(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2022-527482
(P2022-527482A)
(43)公表日　令和4年6月2日(2022.6.2)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/498 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/498	ＺＮＡ　４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*13/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/02	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	
Ａ６１Ｐ	*35/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/04	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全103頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-557790(P2021-557790)
(86)(22)出願日　令和2年3月27日(2020.3.27)
(85)翻訳文提出日　令和3年11月16日(2021.11.16)
(86)国際出願番号　PCT/EP2020/058814
(87)国際公開番号　WO2020/201138
(87)国際公開日　令和2年10月8日(2020.10.8)
(31)優先権主張番号　19166429.1
(32)優先日　平成31年3月29日(2019.3.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　62/833,395
(32)優先日　平成31年4月12日(2019.4.12)
(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
最終頁に続く

(71)出願人　397060175
ヤンセン ファーマシューティカ エヌ．ベー．
ベルギー国 ベー．－２３４０ ベルセ トルンハウッサーヴェヒ ３０
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100093676
弁理士　小林 純子
(74)代理人　100153693
弁理士　岩田 耕一
(72)発明者　デ ポレ，ピーター マリー ゼット
ベルギー国 ２３４０ ベルセ，トルンハ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　尿路上皮癌の治療のためのＦＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤

(57)【要約】
本明細書では、線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲ）阻害剤を含有する承認された製剤で尿路上皮癌を治療する方法が記載される。また、本明細書では、線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲ）阻害剤を含有する承認された製剤を販売のために売るか又は提案する方法も記載される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
尿路上皮癌を有する患者にエルダフィチニブを投与することを含む尿路上皮癌を治療する方法であって、エルダフィチニブが、Ｐ－糖タンパク質（Ｐ－ｇｐ）基質と同時投与され、及びエルダフィチニブの投与が、前記Ｐ－ｇｐ基質の投与の少なくとも６時間前又は後に分けられ、特に、前記Ｐ－ｇｐ基質が、狭い治療指数を有する方法。
【請求項２】
尿路上皮癌を有する患者にエルダフィチニブを投与することを含む尿路上皮癌を治療する方法であって、エルダフィチニブが、中程度のＣＹＰ２Ｃ９又はＣＹＰ３Ａ４誘導剤と同時投与される方法。
【請求項３】
前記中程度のＣＹＰ２Ｃ９又はＣＹＰ３Ａ４誘導剤が、エルダフィチニブの治療の開始時に同時投与される、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記尿路上皮癌が、局所進行性又は転移性である、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記尿路上皮癌が、ＦＧＦＲ２遺伝子変化又はＦＧＦＲ３遺伝子変化に感受性である、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記ＦＧＦＲ２又はＦＧＦＲ３遺伝子変化が、ＦＧＦＲ３遺伝子変異又はＦＧＦＲ２若しくはＦＧＦＲ３遺伝子融合である、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
前記ＦＧＦＲ３遺伝子変異が、Ｒ２４８Ｃ、Ｓ２４９Ｃ、Ｇ３７０Ｃ、Ｙ３７３Ｃ、又はその任意の組み合わせである、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
前記ＦＧＦＲ２又はＦＧＦＲ３遺伝子融合が、ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３、ＦＧＦＲ３－ＢＡＩＡＰ２Ｌ１、ＦＧＦＲ２－ＢＩＣＣ１、ＦＧＦＲ２－ＣＡＳＰ７、又はその任意の組み合わせである、請求項６に記載の方法。
【請求項９】
エルダフィチニブの投与の前に、前記患者からの生体試料を１つ以上のＦＧＦＲ２又はＦＧＦＲ３遺伝子変化の存在について評価することをさらに含む、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
前記生体試料が、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、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
前記患者が、尿路上皮癌の治療のために少なくとも１つの前治療を受けた、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
尿路上皮癌の治療のための少なくとも１つの前治療が、プラチナ含有化学療法である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記尿路上皮癌が、少なくとも１つのラインのプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した、請求項１１に記載の方法。
【請求項１４】
前記プラチナ含有化学療法が、ネオアジュバントプラチナ含有化学療法又はアジュバントプラチナ含有化学療法である、請求項１２に記載の方法。
【請求項１５】
前記尿路上皮癌が、少なくとも１つのラインの前記ネオアジュバントプラチナ含有化学療

法又はアジュバントプラチナ含有化学療法の間又はその後の１２ヶ月以内に進行した、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
エルダフィチニブが、毎日投与される、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
エルダフィチニブが、経口投与される、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、連日の投与スケジュールで経口投与される、請求項１６又は１７に記載の方法。
【請求項１９】
エルダフィチニブが、１日１回の約８ｍｇの用量で経口投与される、請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
エルダフィチニブの前記用量が、
（ａ）前記患者が、治療を開始した後の１４～２１日目に約５．５ｍｇ／ｄＬ未満である血清リン酸塩（ＰＯ４）レベルを示す場合；及び
（ｂ）１日１回の８ｍｇで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か；又は
（ｃ）１日１回の８ｍｇで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、
治療を開始した後の１４～２１日目に１日１回の８ｍｇから１日１回の９ｍｇまで増加される、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
エルダフィチニブが、固体剤形中に存在する、請求項１～２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
前記固体剤形が、錠剤である、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
患者における尿路上皮癌の治療のための医薬の製造におけるエルダフィチニブの使用であって、前記医薬が、Ｐ－糖タンパク質（Ｐ－ｇｐ）基質と同時投与され、及びエルダフィチニブの投与が、前記Ｐ－ｇｐ基質の投与の少なくとも６時間前又は後に分けられ、特に、前記Ｐ－ｇｐ基質が、狭い治療指数を有する使用。
【請求項２４】
患者における尿路上皮癌の治療のための医薬の製造におけるエルダフィチニブの使用であって、前記医薬が、中程度のＣＹＰ２Ｃ９又はＣＹＰ３Ａ４誘導剤と同時投与される使用。
【請求項２５】
前記中程度のＣＹＰ２Ｃ９又はＣＹＰ３Ａ４誘導剤が、エルダフィチニブの治療の開始時に同時投与される、請求項２４に記載の使用。
【請求項２６】
患者の尿路上皮癌の治療における使用のためのエルダフィチニブであって、エルダフィチニブが、Ｐ－糖タンパク質（Ｐ－ｇｐ）基質と同時投与され、及びエルダフィチニブの投与が、前記Ｐ－ｇｐ基質の投与の少なくとも６時間前又は後に分けられ、特に、前記Ｐ－ｇｐ基質が、狭い治療指数を有するエルダフィチニブ。
【請求項２７】
患者の尿路上皮癌の治療における使用のためのエルダフィチニブであって、エルダフィチニブが、中程度のＣＹＰ２Ｃ９又はＣＹＰ３Ａ４誘導剤と同時投与されるエルダフィチニブ。
【請求項２８】
前記中程度のＣＹＰ２Ｃ９又はＣＹＰ３Ａ４誘導剤が、エルダフィチニブの治療の開始時

に同時投与される、請求項２７に記載の使用のためのエルダフィチニブ。
【請求項２９】
前記尿路上皮癌が、局所進行性又は転移性である、請求項２３～２５のいずれか一項に記載の使用、又は請求項２６～２８のいずれか一項に記載の使用のためのエルダフィチニブ。
【請求項３０】
前記尿路上皮癌が、ＦＧＦＲ２遺伝子変化又はＦＧＦＲ３遺伝子変化に感受性である、請求項２３～２５のいずれか一項に記載の使用、又は請求項２６～２８のいずれか一項に記載の使用のためのエルダフィチニブ。
【請求項３１】
前記ＦＧＦＲ２又はＦＧＦＲ３遺伝子変化が、ＦＧＦＲ３遺伝子変異又はＦＧＦＲ２若しくはＦＧＦＲ３遺伝子融合である、請求項３０に記載の使用又は使用のためのエルダフィチニブ。
【請求項３２】
前記ＦＧＦＲ３遺伝子変異が、Ｒ２４８Ｃ、Ｓ２４９Ｃ、Ｇ３７０Ｃ、Ｙ３７３Ｃ、又はその任意の組み合わせである、請求項３１に記載の使用又は使用のためのエルダフィチニブ。
【請求項３３】
前記ＦＧＦＲ２又はＦＧＦＲ３遺伝子融合が、ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３、ＦＧＦＲ３－ＢＡＩＡＰ２Ｌ１、ＦＧＦＲ２－ＢＩＣＣ１、ＦＧＦＲ２－ＣＡＳＰ７、又はその任意の組み合わせである、請求項３１に記載の使用又は使用のためのエルダフィチニブ。
【請求項３４】
エルダフィチニブの投与の前に前記患者からの生体試料を１つ以上のＦＧＦＲ２又はＦＧＦＲ３遺伝子変化の存在について評価することをさらに含む、請求項２３～３３のいずれか一項に記載の使用又は使用のためのエルダフィチニブ。
【請求項３５】
前記生体試料が、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、請求項３４に記載の使用又は使用のためのエルダフィチニブ。
【請求項３６】
前記患者が、尿路上皮癌の治療のために少なくとも１つの前治療を受けた、請求項２３～３５のいずれか一項に記載の使用又は使用のためのエルダフィチニブ。
【請求項３７】
尿路上皮癌の治療のための前記少なくとも１つの前治療が、プラチナ含有化学療法である、請求項３６に記載の使用又は使用のためのエルダフィチニブ。
【請求項３８】
前記尿路上皮癌が、少なくとも１つのラインの前記プラチナ含有化学療法の間又は後に進行した、請求項３６に記載の使用又は使用のためのエルダフィチニブ。
【請求項３９】
前記プラチナ含有化学療法が、ネオアジュバントプラチナ含有化学療法又はアジュバントプラチナ含有化学療法である、請求項３７に記載の使用又は使用のためのエルダフィチニブ。
【請求項４０】
前記尿路上皮癌が、少なくとも１つのラインの前記ネオアジュバントプラチナ含有化学療法又はアジュバントプラチナ含有化学療法の間又はその後の１２ヶ月以内に進行した、請求項３９に記載の使用又は使用のためのエルダフィチニブ。
【請求項４１】
エルダフィチニブが、毎日投与される、請求項２３～４０のいずれか一項に記載の使用又は使用のためのエルダフィチニブ。
【請求項４２】
エルダフィチニブが、経口投与される、請求項２３～４１のいずれか一項に記載の使用又

は使用のためのエルダフィチニブ。
【請求項４３】
エルダフィチニブが、連日の投与スケジュールで経口投与される、請求項４１又は４２に記載の使用又は使用のためのエルダフィチニブ。
【請求項４４】
エルダフィチニブが、１日１回の約８ｍｇの用量で経口投与される、請求項４３に記載の使用又は使用のためのエルダフィチニブ。
【請求項４５】
エルダフィチニブの前記用量が、
（ａ）前記患者が、治療を開始した後の１４～２１日目に約５．５ｍｇ／ｄＬ未満である血清リン酸塩（ＰＯ４）レベルを示す場合；及び
（ｂ）１日１回の８ｍｇで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か；又は
（ｃ）１日１回の８ｍｇで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、
治療を開始した後の１４～２１日目に１日１回の８ｍｇから１日１回の９ｍｇまで増加される、請求項４４に記載の使用又は使用のためのエルダフィチニブ。
【請求項４６】
エルダフィチニブが、固体剤形中に存在する、請求項２３～４５のいずれか一項に記載の使用又は使用のためのエルダフィチニブ。
【請求項４７】
前記固体剤形が、錠剤である、請求項４６に記載の使用又は使用のためのエルダフィチニブ。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本明細書では、線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲ）阻害剤を含有する承認された製剤で尿路上皮癌を治療する方法が開示される。また、線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲ）阻害剤を含有する承認された製剤を販売のために売るか又は提案する方法が開示される。
【背景技術】
【０００２】
遺伝的異常の同定は、癌患者に適した治療法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。線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲ）は、細胞の生存、増殖、移動、及び分化の調節に関与する受容体型チロシンキナーゼのファミリーである。ＦＧＦＲ変異及びＦＧＦＲ融合又は転座を含むＦＧＦＲの変化が、一部の癌で観察されている。現在まで、ＦＧＦＲ変化を有する患者において、ＦＧＦＲ阻害剤による承認されている有効な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、線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲ）阻害剤を含有する承認された製剤を、前記製剤のための製剤ラベルに記載される量で尿路上皮癌を有する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尿路上皮癌を治療する方法が記載される。ある特定の実施形態では、尿路上皮癌は、局所進行性又は転移性である。さらなる実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤の投与は、ＦＧＦＲ阻害剤による治療を受けていない尿路上皮癌を有する患者と比較して、奏効率又は奏効期間によって測定されるとおりの改善された抗腫瘍活性を提供する。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤の投与は、グレード３以下の有害事象をもたらす。

【０００４】
さらなる実施形態では、尿路上皮癌は、ＦＧＦＲ２遺伝子変化又はＦＧＦＲ３遺伝子変化に感受性である。ある特定の実施形態では、ＦＧＦＲ２又はＦＧＦＲ３遺伝子変化は、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、ＦＧＦＲ３－ＢＡＩＡＰ２Ｌ１、ＦＧＦＲ２－ＢＩＣＣ１、ＦＧＦＲ２－ＣＡＳＰ７、又はその任意の組み合わせである。
【０００５】
また、本明細書では、ＦＧＦＲ阻害剤の投与の前に、１つ以上のＦＧＦＲ２又はＦＧＦＲ３遺伝子変化、特に、本明細書に記載されるとおりのＦＧＦＲ２又はＦＧＦＲ３遺伝子変化の存在について患者から生体試料を評価することをさらに含むか、それからなるか、又はそれから本質的になる尿路上皮癌を治療する方法が記載される。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。
【０００６】
さらなる実施形態では、患者は、尿路上皮癌の治療のために少なくとも１つの前治療を受けた。いくつかの実施形態では、尿路上皮癌の治療のための少なくとも１つの前治療は、プラチナ含有化学療法である。ある特定に実施形態では、尿路上皮癌は、少なくとも１つのラインのプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した。さらなる実施形態では、プラチナ含有化学療法は、ネオアジュバントプラチナ含有化学療法又はアジュバントプラチナ含有化学療法である。さらなる実施形態では、尿路上皮癌は、少なくとも１つのラインのネオアジュバントプラチナ含有化学療法又はアジュバントプラチナ含有化学療法の間又はその後の１２ヶ月以内に進行した。
【０００７】
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、特に１日１回投与される。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、連日の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、１日１回の約８ｍｇの用量にて連日の投与スケジュールで経口投与される。さらなる実施形態では、エルダフィチニブの用量は、（ａ）患者が、治療を開始した後の１４～２１日目に約５．５ｍｇ／ｄＬ未満である血清リン酸塩（ＰＯ４）レベルを示す場合；及び（ｂ）１日１回の８ｍｇで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か；又は（ｃ）１日１回の８ｍｇで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、治療を開始した後の１４～２１日目に１日１回の８ｍｇから１日１回の９ｍｇまで増加される。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。
【０００８】
さらなる実施形態では、エルダフィチニブは、（ａ）強力なＣＹＰ２Ｃ９阻害剤又はＣＹＰ３Ａ４阻害剤である薬物療法；（ｂ）強力なＣＹＰ２Ｃ９誘発剤又はＣＹＰ３Ａ４誘発剤である薬物療法；（ｃ）中程度のＣＹＰ２Ｃ９誘発剤又はＣＹＰ３Ａ４誘発剤である薬物療法；又は（ｄ）血清リン酸塩レベル改変剤である薬物療法と同時投与されない。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブは、（ａ）ＣＹＰ３Ａ４基質である薬物療法；（ｂ）ＯＣＴ２基質である薬物療法；又は（ｃ）Ｐ－糖タンパク質（ｇｌｙｃｏｔｐｒｏｔｅｉｎ）（Ｐ－ｇｐ）基質である薬物療法と同時投与されない。
【０００９】
また、本明細書では、患者において尿路上皮癌を治療する方法であって、（ａ）１つ以上の線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲ）遺伝子変化の存在について患者から生体試料を評価すること；及び（ｂ）１つ以上のＦＧＦＲ遺伝子変化が試料中に存在する場合、患者

を前記製剤について製剤ラベルにおいて記載される量でＦＧＦＲ阻害剤を含有する承認された製剤で治療することを含むか、それからなるか、又はそれから本質的になる方法が記載される。

【００１０】

また、本明細書では、エルダフィチニブを含むか、それからなるか、又はそれから本質的になる承認された製剤を売る方法であって、前記方法が、そのような製剤を売ることを含むか、それからなるか、又はそれから本質的になり、そのような製剤についての参照リスト薬に関する製剤ラベルが、尿路上皮癌を治療するための指示書を含む方法が提供される。ある特定の実施形態では、製剤は、ＡＮＤＡ製剤、医薬品承認事項変更申請製剤又は５０５（ｂ）（２）製剤である。

【００１１】

さらに、本明細書では、エルダフィチニブを含む承認された製剤を販売のために提案する方法であって、前記方法が、そのような製剤を販売のために提案することを含むか、それからなるか、又はそれから本質的になり、そのような製剤についての参照リスト薬に関する製剤ラベルが、尿路上皮癌を治療するための指示書を含む方法が提供される。ある特定の実施形態では、製剤は、ＡＮＤＡ製剤、医薬品承認事項変更申請製剤又は５０５（ｂ）（２）製剤である。

【００１２】

また、本明細書では、エルダフィチニブを含む承認された製剤を売ることを含むか、それからなるか、又はそれから本質的になる方法であって、そのような製剤についての参照リスト薬に関する製剤ラベルが、奏効率又は奏効期間データを含む方法が記載される。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効率データは、約４０．２％であり、特に、患者は、局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効率データは、約３２．２％であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。さらなる実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効期間データは、約５．６ヶ月であり、特に、患者は、局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。さらなる実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効期間データは、約５．４ヶ月であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。

【００１３】

さらに、本明細書では、尿路上皮癌を有する患者において奏効率又は期間又は応答を改善する方法であって、前記方法が、エルダフィチニブを含む承認された製剤を前記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方法が提供される。ある特定の実施形態では、奏効率は、約４０．２％であり、特に、患者は、局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効率は、約３２．２％であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。さらなる実施形態では、奏効期間は、約５．６ヶ月であり、特に、患者は、局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。さらなる実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効期間は、約５．４ヶ月であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。さらなる実施形態では、承認された製剤は、ＡＮＤＡ製剤又は医薬品承認事項変更申請製剤である。

【００１４】

また、本明細書では、尿路上皮癌を有する患者において奏効率又は奏効期間を改善する方法であって、前記方法が、エルダフィチニブを含む承認された製剤を前記患者に提供することを含むか、それからなるか、又はそれから本質的になる方法が提供される。ある特定の実施形態では、奏効率は、約４０．２％であり、特に、患者は、局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効率は、約３２．２％であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。さらなる実施形態では、奏効期間は、約５．６ヶ月であり、特に、患者は、局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。さらなる実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効期間は、約５．４ヶ月であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。ある特定の実施形態では、承認された製剤は、ＡＮＤＡ製剤又は医薬品承認事項変更申請製剤である。さらなる実施形態では、そのような製剤についての参照リスト薬に関する製剤ラベルは、尿路上皮癌を治療するための指示書を含む。

【００１５】

さらに、本明細書では、少なくとも１つの承認された効能を有する承認された製剤が提供され、前記承認された製剤は、エルダフィチニブを含む。ある特定の実施形態では、承認された製剤は、ＮＤＡ製剤、ＡＮＤＡ承認製剤、医薬品承認事項変更申請製剤、又は５０５（ｂ）（２）製剤である。さらなる実施形態では、承認された製剤に関する参照リスト製剤は、製剤ラベルを含む。さらなる実施形態では、製剤ラベルは、奏効率データを含む。いくつかの実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効率データは、約４０．２％であり、特に、患者は、局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効率データは、約３２．２％であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。ある特定の実施形態では、製剤ラベルは、奏効期間データを含む。さらなる実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効期間データは、約５．６ヶ月であり、特に、患者は、局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。さらなる実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効期間データは、約５．４ヶ月であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。

【００１６】

さらに、本明細書では、（ａ）ＦＧＦＲ３又はＦＧＦＲ２遺伝子変化に感受性であり、及び（ｂ）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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する成人患者の治療のためのエルダフィチニブを含む承認された医薬品が提供される。

【００１７】

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。開示された方法を説明するために、図面は、方法の例示的な実施形態を示すが；方法は、開示される特定の実施形態に限定されない。

【図面の簡単な説明】

【００１８】

【図１】選択されたＦＧＦＲ（線維芽細胞増殖因子受容体）遺伝子変化（ＦＧＦＲ転座又は変異）を有する転移性又は外科的に切除不能な尿路上皮癌を有する対象におけるエルダフィチニブの有効性及び安全性を評価するための第２相多施設共同非盲検試験のための試験スキームを表す。

【図２】１日当たり８ｍｇの連続的なエルダフィチニブ（レジメン３）による治療に対する患者の応答：患者部分群の中での奏効率（ＯＲＲ）を示す。
【図３Ａ】図３：エルダフィチニブによる治療の後に標的病変直径の合計における減少のウォーターフォールプロットを示す図３Ａ～Ｃを含む。全ての治療された患者の中の、（図３Ａ）１日当たり８ｍｇの連続的なエルダフィチニブ（レジメン３）、（図３Ｂ）１０ｍｇの断続的なエルダフィチニブ（レジメン１）、及び（図３Ｃ）１日当たり６ｍｇの連続的なエルダフィチニブ（レジメン２）で治療された患者における減少。
【図３Ｂ】（上記の通り。）
【図３Ｃ】（上記の通り。）
【図４】１日当たり８ｍｇの連続的なエルダフィチニブで治療された全ての患者中のエルダフィチニブによる治療に対する応答のスイマープロットである。治験責任医師判定に基づく奏効
【図５Ａ】図５：１日当たり８ｍｇの連続的なエルダフィチニブ（レジメン３）で治療された患者の中の無増悪生存期間及び全生存期間を示す図５Ａ～５Ｂを含む。８ｍｇの連続的なエルダフィチニブによる治療後の（図５Ａ）無増悪生存期間及び（図５Ｂ）全生存期間のカプラン－マイヤー曲線。
【図５Ｂ】（上記の通り。）
【図６Ａ】図６：１０ｍｇの断続的及び１日当たり６ｍｇの連続的なエルダフィチニブで治療された患者の中の全生存期間を示す図６Ａ～６Ｂを含む。（図６Ａ）１０ｍｇの断続的なエルダフィチニブ（レジメン１）及び（図６Ｂ）１日当たりの６ｍｇの連続的なエルダフィチニブ（レジメン２）による治療の後の全生存期間のカプラン－マイヤー曲線。
【図６Ｂ】（上記の通り。）
【発明を実施するための形態】
【００１９】
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、単一の実施形態において組み合わせて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みなされ、そのような組み合わせは別の実施形態であるとみなされる。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、ある実施形態は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、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みなされ得る。
【００２０】
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；すなわち、（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）」、包括的又はオープンエンドであり、且つ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；且つ（ｉｉｉ）「～から本質的になる」は、特許請求された発明の特定された材料又は工程「及び基本的且つ新規の特徴に実質的に影響を及ぼさないもの」に特許請求の範囲を限定する。より具体的には、基本的且つ新規の特徴は、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。
【００２１】

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ことになる。一般に、用語「約」の使用は、開示される主題によって得られることが求められる所望の特性に依存して変動する場合があり、それが使用される特定の文脈においてその機能に基づいて解釈されることになる近似値を示す。当業者は、これを決まりきったこととして解釈できるであろう。いくつかの場合において、特定の値のために使用される有効数字の数は、語「約」の範囲を決定する１つの非限定的な方法であり得る。他の場合において、一連の値において使用される段階を使用して、各値の用語「約」に利用可能な意図される範囲を決定してもよい。存在する場合、全ての範囲は、包括的であり、且つ組み合わせ可能である。すなわち、範囲内に記載される値への参照は、その範囲内のあらゆる値を含む。

【００２２】

別段の指定がない場合、用語「約」は、関連する値の±１０％の変動を示すが、追加の実施形態は、変動が±５％、±１５％、±２０％、±２５％、又は±５０％であり得るものを含む。

【００２３】

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ことになる。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されることになる。

【００２４】

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。

【００２５】

以下の略語が、本開示の全体にわたって使用される：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バリアント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バリアント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ｂｉｃａｕｄａｌ　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）。

【００２６】

本明細書で使用する場合、「患者」は、任意の動物、特に、哺乳動物を意味することが意図される。したがって、方法は、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。

【００２７】

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、且つ進行の速度の低下、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。

【００２８】

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、いくつかの場合において、転移（拡散）する傾向がある細胞の異常な増殖を指す。

【００２９】

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することを意味し、また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。

【００３０】

本明細書で使用する場合、用語「組み合わせ医薬」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、活性成分の固定的組み合わせ及び非固定的組み合わせの両方を含む。用語「固定的組み合わせ」は、活性成分、例えば、エルダフィチニブ及び補助的な薬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「非固定的組み合わせ」は、活性成分、例えば、エルダフィチニブ及び補助的な薬剤が、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、そのような投与は、ヒトの体内で２種の活性成分の安全及び有効レベルを提供する。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。

【００３１】

用語「連日の投与スケジュール」は、特定の治療剤を、その特定の治療剤から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の投与スケジュールは、各日のほぼ同じ時間での毎日の特定の治療剤の投与を含む。

【００３２】

用語「無増悪生存期間」は、最初の投与から疾患進行又は死亡を示す証拠が文書化された日のいずれか早い方までの期間として定義される。

【００３３】

用語「奏効期間」は、最初の応答の文書化から疾患進行又は死亡を示す証拠が文書化された日までの期間として定義される。

【００３４】

用語「全生存期間」は、最初の投与から死亡の日までの期間として定義される。生存しているか又は未知の状態を有する患者に関するデータは、患者が生存していることが知られる最後の日で打ち切られる。

【００３５】

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

【００３６】

用語「無作為化」は、それが、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。

【００３７】

用語「キット」及び「製造品」は、同義語として使用される。

【００３８】

「生体試料」は、癌性細胞を得ることができ、且つＦＧＦＲ遺伝子変化の検出が可能である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。

【００３９】

ＦＧＦＲ遺伝子変化

本明細書では、線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲ）阻害剤を含有する承認された製剤を、前記製剤のための製剤ラベルに記載される量で尿路上皮癌を有する患者に投与することを含む尿路上皮癌を治療する方法が開示される。

【００４０】

プロテインチロシンキナーゼ（ＰＴＫ）受容体の線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）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。正常と悪性の両方の細胞成長並びに増殖は、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ＦＧＦの局所濃度の変化の影響を受ける。自己分泌ＦＧＦシグナル伝達は、ステロイドホルモン依存性癌のホルモン非依存性状態への進行において特に重要になり得る。ＦＧＦ及びその受容体は、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、ヒト膵臓癌においてＦＧＦ依存性シグナル伝達の異常な活性化の可能性がある（Ｋｎｉｇｈｔｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ ２０１０ １２５：１（１０５－１１７）；Ｋｏｒｃ Ｍ．ｅｔ ａｌ Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｔａｒｇｅｔｓ ２００９ ９：５（６３９－６５１））。

【００４１】

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（ａＦＧＦ又はＦＧＦ１）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の番号のついた（ＦＧＦＲ１～ＦＧＦＲ４）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）により伝えられる。

【００４２】

ある特定の実施形態では、尿路上皮癌は、ＦＧＦＲ２遺伝子変化又はＦＧＦＲ３遺伝子変化に感受性である。

【００４３】

本明細書で使用する場合、「ＦＧＦＲ遺伝子変化」は、ＦＧＦＲ融合遺伝子、ＦＧＦＲ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遺伝子における変化を指す。用語「バリアント」及び「変化」は、本明細書で互換的に使用される。

【００４４】

ある特定の実施形態では、ＦＧＦＲ２又はＦＧＦＲ３遺伝子変化は、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、ＦＧＲＦ２又はＦＧＦＲ３）の一部をコードする遺伝子及び２つの遺伝子間の転座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「転座」は、本明細書で互換的に使用される。患者からの生体試料における以下のＦＧＦＲ融合遺伝子の１つ以上の存在は、開示される方法又は使用を使用して決定され得る：ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３、ＦＧＦＲ３－ＢＡＩＡＰ２Ｌ１、ＦＧＦＲ２－ＢＩＣＣ１、ＦＧＦＲ２－ＣＡＳＰ７、又はその任意の組み合わせ。ある特定の実施形態では、ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３は、ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３バリアント１（ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３　ｖ１）又はＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３バリアント３（ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３　ｖ３）である。表１は、ＦＧＦＲ融合遺伝子並びに融合されるＦＧＦＲ及び融合パートナーエクソンを提供する。個々のＦＧＦＲ融合遺伝子の配列は、表４において開示される。

【００４５】

【表１】

表１

融合遺伝子	FGFR エクソン	パートナーエクソン
FGFR2		
FGFR2-BICC1	19	3
FGFR2-CASP7	19	4
FGFR3		
FGFR3-BAIAP2L1	18	2
FGFR3-TACC3 v1	18	11
FGFR3-TACC3 v3	18	10

【００４６】

ＦＧＦＲ遺伝子変化は、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遺伝子変化は、ＦＧＦＲ３遺伝子変異である。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。患者からの生体試料中の以下のＦＧＦＲ　ＳＮＰの１つ以上の存在は、当業者に知られる方法又は国際公開第２０１６／０４８８３３号パンフレットに開示される方法によって決定され得る（ＦＧＦＲ３　Ｒ２４８Ｃ、ＦＧＦＲ３　Ｓ２４９Ｃ、ＦＧＦＲ３　Ｇ３７０Ｃ、ＦＧＦＲ３　Ｙ３７３Ｃ、又はその任意の組み合わせ）。ＦＧＦＲ　ＳＮＰの配列は、表２において提供される。

【００４７】

【表２】

表 2

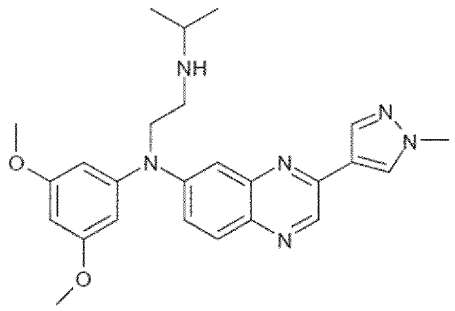
FGFR3 変異体	配列
FGFR3 R248C	TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGC AGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAG**(T)**GCTCCCC GCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGC GGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGA CGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGG CAGCAAGGTGGGCCCGGACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCA (配列番号 1)
FGFR3 S249C	GACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGC ATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGGTGAGGGCCCTGGG GCGGCGCGGGGGTGGGGGCGGCAGTGGCGGTGGTGGTGAGGGAG GGGGTGGCCCCTGAGCGTCATCTGCCCCCACAGAGCGCT**(G)**CCCG CACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCG GTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGAC GCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGC AGCAAGGTGGGCCCGGACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAG GTGGGCCACCGTGTGCACGT (配列番号 2)
FGFR3 G370C	GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGG TGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCG**(T)**GC AGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCCTGT TCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCC CCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCG CTTCCCG (配列番号 3)
FGFR3 Y373C*	CTAGAGGTTCTCTCCTTGCACAACGTCACCTTTGAGGACGCCGGGG AGTACACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTC TGCGTGGCTGGTGGTGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGC TGACGAGGCGGGCAGTGTGT**(G)**TGCAGGCATCCTCAGCTACGGGG TGGGCTTCTTCCTGTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTG CCGCCTGCGCAGCCCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCCACCGT GCACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGC (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)。

下線で太字のヌクレオチドは、SNP を表す。

*文献において Y375C と誤って参照されることもある。

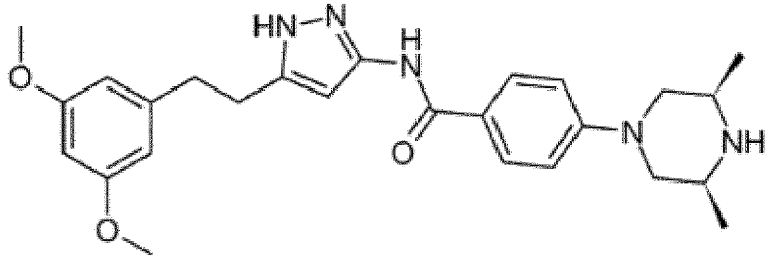
【００４８】
本明細書で使用する場合、「ＦＧＦＲ遺伝子変化遺伝子パネル」は、上で列挙されるＦＧＦＲ遺伝子変化の１つ以上を含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子変化遺伝子パネルは、患者の癌型に依存する。
【００４９】
開示される方法の評価工程において使用されるＦＧＦＲ遺伝子変化遺伝子パネルは、患者の癌型に部分的に基づく。尿路上皮癌を有する患者に関して、好適なＦＧＦＲ遺伝子変化遺伝子パネルは、ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３　ｖｌ、ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３　ｖ３、ＦＧＦＲ３－ＢＡＩＡＰ２Ｌ１、ＦＧＦＲ２－ＢＩＣＣ１、ＦＧＦＲ２－ＣＡＳＰ７、ＦＧＦＲ３　Ｒ２４８Ｃ、ＦＧＦＲ３　Ｓ２４９Ｃ、ＦＧＦＲ３　Ｇ３７０Ｃ、若しくはＦＧＦＲ３　Ｙ３７３Ｃ、又はその任意の組み合わせを含み得る。
【００５０】
開示される方法又は使用における使用のためのＦＧＦＲ阻害剤
開示される方法における使用のための好適なＦＧＦＲ阻害剤が、本明細書で提供される。
【００５１】
いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ遺伝子変化が試料中に存在する場合、尿路上皮癌患者は、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）（好適なＲ基もまた米国特許出願公開第２０１３／００７２４５７Ａ１号明細書において開示される）で治療され得る。
【００５２】
いくつかの態様では、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－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（本明細書中で「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、式（Ｉ）の化合物：
【化１】



