患者ではグレード3以上のTEAE、死亡に至ったTEAE、治験薬の投与中止に至ったTEAE及び用量減量に至ったTEAEにCD投与とID投与の間で差はなかった。このため、ペミガチニブはID投与だけでなくCD投与でも日本人患者において安全かつ忍容可能であったと考える。また、本試験の日本人患者で認められたTEAEは、安全性統合解析（ISS）の患者全体で認められたTEAEと類似していた。

以上より、203試験を評価資料、日本人患者を対象とした第1相試験（102試験）及びこれら2試験を含めた安全性の統合解析データを参考資料として「*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍」を効能・効果とする一変申請を行う事は妥当と判断した。

1.6. 規制当局からの助言

本薬の臨床開発については、各開発段階で医薬品医療機器総合機構（機構）との相談等を実施した。機構との相談等の概略をTable 1に示す。

Table 1: 機構との相談等の概略

相談・助言	相談日	主な相談内容
医薬品[redacted]相談	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]相談。
医薬品[redacted]相談	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]相談。

申請者は、機構との医薬品[redacted]相談を踏まえて、*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍患者に対する203試験の2021年6月30日時点のカットオフデータを以て本薬の一変申請を行うこととした。

また、申請者は厚生労働省と*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍を適応としたペミガチニブの希少疾病用医薬品指定相談を行い、2022年6月に希少疾病用医薬品に指定された。

1.7. 臨床開発プログラム

ペミガチニブは、線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）ファミリー受容体チロシンキナーゼの阻害剤であり、米国及びEUでは*FGFR2*再構成を有する胆管癌、日本では2021年に*FGFR2*融合遺伝子陽性の胆道癌に対して承認されている（ペマジール® 2021）。*FGFR1*遺伝子再構成を伴う骨髄性又はリンパ性腫瘍の適応については米国において本年2月に追加適応症の申請を行っている。全ての試験は医薬品の臨床試験の実施の基準及びヘルシンキ宣言に起源を有する倫理的諸原則を遵守して行われ、医薬品開発に関する日米EU医薬品規制調和国際会議のガイドラインに従っ

ている。治験依頼者及び開発業務受託機関は、全ての試験について、治験実施計画書及びその手順を遵守し、厳重に管理している。

一変申請には、以下の臨床試験のデータが含まれる。下記の試験のうち日本人被験者が含まれているのは、5試験［203試験、102試験、INCB 54828-201（201試験）、INCB 54828-202（202試験）及びINCB 54828-207試験（207試験）］である。なお、203試験を評価資料、102試験及び以下の6試験を含めた安全性統合解析を参考資料として提出する。

- 203試験は、*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍患者を対象とした第2相、非盲検、非対照試験である。ペミガチニブは、13.5 mg QDのID投与（2週間投与／1週間休薬サイクル）又はCD投与（21日間サイクル）スケジュールで経口投与する。本試験のデータカットオフ日は2021年6月30日である。
- INCB 54828-101試験（101試験）は、進行性悪性腫瘍の成人患者を対象とした第1/2相、非盲検、用量漸増及び用量拡大試験である。本試験のデータカットオフ日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日である。
- 102試験は、進行悪性固形腫瘍を有する日本人成人患者を対象とした第1相、非盲検、用量漸増及び拡大試験である。本治験は、最後の被験者が2020年3月4日に観察完了した時点で終了した。
- 201試験は、転移性又は外科的に切除不能な尿路上皮癌の成人患者を対象とした第2相、非盲検、多施設共同、単群試験である。本試験のデータカットオフ日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日である。
- 202試験は、進行性／転移性又は外科的に切除不能な成人肝内胆管癌（CCA）患者を対象とした多施設共同の第2相、非盲検、単群試験である。本試験のデータカットオフ日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日である。
- 207試験は、活性化FGFR変異又は転座を有する局所進行性／転移性又は外科的に切除不能な悪性固形腫瘍の成人患者を対象とした多施設共同の第2相、非盲検、単群試験である。本試験のデータカットオフ日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日である。

2021年6月30日データカットオフの203試験の治験総括報告書（CSR）Addendum（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum】）は、一変申請に含まれる。カットオフ日は異なるが、2019年時点の101試験、102試験、201試験及び202試験の中間CSRは、胆道癌の初回申請時に既に提出されている。上記の各試験の概要は【モジュール2.7.4、Table 1】及び【モジュール2.7.4、Table 2】に記載している。

申請適応症における本薬の有効性のエビデンスは203試験から得られている。有効性の結果を第4項に要約し、*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍患者における本薬の有効性の詳細な解析を【モジュール2.7.3】に示す。

一変申請は、203試験の主要評価項目の結果をもって提出する。主要評価項目は、*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍患者にペミガチニブをID投与（2週間投与／1週間休薬）又はCD投与で投与したときの、治験責任（分担）医師による評価でCRを達成した被験者の割合である。

203試験の治験開始当初は目標症例46例の患者を対象とした最終解析を実施する計画であった。申請者は米国食品医薬品局（FDA）と[redacted]について協議した（20[redacted]年[redacted]月Type [redacted] meeting）。*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍は極めて稀な疾患であり、[redacted]き、FDAは[redacted]した。統計解析計画書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）は、治験実施計画書改訂第5版（2020年7月2日）及び症例報告書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づいて作成された。中間解析の計画は治験実施計画書及び統計解析計画書に設定されなかった。上述のとおり、FDAは[redacted]ことから、[redacted]

[redacted]を実施した（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）。[redacted]についてFDAと協議した（20[redacted]年[redacted]月 Type [redacted] meeting）。FDAは[redacted]とともに、[redacted]と共に2021年6月30日時点のデータカットオフの[redacted]についても提出するよう要請した。このFDAとの合意に基づき登録された被験者41例のデータの中間解析を実施した。この時点において統計解析計画書の修正は行わなかった。日本における本一変申請では、この41例の中間解析データを提出する。

ペミガチニブ単剤療法の安全性評価に用いたデータベースには、203試験でペミガチニブの投与を1回以上受けた41例の患者が含まれ、安全性解析対象集団（統合安全性解析対象集団）には、101試験、102試験、201試験、202試験、203試験及び207試験でペミガチニブ13.5 mg QDを単剤療法として初回投与した進行性悪性腫瘍患者の670例のデータを統合し含めた。安全性の統合解析のデータカットオフ日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日である。安全性の結果を第5項に要約し、これらの患者におけるペミガチニブの安全性の詳細な解析を【モジュール2.7.4】に要約する。

203試験から得られた薬物動態（PK）及び薬力学データは、一変申請におけるPKの結論及び推奨用量を支持するものである。結果については第3項に要約し、ペミガチニブのPKの詳細な解析を【モジュール2.7.2】に示す。

一変申請におけるペミガチニブの終了済み及び実施中の臨床試験の概要表を【モジュール5.2】の一覧表に示す。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

本薬の生物薬剤学に関する評価は、初回申請時に提出済である。

3. 臨床薬理に関する概括評価

これまでに、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄について詳細な検討が行われ、その結果は初回申請時の申請資料に要約している。本一変申請では、本薬のPKは、203試験（34例）、101試験（194例）、102試験（44例）及び202試験（143例）、並びに完了した5つの臨床薬理試験［INCB 54828-104試験（36例）、INCB 54828-105試験（7例）、INCB 54828-106試験（36例）、INCB 54828-107試験（24例）及びINCB 54828-108試験（31例）］から得られたデータに基づき評価した。本薬の臨床薬理試験、母集団PK解析、曝露量 - 反応解析及びそれらの結果の要約は【モジュール2.7.2】に記載した。主な結果を本項に要約する。

進行性悪性腫瘍患者（101試験、102試験、202試験及び203試験）又は健康被験者（INCB 54828-104試験、INCB 54828-105試験及びINCB 54828-106試験）の母集団PK解析において、本薬のPKは線形消失を伴う2-コンパートメントモデルを基本モデルとし、吸収は擬逐次吸収モデルを用いた。女性と比較して男性で吸収速度が遅く、クリアランスが高かったが、PKに対する臨床的に意味のある性別の影響はなかった。ベースライン時の体重は中心コンパートメントの見かけの分布容積（V_c/F）及び組織（末梢）コンパートメントの見かけの分布容積（V_p/F）の両方に統計学的に有意な影響を及ぼしたが、PK曝露量に対する臨床的に意味のある影響はなかった。プロトンポンプ阻害薬又はH2受容体拮抗薬の併用により、それぞれ1次吸収速度定数又は0次吸収時間への影響が認められたが、曝露量の事後推定値に対する影響は臨床的に意味のあるものではないと判断されたため、本薬はプロトンポンプ阻害薬やH2受容体拮抗薬服用時にも投与できると考えられた（初回申請時CTD、モジュール2.7.2、第3.4.3項を参照）。高リン血症治療薬との併用投与で本薬のクリアランスは減少（20%未満）したが、臨床的意義はなかった。肝機能障害及び腎機能障害が本薬のPKに及ぼす影響については、初回申請時に評価しており（初回申請時CTD、モジュール2.7.2、第2.5項を参照）、添付文書（ペマジール® 2021）に記載のとおり、軽

度又は中等度の腎機能障害及び肝機能障害を有する患者に対して用量調整は不要であると考えられた。また、弱いシトクロムP450 3A4（CYP3A4）阻害剤及び弱いCYP3A4誘導剤と併用投与する際の用量調整は不要であると考えられた（初回申請時CTD、モジュール2.7.2、第3.4.2項を参照）。初回申請時に評価した胆管癌患者及び骨髄性／リンパ性腫瘍患者の間に、本薬の曝露量に意味のある差はなかった。

本一変申請での対象患者集団における用法及び用量の妥当性を裏付けるため、203試験のデータを用いて有効性に関する多変量曝露量 - 反応解析（4.3項を参照）を実施すると共に、203試験及び101試験のデータを用いて安全性に関する曝露量 - 反応解析（5.7項を参照）を実施した。

4. 有効性の概括評価

*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍に対する本薬13.5 mg QD投与の有効性は、日本を含む国際共同試験として実施中の203試験の結果に基づき評価した。

203試験は、ASCT若しくは他の疾患修飾療法後に再燃した、又はこれらの治療の対象とならない*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者を対象に、本薬を単剤投与する非盲検の第2相試験であり、日本を含む国際共同試験として実施中である。

203試験への登録の可否は、実施医療機関で記録された細胞遺伝学的検査の結果に基づき判断した。データカットオフ時点（2021年6月30日）で、41例が203試験に登録され、本薬の単剤療法を1回以上受けた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 1.1.1】）。データカットオフ時点で本試験は被験者の登録を継続していた。トリソミー8を有し、8p11再構成が認められなかった1例を除く40例を有効性評価可能集団とした。

有効性の主解析は有効性評価可能集団の40例を対象とし、全体の結果に加え、初回の投与方法によって、ID投与及びCD投与別の結果も示した。また、Per Protocol集団（治験実施計画書からの逸脱、併用薬、投与状況及び治験薬管理状況のレビューに基づき選択）の35例を対象にCRRの感度分析を実施した（【モジュール2.7.3、第3.1.1項】）。

203試験の当初の主要評価項目は、CR、部分奏効（PR）、血液学的完全奏効、細胞遺伝学的効果、骨髄反応又は臨床的有用性のいずれか1つを達成することによって、有用率を決定することとしていた。専門家の意見によると、有用率が15%未満の場合は無効と判断され、35%を超える場合は既存の治療法を上回る改善を示し、臨床的に意味があるとのことであったため、主要評価項目の閾値は15%、期待値は35%と決定した。20[redacted]年[redacted]月に治験実施計画書をFDAに最初に提出した際に、FDAより[redacted]と助言があった。FDAからの助言に基づき治験実施計画書改訂4版（2019年5月22日）において主要評価項目は、試験開始後に有用率から治験責任（分担）医師の評価に基づくCRR［治験実施計画書で規定した*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍の治療効果判定基準に基づき治験責任（分担）医師が判定した最良総合効果（BOR）がCRであった被験者の割合と定義］に変更した。主要評価項目を変更した当時に入手可能であった文献には、*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍の65症例のレビュー及び解析が含まれていた。これらの報告によると、急性リンパ芽球性リンパ腫、急性骨髄性白血病及び慢性MPNの治療に用いられるレジメンによるCRRは27%（Jackson et al 2010）であったため、主要評価項目の閾値及び期待値は変更しなかった。有効性の副次評価項目は、ORR（BORがCR又はPRであった被験者の割合）、DOCR、奏効期間（DOR）、細胞遺伝学的完全奏効率（CCyRR）、細胞遺伝学的部分奏効率（PCyRR）、無増悪生存期間（PFS）及びOSとした。変更した有効性の主要評価項目はFDAとの協議において同意が得られた（20[redacted]年[redacted]月 Type [redacted] meeting）。

本薬の有効性に関する詳細は【モジュール2.7.3】に示した。

治験責任（分担）医師が使用する治療効果判定基準は、国際コンソーシアムで提唱された骨髄異形成症候群／MPNに対する改変治療効果判定基準（Savona et al 2015）、及び髄外病変に対する評価はLugano分類（Cheson et al 2014）に基づき作成した。治療効果は、実施医療機関で得た臨床データ（脾臓／肝臓の触診）、血液学的データ（末梢血球数及びスメア）、病理学的データ（骨髄）及び放射線データ（髄外病変）に基づき判定した。また、治験実施計画書では細胞遺伝学的奏効の判定基準も定義した（【モジュール2.7.3、Appendix 1】）。

治験実施計画書で規定した治療効果判定基準には、急性期の疾患では重要でない、骨髄及び末梢血に関する基準が複数含まれる。治験実施計画書で規定した治療効果判定基準を補完する目的で、CRCは、ベースライン時の疾患カテゴリを定義し、これらの病態に基づく包括的な治療効果判定基準を作成し、使用した。この治療効果判定基準には、主に骨髄芽球数、末梢血芽球数、好中球数及び血小板数に焦点を当てた、急性期の疾患に特異的な、広く受け入れられている基準が含まれる。急性期の疾患に対する標準的な効果判定基準には、好中球数及び血小板数の下限に関する規定のない、造血機能の回復が不十分な完全奏効（CR_i）の評価が含まれる。

同様に、CRCの治療効果判定基準には、慢性期の疾患に適用される骨髄／末梢血の奏効分類として、造血機能の部分的な回復を伴う完全奏効（CR_h）を含めたが、これは治験実施計画書で規定した効果判定基準には含まれていない。CR_hを追加した理由のひとつとしては、International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment and European Competence Networkの肥満細胞症コンソーシアムにおいて、全身性肥満細胞症の効果判定基準としてCR_hが追加されたことである。KIT阻害剤により血球減少症が悪化することから、全身性肥満細胞症の臨床試験で使用する効果判定基準が改訂された。本薬は骨髄抑制作用を有する可能性があり、203試験の中間解析で貧血の発現割合が著しく高かった（Verstovsek et al 2018）ことから、*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍に対する治療効果判定基準を作成する過程で、CRCのメンバーから同様の懸念が挙げられた。したがって、CR_hの分類では、ヘモグロビン、血小板数、好中球数及び正常な細胞充実度に関する基準が緩和されている。ただし、芽球数、骨髄線維症及び他の末梢血球数はCRと同じ基準が設定されている。

4.1. 有効性評価に用いた臨床試験の試験デザイン

4.1.1. 被験者の内訳

*FGFR1*再構成が認められ、本薬の投与を1回以上受けた40例（97.6%）を有効性評価可能集団とした（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 1.1.1】）。*FGFR1*再構成が認められなかった1例は有効性評価可能集団から除外した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.3.1】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.4.2.1.2】）。

データカットオフ時点で、有効性評価可能集団（40例）の47.5%（19/40例）が本薬の投与を継続していた。多くみられた投与中止の主な理由は、移植への移行（20.0%、8/40例）及び疾患進行（15.0%、6/40例）であった（【モジュール2.7.3、Table 2】）。被験者の平均年齢は58.2歳（範囲：23～78歳）であり、女性が22例（55.0%）、白人が26例（65.0%）であった。米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）のパフォーマンスステータスは治験実施計画書の規定どおり全ての被験者で0（35.0%）、1（52.5%）又は2（12.5%）であった（【モジュール2.7.3、Table 3】）。

初回の投与スケジュール別では、ID投与の被験者（13例）の30.8%、CD投与の被験者（27例）の55.6%がデータカットオフ時点で本薬の投与を継続していた。多くみられた投与中止の主な理由は、ID投与では移植への移行（30.8%）及び疾患進行（30.8%）、CD投与では移植への移行（14.8%）であった（【モジュール2.7.3、Table 2】）。ID投与の被験者の平均年齢は57.5歳（範囲：39～78歳）であり、男性が46.2%、女性が53.8%であった。全被験者が白人であった。ECOGのパフォーマンスステータスは全ての被験者で0（38.5%）、1（53.8%）又は2（7.7%）であった。また、CD投与の被験者の平均年齢は58.5歳（範囲：23～74歳）であり、男性が44.4%、女性

