

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0140781

(43) 공개일자 2022년10월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/498 (2006.01) A61P 35/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 31/498 (2013.01)
A61P 35/04 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2022-7031209

(22) 출원일자(국제) 2021년02월11일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년09월07일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/053385

(87) 국제공개번호 WO 2021/160764
국제공개일자 2021년08월19일

(30) 우선권주장
62/975,547 2020년02월12일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
얀센 파마슈티카 엔.브이.
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30

(72) 발명자
몽가, 매니쉬
미국 뉴 저지 08869 피오 박스 300 라리탄 루트
202 유에스 920 얀센 리서치 앤드 디벨롭먼트, 엘
엘씨

바이그, 마하디 알리
미국 뉴 저지 08869 피오 박스 300 라리탄 루트
202 유에스 920 얀센 리서치 앤드 디벨롭먼트, 엘
엘씨

(74) 대리인
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 발명의 명칭 **고위험 비근침윤성 방광암 치료를 위한 FGFR 티로신 키나제 억제제****(57) 요약**

섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 고위험 비근침윤성 방광암(HR-NMIBC)을 치료하는 방법이 본원에 기술된다. 또한 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 중급 위험 비근침윤성 방광암(IR-NMIBC)을 치료하는 방법이 기술된다.

(30) 우선권주장

63/018,914 2020년05월01일 미국(US)

63/118,475 2020년11월25일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

고위험 비근침윤성 방광암(HR-NMIBC)의 치료 방법으로서, HR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에게 약 8 mg/일 용량의 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 환자는 상기 FGFR 억제제의 상기 투여 전에 바실러스 칼메트-게린(BCG) 요법을 받은, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, BCG 요법은 적절한 BCG 요법인, 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 환자는 BCG 요법에 반응이 없는, 방법.

청구항 5

제2항 또는 제3항에 있어서, 환자는 BCG 경험이 있는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 유두 종양이 있는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 상피내 암종이 있는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 이전에 방광 절제술을 받은 적이 없거나 받기에 부적격한, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR 억제제의 상기 투여는 위약이 투여된, HR-NMIBC가 있는 환자 모집단에 비해 증가한 무재발 생존기간을 제공하는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR 억제제의 상기 투여는 방광내 쥘시타빈 또는 방광내 미토마이신 C(MMC)/온열 MMC가 투여된, HR-NMIBC가 있는 환자 모집단에 비해 증가한 무재발 생존기간을 제공하는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 약 6개월에 FGFR 억제제에 대한 완전한 반응을 나타내는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형은 FGFR3 유전자 돌연변이, FGFR2 유전자 융합, 또는 FGFR3 유전자 융합인, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, FGFR3 유전자 돌연변이는 R248C, S249C, G370C, Y373C, 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, FGFR2 또는 FGFR3 유전자 융합은 FGFR3-TACC3, 특히 FGFR3-TACC3 V1 또는 FGFR3-TACC3 V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR 억제제의 상기 투여 전에 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형의 존재에 대해 환자의 생물학적 샘플을 평가하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 생물학적 샘플은 혈액, 림프액, 골수, 고형 종양 샘플, 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR 억제제는 엘다피티닙인, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 엘다피티닙은 매일 투여되는, 방법.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 엘다피티닙은 경구 투여되는, 방법.

청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 엘다피티닙은 지속적 일일 투약 스케줄로 경구 투여되는, 방법.

청구항 21

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 엘다피티닙은 1일 1회 약 8 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 22

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 약 5.5 mg/dL 미만의 혈청 인산염(PO_4) 수준을 나타내는 경우, 치료 개시 후 엘다피티닙의 용량을 8 mg/일에서 9 mg/일로 증량하는, 방법.

청구항 23

제17항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 엘다피티닙은 고체 투약 형태로 투여되는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 고체 투약 형태는 정제인, 방법.

청구항 25

고위험 비근침윤성 방광암(HR-NMIBC)의 치료 방법으로서,

(a) HR-NMIBC로 진단된 환자의 생물학적 샘플을 하나 이상의 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 유전자 변형의 존재에 대해 평가하는 단계, 및

(b) 하나 이상의 FGFR 유전자 변형이 샘플에 존재하는 경우, 환자에게 약 8 mg/일 용량의 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 26

중급 위험 비근침윤성 방광암(IR-NMIBC)의 치료 방법으로서, IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에게 약 8 mg/일 용량의 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 환자는 유두 종양이 있는, 방법.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 환자는 불완전 경요도 절제술을 받은, 방법.

청구항 29

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 약 3개월에 FGFR 억제제에 대한 완전한 반응을 나타내는, 방법.

청구항 30

제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형은 FGFR3 유전자 돌연변이, FGFR2 유전자 융합, 또는 FGFR3 유전자 융합인, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, FGFR3 유전자 돌연변이는 R248C, S249C, G370C, Y373C, 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 32

제30항에 있어서, FGFR2 또는 FGFR3 유전자 융합은 FGFR3-TACC3, 특히 FGFR3-TACC3 V1 또는 FGFR3-TACC3 V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 33

제26항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR 억제제는 엘다피티닙인, 방법.

청구항 34

적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에서 고위험 비근침윤성 방광암(HR-NMIBC)의 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제(FGFR 억제제는 약 8 mg/일의 용량으로 투여될 예정임).

청구항 35

적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에서 중급 위험 비근침윤성 방광암(IR-NMIBC)의 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제(FGFR 억제제는 약 8 mg/일의 용량으로 투여될 예정임).

청구항 36

고위험 비근침윤성 방광암(HR-NMIBC)으로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도로서, FGFR 억제제는 약 8 mg/일의 용량으로 투여될 예정인, 용도.

청구항 37

중급 위험 비근침윤성 방광암(IR-NMIBC)으로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도로서, FGFR 억제제는 약 8 mg/일의 용량으로 투여될 예정인, 용도.

청구항 38

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 상기 FGFR 억제제의 상기 투여 전에 바실러스 칼메트-게린(BCG) 요법을 받은, 상기 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도.

청구항 39

제38항에 있어서, BCG 요법은 적절한 BCG 요법인, 상기 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도.

청구항 40

제38항 또는 제39항에 있어서, 환자는 BCG 요법에 반응이 없는, 상기 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도.

청구항 41

제38항 또는 제39항에 있어서, 환자는 BCG 경험이 있는, 상기 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도.

청구항 42

제34항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 유두 종양이 있는, 상기 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도.

청구항 43

제34항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 상피내 암종이 있는, 상기 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도.

청구항 44

제34항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 이전에 방광 절제술을 받은 적이 없거나 받기에 부적격한, 상기 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도.

청구항 45

제34항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형은 FGFR3 유전자 돌연변이, FGFR2 유전자 융합, 또는 FGFR3 유전자 융합인, 상기 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도.

청구항 46

제45항에 있어서, FGFR3 유전자 돌연변이는 R248C, S249C, G370C, Y373C, 또는 이들의 임의의 조합인, 상기 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도.

청구항 47

제45항에 있어서, FGFR2 또는 FGFR3 유전자 융합은 FGFR3-TACC3, 특히, FGFR3-TACC3 V1 또는 FGFR3-TACC3 V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, 또는 이들의 임의의 조합인, 상기 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도.

청구항 48

제34항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR 억제제는 얼다피티닙인, 상기 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도.

발명의 설명

기술 분야

섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 고위험 비근침윤성 방광암(HR-NMIBC)을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 또한 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 중급 위험 비근침윤성 방광암

[0001]

(IR-NMIBC)을 치료하는 방법이 개시된다.

배경 기술

[0002] 초기 병기의 비근침윤성 방광암(NMIBC)은 방광암 환자의 70%에서 진단되며(문헌[Isharwal S, Konety B. *Indian J Urol.* 2015;31(4):289-296]), 이 중 25%의 환자는 고위험 비근침윤성 방광암(HR-NMIBC)으로 알려진 저분화 저병기 종양을 가지고 있다. 문헌[Herr HW, Sogani PC. *J Urol.* 2001;166(4):1296-1299]. HR-NMIBC는 높은 재발률, 근육 침범으로의 진행, 및 전이와 관련이 있다. 문헌[Sylvester RJ *et al.* *Eur Urol.* 2006;49:466-477]. 방광내 바실러스 칼메트-게린(**Bacillus Calmette-Guérin**, BCG) 요법의 치료 실패율이 높고 환자의 약 30~40%에서 재발이 관찰된다. 문헌[Zlotta AR *et al.* *Can Urol Assoc J.* 2009; S199-S205]. 경구용 범-FGFR 키나제 억제제인 엘다피티닙은 FGFR3 또는 FGFR2 유전적 변형에 민감하고 12개월 이내의 신보조제 또는 보조제 PCC를 포함하여 적어도 일 차수의 선행 백금 함유 화학요법(platinum-containing chemotherapy; PCC) 중 또는 후에 진행된, 국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포 암종(mUC)이 있는 성인 환자의 치료용으로 미국 FDA의 승인을 받았다. 문헌[Loriot Y *et al.* *N Engl J Med.* 2019; 381:338-348].

[0003] BCG 요법 후 재발한 FGFR 돌연변이 또는 융합 양성 HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC 환자에 대한 새로운 암 치료법이 필요한 실정이다.

발명의 내용

[0004] HR-NMIBC의 치료 방법으로서, 예를 들어, HR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에게 FGFR 억제제(특히 약 8 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 8 mg/일 용량의 엘다피티닙)를 투여하는 단계를 포함하거나, 이러한 단계로 이루어지거나, 이러한 단계로 본질적으로 이루어진 방법이 본원에 기술된다. 특정 구현예에서, 환자는 상기 FGFR 억제제의 상기 투여 전에 BCG 요법을 받았다. 추가 구현예에서, BCG 요법은 적절한 BCG 요법이다. 일부 구현예에서, 환자는 BCG 요법에 반응이 없다. 다른 추가 구현예에서, 환자는 BCG 경험이 있다. 특정 구현예에서, 환자는 유두 종양이 있다. 추가 구현예에서, 환자는 상피내 암종이 있다. 일부 구현예에서, 환자는 이전에 방광 절제술을 받은 적이 없거나 받기에 부적격하다. 일 구현예에서, FGFR 억제제는 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 엘다피티닙이 약 6 mg/일 용량으로 투여되거나 투여될 예정이다.

[0005] IR-NMIBC의 치료 방법으로서, 예를 들어, IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에게 FGFR 억제제(특히 약 8 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 8 mg/일 용량의 엘다피티닙)를 투여하는 단계를 포함하거나, 이러한 단계로 이루어지거나, 이러한 단계로 본질적으로 이루어진 방법이 본원에 기술된다. 특정 구현예에서, 환자는 상기 FGFR 억제제의 상기 투여 전에 BCG 요법을 받았다. 추가 구현예에서, BCG 요법은 적절한 BCG 요법이다. 일부 구현예에서, 환자는 BCG 요법에 반응이 없다. 다른 추가 구현예에서, 환자는 BCG 경험이 있다. 특정 구현예에서, 환자는 유두 종양이 있다. 추가 구현예에서, 환자는 상피내 암종이 있다. 일부 구현예에서, 환자는 이전에 방광 절제술을 받은 적이 없거나 받기에 부적격하다. 일 구현예에서, FGFR 억제제는 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 엘다피티닙이 약 6 mg/일 용량으로 투여되거나 투여될 예정이다.

[0006] HR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 FGFR 억제제(특히 약 8 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 8 mg/일 용량의 엘다피티닙)의 용도가 본원에 기술된다. 특정 구현예에서, 환자는 상기 FGFR 억제제의 상기 투여 전에 BCG 요법을 받았다. 추가 구현예에서, BCG 요법은 적절한 BCG 요법이다. 일부 구현예에서, 환자는 BCG 요법에 반응이 없다. 다른 추가 구현예에서, 환자는 BCG 경험이 있다. 특정 구현예에서, 환자는 유두 종양이 있다. 추가 구현예에서, 환자는 상피내 암종이 있다. 일부 구현예에서, 환자는 이전에 방광 절제술을 받은 적이 없거나 받기에 부적격하다. 일 구현예에서, FGFR 억제제는 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 엘다피티닙이 약 6 mg/일 용량으로 투여되거나 투여될 예정이다.

[0007] HR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 FGFR 억제제의 용도로서, 특히 FGFR 억제제(특히 엘다피티닙)는 약 8 mg/일의 용량으로 투여되거나 투여될 예정인, 용도가 본원에 기술된다. 특정 구현예에서, 환자는 상기 FGFR 억제제의 상기 투여 전에 BCG 요법을 받았다. 추가 구현예에서, BCG 요법은 적절한 BCG 요법이다. 일부 구현예에서, 환자는 BCG 요법에 반응이 없다. 다른 추가 구현예에서, 환자는 BCG 경험이 있다. 특정 구현예에서, 환자는 유두 종양이 있다.

추가 구현예에서, 환자는 상피내 암종이 있다. 일부 구현예에서, 환자는 이전에 방광 절제술을 받은 적이 없거나 받기에 부적격하다. 일 구현예에서, FGFR 억제제는 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 엘다피티닙이 약 6 mg/일 용량으로 투여되거나 투여될 예정이다.

[0008] IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 FGFR 억제제(특히 약 8 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 8 mg/일 용량의 엘다피티닙)의 용도가 본원에 기술된다. 특정 구현예에서, 환자는 상기 FGFR 억제제의 상기 투여 전에 BCG 요법을 받았다. 추가 구현예에서, BCG 요법은 적절한 BCG 요법이다. 일부 구현예에서, 환자는 BCG 요법에 반응이 없다. 다른 추가 구현예에서, 환자는 BCG 경험이 있다. 특정 구현예에서, 환자는 유두 종양이 있다. 추가 구현예에서, 환자는 상피내 암종이 있다. 일부 구현예에서, 환자는 이전에 방광 절제술을 받은 적이 없거나 받기에 부적격하다. 일 구현예에서, FGFR 억제제는 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 엘다피티닙이 약 6 mg/일 용량으로 투여되거나 투여될 예정이다.

[0009] IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 FGFR 억제제의 용도로서, 특히 FGFR 억제제(특히 엘다피티닙)는 약 8 mg/일의 용량으로 투여되거나 투여될 예정인, 용도가 본원에 기술된다. 특정 구현예에서, 환자는 상기 FGFR 억제제의 상기 투여 전에 BCG 요법을 받았다. 추가 구현예에서, BCG 요법은 적절한 BCG 요법이다. 일부 구현예에서, 환자는 BCG 요법에 반응이 없다. 다른 추가 구현예에서, 환자는 BCG 경험이 있다. 특정 구현예에서, 환자는 유두 종양이 있다. 추가 구현예에서, 환자는 상피내 암종이 있다. 일부 구현예에서, 환자는 이전에 방광 절제술을 받은 적이 없거나 받기에 부적격하다. 일 구현예에서, FGFR 억제제는 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 엘다피티닙이 약 6 mg/일 용량으로 투여되거나 투여될 예정이다.

[0010] HR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제(특히 FGFR 억제제(특히 엘다피티닙)는 약 8 mg/일의 용량으로 투여되거나 투여될 예정임)가 본원에 기술된다. 특정 구현예에서, 환자는 상기 FGFR 억제제의 상기 투여 전에 BCG 요법을 받았다. 추가 구현예에서, BCG 요법은 적절한 BCG 요법이다. 일부 구현예에서, 환자는 BCG 요법에 반응이 없다. 다른 추가 구현예에서, 환자는 BCG 경험이 있다. 특정 구현예에서, 환자는 유두 종양이 있다. 추가 구현예에서, 환자는 상피내 암종이 있다. 일부 구현예에서, 환자는 이전에 방광 절제술을 받은 적이 없거나 받기에 부적격하다. 일 구현예에서, FGFR 억제제는 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 엘다피티닙이 약 6 mg/일 용량으로 투여되거나 투여될 예정이다.

[0011] IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제(특히 FGFR 억제제(특히 엘다피티닙)는 약 8 mg/일의 용량으로 투여되거나 투여될 예정임)가 본원에 기술된다. 특정 구현예에서, 환자는 상기 FGFR 억제제의 상기 투여 전에 BCG 요법을 받았다. 추가 구현예에서, BCG 요법은 적절한 BCG 요법이다. 일부 구현예에서, 환자는 BCG 요법에 반응이 없다. 다른 추가 구현예에서, 환자는 BCG 경험이 있다. 특정 구현예에서, 환자는 유두 종양이 있다. 추가 구현예에서, 환자는 상피내 암종이 있다. 일부 구현예에서, 환자는 이전에 방광 절제술을 받은 적이 없거나 받기에 부적격하다. 일 구현예에서, FGFR 억제제는 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 엘다피티닙이 약 6 mg/일 용량으로 투여되거나 투여될 예정이다.

[0012] 추가 구현예에서, FGFR 억제제의 상기 투여는 위약이 투여된, HR-NMIBC가 있는 환자 모집단에 비해 증가한 무재발 생존기간을 제공한다. 특정 구현예에서, FGFR 억제제의 상기 투여는 방광내 췌스타빈 또는 방광내 미토마이신 C(MMC)/온열 MMC가 투여된, HR-NMIBC가 있는 환자 모집단에 비해 증가한 무재발 생존기간을 제공한다. 일부 구현예에서, 환자는 약 6개월에 FGFR 억제제에 대한 완전한 반응을 나타낸다. 일부 구현예에서, FGFR 억제제의 상기 투여는 비근침윤성 방광암(NMIBC) 모집단(HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC)에서 질환 재발의 예방 또는 지연을 제공한다.

[0013] 특정 구현예에서, FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형은 FGFR3 유전자 돌연변이, FGFR2 유전자 융합, 또는 FGFR3 유전자 융합이다. 일부 구현예에서, FGFR3 유전자 돌연변이는 R248C, S249C, G370C, Y373C, 또는 이들의 임의의 조합이다. 다른 추가 구현예에서, FGFR2 또는 FGFR3 유전자 융합은 FGFR3-TACC3, 특히, FGFR3-TACC3 V1 또는 FGFR3-TACC3 V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0014] 일부 구현예에서, 상기 방법 또는 용도는 FGFR 억제제의 상기 투여 전에 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형의 존재에 대해 환자의 생물학적 샘플을 평가하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 생물학적 샘플은 혈액, 림프액, 골수, 고형 종양 샘플, 소변, 또는 이들의 임의의 조합이다. 특정 구현예

에서, 생물학적 샘플은 혈액 샘플이다. 특정 구현예에서, 생물학적 샘플은 소변 샘플이다.

- [0015] 일부 구현예에서, FGFR 억제제는 엘다피티닙이다. 추가 구현예에서, 엘다피티닙은 일일(특히 1일 1회) 투여된다. 다른 추가 구현예에서, 엘다피티닙은 경구 투여된다. 특정 구현예에서, 엘다피티닙은 지속적 일일 투약 스케줄로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 엘다피티닙은 1일 1회 약 8 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 엘다피티닙은 지속적 일일 투약 스케줄에 따라 1일 1회 약 8 mg의 용량으로 경구 투여된다. 추가 구현예에서, 환자가 약 5.5 mg/dL 미만의 혈청 인산염(PO_4) 수준을 나타내는 경우, 치료 개시 후 엘다피티닙의 용량을 8 mg/일에서 9 mg/일로 증량하고, 특히, 환자가 치료 개시 후 14~21일에 약 5.5 mg/dL 미만의 혈청 인산염(PO_4) 수준을 나타내는 경우, 치료 개시 후 엘다피티닙의 용량을 8 mg/일에서 9 mg/일로 증량한다. 특정 구현예에서, 엘다피티닙은 고체 투약 형태로 존재한다. 추가 구현예에서, 고체 투약 형태는 정제이다.
- [0016] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법 및 용도에서, FGFR 억제제(특히 엘다피티닙)는 약 6 mg/일의 용량으로 투여된다. 추가 구현예에서, 엘다피티닙은 1일 1회 약 6 mg의 용량으로 투여된다. 다른 추가 구현예에서, 엘다피티닙은 경구 투여된다. 특정 구현예에서, 엘다피티닙은 지속적 일일 투약 스케줄로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 엘다피티닙은 1일 1회 약 6 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 엘다피티닙은 지속적 일일 투약 스케줄에 따라 1일 1회 약 6 mg의 용량으로 경구 투여된다. 추가 구현예에서, 환자가 약 5.5 mg/dL 미만의 혈청 인산염(PO_4) 수준을 나타내는 경우, 치료 개시 후 엘다피티닙의 용량을 6 mg/일에서 8 mg/일로 증량하고, 특히, 환자가 치료 개시 후 14~21일에 약 5.5 mg/dL 미만의 혈청 인산염(PO_4) 수준을 나타내는 경우, 치료 개시 후 엘다피티닙의 용량을 6 mg/일에서 8 mg/일로 증량한다. 특정 구현예에서, 엘다피티닙은 고체 투약 형태로 존재한다. 추가 구현예에서, 고체 투약 형태는 정제이다.
- [0017] 또한, HR-NMIBC의 치료 방법으로서, (a) HR-NMIBC로 진단된 환자의 생물학적 샘플을 하나 이상의 FGFR 유전자 변형(특히 하나 이상의 FGFR2 또는 FGFR3 변형)의 존재에 대해 평가하는 단계, 및 (b) 하나 이상의 FGFR 유전자 변형이 샘플에 존재하는 경우, 환자에게 약 8 mg/일 용량의 FGFR 억제제(특히 약 8 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 8 mg/일 용량의 엘다피티닙)를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 기술된다.
- [0018] 또한, HR-NMIBC의 치료 방법으로서, (a) HR-NMIBC로 진단된 환자의 생물학적 샘플을 하나 이상의 FGFR 유전자 변형(특히 하나 이상의 FGFR2 또는 FGFR3 변형)의 존재에 대해 평가하는 단계, 및 (b) 하나 이상의 FGFR 유전자 변형이 샘플에 존재하는 경우, 환자에게 약 6 mg/일 용량의 FGFR 억제제(특히 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 6 mg/일 용량의 엘다피티닙)를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 기술된다.
- [0019] 또한, IR-NMIBC의 치료 방법으로서, (a) IR-NMIBC로 진단된 환자의 생물학적 샘플을 하나 이상의 FGFR 유전자 변형(특히 하나 이상의 FGFR2 또는 FGFR3 변형)의 존재에 대해 평가하는 단계, 및 (b) 하나 이상의 FGFR 유전자 변형이 샘플에 존재하는 경우, 환자에게 FGFR 억제제(특히 약 8 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 8 mg/일 용량의 엘다피티닙)를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 기술된다.
- [0020] 또한, IR-NMIBC의 치료 방법으로서, (a) IR-NMIBC로 진단된 환자의 생물학적 샘플을 하나 이상의 FGFR 유전자 변형(특히 하나 이상의 FGFR2 또는 FGFR3 변형)의 존재에 대해 평가하는 단계, 및 (b) 하나 이상의 FGFR 유전자 변형이 샘플에 존재하는 경우, 환자에게 FGFR 억제제(특히 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 6 mg/일 용량의 엘다피티닙)를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 기술된다.
- [0021] HR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 FGFR 억제제(특히 약 8 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 8 mg/일 용량의 엘다피티닙)의 용도로서, 하나 이상의 FGFR2 또는 FGFR3 유전자 변형의 존재에 대해 환자의 생물학적 샘플을 평가한 후 하나 이상의 FGFR2 또는 FGFR3 유전자 변형이 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제(특히 엘다피티닙)가 투여되거나 투여될 예정인, 용도가 본원에 기술된다.
- [0022] HR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 FGFR 억제제(특히 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 6 mg/일 용량의 엘다피티닙)의 용도로서, 하나 이상의 FGFR2 또는 FGFR3 유전자 변형의 존재에 대해 환자의 생물학적 샘플을 평가한 후 하나 이상의 FGFR2 또는 FGFR3 유전자 변형이 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제(특히 엘다피티닙)가 투여되거나 투여될 예정인, 용도가 본원에 기술된다.
- [0023] HR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 FGFR 억제제의 용도로서, 특히 FGFR 억제제(특히 엘다피티닙)는 약 8 mg/일의 용량으로 투

될 예정인, FGFR 억제제가 본원에 기술된다.

[0033] 중급 위험 비근침윤성 방광암(IR-NMIBC)의 치료 방법으로서, 예를 들어, IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에게 약 8 mg/일 용량의 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하거나, 이러한 단계로 이루어지거나, 이러한 단계로 본질적으로 이루어진 방법이 본원에 추가로 제공된다. 특정 구현예에서, 환자는 유두 종양이 있다. 일부 구현예에서, 환자는 불완전 경요도 절제술을 받았다. 추가 구현예에서, 환자는 약 3개월에 FGFR 억제제에 대한 완전한 반응을 나타낸다.

[0034] 중급 위험 비근침윤성 방광암(IR-NMIBC)의 치료 방법으로서, 예를 들어, IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에게 약 6 mg/일 용량의 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하거나, 이러한 단계로 이루어지거나, 이러한 단계로 본질적으로 이루어진 방법이 본원에 추가로 제공된다. 특정 구현예에서, 환자는 유두 종양이 있다. 일부 구현예에서, 환자는 불완전 경요도 절제술을 받았다. 추가 구현예에서, 환자는 약 3개월에 FGFR 억제제에 대한 완전한 반응을 나타낸다.

[0035] 특정 구현예에서, FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형은 FGFR3 유전자 돌연변이, FGFR2 유전자 융합, 또는 FGFR3 유전자 융합이다. 일부 구현예에서, FGFR3 유전자 돌연변이는 R248C, S249C, G370C, Y373C, 또는 이들의 임의의 조합이다. 다른 추가 구현예에서, FGFR2 또는 FGFR3 유전자 융합은 FGFR3-TACC3, 특히, FGFR3-TACC3 V1 또는 FGFR3-TACC3 V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, 또는 이들의 임의의 조합이다. 특정 구현예에서, FGFR 억제제는 엘다피티닙이다.

도면의 간단한 설명

[0036] 발명의 내용 및 다음의 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용은 첨부된 도면과 함께 읽을 때 더 잘 이해된다. 개시된 방법 또는 용도를 예시하기 위하여, 방법 또는 용도의 예시적인 구현예가 도면에 나타나 있지만; 방법 또는 용도는 개시된 특정 구현예에 한정되지 않는다. 도면에서:

도 1은 BCG 요법 후 재발한 특정 FGFR 유전적 변형(FGFR 전위 또는 돌연변이)이 있는 HR-NMIBC 대상체에서 엘다피티닙의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 2상 다기관, 오픈 라벨 연구에 대한 연구 계획을 나타낸다. 각주 (a)는 방광내 젤시타빈/미토마이신 C(MMC)/온열 MMC 요법에 대한 연구자의 선택을 나타낸다. 각주 (b)는 환자가 질환의 재발 또는 진행, 견딜 수 없는 독성으로 동의를 철회하기 전까지 최대 2년 28일 주기를 의미한다. 각주 (c)는 엘다피티닙 치료로 넘어갈 수 있는, 연구자의 선택에 따라 상급 재발이 확인된 코호트 1 환자에서 최대 2년 28일 주기를 의미한다. 각주 (d)는 최대 6개월 치료이나 3개월 이내에 CR이 관찰되지 않는 경우 중단함을 의미한다. 도 1에 사용된 바와 같이, BCG는 바실러스 칼메트-게린을 의미하고; CIS는 상피내 암종을 의미하고; CR은 완전 반응을 의미하고; ERDA는 엘다피티닙을 의미하고; FGFR은 섬유아세포 성장 인자 수용체를 의미하고; HR은 고위험을 의미하고; IC는 방광내 화학요법을 의미하고; IR은 중급 위험을 의미하고; MMC는 미토마이신 C를 의미하고; NMIBC는 비근침윤성 방광암을 의미하고; RFS는 무재발 생존기간을 의미하고; TUR은 경요도 절제술을 의미한다.

도 2는 6 mg/일에서 8 mg/일 요법으로 엘다피티닙의 용량 적정을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 명확성을 위해 개별 구현예의 맥락에서 본원에 기재된 본 발명의 특정 특징이 단일 구현예로 조합되어 제공될 수도 있음을 이해해야 한다. 즉, 분명하게 양립 가능하지 않거나 또는 구체적으로 제외되지 않는 한, 각 개별 구현예는 임의의 다른 구현예(들)와 조합 가능한 것으로 여겨지며, 이러한 조합은 다른 구현예가 되는 것으로 간주된다. 반대로, 간결함을 위해 단일 구현예의 맥락에서 기재된 본 발명의 다양한 특징이 개별적으로 또는 임의의 하위조합으로 제공될 수도 있다. 최종적으로, 구현예는 일련의 단계들의 부분 또는 보다 일반적인 구조의 부분으로서 기술될 수 있지만, 각각의 상기 단계는 또한 다른 것과 조합 가능한, 그 자체로 독립적인 구현예로 간주될 수 있다.

[0038] 특정 용어

[0039] 이항어 "포함하는(comprising)", "본질적으로 이루어진" 및 "이루어진"은 특허 용어에서 이들의 일반적으로 허용되는 의미를 내포하는 것으로 보며; 즉, (i) "포함하는(including)", "함유하는" 또는 "특징으로 하는"과 동의어인 "포함하는"은 포괄적이거나 또는 제한이 없으며, 추가적인, 열거되지 않은 요소 또는 방법 단계를 제외하지 않고; (ii) "~로 이루어진"은 청구범위에서 구체화되지 않는 임의의 요소, 단계 또는 성분을 제외하며;

(iii) "본질적으로 이루어진"은 구체화된 물질 또는 단계에 대한 청구범위 또는 구현예의 범주를 제한하고, 특히 청구된 발명 또는 구현예의 "기본적이고 신규한 특징(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것"이다. 보다 구체적으로, 기본적이고 신규한 특징은 본원의 다른 곳에 기재된 인간 비교 모집단의 생존 가능성에 비해 인간 모집단의 생존 가능성을 개선시키는 능력을 포함하지만, 이에 한정되지 않는, 본원에 기재된 이점 중 적어도 하나를 제공하는 방법 및 용도의 능력에 관한 것이다. 문구 "포함하는"(또는 이의 등가물)의 관점에서 기술된 구현예는 또한, 구현예로서, "이루어진" 및 "본질적으로 이루어진"의 관점에서 독립적으로 기술되는 것을 제공한다.

