

座談会

日時

2023年5月16日(火) 19:00~20:30

開催

大阪府内

肝内胆管癌に対する
がんゲノム診断の実装—ゲノム診断を治療につなげる為に、
今何をすべきか?—

司会



波多野 悦朗 先生

京都大学大学院医学研究科
肝胆膵・移植外科/小児外科
教授

出席者



池澤 賢治 先生

大阪国際がんセンター
肝胆膵内科
副部長

松原 淳一 先生

京都大学大学院医学研究科
腫瘍薬物治療学講座・腫瘍内科
講師

(五十音順)



柳本 泰明 先生

神戸大学大学院
医学研究科外科学講座
肝胆膵外科学分野
特命教授

ゲノム解析技術が急速に進展し、がん遺伝子パネル検査の活用によって最適な分子標的薬の選択が可能になった。胆道癌に対する新たな治療選択肢の1つであるFGFR阻害剤ペミガチニブ(販売名:ペマジール[®]錠)は、がん化学療法後に増悪したFGFR2融合遺伝子陽性の治療切除不能な胆道癌の治療において使用経験が積み重なるとともに、有用性が注目されている。本座談会では、消化器腫瘍の診療経験豊富な先生方にお集まりいただき、肝内胆管癌を含む胆道癌治療におけるがん遺伝子パネル検査の現状を踏まえ、早期実施の重要性や患者紹介のポイントについて討論していただいた。

▶ 遺伝子情報に基づくがんゲノム医療の事例として治験薬、他社製品が記載されております。
薬剤の詳細は各製品の添付文書、治験情報等をご参照ください。

パネル検査と治療到達性

波多野 近年、実地診療にがんゲノム医療が浸透し、プレジジョン・メディシンの提供体制が整いつつあります。

そこで本日は「肝内胆管癌に対するがんゲノム診断の実装」をテーマに、がん遺伝子パネル検査（以下、パネル検査）の現状を共有し、パネル検査を実施すべきタイミングや検体採取のポイント、ゲノム医療の理解促進に向けた取り組みについて議論したいと思います。

神戸大学医学部附属病院におけるパネル検査の現状

波多野 まず、パネル検査の実施状況や治療到達性について、各施設の事例を順に紹介していただきます。柳本先生からお願いします。

柳本 神戸大学医学部附属病院はがんゲノム医療拠点病院（以下、ゲノム拠点

病院）です。当院ではこれまで胆道癌53例にパネル検査を実施し、約半数が肝内胆管癌（12例）と肝門部領域胆管癌（14例）でした。

部位別の遺伝子変異は図1に示した通りです。FGFR2遺伝子異常は肝内胆管癌1例（8%）と肝門部領域胆管癌2例（14%）の計3例でした。このうちFGFR阻害剤ペミガチニブの投与に至った2例を含め、パネル検査を実施した胆道癌患者の13%で治療につながりました。

パネル検査の種類は、組織検体を用いたFoundation One® CDxがんゲノムプロファイル（F1パネル）27件、血液検体によるFoundation One® Liquid CDxがんゲノムプロファイル（F1Lパネル）16件、Onco Guide™ NCCオンコパネルシステム（以下、NCCパネル）10件になります。基本的に組織検体が望ましいので、今後は外科系や消化器内科との連携が重要になると思います。

なお、兵庫県にがんゲノム医療中核

拠点病院（以下、ゲノム中核拠点病院）はなく、ゲノム拠点病院は当院を含め2施設、がんゲノム医療連携病院（以下、ゲノム連携病院）は6施設あります。パネル検査の内訳は自施設からの検査が6割、他施設からの紹介が4割でしたが、今回の調査で他施設からの紹介は、ゲノム連携病院よりも、ゲノム連携病院以外のがん診療にかかわる病院が多いことがわかりました。