が55.6%であった。被験者の48.1%が白人であった。ECOGのパフォーマンスステータスは全ての被験者で0（33.3%）、1（51.9%）又は2（14.8%）であった（【モジュール2.7.3、Table 3】）。

4.1.2. 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

203試験に登録された被験者では、*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者集団の不均一性が認められ、その病型はMPNから混合表現型急性白血病まで幅広かった。

4.1.2.1. 治験責任（分担）医師評価に基づく疾患特性

治験責任（分担）医師の評価に基づく有効性評価可能集団（40例）のスクリーニング時の疾患特性は、MPN（32.5%）、前駆リンパ性腫瘍（25.0%）及びその他（25.0%）であった。スクリーニング時には、髄外病変が40.0%で認められ、臓器肥大症が22.5%、急性期が20.0%、好酸球増多症が27.5%、単球増加症が37.5%で認められた（【モジュール2.7.3、Table 4】）。

初回の投与スケジュール別では、スクリーニング時の疾患特性は、ID投与で急性骨髄性白血病（30.8%）、前駆リンパ性腫瘍（30.8%）及びその他（23.1%）が、CD投与でMPN（40.7%）、その他（25.9%）及び前駆リンパ性腫瘍（22.2%）が多くみられた（【モジュール2.7.3、Table 4】）。スクリーニング時、ID投与及びCD投与でそれぞれ髄外病変が38.5%及び40.7%、臓器肥大症が15.4%及び25.9%、急性期が23.1%及び18.5%、好酸球増多症が7.7%及び37.0%、単球増加症が23.1%及び44.4%で認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 1.99.3.1.1.3】）。

*FGFR1*関連の転座は従来の細胞遺伝学的検査によって特定される。変異転座を有する患者（Gerds et al 2020）又は8番染色体に不明瞭な転座を有する血液悪性腫瘍患者（Strati et al 2018）では、*FGFR1* break apartプローブを用いた蛍光in situハイブリダイゼーション（FISH）によって*FGFR1*再構成の有無を確認できる。203試験では、スクリーニング前に実施医療機関で従来の細胞遺伝学的検査及び／又はFISHを実施し、*FGFR1*関連の変異転座の1つ及び／又は*FGFR1*再構成が認められることを確認した。本試験の選択基準に従い、1例を除く全被験者がFGFR1を活性化することが知られる8p11再構成を有していた。1例はトリソミー8が誤って8p11転座と診断されたため、有効性評価可能集団から除外した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum Listing 2.4.2.1.2】）。*FGFR1*再構成が認められた40例において、多くみられた8p11異常はt(8;13)(p11;q12) *ZMYM2-FGFR1*（42.5%）、t(8;22)(p11;q11) *BCR-FGFR1*（22.5%）及びその他（22.5%）であった（【モジュール2.7.3、Table 4】）。初回の投与スケジュール別で多くみられた8p11異常は、ID投与でt(8;13)(p11;q12) *ZMYM2-FGFR1*（46.2%）、t(8;22)(p11;q11) *BCR-FGFR1*（30.8%）及びその他（23.1%）で、CD投与でt(8;13)(p11;q12) *ZMYM2-FGFR1*（40.7%）、その他（22.2%）及びt(8;22)(p11;q11) *BCR-FGFR1*（18.5%）であった。

4.1.2.2. 中央判定委員会（CRC）評価に基づく疾患特性

CRCがベースライン時の診断及び病態（「慢性期、髄外病変あり」、「慢性期、髄外病変なし」、「急性期、髄外病変あり」、「急性期、髄外病変なし」、「髄外病変のみ」、「形態学的な腫瘍の所見は認められないが*FGFR1*再構成の所見あり」）を確認し、判定した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Appendix 16.1.4、CRCチャーター】）。

ベースライン時、有効性評価可能集団（40例）の被験者の52.5%は病態が「慢性期、髄外病変なし」であった（Table 2）。

初回の投与スケジュール別では、ベースライン時の病態が「慢性期、髄外病変なし」であった被験者はID投与（13例）で30.8%、CD投与（27例）で63.0%であった（Table 2）。

Table 2:　CRCの評価に基づくベースライン時の病態（慢性期、急性期、細胞遺伝学的異常のみ）（有効性評価可能集団）

ベースライン時の病態	ペミガチニブ13.5 mg QD[a]		
	ID投与 (N = 13)	CD投与 (N = 27)	全体 (N = 40)
慢性期	4 (30.8)	17 (63.0)	21 (52.5)
慢性期、髄外病変なし	4 (30.8)	17 (63.0)	21 (52.5)
急性期	7 (53.8)	10 (37.0)	17 (42.5)
慢性期、髄外病変あり[b]	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (7.5)
急性期、髄外病変なし	2 (15.4)	4 (14.8)	6 (15.0)
急性期、髄外病変あり	1 (7.7)	2 (7.4)	3 (7.5)
髄外病変のみ	4 (30.8)	1 (3.7)	5 (12.5)
細胞遺伝学的異常のみ[c]	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (5.0)

[a] 本薬13.5 mg QDをID投与（2週間投与／1週間休薬）又はCD投与した。
[b] 髄外病変がある場合は急性期とみなした。
[c] 骨髄／末梢血／髄外病変を伴わない既治療の骨髄性／リンパ性腫瘍であるが、8p11転座及び／又は*FGFR1*再構成が持続
出典：203試験CSR Addendum、Table 1.99.3.1.2.3

4.2.　有効性の結果

4.2.1.　完全奏効率（CRR）、奏効率（ORR）及び完全奏効期間（DOCR）

データカットオフ時点で、有効性評価可能集団（40例）における治験責任（分担）医師の評価に基づくCRRは62.5%［95% CI：45.80%～77.27%］、ORRは72.5%（95% CI：56.11%～85.40%）であった（Table 3）。CRCの評価に基づく結果も一貫して高く、CRRは70.0%（95% CI：53.47%～83.44%）、ORRは72.5%（95% CI：56.11%～85.40%）であった。Per Protocol集団を対象とした感度分析の結果から、治験責任（分担）医師の評価及びCRCの評価のいずれについても、CRR及びORRの頑健性が確認された（【モジュール2.7.3、Table 7】及び【モジュール2.7.3、Table 9】）。

データカットオフ時点で、治験責任（分担）医師及びCRCの評価に基づきCRと判定された有効性評価可能集団の被験者のうち、それぞれ88.0%及び85.7%の被験者が最初にCRと判定された後に6ヵ月以上の追跡調査を受けた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.99.6.2.1】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.99.6.2.2】）。CRと判定された被験者のうち、最初にCRと判定されてからデータカットオフ時点までに6ヵ月の期間がなかったため、6ヵ月以上の追跡調査を受けていない被験者が治験責任（分担）医師の評価で3例、CRCの評価で4例存在した。

Table 3に示したとおり、深い奏効が早期に達成され、長期間持続した。治験責任（分担）医師及びCRCの評価に基づきCRを達成した被験者のうち、DOCRが6ヵ月以上であった被験者の割合はそれぞれ56.0%及び50.0%であった。治験責任（分担）医師及びCRCの評価に基づくCRに至るまでの期間の中央値は、それぞれ3.38ヵ月及び1.46ヵ月であった。治験責任（分担）医師の評価及びCRCの評価のいずれにおいても、DOCRの中央値は未到達であった（【モジュール2.7.3、Table 12】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 2.2.1.2.3】、【モジュール2.7.3、Figure 2】及び【モジュール2.7.3、Figure 3】。

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（Table 3）。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の評価に基づく結果も一貫して高く、CRRはID投与で46.2%（95% CI：19.22%～74.87%）、CD投与で81.5%（95% CI：61.92%～93.70%）、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。

治験責任（分担）医師及びCRCの評価に基づきCRを達成した被験者のうち、DOCRが6ヵ月以上であった被験者の割合はID投与でそれぞれ71.4%及び50.0%、CD投与でそれぞれ50.0%及び50.0%であった。治験責任（分担）医師及びCRCの評価に基づくCRに至るまでの期間の中央値は、ID投与でそれぞれ3.48ヵ月及び3.52ヵ月、CD投与でそれぞれ1.56ヵ月及び1.45ヵ月であった。治験責任（分担）医師の評価及びCRCの評価のいずれにおいても、DOCRの中央値はID投与、CD投与ともに未到達であった（【モジュール2.7.3、Table 12】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 2.2.1.2.3】）。

Table 3: CRR及びORR（有効性評価可能集団）

項目	ペミガチニブ13.5 mg QD[a]					
	治験責任（分担）医師の評価 (N = 40)			CRCの評価 (N = 40)		
	ID投与 (N = 13)	CD投与 (N = 27)	全体 (N = 40)	ID投与 (N = 13)	CD投与 (N = 27)	全体 (N = 40)
CRR、n (%)	7 (53.8)	18 (66.7)	25 (62.5)	6 (46.2)	22 (81.5)	28 (70.0)
95% CI[b]	25.13, 80.78	46.04, 83.48	45.80, 77.27	19.22, 74.87	61.92, 93.70	53.47, 83.44
ORR[c]、n (%)	8 (61.5)	21 (77.8)	29 (72.5)	6 (46.2)	23 (85.2)	29 (72.5)
95% CI[b]	31.58, 86.14	57.74, 91.38	56.11, 85.40	19.22, 74.87	66.27, 95.81	56.11, 85.40
CRを達成した被験者のうち、DOCRが6ヵ月以上であった被験者、n/N (%)[d]	5/7 (71.4)	9/18 (50.0)	14/25 (56.0)	3/6 (50.0)	11/22 (50.0)	14/28 (50.0)
CRに至るまでの期間（ヵ月）[e]						
平均（標準偏差）	3.80 (1.480)	3.35 (3.310)	3.47 (2.890)	2.83 (1.147)	2.28 (1.973)	2.40 (1.823)
中央値（最小値、最大値）	3.48 (1.4, 5.7)	1.56 (1.3, 14.3)	3.38 (1.3, 14.3)	3.52 (1.3, 3.7)	1.45 (1.3, 9.7)	1.46 (1.3, 9.7)

[a] 本薬13.5 mg QDをID投与（2週間投与／1週間休薬）又はCD投与した。
[b] CIは二項分布に対する直接確率検定に基づき算出した。
[c] BORとしてCR又はPRが得られた被験者の割合。
[d] DOCRの範囲は、治験責任（分担）医師及びCRCの評価のいずれも0.03～41.43ヵ月であった。治験責任（分担）医師の評価に基づきDOCRが6ヵ月未満であった11例のうち、4例は移植へ移行し、4例はCRが消失、3例はCRを達成した後の追跡期間が6ヵ月未満であった。CRCの評価に基づきDOCRが6ヵ月未満であった14例のうち、6例は移植へ移行し、1例はCRが消失、3例は本薬の投与を中止、4例はCRを達成した後の追跡期間が6ヵ月未満であった。
[e] CRに至るまでの期間（ヵ月）＝（最初にCRと判定された日 - 初回投与日＋1）/ 30.4375
出典：203試験CSR Addendum Table 2.99.1.1.1.3、Table 2.99.1.1.2.3、Table 2.99.3.1.3、Table 2.99.3.2.3、Listing 2.6.16.1.3、Listing 2.6.16.2.3

治験責任（分担）医師の評価とCRCの評価で奏効率に差が生じた原因のひとつには、治療効果判定基準の違いが挙げられる。また、治験責任（分担）医師とCRCは異なるデータを用いて治療効果を判定したことも、奏効率に差が生じた原因として挙げられる。治験責任（分担）医師は実施医療機関で測定したデータ（血球数、病理学的検査、画像検査及び診察）及び実施医療機関で記録した細胞遺伝学的データに基づき治療効果を判定した。一方、CRCは実施医療機関

で実施した臨床検査、診察及び画像検査のデータ、並びに中央で評価した病理学的データに基づき治療効果を判定した。また、CRCは細胞遺伝学的奏効を判定する際、実施医療機関で記録した細胞遺伝学的データに加え、中央で測定したFISHの結果も使用した。

4.2.2. その他の有効性評価項目

その他の有効性評価項目の結果から、有効性評価可能集団（40例）に含まれた*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者における本薬のベネフィットが更に裏付けられた（Table 4）。

- 本試験で認められた臨床的奏効（Table 3）と一致して、深い細胞遺伝学的奏効が治験責任（分担）医師の評価（CCyRR：70.0%）及びCRCの評価（CCyRR：70.0%）で認められた。
  - ID投与（13例）では、治験責任（分担）医師の評価に基づくCCyRRは61.5%、CRCの評価に基づくCCyRRは53.8%であった。また、CD投与（27例）では、治験責任（分担）医師の評価に基づくCCyRRは74.1%、CRCの評価に基づくCCyRRは77.8%であった。
- CR又はPRを達成した被験者のうち、DORが6ヵ月以上であった被験者は治験責任（分担）医師の評価で58.6%（17/29例）、CRCの評価で55.2%（16/29例）であった。治験責任（分担）医師の評価及びCRCの評価のいずれにおいても、DORの中央値は未到達であった。
  - CR又はPRを達成したID投与の被験者のうち、DORが6ヵ月以上であった被験者は治験責任（分担）医師の評価で75.0%（6/8例）、CRCの評価で50.0%（3/6例）であった。また、CR又はPRを達成したCD投与の被験者のうち、DORが6ヵ月以上であった被験者は治験責任（分担）医師の評価で52.4%（11/21例）、CRCの評価で56.5%（13/23例）であった。ID投与及びCD投与のいずれにおいても、治験責任（分担）医師の評価及びCRCの評価に基づくDORの中央値は未到達であった。
- 治験責任（分担）医師の評価及びCRCの評価でそれぞれ40.0%及び30.0%の被験者が進行することなく12ヵ月以上生存した。治験責任（分担）医師の評価及びCRCの評価のいずれにおいても、PFSの中央値は未到達であった。
  - ID投与では、治験責任（分担）医師の評価及びCRCの評価でそれぞれ38.5%及び23.1%の被験者が進行することなく12ヵ月以上生存した。また、CD投与では、治験責任（分担）医師の評価及びCRCの評価でそれぞれ40.7%及び33.3%の被験者が進行することなく12ヵ月以上生存した。ID投与及びCD投与のいずれにおいても、治験責任（分担）医師の評価に基づくPFS中央値は未到達であった。CRCの評価に基づくPFS中央値は、ID投与で5.32ヵ月、CD投与で未到達であった。
- データカットオフ時点で被験者の77.5%が生存しており、最後に生存が確認された日をもってOSの評価は打ち切りとなった。12ヵ月以上生存が確認された被験者の割合は47.5%であった。OS中央値は未到達であった。
  - データカットオフ時点でID投与の被験者の53.8%、CD投与の被験者の88.9%が生存しており、最後に生存が確認された日をもってOSの評価は打ち切りとなった。12ヵ月以上生存が確認された被験者の割合はID投与で53.8%、CD投与で44.4%であった。ID投与及びCD投与のいずれにおいても、OS中央値は未到達であった。

Table 4: その他の有効性評価項目（有効性評価可能集団）

項目	ペミガチニブ13.5 mg QD[a]					
	治験責任（分担）医師の評価 (N = 40)			CRCの評価 (N = 40)		
	ID投与 (N = 13)	CD投与 (N = 27)	全体 (N = 40)	ID投与 (N = 13)	CD投与 (N = 27)	全体 (N = 40)
CCyRR、n (%)[b]	8 (61.5)	20 (74.1)	28 (70.0)	7 (53.8)	21 (77.8)	28 (70.0)
95% CI[c]	31.58, 86.14	53.72, 88.89	53.47, 83.44	25.13, 80.78	57.74, 91.38	53.47, 83.44
PCyRR、n (%)[b]	2 (15.4)	4 (14.8)	6 (15.0)	3 (23.1)	2 (7.4)	5 (12.5)
95% CI[c]	1.92, 45.45	4.19, 33.73	5.71, 29.84	5.04, 53.81	0.91, 24.29	4.19, 26.80
CR又はPRを達成した被験者のうち、DORが6ヵ月以上であった被験者、n/N (%)	6/8 (75.0)	11/21 (52.4)	17/29 (58.6)	3/6 (50.0)	13/23 (56.5)	16/29 (55.2)
PFSが12ヵ月以上であった被験者、n/N (%)	5/13 (38.5)	11/27 (40.7)	16/40 (40.0)	3/13 (23.1)	9/27 (33.3)	12/40 (30.0)

項目	ペミガチニブ13.5 mg QD[a]		
	ID投与 (N = 13)	CD投与 (N = 27)	全体 (N = 40)
OSが12ヵ月以上であった被験者、n/N (%)	7/13 (53.8)	12/27 (44.4)	19/40 (47.5)