[0040] 값이 기술어 "약"의 사용에 의해 근사치로서 표현되는 경우, 특정 값은 다른 구현예를 형성한다는 것이 이해될 것이다. 달리 명시되지 않는다면, 용어 "약"은 관련값의 $\pm 10\%$ 의 변동을 나타내지만, 추가 실시예는 변동이 $\pm 5\%$, $\pm 15\%$, $\pm 20\%$, $\pm 25\%$, 또는 $\pm 50\%$ 일 수 있는 것들을 포함하며, 특히 용어 "약"은 관련값의 $\pm 5\%$ 또는 $\pm 10\%$, 보다 구체적으로 $\pm 5\%$ 의 변동을 나타낸다.

[0041] 달리 언급되지 않는 한, 목록이 제시되는 경우, 해당 목록의 각 개별 요소, 및 그러한 목록의 하나하나의 모든 조합은 별개의 구현예임이 이해되어야 한다. 예를 들어, "A, B, 또는 C"로 표현된 구현예의 목록은 구현예 "A", "B", "C", "A 또는 B", "A 또는 C", "B 또는 C", 또는 "A, B, 또는 C"를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0042] 본원에서 사용되는 바와 같이, 단수형은 복수형을 포함한다.

[0043] 하기 약어가 본 개시 전체에 걸쳐 사용된다: FGFR(섬유아세포 성장 인자 수용체); FGFR3-TACC3 V1(FGFR3을 암호화하는 유전자와 형질전환 산성 코일드-코일 함유 단백질 3 변이체 1 사이의 융합); FGFR3-TACC3 V3(FGFR3을 암호화하는 유전자와 형질전환 산성 코일드-코일 함유 단백질 3 변이체 3 사이의 융합); FGFR3-BAIAP2L1(FGFR3을 암호화하는 유전자와 뇌-특이적 혈관형성 억제제 1-관련 단백질 2-유사 단백질 1 사이의 융합); FGFR2-BICC1(FGFR2를 암호화하는 유전자와 이미성(bicaudal) C 상동체 1 사이의 융합); FGFR2-CASP7(FGFR2를 암호화하는 유전자와 카스파제 7 사이의 융합).

[0044] 본원에서 사용되는 바와 같이, "환자"는 임의의 동물, 특히, 포유류를 의미하는 것으로 본다. 따라서, 방법 또는 용도는 인간 및 인간의 동물에 적용될 수 있지만, 가장 바람직하게는 인간에 적용될 수 있다. 용어 "환자" 및 "대상체" 및 "인간"은 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0045] 용어 "치료하다" 및 "치료"는 병리학적 병태로 고통받는 환자의 치료를 지칭하며, 암성 세포를 사멸시킴으로써 병태를 완화시키는 효과뿐만 아니라 병태 진행의 억제를 가져오는 효과를 지칭하고, 진행 속도의 감소, 진행 속도의 중단, 병태의 개선, 및 병태의 치유를 포함한다. 예방적 조치로서의 처치(즉, 예방)도 포함된다.

[0046] "치료적 유효량"은 목적하는 치료 결과를 필요한 기간 동안 및 투여량으로 달성하는 데 효과적인 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별, 및 체중과 같은 인자, 및 개체에서 목적하는 반응을 유발하는 치료제 또는 치료제 조합의 능력에 따라 달라질 수 있다. 효과적인 치료제 또는 치료제들의 조합의 예시적인 지표는, 예를 들어 환자의 개선된 웰빙(well-being)을 포함한다.

[0047] 용어 "투약량"은 대상체가 취하는 치료제의 양 및 대상체가 치료제를 취하는 횟수의 빈도에 대한 정보를 지칭한다.

[0048] 용어 "용량"은 매회마다 취해지는 치료제의 양 또는 수량을 지칭한다.

[0049] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "암"은 제어되지 않는 방식으로 증식하고, 일부 경우에, 전이되는(확산되는) 경향이 있는 세포의 비정상적 성장을 지칭한다.

[0050] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "공동-투여" 등은 선별된 치료제들을 단일 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 치료제들이 동일하거나 상이한 투여 경로로 또는 동일하거나 상이한 시점에 투여되는 치료 요법을 포함하는 것으로 본다.

[0051] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적 조합물"은 1가지 초과 활성 성분의 혼합 또는 조합에서 생성되고 활성 성분들의 고정된 조합물 및 비-고정된 조합물 둘 모두를 포함하는 생성물을 의미한다. 용어 "고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어, 엘다피티닙 및 공동-제제(co-agent)가 둘 다 단일 단위 또는 단일 투약 형태의 형태로 환자에게 동시에 투여됨을 의미한다. 용어 "비-고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어, 엘다피티닙 및 공동-제제가 특정한 개제 시점의 제한 없이 동시에, 병행하여, 또는 순차적으로 개별 단위 또는 개별 투약 형태로서 환자에게 투여됨을 의미하고, 이러한 투여는 인간의 체내에 해당 두 활성 성분의 안전하고 유효한 수준을 제공

한다. 후자는 또한 각테일 요법, 예를 들어 3종 이상의 활성 성분의 투여에도 적용된다.

- [0052] 용어 "지속적 일일 투약 스케줄"은 특정 치료제로부터 임의의 약물 휴지기(drug holiday)가 없는 특정 치료제의 투여를 지칭한다. 일부 구현예에서, 특정 치료제의 지속적 일일 투약 스케줄은 날마다 거의 동일한 시간에 매일 특정 치료제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0053] 용어 "무재발 생존기간"(RSF)은 무작위 배정일로부터 고위험 질환(상급 Ta, T1, 또는 CIS)의 재출현 또는 사망 중 먼저 보고되는 날짜까지의 기간으로 정의된다. 재발이 없고 생존하거나 상태를 알 수 없는 환자는 최종 종양 평가에서 검열될 것이다. RFS는 중앙 조직병리학적 검토에 의해 평가될 것이다.
- [0054] 용어 "무재발 생존기간 2"(RSF2)는 무작위 배정일로부터 첫 번째 후속 비수술적 항암 치료 시 고위험 질환의 재출현 또는 사망 중 먼저 보고되는 날짜까지의 기간으로 정의된다. 재발이 없고 생존하거나 상태를 알 수 없는 참여자는 최종 종양 평가에서 검열될 것이다.
- [0055] 용어 "진행까지의 기간"은 무작위 배정일로부터 진행 또는 사망에 대한 증거가 최초로 문서화된 날짜까지의 기간으로 정의된다. 진행이 없고 생존하거나 상태를 알 수 없는 환자는 최종 종양 평가 날짜에서 검열될 것이다.
- [0056] 용어 "질환 악화까지의 기간"은 무작위 배정일로부터 더 진행된 질환을 나타내는 치료 변경의 증거가 최초로 문서화된 날짜까지의 기간으로 정의된다. 질병 악화가 없고 생존하거나 상태를 알 수 없는 환자는 마지막 종양 평가에서 검열될 것이다.
- [0057] 용어 "질환 악화까지의 기간"은 무작위 배정일로부터 방광 절제술, 더 진행된 질환을 나타내는 치료 변경(전신 화학 요법 또는 방사선 요법 포함)의 증거가 최초로 문서화된 날짜까지의 기간으로 정의된다. 질병 악화가 없고 생존하거나 상태를 알 수 없는 환자는 마지막 종양 평가에서 검열될 것이다.
- [0058] 용어 "질환 특이적 생존율"은 무작위 배정일로부터 참여자가 방광암으로 사망한 날짜까지의 기간으로 정의된다. 생존하거나 생명 상태를 알 수 없는 환자는 참여자의 생존이 마지막으로 알려진 날짜에 검열될 것이다. 방광암 이외의 원인으로 사망한 참여자는 사망 날짜에 검열될 것이다.
- [0059] 용어 "전체 생존"(OS)은 무작위 배정일로부터 임의의 원인으로 인한 참여자 사망 날짜까지의 기간으로 정의된다. 생존하거나 생명 상태를 알 수 없는 환자는 참여자의 생존이 마지막으로 알려진 날짜에 검열될 것이다.
- [0060] 용어 "완전 반응"(CR)은 조직병리학적 검사에서 잔여물이 없고 생존 가능한 종양이 보이지 않는 마커 병변의 소멸로 정의된다.
- [0061] 용어 "부분 반응"(PR)은 기준선 합계 직경을 기준으로 표적 병변의 직경 합계가 30% 이상 감소함을 의미한다.
- [0062] 용어 "이상 사례"는 임상시험용 제품을 투여한 참여자에게서 발생하는 임의의 예기치 못한 비정상적인 의료 사건이며, 반드시 해당 임상시험용 제품과 명확한 인과 관계가 있는 사건만을 나타내는 것은 아니다.
- [0063] 본원에서 사용되는 용어 "위약"은 FGFR 억제제를 포함하지 않는 약학적 조성물의 투여를 의미한다.
- [0064] 용어 "무작위화"는 임상시험에 관한 것이라면, 환자가 임상 시험에 대한 자격이 있는 것으로 확인되고 치료군에 배정되는 시점을 지칭한다.
- [0065] 용어 "키트" 및 "제조 물품"은 동의어로서 사용된다.
- [0066] "생물학적 샘플"은 암성 세포가 수득될 수 있고 FGFR 유전적 변형의 검출이 가능한 환자에 대한 임의의 샘플을 지칭한다. 적합한 생물학적 샘플은 혈액, 림프액, 골수, 고형 종양 샘플, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 포르말린-고정 파라핀-포매 조직(FFPET)일 수 있다.
- [0067] "Cmax"는 관찰된 최대 분석 농도이다.
- [0068] "Tmax"는 관찰된 최대 분석물 농도에 도달하기 위한 실제 샘플링 시간이다.
- [0069] "AUClast"는 시간 0에서 최종 측정가능(정량화 한계 미만[BQL]이 아님) 분석물 농도 시점까지의 시간이다.
- [0070] "AUCinfinity"는 시간 0에서 무한대까지의 시간이다.
- [0071] *FGFR 유전적 변형*

- [0072] HR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형(즉, 하나 이상의 FGFR2 유전적 변형, 하나 이상의 FGFR3 유전적 변형, 또는 이들의 조합)이 있는 환자에게 약 8 mg/일 용량의 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하거나, 이러한 단계로 이루어지거나, 이러한 단계로 본질적으로 이루어진, HR-NMIBC의 치료 방법 또는 용도가 본원에 기술된다. 또한, HR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에게 하나 이상의 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제를 약 8 mg/일 용량으로 투여하는 단계를 포함하거나, 이러한 단계로 이루어지거나, 이러한 단계로 본질적으로 이루어진, HR-NMIBC의 치료 방법 또는 용도가 본원에 기술된다. HR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에게 둘 이상의 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제를 약 8 mg/일 용량으로 투여하는 단계를 포함하거나, 이러한 단계로 이루어지거나, 이러한 단계로 본질적으로 이루어진, HR-NMIBC의 치료 방법 또는 용도가 본원에 기술된다. 동일한 치료 방법 실시예가 본원에 기재된 용도에 적용된다. 일 구현예에서, HR-NMIBC의 치료 방법 및 용도에서, FGFR 억제제는 약 6 mg/일의 용량으로 투여되거나 투여될 예정이다. 일 구현예에서, FGFR 억제제는 엘다피티닙이다.
- [0073] IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형(즉, 하나 이상의 FGFR2 유전적 변형, 하나 이상의 FGFR3 유전적 변형, 또는 이들의 조합)이 있는 환자에게 약 8 mg/일 용량의 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하거나, 이러한 단계로 이루어지거나, 이러한 단계로 본질적으로 이루어진, IR-NMIBC의 치료 방법 또는 용도가 본원에 기술된다. 또한, IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에게 하나 이상의 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제를 약 8 mg/일 용량으로 투여하는 단계를 포함하거나, 이러한 단계로 이루어지거나, 이러한 단계로 본질적으로 이루어진, IR-NMIBC의 치료 방법 또는 용도가 본원에 기술된다. IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에게 둘 이상의 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제를 약 8 mg/일 용량으로 투여하는 단계를 포함하거나, 이러한 단계로 이루어지거나, 이러한 단계로 본질적으로 이루어진, IR-NMIBC의 치료 방법 또는 용도가 본원에 기술된다. 동일한 치료 방법 실시예가 본원에 기재된 용도에 적용된다. 일 구현예에서, IR-NMIBC의 치료 방법 및 용도에서, FGFR 억제제는 약 6 mg/일의 용량으로 투여되거나 투여될 예정이다. 일 구현예에서, FGFR 억제제는 엘다피티닙이다.
- [0074] 단백질 티로신 키나제(PTK) 수용체의 섬유아세포 성장 인자(FGF) 패밀리는 유사분열 유도, 상처 치유, 세포 분화 및 혈관형성, 그리고 발달을 포함하는 다양한 집합의 생리적 기능을 조절한다. 정상 세포 및 악성 세포 둘 모두의 성장과 증식은 자가분비 인자뿐만 아니라 측분비 인자로서 작용하는 세포의 신호전달 분자인 FGF의 국소적 농도 변화에 의해 영향을 받는다. 자가분비 FGF 신호전달은 특히 스테로이드 호르몬-의존성 암의 호르몬 비의존성 상태로의 진행에 중요할 수 있다.
- [0075] FGF 및 이의 수용체는 몇 가지 조직 및 세포주에서 증가된 수준으로 발현되고 과발현은 악성 표현형에 기여하는 것으로 여겨진다. 더 나아가, 많은 종양유전자는 성장 인자 수용체를 암호화하는 유전자의 상동체이고, 인간 체장암에서 FGF-의존성 신호전달의 이상 활성화에 대한 가능성이 있다(문헌[Knights et al., *Pharmacology and Therapeutics* 2010 125:1 (105-117)]; 문헌[Korc M. et al *Current Cancer Drug Targets* 2009 9:5 (639-651)]).
- [0076] 상기 두 가지 원형 구성원은 산성 섬유아세포 성장 인자(aFGF 또는 FGF1) 및 염기성 섬유아세포 성장 인자(bFGF 또는 FGF2)이고, 현재까지 적어도 20개의 별개의 FGF 패밀리를 확인되었다. FGF에 대한 세포 반응은 4개 유형의 고친화성 막관통 단백질 티로신-키나제 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 1 내지 4번(FGFR1 내지 FGFR4)을 통해 전달된다.
- [0077] 특정 구현예에서, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC는 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형에 대해 감수성이다.
- [0078] 본원에서 사용되는 바와 같이, "FGFR 유전적 변형"은 FGFR 융합 유전자, FGFR 돌연변이, FGFR 증폭, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만, 이들로 한정되지 않는, 야생형 FGFR 유전자에서의 변형을 지칭한다. 용어 "변이체" 및 "변형"은 본원에서 상호교환적으로 사용된다.
- [0079] 특정 구현예에서, FGFR2 또는 FGFR3 유전적 변형은 FGFR 유전자 융합이다. "FGFR 융합" 또는 "FGFR 유전자 융합"은 FGFR의 일부(예를 들어, FGFR2 또는 FGFR3)를 암호화하는 유전자, 및 두 유전자 사이의 전좌에 의해 생성된 본원에 개시된 융합 파트너 중 하나, 또는 이의 일부를 지칭한다. 용어 "융합" 및 "전좌"는 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 환자로부터의 생물학적 샘플에서 다음의 FGFR 융합 유전자 중 하나 이상의 존재는 개시된 방법 또는 용도를 통해 또는 당업자에게 알려진 방법에 의해 결정될 수 있다: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, 또는 이들의 임의의 조합. 특정 구현예에서, FGFR3-TACC3은 FGFR3-TACC3 변이체

1(FGFR3-TACC3 V1) 또는 FGFR3-TACC3 변이체 3(FGFR3-TACC3 V3)이다. 표 1는 FGFR 융합 유전자 및 융합된 FGFR 과 융합 파트너 엑손을 제공한다. 개별 FGFR 융합 유전자의 서열은 표 4에 개시된다.

[표 1]

융합 유전자	FGFR 엑손	파트너 엑손
FGFR2		
FGFR2-BICC1	19	3
FGFR2-CASP7	19	4
FGFR3		
FGFR3-BAIAP2L1	18	2
FGFR3-TACC3 V1	18	11
FGFR3-TACC3 V3	18	10

FGFR 유전적 변형은 FGFR 단일 뉴클레오티드 다형성(SNP)을 포함한다. "FGFR 단일 뉴클레오티드 다형성"(SNP)은 단일 뉴클레오티드가 개체들 사이에서 상이한 FGFR2 또는 FGFR3 유전자를 지칭한다. 특정 구현예에서, FGFR2 또는 FGFR3 유전적 변형은 FGFR3 유전자 돌연변이이다. 특히, "FGFR 단일 뉴클레오티드 다형성"(SNP)은 단일 뉴클레오티드가 개체들 사이에서 상이한 FGFR3 유전자를 지칭한다. 환자로부터의 생물학적 샘플에서 다음의 FGFR SNP 중 하나 이상의 존재는 당업자에게 알려진 방법 또는 WO 2016/048833, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C, 또는 이들의 임의의 조합에 개시된 방법에 의해 결정될 수 있다. FGFR SNP의 서열은 표 2에 제공된다.

[0083] [표 2]

FGFR3 돌연변이체	서열
FGFR3 R248C	TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCA TCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAG(T)GCTCCCCGCACCGGC CCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGCGGTGCTGGGCAG CGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATC CAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCGGACG GCACACCCTACGTTACCGTGCTCA (서열번호 1)
FGFR3 S249C	GACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCC GGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGGTGAGGGCCCTGGGGCGGCGCG GGGGTGGGGGCGGCAGTGGCGGTGGTGGTGAGGGAGGGGTGGCCCCCT GAGCGTCATCTGCCCCACAGAGCGCT(G)CCCGCACCGGCCCATCCTGCA GGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAG TTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAA GCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCGGACGGCACACCCTAC GTTACCGTGCTCAAGGTGGGCCACCGTGTGCACGT (서열번호 2)
FGFR3 G370C	GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCTCTGCGTGGCTGGTGGTGCT GCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCG(T)GCAGTGTGTA TGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCTGTTATCCTGGTGG TGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCTGCGCAGCCCCCAAGAAAGGCCT GGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCG (서열번호 3)
FGFR3 Y373C*	CTAGAGGTTCTCTCCTTGACACAACGTCACCTTTGAGGACGCCGGGAGTA CACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCTCTGCGTGGCT GGTGGTGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGC AGTGTGT(G)TGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCTGTTCA TCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCTGCGCAGCCCCCAAG AAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTCAA GC (서열번호 4)

서열은 FGFR3의 뉴클레오타이드 920-1510(Genebank ID # NM_000142.4)에 해당한다.

볼드체에 밑줄이 있는 뉴클레오타이드는 SNP를 나타낸다.

*문헌에서 Y375C로 잘못 지칭되는 경우가 있음.

[0084]

[0085]

본원에서 사용되는 바와 같이, "FGFR 유전적 변형 유전자 패널"은 상기 나열된 FGFR 유전적 변형 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, FGFR 유전적 변형 유전자 패널은 환자의 암 유형에 따라 다르다.

[0086]

개시된 방법의 평가 단계에서 사용되는 FGFR 유전적 변형 유전자 패널은 환자의 암 유형에 부분적으로 기반한다. HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC가 있는 환자의 경우, 적합한 FGFR 유전적 변형 유전자 패널은 FGFR3-TACC3 V1, FGFR3-TACC3 V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, 또는 FGFR3 Y373C, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0087]

개시된 방법 또는 용도에서 사용하기 위한 FGFR 억제제

[0088]

개시된 방법 또는 용도에 사용하기에 적합한 FGFR 억제제가 본원에 제공된다. FGFR 억제제는 단독으로 또는 본원에 기재된 치료 방법을 위해 조합하여 사용될 수 있다.

[0089]

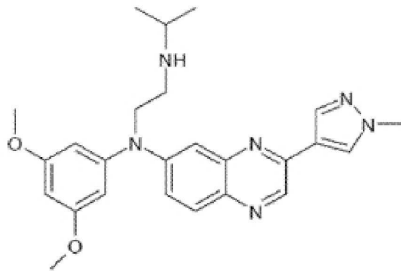
일부 구현예에서, 하나 이상의 FGFR 유전적 변형이 샘플에 존재하는 경우, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC는 임의의 호변이성체 또는 이의 입체화학적 이성체 형태, 및 이의 N-산화물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 용매화물을 포함하는, 미국 특허 공개 2013/0072457 A1호(본원에 참조로 포함됨)에 개시된 FGFR 억제제로 치료될 수 있다.

[0090]

일부 양태에서, 예를 들어, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC는 N-(3,5-디메톡시페닐)-N'-(1-메틸에틸)-N-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀살린-6-일]에탄-1,2-디아민(본원에서 "JNJ-42756493" 또는 "JNJ493" 또는 엘다피티닙으로 지칭됨)(이의 임의의 호변이성체 형태, 이의 N-산화물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 용매화물을

포함함)으로 치료될 수 있다. 일부 구현예에서, FGFR 억제제는 엘다피티닙으로도 지칭되는 화학식 I의 화합물:

[화학식 I]

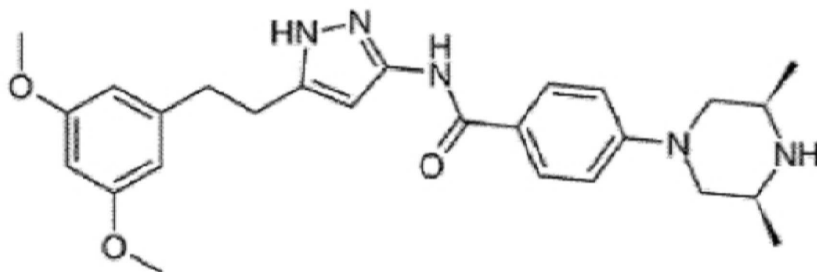


또는 이의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용가능한 염은 HCl 염이다. 바람직한 양태에서, 엘다피티닙 염기가 사용된다.

엘다피티닙(ERDA라고도 지칭됨)은 민감한 FGFR3 또는 FGFR2 유전적 변형을 보유하는 국소 진행성 UC 또는 mUC가 있고, 12개월 이내의 신보조 또는 보조 백금 함유 화학요법을 포함하여 적어도 하나의 차수의 선행 백금 함유 화학요법 중 또는 후에 진행된 성인 환자의 치료를 위해, 미국 식품의약국(FDA)에 의해 승인된 1일 1회 경구 범-FGFR 키나제 억제제이다. 문헌[Loriot Y *et al.* *NEJM*. 2019; 381:338-48]. 엘다피티닙은 mUC 및 FGFR 발현의 변형이 있는 환자에서 임상적 이점과 내약성을 나타냈다. 문헌[Tabernero J, *et al.* *J Clin Oncol*. 2015;33:3401-3408; Soria J-C, *et al.* *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl 6):vi266-vi295. Abstract 781PD; Siefker-Radtke AO, *et al.* ASCO 2018. Abstract 4503; Siefker-Radtke A, *et al.* ASCO-GU 2018. Abstract 450].

일부 구현예에서, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC는 FGFR 억제제로 치료될 수 있고, FGFR 억제제는 문헌[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]에 기재된 바와 같은 N-[5-[2-(3,5-디메톡시페닐)에틸]-2H-피라졸-3-일]-4-(3,5-디메틸피페라진-1-일)벤즈아미드(AZD4547)이다:

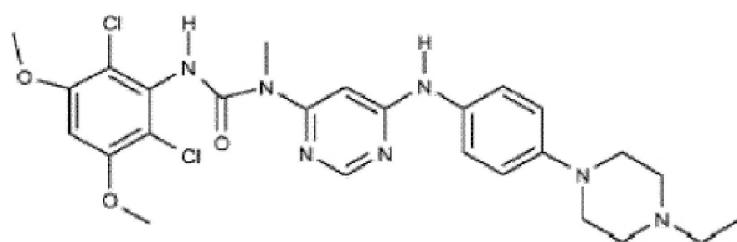
[화학식 II]



(화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성체 또는 입체화학적 이성체 형태, 및 이의 N-산화물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 용매화물을 포함함).

일부 구현예에서, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC는 FGFR 억제제로 치료될 수 있고, FGFR 억제제는 국제 특허 출원 공개 WO2006/000420호에 기재된 바와 같은 3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시-페닐)-1-{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-피리미드-4-일}-메틸-우레아(NVP-BGJ398)이다:

[화학식 III]

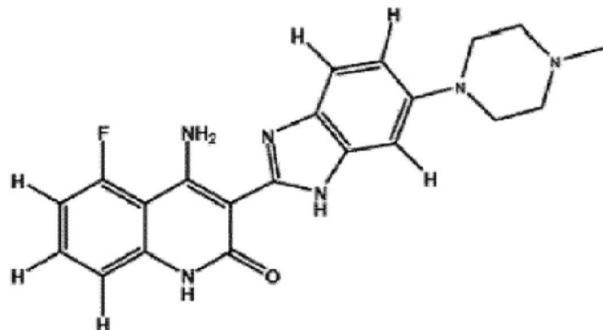


(화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성체 또는 입체화학적 이성체 형태, 및 이의 N-산화물, 이의 약학

적으로 허용가능한 염, 또는 이의 용매화물을 포함함).

[0103] 일부 구현예에서, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC는 FGFR 억제제로 치료될 수 있고, FGFR 억제제는 국제 특허 출원 공개 W02006/127926호에 기재된 바와 같은 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온(도비티닙)이다:

[0104] [화학식 IV]

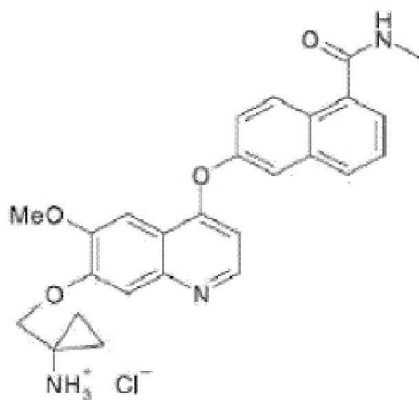


[0105]

[0106] (화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성체 또는 입체화학적 이성체 형태, 및 이의 N-산화물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 용매화물을 포함함).

[0107] 일부 구현예에서, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC는 FGFR 억제제로 치료될 수 있고, FGFR 억제제는 문헌[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] 및 국제 특허 출원 공개 W02008/112408호에 기재된 바와 같은 6-(7-((1-아미노시클로프로필)-메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-메틸-1-나프타미드(AL3810)(루시타닙; E-3810)이다:

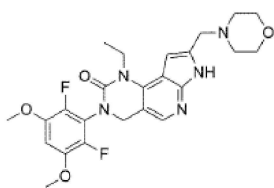
[0108] [화학식 V]



[0109]

[0110] (화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성체 또는 입체화학적 이성체 형태, 및 이의 N-산화물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 용매화물을 포함함).

[0111] 일부 구현예에서, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC는 FGFR 억제제로 치료될 수 있고, FGFR 억제제는 페미가티닙(11-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-13-에틸-4-(모르폴린-4-일메틸)-5,7,11,13-테트라자트리시클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1,3,6,8-테트라엔-12-온)이다:



[0112]

[0113] (화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성체 또는 입체화학적 이성체 형태, 및 이의 N-산화물, 이의 약학

적으로 허용가능한 염, 또는 이의 용매화물을 포함함).

