



(21)申請案號：110105372

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 02 月 17 日

(51)Int. Cl. : A61K31/517 (2006.01)

A61P35/04 (2006.01)

(30)優先權：2020/02/12 美國

62/975,547

2020/05/01 美國

63/018,914

2020/11/25 美國

63/118,475

(71)申請人：比利時商健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)
比利時

(72)發明人：蒙加 曼尼希 MONGA, MANISH (US)；拜格 馬哈迪 BAIG, MAHADI ALI (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：48 項 圖式數：2 共 111 頁

(54)名稱

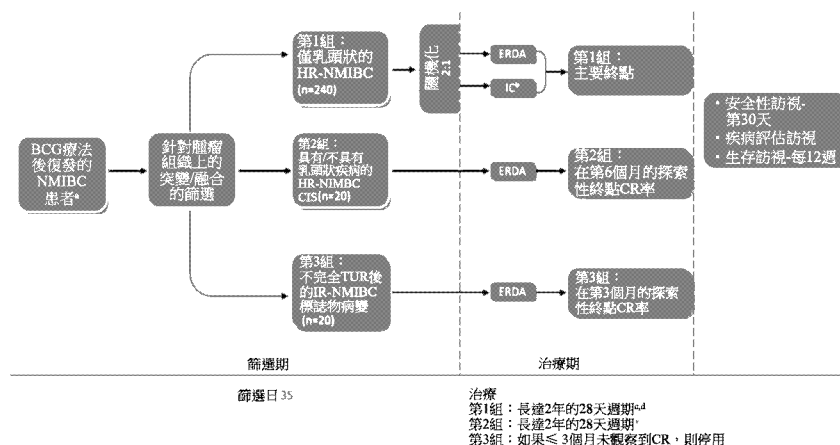
用於治療高風險之非肌肉侵犯性膀胱癌的 FGFR 酪胺酸激酶抑制劑

(57)摘要

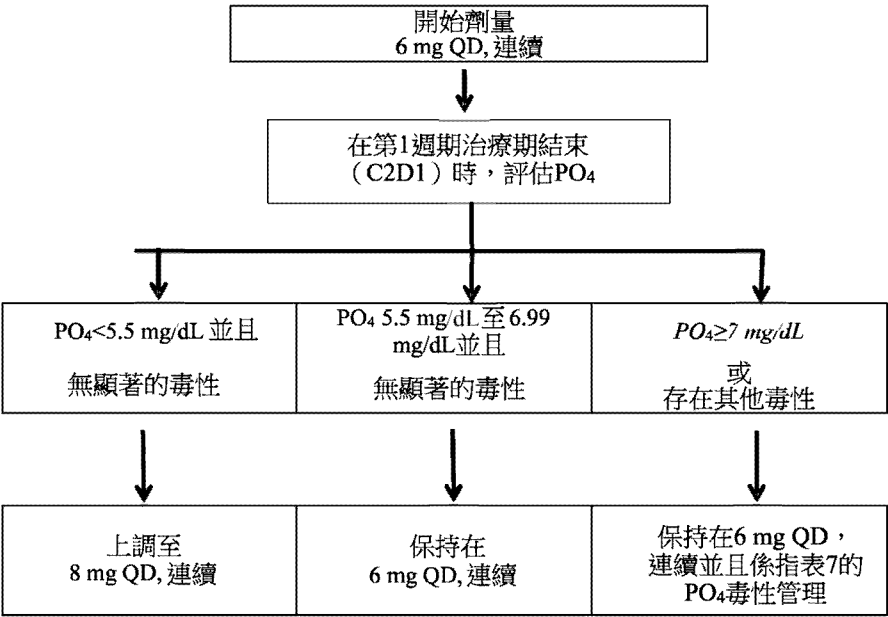
本文描述了治療高風險非肌肉侵犯性膀胱癌 (HR-NMIBC) 之方法，該等方法包括施用纖維母細胞生長因子受體 (FGFR) 抑制劑。還描述了治療中風險非肌肉侵犯性膀胱癌 (IR-NMIBC) 之方法，該等方法包括施用 FGFR 抑制劑。

Described herein are methods of treating high-risk non-muscle invasive bladder cancer (HR-NMIBC) comprising administering a fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor. Also described are methods of treating intermediate risk non-muscle invasive bladder cancer (IR-NMIBC) comprising administering an FGFR inhibitor.

指定代表圖：



【圖1】



【圖2】



202143970

【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於治療高風險之非肌肉侵犯性膀胱癌的FGFR酪胺酸激酶抑制劑

【英文發明名稱】 FGFR TYROSINE KINASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF HIGH-RISK NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER

【中文】

本文描述了治療高風險非肌肉侵犯性膀胱癌（HR-NMIBC）之方法，該等方法包括施用纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑。還描述了治療中風險非肌肉侵犯性膀胱癌（IR-NMIBC）之方法，該等方法包括施用FGFR抑制劑。

【英文】

Described herein are methods of treating high-risk non-muscle invasive bladder cancer (HR-NMIBC) comprising administering a fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor. Also described are methods of treating intermediate risk non-muscle invasive bladder cancer (IR-NMIBC) comprising administering an FGFR inhibitor.

【指定代表圖】 圖1至圖2

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於治療高風險之非肌肉侵犯性膀胱癌的FGFR酪胺酸激酶抑制劑

【英文發明名稱】 FGFR TYROSINE KINASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF HIGH-RISK NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER

【技術領域】

【0001】 本文揭露了治療高風險非肌肉侵犯性膀胱癌（HR-NMIBC）之方法，該等方法包括施用纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑。還揭露了治療中風險非肌肉侵犯性膀胱癌（IR-NMIBC）之方法，該等方法包括施用FGFR抑制劑。

【先前技術】

【0002】 在70%的膀胱癌患者中診斷出了早期非肌肉侵犯性膀胱癌（NMIBC）（Isharwal S, Konety B. *Indian J Urol.* [印度泌尿科雜誌]2015；31(4):289-296）其中25%的患者分化較差，低分期腫瘤稱為高風險非肌肉侵犯性膀胱癌（HR-NMIBC）。Herr HW, Sogani PC. *J Urol.* [泌尿學雜誌] 2001;166(4):1296-1299。HR-NMIBC與高復發率、肌肉侵犯性進展和轉移相關。Sylvester RJ等人 *Eur Urol.* [歐洲泌尿學]2006; 49:466-477。用膀胱灌注卡介苗（BCG）療法的治療之失敗率高並且在約30%-40%的患者中觀察到復發。Zlotta AR等人 *Can Urol Assoc J.* [加拿大泌尿學會雜誌] 2009: S199-S205。厄達替尼（erdafitinib）（口服泛FGFR激酶抑制劑）已獲得美國FDA的批准，用於治療患有局部晚期或轉移性尿路上皮癌（mUC）（具有易感的FGFR3或FGFR2基因變異）的成年患者，且該成年患者在含鉑化學療法（PCC）前的至少一線期間或之

後（包括在新輔助或輔助的PCC的12個月內）有進展。Loriot Y等人 *N Engl J Med.* [新英格蘭醫學雜誌] 2019; 381:338-348。

【0003】 BCG療法後復發的FGFR突變或融合陽性的HR-NMIBC或IR-NMIBC患者需要新的癌症治療方法。

【發明內容】

【0004】 本文描述了治療HR-NMIBC之方法，該等方法包括以下、由以下組成或基本上由以下組成：例如，施用FGFR抑制劑，特別是以約8 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約8 mg/天的厄達替尼，該患者已被診斷患有HR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。在某些實施方式中，該患者在所述FGFR抑制劑的所述施用前接受了BCG療法。在另一個實施方式中，該BCG療法係充分的BCG療法。在一些實施方式中，該患者對BCG療法無響應。在仍另一個實施方式中，該患者經歷過BCG。在某些實施方式中，該患者患有乳頭狀腫瘤。在另一個實施方式中，該患者患有原位癌。在一些實施方式中，該患者先前未接受或不適用於膀胱切除術。在實施方式中，施用或待施用劑量為約6 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼。

【0005】 本文描述了治療IR-NMIBC之方法，該等方法包括以下、由以下組成或基本上由以下組成：例如，施用FGFR抑制劑，特別是以約8 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約8 mg/天的厄達替尼，該患者已被診斷患有IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。在某些實施方式中，該患者在所述FGFR抑制劑的所述施用前接受了BCG療法。在另一個實施方式中，該BCG療法係充分的BCG療法。在一些實施方式中，該患者對BCG療法無響應。在仍另一個實施方式中，該患者經歷過BCG。在某些實施方式中，該患者患有乳頭狀腫瘤。在另一個實施方式中，該患者患有原位癌。在一些實施方式中，該患者先前未接受或不適用於膀胱切除術。在實施方式中，施用或

待施用劑量為約6 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼。

【0006】 本文描述了FGFR抑制劑，特別是以約8 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約8 mg/天的厄達替尼用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有HR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。在某些實施方式中，該患者在所述FGFR抑制劑的所述施用前接受了BCG療法。在另一個實施方式中，該BCG療法係充分的BCG療法。在一些實施方式中，該患者對BCG療法無響應。在仍另一個實施方式中，該患者經歷過BCG。在某些實施方式中，該患者患有乳頭狀腫瘤。在另一個實施方式中，該患者患有原位癌。在一些實施方式中，該患者先前未接受或不適用於膀胱切除術。在實施方式中，施用或待施用劑量為約6 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼。

【0007】 本文描述了FGFR抑制劑用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有HR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，特別是其中施用或待施用劑量為約8 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。在某些實施方式中，該患者在所述FGFR抑制劑的所述施用前接受了BCG療法。在另一個實施方式中，該BCG療法係充分的BCG療法。在一些實施方式中，該患者對BCG療法無響應。在仍另一個實施方式中，該患者經歷過BCG。在某些實施方式中，該患者患有乳頭狀腫瘤。在另一個實施方式中，該患者患有原位癌。在一些實施方式中，該患者先前未接受或不適用於膀胱切除術。在實施方式中，施用或待施用劑量為約6 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼。

【0008】 本文描述了FGFR抑制劑，特別是以約8 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約8 mg/天的厄達替尼用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。在某些實施方式中，該患者在所述FGFR抑制劑的所述施用前接受了BCG療法。在另一個實施方式中，該BCG療法係充分的BCG療法。在一些實施方式

中，該患者對BCG療法無響應。在仍另一個實施方式中，該患者經歷過BCG。在某些實施方式中，該患者患有乳頭狀腫瘤。在另一個實施方式中，該患者患有原位癌。在一些實施方式中，該患者先前未接受或不適用於膀胱切除術。在實施方式中，施用或待施用劑量為約6 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼。

【0009】 本文描述了FGFR抑制劑用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，特別是其中施用或待施用劑量為約8 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。在某些實施方式中，該患者在所述FGFR抑制劑的所述施用前接受了BCG療法。在另一個實施方式中，該BCG療法係充分的BCG療法。在一些實施方式中，該患者對BCG療法無響應。在仍另一個實施方式中，該患者經歷過BCG。在某些實施方式中，該患者患有乳頭狀腫瘤。在另一個實施方式中，該患者患有原位癌。在一些實施方式中，該患者先前未接受或不適用於膀胱切除術。在實施方式中，施用或待施用劑量為約6 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼。

【0010】 本文描述了用於在患者的治療中使用的FGFR抑制劑，該患者已被診斷患有HR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，特別是其中施用或待施用劑量為約8 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。在某些實施方式中，該患者在所述FGFR抑制劑的所述施用前接受了BCG療法。在另一個實施方式中，該BCG療法係充分的BCG療法。在一些實施方式中，該患者對BCG療法無響應。在仍另一個實施方式中，該患者經歷過BCG。在某些實施方式中，該患者患有乳頭狀腫瘤。在另一個實施方式中，該患者患有原位癌。在一些實施方式中，該患者先前未接受或不適用於膀胱切除術。在實施方式中，施用或待施用劑量為約6 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼。

【0011】 本文描述了用於在患者的治療中使用的FGFR抑制劑，該患者已被診斷患有IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，特別是

其中施用或待施用劑量為約8 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。在某些實施方式中，該患者在所述FGFR抑制劑的所述施用前接受了BCG療法。在另一個實施方式中，該BCG療法係充分的BCG療法。在一些實施方式中，該患者對BCG療法無響應。在仍另一個實施方式中，該患者經歷過BCG。在某些實施方式中，該患者患有乳頭狀腫瘤。在另一個實施方式中，該患者患有原位癌。在一些實施方式中，該患者先前未接受或不適用於膀胱切除術。在實施方式中，施用或待施用劑量為約6 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼。

【0012】在另一個實施方式中，相對於已經施用安慰劑的患有HR-NMIBC的患者群體，該FGFR抑制劑的所述施用提供了增加的無復發生存。在某些實施方式中，相對於已經施用膀胱灌注吉西他濱（gemcitabine）或膀胱灌注絲裂黴素C（MMC）/溫熱MMC的患有HR-NMIBC的患者群體，該FGFR抑制劑的所述施用提供了增加的無復發生存。在一些實施方式中，該患者在約6個月時顯示對FGFR抑制劑的完全響應。在一些實施方式中，FGFR抑制劑的所述施用提供了預防或延遲了非肌肉侵犯性膀胱癌（NMIBC）群體（HR-NMIBC或IR-NMIBC）的疾病復發。

【0013】在某些實施方式中，該FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異係FGFR3基因突變、FGFR2基因融合、或FGFR3基因融合。在一些實施方式中，該FGFR3基因突變係R248C、S249C、G370C、Y373C、或其任何組合。在仍另一個實施方式中，該FGFR2或FGFR3基因融合係FGFR3-TACC3，特別是FGFR3-TACC3 V1或FGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、或其任何組合。

【0014】在一些實施方式中，所述方法或用途進一步包括在該FGFR抑制劑的所述施用前，評估來自該患者的生物樣本是否存在至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。在某些實施方式中，該生物樣本係血液、淋巴液、骨髓、實體瘤樣本、尿液或其任何組合。在某些實施方式中，該生物樣本係血液樣本。在某些實施方式中，該生物樣本係尿樣本。

【0015】 在一些實施方式中，該FGFR抑制劑係厄達替尼。在另一個實施方式中，將厄達替尼每天，特別是每天一次施用。在仍另一個實施方式中，厄達替尼係口服施用的。在某些實施方式中，將厄達替尼以連續每天的給藥方案口服施用。在一些實施方式中，將厄達替尼以每天一次約8 mg的劑量口服施用。在一些實施方式中，將厄達替尼以連續每天給藥方案以每天一次約8 mg的劑量口服施用。在另一個實施方式中，如果該患者顯示低於約5.5 mg/dL的血清磷酸鹽（PO₄）水平，則在開始治療後，將厄達替尼的劑量從8 mg/天增加至9 mg/天，特別是如果該患者在開始治療後的14-21天顯示低於約5.5 mg/dL的血清磷酸鹽（PO₄）水平，則在開始治療後，將厄達替尼的劑量從8 mg/天增加至9 mg/天。在某些實施方式中，厄達替尼以固體劑型存在。在另一個實施方式中，該固體劑型係片劑。

【0016】 在一些實施方式中，在如本文所述之方法和用途中，將該FGFR抑制劑，特別是厄達替尼，以約6 mg/天的劑量施用。在另一個實施方式中，將厄達替尼以每天一次約6 mg的劑量施用。在仍另一個實施方式中，厄達替尼係口服施用的。在某些實施方式中，將厄達替尼以連續每天的給藥方案口服施用。在一些實施方式中，將厄達替尼以每天一次約6 mg的劑量口服施用。在一些實施方式中，將厄達替尼以連續每天給藥方案以每天一次約6 mg的劑量口服施用。在另一個實施方式中，如果該患者顯示低於約5.5 mg/dL的血清磷酸鹽（PO₄）水平，則在開始治療後，將厄達替尼的劑量從6 mg/天增加至8 mg/天，特別是如果該患者在開始治療後的14-21天顯示低於約5.5 mg/dL的血清磷酸鹽（PO₄）水平，則在開始治療後，將厄達替尼的劑量從6 mg/天增加至8 mg/天。在某些實施方式中，厄達替尼以固體劑型存在。在另一個實施方式中，該固體劑型係片劑。

【0017】 本文還描述了治療HR-NMIBC之方法，該等方法包括 (a) 評估來自己被診斷患有HR-NMIBC的患者的生物樣本是否存在一或多種FGFR基因變異，特別是一或多種FGFR2或FGFR3改變；並且 (b) 如果該樣本中存在一或多種FGFR基因變異，則向該患者施用FGFR抑制劑，特別是以約8 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約8 mg/天的厄達替尼，以約8 mg/天的劑量。

【0018】 本文還描述了治療HR-NMIBC之方法，該等方法包括 (a) 評估來自己被診斷患有HR-NMIBC的患者的生物樣本是否存在一或多種FGFR基因變異，特別是一或多種FGFR2或FGFR3改變；並且 (b) 如果該樣本中存在一或多種FGFR基因變異，則向該患者施用FGFR抑制劑，特別是以約6 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼，以約6 mg/天的劑量。

【0019】 本文還描述了治療IR-NMIBC之方法，該等方法包括 (a) 評估來自己被診斷患有IR-NMIBC的患者的生物樣本是否存在一或多種FGFR基因變異，特別是一或多種FGFR2或FGFR3改變；並且 (b) 如果該樣本中存在一或多種FGFR基因變異，則向該患者施用FGFR抑制劑，特別是以約8 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約8 mg/天的厄達替尼。

【0020】 本文還描述了治療IR-NMIBC之方法，該等方法包括 (a) 評估來自己被診斷患有IR-NMIBC的患者的生物樣本是否存在一或多種FGFR基因變異，特別是一或多種FGFR2或FGFR3改變；並且 (b) 如果該樣本中存在一或多種FGFR基因變異，則向該患者施用FGFR抑制劑，特別是以約6 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼。

【0021】 本文描述了FGFR抑制劑，特別是以約8 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約8 mg/天的厄達替尼用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有HR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，並且其中在評估來自患者的生物樣本是否存在一或多種FGFR2或FGFR3基因變異後，並且如果該樣本中存在一或多種FGFR2或FGFR3基因變異，則施用或待施用該FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0022】 本文描述了FGFR抑制劑，特別是以約6 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有HR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，並且其中在評估來自患者的生物樣本是否存在一或多種FGFR2或FGFR3基因變異後，並且如果該樣本中存在一或多種FGFR2或FGFR3基因變異，則施用或待施用該FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0023】 本文描述了FGFR抑制劑用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有HR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，特別是其中施用或待施用劑量為約8 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼；並且其中在評估來自患者的生物樣本是否存在一或多種FGFR2或FGFR3基因變異後，並且如果該樣本中存在一或多種FGFR2或FGFR3基因變異，則施用或待施用該FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0024】 本文描述了FGFR抑制劑用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有HR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，特別是其中施用或待施用劑量為約6 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼；並且其中在評估來自患者的生物樣本是否存在一或多種FGFR2或FGFR3基因變異後，並且如果該樣本中存在一或多種FGFR2或FGFR3基因變異，則施用或待施用該FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0025】 本文描述了FGFR抑制劑，特別是以約8 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約8 mg/天的厄達替尼用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，並且其中在評估來自患者的生物樣本是否存在一或多種FGFR2或FGFR3基因變異後，並且如果該樣本中存在一或多種FGFR2或FGFR3基因變異，則施用或待施用該FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0026】 本文描述了FGFR抑制劑，特別是以約6 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，並且其中在評估來自患者的生物樣本是否存在一或多種FGFR2或FGFR3基因變異後，並且如果該樣本中存在一或多種FGFR2或FGFR3基因變異，則施用或待施用該FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0027】 本文描述了FGFR抑制劑用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，特別是其中施用或待施用劑量為約8 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼，並且