(I)

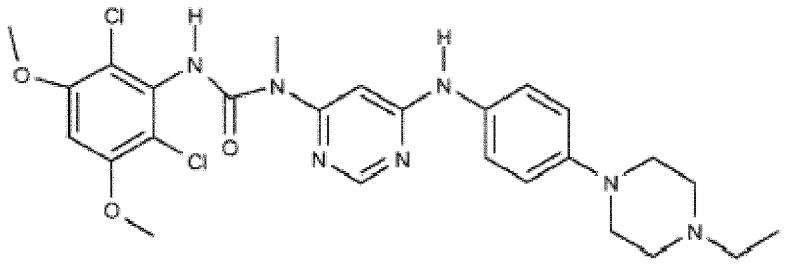
又はその薬学的に許容される塩であり得る。いくつかの態様では、薬学的に許容される塩は、ＨＣｌ塩である。好ましい態様では、エルダフィチニブ塩基が使用される。
【００５３】
いくつかの実施形態では、尿路上皮癌患者は、ＦＧＦＲ阻害剤で治療されてもよく、ＦＧＦＲ阻害剤は、Ｇａｖｉｎｅ，Ｐ．Ｒ．，ｅｔ　ａｌ．，ＡＺＤ４５４７：Ａｎ　Ｏｒａｌｌｙ　Ｂｉｏａｖａｉｌａｂｌｅ，Ｐｏｔｅｎｔ，ａｎｄ　Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ　Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｆｉｂｒｏｂｌａｓｔ　Ｇｒｏｗｔｈ　Ｆａｃｔｏｒ　Ｒｅｃｅｐｔｏｒ　Ｔｙｒｏｓｉｎｅ　Ｋｉｎａｓｅ　Ｆａｍｉｌｙ，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．Ａｐｒｉｌ　１５，２０１２　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（ｄｉｅｍｔｈｙｌｐｉｐｅｒａｚｉｎ）－１－イル）ベン

ズアミド（ＡＺＤ４５４７）：
【化２】



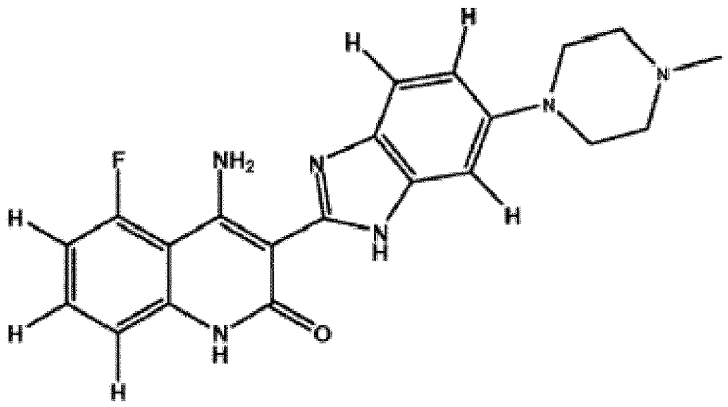
(II)

（化学的に可能であれば、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）である。
【００５４】
いくつかの実施形態では、尿路上皮癌患者は、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｝－メチル－ウレア（ＮＶＰ－ＢＧＪ３９８）：
【化３】



(III)

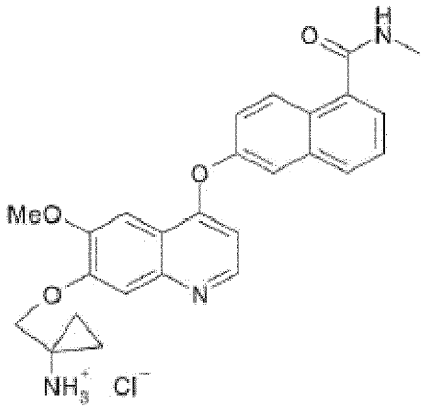
（化学的に可能であれば、そのいずれかの互変異性形態若しくは立体化学的異性形態、及びそのＮ－オキシド、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を含む）である。
【００５５】
いくつかの実施形態では、尿路上皮癌患者は、ＦＧＦＲ阻害剤で治療されてもよく、ＦＧＦＲ阻害剤は、国際公開第２００６／１２７９２６号パンフレットに記載されるとおりの４－アミノ－５－フルオロ－３－［６－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－キノリン－２－オン（ドビチニブ）：
【化４】



(IV)

（化学的に可能であれば、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）である。
【００５６】
いくつかの実施形態では、尿路上皮癌患者は、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）：
【化５】



(V)

（化学的に可能であれば、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）である。
【００５７】
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／ＦｉｖｅＰｒｉｍｅ）、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、そのいずれかの互変異性形態若しく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、又はその溶媒和物が挙げられる。
【００５８】
ある実施形態では、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。ある実施形態では、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。ある実施形態では、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。
【００５９】
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。
【００６０】
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ト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。

【００６１】

ある実施形態では、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、溶媒和物は、例えば、１個以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子中に組み込まれている場合に単離できるであろう。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。

【００６２】

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なことがあり、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、標準的で長く使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使用された単離条件又は精製条件により形成されたかどうかを決定することができる。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、マジックアングルスピニングＮＭＲ又はＭＡＳ－ＮＭＲとしても知られる）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。

【００６３】

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。

【００６４】

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、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１２Ｃ、１３Ｃ、及び１４Ｃ、並びに１６Ｏ及び１８Ｏを含む。同位体は、放射性であってもよいし、非放射性であってもよい。一実施形態では、化合物は、放射性同位体を含有しない。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有してもよい。そのような放射性同位体を含有する化合物は、診断の観点で有用であり得る。

【００６５】

治療の方法／使用のための化合物

本明細書では、線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲ）阻害剤を含有する承認された製剤を、前記製剤のための製剤ラベルに記載される量で尿路上皮癌を有する患者に投与することを含む尿路上皮癌を治療する方法が記載される。

【００６６】

また、本明細書では、患者の尿路上皮癌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）阻害剤を含有する承認された製剤が記載され、承認された製剤は、前

記製剤についての製剤ラベルにおいて記載される量で投与される。
【００６７】
また、本明細書では、患者における尿路上皮癌の治療のための医薬の製造における線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲ）阻害剤を含有する承認された製剤の使用が記載され、医薬は、前記製剤についての製剤ラベルにおいて記載される量で投与される。
【００６８】
ある特定の実施形態では、尿路上皮癌は、局所進行性又は転移性である。ある特定の実施形態では、患者は、高リスク患者、特に、転移性又は外科的に切除不能な尿路上皮癌、特に、選択されたＦＧＦＲ遺伝子変化（ＦＧＦＲ転座又は変異）を有する転移性又は外科的に切除不能な尿路上皮癌、特に、上で定義されるとおりのＦＧＦＲ遺伝子変化を有する高リスク患者である。高リスク患者は、以下の基準：７５歳以上の年齢；２のＥＣＯＧ　ＰＳ；１０ｇ／ｄＬ未満のヘモグロビン；内臓転移、特に、肝臓、肺及び／又は骨のもの；並びに２又は３のＢｅｌｌｍｕｎｔリスク因子の１つ以上を満たす患者である。一実施形態において、ヘモグロビン濃度は、全血中で測定される。
【００６９】
ある特定の実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤の投与は、ＦＧＦＲ阻害剤による治療を受けていない尿路上皮癌を有する患者と比較して、奏効率、無増悪生存期間、奏効期間、又は全生存期間によって測定されるとおりの改善された抗腫瘍活性を提供する。ある特定の実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤の投与は、ＦＧＦＲ阻害剤による治療を受けていない尿路上皮癌を有する患者と比較して、奏効率又は奏効期間によって測定されるとおりの改善された抗腫瘍活性を提供する。ある特定の実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤の投与は、ＦＧＦＲ阻害剤による治療を受けていない尿路上皮癌を有する患者と比較して、奏効率によって測定されるとおりの改善された抗腫瘍活性を提供する。ある特定の実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤の投与は、ＦＧＦＲ阻害剤による治療を受けていない尿路上皮癌を有する患者と比較して、完全奏効率によって測定されるとおりの改善された抗腫瘍活性を提供する。ある特定の実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤の投与は、ＦＧＦＲ阻害剤による治療を受けていない尿路上皮癌を有する患者と比較して、部分奏効率によって測定されるとおりの改善された抗腫瘍活性を提供する。ある特定の実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤の投与は、ＦＧＦＲ阻害剤による治療を受けていない尿路上皮癌を有する患者と比較して、部分奏効率又は完全奏効率によって測定されるとおりの改善された抗腫瘍活性を提供する。ある特定の実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤の投与は、ＦＧＦＲ阻害剤による治療を受けていない尿路上皮癌を有する患者と比較して、無増悪生存期間によって測定されるとおりの改善された抗腫瘍活性を提供する。ある特定の実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤の投与は、ＦＧＦＲ阻害剤による治療を受けていない尿路上皮癌を有する患者と比較して、奏効期間によって測定されるとおりの改善された抗腫瘍活性を提供する。ある特定の実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤の投与は、ＦＧＦＲ阻害剤による治療を受けていない尿路上皮癌を有する患者と比較して、全生存期間によって測定されるとおりの改善された抗腫瘍活性を提供する。
【００７０】
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に対して相対的なものである。ある特定の実施形態では、抗腫瘍活性における改善は、治療がない場合に対して相対的なものである。ある特定の実施形態では、抗腫瘍活性における改善は、標準治療に対して相対的なものである。
【００７１】
奏効率又は将来の進行を評価するため、ベースラインでの全体的な腫瘍量を推定し、その後の測定のための比較対象としてこれを使用することが必要である。測定可能な疾患は、少なくとも１つの測定可能な病変の存在によって定義される。
【００７２】
いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤の安全且つ有効な量の投与は、グレード２以下の有害事象をもたらす。他の実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤の安全且つ有効な量の投与は、グレード３以下の有害事象をもたらす。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤の安

全且つ有効な量の投与は、グレード４以下の有害事象をもたらす。
【００７３】
また、本明細書では、ＦＧＦＲ阻害剤の投与の前に患者からの生体試料を１つ以上のＦＧＦＲ２又はＦＧＦＲ３遺伝子変化の存在について評価することをさらに含む方法、承認された製剤、及び使用が記載される。ある特定の実施形態では、本明細書で開示される方法、承認された製剤、及び使用はさらに、患者からの生体試料をＦＧＦＲ３遺伝子変異又はＦＧＦＲ２若しくはＦＧＦＲ３遺伝子融合の存在について評価することを含む。ある特定の実施形態では、本明細書で開示される方法、承認された製剤、及び使用はさらに、患者からの生体試料をＦＧＦＲ３遺伝子変異の存在について評価することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される方法、承認された製剤、及び使用はさらに、患者からの生体試料をＦＧＦＲ３　Ｒ２４８Ｃ、ＦＧＦＲ３　Ｓ２４９Ｃ、ＦＧＦＲ３　Ｇ３７０Ｃ、ＦＧＦＲ３　Ｙ３７３Ｃ、又はその任意の組み合わせの存在について評価することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される方法、承認された製剤、及び使用はさらに、患者からの生体試料をＦＧＦＲ３　Ｒ２４８Ｃの存在について評価することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される方法、承認された製剤、及び使用はさらに、患者からの生体試料をＦＧＦＲ３　Ｓ２４９Ｃの存在について評価することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される方法、承認された製剤、及び使用はさらに、患者からの生体試料をＦＧＦＲ３　Ｇ３７０Ｃの存在について評価することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される方法、承認された製剤、及び使用はさらに、患者からの生体試料をＦＧＦＲ３　Ｙ３７３Ｃの存在について評価することを含む。
【００７４】
ある特定の実施形態では、本明細書で開示される方法、承認された製剤、及び使用はさらに、患者からの生体試料をＦＧＦＲ３遺伝子融合又はＦＧＦＲ２遺伝子融合の存在について評価することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される方法、承認された製剤、及び使用はさらに、患者からの生体試料をＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３、ＦＧＦＲ３－ＢＡＩＡＰ２Ｌ１、ＦＧＦＲ２－ＢＩＣＣ１、ＦＧＦＲ２－ＣＡＳＰ７、又はその任意の組み合わせの存在について評価することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される方法及び使用はさらに、患者からの生体試料をＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３の存在について評価することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される方法、承認された製剤、及び使用はさらに、患者からの生体試料をＦＧＦＲ３－ＢＡＩＡＰ２Ｌ１の存在について評価することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される方法、承認された製剤、及び使用はさらに、患者からの生体試料をＦＧＦＲ２－ＢＩＣＣ１の存在について評価することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される方法、承認された製剤、及び使用はさらに、患者からの生体試料をＦＧＦＲ２－ＣＡＳＰ７の存在について評価することを含む。
【００７５】
さらに、本明細書では、（ａ）ＦＧＦＲ３又はＦＧＦＲ２遺伝子変化に感受性であり、及び（ｂ）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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する成人患者の治療のためのエルダフィチニブを含む承認された医薬品が提供される。
【００７６】
１つ以上のＦＧＦＲ遺伝子変化の存在についての試料の評価
また、本明細書では、患者において尿路上皮癌を治療する方法であって、（ａ）１つ以上の線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲ）遺伝子変化の存在について患者から生体試料を評価すること；及び（ｂ）１つ以上のＦＧＦＲ遺伝子変化が試料中に存在する場合、患者を前記製剤について製剤ラベルにおいて記載される量でＦＧＦＲ阻害剤を含有する承認された製剤で治療することを含む方法が提供される。
【００７７】

また、本明細書では、患者の尿路上皮癌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）阻害剤を含有する承認された製剤が記載され、承認された製剤は、前記製剤についての製剤ラベルにおいて記載される量で投与され、且つ患者からの生体試料は、１つ以上のＦＧＦＲ遺伝子変化の存在について評価される。

【００７８】

また、本明細書では、患者における尿路上皮癌の治療のための医薬の製造における線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲ）阻害剤を含有する承認された製剤の使用が記載され、医薬は、前記製剤についての製剤ラベルにおいて記載される量で投与され、且つ患者からの生体試料は、１つ以上のＦＧＦＲ遺伝子変化の存在について評価される。

【００７９】

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

【００８０】

開示される方法は、１つ以上のＦＧＦＲ遺伝子変化が患者からの生体試料において存在する場合、患者において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遺伝子変化は、１つ以上のＦＧＦＲ融合遺伝子であり得る。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子変化は、１つ以上のＦＧＦＲ変異であり得る。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子変化は、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遺伝子変化の組み合わせは、患者からの生体試料において存在し得る。例えば、いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子変化は、１つ以上のＦＧＦＲ融合遺伝子及び１つ以上のＦＧＦＲ変異であり得る。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子変化は、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遺伝子変化は、１つ以上のＦＧＦＲ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遺伝子変化は、１つ以上のＦＧＦＲ融合遺伝子、変異、及び増幅であり得る。例示的なＦＧＦＲ融合遺伝子は、表１に提供され、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。

【００８１】

生体試料を１つ以上のＦＧＦＲ遺伝子変化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及び全体として本明細書に組み込まれる国際公開第２０１６／０４８８３３号パンフレットにおいて記載される。例えば、限定する意図はないが、生体試料を１つ以上のＦＧＦＲ遺伝子変化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こと；ｃＤＮＡをＲＮＡから合成すること；及びｃＤＮＡを増幅すること（前増幅されるか又は前増幅されない）。いくつかの実施形態では、生体試料を１つ以上のＦＧＦＲ遺伝子変化の存在について評価することは、患者からのｃＤＮＡを１つ以上のＦＧＦＲ遺伝子変化に結合し、増幅する一対のプライマーで増幅すること；及び１つ以上のＦＧＦＲ変化が試料中に存在するかどうかを決定することを含み得る。いくつかの態様では、ｃＤＮＡは、前増幅され得る。いくつかの態様では、評価工程は、試料からＲＮＡを単離すること、単離されたＲＮＡからｃＤＮＡを合成すること、及びｃＤＮＡを前増幅することを含み得る。

【００８２】

増幅工程を実施するための好適なプライマー対は、以下に例示されるとおり、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。

【００８３】

【表３】

表３

標的	フォワードプライマー	リバースプライマー 5’-3’
FGFR3-TACC3 V1	GACCTGGACCGTGTCCTTACC (配列番号 5)	CTTCCCCAGTTCCAGGTTCTT (配列番号 6)
FGFR3-TACC3 V3	AGGACCTGGACCGTGTCCTT (配列番号 7)	TATAGGTCCGGTGGACAGGG (配列番号 8)
FGFR3-BAIAP2L1	CTGGACCGTGTCCTTACCGT (配列番号 9)	GCAGCCCAGGATTGAACTGT (配列番号 10)
FGFR2-BICC1	TGGATCGAATTCTCACTCTCACA (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	TGGATCGAATTCTCACTCTCACA (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)	AGCCCACCCCGTAGCT (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)	GAAGAAGCCCACCCCGTAG (配列番号 32)

【００８４】

１つ以上のＦＧＦＲ遺伝子変化の存在は、診断時、腫瘍切除の後、第一選択療法の後、臨床治療の間、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。

【００８５】

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。
【００８６】
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化、例えば、ＰＴＫバリアントの存在が挙げられる。ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２若しくはＦＧＦＲ３若しくはＦＧＦＲ４の遺伝子変化又はＦＧＦＲ１の上方制御、特に、過剰発現、又はＦＧＦＲ２若しくはＦＧＦＲ３の機能獲得遺伝子変化を有する腫瘍は、ＦＧＦＲ阻害剤に対して特に感受性であり得る。
【００８７】
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中の１つ以上のＦＧＦＲ遺伝子変化の存在を評価することを含み得る。
【００８８】
診断テスト及び検査は通常、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。
【００８９】
タンパク質の遺伝子変化及び上方制御の同定及び分析の方法は、当業者に知られている。スクリーニング方法としては、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（ＲＴ－ＰＣＲ）又は蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）などのインサイチュハイブリダイゼーション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。
【００９０】
ＦＧＦＲ中の遺伝子変化、特に本明細書に記載されるとおりのＦＧＦＲ遺伝子変化を保因する個体の同定は、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バリアントの存在に関し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通常、直接的な配列決定、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化を有する腫瘍の診断は、ＲＴ－ＰＣＲ及びＦＩＳＨなどの当業者に知られており、本明細書に記載される手法を使用して実施され得る。
【００９１】
加えて、例えば、ＦＧＦＲの遺伝子変化は、例えば、ＰＣＲ及び本明細書において先に記載されるＰＣＲ産物を直接的に配列決定する方法を使用する腫瘍生検の直接的な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。
【００９２】
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コピーを作製した後、ＰＣＲによるｃＤＮＡの増幅によって評価される。ＰＣＲ増幅の方法、プライマーの選択、及び増幅の条件は、当業者に知られている。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に記載される標準的な方法によって実行される。核酸手法を含む反応及び操作はまた、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，（２００１），３ｒｄ Ｅｄ，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓに記載される。或いは、ＲＴ－ＰＣＲのための市販のキット（例えば、Ｒｏｃｈｅ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｃｈｅ

ｍｉｃａｌｓ）、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（参照によって本明細書に組み込まれる）で記載されるとおりの方法論が使用され得る。ｍＲＮＡ発現を評価するためのインサイチュハイブリダイゼーション手法の例は、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）であろう（Ａｎｇｅｒｅｒ（１９８７）Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．，１５２：６４９を参照されたい）。

【００９３】

一般に、インサイチュハイブリダイゼーションは、下記の主な工程：（１）分析されることになる組織の固定化；（２）標的核酸の到達性を増加させ、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）核酸の混合物の生物学的構造又は組織中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去する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を含む。そのような用途に使用されるプローブは通常、例えば、放射性同位体又は蛍光レポーターで標識される。好ましいプローブは、ストリンジェント条件下での標的核酸との特異的ハイブリダイゼーションを可能にするほど充分に長く、例えば、約５０、１００、又は２００ヌクレオチド～約１０００ヌクレオチド以上である。ＦＩＳＨを実施する標準的な方法が、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に記載される。

【００９４】

遺伝子発現プロファイリングのための方法は、（ＤｅＰｒｉｍｏ ｅｔ ａｌ．（２００３），ＢＭＣ Ｃａｎｃｅｒ，３：３）によって記載される。簡潔に説明すると、このプロトコルは以下のとおりである：二本鎖ｃＤＮＡは、第１の鎖ｃＤＮＡ合成をプライミングするための（ｄＴ）２４オリゴマー（配列番号３８：ｔｔｔｔｔｔｔｔｔｔｔｔ ｔｔｔｔｔｔｔｔｔｔｔｔ ｔｔｔｔ）を使用して全ＲＮＡから合成された後、ランダムヘキサマープライマーによる第２の鎖ｃＤＮＡ合成によってなされる。二本鎖ｃＤＮＡは、ビオチン化リボヌクレオチドを使用するｃＲＮＡのインビトロ転写のための鋳型として使用される。ｃＲＮＡは、Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ（Ｓａｎｔａ Ｃｌａｒａ、ＣＡ、ＵＳＡ）により記載されるプロトコルに従って化学的に断片化され、続いてＨｕｍａｎ Ｇｅｎｏｍｅ Ａｒｒａｙ上で一晩ハイブリダイズされる。

【００９５】

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、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知られる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、及び／若しくはＶＥＧＦＲの上方制御の検出、又はＦＧＦＲ、及び／若しくはＶＥＧＦＲバリアント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。

【００９６】

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され得る。活性化又は過剰発現も、組織試料、例えば、腫瘍組織中で検出され得る。Ｃｈｅｍｉｃｏｎ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌから得

られるものなどのアッセイにより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は、試料溶解物から免疫沈降され、その活性が測定されるであろう。

【００９７】

アイソフォームを含むＦＧＦＲの過剰発現又は活性化の測定の代替方法は、微小血管密度の測定を含む。これは、例えば、Ｏｒｒｅ ａｎｄ Ｒｏｇｅｒｓ（Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ（１９９９），８４（２）１０１－８）に記載される方法を使用して測定され得る。アッセイ方法はまた、マーカーの使用を含む。

【００９８】

したがって、これらの手法の全てが、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使用され得る。

【００９９】

エルダフィチニブは、遺伝子変化したＦＧＦＲ、特に、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、尿路上皮癌は、ＦＧＦＲ２遺伝子変化又はＦＧＦＲ３遺伝子変化に感受性である。ある特定の実施形態では、ＦＧＦＲ２又はＦＧＦＲ３遺伝子変化は、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、ＦＧＦＲ３－ＢＡＩＡＰ２Ｌ１、ＦＧＦＲ２－ＢＩＣＣ１、ＦＧＦＲ２－ＣＡＳＰ７、又はその任意の組み合わせである。

【０１００】

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。

【０１０１】

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又は予防剤とともに含む。

【０１０２】

医薬組成物を調製するために、活性成分としての一般に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の均質な混合において合わせられ、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、膣内、又は経皮投与に好適な任意の形態であり得る。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、この組成物を経口剤形に調製する際には、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製剤の場合には、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には、固体担体、例えば、デンプン、糖類、カオリン、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの通常の医薬媒体のいずれかが利用され得る。

【０１０３】

本発明の医薬組成物、特に、カプセル剤及び錠剤は、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、滑沢剤、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。

【０１０４】

好適な崩壊剤は、大き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１５％ ｗ／ｗの範囲、好ましく

は約２．５～７％　ｗ／ｗの範囲、特に、約２．５～５％　ｗ／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。

【０１０５】

種々の材料が希釈剤又は充填剤として使用されてもよい。例は、ラクトース一水和物、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知られる他のもの、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一水和物（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９５％　ｗ／ｗの範囲、好ましくは約５５％～約９５％　ｗ／ｗ、又は約７０％～約９５％の範囲、又は約８０％～約９５％　ｗ／ｗの範囲、又は約８５％～約９５％　ｗ／ｗの範囲であり得る。

【０１０６】

潤滑剤及び滑沢剤は、特定の剤形の製造において利用されてもよく、通常、錠剤を製造する場合に利用されることになる。潤滑剤及び滑沢剤の例は、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知られる他のものである。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。好ましい滑沢剤は、コロイド状無水シリカである。

【０１０７】

存在する場合、滑沢剤は一般に、合計組成物重量の０．２～７．０％　ｗ／ｗ、特に、０．５～１．５％　ｗ／ｗ、より特定すると１～１．５％　ｗ／ｗを含む。

【０１０８】

存在する場合、潤滑剤は一般に、合計組成物重量の０．２～７．０％　ｗ／ｗ、特に、０．２～２％　ｗ／ｗ、又は０．５～２％　ｗ／ｗ、又は０．５～１．７５％　ｗ／ｗ、又は０．５～１．５％　ｗ／ｗを含む。

【０１０９】

結合剤は、任意選択により、本発明の医薬組成物中で利用され得る。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－ＶＡ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１５ｃｐｓなどのヒドロキシアルキルアルキルセルロースである。

【０１１０】

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、使用されるとき、着色剤は、合計組成物重量を基準として最大３．５％　ｗ／ｗの量で存在することができる。

【０１１１】

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る。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。

【０１１２】

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、アルファアミン化合物、又はその抱合体若しくは誘導体、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。

【０１１３】

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、又はその抱合体若しくは混合物；又はできるだけその薬学的に許容される塩を含む。

【０１１４】

本発明の態様において、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、特に、メグルミン塩基である。

【０１１５】

本発明の別の目的は、本明細書に記載されるとおりの医薬組成物を、特に、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、特に、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、特に、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。

【０１１６】

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利用される。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含むが、例えば溶解性を助ける他の成分が含まれてもよい。例えば、担体が生理食塩水、ブドウ糖溶液、又は生理食塩水とブドウ糖溶液との混合物を含む注射用溶液剤が調製され得る。注射用懸濁液が調製されてもよく、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もたらさない。前記添加剤は、皮膚への投与を容易にする場合があり、且つ／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。投与を容易にし且つ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、単位投与量として好適な、物理的に別々の単位を指し、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。

【０１１７】

投与を容易にし且つ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である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。

【０１１８】

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、単位剤形当たり約１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０ｍｇのＦＧＦＲ阻害剤又はこれらの値、特に、単位用量当たり３、４又は５ｍｇのうちの２つによって制限された範囲の量を含有し得る。

【０１１９】

投与様式に応じて、医薬組成物は、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むことになり、パーセンテージは全て、組成物の全重量を基準とする。

【０１２０】

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、嚥下の容易さ及び上等な外観をもたらし得る。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知られている。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、それは、後者がよりわずかな量のアルデヒドを含有し得るためである。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伴わないＰＶＡ系速放性の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。

【０１２１】

本発明による錠剤において、フィルムコートは、重量で合計錠剤重量の約４％（ｗ／ｗ）以下を占めることが好ましい。

【０１２２】

本発明によるカプセル剤に関して、ヒプロメロース（ＨＰＭＣ）カプセル剤が、ゼラチンカプセルより好ましい。

【０１２３】

本発明のある態様では、本明細書に記載される、特に、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。特に、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を含む。

【０１２４】

本発明の一態様では、本明細書に記載される、特に、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。特に、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。特に、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、又は約０．５～約１％　ｗ／ｗのホルムアルデヒド捕捉剤、特に、メグルミンを含む。特に、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１．５％　ｗ／ｗ、又は約０．５～約１％　ｗ／ｗのホルムアルデヒド捕捉剤、特に、メグルミンを含む。

【０１２５】

本発明のある態様では、２つ以上、例えば、２つの本明細書に記載される医薬組成物が、所望の用量、例えば、１日用量を得るために投与され得る。

【０１２６】

本発明による医薬組成物中のホルムアルデヒド捕捉剤、特に、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。

【０１２７】

用語「安全且つ有効な量」は、改正された連邦食品医薬品化粧品法に従う、対象の生命システムにおいて所望の生物学的又は医学的応答を、そのような応答の利益よりまさるリスクを伴わずに誘発する活性成分の量を指す（ｓｅｃｓ．２０１－９０２，５２　Ｓｔａｔ．１０４０　ｅｔ　ｓｅｑ．，改正；２１　Ｕ．Ｓ．Ｃ．§§　３２１－３９２）。安全性は、所望の利益を達成するのに必要な有効活性成分の最も許容できる用量又は最適な用量を決定する毒性試験によって測定される場合が多い。

【０１２８】

また、安全性に注目する試験は、薬物への暴露から生じる可能性のあ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、有効活性成分が、厳しく管理された臨床試験などの適切な状況において試験されるとき、プラセボ又は他の介入を超えて健康上の利益を示すかどうかを決定することによって測定される場合が多い。

【０１２９】

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ることを意味する。

【０１３０】

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中にある。

【０１３１】

投与の方法及び治療レジメン

一般にＦＧＦＲ阻害剤、及び具体的にはエルダフィチニブは、その抗腫瘍活性を発揮するのに十分な量で投与される。当業者であれば、本明細書で以下に表される試験結果から有効量を容易に決定できるであろう。一般に、治療有効量は、０．００５ｍｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇ体重、特に０．００５ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ体重であろうと考えられる。必要な用量を、１、２、３、４以上の分割用量として、１日の間に適切な間隔で投与することが適切であり得る。前記分割用量は、例えば、単位剤形当たり０．５～５００ｍｇ、特に、１ｍｇ～５００ｍｇ、より特定すると１０ｍｇ～５００ｍｇの活性成分を含有する単位剤形として製剤化され得る。

【０１３２】

一態様において、本明細書では、安全且つ有効な量のＦＧＦＲ阻害剤を、尿路上皮癌を有する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尿路上皮癌を治療する方法であって、ＦＧＦＲ阻害剤が、経口投与される方法が記載される。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、特に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、連日の投与スケジュールで経口投与される。

【０１３３】

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通常、１日当たり約１～２０ｍｇ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１ｍｇ、１日当たり約２ｍｇ、１日当たり約３ｍｇ、１日当たり約４ｍｇ、１日当たり約５ｍｇ、１日当たり約６ｍｇ、１日当たり約７ｍｇ、１日当たり約８ｍｇ、１日当たり約９ｍｇ、１日当たり約１０ｍｇ、１日当たり約１１ｍｇ、１日当たり約１２ｍｇ、１日当たり約１３ｍｇ、１日当たり約１４ｍｇ、１日当たり約１５ｍｇ、１日当たり約１６ｍｇ、１日当たり約１７ｍｇ、１日当たり約１８ｍｇ、１日当たり約１９ｍｇ又は１日当たり約２０ｍｇの用量でヒトに経口投与される。

【０１３４】

ある特定の実施形態では、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。さらなる実施形態では、エルダフィチニブの用量は、（ａ）患者が、治療を開始した後の１４～２１日目に約５．５ｍｇ／ｄＬ未満である血清リン酸塩（ＰＯ４）レベルを示す場合；及び（ｂ）１日１回の８ｍｇで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か；又は（ｃ）１日１回の８ｍｇで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、治療を開始した後の１４～２１日目に１日１回の８ｍｇから１日１回の９ｍｇまで増加される。

【０１３５】

ある特定の実施形態では、エルダフィチニブの用量は、治療を開始した後の１４日目に１日１回の８ｍｇから１日１回の９ｍｇまで増加される。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブの用量は、治療を開始した後の１５日目に１日１回の８ｍｇから１日１回の９ｍｇまで増加される。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブの用量は、治療を開始した後の１６日目に１日１回の８ｍｇから１日１回の９ｍｇまで増加される。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブの用量は、治療を開始した後の１７日目に１日１回の８ｍｇから１日１回の９ｍｇまで増加される。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブ

の用量は、治療を開始した後の１８日目に１日１回の８ｍｇから１日１回の９ｍｇまで増加される。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブの用量は、治療を開始した後の１９日目に１日１回の８ｍｇから１日１回の９ｍｇまで増加される。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブの用量は、治療を開始した後の２０日目に１日１回の８ｍｇから１日１回の９ｍｇまで増加される。

【０１３６】

ある実施形態では、エルダフィチニブは、１０ｍｇの用量で投与される。ある実施形態では、エルダフィチニブは、断続的に１０ｍｇの用量で投与される。ある実施形態では、エルダフィチニブは、１０ｍｇの用量にて断続的に７日間の投与／７日間の休薬で投与される。

【０１３７】

ある実施形態では、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。ある実施形態では、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（例えば、血清リン酸塩レベルは、＜５．５ｍｇ／ｄＬであるか、若しくは＜７ｍｇ／ｄＬであるか、又は７ｍｇ／ｄＬ～≦９ｍｇ／ｄＬの範囲であり且つその範囲を含むか又は≦９ｍｇ／ｄＬである）に応じて、且つ観察される治療関連有害事象に応じて、９ｍｇに増量させる選択肢を有する。ある実施形態では、増量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、特に、エルダフィチニブ投与の１４±２日目、より特定すると１４日目に測定される。

【０１３８】

ある実施形態では、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。

【０１３９】

一実施形態では、所望の用量は、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回以上の分割用量で提供されるのが好都合である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤は、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のが好都合である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤は、１日２回の等しい割り当て分で投与される分割用量で提供されるのが好都合である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤は、１日３回の等しい割り当て分で投与される分割用量で提供されるのが好都合である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤は、１日４回の等しい割り当て分で投与される分割用量で提供されるのが好都合である。

