

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

* 11.1.1.1 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	ざ瘡様皮膚炎、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

※2023年10月改訂 (第5版)
※2023年3月改訂 (第4版、効能又は効果、用法及び用量変更)

■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。

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じること。

22.包装

42錠 [14錠 (PTP)×3]
14錠 [14錠 (PTP)×1]

FGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍

適切な診断のためのアプローチと症例提示

解説

松村 到 先生
近畿大学 学長／近畿大学 医学部
内科学教室 血液・膠原病内科部門 主任教授

伊藤 雅文 先生
日本赤十字社愛知医療センター 名古屋第一病院
病理部・細胞診分子病理診断部

— 症例紹介 —

症例 1 長藤 宏司 先生
久留米大学 医学部 内科学講座
血液・腫瘍内科部門 主任教授

症例 2 北脇 年雄 先生
京都大学医学部附属病院
血液内科 病院講師

症例 3 海野 健斗 先生
自治医科大学 医学部
内科学講座 血液学部門



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

TEL 0120-094-139
受付時間 9:00～17:30
土・日・祝日・当社休日除く

販売情報提供活動に関する問い合わせ

TEL 0120-094-156
受付時間 9:00～17:30
土・日・祝日・当社休日除く



FGFR1融合遺伝子陽性の 骨髄性又はリンパ性腫瘍について

総合
監修

松村 到 先生

近畿大学病院 血液・膠原病内科 血液部門
主任教授、診療部長



本疾患は、造血幹細胞レベルの未分化な造血細胞に生じた*FGFR1*融合遺伝子により発症し、

- 慢性期の骨髄性腫瘍 (MPN、MDS/MPN又はMDS)
- 急性期のB細胞、T細胞、骨髄性、又は混合表現型の腫瘍 (T-ALL/LBLもしくはB-ALL/LBL、AML、MPAL)

などの多様な病型をとる造血器腫瘍で、疾患経過を通じて表現型が変化することがあります。また、好酸球増多を伴うことがあり、肝脾腫やリンパ節腫脹を呈する場合もあります。

非常にまれな疾患であり、報告されている症例は世界的にみても100例程度にすぎませんが、非常に予後不良な造血器腫瘍であるため、早期に的確な診断が行われ、同種造血幹細胞移植を踏まえた適切な治療を行うことが重要です。

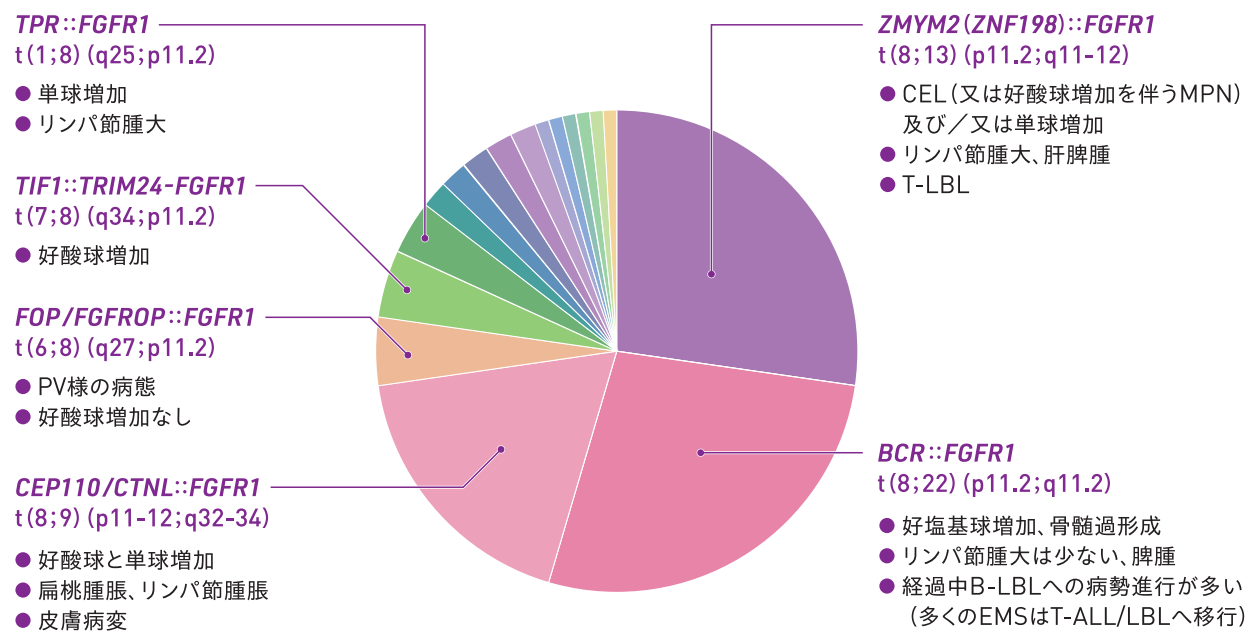
今回、実際の症例経験もまじえて疾患の特徴や診断のポイントを解説することで、本疾患への理解と早期診断・治療のための参考となる情報をお届けすることを目的としております。

疾患の特徴

本疾患は、発症時の年齢は8〜80歳代、中央値は40歳代で、男性にやや多く発症します。本疾患の発症に関わるFGFRの*FGFR1*をコードする遺伝子は染色体8p11-12領域に存在します。*FGFR1*の存在領域が切断され、相互転座により別の染色体断片と融合遺伝子を形成し、*FGFR1*が二量体化によって活性化されます。そして、下流シグナル伝達経路を恒常的に活性化することで本疾患が引き起こされます。

また、*ZMYM2*や*BCR*をはじめとする20種類以上のパートナー遺伝子が同定されており、異なる融合パートナーとそれらがさまざまな細胞内シグナル伝達経路に与える影響が、多様な臨床像や病型に関与している可能性が考えられます(図1)。

図1 融合パートナー遺伝子の違いによる臨床像の特徴



監修：宮崎大学医学部内科学講座 血液・糖尿病・内分泌内科学分野 教授 下田 和哉 先生
引用文献1)、2) より作図

臨床転帰(全生存率)³⁾

*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍は急激な経過をたどり、約1〜2年で急性期へと移行し、死に至る非常に予後不良な疾患で、治癒あるいは長期寛解を期待できる治療選択肢は、同種造血幹細胞移植とされています。FISH又はRT-PCRで本疾患と診断された44例の臨床転帰を調査したところ、全生存データが得られた41例の追跡期間中央値は10カ月(範囲:1〜66カ月)でした。

