(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0064274
(43) 공개일자 2021년06월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/498 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C12Q 1/6886 (2018.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/498 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2021-7011356
(22) 출원일자(국제) 2019년09월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년04월16일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2019/075222
(87) 국제공개번호 WO 2020/058432
국제공개일자 2020년03월26일
(30) 우선권주장
62/734,501 2018년09월21일 미국(US)

(71) 출원인
얀센 파마슈티카 엔.브이.
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
(72) 발명자
부솔라리, 재클린 시릴로
미국 뉴저지 08869 레리턴 피오박스 300 920 루트 202 얀센 리서치앤 디벨롭먼트 엘엘씨
(74) 대리인
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 **담관암종의 치료**

(57) 요 약

환자에서의 담관암종의 치료 방법이 본원에 개시되며, 본 방법은 적어도 돌연변이 FGFR3 R397C를 포함하는 하나 이상의 EGER 돌연변이체; 또는 적어도 돌연변이 FGFR3 L608F를 포함하는 하나 이상의 EGER 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-TACC2를 포함하는 하나 이상의 EGER 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계; 및 적어도 돌연변이 FGFR3 R397C를 포함하는 하나 이상의 EGER 돌연변이체; 또는 적어도 돌연변이 FGFR3 L608F를 포함하는 하나 이상의 EGER 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-TACC2를 포함하는 하나 이상의 EGER 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 EGER 억제제로 환자를 치료하는 단계를 포함한다.

(52) CPC특허분류
C12Q 1/6886 (2018.05)
C12Q 2600/106 (2013.01)
C12Q 2600/156 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

환자에서의 담관암종의 치료 방법으로서, 적어도 돌연변이 FGFR3 R397C를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 돌연변이 FGFR3 L608F를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-TACC2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계; 및 적어도 돌연변이 FGFR3 R397C를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 돌연변이 FGFR3 L608F를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-TACC2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제로 환자를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

돌연변이 FGFR3 R397C를 보유하거나; 돌연변이 FGFR3 L608F를 보유하거나; 융합 FGFR2-TACC2를 보유한 환자에서의 담관암종의 치료 방법으로서, FGFR 억제제를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 3

돌연변이 FGFR3 R397C를 보유하거나; 돌연변이 FGFR3 L608F를 보유하거나; 융합 FGFR2-TACC2를 보유한 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제.

청구항 4

적어도 돌연변이 FGFR3 R397C를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 돌연변이 FGFR3 L608F를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-TACC2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도로서, 적어도 돌연변이 FGFR3 R397C를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 돌연변이 FGFR3 L608F를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-TACC2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지되는, 용도.

청구항 5

FGFR 억제제는 에르다피티닙인, 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 방법 또는 용도.

청구항 6

제5항에 있어서, 에르다피티닙은 매일 1회 8 mg의 용량으로 투여되는, 방법 또는 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 섬유아세포 성장 인자 수용체 억제제를 사용하여 하나 이상의 FGFR 돌연변이를 보유한 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

배 경 기 술

[0002] 유전자 이상의 확인은 암 환자를 위한 적절한 치료제(들)를 선택하는 데 유용할 수 있다. 이는 또한 해당 암 유형에 대한 주요 치료 옵션(1차 치료(front-line therapy))에 실패한 암 환자에게, 특히 2차 치료 및 후속 치료에 대한 허용되는 케어 기준이 없는 경우에 유용하다. 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR)는 세포의 생존, 증식, 이동 및 분화를 조절하는 데 관여하는 수용체 티로신 키나제의 패밀리이다. FGFR 돌연변이 및 FGFR 융합 또는 FGFR 전좌를 비롯한 FGFR 변형이 일부 암에서 관찰되었다. 현재까지, FGFR 변형을 가진 환자에게 효과가 있는 승인된 치료법은 존재하지 않는다.

발명의 내용

[0003] 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계; 및 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 환자를 FGFR 억제제로 치료하는 단계를 포함하는, 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

[0004] 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-BICC1을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-CCAR1을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-KIAA1598을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 DTWD2-FGFR2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 ESR2-FGFR2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-MGEA5를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-SBNO2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 돌연변이 FGFR2 C390>YS를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 돌연변이 FGFR2 N549K를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여; 구체적으로, 적어도 FGFR2 C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계; 및 상기에 기술된 바와 같은 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제로 환자를 치료하는 단계; 구체적으로, 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제로 환자를 치료하는 단계를 포함하는, 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

[0005] 적어도 돌연변이 FGFR3 R397C를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 돌연변이 FGFR3 L608F를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-TACC2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계; 및 상기에 기술된 바와 같은 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제로 환자를 치료하는 단계를 포함하는, 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

[0006] FGFR2 SNP C383R을 보유하거나, 융합 FGFR2-BICC1을 보유하거나; 융합 FGFR2-CCAR1을 보유하거나; 융합 FGFR2-KIAA1598을 보유하거나; 융합 DTWD2-FGFR2를 보유하거나; 융합 ESR2-FGFR2를 보유하거나; 융합 FGFR2-MGEA5를 보유하거나; 융합 FGFR2-SBNO2를 보유하거나; 돌연변이 FGFR2 C390>YS를 보유하거나; 돌연변이 FGFR2 N549K를 보유하는; 구체적으로 FGFR2 C383R을 보유한 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 이는 상기 환자에게 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함한다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다.

[0007] 돌연변이 FGFR3 R397C를 보유하거나, 돌연변이 FGFR3 L608F를 보유하거나, 융합 FGFR2-TACC2를 보유한 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 본 방법은 FGFR 억제제를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다.

[0008] FGFR2 SNP C383R을 보유하거나, 융합 FGFR2-BICC1을 보유하거나; 융합 FGFR2-CCAR1을 보유하거나; 융합 FGFR2-KIAA1598을 보유하거나; 융합 DTWD2-FGFR2를 보유하거나; 융합 ESR2-FGFR2를 보유하거나; 융합 FGFR2-MGEA5를 보유하거나; 융합 FGFR2-SBNO2를 보유하거나; 돌연변이 FGFR2 C390>YS를 보유하거나; 돌연변이 FGFR2 N549K를 보유하는; 구체적으로 FGFR2 C383R을 보유한 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다.

[0009] 돌연변이 FGFR3 R397C를 보유하거나, 돌연변이 FGFR3 L608F를 보유하거나, 융합 FGFR2-TACC2를 보유한 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다.

[0010] FGFR2 SNP C383R을 보유하거나, 융합 FGFR2-BICC1을 보유하거나; 융합 FGFR2-CCAR1을 보유하거나; 융합 FGFR2-KIAA1598을 보유하거나; 융합 DTWD2-FGFR2를 보유하거나; 융합 ESR2-FGFR2를 보유하거나; 융합 FGFR2-MGEA5를 보유하거나; 융합 FGFR2-SBNO2를 보유하거나; 돌연변이 FGFR2 C390>YS를 보유하거나; 돌연변이 FGFR2 N549K를 보유하는; 구체적으로 FGFR2 C383R을 보유한 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다.

[0011] 돌연변이 FGFR3 R397C를 보유하거나, 돌연변이 FGFR3 L608F를 보유하거나, 융합 FGFR2-TACC2를 보유한 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다.

[0012] 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-BICC1을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-CCAR1을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-KIAA1598을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 DTWD2-FGFR2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 ESR2-FGFR2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-MGEA5를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-SBNO2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 돌연변이 FGFR2 C390>YS를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 돌연변이 FGFR2 N549K를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여; 구체적으로, 적어도 FGFR2 C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-BICC1을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-CCAR1을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-KIAA1598을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 DTWD2-FGFR2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 ESR2-FGFR2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-MGEA5를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-SBNO2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 돌연변이 FGFR2 C390>YS를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 돌연변이 FGFR2 N549K를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재; 구체적으로, 적어도 FGFR2 C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다.

[0013] 적어도 돌연변이 FGFR3 R397C를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 돌연변이 FGFR3 L608F를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-TACC2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시되며; 여기서, 적어도 돌연변이 FGFR3 R397C를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 돌연변이 FGFR3 L608F를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-TACC2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다.

[0014] 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-BICC1을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-CCAR1을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-KIAA1598을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 DTWD2-FGFR2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 ESR2-FGFR2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-MGEA5를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-SBNO2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 돌연변이 FGFR2 C390>YS를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 돌연변이 FGFR2 N549K를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여; 구체적으로, 적어도 FGFR2 C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-BICC1을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-CCAR1을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-KIAA1598을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 DTWD2-FGFR2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 ESR2-FGFR2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-MGEA5를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-SBNO2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 돌연변이 FGFR2 C390>YS를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 돌연변이 FGFR2 N549K를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재; 구체적으로, 적어도 FGFR2 C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다.