其中在評估來自患者的生物樣本是否存在一或多種FGFR2或FGFR3基因變異後並且如果該樣本中存在一或多種FGFR2或FGFR3基因變異，則施用或待施用該FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0028】 本文描述了FGFR抑制劑用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，特別是其中施用或待施用劑量為約6 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼，並且其中在評估來自患者的生物樣本是否存在一或多種FGFR2或FGFR3基因變異後，並且如果該樣本中存在一或多種FGFR2或FGFR3基因變異，則施用或待施用該FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0029】 本文描述了用於在患者的治療中使用的FGFR抑制劑，該患者已被診斷患有HR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，特別是其中施用或待施用劑量為約8 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼，並且其中在評估來自患者的生物樣本是否存在一或多種FGFR2或3基因變異後，並且如果該樣本中存在一或多種FGFR2或FGFR3基因變異，則施用或待施用該FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0030】 本文描述了用於在患者的治療中使用的FGFR抑制劑，該患者已被診斷患有HR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，特別是其中施用或待施用劑量為約6 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼，並且其中在評估來自患者的生物樣本是否存在一或多種FGFR2或3基因變異後，並且如果該樣本中存在一或多種FGFR2或FGFR3基因變異，則施用或待施用該FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0031】 本文描述了用於在患者的治療中使用的FGFR抑制劑，該患者已被診斷患有IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，特別是其中施用或待施用劑量為約8 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼，並且其中在評估來自患者的生物樣本是否存在一或多種FGFR2或3基因變異後，並且如果該樣本中存在一或多種FGFR2或FGFR3基因變異，則施用或待施用該FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0032】 本文描述了用於在患者的治療中使用的FGFR抑制劑，該患者已被診斷患有IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，特別是其中施用或待施用劑量為約6 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼，並且其中在評估來自患者的生物樣本是否存在一或多種FGFR2或3基因變異後，並且如果該樣本中存在一或多種FGFR2或FGFR3基因變異，則施用或待施用該FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0033】 本文進一步提供了治療中風險非肌肉侵犯性膀胱癌（IR-NMIBC）之方法，該等方法包括以下、由以下組成或基本上由以下組成：例如，向患者施用劑量為約8 mg/天的FGFR抑制劑，該患者已被診斷患有IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。在某些實施方式中，該患者患有乳頭狀腫瘤。在一些實施方式中，該患者經歷不完全尿道切除術。在另一個實施方式中，該患者在約3個月時顯示對FGFR抑制劑的完全響應。

【0034】 本文進一步提供了治療中風險非肌肉侵犯性膀胱癌（IR-NMIBC）之方法，該等方法包括以下、由以下組成或基本上由以下組成：例如，向患者施用劑量為約6 mg/天的FGFR抑制劑，該患者已被診斷患有IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。在某些實施方式中，該患者患有乳頭狀腫瘤。在一些實施方式中，該患者經歷不完全尿道切除術。在另一個實施方式中，該患者在約3個月時顯示對FGFR抑制劑的完全響應。

【0035】 在某些實施方式中，該FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異係FGFR3基因突變、FGFR2基因融合、或FGFR3基因融合。在一些實施方式中，該FGFR3基因突變係R248C、S249C、G370C、Y373C、或其任何組合。在仍另一個實施方式中，該FGFR2或FGFR3基因融合係FGFR3-TACC3，特別是FGFR3-TACC3 V1或FGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、或其任何組合。在某些實施方式中，該FGFR抑制劑係厄達替尼。

【圖式簡單說明】

【0036】 當結合附圖閱讀時，將進一步理解本發明內容以及以下的具體實施方式。出於說明所揭露的方法或用途之目的，附圖顯示了方法或用途的示例性實施方式；然而，方法或用途不限於所揭露的具體實施方式。在該等附圖中：

【0037】 圖1代表2期、多中心、開放標籤研究的研究計畫，以評估厄達替尼在患有帶有選擇的FGFR基因變異（FGFR易位或突變）的HR-NMIBC的受試者中的安全性和功效，該受試者在BCG療法後復發。註腳 (a) 表示研究者選擇膀胱灌注-吉西他濱/絲裂黴素C（MMC）/溫熱MMC療法。註腳 (b) 表示長達兩年的28天週期，直到患者疾病復發或進展、無法忍受的毒性、撤回同意。註腳 (c) 表示第1組的患者長達兩年的28天週期，該等患者經研究者選擇確認可高級別復發，且可能轉而用厄達替尼治療。註腳 (d) 表示長達六個月的治療，但如果在少於或等於三個月內未觀察到CR，則中斷治療。如圖1中所用的，BCG代表卡介苗；CIS代表原位癌；CR代表完全響應；ERDA代表厄達替尼；FGFR代表纖維母細胞生長因子受體；HR代表高風險；IC代表膀胱灌注化學療法；IR代表中風險；MMC代表絲裂黴素C；NMIBC代表非肌肉侵犯性膀胱癌；RFS代表無復發生存；並且TUR代表尿道切除術。

【0038】 圖2代表從6 mg至8 mg的每日方案的厄達替尼的劑量滴定。

【實施方式】

【0039】 應認識到，為了清晰，在單獨實施方式的上下文中，本文描述的本發明之某些特徵也可以被組合地提供在單一實施方式中。即，除非明顯不相容或被明確排除，否則認為每個單獨的實施方式可與任何其他的一或多個實施方式組合，並且認為此種組合是另一個實施方式。相反，為了簡潔而在單獨的實施方式的上下文中描述的本發明之各種特徵也可以分開或以任何亞組合形式提供。最後，儘管實施方式可以被描述為一系列步驟的一部分或更普遍結構的一部分，但是可以認為每個所述步驟其本身，與其他組合的也是獨立實施方式。

【0040】 特定術語

【0041】過渡術語「包含」、「基本上由.....組成」和「由.....組成」旨在暗示它們在專利白話中通常被接受的含義，即，(i)「包含 (comprising)」同義於「包括 (including)」、「含有 (containing)」或「以.....為特徵的」係包括性的或是開放式的，並且不排除另外的未列舉的要素或方法步驟；(ii)「由.....組成」不包括未在請求項指定的任何要素、步驟或成分；並且 (iii)「基本上由.....組成」將請求項或實施方式的範圍限制為要求保護的發明或實施方式的指定材料或步驟「以及不對一或多種基本和新穎特徵產生實質性影響的那些」。更具體地，基本和新穎特徵涉及該方法或用途提供本文所述之益處中的至少一種的能力，包括但不限於，提高人群生存能力（相對於在本文其他地方描述的可比較人群的生存能力）的能力。作為實施方式，用短語「包含」（或其等效物）描述的實施方式還提供了用「由.....組成」和「基本上由.....組成」獨立描述的那些。

【0042】當藉由使用描述符「約」將值表示為近似值時，應當理解，該具體值形成了另一實施方式。如果沒有另外說明，那麼術語「約」表示相關值 $\pm 10\%$ 的變化，但是另外的實施方式包括變化可以為 $\pm 5\%$ 、 $\pm 15\%$ 、 $\pm 20\%$ 、 $\pm 25\%$ 、或 $\pm 50\%$ 的那些，特別是術語「約」表示相關值 $\pm 5\%$ 或 $\pm 10\%$ ，更特別地 $\pm 5\%$ 的變化。

【0043】當呈現列表時，除非另有說明，否則應當理解，該清單的每個單獨元素以及該清單的每個組合係單獨的實施方式。例如，呈現為「A、B、或C」的實施方式的列表應解釋為包括實施方式「A」、「B」、「C」、「A或B」、「A或C」、「B或C」或「A、B、或C」。

【0044】如本文所用的，單數形式「一個/一種 (a、an)」和「該/所述 (the)」包括複數形式。

【0045】以下縮寫用於整個揭露中：FGFR（纖維母細胞生長因子受體）；FGFR3-TACC3 V1（編碼FGFR3和轉化酸性捲曲螺旋含蛋白質3變體1的基因之間的融合）；FGFR3-TACC3 V3（編碼FGFR3和轉化酸性捲曲螺旋含蛋白質3變體3的基因之間的融合）；FGFR3-BAIAP2L1（編碼FGFR3和腦特異性血管生成抑制劑1相關蛋白質2樣蛋白質1的基因之間的融合）；FGFR2-BICC1（編碼FGFR2

和雙尾C同源物1的基因之間的融合)；FGFR2-CASP7(編碼FGFR2和半胱天冬酶7的基因之間的融合)。

【0046】如本文所用的，「患者」旨在意指任何動物，特別是哺乳動物。因此，該等方法或用途適用於人和非人動物，儘管最較佳的是人。術語「患者」和「受試者」和「人」可以互換使用。

【0047】術語「治療(treat和treatment)」係指對患有病理病症的患者的治療，並且係指藉由殺死癌細胞來減輕該病症的作用，但也指導致抑制該病症進展(包括進展速率的降低、進展速率的中止、病症的改善和病症的治癒)的作用。還包括作為預防措施的治療(即預防)。

【0048】「治療有效量」係指以必要的劑量和在必要的時間段內有效實現所需治療結果的量。治療有效量可以取決於如個體的疾病狀態、年齡、性別和體重以及治療劑或治療劑的組合在個體中引起所需反應的能力等因素而變化。有效治療劑或治療劑的組合的示例性指示包括，例如，改善患者的健康狀況。

【0049】術語「劑量(dosage)」係指受試者待服用的治療劑的量以及受試者待服用的治療劑的次數的頻率的資訊。

【0050】術語「劑量(dose)」係指每次服用的治療劑的量或數量。

【0051】如本文所用的，術語「癌症」係指細胞的異常生長，其傾向於以不受控制的方式增殖，並且在一些情況下轉移(擴散)。

【0052】如本文所用的，術語「共同施用」等旨在涵蓋將所選擇的治療劑施用至單個患者，並且意欲包括其中藥劑藉由相同或不同的施用途徑或在相同或不同時間的施用的治療方案。

【0053】如本文所用的，術語「藥物組合」意指由多於一種活性成分的混合或組合所產生的產品，並且包括活性成分的固定和非固定組合兩者。術語「固定組合」意指將活性成分，例如厄達替尼和共藥劑兩者以單一單位或單一劑型的形式同時施用至患者。術語「非固定組合」意指活性成分(例如厄達替尼和共藥劑)作為分開的單位或分開的劑型同時地、並行地或順序地施用至患者(沒

有特定的間隔時間限制），其中這種施用在人體內提供安全且有效水平的兩種活性成分。後者也適用於混合物療法，例如三種或更多種活性成分的施用。

【0054】術語「連續每天給藥方案」係指特定治療劑的無任何藥物假期的特定治療劑的施用。在一些實施方式中，特定治療劑的連續每天給藥方案包含每天在大約每天的相同時間施用特定治療劑。

【0055】將術語「無復發生存」（RSF）定義為從隨機化日期到高風險疾病再次出現（高級別Ta、T1或CIS）或死亡（以最先報告的為準）的日期的時間。將在最後一次腫瘤評估時檢查無復發並且存活或者具有未知狀態的患者。將藉由中樞組織病理學綜述評估RFS。

【0056】將術語「無復發生存2」（RFS2）定義為從隨機化日期到首次隨後的非手術抗癌治療中的高風險疾病再次出現或死亡（以最先報告的為準）的日期的時間。將在最後一次腫瘤評估時檢查無復發並且存活或者具有未知狀態的參與者。

【0057】將術語「進展時間」定義為從隨機化日期到任何進展或死亡的第一個書面證據的日期的時間。將在最後一次腫瘤評估的日期檢查無進展並且存活或者具有未知狀態的患者。

【0058】將術語「疾病惡化時間」定義為從隨機化日期到指示更晚期疾病的療法中改變的第一個書面證據的日期的時間。將在最後一次腫瘤評估中檢查無疾病惡化並且存活或者具有未知狀態的患者。

【0059】也可以將術語「疾病惡化時間」定義為從隨機化日期到膀胱切除術、指示更晚期疾病的療法改變（包括全身化學療法或放療）的第一個書面證據的日期的時間。將在最後一次腫瘤評估中檢查無疾病惡化並且存活或者具有未知狀態的患者。

【0060】將術語「疾病特異性生存」定義為從隨機化日期到由膀胱癌導致參與者死亡的日期的時間。將在最後知道的患者存活的日期檢查存活的或具有未知生命狀態的該等參與者。將在參與者的死亡日期檢查因非膀胱癌原因死亡的該等參與者。

【0061】術語「完全生存」（OS）定義為從隨機化日期到由任何原因導致參與者死亡的日期的時間。將在最後知道的患者存活的日期檢查存活的或具有未知生命狀態的該等參與者。

【0062】將術語「完全響應」（CR）定義為標誌物病變的消失，其中在組織病理學檢查中無殘餘物存在並且無活腫瘤。

【0063】將術語「部分響應」（PR）定義為以基線直徑總和為參考，靶病變的直徑總和至少減少30%。

【0064】術語「不良事件」係在施用研究產品的參與者中發生的任何不幸的醫學事件，並且不一定僅表示與相關研究產品具有明確因果關係的事件。

【0065】如本文所用的，術語「安慰劑」意指施用不包括FGFR抑制劑的藥物組成物。

【0066】術語「隨機化」當指的是臨床試驗時，係指當患者被確認符合臨床試驗資格並被分配到治療組的時間。

【0067】術語「套組（kit）」和「製品」用作同義詞。

【0068】「生物樣本」係指患者的任何樣本，其中可獲取癌細胞且能夠檢測FGFR基因變異。合適的生物學樣本包括但不限於血液、淋巴液、骨髓、實性瘤樣本或其任何組合。在一些實施方式中，生物樣本可為福馬林固定、石蠟包埋的組織（FFPET）。

【0069】「C_{max}」係觀察到的最大分析濃度。

【0070】「T_{max}」係達到觀察到的最大分析物濃度的實際取樣時間。

【0071】「AUC_{last}」係時間零到最後可測量的（不低於定量極限[BQL]）分析物濃度的時間。

【0072】「AUC_{infinity}」係從時間零至無窮大時間

【0073】*FGFR*基因變異

【0074】本文描述了用於治療HR-NMIBC之方法或用途，其包括以下、由以下組成或基本上由以下組成：向患者施用劑量為約8 mg/天的FGFR抑制劑，該患者已被診斷患有HR-NMIBC並且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變

異（即，一或多種FGFR2基因變異，一或多種FGFR3基因變異，或其組合）。本文還描述了用於治療HR-NMIBC之方法或用途，其包括以下、由以下組成或基本上由以下組成：向患者施用劑量為約8 mg/天的至少一種纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑，該患者已被診斷患有HR-NMIBC並且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。本文進一步描述了用於治療HR-NMIBC之方法或用途，其包括以下、由以下組成或基本上由以下組成：向患者施用劑量為約8 mg/天的兩種或更多種纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑，該患者已被診斷患有HR-NMIBC並且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。相同的治療方法實施方式適用於本文所述之用途。在實施方式中，在用於治療HR-NMIBC之方法或用途中，施用或待施用劑量為約6 mg/天的FGFR抑制劑。在實施方式中，該FGFR抑制劑係厄達替尼。

【0075】 本文描述了用於治療IR-NMIBC之方法或用途，其包括以下、由以下組成或基本上由以下組成：向患者施用劑量為約8 mg/天的FGFR抑制劑，該患者已被診斷患有IR-NMIBC並且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異（即，一或多種FGFR2基因變異，一或多種FGFR3基因變異，或其組合）。本文還描述了用於治療IR-NMIBC之方法或用途，其包括以下、由以下組成或基本上由以下組成：向患者施用劑量為約8 mg/天的至少一種纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑，該患者已被診斷患有IR-NMIBC並且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。本文進一步描述了用於治療IR-NMIBC之方法或用途，其包括以下、由以下組成或基本上由以下組成：向患者施用劑量為約8 mg/天的兩種或更多種纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑，該患者已被診斷患有IR-NMIBC並且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。相同的治療方法實施方式適用於本文所述之用途。在實施方式中，在用於治療IR-NMIBC之方法或用途中，施用或待施用劑量為約6 mg/天的FGFR抑制劑。在實施方式中，該FGFR抑制劑係厄達替尼。

【0076】 蛋白酪胺酸激酶（PTK）受體的纖維母細胞生長因子（FGF）家族調節多種生理功能，包括有絲分裂發生、創傷癒合、細胞分化和血管生成，以及

發育。正常細胞和惡性細胞的生長以及增殖都受到FGF（充當自分泌因子以及旁分泌因子的細胞外傳訊分子）的局部濃度的變化的影響。自分泌FGF傳訊在類固醇激素依賴性癌症進展為激素非依賴性狀態的過程中可能特別重要。

【0077】 FGF及其受體在若干種組織和細胞系中以增加的水平表現，並且過表現被認為是造成惡性表型的原因。此外，許多癌基因係編碼生長因子受體的基因的同源物，並且在人類胰臟癌中存在FGF依賴性傳訊的異常活化的可能（Knights等人, Pharmacology and Therapeutics [藥理學與治療學] 2010 125:1 (105-117)；Korc M.等人 Current Cancer Drug Targets [目前癌症藥物靶標] 2009 9:5 (639-651)）。

【0078】 兩種原型成員係酸性纖維母細胞生長因子（aFGF或FGF1）和鹼性纖維母細胞生長因子（bFGF或FGF2），並且迄今為止，已鑒定了至少二十個不同的FGF家族成員。對FGF的細胞響應通過編號為1至4（FGFR1至FGFR4）的四種類型的高親和力跨膜蛋白酪胺酸激酶纖維母細胞生長因子受體（FGFR）進行傳遞。

【0079】 在某些實施方式中，HR-NMIBC或IR-NMIBC對FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異易感。

【0080】 如本文所用的，「FGFR基因變異」指野生型FGFR基因的改變，包括但不限於FGFR融合基因、FGFR突變、FGFR擴增或其任何組合。術語「變體」和「改變」在本文中可互換使用。

【0081】 在某些實施方式中，FGFR2或FGFR3基因變異係FGFR基因融合。

「FGFR融合」或「FGFR基因融合」係指編碼FGFR（例如，FGRF2或FGFR3）的一部分、和本文揭露的融合配偶體中的一種或其一部分的基因，該基因藉由兩個基因之間的易位產生。術語「融合」和「易位」在本文中可互換使用。可以使用揭露的方法或用途或藉由熟悉該項技術者已知的方法確定來自患者的生物樣本中一或多種以下FGFR融合基因的存在：FGFR3-TACC3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、或其任何組合。在某些實施方式中，FGFR3-TACC3是FGFR3-TACC3變體1（FGFR3-TACC3 V1）或

