

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-521794

(P2020-521794A)

(43) 公表日 令和2年7月27日 (2020.7.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 P 1/16 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/16	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
<b>A 6 1 K 31/498 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/498	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁)		

(21) 出願番号	特願2019-566178 (P2019-566178)	(71) 出願人	397060175
(86) (22) 出願日	平成30年6月1日 (2018.6.1)		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2年1月28日 (2020.1.28)		ベー.
(86) 国際出願番号	PCT/EP2018/064523		ベルギー国 ベー. - 2 3 4 0 ベルセ
(87) 国際公開番号	W02018/220206		トルンハウッサーヴェヒ 3 0
(87) 国際公開日	平成30年12月6日 (2018.12.6)	(74) 代理人	100092783
(31) 優先権主張番号	17174295.0		弁理士 小林 浩
(32) 優先日	平成29年6月2日 (2017.6.2)	(74) 代理人	100095360
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		弁理士 片山 英二
(31) 優先権主張番号	18171315.7	(74) 代理人	100093676
(32) 優先日	平成30年5月8日 (2018.5.8)		弁理士 小林 純子
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100120134
			弁理士 大森 規雄
		(74) 代理人	100186897
			弁理士 平川 さやか
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 胆管癌の治療のための F G F R 2 阻害剤

## (57) 【要約】

本明細書では、患者の胆管癌を治療する方法であって：少なくとも F G F R 2 S N P C 3 8 3 R を含む 1 つ以上の F G F R 変異体の存在について患者からの生体試料を評価することと、少なくとも F G F R 2 S N P C 3 8 3 R を含む 1 つ以上の F G F R 変異体が試料中に存在する場合に、患者を F G F R 阻害剤で治療することと、を含む方法が開示される。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

患者の胆管癌を治療する方法であって：少なくとも F G F R 2    S N P    C 3 8 3 R を含む 1 つ以上の F G F R 変異体の存在について前記患者からの生体試料を評価することと、少なくとも F G F R 2    S N P    C 3 8 3 R を含む 1 つ以上の F G F R 変異体が前記試料中に存在する場合に、前記患者を F G F R 阻害剤で治療することと、を含む方法。

**【請求項 2】**

F G F R 2    S N P    C 3 8 3 R を有する患者の胆管癌を治療する方法であって、前記患者に F G F R 阻害剤を投与することを含む方法。

**【請求項 3】**

F G F R 2    S N P    C 3 8 3 R を有する患者の胆管癌の治療にて使用するための F G F R 阻害剤。

**【請求項 4】**

患者の胆管癌の治療のための薬剤の製造に対しての F G F R 阻害剤の使用であって、少なくとも F G F R 2    S N P    C 3 8 3 R を含む 1 つ以上の F G F R 変異体の存在について前記患者から得られる生体試料を評価することによって前記 F G F R 阻害剤を用いた前記治療が奏効する場合に前記患者が特定され、ここで前記少なくとも F G F R 2    S N P    C 3 8 3 R を含む 1 つ以上の F G F R 変異体の存在が検出される使用。

**【請求項 5】**

前記 F G F R 阻害剤がエルダフィチニブである、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の方法又は使用。

**【請求項 6】**

エルダフィチニブが、10 mg の用量で投与される、請求項 5 に記載の方法又は使用。

**【請求項 7】**

前記 10 mg の用量が断続的に投与される、請求項 6 に記載の方法又は使用。

**【請求項 8】**

エルダフィチニブが、10 mg の用量で断続的に 7 日間投与 / 7 日間休薬で投与される、請求項 7 に記載の方法又は使用。

**【請求項 9】**

エルダフィチニブが、1 日 1 回 8 mg の用量で投与される、請求項 5 に記載の方法又は使用。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本明細書では、繊維芽細胞増殖因子受容体阻害剤を用いた 1 つ以上の F G F R 変異体を有する患者の胆管癌を治療する方法が提供される。

**【背景技術】****【0002】**

遺伝子的異常の同定は、癌患者に対する適切な治療を選択するのに有用であり得る。これは、その癌の種類の主要な治療選択肢（最先端の治療）に失敗した癌患者、特に 2 番目以降の治療に認められた標準治療がない場合にも有用である。繊維芽細胞増殖因子受容体（F G F R）は、細胞の生存、増殖、マイグレーション、及び分化の調節に關与する受容体型チロシンキナーゼのファミリーである。F G F R 変異及び F G F R 融合又は転座を含む F G F R の変化が、一部の癌で観察されている。今日まで、F G F R 変化を有する患者において有効な承認された治療法は存在しない。

**【発明の概要】****【課題を解決するための手段】****【0003】**

本明細書では、患者の胆管癌を治療する方法であって：1 つ以上の F G F R 変異体の存

10

20

30

40

50

在について患者からの生体試料を評価することと、1つ以上のFGFR変異体が試料中に存在する場合に、患者をFGFR阻害剤で治療することと、を含む方法が開示される。

【0004】

本明細書では、患者の胆管癌を治療する方法であって：少なくともFGFR2 SNP C383Rを含む1つ以上のFGFR変異体；又は少なくとも融合FGFR2 - BICC1を含む1つ以上のFGFR変異体；又は少なくとも融合FGFR2 - CCAR1を含む1つ以上のFGFR変異体；又は少なくとも融合FGFR2 - KIAA1598を含む1つ以上のFGFR変異体；又は少なくとも融合DTWD2 - FGFR2を含む1つ以上のFGFR変異体；又は少なくとも融合ESR2 - FGFR2を含む1つ以上のFGFR変異体；又は少なくとも融合FGFR2 - MGEA5を含む1つ以上のFGFR変異体；又は少なくとも融合FGFR2 - SBNO2を含む1つ以上のFGFR変異体；又は少なくとも変異FGFR2 C390>YSを含む1つ以上のFGFR変異体；又は少なくとも変異FGFR2 N549Kを含む1つ以上のFGFR変異体の存在について；特に少なくともFGFR2 C383Rを含む1つ以上のFGFR変異体の存在について患者からの生体試料を評価することと、；上記のような1つ以上のFGFR変異体が試料中に存在する場合に、患者をFGFR阻害剤で治療すること；特に少なくともFGFR2 SNP C383Rを含む1つ以上のFGFR変異体が試料中に存在する場合に、患者をFGFR阻害剤で治療することと、を含む方法が開示される。

10

【0005】

本明細書では、FGFR2 SNP C383Rを有するか、又は融合FGFR2 - BICC1を有するか；又は融合FGFR2 - CCAR1を有するか；又は融合FGFR2 - KIAA1598を有するか；又は融合DTWD2 - FGFR2を有するか；又は融合ESR2 - FGFR2を有するか；又は融合FGFR2 - MGEA5を有するか；又は融合FGFR2 - SBNO2を有するか；又は変異FGFR2 C390>YSを有するか；又は変異FGFR2 N549Kを有する；特にFGFR2 C383Rを有する患者の胆管癌を治療する方法であって、前記患者にFGFR阻害剤を投与することを含む方法が開示される。患者は、1つ以上のさらなるFGFR変異体を含み得る。

20

【0006】

本明細書では、FGFR2 SNP C383Rを有するか、又は融合FGFR2 - BICC1を有するか；又は融合FGFR2 - CCAR1を有するか；又は融合FGFR2 - KIAA1598を有するか；又は融合DTWD2 - FGFR2を有するか；又は融合ESR2 - FGFR2を有するか；又は融合FGFR2 - MGEA5を有するか；又は融合FGFR2 - SBNO2を有するか；又は変異FGFR2 C390>YSを有するか；又は変異FGFR2 N549Kを有する；特にFGFR2 C383Rを有する患者の胆管癌の治療にて使用するためのFGFR阻害剤が開示される。患者は、1つ以上のさらなるFGFR変異体を含み得る。

30

【0007】

本明細書では、FGFR2 SNP C383Rを有するか、又は融合FGFR2 - BICC1を有するか；又は融合FGFR2 - CCAR1を有するか；又は融合FGFR2 - KIAA1598を有するか；又は融合DTWD2 - FGFR2を有するか；又は融合ESR2 - FGFR2を有するか；又は融合FGFR2 - MGEA5を有するか；又は融合FGFR2 - SBNO2を有するか；又は変異FGFR2 C390>YSを有するか；又は変異FGFR2 N549Kを有する；特にFGFR2 C383Rを有する患者の胆管癌の治療のための薬剤の製造におけるFGFR阻害剤の使用が開示される。患者は、1つ以上のさらなるFGFR変異体を含み得る。

40

【0008】

本明細書では、患者の胆管癌の治療にて使用するためのFGFR阻害剤であって、少なくともFGFR2 SNP C383Rを含む1つ以上のFGFR変異体；又は少なくとも融合FGFR2 - BICC1を含む1つ以上のFGFR変異体；又は少なくとも融合FGFR2 - CCAR1を含む1つ以上のFGFR変異体；又は少なくとも融合FGFR2

50

- K I A A 1 5 9 8を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合D T W D 2 - F G F R 2を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合E S R 2 - F G F R 2を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合F G F R 2 - M G E A 5を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合F G F R 2 - S B N O 2を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも変異F G F R 2 C 3 9 0 > Y Sを含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも変異F G F R 2 N 5 4 9 Kを含む1つ以上のF G F R変異体の存在について；特に少なくともF G F R 2 C 3 8 3 Rを含む1つ以上のF G F R変異体の存在について患者から得られる生体試料を評価することによってF G F R阻害剤を用いた治療が奏効するか、又は奏効する可能性が高い場合に患者が特定され、ここで少なくともF G F R 2 S N P C 3 8 3 Rを含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合F G F R 2 - B I C C 1を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合F G F R 2 - C C A R 1を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合F G F R 2 - K I A A 1 5 9 8を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合D T W D 2 - F G F R 2を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合E S R 2 - F G F R 2を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合F G F R 2 - M G E A 5を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合F G F R 2 - S B N O 2を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも変異F G F R 2 C 3 9 0 > Y Sを含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも変異F G F R 2 N 5 4 9 Kを含む1つ以上のF G F R変異体の存在；特に少なくともF G F R 2 C 3 8 3 Rを含む1つ以上のF G F R変異体の存在が検出される阻害剤が開示される。