[0015] 적어도 돌연변이 FGFR3 R397C를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 돌연변이 FGFR3 L608F를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합 FGFR2-TACC2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시되며; 여기서, 적어도 돌연변이 FGFR3 R397C를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 돌연변이 FGFR3 L608F를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체; 또는 적어도 융합

FGFR2-TACC2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 특정한 수치의 언급은, 그 문맥이 명확하게 달리 기술하지 않는 한, 적어도 그 특정 수치를 포함한다. 값들의 범위를 표현할 때, 또 다른 실시 형태는 하나의 특정 값으로부터 및/또는 다른 하나의 특정 값까지를 포함한다. 또한, 범위로 기술된 값의 언급은 그 범위 내의 각각의 모든 값을 포함한다. 모든 범위는 포괄적이며 조합가능하다.

[0017] 하기 약어가 명세서 전체에 걸쳐 사용된다: FGFR(섬유아세포 성장 인자 수용체); FFPET(포르말린 고정 파라핀 포매 조직); SNP(단일 뉴클레오티드 다형성).

[0018] 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료하는" 및 이와 유사한 용어들은 암 증상의 중증도 및/또는 빈도의 감소, 암 증상 및/또는 상기 증상의 근본 원인의 제거, 암 증상의 빈도 또는 가능성 및/또는 그의 근본 원인의 감소, 및 암에 의해 직접적으로 또는 간접적으로 야기되는 손상의 개선 또는 교정을 지칭한다.

[0019] "생물학적 샘플"은 암성 세포가 수득될 수 있고 FGFR 돌연변이체의 검출이 가능한 환자로부터의 임의의 샘플을 지칭한다. 적합한 생물학적 샘플은 혈액, 림프액, 골수, 고형 종양 샘플, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 생물학적 샘플은 FFPET일 수 있다.

[0020] *FGFR 돌연변이체*

[0021] 본원에서 사용되는 바와 같이, 어구 "FGFR 돌연변이체"는 FGFR 융합 유전자, FGFR 단일 뉴클레오티드 다형성, FGFR 돌연변이 또는 이들 모두를 지칭한다. 일 실시 형태에서, 어구 "FGFR 돌연변이체"는 FGFR 융합 유전자, FGFR 단일 뉴클레오티드 다형성 또는 이들 둘 다를 지칭한다. 일 실시 형태에서, 어구 "FGFR 돌연변이체"는 FGFR 융합 유전자를 지칭한다. 일 실시 형태에서, 어구 "FGFR 돌연변이체"는 FGFR 돌연변이를 지칭한다.

[0022] "FGFR 융합"또는 "FGFR 융합 유전자"는 FGFR을 코딩하는 유전자(예를 들어, FGRF2 또는 FGFR3) 또는 이의 일부, 및 상기 두 유전자 사이의 전좌에 의해 생성된 융합 파트너 또는 이의 일부를 지칭한다. 환자로부터의 생물학적 샘플에서의 하나 이상의 FGFR 융합 유전자의 존재는 개시된 방법을 사용하거나 문헌에 기술된 적절한 방법을 사용하여 결정할 수 있다.

[0023] "FGFR 단일 뉴클레오티드 다형성"(SNP)은 단일 뉴클레오티드가 개체들 사이에서 상이한 FGFR2 또는 FGFR3 유전자를 지칭한다. 본원에 개시된 치료 방법 또는 용도에서 특정 FGFR SNP는 FGFR2 C383R이다. 환자로부터의 생물학적 샘플에서의 하나 이상의 FGFR SNP의 존재는 개시된 방법을 사용하거나 문헌에 기술된 적절한 방법을 사용하여 결정할 수 있다.

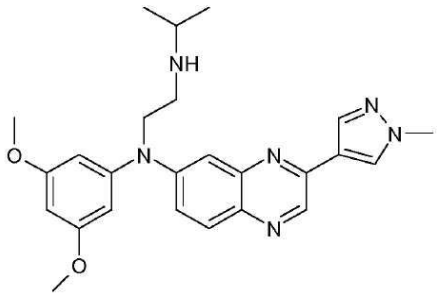
[0024] 본원에서 사용될 때마다 FGFR2 SNP C383R 또는 FGFR2 C383R은 위치 383의 시스테인이 아르기닌으로 대체된 FGFR2 돌연변이를 나타낸다. 상기 용어들은 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0025] *개시된 방법 또는 용도에서 사용하기 위한 FGFR 억제제*

[0026] 본 발명의 개시된 방법에 사용하기에 적합한 FGFR 억제제가 본원에서 제공된다.

[0027] 일부 실시 형태에서, 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우, 담관암종 환자는 미국 특허 공개 제2013/0072457 A1호(본원에 참고로 포함됨)에 개시된 FGFR 억제제(이의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태, 및 이들의 N-산화물, 이들의 제약상 허용가능한 염, 또는 이들의 용매화물을 포함함)로 치료될 수 있다(적합한 R 기는 또한 미국 특허 공보 제2013/0072457 A1호에 개시됨). 일부 양태에서, 예를 들어, 환자는 하기 화학식 I의 N-(3,5-디메톡시페닐)-N'-(1-메틸에틸)-N-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴녹살린-6-일]에탄-1,2-디아민(본원에서 "JNJ-42756493" 또는 "JNJ493" 또는 에르다피티닙으로 지칭됨)으로 치료될 수 있다:

[0028] [화학식 I]



[0029]

[0030] (이의 N-산화물, 이의 제약상 허용가능한 염, 또는 이의 용매화물을 포함함). 일부 양태에서, 제약상 허용가능한 염은 HCl 염이다. 일부 양태에서, 환자는 JNJ493 염기로 치료될 수 있다.

[0031] 일부 실시 형태에서, 담관암종 환자는, 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제로 치료될 수 있으며, 여기서, FGFR 억제제는 하기 화학식 II의 N-[5-[2-(3,5-디메톡시페닐)에틸]-2H-피라졸-3-일]-4-(3,5- 디메틸피페라진-1-일)벤즈아미드(AZD4547)이고, 이는 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 기술된 바와 같다:

[0032] [화학식 II]

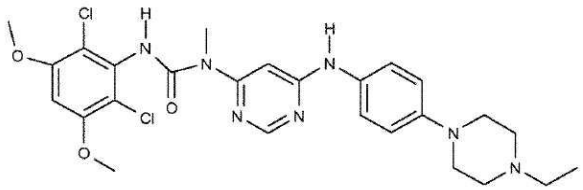


[0033]

[0034] (화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태, 및 이들의 N-산화물, 이들의 제약상 허용가능한 염, 또는 이들의 용매화물을 포함함).

[0035] 일부 실시 형태에서, 담관암종 환자는, 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제로 치료될 수 있으며, 여기서, FGFR 억제제는 하기 화학식 III의 3-(2,6- 디클로로-3,5-디메톡시-페닐)-1-{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-피리미드-4-일}-1-메틸-우레아(NVP-BGJ398)이고, 이는 국제 공개 제2006/000420호에 기술된 바와 같다:

[0036] [화학식 III]

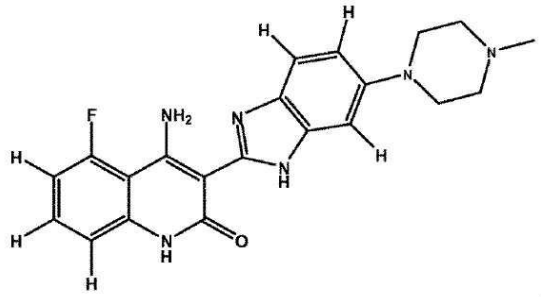


[0037]

[0038] (화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태, 및 이들의 N-산화물, 이들의 제약상 허용가능한 염, 또는 이들의 용매화물을 포함함).

[0039] 일부 실시 형태에서, 담관암종 환자는, 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제로 치료될 수 있으며, 여기서, FGFR 억제제는 하기 화학식 IV의 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]- 1H-퀴놀린-2-온(도비티닙)이고, 이는 국제 공개 제2006/127926호에 기술된 바와 같다:

[0040] [화학식 IV]

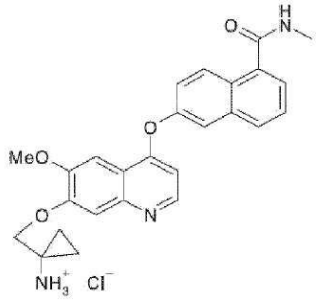


[0041]

[0042] (화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태, 및 이들의 N-산화물, 이들의 제약상 허용가능한 염, 또는 이들의 용매화물을 포함함).

[0043] 일부 실시 형태에서, 담관암종 환자는, 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제로 치료될 수 있으며, 여기서, FGFR 억제제는 하기 화학식 V의 6-(7-((1 -아미노시클로프로필)-메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-메틸-1-나프타미드(AL3810)(루시타닙; E-3810)이고, 이는 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 공개 제2008/112408호에 기술된 바와 같다:

[0044] [화학식 V]



[0045]

[0046] (화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태, 및 이들의 N-산화물, 이들의 제약상 허용가능한 염, 또는 이들의 용매화물을 포함함).