診断から1年後の生存率は43.1%(95%信頼区間:26.8-58.4)、そのうち診断時の病型が慢性期(MPN 13例、MDS 1例)で、急性転化する前に同種造血幹細胞移植を受けなかった患者の生存期間中央値は9カ月でした(図2a)。

一方、急性転化する前に同種造血幹細胞移植を受けた患者3例中2例は、37カ月及び50カ月の寛解を達成しました。

また、診断時に急性期及び診断以降に急性転化した患者35例を対象としたサブグループ解析では、1年生存率が29.8%で、さらに低くなりました(図2b)。

図2a 全症例(41例)の診断時からの全生存率

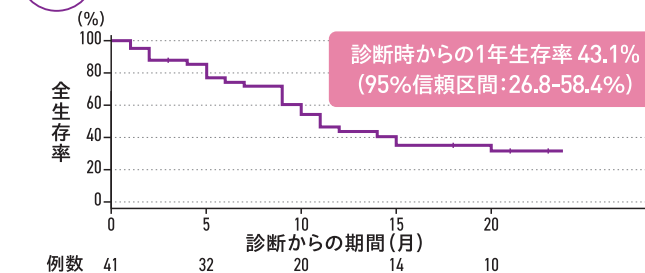
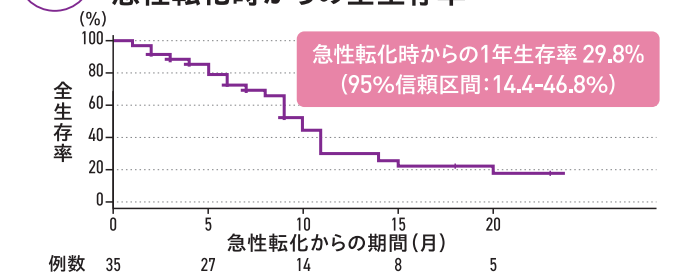


図2b 急性転化症例(35例)の急性転化時からの全生存率

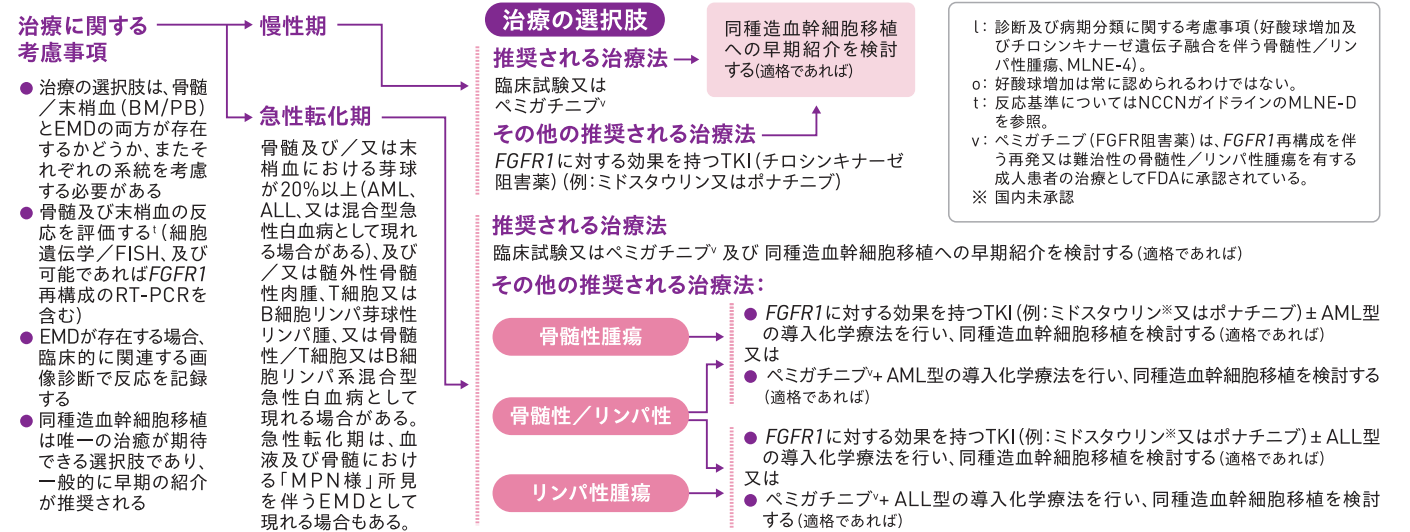


対象：医学文献から収集した*FGFR1*再構成を有する骨髄性腫瘍患者44例、臨床で経験した*FGFR1*遺伝子再構成を伴うLBLの患者1例の合計45例
方法：2017年1月にPubMedで検索語①*FGFR1* or 8p11及び②leukemia or lymphoma or myeloproliferativeの両方を満たす文献を抽出し、44例の臨床データを収集した。臨床経験例では、ALLレジメンに従った集中化学療法後、臍帯血移植、放射線治療などが施行された。診断時点からの生存期間が得られた41例について、Kaplan-Meier法を用いて生存率を算出し、Log-rank検定を用いて各グループの全生存期間を比較した。

治療

NCCNガイドライン(Version 1.2025)⁴⁾では、*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍のPreferred regimenにペミガチニブが推奨されています(図3)。

図3 NCCNガイドラインにおける、好酸球増加症及び*FGFR1*再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍¹⁾の治療アルゴリズム



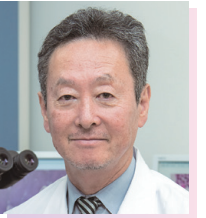
本邦で未承認・適応外の情報が含まれておりますが、その使用を推奨するものではありません。各製剤の詳細にあたっては、製品の電子添文をご参照ください。

診断を見逃さないためのポイント

総合
監修

伊藤 雅文 先生

日本赤十字社愛知医療センター 名古屋第一病院
病理部・細胞診分子病理診断部



病理の鑑別ポイント① 幼若好酸球の所見

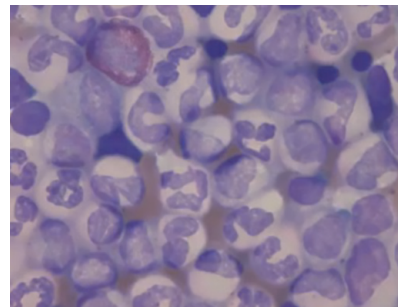
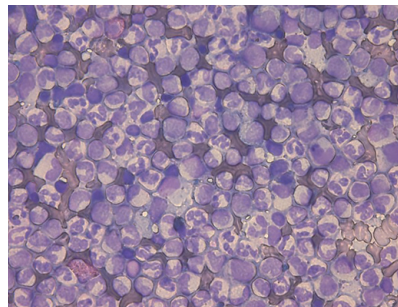
骨髓(又はリンパ節)は幼若な好酸球を伴い骨髓過形成を呈します。