10

20

#### 【0009】

本明細書では、患者の胆管癌の治療のための薬剤の製造に対してのF G F R阻害剤の使用であって、少なくともF G F R 2 S N P C 3 8 3 Rを含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合F G F R 2 - B I C C 1を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合F G F R 2 - C C A R 1を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合F G F R 2 - K I A A 1 5 9 8を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合D T W D 2 - F G F R 2を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合E S R 2 - F G F R 2を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合F G F R 2 - M G E A 5を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合F G F R 2 - S B N O 2を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも変異F G F R 2 C 3 9 0 > Y Sを含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも変異F G F R 2 N 5 4 9 Kを含む1つ以上のF G F R変異体の存在について；特に少なくともF G F R 2 C 3 8 3 Rを含む1つ以上のF G F R変異体の存在について患者から得られる生体試料を評価することによってF G F R阻害剤を用いた治療が奏効するか、又は奏効する可能性が高い場合に患者が特定され、ここで少なくともF G F R 2 S N P C 3 8 3 Rを含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合F G F R 2 - B I C C 1を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合F G F R 2 - C C A R 1を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合F G F R 2 - K I A A 1 5 9 8を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合D T W D 2 - F G F R 2を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合E S R 2 - F G F R 2を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合F G F R 2 - M G E A 5を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも融合F G F R 2 - S B N O 2を含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも変異F G F R 2 C 3 9 0 > Y Sを含む1つ以上のF G F R変異体；又は少なくとも変異F G F R 2 N 5 4 9 Kを含む1つ以上のF G F R変異体の存在；特に少なくともF G F R 2 C 3 8 3 Rを含む1つ以上のF G F R変異体の存在が検出される使用が開示される。

30

40

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0010】

特定の数値への言及は、文脈が明確に別段の指示をしない限り、少なくともその特定の値を含む。値の範囲が示される場合、別の実施形態は、1つの特定の値から及び/又は他の特定の値までを含む。さらに、範囲で記載された値への言及は、その範囲内のあらゆる

50

値を含む。全ての範囲は、包括的であり、組み合わせ可能である。

【0011】

明細書全体を通して、以下の略称を使用する：F G F R（繊維芽細胞増殖因子受容体）；F F P E T（ホルマリン固定パラフィン包埋組織）；S N P（一塩基多型）。

【0012】

本明細書で使用する場合、「治療する」及び類似の用語は、癌症状の重症度及び／又は頻度を低減すること、癌症状及び／又は前記症状の根底にある原因を排除すること、癌症状及び／又はそれらの根底にある原因の頻度又は可能性を低減すること、並びに癌によって直接的又は間接的に引き起こされる損傷を改善又は修正することを指す。

【0013】

「生体試料」は、癌細胞を得ることができ、且つF G F R変異体の検出が可能である、患者からの任意の試料を指す。好適な生体試料としては、血液、リンパ液、骨髓、固形の腫瘍試料又はそれら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、F F P E Tであり得る。

【0014】

F G F R変異体

本明細書で使用する場合、語句「F G F R変異体」は、F G F R融合遺伝子、F G F R一塩基多型、F G F R変異、又はこれらの全てを指す。一実施形態では、語句「F G F R変異体」は、F G F R融合遺伝子、F G F R一塩基多型、又はその両方を指す。一実施形態では、語句「F G F R変異体」は、F G F R融合遺伝子を指す。一実施形態では、語句「F G F R変異体」は、F G F R変異を指す。

【0015】

「F G F R融合体」又は「F G F R融合遺伝子」は、2つの遺伝子間の転座によって作成される、F G F R（例えば、F G R F 2又はF G F R 3）又はその一部分及び融合パートナー又はその一部分をコードする遺伝子を指す。患者からの生体試料における1つ以上のF G F R融合遺伝子の存在は、開示されている方法を使用するか又は文献に記載されている適切な方法を使用して決定することができる。

【0016】

「F G F R一塩基多型」（S N P）は、個体中で一塩基が異なるF G F R 2又はF G F R 3遺伝子を指す。本明細書で開示の治療方法又は使用における具体的なF G F R S N Pは、F G F R 2 C 3 8 3 Rである。患者からの生体試料における1つ以上のF G F R S N Pの存在は、開示されている方法を使用するか又は文献に記載されている適切な方法を使用して決定することができる。

【0017】

本明細書で使用される場合は常に、F G F R 2 S N P C 3 8 3 R又はF G F R 2 C 3 8 3 Rは、3 8 3位のシステインがアルギニンで置換されたF G F R 2変異を意味する。用語は、同じ意味で用いられてよい。

【0018】

開示の方法で使用するためのF G F R阻害剤又は使用

本明細書では、開示の方法で使用するのに好適なF G F R阻害剤が提供される。

【0019】

いくつかの実施形態では、少なくともF G F R 2 S N P C 3 8 3 Rを含む1つ以上のF G F R変異体が試料中に存在する場合に、米国特許出願公開第2013/0072457A1号明細書（参照により本明細書に組み込まれる）にて開示されたF G F R阻害剤（その任意の互変異性又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）（好適なR基もまた、米国特許出願公開第2013/0072457A1号明細書で開示されている）で胆管癌患者を治療することができる。いくつかの実施形態では、例えば、患者は、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 - 1 H - 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「J N J - 42756

10

20

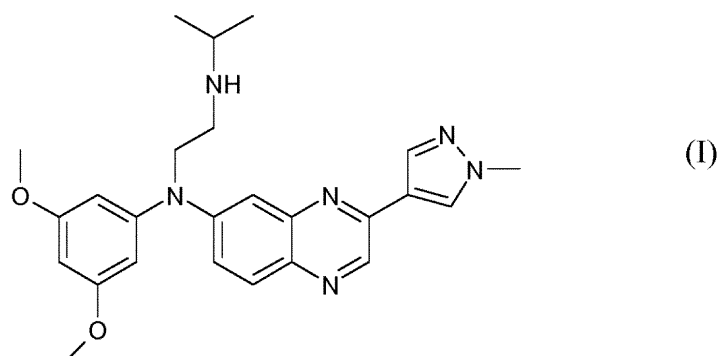
30

40

50

493」又は「JNJ493」又はエルダフィチニブと称される)：

【化1】



10

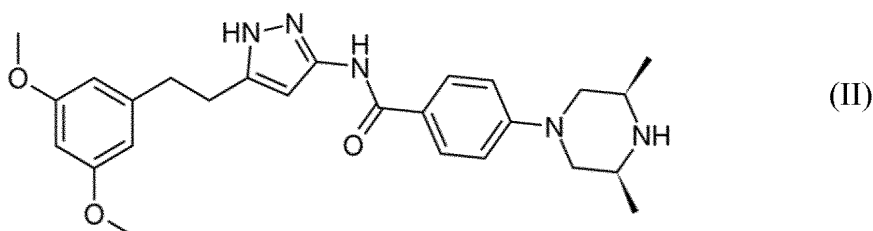
、そのN - オキシド、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物で治療することができる。いくつかの態様では、薬学的に許容される塩は、HCl塩である。いくつかの態様では、JNJ493塩基で患者を治療することができる。

【0020】

いくつかの実施形態では、少なくともFGFR2 SNP C383Rを含む1つ以上のFGFR変異体が試料中に存在する場合に、胆管癌患者をFGFR阻害剤で治療することができ、ここで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に記載されるとおりの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)：

20

【化2】



30

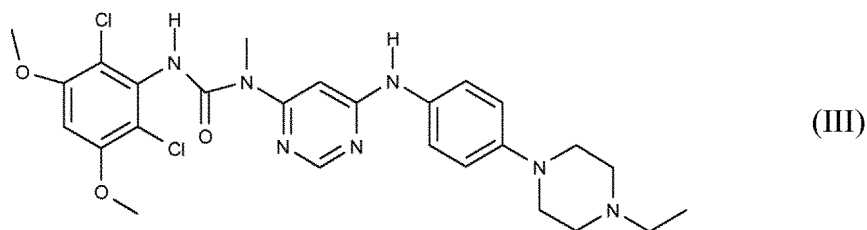
であり、化学的に可能である場合に、その任意の互変異性又は立体化学的異性形態、及びそのN - オキシド、その薬学的に許容される塩又はその溶媒和物を含む。

40

【0021】

いくつかの実施形態では、少なくともFGFR2 SNP C383Rを含む1つ以上のFGFR変異体が試料中に存在する場合に、胆管癌患者をFGFR阻害剤で治療することができ、ここで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とおりの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} - 1 - メチル - ウレア(NVP - BGJ398)：

