

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 3 月 18 日 (2021.3.18)

【公表番号】特表 2020-505425 (P2020-505425A)

【公表日】令和 2 年 2 月 20 日 (2020.2.20)

【年通号数】公開・登録公報 2020-007

【出願番号】特願 2019-541398 (P2019-541398)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/498 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 403/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/785 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/498

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 403/04

A 6 1 K 31/785

A 6 1 K 47/32

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 2 月 1 日 (2021.2.1)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

癌患者の癌の治療のための医薬組成物であって、エルダフィチニブを含み、

a) エルダフィチニブが 8 m g の量で毎日、連続的に投与され；

b) 前記患者の血清リン酸塩濃度が、エルダフィチニブ治療の第 1 サイクルの間の治療日に測定され；

c - 1) 前記血清リン酸塩濃度が 5 . 5 m g / d L 未満である場合、エルダフィチニブが、毎日、連続的に、9 m g の量で投与され；または

c - 2) 前記血清リン酸塩濃度が 5 . 5 m g / d L を含み 5 . 5 m g / d L から 7 m g / d L 未満の範囲である場合、前記患者が、8 m g、毎日の連続的な治療にとどまり；または

c - 3) 前記血清リン酸塩濃度が 7 m g / d L 以上である場合、前記エルダフィチニブ治療が、一時的に中断される、医薬組成物。

【請求項 2】

前記血清リン酸塩濃度が 7 m g / d L 以上である場合、前記エルダフィチニブ治療が、血清リン酸塩濃度が 5 . 5 m g / d L 未満になるまで一時的に中断される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記血清リン酸塩濃度が 7 m g / d L を含み 7 m g / d L から 9 m g 以下の範囲である場合、前記エルダフィチニブ治療が、血清リン酸塩濃度が 5 . 5 m g / d L 未満になるまで一時的に中断され、その後、エルダフィチニブ治療が毎日、連続的な 8 m g で再開される、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記血清リン酸塩濃度が 9 m g / d L 超である場合、前記エルダフィチニブ治療が、血清リン酸塩濃度が 5 . 5 m g / d L 未満になるまで一時的に中断され、エルダフィチニブ治療がより低い投与量で再開される、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記より低い投与量が、毎日、連続的な 6 m g である、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記血清リン酸塩濃度が 1 0 m g / d L 超である場合、前記エルダフィチニブ治療が永久に中止される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記血清リン酸塩濃度が 1 0 m g / d L 超である場合、前記エルダフィチニブ治療が、血清リン酸塩濃度が 5 . 5 m g / d L 未満になるまで一時的に中断され、エルダフィチニブ治療がより低い投与量で再開される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

8 m g の量のエルダフィチニブが 1 日 1 回投与される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

9 m g の量のエルダフィチニブが 1 日 1 回投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 0】

前記患者の血清リン酸塩濃度が、エルダフィチニブ治療の第 1 サイクルの間の 1 4 日目 ± 2 日に測定される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

前記患者の血清リン酸塩濃度が、エルダフィチニブ治療の第 1 サイクルの間の 1 4 日目に測定される、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