[a] 本薬13.5 mg QDをID投与（2週間投与／1週間休薬）又はCD投与した。
[b] 細胞遺伝学的最良総合効果に基づく。
[c] CIは二項分布に対する直接確率検定に基づき算出した。
出典：203試験CSR Addendum Table 2.99.2.3.1.3、Table 2.99.2.3.2.3、Listing 2.6.16.1.3、Listing 2.6.16.2.3、Listing 2.6.17.1.3、Listing 2.6.17.2.3

4.2.3. 中央判定委員会（CRC）による完全奏効（CR）基準に基づく評価

臨床的ベネフィットの指標である骨髄／末梢血でのCR_hは、年齢で補正した正常な細胞充実度、ヘモグロビン、血小板及び好中球以外の要件はCRと同一である。すなわち、CR_hを達成するためには、骨髄芽球、骨髄線維症及び異形成、並びに他の末梢血球数（白血球、芽球、単球及び好酸球）についてCRと同じ基準を満たす必要がある。

CRCによる骨髄／末梢血の評価に基づき、CR_h又はCR_iと判定された13例の詳細を【モジュール2.7.3、Table 11】に示す。本表には、評価時点、判定理由、ベースライン時の血球数及び輸血に関する情報を含める。13例のうち8例（61.5%）は本薬の投与後の初期（サイクル3）の骨髄／末梢血の評価でCR_h又はCR_iと判定され、その後のサイクルの評価でCRと判定された。CR_h又はCR_iの判定と輸血の必要性との関連性に関して、9例はスクリーニング及び治験期間を通して輸血を要さなかった。3例はCR_h又はCR_iと判定される前に輸血（濃厚赤血球1単位が2例、血小板6単位及び濃厚赤血球3単位が1例）を要したが、その後は輸血を要さなかった。1例は効果が消失した後でのみ輸血を要した。

4.2.4. 追加の有効性データ

4.2.4.1. 個々の被験者の臨床評価

個々の被験者における有効性データを臨床評価した結果、本薬によるベネフィットが確認された。

各被験者の初回診断時の病態、前治療、スクリーニング時の病態、細胞遺伝学的データ、本薬の投与情報、及び有効性の結果を含む叙述を【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum】に示した。

4.2.4.2. 幹細胞移植（SCT）に移行した患者

複数の被験者が本薬によってCRを達成した後に幹細胞移植（SCT）に移行し、DOCRの結果に影響を及ぼしている。

有効性評価可能集団（40例）のうち8例がSCTに移行した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.1.1.2】）。これらの被験者のCRC評価によるベースライン時の病態は、4例が慢性期、3例が急性期、1例が「形態学的な腫瘍の所見は認められないが*FGFR1*再構成の所見あり」であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.4.2.2.2】）。

SCTに移行した8例のうち、1例は本薬の投与中止時に被験者からの要望で追跡調査を中止したためSCTに関連する情報が得られなかった。また、別の1例はデータカットオフ時点でSCTに関する情報が得られなかった。残りの6例におけるSCT施行時の臨床的奏効は、4例がCR、1例が骨髄奏効、形態学的寛解、1例が不明であった。SCT施行後、1例で急性移植片対宿主病（GVHD）（Grade 2）及び中等度の慢性GVHDの徴候及び症状が認められた。別の1例では軽度の慢性GVHDの徴候及び症状が認められた。生着不全が1例で認められ、SCT施行後の死亡が1例で認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.15.3】）。

SCT施行後のデータが得られた6例のうち、5例はデータカットオフ前の最後のOSの追跡調査で生存が確認され、SCT施行から最終連絡時点までの期間は最長で1078日であった（【モジュール2.7.3、第3.2.8項】）。1例がSCT施行の185日後に死亡し、死因は進行と報告された（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.15.3】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.6.17.1.3】）。

4.2.4.3. 初回投与スケジュール別の有効性

第4.2.1項及び第4.2.2項に示したとおり、ID投与及びCD投与の両方で、深い奏効が早期に得られた。CD投与の方がCRR及びCCyRRが高く、CRに至るまでの期間が短かった（Table 3及びTable 4）ことは、末梢血の融合遺伝子の発現レベルから確認された、標的であるFGFR1の継続的な阻害と関連している可能性がある（第4.3項）。骨髄性／リンパ性腫瘍はまれな疾患であり、203試験には比較的少数の被験者しか登録されていないため、部分集団解析の結果の解釈には限界が伴う可能性がある。

4.2.4.4. 日本人における有効性

データカットオフ時点で、203試験には2例の日本人被験者が組み入れられた。

被験者[redacted]は投与1日目にCD投与で本薬13.5 mgのQD投与を開始した。投与23日目から投与を1週間中断し、投与30日目に用量を6.0 mgに減量して投与を再開した。最初の効果判定時点である投与44日目に、治験責任（分担）医師の評価で安定（SD）及び細胞遺伝学的奏効なし、CRCの評価でPR及び細胞遺伝学的奏効なしと判定された。投与171日目から投与を6日間中断したが、投与177日目に投与を再開した。データカットオフ日前の直近の効果判定時点である投与296日目に、治験責任（分担）医師の評価でSD及び細胞遺伝学的完全奏効（CCyR）、CRCの評

価でCR及びCCyRと判定された。本被験者はデータカットオフ時点（投与346日目）で本薬6 mgのQD投与を継続していた。CRCの評価に基づくDOCRは6.21ヵ月、DORは8.31ヵ月であった。

被験者[redacted]は投与1日目にCD投与で本薬13.5 mgのQD投与を開始した。投与15日目から投与を2日間中断し、投与17日目に用量を9.0 mgに減量して投与を再開した。最初の効果判定時点である投与43日目に、治験責任（分担）医師の評価でSD及び細胞遺伝学的部分奏効（PCyR）、CRCの評価でPR及びPCyRと判定された。投与56日目に用量が再び13.5 mgに増量された。その後、投与62日目から投与を中断し、投与65日目に疾患進行により死亡したと報告された。CRCの評価に基づくDORは0.69ヵ月であった。

4.3. 有効性と用量の相関

203試験で用いた本薬の初回投与量である、ID投与（2週間投与／1週間休薬）での13.5 mg QD投与は、101試験で得られた安全性、薬力学及びPKデータ、並びに臨床的ベネフィットの予備的なシグナルに基づき決定した。この13.5 mgのID投与は、成人胆道癌患者の治療として推奨される本薬の投与スケジュールと同一である（ペマジール® 2021）。

4.3.1. トランスレーショナルリサーチ及び臨床試験の結果

203試験において、CD投与での本薬13.5 mg QD投与は治験実施計画書改訂第3版（2018年5月17日）から導入された。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との仮説に基づくものであった。さらに、初回のバイオマーカー解析では、ID投与及びCD投与のいずれでも末梢血における*FGFR1*融合遺伝子の発現レベルが急速に低下したが、ID投与の被験者の大部分ではサイクル1の投与15日目と比較してサイクル2の投与1日目で末梢血における融合遺伝子の発現レベルが上昇した。一方で、CD投与コホートの被験者では、サイクル2の投与1日目に融合遺伝子の発現レベルの一過性の上昇は認められなかった。以上より、初回のバイオマーカー解析データからも、CD投与においてFGFRが継続的に阻害されることが裏付けられた（【モジュール5.3.5.2、TRS-21.11.1】及び【モジュール2.7.3、第4項】）。

また、ID投与と比較して、CD投与の方がCRRが高く、CRに至るまでの期間の中央値が短かった。このことから、CD投与の方がCRが得られる可能性が高く、より早期にCRが得られ、結果として臨床転帰が良好となる可能性があることが示唆される（第4.2.4.3項）。

4.3.2. 臨床薬理の結果

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時の203試験の被験者全34例から得られたPFS、DOCR、CRR及びCCyRRのデータを用いて、有効性に関する多変量曝露 - 反応解析を実施した。高リン血症はFGFR阻害による標的薬理作用と考えられるため、曝露量と血清リン酸濃度の関連性、及び血清リン酸濃度と特定の有効性評価項目の関連性を解析し、評価した。

本薬投与中の血清リン酸濃度の上昇には、シグモイド型の用量依存性がみられた。曝露 - 反応解析［CRC及び治験責任（分担）医師の奏効評価］では、曝露量及びリン酸濃度の変化とPFS及びDOCRとの間に関連性は認められなかった。

CR及びCCyRの曝露 - 反応解析から、本薬の曝露量が高いほどCR［CRCの評価及び治験責任（分担）医師の評価の両方］及びCCyR（CRCの評価のみ）に関する治療効果が高くなることが示唆された（【モジュール2.7.2】）。被験者数が少なく、曝露量の範囲も限られていることから、曝露量と有効性の相関は強くなかった。しかし、これらの結果から、CD投与による本薬13.5 mgのQD投与が更に支持された。

上記の知見に基づき、CD投与によってCRが得られる可能性が最も高く、本適応症の投与レジメンとして推奨される。

統合解析対象集団を対象とした安全性に関する曝露 - 反応解析の結果は第5.7項に示す。

4.4. 有効性の結論

203試験で得られたデータから、*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者における本薬のベネフィットが示された。

- *FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者に本薬13.5 mgをQD投与することで、意味のあるかつ持続性のある臨床的及び細胞遺伝学的奏効が得られた。有効性評価可能集団の40例における奏効は以下の通りであった。
  - CRR（主要評価項目）は治験責任（分担）医師の評価で62.5%であった。CRCの評価は70.0%であった。ORRは治験責任（分担）医師の評価で72.5%、CRCの評価で72.5%であった。CCyRRは治験責任（分担）医師の評価で70.0%、CRCの評価で70.0%であった。治験責任（分担）医師の評価に基づくCRRは、主要評価項目の閾値及び期待値を上回っていた。CRRの95% CIは、評価項目をCRRに変更した時点で報告されていた当時の既存治療でのCRRの27%（Jackson et al 2010）よりも高かった。
  - BORとしてCRが得られた被験者のうち、DOCRが6ヵ月以上であった被験者の割合は治験責任（分担）医師の評価で56.0%（DOCRの範囲：0.03～41.43ヵ月）、CRCの評価で50.0%（DOCRの範囲：0.03～41.43ヵ月）であった。DOCR及びDORの中央値は未到達であった。
  - PFSが12ヵ月以上であった被験者の割合は治験責任（分担）医師の評価で40.0%（PFSの範囲：0.03～44.94ヵ月）、CRCの評価で30.0%（PFSの範囲：0.03～44.94ヵ月）であった。PFSの中央値は未到達であった。
  - OS解析において、被験者の77.5%は最後に生存が確認された日をもって打ち切りとなった。OSが12ヵ月以上であった被験者の割合は47.5%であった。OSの中央値は未到達であった。
  - 骨髄／末梢血の評価に基づきCR_h又はCR_iと判定された13例のうち、10例はその後のサイクルの評価でCRCによりCRと判定された。3例のみがCR_h又はCR_iと判定される前に輸血を要したが、その後は輸血を要さなかった。
- 治験責任（分担）医師及びCRCの評価に基づき、深く、持続性のある臨床的及び細胞遺伝学的奏効が一貫した割合で認められた。
- 治験責任（分担）医師及びCRCの評価はいずれも包括的かつ信頼性のあるものであるが、CRCの評価では慢性期及び急性期の疾患に特異的な判定基準を用いて奏効を判定し、かつ血液病理の専門医による中央病理組織評価を行っている。
- Per Protocol集団を対象とした主要評価項目の感度分析の結果［治験責任（分担）医師の評価に基づくCRR：62.9%、CRCの評価に基づくCRR：71.4%］から、主要評価項目のデータの頑健性が確認され、*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者における本薬の臨床的有用性が更に裏付けられた。
- 203試験には2例の日本人被験者が組み入れられた。1例のBORは、治験責任（分担）医師の評価でSD、CRCの評価でCR（DOCR：6.21ヵ月、DOR：8.31ヵ月）であった。別の1例のBORは、治験責任（分担）医師の評価でSD、CRCの評価でPR（DOR：0.69ヵ月）であり、日本人においても有効性が期待できると考えられる。
- トランスレーショナルリサーチの結果から、本薬のCD投与により標的であるFGFR1が継続的に阻害され、結果として有効性が向上する可能性があることが示された。本薬の初回投与後15日という早期から、被験者の大部分で末梢血における*FGFR1*融合遺伝子の全般的な発現レベルが低下し、投与期間を通して低下し続けたことが示

された。この結果は、従来の細胞遺伝学的検査及びFISHで確認されたCCyRの結果と一致している。

- ID投与及びCD投与の両方で、深い臨床的奏効が早期に得られた。CD投与の方がCRR及びCCyRRが高く、CRに至るまでの期間が短かった。このことは、末梢血の融合遺伝子の発現レベルから確認された、標的であるFGFR1の継続的な阻害と関連していると考えられる。
- CR及びCCyRの曝露 - 反応解析から、曝露量が高いほど骨髄性／リンパ性腫瘍患者における本薬の治療効果が高くなることが示唆された［CRについては治験責任（分担）医師及びCRCの評価の両方、CCyRについてはCRCの評価に基づく］。PFS及びDOCRの解析では、治験責任（分担）医師及びCRCの評価のいずれにおいても、曝露量及びリン酸濃度の変化との関連性は認められなかった。

5. 安全性の概括評価

5.1. 安全性評価対象集団及び評価

*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍に対する本薬13.5 mgのCD投与の安全性は、主に骨髄性／リンパ性腫瘍患者を対象として実施中の203試験に基づき評価した。日本人における本薬13.5 mgのCD投与の安全性を評価するために、日本で実施した102試験の安全性の結果についても検討した。本薬の13.5 mgを2週間投与／1週間休薬サイクルで投与するID投与又は21日間サイクルで投与するCD投与で1回以上の投与を受けた被験者を対象に安全性プロファイルを評価するため、統合解析を実施して安全性の包括的な概要を示した。

進行中の203試験及び統合解析のデータカットオフ日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。203試験、102試験及び統合解析の結果は本モジュール2.5に要約し、詳細は【モジュール2.7.4】に示した。

203試験の被験者はベースライン時の被験者背景（第4.1項）に示すとおり、本申請適応症の患者を代表している。102試験は悪性固形腫瘍の日本人被験者の結果を評価した。統合安全性解析対象集団は、ID投与又はCD投与で単剤療法として13.5 mg QDの経口投与を開始した骨髄性／リンパ性腫瘍及び固形腫瘍を含む進行性悪性腫瘍の被験者であった。安全性の統合解析は6試験（101試験、102試験、201試験、202試験、203試験及び207試験）の被験者を含めた。統合安全性解析対象集団は、悪性腫瘍の被験者の本薬のID投与及びCD投与の安全性を裏付けるものである。

203試験のTEAE、臨床検査値、バイタルサイン測定値及び心電図の評価は安全性解析対象集団の41例を対象とした。102試験の評価は治験薬を1回以上投与された安全性解析対象集団の44例を対象とした。統合安全性解析対象集団では本薬を単剤投与として13.5 mg QDをID投与又はCD投与で開始した670例を対象とした。本薬と関連のある臨床的に注目すべき有害事象又は類似しているが同一ではないTEAEを記述するために国際医薬用語集（MedDRA）の基本語（PT）をグループ化してカテゴリ別に要約した。臨床的に特に注目すべきTEAEは、漿液性網膜剥離、爪毒性、高リン血症、低リン血症、その他の眼障害（ドライアイ、睫毛変化、霧視及び硝子体剥離）であった（第5.3.3項）。治験実施計画書の第3版の改訂前に本薬の投与を開始していた被験者は、治験薬と関連のあるGrade 2以上のTEAEが継続して認められない場合、少なくとも3サイクルを完了した後にCD投与への変更を可能とした。

*FGFR1*遺伝子再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍患者の本薬の包括的な安全性プロファイルを示すため、203試験の全集団（ID投与及びCD投与）の安全性データを示した（【モジュール5.3.5.3、120 Day Safety Update】）。203試験では、本薬のID投与及びCD投与の曝露量及び用量調節の違いを示した。統合安全性解析では、全体の結果に加えてID投与及びCD投与別に結果を示した。本項には統合安全性解析対象集団の2つの投与スケジュールの安全性の結果を示した。

統合安全性解析対象集団のID投与の388例には本薬の13.5 mg QDの単剤療法の経口投与としてID投与（2週間投与／1週間休薬）を開始した被験者、CD投与の282例には本薬の13.5 mg QDを単剤療法のCD投与を開始した被験者を含めた。

203試験では、本薬の作用機序であるFGFR-マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（MAPK）シグナル伝達（van der Noll et al 2013）及び非臨床試験の結果に基づき、眼毒性及び高リン血症をモニタリングするための追加の安全性評価を治験実施計画書に含めた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR、Appendix 16.1.1、治験実施計画書第1.3.1項】）。