## 【化 3】



10

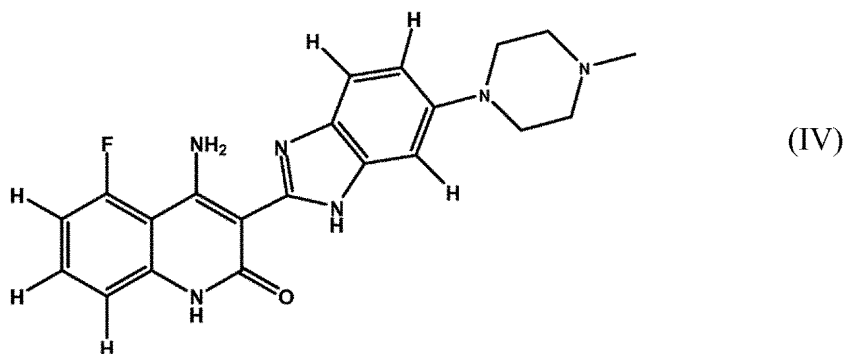
であり、化学的に可能である場合に、その任意の互変異性又は立体化学的異性形態、及びそのN - オキシド、その薬学的に許容される塩又はその溶媒和物を含む。

## 【0022】

いくつかの実施形態では、少なくともFGFR2 SNP C383Rを含む1つ以上のFGFR変異体が試料中に存在する場合に、胆管癌患者をFGFR阻害剤で治療することができ、ここで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とおりの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) :

20

## 【化 4】



30

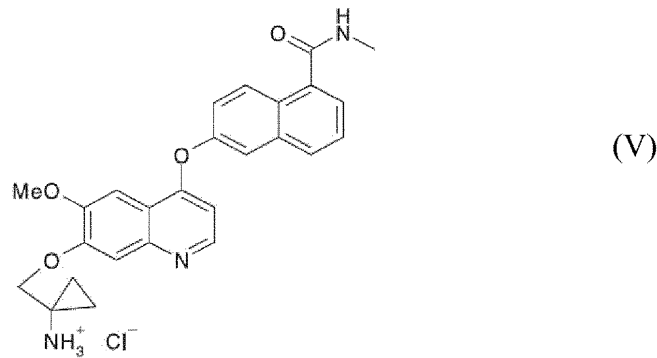
であり、化学的に可能である場合に、その任意の互変異性又は立体化学的異性形態、及びそのN - オキシド、その薬学的に許容される塩又はその溶媒和物を含む。

## 【0023】

いくつかの実施形態では、少なくともFGFR2 SNP C383Rを含む1つ以上のFGFR変異体が試料中に存在する場合に、胆管癌患者をFGFR阻害剤で治療することができ、ここで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とおりの6 - (7 - ((1 - 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 - ナフトアミド(AL3810) (ルシタニブ; E-3810) :

40

## 【化 5】



10

であり、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、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。

## 【0024】

いくつかの実施形態では、少なくともFGFR2 SNP C383Rを含む1つ以上のFGFR変異体が試料中に存在する場合に、胆管癌患者をFGFR阻害剤で治療することができ、ここでFGFR阻害剤は、国際公開第2013/076186号パンフレット

20

## 【0025】

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 (Chugai)、FP-1039 (GSK/Five Prime)、Blueprint、LY-2874455 (Lilly)、RG-7444 (Roche)、又はその任意の組合せが挙げられ、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。

30

## 【0026】

いくつかの実施形態では、少なくともFGFR2 SNP C383Rを含む1つ以上のFGFR変異体が試料中に存在する場合に、胆管癌患者をFGFR阻害剤で治療することができ、ここでFGFR阻害剤は、BAY1163877 (Bayer)であり、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。

## 【0027】

いくつかの実施形態では、少なくともFGFR2 SNP C383Rを含む1つ以上のFGFR変異体が試料中に存在する場合に、胆管癌患者をFGFR阻害剤で治療することができ、ここでFGFR阻害剤は、BAY1179470 (Bayer)であり、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。

40

## 【0028】

いくつかの実施形態では、少なくともFGFR2 SNP C383Rを含む1つ以上のFGFR変異体が試料中に存在する場合に、胆管癌患者をFGFR阻害剤で治療することができ、ここでFGFR阻害剤は、TAS-120 (Taiho)であり、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。

## 【0029】

いくつかの実施形態では、少なくともFGFR2 SNP C383Rを含む1つ以上のFGFR変異体が試料中に存在する場合に、胆管癌患者をFGFR阻害剤で治療するこ

50

とができ、ここでF G F R阻害剤は、A R Q 0 8 7 ( A r Q u l e )であり、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。

【0030】

いくつかの実施形態では、少なくともF G F R 2 S N P C 3 8 3 Rを含む1つ以上のF G F R変異体が試料中に存在する場合に、胆管癌患者をF G F R阻害剤で治療することができ、ここでF G F R阻害剤は、A S P 5 8 7 8 ( A s t e l l a s )であり、化学的に可能である場合に、その任意の互変異性体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。

【0031】

いくつかの実施形態では、少なくともF G F R 2 S N P C 3 8 3 Rを含む1つ以上のF G F R変異体が試料中に存在する場合に、胆管癌患者をF G F R阻害剤で治療することができ、ここでF G F R阻害剤は、F F 2 8 4 ( C h u g a i )であり、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。

【0032】

いくつかの実施形態では、少なくともF G F R 2 S N P C 3 8 3 Rを含む1つ以上のF G F R変異体が試料中に存在する場合に、胆管癌患者をF G F R阻害剤で治療することができ、ここでF G F R阻害剤は、F P - 1 0 3 9 ( G S K / F i v e P r i m e )であり、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。

【0033】

いくつかの実施形態では、少なくともF G F R 2 S N P C 3 8 3 Rを含む1つ以上のF G F R変異体が試料中に存在する場合に、胆管癌患者をF G F R阻害剤で治療することができ、ここでF G F R阻害剤は、B l u e p r i n tであり、化学的に可能である場合に、その任意の互変異性体又は立体異性形態、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。

【0034】

いくつかの実施形態では、少なくともF G F R 2 S N P C 3 8 3 Rを含む1つ以上のF G F R変異体が試料中に存在する場合に、胆管癌患者をF G F R阻害剤で治療することができ、ここでF G F R阻害剤は、L Y - 2 8 7 4 4 5 5 ( L i l l y )であり、化学的に可能である場合に、その任意の互変異性体又は立体異性形態、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。

【0035】

いくつかの実施形態では、少なくともF G F R 2 S N P C 3 8 3 Rを含む1つ以上のF G F R変異体が試料中に存在する場合に、胆管癌患者をF G F R阻害剤で治療することができ、ここでF G F R阻害剤は、R G - 7 4 4 4 ( R o c h e )であり、化学的に可能である場合に、その任意の互変異性体又は立体異性形態、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。

【0036】

塩は、P h a r m a c e u t i c a l S a l t s : P r o p e r t i e s , S e l e c t i o n , a n d U s e , P . H e i n r i c h S t a h l ( E d i t o r ) , C a m i l l e G . W e r m u t h ( E d i t o r ) , I S B N : 3 - 9 0 6 3 9 - 0 2 6 - 8 , H a r d c o v e r , 3 8 8 p a g e s , A u g u s t 2 0 0 2 ( 参照により本明細書に組み込まれる ) に記載されている方法などの従来の化学的方法により、塩基性又は酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸形態又は遊離塩基形態を水中若しくは有機溶媒中又はその2つの混合物中 ( 一般にはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリルなどの非水性媒体が使用される ) で適切な塩基又は酸と反応させることにより調製することができる。開示される方法で使用するためのF G F R阻害剤は、塩が生成され

10

20

30

40

50

る酸の  $pK_a$  に依存してモノ塩、又はジ塩として存在し得る。

#### 【0037】

酸付加塩は、無機及び有機の両方の多様な酸で生成し得る。酸付加塩の例としては、限定されないが、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸（例えば、L-アスコルビン酸）、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ブタン酸、(+)-ショウノウ酸、カンファー-スルホン酸、(+)-(1S)-カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、グルクロン酸（例えば、D-グルクロン酸）、グルタミン酸（例えば、L-グルタミン酸）、-オキシグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩化水素酸、ヨウ化水素酸、イセチオン酸、乳酸（例えば、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸）、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸（例えば、ナフタレン-2-スルホン酸）、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、L-ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸、トルエンスルホン酸（例えば、p-トルエンスルホン酸）、ウンデシレン酸及び吉草酸並びにアシル化アミノ酸及びカチオン交換樹脂を含む酸で生成される塩が挙げられる。

10

20

#### 【0038】

ある特定の群の塩は、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（メシレート）、エタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、吉草酸、プロパン酸、ブタン酸、マロン酸、グルクロン酸及びラクトビオン酸から生成された塩からなる。別の群の酸付加塩としては、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生成された塩が挙げられる。

30

#### 【0039】

化合物がアニオン性であるか、又はアニオン性であり得る官能基を有する（例えば、 $-COOH$  は、 $-COO^-$  であり得る）場合、次いで塩は、好適なカチオンで生成され得る。好適な無機カチオンの例としては、 $Na^+$  及び  $K^+$  などのアルカリ金属イオン、 $Ca^{2+}$  及び  $Mg^{2+}$  などのアルカリ土類金属カチオン並びに  $Al^{3+}$  などの他のカチオンが挙げられるが、これらに限定されない。好適な有機カチオンの例としては、アンモニウムイオン（すなわち  $NH_4^+$ ）及び置換アンモニウムイオン（例えば、 $NH_3R^+$ 、 $NH_2R_2^+$ 、 $NHR_3^+$ 、 $NR_4^+$ ）が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0040】

いくつかの好適な置換アンモニウムイオンの例としては、エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミン及びトロメタミン並びにリシン及びアルギニンなどのアミノ酸から誘導されたものである。一般的な四級アンモニウムイオンの一例は、 $N(CH_3)_4^+$  である。

