

事例検討⑬ 資料

FGFR

アカデミア・アセンブリ 全体会議 検討日
2024年11月28日 (木)

注意事項

- この資料は、アカデミア・アセンブリ全体会議における事例検討の際に提示されたものです（一部修正が加えられている場合があります）。
- 薬剤の使用に関しては、必ず最新の添付文書をご参照ください。本資料には本邦未承認の情報が含まれる場合がありますが、そのような使用を推奨するものではありません。
- 医学・薬学の知見は日々更新されるため、本資料の内容が最新の科学的根拠と一致しているとは限りません。必ず最新の研究やガイドラインを確認してください。
- 本資料の利用によって生じた損害や不利益について、アカデミア・アセンブリおよび資料作成者は一切の責任を負いかねます。
- 許可なく本資料を二次利用または配布することはご遠慮ください。
- 本資料の情報には、外部文献やガイドラインを参照したものが含まれています。詳細については、該当する出典をご確認ください。
- 本資料は一般的な情報提供を目的としたものであり、特定の患者への適用可否については、必ず専門家の判断を仰いでください。
- また、アカデミア・アセンブリにおいて実施したアンケート調査の結果は、特定の治療を推奨するものではありません。

症例検討 *-FGFR-*

症例1: 60代 女性 胆道がん (仮想症例です)

NCCオンコパネル結果

■コンパニオン診断項目

コンパニオン診断項目である下記の遺伝子変異が検出されました。

遺伝子名	変異種類	対応する医薬品
FGFR2	fusion	フチバチニブ

本コンパニオン診断項目は、コンパニオン診断対象である遺伝子変異が適用がん種で検出された場合に、医薬品の適応判定の補助としてご使用いただけます。ご使用の際には、本品の最新の添付文書及び、医薬品の最新の添付文書をご確認ください。

■遺伝子再構成情報

No	遺伝子名	変異種類	融合様式	切断領域	exon結合予測(リーディングフレーム予測)
2	○ FGFR2 BICC1	fusion	5'-3' 5'-3'	intron17 intron2	exon17-exon3(In-frame)
3	○ Intergenic FGFR2	rearrangement	-	intergenic intron17	-(Unknown)

※遺伝子名の左側に●表記がある変異は、RG サマリーレポートに報告されている変異です。

※遺伝子名の左側に○表記がある変異は、本 RG シーケンシングレポート及び RG サマリーレポートのコンパニオン診断項目の対象となる変異です。複数ある場合は、コンパニオン診断項目の変異種類には1種類のみ (fusionとrearrengementの2種類が報告されている場合は fusion) が記載されます。

*1 変異が報告されている場合、リード数が閾値を下回った領域に検出された変異を示します。

症例1: 60代 女性 胆道がん（仮想症例です）

■コンパニオン診断項目

コンパニオン診断項目である下記の遺伝子変異が検出されました。

遺伝子名	変異種類	対応する医薬品
<i>FGFR2</i>	fusion	フチバチニブ

本コンパニオン診断項目は、コンパニオン診断対象である遺伝子変異が適用がん種で検出された場合に、医薬品の適応判定の補助としてご使用いただけます。ご使用の際には、本品の最新の添付文書及び、医薬品の最新の添付文書をご確認ください。

エキスパートパネルにおける推奨治療

- ・ *FGFR2*融合陽性胆道がんに対してfutibatinib, pemigatinibが保険適用されている（EvLv: A）

* tasurgratinib承認前

症例2: 50代 男性 胃がん (仮想症例です)

FoundationOne CDx結果

BIOMARKER FINDINGS
HRD signature - HRDsig Negative
Microsatellite status - MS-Stable
Tumor Mutational Burden - 0 Muts/Mb
GENOMIC FINDINGS
FGFR2 - amplification, rearrangement intron 17
10 Trials see p. 8

THERAPY AND CLINICAL TRIAL IMPLICATIONS	
No therapies or clinical trials. See Biomarker Findings section	
No therapies or clinical trials. See Biomarker Findings section	
No therapies or clinical trials. See Biomarker Findings section	
THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE)
none	Erdafitinib
	Futibatinib
	Pazopanib
	Pemigatinib

症例2: 50代 男性 胃がん (仮想症例です)

FoundationOne CDx結果

GENOMIC FINDINGS

FGFR2 - amplification, rearrangement intron 17

Exon 18を失う遺伝子再構成 = Oncogenic

10 Trials [see p. 8](#)

THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)

none

THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE)

Erdafitinib

Futibatinib

Pazopanib

Pemigatinib

エキスパートパネルにおける推奨治療

・ *FGFR2*融合陽性胆道がんに対してpemigatinib, futibatinibが保険適用されている (EvLv: C)。
Pemigatinibは患者申出療養試験の対象薬剤である。

* tasurgratinib承認前

症例3: 60代 男性 唾液腺分泌がん (仮想症例です)

GenMine TOP結果

3. RNA解析

3.1 融合遺伝子

No.	融合遺伝子・ トランスクリプトID	染色体位置	融合部位 (該当エクソン/全エクソン数)	リード数
1	ETV6-NTRK3 NM_001987-ENST00000394480	12p13.2 - 15q25.3 chr12:11869969 - chr15:87940753	exon 5/8 - exon 15/19	755 (3,186 - 519)
2	FGFR2-PBLD NM_023029-NM_022129	10q26.13 - 10q21.3 chr10:121564502 - chr10:68292238	exon 2/16 - exon 5/10	32 (228 - 4)
3	NTRK3-ETV6 ENST00000394480-NM_001987	15q25.3 - 12p13.2 chr15:88032857 - chr12:11884445	exon 14/19 - exon 6/8	173 (592 - 2,641)

症例3: 60代 男性 唾液腺分泌がん（仮想症例です）

GenMine TOP結果

3.1 融合遺伝子

No.	融合遺伝子・ トランスクリプトID	染色体位置	融合部位 (該当エクソン/全エクソン数)	リード数
1	ETV6-NTRK3 NM_001987-ENST00000394480	12p13.2 - 15q25.3 chr12:11869969 - chr15:87940753	exon 5/8 - exon 15/19	755 (3,186 - 519)
2	FGFR2-PBLD NM_023029-NM_022129	10q26.13 - 10q21.3 chr10:121564502 - chr10:68292238	exon 2/16 - exon 5/10	32 (228 - 4)
3	NTRK3-ETV6 ENST00000394480-NM_001987	15q25.3 - 12p13.2 chr15:88032857 - chr12:11884445	exon 14/19 - exon 6/8	173 (592 - 2,641)

NTRK3融合あり

FGFR2 exon 2からPBLD exon 5につながるバリエント
= FGFR2 kinase domainは保持されない

エキスパートパネルにおける推奨治療
・ NTRK3融合陽性固形がんに対してentrectinib, larotrectinibが保険適用されている（EvLv: A）

FGFR2融合に対する薬剤推奨せず

症例4: 70代 女性 子宮体がん (仮想症例です)

FoundationOne CDx結果

BIOMARKER FINDINGS	THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE)
HRD signature - HRDsig Positive	none	Niraparib
		Olaparib
		Rucaparib
		Talazoparib
10 Trials see p. 15	No therapies or clinical trials. See Biomarker Findings section	
Microsatellite status - MS-Stable	No therapies or clinical trials. See Biomarker Findings section	
Tumor Mutational Burden - 5 Muts/Mb	No therapies or clinical trials. See Biomarker Findings section	
GENOMIC FINDINGS	THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE)
FGFR2 - S252W	none	Erdafitinib
10 Trials see p. 21		
AKT2 - amplification - equivocal	none	none
3 Trials see p. 17		

症例4: 70代 女性 子宮体がん (仮想症例です)