5.2. 曝露の程度

5.2.1. INCB 54828-203 試験

5.2.1.1. 全体

安全性解析対象集団には、データカットオフ時点で単剤療法として本薬の投与を1回以上受けた全41例を含めた。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、14例（34.1%）が試験を中止していた。本薬の投与を中止した主な理由は、移植への移行8例（19.5%）、進行6例（14.6%）、AE及び医師による決定の各3例（7.3%）であった。最も多かった本試験を中止した理由は死亡10例（24.4%）であった。被験者は平均18.4サイクルの投与を完了しており、全ての被験者が1サイクル以上の投与を受けていた（【モジュール2.7.4、Table 4】）。

5.2.1.2. 投与スケジュール別

開始時にID投与であった被験者は41例中14例（34.1%）であり、治験実施計画書の改訂後にID投与からCD投与に切り替えた被験者は14例中3例（21.4%）であった。投与開始時に本薬のCD投与であった被験者は41例中27例（65.9%）であった。曝露期間の中央値は、開始時にID投与であった被験者が119.0日（36～1528日）、開始時にCD投与であった被験者が232.0日（15～871日）であり、ID投与よりCD投与の方が曝露期間の中央値が長かった（【モジュール2.7.4、Table 4】）。ID投与からCD投与に切り替えた3例のうち2例は、CD投与による治療中に本薬を減量及び投与中断し、1例はCD投与への切り替え前に本薬の投与を中断した。ID投与よりCD投与を開始した被験者の曝露期間の中央値が長かったことは、本薬の減量又は投与中断の差に寄与した可能性がある。

本試験は、毒性を管理するため、治験実施計画書のガイドラインに基づいて用量を調節できることとした（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR、Appendix 16.1.1、治験実施計画書5.4項】）。本薬の減量及び投与中断に至ったTEAEは第5.3.2.1項に示した。

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、開始時にID投与であった被験者で13例（92.9%）及びCD投与であった被験者で9例（33.3%）であり、CD投与よりID投与の割合が高かった。TEAEにより本薬の減量に至った被験者はID投与で14例中4例（28.6%）及びCD投与で27例中20例（74.1%）に認められ、TEAEにより投与中断に至った被験者はID投与で14例中6例（42.9%）及びCD投与で27例中21例（77.8%）例に認められ、いずれもID投与よりCD投与の割合が高かったが、TEAEにより投与中止に至った被験者はID投与で14例中2例（14.3%）及びCD投与例で27例中2例（7.4%）に認められ、少数例であった（【モジュール2.7.4、Table 17】）。以上より、本薬の13.5 mg QDのCD投与の安全性プロファイルは、本薬の減量又は投与中断による用量調節によって大部分の被験者において継続投与が可能であることが臨床的に示唆された。

*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍を有する被験者に本薬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。

5.2.2. INCB 54828-102 試験

安全性解析対象集団は治験薬を1回以上投与された44例とした。パート1（用量漸増）では14例がID投与で本薬9、13.5又は18 mgの投与を受けた。パート2（用量拡大）では30例がID投与又はCD投与で本薬13.5 mgの投与を受けた。本薬の13.5 mgの投与を受けた被験者は、ID投与で23例（52.3%）、CD投与で13例（29.5%）であった。全44例が治験薬の投与を中止し、試験を中止した。最も多い投与中止の理由は進行が37例（84.1%）であった。全ての被験者の本薬の曝露期間の中央値は56.0日（6～496日）であり、完了した治療サイクル数の平均は4.5サイクルであった。パート2での本薬の曝露期間の中央値は、13.5 mg QDのID投与で56.0日（6～496日）、13.5 mg QDのCD投与で45.0日（19～309日）であり、CD投与よりID投与の曝露期間の中央値が若干長かった（【モジュール2.7.6、102試験】）。

5.2.3. 統合解析

5.2.3.1. 全体

本薬の投与を受けた被験者は670例であった。データカットオフ時点では、670例中47例（7.0%）が投与を継続しており、623例（93.0%）が投与を中止し、575例（85.8%）が試験を中止していた。本薬の投与を受けた被験者の予定された休薬期間を含む投与期間は、全体で2～1561日であり、平均値は176.4日であった（【モジュール2.7.4、Table 5】）。

5.2.3.2. 投与スケジュール別

データカットオフ時点で本薬の投与を継続していた被験者は、ID投与で388例中8例（2.1%）及びCD投与で282例中39例（13.8%）であり、ID投与よりCD投与の割合が高かった。本薬の投与を中止した被験者の割合は、ID投与で388例中380例（97.9%）及びCD投与で282例中243例（86.2%）であり、CD投与よりID投与の割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 1.1】）。

本薬の投与期間の中央値は、ID投与で117日（4～1561日）及びCD投与で99日（2～927日）であり、概ね同程度であった（【モジュール2.7.4、Table 5】）。

本薬の減量及び投与中断に至ったTEAEは、第5.3.2.2項に示した。

統合安全性解析対象集団の対象となった6試験のうち4試験（101試験、102試験、201試験及び203試験）では、ID投与又はCD投与で本薬が投与されたが、被験者は2つの投与スケジュールにランダム化されたわけではなかった。4試験では投与開始時にCD投与であった被験者は、投与開始時にID投与であった被験者よりも遅く登録された。2つの投与方法は登録時期が異なるため、投与スケジュール間の投与中止及び治療期間の差の解釈が困難である。しかし、ID投与とCD投与では本薬の曝露量の結果に差が認められたものの、本薬の用量強度の中央値はID投与で9.23 mg（3.8～19.7 mg）、CD投与で10.83 mg（2.4～34.4 mg）であり、同程度であった（【モジュール2.7.4、Table 5】）。

203試験で開始時にCD投与であった被験者における曝露期間の中央値は、統合安全性解析対象集団の両投与スケジュールの曝露期間の中央値よりも長かった点を除くと、統合安全性解析対象集団のID投与及びCD投与の被験者の内訳及び本薬の曝露量の差は、203試験におけるID投与及びCD投与の被験者の内訳及び本薬の曝露量の差と概ね一致していた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 1.1.2.2】）。

5.3. 有害事象

5.3.1. 比較的よく見られる有害事象

5.3.1.1. INCB 54828-203 試験

5.3.1.1.1. 全体

TEAEは41例の全例（100%）に認められた（【モジュール2.7.4、Table 8】）。比較的よくみられた器官別大分類（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」34例（82.9%）、「眼障害」30例（73.2%）、「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格および結合組織障害」が各29例（70.7%）であった（【モジュール2.7.4、Table 9】）。最も発現割合が高かったPT別のTEAEは高リン血症の30例（73.2%）であり、発現割合が高かったTEAEは本薬の薬理作用及び国内添付文書（ペマジール® 2021）の記載と一致していた（【モジュール2.7.4、Table 9】）。高リン血症の詳細は第5.3.3.3.1項に示した。

30%以上に認められたTEAEは、高リン血症30例（73.2%）、脱毛症及び下痢の各23例（56.1%）、口内炎19例（46.3%）、ドライアイ及び口内乾燥の各14例（34.1%）及び便秘13例（31.7%）であった（【モジュール2.7.4、Table 9】）。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であるFGFR阻害の機序及び／又は対象疾患の病態と一致していた。10%以上に認められたGrade 3以上のPT別のTEAEは、口内炎7例（17.1%）及び貧血6例（14.6%）であった。Grade 3以上の「血液およびリンパ系障害」は、Grade 3の貧血6例（14.6%）、Grade 3又は4の血小板減少症4例（9.8%）、Grade 3又は4の白血球減少症3例（7.3%）、Grade 4の好中球減少症2例（4.9%）に認められ、Grade 3の手掌・足底発赤知覚不全症候群は4例（9.8%）及びGrade 3又は4の急性腎障害は3例（7.3%）に認められた（【モジュール2.7.4、Table 10】）。

本薬と関連のある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のあるTEAEは、高リン血症29例（70.7%）、脱毛症23例（56.1%）、下痢18例（43.9%）及び口内炎18例（43.9%）であった（【モジュール2.7.4、Table 13】）。

5.3.1.1.2. 投与スケジュール別

TEAEはID投与で14例及びCD投与で27例ともに全例（100%）に認められた（【モジュール2.7.4、Table 9】）。

ID投与又はCD投与のいずれかで30%以上に認められたTEAEは、高リン血症［ID投与10例（71.4%）及びCD投与20例（74.1%）、以下同順］、脱毛症［5例（35.7%）及び18例（66.7%）］、下痢［7例（50.0%）及び16例（59.3%）］、口内炎［6例（42.9%）及び13例（48.1%）］、ドライアイ［2例（14.3%）及び12例（44.4%）］、口内乾燥［3例（21.4%）及び11例（40.7%）］、便秘［2例（14.3%）及び11例（40.7%）］、食欲減退［1例（7.1%）及び11例（40.7%）］、四肢痛［1例（7.1%）及び10例（37.0%）］、貧血［5例（35.7%）及び7例（25.9%）］及び悪心［2例（14.3%）及び9例（33.3%）］であった（【モジュール2.7.4、Table 9】）。

10%以上に認められたGrade 3以上のTEAEは、貧血［ID投与3例（21.4%）及びCD投与3例（11.1%）、以下同順］、白血球減少症［2例（14.3%）及び1例（3.7%）］、血小板減少症［2例（14.3%）及び2例（7.4%）］、口内炎［1例（7.1%）及び6例（22.2%）］、四肢痛［0例（0%）及び4例（14.8%）］、爪甲剥離症［0例（0%）及び3例（11.1%）］及び手掌・足底発赤知覚不全症候群［1例（7.1%）及び3例（11.1%）］であった（【モジュール2.7.4、Table 10】）。

本薬と関連のあるTEAEはID投与で14例中13例（92.9%）及びCD投与で27例の全例（100%）に認められた。ID投与又はCD投与のいずれかで40%以上に発現した本薬と関連のあるTEAEは、高リン血症［ID投与10例（71.4%）及びCD投与19例（70.4%）、以下同順］、下痢［6例（42.9%）及

び12例（44.4%）］、口内炎［6例（42.9%）及び12例（44.4%）］、ドライアイ［1例（7.1%）、12例（44.4%）］及び脱毛症［5例（35.7%）及び18例（66.7%）］であった（【モジュール2.7.4、Table 13】）。

5.3.1.2. 統合解析

5.3.1.2.1. 全体

TEAEは670例中667例（99.6%）に発現した。比較的よくみられたSOCは、「胃腸障害」597例（89.1%）及び「代謝および栄養障害」558例（83.3%）であった（【モジュール2.7.4、Table 11】）。最も発現割合が高かったPT別のTEAEは高リン血症の670例中413例（61.6%）であり、発現割合が高かったTEAEは本薬の薬理作用及び国内添付文書（ペマジール® 2021）の内容と一致していた。高リン血症の詳細は第5.3.3.3.2項に示した。

30%以上に認められたTEAEは、高リン血症670例中413例（61.6%）、下痢291例（43.4%）、脱毛症283例（42.2%）、口内炎278例（41.5%）、便秘225例（33.6%）、口内乾燥222例（33.1%）及び疲労216例（32.2%）であった（【モジュール2.7.4、Table 11】）。発現割合が高かったTEAEは、FGFR阻害の機序又は各試験の対象疾患から予測できるものであった。

5%以上に認められたGrade 3以上のTEAEは、口内炎54例（8.1%）、貧血及び低ナトリウム血症が各38例（5.7%）、低リン血症35例（5.2%）並びに疲労34例（5.1%）であった（【モジュール2.7.4、Table 12】）。

本薬と関連のあるTEAEは670例中631例（94.2%）に発現した。30%以上に発現した本薬と関連のあるTEAEは、高リン血症397例（59.3%）、脱毛症264例（39.4%）、口内炎253例（37.8%）及び下痢226例（33.7%）であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.9】）。

5.3.1.2.2. 投与スケジュール別

TEAEはID投与で388例中全例（100%）及びCD投与で282例中279例（98.9%）に認められた（【モジュール2.7.4、Table 11】）。比較的よくみられたSOCは、「胃腸障害」、「代謝および栄養障害」及び「皮膚および皮下組織障害」であり、ID投与及びCD投与で同程度であった。

ID投与よりCD投与の発現割合が10%以上高かったTEAEは、高リン血症［ID投与206例（53.1%）及びCD投与207例（73.4%）、以下同順］、口内炎［139例（35.8%）及び139例（49.3%）］及び手掌・足底発赤知覚不全症候群［40例（10.3%）及び64例（22.7%）］であった。CD投与よりID投与の発現割合が10%以上高かったTEAEは、疲労［ID投与144例（37.1%）及びCD投与72例（25.5%）］であった（【モジュール2.7.4、Table 11】）。

統合解析で認められたID投与及びCD投与のTEAEの発現割合の差は、203試験の2つの投与スケジュールの差と概ね一致していたが、いくつかのTEAEでは異なる傾向が認められた。203試験では、高リン血症［ID投与10例（71.4%）及びCD投与20例（74.1%）、以下同順］並びに手掌・足底発赤知覚不全症候群［2例（14.3%）及び4例（14.8%）］が認められ、203試験の安全性対象集団と統合安全性対象集団の発現割合は同程度であった。一方、203試験では疲労［ID投与2例（14.3%）及びCD投与7例（25.9%）］及び悪心［2例（14.3%）及び9例（33.3%）］の発現割合は、ID投与よりCD投与の発現割合が高かったが、統合解析ではこれらのTEAEはCD投与と比較しID投与での発現割合が高く、203試験の安全性対象集団と統合安全性対象集団のID投与とCD投与の発現割合は異なっていた（【モジュール2.7.4、Table 11】）。

発現割合が高かったPT別のGrade 3以上のTEAEは、口内炎［ID投与24例（6.2%）及びCD投与30例（10.6%）、以下同順］並びに手掌・足底発赤知覚不全症候群［10例（2.6%）及び20例（7.1%）］が認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった（【モジュール2.7.4、Table 12】）。Grade 3以上の低リン血症は、ID投与で29例（7.5%）及びCD投与で6例（2.1%）に認められ、CD投与よりID投与の発現割合が高かった。Grade 3以上のTEAEにおけるID投与とCD投与

の発現割合の差は、203試験及び統合解析で概ね一致していた（【モジュール2.7.4、Table 12】）。

本薬と関連のあるTEAEの発現割合は、ID投与で388例中361例（93.0%）及びCD投与で282例中270例（95.7%）であり、同程度であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.9】）。本薬と関連のあるTEAEのうち、ID投与よりCD投与の発現割合が10%以上高かったTEAEは、高リン血症［ID投与196例（50.5%）及びCD投与201例（71.3%）、以下同順］、口内炎［127例（32.7%）及び126例（44.7%）］及び手掌・足底発赤知覚不全症候群［39例（10.1%）及び62例（22.0%）］であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.10】）。疲労は、ID投与で108例（27.8%）及びCD投与で50例（17.7%）に認められ、CD投与よりID投与の発現割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.10】）。

5.3.2. 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

5.3.2.1. INCB 54828-203 試験

5.3.2.1.1. 全体

死亡に至ったTEAEを含む重篤なTEAEは41例中21例（51.2%）に認められた（【モジュール2.7.4、Table 15】）。重篤なSOC別のTEAEは、「一般・全身障害および投与部位の状態」が5例（12.2%）に認められ最も多かった。

死亡に至ったTEAEは41例中3例（7.3%）に発現し、いずれの被験者も開始時にID投与であった（【モジュール2.7.4、Table 14】）。死亡に至ったTEAEは、急性腎障害、多臓器機能不全症候群及び悪性新生物進行の各1例（2.4%）であり、いずれも治験責任（分担）医師により本薬と関連なし、原疾患の進行によるものと判断された（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.4】）（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR 第15.1項】）。

本薬の投与中止に至ったTEAEは41例中4例（9.8%）に発現し、心不全、多臓器機能不全症候群、血中アルカリホスファターゼ増加及びカルシフィラキシスが各1例（2.4%）に認められた（【モジュール2.7.4、Table 17】）。このうち、Grade 4のカルシフィラキシス及びGrade 3の血中アルカリホスファターゼ増加の各1例は本薬と関連ありと判断された（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.6】）。

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41例中27例（65.9%）に認められた（【モジュール2.7.4、Table 19】及び【モジュール2.7.4、Table 20】）。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の各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の各4例（9.8%）、口内炎3例（7.3%）であった。これらのTEAEの発現はFGFR阻害の作用機序と一致している。

本薬の減量に至った高リン血症の発現割合は41例中3例（7.3%）、本薬の投与中断に至った高リン血症の発現割合は41例中4例（9.8%）と少なく、食事によるリン酸の制限及び／又はリン吸着剤及び利尿剤が本薬の標的効果を管理するために効果的な戦略であることを示唆している（第5.3.3.1項）。