【０１４０】

ある特定の実施形態では、所望の用量は、１日の間にわたって部分単位投与量によって送達されるＦＧＦＲ阻害剤の総量が総１日投与量を提供するように、１日の間全体にわたって１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個の部分単位で送達され得る。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、ヒトに与えられるＦＧＦＲ阻害剤の量は、疾患又は状態の状況及び重症度、及びヒトの同一性（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依存して変動する。

【０１４２】

さらなる実施形態では、患者は、尿路上皮癌の治療のために少なくとも１つの前治療を受けた。いくつかの実施形態では、尿路上皮癌の治療のための少なくとも１つの前治療は、プラチナ含有化学療法である。ある特定に実施形態では、尿路上皮癌は、少なくとも１つのラインのプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した。さらなる実施形態では、プラチナ含有化学療法は、ネオアジュバントプラチナ含有化学療法又はアジュバントプラチナ含有化学療法である。さらなる実施形態では、尿路上皮癌は、少なくとも１つのラインのネオアジュバントプラチナ含有化学療法又はアジュバントプラチナ含有化学療法の間又はその後の１２ヶ月以内に進行した。

【０１４３】

さらなる実施形態では、エルダフィチニブは、（ａ）強力なＣＹＰ２Ｃ９阻害剤又はＣＹＰ３Ａ４阻害剤である薬物療法；（ｂ）強力なＣＹＰ２Ｃ９誘発剤又はＣＹＰ３Ａ４誘発剤である薬物療法；（ｃ）中程度のＣＹＰ２Ｃ９誘発剤又はＣＹＰ３Ａ４誘発剤である薬物療法；又は（ｄ）血清リン酸塩レベル改変剤である薬物療法と同時投与されない。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブは、強力なＣＹＰ２Ｃ９阻害剤又はＣＹＰ３Ａ４阻害剤である薬物療法と同時投与されない。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブは、強力なＣＹＰ２Ｃ９阻害剤である薬物療法と同時投与されない。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブは、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤である薬物療法と同時投与されない。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブは、強力なＣＹＰ２Ｃ９誘導剤又はＣＹＰ３Ａ４誘導剤である薬物療法と同時投与されない。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブは、強力なＣＹＰ２Ｃ９誘導剤である薬物療法と同時投与されない。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブは、強力なＣＹＰ３Ａ４誘導剤である薬物療法と同時投与されない。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブは、中程度のＣＹＰ２Ｃ９誘導剤又はＣＹＰ３Ａ４誘導剤である薬物療法と同時投与されない。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブは、中程度のＣＹＰ２Ｃ９誘導剤である薬物療法と同時投与されない。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブは、中程度のＣＹＰ３Ａ４誘導剤である薬物療法と同時投与されない。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブは、血清リン酸塩レベル改変剤である薬物療法と同時投与されない。

【０１４４】

ある特定の実施形態では、エルダフィチニブは、（ａ）ＣＹＰ３Ａ４基質である薬物療法；（ｂ）ＯＣＴ２基質である薬物療法；又は（ｃ）Ｐ－糖タンパク質（ｇｌｙｃｏｔｐｒｏｔｅｉｎ）（Ｐ－ｇｐ）基質である薬物療法と同時投与されない。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブは、ＣＹＰ３Ａ４基質である薬物療法と同時投与されない。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブは、ＯＣＴ２基質である薬物療法と同時投与されない。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブは、Ｐ－糖タンパク質（ｇｌｙｃｏｔｐｒｏｔｅｉｎ）（Ｐ－ｇｐ）基質である薬物療法と同時投与されない。

【０１４５】

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、ポサコナゾール、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、ボリコナゾール、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。

【０１４６】

中程度から強力なＣＹＰ３Ａ４誘導剤の非限定的な例としては、アバシミブ、セイヨウオトギリソウ（Ｓｔ．Ｊｏｈｎ’ｓ　ｗｏｒｔ）、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、及びバルビツレートが挙げられる。

【０１４７】

強力なＣＹＰ２Ｃ９阻害剤の非限定的な例は、フルコナゾールである。

【０１４８】

ＣＹＰ２Ｃ９誘導剤の非限定的な例としては、カルバマゼピン（Ｃａｒｂａｍｉａｚｅｐｉｎｅ）、リファンピン、エンザルタミド、セコバルビタール、ネビラピン、セイヨウオトギリソウ（Ｓｔ．Ｊｏｈｎ’ｓ　ｗｏｒｔ）、及びフェノバルビタールが挙げられる。

【０１４９】

キット／製造品

本明細書に記載される使用の方法における使用のために、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つ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。

【０１５０】

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。

【０１５１】

キットは通常、内容物を列挙したラベル及び／又は使用のための指示書、並びに使用のための指示書を伴う添付文書を含む。指示書のセットも典型的には含まれることになる。

【０１５２】

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する。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、容器に付随する（例えば、添付文書として）。

【０１５３】

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。

【０１５４】

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に入れて提供される。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式で容器に付随した通知が添付され、この通知は、ヒト又は獣医学の投与のための薬物の形態について、機関により承認されたことを反映したものである。そのような通知は、例えば、処方薬について米国食品医薬品局によって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、適合性の医薬担体中に製剤化される本明細書で提供される化合物を含有する組成物もまた、調製され、適切な容器に配置され、指定の状態の治療に関してラベルされる。

【０１５５】

販売の方法

本明細書では、エルダフィチニブを含む承認された製剤を売る方法であって、前記方法が、そのような製剤を売ることを含み、そのような製剤についての参照リスト薬に関する製剤ラベルが、尿路上皮癌を治療するための指示書を含む方法が提供される。ある特定の実施形態では、製剤は、ＡＮＤＡ製剤、医薬品承認事項変更申請製剤又は５０５（ｂ）（２）製剤である。

【０１５６】

用語「製剤」又は「承認された製剤」は、政府機関、例えば、食品医薬品局又は他の国における同様の機関によって少なくとも１つの効能に関して市販するために承認された活性医薬成分を含有する製品である。

【０１５７】

用語「参照リスト薬（ＲＬＤ）」は、新規のジェネリックバージョンが、それらが生物学的に同等であることを示すために比較される製剤である。２１　ＣＦＲ　３１４．３（ｂ））　それはまた、完成した調査書類、すなわち、指令２００１／８３／ＥＣの第８条（３）、第１０ａ条、第１０ｂ条又は第１０ｃ条に従う品質、前臨床及び臨床データの提出及び通常は適切なバイオアベイラビリティ試験の提出を介する生物学的同等性の実証によるジェネリック／ハイブリッド医薬品のための販売承認に関する出願が参照する調査書類

に基づいて、欧州連合の加盟国又は欧州委員会によって販売承認を受けた医薬品である。

【０１５８】

米国において、ジェネリック等価物を市販するための承認を求める会社は、その略式新薬承認申請（ＡＮＤＡ）においてＲＬＤを参照しなければならない。例えば、ＡＮＤＡ申請者は、既に承認されている製剤、すなわち、ＲＬＤが安全且つ有効であるというＦＤＡの見解に依拠しており、とりわけ、提案されているジェネリック製剤がＲＬＤと一定の点で同一であることを実証しなければならない。具体的には、限定的な例外を除いて、ＡＮＤＡが提出される製剤は、とりわけ、ＲＬＤと同じ活性成分、使用条件、投与経路、剤形、力価、及び（許容される一定の差を有する）表示事項を有しなければならない。ＲＬＤは、ＡＮＤＡ申請者が、その提案されるＡＮＤＡ製剤が、他の特徴の中で活性成分、剤形、投与経路、力価、表示事項、及び使用条件に関して同一であることを示さなければならない表に載った薬物である。電子版のオレンジブックにおいて、ＲＬＤのための列及び標準品のための列がある。オレンジブックの印刷版において、ＲＬＤ及び標準品は、特定の記号によって特定される。承認された適合性請願書に基づくＡＮＤＡ（請願されたＡＮＤＡ）に関して、参照リスト薬は一般に、承認された適合性請願書において参照された表に載った薬物である。

【０１５９】

標準品は、ＡＮＤＡの承認を求める申請者が、承認に必要となるインビボでの生物学的同等性試験を実施する際に使用しなければならないＦＤＡにより選択された製剤である。ＦＤＡは一般に、ＡＮＤＡ申請者が、インビボでの生物学的同等性試験において使用しなければならない単一の標準品を選択する。通常、ＦＤＡは、標準品として参照リスト薬を選択することになる。ただし、いくつかの例では（例えば、参照リスト薬が販売中止になっており、ＦＤＡが安全性又は有効性の理由で販売中止になったのではないと判断し、ＦＤＡがＡＮＤＡを標準品として選択する場合）、参照リスト薬及び標準品は異なる場合がある。

【０１６０】

ＦＤＡは、処方製剤、ＯＴＣ製剤、及び中止された製剤リストにおける参照リスト薬を特定する。参照リスト薬として特定された表に載った薬物は、申請者がＡＮＤＡの承認を求める際に依拠することができる製剤を表す。ＦＤＡは、適宜処方製剤、ＯＴＣ製剤、及び中止された製剤リストにおいて特定される参照リスト薬を定期的に更新する方針である。

【０１６１】

ＦＤＡはまた、処方製剤及びＯＴＣ製剤リストにおいて標準品を特定する。標準品として特定された表に載った薬物は、承認に必要となるインビボでの生物学的同等性試験を実施するための適切な比較薬に関するこの時点でのＦＤＡの最良の判断を表す。

【０１６２】

ＦＤＡが参照リスト薬として表に載った薬物を指定しない場合のいくつかの例では、そのような表に載った薬物は、ジェネリック医薬品との競合から保護され得る。申請者が複製しようとする製剤についてＦＤＡが参照リスト薬を指定していない場合、申請者候補はその製剤について参照リスト薬を指定するようＦＤＡに求めてもよい。

【０１６３】

ＦＤＡは、そうすることが、ジェネリック薬の申請が提出され、評価され得ることを保証するのを助けることになる場合、例えば、現在標準品として選択されている表に載った薬物が安全性及び有効性以外の理由で販売中止になった場合、主導的に新しい標準品を選択する場合がある。

【０１６４】

ＦＤ＆Ｃ法の下での製剤の異なる簡略化された承認経路は、ＦＤ＆Ｃ法第５０５条（ｊ）及び第５０５条（ｂ）（２）に記載される簡略化された承認経路を含む（それぞれ２１　Ｕ．Ｓ．Ｃ．３５５（ｊ）及び２１　Ｕ．Ｓ．Ｃ．２３　３５５（ｂ）（２））。

【０１６５】

ＦＤＡによれば（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｆｄａ．ｇｏｖ／ｄｏｗｎｌｏａｄｓ／Ｄｒ

ｕｇｓ／ＧｕｉｄａｎｃｅＣｏｍｐｌｉａｎｃｅＲｅｇｕｌａｔｏｒｙＩｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ／Ｇｕｉｄａｎｃｅｓ／ＵＣＭ５７９７５１．ｐｄｆ）、ＮＤＡ及びＡＮＤＡは、以下の４種のカテゴリーに分類され得る：

（１）「独立型ＮＤＡ」は、ＦＤ＆Ｃ法の第５０５条（ｂ）（１）の下で提出され、同法第５０５条（ｃ）の下で承認された申請であり、申請者によって又は申請者のために実施された、或いは申請者が参照又は使用の権利を有する安全性及び有効性の調査の全報告書を含有する。

（２）５０５（ｂ）（２）申請は、ＦＤ＆Ｃ法の第５０５条（ｂ）（１）の下で提出され、同法第５０５条（ｃ）の下で承認されたＮＤＡであり、安全性及び有効性の調査の全報告書を含有し、承認に必要な情報の少なくとも一部が、申請者によって又は申請者のために実施されたものではなく、且つ申請者が参照又は使用の権利を得ていない試験に由来するものである。

（３）ＡＮＤＡは、ＦＤ＆Ｃ法の第５０５条（ｊ）の下で提出され、承認された、既に承認された製剤の複製品のための申請である。ＡＮＤＡは、既に承認された製剤、すなわち、参照リスト薬（ＲＬＤ）が安全且つ有効であるというＦＤＡの決定に依拠する。ＡＮＤＡは一般に、提案されたジェネリック品が、（ａ）活性成分、使用条件、投与経路、剤形、力価、及び表示事項に関してＲＬＤと同一であり（許容される一定の差を有する）、（ｂ）ＲＬＤと生物学的に同等であることを示す情報を含有しなければならない。提案された製品の安全性及び有効性を確立するために試験が必要な場合、ＡＮＤＡは提出されない場合がある。

（４）請願されたＡＮＤＡは、その剤形、投与経路、力価、又は活性成分（２種以上の活性成分を有する製品において）がＲＬＤと異なり、ＦＤ＆Ｃ法の第５０５条（ｊ）（２）（Ｃ）の下で提出された請願書（適合性請願書）に対して、ＦＤＡが、提案された製剤の安全性及び有効性を確立するために試験が必要ないと判断した製剤に関するＡＮＤＡの一種である。

【０１６６】

ハッチ・ワックスマン改正案の根底にある科学的前提は、ＦＤ＆Ｃ法の第５０５条（ｊ）の下のＡＮＤＡにおいて承認された製剤が、そのＲＬＤと治療効果が同等であると推定されることである。治療効果が同等であると分類された製品は、表示事項に指定された条件下で患者に投与されるとき、代替製品が処方された製品と同じ臨床効果及び安全性プロファイルをもたらすことになることを十分に期待して置き換えられ得る。ＡＮＤＡとは対照的に、５０５（ｂ）（２）申請は、提案された製品の特徴に関してより大きい柔軟性を許容する。５０５（ｂ）（２）申請は、承認時に参照する表に載った薬物と治療効果が同等であると評価されるとは限らない。

【０１６７】

欧州において、申請者は、ＡＮＤＡ又はｓＮＤＡ製剤と同じであるジェネリック／ハイブリッド医薬品の申請書において、ＲＬＤと同義である参照医薬品（製品名、力価、剤型、ＭＡＨ、初回承認、加盟国／共同体）を以下のとおりに特定する：

１．ＥＥＡで認可されているか又は認可されていた医薬品であり、欧州薬事法で定められたデータ保護期間が終了したことを示すための根拠として使用されるもの。データ保護期間の終了を計算するために特定されたこの参照医薬品は、ジェネリック／ハイブリッド医薬品とは異なる力価、剤型、投与経路又は提示のためのものであり得る。

２．ジェネリック／ハイブリッド申請で相互参照される医薬品の調査書類（製品名、力価、剤型、ＭＡＨ、販売承認番号）。この参照医薬品は、データ保護期間の終了を計算するために特定された参照医薬品とは別の手続きを経て、別の名称で認可されたものであり得る。この参照医薬品の製品情報は、原則として、ジェネリック／ハイブリッド医薬品について請求される製品情報の根拠として働くことになる。

３．生物学的同等性試験（該当する場合）のために使用される医薬品（製品名、力価、剤型、ＭＡＨ、供給元の加盟国）。

【０１６８】

用語「参照リスト薬と治療効果が同等である」は、製剤が参照リスト製剤のジェネリックの等価物、すなわち、医薬品等価物であり、そのようなものとして、実際の又は潜在的な生物学的同等性の問題が、生物学的同等性を裏付ける十分なインビボ及び／又はインビトロでの証拠によって解決されていることによって、ＦＤＡによって参照リスト製剤とＡＢ治療上同等であると評価されていることを意味する。

【０１６９】

「医薬品等価物」は、同一の剤形及び投与経路で、参照リスト薬と同一の活性薬物成分を同一の量で含有する製剤を意味する。

【０１７０】

ＦＤＡは、以下の一般的な基準を満たすそれらの製品を治療効果が同等であるものとして分類する：（１）それらは安全且つ有効であると承認される；（２）それらは、それらが（ａ）同じ剤形及び投与経路において同じ活性薬物成分を同一の量で含有し、且つ（ｂ）力価、品質、純度、及び同一性の公定の又は他の適用可能な基準を満たすという点で医薬品等価物である；（３）それらは、（ａ）それらが、既知の又は潜在的な生物学的同等性の問題を示さず、且つそれらが許容されるインビトロでの基準を満たすか、又は（ｂ）それらが、そのような既知の又は潜在的な問題を示す場合、それらが、適切な生物学的同等性の基準を満たすことが示されるという点で生物学的に同等である；（４）それらは十分に標識される；及び（５）それらは、現行の優良製造規範の規制に従って製造される。

【０１７１】

用語「生物学的に同等である」又は「生物学的同等性」は、医薬品等価物又は医薬品代替物における活性成分又は活性部分が、適切に設計された試験における同様の条件下にて同じモル用量で投与されるときに薬物の作用部位で利用可能になる速度及び程度において有意差がないことである。ＦＤ＆Ｃ法の第５０５条（ｊ）（８）（Ｂ）は、試験及び参照リスト薬が生物学的に同等であるとみなされることとする条件の１つのセットを記載する：

［試験］薬物の吸収の速度及び程度が、治療成分の同じモル用量を同様の実験条件下にて単回用量又は複数回用量のいずれかで投与したときの［参照］薬物の吸収の速度及び程度から有意差を示さないこと；又は

［試験］薬物の吸収の程度が、治療成分の同じモル用量を同様の実験条件下にて単回用量又は複数回用量のいずれかで投与したときの［参照］薬物の吸収の程度から有意差を示さないこと並びに薬物の吸収の速度における［参照］薬物からの差が、意図的であり、その提案された表示事項において反映され、長期使用に対する有効な薬物濃度の達成に必須ではなく、且つ薬物について医学的に重要ではないとみなされること。

【０１７２】

上のこれらの方法が適用できない場合（例えば、血流に吸収されることが意図されていない製剤の場合）、生物学的同等性を実証するための他の科学的に妥当なインビボ又はインビトロの試験方法が適切である場合がある。

【０１７３】

例えば、生物学的同等性は、インビトロでの生物学的同等性基準を使用して、特に、そのようなインビトロ試験がヒトのインビボでのバイオアベイラビリティデータと相関したときに実証されることがある。他の状況において、生物学的同等性は、比較臨床試験又は薬力学的試験により実証されることがある。

【０１７４】

用語「販売」又は「売ること」は、売り手から買い手に製剤、例えば、医薬組成物又は経口剤形を移行させることを意味する。

【０１７５】

用語「販売のために提案すること」は、製剤、例えば、医薬組成物及び経口剤形に関する売り手から買い手による販売の提案を意味する。

【０１７６】

さらに、本明細書では、エルダフィチニブを含む承認された製剤を販売のために提案する方法であって、前記方法が、そのような製剤を販売のために提案することを含み、そのよ

うな製剤についての参照リスト薬に関する製剤ラベルが、尿路上皮癌を治療するための指示書を含む方法が提供される。ある特定の実施形態では、製剤は、ＡＮＤＡ製剤、医薬品承認事項変更申請製剤又は５０５（ｂ）（２）製剤である。

【０１７７】

また、本明細書では、エルダフィチニブを含む承認された製剤を売ることを含む方法であって、そのような製剤についての参照リスト薬に関する製剤ラベルが、奏効率又は奏効期間データを含む方法が記載される。ある特定の実施形態では、そのような製剤についての参照リスト薬に関する製剤ラベルは、奏効率データを含む。ある特定の実施形態では、奏効率データは、完全奏効率データである。ある特定の実施形態では、奏効率データは、部分奏効率データである。ある特定の実施形態では、奏効率データは、完全奏効率データ及び部分奏効率データである。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効率データは、約４０．２％であり、特に、患者は、局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効率データは、約３２．２％であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブに関する完全奏効率データは、約２．３％であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブに関する部分奏効率データは、約２９．９％であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブに関する完全奏効率データ及び部分奏効率データは、約３２．２％であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。さらなる実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効期間データは、約５．６ヶ月であり、特に、患者は、局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。さらなる実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効期間データは、約５．４ヶ月であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。

【０１７８】

さらに、本明細書では、尿路上皮癌を有する患者において奏効率又は奏効期間を改善する方法であって、前記方法が、エルダフィチニブを含む承認された製剤を前記患者に投与することを含む方法が提供される。また、本明細書では、尿路上皮癌を有する患者において奏効率を改善する方法であって、前記方法が、エルダフィチニブを含む承認された製剤を前記患者に投与することを含む方法が提供される。また、本明細書では、尿路上皮癌を有する患者において完全奏効率を改善する方法であって、前記方法が、エルダフィチニブを含む承認された製剤を前記患者に投与することを含む方法が提供される。また、本明細書では、尿路上皮癌を有する患者において部分奏効率を改善する方法であって、前記方法が、エルダフィチニブを含む承認された製剤を前記患者に投与することを含む方法が提供される。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効率は、約４０．２％であり、特に、患者は、局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効率は、約３２．２％であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。ある特定の実施形態では、エルダフィチニ

ブに関する完全奏効率データは、約２．３％であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブに関する部分奏効率データは、約２９．９％であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブに関する完全奏効率データ及び部分奏効率データは、約３２．２％であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。さらなる実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効期間は、約５．６ヶ月であり、特に、患者は、局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。さらなる実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効期間は、約５．４ヶ月であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。さらなる実施形態では、承認された製剤は、ＡＮＤＡ製剤又は医薬品承認事項変更申請製剤である。

【０１７９】

また、本明細書では、尿路上皮癌を有する患者において奏効率又は奏効期間を改善する方法であって、前記方法が、エルダフィチニブを含む承認された製剤を前記患者に提供することを含む方法が提供される。また、本明細書では、尿路上皮癌を有する患者において奏効率を改善する方法であって、前記方法が、エルダフィチニブを含む承認された製剤を前記患者に提供することを含む方法が提供される。また、本明細書では、尿路上皮癌を有する患者において完全奏効率を改善する方法であって、前記方法が、エルダフィチニブを含む承認された製剤を前記患者に提供することを含む方法が提供される。また、本明細書では、尿路上皮癌を有する患者において部分奏効率を改善する方法であって、前記方法が、エルダフィチニブを含む承認された製剤を前記患者に提供することを含む方法が提供される。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効率は、約４０．２％であり、特に、患者は、局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効率データは、約３２．２％であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブに関する完全奏効率データは、約２．３％であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブに関する部分奏効率データは、約２９．９％であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブに関する完全奏効率データ及び部分奏効率データは、約３２．２％であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。さらなる実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効期間は、約５．６ヶ月であり、特に、患者は、局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。さらなる実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効期間は、約５．４ヶ月であり、特に、患者は、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

法の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。ある特定の実施形態では、承認された製剤は、ＡＮＤＡ製剤又は医薬品承認事項変更申請製剤である。さらなる実施形態では、そのような製剤についての参照リスト薬に関する製剤ラベルは、尿路上皮癌を治療するための指示書を含む。

【０１８０】

さらに、本明細書では、少なくとも１つの承認された効能を有する承認された製剤が提供され、前記承認された製剤は、エルダフィチニブを含む。ある特定の実施形態では、承認された製剤は、ＮＤＡ製剤、ＡＮＤＡ承認製剤、医薬品承認事項変更申請製剤、又は５０５（ｂ）（２）製剤である。さらなる実施形態では、承認された製剤に関する参照リスト製剤は、製剤ラベルを含む。さらなる実施形態では、製剤ラベルは、奏効率データを含む。さらなる実施形態では、製剤ラベルは、部分奏効率データを含む。さらなる実施形態では、製剤ラベルは、完全奏効率データを含む。さらなる実施形態では、製剤ラベルは、部分及び完全奏効率データを含む。いくつかの実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効率データは、約４０．２％であり、特に、患者は、局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効率データは、約３２．２％であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブに関する完全奏効率データは、約２．３％であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブに関する部分奏効率データは、約２９．９％であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。ある特定の実施形態では、エルダフィチニブに関する完全奏効率データ及び部分奏効率データは、約３２．２％であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。ある特定の実施形態では、製剤ラベルは、奏効期間データを含む。さらなる実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効期間データは、約５．６ヶ月である。さらなる実施形態では、エルダフィチニブに関する奏効期間データは、約５．４ヶ月であり、特に、患者は、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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１つのラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した（化学療法再発性／抵抗性疾患）局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する。

【０１８１】

ＦＧＦＲ融合遺伝子のヌクレオチド配列

ＦＧＦＲ融合ｃＤＮＡに関するヌクレオチド配列は、表４において提供される。下線の配列はＦＧＦＲ３又はＦＧＦＲ２のいずれかに対応し、黒で示した配列は融合パートナーを表し、イタリック体の配列は、ＦＧＦＲ３遺伝子のイントロン配列を表す。

【０１８２】

【表４】

表4

FGFR3-TACC3 v1 (2850塩基対) (配列番号33)	>ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGT GGCCGGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCGTGGGGC GAGCGGCAGAAGTCCCGGGCCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGT CTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCCGGGGGTG GTCCCATGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCC TCGGAGCGTGTCCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTC CCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGC GTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGA TGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGG GGCCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGACAAGAAGCTGCTGGCC GTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCCAGCCGCTGGCAACCC CACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGC ACCGCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATG GAAAGCGTGGTGCCCTCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGA ACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAGCGC TCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGC GGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCAC AGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGT GGGCCCGGACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTA ACACCACCGACAAGGAGCTAGAGGTTCTCTCCTTGCACAACGTCACCTTT GAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTC TCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGG

【０１８３】

【表５】

	AGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGT GGGCTTCTTCCTGTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCT GCGCAGCCCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCCACCGTGCACAAGATCT CCCGCTTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACGCGTCCATG AGCTCCAACACACCACTGGTGCGCATCGCAAGGCTGTCCTCAGGGGAGGG CCCCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAAAT GGGAGCTGTCTCGGGCCCGGCTGACCCTGGGCAAGCCCCTTGGGGAGGGC TGCTTCGGCCAGGTGGTCATGGCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCG GGCCGCCAAGCCTGTCACCGTAGCCGTGAAGATGCTGAAAGACGATGCC ACTGACAAGGACCTGTCGGACCTGGTGTCTGAGATGGAGATGATGAAGAT GATCGGGAAACACAAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTGCACGCAG GGCGGGCCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTAACCTGCG GGAGTTTCTGCGGGCGCGGCGGCCCCCGGGCCTGGACTACTCCTTCGACA CCTGCAAGCCGCCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCCTGT GCCTACCAGGTGGCCCGGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCCAGAAGTGCAT CCACAGGGACCTGGCTGCCCGCAATGTGCTGGTGACCGAGGACAACGTG ATGAAGATCGCAGACTTCGGGCTGGCCCGGGACGTGCACAACCTCGACTA CTACAAGAAGACGACCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCCT GAGGCCTTGTTTGACCGAGTCTACACTCACCAGAGTGACGTCTGGTCCTTT GGGGTCCTGCTCTGGGAGATCTTCACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGG CATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCTGCTGAAGGAGGGCCACCGCATGG ACAAGCCCGCCAACTGCACACACGACCTGTACATGATCATGCGGGAGTGC TGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGCCCACCTTCAAGCAGCTGGTGGAGGA CCTGGACCGTGTCCTTACCGTGACGTCCACCGACGTAAAGGCGACACAGG AGGAGAACCGGGAGCTGAGGAGCAGGTGTGAGGAGCTCCACGGGAAGA ACCTGGAACTGGGGAAGATCATGGACAGGTTCGAAGAGGTTGTGTACCA GGCCATGGAGGAAGTTCAGAAGCAGAAGGAACTTTCCAAAGCTGAAATC CAGAAAGTTCTAAAAGAAAAAGACCAACTTACCACAGATCTGAACTCCAT GGAGAAGTCCTTCTCCGACCTCTTCAAGCGTTTTGAGAAACAGAAAGAGG TGATCGAGGGCTACCGCAAGAACGAAGAGTCACTGAAGAAGTGCGTGGA GGATTACCTGGCAAGGATCACCCAGGAGGGCCAGAGGTACCAAGCCCTG AAGGCCCACGCGGAGGAGAAGCTGCAGCTGGCAAACGAGGAGATCGCCC AGGTCCGGAGCAAGGCCCAGGCGGAAGCGTTGGCCCTCCAGGCCAGCCT GAGGAAGGAGCAGATGCGCATCCAGTCGCTGGAGAAGACAGTGGAGCAG AAGACTAAAGAGAACGAGGAGCTGACCAGGATCTGCGACGACCTCATCT CCAAGATGGAGAAGATCTGA
FGFR3-TACC3 v3 (2955塩基対) (配列番号34	>ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGT GGCCGGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCGTGGGGC GAGCGGCAGAAGTCCCGGGCCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGT CTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCCGGGGGTG GTCCCATGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCC TCGGAGCGTGTCCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTC CCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGC

【０１８４】

【表６】

	GTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGA TGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGG GGCCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGACAAGAAGCTGCTGGCC GTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCCAGCCGCTGGCAACCC CACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGC ACCGCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATG GAAAGCGTGGTGCCCTCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGA ACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAGCGC TCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGC GGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCAC AGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGT GGGCCCGGACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTA ACACCACCGACAAGGAGCTAGAGGTTCTCTCCTTGCACAACGTCACCTTT GAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTC TCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGG AGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGT GGGCTTCTTCCTGTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCT GCGCAGCCCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCCACCGTGCACAAGATCT CCCGCTTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACGCGTCCATG AGCTCCAACACACCACTGGTGCGCATCGCAAGGCTGTCCTCAGGGGAGGG CCCCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAAAT GGGAGCTGTCTCGGGCCCGGCTGACCCTGGGCAAGCCCCTTGGGGAGGGC TGCTTCGGCCAGGTGGTCATGGCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCG GGCCGCCAAGCCTGTCACCGTAGCCGTGAAGATGCTGAAAGACGATGCC ACTGACAAGGACCTGTCGGACCTGGTGTCTGAGATGGAGATGATGAAGAT GATCGGGAAACACAAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTGCACGCAG GGCGGGCCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTAACCTGCG GGAGTTTCTGCGGGCGCGGCGGCCCCCGGGCCTGGACTACTCCTTCGACA CCTGCAAGCCGCCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCCTGT GCCTACCAGGTGGCCCGGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCCAGAAGTGCAT CCACAGGGACCTGGCTGCCCGCAATGTGCTGGTGACCGAGGACAACGTG ATGAAGATCGCAGACTTCGGGCTGGCCCGGGACGTGCACAACCTCGACTA CTACAAGAAGACGACCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCCT GAGGCCTTGTTTGACCGAGTCTACACTCACCAGAGTGACGTCTGGTCCTTT GGGGTCCTGCTCTGGGAGATCTTCACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGG CATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCTGCTGAAGGAGGGCCACCGCATGG ACAAGCCCGCCAACTGCACACACGACCTGTACATGATCATGCGGGAGTGC TGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGCCCACCTTCAAGCAGCTGGTGGAGGA CCTGGACCGTGTCCTTACCGTGACGTCCACCGACGTGCCAGGCCCACCCC CAGGTGTTCCCGCGCCTGGGGGCCCACCCCTGTCCACCGGACCTATAGTG GACCTGCTCCAGTACAGCCAGAAGGACCTGGATGCAGTGGTAAAGGCGA CACAGGAGGAGAACCGGGAGCTGAGGAGCAGGTGTGAGGAGCTCCACGG GAAGAACCTGGAACTGGGGAAGATCATGGACAGGTTCGAAGAGGTTGTG

【０１８５】

【表７】

	TACCAGGCCATGGAGGAAGTTCAGAAGCAGAAGGAACTTTCCAAAGCTG AAATCCAGAAAGTTCTAAAAGAAAAAGACCAACTTACCACAGATCTGAA CTCCATGGAGAAGTCCTTCTCCGACCTCTTCAAGCGTTTTGAGAAACAGA AAGAGGTGATCGAGGGCTACCGCAAGAACGAAGAGTCACTGAAGAAGTG CGTGGAGGATTACCTGGCAAGGATCACCCAGGAGGGCCAGAGGTACCAA GCCCTGAAGGCCCACGCGGAGGAGAAGCTGCAGCTGGCAAACGAGGAGA TCGCCCAGGTCCGGAGCAAGGCCCAGGCGGAAGCGTTGGCCCTCCAGGC CAGCCTGAGGAAGGAGCAGATGCGCATCCAGTCGCTGGAGAAGACAGTG GAGCAGAAGACTAAAGAGAACGAGGAGCTGACCAGGATCTGCGACGACC TCATCTCCAAGATGGAGAAGATCTGA
FGFR3-BAIAP2L1 (3765塩基対) (配列番号35)	>ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGT GGCCGGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCGTGGGGC GAGCGGCAGAAGTCCCGGGCCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGT CTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCCGGGGGTG GTCCCATGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCC TCGGAGCGTGTCCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTC CCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGC GTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGA TGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGG GGCCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGACAAGAAGCTGCTGGCC GTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCCAGCCGCTGGCAACCC CACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGC ACCGCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATG GAAAGCGTGGTGCCCTCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGA ACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAGCGC TCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGC GGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCAC AGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGT GGGCCCGGACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGTCCTGGATCAGTG AGAGTGTGGAGGCCGACGTGCGCCTCCGCCTGGCCAATGTGTCGGAGCGG GACGGGGGCGAGTACCTCTGTCGAGCCACCAATTTCATAGGCGTGGCCGA GAAGGCCTTTTGGCTGAGCGTTCACGGGCCCCGAGCAGCCGAGGAGGAG CTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTA CGGGGTGGGCTTCTTCCTGTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTG CCGCCTGCGCAGCCCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCCACCGTGCACA AGATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACGCG TCCATGAGCTCCAACACACCACTGGTGCGCATCGCAAGGCTGTCCTCAGG GGAGGGCCCCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACC CCAAATGGGAGCTGTCTCGGGCCCGGCTGACCCTGGGCAAGCCCCTTGGG GAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTCATGGCGGAGGCCATCGGCATTGACAA GGACCGGGCCGCCAAGCCTGTCACCGTAGCCGTGAAGATGCTGAAAGAC GATGCCACTGACAAGGACCTGTCGGACCTGGTGTCTGAGATGGAGATGAT GAAGATGATCGGGAAACACAAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTGC

【０１８６】

【表８】

	ACGCAGGGCGGGCCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTA ACCTGCGGGAGTTTCTGCGGGCGCGGCGGCCCCCGGGCCTGGACTACTCC TTCGACACCTGCAAGCCGCCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGT GTCCTGTGCCTACCAGGTGGCCCGGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCCAGA AGTGCATCCACAGGGACCTGGCTGCCCGCAATGTGCTGGTGACCGAGGAC AACGTGATGAAGATCGCAGACTTCGGGCTGGCCCGGGACGTGCACAACCT CGACTACTACAAGAAGACGACCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATG GCGCCTGAGGCCTTGTTTGACCGAGTCTACACTCACCAGAGTGACGTCTG GTCCTTTGGGGTCCTGCTCTGGGAGATCTTCACGCTGGGGGGCTCCCCGTA CCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCTGCTGAAGGAGGGCCACC GCATGGACAAGCCCGCCAACTGCACACACGACCTGTACATGATCATGCGG GAGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGCCCACCTTCAAGCAGCTGGT GGAGGACCTGGACCGTGTCCTTACCGTGACGTCCACCGACAATGTTATGG AACAGTTCAATCCTGGGCTGCGAAATTTAATAAACCTGGGGAAAAATTAT GAGAAAGCTGTAAACGCTATGATCCTGGCAGGAAAAGCCTACTACGATG GAGTGGCCAAGATCGGTGAGATTGCCACTGGGTCCCCCGTGTCAACTGAA CTGGGACATGTCCTCATAGAGATTTCAAGTACCCACAAGAAACTCAACGA GAGTCTTGATGAAAATTTTAAAAAATTCCACAAAGAGATTATCCATGAGC TGGAGAAGAAGATAGAACTTGACGTGAAATATATGAACGCAACTCTAAA AAGATACCAAACAGAACACAAGAATAAATTAGAGTCTTTGGAGAAATCC CAAGCTGAGTTGAAGAAGATCAGAAGGAAAAGCCAAGGAAGCCGAAAC GCACTCAAATATGAACACAAAGAAATTGAGTATGTGGAGACCGTTACTTC TCGTCAGAGTGAAATCCAGAAATTCATTGCAGATGGTTGCAAAGAGGCTC TGCTTGAAGAGAAGAGGCGCTTCTGCTTTCTGGTTGATAAGCACTGTGGC TTTGCAAACCACATACATTATTATCACTTACAGTCTGCAGAACTACTGAAT TCCAAGCTGCCTCGGTGGCAGGAGACCTGTGTTGATGCCATCAAAGTGCC AGAGAAAATCATGAATATGATCGAAGAAATAAAGACCCCAGCCTCTACC CCCGTGTCTGGAACTCCTCAGGCTTCACCCATGATCGAGAGAAGCAATGT GGTTAGGAAAGATTACGACACCCTTTCTAAATGCTCACCAAAGATGCCCC CCGCTCCTTCAGGCAGAGCATATACCAGTCCCTTGATCGATATGTTTAATA ACCCAGCCACGGCTGCCCCGAATTCACAAAGGGTAAATAATTCAACAGGT ACTTCCGAAGATCCCAGTTTACAGCGATCAGTTTCGGTTGCAACGGGACT GAACATGATGAAGAAGCAGAAAGTGAAGACCATCTTCCCGCACACTGCG GGCTCCAACAAGACCTTACTCAGCTTTGCACAGGGAGATGTCATCACGCT GCTCATCCCCGAGGAGAAGGATGGCTGGCTCTATGGAGAACACGACGTGT CCAAGGCGAGGGGTTGGTTCCCGTCGTCGTACACGAAGTTGCTGGAAGAA AATGAGACAGAAGCAGTGACCGTGCCCACGCCAAGCCCCACACCAGTGA GAAGCATCAGCACCGTGAACTTGTCTGAGAATAGCAGTGTTGTCATCCCC CCACCCGACTACTTGGAATGCTTGTCCATGGGGGCAGCTGCCGACAGGAG AGCAGATTCGGCCAGGACGACATCCACCTTTAAGGCCCCAGCGTCCAAGC CCGAGACCGCGGCTCCTAACGATGCCAACGGGACTGCAAAGCCGCCTTTT CTCAGCGGAGAAAACCCCTTTGCCACTGTGAAACTCCGCCCGACTGTGAC GAATGATCGCTCGGCACCCATCATTCGATGA

【０１８７】

【表９】

FGFR2-BICC1 (4989塩基対) (配列番号36)	>ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCAAC CTTGTCCCTGGCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGA GCCAGAAGAGCCACCAACCAAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGTAC GTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGC CGCCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCACTTGGGGCCCAACAATA GGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGA GACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAAC TTGGTACTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATG AGGATGACACCGATGGTGCGGAAGATTTTGTCAGTGAGAACAGTAACAA CAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAGATGGAAAAGCGGCTC CATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCCAGCCGGGGG GAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAG CAGGAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCC TCATTATGGAAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTA GTGGAGAATGAATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGGATGTTGT GGAGCGATCGCCTCACCGGCCCATCCTCCAAGCCGGACTGCCGGCAAATG CCTCCACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTTACAGT GATGCCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGCA GTAAATACGGGCCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGGCCGCC GGTGTTAACACCACGGACAAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTCGGAATGT AACTTTTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTG GGATATCCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTGGAAGA GAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACTG CATAGGGGTCTTCTTAATCGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCG AATGAAGAACACGACCAAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTG CACAAGCTGACCAAACGTATCCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGC TGAGTCCAGCTCCTCCATGAACTCCAACACCCCGCTGGTGAGGATAACAA CACGCCTCTCTTCAACGGCAGACACCCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAG TATGAACTTCCAGAGGACCCAAAATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGAC ACTGGGCAAGCCCCTGGGAGAAGGTTGCTTTGGGCAAGTGGTCATGGCGG AAGCAGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCAAGGAGGCGGTCACCGTGGC CGTGAAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAGACCTTTCTGATCTGG TGTCAGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACAAGAATATCAT AAATCTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCATAGTTG AGTATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCCA CCCGGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTTCCTGAGGAGCAGAT GACCTTCAAGGACTTGGTGTCATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGG AGTACTTGGCTTCCCAAAAATGTATTCATCGAGATTTAGCAGCCAGAAAT GTTTTGGTAACAGAAAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGACTCGC CAGAGATATCAACAATATAGACTATTACAAAAAGACCACCAATGGGCGG CTTCCAGTCAAGTGGATGGCTCCAGAAGCCCTGTTTGATAGAGTATACAC TCATCAGAGTGATGTCTGGTCCTTCGGGGTGTTAATGTGGGAGATCTTCAC TTTAGGGGGCTCGCCCTACCCAGGGATTCCCGTGGAGGAACTTTTTAAGC

【０１８８】

【表１０】

	TGCTGAAGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCAACTGCACCAACGA ACTGTACATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCAGTGCCCTCCCAGAGAC CAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATTCTCACTCTCACA ACCAATGAGATCATGGAGGAAACAAATACGCAGATTGCTTGGCCATCAA AACTGAAGATCGGAGCCAAATCCAAGAAAGATCCCCATATTAAGGTTTCT GGAAAGAAAGAAGATGTTAAAGAAGCCAAGGAAATGATCATGTCTGTCT TAGACACAAAAAGCAATCGAGTCACACTGAAGATGGATGTTTCACATACA GAACATTCACATGTAATCGGCAAAGGTGGCAACAATATTAAAAAAGTGA TGGAAGAAACCGGATGCCATATCCACTTTCCAGATTCCAACAGGAATAAC CAAGCAGAAAAAAGCAACCAGGTATCTATAGCGGGACAACCAGCAGGAG TAGAATCTGCCCGAGTTAGAATTCGGGAGCTGCTTCCTTTGGTGCTGATGT TTGAGCTACCAATTGCTGGAATTCTTCAACCGGTTCCTGATCCTAATTCCC CCTCTATTCAGCATATATCACAAACGTACAATATTTCAGTATCATTTAAAC AGCGTTCCCGAATGTATGGTGCTACTGTCATAGTACGAGGGTCTCAGAAT AACACTAGTGCTGTGAAGGAAGGAACTGCCATGCTGTTAGAACATCTTGC TGGGAGCTTAGCATCAGCTATTCCTGTGAGCACACAACTAGATATTGCAG CTCAACATCATCTCTTTATGATGGGTCGAAATGGGAGCAACATCAAACAT ATCATGCAGAGAACAGGTGCTCAGATCCACTTTCCTGATCCCAGTAATCC ACAAAAGAAATCTACCGTCTACCTCCAGGGCACCATTGAGTCTGTCTGTC TTGCAAGGCAATATCTCATGGGTTGTCTTCCTCTTGTGTTGATGTTTGATA TGAAGGAAGAAATTGAAGTAGATCCACAATTCATTGCGCAGTTGATGGAA CAGCTTGATGTCTTCATCAGTATTAAACCAAAGCCCAAACAGCCAAGCAA GTCTGTGATTGTGAAAAGTGTTGAGCGAAATGCCTTAAATATGTATGAAG CAAGGAAATGTCTCCTCGGACTTGAAAGCAGTGGGGTTACCATAGCAACC AGTCCATCCCCAGCATCCTGCCCTGCCGGCCTGGCATGTCCCAGCCTGGA TATCTTAGCTTCAGCAGGCCTTGGACTCACTGGACTAGGTCTTTTGGGACC CACCACCTTATCTCTGAACACTTCAACAACCCCAAACTCACTCTTGAATGC TCTTAATAGCTCAGTCAGTCCTTTGCAAAGTCCAAGTTCTGGTACACCCAG CCCCACATTATGGGCACCCCCACTTGCTAATACTTCAAGTGCCACAGGTTT TTCTGCTATACCACACCTTATGATTCCATCTACTGCCCAAGCCACATTAAC TAATATTTTGTTGTCTGGAGTGCCCACCTATGGGCACACAGCTCCATCTCC CCCTCCTGGCTTGACTCCTGTTGATGTCCATATCAACAGTATGCAGACCGA AGGCAAAAAAATCTCTGCTGCTTTAAATGGACATGCACAGTCTCCAGATA TAAAATATGGTGCAATATCCACTTCATCACTTGGAGAAAAAGTGCTGAGT GCAAATCACGGGGATCCGTCCATCCAGACAAGTGGGTCTGAGCAGACATC TCCCAAATCAAGCCCCACTGAAGGTTGTAATGATGCTTTTGTTGAAGTAG GCATGCCTCGAAGTCCTTCCCATTCTGGGAATGCTGGTGACTTGAAACAG ATGATGTGTCCCTCCAAGGTTTCCTGTGCCAAAAGGCAGACAGTGGAACT ATTGCAAGGCACGAAAAACTCACACTTACACAGCACTGACAGGTTGCTCT CAGACCCTGAACTGAGTGCTACCGAAAGCCCTTTGGCTGACAAGAAGGCT CCAGGGAGTGAGCGCGCTGCAGAGAGGGCAGCAGCTGCCCAGCAAAACT CCGAAAGGGCCCACCTTGCTCCACGGTCATCATATGTCAACATGCAGGCA TTTGACTATGAACAGAAGAAGCTATTAGCCACCAAAGCTATGTTAAAGAA

【０１８９】

【表１１】

	ACCAGTGGTGACGGAGGTCAGAACGCCCACAAATACCTGGAGTGGCCTG GGTTTTTCTAAATCCATGCCAGCTGAAACTATCAAGGAGTTGAGAAGGGC CAATCATGTGTCCTATAAGCCCACAATGACAACCACTTATGAGGGCTCAT CCATGTCCCTTTCACGGTCCAACAGTCGTGAGCACTTGGGAGGTGGAAGC GAATCTGATAACTGGAGAGACCGAAATGGAATTGGACCTGGAAGTCATA GTGAATTTGCAGCTTCTATTGGCAGCCCTAAGCGTAAACAAAACAAATCA ACGGAACACTATCTCAGCAGTAGCAATTACATGGACTGCATTTCCTCGCT GACAGGAAGCAATGGCTGTAACTTAAATAGCTCTTTCAAAGGTTCTGACC TCCCTGAGCTCTTCAGCAAACTGGGCCTGGGCAAATACACAGATGTTTTC CAGCAACAAGAGATCGATCTTCAGACATTCCTCACTCTCACAGATCAGGA TCTGAAGGAGCTGGGAATAACTACTTTTGGTGCCAGGAGGAAAATGCTGC TTGCAATTTCAGAACTAAATAAAAACCGAAGAAAGCTTTTTGAATCGCCA AATGCACGCACCTCTTTCCTGGAAGGTGGAGCGAGTGGAAGGCTACCCCG TCAGTATCACTCAGACATTGCTAGTGTCAGTGGCCGCTGGTAG
FGFR2-CASP7 (3213塩基対) (配列番号37)	>ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCAAC CTTGTCCCTGGCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGA GCCAGAAGAGCCACCAACCAAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGTAC GTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGC CGCCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCACTTGGGGCCCAACAATA GGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGA GACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAAC TTGGTACTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATG AGGATGACACCGATGGTGCGGAAGATTTTGTCAGTGAGAACAGTAACAA CAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAGATGGAAAAGCGGCTC CATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCCAGCCGGGGG GAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAG CAGGAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCC TCATTATGGAAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTA GTGGAGAATGAATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGGATGTTGT GGAGCGATCGCCTCACCGGCCCATCCTCCAAGCCGGACTGCCGGCAAATG CCTCCACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTTACAGT GATGCCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGCA GTAAATACGGGCCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGGCCGCC GGTGTTAACACCACGGACAAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTCGGAATGT AACTTTTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTG GGATATCCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTGGAAGA GAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACTG CATAGGGGTCTTCTTAATCGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCG AATGAAGAACACGACCAAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTG CACAAGCTGACCAAACGTATCCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGC TGAGTCCAGCTCCTCCATGAACTCCAACACCCCGCTGGTGAGGATAACAA CACGCCTCTCTTCAACGGCAGACACCCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAG TATGAACTTCCAGAGGACCCAAAATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGAC

【０１９０】

【表１２】

	ACTGGGCAAGCCCCTGGGAGAAGGTTGCTTTGGGCAAGTGGTCATGGCGG AAGCAGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCAAGGAGGCGGTCACCGTGGC CGTGAAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAGACCTTTCTGATCTGG TGTCAGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACAAGAATATCAT AAATCTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCATAGTTG AGTATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCCA CCCGGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTTCCTGAGGAGCAGAT GACCTTCAAGGACTTGGTGTCATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGG AGTACTTGGCTTCCCAAAAATGTATTCATCGAGATTTAGCAGCCAGAAAT GTTTTGGTAACAGAAAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGACTCGC CAGAGATATCAACAATATAGACTATTACAAAAAGACCACCAATGGGCGG CTTCCAGTCAAGTGGATGGCTCCAGAAGCCCTGTTTGATAGAGTATACAC TCATCAGAGTGATGTCTGGTCCTTCGGGGTGTTAATGTGGGAGATCTTCAC TTTAGGGGGCTCGCCCTACCCAGGGATTCCCGTGGAGGAACTTTTTAAGC TGCTGAAGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCAACTGCACCAACGA ACTGTACATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCAGTGCCCTCCCAGAGAC CAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATTCTCACTCTCACA ACCAATGAGATGGCAGATGATCAGGGCTGTATTGAAGAGCAGGGGGTTG AGGATTCAGCAAATGAAGATTCAGTGGATGCTAAGCCAGACCGGTCCTCG TTTGTACCGTCCCTCTTCAGTAAGAAGAAGAAAAATGTCACCATGCGATC CATCAAGACCACCCGGGACCGAGTGCCTACATATCAGTACAACATGAATT TTGAAAAGCTGGGCAAATGCATCATAATAAACAACAAGAACTTTGATAA AGTGACAGGTATGGGCGTTCGAAACGGAACAGACAAAGATGCCGAGGCG CTCTTCAAGTGCTTCCGAAGCCTGGGTTTTGACGTGATTGTCTATAATGAC TGCTCTTGTGCCAAGATGCAAGATCTGCTTAAAAAAGCTTCTGAAGAGGA CCATACAAATGCCGCCTGCTTCGCCTGCATCCTCTTAAGCCATGGAGAAG AAAATGTAATTTATGGGAAAGATGGTGTCACACCAATAAAGGATTTGACA GCCCACTTTAGGGGGGATAGATGCAAAACCCTTTTAGAGAAACCCAAACT CTTCTTCATTCAGGCTTGCCGAGGGACCGAGCTTGATGATGGCATCCAGG CCGACTCGGGGCCCATCAATGACACAGATGCTAATCCTCGATACAAGATC CCAGTGGAAGCTGACTTCCTCTTCGCCTATTCCACGGTTCCAGGCTATTAC TCGTGGAGGAGCCCAGGAAGAGGCTCCTGGTTTGTGCAAGCCCTCTGCTC CATCCTGGAGGAGCACGGAAAAGACCTGGAAATCATGCAGATCCTCACC AGGGTGAATGACAGAGTTGCCAGGCACTTTGAGTCTCAGTCTGATGACCC ACACTTCCATGAGAAGAAGCAGATCCCCTGTGTGGTCTCCATGCTCACCA AGGAACTCTACTTCAGTCAATAG

【実施例】

【０１９１】

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しない。

【０１９２】

実施例１：第２相多施設共同非盲検試験（ＮＣＴ０２３６５５９７）

第２相多施設共同非盲検試験は、選択されたＦＧＦＲ遺伝子変化（ＦＧＦＲ転座又は変異）を有する転移性又は外科的に切除不能な尿路上皮癌を有する対象におけるエルダフィチニブの有効性及び安全性を評価するために実施された。

【０１９３】
本試験は、スクリーニング期（最初の投与前の任意の時点での分子スクリーニング及び最初の投与の３０日以内の試験スクリーニング）、治療期、及び治療後の経過観察期を含む。治療期は、最初の投与から治療終了来院までの期間を含む。経過観察期は、対象が死亡するか、同意を撤回するか、追跡不能となるか、又は試験の終了の何れか早いものまで延長される。
【０１９４】
試験治療は、２８日サイクルで投与された。中間解析１前に、２つの治療レジメンがあった。患者は、レジメンがさらなる試験のために選択されるまで、以下の２つレジメン：レジメン１（１０ｍｇ　１日１回断続的（７日実施／７日）；レジメン２（６ｍｇ　１日１回連続的）に従う２８日サイクルに１：１で無作為化された。無作為化は、パフォーマンスステータス（０～１対２）、ヘモグロビン値（ｄｌ当たり＜１０対≧１０ｇ）、ＦＧＦＲの変化の型（変異対融合）、前治療の状況（化学療法抵抗性対化学療法無処置）、及び疾患分布（内臓［肝臓、肺、骨］転移の有無）によって層別化された。開始用量の選択は、第１相の有効性及び忍容性に基づいた。
【０１９５】
中間解析及び血清リン酸塩レベルの薬物動態－薬力学モデル化に基づいて、開始用量は、連続的な１日当たり８ｍｇまで増加された（レジメン３）。したがって、中間解析の後、これは単アーム試験になった。投与はさらに、目標の１４日目までに血清リン酸塩レベル（第１相において、１ｄｌ当たり≧５．５ｍｇは、奏効率の改善を伴った）に達しなかった患者において、治療関連の有害事象が観察されなかった場合には、薬力学的に導かれる１日当たり９ｍｇまでの増量により個別化された。治療は、治験責任医師に従って疾患進行又は許容されない有害事象まで続いた。治験責任医師評価による疾患進行を有する患者は、治験責任医師及び主催者の裁量でエルダフィチニブを続けることができた。第２相試験スキームに関しては、図１を参照されたい。
【０１９６】
目的
主要目的：
・特定のＦＧＦＲゲノム変化を有する転移性又は外科的に切除不能な尿路上皮癌を有する対象における選択された用量レジメンの奏効率（完全奏功［ＣＲ］＋部分奏効［ＰＲ］）を評価すること。
副次的目的
・化学療法抵抗性の対象における選択された用量レジメンの奏効率を評価すること
・全て及び化学療法抵抗性の対象における選択された用量レジメンの無増悪生存期間（ＰＦＳ）、奏効期間、及び全生存期間を評価すること
・選択された用量レジメンによるバイオマーカー特異的部分群（転座対変異）における奏効率を評価すること
・試験される他の用量レジメンの奏効率、ＰＦＳ、奏効期間、及び全生存期間を評価すること
・全ての用量レジメンのエルダフィチニブの安全性及び薬物動態を評価すること
【０１９７】
患者
組入れられた患者は、Ｒｅｓｐｏｎｓｅ　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　Ｃｒｉｔｅｒｉａ　ｉｎ　Ｓｏｌｉｄ　Ｔｕｍｏｒｓバージョン１．１に従って測定可能な尿路上皮癌を有する成人であった。
【０１９８】
患者は、カスタム逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応アッセイを使用する、ホルマリン固定、パラフィン包埋腫瘍試料からのＲＮＡの集中測定に従って、少なくとも１つのＦＧＦＲ２／ＦＧＦＲ３変異又は融合を有することが要求された。
【０１９９】

患者は、少なくとも１ラインの以前の全身性化学療法中若しくはその後又はネオアジュバント若しくはアジュバント化学療法を受けて１２ヶ月内に進行していた。

【０２００】

プロトコル基準に従ってシスプラチンについて不適格であった化学療法無処置の患者が受入れられた。シスプラチンについての不適格は、１）２４時間尿測定による６０ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}未満の糸球体濾過量；２）コッククロフト・ゴールト式による計算値；又は３）グレード２以上の末梢神経障害（有害事象共通用語規準［ＣＴＣＡＥ］バージョン４．０（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ．ＣＴＣＡＥ ｖ４．０．ＮＣＩ，ＮＩＨ，ＤＨＨＳ．Ｍａｙ ２９，２００９．ＮＩＨ ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ＃０９－７４７３：２００９．）であると定義される腎機能障害に基づいた。

【０２０１】

米国東海岸癌臨床試験グループ（ＥＣＯＧ）パフォーマンスステータス（より高い数はより大きい能力障害を反映する５点の尺度）０～２が要求された。

【０２０２】

以前の治療のライン数に制限はなかった。

【０２０３】

以前の免疫療法（例えば、免疫チェックポイント阻害剤による治療）は、許容された。

【０２０４】

患者は、適正な骨髄、肝臓及び腎（≧４０ｍＬ／分のクレアチニンクリアランス）機能を有することが要求された。

【０２０５】

内科治療にもかかわらず持続的に基準値上限より上であるリン酸塩レベル、制御不良な心血管疾患、脳転移、既知のＢ型若しくはＣ型肝炎、又は既知のＨＩＶ感染を有する患者は、除外された。

【０２０６】

判定

患者は、スクリーニング中、最初の３か月間では６週毎に１回、次の９か月間では１２週毎に１回、続いて疾患進行まで４～６ヶ月毎に１回の胸部、腹部、及び骨盤のコンピューター断層撮影又は核磁気共鳴画像スキャンを使用して、有効性に関してＲＥＣＩＳＴ ｖ１．１に従って評価された。全ての客観的奏効は、最初の判定の４～６週以内の追加の治験責任医師判定による確認を必要とした。レジメン３に関する疾患評価もまた、独立したＸ線検査審査委員会によって実施された。患者は、生存判定のために１２週毎に連絡された。安全性は、臨床検査、身体検査、心電図、及び眼科検査に基づいて評価された。有害事象及び異常は、治験責任医師によって評価され、ＮＣＩ ＣＴＣＡＥ ｖ．４．０に従って類別された。

【０２０７】

評価項目

この試験の主要評価項目は、選択されたレジメン（レジメン３）に対する奏効率である。

【０２０８】

副次評価項目は、無増悪生存期間（ＰＦＳ）、奏効期間、全生存期間、安全性、バイオマーカー特異的部分群における奏効率、及び薬物動態を含む

【０２０９】

統計分析

試験を設計して、指定されたＦＧＦＲ変化を有する１８０名の患者を登録した。これらのうちの８８名以上が、選択されたレジメンにおいて要求された。主要仮説は、レジメン３における奏効率（ＯＲＲ）が２５％超であることであった。試験は、真の奏効率が４２％であるため、ＯＲＲが２５％以下であるという帰無仮説を棄却する検出力は８５％、片側のαは０．０２５を有した。奏効は、治験責任医師及び独立した放射線学審査委員会によって評価された。無増悪生存期間及び全生存期間は、カプラン－マイヤー積極限法を使用して推定された。無憎悪であり且つ生存していたか又は不明の状態を有した患者からのデ

ータは、最後の腫瘍判定で打ち切られた。有効性主要評価項目は、主要解析のカットオフ時に分析された。

【０２１０】

結果

患者

２２１４名の患者が、適格性について評価された。２１０名の適格の／治療された患者のうちの３３名がレジメン１に登録され、７８名がレジメン２に登録され、９９名が選択された第２相用量レジメンであるレジメン３に登録された。

【０２１１】

レジメン３で治療された患者の中では、主要解析のためのカットオフ日で、４０名の死亡の後、生存期間中央値の経過観察期間は１１．０ヶ月であった（四分位範囲、０．７＋１７．４［９５％信頼区間（ＣＩ）、９．１～１２．２］）。受けた月毎のサイクルの中央値は、５．０（範囲、１～１８）であった；中央値の治療期間は、５．３ヶ月であった。レジメン３において、９９名のうちの４１名の患者は、１日当たり９ｍｇのエルダフィチニブに増量された；１３名の患者は、プロトコルで許容されるとおり、進行後少なくとも４週間治療を続けた。

【０２１２】

レジメン１又は２で治療された患者の中で、主要解析のためのカットオフ日に、生存期間中央値の経過観察期間は、レジメン１を受けている群において２２．９ヶ月であり（四分位範囲、１．７＋～２５．３＋［９５％　ＣＩ、２０．５～２４．５］）、レジメン２を受けている群において１８．５ヶ月（四分位範囲、０．４＋～２１．６［９５％　ＣＩ、１５．０～１９．４）であった。レジメン１及び２におけるサイクルの中央値は、それぞれ５．０（範囲、１～２５）及び４．５（範囲、１～２２）であった。治療期間の中央値は、レジメン１及び２においてそれぞれ４．４及び３．９ヶ月であった。

【０２１３】

レジメン１～３における患者の人口統計及びベースライン疾患の特徴は、表５において示される。

【０２１４】

【表１３】

表 5: 人口統計及びベースライン疾患の特徴

	レジメン 1 10 mg 断続的な 投与 (n = 33)	レジメン 2 6 mg 連続的な 投与 (n = 78)	レジメン 3 8 mg 連続的な 投与 (n = 99)
年齢 (歳), 中央値 (範囲)	68 (53-88)	65 (42-88)	68 (36-87)
性別			
男性	22 (67)	54 (69)	76 (77)
女性	11 (33)	24 (31)	23 (23)
ECOG パフォーマンスステータス			
0	11 (33)	22 (28)	50 (51)
1	15 (46)	41 (53)	42 (42)
2	7 (21)	15 (19)	7 (7)
前治療			
化学療法-抵抗性 [b]	29 (88)	73 (94)	87 (88)
化学療法-無処置 [c]	4 (12)	5 (6)	12 (12)
以前の免疫治療	3 (9)	8 (10)	22 (22)
前治療のライン数			
0	3 (9)	5 (6)	11 (11)
1	13 (39)	35 (45)	45 (46)
2	12 (36)	24 (31)	29 (29)
3	4 (12)	12 (15)	10 (10)
> 3	1 (3)	2 (3)	4 (4)
内臓転移			
存在*	24 (73)	59 (76)	78 (79)
骨	6 (18)	15 (19)	21 (21)
肝臓	11 (33)	25 (32)	20 (20)
肺	15 (46)	41 (53)	57 (58)
非存在	9 (27)	19 (24)	21 (21)

【０２１５】

【表１４】

	レジメン 1 10 mg 断続的な 投与 (n = 33)	レジメン 2 6 mg 連続的な 投与 (n = 78)	レジメン 3 8 mg 連続的な 投与 (n = 99)
ヘモグロビンレベル			
≥10 g/dl	29 (88)	62 (79)	84 (85)
<10 g/dl	4 (12)	16 (21)	15 (15)
腫瘍位置			
上部尿路	11 (33)	22 (28)	23 (23)
下部尿路	22 (67)	56 (72)	76 (77)
クレアチニンクリアランス速度			
< 60 mL/分	12 (36)	41 (53)	52 (53)
≥ 60 mL/分	21 (64)	37 (47)	47 (47)
FGFR 変化 [d]			
***FGFR2* 又は *FGFR3* 融合**	**3 (9)**	**12 (15)**	**25 (25)**
FGFR2-BICC1	0	1 (1)	2 (2)
FGFR2-CASP7	0	1 (1)	3 (3)
FGFR3-BAIAP2L1	1 (3)	1 (1)	1 (1)
FGFR3-TACC3 V1	2 (6)	7 (9)	11 (11)
FGFR3-TACC3 V3	0	0	6 (6)
FGFR2-BICC1/FGFR2-CASP7	0	1 (1)	0
FGFR2-CASP7/FGFR3-BAIAP2L1	0	1 (1)	0
FGFR2-CASP7/FGFR3-TACC3 V1	0	0	1 (1)
FGFR2-CASP7/FGFR3-TACC3 V3	0	0	1 (1)
***FGFR3* 変異**	**27 (82)**	**62 (80)**	**74 (75)**
FGFR3 G370C	7 (21)	11 (14)	4 (4)
FGFR3 R248C	5 (15)	14 (18)	13 (13)
FGFR3 S249C	8 (24)	20 (26)	45 (46)
FGFR3 Y373C	4 (12)	15 (19)	12 (12)
FGFR3 G370C 及び *FGFR3* S249C	1 (3)	1 (1)	0
FGFR3 R48C 及び *FGFR3* Y373C	1 (3)	1 (1)	0
FGFR3 S249C 及び *FGFR3* Y373C	1 (3)	0	0
***FGFR2/3* 融合及び変異**	**3 (9)**	**4 (5)**	**0**
FGFR3 G370C/*FGFR2-BICC1*	0	1 (1)	0
FGFR3 G370C/*FGFR3-TACC3 V1*	0	1 (1)	0
FGFR3 R248C/*FGFR3-TACC3 V1*	1 (3)	1 (1)	0
FGFR3 S249C/*FGFR3-BAIAP2L1*	1 (3)	0	0
FGFR3 R248C & S249/*FGFR3-TACC3 V1*	0	1 (1)	0
FGFR3 S249C & *Y373C/FGFR2-CASP7/FGFR3-BAIAP2L1/FGFR3-TACC3 V1/FGFR3_TACC3 V3*	1(3)	0	0

【０２１６】

【表１５】

	レジメン 1 10 mg 断続的な 投与 (n = 33)	レジメン 2 6 mg 連続的な 投与 (n = 78)	レジメン 3 8 mg 連続的な 投与 (n = 99)
記載されない限り、全ての値はn (%)である。 *患者は、2カ所以上の内臓転移部位を有する可能性があった。 [b]化学療法抵抗性患者は、1ライン以上の以前の全身性化学療法の間若しくは後又はアジュバント若しくはネオアジュバント化学療法の12ヶ月以内に進行した患者であった。 [c]化学療法無処置患者は、シスプラチンに不適格な患者であった。シスプラチンについての不適格は、1) 24時間尿測定による60mL/分/1.73m2未満の糸球体濾過量; 2) コッククロフト・ゴールトによる計算値；又は3) グレード2以上の末梢神経障害（CTCAE バージョン4.0)であると定義される腎機能障害に基づいた。 [d] 患者は、2つ以上の *FGFR* 変化を有する可能性があった。			

【０２１７】

全てのレジメンを通して、試験登録の前に、１８４名の患者が、第一選択プラチナ系化学療法を受け、８３名が第二選択化学療法を受け、２４名が、第三選択化学療法を受けた。全てのレジメンを通して、治験責任医師判定に基づく最良のＯＲＲは、第一選択ゲムシタビン＋シスプラチンに関して３５％（９４名中３３名）；第一選択ゲムシタビン＋カルボプラチンに関して２５％（５９名中１５名）；第一選択メトトレキセート、ビンブラスチン、ドキソルビシン、及びシスプラチン（ＭＶＡＣ）に関して２３％（２２名中５名）；第二選択ドセタキセル、ビンフルニン、又はパクリタキセルに関して１７％（８／４６）；及び第三選択ドセタキセル、ビンフルニン、又はパクリタキセルに関して１５％（３／２０）であった。