反応性の場合は分化した好酸球(分葉核状かつ2核の細胞が多い)が増加し、腫瘍性の場合には幼若好酸球(単核かつ核小体が視認できる)が増加します。従って、好酸球の分化を確認し、幼若細胞が多いかを見分けることが最初のポイントとなります。

図4に示した骨髓塗抹標本では分化型の顆粒球が増加していますが、好酸球に注目すると幼若好酸球の割合が高くなっています。このことから、腫瘍性の好酸球増多症を疑うことができます。

図4 骨髓塗抹標本

好酸球増多を伴う造血器腫瘍として、CEL、CML、全身性マスト細胞増多症、MPN、AMLがあげられる。



データ提供:日本赤十字社愛知医療センター 名古屋第一病院

病理の鑑別ポイント② 巨核球の所見と芽球の増加

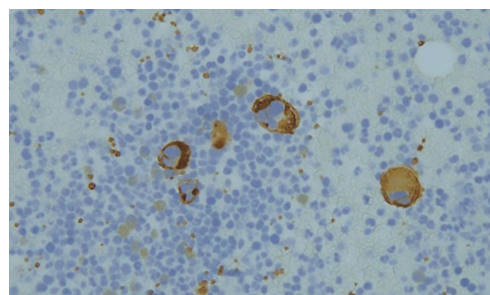
CMLとの鑑別

CML患者にみられる巨核球は、「dwarf megakaryocyte」と呼ばれる、通常よりも小さい巨核球です。通常、dwarf megakaryocyteは分葉核のおよそ2倍の大きさですが、本症例のCD61を標的とした免疫染色標本で確認するといずれも3~4倍程度です(図5)。

また、CD34発現細胞が多くみられることから、造血幹細胞が増加していることが推測できます(図6)。慢性期CMLにおいて造血幹細胞の増加はみられないことが一般的であり、CMLと仮定すると急性期の可能性が浮上します。しかし全体像をみると、急性期にみられるような赤血球や血小板の減少は確認できないことから、これらの所見では慢性期・急性期ともにCMLの可能性が除外されます。

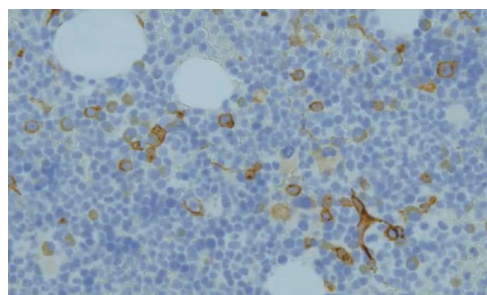
CMLの可能性が除外されることで、atypical CMLの可能性が浮上しますが、atypical CMLはMDS/MPNに分類されており、本症例ではMDSがみられません。そのため、atypical CMLの可能性も除外されます。

図5 CD61を標的とした免疫染色



データ提供:日本赤十字社愛知医療センター 名古屋第一病院

図6 CD34を標的とした免疫染色



データ提供:日本赤十字社愛知医療センター 名古屋第一病院

遺伝子検査を積極的に行うべき
症例の骨髓所見

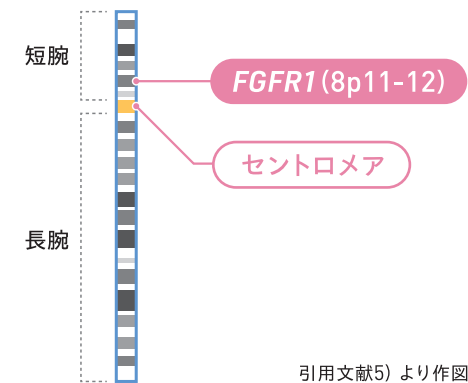
- 過形成髄
- 幼若好酸球増多(後骨髓球、骨髓球比率が高い)
- 芽球の出現(CD34+芽球)
- 巨核球の増加

これらのポイントを中心に鑑別を行い、FGFR1融合遺伝子陽性の骨髓性又はリンパ性腫瘍の可能性にたどり着くことが重要で、確定診断となるG分染・FISHにつなげることが早期診断・治療に必要です。

G分染

FGFR1が存在する8番染色体は、図7のようなバンドパターンとなります⁵⁾。8p11-12転座がみられる核型写真の一例を図8に示します(転座染色体を矢印↑で示す)。

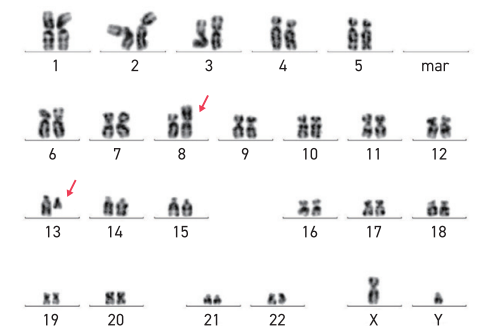
図7 FGFR1 location



引用文献5) より作図

図8 8p11-12転座

例:t(8;13)(p11.2;q12.1)