大阪国際がんセンターにおけるパネル検査の現状

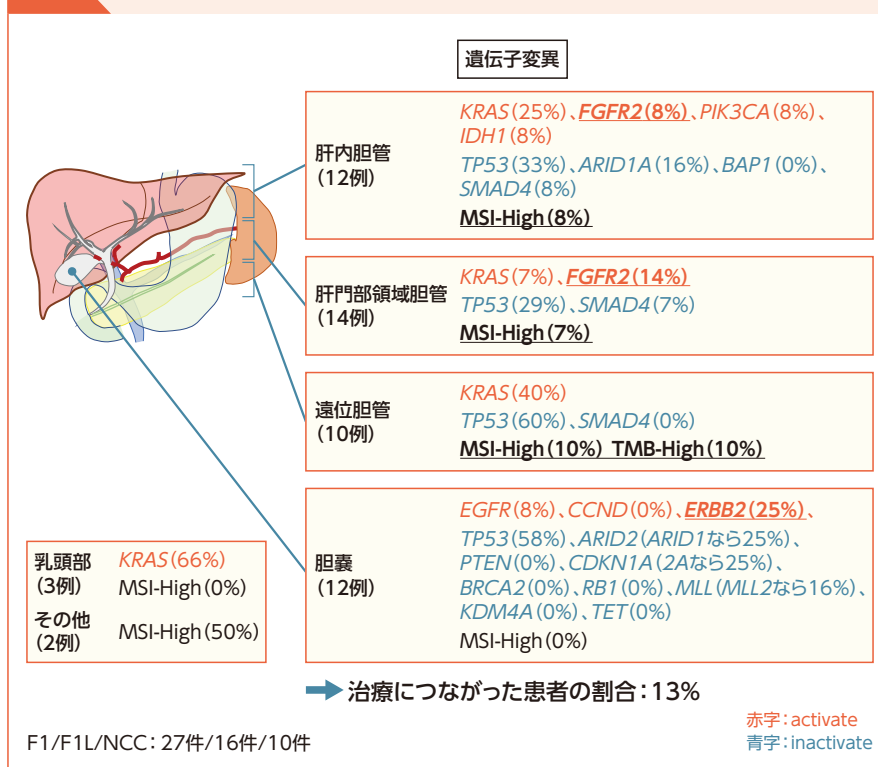
波多野 続いて、池澤先生からお願いします。

池澤 大阪国際がんセンターでの遺伝子関連検査は2018年12月のマイクロサテライト不安定性（MSI）検査から始まりますが、当院で2019年1月から2020年9月まで胆道癌60例に行ったMSI検査¹⁾では、検査成功率が98.3%（59例）、高頻度MSI（MSI-High）症例は3.3%（2例）でした。1例はペムプロリズマブ投与につながり、1例は残念ながら感染コントロール不良のためベストサポータティブケア（BSC）となりましたが、MSI-High検査は治療選択肢を増やす手段として有効でした。

翌2019年6月にはパネル検査が保険適用となり、ペミガチニブを含め、保険診療で使用できる薬剤が増えて、治験や先進医療につながる可能性も広がりました。

当院で2019年11月から2022年7月まで肝内胆管癌・肝門部胆管癌53例に行ったパネル検査で判明した遺伝子異常は、MSI-High and/or 腫瘍遺伝子変異量高スコア（TMB-High）4例（7.5%）、FGFR2融合遺伝子6例（11.3%）、ERBB2増幅1例（1.9%）でした。FGFR2融合遺伝子6例中4例にペミガチニブが投与され、1例が治験エントリーにつながりました。胆内胆管癌と肝門部胆管癌の

図1 胆道癌における部位別遺伝子変異（神戸大学医学部附属病院）



神戸大学大学院医学研究科外科学講座 肝胆膵外科学分野 特命教授 柳本泰明先生 提供データ

全体での治療到達率は17%(9例)で、膵癌の5%前後と比べて、肝内胆管癌および肝門部胆管癌はパネル検査の有用性が高い疾患と考えています。

パネル検査の種類はF1パネルが46件(86.8%)で最も多く、NCCパネルは4件(7.5%)、F1Lパネルは3件(5.7%)で、組織検体を用いた検査を重視しています。検体の採取は経皮的針生検の28例(52.8%)が最も多く、次いで超音波内視鏡下穿刺吸引法(EUS-TA)が4例(7.5%)、内視鏡鉗子生検およびCTガイド下生検が各1例(各1.9%)で、生検検体での提出が64.2%(34例)を占めます。切除標本は16例(30.2%)、血液が3例(5.7%)でした。

松原 EUS-TAの精度も向上していますが、経皮的針生検による採取が52.8%と多いのは、パネル検査に十分な検体量を得るには肝生検が望ましいということですか。

池澤 そこはまだ議論の余地があります。EUS-TAは針の形状も進化して、組織

生検として利用できるようになりました。肝腫瘍・リンパ節腫大に対してEUSで穿刺が可能な場合がありますが、EUSで穿刺できる病変がないケースもしばしば経験します。そのため、原発巣からの採取は経皮的な肝腫瘍生検を優先することが多くなります。