前記癌が、尿路上皮癌、膀胱癌、肝細胞癌、扁平上皮癌、又は肺癌である、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記癌が、転移性又は外科的切除不能な尿路上皮癌である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記癌が、進行性又は転移性の胆管癌である、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記癌が、筋層非浸潤性膀胱癌である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記癌が、F G F R ゲノム変化を有する癌である、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記変化が、以下の融合 F G F R 3 : T A C C 3 v 1 ; F G F R 3 : T A C C 3 v 3 ; F G F R 3 : T A C C 3 イントロン ; F G F R 3 : B A I A P 2 L 1 ; F G F R 2 : A F F 3 ; F G F R 2 : B I C C 1 ; F G F R 2 : C A S P 7 ; F G F R 2 : C C D C 6 、及び F G F R 2 : O F D 1 から選択される、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記変化が、F G F R 3 - T A C C 3 融合である、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記癌が、F G F R 3 - T A C C 3 転座を有する膀胱癌、又はF G F R 3 - T A C C 3 転座を有する尿路上皮癌、又はF G F R 3 - T A C C 3 転座を有する転移性若しくは外科的切除不能な尿路上皮癌である、請求項 1 2 または 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記変化が、以下のF G F R 3 遺伝子突然変異：F G F R 3 R 2 4 8 C、F G F R 3 S 2 4 9 C、F G F R 3 G 3 7 0 C、およびF G F R 3 Y 3 7 3 C から選択される、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記癌が、膀胱癌、又は尿路上皮癌、又は転移性若しくは外科的切除不能な尿路上皮癌であり、前記癌は、以下のF G F R 3 遺伝子突然変異：F G F R 3 R 2 4 8 C、F G F R 3 S 2 4 9 C、F G F R 3 G 3 7 0 C、およびF G F R 3 Y 3 7 3 C の少なくとも 1 つを有する、請求項 1 2 または 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

8 m g の量のエルダフィチニブが 2 つの製剤として投与される、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記 2 つの製剤が 2 つの錠剤であり、それぞれが 4 m g のエルダフィチニブを含む、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

9 m g の量のエルダフィチニブが 3 つの製剤として投与される、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記 3 つの製剤が 3 つの錠剤であり、それぞれが 3 m g のエルダフィチニブを含む、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

癌の治療のための医薬組成物であって、エルダフィチニブを含み、エルダフィチニブが、8 m g の量で毎日、連続的に投与される、医薬組成物。

【請求項 2 7】

8 m g の量のエルダフィチニブが 1 日 1 回投与される、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記癌が、尿路上皮癌、膀胱癌、肝細胞癌、扁平上皮癌、又は肺癌である、請求項 2 6 または 2 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記癌が、転移性又は外科的切除不能な尿路上皮癌である、請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

前記癌が、進行性又は転移性の胆管癌である、請求項 2 6 または 2 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

前記癌が、筋層非浸潤性膀胱癌である、請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

前記癌が、F G F R ゲノム変化を有する癌である、請求項 2 6 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

前記変化が、以下の融合F G F R 3 : T A C C 3 v 1 ; F G F R 3 : T A C C 3 v 3 ; F G F R 3 : T A C C 3 イントロン ; F G F R 3 : B A I A P 2 L 1 ; F G F R 2 : A F F 3 ; F G F R 2 : B I C C 1 ; F G F R 2 : C A S P 7 ; F G F R 2 : C C D C 6 、及びF G F R 2 : O F D 1 から選択される、請求項 3 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

前記変化が、F G F R 3 - T A C C 3 融合である、請求項 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

前記癌が、F G F R 3 - T A C C 3 転座を有する膀胱癌、又は F G F R 3 - T A C C 3 転座を有する尿路上皮癌、又は F G F R 3 - T A C C 3 転座を有する転移性若しくは外科的切除不能な尿路上皮癌である、請求項 2 8 または 2 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

前記変化が、以下の F G F R 3 遺伝子突然変異：F G F R 3 R 2 4 8 C、F G F R 3 S 2 4 9 C、F G F R 3 G 3 7 0 C、および F G F R 3 Y 3 7 3 C から選択される、請求項 3 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

前記癌が、膀胱癌、又は尿路上皮癌、又は転移性若しくは外科的切除不能な尿路上皮癌であり、前記癌は、以下の F G F R 3 遺伝子突然変異：F G F R 3 R 2 4 8 C、F G F R 3 S 2 4 9 C、F G F R 3 G 3 7 0 C、および F G F R 3 Y 3 7 3 C の少なくとも 1 つを有する、請求項 2 8 または 2 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

8 m g の量のエルダフィチニブが 2 つの製剤として投与される、請求項 2 6 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

2 つの製剤が 2 つの錠剤であり、それぞれが 4 m g のエルダフィチニブを含む、請求項 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