FGFR3-TACC3變體3（FGFR3-TACC3 V3）。表1提供了FGFR融合基因以及融合的FGFR和融合配偶體外顯子。表4中揭露了單個FGFR融合基因的序列。

【0082】 [表1]

融合基因	FGFR外顯子	配偶體外顯子
FGFR2		
FGFR2-BICC1	19	3
FGFR2-CASP7	19	4
FGFR3		
FGFR3-BAIAP2L1	18	2
FGFR3-TACC3 V1	18	11
FGFR3-TACC3 V3	18	10

【0083】 FGFR基因變異包括FGFR單核苷酸多態性（SNP）。「FGFR單核苷酸多態性」（SNP）係指FGFR2或FGFR3基因，其中單個核苷酸在個體之間不同。在某些實施方式中，FGFR2或FGFR3基因變異係FGFR3基因突變。特別是，FGFR單核苷酸多態性」（SNP）係指FGFR3基因，其中單個核苷酸在個體之間不同。來自患者的生物樣本中一或多種以下FGFR SNP的存在可以藉由熟悉該項技術者已知的方法或WO 2016/048833中揭露的方法確定：FGFR3 R248C、FGFR3 S249C、FGFR3 G370C、FGFR3 Y373C、或其任何組合。表2中提供了FGFR SNP的序列。

【0084】 [表2]

FGFR3突變體	序列
FGFR3 R248C	TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAG(T)GCTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGA CGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCCGGACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCA (SEQ ID NO:1)
FGFR3 S249C	GACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGGTGAGGGCCCTGGG GCGGCGCGGGGGTGGGGGCGGCAGTGGCGGTGGTGGTGAAGGGAG GGGGTGGCCCCTGAGCGTCATCTGCCCCACAGAGCGCT(G)CCCG CACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCG GTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGAC GCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGC AGCAAGGTGGGCCCCGGACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAG GTGGGCCACCGTGTGCACGT (SEQ ID NO:2)
FGFR3 G370C	GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGG

FGFR3突變體	序列
	TGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCG(T)GC AGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCCTGT TCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCC CCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCG CTTCCCG (SEQ ID NO:3)
FGFR3 Y373C*	CTAGAGGTTCTCTCCTTGCACAACGTCACCTTTGAGGACGCCGGGG AGTACACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTC TGCGTGGCTGGTGGTGGTGGCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGC TGACGAGGCGGGCAGTGTGT(G)TGCAGGCATCCTCAGCTACGGGG TGGGCTTCTTCCTGTTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTG CCGCCTGCGCAGCCCCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCACCGT GCACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGC (SEQ ID NO: 4)

【0085】 序列對應於FGFR3的核苷酸920-1510（Genebank ID # NM_000142.4）。

【0086】 粗體下劃線的核苷酸表示SNP。

【0087】 *在文獻中有時誤稱為Y375C。

【0088】 如本文所用的，「FGFR基因變異基因檢測組套（gene panel）」包括一或多種以上列出的FGFR基因變異。在一些實施方式中，FGFR基因變異基因檢測組套取決於患者的癌症類型。

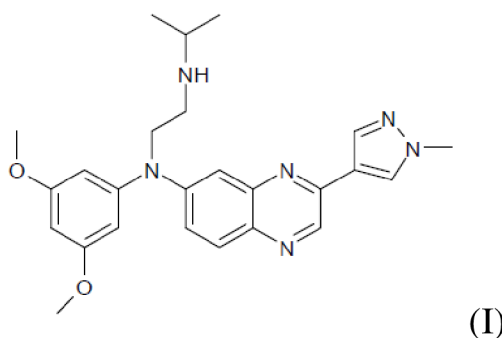
【0089】 揭露方法的評估步驟中使用的FGFR基因變異基因檢測組套部分基於患者的癌症類型。對於患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者，合適的FGFR基因變異基因檢測組套可以包含FGFR3-TACC3 V1、FGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、FGFR3 R248C、FGFR3 S249C、FGFR3 G370C、或FGFR3 Y373C、或其任何組合。

【0090】 用於在本揭露之方法或用途中使用的FGFR抑制劑

【0091】 本文提供了用於在所揭露的方法或用途中使用的合適的FGFR抑制劑。FGFR抑制劑可單獨或組合用於本文所述之治療方法。

【0092】 在一些實施方式中，如果樣本中存在一或多種FGFR基因變異，則HR-NMIBC或IR-NMIBC可以用美國公開案號2013/0072457 A1（藉由引用併入本文）中揭露的FGFR抑制劑（包括其任何互變異構或立體化學異構形式、以及其N-氧化物、其藥學上可接受的鹽或其溶劑化物）治療。

【0093】 在一些方面，例如，HR-NMIBC或IR-NMIBC可用N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基]乙烷-1,2-二胺（本文稱為「JNJ-42756493」或「JNJ493」或厄達替尼）（包括其任何互變異構形式、其N-氧化物、其藥學上可接受的鹽或其溶劑化物）治療。在一些實施方式中，FGFR抑制劑可為具有式 (I) 之化合物，也稱為厄達替尼：

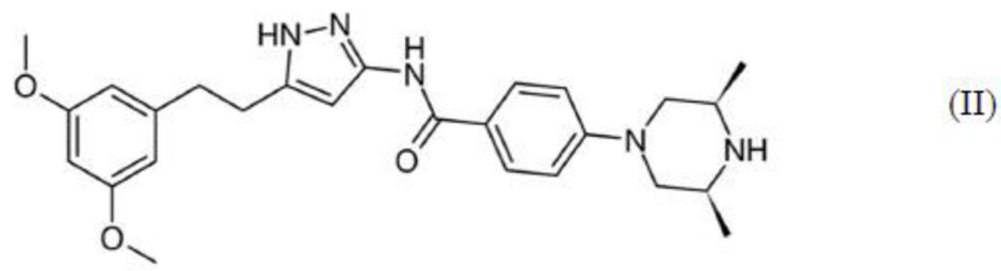


或其藥學上可接受的鹽。在一些方面，藥學上可接受的鹽係HCl鹽。在較佳的方面，使用厄達替尼鹼。

【0094】 厄達替尼（也稱為ERDA）（每天一次的口服泛FGFR激酶抑制劑）已獲得美國食品和藥物管理局（FDA）的批准，用於治療患有局部晚期UC或mUC（具有易感的FGFR3或FGFR2基因變異）的成年患者，且該成年患者在含鉑化學療法前的至少一線期間或之後（包括在新輔助或輔助的含鉑化學療法的12個月內）有進展。Loriot Y等人 *NEJM*. [新英格蘭醫學期刊] 2019; 381:338-48。厄達替尼在mUC和FGFR表現改變的患者中顯示臨床益處和耐受性。Tabernero J,等人 *J Clin Oncol*. [臨床腫瘤學雜誌] 2015; 33:3401-3408; Soria J-C,等人 *Ann Oncol*. [腫瘤學年鑒] 2016; 27(增刊6):vi266-vi295. 摘要781PD; Siefker-Radtke AO,等人 ASCO 2018。摘要4503; Siefker-Radtke A,等人 ASCO-GU 2018。摘要450。

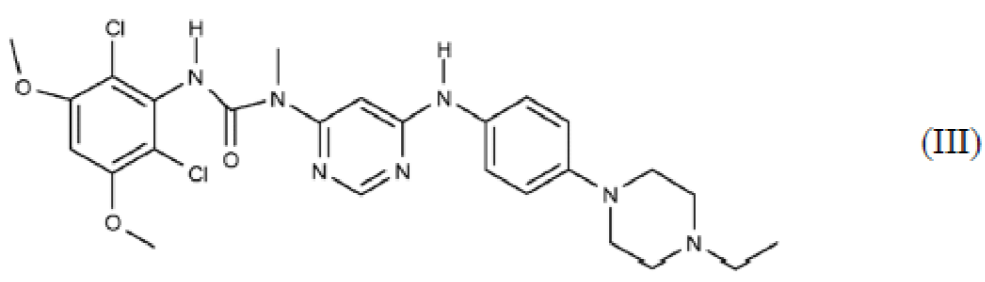
【0095】 在一些實施方式中，HR-NMIBC或IR-NMIBC可以用FGFR抑制劑治療，其中該FGFR抑制劑係N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]-4-(3,5-二甲基吡啶-1-基)苯甲醯胺（AZD4547）（如Gavine, P.R.,等人, AZD4547: An Orally Bioavailable, Potent, and Selective Inhibitor of the Fibroblast Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Family [AZD4547：纖維母細胞生長因子受體酪氨酸激酶家族的

口服生物可利用的、強效和選擇性抑制劑], *Cancer Res.* [癌症研究] 2012年4月15日 72; 2045中所述之) ,



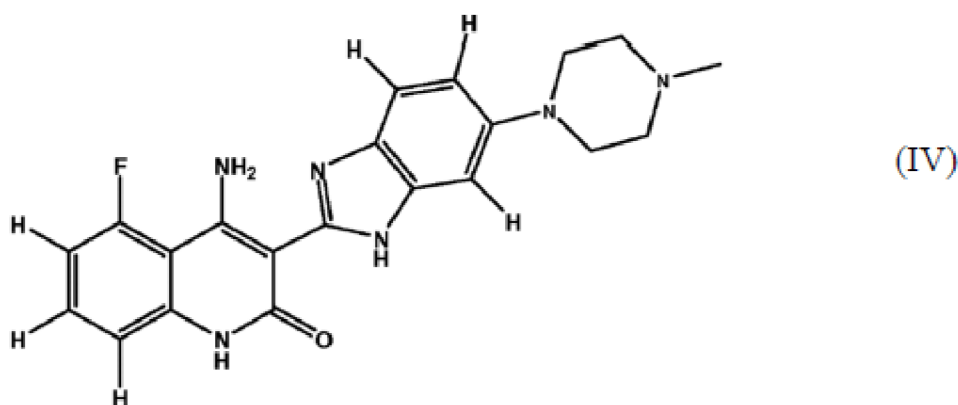
當化學上可能時，包括其任何互變異構或立體化學異構形式、以及其N-氧化物、其藥學上可接受的鹽或其溶劑化物。

【0096】 在一些實施方式中，HR-NMIBC或IR-NMIBC可以用FGFR抑制劑治療，其中該FGFR抑制劑係3-(2,6- 二氯-3,5- 二甲氧基-苯基)-1-{6-[4-(4 乙基-哌吡-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4- 基}-甲基-尿素（NVP-BGJ398）（如國際公開號WO 2006/000420中所述之） ,



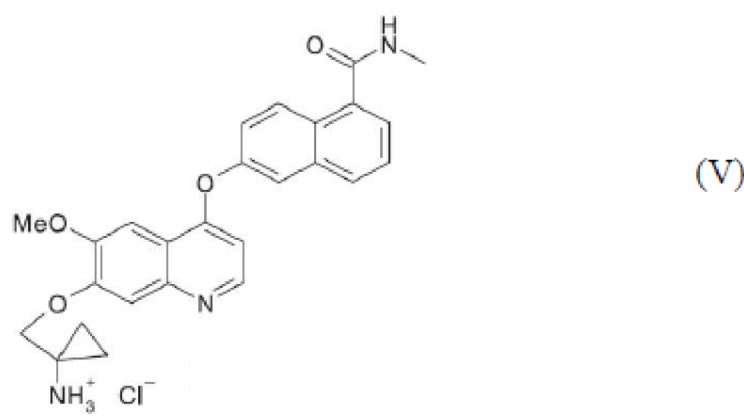
當化學上可能時，包括其任何互變異構或立體化學異構形式、以及其N-氧化物、其藥學上可接受的鹽或其溶劑化物。

【0097】 在一些實施方式中，HR-NMIBC或IR-NMIBC可以用FGFR抑制劑治療，其中該FGFR抑制劑係4-胺基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌吡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]- 1H-喹啉-2-酮（多韋替尼（dovitinib））（如國際公開 No. WO2006/127926:



當化學上可能時，包括其任何互變異構或立體化學異構形式、以及其N-氧化物、其藥學上可接受的鹽或其溶劑化物。

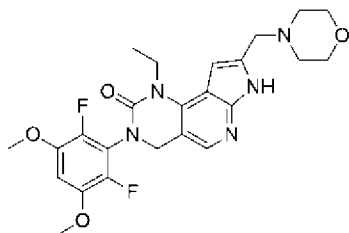
【0098】 在一些實施方式中，HR-NMIBC或IR-NMIBC可以用FGFR抑制劑治療，其中該FGFR抑制劑係6-(7-((1-胺基環丙基)-甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲醯胺（AL3810）（德立替尼（lucitanib）；E-3810）（如Bello, E.等人, E-3810 Is a Potent Dual Inhibitor of VEGFR and FGFR that Exerts Antitumor Activity in Multiple Preclinical Models [E-3810係VEGFR和FGFR的強效雙重抑制劑，可在多種臨床前模型中發揮抗腫瘤活性], Cancer Res [癌症研究] 2011年2月15日 71(A)1396-1405和國際公開號WO 2008/112408中所述之），



當化學上可能時，包括其任何互變異構或立體化學異構形式、以及其N-氧化物、其藥學上可接受的鹽或其溶劑化物。

【0099】 在一些實施方式中，HR-NMIBC或IR-NMIBC可以用FGFR抑制劑治療，其中該FGFR抑制劑係培米替尼（Pemigatinib）（11-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯

基)-13-乙基-4-(咪啉-4-基甲基)-5,7,11,13-四氮三環[7.4.0.0^{2,6}]十三碳-1,3,6,8-四烯-12-酮：



當化學上可能時，包括其任何互變異構或立體化學異構形式、以及其N-氧化物、其藥學上可接受的鹽或其溶劑化物。

【0100】 另外合適的FGFR抑制劑包括BAY1163877（拜耳公司（Bayer））、BAY1179470（拜耳公司）、TAS-120（大寶公司（Taiho））、ARQ087（阿庫利（ArQule））、ASP5878（安斯泰來公司（Astellas））、FF284（中外製藥株式會社（Chugai））、FP-1039（GSK/FivePrime）、Blueprint、LY-2874455（美國禮來公司（Lilly））、RG-7444（羅氏公司（Roche））、或其任何組合（當化學上可能時，包括其任何互變異構或立體化學異構形式、以及其N-氧化物、其藥學上可接受的鹽或其溶劑化物）。

【0101】 在實施方式中，將通常地FGFR抑制劑，以及特別地厄達替尼作為藥學上可接受的鹽施用。在較佳的實施方式中，將通常地FGFR抑制劑，以及更特別地厄達替尼以鹼形式施用。在實施方式中，將通常地FGFR抑制劑，以及特別地厄達替尼以相當於8 mg鹼當量或相當於9 mg鹼當量的量作為藥學上可接受的鹽施用。在實施方式中，將通常地FGFR抑制劑，以及特別地厄達替尼以相當於6 mg鹼當量的量作為藥學上可接受的鹽施用。在實施方式中，將通常地FGFR抑制劑，以及更特別地厄達替尼以8 mg或9 mg的量以鹼形式施用。在實施方式中，將通常地FGFR抑制劑，以及更特別地厄達替尼以6 mg的量以鹼形式施用。

【0102】 該等鹽可藉由例如使通常地FGFR抑制劑，以及更特別地厄達替尼與適當的酸在適當的溶劑中反應來製備。

【0103】 酸加成鹽可以與酸（無機酸和有機酸兩者）形成。酸加成鹽之實例包括與選自下組的酸形成的鹽，該組由以下組成：乙酸、鹽酸、氫碘酸、磷酸、

硝酸、硫酸、檸檬酸、乳酸、琥珀酸、馬來酸、蘋果酸、羥乙磺酸、延胡索酸、苯磺酸、甲苯磺酸、甲磺酸（methanesulphonic acid，mesylate）、乙磺酸、萘磺酸、戊酸、乙酸、丙酸、丁酸、丙二酸、葡糖醛酸和乳糖酸。酸加成鹽的另一個組包括從以下酸形成的鹽：乙酸、己二酸、抗壞血酸、天冬胺酸、檸檬酸、DL-乳酸、延胡索酸、葡糖酸、葡糖醛酸、馬尿酸、鹽酸、麩胺酸、DL-蘋果酸、甲磺酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸和酒石酸。

【0104】在實施方式中，將通常地FGFR抑制劑，以及更特別地厄達替尼以溶劑化物的形式施用。如本文使用，術語「溶劑化物」係指厄達替尼與一或多種溶劑分子的物理締合。這種物理締合涉及不同程度的離子和共價鍵合，包括氫鍵鍵合。在某些情況下，溶劑化物能夠分離（例如當一或多種溶劑分子摻入結晶固體的晶格中時）。術語「溶劑化物」旨在涵蓋溶液相和可分離的溶劑化物這兩者。可以形成溶劑化物的溶劑之非限制性實例包括水、異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺等。

【0105】溶劑化物在藥物化學中係熟知的。它們對於製備物質的過程（例如關於它們的純化）、物質的儲存（例如其穩定性）和物質處理的容易性是重要的，並且通常作為化學合成的分離或純化階段的一部分形成。熟悉該項技術者可以借助於標準的和長期使用的技術確定水合物或其他溶劑化物係否已經藉由用於製備給定化合物的分離條件或純化條件而形成。此類技術之實例包括熱重量分析（TGA）、差示掃描量熱法（DSC）、X射線結晶學（例如單晶X射線結晶學或X射線粉末繞射）和固態NMR（SS-NMR，也稱為魔角旋轉NMR或MAS-NMR）。此類技術與NMR、IR、HPLC和MS一樣，係熟練的化學家的標準分析工具包的一部分。可替代地，技術者可以使用結晶條件有意地形成溶劑化物，該等結晶條件包括特定溶劑化物所需的一定量的溶劑。此後，上述標準方法可以用於確定溶劑化物係否已形成。還涵蓋任何複合物（例如與如環糊精的化合物的包合複合物或籠形包合物、或與金屬的複合物）。

【0106】此外，化合物可具有一或多種多晶型（結晶）或無定形形式。

【0107】該等化合物包括具有一或多個同位素取代的化合物，並且對具體元素的提及包括在其範圍內所述元素的所有同位素。例如，提及氫包括在其範圍內的¹H、²H (D)、和³H (T)。類似地，提及碳和氧分別包括在其範圍內的¹²C、¹³C和¹⁴C以及¹⁶O和¹⁸O。該等同位素可為放射性的或非放射性的。在一個實施方式中，化合物不含放射性同位素。此類化合物對於治療用途是較佳的。然而，在另一個實施方式中，化合物可以含有一或多種放射性同位素。含有此類放射性同位素的化合物在診斷的上下文中可為有用的。

【0108】治療方法和用途

【0109】本文描述了治療HR-NMIBC之方法，該等方法包括以下、由以下組成或基本上由以下組成：向患者施用劑量為約8 mg/天的FGFR抑制劑，該患者已被診斷患有HR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。

【0110】本文描述了治療HR-NMIBC之方法，該等方法包括以下、由以下組成或基本上由以下組成：向患者施用劑量為約6 mg/天的FGFR抑制劑，該患者已被診斷患有HR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。