京都大学医学部附属病院におけるパネル検査の現状

波多野 続いて、松原先生からお願いします。

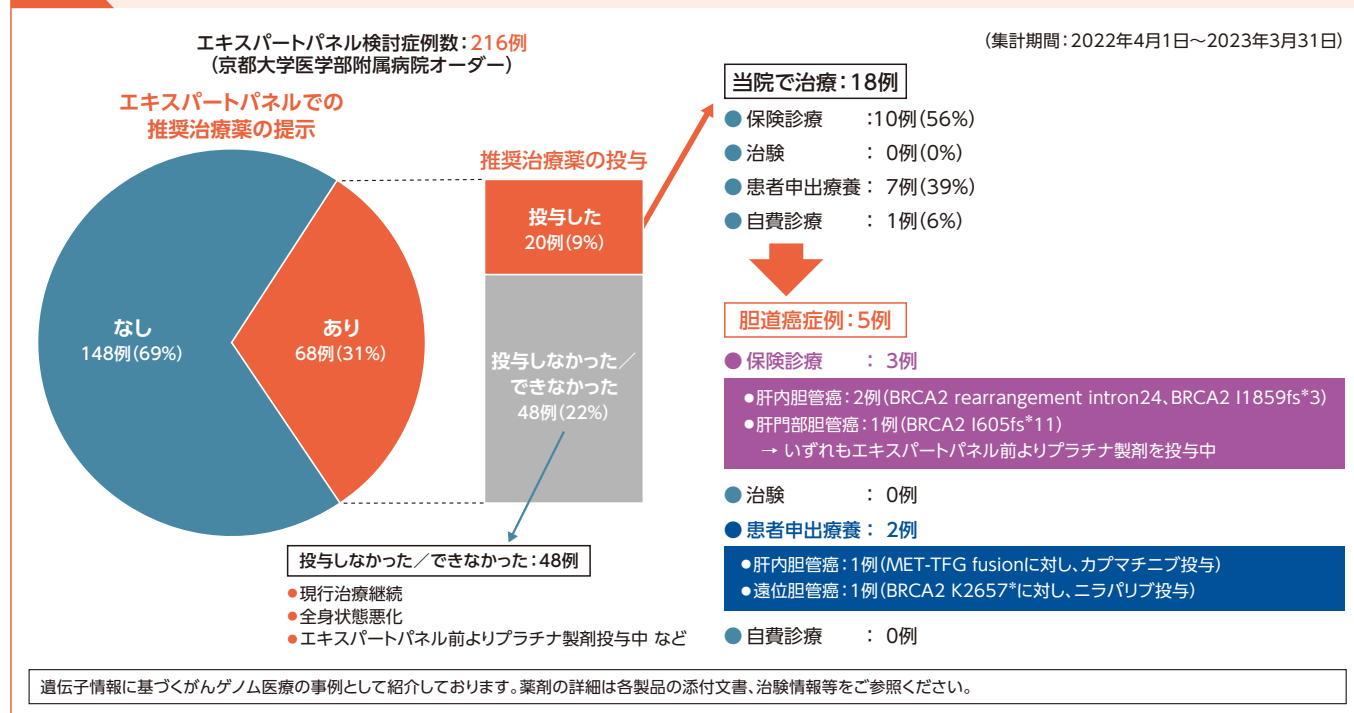
松原 京都大学医学部附属病院はゲノム中核拠点病院で、8府県のゲノム連携病院18施設に当院を加えた計19施設の症例について週1回エキスパートパネルを開催し、2022年4月から2023年3月までの1年間で検討した症例数は計1,126例におよびます。

このうち、京都大学医学部附属病院でオーダーしたパネル検査は238例で、診療科は腫瘍内科の137例(58%)が最も多いです。当院治療中患者が172例

(72%)、パネル検査目的での他施設からの紹介患者が66例(28%)でした。癌腫別は多い順に、膵臓39例(16%)、腸29例(12%)、肺27例(11%)、乳房21例(9%)、食道/胃20例(9%)、中枢神経系/脳と胆道が各19例(各8%)で、残り64例(27%)がその他の癌腫でした。胆道癌19例の部位別内訳は、FGFR2融合遺伝子の検出が期待できる肝内胆管癌(7例)と肝門部胆管癌(3例)が約半数を占め、胆嚢癌7例、肝外胆管癌2例でした。

同期間にエキスパートパネルで検討した当院の症例は全癌腫216例(図2)で、68例(31%)に推奨治療薬が提示されました。うち20例が推奨治療薬の投与に至り(全癌腫での治療到達率9%)、当院で治療した18例は10例が保険診療、7例が患者申出療養制度の利用、1例が自費診療でした。18例中5例が胆道癌だったので、パネル検査を実施した胆道癌19例中5例が治療につながったことになり、胆道癌での治療到達率は

図2 治療到達割合(京都大学医学部附属病院)



26.3%でした。3例が保険診療、2例が患者申出療養制度の利用による治療でした。

患者申出療養制度の活用

波多野 京都大学医学部附属病院では全癌腫で7例、胆道癌は2例が患者申出療養制度の利用で治療につながりましたが、この患者申出療養制度について解説していただけますか。