FISH^{6,7)}

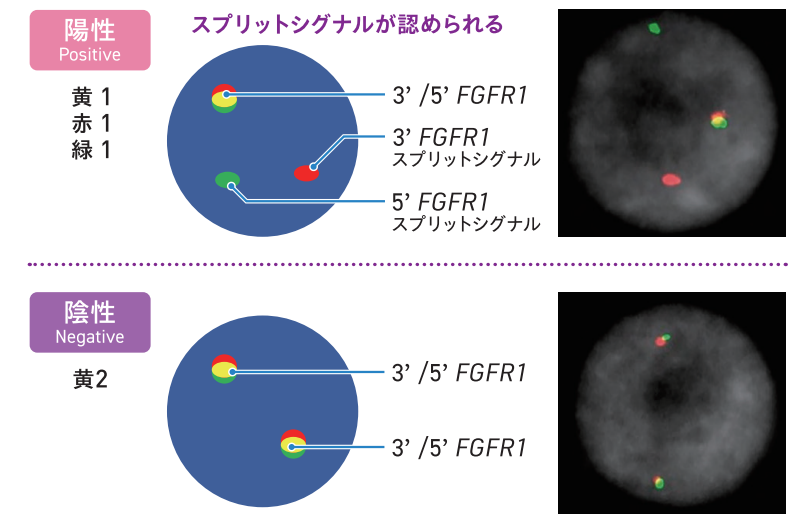
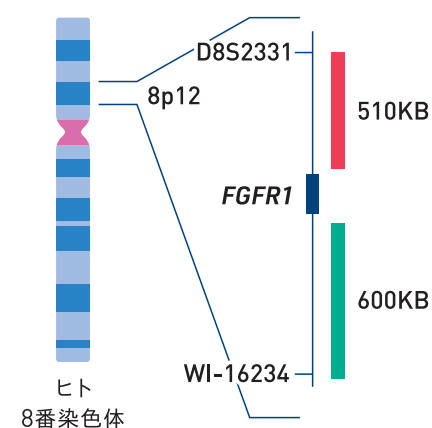
FGFR1 break-apartプローブを用いてFGFR1融合遺伝子を確認することにより診断可能です。FISHは調べたい遺伝子に応じてプローブの配列を個々に設定することができるため、G分染と比較してより細かな配列の異常を検出できます。また、FISHは間期核の細胞で検出できるため、G分染より迅速で感度が高い検査です(図9)。

図9 間期FISH

基本的なシグナル検出様式

FGFR1 (8p12) break-apartプローブのスプリットシグナルを検出する。転座は赤と緑のシグナル分離によって示される(上)。

プローブ設計



RT-PCR

PCRは簡便かつ感度・特異度の高い検査ですが、増幅する領域の両端に特異的なプライマーを設定しなければいけないため、原則的には融合パートナー遺伝子が事前に判明している必要があります。

造血管腫瘍ゲノム検査ガイドライン(2023年度版)⁸⁾では、*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性またはリンパ性腫瘍は初診時のパネル検査がSR(Strong recommendation:強く推奨する)と提示されています。

MLN-e: myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia

初発時:SR

診断
SR

WHO、ICC分類に即したMLN-eの診断には、疾患特異的な融合遺伝子の検出(*FIP1L1::PDGFRA*、*ETV6::PDGFRB*、*PCM1::JAK2*など)が不可欠である。MLN-eに特徴的な融合遺伝子は既存のFISH検査等で一部検出可能であるが、関連する融合遺伝子を網羅的に同定可能なパネル検査が強く推奨される。

治療法選択
SR

*FIP1L1::PDGFRA*陽性の好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病に対して、Imatinibの適応がある。また、*FGFR1*遺伝子に関連した融合遺伝子を有するMLNに対して、Pemigatinibが薬事承認されている。*ETV6::PDGFRB*など、*PDGFRB*遺伝子に関連した融合遺伝子に対しては、Imatinibの有効性が示唆されている(NCCN MLN-e v3.2023)。さらに、*FGFR1*、*JAK2*、*ABL1*、*FLT3*の再構成を有するblast phaseのMLN-eに対しては、各分子標的薬の使用が推奨されており(NCCN MLN-e v3.2023)、分子標的薬の適応を決める目的でのパネル検査が強く推奨される。

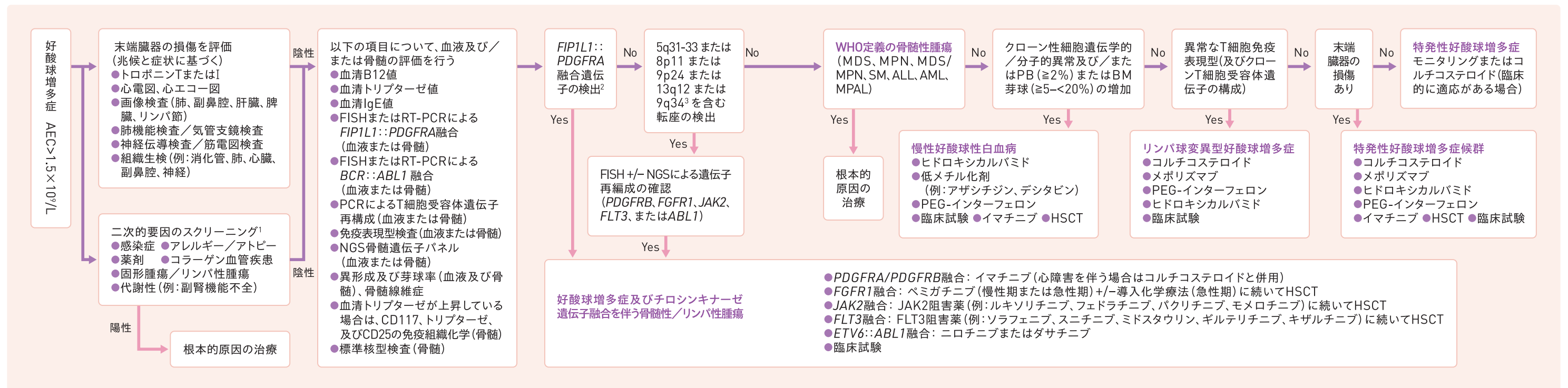
予後予測
NR

初発MLN-eにおける、予後予測因子としての遺伝子異常の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

好酸球増多症の診断アルゴリズム

*FGFR1*融合遺伝子の骨髄性又はリンパ性腫瘍では、好酸球増多を伴わない場合もありますが、WHO好酸球増多症の診断アルゴリズム(図10)⁹⁾にあるように、*FIP1L1::PDGFRA*や*PDGFRB*と共に*FGFR1*の確認も必要です。

図10 好酸球性疾患の診断と治療アルゴリズム(WHO 2022年版)



1: まれな疾患を含む(家族性、高IgE症候群、Omenn症候群、好酸球増多を伴う一過性血管性浮腫、好酸球増多-筋肉痛症候群など)

2: *PDGFRA*融合遺伝子の代替は、4q12に関連する細胞遺伝学的に目に見える転座から推測できる

3: 9q34(*ABL1*遺伝子)に関連する*ETV6::ABL1*は、一般的には潜在性である

参考:線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)