【０２１８】

主要評価項目

治験責任医師判定に基づいて確認されたＯＲＲ（４０．４％、３０．７％～５０．１％の両側９５％　ＣＩ）及びレジメン３で治療された患者の中での奏効までの期間は、表６において示される。信頼区間の下側境界は＞２５％であったため、主要評価項目が達成された。追加の３９名（３９％）の患者は、≧１の疾患評価判定について安定した疾患を有した（＞３６日）。２名の患者は、ベースライン後の疾患評価を有しなかった。ＯＯＲは、前の化学療法、前の治療ラインの数、内臓転移の存在、又は年齢、性別、ヘモグロビンレベル、若しくは腎機能などのベースライン特徴にかかわらず同様であった（表６、図２）。≧１のベースライン後疾患評価を有する９７名のうちの７５名（７７％）の患者は、標的病変直径の合計の減少を有し、４８名（４９％）は、３０％と１００％の間の最大腫瘍縮小を有した（図３Ａ）。独立したＸ線検査審査に基づくレジメン３におけるＯＲＲは、３４．３％であった（９５％　ＣＩ、２５％～４３．７％）。

【０２１９】

【表１６】

表 6: エルダフィチニブの 3 つの用量レジメンの抗腫瘍活性

	レジメン1 10 mg 断続的な 投与 (n = 33)	レジメン2 6 mg 連続的な 投与 (n = 78)	レジメン3 8 mg 連続的な投与 (n = 99)	
				(95% CI)
患者数	--	--	99	
治験責任医師判定による奏効* – 数 (%)				
奏効率	7 (21)	27 (35)	40 (40.4)	(30.7〜50.1)
完全奏効	1 (3)	3 (4)	3 (3.0)	
部分奏効	6 (18)	24 (31)	37 (37.4)	
安定な疾患	18 (55)	30 (39)	39 (39.4)	
進行性疾患	6 (18)	16 (21)	18 (18.2)	
評価不能又は不明	2 (6)	5(6)	2 (2.0)	
奏効までの期間の中央値 – 月	1.4	1.4	1.4	
奏効期間の中央値 – 月	13.4	4.9	5.6	(4.2〜7.2)
独立したX線検査審査委員会に基づく奏効 – 数 (%) (レジメン 3 についてのみ実施された)				
奏効率	--	--	34 (34.3)	(25.0〜43.7)
完全奏効率	--	--	3 (3.0)	
部分奏効	--	--	31 (31.3)	
患者部分群中の治験責任医師判定に基づく奏効率 – 数 (%)				
化学療法無処置	1/4 (25)	0/5 (0)	5/12 (41.7)	
化学療法後の進行又は再発	6/29 (21)	27/73 (37)	35/87 (40.2)	
以前に抗 PD-(L)1 阻害剤を伴った患者	--	--	13/22 (59.1)	
以前の全身性療法のライン数				

【０２２０】

【表１７】

	レジメン1 10 mg 断続的な 投与 (n = 33)	レジメン2 6 mg 連続的な 投与 (n = 78)	レジメン3 8 mg 連続的な投与 (n = 99)	
				(95% CI)
患者数	--	--	99	
0	--	--	4/11 (36.4)	(7.9～64.8)
1	--	--	17/45 (37.8)	(23.6～51.9)
2	--	--	11/29 (37.9)	(20.3～55.6)
3	--	--	6/10 (60.0)	(29.6～90.4)
≥4	--	--	2/4 (50.0)	(1～99)
内臓転移を有する	7/24 (29)	19/59 (32)	30/78 (38.5)	(27.7～49.3)
骨転移	1/6 (17)	6/15 (40)	7/22 (31.8)	(12.4～51.3)
肝臓転移	3/11 (27)	6/25 (24)	7/20 (35.0)	(14.1～55.9)
肺転移	4/15 (27)	17/41 (41)	23/57 (40.4)	(27.6～53.1)
内臓転移を有しない	0/9 (0)	8/19 (42)	10/21 (47.6)	(26.3～69)
リンパ節転移のみ	0/4 (0)	6/9 (67)	4/12 (33.3)	(6.7～60)
上部尿路疾患†	5/11 (46)	5/22 (23)	10/23 (43.5)	(23.2～63.7)
下部尿路疾患‡	2/22 (9)	22/56 (39)	30/76 (39.5)	(28.5～50.5)
用量の個別化				
8 mg の増量されない連続的な用量レジメン	--	--	20/58 (34.5)	(22.3～46.7)
8 mg から 9 mg まで増量される連続的な用量レジメン	--	--	20/41 (48.8)	(33.5～64.1)
FGFR3 変異を有する	6/27 (22)	22/62 (36)	36/74 (48.6)	(37.3～60.0)
FGFR2/3 融合を有する	0/3 (0)	2/12 (17)	4/25 (16.0)	(1.6～30.4)
* 最初の奏効が認められた後の少なくとも 6 週目に2回目のスキャンにより確認された。 † 上部尿路は、腎盂及び尿管を含んだ。 ‡ 下部尿路は、膀胱、尿道、及び前立腺部尿道を含んだ。				

【０２２１】

ＦＧＦＲ変異を有したレジメン３で治療された患者（ｎ＝７４）の中のＯＲＲは、４８．６％であった（表６）。追加の２６名の患者は、中央値の３．７ヶ月間（範囲、０＋～１３．６ヶ月）安定な疾患を有した。奏効は特定の変異によって影響を受けなかった。ＦＧＦＲ融合を有するレジメン３における２５名の患者の中で、ＯＲＲは、１６．０％であった（表６）。ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３　Ｖ１は、最も一般的な融合であり（ｎ＝１１；表５）；これらの患者のうちの４名（３６．４％）が応答した。

【０２２２】

レジメン３において、２２名の患者は、試験登録の前に免疫療法を受けた（表５）；エルダフィチニブに対して確認されたＯＲＲは、これらの患者の中で５９％であった。探索的解析は、これらの２２名のうちの１名のみ（５％）の患者が、治験責任医師判定に基づい

て以前の免疫療法に応答したことを決定した。
【０２２３】
レジメン１及び２に関するＯＲＲもまた、表６において示される。
【０２２４】
レジメン３で治療された９９名の患者の中の８７名の患者は、少なくとも１回の以前の化学療法時又はその後に進行し（化学療法再発性／抵抗性疾患）、且つ中央検査機関で実施された臨床試験アッセイによって決定されるとおり以下の遺伝子変化：ＦＧＦＲ３遺伝子変異（Ｒ２４８Ｃ、Ｓ２４９Ｃ、Ｇ３７０Ｃ、Ｙ３７３Ｃ）又はＦＧＦＲ遺伝子融合（ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３、ＦＧＦＲ３－ＢＡＩＡＰ２Ｌ１、ＦＧＦＲ２－ＢＩＣＣ１、ＦＧＦＲ２－ＣＡＳＰ７）のうちの少なくとも１つを有した疾患を有した（表５）。この集団の中で、年齢中央値は、６７歳（範囲：３６～８７歳）であり、７９％は男性であり、７４％はコーカサス人種であった。大部分の患者（９２％）は、０又は１のベースライン米国東海岸癌臨床試験グループ（ＥＣＯＧ）パフォーマンスステータスを有した。３名（３％）の患者は、以前のプラチナ含有ネオアジュバント又はアジュバント療法のみを受けた後に疾患進行を有した。８４名（９７％）の患者は、以前にシスプラチン又はカルボプラチンのうちの少なくとも１つを受容した。患者の５６％が、以前にシスプラチン系レジメンのみを受け、２９％が、以前にカルボプラチン系レジメンのみを受け、１０％が、シスプラチン及びカルボプラチン系レジメンの両方を受けた。患者の２４％が、以前の抗ＰＤ－Ｌ１／ＰＤ－１療法で治療された。患者の７９％が、内臓転移（骨、肝臓又は肺）を有した。
【０２２５】
レジメン３における８７名の化学療法抵抗性患者の中で、治験責任医師によって評価されるとおりの全奏効率は、４０．２％であった；患者のこの集団に関する結果は、表７Ａにおいて示される。レスポンダーは、以前に抗ＰＤ－Ｌ１／ＰＤ－１療法に応答しなかった患者を含んだ。ＦＧＦＲ変化によるＯＲＲは、表８Ａにおいて示される。
【０２２６】
【表１８】

表 7A: レジメン 3 における化学療法抵抗性患者に関する効力の結果 (N=87)

評価項目	治験責任医師判定 N=87
ORR (%) 95% CI (%)	40.2 (29.9, 50.5)
完全奏効 (CR) (%)	3.4
部分奏効 (PR) (%)	36.8
中央値 DoR (月) 95% CI (月)	5.55 (4.21, 7.00)

ORR = CR + PR
CI = 信頼区間

【０２２７】

【表１９】

表 8A: レジメン 3 における化学療法抵抗性患者に関する FGFR 遺伝子変化による効力の結果

	治験責任医師判定
FGFR3 点変異	N=64
ORR (%) 95% CI (%)	48.4 (36.2, 60.7)
FGFR 融合	N=23
ORR (%) 95% CI (%)	17.4 (1.9, 32.9)

ORR = CR + PR

CI = 信頼区間

【０２２８】

レジメン３における８７名の化学療法再発性／抵抗性患者の中で、盲検下独立評価委員会によって評価されるとおりの全奏効率は、３２．２％であった；患者のこの集団に関する結果は、表７Ｂにおいて示される。レスポンダーは、以前に抗ＰＤ－Ｌ１／ＰＤ－１療法に応答しなかった患者を含んだ。ＦＧＦＲ変化によるＯＲＲは、表８Ｂにおいて示される。

【０２２９】

【表２０】

表 7B: レジメン 3 における化学療法抵抗性患者に関する効力の結果

評価項目	BIRC[a] 判定
	N=87
ORR (%) 95% CI (%)	32.2 (22.4, 42.0)
完全奏効 (CR) (%)	2.3
部分奏効 (PR) (%)	29.9
中央値 DoR (月) 95% CI (月)	5.4 (4.2, 6.9)

[a] BIRC: 盲検下独立評価委員会

ORR = CR + PR

CI = 信頼区間

【０２３０】

【表２１】

表 8B: レジメン 3 における化学療法抵抗性患者に関する FGFR 遺伝子変化による効力の結果

	BIRC[a] 判定
FGFR3 点変異	N=64
ORR (%) 95% CI (%)	40.6 (28.6, 52.7)
FGFR3 融合 [b, c]	N=18
ORR (%) 95% CI (%)	11.1 (0, 25.6)
FGFR2 融合 [c]	N=6
ORR (%)	0

[a] BIRC: 盲検下独立評価委員会
[b] 両方のレスポンダーが、FGFR3-TACC3_V1 融合を有した。
[c] FGFR2-CASP7/FGFR3-TACC3_V3 融合を有する1名の患者は、上の FGFR2 融合及び FGFR3 融合の両方において報告される。
ORR = CR + PR
CI = 信頼区間

【０２３１】
副次評価項目
レジメン３を受けている患者の中の奏効期間は、表６において示される；奏効のうちのおよそ３０％は、＞１２ヶ月間維持された。安定した疾患を有する３９名の患者の中で、１３名（３３％）が、＞６ヶ月続く疾患の安定化を有した（図４）。患者の２１％が、データカットオフ時に治療中のままであった。
【０２３２】
レジメン３を受けている患者における１１．２ヶ月の経過観察期間中央値での治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間中央値は、図５Ａにおいて示される。１２ヶ月目での無増悪生存期間率（９５％　ＣＩ）は、１９％（１１％～２９％）であった。生存に関する１１．０ヶ月の経過観察の中央値での全生存期間中央値は、図５Ｂにおいて示される。１２ヶ月目での生存率は、５５％（４３％～６６％）であった。
【０２３３】
レジメン３を受けている９９名の患者の中で、３４名（３４％）が、その後の療法を続け、２５名（２５％）が１回のその後のラインを受け、９名（９％）が２回のその後のラインを受けた。最初のその後の療法として、１９名（１９％）は化学療法を受け、１５名（１５％）は免疫療法を受けた。最初のその後の化学療法に対して客観的奏効を有した患者はいなかった；１名の患者が、最初のその後の免疫療法に対して部分奏効を有した。
【０２３４】
レジメン１及び２で治療された患者に関する奏効期間は、表６においても示される。レジメン１及び２を受けている患者の中の無増悪生存期間及び全生存期間は、図６Ａ～６Ｂにおいて示される。
【０２３５】
治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間の中央値（９５％　ＣＩ）は、レジメン１及び２を受けている患者の中でそれぞれ４．８（２．７～５．５）ヶ月及び５．３（４．１～５．５）ヶ月であった。レジメン１及び２における１２ヶ月目での無増悪生存期間率（９５％　ＣＩ）は、それぞれ１８％（７％～３３％）及び１１％（５％～１９％）であった。レジメン１及び２を受けている患者の全生存期間中央値（９５％　ＣＩ）は、レジメン１における２２．９ヶ月及びレジメン２における１８．５ヶ月の生存に関する経過観察期間中央値にて、それぞれ７．５（６．０～１０．７）ヶ月及び８．６（６．５～９．７）ヶ月であった（図６Ａ～６Ｂ）。１２ヶ月目の全生存期間率（９５％　ＣＩ）は、レジメン１及び２における患者の中でそれぞれ３１％（１６％～４８％）及び３３％（２２％～

４４％）であった。
【０２３６】
予防対策
予防対策は、ＦＧＦＲ阻害に関連する一般的な有害事象のリスクを最小化するためにとられた。高リン血症のリスクを減少させるために、全患者に対して低リン酸の食事が推奨された（食事による１日当たり６００～８００ｍｇのリン酸塩摂取量）。皮膚の影響のリスクを減少させるために、アルコールを含まない皮膚軟化性加湿クリームの塗布並びに日光への不必要な曝露、石けん、香りがついている製品、及び熱い風呂を避けることが推奨された。患者は、爪の影響のリスクを減少させるために、手足の指を清潔に保ち、爪を切るように求められた。
【０２３７】
一時的な薬物中断時に可逆的な網膜障害である中心性漿液性網膜症（ｃｅｎｔｒａｌ ｓｅｒｉｏｕｓ ｒｅｔｉｎｏｐａｔｈｙ）は、キナーゼ阻害剤及びＦＧＦＲ阻害剤ともに報告されているため、患者は、ベースライン時に試験され、社内でのアムスラーグリッド検査並びに眼底検査及び利用可能な場合には光干渉断層画像診断法を含む眼科検査によりこの眼性の有害事象に関して定期的にモニターされた。臨床的に必要な場合、追加の眼科検査が実施された。
【０２３８】
安全性
レジメン３における全ての患者は、治療により発現した有害事象を報告した（表１４）；６７％はグレード３又は４であった。重篤な治療により発現した有害事象は、３９名の患者（３９％）において報告された（表１０）。疾患進行は、６２名の患者（６３％）において治療中止に関する最も一般的な理由であった。１３名の患者（１３％）は、網膜色素上皮剥離、手足症候群、並びに口渇症及び皮膚／爪イベント（それぞれｎ＝２）を含む治療により発現した有害事象のために中止した。５５名の患者（５６％）は、用量減少を必要とした；用量減少につながる最も一般的な治療により発現した有害事象は、１６名の患者（１６％）において口内炎及び９名の患者（９％）において高リン血症であった。安全性プロファイルは、８ｍｇレジメンで１４日目までに１ｄｌ当たり５．５ｍｇの標的の血清リン酸塩に達しなかった４１名の患者において、１日当たり９ｍｇの連続的なエルダフィチニブへの増量を許容した。これらの４１名の患者の中で、２４名（５９％）は、≧１の用量減少を必要とした。１日当たり９ｍｇまで増量された１日当たり８ｍｇの連続的な群において同様のパーセンテージの患者が、全試験集団と比較してグレードが≧３の治療により発現した有害事象を報告した（それぞれ６８％及び６６％）。一般的な治療により発現した有害事象及び治療関連有害事象は、全レジメンの間で同様であった（表１１及び表１２）。１名の患者が、有害事象（治療に関連しないと考えられる心筋梗塞）の結果として死亡した。関心があるか又は臨床的重要性のある治療関連有害事象及びそれらの管理は、表１３において示される。７６％の中心性漿液性網膜症（ｃｅｎｔｒａｌ ｓｅｒｉｏｕｓ ｒｅｔｉｎｏｐａｔｈｙ）イベントが回復した；全ての未回復のイベントは、グレード１又は２であった。
【０２３９】

【表２２】

表9: エルダフィチニブで治療されたいずれかの群における患者の≥10%で報告された治療により発現した因果関係を問わない有害事象

	10 mg 断続的, レジメン 1 (n=33)				6 mg 連続的, レジメン 2 (n=78)				8mg 連続的, 選択された レジメン 3 (n=99)			
有害事象を有する患者 – 数 (%)	任意のグレード	グレード 1	グレード 2	グレード ≥3	任意のグレード	グレード 1	グレード 2	グレード ≥3	任意のグレード	グレード 1	グレード 2	グレード ≥3
高リン血症	16 (48)	15 (46)	1 (3)	0	52 (67)	44 (56)	8 (10)	0	76 (77)	53 (54)	21 (21)	2 (2)
口内炎	16 (48)	9 (27)	6 (18)	1 (3)	33 (42)	13 (17)	13 (17)	7 (9)	57 (58)	21 (21)	26 (26)	10 (10)
口渇症	16 (48)	15 (46)	1 (3)	0	31 (40)	23 (30)	6 (8)	2 (3)	45 (46)	34 (34)	11 (11)	0
下痢症	14 (42)	7 (21)	6 (18)	1 (3)	39 (50)	24 (31)	15 (19)	0	50 (51)	31 (31)	15 (15)	4 (4)
食欲不振	11 (33)	4 (12)	6 (18)	1 (3)	29 (37)	12 (15)	13 (17)	4 (5)	38 (38)	18 (18)	20 (20)	0
味覚異常	10 (30)	7 (21)	3 (9)	0	10 (13)	6 (8)	4 (5)	0	37 (37)	23 (23)	13 (13)	1 (1)
疲労	6 (18)	4 (12)	2 (6)	0	20 (26)	8 (10)	8 (10)	4 (5)	32 (32)	12 (12)	18 (18)	2 (2)
皮膚乾燥	9 (27)	8 (24)	1 (3)	0	18 (23)	10 (13)	8 (10)	0	32 (32)	24 (24)	8 (8)	0
脱毛症	4 (12)	2 (6)	2 (6)	0	10 (13)	9 (12)	1 (1)	0	29 (29)	23 (23)	6 (6)	0
便秘	14 (42)	8 (24)	6 (18)	0	20 (26)	10 (13)	10 (13)	0	28 (28)	19 (19)	8 (8)	1 (1)
手足症候群	2 (6)	0	2 (6)	0	13 (17)	4 (5)	9 (12)	0	23 (23)	6 (6)	12 (12)	5 (5)
貧血	8 (24)	1 (3)	1 (3)	6 (18)	13 (17)	0	8 (10)	5 (6)	20 (20)	9 (9)	7 (7)	4 (4)
無力症	10 (30)	5 (15)	3 (9)	2 (6)	18 (23)	5 (6)	4 (5)	9 (12)	20 (20)	2 (2)	11 (11)	7 (7)
嘔気	5 (15)	3 (9)	2 (6)	0	16 (21)	11 (14)	4 (5)	1 (1)	20 (20)	13 (13)	6 (6)	1 (1)
ドライアイ	3 (9)	2 (6)	1 (3)	0	6 (8)	3 (4)	2 (3)	1 (1)	19 (19)	14 (14)	4 (4)	1 (1)
腹痛	5 (15)	2 (6)	2 (6)	1 (3)	14 (18)	7 (9)	5 (6)	2 (3)	8 (8)	5 (5)	2 (2)	1 (1)
爪甲離床症	7 (21)	3 (9)	3 (9)	1 (3)	13 (17)	2 (3)	6 (8)	5 (6)	18 (18)	6 (6)	10 (10)	2 (2)

【０２４０】

【表２３】

	10mg 断続的, レジメン 1 (n=33)				6mg 連続的, レジメン 2 (n=78)				8mg 連続的, 選択された レジメン 3 (n=99)			
有害事象を有する患者－数 (%)	任意のグレード	グレード 1	グレード 2	グレード ≥3	任意のグレード	グレード 1	グレード 2	グレード ≥3	任意のグレード	グレード 1	グレード 2	グレード ≥3
アラニンアミノ基転移酵素上昇	1 (3)	0	1 (3)	0	9 (12)	7 (9)	2 (3)	0	17 (17)	13 (13)	2 (2)	2 (2)
爪囲炎	2 (6)	0	2 (6)	0	12 (15)	2 (3)	10 (13)	0	17 (17)	3 (3)	11 (11)	3 (3)
かすみ目	5 (15)	4 (12)	1 (3)	0	5 (6)	3 (4)	1 (1)	1 (1)	17 (17)	10 (10)	7 (7)	0
爪ジストロフィー	2 (6)	2 (6)	0	0	7 (9)	6 (8)	1 (1)	0	16 (16)	5 (5)	5 (5)	6 (6)
尿路感染症	4 (12)	0	2 (6)	2 (6)	13 (17)	0	9 (12)	4 (5)	16 (16)	0	11 (11)	5 (5)
体重減少	3 (9)	1 (3)	2 (6)	0	8 (10)	4 (5)	2 (3)	2 (3)	15 (15)	7 (7)	8 (8)	0
末梢性浮腫	5 (15)	1 (3)	4 (12)	0	6 (8)	2 (3)	3 (4)	1 (1)	9 (9)	5 (5)	3 (3)	1 (1)
背痛	5 (15)	1 (3)	1 (3)	3 (9)	11 (14)	6 (8)	3 (4)	2 (3)	5 (5)	4 (4)	1 (1)	0
発熱	5 (15)	5 (15)	0	0	14 (18)	8 (10)	3 (4)	3 (4)	13 (13)	8 (8)	5 (5)	0
結膜炎	4 (12)	3 (9)	1 (3)	0	7 (9)	4 (5)	2 (3)	1 (1)	13 (13)	6 (6)	7 (7)	0
嘔吐	9 (27)	7 (21)	2 (6)	0	11 (14)	9 (12)	2 (3)	0	13 (13)	10 (10)	1 (1)	2 (2)
低ナトリウム血症	2 (6)	0	0	2 (6)	7 (9)	2 (3)	0	5 (6)	12 (12)	1 (1)	0	11 (11)
四肢における疼痛	5 (15)	3 (9)	1 (3)	1 (3)	9 (12)	2 (3)	6 (8)	1 (1)	12 (12)	10 (10)	2 (2)	0
消化不良	3 (9)	2 (6)	1 (3)	0	9 (12)	6 (8)	3 (4)	0	11 (11)	10 (10)	1 (1)	0
流涙の増加	6 (18)	5 (15)	1 (3)	0	13 (17)	10 (13)	3 (4)	0	11 (11)	8 (8)	3 (3)	0

【０２４１】

【表２４】

	10mg 断続的, レジメン 1 (n=33)				6mg 連続的, レジメン 2 (n=78)				8mg 連続的, 選択されたレジメン 3 (n=99)			
有害事象を有する患者 – 数 (%)	任意のグレード	グレード 1	グレード 2	グレード ≥3	任意のグレード	グレード 1	グレード 2	グレード ≥3	任意のグレード	グレード 1	グレード 2	グレード ≥3
爪変色	1 (3)	0	1 (3)	0	8 (10)	6 (8)	2 (3)	0	11 (11)	8 (8)	3 (3)	0
アスパラギン酸アミノ基転移酵素上昇	2 (6)	2 (6)	0	0	9 (12)	7 (9)	2 (3)	0	10 (10)	8 (8)	2 (2)	0
血中クレアチニン上昇	4 (12)	3 (9)	1 (3)	0	6 (8)	3 (4)	3 (4)	0	10 (10)	5 (5)	5 (5)	0
血尿	3 (9)	1 (3)	2 (6)	0	6 (8)	5 (6)	0	1 (1)	10 (10)	7 (7)	1 (1)	2 (2)
低マグネシウム血症	2 (6)	2 (6)	0	0	6 (8)	6 (8)	0	0	10 (10)	9 (9)	1 (1)	0
不眠症	3 (9)	0	3 (9)	0	8 (10)	4 (5)	2 (3)	2 (3)	7 (7)	4 (4)	3 (3)	0
爪甲脱落症	1 (3)	1 (3)	0	0	8 (10)	2 (3)	6 (8)	0	7 (7)	2 (2)	5 (5)	0
中咽頭疼痛	0	0	0	0	8 (10)	5 (6)	3 (4)	0	10 (10)	8 (8)	1 (1)	1 (1)
網膜剥離	2 (6)	1 (3)	1 (3)	0	8 (10)	5 (6)	3 (4)	0	5 (5)	3 (3)	2 (2)	0
呼吸困難	8 (24)	3 (9)	2 (6)	3 (9)	6 (7)	1 (1)	3 (4)	2 (3)	8 (8)	4 (4)	2 (2)	2 (2)
関節痛	7 (21)	3 (9)	2 (6)	2 (6)	8 (10)	5 (6)	2 (3)	1 (1)	8 (8)	5 (5)	3 (3)	0

【０２４２】

【表２５】

表10: 患者の≥2%で報告された重篤な治療により発現した有害事象

重篤な治療により発現した 有害事象を有する患者 – 数 (%)	10mg 断続的, レジメン 1 (n=33)	6mg 連続的, レジメン 2 (n=78)	8mg 連続的, 選択された レジメン 3 (n=99)
重篤な治療により発現した 有害事象を有する患者の総数	14 (42)	39 (50)	39 (39)
感染症及び寄生	2 (6)	13 (17)	9 (9)
尿路感染症	0	4 (5)	3 (3)
尿路性敗血症	0	3 (4)	2 (2)
胃腸障害	2 (6)	8 (10)	8 (8)
全身の障害/投与部位の状態	1 (3)	7 (9)	8 (8)
全身の身体的健康状態 悪化	1 (3)	2 (3)	3 (3)
腎臓及び排尿障害	1 (3)	5 (6)	10 (10)
眼障害	1 (3)	3 (4)	9 (9)
呼吸器、胸部、縦隔障害	4 (12)	3 (4)	3 (3)
呼吸困難	2 (6)	1 (1)	2 (2)
代謝及び栄養障害	1 (3)	3 (4)	2 (2)
骨格筋及び結合組織障害	2 (6)	4 (5)	0
神経系障害	0	5 (6)	1 (1)

【０２４３】

【表２６】

表11: 1日当たり8mgの連続的なエルダフィチニブで治療された患者の≥10%において報告された治療関連有害事象

	8mg 連続的なエルダフィチニブ (n=99)			
有害事象を有する患者 – 数 (%)	任意のグレード	グレード 1	グレード 2	グレード 3
高リン血症	72 (73)	49 (50)	21 (21)	2 (2)
口内炎	54 (55)	19 (19)	26 (26)	9 (9)
口渇症	43 (43)	32 (32)	11 (11)	0
下痢症	37 (37)	21 (21)	12 (12)	4 (4)
味覚異常	35 (35)	22 (22)	12 (12)	1 (1)
皮膚乾燥	32 (32)	24 (24)	8 (8)	0
脱毛症	27 (27)	21 (21)	6 (6)	0
食欲不振	25 (25)	11 (11)	14 (14)	0
手足症候群	22 (22)	5 (5)	12 (12)	5 (5)
疲労	21 (21)	8 (8)	11 (11)	2 (2)
ドライアイ	19 (19)	14 (14)	4 (4)	1 (1)
爪ジストロフィー	16 (16)	5 (5)	5 (5)	6 (6)
爪甲離床症	16 (16)	4 (4)	10 (10)	2 (2)
かすみ目	16 (16)	10 (10)	6 (6)	0
爪囲炎	14 (14)	1 (1)	10 (10)	3 (3)
無力症	13 (13)	2 (2)	9 (9)	2 (2)
アラニンアミノ基転移酵素上昇	12 (12)	9 (9)	2 (2)	1 (1)
流涙の増加	11 (11)	8 (8)	3 (3)	0
爪変色	11 (11)	8 (8)	3 (3)	0
体重減少	10 (10)	5 (5)	5 (5)	0

【０２４４】

【表２７】

表12: 1日当たり10mgの断続的なエルダフィチニブ及び6mgの連続的なエルダフィチニブで治療された患者の≥10%において報告された治療関連有害事象

	10mg 断続的, レジメン 1 (n=33)				6mg 連続的, レジメン 2 (n=78)			
有害事象を有する患者 – 数 (%)	任意のグレード	グレード 1	グレード 2	グレード ≥3	任意のグレード	グレード 1	グレード 2	グレード ≥3
高リン血症	15 (46)	14 (42)	1 (3)	0	49 (63)	41 (53)	8 (10)	0
口内炎	16 (49)	9 (27)	6 (18)	1 (3)	33 (42)	13 (17)	13 (17)	7 (9)
口渇症	14 (42)	13 (39)	1 (3)	0	31 (40)	23 (30)	6 (8)	2 (3)
下痢症	13 (39)	7 (21)	5 (15)	1 (3)	29 (37)	16 (21)	13 (17)	0
味覚異常	10 (30)	7 (21)	3 (9)	0	10 (13)	6 (8)	4 (5)	0
皮膚乾燥	8 (24)	7 (21)	1 (3)	0	16 (21)	8 (10)	8 (10)	0
食欲不振	6 (18)	2 (6)	4 (12)	0	18 (23)	7 (9)	9 (12)	2 (3)
爪甲離床症	6 (18)	2 (6)	3 (9)	1 (3)	13 (17)	2 (3)	6 (8)	5 (6)
手足症候群	2 (6)	0	2 (6)	0	12 (15)	4 (5)	8 (10)	0
疲労	4 (12)	2 (6)	2 (6)	0	12 (15)	5 (6)	6 (8)	1 (1)
流涙の増加	4 (12)	4 (12)	0	0	12 (15)	9 (12)	3 (4)	0
嘔気	5 (15)	3 (9)	2 (6)	0	6 (8)	4 (5)	2 (3)	0
かすみ目	5 (15)	4 (12)	1 (3)	0	5 (6)	3 (4)	1 (1)	1 (1)
無力症	6 (18)	2 (6)	2 (6)	2 (6)	11 (14)	3 (4)	4 (5)	4 (5)
爪囲炎	2 (6)	0	2 (6)	0	11 (14)	1 (1)	10 (13)	0
結膜炎	4 (12)	3 (9)	1 (3)	0	2 (3)	2 (3)	0	0
脱毛症	3 (9)	1 (3)	2 (6)	0	8 (10)	8 (10)	0	0
爪変色	1 (3)	0	1 (3)	0	8 (10)	6 (8)	2 (3)	0
爪甲脱落症	1 (3)	1 (3)	0	0	8 (10)	2 (3)	6 (8)	0
網膜剥離	2 (6)	1 (3)	1 (3)	0	8 (10)	5 (6)	3 (4)	0

【０２４５】

【表２８】

表 13. 1 日当たり 8 mg の連続的なエルダフィチニブで治療された(レジメン 3)患者において特別に関心があるか又は臨床的重要性のある治療関連有害事象。

	8 mg 連続的なエルダフィチニブ (n=99)	
有害事象を有する患者 – 数 (%)	**任意のグレード**	**グレード≥3**
高リン血症	72 (73)	2 (2)
皮膚イベント	48 (49)	6 (6)
皮膚乾燥	32 (32)	0 (0)
手足症候群	22 (22)	5 (5)
爪イベント	51 (52)	14 (14)
爪甲離床症	16 (16)	2 (2)
爪囲炎	14 (14)	3 (3)
爪ジストロフィー	16 (16)	6 (6)
中心性漿液性網膜症*	21 (21)	3 (3)
中心性漿液性網膜症以外の眼性イベント†	51 (52)	5 (5)
不整脈関連イベント	0	0

* 中心性漿液性網膜症は、以下の個々の好ましい用語：網膜剥離、硝子体剥離、網膜浮腫、網膜症、網脈絡膜症、網膜色素上皮剥離、及び斑状網膜色素上皮剥離を含む特別に関心のある分類された用語の有害事象であった。
† 中心性漿液性網膜症以外の最も一般的な眼性イベントは、ドライアイ (19%)、かすみ目 (16%)、流涙増加 (11%)、及び結膜炎 (9%)を含んだ。

【０２４６】

【表２９】

表14. 8mgの連続的なエルダフィチニブ(レジメン3)で治療された患者の>15%又は2名以上の患者におけるグレード≥3において報告された治療により発現した因果関係を問わない有害事象。

	8mg 連続的, 選択されたレジメン 3 (n=99)			
有害事象を有する患者 – 数 (%)	**任意のグレード**	**グレード 1**	**グレード 2**	**グレード≥3**
高リン血症	76 (77)	53 (54)	21 (21)	2 (2)
口内炎	57 (58)	21 (21)	26 (26)	10 (10)
口渇症	45 (46)	34 (34)	11 (11)	0
下痢症	50 (51)	31 (31)	15 (15)	4 (4)
食欲不振	38 (38)	18 (18)	20 (20)	0
味覚異常	37 (37)	23 (23)	13 (13)	1 (1)
疲労	32 (32)	12 (12)	18 (18)	2 (2)
皮膚乾燥	32 (32)	24 (24)	8 (8)	0
脱毛症	29 (29)	23 (23)	6 (6)	0
便秘	28 (28)	19 (19)	8 (8)	1 (1)
手足症候群	23 (23)	6 (6)	12 (12)	5 (5)
貧血	20 (20)	9 (9)	7 (7)	4 (4)
無力症	20 (20)	2 (2)	11 (11)	7 (7)
嘔気	20 (20)	13 (13)	6 (6)	1 (1)
ドライアイ	19 (19)	14 (14)	4 (4)	1 (1)
腹痛	8 (8)	5 (5)	2 (2)	1 (1)
爪甲離床症	18 (18)	6 (6)	10 (10)	2 (2)
アラニンアミノ基転移酵素上昇	17 (17)	13 (13)	2 (2)	2 (2)
爪囲炎	17 (17)	3 (3)	11 (11)	3 (3)
かすみ目	17 (17)	10 (10)	7 (7)	0
爪ジストロフィー	16 (16)	5 (5)	5 (5)	6 (6)
尿路感染症	16 (16)	0	11 (11)	5 (5)