40

#### 【0041】

化合物がアミン官能基を含む場合、これらは、当業者に周知の方法により、例えばアルキル化剤との反応により四級アンモニウム塩を生成し得る。そのような四級アンモニウム化合物は、本開示の化合物の範囲内である。アミン官能基を含む化合物は、N-オキシドも生成し得る。アミン官能基を含む化合物への本明細書での言及は、N-オキシドも含む

50

。化合物が数個のアミン官能基を含む場合、1つ以上の窒素原子が酸化されてN - オキシドを生成し得る。N - オキシドの特定の例は、三級アミン又は窒素含有複素環の窒素原子のN - オキシドである。N - オキシドは、過酸化水素又は過酸（例えば、ペルオキシカルボン酸）などの酸化剤による、対応するアミンの処理により生成することができ、例えばJerry MarchによるAdvanced Organic Chemistry, 4<sup>th</sup> Edition, Wiley Interscience, pagesを参照されたい。より詳細には、N - オキシドは、L. W. Deady (Syn. Comm. (1977), 7, 509 - 514) の手順に従って作製することができ、この手順では、アミン化合物は、例えば、ジクロロメタンのような不活性溶媒中でm - クロロペルオキシ安息香酸 (MCPBA) と反応する。

10

#### 【0042】

本明細書で使用する場合、用語「溶媒和物」は、化合物と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含む。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ものとする。好適な溶媒和物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、エタノールアミンなどと組み合わせた本開示の化合物が挙げられる。化合物は、溶液中でその生物学的効果を発揮し得る。

20

#### 【0043】

溶媒和物は、薬化学においてよく知られている。それらは、物質調製のプロセス（例えば、その精製に関連して）、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り得、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生成される。当業者は、標準的で長く利用された手法により、水和物又は他の溶媒和物が、所与の化合物を調製するのに利用された単離条件又は精製条件により生成されたかどうかを決定できる。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線結晶学（例えば、単結晶X線結晶学又はX線粉末回折）及び固体NMR (SS - NMR、別名マジックアングルスピニングNMR又はMAS - NMR) が挙げられる。そのような手法は、NMR、IR、HPLC及びMSと同様に、熟練した化学者の標準的な分析道具一式の一部である。或いは、当業者は、特定の溶媒和物に要する溶媒の量を含む結晶化条件を利用して、意図的に溶媒和物を生成することができる。その後、上述の標準的な方法を利用して、溶媒和物が生成したかどうかを確認することができる。FGFR阻害剤の任意の錯体（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。

30

#### 【0044】

さらに、化合物は、1つ以上の多形（結晶質）又は非晶質形態を有し得る。

#### 【0045】

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、その元素の全同位元素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<sup>1</sup>H、<sup>2</sup>H (D) 及び<sup>3</sup>H (T) を含む。同様に、炭素及び酸素への言及は、その範囲内にそれぞれ<sup>12</sup>C、<sup>13</sup>C及び<sup>14</sup>C並びに<sup>16</sup>O及び<sup>18</sup>Oを含む。同位元素は、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、放射性同位元素を含まない。そのような化合物は、治療用途に好ましい。しかし、別の実施形態では、化合物は、1つ以上の放射性同位元素を含み得る。そのような放射性同位元素を含む化合物は、診断に関連して有用であり得る。

40

#### 【0046】

いくつかの実施形態では、少なくともFGFR2 SNP C383Rを含む1つ以上のFGFR変異体が試料中に存在する場合に、胆管癌患者をFGFR阻害剤で治療し、ここでFGFR阻害剤は、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

50

ル]エタン - 1, 2 - ジアミン (本明細書では「JNJ - 42756493」と称する)、又はその薬学的に許容される塩若しくはその溶媒和物である。一実施形態では、FGFR 阻害剤はJNJ - 42756493塩基である。

【0047】

患者の癌の治療方法

本明細書では、患者の胆管癌を治療する方法であって：少なくともFGFR2 SNP C383Rを含む1つ以上のFGFR変異体の存在について患者からの生体試料を評価することと、少なくともFGFR2 SNP C383Rを含む1つ以上のFGFR変異体が試料中に存在する場合に、患者をFGFR阻害剤で治療することと、を含む方法が開示される。一実施形態では、FGFR阻害剤はエルダフィチニブである。

10

【0048】

本明細書では、FGFR2 SNP C383Rを有する患者の胆管癌を治療する方法であって、前記患者にFGFR阻害剤を投与することを含む方法が開示される。患者は、1つ以上のさらなるFGFR変異体を含み得る。一実施形態では、FGFR阻害剤はエルダフィチニブである。

【0049】

本明細書では、FGFR2 SNP C383Rを有する患者の胆管癌の治療にて使用するためのFGFR阻害剤が開示される。患者は、1つ以上のさらなるFGFR変異体を含み得る。一実施形態では、FGFR阻害剤はエルダフィチニブである。

【0050】

本明細書では、FGFR2 SNP C383Rを有する患者の胆管癌の治療のための薬剤の製造におけるFGFR阻害剤の使用が開示される。患者は、1つ以上のさらなるFGFR変異体を含み得る。一実施形態では、FGFR阻害剤はエルダフィチニブである。

20

【0051】

本明細書では、患者の胆管癌の治療にて使用するためのFGFR阻害剤であって、少なくともFGFR2 SNP C383Rを含む1つ以上のFGFR変異体の存在について患者から得られる生体試料を評価することによってFGFR阻害剤を用いた治療が奏効するか、又は奏効する可能性が高い場合に患者が特定され、ここで少なくともFGFR2 SNP C383Rを含む1つ以上のFGFR変異体の存在が検出される阻害剤が開示される。一実施形態では、FGFR阻害剤はエルダフィチニブである。

30

【0052】

本明細書では、患者の胆管癌の治療のための薬剤の製造に対してのFGFR阻害剤の使用であって、少なくともFGFR2 SNP C383Rを含む1つ以上のFGFR変異体の存在について患者から得られる生体試料を評価することによってFGFR阻害剤を用いた治療が奏効するか、又は奏効する可能性が高い場合に患者が特定され、ここで少なくともFGFR2 SNP C383Rを含む1つ以上のFGFR変異体の存在が検出される使用が開示される。一実施形態では、FGFR阻害剤はエルダフィチニブである。

【0053】

一実施形態では、エルダフィチニブは10mgの用量で投与される。

【0054】

一実施形態では、エルダフィチニブは10mgの用量で断続的に投与される。

40

【0055】

一実施形態では、エルダフィチニブは10mgの用量で断続的に7日間投与/7日間休薬で投与される。

【0056】

一実施形態では、エルダフィチニブは8mg、特に1日1回8mg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8mg、特に1日1回8mgの用量で投与され、血清リン酸塩レベル(例：血清リン酸塩レベルは、5.5mg/dL未満であるか、又は7mg/dL未満であるか、又は7mg/dL~9mg/dL以下の範囲であるか、又は9mg/dL以下である)に応じて、及び観察された治療関連の有害事象に応じて9mg

50

に増量する選択肢を有する。一実施形態では、増加するかどうかを決定するための血清リン酸塩の濃度は、エルダフィチニブ治療の第1サイクルの間の治療日に、特にエルダフィチニブ投与の14日目±2日に、より特定すると14日目に測定される。

【0057】

本発明の一実施形態では、本明細書で記載されたような治療方法及び使用において、FGFR2 SNP C383Rを、FGFR融合FGFR2-BICC1に置き換えてもよい。

【0058】

本明細書では、患者の胆管癌を治療する方法であって：少なくともFGFR2-BICC1を含む1つ以上のFGFR変異体の存在について患者からの生体試料を評価することと、少なくともFGFR2-BICC1を含む1つ以上のFGFR変異体が試料中に存在する場合に、患者をFGFR阻害剤で治療することと、を含む方法が開示される。一実施形態では、FGFR阻害剤はエルダフィチニブである。

10

【0059】

本明細書では、FGFR2-BICC1を有する患者の胆管癌を治療する方法であって、前記患者にFGFR阻害剤を投与することを含む方法が開示される。患者は、1つ以上のさらなるFGFR変異体を含み得る。一実施形態では、FGFR阻害剤はエルダフィチニブである。

【0060】

本明細書では、FGFR2-BICC1を有する患者の胆管癌の治療にて使用するためのFGFR阻害剤が開示される。患者は、1つ以上のさらなるFGFR変異体を含み得る。一実施形態では、FGFR阻害剤はエルダフィチニブである。

20

【0061】

本明細書では、FGFR2-BICC1を有する患者の胆管癌の治療のための薬剤の製造におけるFGFR阻害剤の使用が開示される。患者は、1つ以上のさらなるFGFR変異体を含み得る。一実施形態では、FGFR阻害剤はエルダフィチニブである。

【0062】

本明細書では、患者の胆管癌の治療にて使用するためのFGFR阻害剤であって、少なくともFGFR2-BICC1を含む1つ以上のFGFR変異体の存在について患者から得られる生体試料を評価することによってFGFR阻害剤を用いた治療が奏効するか、又は奏効する可能性が高い場合に患者が特定され、ここで少なくともFGFR2-BICC1を含む1つ以上のFGFR変異体の存在が検出される阻害剤が開示される。一実施形態では、FGFR阻害剤はエルダフィチニブである。

30

【0063】

本明細書では、患者の胆管癌の治療のための薬剤の製造に対してのFGFR阻害剤の使用であって、少なくともFGFR2-BICC1を含む1つ以上のFGFR変異体の存在について患者から得られる生体試料を評価することによってFGFR阻害剤を用いた治療が奏効するか、又は奏効する可能性が高い場合に患者が特定され、ここで少なくともFGFR2-BICC1を含む1つ以上のFGFR変異体の存在が検出される使用が開示される。一実施形態では、FGFR阻害剤はエルダフィチニブである。

