

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2023-513704
(P2023-513704A)

(43)公表日 令和5年4月3日(2023.4.3)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	4 C 0 8 4	
A 6 1 P	13/10 (2006.01)	A 6 1 P	13/10	4 C 0 8 5	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1	4 C 0 8 7	
A 6 1 K	35/74 (2015.01)	A 6 1 K	35/74 A		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全69頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-548599(P2022-548599)	(71)出願人	397060175		
(86)(22)出願日	令和3年2月11日(2021.2.11)		ヤンセン ファーマシューティカ エヌ.		
(85)翻訳文提出日	令和4年9月28日(2022.9.28)		ベー.		
(86)国際出願番号	PCT/EP2021/053385		ベルギー国 ベー. - 2 3 4 0		
(87)国際公開番号	WO2021/160764		トルンハウッサーヴェヒ 3 0		
(87)国際公開日	令和3年8月19日(2021.8.19)	(74)代理人	100092783		
(31)優先権主張番号	62/975,547		弁理士 小林 浩		
(32)優先日	令和2年2月12日(2020.2.12)	(74)代理人	100095360		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 片山 英二		
(31)優先権主張番号	63/018,914	(74)代理人	100093676		
(32)優先日	令和2年5月1日(2020.5.1)		弁理士 小林 純子		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100120134		
(31)優先権主張番号	63/118,475		弁理士 大森 規雄		
		(74)代理人	100149010		
			弁理士 星川 亮		
		最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 高リスク筋層非浸潤性膀胱癌を治療するための F G F Rチロシンキナーゼ阻害剤

(57)【要約】
線維芽細胞増殖因子受容体 (F G F R) 阻害剤を投与することを含む、高リスク筋層非浸潤性膀胱癌 (H R - N M I B C) を治療する方法が本明細書に記載される。 F G F R 阻害剤を投与することを含む、中リスク筋層非浸潤性膀胱癌 (I R - N M I B C) を治療する方法も記載される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1 日当たり約 8 mg の用量の線維芽細胞増殖因子受容体（F G F R）阻害剤を、少なくとも 1 つの F G F R 2 遺伝子変異及び／又は F G F R 3 遺伝子変異を有する、高リスク筋層非浸潤性膀胱癌（H R - N M I B C）と診断された患者に投与することを含む、H R - N M I B C を治療する方法。

【請求項 2】

前記患者が、前記 F G F R 阻害剤の前記投与前にカルメット・ゲラン菌（B C G）療法を受けている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記 B C G 療法が十分な B C G 療法である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記患者が B C G 療法に無反応である、請求項 2 又は 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記患者が B C G 経験者である、請求項 2 又は 3 に記載の方法。

【請求項 6】

前記患者が乳頭腫瘍を有する、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記患者が上皮内癌を有する、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記患者が膀胱摘除をこれまでに受けていない、又は不適格である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記 F G F R 阻害剤の前記投与が、プラセボを投与された H R - N M I B C 患者集団と比較して、無再発生存期間の向上をもたらす、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記 F G F R 阻害剤の前記投与が、ゲムシタピンを膀胱内投与されるか、又はマイトマイシン C（M M C）／温熱 M M C を膀胱内投与された H R - N M I B C 患者集団と比較して、無再発生存期間の向上をもたらす、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記患者が約 6 ヶ月で前記 F G F R 阻害剤に対して完全奏効を示す、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記 F G F R 2 遺伝子変異及び／又は F G F R 3 遺伝子変異が、F G F R 3 遺伝子突然変異、F G F R 2 遺伝子融合、又は F G F R 3 遺伝子融合である、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記 F G F R 3 遺伝子突然変異が、R 2 4 8 C、S 2 4 9 C、G 3 7 0 C、Y 3 7 3 C、又はその任意の組み合わせである、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 14】

前記 F G F R 2 又は F G F R 3 遺伝子融合が、F G F R 3 - T A C C 3、詳細には F G F R 3 - T A C C 3 V 1 若しくは F G F R 3 - T A C C 3 V 3、F G F R 3 - B A I A P 2 L 1、F G F R 2 - B I C C 1、F G F R 2 - C A S P 7、又はその任意の組み合わせである、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 15】

前記 F G F R 阻害剤の前記投与の前に、前記患者由来の生体試料を F G F R 2 遺伝子変異及び／又は F G F R 3 遺伝子変異の少なくとも 1 つの存在について評価することをさらに含む、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

10

20

30

40

50

前記生体試料が、血液、リンパ液、骨髓、固形腫瘍試料、又はその任意の組み合わせである、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記 FGF R 阻害剤が、エルダフィチニブである、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

エルダフィチニブが、毎日投与される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

エルダフィチニブが、経口投与される、請求項 17 又は 18 に記載の方法。

【請求項 20】

エルダフィチニブが、連日投与スケジュールで経口投与される、請求項 17 ～ 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

エルダフィチニブが、約 8 mg の用量で 1 日 1 回投与される、項 17 ～ 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記患者が約 5.5 mg / d L 未満の血清リン酸塩 (PO₄) レベルを示す場合、エルダフィチニブの用量が、治療開始後に 1 日当たり 8 mg から 1 日当たり 9 mg に増加される、請求項 17 ～ 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

エルダフィチニブが、固体剤形中で投与される、請求項 17 ～ 22 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

前記固体剤形が、錠剤である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

高リスク筋層非浸潤性膀胱癌 (HR-NMIBC) を治療する方法であって、
(a) HR-NMIBC と診断された患者由来の生体試料を、1 つ以上の線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) 遺伝子変異の存在について評価すること；及び
(b) 前記試料に 1 つ以上の FGFR 遺伝子変異が存在する場合、1 日当たり約 8 mg の用量の線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) 阻害剤を前記患者に投与する方法。

【請求項 26】

1 日当たり約 8 mg の用量の線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) 阻害剤を、少なくとも 1 つの FGFR 2 遺伝子変異及び／又は FGFR 3 遺伝子変異を有する、中リスク筋層非浸潤性膀胱癌 (IR-NMIBC) と診断された患者に投与することを含む、IR-NMIBC を治療する方法。

【請求項 27】

前記患者が乳頭腫瘍を有する、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記患者が不完全な経尿道的切除を有する、請求項 26 又は 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記患者が約 3 ヶ月で FGFR 阻害剤に対して完全奏効を示す、請求項 26 ～ 28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

前記 FGFR 2 遺伝子変異及び／又は FGFR 3 遺伝子変異が、FGFR 3 遺伝子突然変異、FGFR 2 遺伝子融合、又は FGFR 3 遺伝子融合である、請求項 26 ～ 29 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

前記 FGFR 3 遺伝子突然変異が、R248C、S249C、G370C、Y373C、又はその任意の組み合わせである、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

10

20

30

40

50

前記 F G F R 2 又は F G F R 3 遺伝子融合が、F G F R 3 - T A C C 3、詳細には F G F R 3 - T A C C 3 V 1 若しくは F G F R 3 - T A C C 3 V 3、F G F R 3 - B A I A P 2 L 1、F G F R 2 - B I C C 1、F G F R 2 - C A S P 7、又はその任意の組み合わせである、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記 F G F R 阻害剤がエルダフィチニブである、請求項 2 6 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記 F G F R 阻害剤が、1 日当たり約 8 m g の用量で投与されるべきである、少なくとも 1 つの F G F R 2 遺伝子変異及び／又は F G F R 3 遺伝子変異を有する患者の高リスク筋層非浸潤性膀胱癌（H R - N M I B C）の治療における、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（F G F R）阻害剤。

10

【請求項 3 5】

前記 F G F R 阻害剤が、1 日当たり約 8 m g の用量で投与されるべきである、少なくとも 1 つの F G F R 2 遺伝子変異及び／又は F G F R 3 遺伝子変異を有する患者の中リスク筋層非浸潤性膀胱癌（I R - N M I B C）の治療における、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（F G F R）阻害剤。

【請求項 3 6】

前記 F G F R 阻害剤が、1 日当たり約 8 m g の用量で投与されるべきである、少なくとも 1 つの F G F R 2 遺伝子変異及び／又は F G F R 3 遺伝子変異を有する、高リスク筋層非浸潤性膀胱癌（H R - N M I B C）と診断された患者の治療のための医薬を製造するための、線維芽細胞増殖因子受容体（F G F R）阻害剤の使用。

20

【請求項 3 7】

前記 F G F R 阻害剤が、1 日当たり約 8 m g の用量で投与されるべきである、少なくとも 1 つの F G F R 2 遺伝子変異及び／又は F G F R 3 遺伝子変異を有する、中リスク筋層非浸潤性膀胱癌（I R - N M I B C）と診断された患者の治療のための医薬を製造するための、線維芽細胞増殖因子受容体（F G F R）阻害剤の使用。

【請求項 3 8】

前記患者が、前記 F G F R 阻害剤の前記投与前にカルメット・ゲラン菌（B C G）療法を受けている、請求項 3 4 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（F G F R）阻害剤又は線維芽細胞増殖因子受容体（F G F R）阻害剤の使用。

30

【請求項 3 9】

前記 B C G 療法が十分な B C G 療法である、請求項 3 8 に記載の、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（F G F R）阻害剤又は線維芽細胞増殖因子受容体（F G F R）阻害剤の使用。

【請求項 4 0】

前記患者が B C G 療法に無反応である、請求項 3 8 又は 3 9 に記載の、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（F G F R）阻害剤又は線維芽細胞増殖因子受容体（F G F R）阻害剤の使用。

40

【請求項 4 1】

前記患者が B C G 経験者である、請求項 3 8 又は 3 9 に記載の、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（F G F R）阻害剤又は線維芽細胞増殖因子受容体（F G F R）阻害剤の使用。

【請求項 4 2】

前記患者が乳頭腫瘍を有する、請求項 3 4 ～ 4 1 のいずれか一項に記載の、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（F G F R）阻害剤又は線維芽細胞増殖因子受容体（F G F R）阻害剤の使用。

【請求項 4 3】

前記患者が上皮内癌を有する、請求項 3 4 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の、使用のため

50

の線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤又は線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤の使用。

【請求項 44】

前記患者が膀胱摘除をこれまでに受けていないか、又は不適格である、請求項 34～43 のいずれか一項に記載の、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤又は線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤の使用。

【請求項 45】

前記 FGFR2 遺伝子変異及び／又は FGFR3 遺伝子変異が、FGFR3 遺伝子突然変異、FGFR2 遺伝子融合、又は FGFR3 遺伝子融合である、請求項 34～44 のいずれか一項に記載の、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤又は線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤の使用。

10

【請求項 46】

前記 FGFR3 遺伝子突然変異が、R248C、S249C、G370C、Y373C、又はその任意の組み合わせである、請求項 45 に記載の、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤又は線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤の使用。

【請求項 47】

前記 FGFR2 又は FGFR3 遺伝子融合が、FGFR3-TACC3、より詳細には FGFR3-TACC3 V1 若しくは FGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、又はその任意の組み合わせである、請求項 45 に記載の、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤又は線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤の使用。

20

【請求項 48】

前記 FGFR 阻害剤がエルダフィチニブである、請求項 34～47 のいずれか一項に記載の、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤又は線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤を投与することを含む、高リスク筋層非浸潤性膀胱癌（HR-NMIBC）を治療する方法が本明細書で開示される。FGFR 阻害剤を投与することを含む、中リスク筋層非浸潤性膀胱癌（IR-NMIBC）を治療する方法も開示される。

30

【背景技術】

【0002】

初期段階の筋層非浸潤性膀胱癌（NMIBC）は、膀胱癌患者の 70% で診断され（Isharwal S, Konety B. Indian J Urol. 2015; 31 (4): 289-296）、そのうちの 25% の患者は、高リスク筋層非浸潤性膀胱癌（HR-NMIBC）として知られている、低分化で早期の腫瘍を有する。Herr HW, Sogani PC. J Urol. 2001; 166 (4): 1296-1299。HR-NMIBC は、高い筋層浸潤及び筋肉転移の再発率、進行率に関連付けられている。Sylvester RJ et al. Eur Urol. 2006; 49: 466-477。膀胱内のカルメット・ゲラン菌（BCG）療法による治療の失敗率は高く、患者の約 30～40% で再発が観察される。Zlotta AR et al. Can Urol Assoc J. 2009; S199-S205。経口汎 FGFR 阻害剤であるエルダフィチニブは、感受性 FGFR3 又は FGFR2 遺伝子変異を有し、12 ヶ月以内のネオアジュバント又はアジュバントプラチナ含有化学療法（PCC）を含む、少なくとも 1 ラインの事前の PCC の間又はその後に進行した局所進行性又は転移性尿路上皮癌（mUC）の成人患者の治療のために米国 FDA によって承認されている。Loriot Y et al. N Engl J Med. 2019; 381: 338-348。

40

50

【0003】

BCG療法の後に再発する、FGFR突然変異又はFGFR融合陽性のHR-NMIBC又はIR-NMIBC患者に対する、新たな癌治療方法が求められている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

例えば、詳細には1日当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブを、より詳細には1日当たり約8mgの用量のエルダフィチニブを、少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、HR-NMIBCと診断された患者に投与することを含む、それからなる、又はそれから本質的になる、HR-NMIBCを治療する方法が本明細書に記載される。ある特定の実施形態では、患者は、前記FGFR阻害剤の前記投与前に、BCG療法を受けている。さらなる実施形態では、BCG療法は、十分なBCG療法である。いくつかの実施形態では、患者はBCG療法に無反応である。またさらなる実施形態では、患者はBCG経験者である。ある特定の実施形態では、患者は乳頭腫瘍を有する。さらなる実施形態では、患者は上皮内癌を有する。いくつかの実施形態では、患者は、膀胱摘除をこれまでに受けていないか、又は不適格である。一実施形態では、FGFR阻害剤を、1日当たり約6mgの用量で、詳細にはエルダフィチニブ、より詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダフィチニブを投与されるか、又は投与されるべきである。

【0005】

例えば、詳細には1日当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブを、より詳細には1日当たり約8mgの用量のエルダフィチニブを、少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、IR-NMIBCと診断された患者に投与することを含む、それからなる、又はそれから本質的になる、IR-NMIBCを治療する方法が本明細書に記載される。ある特定の実施形態では、患者は、前記FGFR阻害剤の前記投与前に、BCG療法を受けている。さらなる実施形態では、BCG療法は、十分なBCG療法である。いくつかの実施形態では、患者はBCG療法に無反応である。またさらなる実施形態では、患者はBCG経験者である。ある特定の実施形態では、患者は乳頭腫瘍を有する。さらなる実施形態では、患者は上皮内癌を有する。いくつかの実施形態では、患者は、膀胱摘除をこれまでに受けていないか、又は不適格である。一実施形態では、FGFR阻害剤を、1日当たり約6mgの用量で、詳細にはエルダフィチニブ、より詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダフィチニブを投与されるか、又は投与されるべきである。

【0006】

少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、HR-NMIBCと診断された患者を治療するための医薬を製造するための、詳細には1日当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブ、より詳細には1日当たり約8mgの用量のエルダフィチニブの使用が本明細書に記載される。ある特定の実施形態では、患者は、前記FGFR阻害剤の前記投与前に、BCG療法を受けている。さらなる実施形態では、BCG療法は、十分なBCG療法である。いくつかの実施形態では、患者はBCG療法に無反応である。またさらなる実施形態では、患者はBCG経験者である。ある特定の実施形態では、患者は乳頭腫瘍を有する。さらなる実施形態では、患者は上皮内癌を有する。いくつかの実施形態では、患者は、膀胱摘除をこれまでに受けていないか、又は不適格である。一実施形態では、FGFR阻害剤を、1日当たり約6mgの用量で、詳細にはエルダフィチニブ、より詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダフィチニブを投与されるか、又は投与されるべきである。

【0007】

少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、HR-NMIBCと診断された患者を治療するための医薬を製造するための、FGFR阻害剤の使用が本明細書に記載され、詳細には、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブ

が、1日当たり約8mgの用量で投与されるか、又は投与されるべきである。ある特定の
実施形態では、患者は、前記FGFR阻害剤の前記投与前に、BCG療法を受けている。
さらなる実施形態では、BCG療法は、十分なBCG療法である。いくつかの実施形態で
は、患者はBCG療法に無反応である。またさらなる実施形態では、患者はBCG経験者
である。ある特定の実施形態では、患者は乳頭腫瘍を有する。さらなる実施形態では、患
者は上皮内癌を有する。いくつかの実施形態では、患者は、膀胱摘除をこれまでに受けて
いないか、又は不適格である。一実施形態では、FGFR阻害剤を、1日当たり約6mg
の用量で、詳細にはエルダフィチニブ、より詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダ
フィチニブを投与されるか、又は投与されるべきである。

【0008】

10

少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、I
R-NMIBCと診断された患者を治療するための医薬を製造するための、詳細には1日
当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブ、より詳細には1日
当たり約8mgの用量のエルダフィチニブの使用が本明細書に記載される。ある特定の
実施形態では、患者は、前記FGFR阻害剤の前記投与前に、BCG療法を受けている。さ
らなる実施形態では、BCG療法は、十分なBCG療法である。いくつかの実施形態では
、患者はBCG療法に無反応である。またさらなる実施形態では、患者はBCG経験者で
ある。ある特定の実施形態では、患者は乳頭腫瘍を有する。さらなる実施形態では、患
者は上皮内癌を有する。いくつかの実施形態では、患者は、膀胱摘除をこれまでに受けて
いないか、又は不適格である。一実施形態では、FGFR阻害剤を、1日当たり約6mgの
用量で、詳細にはエルダフィチニブ、より詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダ
フィチニブを投与されるか、又は投与されるべきである。

20

【0009】

少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、I
R-NMIBCと診断された患者を治療するための医薬を製造するための、FGFR阻害
剤の使用が本明細書に記載され、詳細には、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブ
が、1日当たり約8mgの用量で投与されるか、又は投与されるべきである。ある特定の
実施形態では、患者は、前記FGFR阻害剤の前記投与前に、BCG療法を受けている。
さらなる実施形態では、BCG療法は、十分なBCG療法である。いくつかの実施形態で
は、患者はBCG療法に無反応である。またさらなる実施形態では、患者はBCG経験者
である。ある特定の実施形態では、患者は乳頭腫瘍を有する。さらなる実施形態では、患
者は上皮内癌を有する。いくつかの実施形態では、患者は、膀胱摘除をこれまでに受けて
いないか、又は不適格である。一実施形態では、FGFR阻害剤を、1日当たり約6mg
の用量で、詳細にはエルダフィチニブ、より詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダ
フィチニブを投与されるか、又は投与されるべきである。

30

【0010】

少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、H
R-NMIBCと診断された患者の治療に使用するためのFGFR阻害剤が本明細書に記
載され、詳細には、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブが、1日当たり約8mg
の用量で投与されるか、又は投与されるべきである。ある特定の実施形態では、患者は、
前記FGFR阻害剤の前記投与前に、BCG療法を受けている。さらなる実施形態では、
BCG療法は、十分なBCG療法である。いくつかの実施形態では、患者はBCG療法に
無反応である。またさらなる実施形態では、患者はBCG経験者である。ある特定の
実施形態では、患者は乳頭腫瘍を有する。さらなる実施形態では、患者は上皮内癌を有する。
いくつかの実施形態では、患者は、膀胱摘除をこれまでに受けていないか、又は不適格で
ある。一実施形態では、FGFR阻害剤を、1日当たり約6mgの用量で、詳細にはエル
ダフィチニブ、より詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダフィチニブを投与される
か、又は投与されるべきである。

40

【0011】

少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、I

50

R-NMIBCと診断された患者の治療に使用するためのFGFR阻害剤が本明細書に記載され、詳細には、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブが、1日当たり約8mgの用量で投与されるか、又は投与されるべきである。ある特定の実施形態では、患者は、前記FGFR阻害剤の前記投与前に、BCG療法を受けている。さらなる実施形態では、BCG療法は、十分なBCG療法である。いくつかの実施形態では、患者はBCG療法に無反応である。またさらなる実施形態では、患者はBCG経験者である。ある特定の実施形態では、患者は乳頭腫瘍を有する。さらなる実施形態では、患者は上皮内癌を有する。いくつかの実施形態では、患者は、膀胱摘除をこれまでに受けていないか、又は不適格である。一実施形態では、FGFR阻害剤を、1日当たり約6mgの用量で、詳細にはエルダフィチニブ、より詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダフィチニブを投与されるか、又は投与されるべきである。

10

【0012】

さらなる実施形態では、FGFR阻害剤の前記投与は、プラセボを投与されたHR-NMIBC患者集団と比較して、無再発生存期間の向上をもたらす。ある特定の実施形態では、FGFR阻害剤の前記投与は、ゲムシタピンを膀胱内投与されるか、又はマイトマイシンC(MMC)/温熱MMCを膀胱内投与されたHR-NMIBC患者集団と比較して、無再発生存期間の向上をもたらす。いくつかの実施形態では、患者は、約6ヶ月でFGFR阻害剤に対して完全奏効を示す。いくつかの実施形態では、FGFR阻害剤の前記投与は、筋層非浸潤性膀胱癌(NMIBC)集団(HR-NMIBC又はIR-NMIBC)において疾患再発の防止又は遅延をもたらす。

20

【0013】

ある特定の実施形態では、FGFR2遺伝子変異及び/又はFGFR3遺伝子変異は、FGFR3遺伝子突然変異、FGFR2遺伝子融合、又はFGFR3遺伝子融合である。いくつかの実施形態では、FGFR3遺伝子変異は、R248C、S249C、G370C、Y373C、又はその任意の組み合わせである。またさらなる実施形態では、FGFR2又はFGFR3遺伝子融合は、FGFR3-TACC3、詳細にはFGFR3-TACC3 V1又はFGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、又はその任意の組み合わせである。

【0014】

いくつかの実施形態では、前記方法又は使用は、FGFR阻害剤の前記投与の前に、患者由来の生体試料をFGFR2遺伝子変異及び/又はFGFR3遺伝子変異の少なくとも1つの存在について評価することをさらに含む。ある特定の実施形態では、生体試料は、血液、リンパ液、骨髄、固形腫瘍試料、尿又はその任意の組み合わせである。ある特定の実施形態では、生体試料は、血液試料である。ある特定の実施形態では、生体試料は、尿試料である。

30

【0015】

いくつかの実施形態では、FGFR阻害剤は、エルダフィチニブである。さらなる実施形態では、エルダフィチニブは、毎日、詳細には1日1回投与される。またさらなる実施形態では、エルダフィチニブは、経口投与される。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブは、連日投与スケジュールで経口投与される。いくつかの実施形態では、エルダフィチニブは、約8mgの用量で1日1回経口投与される。いくつかの実施形態では、エルダフィチニブは、連日投与スケジュールにて約8mgの用量で1日1回経口投与される。さらなる実施形態では、エルダフィチニブの用量は、患者が約5.5mg/dL未満の血清リン酸塩(PO₄)レベルを示す場合、治療開始後に1日当たり8mgから1日当たり9mgに増加され、詳細には、エルダフィチニブの用量は、患者が治療開始後の14~21日目に約5.5mg/dL未満の血清リン酸塩(PO₄)レベルを示す場合、治療開始後に1日当たり8mgから1日当たり9mgに増加される。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブは、固体剤形中に存在する。さらなる実施形態では、固体剤形は、錠剤である。

40

【0016】

50

いくつかの実施形態では、本明細書で記載される方法及び使用において、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、1日当たり約6mgの用量で投与される。さらなる実施形態では、エルダフィチニブは、約6mgの用量で1日1回投与される。またさらなる実施形態では、エルダフィチニブは、経口投与される。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブは、連日投与スケジュールで経口投与される。いくつかの実施形態では、エルダフィチニブは、約6mgの用量で1日1回経口投与される。いくつかの実施形態では、エルダフィチニブは、連日投与スケジュールにて約6mgの用量で1日1回経口投与される。さらなる実施形態では、エルダフィチニブの用量は、患者が約5.5mg/dL未満の血清リン酸塩(PO₄)レベルを示す場合、治療開始後に1日当たり6mgから1日当たり8mgに増加され、詳細には、エルダフィチニブの用量は、患者が治療開始後の14~21日目に約5.5mg/dL未満の血清リン酸塩(PO₄)レベルを示す場合、治療開始後に1日当たり6mgから1日当たり8mgに増加される。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブは、固体剤形中に存在する。さらなる実施形態では、固体剤形は、錠剤である。

10

【0017】

(a) HR-NMIBCと診断された患者由来の生体試料を、1つ以上のFGFR遺伝子変異、詳細には1つ以上のFGFR2又はFGFR3変異の存在について評価すること、及び(b)試料に1つ以上のFGFR遺伝子変異が存在する場合、詳細には1日当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤を、詳細にはエルダフィチニブを、より詳細には1日当たり約8mgの用量のエルダフィチニブを、1日当たり約8mgの用量で患者に投与することを含む、HR-NMIBCを治療する方法も本明細書に提供される。

20

【0018】

(a) HR-NMIBCと診断された患者由来の生体試料を、1つ以上のFGFR遺伝子変異、詳細には1つ以上のFGFR2又はFGFR3変異の存在について評価すること、及び(b)試料に1つ以上のFGFR遺伝子変異が存在する場合、詳細には1日当たり約6mgの用量のFGFR阻害剤を、詳細にはエルダフィチニブを、より詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダフィチニブを、1日当たり約6mgの用量で患者に投与することを含む、HR-NMIBCを治療する方法も本明細書に提供される。

【0019】

(a) IR-NMIBCと診断された患者由来の生体試料を、1つ以上のFGFR遺伝子変異、詳細には1つ以上のFGFR2又はFGFR3変異の存在について評価すること、及び(b)試料に1つ以上のFGFR遺伝子変異が存在する場合、詳細には1日当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤を、詳細にはエルダフィチニブを、より詳細には1日当たり約8mgの用量のエルダフィチニブを患者に投与することを含む、IR-NMIBCを治療する方法も本明細書に提供される。