エルダフィチニブの量を、血清リン酸塩の濃度に応じて、毎日、連続的な 9 m g にまで増加させる、請求項 2 6 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

前記血清リン酸塩の濃度が、エルダフィチニブ治療の第 1 サイクルの間の治療日に測定される、請求項 4 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

前記血清リン酸塩濃度が、エルダフィチニブ投与の 1 4 日目 ± 2 日に測定される、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

前記血清リン酸塩濃度が、エルダフィチニブ投与の 1 4 日目に測定される、請求項 4 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】

癌の治療のための医薬組成物であって、エルダフィチニブを含み、血清リン酸塩濃度が、5 . 5 m g / d L を含み 5 . 5 m g / d L から 7 m g / d L 未満、または 5 . 5 m g / d L を含み 5 . 5 m g / d L から 9 m g / d L 以下の範囲であるような量で用いられる、医薬組成物。

【請求項 4 5】

血清リン酸塩濃度が、5 . 5 m g / d L を含み 5 . 5 m g / d L から 7 m g / d L 未満の範囲である、請求項 4 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

癌患者の癌の治療のための医薬品の製造のためのエルダフィチニブの使用であって、
a) エルダフィチニブが 8 m g の量で毎日、連続的に投与され；
b) 前記患者の血清リン酸塩濃度が、エルダフィチニブ治療の第 1 サイクルの間の治療日に測定され；
c - 1) 前記血清リン酸塩濃度が 5 . 5 m g / d L 未満である場合、エルダフィチニブが、毎日、連続的に、9 m g の量で投与され；または
c - 2) 前記血清リン酸塩濃度が 5 . 5 m g / d L を含み 5 . 5 m g / d L から 7 m g / d L 未満の範囲である場合、前記患者が、8 m g、毎日の連続的な治療にとどまり；または

c - 3) 前記血清リン酸塩濃度が 7 m g / d L 以上である場合、前記エルダフィチニブ治療が、一時的に中断される、使用。

【請求項 4 7】

癌の治療のための医薬品の製造のためのエルダフィチニブの使用であって、エルダフィチニブが、8 m g の量で毎日、連続的に投与される、使用。

【請求項 4 8】

癌の治療のための医薬品の製造のためのエルダフィチニブの使用であって、血清リン酸塩濃度が、5 . 5 m g / d L を含み 5 . 5 m g / d L から 7 m g / d L 未満、または 5 . 5 m g / d L を含み 5 . 5 m g / d L から 9 m g / d L 以下の範囲であるような量での、使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 1 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 1 1】

【表 7】

表 7. レジメン 3 において患者の 10%以上に報告された TRAE^a

	レジメン1 10 mg 間欠投与 (n = 33)		レジメン2 6 mg 連続投与 (n = 78)		レジメン3 8 mg 連続投与 (n = 96)	
AE n (%)	あらゆる グレード	3 以上の グレード	あらゆる グレード	3 以上の グレード	あらゆる グレード	3 以上の グレード
高リン血症	15 (46)	0	48 (62)	0	66 (69)	2 (2)
口内炎	16 (49)	1 (3)	32 (41)	7 (9)	45 (47)	8 (8)
下痢	13 (39)	1 (3)	34 (44)	0	40 (42)	3 (3)
口腔乾燥	14 (42)	0	31 (40)	2 (3)	40 (42)	0
味覚障害	10 (30)	0	10 (13)	0	32 (33)	1 (1)
皮膚の乾燥	7 (21)	0	17 (22)	0	26 (27)	0
食欲減退	7 (21)	0	18 (23)	2 (3)	23 (24)	0
脱毛症	3 (9)	0	7 (9)	0	22 (23)	0
疲労	4 (12)	0	14 (18)	1 (1)	19 (20)	1 (1)
ドライアイ	2 (6)	0	2 (3)	1 (1)	17 (18)	0
目のかすみ	4 (12)	0	5 (6)	1 (1)	15 (16)	0
手掌足底発赤知覚 不全症候群	2 (6)	0	12 (15)	0	15 (16)	4 (4)
爪周囲炎	2 (6)	0	11 (14)	0	14 (15)	3 (3)
無力症	6 (18)	2 (6)	12 (15)	4 (5)	13 (14)	3 (3)
爪ジストロフィー	2 (6)	0	7 (9)	0	12 (13)	3 (3)
流涙増加	4 (12)	0	11 (14)	0	8 (8)	0
爪甲剥離症	5 (15)	0	13 (17)	5 (6)	10 (10)	1 (1)
FGFR 阻害剤クラス エフェクト(集計され た項(summed terms))						
眼の AE	14 (42)	1 (3)	27 (35)	2 (3)	55 (57)	5 (5)
皮膚及び皮下の AE	14 (42)	1 (3)	47 (60)	5 (6)	63 (66)	13 (14)