【0111】本文進一步提供了治療IR-NMIBC之方法，該等方法包括以下、由以下組成或基本上由以下組成：向患者施用劑量為約8 mg/天的FGFR抑制劑，該患者已被診斷患有IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。

【0112】本文進一步提供了治療IR-NMIBC之方法，該等方法包括以下、由以下組成或基本上由以下組成：向患者施用劑量為約6 mg/天的FGFR抑制劑，該患者已被診斷患有IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。

【0113】本文描述了FGFR抑制劑，特別是以約8 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約8 mg/天的厄達替尼用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有HR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。

【0114】 本文描述了FGFR抑制劑，特別是以約6 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有HR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。

【0115】 本文描述了FGFR抑制劑用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有HR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，特別是其中施用或待施用劑量為約8 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0116】 本文描述了FGFR抑制劑用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有HR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，特別是其中施用或待施用劑量為約6 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0117】 本文描述了FGFR抑制劑，特別是以約8 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約8 mg/天的厄達替尼用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。

【0118】 本文描述了FGFR抑制劑，特別是以約6 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。

【0119】 本文描述了FGFR抑制劑用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，特別是其中施用或待施用劑量為約8 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0120】 本文描述了FGFR抑制劑用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，特別是其中施用或待施用劑量為約6 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0121】 本文描述了用於在患者的治療中使用的FGFR抑制劑，該患者已被診斷患有HR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，特別是其中施用或待施用劑量為約8 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0122】 本文描述了用於在患者的治療中使用的FGFR抑制劑，該患者已被診斷患有HR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，特別是其中施用或待施用劑量為約6 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0123】 本文描述了用於在患者的治療中使用的FGFR抑制劑，該患者已被診斷患有IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，特別是其中施用或待施用劑量為約8 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0124】 本文描述了用於在患者的治療中使用的FGFR抑制劑，該患者已被診斷患有IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，特別是其中施用或待施用劑量為約6 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0125】 所述方法和用途還涵蓋向已被診斷患有HR-NHIMB或IR-NMIBC的患者施用至少一種、一種、兩種、三種或四種FGFR抑制劑。

【0126】 在某些實施方式中，該患者在所述FGFR抑制劑的施用前接受了至少一種療法。在另一個實施方式中，患者在所述FGFR抑制劑的所述施用前接受了BCG療法。

【0127】 在一些實施方式中，該BCG療法係充分的BCG療法。充分的BCG療法的最低要求包括 (1) 在6個月的時間段內，初始誘導療程的6次全劑量中的至少5次加至少維持1次（每週3次全劑量中的2次），或 (2) 初始誘導療程的6次全劑量中的至少5次加第二誘導療程的6次全劑量中的至少2次。全劑量的BCG包含具有 1×10^8 個集落形成單位（CFU）的1個滿的小瓶。

【0128】 在一些實施方式中，該患者對BCG療法無響應。如果患者具有以下復發性疾病狀態中的一種並且如果該患者接受了充分的BCG治療，則該患者對BCG療法無響應。復發性疾病狀態係：(1) 在完成充分的BCG療法的12個月內，單獨的持續性或復發性原位癌（CIS）或復發性Ta/T1（無創性乳頭狀疾病/腫瘤侵入上皮下結締組織）疾病，(2) 在完成充分的BCG療法的6個月內，復發性高級別Ta/T1疾病，或 (3) 誘導BCG療程後的首次疾病評估為T1高級別。

【0129】 在仍另一個實施方式中，該患者經歷過BCG。如果患者在完成BCG療法的12個月內復發了高級別Ta/T1疾病並且其先前的BCG療法係最低治療要

求，則該患者經歷了BCG。最低治療要求係：(1) 初始誘導療程的6次全劑量中的至少5次；和 (2) 在6個月的時間段內，初始誘導療程的6次全劑量中的至少5次加至少維持1次（每週3次全劑量中的2次）。在維持期間允許一半的劑量或三分之一的劑量。

【0130】 在某些實施方式中，該患者患有乳頭狀腫瘤。乳頭狀腫瘤可以從排列在器官內部的組織中生長並且可以發生在膀胱、甲狀腺和乳房中。

【0131】 在另一個實施方式中，該患者患有原位癌。在某些實施方式中，原位癌係指保留在其最初形成的地方的一群異常細胞。在某些實施方式中，該患者患有0期的疾病。

【0132】 在一些實施方式中，在一些實施方式中，該患者先前未接受或不適用於膀胱切除術，即，去除全部或部分膀胱或去除體內的囊腫的手術。資格的確定可以例如由治療醫師進行。

【0133】 在一些實施方式中，該患者經歷不完全尿道切除術，例如，用通過尿道插入的特殊設備切除組織的手術。

【0134】 在某些實施方式中，相對於已經施用安慰劑的患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者群體，FGFR抑制劑的所述施用提供了增加的RFS、進展時間、疾病惡化時間、疾病特異性生存、OS、RFS率、RFS2、或CR。在某些實施方式中，相對於已經施用安慰劑的患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者群體，該FGFR抑制劑的所述施用提供了增加的RFS。在某些實施方式中，相對於已經施用安慰劑的患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者群體，該FGFR抑制劑的所述施用提供了增加的進展時間。在某些實施方式中，相對於已經施用安慰劑的患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者群體，該FGFR抑制劑的所述施用提供了增加的疾病惡化時間。在某些實施方式中，相對於已經施用安慰劑的患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者群體，該FGFR抑制劑的所述施用提供了疾病特異性生存。在某些實施方式中，相對於已經施用安慰劑的患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者群體，該FGFR抑制劑的所述施用提供了增加的OS。在某些實施方式中，相對於已經施用安慰劑的患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者群體，該FGFR抑制劑

的所述施用提供了增加的RFS率。在某些實施方式中，相對於已經施用安慰劑的患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者群體，該FGFR抑制劑的所述施用提供了增加的RFS2。在某些實施方式中，相對於已經施用安慰劑的患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者群體，該FGFR抑制劑的所述施用提供了增加的CR。

【0135】 在某些實施方式中，在第6個月確定RFS率的增加。在某些實施方式中，在第12個月確定RFS率的增加。在某些實施方式中，在第24個月確定RFS率的增加。

【0136】 在某些實施方式中，抗腫瘤活性的改善是相對於安慰劑治療。在某些實施方式中，抗腫瘤活性的改善是相對於無治療。在某些實施方式中，抗腫瘤活性的改善是相對於標準護理。在某些實施方式中，抗腫瘤活性的改善是相對於研究者的選擇。在某些實施方式中，抗腫瘤活性的改善是相對於已經施用膀胱灌注吉西他濱的患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者群體。在某些實施方式中，抗腫瘤活性的改善是相對於已經施用膀胱灌注絲裂黴素C(MMC)/溫熱MMC的患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者群體。

【0137】 吉西他濱（其是吉西他濱鹽酸鹽（也稱為GEMZAR®）的活性成分）係可以藉由膀胱灌注裝置，例如藉由導尿管進入膀胱來施用的核苷代謝抑制劑。吉西他濱可以以200 mg/單次用小瓶或1 g/單次用小瓶施用。吉西他濱HCl係2'-去氧-2',2'-二氟胞苷單鹽酸鹽（β-異構物）。

【0138】 絲裂黴素C（也稱為MUTAMYCIN®）係分離自細菌頭狀鏈黴菌和其他鏈黴菌細菌物種的、可以藉由膀胱灌注裝置來施用的甲基吡丙烷并吡咯并吡啶二酮抗腫瘤抗生素。MMC的膀胱灌注施用可以視需要是溫熱的，例如，微波誘導高溫的同時膀胱灌注施用。為了實現微波誘導的高溫，敷貼器（applicator）可以經由直接輻照來將高溫加熱遞送至膀胱壁。

【0139】 在一些實施方式中，該患者在約6個月時顯示對FGFR抑制劑的CR。在一些實施方式中，該患者在約3個月時顯示對FGFR抑制劑的CR。

【0140】 本文還提供了用於在已被診斷患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者中改善RFS、進展時間、疾病惡化時間、疾病特異性生存、OS、RFS率、RFS2、

或CR之方法或用途（相對於已被診斷患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的、且未接受用FGFR抑制劑治療的患者），所述方法包括以下、由以下組成或基本上由以下組成：向患者施用FGFR抑制劑，特別是以約8 mg/天的劑量或特別是以約6 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約8 mg/天的厄達替尼或者更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼，該患者已被診斷患有HR-NMIBC或IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。在某些實施方式中，本文還提供了用於在已被診斷患有HR-NMIBC的患者中改善RFS之方法或用途（相對於已被診斷患有HR-NMIBC的、且未接受用FGFR抑制劑的治療的患者），所述方法包括向患者施用FGFR抑制劑，特別是以約8 mg/天的劑量或特別是以約6 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約8 mg/天的厄達替尼或者更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼，該患者已被診斷患有HR-NMIBC或IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。在某些實施方式中，本文還提供了用於在已被診斷患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者中改善進展時間之方法或用途（相對於已被診斷患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的且未接受用FGFR抑制劑的治療的患者），所述方法包括向患者施用FGFR抑制劑，特別是以約8 mg/天的劑量或特別是以約6 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約8 mg/天的厄達替尼或者更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼，該患者已被診斷患有HR-NMIBC或IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。在某些實施方式中，本文還提供了用於在已被診斷患有HR-NMIBC的患者中改善疾病惡化時間之方法或用途（相對於已被診斷患有HR-NMIBC的且未接受用FGFR抑制劑的治療的患者），所述方法包括向患者施用FGFR抑制劑，特別是以約8 mg/天的劑量或特別是以約6 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約8 mg/天的厄達替尼或者更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼，該患者已被診斷患有HR-NMIBC或IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。在某些實施方式中，本文還提供了用於在已被診斷患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者中改善疾病特異性生存之方法或用途（相對於已被診斷患有HR-NMIBC的、且未接受用FGFR抑制劑的治療的

患者)，所述方法包括向患者施用FGFR抑制劑，特別是以約8 mg/天的劑量或特別是以約6 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約8 mg/天的厄達替尼或者更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼，該患者已被診斷患有HR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。在某些實施方式中，本文還提供了用於在已被診斷患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者中改善OS之方法或用途（相對於已被診斷患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的且未接受用FGFR抑制劑的治療的患者），所述方法包括向患者施用FGFR抑制劑，特別是以約8 mg/天的劑量或特別是以約6 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約8 mg/天的厄達替尼或者更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼，該患者已被診斷患有HR-NMIBC或IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。在某些實施方式中，本文還提供了用於在已被診斷患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者中改善RFS率之方法或用途（相對於已被診斷患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的且未接受用FGFR抑制劑的治療的患者），所述方法包括向患者施用FGFR抑制劑，特別是以約8 mg/天的劑量或特別是以約6 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約8 mg/天的厄達替尼或者更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼，該患者已被診斷患有HR-NMIBC或IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。在某些實施方式中，本文還提供了用於在已被診斷患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者中改善RFS2之方法或用途（相對於已被診斷患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的且未接受用FGFR抑制劑的治療的患者），所述方法包括向患者施用FGFR抑制劑，特別是以約8 mg/天的劑量或特別是以約6 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約8 mg/天的厄達替尼或者更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼，該患者已被診斷患有HR-NMIBC或IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。在某些實施方式中，本文還提供了用於在已被診斷患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者中改善CR之方法或用途（相對於已被診斷患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的且未接受用FGFR抑制劑的治療的患者），所述方法包括向患者施用FGFR抑制劑，特別是以約8 mg/天的劑量或特別是以約6 mg/天的劑量，特別

是厄達替尼，更特別是劑量為約8 mg/天的厄達替尼或者更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼，該患者已被診斷患有HR-NMIBC或IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。

【0141】在某些實施方式中，改善是相對於安慰劑治療。在某些實施方式中，抗腫瘤活性的改善是相對於無治療。在某些實施方式中，抗腫瘤活性的改善是相對於標準護理。在某些實施方式中，抗腫瘤活性的改善是相對於研究者的選擇。在某些實施方式中，抗腫瘤活性的改善是相對於已經施用膀胱灌注吉西他濱的患有HR-NMIBC的患者群體。在某些實施方式中，抗腫瘤活性的改善是相對於已經施用膀胱灌注絲裂黴素C（MMC）/溫熱MMC的患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者群體。

【0142】評估樣本是否存在一或多種FGFR基因變異

【0143】本文還描述了治療HR-NMIBC之方法，該等方法包括以下、由以下組成或基本上由以下組成：(a) 評估來自已被診斷患有HR-NMIBC的患者的生物樣本是否存在一或多種纖維母細胞生長因子受體（FGFR）基因變異；並且 (b) 如果該樣本中存在一或多種FGFR基因變異，則向該患者施用FGFR抑制劑，特別是以約8 mg/天的劑量或特別是以約6 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約8 mg/天的厄達替尼或者更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼。

【0144】本文還描述了治療IR-NMIBC之方法，該等方法包括 (a) 評估來自已被診斷患有IR-NMIBC的患者的生物樣本是否存在一或多種FGFR基因變異，特別是一或多種FGFR2或FGFR3改變；並且 (b) 如果該樣本中存在一或多種FGFR基因變異，則向該患者施用FGFR抑制劑，特別是以約8 mg/天的劑量或特別是以約6 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約8 mg/天的厄達替尼或者更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼。

【0145】本文描述了FGFR抑制劑，特別是以約8 mg/天的劑量或特別是以約6 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約8 mg/天的厄達替尼或者更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有HR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，

並且其中在評估來自患者的生物樣本是否存在一或多種FGFR2或3基因變異後，並且如果該樣本中存在一或多種FGFR2或3基因變異，則施用或待施用該FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0146】 本文描述了FGFR抑制劑用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有HR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，特別是其中施用或待施用劑量為約8 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼；並且其中在評估來自患者的生物樣本是否存在一或多種FGFR2或3基因變異後，並且如果該樣本中存在一或多種FGFR2或3基因變異，則施用或待施用該FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。在實施方式中，施用或待施用劑量為約6 mg/天的該FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0147】 本文描述了FGFR抑制劑，特別是以約8 mg/天的劑量或特別是以約6 mg/天的劑量，特別是厄達替尼，更特別是劑量為約8 mg/天的厄達替尼或者更特別是劑量為約6 mg/天的厄達替尼用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，並且其中在評估來自患者的生物樣本是否存在一或多種FGFR2或3基因變異後，並且如果該樣本中存在一或多種FGFR2或3基因變異，則施用或待施用該FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0148】 本文描述了FGFR抑制劑用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，特別是其中施用或待施用劑量為約8 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼，並且其中在評估來自患者的生物樣本是否存在一或多種FGFR2或3基因變異後，並且如果該樣本中存在一或多種FGFR2或3基因變異，則施用或待施用該FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。在實施方式中，施用或待施用劑量為約6 mg/天的該FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0149】 本文描述了用於在患者的治療中使用的FGFR抑制劑，該患者已被診斷患有HR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，特別是其中施用或待施用劑量為約8 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼，並且其

中在評估來自患者的生物樣本是否存在一或多種FGFR2或3基因變異後，並且如果該樣本中存在一或多種FGFR2或3基因變異，則施用或待施用該FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。在實施方式中，施用或待施用劑量為約6 mg/天的該FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0150】 本文描述了用於在患者的治療中使用的FGFR抑制劑，該患者已被診斷患有IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，特別是其中施用或待施用劑量為約8 mg/天的FGFR抑制劑，特別是厄達替尼，並且其中在評估來自患者的生物樣本是否存在一或多種FGFR2或3基因變異後，並且如果該樣本中存在一或多種FGFR2或3基因變異，則施用或待施用該FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。在實施方式中，施用或待施用劑量為約6 mg/天的該FGFR抑制劑，特別是厄達替尼。

【0151】 用於評估生物樣本中是否存在一或多種FGFR基因變異的以下方法同樣適用於任何以上揭露的治療方法和用途。

【0152】 如果來自患者的生物樣本中存在一或多種FGFR基因變異，則揭露的方法適用於治療患者的癌症。在一些實施方式中，該FGFR基因變異可為一或多種FGFR融合基因，特別是一或多種FGFR2或FGFR3融合基因。在一些實施方式中，該FGFR基因變異可為一或多種FGFR突變，特別是一或多種FGFR3突變。在一些實施方式中，該FGFR基因變異可為一或多種FGFR擴增。在一些實施方式中，一或多種FGFR基因變異的組合可以存在於來自患者的生物樣本中。例如，在一些實施方式中，該等FGFR基因變異可為一或多種FGFR融合基因和一或多種FGFR突變。在一些實施方式中，該等FGFR基因變異可為一或多種FGFR融合基因和一或多種FGFR擴增。在一些實施方式中，該等FGFR基因變異可為一或多種FGFR突變和一或多種FGFR擴增。在又其他的實施方式中，該等FGFR基因變異可為一或多種FGFR融合基因、突變、和擴增。表1中提供了示例性FGFR融合基因，並且其包括但不限於：FGFR2-BICC1；FGFR2-CASP7；FGFR3-BAIAP2L1；FGFR3-TACC3 V1；FGFR3-TACC3 V3；或其組合。

【0153】 本文的方法部分以及WO 2016/048833和美國專利申請序號16/723,975（以其全文併入本文）中描述了用於評估生物樣本中是否存在一或多種FGFR基因變異的合適方法。例如並且不旨在進行限制，評估生物樣本中是否存在一或多種FGFR基因變異可以包括以下步驟的任何組合：從生物樣本中分離RNA；從RNA合成cDNA；並且擴增cDNA（預擴增的或未預擴增的）。在一些實施方式中，評估生物樣本中是否存在一或多種FGFR基因變異可以包括：用一對結合並擴增一或多種FGFR基因變異的引子來擴增患者的cDNA；並且確定樣本中是否存在一或多種FGFR基因變異。在一些方面，cDNA可為預擴增的。在一些方面，評估步驟可以包括從樣本中分離RNA、從分離的RNA合成cDNA、以及預擴增cDNA。

【0154】 用於進行擴增步驟的合適引子對包括但不限於WO 2016/048833中揭露的那些，如下表3所示例的：

【0155】 [表3]

靶標	正向引子	反向引子5'-3'
FGFR3-TACC3 V1	GACCTGGACCGTGTCTTACC (SEQ ID NO:5)	CTTCCCCAGTTCCAGGTTCTT (SEQ ID NO:6)
FGFR3-TACC3 V3	AGGACCTGGACCGTGTCTT (SEQ ID NO:7)	TATAGGTCCGGTGGACAGGG (SEQ ID NO:8)
FGFR3-BAIAP2L1	CTGGACCGTGTCTTACCGT (SEQ ID NO:9)	GCAGCCCAGGATTGAACTGT (SEQ ID NO:10)
FGFR2-BICC1	TGGATCGAATTCTCACTCTCACA (SEQ ID NO:11)	GCCAAGCAATCTGCGTATTTG (SEQ ID NO:12)
FGFR2-CASP7	GCTCTTCAATACAGCCCTGATCA (SEQ ID NO:13)	ACTTGGATCGAATTCTCACTCTCA (SEQ ID NO:14)
FGFR2-CCDC6	TGGATCGAATTCTCACTCTCACA (SEQ ID NO:15)	GCAAAGCCTGAATTTTCTTGAATAA (SEQ ID NO:16)
FGFR3 R248C	GCATCCGGCAGACGTACA (SEQ ID NO:17)	CCCCGCCTGCAGGAT (SEQ ID NO:18)
FGFR3 S249C	GCATCCGGCAGACGTACA (SEQ ID NO:19)	CCCCGCCTGCAGGAT (SEQ ID NO:20)
FGFR3 G370C	AGGAGCTGGTGGAGGCTGA (SEQ ID NO:21)	CCGTAGCTGAGGATGCCTG (SEQ ID NO:22)
FGFR3 Y373C	CTGGTGGAGGCTGACGAG (SEQ ID NO:23)	AGCCCACCCCGTAGCT (SEQ ID NO:24)