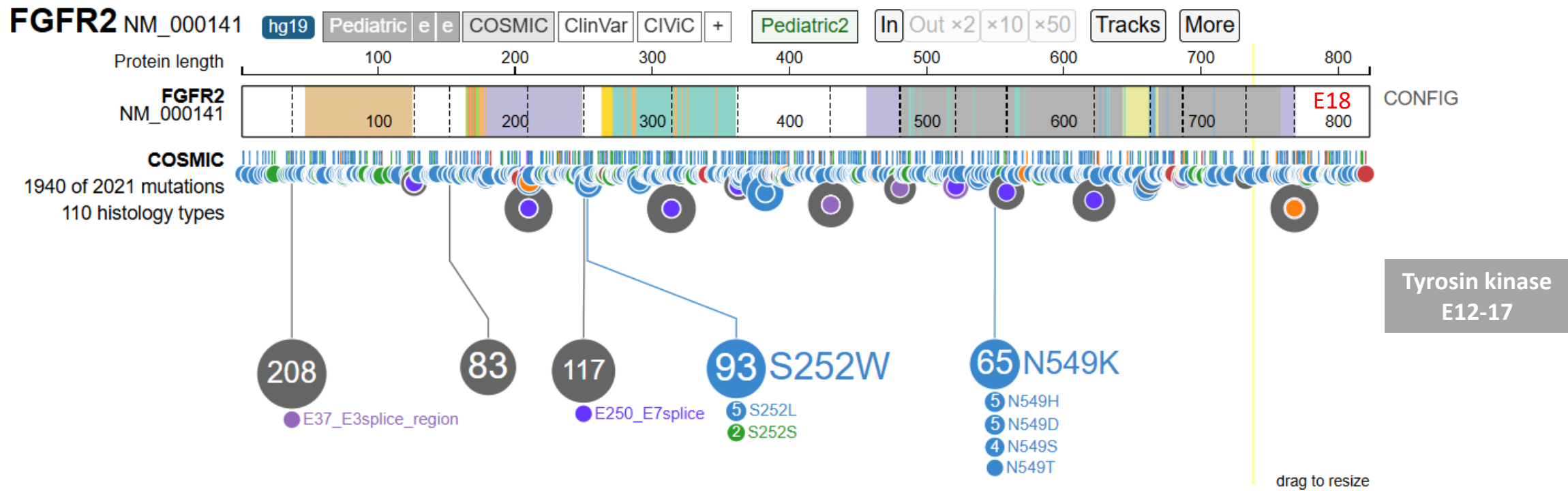
FoundationOne CDx結果

GENOMIC FINDINGS	THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE)
FGFR2 - S252W 10 Trials see p. 21	none	Erdafitinib
AKT2 - amplification - equivocal 3 Trials see p. 17	none	none

