

参考資料

国立がん研究センターでの研究

シーケンス解析による線維芽細胞増殖因子受容体 2 (FGFR2) 融合遺伝子の発見

日本人胆道がんを対象とした大規模ゲノムシーケンス解析から新規パートナーを含め 5 種類の *FGFR2* 融合遺伝子を 2015 年に同定しました^{*1}(右図)。これらは全て *FGFR2* 遺伝子の

エクソン 17 から異なる融合遺伝子パートナーにインフレームで融合していました。全ての融合パートナーには二量体あるいは多量体形成に関わる機能ドメインが含まれてお

り、リガンド非依存的に *FGFR2* が二量体を形成して *FGFR2* キナーゼ活性が恒常的に活性化していると考えられました。同定した *FGFR2* 融合遺伝子をクローニングして NIH3T3 細胞に発現させると足場非依存的増殖能を獲得し、免疫不全マウスへの皮下移植によって造腫瘍性が確認され(右図)、*FGFR2* 融合遺伝子が胆道がんにおける重要ながんドライバー遺伝子であることが示されました。

* 2015 年 1 月 29 日プレスリリース

胃がん、胆道がんプロジェクト日本で始動

https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2015/0129/index.html

* 2015 年 8 月 11 日プレスリリース

胆道がんにおける大規模ゲノム解読

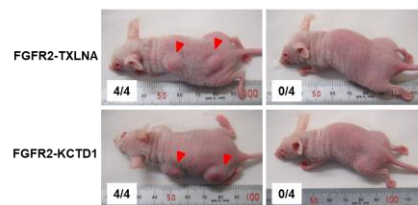
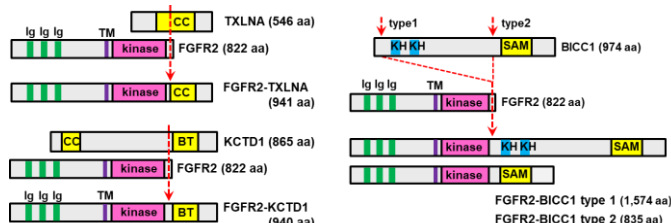
https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2015/0811/index.html

さらに国際共同研究によって *FGFR2* 融合遺伝子は、他のアジア諸国の胆道がんにおいても共通して見られることを報告しました^{*2}。

* 2017 年 8 月 3 日プレスリリース

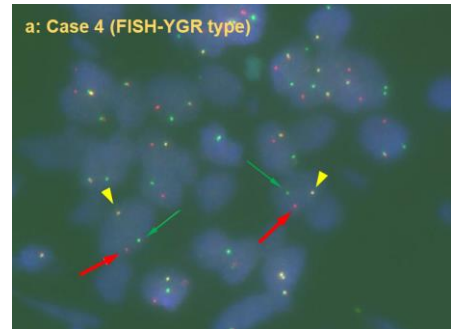
胆道がん世界横断的・最大の分子統合解析実施 ゲノム・分子異常解明が大きく前進、ゲノム医療促進を期待

https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2017/0803/index.html



FISH 法による診断法の開発と多施設共同研究によるスクリーニング

FGFR2 融合遺伝子陽性胆道がんの臨床病理学的特徴並びに日本における頻度を明らかにし、コンパニオン診断薬を検証する目的で、多施設共同研究組織(PRELUDE)を立ち上げ、*FGFR2* 融合遺伝子陽性胆道がんの前向きスクリーニング研究を行いました。生検や外科手術のホルマリン固定標本を用いた FISH 法を確立し(右図)、同時にターゲット RNA シークエンスによる *FGFR2* 遺伝子再構成の検証も行いました。20 施設より 445 名の進行もしくは再発症例の日本人胆道がん患者さんを登録し、423 例において FISH 解析を行いました。FISH 解析の成功率は生検検体で 97.5% (273/280)、外科手術検体で 100% (152/152)であり、23 例を *FGFR2* 遺伝子再構成陽性(FISH 陽性細胞率 15-94%)と判別しました。本研究から新たに肝門部胆管がんの 3.6%(3/83)で *FGFR2* 遺伝子再構成が認められました。*FGFR2* 遺伝子再構成は、日本人肝内胆管がんの 7.4% (20/272)に見られ、65 歳未満や HBV/HCV 陽性症例に有意に多いことが明らかとなりました^{*3}。