5.3.2.1.2. 投与スケジュール別

重篤なTEAEはID投与で14例中9例（64.3%）及びCD投与で27例中12例（44.4%）に認められた。2例以上に認められた急性腎障害は、ID投与で1例（7.1%）及びCD投与で2例（7.4%）であった（【モジュール2.7.4、Table 15】）。

本薬の投与中止に至ったTEAEは、ID投与で2例（14.3%）及びCD投与で2例（7.4%）に認められ、概ね同程度であった（【モジュール2.7.4、Table 17】）。TEAEの叙述は【モジュール

5.3.5.2、203試験CSR 第15章】、簡潔な要約は【モジュール2.7.4、第2.1.5.1.1項】に示した。CD投与及びID投与の投与期間中に各2例の本薬の投与中止に至ったTEAEが発現したが、初回投与スケジュールと本薬の投与中止に至ったTEAEの発現割合に関連した傾向は認められなかった。

本薬の減量に至ったTEAEはID投与で14例中4例（28.6%）及びCD投与で27例中20例（74.1%）に認められ、本薬の投与中断に至ったTEAEはID投与で6例（42.9%）及びCD投与で21例（77.8%）に認められ、本薬の減量及び投与中断に至ったTEAEの発現割合はID投与よりCD投与が高かった（【モジュール2.7.4、Table 19】【モジュール2.7.4、Table 20】）。

5.3.2.2. 統合解析

5.3.2.2.1. 全体

死亡に至ったTEAEを含む重篤なTEAEは670例中296例（44.2%）に認められ（【モジュール2.7.4、Table 16】）、治験責任（分担）医師により本薬と関連ありと判断された重篤なTEAEは670例中54例（8.1%）に認められた（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.11】）。

2%以上の被験者に発現した重篤なTEAEは、尿路感染24例（3.6%）、急性腎障害19例（2.8%）、全身健康状態悪化16例（2.4%）、腹痛及び発熱の各15例（2.2%）であった（【モジュール2.7.4、Table 16】）。2例以上に発現した本薬と関連のある重篤なTEAEは、貧血及び低ナトリウム血症が各3例（0.4%）、下痢、悪心、疲労、高リン血症、失神及び急性腎障害が各2例（0.3%）に認められた（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.11】）。

死亡に至ったTEAEは670例中59例（8.8%）に認められた（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.12】）。死亡に至ったSOC別のTEAEは、「一般・全身障害および投与部位の状態」の24例（3.6%）が最も多く、死亡に至ったPT別のTEAEは全身健康状態悪化の14例（2.1%）が最も多かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.12】）。死亡に至ったTEAEの3例（脳血管発作、血中クレアチニン増加及び突然死の各1例）は、治験責任（分担）医師により本薬と関連ありと判断された。治験依頼者はいずれのTEAEも併用薬、合併症及び／又は原疾患に起因するものであり、本薬と関連はないと評価した（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.4】）。

本薬の投与中止に至ったTEAEは670例中67例（10.0%）に発現した。本薬の投与中止に至ったTEAEのうち3例以上に認められたTEAEは、全身健康状態悪化4例（0.6%）、腸閉塞、敗血症、低ナトリウム血症及び急性腎障害の各3例（0.4%）であった（【モジュール2.7.4、Table 18】）。

本薬の減量に至ったTEAEは670例中166例（24.8%）に発現し、本薬の投与中断に至ったTEAEは670例中361例（53.9%）に認められた（【モジュール2.7.4、Table 21】及び【モジュール2.7.4、Table 22】）。2%超に認められた本薬の減量に至ったTEAEは、口内炎28例（4.2%）、高リン血症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群の各20例（3.0%）に認められた（【モジュール2.7.4、Table 21】）。3%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60例（9.0%）、口内炎51例（7.6%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群46例（6.9%）、無力症21例（3.1%）及び疲労20例（3.0%）に認められた（【モジュール2.7.4、Table 22】）。

5.3.2.2.2. 投与スケジュール別

重篤なTEAEは、ID投与で388例中183例（47.2%）及びCD投与で282例中113例（40.1%）に認められ、同程度であった（【モジュール2.7.4、Table 16】）。

SOC別のTEAEは、「胃腸障害」［ID投与49例（12.6%）及びCD投与16例（5.7%）、以下同順］、「肝胆道系障害」［16例（4.1%）及び5例（1.8%）］並びに「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［22例（5.7%）及び9例（3.2%）］に認められ、CD投与よりID投与の発現割合が高かった。CCAの被験者の割合は、ID投与で158例（40.7%）及びCD投与で26例（9.2%）であり、CD

投与よりID投与の被験者の割合が高く、CCAの被験者は他のがん腫の被験者よりも消化管のTEAEを発現する可能性が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 1.3】）。

治験薬と関連のある重篤なTEAEは、ID投与で27例（7.0%）及びCD投与で27例（9.6%）に認められ、同程度であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.11】）。ID投与及びCD投与の重篤なTEAE及び本薬と関連のある重篤なTEAEの発現割合は、203試験のID投与及びCD投与の発現割合と概ね同程度であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.99.2】）。

死亡に至ったTEAEは、ID投与で388例中36例（9.3%）及びCD投与で282例中23例（8.2%）に認められ、同程度であった。死亡に至ったTEAEのうち、全身健康状態悪化はID投与で8例（2.1%）及びCD投与で6例（2.1%）に認められ、同程度であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.12】）。

本薬の投与中止に至ったTEAEは、ID投与で388例中38例（9.8%）及びCD投与で282例中29例（10.3%）に認められ、同程度であった（【モジュール2.7.4、Table 18】）。統合安全性解析対象集団と203試験の安全性対象集団の本薬の投与中止に至ったTEAEのID投与及びCD投与の発現割合は、概ね一致していた（【モジュール2.7.4、Table 18】）。

本薬の減量に至ったTEAEは、ID投与で388例中63例（16.2%）及びCD投与で282例中103例（36.5%）、本薬の投与中断に至ったTEAEはID投与で388例中165例（42.5%）及びCD投与で282例中196例（69.5%）に認められ、いずれもID投与よりCD投与の発現割合が高かった（【モジュール2.7.4、Table 21】及び【モジュール2.7.4、Table 22】）。

5.3.3. 臨床的に注目すべき有害事象

5.3.3.1. 漿液性網膜剥離

5.3.3.1.1. INCB 54828-203 試験

漿液性網膜剥離（カテゴリ）（【モジュール2.7.4、第1.1.2.1.1項】に基づくカテゴリ）は41例中9例（22.0%）に認められた（【モジュール2.7.4、Table23】）。

Grade 3以上又は重篤な漿液性網膜剥離（カテゴリ）、本薬の投与中止又は投与中断に至った漿液性網膜剥離（カテゴリ）は認められなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.18】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.19】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.22】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.21】）。

本薬の減量に至った漿液性網膜剥離（カテゴリ）は開始時にCD投与であった1例（2.4%）に認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.20】）。要約は【モジュール2.7.4、第2.1.6.1.1項】に示した。

5.3.3.1.2. 統合解析

漿液性網膜剥離（カテゴリ）は670例中72例（10.7%）に発現した（【モジュール2.7.4、Table 24】）。漿液性網膜剥離（カテゴリ）は、ID投与で388例中31例（8.0%）及びCD投与で282例中41例（14.5%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった。

Grade 3以上の漿液性網膜剥離（カテゴリ）は670例中9例（1.3%）に発現した。Grade 3以上の漿液性網膜剥離（カテゴリ）は、ID投与で388例中2例（0.5%）及びCD投与で282例中7例（2.5%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.20】）。

重篤な漿液性網膜剥離（カテゴリ）は670例中3例（0.4%）に発現し、内訳は開始時にID投与であった2例（網脈絡膜症、網膜剥離が各1例）及びCD投与であった1例（網膜色素上皮剥離）であ

った（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.21】）。各被験者の詳細は【モジュール2.7.4、第2.1.6.1.2項】に示した。

その他の本薬の投与中止に至った漿液性網膜剥離（カテゴリ）は認められなかった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.24】）。

本薬の減量に至った漿液性網膜剥離（カテゴリ）は670例中10例（1.5%）に認められ、内訳はID投与で388例中1例（0.3%）及びCD投与で282例中9例（3.2%）であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.22】）。本薬の投与中断に至った漿液性網膜剥離（カテゴリ）は670例中20例（3.0%）に認められ、内訳はID投与で388例中9例（2.3%）及びCD投与で282例中11例（3.9%）であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.23】）。本薬の減量又は投与中断に至った漿液性網膜剥離（カテゴリ）の発現割合は、いずれもID投与よりCD投与の発現割合が高かった。

投与スケジュールと重篤な漿液性網膜剥離（カテゴリ）の発現割合に一定の傾向は認められなかった。

5.3.3.2. 爪毒性

5.3.3.2.1. INCB 54828-203 試験

爪毒性（カテゴリ）は41例中25例（61.0%）に発現した（【モジュール2.7.4、Table 25】）。

Grade 3以上の爪毒性（カテゴリ）は、41例中7例（17.1%）に認められた。内訳は爪甲剥離症3例（7.3%）、爪ジストロフィー2例（4.9%）、爪床圧痛、爪変色、爪感染及び爪甲脱落症が各 1 例（2.4%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.18】）。

重篤な爪毒性（カテゴリ）及び本薬の投与中止に至った爪毒性（カテゴリ）は認められなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.19】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.22】）。

本薬の減量に至った爪毒性（カテゴリ）は41例中7例（17.1%）に認められ、内訳は開始時にID投与であった3例（21.4%）及びCD投与であった4例（14.8%）であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.20】）。本薬の投与中断に至った爪毒性（カテゴリ）は41例中3例（7.3%）に認められ、いずれも開始時にCD投与であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.21】）。投与スケジュールと本薬の減量に至った爪毒性の発現割合に一定の傾向は認められなかった。

5.3.3.2.2. 統合解析

爪毒性（カテゴリ）は670例中280例（41.8%）に発現した（【モジュール2.7.4、Table26】）。Grade 3以上の爪毒性（カテゴリ）は670例中38例（5.7%）に発現した（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.20】）。

重篤な爪毒性（カテゴリ）及び本薬の投与中止に至った爪毒性（カテゴリ）は発現しなかった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.21】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.24】）。

本薬の減量に至った爪毒性（カテゴリ）は670例中39例（5.8%）に認められ、内訳はID投与で388例中16例（4.1%）及びCD投与で282例中23例（8.2%）であった。本薬の投与中断に至った爪毒性（カテゴリ）は670例中50例（7.5%）に認められ、内訳はID投与で388例中15例（3.9%）及びCD投与で282例中35例（12.4%）に認められた。本薬の減量又は本薬の投与中断に至った爪毒性（カテゴリ）は、いずれもID投与よりCD投与の発現割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.22】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.23】）。

5.3.3.3. 高リン血症

5.3.3.3.1. INCB 54828-203 試験

高リン血症（カテゴリ）は41例中32例（78.0%）に発現した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.17】）。Grade 3以上の高リン血症（カテゴリ）は開始時にCD投与であった2例（4.9%）に発現した（【モジュール2.7.4、Table 10】）。

重篤な高リン血症（カテゴリ）は開始時にCD投与であった1例に発現した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.19】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.7.3】）。被験者の詳細は【モジュール2.7.4、第2.1.6.3.1項】に示した。

本薬の投与中止に至った高リン血症（カテゴリ）は発現しなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.22】）。本薬の減量に至った高リン血症（カテゴリ）は41例中4例（9.8%）に発現し、いずれも開始時にCD投与であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.20】）。本薬の投与中断に至った高リン血症（カテゴリ）は4例（9.8%）に発現し、いずれも開始時にCD投与であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.21】）。

5.3.3.3.2. 統合解析

高リン血症（カテゴリ）は670例中444例（66.3%）に認められ、内訳はID投与で223例（57.5%）及びCD投与で221例（78.4%）であり、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.19】）。

Grade 3以上の高リン血症（カテゴリ）は670例中8例（1.2%）に認められ、内訳はID投与で3例（0.8%）及びCD投与で5例（1.8%）であり、発現割合は同程度であった。

重篤な高リン血症（カテゴリ）は2例（0.3%）に認められ、内訳はID投与及びCD投与の各1例であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.21】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.3】）。これらのTEAEの詳細は【モジュール2.7.4、第2.1.6.3.2項】に示した。投与スケジュール及び重篤な高リン血症（カテゴリ）の発現割合に関連した傾向は認められなかった。

本薬の投与中止に至った高リン血症（カテゴリ）は開始時にCD投与であった1例に発現した。被験者の概要は【モジュール2.7.4、第2.1.6.3.2項】に示した（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.24】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.3】）。

本薬の減量に至った高リン血症（カテゴリ）は21例（3.1%）に認められ、内訳はID投与で4例（1.0%）及びCD投与で17例（6.0%）であった。本薬の投与中断に至った高リン血症（カテゴリ）は61例（9.1%）に認められ、内訳はID投与で9例（2.3%）及びCD投与で52例（18.4%）であった。本薬の減量又は投与中断に至った高リン血症（カテゴリ）の発現割合は、いずれもID投与よりCD投与が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.22】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.23】）。

5.3.3.4. 低リン血症

5.3.3.4.1. INCB 54828-203 試験

低リン血症（カテゴリ）は41例中4例（9.8%）に認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.17】）。

Grade 3以上の低リン血症（カテゴリ）は2例（4.9%）に認められ、内訳はID投与又はCD投与の各1例であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.18】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.7.4】）。被験者の詳細は【モジュール2.7.4、第2.1.6.4.1項】に示した。

重篤な低リン血症（カテゴリ）及び本薬の投与中止、減量又は投与中断に至った低リン血症（カテゴリ）は発現しなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.19】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.22】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.20】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.21】）。

以上の結果及びGrade 3以上の低リン血症（カテゴリ）を発現した被験者では重要な臨床症状が認められなかったことから、低リン血症（カテゴリ）は臨床検査値異常のみの報告であることが示唆された【モジュール2.7.4、第2.1.6.4.1項】。

5.3.3.4.2. 統合解析

低リン血症（カテゴリ）は670例中85例（12.7%）に認められ、内訳はID投与で65例（16.8%）及びCD投与で20例（7.1%）であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.19】）。

Grade 3以上の低リン血症（カテゴリ）は670例中35例（5.2%）に認められ、内訳はID投与で29例（7.5%）及びCD投与で6例（2.1%）であり、CD投与よりID投与の発現割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.20】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.4】）。

本薬の投与中断に至った低リン血症（カテゴリ）は670例中4例（0.6%）に認められ、内訳はID投与で3例（0.8%）及びCD投与で1例（0.4%）であり、発現割合は同程度であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.23】）。

重篤な低リン血症（カテゴリ）、本薬の投与中止又は減量に至った低リン血症（カテゴリ）は発現しなかった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.21】、【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.24】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.22】）。

5.3.3.5. その他の眼障害

5.3.3.5.1. INCB 54828-203 試験

5.3.3.5.1.1. ドライアイ

ドライアイ（カテゴリ）は41例中21例（51.2%）に発現した（【モジュール2.7.4、Table 27】）。

Grade 3以上のドライアイ（カテゴリ）は開始時にCD投与であった3例（7.3%）に認められ、そのうち1例は本薬を減量し、2例は投与中断した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.18】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.7.1】）。各被験者の詳細は【モジュール2.7.4、第2.1.6.5.1項】に示した。

本薬の減量に至ったドライアイ（カテゴリ）及び投与中断に至ったドライアイ（カテゴリ）は、それぞれドライアイ及び角膜炎が開始時にCD投与の各1例（2.4%）に認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.20】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.21】）。重篤なドライアイ（カテゴリ）、本薬の投与中止に至ったドライアイ（カテゴリ）は発現しなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.19】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.22】）。

5.3.3.5.1.2. 睫毛変化

睫毛変化（カテゴリ）は41例中6例（14.6%）に発現し、全て睫毛乱生であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.17】）。

本薬の投与中断に至ったGrade 3の睫毛変化は、開始時にCD投与であった1例（2.4%）に発現した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.18】及び【モジュール5.3.5.2、203

試験CSR Addendum、Listing 2.7.7.2】）。被験者の詳細は【モジュール2.7.4、第2.1.6.6.1項】に示した。

重篤な睫毛変化（カテゴリ）、本薬の投与中止又は減量に至った睫毛変化（カテゴリ）は発現しなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.19】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.22】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.20】）。

5.3.3.5.1.3. 霧視

霧視（カテゴリ）は41例中10例（24.4%）に認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.17】）。本薬の減量に至ったGrade 3の霧視は、開始時にCD投与であった1例（2.4%）に発現した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.20】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.7.7】）。被験者の詳細は【モジュール2.7.4、第2.1.6.7.1項】に示した。