30

【0020】

(a) IR-NMIBCと診断された患者由来の生体試料を、1つ以上のFGFR遺伝子変異、詳細には1つ以上のFGFR2又はFGFR3変異の存在について評価すること、及び(b)試料に1つ以上のFGFR遺伝子変異が存在する場合、詳細には1日当たり約6mgの用量のFGFR阻害剤を、詳細にはエルダフィチニブを、より詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダフィチニブを患者に投与することを含む、IR-NMIBCを治療する方法も本明細書に提供される。

40

【0021】

少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、HR-NMIBCと診断された患者を治療するための医薬を製造するための、詳細には1日当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブ、より詳細には1日当たり約8mgの用量のエルダフィチニブの使用が本明細書に記載され、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、患者由来の生体試料を1つ以上のFGFR2又はFGFR3遺伝子変異の存在について評価した後、且つ試料に1つ以上のFGFR2又はFGFR3遺伝子変異が存在する場合に投与されるか、又は投与されるべきである。

50

【0022】

少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、HR-NMIBCと診断された患者を治療するための医薬を製造するための、詳細には1日当たり約6mgの用量のFGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブ、より詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダフィチニブの使用が本明細書に記載され、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、患者由来の生体試料を1つ以上のFGFR2又はFGFR3遺伝子変異の存在について評価した後、且つ試料に1つ以上のFGFR2又はFGFR3遺伝子変異が存在する場合に投与されるか、又は投与されるべきである。

【0023】

少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、HR-NMIBCと診断された患者を治療するための医薬を製造するための、FGFR阻害剤の使用が本明細書に記載され、詳細には、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、1日当たり約8mgの用量で投与されるか、又は投与されるべきであり、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、患者由来の生体試料を1つ以上のFGFR2又はFGFR3遺伝子変異の存在について評価した後、且つ試料に1つ以上のFGFR2又はFGFR3遺伝子変異が存在する場合に投与されるか、又は投与されるべきである。

10

【0024】

少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、HR-NMIBCと診断された患者を治療するための医薬を製造するための、FGFR阻害剤の使用が本明細書に記載され、詳細には、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、1日当たり約6mgの用量で投与されるか、又は投与されるべきであり、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、患者由来の生体試料を1つ以上のFGFR2又はFGFR3遺伝子変異の存在について評価した後、且つ試料に1つ以上のFGFR2又はFGFR3遺伝子変異が存在する場合に投与されるか、又は投与されるべきである。

20

【0025】

少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、IR-NMIBCと診断された患者を治療するための医薬を製造するための、詳細には1日当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブ、より詳細には1日当たり約8mgの用量のエルダフィチニブの使用が本明細書に記載され、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、患者由来の生体試料を1つ以上のFGFR2又はFGFR3遺伝子変異の存在について評価した後、且つ試料に1つ以上のFGFR2又はFGFR3遺伝子変異が存在する場合に投与されるか、又は投与されるべきである。

30

【0026】

少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、IR-NMIBCと診断された患者を治療するための医薬を製造するための、詳細には1日当たり約6mgの用量のFGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブ、より詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダフィチニブの使用が本明細書に記載され、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、患者由来の生体試料を1つ以上のFGFR2又はFGFR3遺伝子変異の存在について評価した後、且つ試料に1つ以上のFGFR2又はFGFR3遺伝子変異が存在する場合に投与されるか、又は投与されるべきである。

40

【0027】

少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、IR-NMIBCと診断された患者を治療するための医薬を製造するための、FGFR阻害剤の使用が本明細書に記載され、詳細には、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、1日当たり約8mgの用量で投与されるか、又は投与されるべきであり、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、患者由来の生体試料を1つ以上のFGFR2又はFGFR3遺伝子変異の存在について評価した後、且つ試料に1つ以上のFGFR2又はFGFR3遺伝子変異が存在する場合に投与されるか、又は投与されるべきである。

【0028】

少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、I

50

R-NMIBCと診断された患者を治療するための医薬を製造するための、FGFR阻害剤の使用が本明細書に記載され、詳細には、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、1日当たり約6mgの用量で投与されるか、又は投与されるべきであり、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、患者由来の生体試料を1つ以上のFGFR2又はFGFR3遺伝子変異の存在について評価した後、且つ試料に1つ以上のFGFR2又はFGFR3遺伝子変異が存在する場合に投与されるか、又は投与されるべきである。

【0029】

少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、H R-NMIBCと診断された患者の治療に使用するためのFGFR阻害剤が本明細書に記載され、詳細には、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、1日当たり約8mgの用量で投与されるか、又は投与されるべきであり、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、患者由来の生体試料を1つ以上のFGFR2又は3遺伝子変異の存在について評価した後、且つ試料に1つ以上のFGFR2又はFGFR3遺伝子変異が存在する場合に投与されるか、又は投与されるべきである。

10

【0030】

少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、H R-NMIBCと診断された患者の治療に使用するためのFGFR阻害剤が本明細書に記載され、詳細には、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、1日当たり約6mgの用量で投与されるか、又は投与されるべきであり、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、患者由来の生体試料を1つ以上のFGFR2又は3遺伝子変異の存在について評価した後、且つ試料に1つ以上のFGFR2又はFGFR3遺伝子変異が存在する場合に投与されるか、又は投与されるべきである。

20

【0031】

少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、I R-NMIBCと診断された患者の治療に使用するためのFGFR阻害剤が本明細書に記載され、詳細には、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、1日当たり約8mgの用量で投与されるか、又は投与されるべきであり、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、患者由来の生体試料を1つ以上のFGFR2又は3遺伝子変異の存在について評価した後、且つ試料に1つ以上のFGFR2又はFGFR3遺伝子変異が存在する場合に投与されるか、又は投与されるべきである。

30

【0032】

少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、I R-NMIBCと診断された患者の治療に使用するためのFGFR阻害剤が本明細書に記載され、詳細には、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、1日当たり約6mgの用量で投与されるか、又は投与されるべきであり、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、患者由来の生体試料を1つ以上のFGFR2又は3遺伝子変異の存在について評価した後、且つ試料に1つ以上のFGFR2又はFGFR3遺伝子変異が存在する場合に投与されるか、又は投与されるべきである。

【0033】

例えば、1日当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤を、少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、中リスク筋層非浸潤性膀胱癌（I R-NMIBC）と診断された患者に投与することを含む、それからなる、又はそれから本質的になる、I R-NMIBCを治療する方法がさらに本明細書に記載される。ある特定の実施形態では、患者は乳頭腫瘍を有する。いくつかの実施形態では、患者は不完全な経尿道的切除を有する。さらなる実施形態では、患者は、約3ヶ月でFGFR阻害剤に対して完全奏効を示す。

40

【0034】

例えば、1日当たり約6mgの用量のFGFR阻害剤を、少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、中リスク筋層非浸潤性膀胱癌（I R-NMIBC）と診断された患者に投与することを含む、それからなる、又はそれから

50

本質的になる、IR-NMIBCを治療する方法がさらに本明細書に記載される。ある特定の実施形態では、患者は乳頭腫瘍を有する。いくつかの実施形態では、患者は不完全な経尿道的切除を有する。さらなる実施形態では、患者は、約3ヶ月でFGFR阻害剤に対して完全奏効を示す。

【0035】

ある特定の実施形態では、FGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異は、FGFR3遺伝子突然変異、FGFR2遺伝子融合、又はFGFR3遺伝子融合である。いくつかの実施形態では、FGFR3遺伝子変異は、R248C、S249C、G370C、Y373C、又はその任意の組み合わせである。またさらなる実施形態では、FGFR2又はFGFR3遺伝子融合は、FGFR3-TACC3、詳細にはFGFR3-TACC3 V1又はFGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、又はその任意の組み合わせである。ある特定の実施形態では、FGFR阻害剤は、エルダフィチニブである。

10

【0036】

概要及び下記の詳細な説明は、添付の図面と併せて読むとさらに理解される。開示された方法又は使用を説明するために、図面は方法又は使用の例示的な実施形態を示している。しかしながら、方法又は使用は、開示される特定の実施形態に限定されるものではない。

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】BCG療法後に再発した、選択されたFGFR遺伝子変異（FGFR転移又は突然変異）を有するHR-NMIBCの対象においてエルダフィチニブの安全性及び有効性を評価する、第2相多施設非盲検試験の試験スキームを示す。脚注（a）は、膀胱内でのゲムシタビン／マイトマイシンC（MMC）／温熱MMC療法による治験医師選択治療を意味する。脚注（b）は、患者に疾患の再発又は進行、容認できない毒性、同意の撤回があるまでの、28日サイクルでの最大2年間を意味する。脚注（c）は、エルダフィチニブによる治療とクロスオーバーされ得る、治験医師選択治療において高悪性度の再発が確認されたコホート1の患者における、28日サイクルでの最大2年間を意味する。脚注（d）は、最大6ヶ月の治療を意味するが、3ヶ月以内にCRが観察されない場合に中断することを意味する。図1で使用される場合、BCGはカルメット・ゲラン菌を表し、CISは上皮内癌を表し、CRは完全奏効を表し、ERDAはエルダフィチニブを表し、FGFRは線維芽細胞増殖因子受容体を表し、HRは高リスクを表し、ICは膀胱内化学療法を表し、IRは中リスクを表し、MMCはマイトマイシンCを表し、NMIBCは筋層非浸潤性膀胱癌を表し、RFSは無再発生存期間を表し、TURは経尿道的切除を表す。

20

30

【図2】6mg～8mgの1日のレジメンのエルダフィチニブの用量漸増を示す。

【発明を実施するための形態】

【0038】

明確にするために別々の実施形態の文脈で本明細書に記載される、本発明のいくつかの特徴はまた、単一の実施形態において組み合わせ提供され得ることを理解されたい。すなわち、明らかに互換性がないか又は明確に除外されない限り、個々の各実施形態は、任意の他の実施形態と組み合わせ可能であると見なされ、そのような組み合わせは別の実施形態であると見なされる。逆に、簡潔にするために単一の実施形態の文脈で記載される本発明の様々な特徴もまた、別々に又は任意の下位の組み合わせで提供され得る。最後に、ある実施形態が、一連の工程の一部又はより一般的な構造の一部として記載されることがあるが、各前記工程はまた、それ自体が独立した実施形態であり、他のものと組み合わせ可能であると見なされ得る。

40

【0039】

特定の用語法

移行性の用語「～を含む」、「～から本質的になる」、及び「～からなる」は、特許用語においてそれらの一般的に受け入れられる意味を含むことが意図される。すなわち、（

50

i) 「～を含む (including)」、「～を含有する」、又は「～を特徴とする」と同義である「～を含む (comprising)」は、包括的又はオープンエンドであり、追加の列挙されていない要素又は方法工程を排除せず、(ii) 「～からなる」は、特許請求の範囲において特定されていない任意の要素、工程、又は成分を排除し、及び(iii) 「～から本質的になる」は、特許請求された発明又は実施形態の特定された材料又は工程「及び基本的及び新規の特徴に実質的に影響を及ぼさないもの」に特許請求の範囲又は実施形態を限定する。より具体的には、基本的及び新規の特徴は、本明細書の他の箇所で記載される比較上のヒト集団の生存性と比較して、ヒト集団の生存性を改善する能力を含むがこれに限定されない、本明細書に記載される利点の少なくとも1つを提供する方法又は使用の能力に関する。語句「～を含む」(又はその同義語)の用語において記載される実施形態はまた、実施形態として、「～からなる」及び「～から本質的になる」の用語において独立して記載されるものを提供する。

10

【0040】

記述語「約」の使用によって値が近似値として表されている場合、特定の値が別の実施形態を形成していることが理解されるであろう。特に明記しない限り、用語「約」は、関連する値の±10%の変動を意味するが、追加の実施形態としては、変動が±5%、±15%、±20%、±25%、又は±50%であり得るようなものが含まれ、詳細には、用語「約」は、関連する値の±5%又は±10%、より詳細には±5%の変動を意味する。

【0041】

リストが提示されている場合、別段の記載がない限り、そのリストの個々の各要素、及びそのリストの全ての組み合わせが、別々の実施形態であることが理解されるべきである。例えば、「A、B、又はC」として示される実施形態のリストは、実施形態「A」、「B」、「C」、「A又はB」、「A又はC」、「B又はC」、又は「A、B、又はC」を含むものとして解釈すべきである。

20

【0042】

本明細書で使用する場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、及び「その(the)」は、複数形を含む。

【0043】

本開示全体を通して、以下の略称を使用する：FGFR (線維芽細胞増殖因子受容体)；FGFR3-TACC3 V1 (FGFR3をコードする遺伝子と形質転換酸性コイルドコイル含有タンパク質3バリエーション1の間の融合)；FGFR3-TACC3 V3 (FGFR3をコードする遺伝子と形質転換酸性コイルドコイル含有タンパク質3バリエーション3の間の融合)；FGFR3-BAIAP2L1 (FGFR3をコードする遺伝子と脳特異的血管新生抑制剤1関連タンパク質2様タンパク質1の間の融合)；FGFR2-BICC1 (FGFR2をコードする遺伝子とbiccaudal Cホモログ1の間の融合)；FGFR2-CASP7 (FGFR2をコードする遺伝子とカスパーゼ7の間の融合)。

30

【0044】

本明細書で使用する場合、「患者」は、任意の動物、詳細には、哺乳動物を意味することが意図される。したがって、方法又は使用は、ヒト及び非ヒト動物に適用可能であるが、ヒトであることが最も好ましい。用語「患者」及び「対象」及び「ヒト」は、互換的に使用され得る。

40

【0045】

用語「治療する」及び「治療」は、病態に苦しんでいる患者の治療を指し、癌性細胞を死滅させることによって状態を軽減する効果を指すが、状態の進行の阻害をもたらす効果も指し、及び進行の速度の低下、進行の速度の停止、状態の寛解、及び状態の治癒を含む。予防的処置としての治療(すなわち、発症予防)もまた含まれる。

【0046】

「治療的有効量」は、所望の治療的結果を得るための、必要となる用量及び期間における有効な量を指す。治療的有効量は、個人の疾患状態、年齢、性別、及び体重などの因子

50

、並びに治療薬又は治療薬の組み合わせが個人に所望の応答を誘発する能力に応じて変動し得る。有効な治療薬又は治療薬の組み合わせの例示的な指標としては、例えば、好転した患者の健康が含まれる。

【0047】

用語「投与量」は、対象によって服用されるべき治療薬の量、及び対象によって服用されるべき治療薬の回数の頻度の情報を指す。

【0048】

用語「用量」は、毎回の服用されるべき治療薬の量又は分量を指す。

【0049】

用語「癌」は、本明細書で使用する場合、制御されない様式で増殖し、場合によっては転移（拡散）する傾向がある細胞の異常な増殖を指す。

10

【0050】

本明細書で使用する場合、用語「同時投与」などは、単一の患者への選択された治療剤の投与を包含し、同一若しくは異なる投与経路により又は同一若しくは異なる時間で薬剤が投与される治療レジメンを含むことが意図される。

【0051】

本明細書で使用する場合、用語「治療薬の組み合わせ」は、2種以上の活性成分の混合又は組み合わせから生じる生成物を意味し、活性成分の固定組み合わせ及び非固定組み合わせの両方を含む。用語「固定組み合わせ」は、活性成分、例えば、エルダフィチニブ及び助剤が両方とも単一の単位又は単一の剤形の形態で患者に同時に投与されることを意味する。用語「非固定組み合わせ」は、活性成分、例えば、エルダフィチニブ及び助剤が、特定の介在時間制限を伴わずに同時に、並行して、又は逐次的に別々の単位又は別々の剤形として患者に投与されることを意味し、そのように投与することによって、安全であり、且つ有効レベルの2種の活性成分がヒトの体内にもたらされる。後者はまた、カクテル療法、例えば、3種以上の活性成分の投与にも当てはまる。

20

【0052】

用語「連日投与スケジュール」は、特定の治療剤を、その特定の治療剤による休薬日を伴わずに投与することを指す。いくつかの実施形態では、特定の治療剤の連日投与スケジュールは、各日のほぼ同じ時間に特定の治療剤を毎日投与することを含む。

【0053】

用語「無再発生存期間」（R S F）は、無作為化された日から、高リスク疾患（高悪性度 T a、T 1 又は C I S）が再発した日又は死亡日（いずれか最初に報告された方）までの時間として定義される。再発がなく生存している患者、又は状態が不明な患者は、最後の腫瘍評価をもって打ち切りとする。R F S は、中央の組織病理学的精査によって評価する。

30

【0054】

用語「無再発生存期間2」（R F S 2）は、無作為化された日から、最初の後続の非外科的な抗癌治療において高リスク疾患が再発した日又は死亡日（いずれか最初に報告された方）までの時間として定義される。再発がなく生存している参加者、又は状態が不明な参加者は、最後の腫瘍評価をもって打ち切りとする。

40

【0055】

用語「無増悪期間」は、無作為化された日から進行又は死亡のいずれかのエビデンスが最初に記録された日までの時間として定義される。進行がなく生存している患者、又は状態が不明な患者は、最後の腫瘍評価日をもって打ち切りとする。

【0056】

用語「疾患悪化期間」は、無作為化された日から、さらに進行した疾患を示す療法における変更のエビデンスが最初に記録された日までの時間として定義される。疾患が悪化せず生存している患者、又は状態が不明な患者は、最後の腫瘍評価をもって打ち切りとする。

【0057】

50

用語「疾患悪化期間」はまた、無作為化された日から、膀胱摘除、さらに進行した疾患を示す療法（全身化学療法又は放射線療法を含む）における変更のエビデンスが最初に記録された日までの時間として定義され得る。疾患が悪化せず生存している患者、又は状態が不明な患者は、最後の腫瘍評価をもって打ち切りとする。

【0058】

用語「疾患特異的生存期間」は、無作為化された日から膀胱癌に起因する参加者の死亡日までの時間として定義される。生存しているか、又は生命状態が不明な患者は、参加者の生存を最後に確認した日をもって打ち切りとする。膀胱癌以外の原因に起因して死亡した参加者は、参加者の死亡日をもって打ち切りとする。

【0059】

用語「全生存期間」（OS）は、無作為化された日から何らかの原因により生じた参加者の死亡日までの時間として定義される。生存しているか、又は生命状態が不明な患者は、参加者の生存を最後に確認した日をもって打ち切りとする。

【0060】

用語「完全奏効」（CR）は、残遺物が存在せず、組織病理学検査で生存可能な腫瘍が見られない、マーカー病変の消失として定義される。

【0061】

用語「部分奏効」（PR）は、ベースライン径和を基準として、標的病変の径和が少なくとも30%減少するものとして定義される。

【0062】

用語「有害事象」は、治験薬が投与された参加者に生じる任意の有害な医学的事象であり、必ずしも関連する治験薬と明白な因果関係のある事象のみを示すものではない。

【0063】

本明細書で使用する場合、用語「プラセボ」は、FGFR阻害剤を含まない医薬組成物を投与することを意味する。

【0064】

用語「無作為化」は、臨床試験を指す場合、患者が臨床試験に適格であると確認され、治療アームに割り当てられたときを指す。

【0065】

用語「キット」及び「製造品」は、同義語として使用される。

【0066】

「生体試料」は、癌性細胞を得ることができ、及びFGFR遺伝子変異の検出が可能な、患者に関する任意の試料を指す。好適な生体試料としては、血液、リンパ液、骨髄、固形腫瘍試料、又はその任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、生体試料は、ホルマリン固定パラフィン包埋組織（FFPET）であり得る。

【0067】

「Cmax」は、最大の観察された分析物濃度である。

【0068】

「Tmax」は、最大の観察された分析物濃度に到達するまでの実際のサンプリング時間である。

【0069】

「AUClast」は、0時間から分析物濃度が最後に測定可能な（定量限界[BQL]未満の）時間である。

【0070】

「AUCinfinity」は、0時間から無限大時間までの時間である。

【0071】

FGFR遺伝子変異

1日当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤を、HR-NMIBCと診断され、少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異（すなわち、1つ以上

10

20

30

40

50

の F G F R 2 遺伝子変異、1つ以上の F G F R 3 遺伝子変異、又はその組み合わせ）を有する患者に投与することを含む、それからなる、又はそれから本質的になる H R - N M I B C を治療するための方法又は使用が本明細書に記載される。1日当たり約 8 m g の用量の少なくとも1つの線維芽細胞増殖因子受容体（F G F R）阻害剤を、H R - N M I B C と診断され、少なくとも1つの F G F R 2 遺伝子変異及び／又は F G F R 3 遺伝子変異を有する患者に投与することを含む、それからなる、又はそれから本質的になる H R - N M I B C を治療するための方法又は使用も本明細書に記載される。1日当たり約 8 m g の用量の2つ以上の線維芽細胞増殖因子受容体（F G F R）阻害剤を、H R - N M I B C と診断され、少なくとも1つの F G F R 2 遺伝子変異及び／又は F G F R 3 遺伝子変異を有する患者に投与することを含む、それからなる、又はそれから本質的になる H R - N M I B C を治療するための方法又は使用がさらに本明細書に記載される。同一の治療方法の実施形態が、本明細書に記載される使用に適用される。一実施形態では、H R - N M I B C を治療するための方法又は使用において、F G F R 阻害剤は、1日当たり約 6 m g の用量で投与されるか、又は投与されるべきである。一実施形態において、F G F R 阻害剤は、エルダフィチニブである。

10

【0072】

1日当たり約 8 m g の用量の F G F R 阻害剤を、I R - N M I B C と診断され、少なくとも1つの F G F R 2 遺伝子変異及び／又は F G F R 3 遺伝子変異（すなわち、1つ以上の F G F R 2 遺伝子変異、1つ以上の F G F R 3 遺伝子変異、又はその組み合わせ）を有する患者に投与することを含む、それからなる、又はそれから本質的になる I R - N M I B C を治療するための方法又は使用が本明細書に記載される。1日当たり約 8 m g の用量の少なくとも1つの線維芽細胞増殖因子受容体（F G F R）阻害剤を、I R - N M I B C と診断され、少なくとも1つの F G F R 2 遺伝子変異及び／又は F G F R 3 遺伝子変異を有する患者に投与することを含む、それからなる、又はそれから本質的になる I R - N M I B C を治療するための方法又は使用も本明細書に記載される。1日当たり約 8 m g の用量の2つ以上の線維芽細胞増殖因子受容体（F G F R）阻害剤を、I R - N M I B C と診断され、少なくとも1つの F G F R 2 遺伝子変異及び／又は F G F R 3 遺伝子変異を有する患者に投与することを含む、それからなる、又はそれから本質的になる I R - N M I B C を治療するための方法又は使用がさらに本明細書に記載される。同一の治療方法の実施形態が、本明細書に記載される使用に適用される。一実施形態では、I R - N M I B C を治療するための方法又は使用において、F G F R 阻害剤は、1日当たり約 6 m g の用量で投与されるか、又は投与されるべきである。一実施形態において、F G F R 阻害剤は、エルダフィチニブである。

20

30

【0073】

プロテインチロシンキナーゼ（P T K）受容体の線維芽細胞増殖因子（F G F）ファミリーは、有糸分裂誘発、創傷治癒、細胞分化及び血管新生、並びに発生を含む多種多様な生理機能を制御する。細胞の成長及び増殖は、正常細胞であっても、悪性細胞であっても、自己分泌及び傍分泌因子として作用する細胞外シグナル伝達分子である F G F の局所濃度の変化の影響を受ける。自己分泌 F G F シグナル伝達は、ステロイドホルモン依存性癌がホルモン非依存性状態に進行する際に、特に重要となり得る。

40

【0074】

F G F 及びそれらの受容体は、いくつかの組織及び細胞株で増加したレベルで発現され、過剰発現は悪性表現型の一因であると考えられている。さらに、いくつかの発癌遺伝子は、増殖因子受容体をコードする遺伝子のホモログであり、ヒト膀胱癌において F G F 依存性シグナル伝達が異常に活性化する可能性がある（Knights et al., Pharmacology and Therapeutics 2010 125:1 (105-117); Korc M. et al Current Cancer Drug Targets 2009 9:5 (639-651)）。

【0075】

2つのプロトタイプのメンバーは、酸性線維芽細胞増殖因子（a F G F 又は F G F 1）

50

及び塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF又はFGF2）であり、現在までに少なくとも20種の異なるFGFファミリーメンバーが同定されてきた。FGFに対する細胞応答は、1～4の番号が付与された4種の高親和性膜貫通型プロテインチロシンキナーゼ線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）（FGFR1～FGFR4）を介して伝達される。

【0076】

ある特定の実施形態では、HR-NMIBC又はIR-NMIBCは、FGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異に感受性である。

【0077】

本明細書で使用する場合、「FGFR遺伝子変異」は、FGFR融合遺伝子、FGFR突然変異、FGFR増幅、又はその任意の組み合わせを含むが、これらに限定されない野生型FGFR遺伝子における変異を指す。用語「バリエント」及び「変異」は、本明細書で互換的に使用される。

10

【0078】

ある特定の実施形態では、FGFR2又はFGFR3遺伝子変異は、FGFR遺伝子融合である。「FGFR融合」又は「FGFR遺伝子融合」は、FGFR（例えば、FGFR2又はFGFR3）の一部をコードする遺伝子及び2つの遺伝子間の転移によって生じた本明細書で開示される融合パートナーの1つ、又はその一部を指す。用語「融合」及び「転移」は、本明細書で互換的に使用される。患者由来の生体試料における以下のFGFR融合遺伝子：FGFR3-TACC3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、又はその任意の組み合わせの1つ以上の存在は、開示される方法若しくは使用を用いて、又は当業者に公知の方法によって決定することができる。ある特定の実施形態では、FGFR3-TACC3は、FGFR3-TACC3バリエント1（FGFR3-TACC3 V1）又はFGFR3-TACC3バリエント3（FGFR3-TACC3 V3）である。表1は、FGFR融合遺伝子と、融合されるFGFR及び融合パートナーのエクソンとを示す。個々のFGFR融合遺伝子の配列は、表4に開示されている。