エキスパートパネルにおける推奨治療
・ 遺伝子異常に合致した推奨される治療薬なし。

FGFR2変異に対する薬剤推奨せず

FGFR2遺伝子



FGFRとFGF

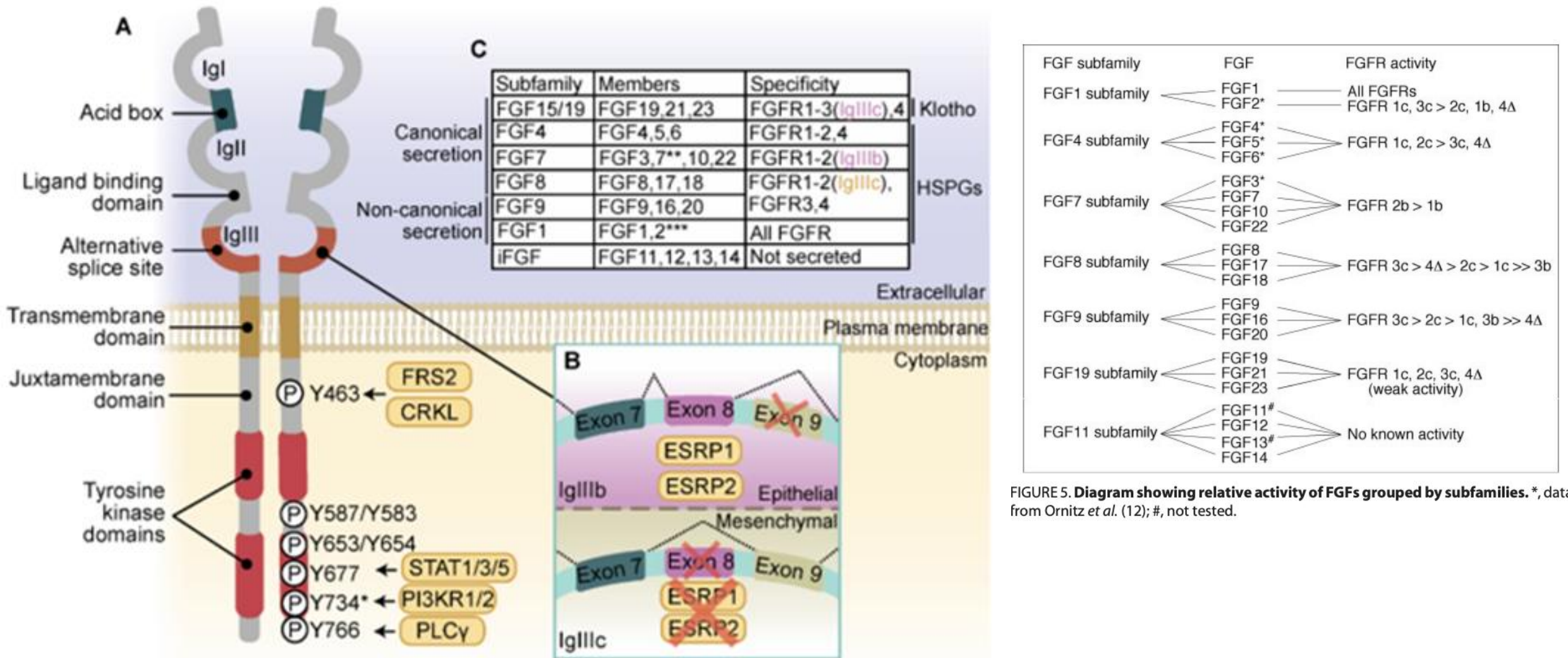
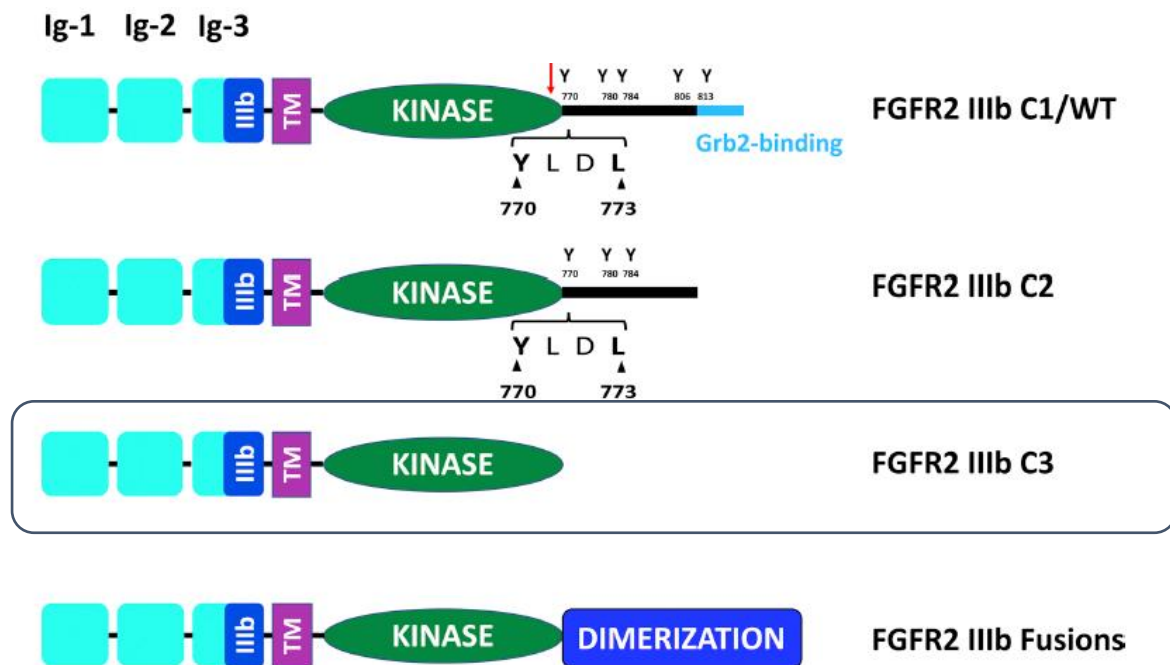
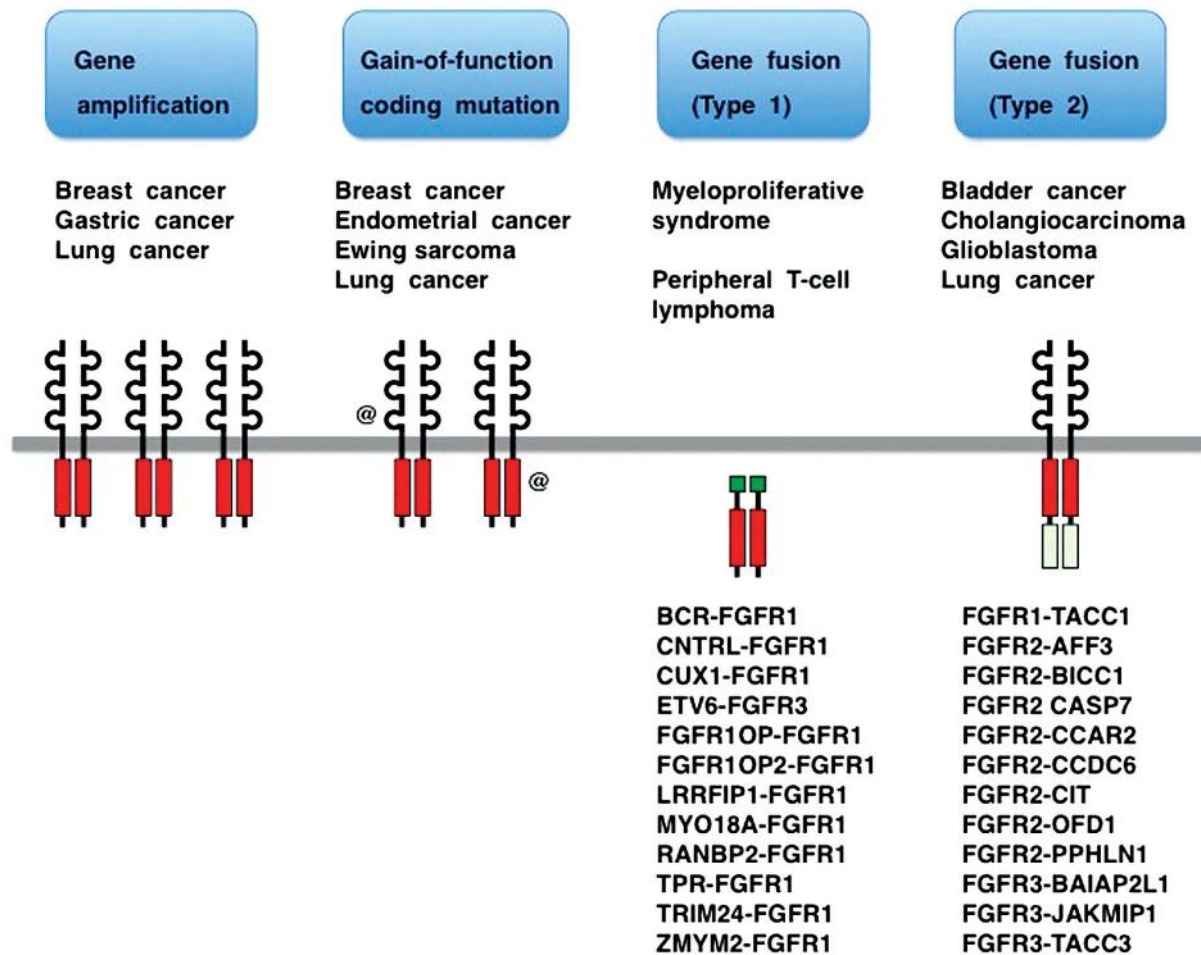