40

【0064】

本発明の一実施形態では、本明細書で記載されたような治療方法及び使用において、FGFR2 SNP C383Rを、FGFR融合FGFR2-CCAR1に置き換えてもよい。

【0065】

本明細書では、患者の胆管癌を治療する方法であって：少なくともFGFR2-CCAR1を含む1つ以上のFGFR変異体の存在について患者からの生体試料を評価することと、少なくともFGFR2-CCAR1を含む1つ以上のFGFR変異体が試料中に存在する場合に、患者をFGFR阻害剤で治療することと、を含む方法が開示される。一実施形態では、FGFR阻害剤はエルダフィチニブである。

50

## 【0066】

本明細書では、F G F R 2 - C C A R 1 を有する患者の胆管癌を治療する方法であって、前記患者にF G F R 阻害剤を投与することを含む方法が開示される。患者は、1つ以上のさらなるF G F R 変異体を含み得る。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

## 【0067】

本明細書では、F G F R 2 - C C A R 1 を有する患者の胆管癌の治療にて使用するためのF G F R 阻害剤が開示される。患者は、1つ以上のさらなるF G F R 変異体を含み得る。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

## 【0068】

本明細書では、F G F R 2 - C C A R 1 を有する患者の胆管癌の治療のための薬剤の製造におけるF G F R 阻害剤の使用が開示される。患者は、1つ以上のさらなるF G F R 変異体を含み得る。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

## 【0069】

本明細書では、患者の胆管癌の治療にて使用するためのF G F R 阻害剤であって、少なくともF G F R 2 - C C A R 1 を含む1つ以上のF G F R 変異体の存在について患者から得られる生体試料を評価することによってF G F R 阻害剤を用いた治療が奏効するか、又は奏効する可能性が高い場合に患者が特定され、ここで少なくともF G F R 2 - C C A R 1 を含む1つ以上のF G F R 変異体の存在が検出される阻害剤が開示される。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

## 【0070】

本明細書では、患者の胆管癌の治療のための薬剤の製造に対してのF G F R 阻害剤の使用であって、少なくともF G F R 2 - C C A R 1 を含む1つ以上のF G F R 変異体の存在について患者からの生体試料を評価することによってF G F R 阻害剤を用いた治療が奏効するか、又は奏効する可能性が高い場合に患者が特定され、ここで少なくともF G F R 2 - C C A R 1 を含む1つ以上のF G F R 変異体の存在が検出される使用が開示される。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

## 【0071】

本発明の一実施形態では、本明細書に記載されたような治療方法及び使用において、F G F R 2 S N P C 3 8 3 R を、F G F R 融合F G F R 2 - K I A A 1 5 9 8 に置き換えてもよい。

## 【0072】

本明細書では、患者の胆管癌を治療する方法であって：少なくともF G F R 2 - K I A A 1 5 9 8 を含む1つ以上のF G F R 変異体の存在について患者からの生体試料を評価することと、少なくともF G F R 2 - K I A A 1 5 9 8 を含む1つ以上のF G F R 変異体が試料中に存在する場合に、患者をF G F R 阻害剤で治療することと、を含む方法が開示される。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

## 【0073】

本明細書では、F G F R 2 - K I A A 1 5 9 8 を有する患者の胆管癌を治療する方法であって、前記患者にF G F R 阻害剤を投与することを含む方法が開示される。患者は、1つ以上のさらなるF G F R 変異体を含み得る。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

## 【0074】

本明細書では、F G F R 2 - K I A A 1 5 9 8 を有する患者の胆管癌の治療にて使用するためのF G F R 阻害剤が開示される。患者は、1つ以上のさらなるF G F R 変異体を含み得る。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

## 【0075】

本明細書では、F G F R 2 - K I A A 1 5 9 8 を有する患者の胆管癌の治療のための薬剤の製造におけるF G F R 阻害剤の使用が開示される。患者は、1つ以上のさらなるF G F R 変異体を含み得る。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

10

20

30

40

50

## 【0076】

本明細書では、患者の胆管癌の治療にて使用するためのFGFR阻害剤であって、少なくともFGFR2 - KIAA1598を含む1つ以上のFGFR変異体の存在について患者から得られる生体試料を評価することによってFGFR阻害剤を用いた治療が奏効するか、又は奏効する可能性が高い場合に患者が特定され、ここで少なくともFGFR2 - KIAA1598を含む1つ以上のFGFR変異体の存在が検出される阻害剤が開示される。一実施形態では、FGFR阻害剤はエルダフィチニブである。

## 【0077】

本明細書では、患者の胆管癌の治療のための薬剤の製造に対してのFGFR阻害剤の使用であって、少なくともFGFR2 - KIAA1598を含む1つ以上のFGFR変異体の存在について患者から得られる生体試料を評価することによってFGFR阻害剤を用いた治療が奏効するか、又は奏効する可能性が高い場合に患者が特定され、ここで少なくともFGFR2 - KIAA1598を含む1つ以上のFGFR変異体の存在が検出される使用が開示される。一実施形態では、FGFR阻害剤はエルダフィチニブである。

## 【0078】

本発明の一実施形態では、本明細書で記載されたような治療方法及び使用において、FGFR2 SNP C383Rを、FGFR融合DTWD2 - FGFR2に置き換えてもよい。

## 【0079】

本明細書では、患者の胆管癌を治療する方法であって：少なくともDTWD2 - FGFR2を含む1つ以上のFGFR変異体の存在について患者からの生体試料を評価することと、少なくともDTWD2 - FGFR2を含む1つ以上のFGFR変異体が試料中に存在する場合に、患者をFGFR阻害剤で治療することと、を含む方法が開示される。一実施形態では、FGFR阻害剤はエルダフィチニブである。

## 【0080】

本明細書では、DTWD2 - FGFR2を有する患者の胆管癌を治療する方法であって、前記患者にFGFR阻害剤を投与することを含む方法が開示される。患者は、1つ以上のさらなるFGFR変異体を含み得る。一実施形態では、FGFR阻害剤はエルダフィチニブである。

## 【0081】

本明細書では、DTWD2 - FGFR2を有する患者の胆管癌の治療にて使用するためのFGFR阻害剤が開示される。患者は、1つ以上のさらなるFGFR変異体を含み得る。一実施形態では、FGFR阻害剤はエルダフィチニブである。

## 【0082】

本明細書では、FGFR2 - DTWD2 - FGFR2を有する患者の胆管癌の治療のための薬剤の製造におけるFGFR阻害剤の使用が開示される。患者は、1つ以上のさらなるFGFR変異体を含み得る。一実施形態では、FGFR阻害剤はエルダフィチニブである。

## 【0083】

本明細書では、患者の胆管癌の治療にて使用するためのFGFR阻害剤であって、少なくともDTWD2 - FGFR2を含む1つ以上のFGFR変異体の存在について患者から得られる生体試料を評価することによってFGFR阻害剤を用いた治療が奏効するか、又は奏効する可能性が高い場合に患者が特定され、ここで少なくともDTWD2 - FGFR2を含む1つ以上のFGFR変異体の存在が検出される阻害剤が開示される。一実施形態では、FGFR阻害剤はエルダフィチニブである。

## 【0084】

本明細書では、患者の胆管癌の治療のための薬剤の製造に対してのFGFR阻害剤の使用であって、少なくともDTWD2 - FGFR2を含む1つ以上のFGFR変異体の存在について患者からの生体試料を評価することによってFGFR阻害剤を用いた治療が奏効するか、又は奏効する可能性が高い場合に患者が特定され、ここで少なくともDTWD2

10

20

30

40

50

- F G F R 2 を含む 1 つ以上の F G F R 変異体の存在が検出される使用が開示される。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

【 0 0 8 5 】

本発明の一実施形態では、本明細書で記載されたような治療方法及び使用において、F G F R 2 S N P C 3 8 3 R を、F G F R 融合 E S R 2 - F G F R 2 に置き換えてもよい。

【 0 0 8 6 】

本明細書では、患者の胆管癌を治療する方法であって：少なくとも E S R 2 - F G F R 2 を含む 1 つ以上の F G F R 変異体の存在について患者からの生体試料を評価することと、少なくとも E S R 2 - F G F R 2 を含む 1 つ以上の F G F R 変異体が試料中に存在する場合に、患者を F G F R 阻害剤で治療することと、を含む方法が開示される。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

10

【 0 0 8 7 】

本明細書では、E S R 2 - F G F R 2 を有する患者の胆管癌を治療する方法であって、前記患者に F G F R 阻害剤を投与することを含む方法が開示される。患者は、1 つ以上のさらなる F G F R 変異体を含み得る。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

【 0 0 8 8 】

本明細書では、E S R 2 - F G F R 2 を有する患者の胆管癌の治療にて使用するための F G F R 阻害剤が開示される。患者は、1 つ以上のさらなる F G F R 変異体を含み得る。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

20

【 0 0 8 9 】

本明細書では、E S R 2 - F G F R 2 を有する患者の胆管癌の治療のための薬剤の製造における F G F R 阻害剤の使用が開示される。患者は、1 つ以上のさらなる F G F R 変異体を含み得る。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

【 0 0 9 0 】

本明細書では、患者の胆管癌の治療にて使用するための F G F R 阻害剤であって、少なくとも E S R 2 - F G F R 2 を含む 1 つ以上の F G F R 変異体の存在について患者から得られる生体試料を評価することによって F G F R 阻害剤を用いた治療が奏効するか、又は奏効する可能性が高い場合に患者が特定され、ここで少なくとも E S R 2 - F G F R 2 を含む 1 つ以上の F G F R 変異体の存在が検出される阻害剤が開示される。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