20

【0079】

【表1】

表1

融合遺伝子	FGFRのエクソン	パートナーのエクソン
FGFR2		
FGFR2-BICC1	19	3
FGFR2-CASP7	19	4
FGFR3		
FGFR3-BAIAP2L1	18	2
FGFR3-TACC3 V1	18	11
FGFR3-TACC3 V3	18	10

30

40

【0080】

FGFR遺伝子変異は、FGFR一塩基多型（SNP）を含む。「FGFR一塩基多型」（SNP）は、個体間で一塩基が異なるFGFR2又はFGFR3遺伝子を指す。ある特定の実施形態では、FGFR2又はFGFR3遺伝子変異は、FGFR3遺伝子突然変異である。特に、「FGFR一塩基多型」（SNP）は、個体間で一塩基が異なるFGFR3遺伝子を指す。患者由来の生体試料中の以下のFGFR SNP：FGFR3 R248C、FGFR3 S249C、FGFR3 G370C、FGFR3 Y373C、又はその任意の組み合わせの1つ以上の存在は、当業者に公知の方法又は国際公開第20

50

16 / 048833号パンフレットに開示される方法によって決定することができる。FGFR SNPの配列を表2に示す。

【0081】

【表2】

表2

FGFR3突然変異	配列
FGFR3 R248C	TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCA TCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAG(T)GCTCCCCGCACCGGC CCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAG CGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATC CAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCCGGACG GCACACCCTACGTTACCGTGCTCA (配列番号1)
FGFR3 S249C	GACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCC GGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGGTGAGGGCCCTGGGGCGGCGCG GGGGTGGGGCGGCAGTGGCGGTGGTGGTGAGGGAGGGGGTGGCCCCCT GAGCGTCATCTGCCCCACAGAGCGCT(G)CCCGCACCGGCCCATCCTGCA GGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAG TTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAA GCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCCGGACGGCACACCCTAC GTTACCGTGCTCAAGGTGGGCCACCGTGTGCACGT (配列番号2)
FGFR3 G370C	GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGCT GCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCG(T)GCAGTGTGTA TGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCCTGTTTCATCCTGGTGG TGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCCCCCCCAAGAAAGGCCT GGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCG (配列番号3)
FGFR3 Y373C*	CTAGAGGTTCTCTCCTTGCACAACGTCACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTA CACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCT GGTGGTGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGC AGTGTGT(G)TGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCCTGTTCA TCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCCCCCCCAAG AAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTCAA GC (配列番号4)

配列はFGFR3のヌクレオチド920～1510に対応する(Genebank ID # NM_000142.4)。

太字で下線の引かれたヌクレオチドはSNPを表す。

*文献ではしばしば誤ってY375Cと称される。

【0082】

本明細書で使用する場合、「FGFR遺伝子変異遺伝子パネル」は、上で列挙されるFGFR遺伝子変異の1つ以上を含む。いくつかの実施形態では、FGFR遺伝子変異遺伝子パネルは、患者の癌型に依存する。

【0083】

開示される方法の評価工程において使用されるFGFR遺伝子変異遺伝子パネルは、患者の癌型に部分的に基づく。HR-NMIBC又はIR-NMIBC患者の場合、好適な

10

20

30

40

50

FGFR遺伝子変異遺伝子パネルは、FGFR3-TACC3 V L、FGFR3-TACC3 V 3、FGFR3-BAIAP2 L 1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、FGFR3 R248C、FGFR3 S249C、FGFR3 G370C、又はFGFR3 Y373C、又はその任意の組み合わせを含み得る。

【0084】

開示される方法又は使用に使用するためのFGFR阻害剤

開示される方法又は使用に使用するための好適なFGFR阻害剤が、本明細書で提供される。FGFR阻害剤は、本明細書に記載される治療方法のために単独で使用してもよく、又は組み合わせて使用してもよい。

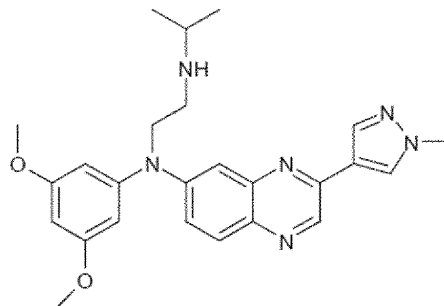
【0085】

いくつかの実施形態では、1つ以上のFGFR遺伝子変異が試料中に存在する場合、HR-NMIBC又はIR-NMIBCは、米国特許出願公開第2013/0072457 A1号明細書（参照により本明細書に組み込まれる）において開示されるFGFR阻害剤（そのいずれかの互変異性形態若しくは立体化学的異性形態、及びそのN-オキシド、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を含む）で治療され得る。

【0086】

いくつかの態様では、例えば、HR-NMIBC又はIR-NMIBCは、N-(3,5-ジメトキシフェニル)-N'-(1-メチルエチル)-N-[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノキサリン-6-イル]エタン-1,2-ジアミン（本明細書では「JNJ-42756493」若しくは「JNJ493」、又はエルダフィチニブと称される）（そのいずれかの互変異性形態、そのN-オキシド、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を含む）で治療され得る。いくつかの実施形態では、FGFR阻害剤は、エルダフィチニブとも称される、式（I）：

【化1】



(I)

の化合物又はその薬学的に許容される塩であり得る。いくつかの態様では、薬学的に許容される塩は、HCl塩である。好ましい態様では、エルダフィチニブ塩基が使用される。

【0087】

エルダフィチニブ（ERDAとも称される）は、1日1回経口投与される汎FGFRキナーゼ阻害剤であり、感受性FGFR3又はFGFR2遺伝子変異を有し、12ヶ月以内のネオアジュバント又はアジュバントプラチナ含有化学療法を含む、少なくとも1ラインの事前のプラチナ含有化学療法中又はその後に行進した、局所進行性UC又はmUCを有する成人患者の治療のために米国食品医薬品局（FDA）によって承認されている。Loriot Y et al. NEJM. 2019; 381: 338-48. エルダフィチニブは、mUC患者、及びFGFR発現における変異において臨床的有用性及び忍容性が示されている。Tabernero J, et al. J Clin Oncol. 2015; 33: 3401-3408; Soria J-C, et al. Ann Oncol. 2016; 27 (Suppl 6): vi266-vi295. Abstract 781PD; Siefker-Radtke AO, et al. ASCO 2018. Abstract 4503; Siefker-Radtke A, et al. ASC

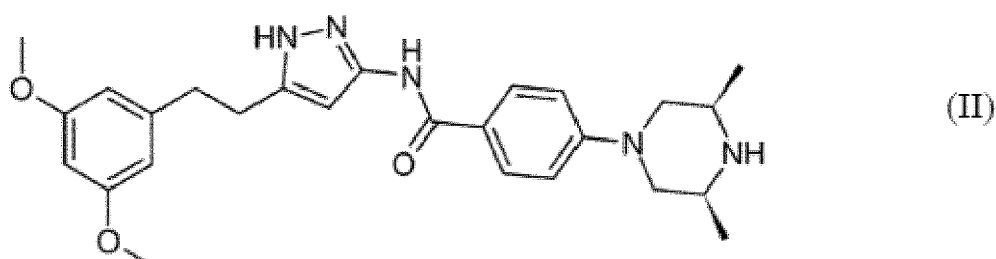
O-GU 2018. Abstract 450.

【0088】

いくつかの実施形態では、HR-NMIBC又はIR-NMIBCは、FGFR阻害剤で治療されてもよく、FGFR阻害剤は、Gavine, P. R., et al., AZD4547; An Orally Bioavailable, Potent, and Selective Inhibitor of the Fibroblast Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Family, Cancer Res. April 15, 2012 72; 2045に記載されるようなN-[5-[2-(3,5-ジメトキシフェニル)エチル]-2H-ピラゾール-3-イル]-4-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド(AZD4547):

10

【化2】



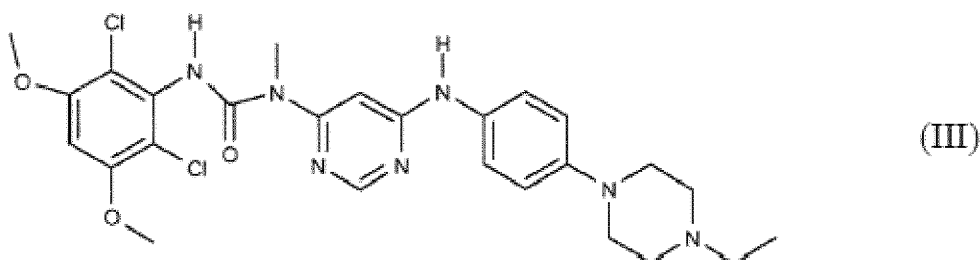
20

であり、化学的に可能である場合に、そのいずれかの互変異性形態若しくは立体化学的異性形態、及びそのN-オキシド、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を含む。

【0089】

いくつかの実施形態では、HR-NMIBC又はIR-NMIBCは、FGFR阻害剤で治療されてもよく、FGFR阻害剤は、国際公開第2006/000420号パンフレットに記載されるような3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-{6-[4-(4エチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミド-4-イル}-メチルウレア(NVP-BGJ398):

【化3】



30

であり、化学的に可能である場合に、そのいずれかの互変異性形態若しくは立体化学的異性形態、及びそのN-オキシド、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を含む。

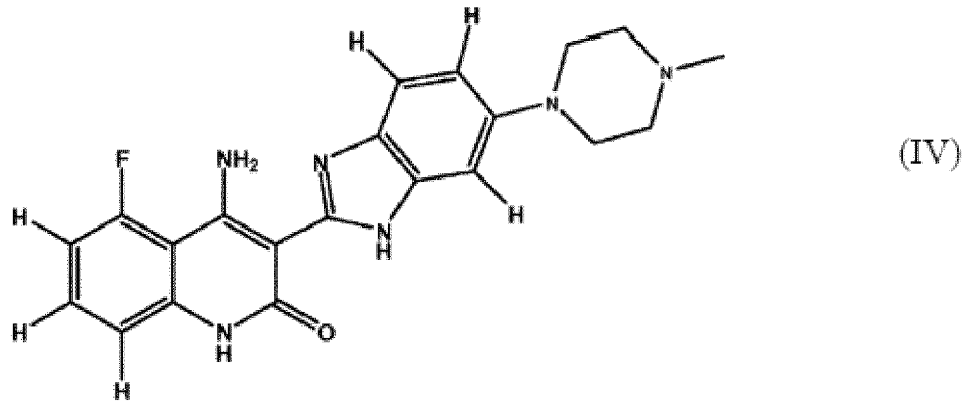
40

【0090】

いくつかの実施形態では、HR-NMIBC又はIR-NMIBCは、FGFR阻害剤で治療されてもよく、FGFR阻害剤は、国際公開第2006/127926号パンフレットに記載されるような4-アミノ-5-フルオロ-3-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1H-キノリン-2-オン(ドビチニブ):

50

【化 4】



10

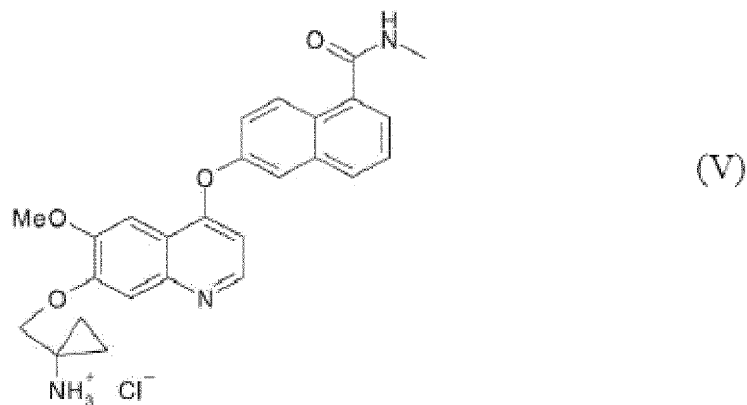
であり、化学的に可能である場合に、そのいずれかの互変異性形態若しくは立体化学的異性形態、及びそのN-オキシド、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を含む。

【0091】

いくつかの実施形態では、HR-NMIBC又はIR-NMIBCは、FGFR阻害剤で治療されてもよく、FGFR阻害剤は、Bello, E. et al., E-3810 Is a Potent Dual Inhibitor of VEGFR and FGFR that Exerts Antitumor Activity in Multiple Preclinical Models, Cancer Res February 15, 2011 71 (A) 1396-1405及び国際公開第2008/112408号パンフレットに記載されるような6-(7-(4-((シ-アミノシクロプロピル)-メトキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-N-メチル-1-ナフタアミド (AL3810) (ルシタニブ; E-3810) :

20

【化 5】



30

であり、化学的に可能である場合に、そのいずれかの互変異性形態若しくは立体化学的異性形態、及びそのN-オキシド、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を含む。

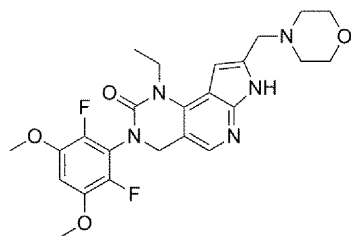
40

【0092】

いくつかの実施形態では、HR-NMIBC又はIR-NMIBCは、FGFR阻害剤で治療されてもよく、FGFR阻害剤は、ペミガチニブ (11-(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)-13-エチル-4-(モルホリン-4-イルメチル)-5,7,11,13-テトラザトリシクロ[7.4.0.0^{2,6}]トリデカ-1,3,6,8-テトラエン-12-オン :

50

【化 6】



であり、化学的に可能である場合に、そのいずれかの互変異性形態若しくは立体化学的異性形態、及びそのN-オキシド、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を含む。

10

【0093】

さらなる好適なFGFR阻害剤としては、BAY1163877 (Bayer)、BAY1179470 (Bayer)、TAS-120 (Taiho)、ARQ087 (ArQule)、ASP5878 (Astellas)、FF284 (中外製薬株式会社)、FP-1039 (GSK/Five Prime)、Blueprint、LY-2874455 (Lilly)、RG-7444 (Roche)、又はその任意の組み合わせが挙げられ、化学的に可能である場合に、その任意の互変異性又は立体化学的異性形態、そのN-オキシド、その薬学的に許容される塩又はその溶媒和物を含む。

【0094】

20

一実施形態では、一般にFGFR阻害剤、及びより具体的にはエルダフィチニブは、薬学的に許容される塩として投与される。好ましい実施形態では、一般にFGFR阻害剤、及びより具体的にはエルダフィチニブは、塩基形態で投与される。一実施形態では、一般にFGFR阻害剤、及びより具体的にはエルダフィチニブは、8mgの塩基当量に相当するか又は9mgの塩基当量に相当する量で薬学的に許容される塩として投与される。一実施形態では、一般にFGFR阻害剤、及びより具体的にはエルダフィチニブは、6mgの塩基当量に相当する量で薬学的に許容される塩として投与される。一実施形態では、一般にFGFR阻害剤、及びより具体的にはエルダフィチニブは、8mg又は9mgの量の塩基形態で投与される。一実施形態では、一般にFGFR阻害剤、及びより具体的にはエルダフィチニブは、6mgの量の塩基形態で投与される。

30

【0095】

塩は、例えば、適切な溶媒中で、一般にFGFR阻害剤、及びより具体的にはエルダフィチニブを適切な酸と反応させることにより調製され得る。

【0096】

酸付加塩は、無機及び有機の両方の酸によって形成され得る。酸付加塩の例としては、酢酸、塩化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、クエン酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸（メシル酸塩）、エタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、吉草酸、酢酸、プロピオン酸、ブタン酸、マロン酸、グルクロン酸及びラクツビオン酸からなる群から選択される酸により形成される塩が挙げられる。酸付加塩の別の群としては、酢酸、アジピン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、クエン酸、DL-乳酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、馬尿酸、塩化水素酸、グルタミン酸、DL-リンゴ酸、メタンスルホン酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸及び酒石酸から形成される塩が挙げられる。

40

【0097】

一実施形態では、一般にFGFR阻害剤、及びより具体的にはエルダフィチニブは、溶媒和物の形態で投与される。本明細書で使用する場合、用語「溶媒和物」は、エルダフィチニブと1つ以上の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は、水素結合を含む様々な程度のイオン結合及び共有結合を包含する。特定の場合、例えば1つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に取り込まれる場合、溶媒和物を単離することが可能であ

50

る。用語「溶媒和物」は、溶液相及び単離可能な溶媒和物の両方を包含することが意図される。溶媒和物を形成し得る溶媒の非限定的な例としては、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸又はエタノールアミンなどが挙げられる。

【0098】

溶媒和物は、製薬化学においてよく知られている。それらは、物質の調製のためのプロセス（例えば、それらの精製に関連して）、物質の保存（例えば、その安定性）、及び物質の取り扱いの容易さにとって重要であることがあり、多くの場合、化学合成の単離段階又は精製段階の一部として形成される。当業者は、所与の化合物を調製するのに使用される単離条件又は精製条件によって、水和物又は他の溶媒和物が形成されたかどうかを、標準的且つ長年使用された手法によって判断することができる。そのような手法の例としては、熱重量分析（TGA）、示差走査熱量測定（DSC）、X線結晶解析（例えば、単結晶X線結晶解析又はX線粉末回折）及び固体NMR（SS-NMR、マジックアングルスピンニングNMR又はMAS-NMRとしても知られている）が挙げられる。そのような手法は、NMR、IR、HPLC及びMSと同様に、当業者の標準的な分析ツールキットの一部である。或いは、当業者であれば、特定の溶媒和物に必要とされる溶媒の量を含む結晶化条件を使用して、溶媒和物を意図的に形成できる。その後、上述の標準的な方法を使用して、溶媒和物が形成されたかを確認することができる。あらゆる錯体（例えば、シクロデキストリンなどの化合物との包接錯体若しくはクラスレート、又は金属との錯体）も包含される。

10

20

【0099】

さらに、化合物は、1つ以上の多形体（結晶質）又は非晶質形態を有してもよい。

【0100】

化合物は、1つ以上の同位体置換を有する化合物を含み、特定の元素への言及は、その元素の全ての同位体をその範囲内に含む。例えば、水素への言及は、その範囲内に、 ^1H 、 ^2H （D）、及び ^3H （T）を含む。同様に、炭素及び酸素への言及は、それらの範囲内に、それぞれ ^{12}C 、 ^{13}C 、及び ^{14}C 、並びに ^{16}O 及び ^{18}O を含む。同位体は、放射性又は非放射性であり得る。一実施形態では、化合物は、放射性同位体を含わない。そのような化合物は、治療用途に好ましい。しかしながら、別の実施形態では、化合物は、1つ以上の放射性同位体を含ってもよい。そのような放射性同位体を含む化合物は、診断の観点で有用であり得る。

30

【0101】

治療方法及び使用

1日当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤を、少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、HR-NMIBCと診断された患者に投与することを含む、それからなる、又はそれから本質的になる、HR-NMIBCを治療する方法が本明細書に記載される。

【0102】

1日当たり約6mgの用量のFGFR阻害剤を、少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、HR-NMIBCと診断された患者に投与することを含む、それからなる、又はそれから本質的になる、HR-NMIBCを治療する方法が本明細書に記載される。

40

【0103】

1日当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤を、少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、IR-NMIBCと診断された患者に投与することを含む、それからなる、又はそれから本質的になる、IR-NMIBCを治療する方法がさらに本明細書に記載される。

【0104】

1日当たり約6mgの用量のFGFR阻害剤を、少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、IR-NMIBCと診断された患者に投与

50

することを含む、それからなる、又はそれから本質的になる、I R - N M I B Cを治療する方法がさらに本明細書に記載される。

【0105】

少なくとも1つのF G F R 2遺伝子変異及び／又はF G F R 3遺伝子変異を有する、H R - N M I B Cと診断された患者を治療するための医薬を製造するための、詳細には1日当たり約8 m gの用量のF G F R阻害剤、詳細にはエルダフィチニブ、より詳細には1日当たり約8 m gの用量のエルダフィチニブの使用が本明細書に記載される。

【0106】

少なくとも1つのF G F R 2遺伝子変異及び／又はF G F R 3遺伝子変異を有する、H R - N M I B Cと診断された患者を治療するための医薬を製造するための、詳細には1日当たり約6 m gの用量のF G F R阻害剤、詳細にはエルダフィチニブ、より詳細には1日当たり約6 m gの用量のエルダフィチニブの使用が本明細書に記載される。

10

【0107】

少なくとも1つのF G F R 2遺伝子変異及び／又はF G F R 3遺伝子変異を有する、H R - N M I B Cと診断された患者を治療するための医薬を製造するための、F G F R阻害剤の使用が本明細書に記載され、詳細には、F G F R阻害剤、詳細にはエルダフィチニブが、1日当たり約8 m gの用量で投与されるか、又は投与されるべきである。

【0108】

少なくとも1つのF G F R 2遺伝子変異及び／又はF G F R 3遺伝子変異を有する、H R - N M I B Cと診断された患者を治療するための医薬を製造するための、F G F R阻害剤の使用が本明細書に記載され、詳細には、F G F R阻害剤、詳細にはエルダフィチニブが、1日当たり約6 m gの用量で投与されるか、又は投与されるべきである。

20

【0109】

少なくとも1つのF G F R 2遺伝子変異及び／又はF G F R 3遺伝子変異を有する、I R - N M I B Cと診断された患者を治療するための医薬を製造するための、詳細には1日当たり約8 m gの用量のF G F R阻害剤、詳細にはエルダフィチニブ、より詳細には1日当たり約8 m gの用量のエルダフィチニブの使用が本明細書に記載される。

【0110】

少なくとも1つのF G F R 2遺伝子変異及び／又はF G F R 3遺伝子変異を有する、I R - N M I B Cと診断された患者を治療するための医薬を製造するための、詳細には1日当たり約6 m gの用量のF G F R阻害剤、詳細にはエルダフィチニブ、より詳細には1日当たり約6 m gの用量のエルダフィチニブの使用が本明細書に記載される。

30

【0111】

少なくとも1つのF G F R 2遺伝子変異及び／又はF G F R 3遺伝子変異を有する、I R - N M I B Cと診断された患者を治療するための医薬を製造するための、F G F R阻害剤の使用が本明細書に記載され、詳細には、F G F R阻害剤、詳細にはエルダフィチニブが、1日当たり約8 m gの用量で投与されるか、又は投与されるべきである。

【0112】

少なくとも1つのF G F R 2遺伝子変異及び／又はF G F R 3遺伝子変異を有する、I R - N M I B Cと診断された患者を治療するための医薬を製造するための、F G F R阻害剤の使用が本明細書に記載され、詳細には、F G F R阻害剤、詳細にはエルダフィチニブが、1日当たり約6 m gの用量で投与されるか、又は投与されるべきである。

40

【0113】

少なくとも1つのF G F R 2遺伝子変異及び／又はF G F R 3遺伝子変異を有する、H R - N M I B Cと診断された患者の治療に使用するためのF G F R阻害剤が本明細書に記載され、詳細には、F G F R阻害剤、詳細にはエルダフィチニブが、1日当たり約8 m gの用量で投与されるか、又は投与されるべきである。

【0114】

少なくとも1つのF G F R 2遺伝子変異及び／又はF G F R 3遺伝子変異を有する、H R - N M I B Cと診断された患者の治療に使用するためのF G F R阻害剤が本明細書に記

50

載され、詳細には、F G F R 阻害剤、詳細にはエルダフィチニブが、1日当たり約6mgの用量で投与されるか、又は投与されるべきである。

【0115】

少なくとも1つのF G F R 2 遺伝子変異及び／又はF G F R 3 遺伝子変異を有する、I R - N M I B C と診断された患者の治療に使用するためのF G F R 阻害剤が本明細書に記載され、詳細には、F G F R 阻害剤、詳細にはエルダフィチニブが、1日当たり約8mgの用量で投与されるか、又は投与されるべきである。

【0116】

少なくとも1つのF G F R 2 遺伝子変異及び／又はF G F R 3 遺伝子変異を有する、I R - N M I B C と診断された患者の治療に使用するためのF G F R 阻害剤が本明細書に記載され、詳細には、F G F R 阻害剤、詳細にはエルダフィチニブが、1日当たり約6mgの用量で投与されるか、又は投与されるべきである。

【0117】

前記方法及び使用はまた、少なくとも1つ、1つ、2つ、3つ又は4つのF G F R 阻害剤を、H R - N H I M B 又はI R - N M I B C と診断された患者に投与することを包含する。

【0118】

ある特定の実施形態では、患者は、前記F G F R 阻害剤の投与前に、少なくとも1つの療法を受けている。さらなる実施形態では、患者は、前記F G F R 阻害剤の前記投与前に、B C G 療法を受けている。

【0119】

いくつかの実施形態では、B C G 療法は、十分なB C G 療法である。十分なB C G 療法の最低限の必要条件には、(1) 初回導入コースの全6用量のうち少なくとも5用量、加えて6ヶ月の期間で少なくとも1回の維持(週に全3用量のうち2用量)、又は(2) 初回導入コースの全6用量のうち少なくとも5用量、加えて2回目の導入コースの全6用量のうち少なくとも2用量が含まれる。B C G の全用量は、最小で 1×10^8 コロニー形成単位(CFU)を含む1バイアル全てを含む。