靶標	正向引子	反向引子5'-3'
FGFR3 R248C	GTCGTGGAGAACAAGTTTGGC (SEQ ID NO:25)	GTCTGGTTGGCCGGCAG (SEQ ID NO:26)
FGFR3 S249C	GTCGTGGAGAACAAGTTTGGC (SEQ ID NO:27)	GTCTGGTTGGCCGGCAG (SEQ ID NO:28)
FGFR3 G370C	AGGAGCTGGTGGAGGCTGA (SEQ ID NO:29)	CCGTAGCTGAGGATGCCTG (SEQ ID NO:30)
FGFR3 Y373C	GACGAGGCGGGCAGTG (SEQ ID NO:31)	GAAGAAGCCCCACCCCGTAG (SEQ ID NO:32)

【0156】可以在任何合適的時間點（包括在診斷時、腫瘤切除後、一線治療後、臨床治療期間或其任意組合）評估一或多種**FGFR**基因變異的存在。

【0157】例如，可以分析取自患者的生物樣本，以確定患者患有或可能患有的病症或疾病（諸如癌症）是否是以遺傳異常或異常蛋白質表現為特徵的病症或疾病，該遺傳異常或異常蛋白質表現導致**FGFR**的水平或活性的上調，或導致對正常**FGFR**活性的途徑的敏化，或導致該等生長因子傳訊途徑（諸如生長因子配體水平或生長因子配體活性）的上調，或導致**FGFR**活化的下游的生物化學途徑的上調。

【0158】導致**FGFR**訊息的活化或敏化的這類異常之實例包括凋亡途徑的喪失或抑制、受體或配體的上調，或者受體或配體的基因變異（例如**PTK**變體）的存在。具有**FGFR1**、**FGFR2**或**FGFR3**或**FGFR4**基因變異或**FGFR1**的上調（特別是過表現）、或**FGFR2**或**FGFR3**的功能獲得性基因變異的腫瘤對**FGFR**抑制劑可為特別敏感的。

【0159】該等方法、批准的藥物產品和用途可進一步包括在施用步驟之前評估生物樣本中一或多種**FGFR**基因變異的存在。

【0160】診斷測試和篩選通常對選自腫瘤活檢樣本、血樣（脫落腫瘤細胞的分離與富集）、糞便活檢、痰、染色體分析、胸膜液、腹膜液、口腔黏膜塗片、活檢、循環DNA或尿的生物樣本進行。在某些實施方式中，該生物樣本係血液、淋巴液、骨髓、實性瘤樣本或其任何組合。在某些實施方式中，該生物樣本係實性瘤樣本。在某些實施方式中，該生物樣本係血液樣本。在某些實施方式中，該生物樣本係尿樣本。

【0161】 鑒定和分析蛋白質的基因變異和上調的方法係熟悉該項技術者已知的。篩選方法可以包括但不限於：標準方法諸如逆轉錄酶聚合酶鏈反應（RT-PCR），或原位雜交諸如螢光原位雜交（FISH）。

【0162】 攜帶FGFR中的基因變異，特別是如本文所述之FGFR基因變異的個體的鑒定可能意味著該患者將特別適合用厄達替尼治療。在治療前可以優先篩選腫瘤中是否存在FGFR變體。篩選過程將典型地涉及直接定序、寡核苷酸微陣列分析或突變特異性抗體。此外，對具有此類基因變異的腫瘤的診斷可以使用熟悉該項技術者已知的技術和如本文所述之技術（諸如RT-PCR和FISH）來進行。

【0163】 此外，例如FGFR的基因變異可以藉由使用PCR對例如腫瘤活檢直接定序和如上文所述對PCR產物直接定序的方法來鑒定。熟悉該項技術者將認識到，用於檢測上述蛋白質的過表現、活化或突變的所有此類熟知的技術都可以適用於本案例。

【0164】 在藉由RT-PCR的篩選中，在由PCR進行cDNA擴增後，藉由創建mRNA的cDNA拷貝來評定腫瘤中mRNA的水平。PCR擴增方法、引子的選擇和擴增條件是熟悉該項技術者已知的。核酸操作和PCR藉由標準方法進行，如例如 Ausubel, F.M.等人編輯(2004) Current Protocols in Molecular Biology [分子生物學實驗室指南], 約翰威利父子出版公司（John Wiley & Sons Inc.），或Innis, M.A.等人編輯(1990) PCR Protocols: a guide to methods and applications [PCR方案：方法和應用指南], 聖地牙哥學術出版社（Academic Press, San Diego）中所述。涉及核酸技術的反應和操作還描述於Sambrook等人, (2001), 第3版, Molecular Cloning: A Laboratory Manual [分子選殖：實驗室手冊], 冷泉港實驗室出版社（Cold Spring Harbor Laboratory Press）中。替代性地，可以使用可商購獲得的RT-PCR套組（例如羅氏分子生物化學公司（Roche Molecular Biochemicals）），或如在美國專利4,666,828；4,683,202；4,801,531；5,192,659、5,272,057、5,882,864和6,218,529中列出並且藉由引用併入本文的方法。用於評定mRNA表現的原位雜交技術的一個實例係螢光原位雜交（FISH）（參見Angerer (1987) Meth. Enzymol. [酶學方法], 152: 649）。

【0165】 通常，原位雜交包括以下主要步驟：(1) 固定待分析的組織；(2) 對樣本進行預雜交處理，以增加靶核酸的可接近性，並減少非特異性結合；(3) 使核酸混合物與生物結構或組織中的核酸雜交；(4) 雜交後洗滌，以除去未在雜交中結合的核酸片段，以及(5) 檢測雜交的核酸片段。在此類應用中使用的探針一般例如用放射性同位素或螢光報導分子進行標記。較佳的探針係足夠長的，例如，約50、100或200個核苷酸至約1000個或更多個核苷酸，以能夠在嚴格條件下與一或多種靶核酸特異性雜交。用於進行FISH的標準方法描述於Ausubel, F.M. 等人編輯 (2004) *Current Protocols in Molecular Biology* [分子生物學實驗室指南], 約翰·威利父子出版公司 (John Wiley & Sons Inc) 和John M. S. Bartlett在*Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*[癌症的分子診斷，方法和方案] 第2版中所著的*Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* [螢光原位雜交：技術概要]；ISBN：1-59259-760-2；2004年3月，第077至088頁；Series: *Methods in Molecular Medicine* [分子醫學方法叢書] 中。

【0166】 (DePrimo等人，(2003)，*BMC Cancer* [BMC癌症], 3:3) 描述了用於基因表現譜分析的方法。簡言之，該方案如下：使用(dT)₂₄寡聚物 (SEQ ID NO: 38: tttttttttt tttttttttt tttt) 由總RNA合成雙鏈cDNA，首先引發第一鏈cDNA合成，接著用隨機六聚物引子進行第二鏈cDNA合成。將雙鏈cDNA用作模板，用於使用生物素醯化的核糖核苷酸進行cRNA的體外轉錄。根據昂飛公司 (Affymetrix) (美國加利福尼亞州聖克拉拉 (Santa Clara, CA, USA)) 描述的方案將cRNA進行化學片段化，然後在人類基因組陣列上雜交過夜。

【0167】 替代性地，從mRNA表現的蛋白產物可以藉由腫瘤樣本的免疫組織化學、用微量滴定板的固相免疫測定、蛋白質印跡、2維SDS-聚丙烯醯胺凝膠電泳、ELISA、流式細胞儀和本領域已知的用於檢測具體蛋白質的其他方法進行測定。檢測方法將包括使用位點特異性抗體。技術者將認識到，所有此類熟知的用於檢測FGFR上調或者檢測FGFR變體或突變體的技術都可以適用於本案例。

【0168】 蛋白質 (諸如FGFR) 的異常水平可以使用標準酶測定 (例如本文所述之那些測定) 來測量。還可以在組織樣本 (例如腫瘤組織) 中檢測到活化或過

表現。藉由用一種測定諸如來自佳美工國際公司（Chemicon International）的測定來測量酪胺酸激酶活性。將從樣本裂解物中免疫沈澱出感興趣的酪胺酸激酶，並測量其活性。

【0169】用於測量FGFR（包括其同種型）的過表現或活化的替代性方法包括測量微血管密度。這可以例如使用由Orre和Rogers描述的方法（Int J Cancer [國際癌症雜誌] (1999), 84(2) 101-8）來測量。測定方法還包括標誌物的使用。

【0170】因此，所有該等技術也可以用於鑒定特別適合用本發明之化合物治療的腫瘤。

【0171】厄達替尼特別可用於治療具有基因變異的FGFR，特別是突變的FGFR的患者。在某些實施方式中，HR-NMIBC或IR-NMIBC對FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異易感。在某些實施方式中，FGFR2或FGFR3基因變異係FGFR3基因突變或FGFR2或FGFR3基因融合。在一些實施方式中，該FGFR3基因突變係R248C、S249C、G370C、Y373C、或其任何組合。在另一個實施方式中，該FGFR2或FGFR3基因融合係FGFR3-TACC3，特別是FGFR3-TACC3 V1或FGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、或其任何組合。

【0172】在某些實施方式中，可以使用可商購的套組（包括，但不限於QIAGEN theascreen® FGFR RGQ RT-PCR套組）來鑒定FGFR2和/或FGFR3的基因變異。

【0173】藥物組成物和施用途徑

【0174】鑒於其有用的藥理學特性，通常地FGFR抑制劑，以及更特別地厄達替尼可以配製成各種藥物形式用於施用目的。

【0175】在一個實施方式中，該藥物組成物（例如配製物）包含至少一種本發明之活性化合物以及一或多種藥學上可接受的載劑、輔助劑、賦形劑、稀釋劑、填充劑、緩衝劑、穩定劑、防腐劑、潤滑劑或熟悉該項技術者熟知的其他物質以及視需要其他治療劑或預防劑。

【0176】為製備藥物組成物，將有效量的通常地FGFR抑制劑，以及更特別地厄達替尼作為活性成分與藥學上可接受的載劑組合成緊密混合物，該載劑可採用

眾多種形式，這取決於施用所希望的製劑形式。該等藥物組成物可以為適用於口服施用、腸胃外施用、局部施用、鼻內施用、眼內施用、耳內施用、直腸施用、陰道內施用或經皮施用的任何形式。該等藥物組成物有利地為適用於、較佳的是適用於口服施用、直腸施用、經皮施用或藉由腸胃外注射施用的單位劑型。例如，在製備呈口服劑型的組成物中，可使用任何常見的藥物介質，在口服液體製劑（如懸浮液、糖漿劑、酏劑和溶液）的情況下，如水、二醇類、油類、醇類等；或在粉劑、丸劑、膠囊和片劑的情況下，固體載劑如澱粉、糖、高嶺土、潤滑劑、黏合劑、崩解劑等。

【0177】本發明之藥物組成物（特別是膠囊和/或片劑）可以包括一或多種藥學上可接受的賦形劑（藥學上可接受的載劑），如崩解劑、稀釋劑、填充劑、黏合劑、緩衝劑、潤滑劑、助滑劑、增稠劑、甜味劑、調味劑、著色劑、防腐劑等。一些賦形劑可用於多種目的。

【0178】適合的崩解劑係具有大的膨脹係數的那些。其實例為親水性、不溶性或水難溶性的交聯聚合物例如交聯聚維酮（交聯聚乙烯吡咯啉酮）和交聯羧甲基纖維素鈉（croscarmellose sodium, crosslinked sodium carboxymethylcellulose）。根據本發明之片劑中的崩解劑的量可方便地在從約2.5%至約15%（w/w）的範圍內，並且較佳的是在從約2.5至7 % w/w的範圍內，特別是約2.5至5 % w/w的範圍內。因為崩解劑當大量使用時借由其性質產生緩釋配方，用被稱為稀釋劑或填充劑的惰性物質將其稀釋係有利的。

【0179】可使用多種材料作為稀釋劑或填充劑。實例係乳糖一水合物、無水乳糖、蔗糖、右旋糖、甘露醇、山梨醇、澱粉、纖維素（例如微晶纖維素（艾維素（Avicel）™）、矽化微晶纖維素）、二水合或無水的磷酸氫鈣、以及其他在本領域中已知的，及其混合物（例如乳糖一水合物（75%）與微晶纖維素（25%）的噴霧乾燥混合物，其作為Microcelac™係可商購的）。較佳的是微晶纖維素和甘露醇。本發明之藥物組成物中稀釋劑或填充劑的總量可以方便地在從約20 %至約95 % w/w的範圍內，並且較佳的是在從約55 %至約95 % w/w、或從約70 %至約95 % w/w、或從約80%至約95% w/w、或從約85 %至約95%的範圍內。

【0180】潤滑劑和助滑劑可用於某些劑型的生產中並且當產生片劑將通常被利用。潤滑劑和助動劑的實例為氫化植物油例如氫化棉籽油、硬脂酸鎂、硬脂酸、月桂基硫酸鈉、月桂基硫酸鎂、膠態二氧化矽、膠態無水二氧化矽、滑石、其混合物，以及其他在本領域中已知的。感興趣的潤滑劑係硬脂酸鎂和硬脂酸鎂與膠態二氧化矽的混合物，硬脂酸鎂是較佳的。較佳的助滑劑係膠態無水二氧化矽。

【0181】如果存在，則助滑劑通常占總組成物重量的0.2至7.0 % w/w，特別是0.5至1.5% w/w，更特別地是1至1.5% w/w。

【0182】如果存在，則潤滑劑通常占總組成物重量的0.2至7.0 % w/w，特別是0.2至2 % w/w、或0.5至2% w/w、或0.5至1.75% w/w、或0.5至1.5% w/w。

【0183】黏合劑可視需要用於本發明之藥物組成物中。合適的黏合劑係水溶性聚合物，如烷基纖維素（如甲基纖維素）；羥烷基纖維素（如羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素和羥丁基纖維素）；羥烷基烷基纖維素（如羥乙基甲基纖維素和羥丙基甲基纖維素）；羧烷基纖維素（如羧甲基纖維素）；羧烷基纖維素的鹼金屬鹽（如羧甲基纖維素鈉）；羧烷基烷基纖維素（如羧甲基乙基纖維素）；羧烷基纖維素酯；澱粉；果膠（如羧甲基支鏈澱粉鈉）；幾丁質衍生物（如脫乙酰幾丁質）；二糖、寡糖、多糖（如海藻糖、環糊精、和其衍生物，藻酸、其鹼金屬和銨鹽，角叉菜聚糖，半乳甘露聚糖，黃蓍膠，瓊脂，阿拉伯膠，瓜爾膠和黃原膠）；聚丙烯酸及其鹽；聚甲基丙烯酸，其鹽和酯，甲基丙烯酸酯共聚物；聚乙烯吡咯啉酮（PVP）、聚乙烯醇（PVA）和其共聚物，例如PVP-VA。較佳的是，水溶性聚合物係羥烷基烷基纖維素，如羥丙基甲基纖維素，例如羥丙基甲基纖維素15 cps。

【0184】其他賦形劑（如著色劑和色素）也可以添加至本發明之組成物中。著色劑和色素包括適用於食品的二氧化鈦和染料。著色劑或色素係本發明之配製物中的任選成分，但是當使用時，著色劑可以按總組成物重量為基準高至3.5 % w/w的量存在。

【0185】調味劑在組成物中係視需要的並且可選自合成調味油和調味芳族化合物或天然油類，來自植物葉、花、果實等等的萃取物及其組合。該等可以包括肉桂油、冬青油、薄荷油、月桂油、茴香油、桉油、百里香油。作為調味劑也有用的是香草、柑桔油（包括檸檬、柑桔、葡萄、青檸和葡萄柚）以及水果香精（包括蘋果、香蕉、梨、桃、草莓、覆盆子、櫻桃、李、鳳梨、杏等），調味劑的量可視許多因素包括所需的器官感覺的效果而定。通常調味劑將以從約0%至約3%（w/w）的量存在。

【0186】甲醛清除劑係能吸收甲醛的化合物。它們包括包含與甲醛反應的氮中心的化合物，如以在甲醛清除劑和甲醛之間形成一或多個可逆或不可逆鍵。例如，甲醛清除劑包含一或多個與甲醛反應的氮原子/中心，以形成席夫鹼亞胺，該席夫鹼隨後能與甲醛結合。例如，甲醛清除劑包含一或多個與甲醛反應的氮中心，以形成一或多個5-8員環。甲醛清除劑較佳的是包含一或多個胺或醯胺基。例如，甲醛清除劑可為胺基酸、胺基糖、 α 胺化合物、或其軛合物或衍生物、或其他的混合物。甲醛清除劑可以包含兩種或更多種胺和/或醯胺。

【0187】甲醛清除劑包括，例如，甘胺酸、丙胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、半胱胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、精胺酸、離胺酸、鳥胺酸、瓜胺酸、牛磺酸、吡咯離胺酸、葡甲胺、組胺酸、阿斯巴甜、脯胺酸、色胺酸、瓜胺酸、吡咯離胺酸、天冬醯胺、麩醯胺或其軛合物或混合物；或，只要可能，其藥學上可接受的鹽。

【0188】在本發明之一個方面，甲醛清除劑係葡甲胺或其藥學上可接受的鹽，特別是葡甲胺鹼。

【0189】在實施方式中，在本文所述之方法和用途中，將厄達替尼作為藥物組成物，特別是片劑或膠囊施用（或待施用），該藥物組成物包含厄達替尼或其藥學上可接受的鹽，特別是厄達替尼鹼；甲醛清除劑，特別是葡甲胺或其藥學上可接受的鹽，特別是葡甲胺鹼；和藥學上可接受的載劑。