30

【 0 0 9 1 】

本明細書では、患者の胆管癌の治療のための薬剤の製造に対しての F G F R 阻害剤の使用であって、少なくとも E S R 2 - F G F R 2 を含む 1 つ以上の F G F R 変異体の存在について患者から得られる生体試料を評価することによって F G F R 阻害剤を用いた治療が奏効するか、又は奏効する可能性が高い場合に患者が特定され、ここで少なくとも E S R 2 - F G F R 2 を含む 1 つ以上の F G F R 変異体の存在が検出される使用が開示される。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

【 0 0 9 2 】

本発明の一実施形態では、本明細書で記載されたような治療方法及び使用において、F G F R 2 S N P C 3 8 3 R を、F G F R 融合 F G F R 2 - M G E A 5 に置き換えてもよい。

40

【 0 0 9 3 】

本明細書では、患者の胆管癌を治療する方法であって：少なくとも F G F R 2 - M G E A 5 を含む 1 つ以上の F G F R 変異体の存在について患者からの生体試料を評価することと、少なくとも F G F R 2 - M G E A 5 を含む 1 つ以上の F G F R 変異体が試料中に存在する場合に、患者を F G F R 阻害剤で治療することと、を含む方法が開示される。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

【 0 0 9 4 】

50

本明細書では、F G F R 2 - M G E A 5 を有する患者の胆管癌を治療する方法であって、前記患者にF G F R 阻害剤を投与することを含む方法が開示される。患者は、1つ以上のさらなるF G F R 変異体を含み得る。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

【0095】

本明細書では、F G F R 2 - M G E A 5 を有する患者の胆管癌の治療にて使用するためのF G F R 阻害剤が開示される。患者は、1つ以上のさらなるF G F R 変異体を含み得る。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

【0096】

本明細書では、F G F R 2 - M G E A 5 を有する患者の胆管癌の治療のための薬剤の製造におけるF G F R 阻害剤の使用が開示される。患者は、1つ以上のさらなるF G F R 変異体を含み得る。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

10

【0097】

本明細書では、患者の胆管癌の治療にて使用するためのF G F R 阻害剤であって、少なくともF G F R 2 - M G E A 5 を含む1つ以上のF G F R 変異体の存在について患者から得られる生体試料を評価することによってF G F R 阻害剤を用いた治療が奏効するか、又は奏効する可能性が高い場合に患者が特定され、ここで少なくともF G F R 2 - M G E A 5 を含む1つ以上のF G F R 変異体の存在が検出される阻害剤が開示される。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

【0098】

20

本明細書では、患者の胆管癌の治療のための薬剤の製造に対してのF G F R 阻害剤の使用であって、少なくともF G F R 2 - M G E A 5 を含む1つ以上のF G F R 変異体の存在について患者から得られる生体試料を評価することによってF G F R 阻害剤を用いた治療が奏効するか、又は奏効する可能性が高い場合に患者が特定され、ここで少なくともF G F R 2 - M G E A 5 を含む1つ以上のF G F R 変異体の存在が検出される使用が開示される。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

【0099】

本発明の一実施形態では、本明細書で記載されたような治療方法及び使用において、F G F R 2 S N P C 3 8 3 R を、F G F R 融合F G F R 2 - S B N O 2 に置き換えてもよい。

30

【0100】

本明細書では、患者の胆管癌を治療する方法であって：少なくともF G F R 2 - S B N O 2 を含む1つ以上のF G F R 変異体の存在について患者からの生体試料を評価することと、少なくともF G F R 2 - S B N O 2 を含む1つ以上のF G F R 変異体が試料中に存在する場合に、患者をF G F R 阻害剤で治療することと、を含む方法が開示される。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

【0101】

本明細書では、F G F R 2 - S B N O 2 を有する患者の胆管癌を治療する方法であって、前記患者にF G F R 阻害剤を投与することを含む方法が開示される。患者は、1つ以上のさらなるF G F R 変異体を含み得る。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

40

【0102】

本明細書では、F G F R 2 - S B N O 2 を有する患者の胆管癌の治療にて使用するためのF G F R 阻害剤が開示される。患者は、1つ以上のさらなるF G F R 変異体を含み得る。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

【0103】

本明細書では、F G F R 2 - S B N O 2 を有する患者の胆管癌の治療のための薬剤の製造におけるF G F R 阻害剤の使用が開示される。患者は、1つ以上のさらなるF G F R 変異体を含み得る。一実施形態では、F G F R 阻害剤はエルダフィチニブである。

【0104】

50

本明細書では、患者の胆管癌の治療にて使用するためのF G F R阻害剤であって、少なくともF G F R 2 - S B N O 2を含む1つ以上のF G F R変異体の存在について患者から得られる生体試料を評価することによってF G F R阻害剤を用いた治療が奏効するか、又は奏効する可能性が高い場合に患者が特定され、ここで少なくともF G F R 2 - S B N O 2を含む1つ以上のF G F R変異体の存在が検出される阻害剤が開示される。一実施形態では、F G F R阻害剤はエルダフィチニブである。

【0105】

本明細書では、患者の胆管癌の治療のための薬剤の製造に対してのF G F R阻害剤の使用であって、少なくともF G F R 2 - S B N O 2を含む1つ以上のF G F R変異体の存在について患者から得られる生体試料を評価することによってF G F R阻害剤を用いた治療が奏効するか、又は奏効する可能性が高い場合に患者が特定され、ここで少なくともF G F R 2 - S B N O 2を含む1つ以上のF G F R変異体の存在が検出される使用が開示される。一実施形態では、F G F R阻害剤はエルダフィチニブである。

10

【0106】

本発明の一実施形態では、本明細書で記載されたような治療方法及び使用において、F G F R 2 S N P C 3 8 3 Rを、F G F R変異F G F R 2 C 3 9 0 > Y Sに置き換えてもよい。

【0107】

本明細書では、患者の胆管癌を治療する方法であって：少なくともF G F R 2 C 3 9 0 > Y Sを含む1つ以上のF G F R変異体の存在について患者からの生体試料を評価することと、少なくともF G F R 2 C 3 9 0 > Y Sを含む1つ以上のF G F R変異体が試料中に存在する場合に、患者をF G F R阻害剤で治療することと、を含む方法が開示される。一実施形態では、F G F R阻害剤はエルダフィチニブである。

20

【0108】

本明細書では、F G F R 2 C 3 9 0 > Y Sを有する患者の胆管癌を治療する方法であって、前記患者にF G F R阻害剤を投与することを含む方法が開示される。患者は、1つ以上のさらなるF G F R変異体を含み得る。一実施形態では、F G F R阻害剤はエルダフィチニブである。

【0109】

本明細書では、F G F R 2 C 3 9 0 > Y Sを有する患者の胆管癌の治療にて使用するためのF G F R阻害剤が開示される。患者は、1つ以上のさらなるF G F R変異体を含み得る。一実施形態では、F G F R阻害剤はエルダフィチニブである。

30

【0110】

本明細書では、F G F R 2 C 3 9 0 > Y Sを有する患者の胆管癌の治療のための薬剤の製造におけるF G F R阻害剤の使用が開示される。患者は、1つ以上のさらなるF G F R変異体を含み得る。一実施形態では、F G F R阻害剤はエルダフィチニブである。

【0111】

本明細書では、患者の胆管癌の治療にて使用するためのF G F R阻害剤であって、少なくともF G F R 2 C 3 9 0 > Y Sを含む1つ以上のF G F R変異体の存在について患者から得られる生体試料を評価することによってF G F R阻害剤を用いた治療が奏効するか、又は奏効する可能性が高い場合に患者が特定され、ここで少なくともF G F R 2 C 3 9 0 > Y Sを含む1つ以上のF G F R変異体の存在が検出される阻害剤が開示される。一実施形態では、F G F R阻害剤はエルダフィチニブである。

40

【0112】

本明細書では、患者の胆管癌の治療のための薬剤の製造に対してのF G F R阻害剤の使用であって、少なくともF G F R 2 C 3 9 0 > Y Sを含む1つ以上のF G F R変異体の存在について患者から得られる生体試料を評価することによってF G F R阻害剤を用いた治療が奏効するか、又は奏効する可能性が高い場合に患者が特定され、ここで少なくともF G F R 2 C 3 9 0 > Y Sを含む1つ以上のF G F R変異体の存在が検出される使用が開示される。一実施形態では、F G F R阻害剤はエルダフィチニブである。

50

## 【0113】

本発明の一実施形態では、本明細書に記載されたような治療方法及び使用において、F G F R 2 SNP C 3 8 3 Rを、F G F R変異F G F R 2 N 5 4 9 Kに置き換えてもよい。

## 【0114】

本明細書では、患者の胆管癌を治療する方法であって：少なくともF G F R 2 N 5 4 9 Kを含む1つ以上のF G F R変異体の存在について患者からの生体試料を評価することと、少なくともF G F R 2 N 5 4 9 Kを含む1つ以上のF G F R変異体が試料中に存在する場合に、患者をF G F R阻害剤で治療することと、を含む方法が開示される。一実施形態では、F G F R阻害剤はエルダフィチニブである。

10

## 【0115】

本明細書では、F G F R 2 N 5 4 9 Kを有する患者の胆管癌を治療する方法であって、前記患者にF G F R阻害剤を投与することを含む方法が開示される。患者は、1つ以上のさらなるF G F R変異体を含み得る。一実施形態では、F G F R阻害剤はエルダフィチニブである。

## 【0116】

本明細書では、F G F R 2 N 5 4 9 Kを有する患者の胆管癌の治療にて使用するためのF G F R阻害剤が開示される。患者は、1つ以上のさらなるF G F R変異体を含み得る。一実施形態では、F G F R阻害剤はエルダフィチニブである。