【０２４７】

関心があるか／臨床的重要性があるとみなされた治療関連有害事象は、中心性漿液性網膜症（ＣＳＲ）及び他の非ＣＳＲ眼性イベントを含む高リン血症、皮膚の影響、爪の影響、及び眼障害であった（表１３）。治療関連高リン血症並びに皮膚及び爪に対する影響は、１日当たり８ｍｇの連続的なエルダフィチニブで治療された患者においてそれぞれ７３％、４９％、及び５２％で報告された。大部分のイベントは、軽度～中等度であった。この群において、皮膚に対して最も一般的な治療に関連する影響は、皮膚乾燥（３２％）及び手足症候群（２２％）であり、最も一般的な治療に関連する爪の影響は、各患者の１６％において爪ジストロフィー及び爪甲離床症であった。全体的に、１日当たり８ｍｇの連続的なエルダフィチニブで治療された患者の６３％及び全体的な患者の５４％が、治療に関連するとみなされたかどうかにかかわらず、いくつかの種類の眼障害を経験した。眼障害

を有する患者（ｎ＝６２）の中で、大部分（ｎ＝５２、８４％）が、グレード１又は２のイベントを経験した。１日当たり８ｍｇの連続的なエルダフィチニブを受容した２１名の患者（２１％）は、治療関連ＣＳＲ（網脈絡膜症、網膜剥離、及び網膜色素上皮の剥離を含んだ好ましい用語）を有し；これらの患者のうちの３名のみ（３％）が、グレード≧３のイベントを有した。ＣＳＲイベントを有する大部分の患者は、投与中断又は用量減少による管理の後に治療を続けることができた。ＣＳＲは３名の患者において中止をもたらし；網膜静脈又は動脈の閉塞を有する患者はいなかった。

【０２４８】

有害事象の管理

最も一般的な治療関連有害事象である高リン血症（表１１、１２及び１４）は、医学的に正当化されるとき、投与中断（２３％）、用量減少（９％）、及びリン吸着薬による治療によって管理された。リン酸塩の上昇は通常、エルダフィチニブ開始の６週間後にピークになり、サイクル５までに正常化された。１名の患者は、グレード１の高リン血症のために治療を中止した。皮膚乾燥は、乳酸アンモニウム、サリチル酸、又は酸化亜鉛クリームなどの追加の局所的軟膏剤で管理された。爪の影響は、局所爪強化剤により管理され、重症例では、抗生物質又は硝酸銀が適用された。

【０２４９】

考察

この試験は、その主要目的を満たし、４０％は１日当たり８ｍｇの連続的なエルダフィチニブによる治療の後にＯＲＲが確認され、特定のＦＧＦＲ遺伝子変異を有する局所進行性及び切除不能／転移性尿路上皮癌を有する患者において、現在利用可能な治療選択肢と比較して抗腫瘍活性を示した。エルダフィチニブに対する応答は、迅速であり、療法の前のライン及び種類の数、内臓転移の存在、又は腫瘍位置に依存しなかった。

【０２５０】

重要なこととして、無増悪及び全生存期間の中央値は、それぞれ５．５ヶ月（図５Ａ）及び１３．８ヶ月（図５Ｂ）であり、複数のラインの療法時又はその後に進行した内臓転移及び不十分な腎機能を有する患者を含んだ。プロトコルによって許容されるとおり、１３名の患者は、標的病変の限定的な進行又は小さな新しい病変の出現のいずれかであった進行の後に治療を続けたが、患者は継続的な臨床的有用性を有すると評価された。安全性プロファイルは、血清リン酸塩レベルによって導かれる１日当たり９ｍｇの投与までの増量とともに、１日当たり８ｍｇの連続的な投与を許容した。グレード≧３のイベントのパーセンテージは両方の群にわたって同様であったため、増量は、有害事象の重症度を増大させなかった。ＦＧＦＲ阻害剤の既知のクラスの影響である高リン血症は、７７％（レジメン３）において報告され、典型的には管理可能であり且つ可逆的であった。中心性漿液性網膜症などの眼性イベントは、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ経路の阻害剤の既知のクラスの影響である。眼性の有害事象は、エルダフィチニブ治療で一般的であったが、これらはほとんどが軽度～中等度であり、投与中断又は用量減少により回復した。

【０２５１】

ＦＧＦＲ変異又は融合を有する患者は、免疫療法に応答しにくい可能性がある。本発明者らの研究において、２２名（５％）の患者のうちの１名のみが、以前の免疫療法に応答し、それらの患者のうちの５９％が、免疫療法の失敗の後にエルダフィチニブに応答した。この観察は、ロガラチニブの研究においても認められ、１０名の患者のうちの９名（９０％）が以前の免疫療法で疾患進行を有し、３０％がロガラチニブに応答した。

【０２５２】

これらの結果は、汎ＦＧＦＲ阻害剤エルダフィチニブが、ＦＧＦＲ変化を有する進行尿路上皮癌を有する患者において測定可能な利点を有したことを示す。

【０２５３】

実施例２：薬力学及び薬物動態

薬力学

心臓電気生理学

癌を有する１８７名の患者における非盲検用量漸増及び用量拡大試験のＱＴｃ間隔の評価にも基づいて、エルダフィチニブは、ＱＴｃ間隔に対する大きい影響はなかった（すなわち、＞２０ｍｓ）。

【０２５４】

血清リン酸塩

エルダフィチニブは、ＦＧＦＲ阻害の結果として血清リン酸塩レベルを上昇させた。エルダフィチニブは、連日の投与による早期のサイクルで５．５～７．０ｍｇ／ｄＬの標的血清リン酸塩レベルを達成するために最高推奨用量まで増加されるべきである。

【０２５５】

エルダフィチニブの臨床試験において、リン酸カリウム栄養補助剤、ビタミンＤ栄養補助剤、制酸剤、リン酸塩含有浣腸又は下剤、及びリン酸塩を賦形剤として有することが知られる薬物などの血清リン酸塩レベルを上昇させることができる薬物の使用は、代替物が存在しない場合を除いて禁止された。リン酸塩上昇を管理するため、リン吸着薬が許容された。血清リン酸塩レベルに基づく最初の用量増加期間の前に、血清リン酸塩レベルを変化させる可能性のある薬剤との同時の使用を避けること。

【０２５６】

薬物動態

１日１回の８ｍｇの投与の後、エルダフィチニブの定常状態の最高血漿中濃度（Ｃｍａｘ）、曲線下面積（ＡＵＣｔａｕ）、及び最低血漿中濃度（Ｃｍｉｎ）の平均値（変動係数［ＣＶ％］）は、それぞれ１３９９ｎｇ／ｍＬ（５１％）、２９２６８ｎｇ・ｈ／ｍＬ（６０％）、及び９３６ｎｇ／ｍＬ（６５％）であった。

【０２５７】

１日当たり１回の単回及び反復投与の後、エルダフィチニブの曝露量（最高血漿中濃度［Ｃｍａｘ］及び血漿中濃度時間曲線下面積［ＡＵＣ］）は、０．５～１２ｍｇ（承認された最高推奨用量の０．０６～１．３倍）の用量範囲にわたって比例的に増加した。定常状態は、１日当たり１回の投与で２週間後に達成され、平均蓄積率は４倍であった。

【０２５８】

吸収

ピーク血漿中濃度に達する時間（ｔｍａｘ）の中央値は、２．５時間（範囲：２～６時間）であった。

【０２５９】

食事の影響

健康な対象における高脂肪及び高カロリーの食事（８００カロリー～１，０００カロリーであり、食事の総カロリー含量の約５０％が脂肪由来）の投与の後、エルダフィチニブの薬物動態に臨床的に意味のある差は観察されなかった。

【０２６０】

分布

エルダフィチニブの見かけの分布容積の平均値は、患者において２９Ｌであった。

エルダフィチニブのタンパク質結合は、患者において９９．８％であり、主にアルファ－１－酸糖タンパク質であった。

【０２６１】

消失

エルダフィチニブの合計の見かけのクリアランスの平均値（ＣＬ／Ｆ）は、患者において０．３６２Ｌ／ｈであった。

エルダフィチニブの有効半減期の平均値は、患者において５９時間であった。

【０２６２】

代謝

エルダフィチニブは主に、ＣＹＰ２Ｃ９及びＣＹＰ３Ａ４によって代謝される。エルダフィチニブの総クリアランスにおけるＣＹＰ２Ｃ９及びＣＹＰ３Ａ４の寄与は、それぞれ３９％及び２０％であると推定される。未変化のエルダフィチニブは、血漿において主要な

薬物関連部分であり、循環血液中の代謝物は存在しなかった。
【０２６３】
排出
放射性標識エルダフィチニブの単回経口投与の後、用量のおよそ６９％が、糞便中（未変化のものとして１９％）で回収され、尿中で１９％（未変化のものとして１３％）が回収された。
【０２６４】
特定の集団
エルダフィチニブの薬物動態における臨床的に意味のある傾向は、年齢（２１～８８歳）、性別、人種、体重（３６～１３２ｋｇ）、軽度（ｅＧＦＲ［推定糸球体濾過率、腎疾患における食事の修正の式を使用する］６０～８９ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）若しくは中等度（ｅＧＲＲ　３０～５９ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）腎障害又は軽度肝障害（総ビリルビン≦ＵＬＮ及びＡＳＴ＞ＵＬＮ、又は総ビリルビン＞１．０～１．５×ＵＬＮ及び任意のＡＳＴ）に基づいて観察されなかった。
【０２６５】
重篤な腎障害、透析を必要とする腎障害、中等度又は重篤な肝障害を有する患者におけるエルダフィチニブの薬物動態は、不明である。
【０２６６】
実施例３：薬物相互作用
エルダフィチニブに対する他の薬物の影響
１．強力なＣＹＰ２Ｃ９又はＣＹＰ３Ａ４阻害剤
臨床的影響
・ＣＹＰ２Ｃ９又はＣＹＰ３Ａ４の強力な阻害剤とエルダフィチニブの同時投与は、エルダフィチニブの血漿中濃度を増加させた；
・エルダフィチニブの血漿中濃度の増加は、薬物関連毒性の増加を引き起こす可能性がある。
臨床的対応
・エルダフィチニブによる治療中のＣＹＰ２Ｃ９又はＣＹＰ３Ａ４の強力な阻害剤ではない代替療法を検討すること。
・ＣＹＰ２９又はＣＹＰ３Ａ４の強力な阻害剤の同時投与が避けられない場合、有害反応について綿密にモニターし、それに応じて用量変更を検討すること。強力な阻害剤が中止される場合、エルダフィチニブの用量は、薬物関連毒性の非存在下で増加されてもよい。
【０２６７】
２．強力なＣＹＰ２Ｃ９又はＣＹＰ３Ａ４誘導剤
臨床的影響
・ＣＹＰ２Ｃ９又はＣＹＰ３Ａ４の強力な誘導剤とエルダフィチニブの同時投与は、エルダフィチニブの血漿中濃度を著しく減少させ得る。
・エルダフィチニブの血漿中濃度の減少は、活性の減少をもたらし得る。
臨床的対応
・エルダフィチニブとＣＹＰ２Ｃ９又はＣＹＰ３Ａ４の強力な誘導剤の同時投与を避けること。
【０２６８】
３．中程度のＣＹＰ２Ｃ９又はＣＹＰ３Ａ４誘導剤
臨床的影響
・ＣＹＰ２Ｃ９又はＣＹＰ３Ａ４の中程度の誘導剤とエルダフィチニブの同時投与は、エルダフィチニブの血漿中濃度をしく減少させ得る。
・エルダフィチニブの血漿中濃度の減少は、活性の減少をもたらし得る。
臨床的対応
・中程度のＣＹＰ２Ｃ９又はＣＹＰ３Ａ４誘導剤が、エルダフィチニブ治療の開始時に同時投与されなければならない場合、推奨されるとおりのエルダフィチニブ用量（１４日目

～２１日目の血清リン酸塩レベル及び忍容性に基づいて１日１回の９ｍｇまで増加する可能性のある１日１回の８ｍｇ）を投与すること。
・中程度のＣＹＰ２Ｃ９又はＣＹＰ３Ａ４誘導剤が、血清リン酸塩レベル及び忍容性に基づく開始用量増加期間の後に同時投与されなければならないとき、エルダフィチニブ用量を９ｍｇまで増加させること。
・ＣＹＰ２Ｃ９又はＣＹＰ３Ａ４の中程度の誘導剤が中止される場合、薬物関連毒性の非存在下において同じ用量でエルダフィチニブを継続すること。
【０２６９】
４．血清リン酸塩レベル改変剤
臨床的影響
・他の血清リン酸塩レベル改変剤とエルダフィチニブの同時投与は、血清リン酸塩レベルを増加させるか又は減少させ得る。
・血清リン酸塩レベル改変剤（エルダフィチニブ以外）による血清リン酸塩レベルの変化は、血清リン酸塩レベルに基づいて増加される開始用量の決定に必要となる血清リン酸塩レベルに支障をきたし得る。
臨床的対応
・血清リン酸塩レベルに基づく開始用量の増加期間（１４～２１日目）の前のエルダフィチニブと血清リン酸塩レベル改変剤の同時投与を避けること。
【０２７０】
他の薬物に対するエルダフィチニブの影響
１．ＣＹＰ３Ａ４基質
臨床的影響
・ＣＹＰ３Ａ４基質とエルダフィチニブの同時投与は、ＣＹＰ３Ａ４基質の血漿中濃度を変化させ得る。
・ＣＹＰ３Ａ４基質の血漿中濃度の変化は、ＣＹＰ３Ａ４基質の活性の消失又は毒性の増加をもたらし得る。
臨床的対応
・治療指数が狭いＣＹＰ３Ａ４の感受性基質とエルダフィチニブの同時投与を避けること。
【０２７１】
２．ＯＣＴ２基質
臨床的影響
・ＯＣＴ２基質とエルダフィチニブの同時投与は、ＯＣＴ２基質の血漿中濃度を増加させ得る；
・ＯＣＴ２基質の血漿中濃度の増加は、ＯＣＴ２基質の毒性の増加をもたらし得る。
臨床的対応
・ＯＣＴ２基質ではない代替療法を検討するか又は忍容性に基づいてＯＣＴ２基質（例えば、メトホルミン）の用量を減少させることを検討すること。
【０２７２】
３．Ｐ－糖タンパク質（Ｐ－ｇｐ）基質
臨床的影響
・Ｐ－ｇｐ基質とエルダフィチニブの同時投与は、Ｐ－ｇｐ基質の血漿中濃度を増加させ得る；
・Ｐ－ｇｐ基質の血漿中濃度の増加は、Ｐ－ｇｐの毒性の増加をもたらし得る。
臨床的対応
・Ｐ－ｇｐ基質とエルダフィチニブの同時投与が避けられない場合、治療指数が狭いＰ－ｇｐ基質の投与の少なくとも６時間前又は６時間後にエルダフィチニブ投与を分けること。
【０２７３】
実施例４：最終的なＦＤＡ承認製剤ラベル

局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する成人患者の治療のためのエルダフィチニブを含む医薬品であって、その尿路上皮癌が、
・感受性のＦＧＦＲ３又はＦＧＦＲ２遺伝子変化を有し、及び
・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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１ラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又はその後に進行した医薬品であって、これは以下のラベルに従う：
添付文書のハイライト
これらのハイライトは、ＢＡＬＶＥＲＳＡ（商標）を安全且つ効果的に使用するのに必要な情報を全て含むわけではない。ＢＡＬＶＥＲＳＡに関する添付文書の全文を参照されたい。
経口使用のためのＢＡＬＶＥＲＳＡ（エルダフィチニブ）錠剤
米国での初回承認日：２０１９年
効能・効果
ＢＡＬＶＥＲＳＡは、局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する成人患者の治療に対する適応があるキナーゼ阻害剤であって、その尿路上皮癌は、
・感受性のＦＧＦＲ３又はＦＧＦＲ２遺伝子変化を有し、及び
・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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１ラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又はその後に進行した。
患者をＢＡＬＶＥＲＳＡのためにＦＤＡに承認されたコンパニオン診断に基づいて療法に関して選択すること。（１，２．１）
この効能は、腫瘍奏効率に基づいて迅速承認の下で承認される。この効能の承認の継続条件は、検証的試験での臨床的有用性の検証及び記述であり得る。（１，１４）
用法・用量
・ＢＡＬＶＥＲＳＡによる治療の開始前に腫瘍検体におけるＦＧＦＲ遺伝子変化の存在を確認すること。（２．１）
・推奨される初期投与量：１日１回の８ｍｇの経口であり、判定基準が満たされる場合、１日当たり９ｍｇまで用量の増加を伴う。（２．２）
・食事の有無にかかわらず全部を服用すること。（２．２）
剤形・含量
錠剤：３ｍｇ、４ｍｇ、及び５ｍｇ。（３）
禁忌
なし。（４）
警告及び使用上の注意
・眼性障害：ＢＡＬＶＥＲＳＡは、中心性漿液性網膜症／網膜色素上皮剥離（ＣＳＲ／ＲＰＥＤ）を引き起こす可能性がある。治療の最初の４ヶ月間は月１回、その後は３ヶ月毎に、また視覚症状がある場合は随時、眼科検査を実施すること。ＣＳＲ／ＲＰＥＤが発生する場合、ＢＡＬＶＥＲＳＡを控え、４週間以内に回復しないか又は重症度がグレード４である場合、完全に中止すること。（２．３，５．１）
・高リン血症：リン酸塩レベルの増加は、ＢＡＬＶＥＲＳＡの薬力学的影響である。高リン血症についてモニターし、必要な場合は用量の変更により管理すること。（２．３，５．２）
・胚・胎児毒性：胎児に有害な影響を引き起こす可能性がある。胎児に対する潜在的なリスクを患者に助言し、効果的な避妊法を使用するように助言すること（５．３，８．１，８．３）。
有害反応
臨床検査値異常を含む最も一般的な有害反応（≧２０％）は、リン酸塩上昇、口内炎、疲労、クレアチニン上昇、下痢、口渇症、爪甲離床症、アラニンアミノ基転移酵素上昇、アルカリホスファターゼ上昇、ナトリウム減少、食欲不振、アルブミン減少、味覚異常、ヘモグロビン減少、皮膚乾燥、アスパラギン酸アミノ基転移酵素上昇、マグネシウム減少、ドライアイ、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、便秘、リン酸塩減少、腹痛、カル

シウム上昇、嘔気、及び筋骨格痛であった。（６．１）。
疑わしい有害反応を報告するために、Ｊａｎｓｓｅｎ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ，ＬＰ．１－８００－５２６－７７３６（１－８００－ＪＡＮＳＳＥＮ及びｗｗｗ．ＢＡＬＶＥＲＳＡ．ｃｏｍ）又はＦＤＡ　１－８００－ＦＤＡ－１０８８又はｗｗｗ．ｆｄａ．ｇｏｖ／ｍｅｄｗａｔｃｈに連絡すること。
薬物相互作用
・強力なＣＹＰ２Ｃ９又はＣＹＰ３Ａ４阻害剤：代替薬剤を検討するか又は有害反応について綿密にモニターすること。（７．１）
・強力なＣＹＰ２Ｃ９又はＣＹＰ３Ａ４誘導剤：ＢＡＬＶＥＲＳＡとの同時使用を避けること。（７．１）
・中程度のＣＹＰ２Ｃ９又はＣＹＰ３Ａ４誘導剤：９ｍｇまでＢＡＬＶＥＲＳＡ用量を増加させること。（７．１）
・血清リン酸塩レベル改変剤：初期用量変更期間の前に血清リン酸塩レベルを改変し得る薬剤との同時使用を避けること。（２．３，７．１）
・ＣＹＰ３Ａ４基質：治療指数が狭い感受性ＣＹＰ３Ａ４基質との同時使用を避けること。（７．２）
・ＯＣＴ２基質：代替薬剤を検討するか又は忍容性に基づいてＯＣＴ２基質の用量を減少させることを検討すること。（７．２）
・Ｐ－ｇｐ基質：治療指数が狭いＰ－ｇｐ基質の投与の少なくとも６時間前又は後にＢＡＬＶＥＲＳＡ投与を分けること。（７．２）
特定の集団における使用
・授乳：授乳しないように助言すること。（８．２）
患者への情報提供及びＦＤＡに承認された患者用表示事項については１７を参照されたい。
添付文書の全文：目次＊
１　効能・効果
２　用法・用量
２．１　患者選択
２．２　推奨投与量及びスケジュール
２．３　有害反応による用量変更
３　剤形・含量
４　禁忌
５　警告及び使用上の注意
５．１　眼性障害
５．２　高リン血症
５．３　胚・胎児毒性
６　有害反応
６．１　臨床試験の成績
７　薬物相互作用
７．１　ＢＡＬＶＥＲＳＡに対する他の薬物の影響
７．２　他の薬物に対するＢＡＬＶＥＲＳＡの影響
８　特定の集団における使用
８．１　妊娠
８．２　授乳
８．３　生殖能を有する女性及び男性
８．４　小児への投与
８．５　高齢者への投与
８．６　ＣＹＰ２Ｃ９不全代謝者
１１　性状
１２　臨床薬理

１２．１　作用機序
１２．２　薬力学
１２．３　薬物動態
１２．５　薬理ゲノミクス
１３　非臨床毒性
１３．１　癌原性、変異原性、及び受精能の障害
１４　臨床試験
１４．１　感受性ＦＧＦＲ遺伝子変化を有する尿路上皮癌
１６　供給／保管及び取扱い方法
１７　患者への情報提供
＊添付文書の全文で省略された項目又は下位項目は記載されない。
【０２７４】
添付文書の全文
１．効能・効果
ＢＡＬＶＥＲＳＡ（商標）は、局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する成人患者の治療に対する適応があり、その尿路上皮癌（ｍＵＣ）は：
・感受性のＦＧＦＲ３又はＦＧＦＲ２遺伝子変化を有し、及び
・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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１ラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又はその後に進行した。
【０２７５】
患者をＢＡＬＶＥＲＳＡのためにＦＤＡに承認されたコンパニオン診断に基づいて療法に関して選択すること［用法・用量（２．１）及び臨床試験（１４）を参照のこと］。
【０２７６】
この効能は、腫瘍奏効率に基づいて迅速承認の下で承認される。この効能の承認の継続条件は、検証的試験での臨床的有用性の検証及び記述であり得る［臨床試験（１４）を参照のこと］。
【０２７７】
２．用法・用量
２．１　患者選択
ＦＤＡに承認されたコンパニオン診断によって検出されるとおりの腫瘍検体における感受性のＦＧＦＲ遺伝子変化の存在に基づいてＢＡＬＶＥＲＳＡによる局所進行性又は転移性尿路上皮癌の治療のために患者を選択すること［臨床試験（１４．１）を参照のこと］。
【０２７８】
尿路上皮癌におけるＦＧＦＲ遺伝子変化の検出のためのＦＤＡに承認された試験に対する情報は、
【０２７９】
２．２　推奨投与量及びスケジュール
ＢＡＬＶＥＲＳＡの推奨される初期用量は、１日１回の経口で８ｍｇ（２つの４ｍｇ錠剤）であり、１４～２１日目の血清リン酸塩（ＰＯ４）レベル及び忍容性に基づいて１日１回の９ｍｇ（３つの３ｍｇ錠剤）への用量増加を伴う。
【０２８０】
食事の有無にかかわらず全部の錠剤を服用すること。ＢＡＬＶＥＲＳＡを服用した後のいずれかの時点で嘔吐が生じる場合、次の用量は、翌日に服用されるべきである。治療は、疾患進行又は許容されない毒性が生じるまで続けるべきである。
【０２８１】
ある用量のＢＡＬＶＥＲＳＡを飲み忘れた場合、それは同じ日にできるだけ早く服用されてもよい。翌日にＢＡＬＶＥＲＳＡのための通常の１日当たりの用量スケジュールを再開すること。飲み忘れた用量を補うために余分な錠剤が服用されるべきではない。
【０２８２】
血清リン酸塩レベルに基づく用量増加

治療を開始してから１４～２１日後に血清リン酸塩レベルを評価すること。血清リン酸塩レベルが＜５．５ｍｇ／ｄＬであり、眼性障害又はグレード２以上の有害反応がない場合、１日当たり１回の９ｍｇまでＢＡＬＶＥＲＳＡの用量を増加させること。高リン血症に関してリン酸塩レベルを毎月モニターすること［薬力学（１２．２）を参照のこと］。

【０２８３】

２．３　有害反応による用量変更

有害反応のための推奨される詳細な変更は表１において列挙される。

【０２８４】

【表３０】

表 1: BALVERSA 用量減少スケジュール

用量	第 1 の 用量減少	第 2 の 用量減少	第 3 の 用量減少	第 4 の 用量減少	第 5 の 用量減少
9 mg → (3 つの 3 mg 錠剤)	8 mg (2 つの 4 mg 錠剤)	6 mg (2 つの 3 mg 錠剤)	5 mg (1 つの 5 mg 錠剤)	4 mg (1 つの 4 mg 錠剤)	停止
8 mg → (2 つの 4 mg 錠剤)	6 mg (2 つの 3 mg 錠剤)	5 mg (1 つの 5 mg 錠剤)	4 mg (1 つの 4 mg 錠剤)	停止	

【０２８５】

表２は、特定の有害反応の管理におけるＢＡＬＶＥＲＳＡの投与中断、用量減少、又は中止に関する推奨を要約する。

【０２８６】

【表３１】

表 2: 有害反応による用量変更

有害反応	BALVERSA 用量変更
高リン血症	
全ての患者において、1日に 600-800 mg までリン酸塩の摂取を制限すること。血清リン酸塩が 7.0 mg/dL を超える場合、血清リン酸塩レベルが< 5.5 mg/dL に戻るまで経口のリン吸着薬を加えることを検討すること。	
5.6-6.9 mg/dL (1.8-2.3 mmol/L)	現行の用量で BALVERSA を続ける。
7.0-9.0 mg/dL (2.3-2.9 mmol/L)	毎週の再判定によりレベルが<5.5 mg/dL（又はベースライン）に戻るまで BALVERSA を中止すること。 続いて、同じ用量レベルで BALVERSA を再開すること。 用量減少は、1 週間を超えて続く高リン血症のために実行され得る。
> 9.0 mg/dL (> 2.9 mmol/L)	毎週の再判定によりレベルが<5.5 mg/dL（又はベースライン）に戻るまで BALVERSA を中止すること。 次に、1 用量レベル低い用量で BALVERSA を再開してもよい。
> 10.0 mg/dL (> 3.2 mmol/L)又はベースライン腎機能における著しい変化又はグレード 3 高カルシウム血症	毎週の再判定によりレベルが<5.5 mg/dL（又はベースライン）に戻るまで BALVERSA を中止すること。次に、2 用量レベル低い用量で BALVERSA を再開してもよい。
中心性漿液性網膜症/網膜色素上皮剥離 (CSR/RPED)	
グレード 1: 無症状; 臨床又は診断観察のみ	回復するまで中止すること。 4 週間以内に回復する場合、1 段階低い用量レベルで再開すること。次に、1 ヶ月間再発がない場合、再増量を検討すること。2 回の連続した眼検査で安定しているが、回復しない場合、1 段階低い用量レベルで再開すること。
グレード2: 視力 20/40以上又はベースラインから3ライン以下の視力低下	回復するまで中止すること。4 週間以内に回復する場合、1 段階低い用量レベルで再開してもよい。
グレード 3: 視力 20/40 を超える悪化又はベースラインから 3 ラインを超える視力低下	回復するまで中止すること。4 週間以内に回復する場合、2 段階低い用量レベルで再開してもよい。再発する場合、完全中止を検討すること。
グレード 4: 影響を受けた眼における視力 20/200 以下	完全に中止すること。
他の有害反応 [a]	
グレード 3	グレード 1 又はベースラインまで回復するまで BALVERSA を中止し、続いてより低い用量レベルで再開してもよい。
グレード 4	完全に中止すること。

[a] 有害事象に関する National Cancer Institute 共通用語規準(NCI CTCAEv4.03)を使用して類別された用量調整。

【０２８７】

３　剤形・含量

錠剤：

・３ｍｇ：黄色、丸形両凸、フィルムコート、片面に「３」と刻印され；もう片面に「ＥＦ」と刻印されている。

・４ｍｇ：橙色、丸形両凸、フィルムコート、片面に「４」と刻印され；もう片面に「ＥＦ」と刻印されている。

・５ｍｇ：褐色、丸形両凸、フィルムコート、片面に「５」と刻印され；もう片面に「ＥＦ」と刻印されている。

【０２８８】

４　禁忌

なし。

【０２８９】

５　警告及び使用上の注意

５．１　眼性障害
ＢＡＬＶＥＲＳＡは、視野欠損を引き起こす中心性漿液性網膜症／網膜色素上皮剥離（ＣＳＲ／ＲＰＥＤ）を含む眼性障害を引き起こす可能性がある。
【０２９０】
ＣＳＲ／ＲＰＥＤは、ＢＡＬＶＥＲＳＡで治療された患者の２５％において報告され、最初の発症までの時間の中央値は５０日であった。視野の中心領域を伴うグレード３のＣＳＲ／ＲＰＥＤは、患者の３％において報告された。ＣＳＲ／ＲＰＥＤは患者の１３％において回復し、試験カットオフ時に患者の１３％において継続した。ＣＳＲ／ＲＰＥＤは、投与中止並びにそれぞれ患者の９％及び１４％において減少をもたらし、患者の３％はＢＡＬＶＥＲＳＡを中止した。
【０２９１】
ドライアイ症状は、ＢＡＬＶＥＲＳＡによる治療の間に患者の２８％において起こり、患者の６％においてグレード３であった。全ての患者は、必要に応じて眼の保護薬によるドライアイ予防を受けるべきである。
【０２９２】
治療の最初の４ヶ月間は月１回、その後は３ヶ月毎に、また視覚症状がある場合は随時緊急に、眼科検査を実施すること。眼科検査は、視力、細隙灯検査、眼底検査、及び光干渉断層撮影の判定を含むべきである。
【０２９３】
ＣＳＲが発生する場合、ＢＡＬＶＥＲＳＡを控え、４週間以内に回復しないか又は重症度がグレード４である場合、完全に中止すること。眼性有害反応については、用量変更ガイドラインに従うこと［用法・用量（２．３）を参照のこと］。
【０２９４】
５．２　高リン血症
リン酸塩レベルの増加は、ＢＡＬＶＥＲＳＡの薬力学的影響である［薬力学（１２．２）を参照のこと］。高リン血症は、ＢＡＬＶＥＲＳＡで治療された患者の７６％において有害反応として報告された。高リン血症のいずれかのグレードのイベントの発症時間の中央値は、ＢＡＬＶＥＲＳＡを開始した後の２０日（範囲：８～１１６）であった。患者の３２％は、ＢＡＬＶＥＲＳＡによる治療の間にリン吸着薬を受容した。
【０２９５】
高リン血症についてモニターし、必要な場合は用量変更ガイドラインに従うこと［用法・用量　２．２、２．３を参照のこと］。
【０２９６】
５．３　胚・胎児毒性
動物の生殖試験における作用機序及び所見に基づいて、ＢＡＬＶＥＲＳＡは、妊婦に投与されるとき胎児に健康被害を引き起こす可能性がある。胚・胎児毒性試験において、器官形成期間中の妊娠ラットへのエルダフィチニブの経口投与は、曲線下面積（ＡＵＣ）に基づくヒトにおける最高臨床推奨用量でのヒト暴露量未満であった母体曝露量で形成異常及び胚・胎児死亡を引き起こした。胎児への潜在的なリスクを妊婦に助言すること。生殖能を有する女性患者には、ＢＡＬＶＥＲＳＡによる治療中及び最終投与後１ヵ月間に効果的な避妊法を使用することを助言すること。生殖能を有する女性パートナーを有する男性患者には、ＢＡＬＶＥＲＳＡによる治療中及び最終投与後１ヵ月間に効果的な避妊法を使用することを助言すること［特定の集団における使用（８．１、８．３）及び臨床薬理（１２．１）を参照のこと］。
【０２９７】
６　有害反応
以下の重篤な有害反応は、表示事項の別の箇所においても記載される。
・眼性障害［警告及び使用上の注意（５．１）を参照のこと］。
・高リン血症［警告及び使用上の注意（５．２）を参照のこと］。
【０２９８】