松原 ここで利用した患者申出療養制度は、国立がん研究センター中央病院を中心に全国12施設が参加する特定臨床研究 (NCCH-1901)²⁾ です。パネル検査で何らかの遺伝子異常が見つかった、適応外の癌腫であっても対応する薬剤が推奨された場合、その薬剤が本研究の医薬品リストにあれば登録できます。ただし、治験や先進医療が存在すればそちらを優先します。主要エンドポイントは各医薬品コホートにおける、測定可能病変を有する患者の治療開始後16週までの最良総合効果に基づく奏効割合とされています。

波多野 患者申出療養制度を活用すれば、治療選択肢が広がるので、この制度についても積極的に啓発することが重要ですね。

早期パネル検査の有用性と検体採取のポイント

波多野 胆道癌の治療において、パネル検査のタイミングに関するお考えをお聞かせください。

池澤 一次治療を開始すれば、基本的にどのタイミングでパネル検査をしても良いと考えています。組織検体があれば、早めにパネル検査を実施し、情報を得ておくことが大事なので、一次治療開始時にまず患者に説明します。当院にはがんゲノム看護外来があるので、看護師からもパネル検査の意義について30分程度

の説明を受けてもらい、患者に早めに関わり考える機会を提供しています。家族に関連する遺伝子異常が見つかる可能性もあるので、通常は最初の外来で説明し、一度持ち帰って考えてきてもらい、早ければ退院後初回の外来でパネル検査を提出することもあります。

一方、組織診検体が十分取れていない患者はパネル検査のタイミングが難しいケースもあります。

たとえば、切除不能の肝内胆管癌でリンパ節転移と骨転移があった70代女性(図3)は、他院でEUS-TAによるリンパ節生検で腺癌と診断されていました。紹介時にパネル検査を検討しましたが、診断時の検体は検体量不足のため検査困難と病理医が判断しました。リキッド検体も考慮しましたが、組織採取の機会を待つことにして、閉塞性黄疸に対する内視鏡的胆管ドレナージ (ERBD) 後に一次治療のGC療法 (ゲムシタビン+シスプラチン) を開始しました。5ヶ月後にPD (進行) となったのですが、疼痛症状が強かったため、頸部腫大リンパ節に対する放射線治療 (RT) を施行し、症状の改善を得たところで、肝腫瘍生検で組織検体を採取しました。これをパネル検査に提出し、同日二次治療としてS-1療法を開始しま

した。1ヶ月半後にTMB-Highが判明しましたが、その時点で肝機能障害や疼痛増悪、全身状態の悪化を認め、画像上も病勢が急激に悪化していたため、免疫チェックポイント阻害薬治療への移行は困難で、そのままBSCとなりました。

診断時あるいはできるだけ早めに、パネル検査を想定した検体量を採取する重要性を改めて実感した次第です。

切除不能胆道癌の場合、化学療法の選択肢は限られるので、パネル検査は一次治療中の提出が望ましく、FGFR遺伝子異常など治療につながる可能性を考慮すると、特に肝内胆管癌では有用性が高いと考えます。また、手術検体がない場合、いかに組織検体を採取するか、あるいは血液検体を用いるか、その判断は悩ましいところです。

柳本 胆道癌根治手術後患者を対象に、補助化学療法を行っても半数以上の患者が再発します³⁾。

こうしたデータを踏まえ、外科医がゲノム医療に貢献できること(図4)を考えてみました。第1に将来のパネル検査を想定して手術検体を取り扱う必要があります。手術では病変の摘出後も、再建や縫合など作業は続きますが、当院では手術検体を担当する外科医を割り当て、摘

図3 パネル検査のタイミングが結果的に遅かった症例 (大阪国際がんセンター)

二次治療移行の前に、パネル検査用組織診検体採取目的に肝腫瘍生検。検体量十分であり、肝腫瘍生検9日後にパネル検査 (F1パネル) 提出。同日二次治療としてS1療法開始。

→1ヶ月半後、パネル検査にてTMB-Highが判明し、**治療選択肢として免疫チェックポイント阻害薬が提示された**が、その時点で肝機能障害、疼痛増悪、全身状態の悪化を認めた。画像上も病勢が急激に悪化していた。

→免疫チェックポイント阻害薬への移行は困難で、ご本人・ご家族とも相談のうえでBSCの方針。

遺伝子情報に基づくがんゲノム医療の事例として紹介しております。薬剤の詳細は各製品の添付文書、治験情報等をご参照ください。臨床症例の一部が含まれますが、全ての症例が同様の経過を示すわけではありません。