本薬の投与中断に至ったGrade 2の霧視は、開始時にCD投与であった1例（2.4%）に発現した（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.7.7】）。重篤な霧視（カテゴリ）、本薬の投与中止に至った霧視（カテゴリ）は発現しなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.19】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.22】）。

5.3.3.5.1.4. 硝子体剥離

硝子体剥離は発現しなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.7.7.8】）。

5.3.3.5.2. 統合解析

5.3.3.5.2.1. ドライアイ

ドライアイ（カテゴリ）は670例中203例（30.3%）に発現し、内訳はID投与で115例（29.6%）及びCD投与で88例（31.2%）であり、同程度であった（【モジュール2.7.4、Table28】）。

Grade 3以上のドライアイ（カテゴリ）は670例中11例（1.6%）に発現し、内訳はID投与で2例（0.5%）及びCD投与で9例（3.2%）であり、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.20】）。

重篤な角膜炎は開始時にCD投与であった1例に認められ（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.21】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.5】）、本薬の投与中止に至った角膜炎は開始時にID投与であった1例に認められた（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.24】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Listing2.5.5.5】）。被験者の詳細は【モジュール2.7.4、第2.1.6.5.2項】に示した。

本薬の減量に至ったドライアイ（カテゴリ）は670例中7例（1.0%）に発現し、内訳はID投与で2例（0.5%）及びCD投与で5例（1.8%）に認められ、発現割合は同程度であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.22】）。本薬の投与中断に至ったドライアイ（カテゴリ）は670例中14例（2.1%）に発現し、内訳はID投与で2例（0.5%）及びCD投与で12例（4.3%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.23】）。

5.3.3.5.2.2. 睫毛変化

睫毛変化（カテゴリ）は670例中69例（10.3%）に発現した（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.19】）。Grade 3の睫毛の成長及びGrade 3の睫毛乱生は各1例（0.1%）に発現し、いずれも開始時にCD投与であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.20】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.6】）。

本薬の投与中止に至った睫毛変化（カテゴリ）は開始時にCD投与であった1例（0.1%）に認められた（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.24】）。本薬の投与中断に至った睫毛変化は開始時にCD投与であった1例（0.1%）に認められた（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.23】）。被験者の詳細は【モジュール2.7.4、第2.1.6.6項】に示した。

重篤な睫毛変化（カテゴリ）又は本薬の減量に至った睫毛変化（カテゴリ）はいずれも認められなかった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.21】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.22】）。

5.3.3.5.2.3. 霧視

霧視（カテゴリ）は670例中72例（10.7%）に認められ、内訳はID投与で31例（8.0%）及びCD投与で41例（14.5%）であり、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.19】）。Grade 3以上の霧視は5例（0.7%）に発現し、内訳は開始時にID投与であった1例及びCD投与であった4例であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.20】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.7】）。重篤な霧視は発現しなかった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.21】）。

本薬の投与中止に至った霧視（カテゴリ）は開始時にCD投与であった1例（0.1%）に認められた（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.24】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.7】）。被験者の詳細は【モジュール2.7.4、第2.1.6.7.2項】に示した。

本薬の減量に至った霧視（カテゴリ）は、開始時にCD投与であった2例（0.3%）に認められた（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.22】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.5.5.7】）。本薬の投与中断に至った霧視（カテゴリ）は10例（1.5%）に認められ、内訳は開始時にID投与であった1例及びCD投与であった9例であった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.23】）。

5.3.3.5.2.4. 硝子体剥離

硝子体剥離（カテゴリ）は670例中17例（2.5%）に発現し、内訳はID投与で15例（3.9%）及びCD投与で2例（0.7%）に認められ、CD投与よりID投与の発現割合が高かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.19】）。

Grade 3以上の硝子体剥離（カテゴリ）又は重篤な硝子体剥離（カテゴリ）は発現しなかった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.20】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.21】）。

本薬の投与中止又は減量に至った硝子体剥離（カテゴリ）は発現しなかった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.22】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.24】）。本薬の投与中断に至った硝子体剥離（カテゴリ）は開始時にID投与であった1例（0.1%）に発現した（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.23】）。被験者の詳細は【モジュール2.7.4、第2.1.6.8.2項】に示した。

5.3.4. 日本人における安全性の概要

5.3.4.1. INCB 54828-203 試験

203試験では日本人被験者が2例登録され、いずれの被験者もMPN患者であり本薬13.5 mgをCD投与で投与された。各被験者の安全性に関する経過は【モジュール2.7.4、第2.1.7.1項】に示した。

Grade 2の悪心はいずれの日本人被験者にも認められた。1例に本薬の投与中断に至ったTEAEであるGrade 3の高トランスアミナーゼ血症1件が認められた。別の1例では重篤なGrade 3の硬膜下血腫が発現したが、治験責任（分担）医師により本薬と関連なしと判断された。死亡に至ったTEAE又は本薬の投与中止に至ったTEAEを発現した日本人被験者はいなかった。

5.3.4.2. INCB 54828-102 試験

102試験では、44例の日本人の悪性固形腫瘍患者のうち、13例が本薬13.5 mgのCD投与を開始した。本薬の薬理作用と一致して、最も高い頻度で報告されたTEAEは高リン酸塩血症であり、本薬13.5 mg QDをCD投与した被験者の13例中11例（84.6%）に認められた【モジュール2.7.6、102試験】。

被験者の30%以上に認められたTEAEのうち、CD投与の方がID投与よりも20%以上発現割合が高かったTEAEは、味覚異常［ID投与11例（35.5%）及びCD投与9例（69.2%）、以下同順］、口内炎［9例（29.0%）及び10例（76.9%）］、脱毛症［10例（32.3%）及び7例（53.8%）］、下痢［8例（25.8%）及び8例（61.5%）］、倦怠感及び爪囲炎が各［2例（6.5%）及び4例（30.8%）］、口内乾燥［1例（3.2%）及び4例（30.8%）］、鼻出血及び白血球数減少が各［0例（0%）及び3例（23.1%）］であり、ID投与の方がCD投与よりも20%以上発現割合が高かったTEAEはなかった。

Grade 3以上のTEAEは、ID投与で31例中15例（48.4%）及びCD投与で13例中6例（46.2%）に認められ、発現割合は同程度であった。死亡に至ったTEAEは、ID投与で3例（9.7%）に認められたが、CD投与には発現しなかった。

重篤なTEAEは、ID投与で14例（45.2%）及びCD投与で2例（15.4%）に認められ、CD投与の被験者に発現した重篤なTEAEの詳細はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び食欲減退を発現した1例及び便秘を発現した1例であった。

本薬の投与中止に至ったTEAEは、ID投与で4例（12.9%）に認められたが、CD投与には発現しなかった。投与中断に至ったTEAEは、ID投与で12例（38.7%）及びCD投与で10例（76.9%）、減量に至ったTEAEはID投与で5例（16.1%）及びCD投与で1例（7.7%）に認められた（【モジュール2.7.4、Table 28】）。なお、ID投与の被験者では、本薬に関連する平均血清リン酸濃度の上昇（約2～3 mg/dL）は各1週間の休薬後にベースライン又はそれ以下に戻った。CD投与の被験者では、サイクル2の投与1日目まで平均血清リン酸濃度の上昇が継続していたが、以降の血清リン酸濃度は様々で全体的に経時的に低下傾向が認められた（【モジュール5.3.3.2、102試験CSR Table 3.3.3.3】及び【モジュール5.3.3.2、102試験CSR Figure 4.3.1.3】）。

5.4. 臨床検査

本薬の作用機序に基づくリン酸の恒常性に関連するパラメータを含む血液学的検査及び血液生化学的検査の詳細は第5.3.3.3項及び第5.3.3.4項に示した。

5.4.1. INCB 54828-203 試験

血液学的パラメータのベースラインからの平均変化量は、全般的にばらつきが大きく、臨床検査値の変化は異常な造血クローンの消失を示す可能性がある。ヘモグロビン値及び血小板数の変化は血液製剤の輸血を反映している可能性がある。血液学的検査値及び血液生化学検査値の異常の大部分は、リン酸を除くとGrade 1又は2であった（【モジュール2.7.4、Table 30】及び【モジュール2.7.4、Table 32】）。

肝機能検査値を含むその他の臨床検査値のベースラインからの変化量及び重症度のGradeの変化は様々であった。リン酸の濃度の変化を除き、臨床的に意味のある変動は認められなかった。Potential Hy's lawに該当した被験者はいなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.8.7】）。

本薬の投与中には血中クレアチニン増加が認められ、基準値上限及びベースライン値に基づきGrade分類したクレアチニン値の最異常Gradeは、Grade 1が41例中21例（51.2%）、Grade 2が18例（43.9%）及びGrade 3が1例（2.4%）に認められた（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.3.3.2】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.3.3.5】）。

臨床検査の結果は、【モジュール2.7.4、Table 30】及び【モジュール2.7.4、Table 32】に示した。

5.4.2. 統合解析

血液学的検査値の異常の発現割合は、白血球数低値［統合安全性解析対象集団133例（19.9%）及び203試験28例（68.3%）、以下同順］、リンパ球数低値［238例（35.5%）及び25例（61.0%）］、好中球数低値［68例（10.1%）及び21例（51.2%）］及び血小板数低値［118例（17.6%）及び13例（31.7%）］であり、統合安全性解析対象集団よりも203試験の発現割合が高かったことを除くと、203試験の血液学的検査値異常と概ね同様であった。これらの臨床検査値異常の発現割合の違いは、試験対象集団の違いと一致していた。リン酸を除く血液学的検査及び血液生化学検査値の異常の大部分は、Grade 1又はGrade 2であった（【モジュール2.7.4、Table 31】及び【モジュール2.7.4、Table 33】）。

基準値上限及びベースライン値に基づき、Grade分類したクレアチニン値の最異常Gradeは、Grade 1が670例中378例（56.4%）、Grade 2が261例（39.0%）及びGrade 3が15例（2.2%）及びGrade 4が1例（0.1%）であった。クレアチニン値の異常は、ID投与で388例中188例（48.5%）及びCD投与で282例中161例（57.1%）に認められ、ID投与よりCD投与の発現割合が高かった（【モジュール2.7.4、Table 33】）。

肝機能検査値を含むその他の臨床検査値は、Gradeの変化にばらつきがあった。臨床的に意味のあるリン酸濃度の変化以外の傾向は認められなかった。Potential Hy's lawは670例中3例（0.4%）に発現した（【モジュール5.3.5.3、ISS Listing 2.6】）。Hy's lawのすべての基準を満たした被験者はいなかった。Grade 3の悪性胆管閉塞は1例に認められ、治験責任（分担）医師により本薬と関連なしと判定された。胆管炎は1例に認められた。1例に肝機能障害の既往があり、本試験の登録時に肝転移が認められた。各被験者の概要は【モジュール2.7.4、第3.2.2.2.1項】に示した。

臨床検査の結果は、【モジュール2.7.4、Table 31】及び【モジュール2.7.4、Table 33】に示した。

5.5. バイタルサイン及び心電図

5.5.1. INCB 54828-203 試験

大半の被験者のバイタルサインは、ベースライン時及び評価した全ての時点で正常であった。バイタルサインの変化の大半が小さく、臨床的に意味のある傾向は認められなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.4.1】～【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.4.5】、【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.9.1】及び【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.9.2】）。バイタルサインの臨床的に注目すべき基準値は、【モジュール2.7.4、第4.1.1項】に示した。臨床的に注目すべき基準を満たすバイタルサイン値の発現は稀であり、脈拍数の増加が最も多かった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Listing 2.9.3】）。これらの大部分は一過性であり、臨床的に意義のある変動ではなかった。

心電図（ECG）検査の結果から、本薬はECGパラメータに対して意味のある影響を及ぼさなかった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR 第10.4.2項】）。初回申請の101試験の評価結果からの変更はなかった。

5.5.2. 統合解析

バイタルサインのベースラインからの変化量の解析は実施しなかった。

臨床的に注目すべき基準を満たすバイタルサイン値は脈拍数の増加が661例中220例（33.3%）と最も多かった（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.4.1】）（【モジュール2.7.4、第4.1.2項】）。こ

れらの変化は概して一過性であり、臨床的に意味のある変化ではなかった。心電図データの評価は実施しなかった。

5.6. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.6.1. 内因性及び外因性要因

本薬の安全性に対する人口統計学的特性への影響は、統合安全性解析対象集団を対象として年齢別（65歳未満、65歳以上75歳未満又は75歳以上）、性別及び人種別（白人、アジア人、その他）のサブグループのTEAEの発現割合を評価した。TEAEの発現割合の差は、人口統計学的特性のサブグループでは本薬の安全性プロファイルに意味のある差を示唆する一貫した傾向は認められなかった。特定の年齢、人種又は性別のサブグループの被験者では本薬の安全性に関する新たな懸念は認められなかった【モジュール2.7.4、Table 34】。

ECOGパフォーマンスステータスは、サブグループ間でのTEAEの発現割合の差はなく（【モジュール2.7.4、Table 35】）、サブグループ間で最も発現割合が高いTEAEは類似しており、統合安全性解析対象集団の本薬の安全性プロファイルと一致していた（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.3.5】）。サブグループ間のTEAEの発現割合の差は、健康状態の良い被験者と悪い被験者で予測可能な差によるものと考えられた。

肝機能障害及び腎機能障害による本薬のPKへの影響は、それぞれINCB 54828-107試験及びINCB 54828-108試験にて評価した。これらの試験から得られた安全性の結果は、初回申請時に提出済である。医薬品リスク管理計画書の重要な潜在的リスクには、急性腎障害、腎機能障害患者への本薬の使用、肝機能障害患者への本薬の使用を記載している。203試験及び統合解析の安全性の結果からは、肝機能及び腎機能障害ともに、更なる注意喚起を要する本薬の安全性の懸念は認められなかった。

203試験及び統合安全性解析対象集団では、肝機能及び腎機能のTEAEの発現は稀であった（【モジュール5.3.5.2、203試験CSR Addendum、Table 3.2.4】及び【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.4】）。現時点の結果に基づく本薬の現行の投与ガイダンスの変更は不要である。

統合安全性解析対象集団の全体のTEAEの発現割合には地域間の差がなく、発現割合が高かったTEAEは各地域で概ね類似していた（【モジュール5.3.5.3、ISS Table 3.2.1.4】）。

5.6.2. 薬物相互作用

203試験は、2021年6月30日のデータカットオフの時点で41例中14例が本薬13.5 mg QDのID投与、27例が13.5 mg QDのCD投与を受けていた。本薬のPK及びPKに対する共変量の影響は、MPN患者、CCA患者及び全被験者で同様であると予想される。したがって、203試験のPKの結果を胆管癌の新薬承認申請の裏付けとなる母集団PKモデルに使用した結果（101試験、102試験及び202試験）と組み合わせて、先に開発したモデルの妥当性を確認する。

本薬は主にCYP3A4で代謝されるため、CYP3A4誘導剤又は阻害剤の併用時には注意が必要である。

5.6.3. 妊娠及び授乳時の使用

妊婦の本薬の使用に関する結果は得られていない。しかし、動物での所見及び本薬の作用機序に基づくと、妊婦に投与した場合、本薬は胎児に害を及ぼす可能性がある。本薬又はその代謝物のヒト乳汁への排泄又は哺乳中の乳児若しくは乳汁の分泌に対する本薬の影響に関する結果は得られていない。

特別な患者集団及び状況の本薬の安全性に関する追加情報は、国内添付文書（ペマジール® 2021）に示した。203試験又は統合安全性解析対象集団の中間データのレビューに基づく変更は推奨されない。

5.6.4. 過量投与

臨床試験で検討した本薬の最高1日総用量は101試験の20 mg QDであった。この用量で用量制限毒性は認められなかった。本薬の過量投与が疑われる場合、一般的な対症療法で治療すべきである。現在までに、本薬の過量投与の臨床経験はない。

5.6.5. 薬物乱用

本薬の乱用の可能性は不明である。

5.6.6. 離脱症状及び反跳現象

本薬の離脱症状及び反跳現象は認められなかった。

5.6.7. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本薬の血液脳関門の通過度は極めて低く、精神機能に影響を及ぼすことはないと考えられる。

5.7. 安全性に基づく推奨用量

203試験では、*FGFR1*遺伝子再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍患者を対象として、本薬13.5 mg QDをID投与（2週間投与／1週間休薬）又はCD投与した際の安全性を評価した。