^a2017 年 12 月 5 日時点での全患者のデータ、データカットオフ(n=207)

以下の態様を包含し得る。

[1] 癌の治療の方法であって、それを必要とする被験者、具体的には癌患者に、血清リン酸塩の濃度が 5 . 5 m g / d L を含み 5 . 5 m g / d L から 7 m g / d L 未満の範囲であるか、又は 5 . 5 m g / d L を含み 5 . 5 m g / d L から 9 m g / d L 以下の範囲であるような量のエルダフィチニブを投与することを含む方法。

[2] 前記血清リン酸塩の濃度が 5 . 5 m g / d L を含み 5 . 5 m g / d L から 7 m g

/ d L 未満の範囲である、上記 [1] に記載の方法。

[3] 血清リン酸塩の濃度が 5 . 5 m g / d L を含み 5 . 5 m g / d L から 7 m g / d L 未満の範囲であるか、又は 5 . 5 m g / d L を含み 5 . 5 m g / d L から 9 m g / d L 以下の範囲であるような量での、癌の治療のための医薬品の製造のためのエルダフィチニブの使用。

[4] 前記血清リン酸塩の濃度が 5 . 5 m g / d L を含み 5 . 5 m g / d L から 7 m g / d L 未満の範囲である、上記 [3] に記載の使用。

[5] エルダフィチニブが、血清リン酸塩の濃度が 5 . 5 m g / d L を含み 5 . 5 m g / d L から 7 m g / d L 未満の範囲であるか、又は 5 . 5 m g / d L を含み 5 . 5 m g / d L から 9 m g / d L 以下の範囲であるような量で投与される、癌の治療に使用するためのエルダフィチニブ。

[6] 前記血清リン酸塩の濃度が 5 . 5 m g / d L を含み 5 . 5 m g / d L から 7 m g / d L 未満の範囲である、上記 [4] に記載の使用のためのエルダフィチニブ。

[7] 癌の治療の方法であって、それを必要とする被験者、具体的には癌患者に、 8 m g のエルダフィチニブを、毎日、具体的には 1 日 1 回、連続的に投与することを含む方法。

[8] 癌の治療のための医薬品の製造のためのエルダフィチニブの使用であって、前記医薬品が 8 m g の量でエルダフィチニブを含み、前記医薬品が、毎日、具体的には 1 日 1 回の連続的な投与のためである、エルダフィチニブの使用。

[9] エルダフィチニブが、 8 m g の量で毎日、具体的には 1 日 1 回連続的に投与される、癌の治療に使用するためのエルダフィチニブ。

[10] 前記癌が、尿路上皮癌、膀胱癌、肝細胞癌、扁平上皮癌、又は肺癌である、上記 [1] ~ [9] のいずれか一項に記載の方法又は使用。

[11] 前記癌が、転移性又は外科的切除不能な尿路上皮癌である、上記 [10] に記載の方法又は使用。

[12] 前記癌が、進行性又は転移性の胆管癌である、上記 [10] に記載の方法又は使用。

[13] 癌の治療の方法であって、

a) それを必要とする被験者、具体的には癌患者に、 8 m g のエルダフィチニブを、毎日、具体的には 1 日 1 回、連続的に投与すること；

b) 前記被験者の血清リン酸塩濃度を、エルダフィチニブ治療の第 1 サイクルの間の治療日に、具体的にはエルダフィチニブ投与の 14 日目 ± 2 日に、より具体的には 14 日目に測定することであって；