FIGURE 5. **Diagram showing relative activity of FGs grouped by subfamilies.** *, data from Ornitz et al. (12); #, not tested.

FGFR遺伝子異常



Li F, et al. Cytokine Growth Factor Rev, 2020

FGFR2融合はパートナーが多彩
かつ
FGFR2 intron 17での再構成 (ΔE18) もoncogenic

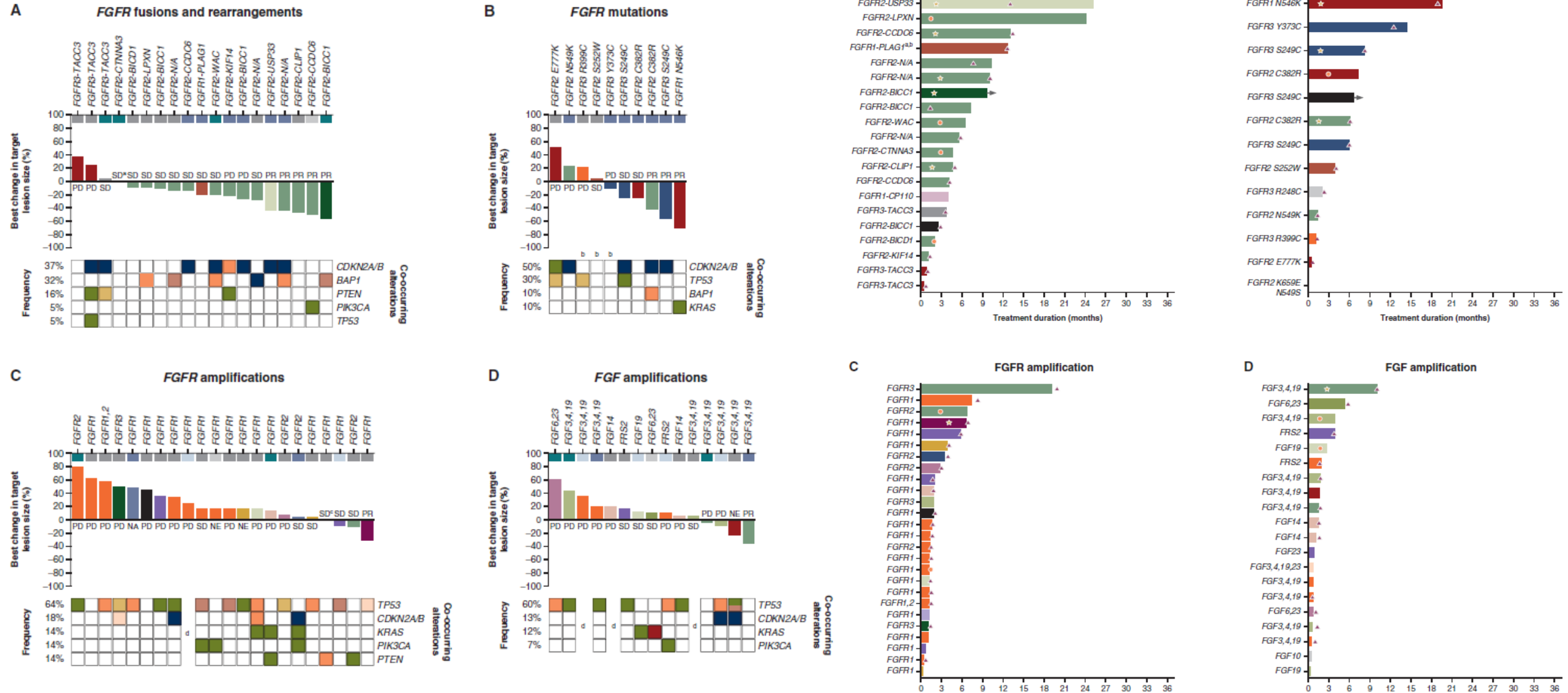
Kato M et al. Int. J. Mol. Med. 2016

D. Zingg et al, Nature 2022

FGFR阻害剤

薬剤名	適応症（国内） バイオマーカー/がん種	コンパニオン診断	適応症（FDA） バイオマーカー/がん種
Pemigatinib	・ <i>FGFR2</i> 融合／胆道癌 ・ <i>FGFR1</i> 融合／血液腫瘍	FoundationOne CDx	・ <i>FGFR2</i> 融合・再構成／胆道癌 ・ <i>FGFR1</i> 再構成／血液腫瘍
Futibatinib	・ <i>FGFR2</i> 融合／胆道癌	NCCオンコパネル	・ <i>FGFR2</i> 融合・再構成／胆道癌
Tasurgratinib	・ <i>FGFR2</i> 融合／胆道癌	AmoyDx FGFR2 Gene Break-apart FISH	—
Erdafitinib (国内申請中)	・ <i>FGFR3</i> 異常／尿路上皮癌		・ <i>FGFR2</i> ・3異常／尿路上皮癌 (CDx: theascreen®FGFR RGQ RT-PCRキット)

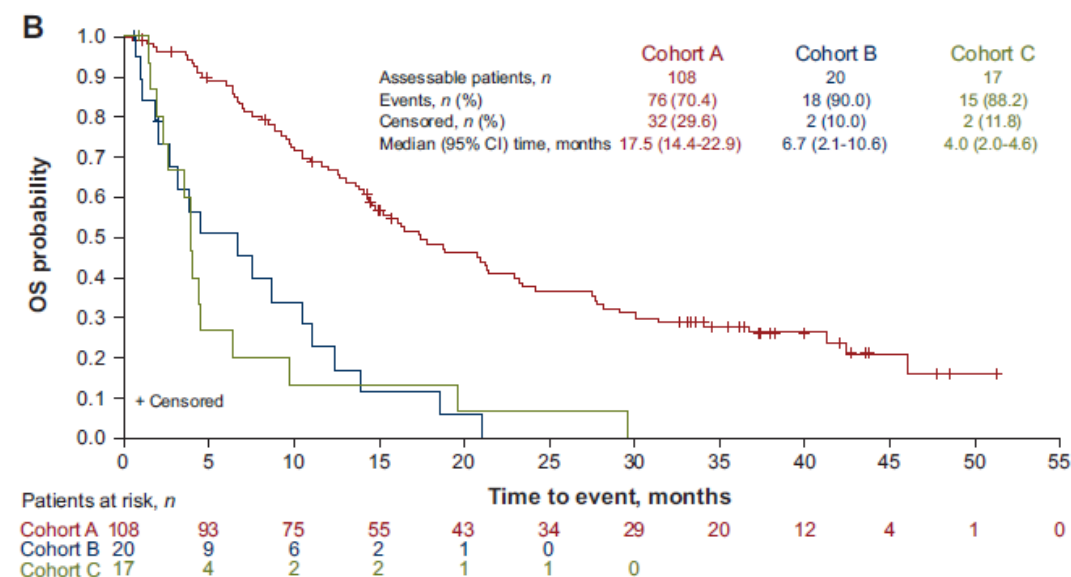
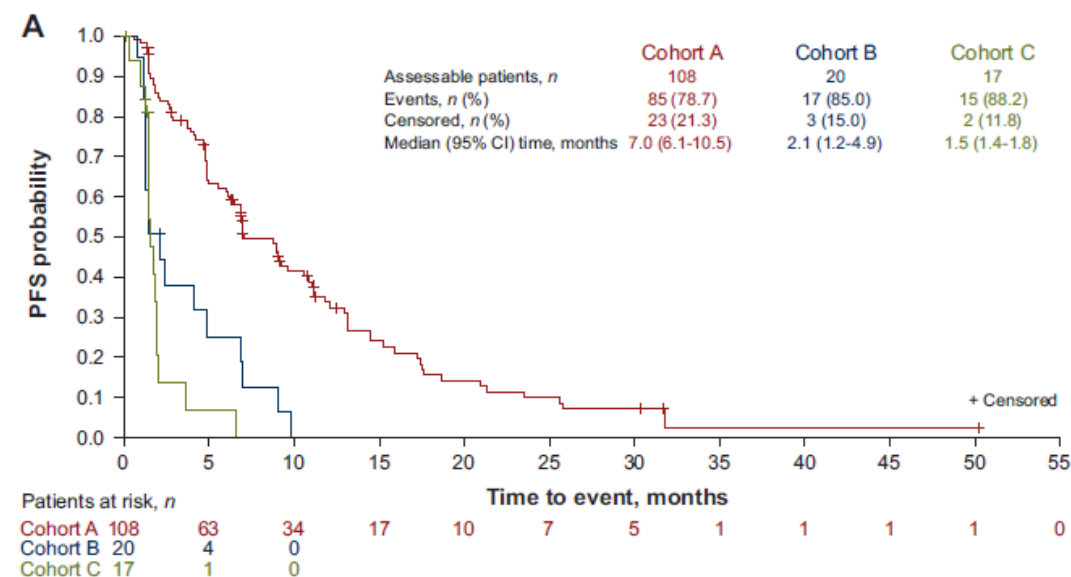
Pemigatinib: P1/2 FIGHT-101