[0047] 일부 실시 형태에서, 담관암종 환자는, 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제로 치료될 수 있으며, 여기서, FGFR 억제제는 항-FGFR2 항체, 예컨대 국제 공개 제2013/076186호에 기술된 것이다.

[0048] 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)(화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태, 및 이들의 N-산화물, 이들의 제약상 허용가능한 염, 또는 이들의 용매화물을 포함함), 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0049] 일부 실시 형태에서, 담관암종 환자는, 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제로 치료될 수 있으며, 여기서, FGFR 억제제는 BAY1163877(Bayer)(화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태, 이들의 N-산화물, 이들의 제약상 허용가능한 염, 또는 이들의 용매화물을 포함함)이다.

[0050] 일부 실시 형태에서, 담관암종 환자는, 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제로 치료될 수 있으며, 여기서, FGFR 억제제는 BAY1179470(Bayer)(화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태, 이들의 N-산화물, 이들의 제약상 허용가능한 염, 또는 이들의 용매화물을 포함함)이다.

[0051] 일부 실시 형태에서, 담관암종 환자는, 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘

플에 존재하는 경우 FGFR 억제제로 치료될 수 있으며, 여기서, FGFR 억제제는 TAS-120(Taiho)(화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태, 이들의 N-산화물, 이들의 제약상 허용가능한 염, 또는 이들의 용매화물을 포함함)이다.

[0052] 일부 실시 형태에서, 담관암종 환자는, 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제로 치료될 수 있으며, 여기서, FGFR 억제제는 ARQ087(ArQule)(화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태, 이들의 N-산화물, 이들의 제약상 허용가능한 염, 또는 이들의 용매화물을 포함함)이다.

[0053] 일부 실시 형태에서, 담관암종 환자는, 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제로 치료될 수 있으며, 여기서, FGFR 억제제는 ASP5878(Astellas)(화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태, 이들의 N-산화물, 이들의 제약상 허용가능한 염, 또는 이들의 용매화물을 포함함)이다.

[0054] 일부 실시 형태에서, 담관암종 환자는, 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제로 치료될 수 있으며, 여기서, FGFR 억제제는 FF284(Chugai)(화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태, 이들의 N-산화물, 이들의 제약상 허용가능한 염, 또는 이들의 용매화물을 포함함)이다.

[0055] 일부 실시 형태에서, 담관암종 환자는, 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제로 치료될 수 있으며, 여기서, FGFR 억제제는 FP-1039(GSK/FivePrime)(화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태, 이들의 N-산화물, 이들의 제약상 허용가능한 염, 또는 이들의 용매화물을 포함함)이다.

[0056] 일부 실시 형태에서, 담관암종 환자는, 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제로 치료될 수 있으며, 여기서, FGFR 억제제는 블루프린트(화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태, 이들의 N-산화물, 이들의 제약상 허용가능한 염, 또는 이들의 용매화물을 포함함)이다.

[0057] 일부 실시 형태에서, 담관암종 환자는, 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제로 치료될 수 있으며, 여기서, FGFR 억제제는 LY-2874455(Lilly)(화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태, 이들의 N-산화물, 이들의 제약상 허용가능한 염, 또는 이들의 용매화물을 포함함)이다.

[0058] 일부 실시 형태에서, 담관암종 환자는, 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제로 치료될 수 있으며, 여기서, FGFR 억제제는 RG-7444(Roche)(화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태, 이들의 N-산화물, 이들의 제약상 허용가능한 염, 또는 이들의 용매화물을 포함함)이다.

[0059] 염은 본원에 참고로 포함된 문헌[*Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002]에 기술된 방법과 같은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매, 또는 이 둘의 혼합물에서 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며; 일반적으로 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 사용된다. 본 발명의 개시된 방법에서 사용하기 위한 FGFR 억제제는 염이 형성되는 산의 pKa에 따라 일염 또는 이염으로서 존재할 수 있다.

[0060] 산 부가염은 매우 다양한 유기 산 및 무기 산에 의해 형성될 수 있다. 산 부가염의 예는 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산(예를 들어, L-아스코르브산), L-아스파르트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 부탄산, (+) 캄포르산, 캄포르-술폰산, (+)-(1*S*)-캄포르-10-술폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 신남산, 시트르산, 사이클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-디술폰산, 에탄술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, 글루쿠론산(예를 들어, D-글루쿠론산), 글루탐산(예를 들어, L-글루탐산), α-옥소글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염화수소산, 요오드화수소산, 이세티온산, 락트산(예를 들어, (+)-L-락트산, (±)-DL-락트산), 락토비온산, 말레산, 말산, (-)-L-말산, 말론산, (±)-DL-만델산, 메탄술폰산, 나프탈렌술폰산(예를 들어, 나프탈렌-2-술폰산), 나프탈렌-1,5-디술폰산, 1-히드록시-2-나프트산, 니코틴산, 질산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 판산, 인산, 프

로피온산, L-파이로글루탐산, 피루브산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세바스산, 스테아르산, 숙신산, 황산, 탄닌산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, 톨루엔술폰산(예를 들어, *p*-톨루엔술폰산), 운데실렌산 및 발레르산과, 아실화된 아미노산 및 양이온 교환 수지를 포함하지만 이에 한정되지 않는 산에 의해 형성되는 염을 포함한다.

[0061] 하나의 특정한 염의 군은 아세트산, 염화수소산, 요오드화수소산, 인산, 질산, 황산, 시트르산, 락트산, 숙신산, 말레산, 말산, 이세티온산, 푸마르산, 벤젠술폰산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산(메실레이트), 에탄술폰산, 나프탈렌술폰산, 발레르산, 프로판산, 부탄산, 말론산, 글루쿠론산 및 락토비온산으로부터 형성되는 염으로 이루어진다. 또 다른 산 부가염의 군은 아세트산, 아디프산, 아스코르브산, 아스파르트산, 시트르산, DL-락트산, 푸마르산, 글루콘산, 글루쿠론산, 히푸르산, 염화수소산, 글루탐산, DL-말산, 메탄술폰산, 세바스산, 스테아르산, 숙신산 및 타르타르산으로부터 형성되는 염을 포함한다.

[0062] 화합물이 음이온성이거나, 음이온성일 수 있는 작용기를 갖는다면(예를 들어, -COOH는 $-COO^-$일 수 있음), 염은 적합한 양이온에 의해 형성될 수 있다. 적합한 무기 양이온의 예는 Na^+ 및 K^+와 같은 알칼리 금속 이온, Ca^{2+} 및 Mg^{2+}와 같은 알칼리 토금속 양이온, 및 Al^{3+}와 같은 다른 양이온을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 적합한 유기 양이온의 예는 암모늄 이온(즉, NH_4^+) 및 치환된 암모늄 이온(예를 들어, NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0063] 일부 적합한 치환된 암모늄 이온의 예로는 다음으로부터 유도되는 것이 있다: 에틸아민, 디에틸아민, 디시클로헥실아민, 트리에틸아민, 부틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진, 벤질아민, 페닐벤질아민, 콜린, 메글루민, 및 트로메타민과, 라이신 및 아르기닌과 같은 아미노산. 일반적인 4차 암모늄 이온의 예로는 $N(CH_3)_4^+$가 있다.

[0064] 화합물이 아민 작용체를 포함하는 경우, 화합물은, 예를 들어 당업자에게 잘 알려진 방법에 따라 알킬화제와의 반응에 의해, 4차 암모늄 염을 형성할 수 있다. 이러한 4차 암모늄 화합물은 본 발명의 개시된 화합물의 범주 내에 있다. 아민 작용체를 포함하는 화합물은 또한 N-산화물을 형성할 수 있다. 본원에서 아민 작용체를 포함하는 화합물의 언급은 또한 N-산화물을 포함한다. 화합물이 몇 개의 아민 작용체를 포함할 경우, 하나 이상의 질소 원자가 N-산화물을 형성하도록 산화될 수 있다. N-산화물의 특정 예로는 질소-함유 복소환의 질소 원자 또는 3차 아민의 N-산화물이 있다. N-산화물은 과산화수소 또는 과산(예를 들어, 퍼옥시카르복실산)과 같은 산화제로 상응하는 아민을 처리하는 것에 의해 형성될 수 있으며, 예를 들어 문헌[*Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages.]을 참조한다. 더 구체적으로, N-산화물은 문헌[L. W. Deady (*Syn. Comm.* (1977), **7**, 509-514)]의 절차에 의해 만들어질 수 있으며, 여기서, 아민 화합물을 예를 들어 디클로로메탄과 같은 불활성 용매에서 *m*-클로로퍼옥시벤조산(MCPBA)과 반응시킨다.