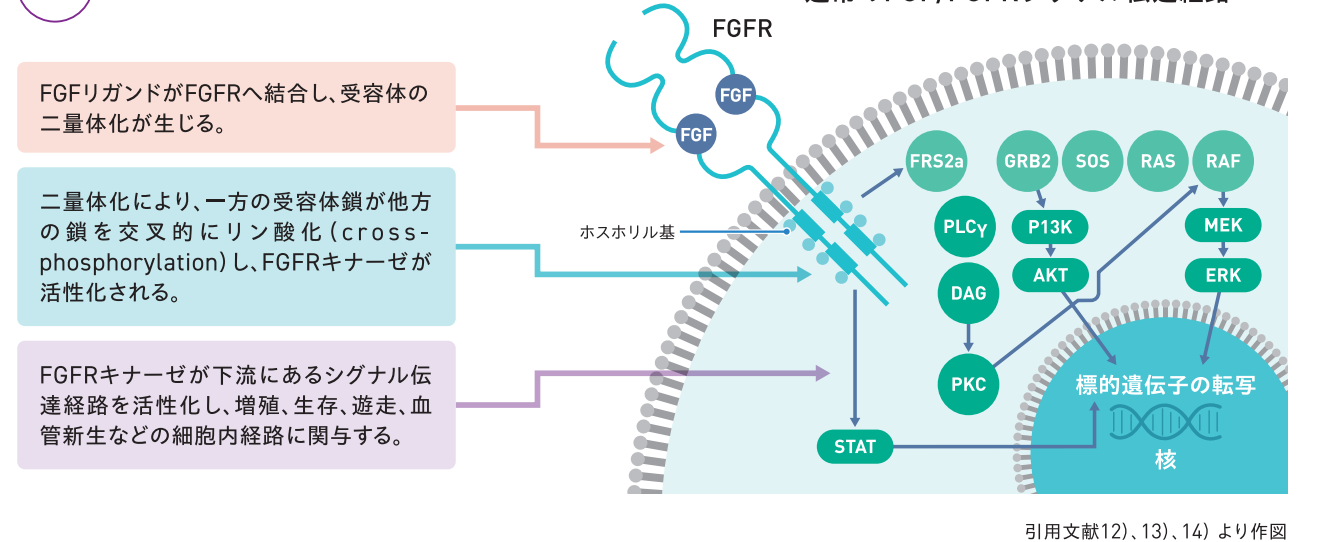
FGFRは、二量体型の受容体キナーゼで細胞の増殖や血管新生などの細胞内経路に關与する組織及び血管の形成、組織修復調節、細胞増殖、遊走など多岐にわたる生理学的役割を持つ受容体型チロシンキナーゼです。

ヒトでは、4種類のFGFR(FGFR1、FGFR2、FGFR3及びFGFR4)が同定されており、それぞれが細胞外、細胞膜貫通、細胞内の3つの主要なドメインから構成されています¹⁰⁾。

シグナルタンパクであるFGFリガンドがFGFRに結合することで、受容体の二量体化が生じ¹¹⁾、その結果、細胞内チロシンキナーゼドメインでのチロシン残基のリン酸化を経て、下流にあるMEK/ERK、AKTなどのシグナル伝達経路を活性化し、さまざまな細胞応答を引き起こします(図11)。

このFGFRシグナル伝達が制御異常になると、腫瘍細胞の形成及び増殖を引き起こし、治療抵抗性につながる事が知られています¹²⁾。

図11 FGF/FGFRシグナル伝達経路^{12~14)}



患者背景

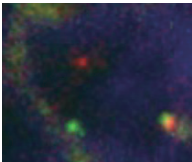
年齢	50歳	性別	男性	主訴	倦怠感
受診時の状況	心音、呼吸音は正常		身体所見	肝腫大(3cm)、脾腫大(4cm) 左右顎下、両側頸部、右鎖骨上、両側鼠径部リンパ節腫脹(最大径10cm、可動性良好、弾性硬、圧痛なし)	
現病歴	毎年健康診断を受けていたが、異常を指摘されたことはなし。倦怠感、右頸部腫脹を自覚し、近医にてリンパ節生検を施行。悪性リンパ腫を疑われ当院に入院。				
既往歴	十二指腸潰瘍、急性膵炎、眼底出血、高血圧症				

検査所見

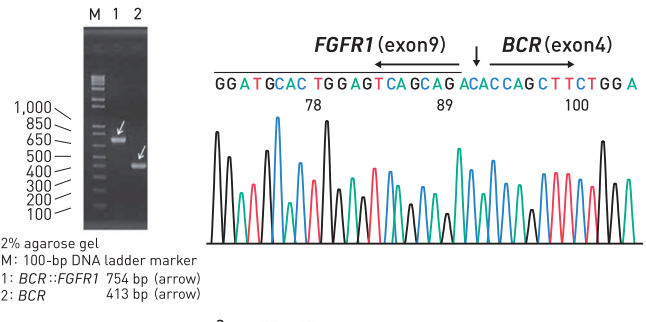
白血球数	26×10 ³ /μL	血小板数	42×10 ³ /μL
ヘモグロビン値	10.8g/dL		
白血球分画			
芽球	8.0%	好中球分葉核球	27.0%
前骨髓球	0.5%	好酸球	2.0%
骨髓球	5.0%	単球	0.5%
後骨髓球	7.0%	リンパ球	42.5%
好中球桿状核球	7.5%		

末梢血フローサイトメトリー (FCM)
陽性 …… CD7、CD13、CD33、CD34、HLA-DR、細胞質CD3、MPO
陰性 …… TdT

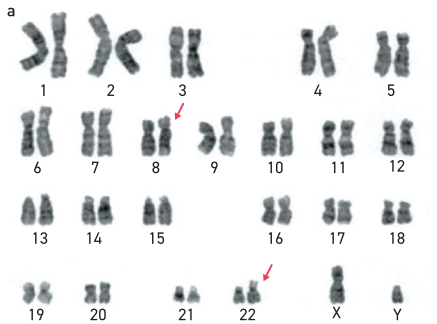
FISH画像(頸部リンパ節)
Poseidon™ Repeat Free™ FGFR1 (8p12)
Break-apart プローブを用いスプリットシグナルを検出した。転座は赤と緑のシグナル分離によって示される。



RT-PCR(頸部リンパ節)