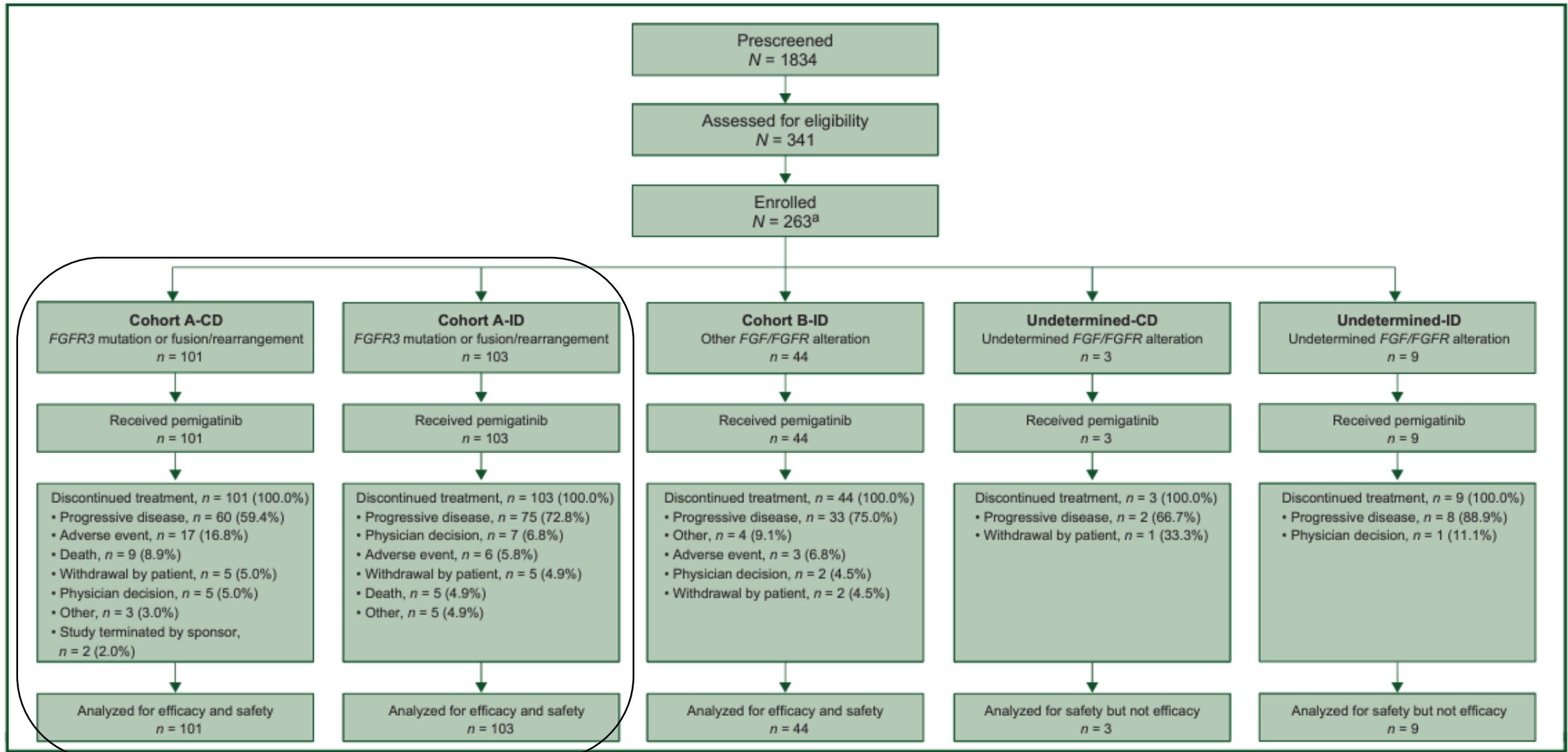
Pemigatinib: 胆道がん P2 FIGHT-202

	FGFR2 fusions or rearrangements (n=107)	Other FGF/FGFR alterations (n=20)	No FGF/FGFR alterations (n=18)
Proportion of patients with an objective response	35.5% (26.5 to 45.4)	0	0
Best overall response*			
Complete response	3 (2.8%)	0	0
Partial response	35 (32.7%)	0	0
Stable disease	50 (46.7%)	8 (40.0%)	4 (22.2%)
Progressive disease	16 (14.9%)	7 (35.0%)	11 (61.1%)
Not evaluable	3 (2.8%)	5 (25.0%)	3 (16.7%)
Duration of response			
Patients with events	21/38 (55%)	0	0
Patients censored	17/38 (45%)	0	0
Median duration of response, months	7.5 (5.7 to 14.5)	..	..
Kaplan-Meier estimated probability of retaining a response			
At 6 months	68% (49 to 82)	..	..
At 12 months	37% (19 to 56)	..	..
Proportion of patients with disease control	82% (74 to 89)	40% (19 to 64)	22% (6 to 48)
Progression-free survival			
Patients with events	71 (66%)	17 (85%)	16 (89%)
Patients censored	36 (34%)	3 (15%)	2 (11%)
Median, months	6.9 (6.2 to 9.6)	2.1 (1.2 to 4.9)	1.7 (1.3 to 1.8)
Kaplan-Meier estimates of progression-free survival			
At 6 months	62% (52 to 70)	25% (8 to 47)	6% (<1 to 25)
At 12 months	29% (19 to 40)	0	0
Overall survival†			
Patients with events	40 (37%)	16 (80%)	14 (78%)
Patients censored	67 (63%)	4 (20%)	4 (22%)
Median overall survival, months	21.1 (14.8 to not estimable)	6.7 (2.1 to 10.6)	4.0 (2.3 to 6.5)
Kaplan-Meier estimates of overall survival			
At 6 months	89% (81 to 93)	51% (26 to 71)	31% (11 to 54)
At 12 months	68% (56 to 76)	23% (7 to 43)	13% (2 to 33)

Data are % (95% CI), n (%), or months (95% CI). FGFR=fibroblast growth factor receptor. *Assessed and response confirmed by independent reviewer (95% CIs not available for individual response values). †Overall survival data were not mature at data cutoff.