[0065] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "용매화물"은 화합물과 하나 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 의미한다. 이 물리적 회합은, 수소 결합을 포함하여, 다양한 정도의 이온 결합 및 공유 결합을 포함한다. 특정 예에서, 용매화물은 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입될 때 단리가 가능할 것이다. 용어 "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포함하고자 한다. 적합한 용매화물의 비제한적 예는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산, 에탄올아민 등과 조합된 본 발명의 개시된 화합물을 포함한다. 본 화합물은 용액 상태로 있는 동안 그의 생물학적 효과를 발휘할 수 있다.

[0066] 용매화물은 제약 화학에서 잘 알려져 있다. 용매화물은 물질의 제조를 위한 공정(예를 들어, 이들의 정제와 관련하여), 물질의 보관(예를 들어, 이의 안정성) 및 물질의 처리의 용이성에서 중요할 수 있고 종종 화학적 합성의 단리 또는 정제 단계의 일부로서 형성된다. 당업자라면 수화물 또는 다른 용매화물이 주어진 화합물을 제조하기 위해 사용된 단리 조건 또는 정제 조건에 의해 형성되었는지를 오랫동안 사용된 표준 기술에 의해 결정할 수 있다. 이러한 기술의 예는 열중량 분석(TGA), 시차 주사 열량분석(DSC), X-선 결정학(예를 들어, 단결정 X-선 결정학 또는 X-선 분말 회절) 및 고체상 NMR(SS-NMR, 매직 각 스피닝 NMR 또는 MAS-NMR로도 알려짐)을 포함한다. 이러한 기술은 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. FGFR 억제제의 임의의 복합체(예를 들어, 사이클로덱스트린과 같은 화합물과의 포접 복합체 또는 포접체, 또는 금속과의 복합체)가 또한 포함된다.

[0067] 더욱이, 본 화합물은 하나 이상의 다형체(결정성) 또는 비정질 형태를 가질 수 있다.

[0068] 본 화합물은 하나 이상의 동위원소 치환을 갖는 화합물을 포함하고, 특정 원소에 대한 언급은 이 원소의 모든 동위원소를 그 범주 내에 포함한다. 예를 들어, 수소에 대한 언급은 ^{1}H, $^{2}H(D)$, 및 $^{3}H(T)$를 그 범주 내에 포함한다. 이와 유사하게, 탄소 및 산소에 대한 언급은 각각 ^{12}C, ^{13}C 및 ^{14}C, 그리고 ^{16}O 및 ^{18}O를 그 범주 내에 포함한다. 동위원소는 방사성 또는 비-방사성일 수 있다. 일 실시 형태에서, 화합물은 방사성 동위원소를 포함하지 않는다. 이러한 화합물은 치료적 용도에 바람직하다. 그러나, 또 다른 실시 형태에서 화합물은 하나 이상의 방사성 동위원소를 포함할 수 있다. 이러한 방사성 동위원소를 포함하는 화합물은 진단적 맥락에서 유용할 수 있다.

[0069] 일부 실시 형태에서, 담관암종 환자는, 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 FGFR 억제제로 치료될 수 있으며, 여기서, FGFR 억제제는 N-(3,5-디메톡시페닐)-N'-(1--메틸에틸)-N-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴녹살린-6-일]에탄-1,2-디아민(본원에서 "JNJ-42756493"으로 지칭됨), 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 이의 용매화물이다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 JNJ-42756493 염기이다.

[0070] *환자에서의 암의 치료 방법*

[0071] 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계; 및 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 환자를 FGFR 억제제로 치료하는 단계를 포함하는, 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0072] FGFR2 SNP C383R을 보유한 환자에게 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, FGFR2 SNP C383R을 보유한 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0073] FGFR2 SNP C383R을 보유한 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0074] FGFR2 SNP C383R을 보유한 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0075] 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0076] 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 FGFR2 SNP C383R을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0077] 일 실시 형태에서, 에르다피티닙은 10 mg의 용량으로 투여된다.

[0078] 일 실시 형태에서, 에르다피티닙은 10 mg의 용량으로 간헐적으로 투여된다.

[0079] 일 실시 형태에서, 에르다피티닙은 10 mg의 용량으로, 7일 온(on)/7일 오프(off)로 간헐적으로 투여된다.

[0080] 일 실시 형태에서, 에르다피티닙은 8 mg의 용량으로, 구체적으로 일일 1회 8 mg의 용량으로 투여된다. 일 실시 형태에서, 에르다피티닙은, 혈청중 포스페이트 수준(예를 들어, 혈청중 포스페이트 수준은 < 5.5 mg/dL이거나, < 7 mg/dL이거나 7 mg/dL ~ ≤9 mg/dL의 범위이거나 ≤9 mg/dL임)에 따라, 그리고 관찰된 치료-관련 부작용에 따라 9 mg까지 점진적으로 증가시키는(uptitrate) 옵션을 가지고서, 8 mg의 용량으로, 구체적으로 일일 1회 8 mg의 용량으로 투여된다. 일 실시 형태에서, 점진적으로 용량을 증가시킬지의 여부를 결정하기 위한 혈청중 포스페이트 수준은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 구체적으로 에르다피티닙 투여의 제14

일 ± 2일에, 더 구체적으로 제14일에 측정된다.

[0081] 본 발명의 일 실시 형태에서, 본원에 기술된 치료 방법 및 용도에서 FGFR2 SNP C383R은 FGFR 융합물 FGFR2-BICC1로 대체될 수 있다.

[0082] 적어도 FGFR2-BICC1을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계; 및 적어도 FGFR2-BICC1을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 환자를 FGFR 억제제로 치료하는 단계를 포함하는, 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0083] FGFR2-BICC1을 보유한 환자에게 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, FGFR2-BICC1을 보유한 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0084] FGFR2-BICC1을 보유한 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0085] FGFR2-BICC1을 보유한 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0086] 적어도 FGFR2-BICC1을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 FGFR2-BICC1을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0087] 적어도 FGFR2-BICC1을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 FGFR2-BICC1을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0088] 본 발명의 일 실시 형태에서, 본원에 기술된 치료 방법 및 용도에서 FGFR2 SNP C383R은 FGFR 융합물 FGFR2-BICC1로 대체될 수 있다.

[0089] 적어도 FGFR2-CCAR1을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계; 및 적어도 FGFR2-CCAR1을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 환자를 FGFR 억제제로 치료하는 단계를 포함하는, 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0090] FGFR2-CCAR1을 보유한 환자에게 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, FGFR2-CCAR1을 보유한 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시되며한다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0091] FGFR2-CCAR1을 보유한 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0092] FGFR2-CCAR1을 보유한 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0093] 적어도 FGFR2-CCAR1을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 FGFR2-CCAR1을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0094] 적어도 FGFR2-CCAR1을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘

플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 FGFR2-CCAR1을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0095] 본 발명의 일 실시 형태에서, 본원에 기술된 치료 방법 및 용도에서 FGFR2 SNP C383R은 FGFR 융합물 FGFR2-KIAA1598로 대체될 수 있다.

[0096] 적어도 FGFR2-KIAA1598을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계; 및 적어도 FGFR2-KIAA1598을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 환자를 FGFR 억제제로 치료하는 단계를 포함하는, 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0097] FGFR2-KIAA1598을 보유한 환자에게 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, FGFR2-KIAA1598을 보유한 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0098] FGFR2-KIAA1598을 보유한 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0099] FGFR2-KIAA1598을 보유한 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0100] 적어도 FGFR2-KIAA1598을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 FGFR2-KIAA1598을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0101] 적어도 FGFR2-KIAA1598을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 FGFR2-KIAA1598을 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0102] 본 발명의 일 실시 형태에서, 본원에 기술된 치료 방법 및 용도에서 FGFR2 SNP C383R은 FGFR 융합물 DTWD2-FGFR2로 대체될 수 있다.

[0103] 적어도 DTWD2-FGFR2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계; 및 적어도 DTWD2-FGFR2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 환자를 FGFR 억제제로 치료하는 단계를 포함하는, 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0104] DTWD2-FGFR2를 보유한 환자에게 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, DTWD2-FGFR2를 보유한 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0105] DTWD2-FGFR2를 보유한 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0106] FGFR2- DTWD2-FGFR2를 보유한 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0107] 적어도 DTWD2-FGFR2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 DTWD2-FGFR2를

포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0108] 적어도 DTWD2-FGFR2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 DTWD2-FGFR2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0109] 본 발명의 일 실시 형태에서, 본원에 기술된 치료 방법 및 용도에서 FGFR2 SNP C383R은 FGFR 융합물 ESR2-FGFR2로 대체될 수 있다.