【0120】

いくつかの実施形態では、患者はB C G 療法に無反応である。患者が以下の再発性疾患状態のうちの1つを有する場合、且つ、患者が十分なB C G 療法を受けている場合、患者がB C G 療法に無反応である。再発性疾患状態とは、以下の通りである：(1) 十分なB C G 療法を完了して12ヶ月以内の単独の持続性若しくは再発性上皮内癌(CIS)、若しくは再発性T a / T 1 (非侵襲性乳頭疾患／上皮結合組織に浸潤する腫瘍) 疾患を伴う持続性若しくは再発性上皮内癌(CIS)、(2) 十分なB C G 療法を完了して6ヶ月以内の再発性高悪性度T a / T 1 疾患、又は(3) B C G コース導入後の最初の疾患評価時点でT 1 高悪性度であること。

【0121】

またさらなる実施形態では、患者はB C G 経験者である。患者が、B C G 療法を完了して12ヶ月以内に再発性高悪性度T a / T 1 疾患を有し、それらの以前のB C G 療法が最低限の治療要件である場合、患者はB C G 経験者である。最低限の治療要件とは、以下の通りである：(1) 初回導入コースの全6用量のうち少なくとも5用量、及び(2) 初回導入コースの全6用量のうち少なくとも5用量、加えて6ヶ月の期間で少なくとも1回の維持(週に全3用量のうち2用量)。維持の間は、1/2の用量又は1/3の用量が許可される。

【0122】

ある特定の実施形態では、患者は乳頭腫瘍を有する。乳頭腫瘍は、臓器の内側を裏打ちする組織から成長する可能性があり、膀胱、甲状腺及び乳房に発生する可能性がある。

【0123】

さらなる実施形態では、患者は上皮内癌を有する。ある特定の実施形態では、上皮内癌は、最初に形成された部位に残存する異常細胞の群を指す。ある特定の実施形態では、患

10

20

30

40

50

者はステージ0の疾患を有する。

【0124】

いくつかの実施形態では、患者は、膀胱摘除、すなわち膀胱の全て若しくは一部を除去するか、又は体内の嚢胞を除去する手術をこれまでに受けていないか、又は不適格である。適格性の判断は、例えば、治療に携わる医師によってなされ得る。

【0125】

いくつかの実施形態では、患者は不完全な経尿道的切除、例えば、尿道を通して挿入される特別な器具によって組織を除去する手術を受けている。

【0126】

ある特定の実施形態では、FGFR阻害剤の前記投与は、プラセボを投与されたHR-NMIBC又はIR-NMIBC患者集団と比較して、FRS、無増悪期間、疾患悪化期間、疾患特異的生存期間、OS、RFS率、RFS2、又はCRの向上をもたらす。ある特定の実施形態では、FGFR阻害剤の前記投与は、プラセボを投与されたHR-NMIBC又はIR-NMIBC患者集団と比較して、RFSの向上をもたらす。ある特定の実施形態では、FGFR阻害剤の前記投与は、プラセボを投与されたHR-NMIBC又はIR-NMIBC患者集団と比較して、無増悪期間の向上をもたらす。ある特定の実施形態では、FGFR阻害剤の前記投与は、プラセボを投与されたHR-NMIBC又はIR-NMIBC患者集団と比較して、疾患悪化期間の向上をもたらす。ある特定の実施形態では、FGFR阻害剤の前記投与は、プラセボを投与されたHR-NMIBC又はIR-NMIBC患者集団と比較して、疾患特異的生存期間の向上をもたらす。ある特定の実施形態では、FGFR阻害剤の前記投与は、プラセボを投与されたHR-NMIBC又はIR-NMIBC患者集団と比較して、OSの向上をもたらす。ある特定の実施形態では、FGFR阻害剤の前記投与は、プラセボを投与されたHR-NMIBC又はIR-NMIBC患者集団と比較して、RFS率の向上をもたらす。ある特定の実施形態では、FGFR阻害剤の前記投与は、プラセボを投与されたHR-NMIBC又はIR-NMIBC患者集団と比較して、RFS2の向上をもたらす。ある特定の実施形態では、FGFR阻害剤の前記投与は、プラセボを投与されたHR-NMIBC又はIR-NMIBC患者集団と比較して、CRの向上をもたらす。

【0127】

ある特定の実施形態では、RFS率の向上は6ヶ月で決定される。ある特定の実施形態では、RFS率の向上は12ヶ月で決定される。ある特定の実施形態では、RFS率の向上は24ヶ月で決定される。

【0128】

ある特定の実施形態では、抗腫瘍活性における改善は、プラセボによる治療と比較したものである。ある特定の実施形態では、抗腫瘍活性における改善は、治療をしない場合と比較したものである。ある特定の実施形態では、抗腫瘍活性における改善は、標準治療と比較したものである。ある特定の実施形態では、抗腫瘍活性における改善は、治験医師選択治療と比較したものである。ある特定の実施形態では、抗腫瘍活性における改善は、ゲムシタピンを膀胱内投与されたHR-NMIBC又はIR-NMIBC患者集団と比較したものである。ある特定の実施形態では、抗腫瘍活性における改善は、マイトマイシンC(MMC)/温熱MMCを膀胱内投与されたHR-NMIBC又はIR-NMIBC患者集団と比較したものである。

【0129】

ゲムシタピンはゲムシタピン塩酸塩(GEMZAR(登録商標)とも称される)の活性成分であり、膀胱内留置によって、例えば尿路カテーテルを通して膀胱に投与され得るヌクレオシド代謝阻害剤である。ゲムシタピンは、単回使用バイアルにつき200mg、又は単回使用バイアルにつき1gとして投与され得る。ゲムシタピンHClは、2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロシチジン塩酸塩(β -異性体)である。

【0130】

マイトマイシンC(MUTAMYCIN(登録商標)とも称される)は、膀胱内留置に

10

20

30

40

50

より投与することができる、細菌ストレプトマイセス・カエスピトサス (*Streptomyces caespitosus*) 及び他のストレプトマイセス属 (*Streptomyces*) 細菌種から単離された、メチルアジリノピロロインドールジオン抗悪性腫瘍性抗生物質である。MMCの膀胱内投与は、任意選択により温熱、例えばマイクロ波誘導温熱療法との膀胱内同時投与であってよい。マイクロ波誘導温熱療法を達成するためには、直接照射によって、アプリケーションにより膀胱壁に温熱療法が送達され得る。

【0131】

いくつかの実施形態では、患者は、約6ヶ月でFGFR阻害剤に対してCRを示す。いくつかの実施形態では、患者は、約3ヶ月でFGFR阻害剤に対してCRを示す。

【0132】

FGFR阻害剤による治療を受けていないHR-NMIBC又はIR-NMIBCと診断された患者と比較して、HR-NMIBC又はIR-NMIBCと診断された患者のRFS、無増悪期間、疾患悪化期間、疾患特異的生存期間、OS、RFS率、RFS2、又はCRを改善するための方法又は使用も本明細書で提供され、前記方法は、詳細には1日当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤を、又は詳細には1日当たり約6mgの用量のFGFR阻害剤を、詳細にはエルダフィチニブを、より詳細には1日当たり約8mgの用量のエルダフィチニブを、又はより詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダフィチニブを、少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、HR-NMIBC又はIR-NMIBCと診断された患者に投与することを含むか、それからなるか、又はそれから本質的になる。ある特定の実施形態では、FGFR阻害剤による治療を受けていないHR-NMIBCと診断された患者と比較して、HR-NMIBCと診断された患者のRFSを改善するための方法又は使用が本明細書で提供され、前記方法は、詳細には1日当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤を、又は詳細には1日当たり約6mgの用量のFGFR阻害剤を、詳細にはエルダフィチニブを、より詳細には1日当たり約8mgの用量のエルダフィチニブを、又はより詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダフィチニブを、少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、HR-NMIBC又はIR-NMIBCと診断された患者に投与することを含む。ある特定の実施形態では、FGFR阻害剤による治療を受けていないHR-NMIBC又はIR-NMIBCと診断された患者と比較して、HR-NMIBC又はIR-NMIBCと診断された患者の無増悪期間を改善するための方法又は使用が本明細書で提供され、前記方法は、詳細には1日当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤を、又は詳細には1日当たり約6mgの用量のFGFR阻害剤を、詳細にはエルダフィチニブを、より詳細には1日当たり約8mgの用量のエルダフィチニブを、又はより詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダフィチニブを、少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、HR-NMIBC又はIR-NMIBCと診断された患者に投与することを含む。ある特定の実施形態では、FGFR阻害剤による治療を受けていないHR-NMIBCと診断された患者と比較して、HR-NMIBCと診断された患者の疾患悪化期間を改善するための方法又は使用が本明細書で提供され、前記方法は、詳細には1日当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤を、又は詳細には1日当たり約6mgの用量のFGFR阻害剤を、詳細にはエルダフィチニブを、より詳細には1日当たり約8mgの用量のエルダフィチニブを、又はより詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダフィチニブを、少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、HR-NMIBC又はIR-NMIBCと診断された患者に投与することを含む。ある特定の実施形態では、FGFR阻害剤による治療を受けていないHR-NMIBCと診断された患者と比較して、HR-NMIBC又はIR-NMIBCと診断された患者の疾患特異的生存期間を改善するための方法又は使用が本明細書で提供され、前記方法は、詳細には1日当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤を、又は詳細には1日当たり約6mgの用量のFGFR阻害剤を、詳細にはエルダフィチニブを、より詳細には1日当たり約8mgの用量のエルダフィチニブを、又はより詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダフィチニブを、少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3

10

20

30

40

50

3 遺伝子変異を有する、HR-NMIBCと診断された患者に投与することを含む。ある特定の実施形態では、FGFR阻害剤による治療を受けていないHR-NMIBC又はIR-NMIBCと診断された患者と比較して、HR-NMIBC又はIR-NMIBCと診断された患者のOSを改善するための方法又は使用が本明細書で提供され、前記方法は、詳細には1日当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤を、又は詳細には1日当たり約6mgの用量のFGFR阻害剤を、詳細にはエルダフィチニブを、より詳細には1日当たり約8mgの用量のエルダフィチニブを、又はより詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダフィチニブを、少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、HR-NMIBC又はIR-NMIBCと診断された患者に投与することを含む。ある特定の実施形態では、FGFR阻害剤による治療を受けていないHR-NMIBC又はIR-NMIBCと診断された患者と比較して、HR-NMIBC又はIR-NMIBCと診断された患者のRFS率を改善するための方法又は使用が本明細書で提供され、前記方法は、詳細には1日当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤を、又は詳細には1日当たり約6mgの用量のFGFR阻害剤を、詳細にはエルダフィチニブを、より詳細には1日当たり約8mgの用量のエルダフィチニブを、又はより詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダフィチニブを、少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、HR-NMIBC又はIR-NMIBCと診断された患者に投与することを含む。ある特定の実施形態では、FGFR阻害剤による治療を受けていないHR-NMIBC又はIR-NMIBCと診断された患者と比較して、HR-NMIBC又はIR-NMIBCと診断された患者のRFS2を改善するための方法又は使用が本明細書で提供され、前記方法は、詳細には1日当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤を、又は詳細には1日当たり約6mgの用量のFGFR阻害剤を、詳細にはエルダフィチニブを、より詳細には1日当たり約8mgの用量のエルダフィチニブを、又はより詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダフィチニブを、少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、HR-NMIBC又はIR-NMIBCと診断された患者に投与することを含む。ある特定の実施形態では、FGFR阻害剤による治療を受けていないHR-NMIBC又はIR-NMIBCと診断された患者と比較して、HR-NMIBC又はIR-NMIBCと診断された患者のCRを改善するための方法又は使用が本明細書で提供され、前記方法は、詳細には1日当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤を、又は詳細には1日当たり約6mgの用量のFGFR阻害剤を、詳細にはエルダフィチニブを、より詳細には1日当たり約8mgの用量のエルダフィチニブを、又はより詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダフィチニブを、少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、HR-NMIBC又はIR-NMIBCと診断された患者に投与することを含む。

10

20

30

40

【0133】

ある特定の実施形態では、改善は、プラセボによる治療と比較したものである。ある特定の実施形態では、抗腫瘍活性における改善は、治療をしない場合と比較したものである。ある特定の実施形態では、抗腫瘍活性における改善は、標準治療と比較したものである。ある特定の実施形態では、抗腫瘍活性における改善は、治験医師選択治療と比較したものである。ある特定の実施形態では、抗腫瘍活性における改善は、ゲムシタピンを膀胱内投与されたHR-NMIBC患者集団と比較したものである。ある特定の実施形態では、抗腫瘍活性における改善は、マイトマイシンC(MMC)／温熱MMCを膀胱内投与されたHR-NMIBC又はIR-NMIBC患者集団と比較したものである。

【0134】

1つ以上のFGFR遺伝子変異の存在についての試料の評価

(a) HR-NMIBCと診断された患者由来の生体試料を、1つ以上の線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)遺伝子変異の存在について評価すること、及び(b)試料に1つ以上のFGFR遺伝子変異が存在する場合、詳細には1日当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤を、又は詳細には1日当たり約6mgの用量のFGFR阻害剤を、詳細にはエルダフィチニブを、より詳細には1日当たり約8mgの用量のエルダフィチニブを、又は

50

より詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダフィチニブを患者に投与することを含む、それからなる、又はそれから本質的になる、HR-NMIBCを治療する方法も本明細書に提供される。

【0135】

(a) IR-NMIBCと診断された患者由来の生体試料を、1つ以上のFGFR遺伝子変異、詳細には1つ以上のFGFR2又はFGFR3変異の存在について評価すること、及び(b)試料に1つ以上のFGFR遺伝子変異が存在する場合、詳細には1日当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤を、又は詳細には1日当たり約6mgの用量のFGFR阻害剤を、詳細にはエルダフィチニブを、より詳細には1日当たり約8mgの用量のエルダフィチニブを、又はより詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダフィチニブを患者に投与することを含む、IR-NMIBCを治療する方法も本明細書に提供される。

10

【0136】

少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、HR-NMIBCと診断された患者を治療するための医薬を製造するための、詳細には1日当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤、又は詳細には1日当たり約6mgの用量のFGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブ、より詳細には1日当たり約8mgの用量のエルダフィチニブ、又はより詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダフィチニブの使用が本明細書に記載され、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、患者由来の生体試料を1つ以上のFGFR2又は3遺伝子変異の存在について評価した後、且つ試料に1つ以上のFGFR2又は3遺伝子変異が存在する場合に投与されるか、又は投与されるべきである。

20

【0137】

少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、HR-NMIBCと診断された患者を治療するための医薬を製造するための、FGFR阻害剤の使用が本明細書に記載され、詳細には、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、1日当たり約8mgの用量で投与されるか、又は投与されるべきであり、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、患者由来の生体試料を1つ以上のFGFR2又は3遺伝子変異の存在について評価した後、且つ試料に1つ以上のFGFR2又は3遺伝子変異が存在する場合に投与されるか、又は投与されるべきである。一実施形態では、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、1日当たり約6mgの用量で投与されるか、又は投与されるべきである。

30

【0138】

少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、IR-NMIBCと診断された患者を治療するための医薬を製造するための、詳細には1日当たり約8mgの用量のFGFR阻害剤、又は詳細には1日当たり約6mgの用量のFGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブ、より詳細には1日当たり約8mgの用量のエルダフィチニブ、又はより詳細には1日当たり約6mgの用量のエルダフィチニブの使用が本明細書に記載され、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、患者由来の生体試料を1つ以上のFGFR2又は3遺伝子変異の存在について評価した後、且つ試料に1つ以上のFGFR2又は3遺伝子変異が存在する場合に投与されるか、又は投与されるべきである。

40

【0139】

少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、IR-NMIBCと診断された患者を治療するための医薬を製造するための、FGFR阻害剤の使用が本明細書に記載され、詳細には、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、1日当たり約8mgの用量で投与されるか、又は投与されるべきであり、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、患者由来の生体試料を1つ以上のFGFR2又は3遺伝子変異の存在について評価した後、且つ試料に1つ以上のFGFR2又は3遺伝子変異が存在する場合に投与されるか、又は投与されるべきである。一実施形態では、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、1日当たり約6mgの用量で投与されるか、又

50

は投与されるべきである。

【0140】

少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、HR-NMIBCと診断された患者の治療に使用するためのFGFR阻害剤が本明細書に記載され、詳細には、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、1日当たり約8mgの用量で投与されるか、又は投与されるべきであり、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、患者由来の生体試料を1つ以上のFGFR2又は3遺伝子変異の存在について評価した後、且つ試料に1つ以上のFGFR2又は3遺伝子変異が存在する場合に投与されるか、又は投与されるべきである。一実施形態では、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、1日当たり約6mgの用量で投与されるか、又は投与されるべきである。

10

【0141】

少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、IR-NMIBCと診断された患者の治療に使用するためのFGFR阻害剤が本明細書に記載され、詳細には、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、1日当たり約8mgの用量で投与されるか、又は投与されるべきであり、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、患者由来の生体試料を1つ以上のFGFR2又は3遺伝子変異の存在について評価した後、且つ試料に1つ以上のFGFR2又は3遺伝子変異が存在する場合に投与されるか、又は投与されるべきである。一実施形態では、FGFR阻害剤、詳細にはエルダフィチニブは、1日当たり約6mgの用量で投与されるか、又は投与されるべきである。

20

【0142】

生体試料を1つ以上のFGFR遺伝子変異の存在について評価するための以下の方法は、上で開示される治療方法及び使用方法のいずれかに同等に適用される。

【0143】

開示される方法は、患者由来の生体試料に1つ以上のFGFR遺伝子変異が存在する場合、患者の癌を治療するのに好適である。いくつかの実施形態では、FGFR遺伝子変異は、1つ以上のFGFR融合遺伝子、詳細には1つ以上のFGFR2又はFGFR3融合遺伝子であり得る。いくつかの実施形態では、FGFR遺伝子変異は、1つ以上のFGFR突然変異、詳細には1つ以上のFGFR3突然変異であり得る。いくつかの実施形態では、FGFR遺伝子変異は、1つ以上のFGFR増幅であり得る。いくつかの実施形態では、1つ以上のFGFR遺伝子変異の組み合わせは、患者由来の生体試料に存在し得る。例えば、いくつかの実施形態では、FGFR遺伝子変異は、1つ以上のFGFR融合遺伝子及び1つ以上のFGFR突然変異であり得る。いくつかの実施形態では、FGFR遺伝子変異は、1つ以上のFGFR融合遺伝子及び1つ以上のFGFR増幅であり得る。いくつかの実施形態では、FGFR遺伝子変異は、1つ以上のFGFR突然変異及び1つ以上のFGFR増幅であり得る。さらに他の実施形態では、FGFR遺伝子変異は、1つ以上のFGFR融合遺伝子、突然変異、及び増幅であり得る。例示的なFGFR融合遺伝子を表1に示し、これらには、FGFR2-BICC1；FGFR2-CASP7；FGFR3-BAIAP2L1；FGFR3-TACC3 V1；FGFR3-TACC3 V3；又はその組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0144】

生体試料を1つ以上のFGFR遺伝子変異の存在について評価するための好適な方法は、本明細書の方法の節、並びにその全体が本明細書に組み込まれる国際公開第2016/048833号パンフレット及び米国特許出願第16/723,975号明細書に記載されている。例えば、限定する意図はないが、生体試料を1つ以上のFGFR遺伝子変異の存在について評価することは、以下の工程の任意の組み合わせを含み得る：RNAを生体試料から単離する工程；cDNAをRNAから合成する工程；及びcDNAを増幅する工程（前増幅するか又は前増幅しない）。いくつかの実施形態では、生体試料を1つ以上のFGFR遺伝子変異の存在について評価することは、1つ以上のFGFR遺伝子変異に結

50

合し、これを増幅する一対のプライマーで患者由来の cDNA を増幅すること；及び 1 つ以上の FGFR 遺伝子変異が試料に存在するかどうかを判断することを含み得る。いくつかの態様では、cDNA を前増幅してもよい。いくつかの態様では、評価工程は、試料から RNA を単離する工程、単離された RNA から cDNA を合成する工程、及び cDNA を前増幅する工程を含み得る。

【0145】

増幅工程を実施するための好適なプライマー対としては、下記の表 3 に例示される、国際公開第 2016/048833 号パンフレットに開示されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0146】

【表 3】

表3

標的	順方向プライマー	逆方向プライマー-5'-3'
FGFR3-TACC3 V1	GACCTGGACCGTGTCTTACC (配列番号5)	CTTCCCCAGTTCCAGGTTCTT (配列番号6)
FGFR3-TACC3 V3	AGGACCTGGACCGTGTCTT (配列番号7)	TATAGGTCCGGTGGACAGGG (配列番号8)
FGFR3-BAIAP2L1	CTGGACCGTGTCTTACCGT (配列番号9)	GCAGCCCAGGATTGAAGTGT (配列番号10)
FGFR2-BICC1	TGGATCGAATTCTCACTCTACA (配列番号11)	GCCAAGCAATCTGCGTATTTG (配列番号12)
FGFR2-CASP7	GCTCTTCAATACAGCCCTGATCA (配列番号13)	ACTTGGATCGAATTCTCACTCTCA (配列番号14)
FGFR2-CCDC6	TGGATCGAATTCTCACTCTACA (配列番号15)	GCAAAGCCTGAATTTTCTTGAATAA (配列番号16)
FGFR3 R248C	GCATCCGGCAGACGTACA (配列番号17)	CCCCGCCTGCAGGAT (配列番号18)
FGFR3 S249C	GCATCCGGCAGACGTACA (配列番号19)	CCCCGCCTGCAGGAT (配列番号20)
FGFR3 G370C	AGGAGCTGGTGGAGGCTGA (配列番号21)	CCGTAGCTGAGGATGCCTG (配列番号22)
FGFR3 Y373C	CTGGTGGAGGCTGACGAG (配列番号23)	AGCCACCCCGTAGCT (配列番号24)
FGFR3 R248C	GTCGTGGAGAACAAGTTTGGC (配列番号25)	GTCTGGTTGGCCGGCAG (配列番号26)
FGFR3 S249C	GTCGTGGAGAACAAGTTTGGC (配列番号27)	GTCTGGTTGGCCGGCAG (配列番号28)
FGFR3 G370C	AGGAGCTGGTGGAGGCTGA (配列番号29)	CCGTAGCTGAGGATGCCTG (配列番号30)
FGFR3 Y373C	GACGAGGCGGGCAGTG (配列番号31)	GAAGAAGCCACCCCGTAG (配列番号32)

【0147】

1 つ以上の FGFR 遺伝子変異の存在は、診断時、腫瘍を切除した後、第 1 選択治療の後、臨床治療中、又はその任意の組み合わせを含む任意の好適な時点で評価され得る。

【0148】

例えば、患者から採取された生体試料は、患者が罹患しているか、又は罹患し得る癌などの病態又は疾患が、FGFRのレベル若しくは活性の上方制御、又は正常なFGFR活性への経路の感作、又は増殖因子リガンドレベル若しくは増殖因子リガンド活性などこれらの増殖因子シグナル伝達経路の上方制御、又はFGFR活性化の下流の生化学的経路の上方制御をもたらす遺伝的異常又は異常なタンパク質発現を特徴とするものであるかどうかを決定するために分析され得る。

【0149】

FGFRシグナルの活性化又は感作をもたらすそのような異常の例としては、アポトーシス経路の喪失若しくは阻害、受容体若しくはリガンドの上方制御、又は受容体若しくはリガンドの遺伝子変異、例えば、PTKバリエーションの存在が挙げられる。FGFR1、FGFR2若しくはFGFR3若しくはFGFR4の遺伝子変異又は上方制御、詳細にはFGFR1の過剰発現、又はFGFR2若しくはFGFR3の機能獲得型遺伝子変異を有する腫瘍は、FGFR阻害剤に対して特に感受性であり得る。

【0150】

方法、承認された製剤、及び使用はさらに、投与工程の前に生体試料における1つ以上のFGFR遺伝子変異の存在を評価することを含み得る。

【0151】

診断検査及びスクリーニングは典型的に、腫瘍生検試料、血液試料（脱落した腫瘍細胞の単離及び濃縮）、便生検、痰、染色体分析、胸膜液、腹水、口腔内穿刺、生検、循環DNA、又は尿から選択される生体試料に対して実施される。ある特定の実施形態では、生体試料は、血液、リンパ液、骨髄、固形腫瘍試料、又はその任意の組み合わせである。ある特定の実施形態では、生体試料は、固形腫瘍試料である。ある特定の実施形態では、生体試料は、血液試料である。ある特定の実施形態では、生体試料は、尿試料である。

【0152】

タンパク質の遺伝子変異及び上方制御の同定及び分析方法は、当業者に公知である。スクリーニング方法としては、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）又はインサイチュハイブリダイゼーション、例えば蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（FISH）などの標準的な方法が挙げられるが、これらに限定されない。

【0153】

FGFRにおける遺伝子変異、詳細には本明細書に記載されるようなFGFR遺伝子変異を有する個体を同定することは、この患者がエルダフィチニブによる治療に特に好適であろうことを意味し得る。腫瘍は、治療前に、FGFRバリエーションの存在について優先的にスクリーニングされ得る。スクリーニングプロセスは典型的に、直接配列決定、オリゴヌクレオチドマイクロアレイ分析、又は変異体特異的抗体を伴うことになる。加えて、そのような遺伝子変異を有する腫瘍の診断は、RT-PCR及びFISHなどの、当業者に公知であり、本明細書に記載される手法を使用して実施され得る。

【0154】

加えて、例えば、FGFRの遺伝子変異は、例えば、PCR及び本明細書において先に記載されるPCR産物を直接配列決定する方法を使用する腫瘍生検の直接配列決定によって同定され得る。当業者は、前述のタンパク質の過剰発現、活性化又は突然変異の検出のための全てのそのようなよく知られる手法が、本件に適用可能であることを認識するであろう。

【0155】

RT-PCRによるスクリーニングでは、腫瘍中のmRNAのレベルは、mRNAがcDNAコピーを生成し、その後PCRでcDNAを増幅することによって評価される。PCR増幅方法、プライマーの選択、及び増幅条件は当業者に公知である。核酸操作及びPCRは、例えば、Ausubel, F. M. et al., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc. 又はInnis, M. A. et al., eds.