- [0114] 추가의 적합한 FGFR 억제제는 BAY1163877(Bayer), BAY1179470(Bayer), TAS-120(Taiho), ARQ087(ArQule), ASP5878(Astellas), FF284(Chugai), FP-1039(GSK/FivePrime), 블루프린트(Blueprint), LY-2874455(Lilly), RG-7444(Roche) 또는 이들의 임의의 조합물을 포함한다(화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성체 또는 입체화학적 이성체 형태, 이의 N-산화물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 용매화물을 포함함).
- [0115] 일 구현예에서, 일반적으로 FGFR 억제제, 보다 구체적으로 엘다피티닙은 약학적으로 허용가능한 염으로서 투여된다. 바람직한 구현예에서, 일반적으로 FGFR 억제제, 보다 구체적으로 엘다피티닙은 염기 형태로 투여된다. 일 구현예에서, 일반적으로 FGFR 억제제, 보다 구체적으로 엘다피티닙은 약학적으로 허용가능한 염으로서 8 mg의 염기 당량에 해당하거나 9 mg의 염기 당량에 해당하는 양으로 투여된다. 일 구현예에서, 일반적으로 FGFR 억제제, 보다 구체적으로 엘다피티닙은 약학적으로 허용가능한 염으로서 6 mg의 염기 당량에 해당하는 양으로 투여된다. 일 구현예에서, 일반적으로 FGFR 억제제, 보다 구체적으로 엘다피티닙은 염기 형태로 8 mg 또는 9 mg의 양으로 투여된다. 일 구현예에서 일반적으로 FGFR 억제제, 보다 구체적으로 엘다피티닙은 염기 형태로 6 mg의 양으로 투여된다.
- [0116] 염은, 예를 들어, 일반적으로 FGFR 억제제, 보다 구체적으로 엘다피티닙을 적절한 용매 중 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0117] 산 부가염은 무기산 및 유기산 둘 모두를 사용하여 형성될 수 있다. 산 부가염의 예는 아세트산, 염화수소산, 요오드화수소산, 인산, 질산, 황산, 시트르산, 락트산, 숙신산, 말레산, 말산, 이세티온산, 푸마르산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 메탄설폰산(메실레이트), 에탄설폰산, 나프탈렌설폰산, 발레르산, 아세트산, 프로판산, 부탄산, 말론산, 글루쿠론산, 및 락토비온산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 산을 사용하여 형성되는 염을 포함한다. 다른 산 부가염의 군은 아세트산, 아디프산, 아스코르브산, 아스파르트산, 시트르산, DL-락트산, 푸마르산, 글루콘산, 글루쿠론산, 히푸르산, 염화수소산, 글루탐산, DL-말산, 메탄설폰산, 세바스산, 스테아르산, 숙신산, 및 타르타르산으로부터 형성되는 염을 포함한다.
- [0118] 일 구현예에서, 일반적으로 FGFR 억제제, 보다 구체적으로 엘다피티닙은 용매화물의 형태로 투여된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "용매화물"은 1종 이상의 용매 분자와 엘다피티닙의 물리적 회합을 의미한다. 이 물리적 회합은 수소 결합을 포함한, 다양한 정도의 이온 및 공유 결합을 수반한다. 특정한 경우, 용매화물은 예를 들어 1개 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우, 단리가 가능할 것이다. 용어 "용매화물"은 용액-상 및 단리가 가능한 용매화물 둘 다를 포함하고자 한다. 용매화물을 형성할 수 있는 용매의 비제한적인 예는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산, 또는 에탄올아민 등을 포함한다.
- [0119] 용매화물은 약제 화학에서 잘 알려져 있다. 이들은 물질의 제조를 위한 공정(예를 들어, 이들의 정제와 관련하여, 물질의 저장(예를 들어, 이의 안정성) 및 물질의 처리의 용이성에서 중요할 수 있고 종종 화학적 합성의 단리 또는 정제 단계의 일부로서 형성된다. 당업자는 수화물 또는 다른 용매화물이 주어진 화합물을 제조하기 위해 사용된 단리 조건 또는 정제 조건에 의해 형성되었는지를 표준적이며 오랫동안 사용된 기법에 의해 결정할 수 있다. 이러한 기법의 예는 열중량 분석(TGA), 시차 주사 열량분석(DSC), X선 결정학(예를 들어, 단결정 X선 결정학 또는 X선 분말 회절) 및 고체상 NMR(SS-NMR, 매직 각 스피닝 NMR 또는 MAS-NMR로도 알려짐)을 포함한다. 이러한 기법은 NMR, IR, HPLC 및 MS만큼 숙련된 화학자의 표준 분석 도구의 중요한 부분이다. 대안적으로, 당업자라면 특정 용매화물에 요구되는 용매의 양을 포함하는 결정화 조건을 사용하여 용매화물을 의도적으로 형성할 수 있다. 이후, 위에 기술된 표준 방법을 사용하여 용매화물이 형성되었는지를 확립할 수 있다. 또한, 임의의 착체(예를 들어, 시클로텍스트린과 같은 화합물과의 포접 화합물 또는 포접체, 또는 금속과의 착체)가 포괄된다.
- [0120] 더 나아가, 본 화합물은 하나 이상의 다형체(결정성) 또는 비정질 형태를 가질 수 있다.
- [0121] 본 화합물은 하나 이상의 동위원소 치환을 갖는 화합물을 포함하고, 특정 원소에 대한 언급은 이 원소의 모든 동위원소를 이의 범위 내에 포함한다. 예를 들어, 수소에 대한 언급은 ^1H , $^2\text{H(D)}$, 및 $^3\text{H(T)}$ 를 그 범위 내에 포함한다. 마찬가지로, 탄소 및 산소에 대한 언급은 각각 그 범위 내에서 ^{12}C , ^{13}C , 및 ^{14}C , 그리고 ^{16}O 및 ^{18}O 를 포함한다. 동위원소는 방사성 또는 비방사성일 수 있다. 일 구현예에서, 화합물은 방사성 동위원소를 포함하지 않는다. 이러한 화합물은 치료적 용도에 바람직하다. 그러나, 다른 구현예에서 화합물은 하나 이상의 방사성 동위원

소를 포함할 수 있다. 이러한 방사성 동위원소를 포함하는 화합물은 진단적 맥락에서 유용할 수 있다.

- [0122] 치료 방법 및 용도
- [0123] HR-NMIBC의 치료 방법으로서, HR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에게 약 8 mg/일 용량의 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하거나, 이러한 단계로 이루어지거나, 이러한 단계로 본질적으로 이루어진 방법이 본원에 기술된다.
- [0124] HR-NMIBC의 치료 방법으로서, HR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에게 약 6 mg/일 용량의 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하거나, 이러한 단계로 이루어지거나, 이러한 단계로 본질적으로 이루어진 방법이 본원에 기술된다.
- [0125] IR-NMIBC의 치료 방법으로서, IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에게 약 8 mg/일 용량의 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하거나, 이러한 단계로 이루어지거나, 이러한 단계로 본질적으로 이루어진 방법이 본원에 추가로 제공된다.
- [0126] IR-NMIBC의 치료 방법으로서, IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에게 약 6 mg/일 용량의 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하거나, 이러한 단계로 이루어지거나, 이러한 단계로 본질적으로 이루어진 방법이 본원에 추가로 제공된다.
- [0127] HR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 FGFR 억제제(특히 약 8 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 8 mg/일 용량의 엘다피티닙)의 용도가 본원에 기술된다.
- [0128] HR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 FGFR 억제제(특히 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 6 mg/일 용량의 엘다피티닙)의 용도가 본원에 기술된다.
- [0129] HR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 FGFR 억제제의 용도로서, 특히 FGFR 억제제(특히 엘다피티닙)는 약 8 mg/일의 용량으로 투여되거나 투여될 예정인, 용도가 본원에 기술된다.
- [0130] HR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 FGFR 억제제의 용도로서, 특히 FGFR 억제제(특히 엘다피티닙)는 약 6 mg/일의 용량으로 투여되거나 투여될 예정인, 용도가 본원에 기술된다.
- [0131] IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 FGFR 억제제(특히 약 8 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 8 mg/일 용량의 엘다피티닙)의 용도가 본원에 기술된다.
- [0132] IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 FGFR 억제제(특히 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 6 mg/일 용량의 엘다피티닙)의 용도가 본원에 기술된다.
- [0133] IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 FGFR 억제제의 용도로서, 특히 FGFR 억제제(특히 엘다피티닙)는 약 8 mg/일의 용량으로 투여되거나 투여될 예정인, 용도가 본원에 기술된다.
- [0134] IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 FGFR 억제제의 용도로서, 특히 FGFR 억제제(특히 엘다피티닙)는 약 6 mg/일의 용량으로 투여되거나 투여될 예정인, 용도가 본원에 기술된다.
- [0135] HR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제(특히 FGFR 억제제(특히 엘다피티닙)는 약 8 mg/일의 용량으로 투여되거나 투여될 예정임)가 본원에 기술된다.
- [0136] HR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제(특히 FGFR 억제제(특히 엘다피티닙)는 약 6 mg/일의 용량으로 투여되거나 투여될 예정임)가 본원에 기술된다.

- [0137] IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제(특히 FGFR 억제제(특히 엘다피티닙)는 약 8 mg/일의 용량으로 투여되거나 투여될 예정임)가 본원에 기술된다.
- [0138] IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제(특히 FGFR 억제제(특히 엘다피티닙)는 약 6 mg/일의 용량으로 투여되거나 투여될 예정임)가 본원에 기술된다.
- [0139] 상기 방법 및 용도는 또한 HR-NHIMB 또는 IR-NMIBC로 진단된 환자에게 적어도 1개, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 FGFR 억제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0140] 특정 구현예에서, 환자는 상기 FGFR 억제제의 투여 전에 적어도 하나의 요법을 받았다. 추가 구현예에서, 환자는 상기 FGFR 억제제의 상기 투여 전에 BCG 요법을 받았다.
- [0141] 일부 구현예에서, BCG 요법은 적절한 BCG 요법이다. 적절한 BCG 요법을 위한 최소 요건은 (1) 초기 유도 과정 총 6회 용량 중 적어도 5회 + 6개월 기간 동안 적어도 1회 유지(3회 전체 주간 용량 중 2회), 또는 (2) 초기 유도 과정 총 6회 용량 중 적어도 5회 + 두 번째 유도 과정 총 6회 용량 중 적어도 2회를 포함한다. BCG의 총 용량은 최소 1×10^8 콜로니 형성 단위(CFU)의 전체 바이알 1개를 포함한다.
- [0142] 일부 구현예에서, 환자는 BCG 요법에 반응이 없다. 환자가 다음의 재발 질환 상태 중 하나를 나타내고, 적절한 BCG 요법을 받았던 경우 환자는 BCG 요법에 반응하지 않는다. 재발 질환 상태는 다음과 같다: (1) 적절한 BCG 요법 완료 후 12개월 이내에 지속성 또는 재발성 상피내 암종(CIS) 단독 또는 재발성 Ta/T1(비침습성 유도 질환/종양이 상피하 결합 조직을 침범함) 질환 동반, (2) 적절한 BCG 요법 완료 후 6개월 이내에 재발성 상급 Ta/T1 질환, 또는 (3) BCG 과정 유도 후 첫 번째 질환 평가에서 상급 T1.
- [0143] 다른 추가 구현예에서, 환자는 BCG 경험자이다. 환자가 BCG 요법 완료 후 12개월 이내에 재발성 상급 Ta/T1 질환이 있고 선행 BCG 요법이 최소 치료 요건인 경우, 환자는 BCG 경험자이다. 최소 치료 요건은 다음과 같다: (1) 초기 유도 과정의 총 6회 용량 중 적어도 5회; 및 (2) 초기 유도 과정의 총 6회 용량 중 적어도 5회 + 6개월 기간 동안 적어도 1회 유지(3회 주간 용량 중 2회). 유지 기간 동안 1/2 또는 1/3의 용량이 허용된다.
- [0144] 특정 구현예에서, 환자는 유도 종양이 있다. 유도 종양은 장기 내부를 감싸는 조직에서 자랄 수 있으며, 방광, 갑상선, 및 유방에서 발생할 수 있다.
- [0145] 추가 구현예에서, 환자는 상피내 암종이 있다. 특정 구현예에서, 상피내 암종은 이들이 최초로 형성된 부위에 남아 있는 비정상 세포군을 지칭한다. 특정 구현예에서, 환자는 0기 질환이 있다.
- [0146] 일부 구현예에서, 환자는 이전에 방광 절제술, 즉 방광 전체 또는 일부를 제거하거나 신체의 낭종을 제거하기 위한 수술을 받은 적이 없거나 이에 대해 부적격하다. 적격성은 예를 들어 치료 의사가 판단할 수 있다.
- [0147] 일부 구현예에서, 환자는 불완전 경요도 절제술, 예를 들어 요도를 통해 삽입된 특수 기구로 조직을 제거하는 수술 경험이 있다.
- [0148] 특정 구현예에서, FGFR 억제제의 상기 투여는 위약을 투여받은, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC이 있는 환자 집단에 비해 증가한 RFS, 진행까지의 기간, 질환 악화까지의 기간, 질환 특이적 생존율, OS, RFS 비율, RFS2, 또는 CR을 제공한다. 특정 구현예에서, FGFR 억제제의 상기 투여는 위약이 투여된, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC가 있는 환자 모집단에 비해 증가한 RFS를 제공한다. 특정 구현예에서, FGFR 억제제의 상기 투여는 위약이 투여된, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC가 있는 환자 모집단에 비해 증가한 진행까지의 기간을 제공한다. 특정 구현예에서, FGFR 억제제의 상기 투여는 위약이 투여된, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC가 있는 환자 모집단에 비해 증가한 질환 특이적 생존율을 제공한다. 특정 구현예에서, FGFR 억제제의 상기 투여는 위약이 투여된, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC가 있는 환자 모집단에 비해 증가한 OS를 제공한다. 특정 구현예에서, FGFR 억제제의 상기 투여는 위약이 투여된, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC가 있는 환자 모집단에 비해 증가한 RFS 비율을 제공한다. 특정 구현예에서, FGFR 억제제의 상기 투여는 위약이 투여된, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC가 있는 환자 모집단에 비해 증가한 RFS2를 제공한다. 특정 구현예에서, FGFR 억제제의 상기 투여는 위약이 투여된, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC가 있는 환자 모집단에 비해 증가한 CR을 제공한다.
- [0149] 특정 구현예에서, RFS 비율의 증가는 6개월에 결정된다. 특정 구현예에서, RFS 비율의 증가는 12개월에 결정된다.

다. 특정 구현예에서, RFS 비율의 증가는 24개월에 결정된다.

- [0150] 특정 구현예에서, 항종양 활성의 개선은 위약을 사용한 치료 대비 상대적이다. 특정 구현예에서, 항종양 활성의 개선은 무치료 대비 상대적이다. 특정 구현예에서, 항종양 활성의 개선은 표준치료 대비 상대적이다. 특정 구현예에서, 항종양 활성의 개선은 연구자의 선택 대비 상대적이다. 특정 구현예에서, 항종양 활성의 개선은 방광내 젬시타빈이 투여된, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC가 있는 환자 모집단 대비 상대적이다. 특정 구현예에서, 항종양 활성의 개선은 방광내 미토마이신 C(MMC)/온열 MMC가 투여된 HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC가 있는 환자 모집단 대비 상대적이다.
- [0151] 젬시타빈 염산염(GEMZAR®로도 지칭됨)의 활성 성분인 젬시타빈은 방광내 장치에 의해 예를 들어, 요도 카테터를 통해 방광으로 투여될 수 있는 뉴클레오시드 대사 억제제이다. 젬시타빈은 200 mg/일회용 바이알 또는 1 g/일회용 바이알로 투여될 수 있다. 젬시타빈 HC1은 2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 모노하이드로클로라이드(β -이성체)이다.
- [0152] 미토마이신 C(MUTAMYCIN®로도 지칭됨)은 방광내 장치로 투여될 수 있는, 박테리아 스트렙토미세스 카이스피토수스 및 기타 스트렙토미세스 박테리아 중에서 분리된 메틸아지리노피롤로인돌레디온 항종양 항생제이다. MMC의 방광내 투여는 선택적으로 온열, 예를 들어 마이크로파 유도 온열 요법과 방광내 동시 투여될 수 있다. 마이크로파 유도 온열 요법을 달성하기 위해, 어플리케이션으로 직접 조사하여 방광 벽에 온열을 전달할 수 있다.
- [0153] 일부 구현예에서, 환자는 약 6개월에 FGFR 억제제에 대한 CR을 나타낸다. 일부 구현예에서, 환자는 약 3개월에 FGFR 억제제에 대한 CR을 나타낸다.
- [0154] 또한, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC로 진단된, FGFR 억제제로 치료를 받은 적이 없는 환자에 비해, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC로 진단된 환자에서 RFS, 진행까지의 기간, 질환 악화까지의 기간, 질환 특이적 생존율, OS, RFS 비율, RFS2, 또는 CR을 개선하기 위한 방법 또는 용도로서, 상기 방법은 HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에게 FGFR 억제제(특히 약 8 mg/일 용량 또는 특히 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 8 mg/일 용량의 엘다피티닙 또는 보다 특히 약 6 mg/일 용량의 엘다피티닙)를 투여하는 단계를 포함하거나, 이러한 단계로 이루어지거나, 이러한 단계로 본질적으로 이루어진, 방법 또는 용도가 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, HR-NMIBC로 진단된, FGFR 억제제로 치료를 받은 적이 없는 환자에 비해, HR-NMIBC로 진단된 환자에서 RFS를 개선하기 위한 방법 또는 용도로서, 상기 방법은 HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에게 FGFR 억제제(특히 약 8 mg/일 용량 또는 특히 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 8 mg/일 용량의 엘다피티닙 또는 보다 특히 약 6 mg/일 용량의 엘다피티닙)를 투여하는 단계를 포함하는, 방법 또는 용도가 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, HR-NMIBC로 진단된, FGFR 억제제로 치료를 받은 적이 없는 환자에 비해, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC로 진단된 환자에서 진행까지의 기간을 개선하기 위한 방법 또는 용도로서, 상기 방법은 HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에게 FGFR 억제제(특히 약 8 mg/일 용량 또는 특히 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 8 mg/일 용량의 엘다피티닙 또는 보다 특히 약 6 mg/일 용량의 엘다피티닙)를 투여하는 단계를 포함하는, 방법 또는 용도가 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, HR-NMIBC로 진단된, FGFR 억제제로 치료를 받은 적이 없는 환자에 비해, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC로 진단된 환자에서 질환 특이적 생존율을 개선하기 위한 방법 또는 용도로서, 상기 방법은 HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에게 FGFR 억제제(특히 약 8 mg/일 용량 또는 특히 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 8 mg/일 용량의 엘다피티닙 또는 보다 특히 약 6 mg/일 용량의 엘다피티닙)를 투여하는 단계를 포함하는, 방법 또는 용도가 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, HR-NMIBC로 진단된, FGFR 억제제로 치료를 받은 적이 없는 환자에 비해, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC로 진단된 환자에서 OS를 개선하기 위한 방법 또는 용도로서, 상기 방법은 HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에게 FGFR 억제제(특히 약 8 mg/일 용량 또는 특히 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 8 mg/일 용량의 엘다피티닙 또는 보다 특히 약 6 mg/일 용량의 엘다피티닙)를 투여하는 단계를 포함하는, 방법 또는 용도가 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC로 진단된, FGFR 억

제제로 치료를 받은 적이 없는 환자에 비해, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC로 진단된 환자에서 RFS 비율을 개선하기 위한 방법 또는 용도로서, 상기 방법은 HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에게 FGFR 억제제(특히 약 8 mg/일 용량 또는 특히 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 8 mg/일 용량의 엘다피티닙 또는 보다 특히 약 6 mg/일 용량의 엘다피티닙)를 투여하는 단계를 포함하는, 방법 또는 용도가 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC로 진단된, FGFR 억제제로 치료를 받은 적이 없는 환자에 비해, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC로 진단된 환자에서 RFS2를 개선하기 위한 방법 또는 용도로서, 상기 방법은 HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에게 FGFR 억제제(특히 약 8 mg/일 용량 또는 특히 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 8 mg/일 용량의 엘다피티닙 또는 보다 특히 약 6 mg/일 용량의 엘다피티닙)를 투여하는 단계를 포함하는, 방법 또는 용도가 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC로 진단된, FGFR 억제제로 치료를 받은 적이 없는 환자에 비해, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC로 진단된 환자에서 CR을 개선하기 위한 방법 또는 용도로서, 상기 방법은 HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에게 FGFR 억제제(특히 약 8 mg/일 용량 또는 특히 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 8 mg/일 용량의 엘다피티닙 또는 보다 특히 약 6 mg/일 용량의 엘다피티닙)를 투여하는 단계를 포함하는, 방법 또는 용도가 본원에 제공된다.

[0155] 특정 구현예에서, 개선은 위약을 사용한 치료 대비 상대적이다. 특정 구현예에서, 항종양 활성의 개선은 무치료 대비 상대적이다. 특정 구현예에서, 항종양 활성의 개선은 표준치료 대비 상대적이다. 특정 구현예에서, 항종양 활성의 개선은 연구자의 선택 대비 상대적이다. 특정 구현예에서, 항종양 활성의 개선은 방광내 젬시타빈이 투여된, HR-NMIBC가 있는 환자 모집단 대비 상대적이다. 특정 구현예에서, 항종양 활성의 개선은 방광내 미토마이신 C(MMC)/온열 MMC가 투여된 HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC가 있는 환자 모집단 대비 상대적이다.

[0156] *하나 이상의 FGFR 유전적 변형의 존재에 대한 샘플 평가*

[0157] 또한, HR-NMIBC의 치료 방법으로서, (a) HR-NMIBC로 진단된 환자의 생물학적 샘플을 하나 이상의 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 유전자 변형의 존재에 대해 평가하는 단계; 및 (b) 하나 이상의 FGFR 유전자 변형이 샘플에 존재하는 경우, 환자에게 FGFR 억제제(특히 약 8 mg/일 용량 또는 특히 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 8 mg/일 용량의 엘다피티닙 또는 보다 특히 약 6 mg/일 용량의 엘다피티닙)를 투여하는 단계를 포함하거나, 이러한 단계로 이루어지거나, 이러한 단계로 본질적으로 이루어진 방법이 본원에 기술된다.

[0158] 또한, IR-NMIBC의 치료 방법으로서, (a) IR-NMIBC로 진단된 환자의 생물학적 샘플을 하나 이상의 FGFR 유전자 변형(특히 하나 이상의 FGFR2 또는 FGFR3 변형)의 존재에 대해 평가하는 단계, 및 (b) 하나 이상의 FGFR 유전자 변형이 샘플에 존재하는 경우, 환자에게 FGFR 억제제(특히 약 8 mg/일 용량 또는 특히 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 8 mg/일 용량의 엘다피티닙 또는 보다 특히 약 6 mg/일 용량의 엘다피티닙)를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 기술된다.

[0159] HR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 FGFR 억제제(특히 약 8 mg/일 용량 또는 특히 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 8 mg/일 용량의 엘다피티닙 또는 보다 특히 약 6 mg/일 용량의 엘다피티닙)의 용도로서, 하나 이상의 FGFR2 또는 3 유전자 변형의 존재에 대해 환자의 생물학적 샘플을 평가한 후 하나 이상의 FGFR2 또는 3 유전자 변형이 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제(특히 엘다피티닙)가 투여되거나 투여될 예정인, 용도가 본원에 기술된다.

[0160] HR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 FGFR 억제제의 용도로서, 특히 FGFR 억제제(특히 엘다피티닙)는 약 8 mg/일의 용량으로 투여되거나 투여될 예정이고, 하나 이상의 FGFR2 또는 3 유전자 변형의 존재에 대해 환자의 생물학적 샘플을 평가한 후 하나 이상의 FGFR2 또는 3 유전자 변형이 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제(특히 엘다피티닙)가 투여되거나 투여될 예정인, 용도가 본원에 기술된다. 일 구현예에서, FGFR 억제제(특히 엘다피티닙)는 약 6 mg/일의 용량으로 투여되거나 투여될 예정이다.

[0161] IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 FGFR 억제제(특히 약 8 mg/일 용량 또는 특히 약 6 mg/일 용량으로, 특히 엘다피티닙, 보다 특히 약 8 mg/일 용량의 엘다피티닙 또는 보다 특히 약 6 mg/일 용량의 엘다피티닙)의 용도로서, 하나 이상의 FGFR2 또는 3 유전자 변형의 존재에 대해 환자의 생물학적 샘플을 평가한 후 하나 이상의 FGFR2 또는 3 유전자 변형이 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제(특히 엘다피티닙)가 투여되거나 투여될 예정인, 용도가 본원에 기술된다.

된다.

- [0162] IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 FGFR 억제제의 용도로서, 특히 FGFR 억제제(특히 얼다피티닙)는 약 8 mg/일의 용량으로 투여되거나 투여될 예정이고, 하나 이상의 FGFR2 또는 3 유전자 변형의 존재에 대해 환자의 생물학적 샘플을 평가한 후 하나 이상의 FGFR2 또는 3 유전자 변형이 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제(특히 얼다피티닙)가 투여되거나 투여될 예정인, 용도가 본원에 기술된다. 일 구현예에서, FGFR 억제제(특히 얼다피티닙)는 약 6 mg/일의 용량으로 투여되거나 투여될 예정이다.
- [0163] HR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제로서, 특히 FGFR 억제제(특히 얼다피티닙)는 약 8 mg/일의 용량으로 투여되거나 투여될 예정이고, 하나 이상의 FGFR2 또는 3 유전자 변형의 존재에 대해 환자의 생물학적 샘플을 평가한 후 하나 이상의 FGFR2 또는 3 유전자 변형이 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제(특히 얼다피티닙)가 투여되거나 투여될 예정인, FGFR 억제제가 본원에 기술된다. 일 구현예에서, FGFR 억제제(특히 얼다피티닙)는 약 6 mg/일의 용량으로 투여되거나 투여될 예정이다.
- [0164] IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제로서, 특히 FGFR 억제제(특히 얼다피티닙)는 약 8 mg/일의 용량으로 투여되거나 투여될 예정이고, 하나 이상의 FGFR2 또는 3 유전자 변형의 존재에 대해 환자의 생물학적 샘플을 평가한 후 하나 이상의 FGFR2 또는 3 유전자 변형이 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제(특히 얼다피티닙)가 투여되거나 투여될 예정인, FGFR 억제제가 본원에 기술된다. 일 구현예에서, FGFR 억제제(특히 얼다피티닙)는 약 6 mg/일의 용량으로 투여되거나 투여될 예정이다.
- [0165] 하나 이상의 FGFR 유전적 변형의 존재에 대해 생물학적 샘플을 평가하는 다음의 방법은 임의의 상기 개시된 치료 방법 및 용도에 동일하게 적용한다.
- [0166] 하나 이상의 FGFR 유전적 변형이 환자의 생물학적 샘플에 존재하는 경우, 개시된 방법은 환자에서 암 치료에 적합하다. 일부 구현예에서, FGFR 유전적 변형은 하나 이상의 FGFR 융합 유전자, 특히 하나 이상의 FGFR2 또는 FGFR3 융합 유전자일 수 있다. 일부 구현예에서, FGFR 유전적 변형은 하나 이상의 FGFR 돌연변이, 특히 하나 이상의 FGFR3 돌연변이일 수 있다. 일부 구현예에서, FGFR 유전적 변형은 하나 이상의 FGFR 증폭일 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 FGFR 유전적 변형의 조합은 환자의 생물학적 샘플에 존재할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, FGFR 유전적 변형은 하나 이상의 FGFR 융합 유전자 및 하나 이상의 FGFR 돌연변이일 수 있다. 일부 구현예에서, FGFR 유전적 변형은 하나 이상의 FGFR 융합 유전자 및 하나 이상의 FGFR 증폭일 수 있다. 일부 구현예에서, FGFR 유전적 변형은 하나 이상의 FGFR 돌연변이 및 하나 이상의 FGFR 증폭일 수 있다. 또 다른 구현예에서, FGFR 유전적 변형은 하나 이상의 FGFR 융합 유전자, 돌연변이, 및 증폭일 수 있다. 예시적인 FGFR 융합 유전자는 표 1에 제공되며, FGFR2-BICC1; FGFR2-CASP7; FGFR3-BAIAP2L1; FGFR3-TACC3 V1; FGFR3-TACC3 V3; 또는 이들의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0167] 하나 이상의 FGFR 유전적 변형의 존재에 대해 생물학적 샘플을 평가하는 적합한 방법은 본원의 방법 부문 및 전문이 본원에 참조로 포함된 W02016/048833 및 미국 특허 출원 16/723,975호에 기재되어 있다. 예를 들어, 제한하려는 의도 없이, 하나 이상의 FGFR 유전적 변형의 존재에 대해 생물학적 샘플을 평가하는 것은 다음의 단계의 임의의 조합을 포함할 수 있다: 생물학적 샘플로부터 RNA를 분리하는 단계; RNA로부터 cDNA를 합성하는 단계; 및 cDNA(사전 증폭 또는 비-사전 증폭된 cDNA)를 증폭시키는 단계. 일부 구현예에서, 하나 이상의 FGFR 유전적 변형의 존재에 대해 생물학적 샘플을 평가하는 것은 다음을 포함할 수 있다: 하나 이상의 FGFR 유전적 변형에 결합하고 이를 증폭하는 한 쌍의 프라이머로 환자로부터 cDNA를 증폭하는 단계; 및 하나 이상의 FGFR 유전적 변형이 샘플에 존재하는지 여부를 결정하는 단계. 일부 양태에서, cDNA는 사전 증폭될 수 있다. 일부 양태에서, 평가하는 단계는 샘플로부터 RNA를 분리하는 단계, 분리된 RNA로부터 cDNA를 합성하는 단계, 및 cDNA를 사전 증폭시키는 단계를 포함할 수 있다.
- [0168] 증폭 단계를 수행하기 위한 적합한 프라이머 쌍은 하기 표 3에서 예시하는 바와 같이 W02016/048833에 개시된 것을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다:

[0169] [표 3]

표적	정방향 프라이머	역방향 프라이머 5'-3'
FGFR3-TACC3 V1	GACCTGGACCGTGTCTTACC (서열번호 5)	CTTCCCCAGTTCAGGTTCTT (서열번호 6)
FGFR3-TACC3 V3	AGGACCTGGACCGTGTCTT (서열번호 7)	TATAGGTCCGGTGGACAGGG (서열번호 8)
FGFR3-BAIAP2L1	CTGGACCGTGTCTTACCGT (서열번호 9)	GCAGCCCAGGATTGAAGTGT (서열번호 10)
FGFR2-BICC1	TGGATCGAATTCTCACTCTACA (서열번호 11)	GCCAAGCAATCTGCGTATTTG (서열번호 12)
FGFR2-CASP7	GCTCTTCAATACAGCCCTGATCA (서열번호 13)	ACTTGGATCGAATTCTCACTCTCA (서열번호 14)
FGFR2-CCDC6	TGGATCGAATTCTCACTCTACA (서열번호 15)	GCAAAGCCTGAATTTCTTGAATAA (서열번호 16)
FGFR3 R248C	GCATCCGGCAGACGTACA (서열번호 17)	CCCCGCCTGCAGGAT (서열번호 18)
FGFR3 S249C	GCATCCGGCAGACGTACA (서열번호 19)	CCCCGCCTGCAGGAT (서열번호 20)
FGFR3 G370C	AGGAGCTGGTGGAGGCTGA (서열번호 21)	CCGTAGCTGAGGATGCCTG (서열번호 22)
FGFR3 Y373C	CTGGTGGAGGCTGACGAG (서열번호 23)	AGCCCACCCCGTAGCT (서열번호 24)
FGFR3 R248C	GTCTGGGAGAACAAGTTTGGC (서열번호 25)	GTCTGTTTGGCCGCGAG (서열번호 26)
FGFR3 S249C	GTCTGGGAGAACAAGTTTGGC (서열번호 27)	GTCTGTTTGGCCGCGAG (서열번호 28)
FGFR3 G370C	AGGAGCTGGTGGAGGCTGA (서열번호 29)	CCGTAGCTGAGGATGCCTG (서열번호 30)
FGFR3 Y373C	GACGAGGCGGGCAGTG (서열번호 31)	GAAGAAGCCCACCCCGTAG (서열번호 32)

[0170]

[0171]

하나 이상의 FGFR 유전적 변형의 존재는 진단 시, 종양 절제 후, 1차 요법 후, 임상 치료 동안, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 임의의 적합한 시점에 평가될 수 있다.