国内製薬企業による *FGFR* 選択的低分子阻害剤タスルグラチニブの開発

タスルグラチニブ はエーザイ株式会社筑波研究所で創製された経口投与可能な *FGFR* キナーゼ阻害剤です。*FGFR* は 1~4 の 4 種類が知られており、タスルグラチニブ はこのうち *FGFR1*、2、3 を選択的に阻害します。非臨床薬理試験において *FGFR* 遺伝子異常(転座による遺伝子融合・点変異・増幅等)によって *FGFR1*、2、3 が恒常的に活性化されている種々のヒトがん細胞株に対して優れた抗腫瘍効果を示したことから、特に *FGFR* 遺伝子異常を有するがん患者さんに対して有効性を示すことが期待されています^{*4}。非臨床研究において、上記胆道がんで同定した 5 種類の *FGFR2* 融合遺伝子(*FGFR2-AHCYL1*, *FGFR2-BICC1 (type1, type2)*, *FGFR2-TXLNA*, *FGFR2-KCTD1*)を安定発現させた NIH3T3 細胞を樹立して、*FGFR* キナーゼ活性に対する低分子阻害剤の効果を調べた結果、タスルグラチニブによって *FGFR2* 並びに *MAPK* のリン酸化は顕著に抑制され、NIH3T3 細胞の足場非依存的増殖が阻害されることを確認されました^{*5}。こうした成果を元に、エーザイ株式会社並びに国立がん研究センターはタスルグラチニブの胆道がん用途に関する特許を共同出願しました(特許第 6503450 号、US2019/0111043 A1)。

^{*5} Kawano S. et al., Antitumor Activity of Tasurgratinib as an Orally Available *FGFR1-3* Inhibitor in Cholangiocarcinoma Models With *FGFR2*-fusion, Anticancer Res, 2024

エーザイによる胆道がんを対象としたタスルグラチニブ臨床試験

国内第 I 相試験 (E7090-J081-101 試験、NCT02275910)は、First in Human 試験として 2014 年 10 月より Part1(用量漸増パート)が実施され、タスルグラチニブの推奨用量を 1 日 1 回 140 mg と設定しました(Koyama T, Cancer Sci, 2020)。Part2(拡張パート)において、*FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管がん患者さん(6 例)と *FGFR2* 遺伝子が増幅または *FGFR2* タンパクが高発現した胃がん患者さん(10 例)を対象に、Part1 で決定した推奨用量に従いタスルグラチニブ(1 日 1 回 140mg)の投与を行いました。試験の結果、タスルグラチニブ 140 mg の投与の忍容性及び安全性が確認され、胆道がん患者さんの 5 例(83.3%)で部分奏効(PR)が認められ、残りの 1 例も病勢安定(SD)でした。胆道がん

患者さんでの奏効率は 83.3%、疾患コントロール率(DCR)は 100%、無増悪生存期間中央値 8.26 カ月(95%信頼区間:3.84-16.66)、全生存期間中央値は未到達(NE)(95%信頼区間:6.37-NE)でした。安全性プロファイルは管理可能で、Part2 において投与期間中に多く認められた副作用は、高リン酸塩血症、手掌・足底発赤知覚不全症候(PPE)、爪囲炎で、グレード3以上の治療関連副作用は2人(13%)に認められました。

本結果をもとに、ゲムシタビン併用化学療法後の *FGFR2* 融合遺伝子を有する切除不能進行又は転移性の胆管がんに対するタスルグラチニブの有効性及び安全性を確認することを目的とした国際共同第Ⅱ相試験(E7090-J000-201 試験、NCT04238715)が行われ、客観的奏効率(ORR)は 30%(90% CI 20.7-41.0; 95%CI 19.2-43.0)、DCR は 79%(95%CI 67.3-88.5)、臨床的有效率 (CBR)は 51%(95%CI 37.9-63.6)でした。無増悪生存期間中央値/生存期間中央値(mPFS/OS)は 5.4 カ月(95% CI 3.7-5.6)/13.1 カ月(95% CI 10.8-17.4)でした。

本薬剤開発にあたり、胆道がんにおける治療標的の同定並びにその機能解析といった基礎研究並びに *FGFR* 阻害剤を用いた薬効試験の一部については、国立研究開発法人日本医療研究開発機構による支援で行われました。