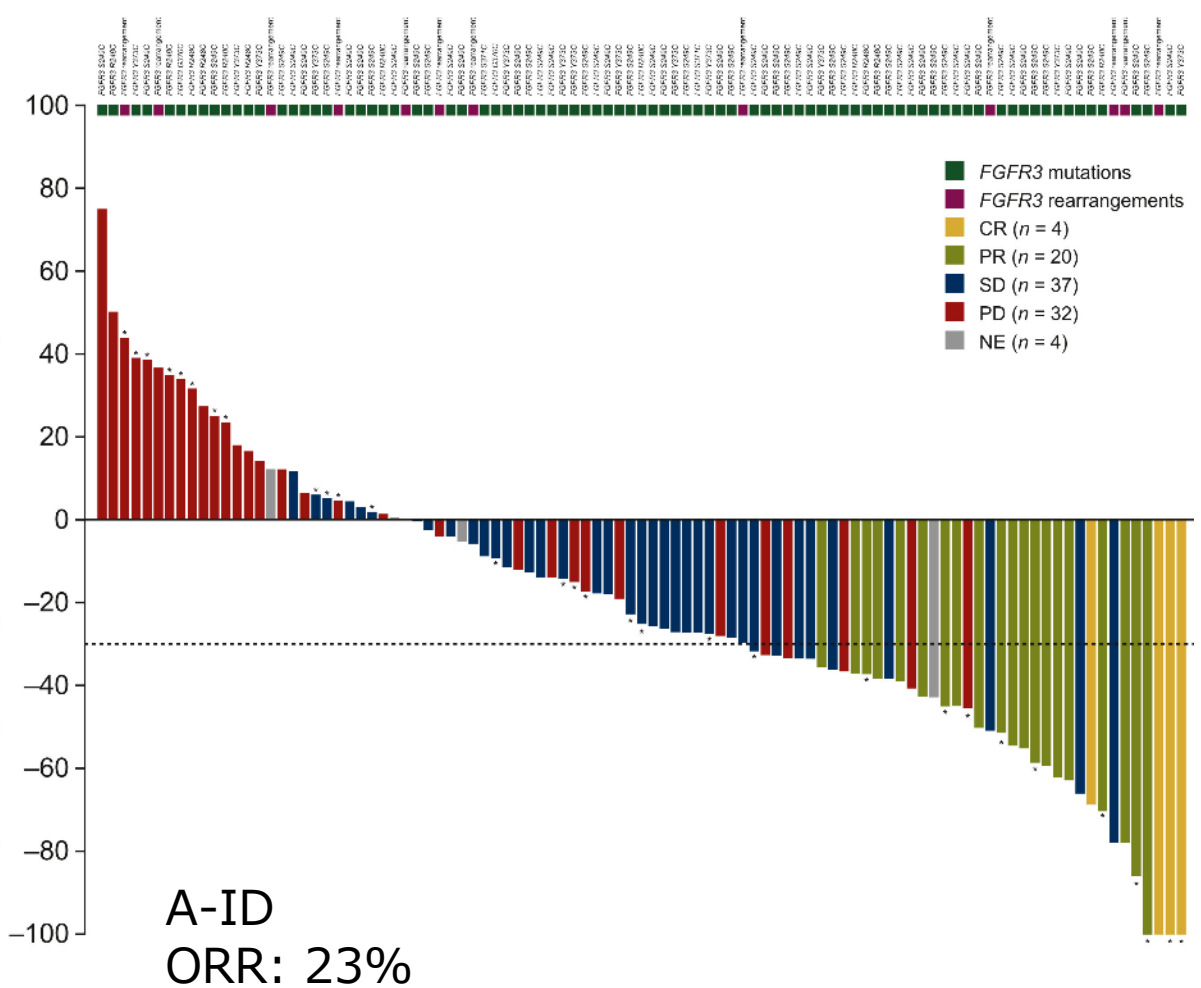
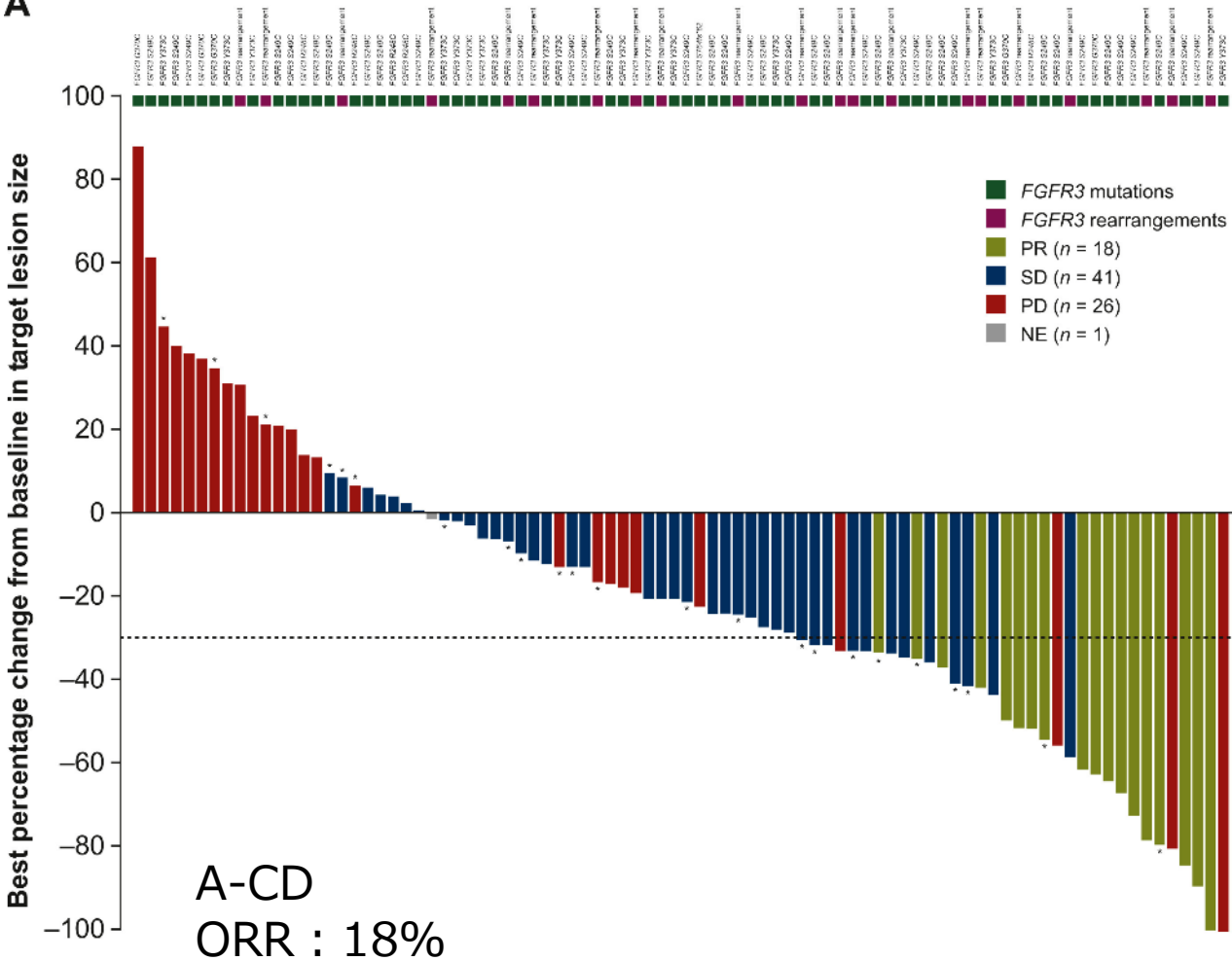
Pemigatinib: 尿路上皮がん P2 FIGHT-201



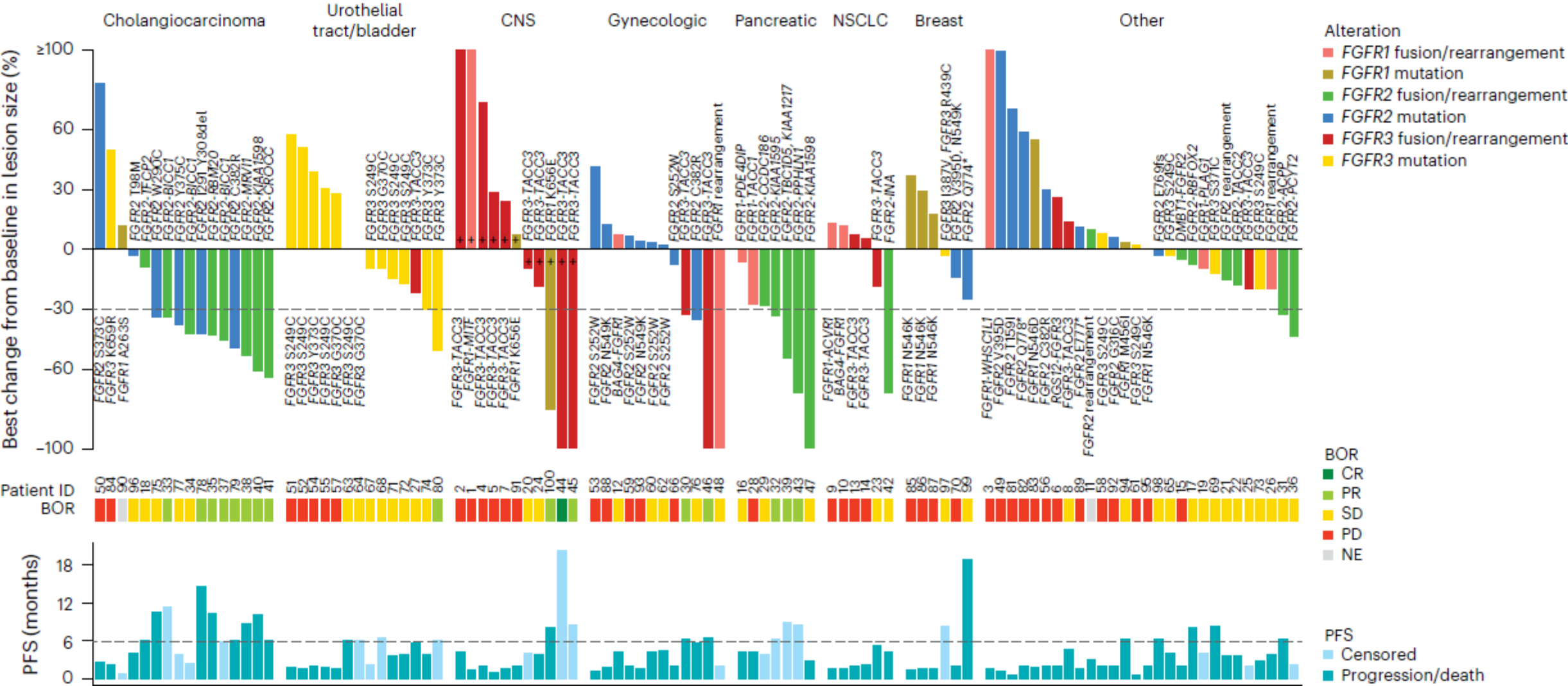
FGFR3 S249C が52.5%と最多

Pemigatinib: 尿路上皮癌 P2 FIGHT-201 (続き)