[0172]

예를 들어, 환자로부터 취한 생물학적 샘플을 분석하여, 환자가 앓고 있거나 앓을 수 있는 병태 또는 질환, 예컨대 암이 FGFR의 수준 또는 활성의 상향-조절 또는 정상 FGFR 활성화에 대한 경로의 감각, 또는 이들 성장 인자 신호전달 경로의 상향조절 예컨대 성장 인자 리간드 수준 또는 성장 인자 리간드 활성의 상향조절 또는 FGFR 활성화의 생화학적 경로 하류의 상향조절을 초래하는 유전자 이상 또는 비정상적 단백질 발현을 특징으로 하는 것 인지를 결정할 수 있다.

[0173]

FGFR 신호의 활성화 또는 감각을 야기하는 이러한 이상의 예는 세포자멸사 경로의 손실 또는 억제, 수용체 또는 리간드의 상향-조절, 또는 수용체 또는 리간드의 유전적 변형, 예를 들어, PTK 변이체의 존재를 포함한다. FGFR1, FGFR2, FGFR3, 또는 FGFR4의 유전적 변형 또는 FGFR1의 상향-조절, 특히 과발현 또는 FGFR2 또는 FGFR3의 기능 획득 유전적 변형을 갖는 종양은 FGFR 억제제에 특히 감수성일 수 있다.

[0174]

상기 방법, 승인된 의약품, 및 용도는 투여 단계 전에 생물학적 샘플에서 하나 이상의 FGFR 유전적 변형의 존재를 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0175]

진단 검사 및 스크리닝은 전형적으로 종양 생검 샘플, 혈액 샘플(탈락된 종양 세포의 단리 및 농축), 분변 생검, 객담, 염색체 분석, 흉수, 복막액, 협측 찌름(buccal spear), 생검, 순환 DNA, 또는 소변으로부터 선택되는 생물학적 샘플에 대하여 수행된다. 특정 구현예에서, 생물학적 샘플은 혈액, 림프액, 골수, 고형 종양 샘플, 또는 이들의 임의의 조합이다. 특정 구현예에서, 생물학적 샘플은 고형 종양 샘플이다. 특정 구현예에서, 생물학적 샘플은 혈액 샘플이다. 특정 구현예에서, 생물학적 샘플은 소변 샘플이다.

[0176]

단백질의 상향-조절 및 유전적 변형의 식별 및 분석 방법은 당업자에게 알려져 있다. 스크리닝 방법은 역-전사 효소 폴리머라제 연쇄 반응(RT-PCR)과 같은 표준 방법 또는 원위치 형광 혼성화(fluorescence in situ

hybridization: FISH)와 같은 원위치 혼성화를 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.

- [0177] FGFR, 특히, 본원에 기재된 바와 같은 FGFR에서 유전적 변형을 담지하는 개체의 식별은 환자가 얼다피티닙에 의한 치료에 특히 적합하다는 것을 의미할 수 있다. 종양은 치료 전에 FGFR 변이체의 존재에 대해 우선적으로 스크리닝될 수 있다. 스크리닝 과정은 전형적으로 직접 서열분석, 올리고뉴클레오타이드 마이크로어레이 분석, 또는 돌연변이체 특이적 항체를 포함할 것이다. 또한, 이러한 유전적 변형을 갖는 종양의 진단은 RT-PCR 및 FISH와 같이 당업자에게 알려지고 본원에 설명되는 기술을 사용하여 수행될 수 있을 것이다.
- [0178] 또한, 예를 들어, FGFR의 유전적 변형은, 예를 들어, PCR을 이용한 종양 생검의 직접적 서열분석 및 본원에 앞서 기재한 바와 같이 PCR 생성물을 직접 서열분석하는 방법에 의해 식별될 수 있다. 당업자는 전술한 단백질의 과발현, 활성화, 또는 돌연변이의 검출을 위한 이러한 잘 알려진 기술 모두가 본 경우에 적용될 수 있음을 인식할 것이다.
- [0179] RT-PCR에 의한 스크리닝에서, 종양에서의 mRNA 수준은 mRNA의 cDNA 복제물을 생성한 후에, PCR에 의한 cDNA의 증폭에 의해 평가된다. PCR 증폭의 방법, 프라이머의 선택, 및 증폭을 위한 조건은 당업자에게 알려져 있다. 핵산 조작 및 PCR은, 예를 들어, 문헌[Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc.], 또는 문헌[Innis, M.A. et al., eds. (1990) PCR Protocols: a guide to methods and applications, Academic Press, San Diego]에 기재된 바와 같은 표준 방법에 의해 수행된다. 핵산 기법과 관련된 반응 및 조작은 또한 문헌[Sambrook et al., (2001), 3rd Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press]에 기재되어 있다. 대안적으로, 상업적으로 입수 가능한 RT-PCR 용 키트(예를 들어, Roche Molecular Biochemicals) 또는 미국 특허 4,666,828호; 4,683,202호; 4,801,531호; 5,192,659호, 5,272,057호, 5,882,864호, 및 6,218,529호에 제시되고 본원에 참조로 포함되는 바와 같은 방법이 사용될 수 있다. mRNA 발현을 평가하기 위한 원위치 혼성화 기법의 예는 원위치 형광 혼성화(FISH)일 것이다 (문헌[Angerer (1987) Meth. Enzymol., 152: 649] 참조).
- [0180] 일반적으로, 원위치 혼성화는 다음의 주요 단계를 포함한다: (1) 분석할 조직의 고정; (2) 표적 핵산의 접근성을 증가시키고 비특이적 결합을 감소시키기 위한 혼성화전 처리; (3) 생물학적 구조 또는 조직에서 핵산의 혼합물을 핵산으로 혼성화; (4) 혼성화에서 결합되지 않은 핵산 단편을 제거하기 위한 혼성화-후 세척, 및 (5) 혼성화된 핵산 단편의 검출. 이러한 적용에 사용되는 프로브는 전형적으로, 예를 들어 방사성동위원소 또는 형광 리포터로 표지된다. 바람직한 프로브는 엄격한 조건(stringent condition) 하에서 표적 핵산(들)과의 특이적 혼성화가 가능하도록 충분히 긴, 예를 들어 약 50개, 100개, 또는 200개 뉴클레오타이드 내지 약 1000개 이상의 뉴클레오타이드이다. FISH를 수행하기 위한 표준 방법은 문헌[Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc] 및 문헌[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]에 기재되어 있다.
- [0181] 유전자 발현 프로파일링을 위한 방법은 문헌[DePrimo et al. (2003), BMC Cancer, 3:3]에 기재되어 있다. 간단히, 프로토콜은 다음과 같다: 이중-가닥 cDNA를 총 RNA로부터, 첫 번째-가닥 cDNA 합성을 프라임하기 위한 (dT)24 올리고머(서열번호 38: tttttttttt tttttttttt tttt)를 사용하여 합성하고, 이어서 무작위 헥사머 프라이머를 이용하여 두 번째 가닥 cDNA를 합성한다. 이중-가닥 cDNA는 비오틀화 리보뉴클레오타이드를 사용한 cRNA의 시험관내 전사를 위한 주형으로서 사용된다. cRNA는 Affymetrix(Santa Clara, CA, USA)에 기술된 프로토콜에 따라 화학적으로 단편화한 다음 인간 게놈 어레이(Human Genome Arrays)에서 밤새 혼성화한다.
- [0182] 대안으로서, mRNA로부터 발현된 단백질 산물은 종양 샘플의 면역조직화학, 미량정량관을 이용한 고체상 면역분석, 웨스턴 블로팅, 2차원 SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기영동, ELISA, 유동 세포 분석, 및 특이적 단백질의 검출을 위한 당업계에 알려진 다른 방법에 의해 분석될 수 있다. 검출 방법은 부위-특이적 항체의 사용을 포함할 것이다. 당업자는 FGFR의 상향조절의 검출, 또는 FGFR 변이체 또는 돌연변이체의 검출을 위한 이러한 잘 알려진 기술 모두가 본 경우에 적용가능할 수 있음을 인식할 것이다.
- [0183] FGFR과 같은 단백질의 비정상적 수준은 표준 효소 분석, 예를 들어 본원에 기술된 분석을 사용하여 측정될 수 있다. 활성화 또는 과발현 또한 조직 샘플, 예를 들어 종양 조직에서 검출될 수 있을 것이다. Chemicon International로부터의 분석과 같은 것으로 티로신 키나제 활성을 측정함으로써, 관심 대상의 티로신 키나제가 샘플 용해물로부터 면역침전되고 이의 활성이 측정될 것이다.
- [0184] 이소형을 포함하는 FGFR의 과발현 또는 활성화의 측정을 위한 대안적인 방법은 미세혈관 밀도의 측정을 포함한

다. 이것은, 예를 들어 문헌[Orre and Rogers (Int J Cancer (1999), 84(2) 101-8]에 기술된 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 분석 방법은 또한 마커의 사용을 포함한다.

[0185] 이에 따라, 이들 기법 모두는 또한 본 발명의 화합물로 치료하는 데 특히 적합한 종양을 확인하기 위해 사용될 수 있다.

[0186] 엘다피티닙은 유전적 변형된 FGFR, 특히 돌연변이된 FGFR이 있는 환자의 치료에서 특히 유용하다. 특정 구현예에서, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC은 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형에 대해 감수성이다. 특정 구현예에서, FGFR2 또는 FGFR3 유전적 변형은 FGFR3 유전자 돌연변이 또는 FGFR2 또는 FGFR3 유전자 융합이다. 일부 구현예에서, FGFR3 유전자 돌연변이는 R248C, S249C, G370C, Y373C, 또는 이들의 임의의 조합이다. 추가 구현예에서, FGFR2 또는 FGFR3 유전자 융합은 FGFR3-TACC3, 특히, FGFR3-TACC3 V1 또는 FGFR3-TACC3 V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0187] 특정 구현예에서, FGFR2 및/또는 FGFR3 유전적 변형은 QIAGEN *therascreen*® FGFR RGQ RT-PCR 키트를 포함하지만 이에 한정되지 않는 상업적으로 입수가능한 키트를 사용하여 식별될 수 있다.

[0188] *약학적 조성물 및 투여 경로*

[0189] 이의 유용한 약학적 특성을 고려하여, 일반적으로 FGFR 억제제, 보다 구체적으로 엘다피티닙은 투여 목적을 위해 다양한 약학적 형태로 제형화될 수 있다.

[0190] 일 구현예에서, 약학적 조성물(예를 들어, 제형)은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 보조제, 부형제, 희석제, 충전제, 완충제, 안정화제, 보존제, 활택제, 또는 당업자에게 잘 알려진 다른 물질 및 선택적으로 다른 치료제 또는 예방제와 함께 적어도 하나의 본 발명의 활성 화합물을 포함한다.

[0191] 약학적 조성물을 제조하기 위하여, 일반적으로 FGFR 억제제, 보다 구체적으로 엘다피티닙의 유효량은 약학적으로 허용가능한 담체와의 친밀한 혼합물로 조합되며, 이러한 담체는 투여에 요망되는 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 약학적 조성물은 경구, 비경구, 국소, 비강내, 눈, 귀, 직장, 질내, 또는 경피 투여에 적절한 임의의 형태일 수 있다. 이들 약학적 조성물은, 바람직하게는 경구, 직장, 경피 투여에, 또는 비경구 주사에 의한 투여에 적합한 단위 투약 형태가 바람직하다. 예를 들어, 조성물을 경구 투약 형태로 제조함에 있어서, 통상의 약학적 매질 중 임의의 것, 예를 들어 현탁액, 시럽, 엘릭서, 및 용액과 같은 경구 액체 제제의 경우 물, 글리콜, 오일, 알코올 등; 또는 산제, 환제, 캡슐, 및 정제의 경우 전분, 당, 카올린, 활택제, 결합제, 붕해제 등과 같은 고체 담체가 이용될 수 있다.

[0192] 본 발명의 약학적 조성물, 특히, 캡슐 및/또는 정제는 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제(약학적으로 허용가능한 담체), 예컨대, 붕해제, 희석제, 충전제, 결합제, 완충제, 윤활제, 활택제, 증점제, 감미제, 향미제, 착색제, 보존제 등을 포함할 수 있다. 일부 부형제는 여러 용도로 사용될 수 있다.

[0193] 적합한 붕해제는 큰 팽창 계수를 갖는 것이다. 이의 예는 친수성, 불용성, 또는 불량하게 수용성인 가교된 중합체, 예컨대, 크로스포비돈(가교된 폴리비닐피롤리돈) 및 크로스카멜로스 나트륨(가교된 카복시메틸셀룰로스나트륨)이다. 본 발명에 따른 정제 중 붕해제의 양은 편리하게는 약 2.5 내지 약 15% w/w, 바람직하게는 약 2.5 내지 7% w/w의 범위, 특히, 약 2.5 내지 5% w/w의 범위일 수 있다. 붕해제는 이들의 특성에 따라 대량으로 사용될 때 지속 방출 제형을 수득하기 때문에, 희석제 또는 충전제로 불리는 비활성 물질로 이들을 희석하는 것이 유리하다.

[0194] 다양한 물질이 희석제 또는 충전제로서 사용될 수 있다. 예는 락토스 일수화물, 무수 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 만니톨, 소르비톨, 전분, 셀룰로스(예를 들어, 미정질 셀룰로스(Avicel™), 규화 미정질 셀룰로스), 이수화된 또는 무수 이염기성 인산칼슘, 및 당업계에 알려진 다른 것, 및 이들의 혼합물(예를 들어, Microcelac™로서 상업적으로 입수 가능한 미정질 셀룰로스(25%)와 락토스 일수화물(75%)의 분무 건조 혼합물)이다. 미정질 셀룰로스 및 만니톨이 바람직하다. 본 발명의 약학적 조성물 중 희석제 또는 충전제의 총량은 편리하게는 약 20% 내지 약 95% w/w의 범위이고, 바람직하게는 약 55% 내지 약 95% w/w, 또는 약 70% 내지 약 95% w/w, 또는 약 80% 내지 약 95% w/w, 또는 약 85% 내지 약 95%의 범위일 수 있다.

[0195] 윤활제 및 활택제는 특정 투약 형태의 제조에서 사용될 수 있으며, 보통 정제를 생성할 때 사용될 것이다. 윤활제 및 활택제의 예는 수소화된 식물성 오일, 예를 들어, 수소화된 면실유, 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 라우릴황산나트륨, 라우릴황산마그네슘, 콜로이드 실리카, 콜로이드 무수 실리카, 탭크, 이들의 혼합물, 및 당업계에 알려진 다른 것이다. 관심 대상의 윤활제는 스테아르산마그네슘 및 스테아르산마그네슘과 콜로이드 실리카

의 혼합물이며, 스테아르산마그네슘이 바람직하다. 바람직한 활택제는 콜로이드 무수 실리카이다.

- [0196] 존재한다면, 활택제는 일반적으로 총 조성물 중량의 0.2 내지 7.0% w/w, 특히, 0.5 내지 1.5% w/w, 보다 구체적으로는 1 내지 1.5% w/w를 포함한다.
- [0197] 존재한다면, 윤활제는 일반적으로 총 조성물 중량의 0.2 내지 7.0% w/w, 특히 0.2 내지 2% w/w, 또는 0.5 내지 2% w/w, 또는 0.5 내지 1.75% w/w, 또는 0.5 내지 1.5% w/w를 포함한다.
- [0198] 결합제는 선택적으로 본 발명의 약학적 조성물에서 사용될 수 있다. 적합한 결합제는 수용성 중합체, 예컨대, 알킬셀룰로스, 예컨대, 메틸셀룰로스; 하이드록시알킬셀룰로스, 예컨대, 하이드록시메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스 및 하이드록시부틸셀룰로스; 하이드록시알킬 알킬셀룰로스, 예컨대, 하이드록시에틸 메틸셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스; 카복시알킬셀룰로스, 예컨대, 카복시메틸셀룰로스; 카복시알킬셀룰로스의 알칼리 금속염, 예컨대, 카복시메틸셀룰로스나트륨; 카복시알킬알킬셀룰로스, 예컨대, 카복시메틸에틸셀룰로스; 카복시알킬셀룰로스 에스테르; 전분; 펙틴, 예컨대, 카복시메틸아밀로펙틴 나트륨; 키틴 유도체, 예컨대, 키토산; 이당류, 올리고당 및 다당류, 예컨대, 트레할로스, 시클로덱스트린 및 이들의 유도체, 알긴산, 알칼리 금속 및 이들의 암모늄염, 카라기난, 갈락토만난, 트래거캔스, 한천 한천, 아라비아 고무, 구아검, 및 잔탄검; 폴리아크릴산 및 이들의 염; 폴리메타크릴산, 이들의 염 및 에스테르, 메타크릴레이트 공중합체; 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리비닐알코올(PVA) 및 이들의 공중합체, 예를 들어, PVP-VA이다. 바람직하게는, 수용성 중합체는 하이드록시알킬 알킬셀룰로스, 예를 들어 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 예를 들어, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 15 cp이다.
- [0199] 다른 부형제, 예컨대, 착색제 및 색소가 또한 본 발명의 조성물에 첨가될 수 있다. 착색제 및 색소는 이산화티타늄 및 식품에 적합한 염료를 포함한다. 착색제 또는 색소는 본 발명의 제형에서 선택성 성분이지만, 착색제가 사용될 때, 총 조성물 중량을 기준으로 최대 3.5% w/w의 양으로 존재한다.
- [0200] 향미제는 조성물에서 선택적이며, 합성 향미 오일 및 향미 방향제 또는 천연 오일, 식물 잎, 꽃, 열매 등으로부터의 추출물 및 이들의 조합물로부터 선택될 수 있다. 이들은 계피유, 윈터그린유, 페퍼민트유, 베이유, 아니스유, 유칼립투스, 타미유를 포함할 수 있다. 또한 바닐라, 레몬, 오렌지, 포도, 라임 및 자몽을 포함하는 시트러스 오일, 및 사과, 바나나, 배, 복숭아, 딸기, 라즈베리, 체리, 자두, 파인애플, 살구 등을 포함하는 과일 에센스가 향미제로서 유용하다. 향미제의 양은 목적하는 감각 수용성 효과를 포함하는 다수의 인자에 따라 다를 수 있다. 일반적으로 향미제는 약 0% 내지 약 3%(w/w)의 양으로 존재할 것이다.
- [0201] 포름알데히드 스캐빈저는 포름알데히드를 흡수할 수 있는 화합물이다. 이들은, 예컨대, 포름알데히드 스캐빈저와 포름알데히드 사이에 하나 이상의 가역적 또는 비가역적 결합을 형성하도록, 포름알데히드와 반응성인 질소 중심을 포함하는 화합물을 포함한다. 예를 들어, 포름알데히드 스캐빈저는 포름알데히드와 후속적으로 결합할 수 있는 쉬프(schiff) 염기 이민을 형성하도록 포름알데히드와 반응성인 하나 이상의 질소 원자/중심을 포함한다. 예를 들어, 포름알데히드 스캐빈저는 하나 이상의 5 내지 8원 환식 고리를 형성하도록 포름알데히드와 반응성인 하나 이상의 질소 중심을 포함한다. 포름알데히드 스캐빈저는 바람직하게는 하나 이상의 아민 또는 아미드기를 포함한다. 예를 들어, 포름알데히드 스캐빈저는 아미노산, 아미노당, 알파 아민 화합물, 또는 이들의 접합체 또는 유도체, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 포름알데히드 스캐빈저는 둘 이상의 아민 및/또는 아미드를 포함할 수 있다.
- [0202] 포름알데히드 스캐빈저는, 예를 들어, 글리신, 알라닌, 세린, 트레오닌, 시스테인, 발린, 류신, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 아스파르트산, 글루탐산, 아르기닌, 리신, 오르니틴, 시트룰린, 타우린 피롤리신, 메글루민, 히스티딘, 아스파르탐, 프롤린, 트립토판, 시트룰린, 피롤리신, 아스파라긴, 글루타민 또는 이들의 접합체 또는 혼합물; 또는, 가능한 경우, 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0203] 본 발명의 양태에서, 포름알데히드 스캐빈저는 메글루민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 특히, 메글루민 염기이다.
- [0204] 일 구현예에서, 본원에 기재된 방법 및 용도에서, 엘다피티닙은, 엘다피티닙 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 특히 엘다피티닙 염기; 포름알데히드 스캐빈저, 특히 메글루민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 특히 메글루민 염기; 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물, 특히 정제 또는 캡슐로서 투여되거나 투여될 예정이다.
- [0205] 본 발명의 다른 목적은 포름알데히드 스캐빈저, 특히 메글루민, 및 엘다피티닙, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 용매화물, 특히 엘다피티닙 염기를 약학적으로 허용가능한 담체와 배합하고, 상기 배합물을 정제로

압축하거나, 상기 배합물을 캡슐에 충전하는 것을 특징으로 하는, 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물을 특히 정제 또는 캡슐 형태로 제조하는 공정을 제공하는 것이다.

[0206] 투여의 용이성으로 인해, 정제 및 캡슐은 가장 유리한 경구 투약 단위 형태를 나타내며, 이 경우에는 당연히 고체 약학적 담체가 이용된다. 비경구 조성물의 경우, 다른 성분이 예컨대 용해를 돕기 위하여 포함될 수 있긴 하지만, 담체는 대개 살균수를 적어도 대부분 포함할 것이다. 예를 들어, 담체가 염수 용액, 포도당 용액 또는 염수와 포도당 용액의 혼합물을 포함하는, 주사 가능한 용액이 제조될 수 있다. 주사 가능한 현탁액도 제조될 수 있는데, 이 경우에는 적절한 액체 담체, 현탁제 등이 이용될 수 있다. 경피 투여에 적합한 조성물에서, 담체는 선택적으로 침투 향상제 및/또는 적합한 습윤제를 포함하며, 이들은 선택적으로, 피부에 유의한 유해 영향을 끼치지 않는 소량의 임의의 성질의 적합한 첨가제와 배합된다. 상기 첨가제는 피부로의 투여를 용이하게 할 수 있고/있거나 목적하는 조성물을 제조하는데 도움을 줄 수 있다. 이들 조성물은 다양한 방식으로, 예를 들어 경피 패치로서, 스팟온(spot-on)으로서, 연고로서 투여될 수 있다. 전술한 약학적 조성물을 투여의 용이성 및 투약량의 균일성을 위하여 단위 투약 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원의 명세서 및 청구범위에서 사용되는 투약 단위 형태는 단위 투약량으로서 적합한 물리적으로 별개인 단위를 말하며, 각각의 단위는 필요한 약학적 담체와 회합하여 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정량의 활성 성분을 함유한다. 이러한 투약 단위 형태의 예로는 정제(분할선이 있거나 코팅된 정제를 포함), 캡슐, 환제, 분말 패킷, 웨이퍼, 주사가능 용액 또는 현탁액, 티스푼풀, 테이블스푼풀 등, 및 이의 분리형 멀티플이 있다.

[0207] 전술한 약학적 조성물을 투여의 용이성 및 투약량의 균일성을 위하여 단위 투약 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 투약 단위 형태는 일원화 투여형으로 적합한 물리적으로 분리된 단위를 말하는데, 각각의 단위는 필요한 약학적 담체와 결부되어 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정량의 유효 성분을 포함한다. 이러한 투약 단위 형태의 예로는 정제(분할선이 있거나 코팅된 정제를 포함), 캡슐, 환제, 분말 패킷, 웨이퍼, 주사가능 용액 또는 현탁액, 티스푼풀, 테이블스푼풀 등, 및 이의 분리형 멀티플이 있다. 바람직한 형태는 정제 및 캡슐이다.

[0208] 특정 구현예에서, FGFR 억제제는 고체 단위 투약 형태, 및 경구 투여에 적합한 고체 단위 투약 형태로 존재한다. 단위 투약 형태는 단위 용량 형태당 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 mg의 FGFR 억제제 또는 이들 값 중 둘에 의해 제한되는 범위의 양, 특히 단위 용량당 3, 4, 또는 5 mg을 함유할 수 있다.

[0209] 투여 방식에 따라, 약학적 조성물은 바람직하게 0.05 중량% 내지 99 중량%, 더 바람직하게는 0.1 중량% 내지 70 중량%, 보다 더 바람직하게는 0.1 중량% 내지 50 중량%의 본 발명의 화합물, 및 1 중량% 내지 99.95 중량%, 더 바람직하게는 30 중량% 내지 99.9 중량%, 보다 더 바람직하게는 50 중량% 내지 99.9 중량%의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 것이며, 모든 백분율은 조성물의 총 중량을 기준으로 한다.

[0210] 본 발명의 정제 또는 캡슐은 예를 들어 맛을 개선시키고 연하의 용이함 및 세련된 외관을 제공하기 위해 추가로 필름-코팅될 수 있다. 중합체성 필름-코팅 물질은 당업계에 알려져 있다. 바람직한 필름 코팅은 용매계 필름 코팅이 아닌 수계 필름 코팅인데, 용매계 필름 코팅이 더 많은 미량의 알데히드를 함유할 수 있기 때문이다. 바람직한 필름-코팅 물질은 Opadry® II 수성 필름 코팅 시스템, 예를 들어, Opadry® II 85F, 예컨대, Opadry® II 85F92209이다. 추가적인 바람직한 필름 코팅은 환경적 수분으로부터 보호하는 수계 필름 코팅, 예컨대, 수성 수분 장벽 필름 코팅 시스템인, Readilycoat®(예를 들어, Readilycoat® D), AquaPolish® MS, Opadry® amb, Opadry® amb II이다. 바람직한 필름-코팅은 폴리에틸렌 글리콜이 없는 PVA계 즉시 방출 시스템인 고성능 수분 장벽 필름 코팅인 Opadry® amb II이다.

[0211] 본 발명에 따른 정제에서, 중량에 관해 필름 코팅은 바람직하게는 총 정제 중량의 약 4%(w/w) 이하를 차지한다.

[0212] 본 발명에 따른 캡슐에 대해, 하프로멜로스(HPMC) 캡슐은 젤라틴 캡슐 이상으로 바람직하다.

[0213] 본 발명의 양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물은, 특히 캡슐 또는 정제의 형태로, 0.5 mg 내지 20 mg 염기 당량, 또는 2 mg 내지 20 mg 염기 당량, 또는 0.5 mg 내지 12 mg 염기 당량, 또는 2 mg 내지 12 mg 염기 당량, 또는 2 mg 내지 10 mg 염기 당량, 또는 2 mg 내지 6 mg 염기 당량, 또는 2 mg 염기 당량, 3 mg 염기 당량, 4 mg 염기 당량, 5 mg 염기 당량, 6 mg 염기 당량, 7 mg 염기 당량, 8 mg 염기 당량, 9 mg 염기 당량, 10 mg 염기 당량, 11 mg 염기 당량, 또는 12 mg 염기 당량의 었다피티닙, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 용매화물을 포함한다. 특히, 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물은 3 mg 염기 당량, 4 mg 염기 당량, 또는 5 mg 염기 당량의 었다피티닙, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 용매화물, 특히 3 mg 또는 4 mg 또는 5 mg의 었다피티닙 염기를 포함한다.