10

20

30

40

50

20

30

40

50

30

40

或いは、mRNAから発現されたタンパク質産物は、腫瘍試料の免疫組織化学的検査、マイクロタイタープレートによる固相免疫アッセイ、ウェスタンブロッティング、2次元SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動、ELISA、フローサイトメトリー及び当技術分野で公知の特定のタンパク質を検出するための他の方法によりアッセイされてもよい。検出方法は、部位特異的抗体の使用を含むであろう。当業者は、FGFRの上方制御の

検出、又はFGFRバリエーション若しくは変異体の検出のための全てのそのようなよく知られる手法が、本件に適用可能であることを認識するであろう。

【0159】

FGFRなどのタンパク質の異常なレベルは、標準的な酵素アッセイ、例えば、本明細書に記載されるアッセイを使用して測定することができる。活性化又は過剰発現もまた、組織試料、例えば腫瘍組織中で検出することができる。例えば、Chemicon Internationalのアッセイによって、チロシンキナーゼ活性を測定することによる。目的のチロシンキナーゼを、試料溶解物から免疫沈降させて、その活性を測定する。

【0160】

アイソフォームを含むFGFRの過剰発現又は活性化を測定するための代替方法としては、微小血管密度の測定が挙げられる。これは、例えば、Orre and Rogers (Int J Cancer (1999), 84 (2) 101-8) により記載される方法を使用して測定することができる。アッセイ方法はまた、マーカーの使用を含む。

10

【0161】

したがって、本発明の化合物による治療に特に好適な腫瘍を同定するために、これらの手法の全てを使用することもできる。

【0162】

エルダフィチニブは、遺伝子変異したFGFR、詳細には、突然変異したFGFRを有する患者の治療において特に有用である。ある特定の実施形態では、HR-NMIBC又はIR-NMIBCは、FGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異に感受性である。ある特定の実施形態では、FGFR2又はFGFR3遺伝子変異は、FGFR3遺伝子変異又はFGFR2若しくはFGFR3遺伝子融合である。いくつかの実施形態では、FGFR3遺伝子突然変異は、R248C、S249C、G370C、Y373C、又はその任意の組み合わせである。さらなる実施形態では、FGFR2又はFGFR3遺伝子融合は、FGFR3-TACC3、詳細にはFGFR3-TACC3 V1若しくはFGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、又はその任意の組み合わせである。

20

【0163】

ある特定の実施形態では、FGFR2及び／又はFGFR3遺伝子変異は、QIAGEN Ntherascreen (登録商標) FGFR RGQ RT-PCRキットを含むがこれに限定されない市販のキットを使用して同定することができる。

30

【0164】

医薬組成物及び投与経路

有用な薬理的性質を鑑みて、一般にFGFR阻害剤、及びより具体的にはエルダフィチニブは、投与目的のために様々な医薬形態に製剤化され得る。

【0165】

一実施形態では、医薬組成物（例えば、製剤）は、少なくとも1つの本発明の活性化化合物を、1つ以上の薬学的に許容される担体、アジュバント、賦形剤、希釈剤、充填剤、緩衝剤、安定剤、保存剤、潤滑剤、又は当業者によく知られる他の物質及び任意選択により他の治療剤若しくは予防剤とともに含む。

40

【0166】

医薬組成物を調製するために、活性成分として、一般にFGFR阻害剤、及びより具体的にはエルダフィチニブの有効量が、薬学的に許容される担体と均質に混合して組み合わせられ、その担体は、投与のための所望の調製物の形態に応じて多種多様の形態をとり得る。医薬組成物は、経口、非経口、局所、鼻腔内、眼、耳、直腸、膈内、又は経皮投与に好適な任意の形態であり得る。これらの医薬組成物は、好ましくは、経口投与、直腸投与、経皮投与、又は非経口注射による投与に好適な単位剤形であることが望ましい。例えば、組成物を経口剤形に調製する際に、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤及び溶液剤などの経口液体剤形の場合は、例えば水、グリコール、油、アルコールなど；又は散剤、丸剤、カプセル剤及び錠剤の場合は、固体担体、例えばデンプン、糖類、カオリン、滑沢剤、結

50

合剤、崩壊剤などの、通常の医薬媒体のいずれかを使用することができる。

【0167】

本発明の医薬組成物、詳細にはカプセル剤及び／又は錠剤は、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤（薬学的に許容される担体）、例えば、崩壊剤、希釈剤、充填剤、結合剤、緩衝剤、潤滑剤、流動促進剤、増粘剤、甘味料、香料、着色剤、保存剤などを含み得る。いくつかの賦形剤は、複数の目的に役立つことができる。

【0168】

好適な崩壊剤は、高い膨張率を有するものである。その例は、親水性、不溶性又は水に難溶性の架橋ポリマー、例えば、クロスポビドン（架橋ポリビニルピロリドン）及びクロスカルメロースナトリウム（架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）である。本発明による錠剤中の崩壊剤の量は、便宜上、約2.5～約15w/w%の範囲、好ましくは約2.5～7w/w%の範囲、より詳細には約2.5～5w/w%の範囲であり得る。崩壊剤は、本来、大量に用いられると徐放製剤をもたらすため、崩壊剤を希釈剤又は充填剤と呼ばれる不活性物質で希釈するのが有利である。

10

【0169】

種々の材料を希釈剤又は充填剤として使用してもよい。例は、ラクトース水和物、無水ラクトース、スクロース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、デンプン、セルロース（例えば、微結晶セルロース（Avicel（商標））、ケイ化微結晶セルロース）、二水和又は無水リン酸水素カルシウム、及び当技術分野において公知の他のもの、並びにその混合物（例えば、Microcelac（商標）として市販されているラクトース水和物（75%）と微結晶セルロース（25%）との噴霧乾燥混合物）である。微結晶セルロース及びマンニトールが好ましい。本発明の医薬組成物中の希釈剤又は充填剤の総量は、便宜上、約20～約95w/w%の範囲、好ましくは約55～約95w/w%の範囲、又は約70～約95w/w%の範囲、又は約80～約95w/w%の範囲、又は約85～約95w/w%の範囲であり得る。

20

【0170】

潤滑剤及び流動促進剤は、特定の剤形の製造に利用することができ、通常は錠剤を製造する場合に利用される。潤滑剤及び流動促進剤の例は、水素化植物油、例えば、水素化綿実油、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、コロイド状シリカ、コロイド状無水シリカ、タルク、その混合物、及び当技術分野において公知の他のものである。興味深い潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、及びステアリン酸マグネシウムとコロイド状シリカとの混合物であり、ステアリン酸マグネシウムが好ましい。好ましい流動促進剤は、コロイド状無水シリカである。

30

【0171】

存在する場合、流動促進剤は一般に、組成物の総重量の0.2～7.0w/w%、詳細には0.5～1.5w/w%、より詳細には1～1.5w/w%を含む。

【0172】

存在する場合、潤滑剤は一般に、組成物の総重量の0.2～7.0w/w%、詳細には0.2～2w/w%、又は0.5～2w/w%、又は0.5～1.75w/w%、又は0.5～1.5w/w%を含む。

40

【0173】

結合剤は、本発明の医薬組成物において任意選択により利用することができる。好適な結合剤は、水溶性ポリマー、例えば、メチルセルロースなどのアルキルセルロース；ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシブチルセルロースなどのヒドロキシアルキルセルロース；ヒドロキシエチルメチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのヒドロキシアルキルアルキルセルロース；カルボキシメチルセルロースなどのカルボキシアルキルセルロース；ナトリウムカルボキシメチルセルロースなどのカルボキシアルキルセルロースのアルカリ金属塩；カルボキシメチルエチルセルロースなどのカルボキシアルキルアルキルセルロース；カルボキシアルキルセルロースエステル；デンプン；ナトリウムカルボキシメチル

50

アミロペクチンなどのペクチン；キトサンなどのキチン誘導体；トレハロース、シクロデキストリン及びその誘導体などの二糖、オリゴ糖及び多糖、アルギン酸、そのアルカリ金属及びアンモニウム塩、カラゲナン、ガラクトマンナン、トラガント、寒天、アラビアゴム、グアーゴム及びキサンタンゴム；ポリアクリル酸及びその塩；ポリメタクリル酸、その塩及びエステル、メタクリル酸コポリマー；ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリビニルアルコール（PVA）及びそのコポリマー、例えば、PVP-V Aである。好ましくは、水溶性ポリマーは、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 15 cps などのヒドロキシアシルアルキルセルロースである。

【0174】

着色剤及び顔料などの他の賦形剤も本発明の組成物に加えられる得る。着色剤及び顔料は、二酸化チタン及び食物に適した染料を含む。着色剤又は顔料は、本発明の製剤における任意選択の成分であるが、使用される場合、着色剤は、組成物の総重量を基準として最大 3.5 w/w % の量で存在し得る。

【0175】

香料は、組成物において任意選択であり、合成香味油及び着香用芳香族化合物又は天然油、植物の葉、花、果実などからの抽出物並びにその組み合わせから選択され得る。これらは、桂皮油、冬緑油、ペパーミント油、ベイ油、アニス油、ユーカリ、タイム油を含み得る。バニラ、柑橘油、例えば、レモン、オレンジ、グレープ、ライム及びグレープフルーツなど、フルーツエッセンス、例えば、リンゴ、バナナ、セイヨウナシ、モモ、イチゴ、ラズベリー、チェリー、プラム、パイナップル、アプリコットなども香料として有用であり、香料の量は、所望の感覚受容作用を含むいくつかの因子に依存し得る。一般に、香料は、約 0 % ~ 約 3 % (w/w) の量で存在することになる。

【0176】

ホルムアルデヒド捕捉剤は、ホルムアルデヒドを吸収できる化合物である。それらは、ホルムアルデヒド捕捉剤とホルムアルデヒドの間に 1 つ以上の可逆的又は不可逆的結合を形成するなど、ホルムアルデヒドと反応性である窒素中心を含む化合物を含む。例えば、ホルムアルデヒド捕捉剤は、ホルムアルデヒドと反応性であり、シッフ塩基イミンを形成し、続いてホルムアルデヒドと結合することができる 1 つ以上の窒素原子／中心を含む。例えば、ホルムアルデヒド捕捉剤は、ホルムアルデヒドと反応性であり、1 つ以上の 5 ~ 8 員環を形成する 1 つ以上の窒素中心を含む。ホルムアルデヒド捕捉剤は、好ましくは、1 つ以上のアミン又はアミド基を含む。例えば、ホルムアルデヒド捕捉剤は、アミノ酸、アミノ糖、 α アミン化合物、又はそのコンジュゲート若しくは誘導体、又はその混合物であり得る。ホルムアルデヒド捕捉剤は、2 つ以上のアミン及び／又はアミドを含み得る。

【0177】

ホルムアルデヒド捕捉剤は、例えば、グリシン、アラニン、セリン、スレオニン、システイン、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、リジン、オルニチン、シトルリン、タウリン、ピロリジン、メグルミン、ヒスチジン、アスパルテーム、プロリン、トリプトファン、シトルリン、ピロリジン、アスパラギン、グルタミン、又はそのコンジュゲート若しくは混合物；又は可能な限りその薬学的に許容される塩を含む。

【0178】

本発明の一態様では、ホルムアルデヒド捕捉剤は、メグルミン又はその薬学的に許容される塩、詳細にはメグルミン塩基である。

【0179】

一実施形態では、本明細書に記載されるような方法及び使用において、エルダフィチニブ又はその薬学的に許容される塩、詳細にはエルダフィチニブ塩基；ホルムアルデヒド捕捉剤、詳細にはメグルミン又はその薬学的に許容される塩、詳細にはメグルミン塩基；及び薬学的に許容される担体を含む、詳細には錠剤又はカプセル剤で、エルダフィチニブを医薬組成物として投与するか、又は投与されるべきである。

10

20

30

40

50

【0180】

本発明の別の目的は、本明細書に記載されるような医薬組成物を、詳細には錠剤又はカプセル剤の形態で調製するプロセスであって、ホルムアルデヒド捕捉剤、詳細にはメグルミン、及びエルダフィチニブ、その薬学的に許容される塩又はその溶媒和物、詳細にはエルダフィチニブ塩基を薬学的に許容される担体と混合すること、及び前記混合物を錠剤に圧縮すること又は前記混合物をカプセル中に充填することを特徴とするプロセスを提供することである。

【0181】

錠剤及びカプセル剤は、その投与が容易であるため、最も有利な経口単位剤形であり、その場合、固体医薬担体が当然ながら使用される。非経口組成物の場合、担体は通常、滅菌水を少なくとも大部分で含むことになるが、例えば溶解を補助する他の成分が含まれてもよい。例えば、担体が生理食塩水、グルコース溶液、又は生理食塩水とグルコース溶液との混合物を含む注射用溶液を調製してもよい。注射用懸濁液も調製されてもよく、その場合、適切な液体担体、懸濁剤などが利用され得る。経皮投与に好適な組成物において、担体は、任意の性質を有する好適な添加剤を低比率で任意選択により組み合わせた、浸透促進剤及び／又は好適な湿潤剤を任意選択により含むが、これらの添加剤は、重大な有害作用を皮膚に引き起こさない。前記添加剤は、皮膚への投与を容易にする場合があり、及び／又は所望の組成物の調製に有用である場合がある。これらの組成物は、様々な方法で、例えば、経皮パッチとして、スポットオン製剤として、軟膏剤として投与され得る。投与を容易にし、投与量を均一にするために、前述の医薬組成物を単位剤形に製剤化することが特に有利である。単位剤形は、本明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、単位用量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位は、必要な医薬担体とともに、所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性成分を含有する。そのような単位剤形の例としては、錠剤（割線入り錠剤又はコーティング錠を含む）、カプセル剤、丸剤、分包散剤、カシェ剤、注射用溶液剤又は懸濁剤、小さじ量及び大さじ量など、並びにそれらを分割して複合したものがある。

【0182】

投与を容易にし、投与量を均一にするために、前述の医薬組成物を単位剤形に製剤化することが特に有利である。本明細書で使用される単位剤形は、単位用量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位は、必要な医薬担体とともに、所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性成分を含有する。そのような単位剤形の例としては、錠剤（割線入り錠剤又はコーティング錠を含む）、カプセル剤、丸剤、分包散剤、カシェ剤、注射用溶液剤又は懸濁剤、小さじ量及び大さじ量など、並びにそれらを分割して複合したものがある。好ましい形態は、錠剤及びカプセル剤である。

【0183】

ある特定の実施形態では、FGFR阻害剤は、固体単位剤形、及び経口投与に好適な固体単位剤形中に存在する。単位剤形は、単位用量当たり約1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10mgのFGFR阻害剤、又はこれらの値の2つの値によって制限される範囲の量、詳細には単位用量当たり3、4又は5mgの範囲の量を含有し得る。

【0184】

医薬組成物は、投与様式に応じて、好ましくは、0.05～99重量%、より好ましくは0.1～70重量%、さらにより好ましくは0.1～50重量%の本発明の化合物、及び1～99.95重量%、より好ましくは30～99.9重量%、さらにより好ましくは50～99.9重量%の薬学的に許容される担体を含み、パーセンテージは全て、組成物の全重量を基準とする。

【0185】

本発明の錠剤又はカプセル剤をさらにフィルムコーティングして、例えば、味を改善させ、嚥下の容易さと上等な外観とをもたらしてもよい。ポリマーのフィルムコーティング材料は、当技術分野において公知である。好ましいフィルムコーティングは、水系フィルムコーティングであり、溶剤系のフィルムコーティングとは対照的であるが、これは、後

者がより多くの微量のアルデヒドを含有する可能性があるためである。好ましいフィルムコーティング材料は、Opadry（登録商標）II 水性フィルムコーティング系、例えば、Opadry（登録商標）II 85F92209などのOpadry（登録商標）II 85Fである。さらに好ましいフィルムコーティングは、水性湿気バリアフィルムコーティング系であるReadilycoat（登録商標）（例えば、Readilycoat（登録商標）D）、AquaPolish（登録商標）MS、Opadry（登録商標）amb、Opadry（登録商標）amb IIなどの環境中の湿気から保護する水系フィルムコーティングである。好ましいフィルムコーティングは、ポリエチレングリコールを含まないPVA系の即時放出系である高性能湿気バリアフィルムコーティングのOpadry（登録商標）amb IIである。

10

【0186】

本発明による錠剤では、フィルムコートは、重量の点から錠剤の総重量の約4%（w/w）以下を占めることが好ましい。

【0187】

本発明によるカプセル剤の場合、ゼラチンカプセル剤よりもヒプロメロース（HPMC）カプセル剤が好ましい。

【0188】

本発明の一態様では、本明細書に記載される、詳細にはカプセル剤又は錠剤の形態の医薬組成物は、0.5mg～20mg塩基当量、又は2mg～20mg塩基当量、又は0.5mg～12mg塩基当量、又は2mg～12mg塩基当量、又は2mg～10mg塩基当量、又は2mg～6mg塩基当量、又は2mg塩基当量、3mg塩基当量、4mg塩基当量、5mg塩基当量、6mg塩基当量、7mg塩基当量、8mg塩基当量、9mg塩基当量、10mg塩基当量、11mg塩基当量若しくは12mg塩基当量のエルダフィチニブ、その薬学的に許容される塩又はその溶媒和物を含む。詳細には、本明細書に記載される医薬組成物は、3mg塩基当量、4mg塩基当量又は5mg塩基当量のエルダフィチニブ、その薬学的に許容される塩又はその溶媒和物、詳細には3mg又は4mg又は5mgのエルダフィチニブ塩基を含む。

20

【0189】

本発明の一態様では、本明細書に記載される、詳細にはカプセル剤又は錠剤の形態の医薬組成物は、0.5mg～20mg、又は2mg～20mg、又は0.5mg～12mg、又は2mg～12mg、又は2mg～10mg、又は2mg～6mg、又は2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg若しくは12mgのエルダフィチニブ塩基を含む。詳細には、本明細書に記載される医薬組成物は、3mg、4mg又は5mgのエルダフィチニブ塩基を含む。詳細には、本明細書に記載される医薬組成物は、3mg、4mg又は5mgのエルダフィチニブ塩基、及び約0.5～約5w/w%、約0.5～約3w/w%、約0.5～約2w/w%、約0.5～約1.5w/w%、又は約0.5～約1w/w%のホルムアルデヒド捕捉剤、詳細にはメグルミンを含む。詳細には、本明細書に記載される医薬組成物は、3mg、4mg又は5mgのエルダフィチニブ塩基、及び約0.5～約1.5w/w%、又は約0.5～約1w/w%のホルムアルデヒド捕捉剤、詳細にはメグルミンを含む。

30

40

【0190】

本発明の一態様では、2つ以上、例えば、本明細書に記載される2つの医薬組成物が、所望の用量、例えば、1日用量を得るために投与され得る。例えば、1日用量が8mg塩基当量のエルダフィチニブの場合、4mgのエルダフィチニブの塩基当量の2つの錠剤若しくはカプセル剤をそれぞれ投与してもよく、又は3mgのエルダフィチニブの塩基当量の錠剤若しくはカプセル剤及び5mgの塩基当量の錠剤若しくはカプセル剤を投与してもよい。例えば、1日用量が9mg塩基当量のエルダフィチニブの場合、3mgのエルダフィチニブの塩基当量の3つの錠剤若しくはカプセル剤をそれぞれ投与してもよく、又は4mgのエルダフィチニブの塩基当量の錠剤若しくはカプセル剤及び5mgの塩基当量の錠剤若しくはカプセル剤を投与してもよい。例えば、1日用量が6mg塩基当量のエルダフ

50

イチニブの場合、3 mg のエルダフィチニブの塩基当量の 2 つの錠剤若しくはカプセル剤をそれぞれ投与してもよい。

【0191】

本発明による医薬組成物中のホルムアルデヒド捕捉剤、詳細にはメグルミンの量は、約 0.1 ~ 約 10 w/w %、約 0.1 ~ 約 5 w/w %、約 0.1 ~ 約 3 w/w %、約 0.1 ~ 約 2 w/w %、約 0.1 ~ 約 1.5 w/w %、約 0.1 ~ 約 1 w/w %、約 0.5 ~ 約 5 w/w %、約 0.5 ~ 約 3 w/w %、約 0.5 ~ 約 2 w/w %、約 0.5 ~ 約 1.5 w/w %、約 0.5 ~ 約 1 w/w % の範囲であり得る。

【0192】

特定の実施形態によれば、エルダフィチニブは、経口投与のために 3 mg、4 mg 又は 5 mg のフィルムコート錠剤として供給され、以下の不活性成分又はその等価物を含有する：錠剤コア：クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、メグルミン、及び微結晶セルロース；並びにフィルムコーティング：Opadry amb IE；グリセロールモノカプリロカプレート I 型、ポリビニルアルコール部分けん化物、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、二酸化チタン、黄色酸化鉄、赤色酸化鉄（橙色及び褐色錠剤の場合）、四酸化三鉄／黒色酸化鉄（褐色錠剤の場合）。

10

【0193】

安全性に注目する試験では、薬物への暴露から生じる可能性のあるあらゆる潜在的な有害作用を特定することが求められる。有効性は、多くの場合、厳しく管理された臨床試験などの適切な状況で試験する場合に、活性薬剤成分がプラセボ又は他の介入以上の健康上の利益を示すかどうかを判断することによって測定される。

20

【0194】

製剤、組成物又は成分に関する用語「許容される」は、本明細書で使用する場合、治療されているヒトの全身の健康状態に対する製剤、組成物又は成分の有益な作用が、存在する範囲でその有害な作用より実質的にまさを意味する。

【0195】

経口投与のための全ての製剤は、そのような投与に好適な剤形である。

【0196】

投与方法及び治療レジメン

一態様では、治療に有効な量の FGFR 阻害剤を、HR-NMIBC 又は IR-NMIBC と診断された患者に投与することを含むか、それからなるか、又はそれから本質的になる HR-NMIBC 又は IR-NMIBC を治療する方法が本明細書に記載され、FGFR 阻害剤は経口投与される。いくつかの実施形態では、一般に FGFR 阻害剤、及び具体的にはエルダフィチニブは、毎日、詳細には 1 日 1 回投与される。いくつかの実施形態では、一般に FGFR 阻害剤、及び具体的にはエルダフィチニブは、1 日 2 回投与される。いくつかの実施形態では、一般に FGFR 阻害剤、及び具体的にはエルダフィチニブは、1 日 3 回投与される。いくつかの実施形態では、一般に FGFR 阻害剤、及び具体的にはエルダフィチニブは、1 日 4 回投与される。いくつかの実施形態では、一般に FGFR 阻害剤、及び具体的にはエルダフィチニブは、1 日おきに投与される。いくつかの実施形態では、一般に FGFR 阻害剤、及び具体的にはエルダフィチニブは、週に 1 回投与される。いくつかの実施形態では、一般に FGFR 阻害剤、及び具体的にはエルダフィチニブは、週に 2 回投与される。いくつかの実施形態では、一般に FGFR 阻害剤、及び具体的にはエルダフィチニブは、隔週で投与される。いくつかの実施形態では、一般に FGFR 阻害剤、及び具体的にはエルダフィチニブは、連日投与スケジュールで経口投与される。

30

40

【0197】

一般に、ヒトにおいて本明細書に記載される疾患又は状態の治療のために利用される FGFR 阻害剤、及び具体的にはエルダフィチニブの用量は、典型的に、1 日当たり約 1 ~ 20 mg の範囲である。いくつかの実施形態では、FGFR 阻害剤、及び具体的にはエルダフィチニブは、1 日当たり約 1 mg、1 日当たり約 2 mg、1 日当たり約 3 mg、1 日当たり約 4 mg、1 日当たり約 5 mg、1 日当たり約 6 mg、1 日当たり約 7 mg、1 日

50

当たり約 8 mg、1 日当たり約 9 mg、1 日当たり約 10 mg、1 日当たり約 11 mg、1 日当たり約 12 mg、1 日当たり約 13 mg、1 日当たり約 14 mg、1 日当たり約 15 mg、1 日当たり約 16 mg、1 日当たり約 17 mg、1 日当たり約 18 mg、1 日当たり約 19 mg 又は 1 日当たり約 20 mg の用量でヒトに経口投与される。

【0198】

いくつかの実施形態では、エルダフィチニブは、経口投与される。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブは、約 8 mg の用量で 1 日 1 回経口投与される。さらなる実施形態では、エルダフィチニブの用量を、1 日 1 回 8 mg から 1 日 1 回 9 mg に増加させる。またさらなる実施形態では、(a) 患者が治療開始後の 14～21 日目に約 5.5 mg/dL 未満の血清リン酸塩 (PO₄) レベルを示し、且つ 1 日 1 回 8 mg のエルダフィチニブの投与が眼性障害を引き起こさなかった場合；又は (b) 1 日 1 回 8 mg のエルダフィチニブの投与がグレード 2 以上の有害反応を引き起こさなかった場合に、治療開始後の 14～21 日目にエルダフィチニブの用量を 1 日 1 回 8 mg から 1 日 1 回 9 mg に増加させる。ある特定の実施形態では、治療開始後の 14 日目に、エルダフィチニブの用量を 1 日 1 回 8 mg から 1 日 1 回 9 mg に増加させる。ある特定の実施形態では、治療開始後の 15 日目に、エルダフィチニブの用量を 1 日 1 回 8 mg から 1 日 1 回 9 mg に増加させる。ある特定の実施形態では、治療開始後の 16 日目に、エルダフィチニブの用量を 1 日 1 回 8 mg から 1 日 1 回 9 mg に増加させる。ある特定の実施形態では、治療開始後の 17 日目に、エルダフィチニブの用量を 1 日 1 回 8 mg から 1 日 1 回 9 mg に増加させる。ある特定の実施形態では、治療開始後の 18 日目に、エルダフィチニブの用量を 1 日 1 回 8 mg から 1 日 1 回 9 mg に増加させる。ある特定の実施形態では、治療開始後の 19 日目に、エルダフィチニブの用量を 1 日 1 回 8 mg から 1 日 1 回 9 mg に増加させる。ある特定の実施形態では、治療開始後の 20 日目に、エルダフィチニブの用量を 1 日 1 回 8 mg から 1 日 1 回 9 mg に増加させる。ある特定の実施形態では、治療開始後の 21 日目に、エルダフィチニブの用量を 1 日 1 回 8 mg から 1 日 1 回 9 mg に増加させる。