大阪国際がんセンター 肝胆膵内科 副部長 池澤賢治先生 提供データ

図4 外科医が貢献できるゲノム医療

- 術後検体の取り扱い
摘出後は速やかに標本整理を行う(1時間以内)
ホルマリン固定後2日以内に病理医に提出
- 術後の補助化学療法の実施
- 再発の早期発見(2-3ヶ月ごとの画像評価)

神戸大学大学院医学研究科外科学講座 肝胆脾外科学分野 特命教授 柳本泰明先生 ご提供データ

出後1時間以内に標本整理を行うようにしています。さらに、ホルマリン固定後2日以内に病理医に提出し、手術検体の質の担保に努めています。

術後の補助化学療法をしっかり遂行し、2~3ヶ月ごとの画像評価で再発を早期発見することも重要です。また、F1パネルで検証できる組織検体が必要であれば、腹腔鏡(ラパロ)による検体採取にも積極的に協力すべきだと考えています。

化学療法未施行切除不能進行癌に対するパネル検査の有用性 (FIRST-Dx study)

波多野 ここで、松原先生からパネル検査に関する先進的な取り組みについて紹介していただきます。

松原 現状、パネル検査の保険適用⁴⁾で、胆道癌は「根治切除不能で、標準治療終了見込みの固形腫瘍」に該当します。胆道癌診療ガイドライン改訂第3版⁵⁾で、化学療法は一次治療が推奨(レベルA)され、二次治療は提案(レベルC)にとどまるため、一次治療開始後、標準治療終了見込みと判断した場合、パネル検査の保険適用要件を満たします。保険適用⁴⁾対象は「本検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高いと主治医が判断した患者」ですが、これは未知の状況に対する判断を求められるため、実

用上難しい要件だと考えています。

また、次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス(第2.1版)⁶⁾では、推奨される適切な検査時期について「治療ラインのみでがんゲノムプロファイリング検査を行う時期を限定せず、その後の治療計画を考慮して最適なタイミングを検討することを推奨する」ことが明記されました。

一方、海外のNCCNガイドライン^{7,8)}では、胆道癌⁷⁾や膵癌⁸⁾において治療開始がパネル検査の要件になっていません。

そこで、私たちは先進医療Bとして、化学療法未施行の切除不能進行・再発固形癌に対するF1CDxの有用性評価研究FIRST-Dx study⁹⁾を実施しました。対象は化学療法未施行の進行癌(食道癌、胃癌、大腸癌、胆道癌、膵癌、肺癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌、悪性黒色腫)で、ECOG パフォーマンスステータス0/1の成人患者183例です。このうちエンドポイント解析の評価可能患者は172例で、胆道癌患者が18例含まれています。

経過観察期間中央値7.9ヶ月時点における中間解析の結果、全例(100%)にがんに関連するactionable遺伝子異常があり、F1CDxレポートで薬剤到達可能なdruggable遺伝子異常を有する患者は109例(63%)でした(図5)。

F1CDxレポートの推奨は日本の実臨床と多少齟齬があるため、エキスパートパネルで再検討したところ、105例(61%)に推奨治療を提案できました。105例のうち49例は癌腫横断的に有効な可能性のある治療薬が存在し、残り56例は臨床研究や症例報告で推奨可能な治療があるとされました。この推奨治療提案率61%は、先ほど紹介した当院の標準治療終了後のエキスパートパネルによる推奨治療薬提示31%を大きく上回ります。

実際に推奨治療を受けた患者は34例(19.8%)でした。これは厚生労働省の集計(令和3年度現況報告書)¹⁰⁾で示されたパネル検査後の治療到達状況6.8%(最新データは9.4%¹¹⁾)に比べて高率で、治療につながる患者数の大幅増が期待できます。しかも、中間解析時点でまだ治療を受けていない患者の中には、癌腫横断的に有効な可能性のある治療薬が提示された患者もいるため、最終的な治療到達率はさらに高まると考えられます。