[0110] 적어도 ESR2-FGFR2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계; 및 적어도 ESR2-FGFR2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 환자를 FGFR 억제제로 치료하는 단계를 포함하는, 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0111] ESR2-FGFR2를 보유한 환자에게 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, ESR2-FGFR2를 보유한 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0112] ESR2-FGFR2를 보유한 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0113] ESR2-FGFR2를 보유한 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0114] 적어도 ESR2-FGFR2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 ESR2-FGFR2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0115] 적어도 ESR2-FGFR2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 ESR2-FGFR2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0116] 본 발명의 일 실시 형태에서, 본원에 기술된 치료 방법 및 용도에서 FGFR2 SNP C383R은 FGFR 융합물 FGFR2-MGEA5로 대체될 수 있다.

[0117] 적어도 FGFR2-MGEA5를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계; 및 적어도 FGFR2-MGEA5를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 환자를 FGFR 억제제로 치료하는 단계를 포함하는, 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0118] FGFR2-MGEA5를 보유한 환자에게 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, FGFR2-MGEA5를 보유한 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0119] FGFR2-MGEA5을 보유한 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0120] FGFR2-MGEA5를 보유한 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0121] 적어도 FGFR2-MGEA5를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘

플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 FGFR2-MGEA5를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0122] 적어도 FGFR2-MGEA5를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 FGFR2-MGEA5를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0123] 본 발명의 일 실시 형태에서, 본원에 기술된 치료 방법 및 용도에서 FGFR2 SNP C383R은 FGFR 융합물 FGFR2-SBNO2로 대체될 수 있다.

[0124] 적어도 FGFR2-SBNO2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계; 및 적어도 FGFR2-SBNO2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 환자를 FGFR 억제제로 치료하는 단계를 포함하는, 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0125] FGFR2-SBNO2를 보유한 환자에게 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, FGFR2-SBNO2를 보유한 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0126] FGFR2-SBNO2를 보유한 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0127] FGFR2-SBNO2를 보유한 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0128] 적어도 FGFR2-SBNO2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 FGFR2-SBNO2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0129] 적어도 FGFR2-SBNO2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 FGFR2-SBNO2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0130] 본 발명의 일 실시 형태에서, 본원에 기술된 치료 방법 및 용도에서 FGFR2 SNP C383R은 FGFR 돌연변이 FGFR2 C390>YS로 대체될 수 있다.

[0131] 적어도 FGFR2 C390>YS를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계; 및 적어도 FGFR2 C390>YS를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 환자를 FGFR 억제제로 치료하는 단계를 포함하는, 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0132] FGFR2 C390>YS를 보유한 환자에게 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, FGFR2 C390>YS를 보유한 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0133] FGFR2 C390>YS를 보유한 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0134] FGFR2 C390>YS를 보유한 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본

원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0135] 적어도 FGFR2 C390>YS를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 FGFR2 C390>YS를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0136] 적어도 FGFR2 C390>YS를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 FGFR2 C390>YS를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0137] 본 발명의 일 실시 형태에서, 본원에 기술된 치료 방법 및 용도에서 FGFR2 SNP C383R은 FGFR 돌연변이 FGFR2 N549K로 대체될 수 있다.

[0138] 적어도 FGFR2 N549K를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계; 및 적어도 FGFR2 N549K를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 환자를 FGFR 억제제로 치료하는 단계를 포함하는, 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0139] FGFR2 N549K를 보유한 환자에게 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, FGFR2 N549K를 보유한 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0140] FGFR2 N549K를 보유한 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0141] FGFR2 N549K를 보유한 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0142] 적어도 FGFR2 N549K를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 FGFR2 N549K를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0143] 적어도 FGFR2 N549K를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 FGFR2 N549K를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0144] 본 발명의 일 실시 형태에서, 본원에 기술된 치료 방법 및 용도에서 FGFR2 SNP C383R은 FGFR 돌연변이 FGFR2 R397C로 대체될 수 있다.

[0145] 적어도 FGFR3 R397C를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계; 및 적어도 FGFR3 R397C를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 환자를 FGFR 억제제로 치료하는 단계를 포함하는, 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0146] FGFR3 R397C를 보유한 환자에게 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, FGFR3 R397C를 보유한 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0147] FGFR3 R397C를 보유한 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0148] FGFR3 R397C를 보유한 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0149] 적어도 FGFR3 R397C를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 FGFR3 R397C를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0150] 적어도 FGFR3 R397C를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 FGFR3 R397C를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0151] 본 발명의 일 실시 형태에서, 본원에 기술된 치료 방법 및 용도에서 FGFR2 SNP C383R은 FGFR 돌연변이 FGFR2 L608F로 대체될 수 있다.

[0152] 적어도 FGFR3 L608F를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계; 및 적어도 FGFR3 L608F를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 환자를 FGFR 억제제로 치료하는 단계를 포함하는, 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0153] FGFR3 L608F를 보유한 환자에게 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, FGFR3 L608F를 보유한 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0154] FGFR3 L608F를 보유한 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0155] FGFR3 L608F를 보유한 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0156] 적어도 FGFR3 L608F를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 FGFR3 L608F를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0157] 적어도 FGFR3 L608F를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 FGFR3 L608F를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0158] 본 발명의 일 실시 형태에서, 본원에 기술된 치료 방법 및 용도에서 FGFR2 SNP C383R은 FGFR 융합물 FGFR2-TACC2로 대체될 수 있다.

[0159] 적어도 FGFR2-TACC2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계; 및 적어도 FGFR2-TACC2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체가 샘플에 존재하는 경우 환자를 FGFR 억제제로 치료하는 단계를 포함하는, 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0160] FGFR2-TACC2를 보유한 환자에게 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, FGFR2-TACC2를 보유한 환자에서 담관암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0161] FGFR2-TACC2를 보유한 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0162] FGFR2-TACC2를 보유한 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시된다. 환자는 하나 이상의 추가 FGFR 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0163] 적어도 FGFR2-TACC2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료에 사용하기 위한 FGFR 억제제가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 FGFR2-TACC2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0164] 적어도 FGFR2-TACC2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재에 대하여 환자로부터 수득된 생물학적 샘플을 평가함으로써 FGFR 억제제를 이용한 치료에 대하여 반응성을 갖거나 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된 환자에서의 담관암종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 억제제의 용도가 본원에 개시되며, 여기서, 적어도 FGFR2-TACC2를 포함하는 하나 이상의 FGFR 돌연변이체의 존재가 탐지된다. 일 실시 형태에서, FGFR 억제제는 에르다피티닙이다.

[0165] 일 실시 형태에서, 본원에 기술된 바와 같은 FGFR 돌연변이체 중 적어도 하나를 갖는 담관암 환자, 구체적으로 진행성 담관암 환자의 비율은 적어도 15%, 또는 20%, 또는 25%, 또는 30%, 또는 35%, 또는 40%, 또는 45%이거나, 45% 초과이다.

[0166] 일 실시 형태에서, 객관적인 반응 속도, 구체적으로 ORR(CR+PR+uCR+uPR)을 나타내는, 본원에 기술된 바와 같은 FGFR 돌연변이체 중 적어도 하나를 갖는 담관암 환자, 구체적으로 진행성 담관암 환자의 비율은 적어도 46%, 또는 47%, 또는 48%, 또는 49%, 또는 50%, 또는 51%, 또는 52%, 또는 53%, 또는 54%이거나, 54% 초과이다.

[0167] FGFR 돌연변이체, 예를 들어 FGFR2 SNP C383R의 확인 및 분석 방법은 당업자에게 공지된 기술, 및 역전사효소 폴리머라아제 연쇄 반응(RT-PCR) 또는 원위치 혼성화, 예컨대 형광 원위치 혼성화(FISH)와 같은 본원에 설명된 기술을 사용하여 수행될 수 있다. 진단 테스트 및 스크리닝은 전형적으로 종양 생검 샘플, 혈액 샘플(탈락된 종양 세포의 단리 및 농축), 또는 상기 기술된 바와 같은 생물학적 샘플에서 수행된다. 스크리닝 과정은 전형적으로 직접적 서열결정, 올리고뉴클레오티드 마이크로어레이 분석, 또는 돌연변이체 특이적 항체를 포함할 것이다.