G分染
頸部リンパ節に、46,XY,t(8;22)(p12;q11.2)[20/20]の転座を認めた(転座染色体を矢印↑で示す)。

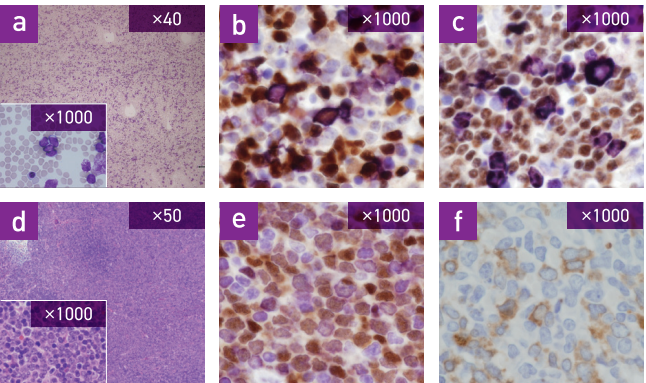


病理所見

骨髓穿刺
ドライタップのためスタンプ標本。過形成で、芽球が88.4%を占め、小型でN/C比大、細胞質好塩基性、核網粗荒、核小体明瞭(図a)。

骨髓生検
過形成で、CD20(紫)及びTdT(茶)陽性の二重陽性芽球が増殖したB-ALL(図b)。MPO(紫)一部陽性、PAX5(茶)陰性でAMLであるため、骨髓はB-ALLとAMLのBiclonalである(図c)。

頸部リンパ節生検
濾胞構造が消失し、小型の明瞭な核小体と繊細な核網を有する中型異型細胞がびまん性に浸潤(図d)。CD3(紫)及びTdT(茶)の二重陽性芽球が確認され、T-LBLであることが分かった(図e)。MPO(茶)一部陽性で明らかにT-LBL細胞と分布が異なるため、リンパ節はT-LBLと骨髓系腫瘍細胞のBiclonalである(図f)。



診断

パートナー遺伝子	BCR	病型	Trilineage Acute Leukemia/Lymphoma
核型	46, XY, t(8;22)(p12;q11.2)		

治療経過

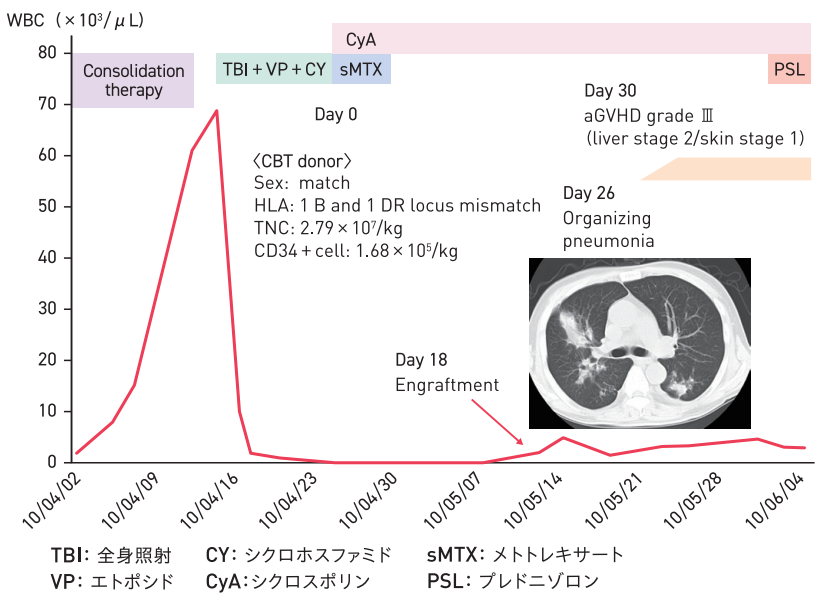
ALL指向性の寛解導入療法(1日目にシクロホスファミド1,200 mg/m²、1～3日目にダウノルビシン60 mg/m²、1、8、15、22日目にビンクリスチン1.3 mg/m²、9、11、13、16、18、20日目にL-アスパラギナーゼ3,000 U/m²、1～21日目までプレドニゾロン60 mg/m²)を行い、完全奏効(CR)となったようにみえたが、肺炎の治療のため化学療法を1週間中断したところ総白血球数が増加(69.1×10³/μL)、骨髓では芽球の増加(46%)があり、再発が認められた。再発時、FCMにより骨髓芽球がCD10、CD19、CD20、CD34、HLA-DR、TdT陽性であることが示され、B-ALL様を呈していた。

救援療法①として、2、3日目にミトキサントロン10 mg/m²、1～4日目にシタラビン2,000 mg/m²、1日目にメトトレキサート+デキサメタゾンの髄腔内注射を投与。

救援療法②として、1、8、15日目にビンクリスチン1.3 mg/m²及び高用量メトトレキサート1,500 mg/m²を投与し、さらに1、8、15日目にメトトレキサート+デキサメタゾンの髄腔内注射を投与。

救援療法後、非寛解の状態で、分割全身照射、エトポシド及びシクロホスファミドを用いた前処置後に臍帯血移植(CBT)を実施した。移植片対宿主病(GVHD)予防には、短期間のメトトレキサート+シクロスポリンの24時間持続静注を投与。

CBT後18日目にドナー細胞の生着を確認。9日目から、乾性咳嗽が出現し、26日目に経気管支肺生検により器質性肺炎と診断。30日目に総ビリルビンの上昇、32日目に皮膚発疹を伴う急性GVHD GradeⅢ(肝臓:stage 2、皮膚:stage 1)が認められた。急性GVHDは、シクロスポリンの増量及びプレドニゾロン投与によって速やかに改善した。血液学的完全奏効(CHR)及び細胞遺伝学的完全奏効(CCyR)が直ちに得られ、患者は移植後14年間CRを維持している。



まとめ

本症例は、急性転化で発症したBCR::FGFR1融合遺伝子を伴う三系統急性白血病／リンパ腫で、CMLの急性転化期(CML-BC)と類似した初期の臨床的特徴を示し、寛解導入療法直後においてもCMLの慢性期に類似した臨床的特徴を示した。免疫組織学的分析において、骨髓生検ではB LymphoidとMyeloidのBiclonal、リンパ節生検ではT LymphoidとMyeloidのBiclonalな増殖が認められ、両器官で異なる造血細胞型を示していた。骨髓とリンパ節に存在する芽球の染色体異常は同一であったため、多能性幹細胞が腫瘍起源と考えられる。
本症例は、化学療法のみでは治療困難な症例であったため、CBTを行い、CRを維持している。

Doctor's comment
本疾患はCML-BCと同様にチロシンキナーゼ阻害薬を軸に治療をしていくイメージなので、ペミガチニブが本邦で承認された現在であれば、ペミガチニブを選択肢として考えただろう。また、移植後には残存病変を測定し、残存していればメンテナンスとしてペミガチニブを検討するだろう。