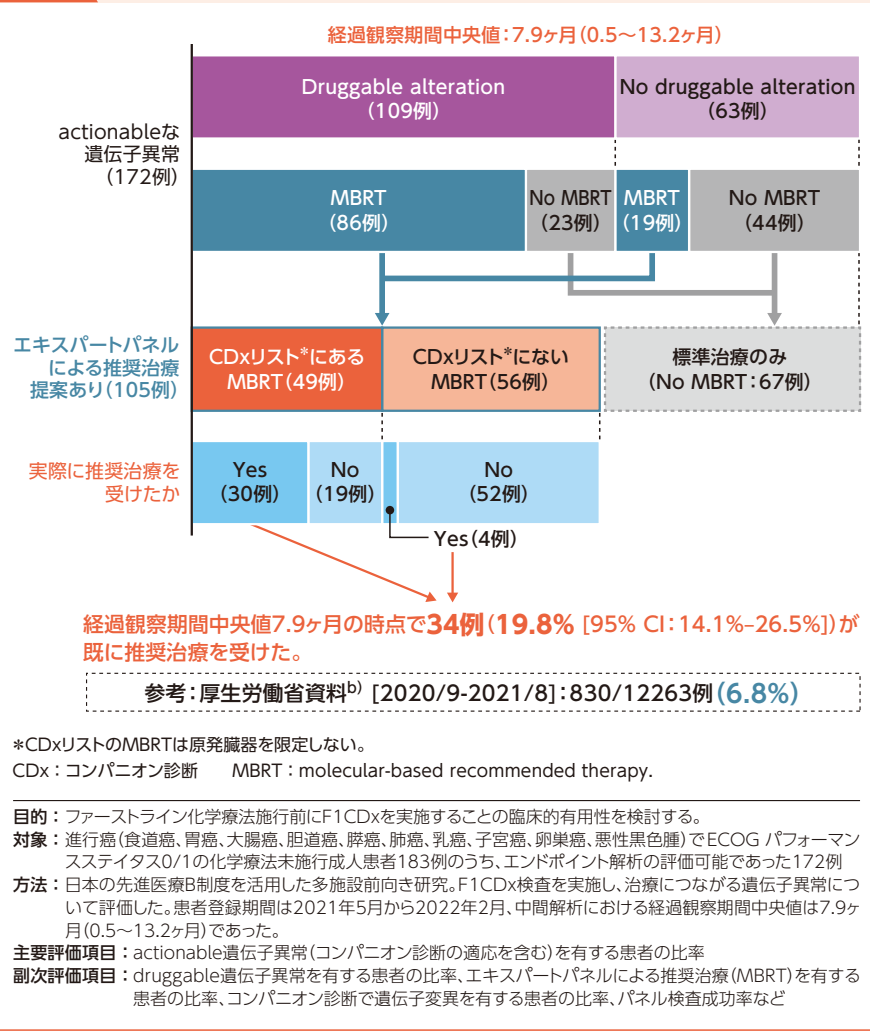
池澤 標準治療前にパネル検査をする場合、検査結果の判明まで、治療を待機するのでしょうか。待てる癌腫もありますが、胆道癌は早期の治療開始が望ましいと思います。

松原 大事なポイントです。本研究でも検査に出すタイミングだけを治療開始前と設定し、結果判明まで治療を待つことはありませんでした。実際の現場感覚で言えば、治療開始前にパネル検査を提出しておき、標準治療を開始しつつ、検査結果が判明する約20日後の時点で、次の一手を検討するのが現実的な戦略だと考えます。ただ、全癌腫の視点であれば一次治療が有効な薬剤が多いので、

厚生労働省、「医療機器の保険適用について(令和元年6月収載予定)」では、「本検査は、標準治療がない固形がん患者又は局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者(終了が見込まれる者を含む。)であって、関連学会の化学療法に関するガイドライン等に基づき、全身状態及び臓器機能等から、本検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高いと主治医が判断した者に対して実施する場合に限り算定できる。」とされている。

図5

化学療法未施行の切除不能進行再発固形癌に対する遺伝子パネル検査の有用性 (FIRST-Dx study中間解析)^{a)}



a) Matsubara J, et al. JAMA Netw Open. 2023; 6(7): e2323336. (より作図)

b) 厚生労働省. 第4回 がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件に関するワーキンググループ(令和4年7月4日)資料1

提示された適切な処理を行い、切除不能な場合は生検時の採取回数を増やすなど十分量を確保していただきたいと思います。

松原 胆道癌は現時点で標準治療だけだと予後が厳しい癌腫ですが、今回報告されたようにパネル検査によって当院で26.3%、神戸大学医学部附属病院で13%、大阪国際がんセンターで17%が治療につながっているの、非ゲノム施設の先生方にも標準治療が始まった段階で、パネル検査目的の紹介という経験を積んでいただきたいと思います。

波多野 パネル検査の間口が広がると、さらに多くの患者に対して治療につながる機会を提供できます。パネル検査に関する情報が行き渡り、次の一手となる治療選択肢を提示できれば、患者のみならず、医師にとってもプラスになるでしょう。

本日はありがとうございました。

結果判明後すぐに治療を変えることはあまりないと思います。

パネル検査実施施設に紹介すべき患者像とそのタイミング

波多野 パネル検査のタイミングが早いほど、治療選択肢が広がる可能性が高まる一方で、パネル検査は厚生労働省が指定した施設のみで実施できるため、それ以外の非ゲノム施設ではパネル検査実施可能な施設に患者を紹介しなくて