[0168] RT-PCR에 의한 스크리닝에서, 종양에서의 mRNA 수준은 mRNA의 cDNA 카피를 생성시킨 다음 PCR에 의한 cDNA의 증폭에 의해 평가된다. PCR 증폭의 방법, 프라이머의 선택, 및 증폭을 위한 조건은 당업자에게 알려져 있다. 핵산의 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 기술된 바와 같이, 표준 방법에 의해 실시된다. 핵산 기술과 관련된 반응 및 조작은 또한 문헌[Sambrook *et al.*, (2001), 3rd Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press]에 기술되어 있다. 대안적으로, 상업적으로 입수가능한 RT-PCR용 키트(예를 들어, Roche Molecular Biochemicals) 또는, 미국 특허 제4,666,828호; 미국 특허 제4,683,202호; 미국 특허 제4,801,531호; 미국 특허 제5,192,659호, 미국 특허 제5,272,057호, 미국 특허 제5,882,864호, 및 미국 특허 제6,218,529호에 개시되고 본원에 참고로 포함되는 바와 같은 방법이 사용될 수 있다. mRNA 발현을 평가하기 위한 원위치 혼성화 기술의 예로는 형광 원위치 혼성화(FISH)가 있다(문헌[Angerer (1987) Meth. Enzymol., **152**: 649] 참조).

[0169] 일반적으로, 원위치 혼성화는 다음 주요 단계를 포함한다: (1) 분석할 조직의 고정; (2) 표적 핵산의 접근성을 증가시키고 비특이적 결합을 감소시키기 위한 샘플의 혼성화전 처리; (3) 생물학적 구조체 또는 조직에서의 핵산에 대한 핵산 혼합물의 혼성화; (4) 혼성화에서 결합되지 않은 핵산 단편을 제거하기 위한 혼성화-후 세척, 및 (5) 혼성화된 핵산 단편의 검출. 이러한 응용에 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 뉴클레오티드 내지 약 1000개

이상의 뉴클레오티드이다. FISH를 실시하는 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, Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088]; 문헌[Series: Methods in Molecular Medicine]에 설명되어 있다.

[0170] 돌연변이 및 융합은 본원에서 기준 서열인 NCBI 기준 서열: NM_000141.4 및 그의 상응하는 아미노산 서열을 참조하여 기술된다.

[0171] FGFR2 C383R은 위치 383의 시스테인이 아르기닌으로 대체된 FGFR2 돌연변이를 나타낸다.

[0172] FGFR2 C390>YS는 위치 390의 시스테인이 티로신 및 세린으로 대체된 FGFR2 돌연변이를 말한다.

[0173] FGFR2 N549K는 위치 549의 아스파라긴이 라이신으로 대체된 FGFR2 돌연변이를 말한다.

[0174] FGFR2-KIAA1598은 5'-FGFR2 (ex1-17)-KIAA1598 (ex7-15)-3'와 REARR-POS1 chr10:123242270-123242562 및 REARR-POS2 chr10:118709031-118709262와의 융합물 또는 REARR-POS1 chr10:123242809-123243080 및 REARR-POS2 chr10:118710247-118710599와의 융합물이다.

[0175] DTWD2-FGFR2는 5'-DTWD2(ex1)-FGFR2(ex18)-3'와 REARR-POS1 chr10:123242450-123242723 및 REARR-POS2 chr5:118322151-118322550의 융합물이다.

[0176] ESR2-FGFR2는 5'-ESR2 (ex1-3)-FGFR2 (ex18)-3'와 REARR-POS1 chr10:123239893-123240042 및 REARR-POS2 chr14:64740210-64740315의 융합물이다.

[0177] FGFR2-MGEA5는 5'-FGFR2(ex1-17)-MGEA5(ex11-16)-3'와 REARR-POS1 chr10:123241032-123241358 및 REARR-POS2 chr10:103557129-103557439와의 융합물이다.

[0178] FGFR2-BICC1은 5'-FGFR2(ex1-17)-BICC1(ex3-21)-3'와 REARR-POS1 Chr10:123242218-123242771 및 REARR-POS2 chr10:60445416-60445560의 융합물이다.

[0179] FGFR2-SBNO2는 5'-FGFR2(x18) - SBNO2(x19-32)-3'와 REARR-POS1 chr10:123240725-123240921 및 REARR-POS2 chr19:1113573-1113710의 융합물이다.

[0180] FGFR3 R397C는 위치 397의 아르기닌이 시스테인으로 대체된 FGFR3 돌연변이를 말한다.

[0181] FGFR3 L608F는 위치 608의 류신이 페닐알라닌으로 대체된 FGFR3 돌연변이를 말한다.

[0182] FGFR2-TACC2는 5'-FGFR2(ex1-17)-TACC2(ex11-17)-3'와 REARR-POS1 chr10:123240606-123240922 및 REARR-POS2 chr10:123994680-123994992와의 융합물이다.

[0183] 실시예

[0184] 담관암종 환자의 치료

[0185] 표준 치유 요법이 더 이상 유효하지 않은 진행된 고형 종양을 가진 18세 이상의 환자가 등록된 임상 시험을 수행하였다(NCT01703481; 4 파트 연구).

[0186] ● 용량 증가(파트 1, 모든 참가자)는 3 + 3 설계를 따르고, 이때 환자는 매일 0.5, 2, 4, 6, 9 및 12 mg(21일의 사이클)의 에르다피티닙의 상승 용량을 받았다.

[0187] ● 일일 용량 증가 후(파트 1), 10 및 12 mg(7일 온/7일 오프; 28일의 사이클)의 두 간헐적 용량을 또한 평가하였다.

[0188] ● 후속 파트(파트 2~4)는 문서화된 FGFR-바이오마커 양성 질환을 요구하였다.

[0189] ○ 파트 2(약력학 코호트, 모든 참가자) 및 파트 3(매일 9 mg의 권장 2상 용량에 대한 용량-확장 코호트, 다른 암에 더하여 담관암종):

[0190] - 종양은 KRAS 야생형이고 다음 중 임의의 것을 가질 것이 요구되었다: FGFR 증폭, FGFR 활성화 돌연변이, FGFR 전좌, 또는 다른 FGFR 활성화 이상.

[0191] ○ 파트 4(간헐적으로 10 mg에 대한 용량-확장 코호트, 다른 암에 더하여 담관암종):

[0192] - 종양은 FGFR 활성화 돌연변이 또는 FGFR 전좌를 가질 것이 요구되었다.

[0193] ● 일련의 혈액 샘플을 수집하여 파트 1 및 2에서 혈장중 에르다피니티브 농도를 측정하였다. 희박한 샘플을 파트 3 및 4에서 수집하였다.

[0194] 결과

[0195] FGFR-이상 담관암종을 갖는 11명의 환자는 매일 9 mg(n=1, 파트 3) 또는 간헐적 10 mg(n=10, 파트 4)으로 치료받았다.

[0196] 11명의 환자 중, 3명(27.3%)은 FGFR 돌연변이를 보유하고, 8명(72.7%)은 전좌를 보유하였다.

[0197] 중위 치료 지속 기간은 5.3개월(범위, 1 내지 16개월)이었다.

[0198] 환자는 6 사이클(범위, 2 내지 17 사이클)의 중위값을 받았다.

[0199] 대부분의 환자는, 4명(36.4%)이 9회 이상의 사이클로 치료받은 것을 포함하여, 6회 이상의 사이클을 받았다(8명/11명; 72.7%).

[0200] 담관암종 환자에서의 전신 에르다피티닙 노출은 이 연구에서 모든 다른 암 적응증의 환자와 유사하였다.

[0201] 세 부분 관해 중, 1명의 환자는 FGFR 돌연변이(FGFR2 C383R)를 갖고, 2명은 FGFR 전좌(FGFR2-BICC1[n=1명] 및 FGFR2-CCAR1[n=1명]의 융합)를 가졌다.

[0202] 안정적 질환을 포함한 전체 질병 통제율은 54.5%(6명/11명)였다.

[0203] 5.5개월의 중위 추적에 의하면,

[0204] ○ 중위 관해 지속 기간은 11.4개월이었다(95% CI, 9.9 내지 12.9개월).

[0205] ○ 중위 무진행 생존은 5.1개월이었다(95% CI, 1.6 내지 11.8개월).

[0206] - 6개월 및 9개월 무진행 생존률은 각각 36% 및 24%였다.

[0207] ○ 마감일 현재, 1명의 환자는 연구 치료를 계속한다.

[0208] 이러한 아주 많이 전처리된 집단에서 매일 9 mg 또는 간헐적으로 10 mg의 에르다피티닙에 있어서 객관적 반응률은 27.3%였으며, 이때 중위 반응 지속 기간은 11.4개월이고, 모든 반응은 후자의 투약 일정에서 관찰되었다.

[0209] 질병 통제율은 54.5%였다.

[0210] 안전성 및 PK 데이터는 이 연구의 파트 1로부터의 이전에 공개된 결과로부터의 것과 일치하였다(문헌[Tabernero J, et al: J Clin Oncol 33:3401-3408, 2015]).

[0211] 담관암종 환자의 치료

[0212] 진행성 비소세포 폐암, 요로상피암, 식도암 또는 담관암종을 갖는 아시아인 참가자에서 JNJ-42756493(에르다피티닙)의 임상 효능을 평가하기 위한 연구. (NCT02699606; LUC2001).