【0190】本發明之另一目的係提供製備如本文所述之，特別是片劑或膠囊劑形式的藥物組成物之方法，該方法之特徵在於將甲醛清除劑（特別是葡甲胺）、

和厄達替尼（其藥學上可接受的鹽或其溶劑化物，特別是厄達替尼鹼）、以及藥學上可接受的載劑共混，並且涵蓋將所述共混物壓制成片劑或將所述共混物填充到膠囊中。

【0191】片劑和膠囊由於其施用簡易性而代表了最有利的口服單位劑型，在這種情況下顯然使用固體藥物載劑。對於腸胃外組成物來說，載劑通常將至少大部分包含無菌水，但也可以包含例如有助於溶解性的其他成分。例如可製備可注射溶液，其中載劑包含鹽溶液、葡萄糖溶液或鹽水和葡萄糖溶液的混合物。也可以製備可注射懸浮液，在這種情況下可以使用適當的液體載劑、懸浮劑等。在適合用於經皮施用的組成物中，該載劑視需要包括滲透增強劑和/或合適的潤濕劑、視需要與小比例的具有任何性質的合適添加劑組合，該等添加劑不會對皮膚造成明顯的有害作用。所述添加劑可促進向皮膚施用和/或可有助於製備期望的組成物。該等組成物能夠以不同方式，例如作為透皮貼劑、作為滴劑、作為軟膏劑施用。尤其有利的是，將上述藥物組成物以單位劑型配製，以實現施用的簡易性和劑量的均勻性。如本說明書和申請專利範圍中所用的單位劑型在本文中係指適合作為單位劑量的物理離散單位，每一單位含有經計算以與所需的藥物載劑結合而產生所希望的治療作用的預定量的活性成分。此類單位劑型的實例係片劑（包括刻痕或包衣片劑）、膠囊、丸劑、粉末包、糯米紙囊劑、可注射溶液或懸浮液、茶匙劑（teaspoonful）、湯匙劑（tablespoonful）等，以及分離的多個該等單位劑型。

【0192】尤其有利的是，將上述藥物組成物以單位劑型配製，以實現施用的簡易性和劑量的均勻性。如本文所用的劑型單位係指適合作為單位劑量的物理上離散的單位；每個單位含有經計算與所要求的藥物載劑聯合產生所希望的治療效果的預定量的活性成分。此類單位劑型的實例係片劑（包括刻痕或包衣片劑）、膠囊、丸劑、粉末包、糯米紙囊劑、可注射溶液或懸浮液、茶匙劑（teaspoonful）、湯匙劑（tablespoonful）等，以及分離的多個該等單位劑型。較佳的形式係片劑和膠囊。

【0193】 在某些實施方式中，FGFR抑制劑以固體單位劑型和適合於口服施用的固體單位劑型存在。單位劑型可以含有約1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10 mg FGFR抑制劑/單位劑型，或由該等值中的兩個限定的範圍內的量，特別是3、4或5毫克/單位劑量。

【0194】 取決於施用的模式，該藥物組成物將較佳的是包含0.05重量%至99重量%、更較佳的是0.1重量%至70重量%、甚至更較佳的是0.1重量%至50重量%的本發明之化合物，以及1重量%至99.95重量%、更較佳的是30重量%至99.9重量%、甚至更較佳的是50重量%至99.9重量%的藥學上可接受的載劑，所有的百分數都基於該組成物的總重量。

【0195】 本發明之片劑或膠囊可進一步薄膜包衣以改良味道，提供吞咽的容易性和、極好的外觀。聚合薄膜包衣材料在本領域中係已知的。較佳的薄膜包衣是與基於溶劑的薄膜包衣相反的基於水的薄膜包衣，因為基於溶劑的薄膜包衣可能含有更多痕量的醛。較佳的薄膜包衣材料係Opadry® II水性薄膜包衣系統，例如Opadry® II 85F，如Opadry® II 85F92209。進一步較佳的薄膜包衣係保護免受環境水分影響的基於水的薄膜包衣，如Readilycoat®（例如Readilycoat® D）、AquaPolish® MS、Opadry® amb、Opadry® amb II，其是水性防潮薄膜包衣系統。較佳的薄膜包衣係Opadry® amb II（高性能的防潮薄膜包衣），其是基於PVA的即釋系統（無聚乙二醇）。

【0196】 在根據本發明之片劑中，以重量為單位，薄膜包衣較佳的是占總片劑重量的約4%（w/w）或更少。

【0197】 對於根據本發明之膠囊，羥丙甲纖維素（HPMC）膠囊優於明膠膠囊。

【0198】 在本發明之一方面，如本文所述之藥物組成物（特別是膠囊或片劑形式的）包含0.5 mg至20 mg鹼當量、或從2 mg至20 mg鹼當量、或從0.5 mg至12 mg鹼當量、或從2 mg至12 mg鹼當量、或從2 mg至10 mg鹼當量、或從2 mg至6 mg鹼當量、或2 mg鹼當量、3 mg鹼當量、4 mg鹼當量、5 mg鹼當量、6 mg鹼當量、7 mg鹼當量、8 mg鹼當量、9 mg鹼當量、10 mg鹼當量、11 mg鹼當量或12 mg鹼當量的厄達替尼，其藥學上可接受的鹽或其溶劑化物。特別地，如本文所述之

藥物組成物包含3 mg鹼當量、4 mg鹼當量或5 mg鹼當量的厄達替尼、其藥學上可接受的鹽或其溶劑化物，特別是3 mg或4 mg或5 mg的厄達替尼鹼。

【0199】 在本發明之一方面，如本文所述之藥物組成物，特別是膠囊或片劑形式的，包含從0.5 mg至20 mg、或從2 mg至20 mg、或從0.5 mg至12 mg、或從2 mg至12 mg、或從2 mg至10 mg、或從2 mg至6 mg、或2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg或12 mg的厄達替尼鹼。特別地，如本文所述之藥物組成物包含3 mg、4 mg或5 mg的厄達替尼鹼。特別地，如本文所述之藥物組成物包含3 mg、4 mg或5 mg的厄達替尼鹼和從約0.5至約5 % w/w、從約0.5至約3 % w/w、從約0.5至約2% w/w、從約0.5至約1.5% w/w、或從約0.5至約1% w/w的甲醛清除劑（特別是葡甲胺）。特別地，如本文所述之藥物組成物包含3mg、4 mg或5 mg的厄達替尼鹼和從約0.5至約1.5% w/w、或從約0.5至約1% w/w的甲醛清除劑（特別是葡甲胺）。

【0200】 在本發明之一個方面，為了獲得所需劑量，例如每日劑量，可以施用超過一個，例如兩個本文所述之藥物組成物。例如，為了每日劑量8 mg鹼當量的厄達替尼，可以施用每個4 mg厄達替尼鹼當量的2個片劑或膠囊；或者可以施用3 mg厄達替尼鹼當量的一個片劑或膠囊和5 mg鹼當量的一個片劑或膠囊。例如，為了每日劑量9 mg鹼當量的厄達替尼，可以施用每個3 mg厄達替尼鹼當量的3個片劑或膠囊；或者可以施用4 mg厄達替尼鹼當量的一個片劑或膠囊和5 mg鹼當量的一個片劑或膠囊。例如，為了每日劑量6 mg鹼當量的厄達替尼，可以施用每個2 mg厄達替尼鹼當量的3個片劑或膠囊。

【0201】 根據本發明之藥物組成物中，甲醛清除劑（特別是葡甲胺）的量可以在從約0.1至約10 % w/w、約0.1至約5 % w/w、從約0.1至約3 % w/w、從約0.1至約2% w/w、從約0.1至約1.5% w/w、從約0.1至約1% w/w、從約0.5至約5 % w/w、從約0.5至約3 % w/w、從約0.5至約2% w/w、從約0.5至約1.5% w/w、從約0.5至約1% w/w的範圍內。

【0202】 根據特定實施方式，將厄達替尼以3 mg、4 mg或5 mg薄膜包衣片劑的形式提供以用於口服施用，並且含有以下非活性成分或其等同物：片劑核心：

交聯羧甲基纖維素鈉、硬脂酸鎂、甘露醇、葡甲胺、和微晶纖維素；和薄膜包衣：Opadry amb II：I型甘油單癸酸基癸酸酯、部分水解的聚乙烯醇、月桂基硫酸鈉、滑石粉、二氧化鈦、氧化鐵黃、氧化鐵紅（用於橙色和棕色片劑）、四氧化三鐵/氧化鐵黑（用於棕色片劑）。

【0203】 著眼於安全性的研究設法鑒定可能導致暴露於藥物的任何潛在不良影響。通常藉由在適當情況下（如嚴格控制的臨床試驗）測試時，確定活性藥物成分是否展示超過安慰劑或其他干預措施的健康益處，來測量功效。

【0204】 如本文所用的，對於配製物、組成物或成分，術語「可接受的」意指該配製物、組成物或成分對被治療人的一般健康狀況的有益作用在任何程度上均遠遠超過其有害作用。

【0205】 用於口服施用的所有配製物均為適合於此類施用的劑型。

【0206】 給藥方法和治療方案

【0207】 在一方面，本文描述了治療HR-NMIBC或IR-NMIBC之方法，該等方法包括以下、由以下組成或基本上由以下組成：向已被診斷患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者施用治療有效量的FGFR抑制劑，其中將該FGFR抑制劑口服施用。在一些實施方式中，每天，特別是每天一次施用通常地FGFR抑制劑，以及特別地厄達替尼。在一些實施方式中，每天兩次施用通常地FGFR抑制劑，以及特別地厄達替尼。在一些實施方式中，每天三次施用通常地FGFR抑制劑，以及特別地厄達替尼。在一些實施方式中，每天四次施用通常地FGFR抑制劑，以及特別地厄達替尼。在一些實施方式中，每隔一天施用通常地FGFR抑制劑，以及特別地厄達替尼。在一些實施方式中，每週施用通常地FGFR抑制劑，以及特別地厄達替尼。在一些實施方式中，每週兩次施用通常地FGFR抑制劑，以及特別地厄達替尼。在一些實施方式中，每隔一週施用通常地FGFR抑制劑，以及特別地厄達替尼。在一些實施方式中，以連續每天劑量方案口服施用通常地FGFR抑制劑，以及特別地厄達替尼。

【0208】 通常，用於在人中治療本文所述之疾病或病症的FGFR抑制劑，以及特別地厄達替尼的劑量典型地在約1至20 mg/天的範圍內。在一些實施方式中，將

FGFR抑制劑，以及特別地厄達替尼以約1 mg/天、約2 mg/天、約3 mg/天、約4 mg/天、約5 mg/天、約6 mg/天、約7 mg/天、約8 mg/天、約9 mg/天、約10 mg/天、約11 mg/天、約12 mg/天、約13 mg/天、約14 mg/天、約15 mg/天、約16 mg/天、約17 mg/天、約18 mg/天、約19 mg/天或約20 mg/天的劑量向人口服施用。

【0209】 在一些實施方式中，口服施用厄達替尼。在某些實施方式中，將厄達替尼以每天一次約8 mg的劑量口服施用。在另一個實施方式中，將厄達替尼的劑量從每天一次8 mg增加至每天一次9 mg。在另一個實施方式中，如果 (a) 在開始治療和未導致眼部障礙的每天一次8 mg厄達替尼的施用後的第14-21天，患者顯示低於約5.5 mg/dL的血清磷酸鹽（PO₄）水平；或者 (b) 每天一次8 mg厄達替尼的施用未導致2級或更高級的不良反應，則在開始治療後的14至21天，將厄達替尼的劑量從每天一次8 mg增加至每天一次9 mg。在某些實施方式中，在開始治療後的第14天，將厄達替尼的劑量從每天一次8 mg增加至每天一次9 mg。在某些實施方式中，在開始治療後的第15天，將厄達替尼的劑量從每天一次8 mg增加至每天一次9 mg。在某些實施方式中，在開始治療後的第16天，將厄達替尼的劑量從每天一次8 mg增加至每天一次9 mg。在某些實施方式中，在開始治療後的第17天，將厄達替尼的劑量從每天一次8 mg增加至每天一次9 mg。在某些實施方式中，在開始治療後的第18天，將厄達替尼的劑量從每天一次8 mg增加至每天一次9 mg。在某些實施方式中，在開始治療後的第19天，將厄達替尼的劑量從每天一次8 mg增加至每天一次9 mg。在某些實施方式中，在開始治療後的第20天，將厄達替尼的劑量從每天一次8 mg增加至每天一次9 mg。在某些實施方式中，在開始治療後的第21天，將厄達替尼的劑量從每天一次8 mg增加至每天一次9 mg。

【0210】 在實施方式中，將厄達替尼以8 mg，特別是每天一次8 mg的劑量施用。在實施方式中，將厄達替尼以8 mg，特別是每天一次8 mg（可以選擇上調至9 mg）的劑量（取決於血清磷酸鹽水平（例如血清磷酸鹽水平< 5.5 mg/dL或< 7 mg/dL或範圍從7 mg/dL至≤9 mg/dL或≤9 mg/dL或包括其），以及取決於觀察到的治療相關的不良事件）施用。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治

療日（具體是施用厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是第14天），測量用於確定是否上調的血清磷酸鹽的水平。

【0211】在實施方式中，以6 mg的劑量、特別地每天一次6 mg的劑量，特別是以連續的方案施用厄達替尼。

【0212】在實施方式中，將厄達替尼以6 mg，特別是每天一次6 mg的劑量施用。在實施方式中，將厄達替尼以6 mg，特別是每天一次6 mg（可以選擇上調至8 mg）的劑量（取決於血清磷酸鹽水平（例如血清磷酸鹽水平 < 5.5 mg/dL），以及取決於觀察到的治療相關的不良事件）施用。在實施方式中，在厄達替尼施用的第1週期治療期結束時，特別是在第2週期（C2D1）的第1天 $\pm$ 7天或在第2週期（C2D1）的第1天 $\pm$ 3天，更特別是在C2D1的治療日，測量用於確定是否上調的血清磷酸鹽的水平。

【0213】在某些實施方式中，在第1週期治療期結束時，特別是在第2週期（C2D1）的第1天 $\pm$ 7天或在第2週期（C2D1）的第1天 $\pm$ 3天，更特別是在C2D1時將厄達替尼的劑量從每天一次6 mg增加至每天一次8 mg。

【0214】在一些實施方式中，口服施用厄達替尼。在某些實施方式中，將厄達替尼以每天一次約6 mg的劑量口服施用。在另一個實施方式中，將厄達替尼的劑量從每天一次6 mg增加至每天一次8 mg。在仍另一個實施方式中，如果 (a) 在開始治療和每天一次6 mg的厄達替尼的施用不導致顯著的毒性，例如眼部障礙後，在第1週期治療期結束時，特別是在第2週期（C2D1）的第1天 $\pm$ 7天或在第2週期（C2D1）的第1天 $\pm$ 3天，更特別是在C2D1時患者顯示低於約5.5 mg/dL的血清磷酸鹽（PO₄）水平；或者 (b) 每天一次6 mg的厄達替尼的施用不導致2級或更高級的不良反應，則在開始治療後，在第1週期治療期結束時，特別是在第2週期（C2D1）的第1天 $\pm$ 7天或在第2週期（C2D1）的第1天 $\pm$ 3天，更特別是在C2D1時將厄達替尼的劑量從每天一次6 mg增加至每天一次8 mg。

【0215】在一些實施方式中，口服施用厄達替尼。在某些實施方式中，將厄達替尼以每天一次約6 mg的劑量口服施用。在另一個實施方式中，如果：(a) 在開始治療和每天一次6 mg的厄達替尼的施用不導致顯著的毒性，例如眼部障礙

後，在第1週期治療期結束時，特別是在第2週期（C2D1）的第1天±7天或在第2週期（C2D1）的第1天±3天，更特別是在C2D1時患者顯示5.5 mg/dL至6.99 mg/dL的血清磷酸鹽（PO₄）水平；或者 (b) 每天一次6 mg的厄達替尼的施用不導致2級或更高級的不良反應，則在開始治療後，在第1週期治療期結束時，特別是在第2週期（C2D1）的第1天±7天或在第2週期（C2D1）的第1天±3天，更特別是在C2D1時，厄達替尼仍然以約6 mg每天一次的劑量口服施用。在實施方式中，將磷酸鹽的攝入量限制為600 - 800 mg/天。

【0216】 在一些實施方式中，口服施用厄達替尼。在某些實施方式中，將厄達替尼以每天一次約6 mg的劑量口服施用。在另一個實施方式中，如果：(a) 在開始治療後，在第1週期治療期結束時，特別是在第2週期（C2D1）的第1天±7天或在第2週期（C2D1）的第1天±3天，更特別是在C2D1時患者顯示≥ 7 mg/dL的血清磷酸鹽（PO₄）水平；或 (b) 存在其他毒性並且應用了表7的血清磷酸鹽（PO₄）毒性管理，則在開始治療後，在第1週期治療期結束時，特別是在第2週期（C2D1）的第1天±7天或在第2週期（C2D1）的第1天±3天，更特別是在C2D1時，厄達替尼仍然以約6 mg每天一次的劑量口服施用。

【0217】 [表7]： 血清磷酸鹽升高的管理指南

血清磷酸鹽水平	研究藥物管理	症狀管理
<5.50 mg/dL (<1.75 mmol/L) (0級)	繼續厄達替尼治療。	無
5.50-6.99 mg/dL (1.75-2.24 mmol/L) (1級)	繼續厄達替尼治療。	磷酸鹽的攝入量限制為 600 - 800 mg/天。
7.00-8.99 mg/dL (2.25-2.90 mmol/L) (2級)	繼續厄達替尼治療。 對於持續性 ^a 高磷血症（定義為血清磷酸鹽 ≥7 mg/dL，持續2個月的時間段）或者如果是 臨床必需的（例如，存在與高磷血症或 電解質紊亂相關的另外的不良事件），可 以實施劑量減少	磷酸鹽的攝入量限制為 600 - 800 mg/天。 與食物一起開始800至 1,600 mg TID的司維拉 姆，直到磷酸鹽水平<7.0 mg/dL。
9.00-10.00 mg/dL (>2.91-3.20 mmol/L) (3級)	維持 ^b 厄達替尼治療直至血清磷酸鹽水平返 回至< 7.0 mg/dL（建議每週測試）。 在相同劑量水平重新開始治療。 對於持續性 ^a 高磷血症（定義為血清磷酸鹽 ≥9 mg/dL，持續1個月的時間段）或者如果是 臨床必需的（例如，存在與高磷血症或	磷酸鹽的攝入量限制為 600 - 800 mg/天。 與食物一起的高達1,600 mg TID的司維拉姆，直到 磷酸鹽水平<7.0 mg/dL。

	電解質紊亂相關的另外的不良事件），可以實施劑量減少	
>10.00 mg/dL (>3.20 mmol/L) (4級)	維持 ^b 厄達替尼治療直至血清磷酸鹽水平返回至< 7.0 mg/dL (建議每週測試)。在第一次減少的劑量水平重新開始治療。如果持續性 ^a 高磷血症(≥10.00 mg/dL)持續>2週，則必需永久地停止厄達替尼。	臨床上適當的醫療管理。
自基線腎功能的顯著改變或3級低血鈣症	厄達替尼必須永久停用。(在受試者具有臨床益處，並且研究者和發起人的醫療監護同意繼續治療符合受試者的最佳利益的情況下，則如果合適，可以以低於2個劑量的水平重新開始藥物。遵循上述其他建議，章節6.6.2.)	臨床上適當的醫療管理。

注釋：該等係通用指南。治療醫師必須使用臨床判斷和當地護理標準來決定管理磷酸鹽升高的最佳方式。如果司維拉姆鹽酸鹽（Renagel[®]）不可用，則建議使用基於當地標準的其他磷酸鹽結合劑（不含鈣），包括司維拉姆碳酸鹽（Renvela）或碳酸鏽（Fosrenol[®]）。
www.permanente.net/homepage/kaiser/pdf/42025.pdf中也可以發現按食品類別劃分的食品中磷的另外的資訊。國家腎臟基金會網站（<http://www.kidney.org/atoz/content/phosphorus.cfm>）中可以發現磷酸鹽管理和飲食的另外的資訊