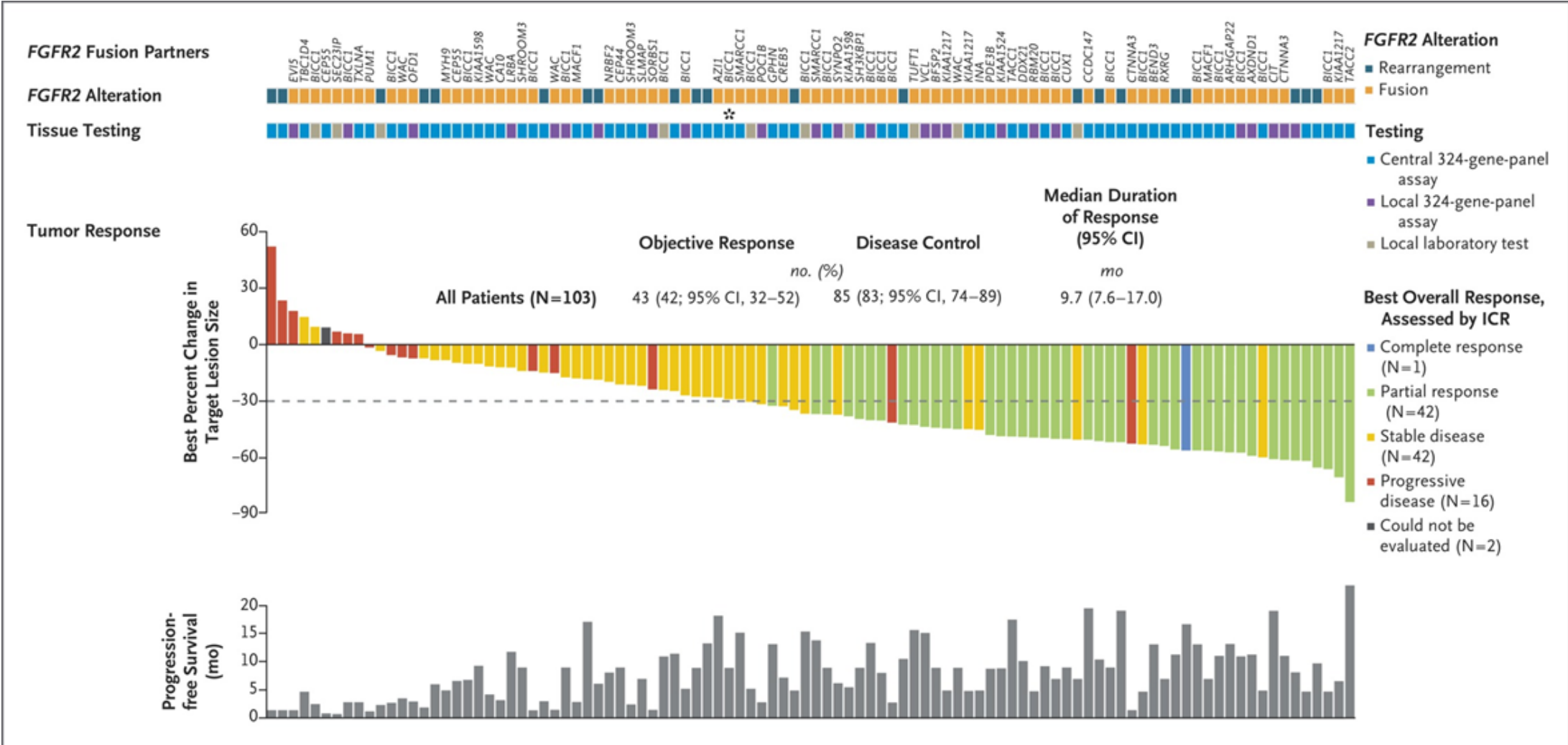
A



Pemigatinib: 固形がん P2 FIGHT-207



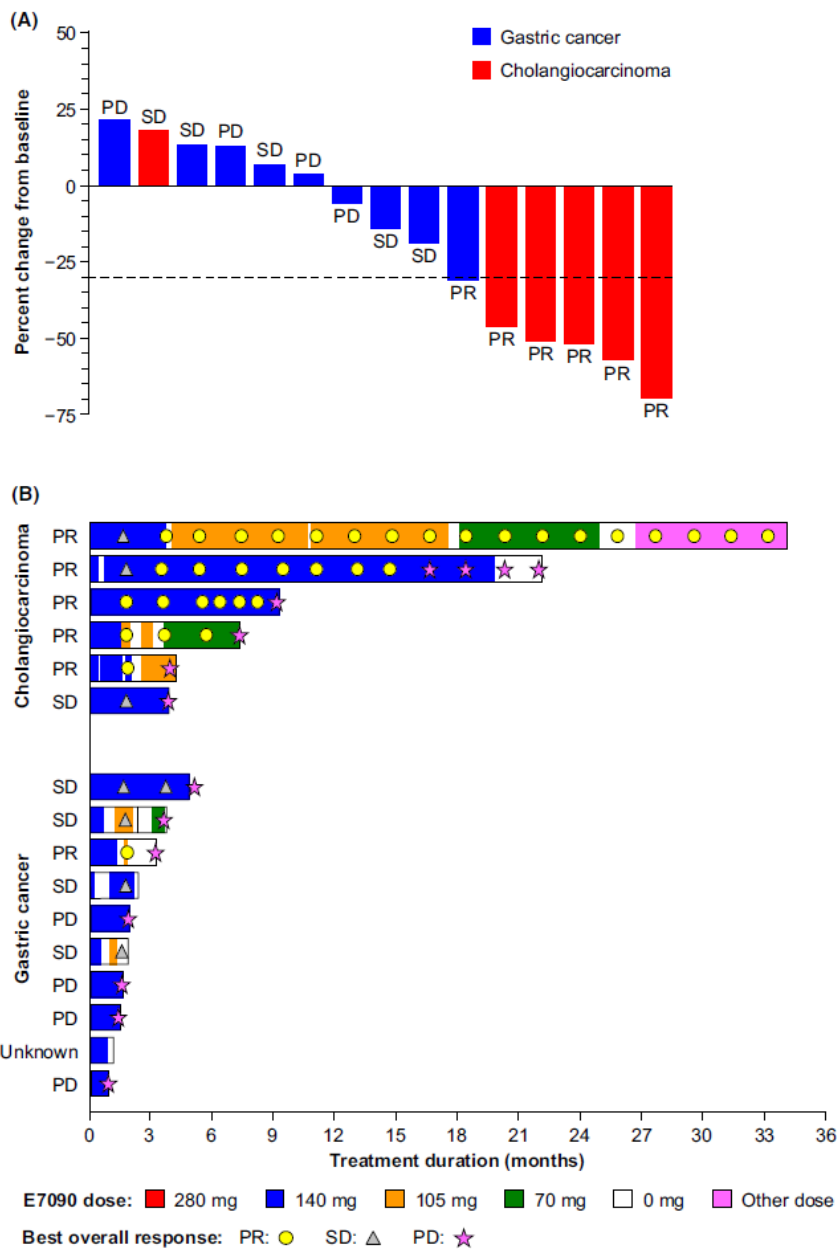
Futibatinib: 胆道がん P2 FOENIX-CCA2



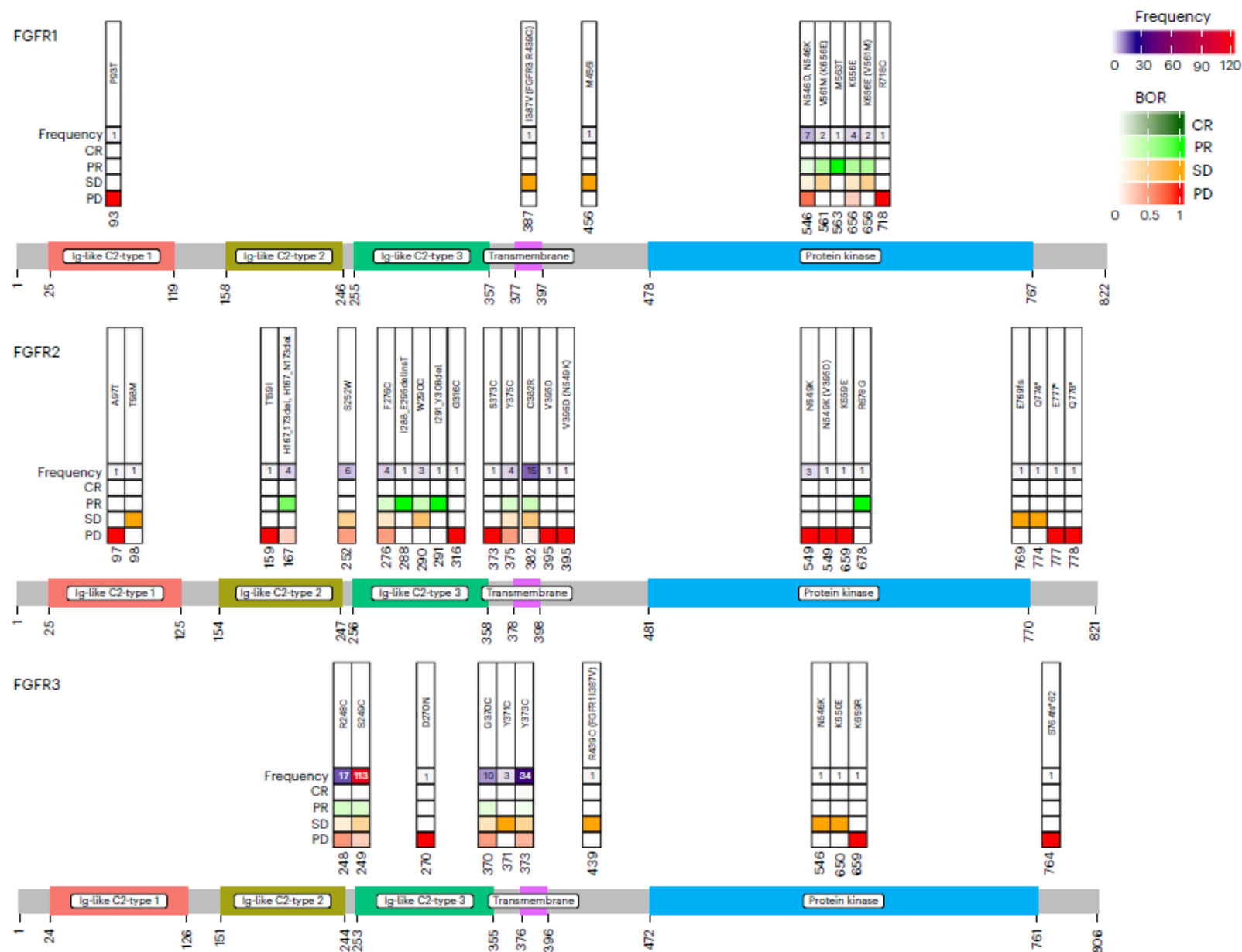
Tasurgratinib: 胆道がん・胃がん P1

	Cholangiocarcinoma (N = 6)	Gastric cancer (N = 10)
Age, years; mean (standard deviation)	53.7 (10.65)	67.5 (9.07)
Age, years; min, max	40, 65	55, 79
Sex, n (%)		
Male	5 (83.3)	7 (70.0)
Female	1 (16.7)	3 (30.0)
ECOG performance status, n (%)		
0	3 (50.0)	5 (50.0)
1	3 (50.0)	5 (50.0)
No. of prior regimens, n (%)		
1	1 (16.7)	0 (0.0)
2	3 (50.0)	1 (10.0)
3	1 (16.7)	1 (10.0)
≥4	1 (16.7)	8 (80.0)
Prior surgery, n (%)	3 (50.0)	3 (30.0)
Prior radiotherapy, n (%)	1 (16.7)	1 (10.0)
FGFR2 abnormality, n (%)		
Rearrangement	6 (100.00)	–
Amplification	–	2 (20.0)
Overexpression	–	8 (80.0)

	Cholangiocarcinoma (N = 6)	Gastric cancer (N = 9)
BOR, n (%)		
CR	0 (0.0)	0 (0.0)
PR	5 (83.3)	1 (11.1)
SD	1 (16.7)	4 (44.4)
PD, n (%)	0 (0.0)	4 (44.4)
ORR (CR+PR), n (%)	5 (83.3)	1 (11.1)
DCR (CR+PR+SD), n (%)	6 (100.0)	5 (55.6)
PFS (months), median (95% CI)	8.26 (3.84, NE)	3.25 (0.95, 4.86)
PFS rate, % (95% CI)		
At 6 months	66.7 (19.5, 90.4)	0.0 (NE, NE)
At 12 months	33.3 (4.6, 67.6)	0.0 (NE, NE)
OS (months), median (95% CI)	22.49 (6.37, NE)	4.27 (2.23, 7.95)
OS rate, % (95% CI)		
At 6 months	100.0 (100.0, 100.0)	22.2 (3.4, 51.3)