はなりません。胆道癌患者をパネル検査目的で紹介する場合、どのような患者をどのタイミングで紹介したらよいか、非ゲノム施設の先生方にメッセージをいただけますか。

池澤 胆道癌、特に肝内胆管癌では治療に結びつく可能性が期待できるパネル検査について、早めに患者に説明をしていただき、一次治療を始めるタイミングでの紹介が望ましいと思います。また、パネル検査には良質かつ一定量の検体が必要なので、術後検体なら柳本先生が

- 1) Kai Y, et al. JGH Open. 2021; 5(6): 712-716.
- 2) 国立がん研究センター. 遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養について <https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/genome/90/index.html> (2023年6月時点)
- 3) Nakachi K, et al. Lancet. 2023; 401(10372): 195-203.
- 4) 厚生労働省. 医療機器の保険適用について(令和元年6月収載予定) <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000513115.pdf> (2023年6月時点)
- 5) 日本肝胆膵外科学会. 胆道癌診療ガイドライン作成委員会 編. エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン改訂第3版. 医学図書出版. 2020
- 6) 日本臨床腫瘍学会, 日本癌治療学会, 日本癌学会. 次世代シークエンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン(2020年5月15日第2.1版) <https://www.jsmo.or.jp/about/doc/20200310.pdf> (2023年6月時点)
- 7) NCCN Guidelines. Biliary Tract Cancers (Version 1.2023)
- 8) NCCN Guidelines. Pancreatic Adenocarcinoma (Version 2.2022)
- 9) Matsubara J, et al. JAMA Netw Open. 2023; 6(7): e2323336.
- 10) 厚生労働省. 第4回 がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件に関するワーキンググループ(令和4年7月4日)資料1 <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000962791.pdf> (2023年6月時点)
- 11) 厚生労働省. 第4回 がんゲノム医療中核拠点病院等の指定に関する検討会(令和5年2月13日)資料1 <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/001056905.pdf> (2023年7月時点)

厚生労働省. 「医療機器の保険適用について(令和元年6月収載予定)」では、「本検査は、標準治療がない固形がん患者又は局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者(終了が見込まれる者を含む。))であって、関連学会の化学療法に関するガイドライン等に基づき、全身状態及び臓器機能等から、本検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高いと主治医が判断した者に対して実施する場合に限り算定できる。」とされている。

ペマジール錠 4.5mg

Pemazyre® tablets

(ペミガチニブ錠)

劇薬、処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

販売名	ペマジール錠4.5mg
承認番号	3Q300AMX00259000
薬価基準記載	2021年5月
販売開始	2021年6月

貯法:室温保存 有効期間:36カ月

1.警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2.禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3.組成・性状

3.1 組成

販売名	ペマジール錠4.5mg
有効成分	1錠中 ペミガチニブ4.5mg
添加剤	結晶セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			表	裏	側面	
ペマジール錠 4.5mg	素錠	白色				刻印: 表「1」 裏「4.5」
			直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
			約5.8	約3.35	約80	

4.効能又は効果

〇がん化学療法後に増悪したFGFR2融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌

** OFGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍

** 5.効能又は効果に関連する注意

<効能共通>

5.1 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2 参照]

<がん化学療法後に増悪したFGFR2融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌>

5.2 本剤の一次治療としての有効性及び安全性は確立していない。

5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.4 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、FGFR2融合遺伝子が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

<FGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

5.5 染色体検査又は遺伝子検査により8p11染色体領域の転座が確認され、FGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍と診断された患者に投与すること。なお、FGFR1融合遺伝子陽性の確認は、十分な経験を有する検査施設において実施すること。

6.用法及び用量

<がん化学療法後に増悪したFGFR2融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌>

通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを14日間経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

** <FGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。
[8.1.8.2、11.1、11.2 参照]

** 減量の目安

減量レベル	投与量	
	がん化学療法後に増悪したFGFR2融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌	FGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍
通常投与量	13.5mg	13.5mg
1段階減量	9mg	9mg
2段階減量	4.5mg	4.5mg
3段階減量	投与中止	原則投与中止 ^{注)}