- [0214] 본 발명의 양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물은, 특히 캡슐 또는 정제의 형태로, 0.5 mg 내지 20 mg, 또는 2 mg 내지 20 mg, 또는 0.5 mg 내지 12 mg, 또는 2 mg 내지 12 mg, 또는 2 mg 내지 10 mg, 또는 2 mg 내지 6 mg, 또는 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 또는 12 mg의 엘다피티닙 염기를 포함한다. 특히, 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물은 3 mg, 4 mg, 또는 5 mg의 엘다피티닙 염기를 포함한다. 특히, 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물은 3 mg, 4 mg, 또는 5 mg의 엘다피티닙 염기 및 약 0.5 내지 약 5% w/w, 약 0.5 내지 약 3% w/w, 약 0.5 내지 약 2% w/w, 약 0.5 내지 약 1.5% w/w, 또는 약 0.5 내지 약 1% w/w의 포름알데히드 스캐빈저, 특히 메글루민을 포함한다. 특히, 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물은 3 mg, 4 mg, 또는 5 mg의 엘다피티닙 염기 및 약 0.5 내지 약 1.5% w/w 또는 약 0.5 내지 약 1% w/w의 포름알데히드 스캐빈저, 특히 메글루민을 포함한다.
- [0215] 본 발명의 양태에서, 한 가지 초과, 예를 들어, 2가지의 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물이 목적하는 용량, 예를 들어, 매일의 용량을 얻기 위해 투여될 수 있다. 예를 들어, 엘다피티닙의 8 mg 염기 등가물의 1일 용량의 경우, 각각 4 mg의 엘다피티닙 염기 등가물의 2개의 정제 또는 캡슐이 투여될 수 있거나; 3 mg의 엘다피티닙 염기 등가물의 정제 또는 캡슐 및 5 mg 염기 등가물의 정제 또는 캡슐을 투여할 수 있다. 예를 들어, 엘다피티닙의 9 mg 염기 등가물의 1일 용량의 경우, 각각 3 mg의 엘다피티닙 염기 등가물의 3개의 정제 또는 캡슐이 투여될 수 있거나; 4 mg의 엘다피티닙 염기 등가물의 정제 또는 캡슐 및 5 mg 염기 등가물의 정제 또는 캡슐을 투여할 수 있다. 예를 들어, 엘다피티닙의 6 mg 염기 등가물의 1일 용량의 경우, 각각 3 mg의 엘다피티닙 염기 등가물의 2개의 정제 또는 캡슐이 투여될 수 있다.
- [0216] 본 발명에 따른 약학적 조성물에서 포름알데히드 스캐빈저, 특히 메글루민의 양은 약 0.1 내지 약 10% w/w, 약 0.1 내지 약 5% w/w, 약 0.1 내지 약 3% w/w, 약 0.1 내지 약 2% w/w, 약 0.1 내지 약 1.5% w/w, 약 0.1 내지 약 1% w/w, 약 0.5 내지 약 5% w/w, 약 0.5 내지 약 3% w/w, 약 0.5 내지 약 2% w/w, 약 0.5 내지 약 1.5% w/w, 약 0.5 내지 약 1% w/w의 범위일 수 있다.
- [0217] 특정 구현예에 따르면, 엘다피티닙은 경구 투여용의 3 mg, 4 mg, 또는 5 mg의 필름-코팅된 정제로서 공급되고, 다음의 활성 성분 또는 이의 등가물을 함유한다: 정제 코어: 크로스카멜로스 나트륨, 스테아르산마그네슘, 만니톨, 메글루민, 및 미정질 셀룰로스; 및 필름 코팅: Opadry amb II: 글리세롤 모노카프릴로카프레이트 I형, 폴리비닐 알코올-부분 가수분해된, 라우릴황산나트륨, 활석, 이산화티타늄, 황색 산화철, 적색 산화철(오렌지색 및 갈색 정제의 경우), 산화제일철제이철/검정 산화철(갈색 정제의 경우).
- [0218] 안전성을 살피는 연구는 약물에 대한 노출로부터 초래될 수 있는 임의의 잠재적인 이상반응을 확인하는 것을 추구한다. 효능은 종종 활성 약학적 성분이 적절한 상황, 예컨대, 엄격하게 통제되는 임상 시험에서 시험될 때 위약 또는 다른 개입 이상으로 건강상의 이익을 입증하는지의 여부를 결정함으로써 측정된다.
- [0219] 본원에서 사용되는 바와 같은 제형, 조성물, 또는 성분에 대해 용어 "허용가능한"은 치료 중인 인간의 일반적 건강에 대한 제형, 조성물, 또는 성분의 유리한 효과가 어느 정도까지 이의 유해한 효과(만약 존재한다면)보다 실질적으로 더 크다는 것을 의미한다.
- [0220] 경구 투여에 대한 모든 제형은 이러한 투여에 적합한 투약 형태이다.
- [0221] 투약 방법 및 치료 요법
- [0222] 일 양태에서, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC가 있는 것으로 진단된 환자에게 치료적 유효량의 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하거나, 이러한 단계로 이루어지거나, 이러한 단계로 본질적으로 이루어진, HR-NMIBC 또는 IR-NMIBC의 치료 방법이 본원에 기술된다(FGFR 억제제는 경구 투여됨). 일부 구현예에서, 일반적으로 FGFR 억제제 및 구체적으로 엘다피티닙은 일일(특히 1일 1회) 투여된다. 일부 구현예에서, 일반적으로 FGFR 억제제 및 구체적으로 엘다피티닙은 1일 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 일반적으로 FGFR 억제제 및 구체적으로 엘다피티닙은 1일 3회 투여된다. 일부 구현예에서, 일반적으로 FGFR 억제제 및 구체적으로 엘다피티닙은 1일 4회 투여된다. 일부 구현예에서, 일반적으로 FGFR 억제제 및 구체적으로 엘다피티닙은 격일로 투여된다. 일부 구현예에서, 일반적으로 FGFR 억제제 및 구체적으로 엘다피티닙은 매주 투여된다. 일부 구현예에서, 일반적으로 FGFR 억제제 및 구체적으로 엘다피티닙은 주 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 일반적으로 FGFR 억제제 및 구체적으로 엘다피티닙은 격주로 투여된다. 일부 구현예에서, 일반적으로 FGFR 억제제 및 구체적으로 엘다피티닙은 지속적 일일 투약 스케줄로 경구 투여된다.
- [0223] 인간에서 본원에 기재된 질환 또는 병태의 치료를 위해 사용되는 일반적으로 FGFR 억제제 및 구체적으로 엘다피티닙의 용량은 통상적으로 약 1 내지 20 mg/일의 범위이다. 일부 구현예에서, FGFR 억제제 및 구체적으로 엘다

피티닙은 약 1 mg/일, 약 2 mg/일, 약 3 mg/일, 약 4 mg/일, 약 5 mg/일, 약 6 mg/일, 약 7 mg/일, 약 8 mg/일, 약 9 mg/일, 약 10 mg/일, 약 11 mg/일, 약 12 mg/일, 약 13 mg/일, 약 14 mg/일, 약 15 mg/일, 약 16 mg/일, 약 17 mg/일, 약 18 mg/일, 약 19 mg/일, 또는 약 20 mg/일의 용량으로 인간에게 경구 투여된다.

[0224] 일부 구현예에서, 엘다피티닙은 경구 투여된다. 특정 구현예에서, 엘다피티닙은 1일 1회 약 8 mg의 용량으로 경구 투여된다. 추가 구현예에서, 엘다피티닙의 용량은 1일 1회 8 mg에서 1일 1회 9 mg으로 증량된다. 다른 추가 구현예에서, 엘다피티닙의 용량은 다음의 경우에 치료 개시 후 14~21일에 1일 1회 8 mg에서 1일 1회 9 mg로 증량된다: (a) 환자가 치료 개시 후 14~21일에 약 5.5 mg/dL 미만의 혈청 인산염(PO_4) 수준을 나타내고 1일 1회 8 mg의 엘다피티닙의 투여가 안구 장애를 유발하지 않는 경우; 또는 (b) 1일 1회 8 mg의 엘다피티닙의 투여가 2등급 이상의 유해반응을 유발하지 않는 경우. 특정 구현예에서, 엘다피티닙의 용량은 치료 개시 후 14일에 1일 1회 8 mg에서 1일 1회 9 mg로 증량된다. 특정 구현예에서, 엘다피티닙의 용량은 치료 개시 후 15일에 1일 1회 8 mg에서 1일 1회 9 mg로 증량된다. 특정 구현예에서, 엘다피티닙의 용량은 치료 개시 후 16일에 1일 1회 8 mg에서 1일 1회 9 mg로 증량된다. 특정 구현예에서, 엘다피티닙의 용량은 치료 개시 후 17일에 1일 1회 8 mg에서 1일 1회 9 mg로 증량된다. 특정 구현예에서, 엘다피티닙의 용량은 치료 개시 후 18일에 1일 1회 8 mg에서 1일 1회 9 mg로 증량된다. 특정 구현예에서, 엘다피티닙의 용량은 치료 개시 후 19일에 1일 1회 8 mg에서 1일 1회 9 mg로 증량된다. 특정 구현예에서, 엘다피티닙의 용량은 치료 개시 후 20일에 1일 1회 8 mg에서 1일 1회 9 mg로 증량된다. 특정 구현예에서, 엘다피티닙의 용량은 치료 개시 후 21일에 1일 1회 8 mg에서 1일 1회 9 mg로 증량된다.

[0225] 일 구현예에서, 엘다피티닙은 8 mg의 용량으로, 특히 1일 1회 8 mg의 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, 엘다피티닙은, 혈청 인산염 수준(예를 들어, 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이거나, 7 mg/dL 미만이거나 7 mg/dL 내지 9 mg/dL 이하의 범위이거나 9 mg/dL 이하임) 및 관찰된 치료-관련 이상 사례에 따라 9 mg까지 증량되는(uptitrate) 옵션과 함께, 8 mg의 용량으로, 구체적으로 1일 1회 8 mg의 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, 증량 여부를 결정하기 위한 혈청 인산염 수준은 엘다피티닙 치료의 주기 1 중 치료일에, 특히 엘다피티닙 투여의 14일차 $\pm$ 2일에, 보다 구체적으로 14일차에 측정된다.

[0226] 일 구현예에서, 엘다피티닙은 6 mg의 용량으로, 특히 1일 1회 6 mg의 용량으로, 특히 지속적 스케줄로 투여된다.

[0227] 일 구현예에서, 엘다피티닙은 6 mg의 용량으로, 특히 1일 1회 6 mg의 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, 엘다피티닙은, 혈청 인산염 수준(예를 들어, 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만) 및 관찰된 치료-관련 이상 사례에 따라 8 mg까지 증량되는(uptitrate) 옵션과 함께, 6 mg의 용량으로, 구체적으로 1일 1회 6 mg의 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, 증량 여부를 결정하기 위한 혈청 인산염의 수준은 엘다피티닙 투여의 주기 1 치료 기간 종료 시 치료 당일, 특히 주기 2의 1일차(C2D1) $\pm$ 7일 또는 주기 2의 1일차(C2D1) $\pm$ 3일, 보다 특히 C2D1에 측정된다.

[0228] 특정 구현예에서, 엘다피티닙의 용량은 주기 1 치료 기간 종료 시, 특히 주기 2의 1일차(C2D1) $\pm$ 7일 또는 주기 2의 1일차(C2D1) $\pm$ 3일, 보다 특히 C2D1에 1일 1회 6 mg에서 1일 1회 8 mg으로 증량된다.

[0229] 일부 구현예에서, 엘다피티닙은 경구 투여된다. 특정 구현예에서, 엘다피티닙은 1일 1회 약 6 mg의 용량으로 경구 투여된다. 추가 구현예에서, 엘다피티닙의 용량은 1일 1회 6 mg에서 1일 1회 8 mg으로 증량된다. 다른 추가 구현예에서, 다음과 같은 경우, 치료 개시 후 엘다피티닙의 용량은 주기 1 치료 기간 종료 시, 특히 주기 2의 1일차(C2D1) $\pm$ 7일 또는 주기 2의 1일차(C2D1) $\pm$ 3일, 보다 특히 C2D1에 1일 1회 6 mg에서 1일 1회 8 mg으로 증량된다: (a) 환자의 혈청 인산염(PO_4) 수준이 치료 개시 후 주기 1 치료 기간의 종료 시, 특히 주기 2의 1일차(C2D1) $\pm$ 7일 또는 주기 2의 1일차(C2D1) $\pm$ 3일, 보다 특히 C2D1에 약 5.5 mg/dL 미만을 나타내고, 1일 1회 6 mg의 엘다피티닙 투여 시 유의한 독성이 나타나지 않은 경우(예를 들어, 안구 장애 없음); 또는 (b) 1일 1회 6 mg의 엘다피티닙 투여 시 2등급 이상의 이상 반응이 발생하지 않은 경우.

[0230] 일부 구현예에서, 엘다피티닙은 경구 투여된다. 특정 구현예에서, 엘다피티닙은 1일 1회 약 6 mg의 용량으로 경구 투여된다. 추가 구현예에서, 다음과 같은 경우, 치료 개시 후 엘다피티닙은 주기 1 치료 기간 종료 시, 특히 주기 2의 1일차(C2D1) $\pm$ 7일 또는 주기 2의 1일차(C2D1) $\pm$ 3일, 보다 특히 C2D1에 1일 1회 약 6 mg의 용량의 경구 투여로 유지되어야 한다: (a) 환자의 혈청 인산염(PO_4) 수준이 치료 개시 후 주기 1 치료 기간의 종료 시, 특히 주기 2의 1일차(C2D1) $\pm$ 7일 또는 주기 2의 1일차(C2D1) $\pm$ 3일, 보다 특히 C2D1에 5.5 mg/dL 내지 6.99 mg/dL을 나타내고, 6 mg의 엘다피티닙 1일 1회 투여 시 유의한 독성이 나타나지 않은 경우(예를 들어, 안구 장

에 없음); 또는 (b) 6 mg의 엘다피티닙 1일 1회 투여 시 2등급 이상의 이상 반응이 발생하지 않은 경우. 일 구현예에서, 인산염 섭취는 600 내지 800 mg/일로 제한된다.

[0231]

일부 구현예에서, 엘다피티닙은 경구 투여된다. 특정 구현예에서, 엘다피티닙은 1일 1회 약 6 mg의 용량으로 경구 투여된다. 추가 구현예에서, 다음과 같은 경우, 치료 개시 후 엘다피티닙은 주기 1 치료 기간 종료 시, 특히 주기 2의 1일차(C2D1) ± 7일 또는 주기 2의 1일차(C2D1) ± 3일, 보다 특히 C2D1에 1일 1회 약 6 mg의 용량의 경구 투여로 유지되어야 한다. (a) 환자의 혈청 인산염(PO_4) 수준이 치료 개시 후 주기 1 치료 기간의 종료 시, 특히 주기 2의 1일차(C2D1) ± 7일 또는 주기 2의 1일차(C2D1) ± 3일, 보다 특히 C2D1에 7 mg/dL 이상을 나타내는 경우, 또는 (b) 기타 독성의 존재; 및 표 7의 혈청 인산염(PO_4) 독성 관리 적용.

[0232]

[표 7]

혈청 인산염 증량 관리 지침

혈청 인산염 수준	약물 관리 연구	증상 관리
>5.50 mg/dL (<1.75 mmol/L) (0 등급)	엘다피티닙 치료 지속.	없음.
5.50~6.99 mg/dL (1.75~2.24 mmol/L) (1 등급)	엘다피티닙 치료 지속.	인산염 섭취 600~800 mg/일로 제한.
7.00~8.99 mg/dL (2.25~2.90 mmol/L) (2 등급)	엘다피티닙 치료 지속. 지속적* 고인산혈증(2 개월 기간 동안 혈청 인산염 7 mg/dL 이상으로 정의됨) 또는 임상적으로 필요한 경우(예를 들어, 고인산혈증 또는 전해질 장애와 관련된 추가 이상 사례가 있는 경우) 용량 감소가 수행될 것임.	인산염 섭취 600~800 mg/일로 제한. 인산염 수준이 7.0 mg/dL 미만인 될 때까지 음식물과 함께 세벨라머 800~1,600 mg TID 시작.
9.00~10.00 mg/dL (>2.91~3.20 mmol/L) (3 등급)	혈청 인산염 수준이 7.0 mg/dL 미만으로 되돌아갈 때까지 엘다피티닙 치료 보류 b(매주 검사 권장). 동일 용량 수준에서 치료 재개. 지속적* 고인산혈증(1 개월 기간 동안 혈청 인산염 9 mg/dL 이상으로 정의됨) 또는 임상적으로 필요한 경우(예를 들어, 고인산혈증 또는 전해질 장애와 관련된 추가 이상 사례가 있는 경우) 용량 감소 수행.	인산염 섭취 600~800 mg/일로 제한. 인산염 수준이 7.0 mg/dL 미만인 될 때까지 음식물과 함께 세벨라머 최대 1,600 mg TID.
>10.00 mg/dL (>3.20 mmol/L) (4 등급)	혈청 인산염 수준이 7.0 mg/dL 미만으로 되돌아갈 때까지 엘다피티닙 치료 보류 b(매주 검사 권장). 최초로 감소된 용량 수준에서 치료 재개. 2 주일을 초과하여 고인산혈증(10.00 mg/dL 이상)이 지속*되는 경우, 엘다피티닙 영구적 중단.	임상적으로 적절한 의학적 관리.
기준선 신장 기능의 현저한 변화 또는 3 등급 저칼슘 혈증	엘다피티닙 영구적 중단. (대상체에게 임상적 이점이 있고, 연구자와 스폰서의 의료 모니터가 치료의 지속이 대상체에게 최선의 이익이라는 데 동의하는 상황에서, 약물은 다음의 경우 재개될 수 있다: 약물은 적절한 경우 용량 수준을 2 낮추어 재개될 수 있다. 상기 기술된 기타 권장 사항을 준수)	임상적으로 적절한 의학적 관리.

주의: 이것은 일반적 지침이다. 치료하는 의사는 인산염 상승을 관리하는 최선의 방법을 결정하기 위해 임상적 판단과 현지 치료 표준을 사용해야 한다. 세벨라머 염산염(Renagel®)을 사용할 수 없는 경우 세벨라머 카보네이트(Renvela) 또는 탄산 카보네이트(Fosrenol®)를 포함하여 현지 표준에 따라 다른 인산염 결합제(칼슘 비할유)를 사용하는 것을 권장한다. 또한, 식품 등급별 식품의 인에 대한 추가 정보는 www.permanente.net/homepage/kaiser/pdf/42025.pdf에서 확인할 수 있다. 인산염 관리 및 식이요법에 대한 추가 정보는 국립신장재단 웹사이트(<http://www.kidney.org/atoz/content/phosphorus.cfm>)에서 확인할 수 있다.

a. 지속적 고인산혈증은 컷오프를 초과하는, 1이 넘는 연속 인산염 값인 것으로 간주된다.

b. 고인산혈증에 대한 연구 약물 중단 기간은 7일로 권장한다.

TID=1 일 3 회

[0233]

표 7은 엘다피티닙 치료 중 상승된 혈청 인산염 수준의 임상 관리에 대한 지침을 나타낸다.

[0234]

표 8은 6 mg 일일 용량 스케줄(증량 포함) 및 용량 감소를 나타낸다.

[0235]

[0236] [표 8]

용량 스케줄 및 용량 감소 - 6 mg 일일 용량(증량 포함)

카테고리	용량 증가있음
개시 용량	6 mg
용량 증가	8 mg
제 1 용량 감소	6 mg
제 2 용량 감소	5 mg
제 3 용량 감소	4 mg
제 4 용량 감소	중단

[0237]

[0238] 일 구현예에서, 본원에서 사용된 치료 주기는 28일 주기이다. 특정 구현예에서, 치료 주기는 최대 2년 동안 28일 주기이다.

[0239]

일 구현예에서, 목적하는 용량은 단회 용량으로, 또는 동시에(또는 단기간에 걸쳐) 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할된 용량으로, 예를 들어, 1일 2회, 3회, 4회, 또는 이보다 더 많은 하위용량으로 편리하게 제공될 수 있다. 일부 구현예에서, FGFR 억제제는 1일 1회 동시에(또는 단기간에 걸쳐) 투여되는 분할 용량으로 편리하게 제공된다. 일부 구현예에서, 일반적으로 FGFR 억제제 및 구체적으로 엘다피티닙은 1일 2회 동일한 부분으로 투여되는 분할 용량으로 편리하게 제공된다. 일부 구현예에서, 일반적으로 FGFR 억제제 및 구체적으로 엘다피티닙은 1일 3회 동일한 부분으로 투여되는 분할 용량으로 편리하게 제공된다. 일부 구현예에서, FGFR 억제제는 1일 4회 동일한 부분으로 투여되는 분할 용량으로 편리하게 제공된다.

[0240]

특정 구현예에서, 1일 과정에 걸쳐 분획 단위 투약량으로 전달되는 일반적으로 FGFR 억제제 및 구체적으로 엘다피티닙의 총량이 총 1일 투약량을 제공하도록, 목적하는 용량은 1일 과정 전체적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 분획 단위 투약량으로 전달될 수 있다.

[0241]

일부 구현예에서, 인간에게 제공되는 일반적으로 FGFR 억제제 및 구체적으로 엘다피티닙의 양은 질환 또는 병태의 상태 및 중증도, 및 인간의 독자성(예를 들어, 체중), 및 (적용 가능하다면) 투여되는 특정 추가적인 치료제와 같지만, 이에 한정되지 않는 인자에 따라 다르다.

[0242]

다른 추가 구현예에서, 엘다피티닙은 강한 CYP3A4 억제제 또는 유도제 또는 중간 CyP3A4 유도제와 공동 투여되지 않는다. 특정 구현예에서, 엘다피티닙은 연구 약물의 첫 번째 투여 전 14일 또는 5 반감기 이내에 강한 CYP3A4 억제제 또는 유도제 또는 중간 CyP3A4 유도제와 공동 투여되지 않는다.

[0243]

강한 CYP3A4 억제제의 비제한적인 예는 보셉프레비르, 아프레피탄트, 클래리트로마이신, 코니밥탄, 자몽 주스, 인디나비르, 로피나비르, 이트라코나졸, 미베프라딜, 케토코나졸, 네파조돈, 리토나비르, 포사코나졸, 벨피나비르, 사퀴나비르, 코니밥탄, 텔라프레비르, 보셉프레비르, 텔리트로마이신, 클래리트로마이신, 보리코나졸, 클로트리마졸, 딜티아젬, 에리트로마이신, 플루코나졸, 베라파밀, 및 트롤레안도마이신을 포함한다.

[0244]

중간 내지 강한 CYP3A4 유도제의 비제한적인 예는 아바시마이브, 성요한풀(John's wort), 카르바마제핀, 에파비렌즈, 페니토인, 에트라비린, 보센탄, 나프실린, 리팜핀, 모다피닐, 리파부틴, 및 바르비투레이트를 포함한다.

[0245]

키트/제조 물품

[0246]

본원에 기술된 방법 또는 용도에서 사용하기 위한 키트 및 제조 물품이 또한 기술된다. 이러한 키트는 본원에 개시된 약학적 조성물의 하나 이상의 투약량을 받도록 구획화된 패키지 또는 용기를 포함한다. 적합한 용기는, 예를 들어, 보틀을 포함한다. 일 구현예에서, 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로 형성된다.

[0247]

본원에 제공된 제조 물품은 패키징 재료를 포함한다. 의약품의 패키징에 사용하기 위한 패키징 재료는 예를 들어 미국 특허 5,323,907호, 5,052,558호, 및 5,033,252호의 것을 포함한다. 의약품 패키징 재료의 예는 블리스터 팩, 보틀, 튜브, 백, 용기, 보틀, 및 선택된 제형 및 의도된 투여 양식 및 치료에 적합한 임의의 패키징 재료를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0248]

전형적으로 키트는 내용물을 열거하는 라벨 및/또는 사용 설명서, 및 사용 설명서와 함께 패키지 삽입물을 포함한다. 지침의 세트가 또한 전형적으로 포함된다.

[0249] 일 구현예에서, 라벨은 용기 상에 있거나 용기에 결합되어 있다. 일 구현예에서, 라벨은, 라벨을 형성하는 문자, 숫자, 또는 다른 캐릭터가 용기 그 자체에 에칭되거나 몰딩되거나 부착될 경우 용기 상에 있는 것이며, 또한 용기를 유지하고 있는 리셉터클(receptacle) 또는 캐리어 내에 라벨이 존재할 경우, 예를 들어, 패키지 인서트로서 존재할 경우 라벨은 용기에 결합된 것이다.

[0250] 일 구현예에서, 라벨은 내용물이 특정한 치료적 용도에 사용되어야 함을 나타내기 위하여 사용된다. 또한, 라벨은 본원에 기재된 방법에서와 같이, 내용물의 사용에 대한 지시를 나타낸다.

[0251] 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 본원에 제공된 화합물을 함유하는 1개 이상의 단위 투약 형태를 포함하는 팩 또는 디스펜서 디바이스 형태로 제시된다. 팩은 예를 들어 금속 또는 플라스틱 포일, 예컨대 블리스터 팩을 포함한다. 일 구현예에서, 팩 또는 디스펜서 디바이스는 투여에 대한 지침을 동반한다. 일 구현예에서, 또한, 팩 또는 디스펜서는 의약품의 제조, 사용, 또는 판매를 규제하는 정부 기관 규정에 따른 형태의 용기에 결합된 표지를 수반하며, 해당 표지는 인간 투여용 또는 수의학적 투여용으로 해당 약물의 형태가 정부 기관의 승인을 받았음을 나타낸다. 이러한 표지는 예를 들어 처방약에 대한 미국 식품의약국에 의해 승인된 라벨링, 또는 승인된 제품에 대한 인서트이다. 일 구현예에서, 상용성의 약학적 담체 내 제형화된 본원에 제공된 화합물을 함유하는 조성물이 또한 제조되고, 적합한 용기에 담겨, 표기된 병태의 치료용으로 라벨링된다.

[0252] *FGFR* 융합 유전자의 뉴클레오티드 서열

[0253] *FGFR* 융합 cDNA에 대한 뉴클레오티드 서열이 표 4에 제공된다. 밑줄 표시된 서열은 *FGFR3* 또는 *FGFR2*에 해당하며, 검은색 서열은 융합 파트너를 나타낸다.

[0254] [표 4]

FGFR3-TACC3 VI (2850 염기쌍) (서열번호 33)	<u>>ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCC</u> <u>GGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCGTGGGGCGAGCGGCA</u> <u>GAAGTCCCGGGCCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGG</u> <u>GATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCCGGGGTGGTCCCATGGGGCCCACTG</u> <u>TCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGC</u> <u>CCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCT</u> <u>CCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAG</u>
--	---

[0255]

	<u>ACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACA</u> <u>GGTGTGGACACAGGGGCCCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGACAAGAAG</u> <u>CTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCCAGCCGCTGGCA</u> <u>ACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGC</u> <u>ACCGCATTTGAGGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAA</u> <u>GCGTGGTGGCCCTCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAAGTTTG</u> <u>GCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGC</u> <u>CCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACG</u> <u>TGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCA</u> <u>AGCAGCTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCCGACGGCACACCCTACGTTA</u> <u>CCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAGCTAGAGGTTCTCT</u> <u>CCTTGCAACAACGTACCTTTGAGGACGCCGGGAGTACACCTGCCTGGCGGGCA</u> <u>ATTCTATTGGGTTTTCTCATCTCTGCGTGGCTGGTGGTGTGCCAGCCGAGGA</u> <u>GGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTA</u> <u>CGGGGTGGGCTTCTCCTGTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTTGCCGC</u> <u>CTGCGCAGCCCCCAAGAAAGCCTGGGCTCCCCACCGTGACAAAGATCTCCC</u> <u>GCTTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACGCGTCCATGAGCTCCA</u> <u>CACACCACTGGTGGCATCGCAAGGCTGTCTCAGGGGAGGGCCCCACGCTGGC</u> <u>CAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAATGGGAGCTGTCTCGGGCC</u> <u>CGGCTGACCCTGGGCAAGCCCCCTTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTCATG</u> <u>GCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCGGGCCGCCAAGCCTGTACCGTAGCC</u> <u>GTGAAGATGCTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTCCGACCTGGTGTCT</u> <u>GAGATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAACACAAAAACATCATCAACCTGCTG</u> <u>GGCGCTGCACGCAGGGCGGGCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAG</u> <u>GGTAACCTGCGGGAGTTTCTGCGGGCGCGGGCCCCCGGGCCTGGACTACTCCT</u> <u>TCGACACCTGCAAGCCGCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCTG</u> <u>TGCCTACCAGGTGGCCCGGGCATGGAGTACTTGGCTCCCAGAAGTCATCCAC</u> <u>AGGGACCTGGCTGCCCCGAATGTGCTGGTGACCGAGGACAACGTGATGAAGATC</u> <u>GCAGACTTCGGGCTGGCCCGGGACGTGCACAACCTCGACTACTACAAGAAGACG</u> <u>ACCAACGGCCGGCTGCCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCCTTGTTGACCGA</u> <u>GTCTACACTCACAGAGTGACGTCTGGTCCTTGGGGTCTGCTCTGGGAGATCT</u> <u>TCACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCT</u> <u>GCTGAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCCAACTGCACACACGACCTGTA</u> <u>CATGATCATGCGGGAGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCAGAGGCCACCTTCAAG</u> <u>CAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCCCTTACCGTGACGTCCACCGACGTAAG</u> <u>GCGACACAGGAGGAGAACCAGGAGCTGAGGAGCAGGTGTGAGGAGCTCCACGG</u> <u>GAAGAACCTGGAAGTGGGAAGATCATGGACAGGTTCAAGAGGTTGTGTACCA</u> <u>GGCCATGGAGGAAGTTCAGAAGCAGAAGGAACTTTCCAAAGCTGAAATCCAGAA</u> <u>AGTCTAAAAGAAAAAGACCAACTTACCACAGATCTGAACTCCATGGAGAAATC</u> <u>CTTCTCCGACCTTTCAAGCGTTTGTAGAAACAGAAAGAGGTGATCGAGGGCTAC</u> <u>CGCAAGAACGAAGAGTCACTGAAGAAGTGGTGGAGGATTACCTGGCAAGGATC</u> <u>ACCCAGGAGGGCCAGAGGTACCAAGCCCTGAAGGCCACGCGGAGGAGAAGCT</u> <u>GCAGCTGGCAAACGAGGAGATCGCCAGGTCCGGAGCAAGGCCACGGCGGAAG</u>
--	---

[0256]

	CGTTGGCCCTCCAGGCCAGCCTGAGGAAGGAGCAGATGCGCATCCAGTCGCTGG AGAAGACAGTGGAGCAGAAGACTAAAGAGAACGAGGAGCTGACCAGGATCTGC GACGACCTCATCTCCAAGATGGAGAAGATCTGA
FGFR3-TACC3 V3 (2955 염기쌍) (서열번호 34)	>ATGGGGCGCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCC GGCGCCTCCTCGGAGTCTTTGGGGACGGAGCAGCGCTCGTGGGGCGAGCGGCA GAAGTCCCGGGCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGG GATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCGGGGTGGTCCATGGGGCCCACTG TCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGC CCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCCCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCT GCCGGCAGCGGCTCACGACGCGTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAG ACGCTCCATCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACA GGTGTGGACACAGGGGCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGACAAGAAG CTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGCA ACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGAGTTCCGCGCGCAGC ACCGCATTTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCAATGAAA GCGTGGTGCCCTCGGACCGCGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTG GCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGACCGGC CCATCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACG TGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCA AGCAGCTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGGCCGGACGGCACACCCTACGTTA CCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAGCTAGAGGTTCTCT CCTTGACAACGTCACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTGGCGGGCA ATTCTATTGGGTTTCTCATCACTCTGCGTGGTGGTGGTGTGCCAGCCGAGGA GGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTA CGGGGTGGGCTTCTTCTGTTCATCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGC CTGCGCAGCCCCCAAGAAAGGCTGGGCTCCCCACCGTGACACAAGATCTCCC GCTTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACGCGTCCATGAGCTCCAA CACACCACTGGTGGCATCGCAAGGCTGTCTCAGGGGAGGGCCCCACGCTGGC CAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAATGGGAGCTGTCTCGGGCC CGGCTGACCCTGGCAAGCCCCTTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTCATG GCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCGGGCCGCCAAGCCTGTCACCGTAGCC GTGAAGATGTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTGGACCTGGTGTCT GAGATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAAACACAAAAACATCATCAACCTGCTG GGCGCTGCACGACGGCGGGCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAG GGTAACCTGCGGGAGTTTCTGCGGGCGCGCGGCCCCCGGGCCTGGACTACTCT TCGACACCTGCAAGCCGCCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCTG TGCTTACCAGGTGGCCCGGGCATGGAGTACTTGGCTCCCAAGTGCATCCAC AGGGACCTGGCTGCCCGCAATGTGCTGGTGACCGAGGACAACGTGATGAAGATC GCAGACTTCGGGTGGCCCGGACGTGCACAACCTCGACTACTACAAGAAGACG ACCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGATGGCGCTGAGGCCCTGTTTGACCGA GTCTACACTCACCAGAGTGACGTCTGGTCTTTGGGGTCTGCTCTGGGAGATCT TCACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCT GCTGAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCCAACCTGCACACACGACCTGTA

[0257]

	<u>CATGATCATGCGGGAGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGCCACCTTCAAG</u> <u>CAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCGTGACGTCCACCGACGTGCCAG</u> <u>GCCCCCCCCAGGTGTTCCCGCGCCTGGGGGCCACCCCTGTCCACCGGACCTAT</u> <u>AGTGGACCTGCTCCAGTACAGCCAGAAGGACCTGGATGCAGTGGTAAAGGCGAC</u> <u>ACAGGAGGAGAACCGGGAGCTGAGGAGCAGGTGTGAGGAGCTCCACGGGAAGA</u> <u>ACCTGGAACCTGGGGAAGATCATGGACAGGTTCGAAGAGGTTGTGTACCAGGCCA</u> <u>TGGAGGAAGTTTCAAGCAGAGAAGGAACCTTCCAAAGCTGAAATCCAGAAAGTTC</u> <u>TAAAAGAAAAAGACCAACTTACCACAGATCTGAACTCCATGGAGAAGTCCTTCT</u> <u>CCGACCTCTTCAAGCGTTTTGAGAAACAGAAAGAGGTGATCGAGGGCTACCGCA</u> <u>AGAACGAAGAGTCACTGAAGAAGTGCCTGGAGGATTACCTGGCAAGGATCACCC</u> <u>AGGAGGGCCAGAGGTACCAAGCCCTGAAGGCCACGCGGAGGAGAAGCTGCAG</u> <u>CTGGCAAACGAGGAGATCGCCAGGTCCGAGCAAGGCCAGGCGGAAGCGTTG</u> <u>GCCCTCCAGGCCAGCTGAGGAAGGAGCAGATGCGCATCCAGTCGCTGGAGAAG</u> <u>ACAGTGGAGCAGAAGACTAAAGAGAACGAGGAGCTGACCAGGATCTGCGACGA</u> <u>CCTCATCTCCAAGATGGAGAAGATCTGA</u>
FGFR3-BAIAP2L1 (3765 염기쌍) (서열번호 35)	>ATGGGCGCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGCC <u>GGCGCCTCCTCGGAGTCTTTGGGACGGAGCAGCGCGTCTGGGGCGAGCGGCA</u> <u>GAAGTCCCGGGCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGG</u> <u>GATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCGGGGGTGGTCCCATGGGGCCACTG</u> <u>TCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCTTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGC</u> <u>CCCAGCGGTGCAGGTGCTGAATGCCTCCACGAGGACTCCGGGGCTACAGCT</u> <u>GCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAG</u> <u>ACGCTCCATCTCCGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACA</u> <u>GGTGTGGACACAGGGGCCCTTACTGGACACGGCCGAGCGGATGGACAAGAAG</u> <u>CTGTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGCA</u> <u>ACCCCACTCCCTCCATCTCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGCGAGC</u> <u>ACCGCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAA</u> <u>GCGTGGTGGCTTCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTG</u> <u>GCAGCATCCGCGACAGCTACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGC</u> <u>CCATCTGCAGGCGGGGTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACG</u> <u>TGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCA</u> <u>AGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCGGACGGCACACCCTACGTTA</u> <u>CCGTGCTCAAGTCCTGGATCAGTGAGAGTGTGGAGGCCGACGTGCGCCTCCGCCT</u> <u>GGCCAATGTGTCGGAGCGGGACGGGGCGAGTACCTCTGTCGAGCCACCAATTT</u> <u>CATAGGCGTGGCCGAGAAGGCCTTTTGGCTGAGCGTTCACGGGCCCGAGCAGC</u> <u>CGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCT</u> <u>CAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCTGTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTC</u> <u>TGCCGCTGCGCAGCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGACACAAG</u> <u>ATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACGCGTCCATGA</u> <u>GCTCCAACACACCACTGGTGCATCGCAAGGCTGTCTCAGGGGAGGGCCCCA</u> <u>CGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAATGGGAGCTGTC</u> <u>TCGGGCCCGGCTGACCCTGGGCAAGCCCTTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAGGT</u> <u>GGTCATGGCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCGGGCCGCCAAGCCTGTCAC</u>

[0258]

	<u>CGTAGCCGTGAAGATGCTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTCGGACCT</u> <u>GGTGCTCTGAGATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAAACACAAAAACATCATCAA</u> <u>CCTGCTGGGCGCCTGCACGCAGGGCGGGCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGC</u> <u>GGCCAAGGGTAACCTGCGGGAGTTTCTGCGGGCGGGCGGGCCCCGGGCCTGGA</u> <u>CTACTCCTTCGACACCTGCAAGCCGCCCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTG</u> <u>GTGTCTGTGCTTACCAGGTGGCCCGGGGCATGGAGTACTTGGCTCCCAGAAGT</u> <u>GCATCCACAGGGACCTGGCTGCCCCGAATGTGCTGGTGACCGAGGACAACGTGA</u> <u>TGAAGATCGCAGACTTCGGGCTGGCCCGGGACGTGCACAACCTCGACTACTACA</u> <u>AGAAGACGACCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCCTTGT</u> <u>TTGACCGAGTCTACACTCACCAGAGTGACGTCTGGTCTTTGGGGTCTGTCTG</u> <u>GGAGATCTTCACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTC</u> <u>TTCAAGCTGCTGAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCAACTGCACACAC</u> <u>GACCTGTACATGATCATGCGGGAGTGCTGGCATGCCGCGCCTCCAGAGGGCC</u> <u>ACCTTCAAGCAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCGTGACGTCCACCG</u> <u>ACAATGTTATGGAACAGTTCAATCCTGGGCTGCGAAATTTAATAAACCTGGGGA</u> <u>AAAATTATGAGAAAGCTGTAAACGCTATGATCCTGGCAGGAAAAGCCTACTACG</u> <u>ATGGAGTGGCCAAGATCGGTGAGATTGCCACTGGGTCCCCGTGTCAACTGAAT</u> <u>GGGACATGTCTCATAGAGATTTCAAGTACCCACAAGAACTCAACGAGAGTCT</u> <u>TGATGAAAAATTTAAAAAATTCACAAAGAGATTATCCATGAGCTGGAGAAGAA</u> <u>GATAGAAGTTGACGTGAAATATATGAACGCAACTCTAAAAAGATACCAAACAGA</u> <u>ACACAAGAATAAATTAGAGTCTTTGGAGAAATCCCAAGCTGAGTTGAAGAAGAT</u> <u>CAGAAGGAAAAGCCAAGGAAGCCGAAACGCACTCAAATATGAACACAAAGAAA</u> <u>TTGAGTATGTGGAGACCGTTACTTCTCGTCAGAGTGAAATCCAGAAATTCATTGC</u> <u>AGATGGTTGCAAGAGGCTCTGCTTGAAGAGAAGAGGCGCTTCTGCTTCTGGTT</u> <u>GATAAGCACTGTGGCTTTGCAAACACATACATTATTACTTACAGTCTGCAG</u> <u>AACTACTGAATCCAAGCTGCCTCGGTGGCAGGAGACCTGTGTTGATGCCATCAA</u> <u>AGTGCCAGAGAAAATCATGAATATGATCGAAGAAATAAGACCCAGCCTCTAC</u> <u>CCCCGTGTCTGGAACCTCAGGCTTACCCATGATCGAGAGAAGCAATGTGGTT</u> <u>AGGAAAGATTACGACACCTTTCTAAATGCTCACCAAAGATGCCCCCGCTCCTT</u> <u>CAGGCAGAGCATATACCAGTCCCTTGATCGATATGTTTAATAACCCAGCCACGGC</u> <u>TGCCCCGAATTACAAAGGGTAAATAATTCAACAGGTACTTCCGAAGATCCCAGT</u> <u>TTACAGCGATCAGTTTCGGTTGCAACGGGACTGAACATGATGAAGAAAGCAGAAA</u> <u>GTGAAGACCATCTTCCCGCACACTGCGGGCTCCAACAAGACCTTACTCAGCTTTG</u> <u>CACAGGGAGATGTCATCACGCTGCTCATCCCCGAGGAGAAGGATGGCTGGCTCT</u> <u>ATGGAGAACACGACGTGTCCAAGGCGAGGGGTTGGTTCCCGTCGTCGTACACGA</u> <u>AGTTGCTGGAAGAAAAATGAGACAGAAGCAGTGACCGTGCCACGCCAAGCCCCA</u> <u>CACCAGTGAGAAGCATCAGCACCGTGAACCTTGTCTGAGAATAGCAGTGTGTCAT</u> <u>CCCCCACCCTGACTACTTGAATGCTTGTCCATGGGGGCAGCTGCCGACAGGAG</u> <u>AGCAGATTGCGCCAGGACGACATCCACCTTTAAGGCCCCAGCGTCCAAGCCCGA</u> <u>GACCGCGGCTCCTAACGATGCCAACGGGACTGCAAAGCCGCCTTTTCTCAGCGG</u> <u>AGAAAACCCCTTTGCCACTGTGAAATCCGCCCCGACTGTGACGAATGATCGCTCG</u> <u>GCACCCATCATTGATGA</u>
--	---

[0259]

FGFR2-BICC1 (4989 염기쌍) (서열번호 36)	>ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCAACCTTGT CCCTGGCCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAGA GCCACCAACCAATACCAATCTCTCAACCAGAAAGTGACGTGGCTGCGCCAGG GGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACT AAGGATGGGGTGCACTTGGGGCCCAACAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTAC TTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGAGACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCA GTAGGACTGTAGACAGTGAACTTGGTACTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCAT CTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGCGGAAGATTTTGTCAGTGA GAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAGATGGAAA AGCGCTCCATGCTGCTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCAGCCGG GGGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAAGCA GGAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTAT GGAAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAATTATACCTGTGTAGTGGAGAATGA ATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCAC CGGCCCATCTCCAAGCCGACTGCCGGCAATGCCTCCACAGTGGTCGGAGGA GACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTTACAGTGATGCCAGCCCCACATCCAGTGGA TCAAGCACGTGGAAGAAGCGCAGTAAATACGGGCCGACGGGCTGCCCTACC TCAAGGTTCTCAAGGCCGCCGTGTTAACACCACGGACAAAGAGATTGAGGTTT TCTATATTCGGAATGTAACCTTTTGAAGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGG TAATTCTATTGGGATATCCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTG GAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACT GCATAGGGGTCTTCTTAATCGCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAAT GAAGAACACGACCAAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCT GACCAAAACGTATCCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAGTCCAGCTCC TCCATGAACTCCAACACCCCGCTGGTGAGGATAACAACACGCCTCTCTTCAACGG CAGACACCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATGAACTTCCAGAGGACCCAA AATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTGGGCAAGCCCTGGGAGAAGGTT GCTTTGGGCAAGTGGTCATGGCGGAAGCAGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCA AGGAGGCGGTCACCGTGCCGTGAAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAAG ACCTTTCTGATCTGGTGTGAGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACA AGAATATCATAAATCTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCAT AGTTGAGTATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCC ACCCGGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTCTCTGAGGAGCAGATGACC TTCAAGGACTTGGTGTGATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTACTTGG CTTCCCAAAAAATGTATTATCGAGATTTAGCAGCCAGAAAATGTTTGGTAAACAGA AAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGACTCGCCAGAGATATCAACAATAT AGACTATTACAAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCAGTCAAGTGGATGGCTCC AGAAGCCCTGTTTGATAGAGTATACACTCATCAGAGTGATGTCTGGTCTTCGGG GTGTTAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGGGGGCTCGCCCTACCCAGGGATTCCCG TGGAGGAACCTTTTAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCA ACTGCACCAACGAAGTGTACATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCAGTGCCCTC CCAGAGACCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATTCTCACTCTC ACAACCAATGAGATCATGGAGGAAACAAATACGCAGATTGCTTGGCCATCAAAA
---	--

[0260]

	CTGAAGATCGGAGCCAAATCCAAGAAAGATCCCCATATTAAGGTTTCTGGAAAG AAAGAAGATGTTAAAGAAGCCAAGGAAATGATCATGTCTGTCTTAGACACAAAA AGCAATCGAGTCACACTGAAGATGGATGTTTACATACAGAACATTACATGTA ATCGGCAAAAGGTGGCAACAATATTAAGGAGTGGTGAAGAAACCGGATGCCAT ATCCACTTTCAGATTCCAACAGGAATAACCAAGCAGAAAAAGCAACCAGGTA TCTATAGCGGGACAACCAGCAGGAGTAGAATCTGCCCAGTTAGAATTCGGGAG CTGCTTCCTTTGGTGCTGATGTTTGGCTACCAATTGCTGGAATTTCTCAACCGGT TCCTGATCCTAATCCCCCTCTATTACGATATATCACAACGTACAATATTCAG TATCATTTAAACAGCGTTCCCGAATGTATGGTGCTACTGTCATAGTACGAGGGTC TCAGAATAACACTAGTGCTGTGAAGGAAGGAAGTCCATGCTGTTAGAATCTT GCTGGGAGCTTAGCATCAGCTATTCTGTGAGCACACAAGTATGATGTCAGCTC AACATCATCTCTTTATGATGGGTGAAATGGGAGCAACATCAAACATATCATGCA GAGAACAGGTGCTCAGATCCACTTTCCTGATCCAGTAATCCACAAAAGAAATCT ACCGTCTACCTCCAGGGCACCATTGAGTCTGTCTGTCTTGAAGGCAATATCTCA TGGGTTGTCTTCTCTGTGTGATGTTTATGATGAAGGAAGAAATTGAAGTAGA TCCACAATTCATTGCGCAGTTGATGGAACAGCTTGTGCTTCATCAGTATTA CCAAAGCCCAACAGCCAAGCAAGTCTGTGATTGTGAAAAGTGTGAGCGAAAT GCCTTAAATATGTATGAAGCAAGGAAATGTCTCTCGGACTTGAAAGCAGTGGG GTTACCATAGCAACCAGTCCATCCCCAGCATCTGCCCTGCCGGCCTGGCATGTC CCAGCCTGGATATCTTAGCTTACAGCAGGCTTGGACTCACTGGACTAGGTCTTTT GGGACCCACCACCTTATCTCTGAACACTTCAACAACCCCAAACTCACTCTTGAAT GCTCTTAATAGCTCAGTCAGTCTTTGCAAAGTCCAAGTTCTGGTACACCCAGCC CCACATTATGGGACCCCCACTTGCTAATACTTCAAGTGCCACAGGTTTTTCTGCT ATACCACACCTTATGATTCCATCTACTGCCCAAGCCACATTAATAATATTTGTT GTCTGGAGTGCCACCTATGGGCACACAGCTCCATCTCCCCCTCTGGCTTGA CCTGTTGATGTCCATATCAACAGTATGCAGACCGAAGGCAAAAAATCTCTGCTG CTTTAAATGGACATGCACAGTCTCCAGATATAAAATATGGTGCAATATCCACTTC ATCACTTGGAGAAAAAGTGCTGAGTGCAAATCACGGGGATCCGTCCATCCAGAC AAGTGGGTCTGAGCAGACATCTCCAAATCAAGCCCCACTGAAGGTTGTAATGA TGCTTTTGTGAAAGTAGGCATGCCTCGAAGTCCTTCCCATCTGGGAATGCTGGT GACTTGAAACAGATGATGTGTCCCTCCAAGGTTTCTGTGCCAAAAGGCAGACA GTGGAATATTGCAAGGCACGAAAACTCACACTTACACAGCACTGACAGGTTG CTCTCAGACCCTGAACTGAGTGCTACCGAAAGCCCTTTGGCTGACAAGAAGGCTC CAGGGAGTGAGCGCGCTGCAGAGAGGGCAGCAGCTGCCAGCAAACTCCGAA AGGGCCACCTTGCTCCACGGTCATCATATGTCAACATGCAGGCATTTGACTATG AACAGAAGAAGCTATTAGCCACCAAGCTATGTTAAAGAAACCAAGTGGTGACGG AGGTGAGAACGCCCACAAATACCTGGAGTGGCCTGGGTTTTTCTAAATCCATGCC AGCTGAAACTATCAAGGAGTTGAGAAAGGGCCAATCATGTGCTCTATAAGCCAC AATGACAACCACTTATGAGGGCTCATCCATGTCCCTTTACGGTCCAACAGTCGT GAGCACTTGGGAGGTGGAAGCGAATCTGATAACTGGAGAGACCGAAATGGAATT GGACCTGGAAGTCATAGTGAATTTGCAGCTTCTATTGGCAGCCCTAAGCGTAAAC AAAACAATCAACGGAACACTATCTCAGCAGTAGCAATTACATGGACTGCATTT CCTCGCTGACAGGAAGCAATGGCTGTAACCTAAATAGCTTTTCAAAGGTTCTGA
--	--

[0261]

	CCTCCCTGAGCTCTTCAGCAAACCTGGGCCTGGGCAAATACACAGATGTTTTCCAG CAACAAGAGATCGATCTTCAGACATTCTCACTCTCACAGATCAGGATCTGAAGG AGCTGGGAATAACTACTTTTGGTGCCAGGAGGAAAATGCTGCTTGCAATTCAGA ACTAAATAAAAAACCGAAGAAAGCTTTTGAATCGCCAAATGCACGCACCTCTTTC CTGGAAGGTGGAGCGAGTGGAAGGCTACCCCGTCAGTATCACTCAGACATTGCT AGTGTCAGTGGCCGCTGGTAG
FGFR2-CASP7 (3213 염기쌍) (서열번호 37)	>ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCTGGTCACCATGGCAACCTTGT CCCTGGCCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAGA GCCACCAACCAAAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGACGTGGCTGCGCCAGG GGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACT AAGGATGGGGTGACATTGGGGCCCAACAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTAC TTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCCTAGAGACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCA GTAGGACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCAT CTCATCCGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGCAGGAAGATTTTGTCACTGA GAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAGATGGAAG AGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCAGCCGG GGGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAAGCA GGAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTAT GGAAAGTGTGGTCCCCTCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTAGTGGAGAATGA ATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCAC CGGCCCATCTCCAAGCCGACTGCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTCGGAGGA GACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTTACAGTGATGCCAGCCCCACATCCAGTGGA TCAAGCACGTGGAAAAGAACGGCAGTAAATACGGGCCGACGGGCTGCCCTACC TCAAGGTCTTCAAGCCGCGGTGTTAACACCACGGACAAAGAGATTGAGGTTT TCTATATTCCGAATGTAACCTTTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGG TAATCTATTGGGATATCCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTG GAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACT GCATAGGGGTCTTCTTAATCGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAAT GAAGAACACGACCAAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCT GACCAAAACGTATCCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAGTCCAGCTCC TCCATGAACTCCAACACCCCGCTGGTGAGGATAACAACACGCCTCTCTTCAACGG CAGACACCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATGAACTTCCAGAGGACCCAA AATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTGGGCAAGCCCCCTGGGAGAAGGTT GCTTTGGGCAAGTGGTCATGGCGGAAGCAGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCA AGGAGGCGGTACCGTGGCCGTGAAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAAG ACCTTTCTGATCTGGTGTGAGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACA AGAATATCATAAATCTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCAT AGTTGAGTATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACTCCGAGCCCGGAGGCC ACCCGGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTTCCTGAGGAGCAGATGACC TTCAAGGACTTGGTGTGATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTACTTGG CTTCCCAAAAATGTATTTCATCGAGATTTAGCAGCCAGAAAATGTTTGGTAAACAGA AAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGACTCGCCAGAGATATCAACAATAT AGACTATTACAAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCAGTCAAGTGGATGGCTCC

[0262]

	<u>AGAAGCCCTGTTTGATAGAGTATACACTCATCAGAGTGATGTCTGGTCCTTCGGG</u> <u>GTGTTAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGGGGGCTCGCCCTACCCAGGGATTCCCG</u> <u>TGGAGGAACTTTTAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCA</u> <u>ACTGCACCAACGAACGTGTACATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCAGTGCCCTC</u> <u>CCAGAGACCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATTCTCACTCTC</u> <u>ACAACCAATGAGATGGCAGATGATCAGGGCTGTATTGAAGAGCAGGGGGTTGAG</u> GATTCAGCAAATGAAGATTCAGTGGATGCTAAGCCAGACCGGTCCTCGTTTGATC CGTCCCTCTTCAGTAAGAAGAAGAAAAATGTCACCATGCGATCCATCAAGACCA CCCGGGACCGAGTGCCTACATATCAGTACAACATGAATTTGAAAAGCTGGGCA AATGCATCATAATAACAACAAGAACTTTGATAAAGTGACAGGTATGGCGTTC GAAACGGAACAGACAAAGATGCCGAGGCGCTCTTCAAGTGCTTCCGAAGCCTGG GTTTTGACGTGATTGTCTATAATGACTGCTCTTGTGCCAAGATGCAAGATCTGCTT AAAAAGCTTCTGAAGAGGACCATACAAATGCCGCTGCTTCGCCTGCATCCTCT TAAGCCATGGAGAAGAAAATGTAATTTATGGGAAAGATGGTGTACACCAATAA AGGATTTGACAGCCCACTTTAGGGGGGATAGATGCAAAACCTTTTAGAGAAAC CCAAACTCTTCTTCATTCAGGCTTGCCGAGGGACCGAGCTTGATGATGGCATCCA GGCCGACTCGGGGCCCATCAATGACACAGATGCTAATCCTCGATACAAGATCCC AGTGGAAGCTGACTTCCTCTTCGCCTATTCCACGGTTCAGGCTATTACTCGTGG AGGAGCCCAGGAAGAGGCTCCTGGTTTGTGCAAGCCCTCTGCTCCATCCTGGAGG AGCACGGAAAAGACCTGGAAATCATGCAGATCCTCACCAGGGTGAATGACAGAG TTGCCAGGCACTTTGAGTCTCAGTCTGATGACCCACACTTCCATGAGAAGAAGCA GATCCCCGTGTGGTCTCCATGCTACCAAGGAACCTACTTCAGTCAATAG
--	--

[0263]

[0264]

실시예

[0265]

하기 실시예는 본원에 제공된 청구항의 범위를 제한하기 위한 것이 아니라 오직 예시 목적을 위해 제공된다.

[0266]

실시예 1: 엘다피티닙에 대한 방광암 세포주의 감수성

[0267]

시험관내 엘다피티닙의 효능을 시험하기 위해 세포 생존력 분석을 수행하였다. 표 5에 나타난 세포주는 하기에 기술된 바와 같이 MTT 또는 CellTiter-Glo 분석에 사용하였다. 두 분석 모두 세포의 대사 활성에 대해 측정하되 세포 생존력을 확인하기 위해 다른 시약을 사용한다.

[0268]

MTT 분석

[0269]

세포를 4일간의 인큐베이션 기간에 걸쳐 지속적인 대수 성장을 보장하는 밀도로 제공자가 권장하는 180 μ l의 성장 배지에서 96웰 배양 플레이트에 시딩하였다. 세포를 37° C 및 5% CO₂의 가습 인큐베이터에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 엘다피티닙의 농도 범위를 성장 배지에서 준비하고, 20 μ l를 각 웰의 세포에 추가하였다. 세포를 추가로 4일 동안 인큐베이션한 후 25 μ l의 MTT(인산염 완충 식염수 중 5 mg/ml)를 각 웰에 첨가하였다. 세포를 37° C 및 5% CO₂에서 2시간 동안 인큐베이션한 후 성장 배지를 제거하였다. 잔여 결정을 125 μ l의 글리신/DMSO 완충액에 용해시키고 540 nm에서 광학 밀도를 측정하였다. 엘다피티닙 없이 배양된 세포를 미처리 대조군으로 사용하였고 100%로 정의하였다. 엘다피티닙의 효과를 대조군의 %로 결정하였고, 표 5에 나타난 바와 같이 용량-반응 효과의 곡선 피팅을 사용하여 IC₅₀ 값을 결정하였다.

[0270]

CellTiter-Glo 분석

[0271]

세포를 4일간의 인큐베이션 기간에 걸쳐 지속적인 대수 성장을 보장하는 밀도로 제공자가 권장하는 180 μ l의 성장 배지에서 96웰 배양 플레이트에 시딩하였다. 세포를 37° C 및 5% CO₂의 가습 인큐베이터에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 엘다피티닙의 농도 범위를 성장 배지에서 준비하고, 20 μ l를 각 웰의 세포에 추가하였다. 세포를 추가로 4일 동안 인큐베이션한 후 100 μ l의 CellTiter-Glo 시약(Promega)을 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 500 rpm에서 5분 동안 진탕하고, Envision 플레이트 판독기(Perkin Elmer)를 사용하여 발광을 검출하였다. 엘다피티닙 없이 배양된 세포를 미처리 대조군으로 사용하였고 100%로 정의하였다. 엘다피티닙의 효과를 대조군의 %로 결정하였고, 표 5에 나타난 바와 같이 용량-반응 효과의 곡선 피팅을 사용하여 IC₅₀ 값을 결정하였다.

[0272] [표 5]

방광암 세포주 - 엘다피티닙에 대한 감수성

	세포주	FGFR 상태	종양 병기 및 등급	세포 생존력 IC ₅₀ (nM)	세포 생존력 최대 효과 (%)	분석 포맷
NMIBC	MGH-U3	FGFR3 Y373C	Ta/T1 G1	2.3	32	CellTiter-Glo
	RT4	FGFR3-TACC3	T1 G1/2	1.1	65	MTT
	97-7	FGFR3 S249C	T1 G2/3	5	32	CellTiter-Glo
	EJ28	미상	T1a G2	2640	-	CellTiter-Glo
	T24	WT	Ta G3	3330	-	CellTiter-Glo
미반류	UM-UC-1	WT	Tx G2	0.96	80	MTT
	UM-UC-14	FGFR3 S249C	Tx G4	3.1	80	MTT
	639-V	WT/R248C?	Tx G3	>1000	-	CellTiter-Glo
	5637	WT	Tx G2	3840	-	CellTiter-Glo
	CLS439	미상	Tx Gx	6540	-	CellTiter-Glo

[0273]

[0274] 결론

[0275] 세포 생존력 분석은 FGFR3 변형(돌연변이 또는 융합)을 포함하는 여러 NMIBC 세포주(MGH-U3, RT4, 및 97-7)가 낮은 나노몰 농도의 엘다피티닙에 민감함을 입증하였다. FGFR3이 WT(T24)이거나 상태가 미상인(EJ28) 2개의 세포주는 엘다피티닙에 민감하지 않았다.

[0276] 실시예 2: 2상, 다기관, 오픈 라벨 연구(NCT04172675)

[0277] 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 돌연변이 또는 융합이 있는 고위험 비근침윤성 방광암(NMIBC)이 있고 BCG (바실러스 칼메트-게린) 요법 후 재발한 참여자에 대해, 엘다피티닙 대 연구자의 선택으로 치료받은 참여자의 무재발 생존기간(RFS)을 평가하기 위한 2상, 다기관, 오픈 라벨 연구의 비제한적 예.

[0278] 목적

[0279] 본 연구의 1차 목적은 FGFR 돌연변이 또는 융합이 있고 BCG 치료 후 재발한 HR-NMIBC 환자에 대해, 엘다피티닙 대 연구자가 선택한 방광내 - 젤시타빈/미토마이신 C(MMC)/온열 MMC 요법으로 치료받은 환자의 RFS를 평가하는 것이다.

[0280] 방법

[0281] 연구 개요:

[0282] 적격 환자는 FGFR 돌연변이 또는 융합의 존재에 대해 스크리닝되고 3개 코호트 중 1개에 할당된다. 연구 설계의 개략도인 도 1 참조.

[0283] 코호트 1(엘다피티닙 및 활성 대조약)(n=240)은 BCG 요법 후 질환이 재발하고 방광 절제술에 대해 거부하거나 부적격한, 유두 종양만 있는(상피내 암종(CIS) 없음) HR-NMIBC 환자를 포함할 것이다. 환자는 BCG 무반응이거나 BCG 경험이 있을 수 있다.