- a. 持續性高磷血症被認為比臨界值高1個以上的連續磷酸鹽值。
- b. 建議高磷血症的研究藥物中斷持續7天。

TID=每天3次

【0218】 表7報告了厄達替尼治療期間升高的血清磷酸鹽水平的臨床管理指南。

【0219】 表8報告了6 mg的每天給藥方案（上調）和劑量減少。

【0220】 [表8]：給藥方案和劑量減少 - 6 mg的每天給藥（上調）

分類	具有上調
起始劑量	6 mg
上調	8 mg
第1次劑量減少	6 mg
第2次劑量減少	5 mg
第3次劑量減少	4 mg
第4次劑量減少	STOP

【0221】 在實施方式中，如本文使用的治療週期係28天週期。在某些實施方式中，治療週期係長達兩年的28天週期。

【0222】 在一個實施方式中，將期望的劑量方便地以單一劑量或者以同時（或經一短時段）或以適當的間隔施用的分開劑量呈現，例如以每天兩個、三個、四個或更多個子劑量施用。在一些實施方式中，FGFR抑制劑方便地以分開的劑量存在，該等分開的劑量每天一次同時（或經短的時間段）施用。在一些實施

方式中，通常地**FGFR**抑制劑，以及特別地厄達替尼方便地以分開的劑量存在，該等分開的劑量每天兩次（等份）施用。在一些實施方式中，通常地**FGFR**抑制劑，以及特別地厄達替尼方便地以分開的劑量存在，該等分開的劑量每天三次（等份）施用。在一些實施方式中，**FGFR**抑制劑方便地以分開的劑量存在，該等分開的劑量每天四次（等份）施用。

【0223】 在某些實施方式中，所需劑量可以在整個一天的過程中以1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個分單位劑量遞送，使得在一天的過程中藉由分單位劑量遞送的通常地**FGFR**抑制劑，以及特別地厄達替尼的總量提供每日總劑量。

【0224】 在一些實施方式中，向人給予的通常地**FGFR**抑制劑，以及特別地厄達替尼的量根據因素（如，但不限於疾病或病症的狀況和嚴重程度、和人的特性（例如體重）以及施用的特定的另外的治療劑（如果適用））而不同。

【0225】 在仍另一個實施方式中，厄達替尼不與強效的**CYP3A4**抑制劑或誘導劑或者中度**CYP3A4**誘導劑共施用。在某些實施方式中，在首次劑量的研究藥物之前的14天或5個半衰期內，厄達替尼不與強效的**CYP3A4**抑制劑或誘導劑或者中度**CYP3A4**誘導劑共施用。

【0226】 強效的**CYP3A4**抑制劑之非限制性實例包括柏塞瑞韋（Boceprevir）、阿瑞吡坦（Aprepitant）、克拉黴素（Clarithromycin）、考尼伐坦（Conivaptan）、葡萄柚汁、茚地那韋（Indinavir）、洛匹那韋（Lopinavir）、伊曲康唑（Itraconazole）、米貝拉地爾（Mibefradil）、酮康唑（Ketoconazole）、奈法唑酮（Nefazodone）、利托那韋（Ritonavir）、泊沙康唑（Posaconazole）、奈非那韋（Nelfinavir）、沙奎那韋（Saquinavir）、考尼伐坦（Conivaptan）、特拉匹韋（Telaprevir）、柏塞瑞韋（Boceprevir）、特利黴素（Telithromycin）、克拉黴素（Clarithromycin）、伏立康唑（Voriconazole）、克黴唑（Clotrimazole）、地爾硫卓（Diltiazem）、紅黴素（Erythromycin）、氟康唑（Fluconazole）、戊脈安（Verapamil）和三乙醯夾竹桃黴素（Troleandomycin）。

【0227】 中度至強效的**CYP3A4**誘導劑之非限制性實例包括阿伐麥布、聖約翰草（St. John's wort）、卡馬西平（Carbamazepine）、依法韋侖（Efavirenz）、

苯妥英 (Phenytoin)、依曲韋林 (Etravirine)、波生坦 (Bosentan)、奈夫西林 (Nafcillin)、利福平 (Rifampin)、莫達非尼 (Modafinil)、利福布汀 (Rifabutin) 和巴比妥類藥物 (Barbiturate)。

【0228】 套組/製品

【0229】 為了在本文所述之方法或用途中使用，也對套組和製品進行了描述。此類套組包括包裝或容器，該包裝或容器被分隔以接收一或多種劑量的本文揭露的藥物組成物。合適的容器包括，例如，瓶子。在一個實施方式中，該等容器是由各種各樣的材料（如玻璃或塑膠）製成的。

【0230】 本文提供的製品包含包裝材料。用於包裝藥物產品的包裝材料包括，例如，美國專利案號5,323,907、5,052,558和5,033,252。藥物包裝材料之實例包括，但不限於，泡罩包裝、瓶子、管、袋子、容器、瓶子，以及適合於所選擇的配製物和預期的施用和治療模式的任何包裝材料。

【0231】 套組通常包括列出內容和/或使用說明書的標籤，以及具有使用說明書的包裝插頁。通常還包括一系列的說明書。

【0232】 在一個實施方式中，標籤在容器上或與容器相關聯。在一個實施方式中，當形成標籤的字母、數位或其他字元被附接、模制或蝕刻到容器本身上時，標籤在容器上；當標籤存在於也固持容器的貯器或載體內時，標籤例如以包裝插頁形式與容器相關聯。

【0233】 在一個實施方式中，使用標籤來指示該等內容物將用於具體的治療應用。標籤還指示使用內容物的指導，例如在本文所述之方法中。

【0234】 在某些實施方式中，在包裝或分配器裝置中呈現的藥物組成物包含含本文提供的化合物的一或多個單位劑型。例如，該包裝包括金屬或塑膠箔（例如，泡罩包裝）。在一個實施方式中，該包裝或分配器裝置附有施用說明書。在一個實施方式中，該包裝或分配器還附有與管制藥品的製造、使用或銷售的政府機構規定的形式的容器相關聯的公告，該通知反映了該機構批准用於人或獸醫施用的藥物的形式。這樣的公告，例如是由美國食品和藥物管理局批准的用於處方藥物的標籤，或批准的產品插頁。在一個實施方式中，還製備包含本

文所提供的一種化合物、被配製於相容性藥物載劑中的組成物，將組成物放入合適的容器中，並對所列病症的治療進行標注。

【0235】 *FGFR*融合基因的核苷酸序列

【0236】 表4中提供了*FGFR*融合cDNA的核苷酸序列。帶下劃線的序列對應於*FGFR3*或*FGFR2*，黑色序列代表融合配偶體。

【0237】 [表4]

FGFR3-TACC3 V1 (2850鹼基對) (SEQ ID NO:33)	>ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATC GTGGCCGGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCGTG GGGCGAGCGGCAGAAGTCCCGGGCCCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCA GTTGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCGCCC GGGGGTGGTCCCATGGGGCCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGG CTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGC TGAATGCCTCCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGC TCACGCAGCGCGTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCC ATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACAG GTGTGGACACAGGGGCCCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGACA AGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCC AGCCGCTGGCAACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGG GAGTTCGCGGGCGAGCACCGCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAG CAGTGGAGCCTGGTCATGAAAGCGTGGTGCCCTCGGACCGCGGCAAC TACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTAC ACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCG GGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTC CACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAG CACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCCGACGGCACACCCTAC GTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAGCTA GAGGTTCTCTCCTTGCACAACGTACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACA CCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTG GTGGTGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGC AGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCCTGTTCA TCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCCCCCCCAA GAAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTC AAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACGCGTCCATGAGCTCCAACACA CCACTGGTGCGCATCGCAAGGCTGTCTCAGGGGAGGGCCCCACGCTG GCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAAATGGGAGCTGT CTCGGGCCCCGGCTGACCCTGGGCAAGCCCCCTTGGGGAGGGCTGCTTCGG CCAGGTGGTCATGGCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCGGGCCGC CAAGCCTGTACCGTAGCCGTGAAGATGCTGAAAGACGATGCCACTGA CAAGGACCTGTCGGACCTGGTGTCTGAGATGGAGATGATGAAGATGAT CGGGAAACACAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTGCACGCAGGG CGGGCCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTAACCTGCG GGAGTTTCTGCGGGCGCGGGCGGCCCCCGGGCCTGGACTACTCCTTCGAC ACCTGCAAGCCGCCCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCT GTGCCTACCAGGTGGCCCGGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCCAGAAGT GCATCCACAGGGACCTGGCTGCCCGCAATGTGCTGGTGACCGAGGACA
---	--

	ACGTGATGAAGATCGCAGACTTCGGGCTGGCCCCGGGACGTGCACAACC TCGACTACTACAAGAAGACGACCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGA TGGCGCCTGAGGCCTTGTTTGACCGAGTCTACACTCACCAGAGTGACGT CTGGTCCTTTGGGGTCCTGCTCTGGGAGATCTTCACGCTGGGGGGCTCC CCGTACCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCTGCTGAAGGAGG GCCACCGCATGGACAAGCCCGCCAACTGCACACACGACCTGTACATGA TCATGCGGGAGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGGCCACCTTCAA GCAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCGTGACGTCCACCGAC GTAAAGGCGACACAGGAGGAGAACCGGGAGCTGAGGAGCAGGTGTGA GGAGCTCCACGGGAAGAACCTGGAACCTGGGGAAGATCATGGACAGGTT CGAAGAGGTTGTGTACCAGGCCATGGAGGAAGTTCAGAAGCAGAAGGA ACTTTCCAAAGCTGAAATCCAGAAAGTTCTAAAAGAAAAAGACCAACT TACCACAGATCTGAACTCCATGGAGAAGTCCTTCTCCGACCTCTTCAAG CGTTTTGAGAAACAGAAAGAGGTGATCGAGGGCTACCGCAAGAACGAA GAGTCACTGAAGAAGTGCGTGGAGGATTACCTGGCAAGGATCACCCAG GAGGGCCAGAGGTACCAAGCCCTGAAGGCCACGCGGAGGAGAAGCT GCAGCTGGCAAACGAGGAGATCGCCCAGGTCCGGAGCAAGGCCCAGGC GGAAGCGTTGGCCCTCCAGGCCAGCCTGAGGAAGGAGCAGATGCGCAT CCAGTCGCTGGAGAAGACAGTGGAGCAGAAGACTAAAGAGAACGAGG AGCTGACCAGGATCTGCGACGACCTCATCTCCAAGATGGAGAAGATCT GA
FGFR3-TACC3 V3 (2955鹼基對) (SEQ ID NO:34)	>ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATC GTGGCCGGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCGTG GGGCGAGCGGCAGAAAGTCCCGGGGCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCA GTTGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCC GGGGGTGGTCCCATGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGG CTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCTTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGC TGAATGCCTCCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGC TCACGCAGCGCGTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCC ATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACAG GTGTGGACACAGGGGGCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGACA AGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCC AGCCGCTGGCAACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGG GAGTTCCGCGGCGAGCACCGCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAG CAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGGCCCTCGGACCGCGGCAAC TACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTAC ACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCG GGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTC CACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAG CACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCCGACGGCACACCCTAC GTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAGCTA GAGGTTCTCTCCTTGCACAACGTACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACA CCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTG GTGGTGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGC AGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCTGTTC TCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCCCCCCCAA GAAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTC AAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACGCGTCCATGAGCTCCAACACA CCACTGGTGCGCATCGCAAGGCTGTCTCAGGGGAGGGCCCCACGCTG GCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAAATGGGAGCTGT CTCGGGCCCCGGCTGACCCTGGGCAAGCCCCCTGGGGAGGGCTGCTTCGG

	CCAGGTGGTCATGGCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCGGGCCGC CAAGCCTGTCACCGTAGCCGTGAAGATGCTGAAAGACGATGCCACTGA CAAGGACCTGTCGGACCTGGTGTCTGAGATGGAGATGATGAAGATGAT CGGGAAACACAAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTGCACGCAGGG CGGGCCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTAACCTGCG GGAGTTTCTGCGGGCGCGGGCGGCCCCCGGGCCTGGACTACTCCTTCGAC ACCTGCAAGCCGCCCAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCTCT GTGCCTACCAGGTGGCCCCGGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCCAGAAGT GCATCCACAGGGACCTGGCTGCCCCGAATGTGCTGGTGACCGAGGACA ACGTGATGAAGATCGCAGACTTCGGGCTGGCCCCGGGACGTGCACAACC TCGACTACTACAAGAAGACGACCAACGGCCGGCTGCCCCGTGAAGTGGA TGGCGCCTGAGGCCTTGTTTGACCGAGTCTACACTCACCAGAGTGACGT CTGGTCCTTTGGGGTCTCTGCTCTGGGAGATCTTCACGCTGGGGGGCTCC CCGTACCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCTGCTGAAGGAGG GCCACCGCATGGACAAGCCCGCCAACTGCACACACGACCTGTACATGA TCATGCGGGAGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGCCACCTTCAA GCAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCGTGACGTCCACCGAC GTGCCAGGCCCACCCCCAGGTGTTCCCGCGCCTGGGGGGCCCACCCCTGT CCACCGGACCTATAGTGGACCTGCTCCAGTACAGCCAGAAGGACCTGG ATGCAGTGGTAAAGGCGACACAGGAGGAGAACCGGGAGCTGAGGAGC AGGTGTGAGGAGCTCCACGGGAAGAACCTGGAAGTGGGGGAAGATCATG GACAGGTTCTGAAGAGGTTGTGTACCAGGCCATGGAGGAAGTTCAGAAG CAGAAGGAACTTTCCAAAGCTGAAATCCAGAAAGTTCTAAAAGAAAAA GACCAACTTACCACAGATCTGAACTCCATGGAGAAGTCCTTCTCCGACC TCTTCAAGCGTTTTGAGAAACAGAAAGAGGTGATCGAGGGCTACCGCA AGAACGAAGAGTCACTGAAGAAGTGCGTGGAGGATTACCTGGCAAGGA TCACCCAGGAGGGCCAGAGGTACCAAGCCCTGAAGGCCACGCGGAGG AGAAGCTGCAGCTGGCAAACGAGGAGATCGCCCAGGTCCGGAGCAAGG CCCAGGCGGAAGCGTTGGCCCTCCAGGCCAGCCTGAGGAAGGAGCAGA TGCGCATCCAGTCGCTGGAGAAGACAGTGGAGCAGAAGACTAAAGAGA ACGAGGAGCTGACCAGGATCTGCGACGACCTCATCTCCAAGATGGAGA AGATCTGA
FGFR3-BAIAP2L 1 (3765鹼基對) (SEQ ID NO:35)	>ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATC GTGGCCGGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCGTG GGGCGAGCGGCAGAAGTCCCGGGCCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCA GTTGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCC GGGGGTGGTCCCATGGGGCCCCTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGG CTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGC TGAATGCCTCCCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGC TCACGCAGCGCGTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCC ATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACAG GTGTGGACACAGGGGGCCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGACA AGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGGCCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCC AGCCGCTGGCAACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGG GAGTTCCGCGGCGAGCACCGCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAG CAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGGCCCTCGGACCGCGGCAAC TACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTAC ACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCG GGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTC CACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAG CACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCCGACGGCACACCCTAC

	GTTACCGTGCTCAAGTCCTGGATCAGTGAGAGTGTGGAGGCCGACGTGC GCCTCCGCCTGGCCAATGTGTTCGGAGCGGGACGGGGGCGAGTACCTCT GTCGAGCCACCAATTTTCATAGGCGTGGCCGAGAAGGCCTTTTGGCTGAG CGTTCACGGGCCCCGAGCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGA GGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTC CTGTTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCC CCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTT CCCGCTCAAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACGCGTCCATGAGCTCC AACACACCACTGGTGCGCATCGCAAGGCTGTCCTCAGGGGAGGGCCCC ACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAAATGGG AGCTGTCTCGGGCCCCGGCTGACCCTGGGCAAGCCCCTTGGGGAGGGCT GCTTCGGCCAGGTGGTTCATGGCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACC GGGCCGCCAAGCCTGTCACCGTAGCCGTGAAGATGCTGAAAGACGATG CCACTGACAAGGACCTGTCGGACCTGGTGTCTGAGATGGAGATGATGA AGATGATCGGGAAACACAAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTGCA CGCAGGGCGGGCCCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTA ACCTGCGGGAGTTTCTGCGGGCGCGGCGGCCCCCGGGCCTGGACTACTC CTTCGACACCTGCAAGCCGCCCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTG GTGTCCTGTGCCTACCAGGTGGCCCCGGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCC AGAAGTGCATCCACAGGGACCTGGCTGCCCGCAATGTGCTGGTGACCG AGGACAACGTGATGAAGATCGCAGACTTCGGGCTGGCCCCGGGACGTGC ACAACCTCGACTACTACAAGAAGACGACCAACGGCCGGCTGCCCGTGA AGTGGATGGCGCCTGAGGCCTTGTTTGACCGAGTCTACACTCACCAGAG TGACGTCTGGTCCTTTGGGGTCCTGCTCTGGGAGATCTTCACGCTGGGG GGCTCCCCGTACCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCTGCTGA AGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCCAACCTGCACACACGACCTGT ACATGATCATGCGGGAGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGCCCA CCTTCAAGCAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCGTGACGTC CACCGACAATGTTATGGAACAGTTCAATCCTGGGCTGCGAAATTTAATA AACCTGGGGAAAAATTATGAGAAAGCTGTAAACGCTATGATCCTGGCA GGAAAAGCCTACTACGATGGAGTGGCCAAGATCGGTGAGATTGCCACT GGGTCCCCCGTGTCAACTGAACTGGGACATGTCCTCATAGAGATTTCAA GTACCCACAAGAACTCAACGAGAGTCTTGATGAAAATTTTAAAAAAT TCCACAAAGAGATTATCCATGAGCTGGAGAAGAAGATAGAAGTTGACG TGAAATATATGAACGCAACTCTAAAAAGATACCAAACAGAACACAAGA ATAAATTAGAGTCTTTGGAGAAATCCCAAGCTGAGTTGAAGAAGATCA GAAGGAAAAGCCAAGGAAGCCGAAACGCACTCAAATATGAACACAAA GAAATTGAGTATGTGGAGACCGTTACTTCTCGTCAGAGTGAAATCCAGA AATTCATTGCAGATGGTTGCAAAGAGGCTCTGCTTGAAGAGAAGAGGC GCTTCTGCTTTCTGGTTGATAAGCACTGTGGCTTTGCAAACACATACAT TATTATCACTTACAGTCTGCAGAACTACTGAATTCCAAGCTGCCTCGGT GGCAGGAGACCTGTGTTGATGCCATCAAAGTGCCAGAGAAAATCATGA ATATGATCGAAGAAATAAAGACCCAGCCTCTACCCCCGTGTCTGGAAC TCCTCAGGCTTCACCCATGATCGAGAGAAGCAATGTGGTTAGGAAAGA TTACGACACCCTTTCTAAATGCTCACCAAAGATGCCCCCGCTCCTTCA GGCAGAGCATATACCAGTCCCTTGATCGATATGTTTAATAACCCAGCCA CGGCTGCCCCGAATTCACAAAGGGTAAATAATTCAACAGGTACTTCCGA AGATCCCAGTTTACAGCGATCAGTTTCGGTTGCAACGGGACTGAACATG ATGAAGAAGCAGAAAGTGAAGACCATCTTCCCGCACACTGCGGGCTCC AACAAGACCTTACTCAGCTTTGCACAGGGAGATGTCATCACGCTGCTCA TCCCCGAGGAGAAGGATGGCTGGCTCTATGGAGAACACGACGTGTCCA
--	--