[0213] LUC2001은 FoundationOne 테스트를 기반으로 한 FGFR 변경을 가진 진행성 담관암종 대상체를 포함하는 공개, 다기관, 2a상 연구로서, 상기 대상체는 적어도 1회의 이전의 전신 치료에 실패하였다. 일차 종점은 객관적 반응률(ORR; Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST) 버전 1.1에 의한 것임)이다. 이차 종점은 질병 통제율(DCR), 안전성 및 약동학적 특성이다. 질환 진행(PD)까지 8주마다 질환을 평가한다. 참가자는 28일 사이클로 9 mg까지 점진적으로 증가시키는 옵션으로 일일 1회 8 mg의 에르다피티닙 시작 용량을 받는다. 약물의 용량은 프로토콜의 지침을 기반으로 하여 변경, 지연 또는 종료될 수 있다.

[0214] 포함 기준:

[0215] ● 병리학적 또는 세포학적 확인, 진행성 또는 난치성 종양(이전 요법의 회차의 총 수에 대한 제한은 없지만, 참가자는 적어도 1회차의 항암 요법을 받은 적이 있어야 한다[현지 케어 표준에 따라]): 편평 및 비-편평 비소세포 폐암(NSCLC), 식도암, 요로상피암 및 담관암종

[0216] ● 참가자는 다음의 분자적 적격성 기준을 충족해야 한다(중앙 또는 지방 실험실에서 종양 조직 기반 분석법을 사용하여 진단하는데, 이는 다음 중 하나 이상을 표시해야 함): a) 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 유전자 전좌 b) 활성화로 간주되는 FGFR 유전자 돌연변이 c) FGFR 경로 활성화 또는 에르다피티닙에 의해 억제되는 다

른 잠재적 표적/경로의 증거를 갖는 참가자는 또한 신흥 바이오마커 데이터에 의해 뒷받침된다면 고려될 수 있고 등록이 허용될 수 있음.

[0217] ● Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST, 버전 1.1) 기준에 따른 측정가능한 질환의 존재 및 기준선에서의 RECIST(버전 1.1)에 의해 규정된 바와 같은 문서화된 질환 진행

[0218] ● ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 상태 점수: 0 또는 1

[0219] (임신 가능성이 있고 성적으로 왕성한) 여성 참가자 및 (임신 가능성의 파트너를 갖는) 남성 참가자는 의학적으로 허용가능한 피임 방법을 사용해야 한다. 남성 참가자는 성적으로 왕성할 때 매우 효과적인 피임 방안을 사용해야 하며 정자를 기증해서는 안된다.

[0220] 사이클 1의 투여 전까지 사이클 1의 제1일 전 14일 내에서의 적당한 골수, 간 및 신장 기능

[0221] 배제 기준:

[0222] ● 임상시험용 항암제를 이용한, 2주 또는 이 약물의 적어도 5 반감기(어느 쪽이든 더 긴 것)~최대 4주(연구용 약물의 첫 번째 용량 전)의 기간 내에서의 화학 요법, 표적 요법, 면역 요법 또는 치료. 국소적 고통완화 방사선 요법(그러나 병변을 표적으로 하는 방사선은 포함하지 않아야 함) 및 진행 중인 황체 형성 호르몬 방출 호르몬(LHRH) 작용제, 비스포스포네이트 및 데노수맙이 허용된다.

[0223] ● 스크리닝 중 (사이클 1의 투여 전까지 사이클 1의 제1일 전 14일 이내에) 및 포스페이트 수준의 의학적 관리에도 불구하고 정상인의 상한(upper limit of normal; ULN)보다 더 많은(>) 지속적 포스페이트를 갖는 참가자

[0224] QTc 연장 및 다형성 심실 빈맥을 야기할 위험이 상당한 것으로 알려진 약을 복용하고 있는 참가자. 이러한 약 중 임의의 것을 중단한 참가자는 연구용 약물의 첫 번째 용량 전에 그 약물의 적어도 5일 또는 적어도 5 반감기(어느 쪽이든 더 긴 것)의 세척 기간을 가져야 한다.

[0225] 스크리닝에서 수행된 심초음파(또는 다중 게이트 획득(MUGA))에 의해 평가할 경우 50% 미만(<)의 좌심실 박출율(LVEF)

[0226] ● 조절이 어려운 고혈압 또는 당뇨병, 항생제가 필요한 진행 중인 활동성 감염, 정신병, 조절되지 않는 심혈관 질환, 또는 조사자의 평가에 따라 위장 천공의 위험이 있는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 조절되지 않는 병발성 질병

[0227] ● 바이오마커 사전 스크리닝 결과에 따라, 또는 참가자가 에르다피티닙 또는 그 부형제에 대하여 공지된 알러지, 과민증 또는 불내성을 갖는 경우, 각각 사전 선택적 FGFR 억제제 치료 또는 RET 억제제 치료를 받음

[0228] 눈에 대한 독성의 위험을 증가시킬 가능성이 있는 임의의 각막 또는 망막 이상

[0229] 모든 성별은 연구에 적격이다. 참가자는 18세 이상이다.

[0230] 1차 화학 요법 후 진행된 진행성 담관암종 환자는 치료 옵션이 제한적이고 예후가 불량하다.

[0231] 예비 결과(스냅샷(Snapshot)): 2018년 3월 20일 현재, 150명의 진행성 담관암종 환자를 분자적으로 스크리닝하였고, 25명은 FGFR 변경이 있었으며, 그 중 11명은 매일 8 mg의 에르다피티닙을 투약하였으며, 모든 반응은 평가가능하였다. 중위 연령은 53.0세였고, 6명 및 5명의 대상체에서 ECOG 점수는 각각 0/1이었다. 중위 치료 사이클 수는 4.0회였고, 중위 치료 지속 기간은 3.5개월이었다. 3명의 부분 관해(PR), 2명의 미확인 PR(uPR), 4명의 안정적 질환(SD), 및 2명의 PD가 있었다. ORR(CR+PR+uCR+uPR)은 45.5%이다. DCR(CR+PR+uCR+uPR+SD)은 81.8%이다. 6명의 대상체는 여전히 치료 중이다. 모든 대상체는 AE를 경험했으며, 7명은 3등급 이상의 AE를 경험했으며, 3명은 약물 관련 SAE가 없는 심각한 AE(SAE)를 경험했으며(전부 약물 중단을 초래하는 AE를 가짐), 3명은 용량 감소를 초래하지만 치료 중단 또는 사망은 초래하지 않는 AE를 가졌다. 가장 일반적인 AE(>30%)는 고인산혈증(8명/11명), 구갈(7명/11명), 구내염(7명/11명), 설사(4명/11명), 손발톱 장애(4명/11명) 및 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군(4명/11명)이었다.

[0232] 확인 또는 미확인 부분 관해를 갖는 참가자는 FGFR2-KIAA1598 및 DTWD2-FGFR2 융합물, ESR2-FGFR2 융합물, FGFR2 C390>YS 돌연변이 및 FGFR2- MGEA5 융합물을 갖는 참가자를 포함한다.

[0233] 안정적 질환을 갖는 참가자는 FGFR2-BICC1 융합물, FGFR2와 SBNO2 파트너의 융합물, FGFR2 N549K 돌연변이, 및 FGFR2-KIAA1598 융합물을 갖는 참가자를 포함한다.

[0234] 결론: PK 특성은 다른 에르다피티닙 연구로부터의 데이터와 일치한다. 에르다피티닙은 FGFR-이상 진행성 담관암종 환자에서 유망한 임상 활성 및 허용가능한 안전성 프로파일을 나타냈다.

[0235] 2018년 8월 20일 현재 193명의 진행성 CCA(담관암종) 환자를 분자적으로 스크리닝하였으며, 29명은 FGFR 변경이 있었는데, 이들 중 12명(이때 7명은 FGFR2 융합, 3명은 FGFR2 돌연변이, 및 2명은 FGFR3 돌연변이)에게 일일 1회 에르다피티닙 연속 8 mg(1명의 환자는 9 mg 용량으로 상향적정됨)을 투약하였으며, 그 중 11명은 반응 평가 가능하였다. 중위 에르다피티닙 치료 사이클 수는 7.0(범위: 2; 19)회였고, 중위 치료 지속 기간은 6.34(범위: 1.6; 17.5)개월이었다.

[0236] 모든 11명의 환자는 이전 전신 요법을 받았으며, 4명의 환자(36.4%)는 이전 방사선 요법에 노출되었으며, 6명의 환자(54.5 %)는 연구 시작 전에 암 관련 수술을 받았다.

[0237] 기준선에서 4명의 환자는 1회의 이전 화학요법을 받았고, 4명의 환자는 2회의 이전 화학요법을 받았으며 3 명의 환자는 3회 이상의 이전 화학요법을 받았다.