【0199】

一実施形態では、エルダフィチニブは、8 mg、詳細には 1 日 1 回 8 mg の用量で投与される。一実施形態では、エルダフィチニブは、8 mg、詳細には 1 日 1 回 8 mg の用量で投与され、血清リン酸塩レベル（例えば、血清リン酸塩レベルが < 5.5 mg/dL であるか、又は < 7 mg/dL であるか、又は 7 mg/dL～≤ 9 mg/dL の範囲であり且つその範囲を含むか、又は ≤ 9 mg/dL である）に応じて、観察される治療関連有害事象に応じて、9 mg に漸増させる選択肢を有する。一実施形態では、漸増させるかどうかを決定するための血清リン酸塩のレベルは、エルダフィチニブ治療の第 1 のサイクル中の治療日、詳細にはエルダフィチニブ投与の 14 ± 2 日目、より詳細には 14 日目に測定される。

【0200】

一実施形態では、エルダフィチニブは、6 mg、詳細には 1 日 1 回 6 mg の用量で、詳細には連続スケジュールで投与される。

【0201】

一実施形態では、エルダフィチニブは、6 mg、詳細には 1 日 1 回 6 mg の用量で投与される。一実施形態では、エルダフィチニブは、6 mg、詳細には 1 日 1 回 6 mg の用量で投与され、血清リン酸塩レベル（例えば、血清リン酸塩レベルが < 5.5 mg/dL）に応じて、観察される治療関連有害事象に応じて、8 mg に漸増させる選択肢を有する。一実施形態では、漸増させるかどうかを決定するための血清リン酸塩のレベルは、エルダフィチニブ投与のサイクル 1 の治療期間の最後の治療日、詳細にはサイクル 2 の 1 日目 (C2D1) ± 7 日目、又はサイクル 2 の 1 日目 (C2D1) ± 3 日目、より詳細には C2D1 に測定される。

【0202】

ある特定の実施形態では、エルダフィチニブの用量は、サイクル 1 の治療期間の最後に、詳細にはサイクル 2 の 1 日目 (C2D1) ± 7 日目、又はサイクル 2 の 1 日目 (C2D

1) ±3日目、より詳細にはC2D1に、1日1回6mgから1日1回8mgに増加させる。

【0203】

いくつかの実施形態では、エルダフィチニブは、経口投与される。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブは、約6mgの用量で1日1回経口投与される。さらなる実施形態では、エルダフィチニブの用量を、1日1回6mgから1日1回8mgに増加させる。またさらなる実施形態では、(a) 患者が、治療開始後のサイクル1の治療期間の最後に、詳細にはサイクル2の1日目(C2D1) ±7日目、又はサイクル2の1日目(C2D1) ±3日目、より詳細にはC2D1に、約5.5mg/dL未満の血清リン酸塩(PO₄)レベルを示し、且つ1日1回6mgのエルダフィチニブの投与が重大な毒性、例えば眼性障害を引き起こさなかった場合；又は(b) 1日1回6mgのエルダフィチニブの投与がグレード2以上の有害反応を引き起こさなかった場合に、治療開始後のサイクル1の治療期間の最後に、詳細にはサイクル2の1日目(C2D1) ±7日目、又はサイクル2の1日目(C2D1) ±3日目、より詳細にはC2D1に、エルダフィチニブの用量を1日1回6mgから1日1回8mgに増加させる。

10

【0204】

いくつかの実施形態では、エルダフィチニブは、経口投与される。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブは、約6mgの用量で1日1回経口投与される。さらなる実施形態では、(a) 患者が、治療開始後のサイクル1の治療期間の最後に、詳細にはサイクル2の1日目(C2D1) ±7日目、又はサイクル2の1日目(C2D1) ±3日目、より詳細にはC2D1に、5.5mg/dL～6.99mg/dLの血清リン酸塩(PO₄)レベルを示し、且つ1日1回6mgのエルダフィチニブの投与が重大な毒性、例えば眼性障害を引き起こさなかった場合；又は(b) 1日1回6mgのエルダフィチニブの投与がグレード2以上の有害反応を引き起こさなかった場合に、治療開始後のサイクル1の治療期間の最後に、詳細にはサイクル2の1日目(C2D1) ±7日目、又はサイクル2の1日目(C2D1) ±3日目、より詳細にはC2D1に、エルダフィチニブを約6mgの用量で1日1回経口投与するように維持する。一実施形態では、リン酸塩の摂取は、600～800mg/日に制限される。

20

【0205】

いくつかの実施形態では、エルダフィチニブは、経口投与される。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブは、約6mgの用量で1日1回経口投与される。さらなる実施形態では、(a) 患者が、治療開始後のサイクル1の治療期間の最後に、詳細にはサイクル2の1日目(C2D1) ±7日目、又はサイクル2の1日目(C2D1) ±3日目、より詳細にはC2D1に、 ≥ 7 mg/dLの血清リン酸塩(PO₄)レベルを示す場合、又は(b) 他の毒性が存在し、表7の血清リン酸塩(PO₄)毒性管理が適用される場合に、治療開始後のサイクル1の治療期間の最後に、詳細にはサイクル2の1日目(C2D1) ±7日目、又はサイクル2の1日目(C2D1) ±3日目、より詳細にはC2D1に、エルダフィチニブを約6mgの用量で1日1回経口投与するように維持する。

30

【0206】

40

【表 4】

表 7: 血清リン酸塩上昇の管理のためのガイドライン

血清リン酸塩レベル	試験薬の管理	症状管理
<5.50 mg/dL (<1.75 mmol/L) (グレード 0)	エルダフィチニブ治療を継続する。	なし。
5.50~6.99mg/dL (1.75~2.24mmol/L) (グレード 1)	エルダフィチニブ治療を継続する。	リン酸塩の摂取を 600~800mg/日に制限する。
7.00~8.99mg/dL (2.25~2.90mmol/L) (グレード 2)	エルダフィチニブ治療を継続する。 持続性 ^a 高リン血症(2ヶ月間で血清リン酸塩が $\geq$ 7mg/dLとして定義される)の場合、又は臨床的に必要である場合に(例えば、高リン血症又は電解質異常と関連するさらなる有害事象の存在下で)、用量減量を実施する。	リン酸塩の摂取を 600~800mg/日に制限する。 リン酸塩レベルが<7.0mg/dLとなるまでセベラマーを食事と共に800~1,600mg TIDで開始する。
9.00~10.00mg/dL (>2.91~3.20mmol/L) (グレード 3)	血清リン酸塩レベルが<7.0mg/dLに回復するまで(毎週での検査が推奨される)エルダフィチニブ治療を保留する ^b 。 同じ用量レベルで治療を再開する。 持続性 ^a 高リン血症(1ヶ月間で血清リン酸塩 $\geq$ 9mg/dLとして定義される)の場合、又は臨床的に必要である場合に(例えば、高リン血症又は電解質異常と関連するさらなる有害事象の存在下で)、用量減量を実施する。	リン酸塩の摂取を 600~800mg/日に制限する。 血清リン酸塩レベルが<7.0mg/dLとなるまでセベラマーを食事と共に最大1,600mg TIDで投与する。
>10.00mg/dL (>3.20mmol/L) (グレード 4)	血清リン酸塩レベルが<7.0mg/dLに回復するまで(毎週の検査が推奨される)エルダフィチニブ治療を保留する ^b 。 第1の減量した用量レベルで治療を再開する。 持続性 ^a 高リン血症($\geq$ 10.00mg/dL)が>2週間であれば、エルダフィチニブを完全に中断しなければならない。	臨床的に適切な医学的管理を行う。
ベースラインの腎機能の重大な変化又はグレード3の低カルシウム血症	エルダフィチニブを完全に中断しなければならない。(対象に臨床効果があり、治療を継続することが対象にとって最大の利益となることに治験責任医師及び治験依頼者のメディカルモニターが同意した状況では、薬物を適切であれば2用量レベル低くして再開してもよい。上記に記載した他の推奨事項(項6.6.2)に従うこと。)	臨床的に適切な医学的管理を行う。

注: これらは一般的なガイドラインである。治療医師は、臨床的判断及び地域の標準治療を用いて、リン酸塩上昇を管理するのに最も良い方法を決定しなければならない。セベラマー塩酸塩(Renagel[®])が入手できない場合は、炭酸セベラマー(Renvela)又は炭酸ランタン(Fosrenol[®])を含む、地域の基準に基づく他のリン吸着剤(カルシウムを含有しない)を使用することが推奨される。食品の分類による食品中のリンについてのさらなる情報は、www.permanente.net/homepage/kaiser/pdf/42025.pdfにおいても見出すことができる。リン酸塩の管理及び食事についてのさらなる情報は、National Kidney Foundation のウェブサイト (<http://www.kidney.org/atoz/content/phosphorus.cfm>)において見出すことができる。

a. 持続性高リン血症は、カットオフを上回る2以上の連続的なリン酸塩値と見なされる。

b. 高リン血症のための試験薬の中断は、期間中の7日間とすることが提案されている。

TID=1日3回

【0207】

表7は、エルダフィチニブ治療中の高血清リン酸塩レベルの臨床管理についてのガイドラインを報告するものである。

【0208】

表8は、毎日6mgの投与スケジュール(漸増あり)と、用量減量とを報告するものである。

【0209】

10

20

30

40

50

【表 5】

表 8:投与スケジュール及び用量減量-毎日 6mg 投与(漸増あり)

カテゴリー	漸増あり
開始用量	6 mg
漸増	8 mg
第 1 の用量減量	6 mg
第 2 の用量減量	5 mg
第 3 の用量減量	4 mg
第 4 の用量減量	中止

10

【0210】

一実施形態では、本明細書で使用する治療サイクルは、28日サイクルである。ある特定の実施形態では、治療サイクルは、最大2年間で28日サイクルである。

【0211】

一実施形態では、所望の用量は、便宜上、単回用量で、又は同時に（若しくは短期間に）投与される分割用量で、或いは適切な間隔で、例えば、1日当たり2回、3回、4回以上の下位用量で提供される。いくつかの実施形態では、FGFR阻害剤は、便宜上、1日1回同時に（又は短期間に）投与される分割用量で提供される。いくつかの実施形態では、一般にFGFR阻害剤、及び具体的にはエルダフィチニブは、便宜上、1日2回の等量で投与される分割用量で提供される。いくつかの実施形態では、一般にFGFR阻害剤、及び具体的にはエルダフィチニブは、便宜上、1日3回の等量で投与される分割用量で提供される。いくつかの実施形態では、FGFR阻害剤は、便宜上、1日4回の等量で投与される分割用量で提供される。

20

【0212】

ある特定の実施形態では、所望の用量は、1日にわたって部分単位用量によって送達される、一般にFGFR阻害剤、及び具体的にはエルダフィチニブの総量が、1日総投与量をもたらすように、1日の全体にわたって1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10回の部分単位用量で送達され得る。

30

【0213】

いくつかの実施形態では、ヒトに与えられる、一般にFGFR阻害剤、及び具体的にはエルダフィチニブの量は、疾患又は状態の状況及び重症度、並びにヒトの同一性（例えば、体重）、並びに投与される特定の追加の治療剤（該当する場合）などであるが、これらに限定されない要因に応じて変動する。

【0214】

またさらなる実施形態では、エルダフィチニブは、強力なCYP3A4阻害剤若しくは誘導剤、又は中程度のCYP3A4誘導剤と同時投与しない。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブは、試験薬の初回投与の前の14日以内又は5半減期以内に、強力なCYP3A4阻害剤若しくは誘導剤、又は中程度のCYP3A4誘導剤と同時投与しない。

40

【0215】

強力なCYP3A4阻害剤の非限定的な例としては、ボセプレビル、アプレピタント、クラリスロマイシン、コニバプタン、グレープフルーツジュース、インジナビル、ロピナビル、イトラコナゾール、ミベフラジル、ケトコナゾール、ネファゾドン、リトナビル、ボサコナゾール、ネルフィナビル、サキナビル、コニバプタン、テラプレビル、ボセプレビル、テリスロマイシン、クラリスロマイシン、ポリコナゾール、クロトリマゾール、ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、ベラパミル、及びトロレアンドマイシンが挙げられる。

【0216】

50

中程度から強力な C Y P 3 A 4 誘導剤の非限定的な例としては、アバシミブ、セントジョーンズワート、カルバマゼピン、エファビレンツ、フェニトイン、エトラビリン、ボセンタン、ナフシリン、リファンピン、モダフィニル、リファブチン、及びバルビツール酸が挙げられる。

【0217】

キット／製造品

本明細書に記載される方法又は使用に使用するためのキット及び製造品もまた本明細書に記載される。そのようなキットは、本明細書で開示される医薬組成物の1回以上の投与量を受け入れるように区画化されている包装容器又は容器を含む。好適な容器としては、例えば、ボトルが挙げられる。一実施形態では、容器は、ガラス又はプラスチックなどの様々な材料から形成される。

10

【0218】

本明細書で提供される製造品は、包装材料を含有する。医薬品の包装に使用される包装材料としては、例えば、米国特許第5,323,907号明細書、同第5,052,558号明細書及び同第5,033,252号明細書のものが挙げられる。医薬包装材料の例としては、限定されるものではないが、ブリスターパック、ボトル、チューブ、バッグ、容器、ボトル、及び選択される製剤並びに目的の投与様式及び治療に好適な任意の包装材料が挙げられる。

【0219】

キットは典型的に、内容物を列挙したラベル及び／又は使用説明書、並びに使用説明書を伴う添付文書を含む。説明書一式も典型的には含まれる。

20

【0220】

一実施形態では、ラベルは、容器上に存在するか又は容器に付随している。一実施形態では、ラベルを形成する文字、数字又は他の符号が容器自体に貼付、成形又はエッチングされる場合、ラベルは容器上に存在し、容器も保持するレセプタクル又はキャリア内に存在する場合、ラベルは容器に付随している（例えば、添付文書として）。

【0221】

一実施形態では、ラベルは、内容物が特定の治療用途に使用されることを示すために使用される。ラベルは、内容物の用法、例えば本明細書に記載の方法の用法も示す。

【0222】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、本明細書で提供される化合物を含有する1つ以上の単位剤形を含有するパック又はディスペンサーデバイス内で提供される。パックは、例えば、金属ホイル又はプラスチックホイル、例えば、ブリスターパックを含有する。一実施形態では、パック又はディスペンサーデバイスには、投与のための指示書が添付される。一実施形態では、パック又はディスペンサーにも、医薬の製造、使用、又は販売を規制する政府機関により指定された形態で容器に付随した注意書きが添付される。この注意書きは、ヒト又は動物への投与のための薬剤の形態が監督官庁により承認されたことを反映したものである。そのような注意書きは、例えば、処方薬剤に関して米国食品医薬品局により承認された表示事項、又は承認された製品添付文書である。一実施形態では、適合可能な医薬担体中に製剤化された本明細書で提供される化合物を含有する組成物も調製され、適切な容器に入れられ、指示された状態の治療についてラベル表示される。

30

40

【0223】

F G F R 融合遺伝子のヌクレオチド配列

F G F R 融合 c D N A のヌクレオチド配列を表4に示す。下線が引かれた配列は F G F R 3 又は F G F R 2 のいずれかに対応し、黒字の配列は融合パートナーを表す。

【0224】

【表 6】

表4

FGFR3-TACC3 V1 (2850塩基対) (配列番号33)	<u>>ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCC</u> <u>GGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCGTGGGGCGAGCGGCA</u> <u>GAAGTCCCGGGCCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGG</u> <u>GATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCCGGGGTGGTCCCATGGGGCCCACTG</u> <u>TCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCCTGGTGGGGC</u> <u>CCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCCCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCT</u> <u>GCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAG</u>
---	---

10

【 0 2 2 5 】

20

30

40

50

【表 7】

	<u>ACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACA</u> <u>GGTGTGGACACAGGGGCCCTTACTGGACACGGCCGAGCGGATGGACAAGAAG</u> <u>CTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCCAGCCGCTGGCA</u> <u>ACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTCCGCGGCGAGC</u> <u>ACCGCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGAAA</u> <u>GCGTGGTGCCCTCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTG</u> <u>GCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGACCGGC</u> <u>CCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACG</u> <u>TGGAGTTCCTACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCA</u> <u>AGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCCGACGGCACACCCTACGTTA</u> <u>CCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAGCTAGAGGTTCTCT</u> <u>CCTTGACAACGTCACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTGGCGGGCA</u> <u>ATTCTATTGGGTTTTCTCATCTCTGCGTGGCTGGTGGTGTGCTGCCAGCCGAGGA</u> <u>GGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTA</u> <u>CGGGGTGGGCTTCTTCTGTTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTTGCCGC</u> <u>CTGCGCAGCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCC</u> <u>GCTTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACGCGTCCATGAGCTCCAA</u> <u>CACACCACTGGTGCGCATCGCAAGGCTGTCTCAGGGGAGGGCCCCACGTGGC</u> <u>CAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAATGGGAGCTGTCTCGGGCC</u> <u>CGGCTGACCCTGGGCAAGCCCTTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTCATG</u> <u>GCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCGGGCCGCCAAGCCTGTCACCGTAGCC</u> <u>GTGAAGATGCTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTCGGACCTGGTGTCT</u> <u>GAGATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAAAACAAAAACATCATCAACCTGCTG</u> <u>GGCGCCTGCACGCAGGGCGGGCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAG</u> <u>GGTAACCTGCGGGAGTTTCTGCGGGCGCGGCGCCCCGGGCTGGACTACTCCT</u> <u>TCGACACCTGCAAGCCGCCCAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCTGT</u> <u>TGCCTACCAGGTGGCCCCGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCCAGAAGTCATCCAC</u> <u>AGGGACCTGGCTGCCCCGAATGTGCTGGTGACCGAGGACAACGTGATGAAGATC</u> <u>GCAGACTTCGGGCTGGCCCCGGGACGTGCACAACCTCGACTACTACAAGAAGACG</u> <u>ACCAACGGCCGGCTGCCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCCTTGTTTGACCGA</u> <u>GTCTACACTACCAGAGTGACGTCTGGTCCTTTGGGGTCTGCTCTGGGAGATCT</u> <u>TCACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCT</u> <u>GCTGAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCCAAGTGCACACACGACCTGTA</u> <u>CATGATCATGCGGGAGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGCCACCTTCAAG</u> <u>CAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCGTGACGTCCACCGACGTAAAG</u> <u>GCGACACAGGAGGAGAACCAGGAGCTGAGGAGCAGGTGTGAGGAGCTCCACGG</u> <u>GAAGAACCTGGAACCTGGGGAAGATCATGGACAGGTTCAAGAGGTTGTGTACCA</u> <u>GGCCATGGAGGAAGTTTCAAGAGCAGAAGGAACTTTCCAAAGCTGAAATCCAGAA</u> <u>AGTTCTAAAAAGAAAAAGACCAACTTACCACAGATCTGAACTCCATGGAGAAGTC</u> <u>CTTCTCCGACCTCTTCAAGCGTTTTGAGAAACAGAAAGAGGTGATCGAGGGCTAC</u> <u>CGCAAGAACGAAGAGTCACTGAAGAAGTGCCTGGAGGATTACCTGGCAAGGATC</u> <u>ACCCAGGAGGGCCAGAGGTACCAAGCCCTGAAGGCCACGCGGAGGAGAAGCT</u> <u>GCAGCTGGCAAACGAGGAGATCGCCAGGTCCGGAGCAAGGCCAGGCGGAAG</u>
--	--

10

20

30

40

【 0 2 2 6 】

【表 8】

	CGTTGGCCCTCCAGGCCAGCCTGAGGAAGGAGCAGATGCGCATCCAGTCGCTGG AGAAGACAGTGGAGCAGAAGACTAAAGAGAACGAGGAGCTGACCAGGATCTGC GACGACCTCATCTCCAAGATGGAGAAGATCTGA
FGFR3-TACC3 V3 (2955塩基対) (配列番号34)	>ATGGGCGCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCC GGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCTCGTGGGGCGAGCGGCA GAAGTCCCGGGCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGG GATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCGGGGTGGTCCCATGGGGCCCACTG TCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGC CCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCCCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCT GCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAG ACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACA GGTGTGGACACAGGGGCCCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGACAAGAAG CTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCCAGCCGCTGGCA ACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGCGGAGC ACCGCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAA GCGTGGTGCCTCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTG GCAGCATCCGCGAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGACCGGC CCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACG TGGAGTTCCTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCA AGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCGCGGACGGCACACCCTACGTTA CCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACACCGACAAGGAGCTAGAGGTTCTCT CCTTGCAACAACGTACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTGGCGGGCA ATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGTGCGCAGCCGAGGA GGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTA CGGGGTGGGCTTCTTCTGTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGC CTGCGCAGCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCC GCTTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACGCGTCCATGAGCTCCAA CACACCACTGGTGCGCATCGCAAGGCTGTCTCAGGGGAGGGCCCCACGCTGGC CAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAAATGGGAGCTGTCTCGGGCC CGGCTGACCCTGGGCAAGCCCCCTTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTCATG GCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCGGGCCGCCAAGCCTGTCACCGTAGCC GTGAAGATGCTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTGCGACCTGGTGTCT GAGATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAAACACAAAAACATCATCAACCTGCTG GGCGCCTGCACGCAGGGCGGGCCCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAG GGTAACCTGCGGGAGTTTCTGCGGGCGCGGCGGGCCCCCGGGCCTGGACTACTCT TCGACACCTGCAAGCCGCCCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCTCT TGCCTACCAGGTGGCCCGGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCCAGAAGTGCATCCAC AGGGACCTGGCTGCCCCGAATGTGCTGGTGACCGAGGACAACGTGATGAAGATC GCAGACTTCGGGCTGGCCCCGGGACGTGCACAACCTCGACTACTACAAGAAGACG ACCAACGGCCGGCTGCCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCCTTGTGTGACCGA GTCTACACTCACCAGAGTGACGTCTGGTCCTTTGGGGTCTGCTCTGGGAGATCT TCACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCT GCTGAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCCAACCTGCACACACGACCTGTA

10

20

30

40

【 0 2 2 7 】

10

20

30

40

50

【表 10】

	<u>CGTAGCCGTGAAGATGCTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTCGGACCT</u> <u>GGTGTCTGAGATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAAACACAAAAACATCATCAA</u> <u>CCTGCTGGGCGCCTGCACGCAGGGCGGGCCCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGC</u> <u>GGCCAAGGGTAACCTGCGGGAGTTTCTGCGGGCGGGCGGCCCCCGGGCCTGGA</u> <u>CTACTCCTTCGACACCTGCAAGCCGCCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTG</u> <u>GTGTCCTGTGCCTACCAGGTGGCCCGGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCCAGAAGT</u> <u>GCATCCACAGGACCTGGCTGCCCCGAATGTGCTGGTGACCGAGGACAACGTGA</u> <u>TGAAGATCGCAGACTTCGGGCTGCCCCGGGACGTGCACAACCTCGACTACTACA</u> <u>AGAAGACGACCAACGGCCGGCTGCCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCCTTGT</u> <u>TTGACCGAGTCTACACTACCAGAGTGACGTCTGGTCCTTTGGGGTCTGCTCTG</u> <u>GGAGATCTTCACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTC</u> <u>TTCAAGCTGCTGAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCCAACCTGCACACAC</u> <u>GACCTGTACATGATCATGCGGGAGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGCC</u> <u>ACCTTCAAGCAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCGTGACGTCCACCG</u> <u>ACAATGTTATGGAACAGTTCAATCCTGGGCTGCGAAATTTAATAAACCTGGGGA</u> <u>AAAATTATGAGAAAGCTGTAAACGCTATGATCCTGGCAGGAAAAGCCTACTACG</u> <u>ATGGAGTGGCCAAGATCGGTGAGATTGCCACTGGGTCCCCCGTGTCAACTGAACT</u> <u>GGGACATGTCTCATAGAGATTCAAGTACCCACAAGAACTCAACGAGAGTCT</u> <u>TGATGAAAATTTTAAAAAATTCACAAAAGAGATTATCCATGAGCTGGAGAAGAA</u> <u>GATAGAACTTGACGTGAAATATATGAACGCAACTCTAAAAAGATACCAAACAGA</u> <u>ACACAAGAATAAATTAGAGTCTTTGGAGAAATCCCAAGCTGAGTTGAAGAAGAT</u> <u>CAGAAGGAAAAGCCAAGGAAGCCGAAACGCACTCAAATATGAACACAAAGAAA</u> <u>TTGAGTATGTGGAGACCGTTACTTCTCGTCAGAGTGAAATCCAGAAATTCATTGC</u> <u>AGATGGTTGCAAAGAGGCTCTGCTTGAAGAGAAGAGGCGCTTCTGCTTTCTGGTT</u> <u>GATAAGCACTGTGGCTTTGCAAACACATACATTATTATCACTTACAGTCTGCAG</u> <u>AACTACTGAATTCCAAGCTGCCTCGGTGGCAGGAGACCTGTGTTGATGCCATCAA</u> <u>AGTGCCAGAGAAAATCATGAATATGATCGAAGAAATAAAGACCCAGCCTCTAC</u> <u>CCCCGTGTCTGGAACCTCTCAGGCTTCACCCATGATCGAGAGAAGCAATGTGGTT</u> <u>AGGAAAGATTACGACACCCTTTCTAAATGCTCACCAAAGATGCCCCCGCTCCTT</u> <u>CAGGCAGAGCATATACCAGTCCCTTGATCGATATGTTTAATAACCCAGCCACGGC</u> <u>TGCCCCGAATTCACAAAGGGTAAATAATTCAACAGGTACTTCCGAAGATCCCAGT</u> <u>TTACAGCGATCAGTTTCGGTTGCAACGGGACTGAACATGATGAAGAAGCAGAAA</u> <u>GTGAAGACCATCTTCCCGCACACTGCGGGCTCCAACAAGACCTTACTCAGCTTTG</u> <u>CACAGGGAGATGTCATCACGCTGCTCATCCCCGAGGAGAAGGATGGCTGGCTCT</u> <u>ATGGAGAACACGACGTGTCCAAGGCGAGGGGTTGGTTCCCGTCGTCGTACACGA</u> <u>AGTTGCTGGAAGAAAATGAGACAGAAGCAGTGACCGTGCCACGCCAAGCCCCA</u> <u>CACCAGTGAGAAGCATCAGCACCGTGAACCTTGTCTGAGAATAGCAGTGTGTCAT</u> <u>CCCCCACCAGCTACTTGAATGCTTGTCCATGGGGGACGTGCCGACAGGAG</u> <u>AGCAGATTGCGCCAGGACGACATCCACCTTTAAGGCCCCAGCGTCCAAGCCCGA</u> <u>GACCGCGGCTCCTAACGATGCCAACGGGACTGCAAAGCCGCCTTTTCTCAGCGG</u> <u>AGAAAACCCCTTTGCCACTGTGAAACTCCGCCCCGACTGTGACGAATGATCGCTCG</u> <u>GCACCCATCATTCGATGA</u>
--	--