At 12 months	83.3 (27.3, 97.5)	11.1 (0.6, 38.8)



FGFR1–FGFR3 SNVs に対する FGFR inhibitors の効果まとめ



ErdafitinibのCDx (FDA)

Erdafitinibのコンパニオン診断 (FDA) で検出可能なバリエーション一覧

Table 1. *therascreen* FGFR RGQ RT-PCR Kit assays targets: Point mutations

Gene	Amino acid variant	Cosmic ID
FGFR3	p.R248C	COSM714
FGFR3	p.S249C	COSM715
FGFR3	p.G370C	COSM716
FGFR3	p.Y373C	COSM718

Table 2. *therascreen* FGFR RGQ RT-PCR Kit assay targets: Fusions

Fusion ID	Genes involved	Genomic breakpoints*	Exons
FGFR3:TACC3v1	FGFR3	C[chr4:1741428[	17
	TACC3	]chr4:1808661]G	11
FGFR3:TACC3v3	FGFR3	C[chr4:1739324[	17
	TACC3	]chr4:1808661]G	10
FGFR3:BAIAP2L1	FGFR3	C]chr7:97991744]	17
	BAIAP2L1	]chr4:1808661]T	2
FGFR2:BICC1	FGFR2	C[60461834[	17
	BICC1	]chr10:123243211[A	3
FGFR2:CASP7	FGFR2	C[chr10:115457252[	17
	CASP7	]chr10:123243211[G	2

* Genomic coordinates determined using the human assembly GRCh37 (also known as hg19).

therascreen®FGFR RGQ RT-PCRキット

アンケート

- 症例3の様にキナーゼドメインが保持されない*FGFR2*融合バリエーションに対してBELIEVE試験（受け皿試験）におけるpemigatinibを推奨しますか？

(1) はい (2) いいえ (3) わからない

- *FGFR3*融合陽性固形がんに対してBELIEVE試験（受け皿試験）におけるpemigatinibを推奨しますか？

(1) はい (2) いいえ (3) わからない

- *FGFR2*増幅に対してBELIEVE試験（受け皿試験）におけるpemigatinibを推奨しますか？

(1) はい (2) いいえ (3) わからない

- *FGFR2*や*FGFR3*における活性化変異に対してBELIEVE試験（受け皿試験）におけるpemigatinibを推奨しますか？

例1: *FGFR2* N549K変異陽性 乳がん

例2: *FGFR3* S249C変異陽性 膀胱がん

(1) はい (2) いいえ (3) わからない