注)2段階減量時点で奏効が認められ、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、4.5mgを14日間投与後に7日間休薬を1サイクルとして投与を継続することができる。4.5mgを14日間投与後に7日間休薬で副作用が発現した場合には投与を中止すること。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{注1)}	処置
網膜剥離	—	・症状がある場合又は検査で異常が認められた場合は、本剤を休薬する。 ・休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。改善しない場合は、本剤の投与を中止する。
高リン血症	血清リン濃度 5.5mg/dL超～ 7mg/dL以下	・リン制限食を開始する。
	血清リン濃度 7mg/dL超～ 10mg/dL以下	・リン制限食に加え、高リン血症治療剤の投与を開始する。高リン血症治療剤の投与開始後2週間を超えても継続する場合は、本剤を休薬する。 ・休薬後7mg/dL未満まで改善した場合は、同一用量で本剤の投与を再開できる。 ・再発が認められた場合は、1段階減量して本剤の投与を再開する。
	血清リン濃度 10mg/dL超	・リン制限食に加え、高リン血症治療剤の投与を開始する。高リン血症治療剤の投与開始後1週間を超えても継続する場合は、本剤を休薬する。 ・休薬後7mg/dL未満まで改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade3	・Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して本剤の投与を再開できる。 ・休薬後2週間を超えても継続する場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade4	・本剤の投与を中止する。

注1) GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

8.重要な基本的注意

8.1 網膜剥離があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に眼科検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[7.2、11.1.1 参照]

8.2 高リン血症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血清リン濃度を測定し、血清リン濃度の変動に注意すること。[7.2、11.1.2 参照]

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者 (eGFRが30mL/min/1.73m²未満)

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用が強くなるおそれがある。[16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類B又はC)

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用が強くなるおそれがある。[16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠している又は妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間はバリア法(コンドーム)を用いるよう指導すること。精液を介して胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で胎児骨格異常の発生が報告されている。[9.4.1、9.4.2、9.6 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[9.5、15.2 参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10.相互作用

本剤は主にCYP3A4で代謝される。[16.4 参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン等 [16.7.1 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
強い又は中程度のCYP3A阻害剤 クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ペラパミル等 [16.7.2 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

** 11.1.1 網膜剥離 (6.1%)

網膜色素上皮剥離、網膜剥離等があらわれることがある。飛蚊症、視野欠損、光視症、視力低下等が認められた場合には、眼科検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
[7.2.8.1 参照]

** 11.1.2 高リン血症 (59.5%)

[7.2.8.2 参照]

** 11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満
血液及びリンパ系障害		貧血	血小板数減少、白血球数減少、好中球数減少、血中クレアチニン増加
眼障害	ドライアイ (33.8%)、睫毛乱生、角膜障害、結膜炎	霧視	眼痛、羞明
胃腸障害	下痢 (42.6%)、口内炎 (45.3%)、口内乾燥 (35.1%)、悪心、便秘、腹痛	嘔吐	腹部膨満、消化不良、胃食道逆流性疾患、嚥下障害
一般全身障害及び投与部位の状態	疲労 (36.5%)、体重減少	末梢性浮腫	
肝胆道系障害		ALP増加	高ビリルビン血症、ALT増加、AST増加、トランスアミナーゼ上昇
感染症及び寄生虫症			爪真菌症、尿路感染
代謝及び栄養障害	食欲減退、低リン血症	高カルシウム血症、ビタミンD減少	脱水、低ナトリウム血症
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、四肢痛	筋肉痛	背部痛、筋痙攣、筋骨格痛、筋力低下
神経系障害	味覚障害 (39.2%)	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、頭痛	錯感覚、記憶障害
腎及び尿路障害			急性腎障害、排尿困難
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血、鼻乾燥	口腔咽頭痛、呼吸困難、鼻閉
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症 (56.8%)、爪の障害 (49.3%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乾燥	発疹、爪囲炎、紅斑	び瘡様皮膚炎、そう痒症、毛髪成長異常、陥入爪、皮膚潰瘍
その他			血中副甲状腺ホルモン減少

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15.その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤の反復投与毒性試験において、骨端軟骨及び軟骨異形成(ラット及びカニクイザル)並びに切歯異形成(ラット)等の変化が臨床曝露量未満に相当する用量で認められた。[9.6 参照]

21.承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

* 22.包装

42錠 [14錠(PTP)×3]

14錠 [14錠(PTP)×1]

**2023年3月改訂(第4版、効能又は効果、用法及び用量変更)
*2023年1月改訂(第3版)

■ 詳細は電子添文をご参照ください。電子添文の改訂にご留意ください。



製造販売元 (文献請求先及び問い合わせ先)
インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
〒100-0006 東京都千代田区有楽町1-1-2 東京ミッドタウン日比谷

【メディカルインフォメーションセンター】【販売情報提供活動に関する問い合わせ】
TEL: 0120-094-139 TEL: 0120-094-156
(受付時間: 9:00-17:30、土・日・祝日・当社休日除く)