203試験では、*FGFR*再構成を伴う成人骨髄性／リンパ性腫瘍患者に対して、本薬13.5 mg QDのCD投与における安全性は管理可能であった。統合安全性解析対象集団の安全性の結果は、203試験の安全性の結果を支持するものであり、ID投与及びCD投与を評価するためのより大規模な結果及び詳細な安全性の検討を提供している。本モジュールに含まれる臨床試験の全体の安全性の結果により、本薬の安全性及び忍容性のプロファイルの適切かつ意味のある評価が可能となる。高リン血症の管理に関する推奨事項及び用量調節に関するガイドラインは本薬の副作用の軽減に有効であり、本薬の投与中止に至ったTEAEの発現割合は41例中4例（9.8%）と低かった（第5.3.2項）。本薬の投与期間の平均値は、203試験の投与開始時にID投与であった被験者で462.8日（36～1528日）、CD投与であった被験者で353.4日（15～871日）、統合安全性解析対象集団の全体が176.4日（2～1561日）であり、本薬の投与期間は6ヵ月を超えていた（第5.2項）。

13.5 mg QD投与を受けた34例を含む203試験、1～20 mg QD投与を受けたPK及び安全性のデータが得られている123例を含む101試験から得られたデータを用いて、対象患者集団の本薬の用法・用量の妥当性を裏付けるために安全性に関する曝露量 - 反応解析を実施した。203試験は被験者数が少なく、単一投与用量であったため、安全性に関する初回投与スケジュールの評価のために101試験を曝露 - 反応の安全性解析に含めた。

101及び203試験に含まれた進行性悪性腫瘍の被験者を対象として、本薬の曝露量とTEAE（発現割合が20%を超えるTEAEである高リン血症、口内乾燥、爪毒性、脱毛症、口内炎、疲労及び下痢など）との間の相関性を解析した（【モジュール2.7.2】）。曝露 - 反応解析では、本薬の曝露量の増加に伴って、発現割合が20%を超える疲労を除くすべてのTEAEの発現割合が増加したことから、本薬の曝露量が増加するに従ってTEAEの発現のリスクが高まることが示唆された。これらの所見から、TEAEの発現割合はID投与よりもCD投与の発現割合が高いことが示唆される。

203試験では、本薬の減量に至ったTEAEの発現割合はID投与で14例中4例（28.6%）及びCD投与で27例中20例（74.1%）（【モジュール2.7.4、Table 19】）、本薬の投与中断に至ったTEAEの発

現割合はID投与で6例（42.9%）及びCD投与で21例（77.8%）であり（【モジュール2.7.4、Table 20】）、ID投与よりCD投与の発現割合が高かったが、本薬の投与中止に至ったTEAEの発現割合は、ID投与で2例（14.3%）及びCD投与で2例（7.4%）であり（【モジュール2.7.4、Table 17】）、概ね同程度であった。本薬の13.5 mg QDのCD投与スケジュールの安全性プロファイルは、本薬の用量調節（減量及び投与中断）によって管理可能であることが示された。

5.8. 市販後データ

本薬は、2020年4月17日（国際誕生日）に米国で*FGFR2*再構成を有する胆管癌の治療薬として初めて承認され、日本では2021年3月23日に*FGFR2*融合遺伝子陽性の胆道癌の治療薬として承認された。日本の医薬品市販直後調査は2021年11月30日に終了している。本薬は2022年4月時点で、38ヵ国で承認されている。

ペミガチニブの発売から2021年10月16日までの世界累積曝露量は、約282.32／人年である。

市販されているペミガチニブの安全性データを検討した結果、新規の重大な安全性の問題は認められておらず、安全性プロファイルは臨床試験の結果から得られたプロファイルと同様であった。ペミガチニブのベネフィット・リスク評価は全体として良好であり変更はなかった。

5.9. 安全性の結論

5.9.1. INCB 54828-203 試験の安全性

*FGFR1*遺伝子再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍患者に本薬13.5 mg QDをID投与（2週間投与／1週間休薬）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TEAEの内容及び発現割合は両投与間で概ね類似していたことから、発現したTEAEは本薬の減量、投与中断及びその他の臨床的な処置により適切に管理されていたことが示された。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／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。

本薬13.5 mg QDをID投与又はCD投与した際の重篤な高リン血症の発現割合は低く、重篤な低リン血症は発現しなかったため、本薬をID投与及びCD投与した際の高リン血症及び低リン血症は、管理可能であった。

発現割合の高いTEAE（脱毛症、下痢、口内炎、貧血、便秘及び口内乾燥）は、FGFR阻害の機序及び／又は対象疾患の病態と一致しており、がん患者集団での使用は許容可能であると考えられた。

リン酸濃度の初期上昇及びFGFR阻害の標的効果を除き、血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査及び尿検査の結果に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。バイタルサイン及びECGパラメータのベースラインからの平均変化量は概して小さく、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

本薬に関連した血清クレアチニンの増加は、有機カチオントランスポーター2によるクレアチニンの尿細管分泌の遮断を反映しており、腎毒性作用を示すものではなかった。

5.9.2. 統合解析の安全性

統合安全性解析対象集団の本薬の投与中断に至ったTEAE及び減量に至ったTEAEのID投与及びCD投与の差は、203試験の2つの投与スケジュールの差と概ね一致していた。統合安全性解析対象集団の本薬のCD投与では、ID投与と比較して新たな安全性の懸念は認められなかった。

5.9.3. 日本人における安全性

203試験及び102試験の結果から、本薬13.5 mg QDをID投与（2週間投与／1週間休薬）又はCD投与した際の本薬の安全性プロファイルは、日本人においても許容可能であることが示唆された。

203試験の結果より、骨髄性／リンパ性腫瘍を有する日本人被験者2例のうち、1例はGrade 3の高トランスアミナーゼを認めたが、本薬の投与中断及び6.0 mgに減量してCD投与の継続が可能であった。また、別の1例はGrade 4の好中球減少症を認めたため本薬を9.0 mgに減量したが、その後開始用量である13.5 mgに変更し、疾患進行による死亡の4日前まで本薬の投与継続が可能であった。

102試験の結果より、進行性悪性固形腫瘍を有する日本人被験者に、本薬9、13.5及び18 mg QDをID投与並びに13.5 mg QDをCD投与した際の安全性プロファイルは忍容可能であることが示された。治験薬投与後に高頻度に発現した有害事象は、本薬の標的薬理作用であるFGFR経路の阻害及び／又は原疾患と一致しており、その発現割合は、CD投与で投与を受けた被験者の方が、ID投与で投与を受けた被験者に比べて高かった。CD投与の被験者におけるGrade 3以上のTEAE、重篤なTEAE及び本薬の投与中止に至ったTEAEの発現割合は、ID投与と同程度又はID投与よりも低く、CD投与における有害事象は管理可能であると考えられた。

203試験及び102試験の結果より、日本人においても本薬13.5 mg QDをCD投与した際に、13.5 mg QDをID投与した際の安全性に追加される新たな懸念はないと考えられた。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 治療の背景

*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍は稀な造血器腫瘍であり、承認されている治療薬は存在しない。慢性期の治療には、ヒドロキシ尿素による低強度治療により白血球増加症をある程度制御できる。マルチキナーゼ阻害剤（例：ポナチニブ又はミドスタウリン）などの標的治療はFGFR1に対する活性が限定的であることが報告されている（Chase et al 2013、Kodadoust et al 2016、Kreil et al 2015）。急性期の治療には、系統特異的な寛解導入レジメンを用いることができる。治癒の可能性があるASCTは適格患者においては実施可能であり、CR及びCCyRを達成した患者で実施することが望ましい（Haslam et al 2012、Suzan et al 2003、Townsend et al 2009）。

Uminoら（2018）により、*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍患者45例の臨床的転帰が総説論文として公表された。下記に概要を示す。

- 慢性期の14例の患者における治療は、ヒドロキシ尿素7例、ヒドロキシ尿素及びプレドニゾロン治療1例、ヒドロキシ尿素及びメルカプトプリン治療1例、イマチニブ1例、経過観察4例であった。追跡調査データが得られなかった1例を除き、急性期への移行は13例中7例（53.8%）で認められた。1年時点での急性期への移行は、死亡及びASCTを除くと、46.2%になると推測された。急性期への移行前にASCTを受けなかった患者において、診断を起点としたOSの中央値は9ヵ月（範囲：2～66ヵ月）であった。急性期への移行前にASCTを受けた3例のうち2例では、それぞれ、診断後30ヵ月及び57ヵ月の長期寛解が認められた。

- 慢性期から急性期に移行した患者において寛解導入療法データのある32例のうち、CRを達成したのは15例（46.9%）であった。内訳は、ALL/LBL患者の13例中11例（84.6%）、AML患者の14例中2例（14.3%）、系統不明の急性白血病患者の5例中2例（40%）であった。CRRは、原発性の急性期患者27例で51.9%、慢性期から急性期に移行した患者5例で20%であり、統計学的有意差は認められなかった（p = 0.338）。これらの患者の細胞遺伝学的寛解データは報告されていないものの、持続的な細胞遺伝学的完全寛解を達成した可能性は低いと考えられた。
- 原発性の急性期患者28例及び慢性期から急性期に移行した患者7例の計35例において、急性期と診断されてから1年後のOSは、29.8%（95% CI：14.4%～46.8%）であり、原発性の急性期患者及び慢性期から急性期に移行した患者の間に統計学的有意差は認められなかった（p = 0.859）。急性期の診断を起点とした1年OSは、診断から2ヵ月以内にCRを達成した患者では40.0%、それ以外の患者では26.0%であり、2ヵ月以内にCRを達成した患者ではより長期的な生存がみられた。寛解導入療法後にCRを達成した14例のうち、4例はASCTを受け、そのうち3例では、急性期の診断からそれぞれ7、23及び28ヵ月にわたって寛解が維持された。

*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍に対する治療アルゴリズム（Gerds et al 2020）では、慢性期の患者に対して推奨されるのは臨床試験への参加であり、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、ポナチニブ）による治療もNCCNガイドラインに記述されている。慢性期から急性期に移行した患者に対しては、臨床試験への参加及びASCTの早期検討が推奨されており、FGFR1に対する活性を有するチロシンキナーゼ阻害剤を系統別の化学療法と併用又は非併用で投与することが推奨されている（Gerds et al 2020）。

6.2. 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。また、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。

6.3. ベネフィット

203試験は、前向きに収集した包括的なデータセットを有しており、FGFR1を活性化することが知られている8p11転座又は*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者、並びにASCT又は他の疾患修飾療法後に再発した患者、若しくはASCT又は他の疾患修飾療法の適応とならない患者において、本薬13.5 mg QD投与により、持続的な臨床的奏効及び細胞遺伝学的奏効が得られることを示すエビデンスとなる。

有効性評価可能集団（40例）において、過半の被験者がCR［治験責任（分担）医師評価で62.5%及びCRC評価で70.0%］及びCCyR［治験責任（分担）医師及びCRC評価のいずれも70.0%］を達成した。CRを達成した被験者のうち半数以上は、DOCRが6ヵ月以上であった［治験責任（分担）医師評価で56.0%及びCRC評価で50.0%］（Table 3参照）。さらに、CRを達成した被験者におけるCR達成までの期間の中央値は、治験責任（分担）医師による評価で3.38ヵ月、CRCによる評価で1.46ヵ月であった。以上より、本薬13.5 mg QD投与により、持続的な臨床的奏効及び細胞遺伝学的奏効が比較的早期から得られることが示唆された（Table 3参照）。

6.3.1. 現在の治療選択肢及びペミガチニブの有効性

203試験の有効性の結果を公表論文の結果と比較したところ、*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍の治療において、本薬はより長期にわたり、持続的な臨床的ベネフィットを提供すると考えられた（Table 5参照）。慢性期におけるCRR及びCCyRRは、公表文献での報告はないが、203試験では、治験責任（分担）医師評価でそれぞれ62.5%及び70.0%、CRC評価でそれぞれ70.0%及び70.0%であった。また、急性期への移行は、Uminoら（2018）の報告では50%を超える割合で報告されたのに対し、203試験では慢性期を有する18例のうち1例（5.6%）のみであった。

さらに、203試験におけるCCyRRは、治験責任（分担）医師評価で及びCRC評価でいずれも70.0%であり、公表論文で報告されている結果よりも高いと考えられた。

Table 5: *FGFR1*遺伝子異常を有する骨髄性／リンパ性腫瘍に関する公表論文及びINCB 54828-203試験の有効性の結果

Source	Study	Study Features	N	Clinical Response	Cytogenetic Response	OS	
						N	12 month OS
Umino et al 2018	症例報告	慢性期、ヒドロキシ尿素ベースの治療、イマチニブ、又は観察	14[a,b]	NR	NR	41	43.1%[c]、95% CI：26.8%～58.4%
		急性期、系統特異的な導入化学療法により治療	38[a]	評価可能例：32例 CRR：46.9%	評価可能例：1例[d]；CCyR		
Strati et al 2018	複数施設からの症例報告	MPN、ヒドロキシ尿素、ヒドロキシ尿素+アナグレリド、ポナチニブで治療	4[e]	評価可能例：3例 PR 1例、SD 2例 CRR：0%	NR	4[e]	25.0%、OS：1～36ヵ月
		急性期、系統特異的な導入化学療法により治療（ポナチニブによる治療を受けた1例を除く）	13	評価可能例：13例[f] CR 9例、PR 1例、SD 1例、PD 2例 CRR：69.2%	MRD陰性：3/13例（23.1%）	13	46.2%、OS：4～75ヵ月超
Khodadoust et al 2016	症例報告	急性期、ヒドロキシ尿素及びMEC導入化学療法後、高用量メトトレキサート及びシタラビン再導入療法前のポナチニブ単剤療法	1	評価可能例：1例 形態学的部分寛解	評価可能例：1例 PCyR	-	NR
Kreil et al 2015	症例報告	MPN[g]、化学療法ベースのレジメン後のポナチニブ	7	評価可能例：7例 末梢血球数：85.7% CRR：0%	評価可能例：3例 PCyRR：33.3%	-	NR
INCB 54828-203試験（データカットオフ：2021年6月30日）	前向き	*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者、本薬13.5 mg QDをCD又はID投与	41	評価可能例：40[h] CRR：70.0% DOCR＞6ヵ月：50.0%	評価可能例：40 CCyRR：70.0% PCyRR：12.5%	40	47.5%、OS：0.49～50.20ヵ月

[a] 急性期の罹病期間に関する臨床データが得られている患者13例のうち、AML（5例）、B-ALL（1例）及びT-LBL（1例）を含む急性期への移行は7例に認められ、1年後の急性期への累積移行率は46.2%であった（95% CI：17.6%～70.9%）。CRRは、原発性の急性期患者（27例、51.9%）及び慢性期から急性期に移行した患者（5例、20%、p = 0.338）の間に有意差はなかった。.