10

20

30

40

【表 1 1】

FGFR2-BICC1 (4989塩基対) (配列番号36)	>ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGGTCACCATGGCAACCTTGT CCCTGGCCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAGA GCCACCAACCAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGACGTGGCTGCGCCAGG GGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACT AAGGATGGGGTGCACCTTGGGGCCCAACAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTAC TTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGAGACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCA GTAGGACTGTAGACAGTGAACTTGGTACTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCAT CTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGCAGGAAGATTTTGTCAAGTGA GAACAGTAACAACAAGAGAGACACCATACTGGACCAACACAGAAAAGATGGAAA AGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCCAGCCGG GGGGAACCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCA GGAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTAT GGAAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTAGTGGAGAATGA ATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCAC CGGCCCATCCTCCAAGCCGGACTGCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTCGGAGGA GACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTTACAGTGATGCCAGCCCCACATCCAGTGGG TCAAGCACGTGGAAGAAGACGGCAGTAAATACGGGCCGACGGGCTGCCCTACC TCAAGTTTCTCAAGGCCGCCGGTGTAAACACCACGGACAAAGAGATTGAGGTTT TCTATATTCGGAATGTAACCTTTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGG TAATTCTATTGGGATATCCTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTG GAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACT GCATAGGGGTCTTCTTAATCGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAAT GAAGAACACGACCAAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCT GACCAAACGTATCCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAGTCCAGCTCC TCCATGAACTCCAACACCCCGCTGGTGAGGATAACAACACGCCTCTCTTCAACGG CAGACACCCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATGAACTTCCAGAGGACCCAA AATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTGGGCAAGCCCCTGGGAGAAGGTT GCTTTGGGCAAGTGGTCATGGCGGAAGCAGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCA AGGAGGCGGTACCGTGGCCGTGAAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAAG ACCTTTCTGATCTGGTGTGAGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAAACACA AGAATATCATAAATCTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCAT AGTTGAGTATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCC ACCCGGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTTCCTGAGGAGCAGATGACC TTCAAGGACTTGGTGTATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTACTTGG CTTCACAAAAATGTATTCATCGAGATTTAGCAGCCAGAAATGTTTTGGTAACAGA AAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGACTCGCCAGAGATATCAACAATAT AGACTATTACAAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCAGTCAAGTGGATGGCTCC AGAAGCCCTGTTTGATAGAGTATACACTCATCAGAGTGATGTCTGGTCCTTCGGG GTGTTAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGGGGGCTCGCCCTACCCAGGGATTCCCG TGGAGGAACTTTTTAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCA ACTGCACCAACGAACTGTACATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCAGTGCCCTC CCAGAGACCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATTCTCACTCTC ACAACCAATGAGATCATGGAGGAAACAAATACGCAGATTGCTTGGCCATCAAAA
--------------------------------------	--

10

20

30

40

【0 2 3 0】

【表 1 2】

	CTGAAGATCGGAGCCAAATCCAAGAAAGATCCCCATATTAAGGTTTCTGGAAAAG AAAGAAGATGTTAAAGAAAGCAAGGAAATGATCATGTCTGTCTTAGACACAAAA AGCAATCGAGTCACACTGAAGATGGATGTTTCACATACAGAACATTACATGTA ATCGGCAAAGGTGGCAACAATATTAAGAAAGTGATGGAAGAAACCGGATGCCAT ATCCACTTTCCAGATTCCAACAGGAATAACCAAGCAGAAAAAAGCAACCAGGTA TCTATAGCGGGACAACCAGCAGGAGTAGAATCTGCCCAGTTAGAATTCCGGGAG CTGCTTCCTTTGGTGCTGATGTTTGAGCTACCAATTGCTGGAATTCTCAACCGGT TCCTGATCCTAATTCCTCTATTTCAGCATATATCACAAACGTACAATATTTTCAG TATCATTTAAACAGCGTTCCCGAATGTATGGTGCTACTGTCATAGTACGAGGGTC TCAGAATAACACTAGTGCTGTGAAGGAAGGAACTGCCATGCTGTTAGAACATCTT GCTGGGAGCTTAGCATCAGCTATTCTGTGAGCACACAAGTAGATATTGCAGCTC AACATCATCTCTTTATGATGGGTGCGAAATGGGAGCAACATCAAACATATCATGCA GAGAACAGGTGCTCAGATCCACTTTCCTGATCCCAGTAATCCACAAAAAGAAATCT ACCGTCTACCTCCAGGGCACCATTGAGTCTGTCTGTCTTGCAAGGCAATATCTCA TGGGTTGTCTTCTCTTGTGTTGATGTTTGATATGAAGGAAGAAATTGAAGTAGA TCCACAATTCATTGCGCAGTTGATGGAACAGCTTGATGTCTTCATCAGTATTAAA CCAAAGCCCAAACAGCCAAGCAAGTCTGTGATTGTGAAAAGTGTGAGCGAAAT GCCTTAAATATGTATGAAGCAAGGAAATGTCTCCTCGGACTTGAAAGCAGTGGG GTTACCATAGCAACCAGTCCATCCCCAGCATCCTGCCCTGCCGGCTGGCATGTC CCAGCCTGGATATCTTAGCTTCAGCAGGCCTTGGAAGTCACTGGACTAGGTCTTTT GGGACCCACCACCTTATCTCTGAACACTTCAACAACCCCAAAGTCACTCTTGAAT GCTCTTAATAGCTCAGTCAGTCCTTTGCAAAGTCCAAGTTCTGGTACACCCAGCC CCACATTATGGGCACCCCACTTGCTAATACTTCAAGTGCCACAGGTTTTTCTGCT ATACCACACCTTATGATTCCATCTACTGCCCAAGCCACATTAAGTAAATATTTGTT GTCTGGAGTGCCACCTATGGGCACACAGCTCCATCTCCCCCTCCTGGCTTGACT CCTGTTGATGTCCATATCAACAGTATGCAGACCGAAGGCAAAAAAATCTCTGCTG CTTTAAATGGACATGCACAGTCTCCAGATATAAAATATGGTGCAATATCCACTTC ATCACTTGAGAAAAAGTGCTGAGTGCAAAATCACGGGGATCCGTCCATCCAGAC AAGTGGGTCTGAGCAGACATCTCCCAAATCAAGCCCCACTGAAGGTTGTAATGA TGCTTTTGTGTAAGTAGGCATGCCTCGAAGTCCTTCCCATTTCTGGGAATGCTGGT GACTTGAAACAGATGATGTGTCCCTCCAAGGTTTCTGTGCCAAAAAGGCAGACA GTGGAAGTATTGCAAGGCACGAAAAACTCACACTTACACAGCACTGACAGGTTG CTCTCAGACCCTGAAGTGAGTGCTACCGAAAGCCCTTTGGCTGACAAGAAGGCTC CAGGGAGTGAGCGCGCTGCAGAGAGGGCAGCAGCTGCCAGCAAAAGTCCGAA AGGGCCACCTTGCTCCACGGTCATCATATGTCAACATGCAGGCATTTGACTATG AACAGAAGAAGCTATTAGCCACCAAAGCTATGTTAAAGAAACAGTGTTGACGG AGGTGAGAAGCGCCACAAATACCTGGAGTGGCCTGGGTTTTTCTAAATCCATGCC AGCTGAAACTATCAAGGAGTTGAGAAGGGCCAATCATGTGTCTATAAGCCAC AATGACAACCACTTATGAGGGCTCATCCATGTCCCTTTCACGGTCCAACAGTCGT GAGCACTTGGGAGGTGGAAGCGAATCTGATAACTGGAGAGACCGAAATGGAATT GGACCTGGAAGTCATAGTGAATTTGCAGCTTCTATTGGCAGCCCTAAGCGTAAAC AAAACAAATCAACGGAACACTATCTCAGCAGTAGCAATTACATGGACTGCATTT CCTCGCTGACAGGAAGCAATGGCTGTAACCTTAAATAGCTCTTTCAAAGGTTCTGA	10 20 30 40
--	--	---

【0 2 3 1】

【表 1 3】

	CCTCCCTGAGCTCTTCAGCAAACCTGGGCCTGGGCAAATACACAGATGTTTTCCAG CAACAAGAGATCGATCTTCAGACATTCCTCACTCTCACAGATCAGGATCTGAAGG AGCTGGGAATAACTACTTTTGGTGCCAGGAGGAAAATGCTGCTTGAATTTTCAGA ACTAAATAAAAAACCGAAGAAAGCTTTTTGAATCGCCAAATGCACGCACCTCTTTC CTGGAAGGTGGAGCGAGTGGAAGGCTACCCCGTCAGTATCACTCAGACATTGCT AGTGTCACTGGCCGCTGGTAG
FGFR2-CASP7 (3213塩基対) (配列番号37)	>ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCAACCTTGT CCCTGGCCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAGA GCCACCAACCAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGG GGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCGGTGATCAGTTGGACT AAGGATGGGGTGCACCTTGGGGCCCAACAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTAC TTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGAGACTCCGGCCTCTATGCTTGTAAGTCCCA GTAGGACTGTAGACAGTGAACTTGGTACTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCAT CTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGCGGAAGATTTTGTCACTGA GAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAGATGGAAA AGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCAGCCGG GGGGAACCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCA GGAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTAT GGAAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTAGTGGAAGATGA ATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCAC CGGCCCATCCTCCAAGCCGACTGCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTCCGAGGA GACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTTACAGTGATGCCAGCCCCACATCCAGTGGA TCAAGCACGTGGAAAAGAACGGCAGTAAATACGGGCCCGACGGGCTGCCCTACC TCAAGTTCTCAAGGCCGCCGGTGTAAACACCACGGACAAAGAGATTGAGGTTT TCTATATTCCGAATGTAACCTTTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGG TAATTCTATTGGGATATCCTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTG GAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACT GCATAGGGGTCTTCTTAATCGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAAT GAAGAACACGACCAAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCT GACCAAACGTATCCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAGTCCAGCTCC TCCATGAACTCCAACACCCCGCTGGTGAGGATAACAACACGCCTCTCTTCAACGG CAGACACCCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATGAACTTCCAGAGGACCCAA AATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTGGGCAAGCCCCTGGGAGAAGGTT GCTTTGGGCAAGTGGTCATGGCGGAAGCAGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCA AGGAGGCGGTACCGTGGCCGTGAAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAAG ACCTTTCTGATCTGGTGTGAGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACA AGAATATCATAAATCTTCTTGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCAT AGTTGAGTATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCC ACCCGGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTTCTGAGGAGCAGATGACC TTCAAGGACTTGGTGTATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTACTTGG CTTCCCAAAAATGTATTCATCGAGATTTAGCAGCCAGAAAATGTTTGGTAACAGA AAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGAAGTCCGAGAGATATCAACAATAT AGACTATTACAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCAGTCAAGTGGATGGCTCC

10

20

30

40

【0 2 3 2】

【表 1 4】

	<u>AGAAGCCCTGTTTGATAGAGTATACACTCATCAGAGTGATGTCTGGTCTTCGGG</u> <u>GTGTTAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGGGGGCTCGCCCTACCCAGGGATTCCCG</u> <u>TGGAGGAACTTTTTAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCA</u> <u>ACTGCACCAACGAACTGTACATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCAGTGCCCTC</u> <u>CCAGAGACCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATTCTCACTCTC</u> <u>ACAACCAATGAGATGGCAGATGATCAGGGCTGTATTGAAGAGCAGGGGGTTGAG</u> <u>GATTTCAGCAAATGAAGATTCAGTGGATGCTAAGCCAGACCGGTCTCGTTTGTAC</u> <u>CGTCCCTCTTCAGTAAGAAGAAGAAAAATGTCACCATGCGATCCATCAAGACCA</u> <u>CCCGGGACCGAGTGCCTACATATCAGTACAACATGAATTTTAAAAAGCTGGGCA</u> <u>AATGCATCATAATAACAACAAGAACTTTGATAAAGTGACAGGTATGGGCGTTC</u> <u>GAAACGGAACAGACAAAGATGCCGAGGCGCTCTTCAAGTGCTTCCGAAGCCTGG</u> <u>GTTTTGACGTGATTGTCTATAATGACTGCTCTTGTGCCAAGATGCAAGATCTGCTT</u> <u>AAAAAAGCTTCTGAAGAGGACCATACAAATGCCGCCTGCTTCGCCTGCATCCTCT</u> <u>TAAGCCATGGAGAAGAAAATGTAATTTATGGGAAAGATGGTGTCACACCAATAA</u> <u>AGGATTTGACAGCCCACTTTAGGGGGGATAGATGCAAAACCCCTTTAGAGAAAC</u> <u>CCAAACTCTTCTTCATTACAGGCTTGCCGAGGGACCGAGCTTGATGATGGCATCCA</u> <u>GGCCGACTCGGGGCCCATCAATGACACAGATGCTAATCCTCGATACAAGATCCC</u> <u>AGTGGAAGCTGACTTCCTCTTCGCCTATTCCACGGTTCAGGCTATTACTCGTGG</u> <u>AGGAGCCCAGGAAGAGGCTCCTGGTTTGTGCAAGCCCTCTGCTCCATCCTGGAGG</u> <u>AGCACGGAAAAGACCTGGAAATCATGCAGATCCTCACCAGGGTGAATGACAGAG</u> <u>TTGCCAGGCACCTTGAGTCTCAGTCTGATGACCCACACTTCCATGAGAAGAAGCA</u> <u>GATCCCTGTGTGGTCTCCATGCTCACCAAGGAACTCTACTTCAGTCAATAG</u>
--	--

10

20

【実施例】

【0233】

これらの実施例は、説明のためのみに提供され、本明細書で提供される特許請求の範囲を限定するものではない。

30

【0234】

実施例 1：膀胱癌細胞株のエルダフィチニブに対する感受性

エルダフィチニブの有効性をインビトロで試験するために、細胞生存率アッセイを実施した。表 5 に示される細胞株を、下記に記載するような MTT 又は Cell Titer - G lo アッセイのいずれかに使用した。どちらのアッセイも細胞の代謝活性を測定するものであるが、細胞生存率を測定するのに異なる試薬を使用する。

【0235】

MTT アッセイ

提供者によって推奨される 180 μ l の増殖培地の入った 96 ウェル培養プレートに、4 日間の培養期間にわたって連続的な対数増殖が確保される密度で細胞を播種した。37 $^{\circ}$ C 及び 5 % の CO₂ の加湿インキュベーター内で細胞を 24 時間インキュベートした。エルダフィチニブの濃度範囲を増殖培地で調製し、各ウェルの細胞に 20 μ l を添加した。細胞をさらに 4 日間インキュベートし、その後 25 μ l の MTT (リン酸緩衝生理食塩水中 5 mg / ml) を各ウェルに添加した。細胞を 37 $^{\circ}$ C 及び 5 % の CO₂ で 2 時間インキュベートし、その後増殖培地を除去した。残った結晶を 125 μ l のグリシン / DMSO 緩衝液中に溶解させ、光学密度を 540 nm で測定した。エルダフィチニブを含まずにインキュベートした細胞を無処置対照として使用し、これを 100 % として定義した。表 5 に示されるように、エルダフィチニブの効果を対照の % として測定し、用量反応効果のカーブフィッティングから IC₅₀ 値を求めた。

40

【0236】

50

CellTiter-Gloアッセイ

提供者によって推奨される180 μ lの増殖培地の入った96ウェル培養プレートに、4日間の培養期間にわたって連続的な対数増殖が確保される密度で細胞を播種した。細胞を37℃及び5%のCO₂の加湿インキュベーター内で24時間インキュベートした。エルダフィチニブの濃度範囲を増殖培地で調製し、20 μ lを各ウェルの細胞に添加した。細胞をさらに4日間インキュベートし、その後100 μ lのCellTiter-Glo試薬(Promega)を各ウェルに添加し、プレートを500rpmで5分間振盪させ、Envisionプレートリーダー(Perkin Elmer)を用いて発光を検出した。エルダフィチニブを含まずにインキュベートした細胞を無処置対照として使用し、これを100%として定義した。表5に示されるように、エルダフィチニブの効果を対照の%として測定し、用量反応効果のカーブフィッティングからIC₅₀値を求めた。

【0237】

【表15】

表5:膀胱癌細胞株-エルダフィチニブに対する感受性

	細胞株	FGFRの状態	腫瘍ステージ及びグレード	細胞生存率IC ₅₀ (nM)	細胞生存率最大効果(%)	アッセイフォーマット
NMIBC	MGH-U3	FGFR3 Y373C	Ta/T1 G1	2.3	32	CellTiter-Glo
	RT4	FGFR3-TACC3	T1 G1/2	1.1	65	MTT
	97-7	FGFR3 S249C	T1 G2/3	5	32	CellTiter-Glo
	EJ28	不明	T1a G2	2640	-	CellTiter-Glo
	T24	WT	Ta G3	3330	-	CellTiter-Glo
未分類	UM-UC-1	WT	Tx G2	0.96	80	MTT
	UM-UC-14	FGFR3 S249C	Tx G4	3.1	80	MTT
	639-V	WT/R248C?	Tx G3	>1000	-	CellTiter-Glo
	5637	WT	Tx G2	3840	-	CellTiter-Glo
	CLS439	不明	Tx Gx	6540	-	CellTiter-Glo

【0238】

結論

細胞生存率アッセイにより、FGFR3変異(突然変異又は融合)を含むいくつかのNMIBC細胞株(MGH-U3、RT4、及び97-7)に、低ナノモル濃度のエルダフィチニブに対して感受性があったことが立証された。FGFR3がWT(T24)又は状態が不明(EJ28)であるいずれかの2つの細胞株には、エルダフィチニブに対する感

受性がなかった。

【0239】

実施例2：第2相多施設非盲検試験（NCT04172675）

線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）突然変異又は融合を有し、カルメット・ゲラン菌（BCG）療法後に再発した、高リスク筋層非浸潤性膀胱癌（NMIBC）を有する参加者を対象として、エルダフィチニブで治療した参加者の無再発生存期間（RFS）を、治験医師選択治療と比較して評価する第2相多施設非盲検試験の非限定的な例である。

【0240】

目的

本試験の主目的は、FGFR突然変異又は融合を有し、BCG療法後に再発したHR-NMIBC患者を対象として、エルダフィチニブで治療した患者のRFSを、膀胱内ゲムシタピン／マイトマイシンC（MMC）／温熱MMC療法による治験医師選択治療と比較して評価することである。

【0241】

方法

試験概要

適格患者をFGFR突然変異又は融合の存在についてスクリーニングし、3コホートのうちの1つに割り当てる。試験デザインの概略については、図1を参照されたい。

【0242】

コホート1（エルダフィチニブ及び活性対照薬）（n=240）には、BCG療法後に疾患が再発し、膀胱摘除を拒否したか、又は不適格である、乳頭腫瘍のみを有する（上皮内癌（CIS）のない）HR-NMIBC患者が含まれる。患者はBCGに無反応であってよく、又はBCG経験者であってもよい。

【0243】

コホート2（実験用）（n=20）には、膀胱摘除を拒否したか、又は不適格である、乳頭腫瘍が併発しているか否かにかかわらず上皮内癌（CIS）として示される、HR-NMIBC患者、BCGに無反応の患者が含まれる。このコホートは探索的なものである。

【0244】

コホート3（実験用）（n=20）には、乳頭疾患のみとして示されるIR-NMIBC患者が含まれる。所定のBCG又は膀胱内化学療法は必要とされない。このコホートは探索的なものである。

【0245】

コホート1の患者は、経口でのエルダフィチニブ又は膀胱内でのゲムシタピン若しくは膀胱内でのマイトマイシンC（MMC）／温熱MMCのいずれかを受けるように、2：1の比率で無作為化され得る。コホート1でゲムシタピン又はMMC／温熱MMCに無作為化され、治験責任医師による疾患評価によって再発を示す参加者は、エルダフィチニブによる治療とクロスオーバーする機会を有する。無作為化では、腫瘍ステージ（Ta対T1）及び以前のBCG療法のタイプ（BCG無反応対BCG経験者）によって層別化する。

【0246】

コホート2及び3に組み入れられた患者は全員、エルダフィチニブ治療を受ける。コホート2では、CRが3ヶ月以内に観察されない場合にエルダフィチニブを中断する。コホート3では、部分奏効（PR）又はCRが3ヶ月以内に観察されない場合にエルダフィチニブを中断する。コホート2では、CRは以下の少なくとも1つとして定義される：1）陰性の膀胱鏡検査及び陰性の（非定型を含む）尿細胞検査；又は2）生検診断された良性若しくは低悪性度のNMIBCを伴う陽性の膀胱鏡検査及び陰性の細胞検査。6ヶ月時点のCR率は、両側95%正確CIによって算出する。コホート3では、CRは、残遺物が存在せず、組織病理学検査で生存可能な腫瘍が見られない、マーカー病変の消失として定義される。CR率は、両側95%正確CIによって算出する。

【0247】

10

20

30

40

50

追跡調査期間には、30日の安全性追跡調査来院、疾患評価追跡調査、及び生存追跡調査が含まれる。

【0248】

コホート1（エルダフィチニブ）では、参加者は、サイクル1の1日目から開始して、2年間の治療が完了するまで、疾患の再発、容認できない毒性、同意の撤回、治験責任医師による治療の中断の決定、又は試験の終了（いずれか先に生じた方）までエルダフィチニブを経口で受けてもよい。各サイクルは28日である。用量は1日8mgであり、サイクル1の14日目時点のリン酸塩レベルに基づいて9mgに漸増してもよい。プロトコルの修正後に用量を1日6mgに変更するが、サイクル1の治療期間の最後（サイクル2の1日目）のリン酸塩レベルに基づいて1日8mgに漸増する選択肢を有する。コホート1（治験医師選択治療）では、少なくとも4用量の導入、その後の少なくとも6ヶ月間にわたる毎月の維持の間に、ゲムシタピンが週1回（2,000mg）与えられる。コホート1（治験医師選択治療）では、少なくとも4用量の導入、その後の少なくとも6ヶ月間にわたる毎月の維持の間に、マイトマイシンCが週1回（40mgの用量で）与えられる。コホート2では、参加者は、サイクル1の1日目から開始して、2年間の治療が完了するまで、疾患の再発、容認できない毒性、同意の撤回、治験責任医師による治療の中断の決定、又は試験の終了（いずれか先に生じた方）までエルダフィチニブを経口で受ける。各サイクルは28日である。用量は1日8mgであり、サイクル1の14日目時点のリン酸塩レベルに基づいて9mgに漸増してもよい。プロトコルの修正後に用量を1日6mgに変更するが、サイクル1の治療期間の最後（サイクル2の1日目）のリン酸塩レベルに基づいて1日8mgに漸増する選択肢を有する。コホート3では、参加者は、サイクル1の1日目から開始して、2年間の治療が完了するまで、疾患の再発、容認できない毒性、同意の撤回、治験責任医師による治療の中断の決定、又は試験の終了（いずれか先に生じた方）までエルダフィチニブを経口で受ける。各サイクルは28日である。用量は1日8mgであり、サイクル1の14日目時点のリン酸塩レベルに基づいて9mgに漸増してもよい。プロトコルの修正後に用量を1日6mgに変更するが、サイクル1の治療期間の最後（サイクル2の1日目）のリン酸塩レベルに基づいて1日8mgに漸増する選択肢を有する。