６．１　臨床試験の成績
臨床試験は多種多様な条件下で実施されるため、ある薬物の臨床試験において認められた有害反応の発現率は別の薬物の臨床試験における発現率と直接比較することができず、医療現場で認められる発現率を反映しない可能性がある。
【０２９９】
ＢＡＬＶＥＲＳＡの安全性は、感受性のＦＧＦＲ３又はＦＧＦＲ２遺伝子変化を有し、且つネオアジュバント又はアジュバント化学療法の１２ヶ月以内を含む以前の少なくとも１つのラインの化学療法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を有する８７名の患者を含んだＢＬＣ２００１試験において評価された［臨床試験（１４．１）を参照のこと］。患者は、１日１回の８ｍｇの経口でＢＡＬＶＥＲＳＡにより治療され；サイクル１の１４日目にリン酸塩レベルが＜５．５ｍｇ／ｄＬを有する患者において９ｍｇまで用量を増加した。治療期間の中央値は、５．３ヶ月（範囲：０～１７ヶ月）であった。
【０３００】
臨床検査値異常（ＡＲ）を含む最も一般的な有害反応（≧２０％）は、リン酸塩上昇、口内炎、疲労、クレアチニン上昇、下痢、口渇症、爪甲離床症、アラニンアミノ基転移酵素上昇、アルカリホスファターゼ上昇、ナトリウム減少、食欲不振、アルブミン減少、味覚異常、ヘモグロビン減少、皮膚乾燥、アスパラギン酸アミノ基転移酵素上昇、マグネシウム減少、ドライアイ、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、便秘、リン酸塩減少、腹痛、カルシウム上昇、嘔気、及び筋骨格痛であった。最も一般的なグレード３以上のＡＲ（＞１％）は、口内炎、爪ジストロフィー、手掌・足底発赤知覚不全症候群、爪囲炎、爪の障害、角膜炎、爪甲離床症、及び高リン血症であった。
【０３０１】
患者の１％における致死的転帰を有する有害反応は、急性心筋梗塞であった。
【０３０２】
眼障害（１０％）を含む重篤な有害反応は、患者の４１％において発生した。
【０３０３】
有害反応に起因する完全中止は、患者の１３％において発生した。完全中止について最も頻度が高い理由は、眼障害（６％）を含んだ。
【０３０４】
投薬中断は、患者の６８％において発生した。投薬中断を必要とする最も頻度の高い有害反応は、高リン血症（２４％）、口内炎（１７％）、眼障害（１７％）、及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（８％）を含んだ。
【０３０５】
用量減少は、患者の５３％において発生した。用量減少に関する最も頻度の高い有害反応は、眼障害（２３％）、口内炎（１５％）、高リン血症（７％）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（７％）、爪囲炎（７％）、及び爪ジストロフィー（６％）を含んだ。
【０３０６】
表３は、１日１回の８ｍｇでＢＡＬＶＥＲＳＡにより治療された患者の≧１０％において報告されたＡＲを示す。
【０３０７】

【表３２】

表3: 患者の ≥10%（任意のグレード）又は≥5%（グレード3-4）において報告された有害反応

有害反応	1日8mgのBALVERSA (N=87)	
	全てのグレード(%)	グレード3-4(%)
任意	100	67
胃腸障害	92	24
口内炎	56	9
下痢	47	2
口乾症	45	0
便秘	28	1
腹痛[a]	23	2
嘔気	21	1
嘔吐	13	2
代謝及び栄養障害	90	16
食欲不振	38	0
全身障害及び投与部位の状態	69	13
疲労[b]	54	10
発熱	14	1
皮膚及び皮下障害	75	16
爪甲離床症[c]	41	10
皮膚乾燥[d]	34	0
手掌足底発赤知覚異常	26	6
脱毛症	26	0
爪変色	11	0
眼障害	62	11
ドライアイ[e]	28	6
かすみ目	17	0
流涙増加	10	0
神経系障害	57	5
味覚異常	37	1
感染症及び寄生	56	20
爪囲炎	17	3
尿路感染症	17	6
結膜炎	11	0
呼吸器、胸部、及び縦隔障害	40	7
中咽頭疼痛	11	1
呼吸困難[f]	10	2
腎臓及び排尿障害	38	10
血尿	11	2
骨格筋及び結合組織障害	31	0
筋骨格痛[g]	20	0
関節痛	11	0
調査	44	5
体重減少[h]	16	0

[a] 腹痛、腹部不快感、上腹部痛、及び下腹部痛を含む
[b] 無力症、疲労、嗜眠、及び倦怠感を含む
[c] 爪甲離床症、爪破損、爪の障害、爪ジストロフィー、及び爪線状隆起を含む
[d] 皮膚乾燥及び口内乾燥を含む
[e] ドライアイ、眼球乾燥症、角膜炎、異物感、及び角膜びらんを含む
[f] 呼吸困難及び労作性呼吸困難を含む
[g] 背痛、筋骨格不快感、筋骨格痛、筋骨格系胸痛、頸部痛、四肢における疼痛を含む
[h] 体重減少及び悪液質を含む

【０３０８】

【表３３】

表4: 患者の≥10%（全てのグレード）又は≥5%（グレード3-4）において報告された臨床検査値異常

臨床検査値異常	1日8mgのBALVERSA(N=86[a])	
	全てのグレード(%)	グレード3-4(%)
血液学		
ヘモグロビン減少	35	3
血小板減少	19	1
白血球減少	17	0
好中球減少	10	2
化学		
リン酸塩上昇	76	1
クレアチニン上昇	52	5
ナトリウム減少	40	16
アラニンアミノ基転移酵素上昇	41	1
アルカリホスファターゼ上昇	41	1
アルブミン減少	37	0
アスパラギン酸アミノ基転移酵素上昇	30	0
マグネシウム減少	30	1
リン酸塩減少	24	9
カルシウム上昇	22	3
カリウム上昇	16	0
空腹時血糖上昇	10	0

[a] 87名の患者のうちの1名は臨床検査を受けなかった。

【０３０９】

７　薬物相互作用

７．１　ＢＡＬＶＥＲＳＡに対する他の薬物の影響

表５は、ＢＡＬＶＥＲＳＡの暴露量又は血清リン酸塩レベル及びそれらの臨床的対応に影響する薬物相互作用を要約する。

【０３１０】

【表３４】

表5: BALVERSAに影響する薬物相互作用

強力なCYP2C9又はCYP3A4阻害剤	
臨床的影響	• CYP2C9又はCYP3A4の強力な阻害剤とBALVERSAの同時投与は、エルダフィチニブの血漿中濃度を増加させた*[臨床薬理 (12.3)を参照のこと]*。 • 増加したエルダフィチニブの血漿中濃度は、薬物関連毒性の増大をもたらし得る*[警告及び使用上の注意 (5)を参照のこと]*。
臨床的対応	• BALVERSAによる治療の間CYP2C9又はCYP3A4の強力な阻害剤ではない代替の療法を検討すること。 • CYP2C9又はCYP3A4の強力な阻害剤の同時投与が避けられない場合、有害反応について綿密にモニターし、それに応じて用量変更を検討すること*[用法・用量 (2.3)を参照のこと]*。強力な阻害剤が中断される場合、BALVERSA用量は、薬物関連毒性の非存在下で増加されてもよい。
強力なCYP2C9又はCYP3A4誘導剤	
臨床的影響	• CYP2C9又はCYP3A4の強力な誘導剤とBALVERSAの同時投与は、エルダフィチニブの血漿中濃度を著しく減少させ得る*[臨床薬理 (12.3)を参照のこと]*。 • エルダフィチニブの血漿中濃度の減少は、活性の減少をもたらし得る。
臨床的対応	• BALVERSAとCYP2C9又はCYP3A4の強力な誘導剤の同時投与を避けること。
中程度のCYP2C9又はCYP3A4誘導剤	
臨床的影響	• CYP2C9又はCYP3A4の中程度の誘導剤とBALVERSAの同時投与は、エルダフィチニブの血漿中濃度を減少させ得る*[臨床薬理 (12.3)を参照のこと]*。 • エルダフィチニブの血漿中濃度の減少は、活性の減少をもたらし得る。
臨床的対応	• 中程度のCYP2C9又はCYP3A4誘導剤が、BALVERSA治療の開始時に同時投与されなければならない場合、推奨されるとおりのBALVERSA用量（14日目～21日目の血清リン酸塩レベル及び忍容性に基づいて1日1回の9mgまで増加する可能性のある1日1回の8mg）を投与すること。 • 中程度のCYP2C9又はCYP3A4誘導剤が、血清リン酸塩レベル及び忍容性に基づく開始用量増加期間の後に同時投与されなければならないとき、BALVERSA用量を9mgまで増加させること。 • CYP2C9又はCYP3A4の中程度の誘導剤が中断されるとき、薬物関連毒性の非存在下において同じ用量でBALVERSAを継続すること。
血清リン酸塩レベル改変剤	
臨床的影響	• 他の血清リン酸塩レベル改変剤とBALVERSAの同時投与は、血清リン酸塩レベルを増加させるか又は減少させ得る*[薬理学 (12.2)を参照のこと]*。 • 血清リン酸塩レベル改変剤（エルダフィチニブ以外）による血清リン酸塩レベルの変化は、血清リン酸塩レベルに基づいて増加される開始用量の決定に必要となる血清リン酸塩レベルに支障をきたし得る*[用法・用量 (2.3)を参照のこと]*。
臨床的対応	• 血清リン酸塩レベルに基づく開始用量の増加期間（14～21日目）の前のBALVERSAと血清リン酸塩レベル改変剤の同時投与を避けること*[用法・用量 (2.3)を参照のこと]*。

【０３１１】

７．２　他の薬物に対するＢＡＬＶＥＲＳＡの影響

表６は、他の薬物及びそれらの臨床的対応に対するＢＡＬＶＥＲＳＡの影響を要約する。

【０３１２】

【表３５】

表6: 他の薬物に影響するBALVERSA薬物相互作用

CYP3A4基質	
臨床的影響	• CYP3A4基質とBALVERSAの同時投与は、CYP3A4基質の血漿中濃度を変化させ得る*[臨床薬理(12.3)を参照のこと]*。 • CYP3A4基質の血漿中濃度の変化は、CYP3A4基質の活性の消失又は毒性の増加をもたらし得る。
臨床的対応	• 治療指数が狭いCYP3A4の感受性基質とBALVERSAの同時投与を避けること。
OCT2基質	
臨床的影響	• OCT2基質とBALVERSAの同時投与は、OCT2基質の血漿中濃度を増加させ得る*[臨床薬理(12.3)を参照のこと]*。 • OCT2基質の血漿中濃度の増加は、OCT2基質の毒性の増加をもたらし得る。
臨床的対応	• OCT2基質ではない代替療法を検討するか又は忍容性に基づいてOCT2基質（例えば、メトホルミン）の用量を減少させることを検討すること。
P-糖タンパク質(P-gp)基質	
臨床的影響	• P-gp基質とBALVERSAの同時投与は、P-gp基質の血漿中濃度を増加させ得る*[臨床薬理 (12.3)を参照のこと]*。 • P-gp基質の血漿中濃度の増加は、P-gp基質の毒性の増加をもたらし得る。
臨床的対応	• P-gp基質とBALVERSAの同時投与が避けられない場合、治療指数が狭いP-gp基質の投与の少なくとも6時間前又は6時間後にBALVERSA投与を分けること。

【０３１３】

８　特定の集団における使用

８．１　妊娠

リスクの概要

動物の生殖試験における作用機序及び所見に基づいて、ＢＡＬＶＥＲＳＡは、妊婦に投与されるとき胎児に健康被害を引き起こす可能性がある［臨床薬理（１２．１）を参照のこと］。薬物関連リスクを知らせるための妊婦におけるＢＡＬＶＥＲＳＡの使用に対する利用可能なデータはない。器官形成中の妊娠ラットへのエルダフィチニブの経口投与は、ＡＵＣに基づくヒトにおける最高臨床推奨用量でのヒト暴露量未満であった母体曝露量で形成異常及び胚・胎児死亡を引き起こした［データを参照のこと］。胎児への潜在的なリスクを妊婦及び生殖能を有する女性に助言すること。

【０３１４】

適応症集団における主要な先天異常及び流産の推定バックグラウンドリスクは不明である。全ての妊娠は、先天異常、流産、又は他の有害な結果のバックグラウンドリスクを有する。米国の母集団において、臨床的に認められる妊娠における主要な先天異常及び流産の推定バックグラウンドリスクは、それぞれ２～４％及び１５～２０％である。

【０３１５】

データ

動物データ

胚・胎児毒性試験において、エルダフィチニブは、器官形成の期間中に妊娠ラットに経口投与された。用量≧４ｍｇ／ｋｇ／日（ＡＵＣに基づくヒトにおける最高臨床推奨用量でのの総ヒト暴露量の＜０．１％の総母体曝露量）は、胚・胎児死亡、主要な血管の形成異常及び他の血管異常、四肢奇形（欠指症、長骨の欠損又は奇形）、複数の骨（椎骨、胸骨片、肋骨）における骨格異常の発生率の増加、並びに胎児体重の減少をもたらした。

【０３１６】

８．２　授乳

リスクの概要

ヒト母乳中のエルダフィチニブの存在、又は母乳で育てた小児若しくは乳汁産生に対するエルダフィチニブの影響のデータはない。母乳で育てた小児におけるエルダフィチニブに

由来する重篤な有害反応の可能性のために、ＢＡＬＶＥＲＳＡによる治療中及び最後の投与後の１ヶ月間は授乳婦に授乳しないように助言すること。

【０３１７】

８．３　生殖能を有する女性及び男性

妊娠検査

妊娠検査は、ＢＡＬＶＥＲＳＡによる治療を開始する前の生殖能を有する女性のために推奨される。

【０３１８】

避妊

女性

ＢＡＬＶＥＲＳＡは、妊婦に投与されるとき胎児に健康被害を引き起こす可能性がある。生殖能を有する女性には、ＢＡＬＶＥＲＳＡによる治療中及び最終投与後１ヵ月間に効果的な避妊法を使用することを助言すること［特定の集団における使用（８．１）を参照のこと］。

【０３１９】

男性

生殖能を有する女性パートナーを有する男性患者には、ＢＡＬＶＥＲＳＡによる治療中及び最終投与後１ヵ月間に効果的な避妊法を使用することを助言すること［特定の集団における使用（８．１）を参照のこと］。

【０３２０】

不妊症

女性

動物試験からの所見に基づいて、ＢＡＬＶＥＲＳＡは、生殖能を有する女性において受胎能を低下させる可能性がある［非臨床毒性（１３．１）を参照のこと］。

【０３２１】

８．４　小児への投与

小児患者におけるＢＡＬＶＥＲＳＡの安全性及び有効性は、確立されていない。

【０３２２】

ラット及びイヌにおける４週及び１３週の反復投与毒性試験において、骨及び歯における毒性は、ヒトにおける最高臨床推奨用量でのヒト暴露量未満の暴露量（ＡＵＣ）にて認められた。軟骨形成異常／異形成は、両方の検体において複数の骨で報告され、歯の異常は、ラット及びイヌにおいて異常な／不規則なへこみ並びにラットにおける象牙芽細胞の変色及び変性を含んだ。

【０３２３】

８．５　高齢者への投与

臨床試験においてＢＡＬＶＥＲＳＡで治療された４１６名の患者の中で、４５％は６５歳以上であり、１２％は７５歳以上であった。これらの患者と若年患者の間で安全性又は有効性の全体的な相違は認められなかった［臨床試験（１４）を参照のこと］。

【０３２４】

８．６　ＣＹＰ２Ｃ９不全代謝者

ＣＹＰ２Ｃ９＊３／＊３遺伝子型：エルダフィチニブの血漿中濃度は、ＣＹＰ２Ｃ９＊３／＊３遺伝子型を有する患者においてより高いことが予測された。ＣＹＰ２Ｃ９＊３／＊３遺伝子型を有することが知られるか又は疑われる患者において有害反応の増加についてモニターすること［薬理ゲノミクス（１２．５）を参照のこと］。

【０３２５】

１１　性状

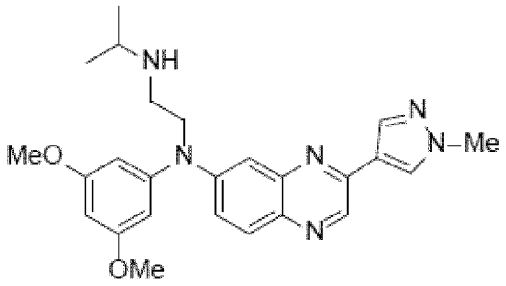
ＢＡＬＶＥＲＳＡにおける活性成分であるエルダフィチニブは、キナーゼ阻害剤である。化学名は、Ｎ－（３，５－ジメトキシフェニル）－Ｎ’－（１－メチルエチル）－Ｎ－［３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール４－イル）キノキサリン－６－イル］エタン－１，２－ジアミンである。エルダフィチニブは、黄色の粉末である。それは、有機溶媒中でほ

とんど溶けないか、又は溶けない～溶けやすく、幅広い範囲のｐＨ値にわたる水性媒体中で溶けにくい～ほとんど溶けないか、又は溶けない。分子式は、Ｃ２５Ｈ３０Ｎ６Ｏ２であり、分子量は、４４６．５６である。

【０３２６】

エルダフィチニブの化学構造は、以下のとおりである：

【化６】



【０３２７】

ＢＡＬＶＥＲＳＡ（エルダフィチニブ）は、経口投与のために３ｍｇ、４ｍｇ又は５ｍｇのフィルムコート錠剤として供給され、以下の活性成分を含有する：

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（野菜供給源由来）、マンニトール、メグルミン、及び微結晶セルロース。

フィルムコーティング：（Ｏｐａｄｒｙ　ａｍｂ　ＩＩ）：モノカプリロカプリン酸グリセロール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（橙色及び褐色錠剤についてのみ）、四酸化三鉄／黒色酸化鉄（褐色錠剤についてのみ）。

【０３２８】

１２　臨床薬理

１２．１　作用機序

エルダフィチニブは、インビトロでのデータに基づいて、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３及びＦＧＦＲ４に結合し、その酵素活性を阻害するキナーゼ阻害剤である。エルダフィチニブはまた、ＲＥＴ、ＣＳＦ１Ｒ、ＰＤＧＦＲＡ、ＰＤＧＦＲＢ、ＦＬＴ４、ＫＩＴ、及びＶＥＧＦＲ２に結合する。エルダフィチニブは、ＦＧＦＲリン酸化及びシグナル伝達を阻害し、点変異、増幅、及び融合を含むＦＧＦＲ遺伝子変化を発現する細胞株における細胞生存率を減少させた。エルダフィチニブは、ＦＧＦＲ発現細胞株及び膀胱癌を含む腫瘍型に由来する異種移植モデルにおいて抗腫瘍活性を示した。

【０３２９】

１２．２　薬力学

心臓電気生理学

癌を有する１８７名の患者における非盲検用量漸増及び用量拡大試験のＱＴｃ間隔の評価にも基づいて、エルダフィチニブは、ＱＴｃ間隔に対する大きい影響はなかった（すなわち、＞２０ｍｓ）。

【０３３０】

血清リン酸塩

エルダフィチニブは、ＦＧＦＲ阻害の結果として血清リン酸塩レベルを上昇させた。ＢＡＬＶＥＲＳＡは、連日の投与による早期のサイクルで５．５～７．０ｍｇ／ｄＬの標的血清リン酸塩レベルを達成するために最高推奨用量まで増加されるべきである［用法・用量（２．３）を参照のこと］。

【０３３１】

エルダフィチニブの臨床試験において、リン酸カリウム栄養補助剤、ビタミンＤ栄養補助剤、制酸剤、リン酸塩含有浣腸又は下剤、及びリン酸塩を賦形剤として有することが知ら

れる薬物などの血清リン酸塩レベルを上昇させることができる薬物の使用は、代替物が存在しない場合を除いて禁止された。リン酸塩上昇を管理するため、リン吸着薬は許容された。血清リン酸塩レベルに基づく最初の用量増加期間の前に、血清リン酸塩レベルを変化させる可能性のある薬剤との同時の使用を避けること［薬物相互作用（７．１）を参照のこと］。

【０３３２】

１２．３　薬物動態

１日１回の８ｍｇの投与の後、エルダフィチニブの定常状態の最高血漿中濃度（Ｃｍａｘ）、曲線下面積（ＡＵＣｔａｕ）、及び最低血漿中濃度（Ｃｍｉｎ）の平均値（変動係数［ＣＶ％］）は、それぞれ１，３９９ｎｇ／ｍＬ（５１％）、２９，２６８ｎｇ・ｈ／ｍＬ（６０％）、及び９３６ｎｇ／ｍＬ（６５％）であった。

【０３３３】

１日当たり１回の単回及び反復投与の後、エルダフィチニブの曝露量（最高血漿中濃度［Ｃｍａｘ］及び血漿中濃度時間曲線下面積［ＡＵＣ］）は、０．５～１２ｍｇ（承認された最高推奨用量の０．０６～１．３倍）の用量範囲にわたって比例的に増加した。定常状態は、１日当たり１回の投与で２週間後に達成され、平均蓄積率は４倍であった。

【０３３４】

吸収

ピーク血漿中濃度に達する時間（ｔｍａｘ）の中央値は、２．５時間（範囲：２～６時間）であった。

【０３３５】

食事の効果

健康な対象における高脂肪及び高カロリーの食事（８００カロリー～１，０００カロリーであり、食事の総カロリー含量の約５０％が脂肪由来）の投与の後、エルダフィチニブの薬物動態に臨床的に意味のある差は観察されなかった。

【０３３６】

分布

エルダフィチニブの見かけの分布容積の平均値は、患者において２９Ｌであった。

【０３３７】

エルダフィチニブのタンパク質結合は、患者において９９．８％であり、主にアルファ－１－酸糖タンパク質であった。

【０３３８】

消失

エルダフィチニブの合計の見かけのクリアランスの平均値（ＣＬ／Ｆ）は、患者において０．３６２Ｌ／ｈであった。

【０３３９】

エルダフィチニブの有効半減期の平均値は、患者において５９時間であった。

【０３４０】

代謝

エルダフィチニブは主に、ＣＹＰ２Ｃ９及びＣＹＰ３Ａ４によって代謝される。エルダフィチニブの総クリアランスにおけるＣＹＰ２Ｃ９及びＣＹＰ３Ａ４の寄与は、それぞれ３９％及び２０％であると推定される。未変化のエルダフィチニブは、血漿において主要な薬物関連部分であり、循環血液中の代謝物は存在しなかった。

【０３４１】

排出

放射性標識エルダフィチニブの単回経口投与の後、用量のおよそ６９％が、糞便中（未変化のものとして１９％）で回収され、尿中で１９％（未変化のものとして１３％）が回収された。

【０３４２】

特定の集団

エルダフィチニブの薬物動態における臨床的に意味のある傾向は、年齢（２１～８８歳）、性別、人種、体重（３６～１３２ｋｇ）、軽度（ｅＧＦＲ［推定糸球体濾過率、腎疾患における食事の修正の式を使用する］６０～８９ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）若しくは中等度（ｅＧＲＲ　３０～５９ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）腎障害又は軽度肝障害（総ビリルビン≦ＵＬＮ及びＡＳＴ＞ＵＬＮ、又は総ビリルビン＞１．０～１．５×ＵＬＮ及び任意のＡＳＴ）に基づいて観察されなかった。

【０３４３】

重篤な腎障害、透析を必要とする腎障害、中等度又は重篤な肝障害を有する患者におけるエルダフィチニブの薬物動態は、不明である。

【０３４４】

薬物相互作用試験

臨床試験及びモデルに基づく手法

強力なＣＹＰ２Ｃ９阻害剤：

フルコナゾール、強力なＣＹＰ２Ｃ９阻害剤及び中程度のＣＹＰ３Ａ４阻害剤と同時投与されたとき、エルダフィチニブ単独と比較して、エルダフィチニブのＣｍａｘ及びＡＵＣｉｎｆに関する平均比率（９０％　ＣＩ）は、それぞれ１２１％（９９．９、１４７）及び１４８％（１２０、１８２）であった。

【０３４５】

強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤：

イトラコナゾール（強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤及び中Ｐ－ｇｐ阻害剤）と同時投与されたとき、エルダフィチニブ単独と比較して、エルダフィチニブのＣｍａｘ及びＡＵＣｉｎｆに関する平均比率（９０％　ＣＩ）は、それぞれ１０５％（８６．７、１２７）及び１３４％（１０９、１６４）であった。

【０３４６】

強力なＣＹＰ３Ａ４／２Ｃ９誘導剤：

シミュレーションは、リファンピシン（強力なＣＹＰ３Ａ４／２Ｃ９誘導剤）が、エルダフィチニブのＣｍａｘ及びＡＵＣを著しく減少させ得ることを示唆した。

【０３４７】

インビトロ試験

ＣＹＰ基質：

エルダフィチニブは、時間依存的なＣＹＰ３Ａ４の阻害剤及び誘導剤である。感受性ＣＹＰ３Ａ４基質に対するエルダフィチニブの影響は、不明である。エルダフィチニブは、臨床的に意味のある濃度で他の主要なＣＹＰアイソザイムの阻害剤ではない。

【０３４８】

輸送体

エルダフィチニブは、Ｐ－ｇｐの基質及び阻害剤である。Ｐ－ｇｐ阻害剤は、臨床的に意味のある範囲でエルダフィチニブ暴露量に影響を及ぼさないと予想される。エルダフィチニブは、ＯＣＴ２の阻害剤である。

【０３４９】

エルダフィチニブは、臨床的に意味のある濃度でＢＣＲＰ、ＯＡＴＰ１Ｂ、ＯＡＴＰ１Ｂ３、ＯＡＴ１、ＯＡＴ３、ＯＣＴ１、ＭＡＴＥ－１、又はＭＡＴＥ－２Ｋを阻害しない。

【０３５０】

酸低下剤：

エルダフィチニブは、１～７．４のｐＨ範囲にわたって十分な溶解性を有する。酸低下剤（例えば、制酸剤、Ｈ$_2$－アンタゴニスト、プロトンポンプ阻害剤）は、エルダフィチニブのバイオアベイラビリティに影響を及ぼさないと予想される。

【０３５１】

１２．５　薬理ゲノミクス

ＣＹＰ２Ｃ９活性は、ＣＹＰ２Ｃ９＊２及びＣＹＰ２Ｃ９＊３多型などの遺伝子バリアントを有する個体において低減される。エルダフィチニブ暴露量は、ＣＹＰ２Ｃ９＊１／＊

１遺伝子型（野生型）を有する対象と比較して、ＣＹＰ２Ｃ９＊１／＊２及び＊１／＊３遺伝子型を有する対象において同様であった。他の遺伝子型（例えば、＊２／＊２、＊２／＊３、＊３／＊３）によって特徴付けられる対象におけるデータは利用可能ではない。シミュレーションは、ＣＹＰ２Ｃ９＊２／＊２及び＊２／＊３遺伝子型を有する対象におけるエルダフィチニブ暴露量において臨床的に意義のある差がないことを示唆した。エルダフィチニブの暴露量は、様々な人種の中で集団の０．４％～３％に存在することが推定されるＣＹＰ２Ｃ９＊３／＊３遺伝子型を有する対象において５０％高いことが予測される。

【０３５２】

１３　非臨床毒性

１３．１　癌原性、変異原性、及び受精能の障害

癌原性試験は、エルダフィチニブで実施されなかった。

【０３５３】

エルダフィチニブは、細菌を用いた復帰変異（Ａｍｅｓ）アッセイにおいて変異原性ではなく、インビトロ微小核又はインビボラット骨髄微小核アッセイにおいて染色体異常誘発性ではなかった。

【０３５４】

動物における受胎能試験は、エルダフィチニブで実施されなかった。３ヶ月の反復投与毒性試験において、エルダフィチニブは、ヒトにおける最高臨床推奨用量でのヒト暴露量未満の暴露量（ＡＵＣ）にてラットにおいて雌生殖器に対する影響（卵巣黄体の壊死）を示した。

【０３５５】

１４　臨床試験

１４．１　感受性ＦＧＦＲ遺伝子変化を有する尿路上皮癌

試験ＢＬＣ２００１（ＮＣＴ０２３６５５９７）は、局所進行性又は転移性尿路上皮癌（ｍＵＣ）を有する患者におけるＢＡＬＶＥＲＳＡの有効性及び安全性を評価する多施設共同非盲検単アーム試験であった。患者のスクリーニング及び登録のための線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲ）変異状態は、臨床試験アッセイ（ＣＴＡ）によって決定された。有効性集団は、少なくとも１回の以前の化学療法時又はその後に進行し、且つ中央検査機関で実施されたＣＴＡによって決定されるとおり以下の遺伝子変化：ＦＧＦＲ３遺伝子変異（Ｒ２４８Ｃ、Ｓ２４９Ｃ、Ｇ３７０Ｃ、Ｙ３７３Ｃ）又はＦＧＦＲ遺伝子融合（ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３、ＦＧＦＲ３－ＢＡＩＡＰ２Ｌ１、ＦＧＦＲ２－ＢＩＣＣ１、ＦＧＦＲ２－ＣＡＳＰ７）のうちの少なくとも１つを有した疾患を有する、この試験において登録された８７名の患者のコホートからなる。６９名の患者からの腫瘍試料は、ＢＡＬＶＥＲＳＡに関するｍＵＣを有する患者の選択のためのＦＤＡに承認された試験であるＱＩＡＧＥＮ　ｔｈｅｒａｓｃｒｅｅｎ（登録商標）ＦＧＦＲ　ＲＧＱ　ＲＴ－ＰＣＲキットによって遡及的に試験された。

【０３５６】

患者は、１日１回の８ｍｇでＢＡＬＶＥＲＳＡの初期用量を受容し、血清リン酸塩レベルが、１４日目と１７日目の間に５．５ｍｇ／ｄＬの標的値未満であった患者において１日１回の９ｍｇまで用量を増加させた；用量の増加は、患者の４１％において発生した。ＢＡＬＶＥＲＳＡは、疾患進行又は許容されない毒性まで投与された。主要な有効性転帰の尺度は、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に従って盲検下独立評価委員会（ＢＩＲＣ）によって決定されるとおり、奏効率（ＯＲＲ）及び奏効期間（ＤｏＲ）であった。

【０３５７】

年齢中央値は、６７歳（範囲：３６～８７歳）であり、７９％は男性であり、７４％はコーカサス人種であった。大部分の患者（９２％）は、０又は１のベースライン米国東海岸癌臨床試験グループ（ＥＣＯＧ）パフォーマンスステータスを有した。患者の６６％は、内臓転移を有した。８４名（９７％）の患者は、以前にシスプラチン又はカルボプラチンのうちの少なくとも１つを受容した。患者の５６％が、以前にシスプラチン系レジメンの

みを受け、２９％が、以前にカルボプラチン系レジメンを受け、１０％が、シスプラチン及びカルボプラチン系レジメンの両方を受けた。３名（３％）の患者は、以前のプラチナ含有ネオアジュバント又はアジュバント療法のみを受けた後に疾患進行を有した。患者の２４％が、以前の抗ＰＤ－Ｌ１／ＰＤ－１療法で治療された。

【０３５８】

有効性の結果は、表７及び表８において要約される。全奏効率は３２．２％であった。レスポンダーは、以前に抗ＰＤ－Ｌ１／ＰＤ－１療法に応答しなかった患者を含んだ。

【０３５９】

【表３６】

表7: 効力の結果

評価項目	BIRC[a]判定
	N=87
ORR (95% CI)	32.2% (22.4, 42.0)
完全奏効(CR)	2.3%
部分奏効(PR)	29.9%
数ヶ月における中央値DoR(95% CI)	5.4 (4.2, 6.9)

[a] BIRC: 盲検下独立評価委員会
ORR = CR + PR
CI = 信頼区間

【０３６０】

【表３７】

表8: FGFR遺伝子変化による効力の結果

	BIRC[a]判定
FGFR3点変異	N=64
ORR (95% CI)	40.6% (28.6, 52.7)
FGFR3融合[b,c]	N=18
ORR (95% CI)	11.1% (0, 25.6)
FGFR2融合[c]	N=6
ORR	0

[a] BIRC: 盲検下独立評価委員会
[b] 両方のレスポンダーが、FGFR3-TACC3_V1融合を有した
[c] FGFR2-CASP7/FGFR3-TACC3_V3融合を有する1名の患者は、上のFGFR2融合及びFGFR3融合の両方において報告される
ORR = CR + PR
CI = 信頼区間

【０３６１】

１６　供給／保管及び取扱い方法

ＢＡＬＶＥＲＳＡ（商標）（エルダフィチニブ）錠剤は、下記の力価及びパッケージにおいて入手可能である：

・３ｍｇ錠剤：黄色、丸形両凸、フィルムコート、片面に「３」と刻印され、もう片面に「ＥＦ」と刻印されている。

－　チャイルドレジスタンス栓の付いた５６個の錠剤が入ったボトル（ＮＤＣ　５９６７６－０３０－５６）。

－　チャイルドレジスタンス栓の付いた８４個の錠剤が入ったボトル（ＮＤＣ　５９６７６－０３０－８４）。

－　５６個の錠剤が入った１つの箱（ＮＤＣ　５９６７６－０３０－５５）の中にそれぞれ２８個の錠剤が入った２つの単位包装ウォレット（ＮＤＣ　５９６７６－０３０－２２）。

－　８４個の錠剤が入った１つの箱（ＮＤＣ　５９６７６－０３０－８８）の中にそれぞれ４２個の錠剤が入った２つの単位包装ウォレット（ＮＤＣ　５９６７６－０３０－４４）。

・４ｍｇ錠剤：橙色、丸形両凸、フィルムコート、片面に「４」と刻印され、もう片面に「ＥＦ」と刻印されている。
－　チャイルドレジスタンス栓の付いた２８個の錠剤が入ったボトル（ＮＤＣ　５９６７６－０４０－２８）。
－　チャイルドレジスタンス栓の付いた５６個の錠剤が入ったボトル（ＮＤＣ　５９６７６－０４０－５６）。
－　１つの箱の中に１４個の錠剤が入った１つのスターター包装ウォレット（ＮＤＣ　５９６７６－０４０－１４）
－　１つの箱の中に２８個の錠剤が入った１つのスターター包装ウォレット（ＮＤＣ　５９６７６－０４０－２２）
－　５６個の錠剤が入った１つの箱（ＮＤＣ　５９６７６－０４０－５５）の中にそれぞれ２８個の錠剤が入った２つの単位包装ウォレット（ＮＤＣ　５９６７６－０４０－２２）。
・５ｍｇ錠剤：褐色、丸形両凸、フィルムコート、片面に「５」と刻印され、もう片面に「ＥＦ」と刻印されている。
－　チャイルドレジスタンス栓の付いた２８個の錠剤が入ったボトル（ＮＤＣ　５９６７６－０５０－２８）。
－　１つの箱の中に２８個の錠剤が入った１つの単位包装ウォレット（ＮＤＣ　５９６７６－０５０－２２）