- [0284] 코호트 2(실험)(n=20)는 HR-NMIBC, BCG 무반응 환자가 유두 종양이 동반되거나 동반되지 않는 상피내암종(CIS)을 보이며 방광 절제술에 대해 거부하거나 부적격한 환자를 포함할 것이다. 이 코호트는 시험적이다.
- [0285] 코호트 3(실험)(n=20)은 유두 질환만 보이는 IR-NMIBC 환자를 포함할 것이다. 사전 정의된 BCG 또는 방광내 화학 요법을 필요로 하지 않는다. 이 코호트는 시험적이다.
- [0286] 코호트 1의 환자는 경구 엠티피티닙 또는 방광내 젬시타빈 또는 방광내 미토마이신 C(MMC)/온열 MMC를 투여받기 위해 2:1 비율로 무작위 배정될 수 있다. 코호트 1에서 젬시타빈 또는 MMC/온열 MMC로 무작위 배정되고 연구자 질환 평가를 통해 재발을 입증하는 참여자는 엠티피티닙 치료로 전환할 기회를 갖게 될 것이다. 무작위화는 중앙 병기(Ta 대 T1) 및 선행 BCG 요법의 유형(BCG 무반응 대 BCG 경험)에 따라 계층화될 것이다.
- [0287] 코호트 2 및 3에 등록된 모든 환자는 엠티피티닙 치료를 받게 될 것이다. 3개월 이내에 CR이 관찰되지 않는 경우 엠티피티닙은 코호트 2에서 중단될 것이다. 부분 반응(PR) 또는 CR이 3개월 이내에 관찰되지 않는 경우 엠티피티닙은 코호트 3에서 중단될 것이다. 코호트 2의 경우 CR은 다음 중 적어도 하나로 정의된다: 1) 방광경 검사 음성 및 요세포 검사 음성(비정형 포함); 또는 2) 생검으로 입증된 양성 또는 저병기 NMIBC가 있는 방광경 검사 양성 및 세포검사 음성. 6개월에서의 CR 비율을 양측 95% 정확 CI로 계산할 것이다. 코호트 3의 경우, CR은 조직병리학적 검사에서 잔여물이 없고 생존 가능한 종양이 보이지 않는 마커 병변의 소멸로 정의된다. CR 비율을 양측 95% 정확 CI로 계산할 것이다.
- [0288] 추적관찰 단계는 30일 안전성 추적관찰 방문, 질환 평가 추적관찰, 및 생존 추적관찰을 포함할 것이다.
- [0289] 코호트 1(엠티피티닙)에서 참여자는 주기 1의 1일차부터 2년의 치료가 완료될 때까지, 질환 재발, 견딜 수 없는 독성, 동의 철회, 치료를 중단하기로 한 연구자의 결정, 또는 연구 종료 중 하나가 먼저 발생하는 시점까지 엠티피티닙을 경구 투여 받을 수 있다. 각 주기는 28이다. 용량은 8 mg/일이며, 주기 1의 14일차에 인산염 수준을 기준으로 하여 9 mg/일로 증량할 수 있다. 프로토콜 수정 후 용량은 6 mg/일로 변경되며 주기 1의 치료 기간(주기 2의 1일차)의 종료 시 인산염 수준을 기준으로 하여 8 mg/일로 증량할 수 있다. 코호트 1(연구자의 선택)에서 젬시타빈은 적어도 4회 유도 용량을 위해 매주 1회(2,000 mg) 제공되고, 이후 적어도 6개월 동안 매월 유지될 것이다. 코호트 1(연구자의 선택)에서 미토마이신 C는 적어도 4회 유도 용량을 위해 매주 1회(40 mg 용량) 제공되고, 이후 적어도 6개월 동안 매월 유지될 것이다. 코호트 2(엠티피티닙)에서 참여자는 주기 1의 1일차부터 2년의 치료가 완료될 때까지, 질환 재발, 견딜 수 없는 독성, 동의 철회, 치료를 중단하기로 한 연구자의 결정, 또는 연구 종료 중 하나가 먼저 발생하는 시점까지 엠티피티닙을 경구 투여 받을 수 있을 것이다. 각 주기는 28이다. 용량은 8 mg/일이며, 주기 1의 14일차에 인산염 수준을 기준으로 하여 9 mg/일로 증량할 수 있다. 프로토콜 수정 후 용량은 6 mg/일로 변경되며 주기 1의 치료 기간(주기 2의 1일차)의 종료 시 인산염 수준을 기준으로 하여 8 mg/일로 증량할 수 있다. 코호트 3에서, 참여자는 주기 1의 1일차부터 2년의 치료가 완료될 때까지, 질환 재발, 견딜 수 없는 독성, 동의 철회, 치료를 중단하기로 한 연구자의 결정, 또는 연구 종료 중 하나가 먼저 발생하는 시점까지 엠티피티닙을 경구 투여 받을 수 있다. 각 주기는 28이다. 용량은 8 mg/일이며, 주기 1의 14일차에 인산염 수준을 기준으로 하여 9 mg/일로 증량할 수 있다. 프로토콜 수정 후 용량은 6 mg/일로 변경되며 주기 1의 치료 기간(주기 2의 1일차)의 종료 시 인산염 수준을 기준으로 하여 8 mg/일로 증량할 수 있다.
- [0290] 포함 및 제외 기준
- [0291] 본 연구는 미국을 포함한 14개국의 사이트에서 다음의 포함 및 제외 기준에 따라 환자를 등록할 것이다.
- [0292] 포함 기준
- [0293] 1. 18세 이상;
- [0294] 2. 1 이하의 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 상태;
- [0295] 3. 조직학적으로 확인된 재발성 비근침윤성 방광 요로상피 암종은 다음과 같다:
- [0296] a. 코호트 1: 상급 유두 질환 Ta/T1 병변;
- [0297] b. 코호트 2: 유두 질환을 동반하거나 동반하지 않는 CIS;
- [0298] c. 코호트 3: 저병기(G1-G2), Ta/T1 마커 병변;
- [0299] 4. 하나 이상의 사전 정의된 FGFR2 또는 FGFR3 유전적 변형(돌연변이 및 융합 포함)이 있는 종양.

- [0300] 5. 방광 절제술에 대해 거부하거나 부적격(코호트 1 및 2만 해당);
- [0301] 6. 연구의 목적과 필요한 절차를 이해하고 연구에 참여할 의향이 있음을 나타내는 서명된 사전 동의서;
- [0302] 7. 가임 여성은 무작위 배정(코호트 1) 또는 연구 약물의 첫 번째 투여(코호트 2 및 코호트 3) 전 7일 이내에 임신 테스트(베타-hCG[베타-인간 융모막 성선 자극 호르몬])(소변 또는 혈청) 음성.
- [0303] 8. 적절한 골수, 간, 및 신장 기능;
- [0304] 9. 적절한 BCG 요법 후 BCG 무반응이거나 BCG 경험이 있는 참여자
- [0305] BCG 무반응: 환자는 다음의 재발 질환 상태 중 하나를 보이고 아래에 정의된 적절한 BCG 요법을 받음:
- [0306] a. 적절한 BCG 요법 완료 후 12개월 이내에 지속성 또는 재발성 CIS 단독 발생 또는 재발성 Ta/T1(비침윤성 유두 질환/종양이 상피하 결합 조직 침범) 질환 동반(코호트 2만 해당);
- [0307] b. 적절한 BCG 치료 완료 후 6개월 이내에 재발성 상급 Ta/T1 질환;
- [0308] c. BCG 과정 유도 후 첫 번째 질환 평가에서 상급 T1.
- [0309] 적절한 BCG(최소 치료 요건)
- [0310] a. 초기 유도 과정 총 6회 용량 중 적어도 5회 + 6개월 기간 동안 적어도 1회 유지(3회 전체 주간 용량 중 2회)(BCG 총 용량은 최소 1×10^8 콜로니 형성 단위(CFU)의 전체 바이알 1개로 구성되어야 함); 또는
- [0311] b. 초기 유도 과정 총 6회 용량 중 적어도 5회 + 두 번째 유도 과정 총 6회 용량 중 적어도 2회.
- [0312] BCG 경험자: BCG 요법 완료 후 12개월 이내에 재발성 상급 Ta/T1 질환이 있는 환자로서, 선행 BCG 요법의 최소 치료 요건은 다음과 같다:
- [0313] d. 초기 유도 과정의 총 6회 용량 중 적어도 5회; 또는
- [0314] e. 초기 유도 과정의 총 6회 용량 중 적어도 5회 + 6개월 기간 동안 적어도 1회 유지(3회 주간 용량 중 2회). 유지 기간 동안 1/2 또는 1/3의 용량이 허용된다.
- [0315] 제외 기준
- [0316] 1. 조직학적으로 확인된 근침윤성(T2 이상 병기) 방광 요로상피 암종;
- [0317] 2. 방광의 소세포 성분, 순수 선암종, 순수 편평 세포 암종, 또는 순수 편평 CIS가 있는 조직병리학;
- [0318] 3. 기타 활동성 악성 종양. 허용되는 유일한 예외는 다음과 같다: (a) 완치된 것으로 간주되는 지난 24개월 이내에 치료된 피부암, (b) 적절하게 치료된 상피내 소엽암(LCIS) 및 관 CIS(c) 국소 유방암 및 항호르몬제 투여 병력, 또는 국소 전립선암(NOMO) 및 안드로겐 차단요법 병력;
- [0319] 4. FGFR 억제제를 사용한 선행 치료;
- [0320] 5. 주기 1의 1일차(C1D1) 전 4주 이내에 대수술;
- [0321] 6. 이전 항암 요법의 독성으로부터 회복되지 않음;
- [0322] 7. 모든 등급의 중심 장액성 망막병증 또는 망막 색소 상피 박리;
- [0323] 연구 목적
- [0324] 코호트 1의 경우, 1차 목적은 FGFR 돌연변이 또는 융합이 있고 BCG 요법 후 재발한 고위험 NMIBC 환자에 대해, 열다피티닙 대 연구자의 선택으로 치료받은 환자의 RFS를 평가하는 것이다. 2차 목적은 효능의 다른 측정을 평가하는 것이다.
- [0325] 코호트 2의 탐색 목적은 고위험 BCG 무반응 NMIBC 및 FGFR 돌연변이 또는 융합이 있는 환자에서 6개월에 CR 비율 측면에서 열다피티닙의 효능을 평가하는 것이다.
- [0326] 코호트 3의 탐색 목적은 중급 위험 NMIBC 및 FGFR 돌연변이 또는 융합이 있는 환자의 마커 병변에 대한 CR 비율 측면에서 열다피티닙의 효능을 평가하는 것이다.
- [0327] 1차 및 탐색적 평가변수/결과 측정

[0328] 코호트 1의 경우 1차 평가변수는 최대 4년의 기간을 갖는 RFS이다. 2차 평가변수, 기간, 및 설명은 표 6에 나타나 있다.

[0329] [표 6]

2차 결과 측정

결과 측정	시간 프레임	설명
질환 악화까지의 기간	최대 4년	무작위 배정일로부터 방광 절제술, 더 진행된 질환을 나타내는 치료 변경(전신 화학 요법 또는 방사선 요법 포함)의 증거가 최초로 문서화된 날짜까지의 기간. 질병 악화가 없고 생존하거나 상태를 알 수 없는 참여자는 마지막 종양 평가에서 검열될 것이다.
진행까지의 기간	최대 4년	무작위 배정일로부터 진행 또는 사망에 대한 증거가 최초로 문서화된 날짜까지의 기간. 진행이 없고 생존하거나 상태를 알 수 없는 참여자는 최종 종양 평가 날짜에서 검열될 것이다.
질환 특이적 생존율	최대 4년	무작위 배정일로부터 참여자가 방광암으로 사망한 날짜까지의 기간. 생존하거나 생명 상태를 알 수 없는 참여자는 참여자의 생존이 마지막으로 알려진 날짜에 검열될 것이다. 방광암 이외의 원인으로 사망한 참여자는 사망 날짜에 검열될 것이다.
전체 생존기간	최대 4년	무작위 배정일로부터 참여자가 임의의 원인으로 사망한 날짜까지의 기간. 생존하거나 생명 상태를 알 수 없는 참여자는 참여자의 생존이 마지막으로 알려진 날짜에 검열될 것이다.
무재발 생존기간 2(RFS2)	6, 12, 24 개월	RFS는 무작위 배정일로부터 고위험 질환의 재출현 또는 사망 중 먼저 보고되는 날짜까지의 기간으로 정의된다. 재발이 없고 생존하거나 상태를 알 수 없는 참여자는 최종 종양 평가에서 검열될 것이다.
무재발 생존기간 2(RFS2)	최대 4년	RFS2는 무작위 배정일로부터 첫 번째 후속 비수술적 항암 치료 시 고위험 질환의 재출현 또는 사망 중 먼저 보고되는 날짜까지의 기간으로 정의된다.
중앙 조직병리학적 검토에 의한 RFS	최대 4년	RFS는 중앙 조직병리학적 검토에 의해 평가될 것이다. RFS는 무작위 배정일로부터 고위험 질환의 재출현 또는 사망 중 먼저 보고되는 날짜까지의 기간으로 정의된다.

[0330]

결과 측정	시간 프레임	설명
얼다피티닙의 혈장 농도	주기 1 의 14 일차, 주기 2 의 1 일 차(각 주기는 28 일임)	얼다피티닙의 혈장 농도가 보고될 것이다.
이상 사례가 있는 참여자 수	최대 4 년	이상 사례는 임상시험용 제품을 투여한 참여자에게서 발생하는 임의의 예기치 못한 비정상적인 의료 사건이며, 반드시 해당 임상시험용 제품과 명확한 인과 관계가 있는 사건만을 나타내는 것은 아니다.
(암의) 중증도에 대한 환자의 전체적인 인상(Patient's Global Impression of Severity, PGIS)에서 기준선으로부터의 변경	기준선 최대 4 년	PGIS 는 중증도에 대한 환자의 전체적인 인상을 평가하기 위한 단일 항목 설문지이다.
(암의) 변화에 대한 환자의 전체적인 인상(Patient's Global Impression of Change, PGIC)에서 기준선으로부터의 변경	기준선, 주기 2 의 1 일 차 및 치료 종료 시점(최대 2 년)(각 주기는 28 일임)	PGIC 는 암의 변화에 대한 환자의 전체적인 인상을 평가하기 위한 단일 항목 설문지이다.
EORTC QLQ(European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire)-C30 의 기준선으로부터의 변경	기준선 최대 4 년	EORTC QLQ-C30 은 암 임상 연구에 참여하는 참여자의 건강 관련 삶의 질(HRQoL)을 평가하기 위한 핵심 30 개 항목의 설문지이다.
EORTC QLQ-비근침윤성 방광암(NMIBC) 24 의 기준선으로부터의 변경	기준선 최대 4 년	EORTC QLQ-NMIBC24 는 표재성(비근침윤성) 방광암이 있는 참여자의 HRQoL 을 평가하기 위한 24 개 항목의 설문지이다. 설문지는 QLQ-C30 을 보완하기 위해 만들어졌다.
EuroQol European Quality of Life - 5 Dimensions- 5 Levels (EQ-5D-5L)의 기준선으로부터의 변경	기준선 최대 4 년	EQ-5D-5L 은 임상 및 경제적 평가를 위한 간단하고 일반적인 건강 척도를 제공하기 위해 EuroQol Group 에서 개발한 표준화된 건강 상태 척도이다. EQ-5D-5L 기술적 시스템은 다음의 5 가지 차원으로 구성된다: 이동성, 자가간호, 일상 활동, 통증/불편, 불안/우울.

[0331]

결과 측정	시간 프레임	설명
미다졸람 및 이의 대사물(1-OH-미다졸람)의 관찰된 최대 분석물 농도(C _{max})	예비투여, 주기 1의 13 일차(각 주기는 28 일임)	C _{max} 는 관찰된 최대 분석물 농도이다.
미다졸람 및 이의 대사물(1-OH-미다졸람)의 관찰된 최대 분석물 농도(T _{max})에 도달하는 데 걸리는 시간	예비투여, 주기 1의 13 일차(각 주기는 28 일임)	T _{max} 는 관찰된 최대 분석물 농도에 도달하기 위한 실제 샘플링 시간으로 정의된다.
미다졸람 및 이의 대사물(1-OH-미다졸람)의 시간 0에서 최종 측정가능 분석물 농도 시점까지의 분석물 농도 대 시간 곡선 아래 영역(AUC)	예비투여, 주기 1의 13 일차(각 주기는 28 일임)	AUC _{last} 는 시간 0에서 최종 측정가능(정량화 한계 미만[BQL]이 아님) 분석물 농도 시점까지의 시간으로 정의된다.
미다졸람 및 이의 대사물(1-OH-미다졸람)의 시간 0에서 무한대까지의 분석물 농도 대 시간 곡선 아래 영역(AUC)	예비투여, 주기 1의 13 일차(각 주기는 28 일임)	AUC _{infinity} 는 시간 0에서 무한대까지의 시간으로 정의된다.
메트포르민의 관찰된 최대 혈장 농도(C _{max})	예비투여, 주기 1의 14 일차(각 주기는 28 일임)	C _{max} 는 관찰된 최대 분석물 농도이다.
메트포르민의 관찰된 최대 혈장 농도에 도달하는 시간(T _{max})	예비투여, 주기 1의 14 일차(각 주기는 28 일임)	T _{max} 는 관찰된 최대 혈장 농도에 도달하기 위한 실제 샘플링 시간으로 정의된다.
메트포르민의 시간 0에서 최종 측정가능 시간까지의 분석물 농도 대 시간 곡선 아래 영역(AUC)	예비투여, 주기 1의 14 일차(각 주기는 28 일임)	AUC _{last} 는 시간 0에서 최종 측정가능(정량화 한계 미만[BQL]이 아님) 분석물 농도 시점까지의 시간으로 정의된다.
메트포르민의 시간 0에서 무한대까지의 분석물 농도 대 시간 곡선 아래 영역(AUC)	예비투여, 주기 1의 14 일차(각 주기는 28 일임)	AUC _{infinity} 는 시간 0에서 무한대까지의 시간으로 정의된다.

[0332]

[0333] 코호트 2의 경우, 탐색적 평가변수는 6개월 시점의 CR 비율이다.

[0334] 코호트 3의 경우, 탐색적 평가변수는 CR 비율이다.

[0335] 안전성 평가

[0336] 안전성 평가는 기준선으로부터 연구 약물 마지막 투여 후 최대 30일까지의 이상 사례 보고서와, 활력 징후 측정, 12-리드 ECG, 신체 검사, 임상 실험실 검사, 안과 검사, 및 기타 안전성 평가 결과의 의학적 검토를 기반으로 한다. 중증 또는 비중증의 모든 이상 사례, 중증 이상 사례, 및 특별 보고 상황이 보고될 것이다.

[0337] 다음의 항에 본 발명의 요지가 기술된다.

[0338] 1. 고위험 비근침윤성 방광암(HR-NMIBC)의 치료 방법으로서, HR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에게 약 6 mg/일 용량의 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0339] 2. 1항에 있어서, 환자는 상기 FGFR 억제제의 상기 투여 전에 바실러스 칼메트-게린(BCG) 요법을 받은, 방법.

[0340] 3. 2항에 있어서, BCG 요법은 적절한 BCG 요법인, 방법.

[0341] 4. 2항 또는 3항에 있어서, 환자는 BCG 요법에 반응이 없는, 방법.

[0342] 5. 2항 또는 3항에 있어서, 환자는 BCG 경험이 있는, 방법.

[0343] 6. 1항 내지 5항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 유두 종양이 있는, 방법.

- [0344] 7. 1항 내지 6항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 상피내 암종이 있는, 방법.
- [0345] 8. 1항 내지 7항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 이전에 방광 절제술을 받은 적이 없거나 받기에 부적격한, 방법.
- [0346] 9. 1항 내지 8항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR 억제제의 상기 투여는 위약이 투여된, HR-NMIBC가 있는 환자 모집단에 비해 증가한 무재발 생존기간을 제공하는, 방법.
- [0347] 10. 1항 내지 8항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR 억제제의 상기 투여는 방광내 쥬시타빈 또는 방광내 미토마이신 C(MMC)/온열 MMC가 투여된, HR-NMIBC가 있는 환자 모집단에 비해 증가한 무재발 생존기간을 제공하는, 방법.
- [0348] 11. 1항 내지 10항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 약 6개월에 FGFR 억제제에 대한 완전한 반응을 나타내는, 방법.
- [0349] 12. 1항 내지 13항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형은 FGFR3 유전자 돌연변이, FGFR2 유전자 융합, 또는 FGFR3 유전자 융합인, 방법.
- [0350] 13. 12항에 있어서, FGFR3 유전자 돌연변이는 R248C, S249C, G370C, Y373C, 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.
- [0351] 14. 12항에 있어서, FGFR2 또는 FGFR3 유전자 융합은 FGFR3-TACC3, 특히 FGFR3-TACC3 V1 또는 FGFR3-TACC3 V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.
- [0352] 15. 1항 내지 14항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR 억제제의 상기 투여 전에 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형의 존재에 대해 환자의 생물학적 샘플을 평가하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0353] 16. 15항에 있어서, 생물학적 샘플은 혈액, 림프액, 골수, 고형 종양 샘플, 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.
- [0354] 17. 1항 내지 18항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR 억제제는 엘다피티닙인, 방법.
- [0355] 18. 17항에 있어서, 엘다피티닙은 매일 투여되는, 방법.
- [0356] 19. 17항 또는 18항에 있어서, 엘다피티닙은 경구 투여되는, 방법.
- [0357] 20. 17항 내지 19항 중 어느 한 항에 있어서, 엘다피티닙은 지속적 일일 투약 스케줄로 경구 투여되는, 방법.
- [0358] 21. 17항 내지 19항 중 어느 한 항에 있어서, 엘다피티닙은 1일 1회 약 6 mg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [0359] 22. 17항 내지 19항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 약 5.5 mg/dL 미만의 혈청 인산염(PO_4) 수준을 나타내는 경우, 치료 개시 후 엘다피티닙의 용량을 6 mg/일에서 8 mg/일로 증량하는, 방법.
- [0360] 23. 17항 내지 22항 중 어느 한 항에 있어서, 엘다피티닙은 고체 투약 형태로 투여되는, 방법.
- [0361] 24. 23항에 있어서, 고체 투약 형태는 정제인, 방법.
- [0362] 25. 고위험 비근침윤성 방광암(HR-NMIBC)의 치료 방법으로서,
- [0363] (a) HR-NMIBC로 진단된 환자의 생물학적 샘플을 하나 이상의 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 유전자 변형의 존재에 대해 평가하는 단계, 및
- [0364] (b) 하나 이상의 FGFR 유전자 변형이 샘플에 존재하는 경우, 환자에게 약 6 mg/일 용량의 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0365] 26. 중급 위험 비근침윤성 방광암(IR-NMIBC)의 치료 방법으로서, IR-NMIBC로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에게 약 6 mg/일 용량의 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0366] 27. 26항에 있어서, 환자는 유두 종양이 있는, 방법.
- [0367] 28. 26항 또는 27항에 있어서, 환자는 불완전 경요도 절제술을 받은, 방법.
- [0368] 29. 26항 내지 28항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 약 3개월에 FGFR 억제제에 대한 완전한 반응을 나타내는, 방법.
- [0369] 30. 26항 내지 29항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형은 FGFR3 유전자 돌연변이, FGFR2 유전자 융합, 또는 FGFR3 유전자 융합인, 방법.

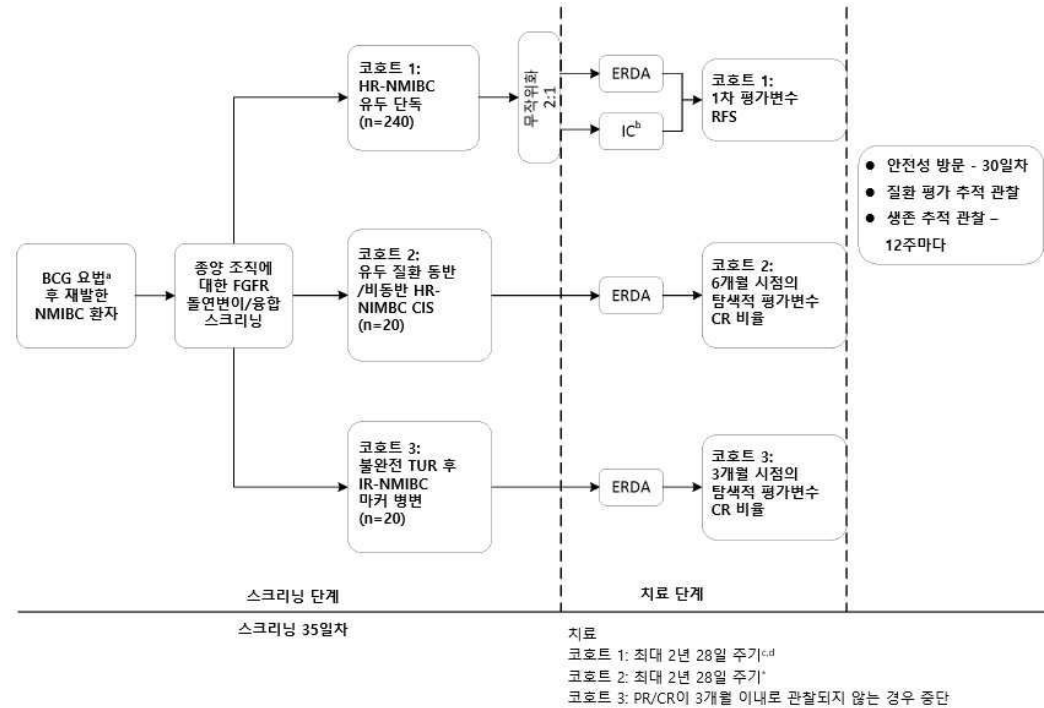
- [0370] 31. 30항에 있어서, FGFR3 유전자 돌연변이는 R248C, S249C, G370C, Y373C, 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.
- [0371] 32. 30항에 있어서, FGFR2 또는 FGFR3 유전자 융합은 FGFR3-TACC3, 특히 FGFR3-TACC3 V1 또는 FGFR3-TACC3 V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.
- [0372] 33. 26항 내지 32항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR 억제제는 엘다피티닙인, 방법.
- [0373] 34. 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에서 고위험 비근침윤성 방광암(HR-NMIBC)의 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제(FGFR 억제제는 약 6 mg/일의 용량으로 투여될 예정임).
- [0374] 35. 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자에서 중급 위험 비근침윤성 방광암(IR-NMIBC)의 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제(FGFR 억제제는 약 6 mg/일의 용량으로 투여될 예정임).
- [0375] 36. 고위험 비근침윤성 방광암(HR-NMIBC)으로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도로서, FGFR 억제제는 약 6 mg/일의 용량으로 투여될 예정인, 용도.
- [0376] 37. 중급 위험 비근침윤성 방광암(IR-NMIBC)으로 진단된, 적어도 하나의 FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형이 있는 환자의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도로서, FGFR 억제제는 약 6 mg/일의 용량으로 투여될 예정인, 용도.
- [0377] 38. 34항 내지 37항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 상기 FGFR 억제제의 상기 투여 전에 바실러스 칼메트-게린(BCG) 요법을 받은, 상기 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도.
- [0378] 39. 38항에 있어서, BCG 요법은 적절한 BCG 요법인, 상기 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도.
- [0379] 40. 38항 또는 39항에 있어서, 환자는 BCG 요법에 반응이 없는, 상기 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도.
- [0380] 41. 38항 또는 39항에 있어서, 환자는 BCG 경험이 있는, 상기 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도.
- [0381] 42. 34항 내지 41항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 유두 종양이 있는, 상기 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도.
- [0382] 43. 34항 내지 42항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 상피내 암종이 있는, 상기 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도.
- [0383] 44. 34항 내지 43항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 이전에 방광 절제술을 받은 적이 없거나 반기에 부적격한, 상기 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도.
- [0384] 45. 34항 내지 44항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR2 유전적 변형 및/또는 FGFR3 유전적 변형은 FGFR3 유전자 돌연변이, FGFR2 유전자 융합, 또는 FGFR3 유전자 융합인, 상기 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도.
- [0385] 46. 45항에 있어서, FGFR3 유전자 돌연변이는 R248C, S249C, G370C, Y373C, 또는 이들의 임의의 조합인, 상기 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도.
- [0386] 47. 45항에 있어서, FGFR2 또는 FGFR3 유전자 융합은 FGFR3-TACC3, 특히, FGFR3-TACC3 V1 또는 FGFR3-TACC3 V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, 또는 이들의 임의의 조합인, 상기 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도.
- [0387] 48. 34항 내지 47항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR 억제제는 엘다피티닙인, 상기 치료에 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 억제제의 용도.

[0388]

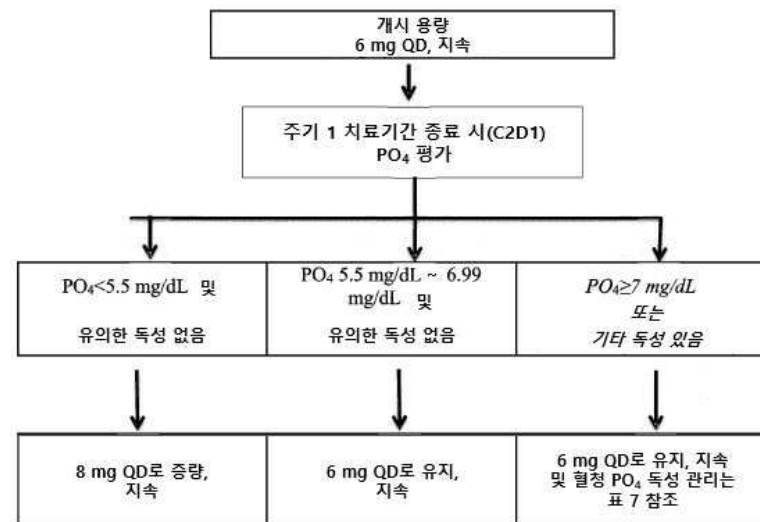
본원에 기재된 실시예 및 구현예는 단지 예시의 목적을 위한 것이고, 당업자에게 제안된 다양한 변형 또는 변경은 본 출원의 사상과 범위 및 첨부된 청구범위의 범위 내에 포함되는 것이다.