## 【0117】

本明細書では、F G F R 2 N 5 4 9 Kを有する患者の胆管癌の治療のための薬剤の製造におけるF G F R阻害剤の使用が開示される。患者は、1つ以上のさらなるF G F R変異体を含み得る。一実施形態では、F G F R阻害剤はエルダフィチニブである。

20

## 【0118】

本明細書では、患者の胆管癌の治療にて使用するためのF G F R阻害剤であって、少なくともF G F R 2 N 5 4 9 Kを含む1つ以上のF G F R変異体の存在について患者から得られる生体試料を評価することによってF G F R阻害剤を用いた治療が奏効するか、又は奏効する可能性が高い場合に患者が特定され、ここで少なくともF G F R 2 N 5 4 9 Kを含む1つ以上のF G F R変異体の存在が検出される阻害剤が開示される。一実施形態では、F G F R阻害剤はエルダフィチニブである。

30

## 【0119】

本明細書では、患者の胆管癌の治療のための薬剤の製造に対してのF G F R阻害剤の使用であって、少なくともF G F R 2 N 5 4 9 Kを含む1つ以上のF G F R変異体の存在について患者から得られる生体試料を評価することによってF G F R阻害剤を用いた治療が奏効するか、又は奏効する可能性が高い場合に患者が特定され、ここで少なくともF G F R 2 N 5 4 9 Kを含む1つ以上のF G F R変異体の存在が検出される使用が開示される。一実施形態では、F G F R阻害剤はエルダフィチニブである。

## 【0120】

一実施形態では、客観的奏効率を示す本明細書に記載のF G F R変異体のうちの少なくとも1つを有する、胆管癌患者、特に進行した胆管癌患者の比率は、少なくとも15%、又は20%、又は25%、又は30%、又は35%、又は40%、又は45%、又は45%を上回る。

40

## 【0121】

例えばF G F R 2 SNP C 3 8 3 RなどのF G F R変異体の同定及び分析方法は、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)又は蛍光in-situハイブリダイゼーション(FISH)のようなin-situハイブリダイゼーションなどの当業者に公知の、及び本明細書に記載の技術を使用して実施することができる。診断テスト及びスクリーニングは、典型的には、腫瘍生検材料試料、血液試料(脱落した腫瘍細胞の単離及び濃縮)、又は上に記載されたものから選択される生体試料で実施される。スクリーニングプロセスは、典型的には、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

50

異体特異的抗体を含むであろう。

【0122】

RT-PCRによるスクリーニングにおいて、腫瘍中のmRNAのレベルは、mRNAのcDNAコピーの作成と、それに続くPCRによるcDNAの増幅により評価される。PCR増幅の方法、プライマーの選択、及び増幅の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. (1990) PCR Protocols: a guide to methods and applications, Academic Press, San Diegoに記載されている標準的な方法により実施される。核酸技術を含む反応及び操作も、Sambrook et al., (2001), 3<sup>rd</sup> Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Pressに記載されている。或いは、RT-PCRの市販キット(例えば、Roche Molecular Biochemicals)、又は米国特許第4,666,828号明細書;同第4,683,202号明細書;同第4,801,531号明細書;同第5,192,659号明細書、同第5,272,057号明細書、同第5,882,864号明細書、及び同第6,218,529号明細書(参照により本明細書に組み込まれる)に述べられた方法を利用できる。mRNA発現を評価するin-situハイブリダイゼーション技法の例は、蛍光in-situハイブリダイゼーション(FISH)であろう(Angerer (1987) Meth. Enzymol., 152:649参照)。

10

20

【0123】

一般に、in-situハイブリダイゼーションは以下の主な工程を含む:(1)分析すべき組織の固定化;(2)標的核酸のアクセシビリティを増加させ、非特異的結合を減少させるための試料のハイブリダイゼーション前の処理;(3)生物学的構造又は組織中の核酸の混合物の核酸へのハイブリダイゼーション;(4)ハイブリダイゼーションで結合しなかった核酸断片を除くためのハイブリダイゼーション後の洗浄、及び(5)ハイブリダイズされた核酸断片の検出。そのような用途に使用されるプローブは、典型的には、例えば、放射性同位元素又は蛍光レポーターにより標識されている。好ましいプローブは、厳しい条件下での標的核酸との特異的なハイブリダイゼーションを可能にするほど、例えば、約50、100、又は200ヌクレオチドから約1000以上のヌクレオチドなど十分に長い。FISHを実施する標準的な方法は、Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc及びFluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M.S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN:1-59259-760-2; March 2004, pps.077-088; Series:Methods in Molecular Medicineに記載されている。

30

40

【0124】

変異及び融合は、参照配列NCBI参照配列:NM\_\_000141.4及びその対応するアミノ酸配列を参照して本明細書に記載されている。

FGFR2 C383Rは、383位のシステインがアルギニンで置換されたFGFR2変異を意味する。

FGFR2 C390>YSは、390位のシステインがチロシン及びセリンで置換されたFGFR2変異を意味する。

FGFR2 N549Kは、549位のアスパラギンがリジンで置換されたFGFR2変異を意味する。

50

FGFR2 - KIAA1598は、REARR - POS1 chr10:123242270 - 123242562及びREARR - POS2 chr10:118709031 - 118709262、又はREARR - POS1 chr10:123242809 - 123243080及びREARR - POS2 chr10:118710247 - 118710599を有する5' - FGFR2 (ex1 - 17) - KIAA1598 (ex7 - 15) - 3' 融合体である。

DTWD2 - FGFR2は、REARR - POS1 chr10:123242450 - 123242723及びREARR - POS2 chr5:118322151 - 118322550を有する5' - DTWD2 (ex1) - FGFR2 (ex18) - 3' 融合体である。

ESR2 - FGFR2は、REARR - POS1 chr10:123239893 - 123240042及びREARR - POS2 chr14:64740210 - 64740315を有する5' - ESR2 (ex1 - 3) - FGFR2 (ex18) - 3' 融合体である。

FGFR2 - MGEA5は、REARR - POS1 chr10:123241032 - 123241358及びREARR - POS2 chr10:103557129 - 103557439を有する5' - FGFR2 (ex1 - 17) - MGEA5 (ex11 - 16) - 3' 融合体である。

FGFR2 - BICC1は、REARR - POS1 chr10:123242218 - 123242771及びREARR - POS2 chr10:60445416 - 60445560を有する5' - FGFR2 (ex1 - 17) - BICC1 (ex3 - 21) - 3' 融合体である。

FGFR2 - SBNO2は、REARR - POS1 chr10:123240725 - 123240921及びREARR - POS2 chr19:1113573 - 1113710を有する5' - FGFR2 (x18) - SBNO2 (x19 - 32) - 3' 融合体である。

#### 【実施例】

#### 【0125】

##### 1) 胆管癌を有する患者の治療

標準的な治癒的治療がもはや有効ではなくなった進行性固形腫瘍に登録された18歳以上の患者において臨床試験を実施した(NCT01703481; 4パート研究)。

・用量漸増試験(パート1、全ての来訪者)は3+3の設計に従い、患者は0.5、2、4、6、9、及び12mg QD(21日サイクル)で上昇するエルダフィチニブの投与を受けた。

・一日用量漸増試験(パート1)の後、2つの断続的用量も、10及び12mg 7日間投与/7日間休薬(28日サイクル)で評価した。

・後続のパート(パート2~4)には、記録化されたFGFRバイオマーカー陽性疾患が必要であった。

○パート2(薬力学コホート、全ての来訪者)及びパート3(9mg QDの推奨第2相用量についての用量拡大コホート、他の癌に加えて胆管癌)：

- 腫瘍はKRAS野生型で、以下のいずれかを有する必要があった：FGFR増幅、FGFR活性化変異、FGFR転座、又はFGFR活性化のその他の異常。

○パート4(断続的な10mgについての用量拡大コホート、他の癌に加えて胆管癌)：

- 腫瘍はFGFR活性化変異又はFGFR転座を有する必要があった。

・パート1及びパート2の血漿中のエルダフィニチブ濃度を測定するために、一連の血液試料を収集した。パート3及びパート4でまばらな試料を収集した。

#### 【0126】

##### 結果

FGFR - 異常胆管癌を有する11人の患者を9mg QD(n=1、パート3)又は断続的な10mg(n=10、パート4)で治療した。

11人の患者のうち：3人（27.3%）はFGFR変異を有し、8人（72.7%）は転座を有した。

治療期間の中央値は、5.3カ月（範囲、1～16カ月）であった。

患者は中央値6サイクル（範囲、2～17）を受けた。

ほとんどの患者が6サイクル以上を受け（8/11；72.7%）、うち4人（36.4%）は9サイクル以上で治療された。

胆管癌患者の全身エルダフィチニブ暴露は、この研究の他の全ての癌指標の患者と同様であった。

3人の部分奏効のうち、1人の患者にFGFR変異（FGFR2 C383R）があり、2人にFGFR転座（FGFR2-BICC1 [n=1] 及びFGFR2-CCAR1 [n=1] の融合）があった。

安定した疾患を含む全体的な疾患制御率は54.5%（6/11）であった。

追跡期間の中央値が5.5カ月の場合：

○奏効期間の中央値は、11.4カ月（95%CI、9.9～12.9カ月）であった。

○無進行生存（progression-free survival）の中央値は、5.1カ月（95%CI、1.6～11.8カ月）であった。

-6及び9カ月の無進行生存率は、それぞれ、36%及び24%であった。

○期間区切り日現在、1人の患者が研究治療を継続中である。

この厳しく前治療された集団で、客観的奏効率は27.3%であり、エルダフィチニブ9mg QD又は断続的な10mg 間欠投与の奏効期間の中央値は11.4カ月であり、全ての奏効は後者の投与スケジュールで見られた。