添付文書に合致しない使用を推奨するものではありません。各薬剤の詳細は、それぞれの最新の電子添文をご参照ください。

2

症例

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

BCR::FGFR1融合遺伝子を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍に対し同種造血幹細胞移植を施行し長期寛解を維持している症例¹⁶⁾

監修

北脇 年雄 先生
京都大学医学部附属病院
血液内科 病院講師



患者背景

年齢	48歳	性別	男性	主訴	白血球増多症
受診時の状況		白血球増多症	身体所見		表在リンパ節腫脹なし、肝脾腫なし
現病歴		糖尿病、高血圧、脂質異常症で近医に通院中。歯根嚢胞の手術後より白血球上昇傾向を認め、2015年3月に前医の血液内科を受診。前医での精査の結果、 <i>FGFR1</i> 融合遺伝子陽性の骨髄性／リンパ性腫瘍と診断された。化学療法施行後、同種造血幹細胞移植施行の目的で当院を紹介された。			
既往歴		糖尿病、高血圧、脂質異常症、高尿酸血症			
家族歴		姉：乳癌、娘：てんかん			

検査所見

血液検査

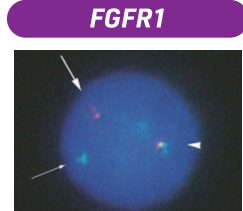
白血球数	20.7×10 ³ /μL
ヘモグロビン値	14.8g/dL
血小板数	17.3×10 ⁴ /μL
白血球分画	
骨髄球	5.0%
後骨髄球	1.5%
好中球	73.4%
好酸球	1.5%
単球	4.3%
リンパ球	20.4%

骨髄フローサイトメトリー (FCM)

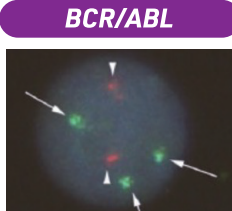
陽性 …… CD10、CD19、CD79a、HLA-DR

陰性 …… MPO、TdT

FISH画像



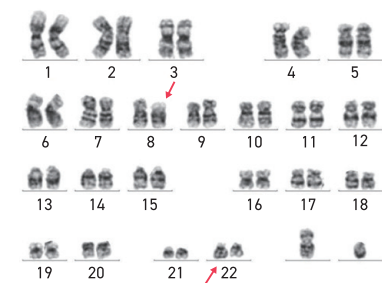
96.5% (965/1000) の細胞で*FGFR1*プローブのスプリットシグナルを検出した。



*BCR*及び*ABL*プローブを用いた解析においても、65.0%の細胞で*BCR*プローブのスプリットシグナルを検出した。

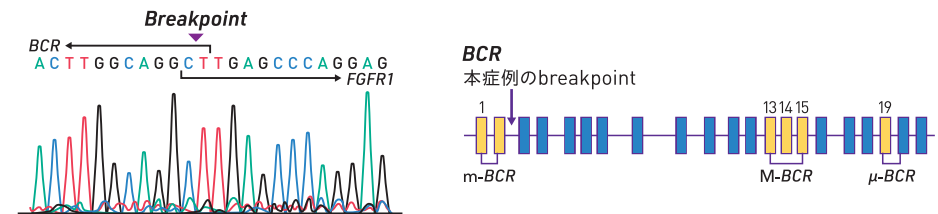
G分染

骨髄細胞においてt(8; 22) (p11.2;q11.2) [20/20]の核型を認めた(転座染色体を矢印↑で示す)。



サンガー法による骨髄細胞のゲノムDNA配列解析

*FGFR1*はエクソン1-2間のイントロン、*BCR*はエクソン2-3間のイントロンに切断点があった(既報では、*FGFR1*はエクソン8-9間のイントロン、*BCR*はエクソン4-5間のイントロンに切断点を持つ症例が多い)。

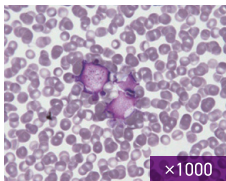


病理所見

骨髄穿刺

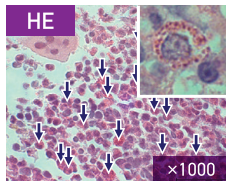
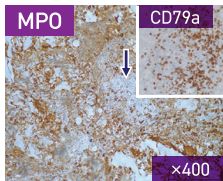
CML様の、骨髄系過形成を伴う高度過形成骨髄。芽球～幼若リンパ球様の不明細胞を28.4%認める。この細胞は、小型～中型の細胞で、MPOは陰性、N/C比は大で、類円形～やや不整な核を持つ。その他の細胞は異形成なし。

→FCMの結果より、不明細胞はB細胞系と考えられる。
CML様の骨髄像を背景に、B細胞系の幼若細胞が増加している。



骨髄生検

高密度のMPO陽性細胞を背景にCD79a陽性(左図、インセット)でMPO陰性の細胞が集簇(左図、↓矢印)。単核の好酸球(右図、インセット)を含む、好酸球が増生(右図、↓矢印)。



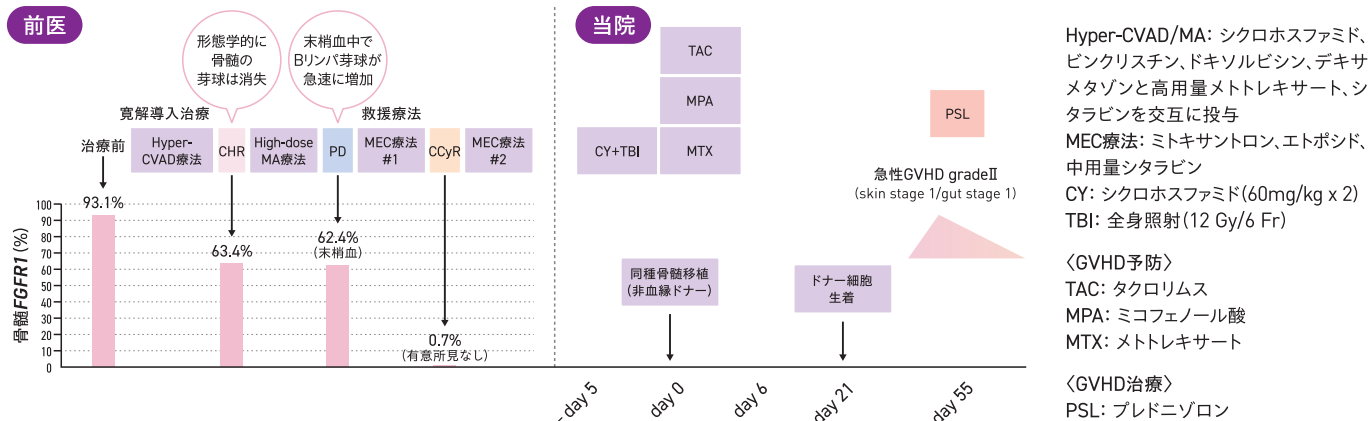
伊藤 雅文 先生comment

MLNの特徴を持つ骨髄中に、単核の好酸球が増生。ALLで好酸球増加が出現する頻度は低いため、リンパ系腫瘍で好酸球が出ている場合は別の疾患を疑い、IL-5や*FGFR1*を確認した方がよい。