도면

도면1



도면2



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> JANSSEN PHARMACEUTICA NV

<120> FGFR TYROSINE KINASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF HIGH-RISK NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER

<130> PRD4069WOPCT1

<150> US63/118475

<151> 2020-11-25

<150> US63/018914

<151> 2020-05-01

<150> US62/975547

<151> 2020-02-12

<160> 38

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1

<211> 268

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

tcggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg	60
tacacgctgg acgtgctgga gtgctccccg caccggccca tcctgcaggc ggggctgccg	120

gcccaaccaga cggcgggtgct gggcagcgac gtggagtcc actgcaaggt gtacagtac	180
gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac gtggaggtga atggcagcaa ggtgggccccg	240
gacggcacac cctacgttac cgtgctca	268

<210> 2

<211> 378

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

gaccgcggca actacacctg cgtcgtggag aacaagtttg gcagcatccg gcagacgtac	60
acgctggacg tgctgggtga gggccctggg gcggcgcggg ggtgggggcg gcagtggcgg	120
tggtggtgag ggagggggtg gccctgagc gtcacttgcc cccacagagc gctgcccgca	180

ccggcccatc ctgcaggcgg ggctgccggc caaccagacg gcggtgctgg gcagcgacgt	240
ggagttccac tgcaagggtg acagtacgc acagcccccac atccagtggc tcaagcacgt	300
ggaggtgaat ggcagcaagg tgggcccga cggcacaccc tacgttacg tgctcaaggt	360
gggccaccgt gtgcacgt	378

<210> 3

<211> 234

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtggtgct gccagccgag 60

gaggagctgg tggaggctga cgaggcgtgc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg 120

gtgggcttct tctgttcat cctggtggtg gcggctgtga cgctctgccg cctgcgcagc 180

cccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgtt cccg 234

<210> 4

<211> 301

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

ctagaggttc tctccttga caacgtcac tttaggacg ccggggagta cacctgcctg 60

gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtggtgct gccagccgag 120

gaggagctgg tggaggctga cgaggcgggc agtgtgtgtg caggcatcct cagctacggg 180

gtgggcttct tctgttcat cctggtggtg gcggctgtga cgctctgccg cctgcgcagc 240

cccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgtt cccgtcaag 300

c 301

<210> 5

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic primer

<400> 5

gacctggacc gtgtccttac c 21

<210> 6

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic primer

<400> 6

cttccccagt tccagttct t 21

<210>

7

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic primer

<400> 7

aggacctgga ccgtgtcctt 20

<210> 8

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic primer

<400> 8

tataggtccg gtggacaggg 20

<210> 9

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic primer

<400> 9

ctggaccgtg tccttaccgt 20

<210> 10

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic primer

<400> 10

gcagcccagg attgaactgt 20

<210> 11

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic primer

<400> 11

tggatcgaat tctcactctc aca 23

<210> 12

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic primer

<400> 12

gccaaagcaat ctgcgtatTT g 21

<210> 13

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic primer

<400> 13

gctcttcaat acagccctga tca 23

<210> 14

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic primer

<400> 14

acttggatcg aattctcact ctca 24

<210> 15

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic primer

<400> 15

tggatcgaat tctcactctc aca

23

<210> 16

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic primer

<400> 16

gcaaagcctg aattttcttg aataa

25

<210> 17

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic primer

<400> 17

gcatccggca gacgtaca

18

<210> 18

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic primer

<400> 18

ccccgcctgc aggat

15

<210> 19

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>	
<223> Synthetic primer	
<400> 19	
gcatccggca gacgtaca	18
<210> 20	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic primer	
<400> 20	
ccccgcctgc aggat	15
<210> 21	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic primer	
<400> 21	
aggagctggt ggaggctga	19
<210> 22	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic primer	
<400> 22	
ccgtagctga ggatgcctg	19
<210> 23	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic primer	

<400> 23	
ctggtggagg ctgacgag	18
<210> 24	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic primer	
<400> 24	
agcccacccc gtagct	16
<210> 25	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic primer	
<400> 25	
gtcgtggaga acaagtttgg c	21
<210> 26	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic primer	
<400> 26	
gtctggttgg ccggcag	17
<210> 27	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic primer	
<400> 27	

gtcgtggaga acaagtttgg c	21
<210> 28	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic primer	
<400> 28	
gtctggttgg ccggcag	17
<210> 29	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic primer	
<400> 29	
aggagctggg ggaggctga	19
<210> 30	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic primer	
<400> 30	
ccgtagctga ggatgcctg	19
<210> 31	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic primer	
<400> 31	
gacgaggcgg gcagtg	16

<210> 32	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic primer	
<400> 32	
gaagaagccc accccgtag	19
<210> 33	
<211> 2850	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic polynucleotide	
<400> 33	
atgggcgccc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtggccg tggccatcgt ggccggcgcc	60
tcctcggagt ccttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtcccgggc	120
ccagagcccc gccagcagga gcagttggtc ttcggcagcg gggatgctgt ggagctgagc	180
tgtccccgc cgggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggtaagga tggcacaggg	240
ctggtgccct cggagcgtgt cctggtgggg cccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc	300
cacgaggact cgggggccta cagctgccgg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac	360
ttcagtgtgc gggtagacaga cgctccatcc tcgggagatg acgaagacgg ggaggacgag	420
gctgaggaca caggtgtgga cacagggggc cttactgga cacggcccga gcggatggac	480
aagaagctgc tggccgtgcc ggccgccaac accgtccgt tccgtgccc agccgtggc	540
aacccactc cctccatctc ctggctgaag aacggcaggg agttccgcgg cgagcaccgc	600
attggaggca tcaagctgcg gcatcagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgccc	660
tcggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg	720
tacacgtgg acgtgctgga gcgctccccg caccggccca tcctgcaggc ggggctgccg	780
gccaaaccaga cggcgggtgct gggcagcgac gtggagtcc actgcaaggt gtacagtgc	840
gcacagcccc acatccagt gctcaagcac gtggaggtga atggcagcaa ggtgggcccc	900
gacggcacac cctacgttac cgtgtctcaag acggcgggcg ctaacaccac cgacaaggag	960
ctagaggttc tctccttgca caacgtcacc tttgaggacg ccggggagta cacctgcctg	1020

gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtggtgct gccagccgag	1080
gaggagctgg tggaggctga cgaggcgggc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg	1140
gtgggcttct tctgtttcat cctggtggtg gcggctgtga cgctctgccg cctgcgcagc	1200
cccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgtt cccgctcaag	1260
cgacaggtgt ccttggagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcac	1320
gcaaggtgt cctcagggga gggccccacg ctggccaatg tctccgagct cgagctgcct	1380
gccgacccca aatgggagct gtctcgggcc cggtgaccc tgggcaagcc ccttggggag	1440
ggctgcttcg gccaggtggt catggcggag gccatcgga ttgacaagga cggggccgcc	1500
aagcctgtca ccgtagccgt gaagatgctg aaagacgatg ccaactgaaa ggacctgtcg	1560
gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgatcggga aacacaaaa catcatcaac	1620
ctgctgggag cctgcacgca gggcggggcc ctgtacgtgc tggaggagta cgcggccaag	1680
ggtaacctgc gggagtttct gcgggcgcgg cgcccccg gcctggacta ctcttcgac	1740
acctgcaagc cggccgagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtgtctg tgcctaccag	1800
gtggccggg gcattgagta ctggcctcc cagaagtga tccacaggga cctggctgcc	1860
cgcaatgtgc tggtagccga ggacaacgtg atgaagatcg cagacttcgg gctggccgg	1920
gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acgaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg	1980
atggcgctg aggccttgtt tgaccgagtc tacactcacc agagtacgt ctggtccttt	2040
ggggtcctgc tctgggagat cttcacgtg gggggctccc cgtaccccg catccctgtg	2100
gaggagctct tcaagctgct gaaggagggc caccgatgg acaagccgc caactgcaca	2160
cacgacctgt acatgatcat gcgggagtg tggcatgccg cgccctcca gagggccacc	2220
ttcaagcagc tggtaggaga cctggaccgt gtctttaccg tgacgtccac cgacgtaaag	2280
gcgacacagg aggagaaccg ggagctgagg agcaggtgtg aggagctcca cgggaagaac	2340
ctggaactgg ggaagatcat ggacaggttc gaagaggttg tgtaccaggc catggaggaa	2400
gttcagaagc agaaggaact ttccaaagct gaaatccaga aagttctaaa agaaaaagac	2460
caacttacca cagatctgaa ctccatggag aagtccttct ccgacctt caagcgtttt	2520
gagaaacaga aagaggtgat cgagggtac cgcaagaacg aagagtcact gaagaagtgc	2580
gtggaggatt acctggcaag gatcacccag gagggccaga ggtaccaagc cctgaaggcc	2640
cacgcggagg agaagctgca gctggcaaac gaggagatcg cccaggtccg gagcaaggcc	2700
caggcggaag cgttggccct ccaggccagc ctgagggaag agcagatgcg catccagtcg	2760
ctggagaaga cagtggagca gaagactaaa gagaacgagg agctgaccag gatctgcgac	2820
gacctcatct ccaagatgga gaagatctga	2850

<210> 34

<211> 2955

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic polynucleotide

<400> 34

atgggcgcgc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtggccg tggccatcgt ggccgcgcgc	60
tcctcggagt ccttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtcccgggc	120
ccagagcccg gccagcagga gcagttggtc ttcggcagcg gggatgctgt ggagctgagc	180
tgtcccccgc ccgggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggtaagga tggcacaggc	240
ctggtgccct cggagcgtgt cctggtgggg cccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc	300
cacgaggact ccggggccta cagctgccgg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac	360
ttcagtgtgc gggtagacaga cgctccatcc tcgggagatg acgaagacgg ggaggacgag	420
gctgaggaca caggtgtgga cacaggggcc cttactgga cacggcccga gcgcatggac	480
aagaagctgc tggccgtgcc ggccccaac accgtccgt tccgtgccc agccgtggc	540
aacccactc cctccatctc ctggctgaag aacggcaggg agttccgcgg cgagcaccgc	600
attggaggca tcaagctcgc gcacagcag tggagcctgg tcattgaaag cgtggtgccc	660
tcggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg	720
tacacgtgg acgtgtgga gcgtccccc caccggccca tcctgcaggc ggggctgccg	780
gccaaccaga cggcgggtgt gggcagcgc gtggagtcc actgcaaggt gtacagtac	840
gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac gtggaggtga atggcagcaa ggtgggccc	900
gacggcacac cctacgttac cgtgtcaag acggcgggcg ctaacaccac cgacaaggag	960
ctagaggttc tctccttgca caacgtcacc ttgaggacg ccggggagta cacctgcctg	1020
gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtggtgt gccagccgag	1080
gaggagctgg tggaggctga cgaggcgggc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg	1140
gtgggcttct tctgtttcat cctggtggtg gcggctgtga cgctctgcc cctgcgcagc	1200
cccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgtt cccgtcaag	1260
cgacaggtgt ccctggagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcac	1320
gcaaggctgt cctcaggga gggccccacg ctggccaatg tctccgagct cgagctgcct	1380
gccgacccca aatgggagct gtctcgggcc cggctgacct tgggcaagcc cttggggag	1440

ggctgcttcg gccaggtggt catggcggag gccatcggca ttgacaagga cggggccgcc 1500
 aagcctgtca ccgtagccgt gaagatgctg aaagacgatg ccactgacaa ggacctgtcg 1560
 gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgatcggga aacacaaaaa catcatcaac 1620
 ctgctgggcg ccgtcacgca gggcggggccc ctgtacgtgc tggaggagta cgcggccaag 1680
 ggtaacctgc gggagtttct gcgggcgcgg cggcccccgg gcctggacta ctccttcgac 1740

 acctgcaagc cggccgagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtgcctg tgcctaccag 1800
 gtggcccggg gcatggagta cttggcctcc cagaagtga tccacaggga cctggctgcc 1860
 cgcaatgtgc tggtagacca ggacaacgtg atgaagatcg cagacttcgg gctggcccg 1920
 gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acgaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg 1980
 atggcgctg aggccttgtt tgaccgagtc tacactcacc agagtgcagt ctggctcttt 2040
 ggggtcctgc tctgggagat cttcacgtg gggggctccc cgtaccccgg catcctgtg 2100
 gaggagctct tcaagctgct gaaggagggc caccgcatgg acaagcccgc caactgcaca 2160

 cagacctgt acatgatcat gcgggagtgc tggcatgccg cgcctccca gagggccacc 2220
 ttcaagcagc tggaggagga cctggaccgt gtccttaccg tgacgtccac cgacgtgcc 2280
 ggcccccccc cagggtgtcc cgcgctggg gggccacccc tgtccaccgg acctatagt 2340
 gacctgtcc agtacagcca gaaggacctg gatgcagtgg taaaggcgac acaggaggag 2400
 aaccgggagc tgaggagcag gtgtgaggag ctccacggga agaacctgga actggggaag 2460
 atcatggaca ggttcgaaga ggttgtgtac caggccatgg aggaagttca gaagcagaag 2520
 gaactttcca aagctgaaat ccagaaagt ctaaaagaaa aagaccaact taccacagat 2580

 ctgaactcca tggagaagtc cttctccgac ctcttcaagc gttttgagaa acagaaagag 2640
 gtgatcgagg gctaccgcaa gaacgaagag tcaactgaaga agtgctgga ggattacctg 2700
 gcaaggatca cccaggaggg ccagaggtag caagccctga agggccacgc ggaggagaag 2760
 ctgcagctgg caaacgagga gatcggccag gtccggagca agggccaggc ggaagcgttg 2820
 gccctccagg ccagcctgag gaaggagcag atgcgcatcc agtcgctgga gaagacagt 2880
 gagcagaaga ctaaagagaa cgaggagctg accaggatct gcgacgacct catctccaag 2940
 atggagaaga tctga 2955

<210> 35

<211> 3765

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic polynucleotide

<400> 35

atgggcgccc ctgcctgcgc cctcgcgtc tgcgtggccg tggccatcgt ggccggcgcc	60
tcctcggagt ccttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtcccgggc	120
ccagagcccc gccagcagga gcagtgtgtc ttcggcagcg gggatgctgt ggagctgagc	180
tgtcccccgc ccgggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggtaagga tggcacagg	240
ctggtgccct cggagcgtgt cctggtgggg cccagcggc tgcagggtct gaatgcctcc	300
cacgaggact ccggggccta cagctgccgg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac	360
ttcagtgtgc gggtagacaga cgctccatcc tcgggagatg acgaagacgg ggaggacgag	420
gctgaggaca caggtgtgga cacaggggcc ccttactgga cacggcccga gcggatggac	480
aagaagctgc tggccgtgcc ggccccaac accgtccgt tccgtgccc agccgtggc	540
aacccactc cctccatctc ctggctgaag aacggcaggg agttccgcgg cgagcaccgc	600
attggaggca tcaagctcgc gcatacagcaggagccttg tcatggaag cgtggtgcc	660
tcggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg	720
tacacgtgg acgtgtgga gcgctccccg caccggccca tcctgcaggc ggggctgccg	780
gcccaaccaga cggcgggtgt gggcagcgac gtggagtcc actgcaaggt gtacagtac	840
gcacagcccc acatccagt gctcaagcac gtggaggtga atggcagcaa ggtgggccc	900
gacggcacac cctacgttac cgtgtcaag tcctggatca gtgagagtgt ggaggccgac	960
gtgcgcctcc gcctggccaa tgtgtcggag cgggacgggg gcgagtacct ctgtcagcc	1020
accaatttca taggcgtggc cgagaaggcc ttttggctga gcgttcacgg gccccgagca	1080
gccgaggagg agctggtgga ggctgacgag gcgggcagtg tgtatgcagg catcctcagc	1140
tacggggtgg gcttcttct gttcactctg gtggtggcgg ctgtgacgt ctgccgctg	1200
cgcagcccc ccaagaaagg cctgggctcc cccaccgtgc acaagatctc ccgttcccc	1260
ctcaagcgac aggtgtccct ggagtccaac gcgtccatga gctccaacac accactggtg	1320
cgcatacgaa ggetgtctc aggggagggc cccacgtgg ccaatgtctc cgagctcgag	1380
ctgcctgccg accccaaatg ggagctgtct cgggccggc tgaccctggg caagccctt	1440
ggggagggt gcttcggcca ggtggtcatg gcggaggcca tcggcattga caaggaccg	1500
gccgccaagc ctgtcacgt agccgtgaag atgctgaaag acgatgccac tgacaaggac	1560
ctgtcggacc tgggtgtctga gatggagatg atgaagatga tcgggaaaca caaaaacatc	1620
atcaacctgc tgggcgcctg cacgcagggc gggccctgt acgtgctggt ggagtacgcg	1680
gccaaaggta acctgcggga gtttctgcgg gcgcggcggc cccgggcct ggactactcc	1740

ttcgacacct gcaagccgcc cgaggagcag ctcaccttca aggacctggt gtcctgtgcc	1800
taccaggtgg cccggggcat ggagtacttg gcctcccaga agtgcaccca caggggacctg	1860
gctgccccga atgtgctggt gaccgaggac aacgtgatga agatcgaga cttcgggctg	1920
gccccggacg tgcacaacct cgactactac aagaagacga ccaacggccg gctgcccgtg	1980
aagtggatgg cgctgaggc cttgtttgac cgagtctaca ctaccagag tgacgtctgg	2040
tcctttgggg tectgctctg ggagatcttc acgctggggg gctccccgta ccccgccatc	2100
cctgtggagg agctcttcaa gctgctgaag gagggccacc gcatggacaa gcccgccaac	2160
tgcacacacg acctgtacat gatcatgcgg gagtgtctggc atgccgcgcc ctcccagagg	2220
cccaccttca agcagctggt ggaggacctg gaccgtgtcc ttaccgtgac gtccaccgac	2280
aatgttatgg aacagttcaa tcctgggctg cgaaatttaa taaacctggg gaaaaattat	2340
gagaaagctg taaacgtat gatcctggca ggaaaagcct actacgatgg agtggccaag	2400
atcggtgaga ttgccactgg gtccccctg tcaactgaac tgggacatgt cctcatagag	2460
atttcaagta cccacaagaa actcaacgag agtcttgatg aaaattttaa aaaattccac	2520
aaagagatta tccatgagct ggagaagaag atagaacttg acgtgaaata tatgaacgca	2580
actctaaaaa gataccaaac agaacacaag aataaattag agtctttgga gaaatccaa	2640
gctgagttga agaagatcag aaggaaaagc caaggaagcc gaaacgcact caaatatgaa	2700
cacaaagaaa ttgagtatgt ggagaccgtt acttctcgtc agagtgaat ccagaaattc	2760
attgcagatg gttgcaaaga ggctctgctt gaagagaaga ggcgcttctg ctttctggtt	2820
gataagcact gtggctttgc aaaccacata cattattatc acttacagtc tgcagaacta	2880
ctgaattcca agctgcctcg gtggcaggag acctgtgttg atgccatcaa agtgccagag	2940
aaaatcatga atatgatga agaaataaag accccagcct ctacccccgt gctctggaact	3000
cctcaggctt caccatgat cgagagaagc aatgtgttta ggaaagatta cgacaccctt	3060
tctaaatgct caccaaagat gcccccgct ccttcaggca gagcatatac cagtcccttg	3120
atcgatatgt ttaataaccg agccacggct gccccgaatt cacaaagggt aaataattca	3180
acaggtaact ccgaagatcc cagtttacag cgatcagttt cggttgcaac gggactgaac	3240
atgatgaaga agcagaaagt gaagaccatc ttccgcaca ctgcgggctc caacaagacc	3300
ttactcagct ttgcacaggg agatgtcatc acgctgctca tccccgagga gaaggatggc	3360
tggctctatg gagaacacga cgtgtccaag gcgaggggtt ggttcccgtc gtcgtacacg	3420
aagttgctgg aagaaaatga gacagaagca gtgaccgtgc ccacgccaag cccacacca	3480
gtgagaagca tcagcacgtg gaacttgtct gagaatagca gtgttgtcat cccccaccc	3540
gactacttgg aatgcttgtc catgggggca gctgccgaca ggagagcaga ttcggccagg	3600

acgacatcca cctttaaggc cccagcgtcc aagcccgaga ccgcggtcc taacgatgcc	3660
aacgggactg caaagccgcc tttctcagc ggagaaaacc cctttgccac tgtgaaactc	3720
cgccccactg tgacgaatga tcgctcggca cccatcattc gatga	3765
<210> 36	
<211> 4989	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic polynucleotide	
<400> 36	
atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac ctgtccctg	60
gccccgccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc	120
aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagaggtg	180
cgctgcctgt tgaaagatgc cgccgtgac agttggacta aggatggggt gcacttgggg	240
ccaacaata ggacagtgtt tattggggag tacttgcaga taaagggcgc cacgcctaga	300
gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaac ttggtacttc	360
atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatggtgcg	420
gaagattttg tcagtgagaa cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa	480
aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgcccc	540
gccccgggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag	600
gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt	660
gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtagtgg agaataaata cgggtccatc	720
aatcacacgt accacctgga tggttgaggag cgatgcctc accggcccat cctccaagcc	780
ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaaggtt	840
tacagtgatg ccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa	900
tacgggcccc acgggctgcc ctacctcaag gtctcaagg ccgccggtgt taacaccacg	960
gacaaagaga ttgaggttct ctatatcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat	1020
acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg	1080
ccagcgcctg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt	1140
tactgcatag gggctctctt aatcgctgt atggtggtaa cagtcacct gtgccgaatg	1200
aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgaccaa	1260

cgtatcccc tgcggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc	1320
aacaccccgc tggtaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg	1380
gcaggggtct ccgagtatga acttcagag gacccaaaat gggagtctcc aagagataag	1440
ctgacactgg gcaagccctt gggagaaggt tgctttgggc aagtggcat ggccgaagca	1500
gtgggaattg acaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa	1560
gatgatgcca cagagaaaga cttttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg	1620
attgggaaac acaagaatat cataaatctt ctggagcct gcacacagga tgggcctctc	1680
tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaaggc aacctccgag aatacctccg agcccgagg	1740
ccaccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc	1800
aaggacttgg tgcattgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttccaa	1860
aatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg	1920
aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc	1980
accaatgggc ggcttcagat caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac	2040
actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgttaatgt gggagatctt cactttaggg	2100
ggctcgcctt acccagggat tccgtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac	2160
agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg	2220
catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt	2280
ctcactctca caaccaatga gatcatggag gaaacaaata cgcagattgc ttggccatca	2340
aaactgaaga tcggagccaa atccaagaaa gatccccata ttaaggttcc tggaaagaaa	2400
gaagatgtta aagaagccaa ggaaatgatc atgtctgtct tagacacaaa aagcaatcga	2460
gtcacactga agatggatgt ttcacataca gaacattcac atgtaatcgg caaaggtggc	2520
aacaatatta aaaaagtgat ggaagaaacc ggatgccata tccactttcc agattccaac	2580
aggaataacc aagcagaaaa aagcaaccag gtatctatag cgggacaacc agcaggagta	2640
gaatctgccc gagttagaat tcgggagctg ctctctttgg tgctgatgtt tgagctacca	2700
attgctggaa ttcttcaacc ggttctgat cctaattccc cctctattca gcataataca	2760
caaacgtaca atatttcagt atcatttaaa cagcgttccc gaatgtatgg tgctactgtc	2820
atagtacgag ggtctcagaa taacactagt gctgtgaagg aaggaactgc catgctgtta	2880
gaacatcttg ctgggagctt agcatcagct attcctgtga gcacacaact agatattgca	2940
gctcaacatc atctctttat gatgggtcga aatgggagca acatcaaaca tatcatgcag	3000
agaacaggtg ctcatatcca ctttctgat ccagtaatc caaaaagaa atctaccgtc	3060
tacctcagg gcaccattga gtctgtctgt cttgcaaggc aatatctcat gggttgtctt	3120

cctcttgtgt tgatgtttga tatgaaggaa gaaattgaag tagatccaca attcattgcg	3180
cagttgatgg aacagcttga tgtcttcac agtattaaac caaagcccaa acagccaagc	3240
aagtctgtga ttgtgaaaag tggtgagcga aatgccttaa atatgtatga agcaaggaaa	3300
tgtctcctcg gacttgaaag cagtgggggt accatagcaa ccagtcacac cccagcatcc	3360
tgccctgccg gcctggcatg tcccagcctg gatctcttag cttcagcagg ccttggaactc	3420
actggactag gtcttttggg acccaccacc ttatctctga acacttcaac aaccccaaac	3480
tcactcttga atgctcttaa tagctcagtc agtcctttgc aaagtcgaag ttctggatga	3540
cccagcccaa cattatgggc acccccactt gctaatactt caagtgcac aggtttttct	3600
gctataccac accttatgat tccatctact gcccaagcca cattaaactaa tttttgttg	3660
tctggagtgc ccacctaagg gcacacagct ccctctcccc ctcttggtt gactcctgtt	3720
gatgtccata tcaacagtat gcagaccgaa ggcaaaaaaa tctctgctgc tttaaatgga	3780
catgcacagt ctccagatat aaaatatggt gcaatatcca cttcatcact tggagaaaaa	3840
gtgctgagtg caaatcacgg ggatccgtcc atccagacaa gtgggtctga gcagacatct	3900
cccaaatcaa gcccactga aggttgtaat gatgcttttg ttgaagtagg catgcctcga	3960
agtccttccc attctgggaa tgctgggtgac ttgaaacaga tgatgtgtcc ctccaaggtt	4020
tcctgtgcca aaaggcagac agtggaacta ttgcaaggca cgaaaaactc acacttacac	4080
agcactgaca gggtgctctc agacctgaa ctgagtgtca ccgaaagccc ttgggtgac	4140
aagaaggctc caggagatga gcgcgtgca gagaggcag cagctgcca gcaaaactcc	4200
gaaagggccc accttgctcc acggatcatca tatgtcaaca tgcaggcatt tgactatgaa	4260
cagaagaagc tattagccac caaagctatg ttaaagaaac cagtgggtgac ggaggtcaga	4320
acgcccaaa atacctggag tggcctgggt ttttctaaat ccatgccagc tgaaactatc	4380
aaggagtga gaaggccaa tcatgtgtcc tataagccca caatgacaac cacttatgag	4440
ggctcatcca tgtcccttc acggccaac agtcgtgagc acttgggagg tggaagcgaa	4500
tctgataact ggagagaccg aaatggaatt ggacctggaa gtcatagtga atttcagct	4560
tctattggca gccctaagcg taaacaaaac aaatcaacgg aacactatct cagcagtagc	4620
aattacatgg actgcatttc ctgctgaca ggaagcaatg gctgtaactt aaatagctct	4680
ttcaaaggtt ctgacctccc tgagctcttc agcaaactgg gcctgggcaa atacacagat	4740
gtttccagc aacaagagat cgatcttcag acattcctca ctctcacaga tcaggatctg	4800
aaggagctgg gaataactac ttttgggtgcc aggaggaaaa tgctgcttgc aatttcagaa	4860

ctaaataaaa accgaagaaa gctttttgaa tcgccaatg cacgcacctc tttcctggaa 4920

ggtggagcga gtggaaggct accccgtcag taccactcag acattgctag tgtcagtggc 4980

cgctggttag 4989

<210> 37

<211> 3213

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic polynucleotide

<400> 37

atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac ctgtccctg 60

gccccggcct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120

aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagagggtg 180

cgctgcctgt tgaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggt gcacttgggg 240

cccaacaata ggacagtgtt tattggggag tacttgacaga taaagggcgc cacgcctaga 300

gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaac ttggtacttc 360

atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatggtgctg 420

gaagattttg tcagtgaaga cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480

aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgcccc 540

gccccgggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600

gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660

gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtagtgg agaatgaata cgggtccatc 720

aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatgcctc accggcccat cctccaagcc 780

ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaaggtt 840

tacagtgatg ccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa 900

tacgggcccc acgggctgcc ctacctcaag gtctcaagg ccgccggtgt taacaccacg 960

gacaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020

acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg 1080

ccagcgctg gaagagaaaa ggagattaca gtttccccag actacctgga gatagccatt 1140

tactgcatag gggttcttct aatgcctgt atggtggtaa cagtcacct gtgccgaatg 1200

aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgaccaa 1260

cgtatcccc tgcggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc 1320
 aacaccccgc tggtaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg 1380
 gcaggggtct ccgagtatga acttcagag gacccaaaat gggagtcttc aagagataag 1440
 ctgacactgg gcaagcccct gggagaaggt tgctttgggc aagtggcat gccggaagca 1500

 gtgggaattg acaagacaa gccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttga 1560
 gatgatgcca cagagaaaga cttttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg 1620
 attgggaaac acaagaatat cataaatctt ctggagcct gcacacagga tgggcctctc 1680
 tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaaggc aacctccgag aatacctccg agcccgagg 1740
 ccacccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc 1800
 aaggacttgg tgcattgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttccaa 1860
 aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg 1920

 aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc 1980
 accaatgggc ggcttcagat caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac 2040
 actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgttaatgt gggagatctt cactttaggg 2100
 ggctcgcct acccagggat tccgtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac 2160
 agaattgata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg 2220
 catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt 2280
 ctactctca caaccaatga gatggcagat gatcagggt gtattgaaga gcagggggtt 2340

 gaggattcag caaatgaaga ttcatggat gctaagccag accggtcctc gtttgtaccg 2400
 tccctcttca gtaagaagaa gaaaaatgtc accatgcgat ccatcaagac caccgggac 2460
 cgagtgccta catatcagta caacatgaat ttgaaaagc tgggcaaatg catcataata 2520
 aacaacaaga actttgataa agtgacaggt atgggcgttc gaaacggaac agacaaagat 2580
 gccgaggcgc tcttcaagtg cttccgaagc ctgggttttg acgtgattgt ctataatgac 2640
 tgctcttgt ccaagatgca agatctgctt aaaaaagctt ctgaagagga ccatacaaat 2700
 gccgcctgct tcgcctgcat cctcttaagc catggagaag aaaatgtaat ttatgggaaa 2760

 gatggtgtca caccaataaa ggatttgaca gccacttta ggggggatag atgcaaaacc 2820
 cttttagaga aacccaaact cttcttcatt caggttgcc gagggaccga gcttgatgat 2880
 ggcatccagg ccgactcggg gcccatcaat gacacagatg ctaatcctcg atacaagatc 2940
 ccagtgaag ctgacttcct cttgcctat tccacgttc caggctatta ctctggagg 3000
 agcccaggaa gaggtcctg gtttgtgcaa gccctctgct ccatcctgga ggagcacgga 3060
 aaagacctgg aaatcatgca gatcctcacc aggttgaatg acagagttgc caggcacttt 3120

gagtctcagt ctgatgaccc acatttccat gagaagaagc agatcccctg tgtggctctcc 3180

atgctcacca aggaactcta cttcagtcaa tag 3213

<210> 38

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 38

tttttttttt tttttttttt tttt 24