10

20

【0249】

組み入れ及び除外基準

30

試験では、米国を含む14か国にわたる以下の組み入れ及び除外基準に従って患者を組み入れる。

【0250】

組み入れ基準

1. 18歳以上であること；
2. 米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）の一般状態が1以下であること；
3. 以下を伴う、組織学的に確認された再発性筋層非浸潤性膀胱尿路上皮癌：
 - a. コホート1：高悪性度の乳頭疾患Ta/T1病変；
 - b. コホート2：乳頭疾患の有無にかかわらずCIS；
 - c. コホート3：低悪性度（G1～G2）のTa/T1マーカー病変；
4. 1つ以上の所定のFGFR2又はFGFR3遺伝子変異（突然変異及び融合を含む）を有する腫瘍。
5. 膀胱摘除が拒否された、又は適格でない（コホート1及び2のみ）；
6. 署名されたインフォームド Consent 用紙に、彼又は彼女が試験の目的及び必要とされる手順を理解し、試験に参加する意思があることが示されている；
7. 無作為化前の7日以内（コホート1）又は試験薬の初回投与時（コホート2及びコホート3）に、妊娠可能な女性は、妊娠検査（ β -hCG [β -ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン]）（尿又は血清）が陰性でなければならない。
8. 十分な骨髄、肝臓及び腎臓機能；
9. 十分なBCG療法後にBCGに無反応の参加者、又はBCGを経験した参加者。

40

50

【0251】

B C G 無反応：患者が以下の再発性疾患状態のうちの1つを有し、下記に定義される十分なB C G療法を受けている：

- a．十分なB C G療法を完了して12ヶ月以内の単独の持続性若しくは再発性C I S、又は再発性T a / T 1（非侵襲性乳頭疾患／上皮結合組織に浸潤する腫瘍）疾患を伴う持続性若しくは再発性C I S（コホート2のみ）；
- b．十分なB C G療法を完了して6ヶ月以内の再発性高悪性度T a / T 1疾患；
- c．B C Gコースの導入後の最初の疾患評価でT 1高悪性度であること。

【0252】

十分なB C G（最低限の治療要件）

- a．初回導入コースの全6用量のうち少なくとも5用量、加えて6ヶ月の期間で少なくとも1回の維持（週に全3用量のうち2用量）（B C Gの総用量は、最小で 1×10^8 コロニー形成単位（C F U）を含む1バイアル全てを含む必要がある）；又は
- b．初回導入コースの全6用量のうち少なくとも5用量、加えて第2の導入コースの全6用量のうち少なくとも2用量。

【0253】

B C G経験者：患者がB C G療法を完了して12ヶ月以内に再発性高悪性度T a / T 1疾患を有し、それらの以前のB C G療法が、以下に明記されるような最低限の治療要件である：

- d．初回導入コースの全6用量のうち少なくとも5用量；又は
- e．初回導入コースの全6用量のうち少なくとも5用量、加えて6ヶ月の期間で少なくとも1回の維持（週に全3用量のうち2用量）。維持の間は、1／2の用量又は1／3の用量が許可される。

【0254】

除外基準

- 1．組織学的に確認された、筋層浸潤性（T 2以上のステージの）膀胱尿路上皮癌；
- 2．膀胱の小細胞成分での組織病理学検査、純粋な膀胱腺癌、純粋な膀胱扁平上皮細胞癌、又は純粋な膀胱扁平上皮C I S；
- 3．他の活動性悪性腫瘍。唯一認められる例外としては、以下の通りである：（a）完治したと見なされる、直近の24ヶ月以内に治療された皮膚癌、（b）適切に治療された小葉上皮内癌（L C I S）及び乳管内C I S、（c）限局性乳癌の病歴があり、抗ホルモン剤を受けている、又は限局性前立腺癌（N O M O）の病歴があり、アンドロゲン遮断療法を受けている；
- 4．F G F R阻害剤による前治療；
- 5．サイクル1の1日目（C 1 D 1）の前の4週間以内の大手術；
- 6．前回の抗癌療法の毒性から回復していない；
- 7．あらゆるグレードの中心性漿液性網膜症又は網膜色素上皮剥離。

【0255】

試験目的

コホート1では、主目的は、F G F R突然変異又は融合を有し、B C G療法後に再発した高リスクN M I B C患者を対象として、エルダフィチニブで治療した患者のR F Sを、治験医師選択治療と比較して評価することである。副次的目的は、他の有効性基準を評価することである。

【0256】

コホート2では、探索的目的は、高リスクのB C G無反応性N M I B C患者、及びF G F R突然変異又は融合を有する患者における6ヶ月時点のC R率の観点から、エルダフィチニブの有効性を評価することである。

【0257】

コホート3では、探索的目的は、中リスクN M I B C患者、及びF G F R突然変異又は融合を有する患者におけるマーカー病変に関するC R率の観点から、エルダフィチニブの

10

20

30

40

50

有効性を評価することである。

【0258】

主要評価項目及び探索的評価項目／評価基準

コホート1では、主要評価項目は時間枠が最大4年間のRFSである。副次的評価項目、時間枠、及び説明を表6に示す。

【0259】

【表16】

表6:副次的評価基準

評価基準	時間枠	説明
疾患悪化期間	最大4年間	無作為化された日から、膀胱摘除、さらに進行した疾患を示す療法(全身化学療法又は放射線療法を含む)における変更のエビデンスが最初に記録された日までの時間。疾患が悪化せず生存している参加者、又は状態が不明な参加者は、最後の腫瘍評価をもって打ち切りとする。
無増悪期間	最大4年間	無作為化された日から進行又は死亡のいずれかのエビデンスが最初に記録された日までの時間。進行がなく生存している参加者、又は状態が不明な参加者は、最後の腫瘍評価日をもって打ち切りとする。
疾患特異的生存期間	最大4年間	無作為化された日から膀胱癌に起因する参加者の死亡日までの時間。生存しているか、又は生命状態が不明な参加者は、参加者の生存を最後に確認した日をもって打ち切りとする。膀胱癌以外の原因に起因して死亡した参加者は、参加者の死亡日をもって打ち切りとする。
全生存期間	最大4年間	無作為化された日から何らかの原因に起因する参加者の死亡日までの時間。生存しているか、又は生命状態が不明な参加者は、参加者の生存を最後に確認した日をもって打ち切りとする。
無再発生存期間 2(RFS2)	6, 12, 及び 24 ヶ月	RFS は、無作為化された日から、高リスク疾患が再発した日又は死亡日(いずれか最初に報告された方)までの時間として定義される。再発がなく生存している参加者、又は状態が不明な参加者は、最後の腫瘍評価をもって打ち切りとする。
無再発生存期間 2(RFS2)	最大4年間	RFS2 は、無作為化された日から、最初の後続の非外科的な抗癌治療において高リスク疾患が再発した日又は死亡日(いずれか最初に報告された方)までの時間として定義される。
中央の組織病理学的精査による RFS	最大4年間	RFS は、中央の組織病理学的精査によって評価する。RFS は、無作為化された日から、高リスク疾患が再発した日又は死亡日(いずれか最初に報告された方)までの時間として定義される。

10

20

30

40

【0260】

【表 17】

評価基準	時間枠	説明
エルダフィチニブの血漿濃度	サイクル 1 の 14 日目、サイクル 2 の 1 日目(各サイクルは 28 日である)	エルダフィチニブの血漿濃度を報告する。
有害事象のある参加者の人数	最大 4 年間	有害事象は、治験薬が投与された参加者に生じる任意の有害な医学的事象であり、必ずしも関連する治験薬と明白な因果関係のある事象のみを示すものではない。
(癌の)重症度に関する患者の全体的印象(PGIS)におけるベースラインからの変化	ベースラインから最大 4 年間	PGIS は、重症度に関する患者の全体的印象を評価する、単項目の質問票である。
(癌の)変化に関する患者の全体的印象(PGIC)におけるベースラインからの変化	ベースライン、サイクル 2 の 1 日目、及び治療の最後(最大 2 年間)(各サイクルは 28 日である)	PGIC は、癌の変化に関する患者の全体的印象を評価する、単項目の質問票である。
欧州癌研究治療機関の生活の質の質問票(EORTC QLQ) -C30 におけるベースラインからの変化	ベースラインから最大 4 年間	EORTC QLQ-C30 は、癌の臨床試験に参加している参加者の健康関連の生活の質(HRQoL)を評価する、中心的な 30 項目の質問票である。
EORTC QLQ-筋層非浸潤性膀胱癌(NMIBC) 24 におけるベースラインからの変化	ベースラインから最大 4 年間	EORTC QLQ-NMIBC24 は、表在性(筋層非浸潤性)膀胱癌を有する参加者の HRQoL を評価する、24 項目の質問票である。この質問票は QLQ-C30 を補足するようにデザインされている。
EuroQol 欧州生活の質-5 次元-5 レベル(EQ-5D-5L)におけるベースラインからの変化	ベースラインから最大 4 年間	EQ-5D-5L は、EuroQol グループによって開発された、標準化された健康状態の基準であり、臨床及び経済的な評価を行うための簡便で一般的な健康基準を提供する。EQ-5D-5L の記述方式は、以下の 5 つの次元:移動の程度、身の回りの管理、日常活動能力、痛み/不快感、及び不安/抑うつで構成される。
ミダゾラム及びその代謝産物(1-OH-ミダゾラム)の最大観察分析物濃度(Cmax)	投与前、サイクル 1 の 13 日目(各サイクルは 28 日である)	Cmax は、最大の観察された分析物濃度である。

【0261】

10

20

30

40

50

【表 18】

評価基準	時間枠	説明
ミダゾラム及びその代謝産物(1-OH-ミダゾラム)の最大観察分析物濃度到達時間(Tmax)	投与前、サイクル1の13日目(各サイクルは28日である)	Tmax は、最大観察分析物濃度に到達するまでの実際のサンプリング時間として定義される。
ミダゾラム及びその代謝産物(1-OH-ミダゾラム)の0時間から分析物濃度が最後に測定可能な時間までの分析物濃度対時間曲線下面積(AUC)	投与前、サイクル1の13日目(各サイクルは28日である)	AUClast は、0時間から分析物濃度が最後に測定可能な(定量限界[BQL]未満の)時間として定義される。
ミダゾラム及びその代謝産物(1-OH-ミダゾラム)の0時間から無限大時間の分析物濃度対時間曲線下面積(AUC)	投与前、サイクル1の13日目(各サイクルは28日である)	AUCinfinity は、0時間から無限大時間までの時間として定義される。
メトホルミンの最大観察血漿濃度(Cmax)	投与前、サイクル1の14日目(各サイクルは28日である)	Cmax は、最大の観察された分析物濃度である。
メトホルミンの最大観察血漿濃度到達時間(Tmax)	投与前、サイクル1の14日目(各サイクルは28日である)	Tmax は、最大観察血漿濃度に到達するまでの実際のサンプリング時間として定義される。
メトホルミンの0時間から最後に測定可能な時間までの分析物濃度対時間曲線下面積(AUC)	投与前、サイクル1の14日目(各サイクルは28日である)	AUClast は、0時間から分析物濃度が最後に測定可能な(定量限界[BQL]未満の)時間として定義される。
メトホルミンの0時間から無限大時間の分析物濃度対時間曲線下面積(AUC)	投与前、サイクル1の14日目(各サイクルは28日である)	AUCinfinity は、0時間から無限大時間までの時間として定義される。

10

20

30

40

【0262】

コホート2では、探索的評価項目は6ヶ月時点のCR率である。

【0263】

コホート3では、探索的評価項目はCR率である。

【0264】

安全性評価

安全性評価は、有害事象レポートの医学的精査、並びに試験薬の最終投与後のベースラインから最大30日までのバイタルサイン測定値、12誘導ECG、身体検査、臨床検査、眼科検査、及び他の安全性評価の結果に基づく。全ての有害事象、重篤な有害事象、及び重篤か重篤でないかにかかわらない特別に報告される状況について報告する。

50

【0265】

以下の項で、本発明の主題を説明する。

1. 1日当たり約6mgの用量の線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤を、少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、高リスク筋層非浸潤性膀胱癌（HR-NMIBC）と診断された患者に投与することを含む、HR-NMIBCを治療する方法。
2. 患者が、前記FGFR阻害剤の前記投与前にカルメット・ゲラン菌（BCG）療法を受けている、項1に記載の方法。
3. BCG療法が十分なBCG療法である、項2に記載の方法。
4. 患者がBCG療法に無反応である、項2又は3に記載の方法。 10
5. 患者がBCG経験者である、項2又は3に記載の方法。
6. 患者が乳頭腫瘍を有する、項1～5のいずれか一項に記載の方法。
7. 患者が上皮内癌を有する、項1～6のいずれか一項に記載の方法。
8. 患者が膀胱摘除をこれまでに受けていない、又は不適格である、項1～7のいずれか一項に記載の方法。
9. FGFR阻害剤の前記投与が、プラセボを投与されたHR-NMIBC患者集団と比較して、無再発生存期間の向上をもたらす、項1～8のいずれか一項に記載の方法。
10. FGFR阻害剤の前記投与が、ゲムシタピンを膀胱内投与されるか、又はマイトマイシンC（MMC）／温熱MMCを膀胱内投与されたHR-NMIBC患者集団と比較して、無再発生存期間の向上をもたらす、項1～8のいずれか一項に記載の方法。 20
11. 患者が約6ヶ月でFGFR阻害剤に対して完全奏効を示す、項1～10のいずれか一項に記載の方法。
12. FGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異が、FGFR3遺伝子突然変異、FGFR2遺伝子融合、又はFGFR3遺伝子融合である、項1～11のいずれか一項に記載の方法。
13. FGFR3遺伝子突然変異が、R248C、S249C、G370C、Y373C、又はその任意の組み合わせである、項12に記載の方法。
14. FGFR2又はFGFR3遺伝子融合が、FGFR3-TACC3、詳細にはFGFR3-TACC3 V1若しくはFGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、又はその任意の組み合わせである、項12に記載の方法。 30
15. FGFR阻害剤の前記投与の前に、患者由来の生体試料をFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異の少なくとも1つの存在について評価することをさらに含む、項1～14のいずれか一項に記載の方法。
16. 生体試料が、血液、リンパ液、骨髄、固形腫瘍試料、又はその任意の組み合わせである、項15に記載の方法。
17. FGFR阻害剤が、エルダフィチニブである、項1～16のいずれか一項に記載の方法。
18. エルダフィチニブが、毎日投与される、項17に記載の方法。
19. エルダフィチニブが、経口投与される、項17又は18に記載の方法。 40
20. エルダフィチニブが、連日投与スケジュールで経口投与される、項17～19のいずれか一項に記載の方法。
21. エルダフィチニブが、約6mgの用量で1日1回投与される、項17～19のいずれか一項に記載の方法。
22. 患者が約5.5mg／dL未満の血清リン酸塩（PO₄）レベルを示す場合、エルダフィチニブの用量が、治療開始後に1日当たり6mgから1日当たり8mgに増加される、項17～19のいずれか一項に記載の方法。
23. エルダフィチニブが、固体剤形中で投与される、項17～22のいずれか一項に記載の方法。
24. 固体剤形が、錠剤である、項23に記載の方法。 50

25. 高リスク筋層非浸潤性膀胱癌（HR-NMIBC）を治療する方法であって、
（a）HR-NMIBCと診断された患者由来の生体試料を、1つ以上の線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）遺伝子変異の存在について評価すること；及び
（b）試料に1つ以上のFGFR遺伝子変異が存在する場合、1日当たり約6mgの用量の線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤を患者に投与する方法。
26. 1日当たり約6mgの用量の線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤を、少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、中リスク筋層非浸潤性膀胱癌（IR-NMIBC）と診断された患者に投与することを含む、IR-NMIBCを治療する方法。
27. 患者が乳頭腫瘍を有する、項26に記載の方法。
28. 患者が不完全な経尿道的切除を有する、項26又は27に記載の方法。
29. 患者が約3ヶ月でFGFR阻害剤に対して完全奏効を示す、項26～28のいずれか一項に記載の方法。
30. FGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異が、FGFR3遺伝子突然変異、FGFR2遺伝子融合、又はFGFR3遺伝子融合である、項26～29のいずれか一項に記載の方法。
31. FGFR3遺伝子突然変異が、R248C、S249C、G370C、Y373C、又はその任意の組み合わせである、項30に記載の方法。
32. FGFR2又はFGFR3遺伝子融合が、FGFR3-TACC3、詳細にはFGFR3-TACC3 V1若しくはFGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、又はその任意の組み合わせである、項30に記載の方法。
33. FGFR阻害剤がエルダフィチニブである、項26～32のいずれか一項に記載の方法。
34. FGFR阻害剤が、1日当たり約6mgの用量で投与されるべきである、少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する患者の高リスク筋層非浸潤性膀胱癌（HR-NMIBC）の治療における、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤。
35. FGFR阻害剤が、1日当たり約6mgの用量で投与されるべきである、少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する患者の中リスク筋層非浸潤性膀胱癌（IR-NMIBC）の治療における、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤。
36. FGFR阻害剤が、1日当たり約6mgの用量で投与されるべきである、少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、高リスク筋層非浸潤性膀胱癌（HR-NMIBC）と診断された患者の治療のための医薬を製造するための、線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤の使用。
37. FGFR阻害剤が、1日当たり約6mgの用量で投与されるべきである、少なくとも1つのFGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異を有する、中リスク筋層非浸潤性膀胱癌（IR-NMIBC）と診断された患者の治療のための医薬を製造するための、線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤の使用。
38. 患者が、前記FGFR阻害剤の前記投与前にカルメット・ゲラン菌（BCG）療法を受けている、項34～37のいずれか一項に記載の、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤又は線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤の使用。
39. BCG療法が十分なBCG療法である、項38に記載の、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤又は線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤の使用。
40. 患者がBCG療法に無反応である、項38又は39に記載の、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤又は線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤の使用。
41. 患者がBCG経験者である、項38又は39に記載の、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤又は線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤の使用。

10

20

30

40

50

殖因子受容体（FGFR）阻害剤又は線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤の使用。

42．患者が乳頭腫瘍を有する、項34～41のいずれか一項に記載の、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤又は線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤の使用。

43．患者が上皮内癌を有する、項34～42のいずれか一項に記載の、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤又は線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤の使用。

44．患者が膀胱摘除をこれまでに受けていないか、又は不適格である、項34～43のいずれか一項に記載の、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤又は線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤の使用。

45．FGFR2遺伝子変異及び／又はFGFR3遺伝子変異が、FGFR3遺伝子突然変異、FGFR2遺伝子融合、又はFGFR3遺伝子融合である、項34～44のいずれか一項に記載の、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤又は線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤の使用。

46．FGFR3遺伝子突然変異が、R248C、S249C、G370C、Y373C、又はその任意の組み合わせである、項45に記載の、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤又は線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤の使用。

47．FGFR2又はFGFR3遺伝子融合が、FGFR3-TACC3、より詳細にはFGFR3-TACC3 V1若しくはFGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、又はその任意の組み合わせである、項45に記載の、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤又は線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤の使用。

48．FGFR阻害剤がエルダフィチニブである、項34～47のいずれか一項に記載の、使用のための線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤又は線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤の使用。

【0266】

本明細書に記載される実施例及び実施形態は、例示する目的のものに過ぎず、当業者に提示される種々の修正又は変更が、本出願の趣旨及び範囲内、及び添付の特許請求の範囲内に含まれる。

10

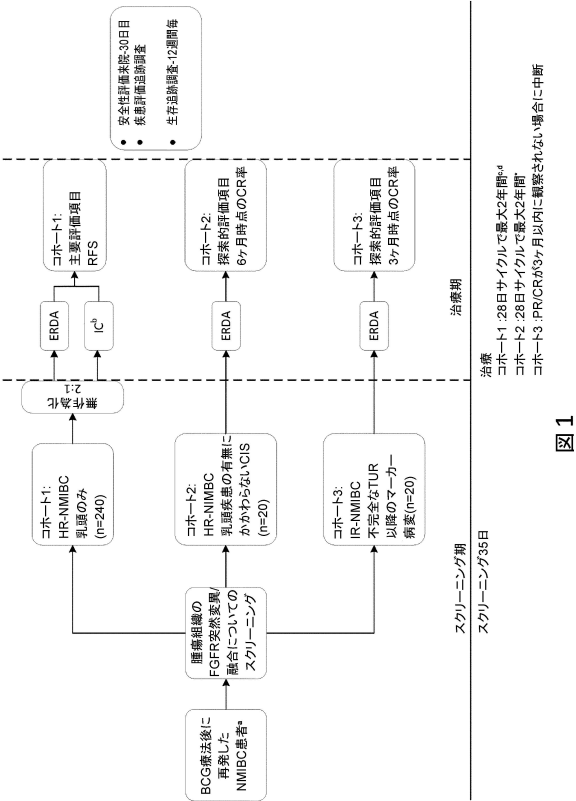
20

30

40

50

【図面】
【図 1】



【図 2】

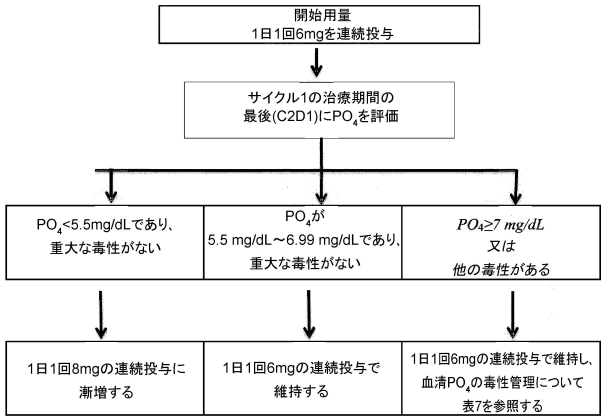


図 2

【配列表】

2023513704000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2021/053385

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/498 A61P35/04
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/141921 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]) 9 August 2018 (2018-08-09)	1, 12-26, 30-37, 45-48
Y	pages 33-34; claims 1, 15	2-11, 27-29, 38-44
X	US 2018/021332 A1 (BROGGINI DIEGO FERNANDO DOMENICO [CH]) 25 January 2018 (2018-01-25)	1, 12-26, 30-37, 45-48
Y	paragraphs [0121], [0114]; claims 10, 22, 26, 28	2-11, 27-29, 38-44
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 May 2021

Date of mailing of the international search report

11/05/2021

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bergkemper, Victoria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2021/053385

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2021/053385

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Anonymous: "A Study of Erdafitinib Versus Investigator Choice of Intravesical Chemotherapy in Participants Who Received Bacillus Calmette-Guérin (BCG) and Recurred With High Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC) - Full Text View - ClinicalTrials.gov", 21 November 2019 (2019-11-21), XP055800645, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T04172675 [retrieved on 2021-05-03] the whole document	1-48
Y	NOAH M. HAHN ET AL: "A Phase II Trial of Dovitinib in BCG-Unresponsive Urothelial Carcinoma with FGFR3 Mutations or Overexpression: Hoosier Cancer Research Network Trial HCRN 12-157", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 23, no. 12, 8 December 2016 (2016-12-08), pages 3003-3011, XP055628249, US ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2267 page 3004 page 3008	2-11, 27-29, 38-44
X,P	Steinberg Gary D ET AL: "A randomized phase II study of erdafitinib (ERDA) versus intravesical chemotherapy (IC) in patients with high-risk nonmuscle invasive bladder cancer (HR-NMIBC) with FGFR mutations or fusions, who recurred after Bacillus Calmette-Guérin (BCG) therapy. Journal of Clinical Oncology", 19 February 2020 (2020-02-19), XP055800636, Retrieved from the Internet: URL:https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/J CO.2020.38.6_suppl.TPS603 [retrieved on 2021-05-03] the whole document	1-48

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2021/053385

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018141921 A1	09-08-2018	EA 201991818 A1 TW 201839399 A WO 2018141921 A1	05-02-2020 01-11-2018 09-08-2018
US 2018021332 A1	25-01-2018	AU 2016218000 A1 AU 2020250263 A1 BR 112017017009 A2 CA 2976356 A1 CL 2017002022 A1 CN 107427511 A CO 2017008862 A2 CR 20170411 A EA 201791798 A1 EP 3256109 A1 IL 253700 A JO 3695 B1 JP 6796588 B2 JP 2018505193 A JP 2021038241 A KR 20170110145 A NI 201700101 A PH 12017501421 A1 SG 10202000734Y A SG 11201706472R A TW 201630608 A US 2018021332 A1 WO 2016128411 A1	31-08-2017 05-11-2020 10-04-2018 18-08-2016 16-02-2018 01-12-2017 20-02-2018 07-11-2017 28-02-2018 20-12-2017 25-03-2021 27-08-2020 09-12-2020 22-02-2018 11-03-2021 10-10-2017 02-01-2018 15-01-2018 30-03-2020 28-09-2017 01-09-2016 25-01-2018 18-08-2016

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/04 (2006.01)	A 6 1 K 39/04	
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 K 31/7068(2006.01)	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	A 6 1 K 31/407	
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/498	
C 1 2 N 15/12 (2006.01)	C 1 2 N 15/12	Z N A
C 1 2 N 9/99 (2006.01)	C 1 2 N 9/99	
(32)優先日 令和2年11月25日(2020.11.25)		
(33)優先権主張国・地域又は機関		
米国(US)		
(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,T,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW		
(72)発明者 モンガ, マニッシュ		
アメリカ合衆国 0 8 8 6 9 ニュージャージー州, ラリタン ピー. オー. ボックス 3 0 0 9 2		
0 ユーエス ルート 2 0 2 ヤンセン リサーチ アンド デヴェロップメント, エルエルシー		
(72)発明者 ベーグ, マハディ アリ		
アメリカ合衆国 0 8 8 6 9 ニュージャージー州, ラリタン ピー. オー. ボックス 3 0 0 9 2		
0 ユーエス ルート 2 0 2 ヤンセン リサーチ アンド デヴェロップメント, エルエルシー		
F ターム (参考) 4C084 AA17 NA14 ZA811 ZA812 ZB261 ZB262 ZC411 ZC412		
4C085 AA03 BA09 CC07 DD01 EE03		
4C086 AA01 AA02 BC52 CB03 EA17 GA07 MA02 MA04 MA35 MA52		
MA65 NA05 NA14 ZA81 ZB26 ZC75		
4C087 AA01 BC55 MA02 NA05 ZA81 ZB09 ZB26 ZC75		