[b] ASCTは14例（MPNの3例、急性期への移行3例及び原発急性期の8例）で実施した。急性期への移行前にASCTを受けた3例のうち、2例は診断後30ヵ月及び57ヵ月の長期寛解を達成した。

[c] 追跡期間中央値は10ヵ月（範囲：1～66ヵ月）であった。急性期への移行前にASCTを受けなかった11例では、診断からのOS中央値は9.0ヵ月（範囲：2～66ヵ月）であった。生存データが得られた35例の急性期の患者における1年OSは29.8%（95% CI：14.4%～46.8%）であった。

[d] ASCTを受けた*FGFR1*再構成を伴うT-LBL患者1例の症例報告。

[e] 1例は投与を受けなかった。

[f] 3例はMRD陰性であった。

[g] 5例がリンパ系腫瘍（T-LBL：n = 3、biclonal-accelerated phase：n = 1、及びB-ALL：n = 1）を合併していた。

[h] CRC評価に基づく結果。

出典: Umino et al 2018、Strati et al 2018、Khodadoust et al 2016、Kreil et al 2015及び203試験CSR Addendum Table 2.1.1.2.3、Listing 2.6.16.1.3、Table 2.2.3.2.3、Listing 2.6.17.1.3

6.3.2. 有効性解析により一貫して認められたベネフィット

6.3.2.1. 治験責任（担当）医師及び中央判定委員会（CRC）の評価に基づく奏効

203試験の治療効果判定基準を設定した時点で、*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍は極めて稀な造血器腫瘍であることから、患者にみられる症状の不均一性への理解が十分ではなかった（【モジュール5.3.5.2、INCB 54828-203 CSR Appendix 16.1.1、Protocol Appendix D】参照）。*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍は、しばしば8p11骨髄増殖性症候群と呼ばれ、MPN又はその他の慢性骨髄増殖性疾患による骨髄病変、急性期の悪性腫瘍による髄外部位の病変及び8p11の転座を特徴とする（Jackson et al 2010）。これらの特性に基づき、治験実施計画書で規定した基準には、修正MDS/MPN基準を用いた慢性骨髄性疾患の骨髄／末梢血（BM/PB）に対する基準、修正Lugano基準を用いた髄外病変の基準、及び細胞遺伝学的効果の基準を含めた。治験責任（担当）医師による治療効果判定は、これらの基準に基づいている。

203試験開始時より、治療効果は治験責任（担当）医師評価に加え、CRCによりレトロスペクティブに評価することとしていた。試験開始後にCRCが最初に招集され、診断及び治療効果判定を開始した際に、当初想定していたよりもデータの不均一性が大きく、特に、骨髄に骨髄性又はリンパ性の急性期疾患を有する被験者の割合が高かった。したがって、慢性骨髄性悪性疾患に対するBM/PB基準だけでなく、急性期の骨髄性又はリンパ性疾患に対するBM/PB基準の追加が必要となった。BM/PB基準は、急性期のリンパ性腫瘍及び急性期の骨髄性悪性腫瘍で同一であり、広く使用されている。そのため、この急性期疾患の基準を、CRCによるレトロスペクティブな治療効果判定基準に含めた。重要な急性期疾患における基準（好中球＞1×10^9/L、血小板＞100、BM芽球＜5%、及び末梢血芽球検出不能）は、概して治験実施計画書のApprendix Dに記載しているBM/PB基準に含まれているが、急性期疾患のBM/PB病変を有する被験者の効果と関連しないと考えられる項目も含まれている。

CRRは、治験責任（担当）医師評価で62.5%（95% CI：45.80%～77.27%）及びCRC評価で70.0%（95% CI：53.47%～83.44%）］、ORRは治験責任（担当）医師評価で72.5%（95% CI：56.11%～85.40%）及びCRC評価で72.5%（95% CI：56.11%～85.40%）であり、いずれの評価でも一貫して高かった（Table 2）。また、DOCRが6ヵ月以上であった被験者は、治験責任（担当）医師評価で56.0%（14/25例）及びCRC評価で50.0%（14/28例）であった。

治験責任（担当）医師評価及びCRC評価における奏効率（CRR及びORR）の差は、CRC評価では、急性期に特異的な標準的効果判定基準を使用していること、治験責任（担当）医師評価では効果判定に用いなかった中央検査機関の病理組織学的評価がCRC評価には含まれていたことに起因すると考えられた。また、CRC評価では中央検査機関でのFISH検査結果を細胞遺伝学的効果の評価に含めており、治験責任（分担）医師評価には含まれていないものの、細胞遺伝学的奏効には大きな差は認められなかった（Table 4参照）。

なお、203試験に組み入れられた2例の日本人被験者では、CRC評価に基づくBORは、1例ではCR（DOCR：6.21ヵ月、DOR：8.31ヵ月）であり、別の1例ではPR（DOR：0.69ヵ月）であった。

以上より、*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をCD投与又はID投与（2週間投与／1週間休薬）することのベネフィットが示され、日本人被験者においても本薬のベネフィットが期待できると考えられた。

6.3.3. 投与スケジュール及び臨床転帰

6.3.3.1. CD 投与で認められた *FGFR1* 融合レベルの低下

分子レベルでは、本薬により誘導されたFGFR1の標的阻害により、投与中の*FGFR1*融合遺伝子発現量が大幅に低下し、初回投与後15日の早期から低下が認められた（モジュール5.3.5.2、TRS-

21.11.1参照）。本薬の開発初期には、悪性固形腫瘍の治療にID投与スケジュールを選択し、これを本試験の開始時にも適用していた。本薬投与を予定外に長期間中断した後に異常な分裂中期細胞及び*FGFR1*再構成を伴う細胞が明らかに増加したことから、ID投与スケジュール中の休薬が臨床的効果及び細胞遺伝学的効果が認められるまでの期間及び奏効の持続に影響を及ぼしている可能性が懸念された。この懸念は、早期の細胞遺伝学的及び分子遺伝学的効果の臨床転帰に対する肯定的な影響が広く受け入れられている慢性骨髄性白血病での経験及びデータによって説明されている（Wang et al 2003）。他の試験で得られた本薬13.5 mgの投与の経験、及び*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍を有する被験者では、CD投与によるより速やかな効果及びより高い有効性が得られるとの仮説に基づき、全ての被験者に13.5 mg QDをCD投与で開始した。ID投与で投与されていた被験者は、規定された基準を満たす場合、ID投与からCD投与に切り替えるよう、治験実施計画書を改訂した。

203試験のトランスレーショナルリサーチでは、ID投与で投与された被験者の多くで、サイクル1の投与15日目と比較してサイクル2の投与1日目に末梢血中の*FGFR1*融合遺伝子発現量が上昇したが、CD投与で投与された被験者では、サイクル2の投与1日目に一過性の末梢血中の*FGFR1*融合遺伝子発現量の上昇は認められなかったことが確認された。サイクル2の投与1日目の末梢血中の*FGFR1*融合遺伝子発現量について、ID投与及びCD投与におけるベースラインからの変化量の差は、統計的に有意ではなかったが、ID投与と比較し、CD投与では、末梢血中の*FGFR1*融合遺伝子発現量が持続的に低下する傾向が認められた。

6.3.3.2. CD 投与による良好な臨床転帰

ID投与で投与開始した被験者と比較し、CD投与で投与開始した被験者において、CRRが高く、CR達成までの期間の中央値が短かったことから（Table 3参照）、CD投与によりCRを達成する可能性が高まること、CRがより早期に達成されること、臨床転帰が改善することが示唆される。

*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者40例（Table 3参照）におけるCRRは、投与開始時にCD投与であった被験者では、治験責任（分担）医師評価で66.7%、CRC評価で81.5%であったのに対し、投与開始時にID投与であった被験者では治験責任（分担）医師評価で53.8%、CRCによる評価で46.2%であった。さらに、投与開始時にCD投与であった被験者は、約1.5ヵ月でCRに達した［CR達成までの期間の中央値：治験責任（分担）医師評価で1.56ヵ月、CRC評価で1.45ヵ月］。投与開始時にID投与であった被験者におけるCR達成までの期間は、CD投与の被験者より約2ヵ月長かった［CR達成までの期間の中央値：治験責任（分担）医師評価で3.48ヵ月及びCRC評価で3.52ヵ月］。

*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者に本薬13.5 mg QDをCD投与又はID投与したときの忍容性は概ね良好であり、投与中止に至ったTEAEの発現割合は低かった。投与中止に至ったTEAEの発現割合は、投与スケジュール間で概ね同程度であった（【モジュール2.7.4、Table 17】）。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（92.9%）がID投与（33.3%）より高く（【モジュール5.3.5.2、INCB 54828-203 CSR Addendum、Table 3.1.99.1】）、CD投与の被験者ではID投与の被験者と比較し、減量及び投与中断の割合がより高かった（【モジュール2.7.4、Table 19及びTable 20】）が、投与中止に至ったTEAEの発現割合は、投与スケジュール間で同程度であった。これらの結果より、本薬の開始用量13.5 mg QDのCD投与における安全性は、減量及び投与中断により管理可能であることが示唆された。

以上より、本薬のCD投与における安全性プロファイルは、ID投与におけるプロファイルと類似しており、CD投与はよりCR達成の可能性が高く、CR達成までの期間が短く、臨床転帰が良好であった。

6.4. リスク

一変申請では、*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者を対象とした203試験で本薬を投与された41例、及び単剤療法として本薬13.5 mgの投与を受けた被験者を対象とした安全性統合解析の670例の結果に基づき、本薬の安全性を評価した。203試験の被験者のベースラインの疾患特性及び人口統計学的特性は、申請効能又は効果である*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍の患者集団を反映しており、本薬の安全性は実臨床においても適用可能であると考えられた。

本薬13.5 mg QDのID投与（2週間投与／1週間休薬）スケジュールは、米国及びEUでは*FGFR2*再構成を有する胆管癌、日本では*FGFR2*融合遺伝子を有する胆道癌に対して承認されている（ペマジール® 2021）。本一変申請のデータカットオフ（2021年6月30日）時点で得られたデータから、本薬の安全性プロファイルに考慮すべき重要な変更はなかった。203試験において、本薬はCD投与及びID投与のいずれの投与スケジュールでも忍容可能であった。

203試験で認められたTEAEのGradeは概して低く、適切なモニタリングにより管理可能であった。*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者に対する治療は、当該疾患のような稀な造血器悪性腫瘍のため、薬物療法の使用経験が豊富な医師の管理下で実施されることが想定される。

本薬の主なリスクは作用機序により予測されるリスクであり、高リン血症、漿液性網膜剥離及び胚・胎児毒性である。これらのリスクは、本薬の臨床試験で最も高頻度に認められたか、潜在的に臨床的に意義のある事象であり、検出、管理及び予防が可能である。詳細を以下に示す。

高リン血症はFGFR阻害の予測される作用であり、本薬投与に関連してリン酸濃度の上昇に関連するTEAE及び臨床検査値異常が予測された。治験実施計画書には、このon-target作用を管理するため、血清リン酸濃度に基づいた管理上の推奨事項が記載されている。初期の管理上の推奨事項は、リン酸の食事制限、リン吸着剤及び利尿薬の併用、及びリン酸値のモニタリングの強化であった。これらの対応を実施しても本薬投与中の血清リン酸濃度の管理が不十分であった場合、本薬の投与中断、減量、又は最終的には本薬の中止が推奨された。この管理方法により、Grade 3以上又は重篤な高リン血症の発現割合は低く、投与中止に至った高リン血症が認められた被験者は203試験ではおらず、統合安全性解析対象集団では1例であった。Grade 3以上又は重篤な高リン血症を発現した被験者では、本薬の中断又は減量に至った被験者は少なく、リン酸高値による後遺症は認められなかったことから、初期の介入はリン酸高値の管理に有効であったことが示唆された。なお、高リン血症の管理に関するガイダンスは、国内添付文書に記載している（ペマジール® 2021）。

漿液性網膜剥離とは、網膜光受容体と網膜色素上皮頂端との間に液体が貯留し、炎症の徴候なく網膜光受容体外節が網膜色素上皮頂端から分離することを意味する（Nti 2019、van der Noll 2013）。異常の部位及び程度によって無症候性又は無痛の霧視若しくはその他の視覚障害（例：光視症又は眼浮遊物）を呈するものとなるかが決まる。進行性悪性腫瘍患者を対象とした本薬の治験実施計画書には、スクリーニング時、投与期間中一定の間隔で、投与終了来院時及び臨床的に必要な場合、総合的眼科検査を実施すると記載された。当初、検査は視力検査及び細隙灯検査で構成されていた。新たに得られた安全性データに基づいて治験実施計画書を改訂し、追加の眼科検査（例：光干渉断層撮影）を実施する旨を明確にした。漿液性網膜剥離は、漿液性網膜剥離又は網膜色素上皮剥離として報告されることが最も多く、203試験の被験者の22.0%及び統合解析の被験者の10.7%に発現した。重症度は概してGrade 1又は2であり非重篤であった。統合解析の2例以上の被験者に認められたGrade 3以上のTEAEは、網膜剥離（4例）及び網膜色素上皮剥離（2例）であった。漿液性網膜剥離は、本薬の投与中断、減量又は投与中止に至った事象の発現割合が低かったことから、管理可能と考えられた。なお、網膜剥離は、国内添付文書に記載している（ペマジール® 2021）。

妊婦における本薬の使用に関するデータは得られておらず、本薬に関連するリスクは分かっていない。作用機序及びラット生殖毒性試験の結果に基づくペミガチニブの潜在的リスクとして胚胎児毒性が特定されている。なお、妊娠及び避妊に関するガイダンスは、国内添付文書に記載している（ペマジール® 2021）。

203試験及び統合安全性解析対象集団の被験者から得られた安全性データから得られた本薬の重要なリスクは、これまでに認められたリスクと一致していた（ペマジール® 2021）。新たな安全性の懸念は特定されず、本薬13.5 mg QDのCD投与は、ID投与と同様に、管理可能な安全性プロファイルを有している。

日本人においては、203試験の日本人被験者2例及び102試験の結果より、本薬13.5 mg QDをCD投与した際の安全性は、13.5 mg QDでID投与した際の安全性に追加となる新たな懸念はないと考えられた。

6.5. ベネフィット・リスク評価

入手可能なデータから、*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者は一般に予後不良であり、承認された治療薬は無く、治療選択肢が限られている。203試験では、本薬投与により臨床的完全奏効及び細胞遺伝学的完全奏効が長期間持続し、臨床的ベネフィットが長期にわたり継続することが示された。本薬の有効性は、治験責任（分担）医師及びCRCによる評価で一貫して認められた。さらに、臨床的完全奏効及び細胞遺伝学的完全奏効は疾患病態のカテゴリに関係なく達成された。年齢又は併存疾患のためにASCTの適応とならない慢性期患者において、本薬はより頑健な効果をもたらし、急性期への移行を遅らせる可能性がある。適切なドナーがいる患者では、本薬により患者がASCTの適応可能となり、持続的寛解の可能性が高まることが期待される。急性期の患者においては、本薬の治療より臨床的奏効及び細胞遺伝学的奏効が達成されることで、より長期間のPFSが期待でき、より多くの患者がSCTに適応となる可能性がある。

バイオマーカーのデータから、*FGFR1*融合遺伝子の発現レベルはID投与における7日間の休薬期間の間に反跳することが確認された。治験責任（分担）医師の評価に基づくCRRは、CD投与（66.7%）の方がID投与（53.8%）よりも高く、また、CRまでの期間の中央値もCD投与（1.56ヵ月）の方がID投与（3.48ヵ月）よりも短かった。このことからも、ID投与よりもCD投与を用いることが推奨される。

*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍患者に本薬13.5 mg QDをCD投与又はID投与したときの忍容性は概ね良好であり、TEAEにより投与を中止した被験者の割合は低かった。TEAEの発現割合及び種類は概ね類似していたものの、CD投与によりCR達成の可能性が高まり、CRがより早期に達成されることから、患者の臨床転帰を改善できる可能性がある。

以上より、本薬13.5 mg QDのCD投与スケジュールは、*FGFR1*再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍の成人患者に対して、長期的にわたる持続的な臨床効果及び細胞遺伝学的効果をもたらし、管理可能な安全性プロファイルを有していた。

6.5.1. 結論

本薬は、臨床的及び細胞遺伝学的に意味のある持続的な奏効を示し、有害事象の重症度は概して軽度から中等度であったことから管理可能な安全性プロファイルを有している。

したがって、本薬の*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍に対するベネフィットはリスクを上回ると考えられ、以下の効能・効果及び用法・用量で申請する。

- 効能又は効果
  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
  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. 参考文献

Agerstam H, Jaras M, Andersson A, et al. Modeling the human 8p11-myeloproliferative syndrome in immunodeficient mice. Blood. 2010;116(12):2103-11.

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.

Chase A, Bryant C, Score J, Cross NC. Ponatinib as targeted therapy for FGFR1 fusions associated with the 8p11 myeloproliferative syndrome. Haematologica 2013;98:103-106.

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.

Cheson BD, Fisher IR, 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 Sep 20;32(27):3059-3068.

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.

Gerds AT, Gotlib J, Bose P, et al. Myeloid/Lymphoid neoplasms with eosinophilia and TK fusion genes, Version 3.2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2020;18:1248-1269.

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.

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.

Jackson CC, Medeiros LJ, Miranda RN. 8p11 myeloproliferative syndrome: a review. Hum Pathol 2010;41:461-476.

Khodadoust MS, Luo B, Medeiros BC, et al. Clinical activity of ponatinib in a patient with FGFR1-rearranged mixed-phenotype acute leukemia. Leukemia 2016;30:947-950.

Kreil S, Adès L, Bommer M, et al. Limited efficacy of ponatinib in myeloproliferative neoplasms associated with FGFR1 fusion genes. Blood 2015;126:2812.

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.

Macdonald D, Reiter A, Cross NC. 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).

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.

Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. Blood 2017;129: 704-714

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;139:836-40.

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;5:287-98.

Sarthy J, Reddivalla N, Radhi M, Chastain K. Pediatric 8p11 eosinophilic myeloproliferative syndrome (EMS): a case report and review of the literature. Pediatr Blood Cancer 2017;64:e26310.

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

Strati P, Tang G, Duose DY, et al. Myeloid/lymphoid neoplasms with FGFR1 rearrangement. Leuk Lymphoma 2018;59:1672-1676.

Suzan F, Guasch G, Terre C, 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) Br J Haematol 2003;121:312‑314.

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;44:197-199.

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

van der Noll R, Leijen S, Neuteboom GHG, 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.

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.

Wang L, Pearson K, Ferguson JE, Clark RE. The early molecular response to imatinib predicts cytogenetic and clinical outcome in chronic myeloid leukaemia. Br J Haematol 2003;120:990-999.

Xie Y, Su N, Yang J, et al. FGF/FGFR signaling in health and disease. Signal Transduct Target Ther 2020;5:181.

日本血液学会. 血液疾患症例登録　集計解析結果. 2015-2020.

ペマジール®錠4.5mg 添付文書. 第2版, インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社, 2021年6月改訂.