疾患制御率は、54.5%であった。

安全性及びPKデータは、この研究のパート1で以前に公開された結果のデータと一致した（Tabernero J, et al: J Clin Oncol 33:3401-3408, 2015）。

【0127】

## 2) 胆管癌を有する患者の治療

進行性非小細胞肺癌、尿路上皮癌、食道癌又は胆管癌を有するアジア人参加者における、JNJ-42756493（エルダフィチニブ）の臨床効果を評価する研究。（NCT02699606；LUC2001）。

LUC2001は、少なくとも1回の先行する全身治療に失敗したFoundation Oneの試験に基づいたFGFRの変化を伴う進行性胆管癌患者を含む非盲検多施設第2a相試験である。主要評価項目は、客観的奏効率（ORR；固形腫瘍の奏効評価基準（RECIST）バージョン1.1による）である。副次的評価項目は、疾患制御率（DCR）、安全性、及び薬物動態学である。疾患は疾患の進行（PD）まで8週間ごとに評価される。参加者は、28日サイクルで9mgに増量する選択肢とともに、エルダフィチニブの開始用量8mgを1日1回受ける。薬物の用量は、プロトコルのガイドラインに基づいて、修正、遅延、又は中止することができる。

【0128】

含有基準：

・病理学的又は細胞学的に確認された、進行性又は難治性の腫瘍（以前の治療の総ライン数に制限はないが、参加者は少なくとも1ラインの抗がん療法を受けている必要がある[局所標準治療による]）：扁平及び非扁平進行性非小細胞肺癌（NSCLC）、食道癌、尿路上皮癌、及び胆管癌

・参加者は、次の分子適格性基準を満たさなければならない（腫瘍組織ベースのアッセイのいずれかを使用して中央又は現地の実験室で診断され、以下のうちの少なくとも1つを示さなければならない）：a) 線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）遺伝子転座、b) 活性化すると考えられるFGFR遺伝子変異、c) FGFR経路の活性化又はエルダフィチニブによって阻害される他の潜在的な標的/経路の証拠を有する参加者もまた、新たなバイオマーカーデータに裏付けられている場合、考慮され、登録が可能となり得る。

・固形腫瘍の奏効評価基準（RECIST、バージョン1.1）の判定基準、及びベースラインでのRECIST（バージョン1.1）により定義される記録化された疾患の進行による測定可能な疾患の存在

・米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group）（ECOG）パフォーマンスステータススコア0又は1

女性の参加者（子供を産む可能性があり、性的に活発）及び男性の参加者（子供を産む可能性のあるパートナーを有する）は、医学的に許容される避妊方法を使用しなければならない。男性の参加者は、性的に活発な場合に非常に効果的な避妊測定を使用しなければならない。精子を提供してはならない。

サイクル1の1日目より前の14日以内からサイクル1の投与前までの適切な骨髄、肝臓、腎機能

【0129】

除外基準：

・研究薬の最初の投与の最大4週間前までの2週間以内又は薬物の少なくとも5半減期のいずれか長い方の試験抗がん剤を用いた化学療法、標的療法、免疫療法、又は治療。局所緩和放射線治療（しかしながら標的病変への放射線を含むべきではない）及び進行中の黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）アゴニスト、ビスホスホネート、及びデノスマブが許可される。

・スクリーニング中（サイクル1の1日目からサイクル1の投与前までの14日以内）及びホスフェートレベルの医学的管理にもかかわらず、通常の上限（ULN）を超える（>）持続性ホスフェートを有する参加者

参加者は、QTc延長及びトルサード・ド・ポワント（Torsades de Pointes）を引き起こす重大なリスクがあることが知られている薬剤を服用している。これらの薬剤のいずれかを中止した参加者は、試験薬の最初の投与の前に、少なくとも5日間又は少なくとも5半減期（どちらか長い方）のウォッシュアウト期間を有していなければならない。

スクリーニングで行われた心エコー検査（又はマルチゲート収集[MUGA]）によって評価した場合に50%未満（<50%）の左心室駆出分画率（LVEF）

・制御不良の高血圧若しくは糖尿病、抗生物質を必要とする進行中の活動性感染症、精神疾患、制御不能な心血管疾患、又は研究者の評価による胃腸穿孔のリスクが挙げられるがこれらに限定されない制御不能な併発疾患

・バイオマーカーの事前スクリーニング結果に応じて、又は参加者がエルダフィチニブ若しくはその添加剤に対する既知のアレルギー、過敏症、若しくは不耐性を持っている場合、それぞれ事前に選択的FGFR阻害剤治療又はRET阻害剤治療を受けた

眼毒性のリスクを高める可能性のある任意の角膜又は網膜の異常

すべての性別が研究対象である。参加者は18歳以上である。

ファーストライン化学療法後に進行した進行性胆管癌患者は、治療選択肢が限られ、予後が悪い。

【0130】

予備的結果（スナップショット）：2018年3月20日の時点で、進行性胆管癌患者150人が分子スクリーニングされ、25人がFGFRの変化があり、そのうち11人に8mgのqdエルダフィチニブが投与され、全ての奏効が評価可能であった。年齢中央値は53.0歳であり、ECOGスコアはそれぞれ6人及び5人の被験者で0/1であった。治療サイクル数の中央値は4.0であり、治療期間の中央値は3.5カ月であった。3人が部分奏効（PR）、2人が未確認PR（uPR）、4人が安定した疾患（SD）、及び2人がPDであった。ORR（CR+PR+uCR+uPR）は、45.5%である。DCR（CR+PR+uCR+uPR+SD）は、81.8%である。6人の被験者は、まだ治療中である。すべての被験者がAEを経験し、7人がグレード3以上のAEを経験し、3人が薬物関連SAEのない重篤なAE（SAE）を経験し、全員がAEによる薬物中断を引き起こし、3人がAEによる用量減少を引き起こしたが、AEは治療中止又は死

10

20

30

40

50

を引き起こさなかった。最も一般的なAE (> 30%) は、高リン酸塩血症 (8 / 11)、ドライマウス (7 / 11)、口内炎 (7 / 11)、下痢 (4 / 11)、爪障害 (4 / 11)、及び手掌足底感覚異常症 (4 / 11) であった。

部分奏効が確認済み又は未確認の参加者には、FGFR2 - KIAA1598 及びDTWD2 - FGFR2 融合、ESR2 - FGFR2 融合、FGFR2 C390>YS 変異、及びFGFR2 - MGEA5 融合を有する参加者が含まれる。

安定した疾患を有する参加者には、FGFR2 - BICC1 融合、SBNO2 パートナーを有するFGFR2 融合、FGFR2 N549K 変異、及びFGFR2 - KIAA1598 融合を有する参加者が含まれる。

【0131】

10

結論：PK の特性は、他のエルダフィチニブ研究のデータと一致している。エルダフィチニブは、FGFR 異常進行性胆管癌を有する患者において、有望な臨床活動及び許容できる安全性プロファイルを示した。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2018/064523

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/498 A61P35/00  
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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>BYRON SARA A ET AL: "The N550K/H Mutations in FGFR2 Confer Differential Resistance to PD173074, Dovitinib, and Ponatinib ATP-Competitive Inhibitors", NEOPLASIA, NEOPLASIA PRESS, US, vol. 15, no. 8, 1 August 2013 (2013-08-01), pages 975-988, XP009172164, ISSN: 1476-5586, DOI: 10.1593/NEO.121106 page 982 - page 984 table 1</p> <p>----- -/--</p>	1-9

☒ 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 September 2018

Date of mailing of the international search report

19/09/2018

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

Büttner, Ulf

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2018/064523

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WANG YU ET AL: "Antitumor effect of FGFR inhibitors on a novel cholangiocarcinoma patient derived xenograft mouse model endogenously expressing an FGFR2-CCDC6 fusion protein",  CANCER LETTERS, NEW YORK, NY, US,  vol. 380, no. 1, 20 May 2016 (2016-05-20),  pages 163-173, XP029662009,  ISSN: 0304-3835, DOI:  10.1016/J.CANLET.2016.05.017  page 172, paragraph 1</p> <p>-----</p>	1-9
X	<p>DAWN Q. CHONG ET AL: "The landscape of targeted therapies for cholangiocarcinoma: current status and emerging targets",  ONCOTARGET,  vol. 7, no. 29, 19 July 2016 (2016-07-19),  pages 46750-46767, XP055422802,  United States  ISSN: 1949-2553, DOI:  10.18632/oncotarget.8775  page 46757, last paragraph - page 46759,  paragraph 1</p> <p>-----</p>	1-9
X	<p>JC SORIA ET AL: "Safety and activity of the pan-fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor erdafitinib in phase 1 study patients (Pts) with molecularly selected advanced cholangiocarcinoma (CCA).:",  JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY,  vol. 35, no. 15S, 1 May 2017 (2017-05-01),  XP055423125,  the whole document</p> <p>-----</p>	1-9

## フロントページの続き

(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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 ブッソラーリ, ジャクリーヌ, シリーロ

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08869, ラリタン, ピーオー ボックス 300, ユーエス ルート 202 920, ヤンセン リサーチ アンド ディベロップメント, エルエルシー

Fターム(参考) 4C084 AA17 NA05 ZA751 ZA752 ZB261 ZB262 ZC411 ZC412

4C086 AA01 AA02 BC52 GA07 MA01 MA04 NA05 ZA75 ZB26 ZC41