診断

パートナー遺伝子	<i>BCR</i>	病型	<i>BCR::FGFR1</i> 遺伝子陽性の骨髄性／リンパ性腫瘍
核型	46, XY, t(8;22) (p11.2 ; q11.2)		

治療経過



前医にて、骨髄中に幼若B細胞を28.4%認めたため、Bリンパ芽球性急性転化を来したMLNと診断し、hyper-CVAD療法による寛解導入療法を実施したところ、骨髄中の幼若B細胞は消失し、血液学的完全奏効(CHR)が得られた。しかし、骨髄*FGFR1* FISHでは63.4%の細胞が陽性、骨髄G分染では20細胞中18細胞がt(8;22)の核型を示し、*FGFR1*異常クローンが残存していた。これらの状況から、慢性期MLNの状態であると考えられた。引き続き、high-dose MA療法を施行したところ、血球回復期に幼若B細胞が増加し、病態進行(PD)となった。救援療法としてMEC療法を開始したところ、骨髄中の幼若B細胞が消失するとともに、骨髄*FGFR1* FISHは0.7%(有意な陽性所見なし)となり、細胞遺伝学的完全奏効(CCyR)を達成した。

当院紹介後、CY/TBIの前処置により、HLA-DR座1アレル不一致の非血縁ドナーから、同種造血幹細胞移植(Allo-HSCT)を施行し、移植後21日目に生着を確認した。移植後55日目に急性GVHD gradeⅡ(皮膚:stage 1、腸:stage 1)を発症したが、プレドニゾン投与により軽快した。移植後9年時点において、慢性GVHDもなく、寛解を維持している。

まとめ

本症例は、HLA-DR座1アレル不一致の非血縁ドナーからのAllo-HSCTにより、長期寛解を維持している*BCR::FGFR1*融合遺伝子を伴う8p11骨髄増殖症候群の例である。

発症時の末梢血所見は、CMLに類似し、幼若白血球を伴う白血球の増加がみられた。好中球がやや優位であったが、白血球分画のバランスは比較的保たれていた。好酸球、好塩基球、単球の増加は認めなかった。

骨髄は、骨髄系過形成で、顆粒球系細胞の分化は保たれていたが、幼若B細胞が28.4%に増加していた。B細胞のクロナリティは確認できなかった。単核の好酸球を含む、好酸球の増生を認めた。異形成は認めなかった。

本症例は、急性転化を来したMLNで予後不良が予測されたため、非血縁ドナーからのAllo-HSCTを行った。Allo-HSCT後は長期に寛解を維持しており、本疾患の治療にAllo-HSCTは有益な選択肢の1つになり得ると考えられる。

Doctor's comment

発症時の進行スピードはアグレッシブではなかったので、ペミガチニブが本邦で承認された現在であれば、初回治療の選択肢としてペミガチニブを考慮しただろう。その後、CMLの移行期(CML-AP)のようにCCyRになれば、化学療法なしで移植に踏み切ったかもしれない。

添付文書に合致しない使用を推奨するものではありません。各薬剤の詳細は、それぞれの最新の電子添文をご参照ください。

抗悪性腫瘍剤／FGFR 阻害剤

薬価基準収載

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

日本標準商品分類番号 874291

販 売 名	ペマジール錠4.5mg
承 認 番 号	30300AMX00259000
薬 価 基 準 収 載	2021年5月
販 売 開 始	2021年6月

貯法：室温保存 **有効期間：48カ月

副作用に対する休業、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{※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、本剤を休業する。 ・ 休業後、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、本剤を休業する。 ・ 休業後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、本剤を休業する。 ・ 休業後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業し、回復後、1段階減量して本剤の投与を再開できる。 ・ 休業後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、副作用が強くあらわれるおそれがある。[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、副作用が強くあらわれるおそれがある。[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、ベラミル等 [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。

参考：略語

ALL …………… 急性リンパ芽球性白血病

AML …………… 急性骨髄性白血病

B-ALL ……… B細胞性急性リンパ芽球性白血病

B-LBL ……… B細胞性リンパ芽球性リンパ腫

CEL …………… 慢性好酸球性白血病

CML …………… 慢性骨髄性白血病

EMD …………… 髄外疾患

EMS …………… 8p11骨髄増殖症候群

FGF …………… 線維芽細胞増殖因子

FGFR ……… 線維芽細胞増殖因子受容体

FISH ……… 蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション

MDS …………… 骨髄異形成症候群

MLN …………… 骨髄性／リンパ性腫瘍

MPAL ……… 混合表現型白血病

MPN ……… 骨髄増殖性腫瘍

MPO ……… ミエロペルオキシダーゼ

NGS …………… 次世代シーケンシング

PV …………… 真性多血症

SM …………… 全身性肥満細胞症

T-ALL ……… T細胞性急性リンパ芽球性白血病

TdT ……… ターミナルデオキシヌクレオチジル
トランスフェラーゼ

T-LBL ……… T細胞性リンパ芽球性リンパ腫

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
ペマジール錠 4.5mg	素錠	白色	表	裏	側面	刻印： 表「I」 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

○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胆道癌

* *OFGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍

* 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療切除不能胆道癌>

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療切除不能胆道癌>

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日間休業する。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業・減量・中止すること。[8.1、8.2、11.1、11.2 参照]

* 減量の目安

	投与量	
減量レベル	がん化学療法後に増悪した <i>FGFR2</i> 融合遺伝子陽性の治療切除不能胆道癌	<i>FGFR1</i> 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) 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日間休業を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日間休業で副作用が発現した場合には投与を中止すること。