

【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8mg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5.5mg/dL未満である場合、エルダフィチニブが毎日、連続的に、9mgの量で投与され；または

c-2) 前記血清リン酸塩濃度が5.5mg/dLを含み5.5mg/dLから7mg/dL未満の範囲である場合、前記患者が、8mg、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7mg/dL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7mg/dL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5.5mg/dL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7mg/dLを含み7mg/dLから9mg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5.5mg/dL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8mg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9mg/dL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5.5mg/dL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6mg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10mg/dL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10mg/dL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5.5mg/dL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】

8mg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】

9mg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10】

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14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11】

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14日目に測定される、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

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1～11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項13】

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12に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記癌が、進行性又は転移性の胆管癌である、請求項1～11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記癌が、筋層非浸潤性膀胱癌である、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記癌が、FGFRゲノム変化を有する癌である、請求項1～15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記変化が、以下の融合FGFR3：TACCC3 v1；FGFR3：TACCC3 v3；FGFR3：TACCC3イントロン；FGFR3：BAIAP2L1；FGFR2：AFF3；FGFR2：BICC1；FGFR2：CASP7；FGFR2：CCDC6及びFGFR2：OFD1から選択される、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記変化が、FGFR3-TACCC3融合である、請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記癌が、FGFR3 - TACCC3 転座を有する膀胱癌、又はFGFR3 - TACCC3 転座を有する尿路上皮癌、又はFGFR3 - TACCC3 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12または13に記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記変化が、以下のFGFR3 遺伝子突然変異：FGFR3 R248C、FGFR3 S249C、FGFR3 G370C、およびFGFR3 Y373C から選択される、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項21】

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FGFR3 遺伝子突然変異：FGFR3 R248C、FGFR3 S249C、FGFR3 G370C、およびFGFR3 Y373C の少なくとも1つを有する、請求項12または13に記載の医薬組成物。

【請求項22】

8mg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1～21のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項23】

前記2つの製剤が2つの錠剤であり、それぞれが4mgのエルダフィチニブを含む、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項24】

9mg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1～21のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項25】

前記3つの製剤が3つの錠剤であり、それぞれが3mgのエルダフィチニブを含む、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項26】

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、8mgの量で毎日、連続的に投与される、医薬組成物。

【請求項27】

8mgの量のエルダフィチニブが1日1回投与される、請求項26に記載の医薬組成物。

。

【請求項28】

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26または27に記載の医薬組成物。

【請求項29】

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28に記載の医薬組成物。

【請求項30】

前記癌が、進行性又は転移性の胆管癌である、請求項26または27に記載の医薬組成物。

【請求項31】

前記癌が、筋層非浸潤性膀胱癌である、請求項28に記載の医薬組成物。

【請求項32】

前記癌が、FGFRゲノム変化を有する癌である、請求項26～31のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項33】

前記変化が、以下の融合FGFR3 : TACCC3 v1 ; FGFR3 : TACCC3 v3 ; FGFR3 : TACCC3 イントロン ; FGFR3 : BA1AP2L1 ; FGFR2 : AFFF3 ; FGFR2 : BICC1 ; FGFR2 : CASP7 ; FGFR2 : CCDC6 、及びFGFR2 : OFD1 から選択される、請求項32に記載の医薬組成物。

【請求項34】

前記変化が、FGFR3-TACC3融合である、請求項33に記載の医薬組成物。

【請求項35】

前記癌が、FGFR3-TACC3転座を有する膀胱癌、又はFGFR3-TACC3転座を有する尿路上皮癌、又はFGFR3-TACC3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28または29に記載の医薬組成物。

【請求項36】

前記変化が、以下のFGFR3遺伝子突然変異：FGFR3 R248C、FGFR3 S249C、FGFR3 G370C、およびFGFR3 Y373Cから選択される、請求項32に記載の医薬組成物。

【請求項37】

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FGFR3遺伝子突然変異：FGFR3 R248C、FGFR3 S249C、FGFR3 G370C、およびFGFR3 Y373Cの少なくとも1つを有する、請求項28または29に記載の医薬組成物。

【請求項38】

8mg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26～37のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項39】

2つの製剤が2つの錠剤であり、それぞれが4mgのエルダフィチニブを含む、請求項38に記載の医薬組成物。

【請求項40】

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9mgにまで増加させる、請求項26～39のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項41】

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40に記載の医薬組成物。

【請求項42】

前記血清リン酸塩濃度が、エルダフィチニブ投与の14日目±2日に測定される、請求項41に記載の医薬組成物。

【請求項43】

前記血清リン酸塩濃度が、エルダフィチニブ投与の14日目に測定される、請求項42に記載の医薬組成物。

【請求項44】

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、5.5mg/dLを含み5.5mg/dLから7mg/dL未満、または5.5mg/dLを含み5.5mg/dLから9mg/dL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45】

血清リン酸塩濃度が、5.5mg/dLを含み5.5mg/dLから7mg/dL未満の範囲である、請求項44に記載の医薬組成物。

【請求項46】

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8mg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5.5mg/dL未満である場合、エルダフィチニブが、毎日、連続的に、9mgの量で投与され；または

c-2)前記血清リン酸塩濃度が5.5mg/dLを含み5.5mg/dLから7mg/dL未満の範囲である場合、前記患者が、8mg、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)	
	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)

以下の様子を含し得る。

[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5.5mg/dLを含み5.5mg/dLから7mg/dL未満の範囲であるか、又は5.5mg/dLを含み5.5mg/dLから9mg/dL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5.5mg/dLを含み5.5mg/dLから7mg/dL

/ 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9mgに増やされ；

c - 2) 前記血清リン酸塩濃度が5.5mg/dLを含み5.5mg/dLから7mg/dL未満の範囲である場合、前記患者が、8mg、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7mg/dL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5.5mg/dL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8mgで再開される、使用。

[15] 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、8mg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14日目±2日に、より具体的には14日に測定され；

c - 1) 前記血清リン酸塩濃度が5.5mg/dL未満である場合、エルダフィチニブが、9mg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5.5mg/dLを含み5.5mg/dLから7mg/dL未満の範囲である場合、エルダフィチニブが、8mg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7mg/dL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5.5mg/dL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8mgで再開される、エルダフィチニブ。