c - 1) 前記血清リン酸塩濃度が 5 . 5 m g / d L 未満である場合、エルダフィチニブが、 9 m g の量で、毎日、具体的には 1 日 1 回、連続的に投与され；

c - 2) 前記血清リン酸塩濃度が 5 . 5 m g / d L を含み 5 . 5 m g / d L から 7 m g / d L 未満の範囲である場合、エルダフィチニブが、 8 m g の量で、毎日、具体的には 1 日 1 回、連続的にさらに投与され；

c - 3) 前記血清リン酸塩濃度が 7 m g / d L 以上である場合、前記エルダフィチニブ治療が、血清リン酸塩濃度が 5 . 5 m g / d L 未満になるまで一時的に中断され、次いで、エルダフィチニブ治療が、毎日、具体的には 1 日 1 回、連続的な 8 m g で再開されることを含む方法。

[14] 癌患者の癌の治療のための医薬品の製造のためのエルダフィチニブの使用であって

a) 前記医薬品が 8 m g の量でエルダフィチニブを含み、前記医薬品が、毎日、具体的には 1 日 1 回の連続的な投与のためであり；

b) 前記患者の血清リン酸塩濃度が、エルダフィチニブ治療の第 1 サイクルの間の治療日に、具体的にはエルダフィチニブ投与の 14 日目 ± 2 日に、より具体的には 14 日目に測定され；

c - 1) 前記血清リン酸塩濃度が 5 . 5 m g / d L 未満である場合、毎日、具体的には 1

日 1 回、連続的な投与のための前記医薬品中のエルダフィチニブの量が 9 m g に増やされ
;

c - 2) 前記血清リン酸塩濃度が 5 . 5 m g / d L を含み 5 . 5 m g / d L から 7 m g /
d L 未満の範囲である場合、前記患者が、8 m g、毎日、具体的には 1 日 1 回の連続的な
治療にとどまり;

c - 3) 前記血清リン酸塩濃度が 7 m g / d L 以上である場合、前記エルダフィチニブ治
療が、血清リン酸塩濃度が 5 . 5 m g / d L 未満になるまで一時的に中断され、次いで、
エルダフィチニブ治療が、毎日、具体的には 1 日 1 回、連続的な 8 m g で再開される、使
用。

[1 5] 癌患者の癌の治療に使用するためのエルダフィチニブであって

a) エルダフィチニブが、8 m g の量で毎日、具体的には 1 日 1 回連続的に投与され;

b) 前記患者の血清リン酸塩濃度が、エルダフィチニブ治療の第 1 サイクルの間の治療日
に、具体的にはエルダフィチニブ投与の 1 4 日目 ± 2 日に、より具体的には 1 4 日目に測
定され;

c - 1) 前記血清リン酸塩濃度が 5 . 5 m g / d L 未満である場合、エルダフィチニブが
、9 m g の量で、毎日、具体的には 1 日 1 回、連続的に投与され;

c - 2) 前記血清リン酸塩濃度が 5 . 5 m g / d L を含み 5 . 5 m g / d L から 7 m g /
d L 未満の範囲である場合、エルダフィチニブが、8 m g の量で、毎日、具体的には 1 日
1 回、連続的にさらに投与され;

c - 3) 前記血清リン酸塩濃度が 7 m g / d L 以上である場合、前記エルダフィチニブ治
療が、血清リン酸塩濃度が 5 . 5 m g / d L 未満になるまで一時的に中断され、次いで、
エルダフィチニブ治療が、毎日、具体的には 1 日 1 回、連続的な 8 m g で再開される、エ
ルダフィチニブ。