【０３６２】
２０℃～２５℃（６８°Ｆ～７７°Ｆ）で保管すること；１５℃～３０℃（５９°Ｆ～８６°Ｆ）の変動は許容される［ＵＳＰ　Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ　Ｒｏｏｍ　Ｔｅｍｐｅｒａｔｕｒｅを参照のこと］。

【０３６３】
１７　患者への情報提供
ＦＤＡに承認された患者用表示事項（患者情報）を読むように患者に助言すること。

【０３６４】
ＦＧＦＲ遺伝子変化：腫瘍検体内の感受性ＦＧＦＲ３若しくはＦＧＦＲ２変異又は遺伝子融合の証拠は、治療の必要を示す患者を同定するために必要であることを患者に助言すること［用法・用量（２．１）を参照のこと］。

【０３６５】
眼性障害：患者に対して、いずれかの視覚的な変化を経験した場合、医療提供者に連絡するように助言すること［警告及び使用上の注意（５．１）を参照のこと］。ドライアイを予防するか又は治療するために、覚醒時に少なくとも２時間毎に人工涙液、水分補給するか若しくは潤滑する眼用のゲル又は軟膏剤を頻繁に使用することを患者に助言すること［用法・用量（２．３）を参照のこと］。

【０３６６】
皮膚、粘膜又は爪の障害：患者に対して、進行性であるか又は耐えられない皮膚、粘膜又は爪の障害を経験した場合、医療提供者に連絡するように助言すること［有害反応（６．１）を参照のこと］。

【０３６７】
高リン血症：治療開始後１４日から２１日の間に、医療提供者が血清リン酸塩レベルを評価し、必要に応じて用量を調整することになることを患者に助言すること［警告及び使用上の注意（５．２）］。最初のリン酸塩判定期間の間、血清リン酸塩レベルを変化させる可能性のある薬剤との同時使用を避けるように患者に助言すること。最初のリン酸塩判定期間の後、高リン血症に関する毎月のリン酸塩レベルのモニタリングが、ＢＡＬＶＥＲＳＡによる治療の間に実施されるべきであることを患者に助言すること［薬物相互作用（７．１）を参照のこと）］。

【０３６８】
薬物相互作用：処方箋医薬品、一般用医薬品、及びハーブ製品を含む全ての併用薬を医療

提供者に知らせるように患者に助言すること。
【０３６９】
投与指示：食事の有無にかかわらず１日１回全部の錠剤を服用することを患者に指示すること。ＢＡＬＶＥＲＳＡを服用した後のいずれかの時点で嘔吐が生じる場合、次の用量は、翌日に服用するように患者に助言すること。［用法・用量（２．１）を参照のこと］。
【０３７０】
飲み忘れ：ある用量を飲み忘れた場合、できるだけ早く飲み忘れた薬剤を服用するように患者に助言すること。翌日にＢＡＬＶＥＲＳＡのための通常の１日当たりの用量スケジュールを再開すること。飲み忘れた用量を補うために余分な錠剤が服用されるべきではない［用法・用量（２．３）を参照のこと］。
【０３７１】
胚・胎児毒性：胎児への潜在的なリスクを妊婦及び生殖能を有する女性に助言すること。妊娠が知られるか又はそれが疑われることを医療提供者に知らせるように女性に助言すること［警告及び使用上の注意（５．３）及び特定の集団における使用（８．１）を参照のこと］。
【０３７２】
生殖能を有する女性患者には、治療中及びＢＡＬＶＥＲＳＡの最終投与後１ヵ月間に効果的な避妊法を使用することを助言すること。生殖能を有する女性パートナーを有する男性患者には、治療中及びＢＡＬＶＥＲＳＡの最終投与後１ヵ月間に効果的な避妊法を使用することを助言すること［特定の集団における使用（８．３）を参照のこと］。
【０３７３】
授乳：ＢＡＬＶＥＲＳＡによる治療中及び最終投与後１ヵ月間は授乳しないように女性に助言すること［特定の集団における使用（８．２）を参照のこと］。
【０３７４】

【表３８】

患者情報 **BALVERS™ (bal-VER-sah)** **(エルダフィチニブ) 錠剤**
BALVERSA について BALVERSA は、拡散したか又は外科手術によって除去できない膀胱癌（尿路上皮癌）を有する成人を治療するために使用される処方箋医薬品であり：患者は、 ・ ある種の型の異常な“FGFR”遺伝子を有し、**且つ** ・ プラチナを含有する少なくとも1つの他の化学療法医薬が試みられ、それが機能しなかったか又はもはや機能していない。 担当の医療提供者は、ある種の型の異常な FGFR 遺伝子について患者の癌を試験し、BALVERSA が患者に適しているかを確かめることになる。 BALVERSA が小児において安全且つ有効であるかどうかは不明である。
BALVERSA を服用する前に、担当の医療提供者に自身の健康状態の全てについて伝えること。例えば、それは以下を含む： ・ 視力又は眼の問題を有するかどうか。 ・ 妊娠中であるか又は妊娠する見込みがあるかどうか。BALVERSA は、患者の胎児を害する可能性がある。患者は、BALVERSA による治療の間妊娠しないようにすべきである。 **妊娠する可能性のある女性：** o 担当の医療提供者は、女性が BALVERSA による治療を開始する前に妊娠検査を行ってもよい。 o 女性は、治療中及び BALVERSA の最後の投与後1ヶ月間は効果的な受胎調節を行う必要がある。自身に適する可能性のある受胎調節法について担当の医療提供者に相談すること。 o 妊娠したか又は妊娠の可能性が考えられる場合、早急に担当の医療提供者に伝えること。 **妊娠する可能性のある女性パートナーを有する男性：** o 男性は、BALVERSA による治療中及び最後の投与後1ヶ月間は、性的に活動的である場合効果的な受胎調節を行う必要がある。 ・ 授乳中又は授乳を予定しているかどうか。治療中及び BALVERSA の最後の投与後1ヶ月間は授乳しないこと。 処方箋医薬品、一般用医薬品、ビタミン、及びハーブ栄養補助剤を含む、自身が服用している全ての医薬について**担当の医療提供者に知らせること。**
BALVERSA の服用方法 ・ 担当の医療提供者の指示通りに BALVERSA を正確に服用すること。 ・ 各日に 1 回 BALVERSA を服用すること。 ・ 食事の有無にかかわらず全部の BALVERSA 錠剤を服用すること。 ・ 担当の医療提供者は、患者に特定の副作用が生じた場合、BALVERSA の用量を変更するか、治療を一時的に中止するか又は完全に中止する場合がある。 ・ ある用量の BALVERSA を飲み忘れた場合、同じ日にできるだけ早く飲み忘れた用量を服用すること。翌日は通常の用量の BALVERSA を服用すること。飲み忘れた用量を補うために処方されたものより多くの BALVERSA を服用しないこと。 ・ BALVERSA を服用した後に嘔吐した場合、別の BALVERSA 錠剤を服用しないこと。翌日は通常の用量の BALVERSA を服用すること。
BALVERSA に関して可能性のある副作用 **BALVERSA は、以下を含む重篤な副作用を引き起こす可能性がある**: ・ **眼の問題.**眼の問題は BALVERSA で一般的であるが、重篤になる可能性もある。眼の問題は、眼の乾燥又は炎症、角膜（眼の前部）の炎症及び眼の内部である網膜の障害を含む。かすみ目、視力喪失又は他の視力変化が発生した場合、直ちに担当の医療提供者に伝えること。ドライアイを予防するのを助けるために覚醒時に少なくとも2時間毎に人工涙液、水分補給するか若しくは潤滑する眼用のゲル又は軟膏剤を使用するべきである。BALVERSA による治療の間、担当の医療提供者は、患者に眼科専門医の診察を受けるように伝えることになる。 ・ **血液中の高リン酸塩レベル（高リン血症）.**高リン血症は BALVERSA で一般的であるが、重篤になる可能性もある。担当の医療提供者は、BALVERSA による治療の開始後14～21日目に、続いて毎月患者の血中リン酸塩レベルを確認することになり、必要に応じて用量を変更してもよい。

【０３７５】

【表３９】

BALVERSA の最も一般的な副作用としては、

- 口内炎
- だるさ
- 腎機能の変化
- 下痢
- 口渇症
- 爪床からの爪の分離又は爪の形成不良
- 肝機能の変化
- 低塩 (ナトリウム) レベル
- 食欲不振
- 味覚の変化
- 赤血球数減少 (貧血)
- 皮膚乾燥
- ドライアイ
- 脱毛
- 主に手又は足における発赤、膨化、剥皮又は圧痛(「手足症候群」)
- 便秘
- 胃 (腹部) 痛
- 嘔気
- 筋痛

爪床からの爪の分離、爪痛、爪からの出血、爪の破損、爪における色若しくは質感の変化、爪の周囲の皮膚感染症、痒い発疹、皮膚乾燥、又は皮膚における亀裂を含むいずれかの爪又は皮膚の問題が発生した場合、直ちに担当の医療提供者に伝えること。

BALVERSA は、妊娠が可能な女性において受胎能に影響を及ぼす可能性がある。これに関して懸念がある場合、担当の医療提供者に相談すること。

これらが、BALVERSA に関して可能性のある副作用の全てというわけではない。さらなる情報については、担当の医療提供者又は薬剤師に尋ねること。

副作用についての医学的助言については、担当の医療提供者に連絡すること。1-800-FDA-1088 で FDA に副作用を報告してもよい。

BALVERSA の保管方法

- BALVERSA 錠剤は 68°F～77°F (20℃～25℃)の室温で保管すること。

BALVERSA 及び全ての医薬を小児の手が届かないように保持すること。

BALVERSA の安全且つ有効な使用についての一般的な情報.

医薬は、患者向け医薬品情報書において列挙されるもの以外の目的で処方される場合がある。処方されなかった条件で BALVERSA を使用しないこと。他の人が自身と同じ症状を有していても、その人に BALVERSA を与えないこと。その人に害を与える可能性がある。さらなる情報を知りたい場合、担当の医療提供者に相談すること。医療専門家のために書かれている BALVERSA についての情報に関して担当の医療提供者に尋ねることができる。

BALVERSA の成分

活性成分: エルダフィチニブ

不活性成分: 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(野菜供給源由来)、マンニトール、メグルミン、及び微結晶セルロース。

フィルムコーティング (Opadry amb II): カプリロカプリン酸グリセロールI型、ポリビニルアルコール一部分けん化物、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(橙色及び褐色錠剤についてのみ)、四酸化三鉄/黒色酸化鉄(褐色錠剤についてのみ)。

【０３７６】

本明細書に記載される実施例及び実施形態は、例示のみを目的としており、様々な改変又は変更が当業者に示唆され、本出願及び添付の特許請求の範囲の主旨並びに範囲内で含まれることになる。

【０３７７】

本明細書に記載される治療方法の実施形態は、医薬品の製造のためのエルダフィチニブの使用の形式又は治療における使用のためのエルダフィチニブの形式においても表現され得ることが理解されるべきである。

【０３７８】

以下の節は、本発明の主題を記載する。

【０３７９】

１．線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲ）阻害剤を含有する承認された製剤を、前記製剤のための製剤ラベルに記載される量で尿路上皮癌を有する患者に投与することを含む尿路上皮癌を治療する方法。

【０３８０】

２．尿路上皮癌が、局所進行性又は転移性である、請求項１に記載の方法。
【０３８１】
３．ＦＧＦＲ阻害剤の投与が、ＦＧＦＲ阻害剤による治療を受けていない尿路上皮癌を有する患者と比較して、奏効率又は奏効期間によって測定されるとおりの改善された抗腫瘍活性を提供する、請求項１又は２に記載の方法。
【０３８２】
４．ＦＧＦＲ阻害剤の投与が、グレード３以下の有害事象をもたらす、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【０３８３】
５．尿路上皮癌が、ＦＧＦＲ２遺伝子変化又はＦＧＦＲ３遺伝子変化に感受性である、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。
【０３８４】
６．ＦＧＦＲ２又はＦＧＦＲ３遺伝子変化が、ＦＧＦＲ３遺伝子変異又はＦＧＦＲ２若しくはＦＧＦＲ３遺伝子融合である、請求項５に記載の方法。
【０３８５】
７．ＦＧＦＲ３遺伝子変異が、Ｒ２４８Ｃ、Ｓ２４９Ｃ、Ｇ３７０Ｃ、Ｙ３７３Ｃ、又はその任意の組み合わせである、請求項６に記載の方法。
【０３８６】
８．ＦＧＦＲ２又はＦＧＦＲ３遺伝子融合が、ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３、ＦＧＦＲ３－ＢＡＩＡＰ２Ｌ１、ＦＧＦＲ２－ＢＩＣＣ１、ＦＧＦＲ２－ＣＡＳＰ７、又はその任意の組み合わせである、請求項６に記載の方法。
【０３８７】
９．ＦＧＦＲ阻害剤の投与の前に患者からの生体試料を１つ以上のＦＧＦＲ２又はＦＧＦＲ３遺伝子変化の存在について評価することをさらに含む、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【０３８８】
１０．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、請求項９に記載の方法。
【０３８９】
１１．患者が、尿路上皮癌の治療のために少なくとも１つの前治療を受けた、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方法。
【０３９０】
１２．尿路上皮癌の治療のための少なくとも１つの前治療が、プラチナ含有化学療法である、請求項１１に記載の方法。
【０３９１】
１３．尿路上皮癌が、少なくとも１つのラインのプラチナ含有化学療法の間又は後に進行した、請求項１２に記載の方法。
【０３９２】
１４．プラチナ含有化学療法が、ネオアジュバントプラチナ含有化学療法又はアジュバントプラチナ含有化学療法である、請求項１３に記載の方法。
【０３９３】
１５．尿路上皮癌が、少なくとも１つのラインのネオアジュバントプラチナ含有化学療法又はアジュバントプラチナ含有化学療法の間又はその後の１２ヶ月以内に進行した、請求項１４に記載の方法。
【０３９４】
１６．ＦＧＦＲ阻害剤が、エルダフィチニブである、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。
【０３９５】
１７．エルダフィチニブが、毎日投与される、請求項１６に記載の方法。
【０３９６】

１８．エルダフィチニブが、経口投与される、請求項１６又は１７に記載の方法。
【０３９７】
１９．エルダフィチニブが、連日の投与スケジュールで経口投与される、請求項１６～１８のいずれか一項に記載の方法。
【０３９８】
２０．エルダフィチニブが、１日１回の約８ｍｇの用量で経口投与される、請求項１６～１９のいずれか一項に記載の方法。
【０３９９】
２１．エルダフィチニブの用量が、
（ａ）患者が、治療を開始した後の１４～２１日目に約５．５ｍｇ／ｄＬ未満である血清リン酸塩（ＰＯ４）レベルを示す場合；及び
（ｂ）１日１回の８ｍｇで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か；又は
（ｃ）１日１回の８ｍｇで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、
治療を開始した後の１４～２１日目に１日１回の８ｍｇから１日１回の９ｍｇまで増加される、請求項２０に記載の方法。
【０４００】
２２．エルダフィチニブが、固体剤形中に存在する、請求項１６～２１のいずれか一項に記載の方法。
【０４０１】
２３．固体剤形が、錠剤である、請求項２２に記載の方法。
【０４０２】
２４．エルダフィチニブが、
（ａ）強力なＣＹＰ２Ｃ９阻害剤又はＣＹＰ３Ａ４阻害剤である薬物療法；
（ｂ）強力なＣＹＰ２Ｃ９誘導剤又はＣＹＰ３Ａ４誘導剤である薬物療法；
（ｃ）中程度のＣＹＰ２Ｃ９誘導剤又はＣＹＰ３Ａ４誘導剤である薬物療法；又は
（ｄ）血清リン酸塩レベル改変剤である薬物療法
と同時投与されない、請求項１６～２３のいずれか一項に記載の方法。
【０４０３】
２５．エルダフィチニブが、
（ａ）ＣＹＰ３Ａ４基質である薬物療法；
（ｂ）ＯＣＴ２基質である薬物療法；又は
（ｃ）Ｐ－糖タンパク質（ｇｌｙｃｏｔｐｒｏｔｅｉｎ）（Ｐ－ｇｐ）基質である薬物療法
と同時投与されない、請求項１６～２４のいずれか一項に記載の方法。
【０４０４】
２６．患者において尿路上皮癌を治療する方法であって、
（ａ）１つ以上の線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲ）遺伝子変化の存在について患者から生体試料を評価すること；及び
（ｂ）１つ以上のＦＧＦＲ遺伝子変化が試料中に存在する場合、患者を前記製剤について製剤ラベルにおいて記載される量でＦＧＦＲ阻害剤を含有する承認された製剤で治療すること
を含む方法。
【０４０５】
２７．エルダフィチニブを含む承認された製剤を売る方法であって、前記方法が、そのような製剤を売ることを含み、そのような製剤についての参照リスト薬に関する製剤ラベルが、尿路上皮癌を治療するための指示書を含む方法。
【０４０６】
２８．製剤が、ＡＮＤＡ製剤、医薬品承認事項変更申請製剤又は５０５（ｂ）（２）製剤

である、請求項２７に記載の方法。
【０４０７】
２９．エルダフィチニブを含む承認された製剤を販売のために提案する方法であって、前記方法が、そのような製剤を販売のために提案することを含み、そのような製剤についての参照リスト薬に関する製剤ラベルが、尿路上皮癌を治療するための指示書を含む方法。
【０４０８】
３０．製剤が、ＡＮＤＡ製剤、医薬品承認事項変更申請製剤又は５０５（ｂ）（２）製剤である、請求項２９に記載の方法。
【０４０９】
３１．エルダフィチニブを含む承認された製剤を売ることを含む方法であって、そのような製剤についての参照リスト薬に関する製剤ラベルが、奏効率又は奏効期間データを含む方法。
【０４１０】
３２．エルダフィチニブに関する奏効率データが、約３２．２％である、請求項３１に記載の方法。
【０４１１】
３３．エルダフィチニブに関する奏効期間データが、約５．４ヶ月である、請求項３１に記載の方法。
【０４１２】
３４．ＦＧＦＲ阻害剤による治療を受けていない尿路上皮癌を有する患者と比較して、尿路上皮癌を有する患者において奏効率又は奏効期間を改善する方法であって、前記患者にエルダフィチニブを含む承認された製剤を投与することを含む方法。
【０４１３】
３５．奏効率が、約３２．２％である、請求項３４に記載の方法。
【０４１４】
３６．奏効期間が、約５．４ヶ月である、請求項３４に記載の方法。
【０４１５】
３７．承認された製剤が、ＡＮＤＡ製剤又は医薬品承認事項変更申請製剤である、請求項３４～３６のいずれか一項に記載の方法。
【０４１６】
３８．ＦＧＦＲ阻害剤による治療を受けていない尿路上皮癌を有する患者と比較して、尿路上皮癌を有する患者において奏効率又は奏効期間を改善する方法であって、前記患者にエルダフィチニブを含む承認された製剤を提供することを含む方法。
【０４１７】
３９．奏効率が、約３２．２％である、請求項３８に記載の方法。
【０４１８】
奏効期間が、約５．４ヶ月である、請求項３８に記載の方法。
【０４１９】
４０．承認された製剤が、ＡＮＤＡ製剤又は医薬品承認事項変更申請製剤である、請求項３８～４０のいずれか一項に記載の方法。
【０４２０】
４１．そのような製剤についての参照リスト薬に関する製剤ラベルが、尿路上皮癌を治療するための指示書を含む、請求項３８～４１のいずれか一項に記載の方法。
【０４２１】
４２．少なくとも１つの承認された効能を有する承認された製剤であって、前記承認された製剤が、エルダフィチニブを含む承認された製剤。
【０４２２】
４３．承認された製剤が、ＮＤＡ製剤、ＡＮＤＡ承認製剤、医薬品承認事項変更申請製剤、又は５０５（ｂ）（２）製剤である、請求項４３に記載の承認された製剤。
【０４２３】

４４．承認された製剤に関する参照リスト製剤が、製剤ラベルを含む、請求項４３に記載の承認された製剤。

【０４２４】

４５．製剤ラベルが、奏効率データを含む、請求項４５に記載の承認された製剤。

【０４２５】

４６．エルダフィチニブに関する奏効率データが、約３２．２％である、請求項４６に記載の承認された製剤。

【０４２６】

４７．製剤ラベルが、奏効期間データを含む、請求項４５に記載の承認された製剤。

【０４２７】

４８．エルダフィチニブに関する奏効期間データが、約５．４ヶ月である、請求項４８に記載の承認された製剤。

【０４２８】

４９．患者の尿路上皮癌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）阻害剤を含有する承認された製剤であって、承認された製剤が、前記製剤についての製剤ラベルにおいて記載される量で投与される承認された製剤。

【０４２９】

５０．患者における尿路上皮癌の治療のための医薬の製造における線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲ）阻害剤を含有する承認された製剤の使用であって、医薬が、前記製剤についての製剤ラベルにおいて記載される量で投与される使用。

【０４３０】

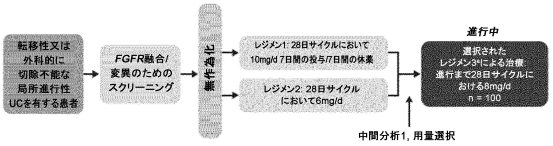
５１．局所進行性又は転移性尿路上皮癌を有する成人患者の治療のためのエルダフィチニブを含む承認された医薬品であって、その尿路上皮癌が、

（ａ）感受性のＦＧＦＲ３又はＦＧＦＲ２遺伝子変化を有し、及び

（ｂ）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の１２ヶ月以内を含む少なくとも１ラインの以前のプラチナ含有化学療法の間又はその後に進行した、承認された医薬品。

【図面】

【図１】



[a]選択されたレジメンにおける患者はさらに、患者が14日目まで5.5 mg/dL血清リン酸塩レベルに達しなかった場合及びTRAEを有しなかった場合9mg/dまで増量された。

図１

【図２】

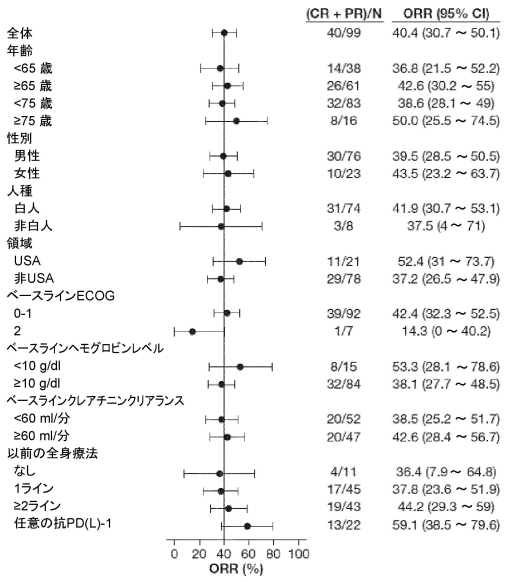
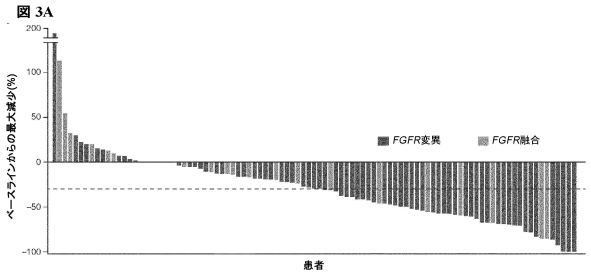
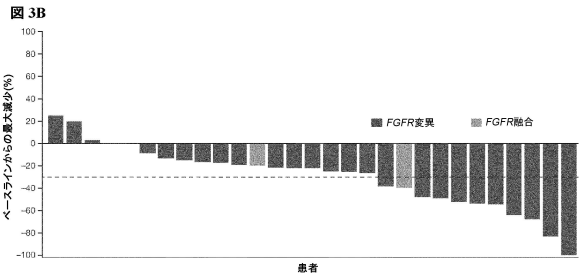


図２

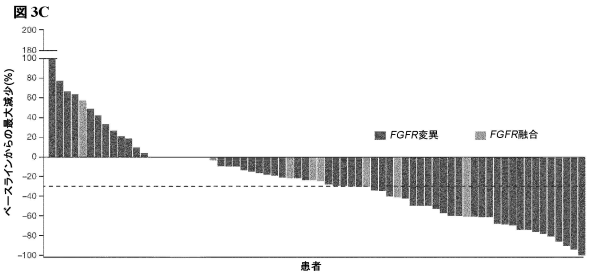
【図３Ａ】



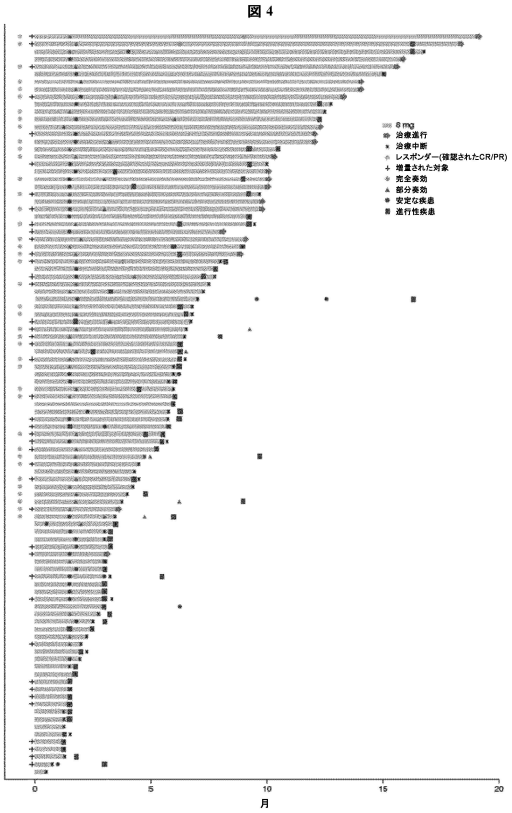
【図３Ｂ】



【図３Ｃ】



【図４】



【図５Ａ】

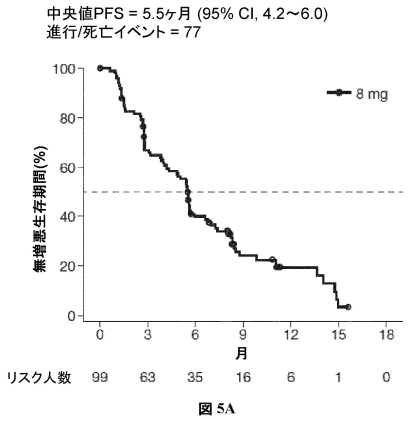


図 5A

【図５Ｂ】

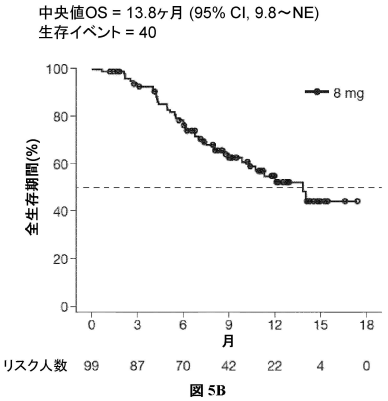


図 5B

【図６Ａ】

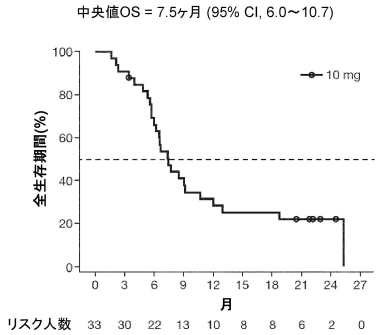


図 6A

【図６Ｂ】

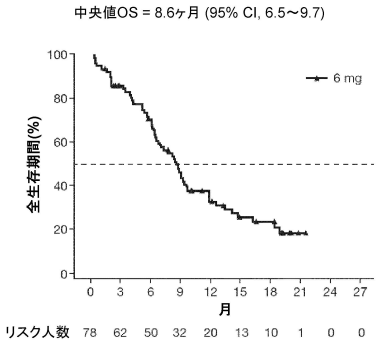


図 6B

【配列表】

2022527482000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2020/058814

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/498 A61P35/00 A61K45/06
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, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HANNA KIROLLOS S: "Updates and novel treatments in urothelialcarcinoma", JOURNAL OF ONCOLOGY PHARMACY PRACTICE, SAGE PUBLICATIONS LTD, GB, vol. 25, no. 3, 10 October 2018 (2018-10-10), pages 648-656, XP009516285, ISSN: 1477-092X, DOI: 10.1177/1078155218805141 [retrieved on 2018-10-10] abstract page 654, column 1, paragraph 1-3 ----- -/--	1-47

[X] 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	Date of mailing of the international search report
12 June 2020	23/06/2020

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Jakobs, Andreas

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2020/058814

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J-C Soria ET AL: "Safety and activity of the pan-fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor erdafitinib in phase 1 study patients with advanced urothelial carcinoma", , 11 October 2016 (2016-10-11), XP055456658, DOI: 10.1093/annonc/mdw373.09 Retrieved from the Internet: URL:https://academic.oup.com/annonc/article-pdf/27/suppl_6/781PD/19450569/mdw373.09.pdf [retrieved on 2018-03-06] abstract -----	1-47
X	JOSEP TABERNERO ET AL: "Phase I Dose-Escalation Study of JNJ-42756493, an Oral Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitor, in Patients With Advanced Solid Tumors", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 33, no. 30, 20 October 2015 (2015-10-20), pages 3401-3408, XP055456429, US ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2014.60.7341 the whole document page 3405, column 2, paragraph 2 - page 3406, column 1, paragraph 1 -----	1-47
X	Alissa Poh: "Erdafitinib Efficacious in Bladder Cancer ¦ Cancer Discovery", Cancer Discovery August 2018 Volume 8, Issue 8, 1 January 2018 (2018-01-01), pages 1-5, XP055626206, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-NB2018-085 Retrieved from the Internet: URL:https://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/8/8/OF6 [retrieved on 2019-09-25]	1-47
Y	the whole document -----	1-47
Y	DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; 5 January 2009 (2009-01-05), HU XIAO-PENG ET AL: "Rapamycin instead of mycophenolate mofetil or azathioprine in treatment of post-renal transplantation urothelial carcinoma.", XP002799380, Database accession no. NLM19187614 abstract -/--	1-47

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2020/058814

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& CHINESE MEDICAL JOURNAL 05 JAN 2009, vol. 122, no. 1, 5 January 2009 (2009-01-05), pages 35-38, ISSN: 0366-6999	
Y	LUAN F L ET AL: "RAPAMYCIN BLOCKS TUMOR PROGRESSION: UNLINKING IMMUNOSUPPRESSION FROM ANTITUMOR EFFICACY", TRANSPLANTATION, WILLIAMS AND WILKINS, GB, vol. 73, no. 10, 27 May 2002 (2002-05-27), pages 1565-1572, XP008034987, ISSN: 0041-1337, DOI: 10.1097/00007890-200205270-00008 abstract	1-47
Y	C.-H. CHANG ET AL: "Anticancer Benefits of Early Versus Late Use of Rapamycin in a Rat Model of Urothelial Carcinoma", TRANSPLANTATION PROCEEDINGS, vol. 46, no. 4, 1 May 2014 (2014-05-01), pages 1240-1242, XP055704393, ORLANDO, FL; US ISSN: 0041-1345, DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.11.132 abstract	1-47
A	DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; 1994, SHINOHARA N ET AL: "Expression of multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in transitional cell carcinomas of the upper urinary tract.", XP002799381, Database accession no. NLM7713132 abstract & EUROPEAN UROLOGY 1994, vol. 26, no. 4, 1994, pages 327-333, ISSN: 0302-2838	1-47
Y	DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; 14 February 2012 (2012-02-14), LIN JUN ET AL: "[Proliferation effects of sirolimus, cyclosporine A and mycophenolate mofetil on human transitional cell carcinoma cells].", XP002799382, Database accession no. NLM22490898 abstract	1-47

-/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2020/058814

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& ZHONGHUA YI XUE ZA ZHI 14 FEB 2012, vol. 92, no. 6, 14 February 2012 (2012-02-14), pages 388-391, ISSN: 0376-2491	

X,P	DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; October 2019 (2019-10), MARANDINO LAURA ET AL: "Erdafitinib for the treatment of urothelial cancer.", XP002799383, Database accession no. NLM31544541 abstract & EXPERT REVIEW OF ANTICANCER THERAPY 10 2019, vol. 19, no. 10, October 2019 (2019-10), pages 835-846, ISSN: 1744-8328	1-47

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
A61K	*9/20*	*(2006.01)*	A61K	9/20		
G01N	*33/53*	*(2006.01)*	G01N	33/53	M	
C12N	*15/12*	*(2006.01)*	C12N	15/12		

,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ウッサーヴェヒ ３０，ヤンセン ファーマシューティカ エヌベー内

Fターム（参考） 4C076 AA36 BB01 CC17 CC27
4C084 AA19 NA05 ZA81 ZB26
4C086 AA01 AA02 MA34 MA35 MA52