[0238] 8명의 환자는 젬시타빈 + 시스플라틴 요법으로 치료를 받았으며, 11명의 환자는 시스플라틴/옥살리플라틴/카르보플라틴 기반 화학요법으로 치료를 받았다.

[0239] **연구 평가**

[0240] **종양 평가:** 연구 약물 시작 후 최대 1년까지 8(±1)주마다, 그 후 환자가 사망할 때까지 12(±1)주마다, 또는 동의 철회 또는 연구 종료시에(어느 것이 먼저 발생하든) 수행하였다.

[0241] **치료 관련 이상 반응(TEAE):** TEAE는 치료 종료(EOT) 방문에 서명하는 전체 연구 사전 동의 양식 당일부터 수집되었다. TEAE 및 심각한 TEAE는 마지막 투약(EOT) 후 최대 30(+7)일까지 수집된다.

[0242] **약동학적 평가:** 에르다피티닙의 혈장 농도 측정을 위한 혈액 샘플을 다양한 시점에 사이클 1~4에 수집하였다.

[0243] **약력학적 특성 및 안전성:** 프로토콜 사양에 따라 용량 조정을 용이하게 하기 위해 연구 동안 약력학적 종점으로 혈청 인산염 농도를 계속 모니터링하였다. 약력학적 상향적정을 위해 사이클 1 제14일에 혈청 인산염을 측정하였다. 연구에서, 장기간의 고인산혈증을 피하기 위해 혈청 인산염 농도를 7 mg/dL 미만으로 설정하였다.

[0244] **탐색적 바이오마커 평가:** 탐색적 바이오마커 평가를 위해 종양 조직 및 혈액을 수집하였다.

[0245] **통계적 분석**

[0246] ORR(완전 관해[CR] 또는 부분 관해[PR]) 및 질병 통제율(DCR)을 95% CI로 계산하였다.

[0247] PFS를 설명적인 요약 통계로 표시하였으며; Kaplan-Meier 방법을 평가에 사용하였다.

[0248] 다양한 종양 유형을 가진 373명의 환자(대부분은 백인임)의 데이터로 구축된 기존 집단 PK 모델에서 사후 시각적 예측 점검(Post hoc visual predictive check)을 수행하였다.

[0249] 기존 집단 PK/PD 모델을 기반으로 하여 혈청 인산염 농도 데이터에 대해 사후 시각적 예측 점검을 수행하였다.

[0250] 바이오마커 분석을 수행하여 예측 마커와 임상 반응 및 PFS 사이의 연관성을 연구하였다.

[0251] ORR(객관적 반응률)(CR+PR)은 45.5%(n=5)이고, ORR[a]의 95% CI는 (16.7;76.6)이다. ORR(CR+PR+uCR+uPR)은 54.5%(n=6)이고, ORR[a]의 95% CI는 (23.4; 83.3)이다. 질병 통제율(DCR)(CR+PR+SD)은 72.7%(n=8)이고, DCR[a]의 95% CI는 (39.0; 94.0)이다. DCR(CR+PR+uCR+uPR+SD)은 81.8%(n=9)이고, DCR[a]의 95% CI는 (48.2; 97.7)이다.

[0252] [a] 95% 신뢰 구간(CI)은 Clopper-Pearson 방법을 사용하여 계산된다. CR 및 PR: 초기 관찰로부터 4주 이상 반복 평가함으로써 확인된다. CR 또는 PR의 평가가 한 번만 관찰된 경우 환자는 uCR 또는 uPR(확인되지 않은 CR 또는 PR)로 분류된다. SD로 인정되기 위해서는, 후속 측정이 연구 약제의 첫 번째 투약 후 6주 이상이 아닌 최소 간격으로 적어도 한 번 SD 기준을 충족해야 한다. CR, 완전 관해; PR, 부분 관해; PD, 진행성 질환; QD, 매일 한 번; SD, 안정한 질환.

[0253] 5명의 확인된 PR(모든 FGFR2 변경[1명은 돌연변이이고 4명은 융합]), 1명의 확인되지 않은 PR(FGFR2 융합), 3명의 안정한 질환(SD; FGFR2 융합) 및 2명의 진행성 질환(PD, 둘 다 FGFR3 돌연변이 및 공존하는 KRAS 돌연변이를 포함함)이 있다.

[0254] 중위 관해 지속 기간(DOR)은 3.94개월이었다(95% CI: 3.65; 12.16).

[0255] 중위(95% CI) PFS(무진행 생존)는 5.59개월(1.87, NE)이고, 9개월 PFS 비율(95% CI)은 40%(11; 68)였다.

[0256] FGFR2 변경 환자(n=9) 중에서 9개월 PFS 비율은 49%였고, ORR(CR+PR+uCR+uPR) 및 DCR은 각각 66.7% 및 100%였다.

[0257] 모든 환자는 약물 관련 TEAE(치료 관련 이상 반응)를 경험했으며, 11명 중 6명의 환자가 3등급 이상의 TEAE를 보고하였다.

[0258] 가장 일반적인 TEAE는 고인산혈증, 구갈, 구내염, 피부 건조, 손발톱 장애 및 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군이었다.

[0259] 용량 감소로 이어지는 약물 관련 TEAE는 5명의 환자(45.5%)에서 관찰되었으며, 투여 일시 중지(dose interruption)로 이어지는 약물 관련 TEAE는 11명의 환자(100%)에서 보고되었다.

[0260] 3명의 환자(27.3%)에서 다음과 같은 심각한 TEAE(약물과 관련 없음)가 관찰되었다: 상부 위장관 출혈, 급성 신우신염 및 병리학적 골절(각각 n=1).

[0261] 6명의 환자(54.5%)가 3등급 이상의 약물 관련 TEAE를 경험한 반면 AE는 치료 중단 또는 사망으로 이어지지 않았다.

표 1

약물 부작용 결과의 요약

	에르다피티닙 8 mg (QD) N=11	
	임의의 등급(N)	3 등급 이상(N)
약물 관련 TEAE 가 있는 환자	11	6
약물 관련 TEAE		
고인산혈증	10	
구갈	8	1
구내염	8	2
피부 건조	5	1
손발톱 장애	4	1
손발바닥 홍반성 감각이상 증후군	4	
설사	3	
변비	3	
손발톱주위염	3	1
식욕 감소	3	
조갑진균증	2	
알라닌 아미노트랜스퍼라아제의 증가	2	
아스파르테이트 아미노트랜스퍼라아제의 증가	2	
손발톱 변색	2	1
건성안	2	
점상 각막염	2	
오심	2	
조갑박리증	1	1
저나트륨혈증	1	1

[0262]

[0263] FGFR2-KIAA1598 융합(종양 및 cfDNA 분석 둘 다에서 확인됨)을 포함하는 1명의 PR 환자는 최대 종양 감축률(-46.2%)을 경험하였으며; PFS 지속 기간은 5.59개월이었다. 치료에 의해 FGFR2-KIAA1598 융합 대립 유전자 분획은 감소하고 C3D1 및 C6D1에서 검출가능하지 않았지만 질환 진행과 함께 증가하였다. 진행 후 cfDNA의 분석은 이차 FGFR2 키나아제 도메인 돌연변이, V564L을 보여주었다. 이 게이트키퍼 돌연변이는 기저선 혈장 또는 종양 조직에서는 검출되지 않았으며, 이는 상기 돌연변이가 FGFR 억제에 대한 후천적 내성의 메커니즘을 나타냄을 시사한다.

표 2

cfDNA 분석을 기반으로 한 임상적으로 획득된 에르다피티닙 내성

최대 종양 감축률(-46.2%)을 가진 FGFR2-KIAA1598 을 보유한 환자			
치료 전	C3D1	C6D1	진행 후
혈장(C1D1) FGFR2-KIAA1598 (0.92%)*	**혈장** FGFR2-KIAA1598 (-)	**혈장** FGFR2-KIAA1598 (-)	**혈장** FGFR2-KIAA1598 (0.88%)* FGFR2 V564L (0.66%)*
보관된 종양 FGFR2-KIAA1598 (-)			

[0264]

[0265] 주: FGFR-관련된 유전적 사건을 FoundationOne NGS 분석(조직) 또는 Guardant360 분석(혈장)으로 탐지한다. cfDNA, 순환 세포 무함유 데옥시리보핵산; C1D1, 제1 사이클 제1일; C3D1, 제3 사이클 제1일; C6D1, 제6 사이클 제1일, *는 대립유전자 빈도를 나타낸다.

[0266] 결론: 진행성 CCA를 가진 아시아 환자에서의 PK 및 PK/PD 관계의 결과는 다른 유형의 고형 종양 및 다른 인종적 배경을 가진 환자에게서 알려진 결과와 일치하며, 이는 진행성 CCA 환자를 위한 선택된 용량을 뒷받침한다.