	AGGCGAGGGGTTGGTTCCCGTCGTCGTACACGAAGTTGCTGGAAGAAA ATGAGACAGAAGCAGTGACCGTGCCACGCCAAGCCCCACACCAGTGA GAAGCATCAGCACCGTGAAC TTGTCTGAGAATAGCAGTGTTGTCATCCC CCCACCCGACTACTTGGAATGCTTGTCCATGGGGGCAGCTGCCGACAGG AGAGCAGATTCGGCCAGGACGACATCCACCTTTAAGGCCCCAGCGTCC AAGCCCGAGACCGCGGGCTCCTAACGATGCCAACGGGACTGCAAAGCCG CCTTTTCTCAGCGGAGAAAACCCCTTTGCCACTGTGAAACTCCGCCCCGA CTGTGACGAATGATCGCTCGGCACCCATCATTCGATGA
FGFR2-BICC1 (4989 鹼基對) (SEQ ID NO:36)	>ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTTCGTGGTCCACCATGGCA ACCTTGTCCCTGGCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATT AGAGCCAGAAGAGCCACCAACCAAAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGT GTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAA AGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCAC TTGGGGCC CAACAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGCGAGATAAAGGGCGC CACGCCTAGAGACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTA GACAGTGAAACTTGGTACTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCAT CCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGCGGAAGATTTTGT CAGTG AGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAG ATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTC GCTGCCCAGCCGGGGGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAA ACGGGAAGGAGTTTAAGCAGGAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTAC GAAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGTGTGGTCCCATCTGACA AGGGAAATTATACCTGTGTAGTGGAGAATGAATACGGGTCCATCAATC ACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCACCGGCCCATCCT CCAAGCCGGA CTGCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTCGGAGGAGACGT AGAGTTTGTCTGCAAGGTTTACAGTGATGCCCAGCCCCACATCCAGTGG ATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGCAGTAAATACGGGCCCCGACGGGCTG CCCTACCTCAAGGTTCTCAAGGCCGCGGTGTTAACACCACGGACAAAG AGATTGAGGTTCTCTATATTCGGAATGTAAC TTTTGAGGACGCTGGGGA ATATACGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTGGGATATCCTTTCACTCTGCAT GGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTGGAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTT CCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACTGCATAGGGGTCTTCTTAAT CGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAATGAAGAACACGACC AAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCTGACCAAA CGTATCCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTTCGGCTGAGTCCAGCTCCT CCATGAACTCCAACACCCCGCTGGTGAGGATAACAACACGCCTCTCTTC AACGGCAGACACCCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATGAACTTCC AGAGGACCCAAAATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTGGGCAA GCCCCTGGGAGAAGGTTGCTTTGGGCAAGTGGTCATGGCGGAAGCAGT GGGAATTGACAAAGACAAGCCCAAGGAGGCGGTCACCGTGGCCGTGAA GATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAGACCTTTCTGATCTGGTGTCA GAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACAAGAATATCATAAAT CTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCATAGTTGAGT ATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCCAC CCGGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTTCTTGAGGAGCAGAT GACCTTCAAGGACTTGGTGTCATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATG GAGTACTTGGCTTCCCAAAAATGTATTTCATCGAGATTTAGCAGCCAGAA ATGTTTTTGGTAACAGAAAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGACT CGCCAGAGATATCAACAATATAGACTATTACAAAAAGACCACCAATGG GCGGCTTCCAGTCAAGTGGATGGCTCCAGAAGCCCTGTTTGATAGAGTA TACACTCATCAGAGTGATGTCTGGTCCTTCGGGGTGTTAATGTGGGAGA

	TCTTCACTTTAGGGGGGCTCGCCCTACCCAGGGATTCCCGTGGAGGAACT TTTTAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCAACTG CACCAACGAACTGTACATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCAGTGCC CTCCCAGAGACCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATT CTCACTCTCACAACCAATGAGATCATGGAGGAAACAAATACGCAGATT GCTTGGCCATCAAACTGAAGATCGGAGCCAAATCCAAGAAAGATCCC CATATTAAGGTTTCTGGAAAGAAAGAAGATGTTAAAGAAGCCAAGGAA ATGATCATGTCTGTCTTAGACACAAAAAGCAATCGAGTCACACTGAAG ATGGATGTTTCACATACAGAACATTCACATGTAATCGGCAAAGGTGGCA ACAATATTAAAAAAGTGATGGAAGAAACCGGATGCCATATCCACTTTC CAGATTCCAACAGGAATAACCAAGCAGAAAAAAGCAACCAGGTATCTA TAGCGGGACAACCAGCAGGAGTAGAATCTGCCCCGAGTTAGAATTCGGG AGCTGCTTCCTTTGGTGCTGATGTTTGAGCTACCAATTGCTGGAATTCTT CAACCGGTTCCCTGATCCTAATTCCCCCTCTATTTCAGCATATATCACAAAC GTACAATATTTTCAGTATCATTTAAACAGCGTTCCCGAATGTATGGTGCT ACTGTCATAGTACGAGGGTCTCAGAATAACACTAGTGCTGTGAAGGAA GGAAGTGGCATGCTGTTAGAACATCTTGCTGGGAGCTTAGCATCAGCTA TTCCTGTGAGCACACAAGTAGATATTGCAGCTCAACATCATCTCTTTAT GATGGGTCGAAATGGGAGCAACATCAAACATATCATGCAGAGAACAGG TGCTCAGATCCACTTTCCTGATCCCAGTAATCCACAAAAGAAATCTACC GTCTACCTCCAGGGCACCATTGAGTCTGTCTGTCTTGCAAGGCAATATC TCATGGGTTGTCTTCCTCTTGTTGATGTTTGATATGAAGGAAGAAATT GAAGTAGATCCACAATTCATTGCGCAGTTGATGGAACAGCTTGATGTCT TCATCAGTATTAACCAAAGCCCAAACAGCCAAGCAAGTCTGTGATTGT GAAAAGTGTTGAGCGAAATGCCTTAAATATGTATGAAGCAAGGAAATG TCTCCTCGGACTTGAAAGCAGTGGGGTTACCATAGCAACCAGTCCATCC CCAGCATCCTGCCCTGCCGGCCTGGCATGTCCCAGCCTGGATATCTTAG CTTCAGCAGGCCTTGGAAGTCACTGGACTAGGTCTTTTGGGACCCACCAC CTTATCTCTGAACACTTCAACAACCCCAAACACTCACTCTTGAATGCTCTTA ATAGCTCAGTCAGTCCTTTGCAAAGTCCAAGTTCTGGTACACCCAGCCC CACATTATGGGCACCCCCACTTGCTAATACTTCAAGTGCCACAGGTTTT TCTGCTATACCACACCTTATGATTCCATCTACTGCCCAAGCCACATTAAC TAATATTTTGTGTCTGGAGTGCCACCTATGGGACACAGCTCCATCTC CCCCTCCTGGCTTGACTCCTGTTGATGTCCATATCAACAGTATGCAGAC CGAAGGCAAAAAAATCTCTGCTGCTTTAAATGGACATGCACAGTCTCCA GATATAAAATATGGTGCAATATCCACTTCATCACTTGGAGAAAAAGTGC TGAGTGCAAATCACGGGGATCCGTCCATCCAGACAAGTGGGTCTGAGC AGACATCTCCCAAATCAAGCCCCACTGAAGGTTGTAATGATGCTTTTGT TGAAGTAGGCATGCCTCGAAGTCCTTCCCATTCTGGGAATGCTGGTGAC TTGAAACAGATGATGTGTCCCTCCAAGGTTTCCTGTGCCAAAAGGCAGA CAGTGGAAGTATTGCAAGGCACGAAAAACTCACACTTACACAGCACTG ACAGGTTGCTCTCAGACCCTGAACTGAGTGCTACCGAAAGCCCTTTGGC TGACAAGAAGGCTCCAGGGAGTGAGCGCGCTGCAGAGAGGGGCAGCAG CTGCCCAGCAAACTCCGAAAGGGCCACCTTGCTCCACGGTCATCATA TGTCACATGCAGGCATTTGACTATGAACAGAAGAAGCTATTAGCCACC AAAGCTATGTTAAAGAAACCAGTGGTGACGGAGGTCAGAACGCCACA AATACCTGGAGTGGCCTGGGTTTTTCTAAATCCATGCCAGCTGAAACTA TCAAGGAGTTGAGAAGGGCCAATCATGTGTCCTATAAGCCACAAATGA CAACCACTTATGAGGGCTCATCCATGTCCCTTTCACGGTCCAACAGTCG TGAGCACTTGGGAGGTGGAAGCGAATCTGATAACTGGAGAGACCGAAA TGGAATTGGACCTGGAAGTCATAGTGAATTTGCAGCTTCTATTGGCAGC
--	--

	CCTAAGCGTAAACAAAACAAATCAACGGAACACTATCTCAGCAGTAGC AATTACATGGACTGCATTTTCCTCGCTGACAGGAAGCAATGGCTGTAAC TAAATAGCTCTTTCAAAGGTTCTGACCTCCCTGAGCTCTTCAGCAAAC GGGCCTGGGCAAATACACAGATGTTTTCCAGCAACAAGAGATCGATCTT CAGACATTCCTCACTCTCACAGATCAGGATCTGAAGGAGCTGGGAATA ACTACTTTTGGTGCCAGGAGGAAAATGCTGCTTGCAATTTTCAGAACTAA ATAAAAACCGAAGAAAGCTTTTTGAATCGCCAAATGCACGCACCTCTTT CCTGGAAGGTGGAGCGAGTGGAAGGCTACCCCGTCAGTATCACTCAGA CATTGCTAGTGTGAGTGCCGCTGGTAG
FGFR2-CASP7 (3213鹼基對) (SEQ ID NO:37)	>ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCA ACCTTGTCCCTGGCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATT AGAGCCAGAAGAGCCACCAACCAAAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGT GTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAA AGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCACCTGGGGCC CAACAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGC CACGCCTAGAGACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTA GACAGTGAACTTGGTACTTCATGGTGAATGTACAGATGCCATCTCAT CCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGCGGAAGATTTTGTGAGTG AGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAG ATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTC GCTGCCCAGCCGGGGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAA ACGGGAAGGAGTTTAAGCAGGAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTAC GAAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGTGTGGTCCCATCTGACA AGGGAAATTATACCTGTGTAGTGGAGAATGAATACGGGTCCATCAATC ACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCACCGGCCCATCTT CCAAGCCGGACTGCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTCCGAGGAGACGT AGAGTTTGTCTGCAAGGTTTACAGTGATGCCCAGCCCCACATCCAGTGG ATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGCAGTAAATACGGGGCCCGACGGGCTG CCCTACCTCAAGGTTCTCAAGGCCGCGGTGTTAACACCACGGACAAAG AGATTGAGGTTCTCTATATTCGGAATGTAACTTTTGAGGACGCTGGGGA ATATACGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTGGGATATCCTTTCCTCTGCAT GGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTGGAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTT CCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACTGCATAGGGGTCTTCTTAAT CGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAATGAAGAACACGACC AAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCTGACCAAA CGTATCCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAGTCCAGCTCCT CCATGAACTCCAACACCCCCGCTGGTGAGGATAACAACACGCCTCTCTTC AACGGCAGACACCCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATGAACTTCC AGAGGACCCAAAATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTGGGCAA GCCCCTGGGAGAAGGTTGCTTTGGGCAAGTGGTCATGGCGGAAGCAGT GGGAATTGACAAAGACAAGCCCAAGGAGGCGGTACCGTGGCCGTGAA GATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAGACCTTTCTGATCTGGTGTCA GAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACAAGAATATCATAAAT CTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCATAGTTGAGT ATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCCAC CCGGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTTCTGAGGAGCAGAT GACCTTCAAGGACTTGGTGTCATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATG GAGTACTTGGCTTCCCAAAAATGTATTCATCGAGATTTAGCAGCCAGAA ATGTTTTGGTAACAGAAAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGACT CGCCAGAGATATCAACAATATAGACTATTACAAAAAGACCACCAATGG GCGGCTTCCAGTCAAGTGGATGGCTCCAGAAGCCCTGTTTGATAGAGTA

	TACACTCATCAGAGTGATGTCTGGTCCTTCGGGGGTGTTAATGTGGGAGA TCTTCACTTTAGGGGGGCTCGCCCTACCCAGGGATTCCCGTGGAGGAACT TTTTAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCAACTG CACCAACGAACTGTACATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCAGTGCC CTCCAGAGACCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATT CTCACTCTCACAACCAATGAGATGGCAGATGATCAGGGCTGTATTGAAG AGCAGGGGGTTGAGGATTCAGCAAATGAAGATTCAGTGGATGCTAAGC CAGACCGGTCCTCGTTTGTACCGTCCCTCTTCAGTAAGAAGAAGAAAAA TGTCACCATGCGATCCATCAAGACCACCCGGGACCGAGTGCCTACATAT CAGTACAACATGAATTTTGAAGCTGGGCAAATGCATCATAATAAAC AACAAGAACTTTGATAAAGTGACAGGTATGGGCGTTCGAAACGGAACA GACAAAGATGCCGAGGCGCTCTTCAAGTGCTTCCGAAGCCTGGGTTTTG ACGTGATTGTCTATAATGACTGCTCTTGTGCCAAGATGCAAGATCTGCT TAAAAAAGCTTCTGAAGAGGACCATACAAATGCCGCCTGCTTCGCCTGC ATCCTCTTAAGCCATGGAGAAGAAAATGTAATTTATGGGAAAGATGGT GTCACACCAATAAAGGATTTGACAGCCCACTTTAGGGGGGATAGATGC AAAACCCTTTTAGAGAAACCCAACTCTTCTTCATTCAGGCTTGCCGAG GGACCGAGCTTGATGATGGCATCCAGGCCGACTCGGGGCCCATCAATG ACACAGATGCTAATCCTCGATACAAGATCCCAGTGGAAGCTGACTTCCT CTTCGCCTATTCCACGGTTCCAGGCTATTACTCGTGGAGGAGCCAGGA AGAGGCTCCTGGTTTGTGCAAGCCCTCTGCTCCATCCTGGAGGAGCACG GAAAAGACCTGGAAATCATGCAGATCCTCACCAGGGTGAATGACAGAG TTGCCAGGCACTTTGAGTCTCAGTCTGATGACCCACACTTCCATGAGAA GAAGCAGATCCCCTGTGTGGTCTCCATGCTCACCAAGGAAGTCTACTTC AGTCAATAG
--	---

【0238】 實例

【0239】 提供該等實例用於說明目的，並不限制本文提供的請求項的範圍。

【0240】 實例1：膀胱癌細胞系對厄達替尼的敏感性

【0241】 進行細胞活力測定以測試厄達替尼的體外功效。如下所述，將表5中所
示的細胞系用於MTT或CellTiter-Glo測定。兩種測定均測量細胞的代謝活性，但
是使用不同的試劑來確定細胞活力。

【0242】 MTT測定

【0243】 將細胞以一定密度接種在提供者推薦的180 µl生長培養基的96孔培養
板中，該密度確保在4天的孵育時間內連續對數生長。在37°C和5% CO₂的潤濕的
孵育箱中，將細胞孵育24小時。在生長培養基中製備厄達替尼的濃度範圍，並
且向每個孔的細胞中添加20 µl。將細胞再孵育4天，然後將25 µl MTT（磷酸鹽
緩衝鹽水中為5 mg/ml）添加到每個孔中。將細胞在37°C和5% CO₂孵育2小時，
然後移除生長培養基。將剩餘的晶體溶於125 µl甘胺酸/DMSO緩衝液中，並且在

540 nm處確定光密度。將未用厄達替尼孵育的細胞用作未處理的對照並且定義為100%。如表5所示，將厄達替尼的作用確定為對照的%，並且IC₅₀值由劑量響應作用的曲線擬合確定。

【0244】 CellTiter-Glo測定

【0245】 將細胞以一定密度接種在提供者推薦的180 µl生長培養基的96孔培養板中，該密度確保在4天的孵育時間內連續對數生長。在37°C和5% CO₂的潤濕的孵育箱中，將細胞孵育24小時。在生長培養基中製備厄達替尼的濃度範圍，並且向每個孔的細胞中添加20 µl。將100 µl的CellTiter-Glo試劑（普洛麥格公司（Promega））添加到每個孔中後，將細胞再孵育4天，將板在500 rpm振盪5分鐘，並且使用EnVision讀板儀（珀金埃爾默公司（Perkin Elmer））檢測發光。將未用厄達替尼孵育的細胞用作未處理的對照並且定義為100%。如表5所示，將厄達替尼的作用確定為對照的%，並且IC₅₀值由劑量響應作用的曲線擬合確定。

【0246】 [表5]：膀胱癌細胞系 - 對厄達替尼的敏感性

	細胞系	FGFR狀態	腫瘤分期和等級	細胞活力 IC ₅₀ (nM)	細胞活力 最大作用 (%)	測定形式
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	未知	T1a G2	2640	-	CellTiter-Glo
	T24	WT	Ta G3	3330	-	CellTiter-Glo
未分類的	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

	細胞系	FGFR狀態	腫瘤分期和等級	細胞活力 IC ₅₀ (nM)	細胞活力 最大作用 (%)	測定形式
	5637	WT	Tx G2	3840	-	CellTiter-Glo
	CLS439	未知	Tx Gx	6540	-	CellTiter-Glo

【0247】 結論

【0248】 細胞活力測定表明，含有FGFR3改變（突變或融合）的幾種NMIBC細胞系（MGH-U3、RT4和97-7）對低納莫耳濃度的厄達替尼敏感。FGFR3為WT（T24）或未知狀態（EJ28）的兩個細胞系對厄達替尼不敏感。

【0249】 實例2：2期、多中心、開放標籤研究（NCT04172675）

【0250】 2期、多中心、開放標籤研究之非限制性實例係為了評估相對於研究者的選擇，用厄達替尼治療的參與者的無復發生存（RFS），其中參與者具有高風險非肌肉侵犯性膀胱癌（NMIBC），且帶有纖維母細胞生長因子受體（FGFR）突變或融合，並且在卡介苗（BCG）療法後復發。

【0251】 目標

【0252】 此研究的主要目標係為了評估相對於膀胱灌注 - 吉西他濱/絲裂黴素C（MMC）/溫熱MMC的研究者的選擇，用厄達替尼治療的患者中的RFS，其中具有HR-NMIBC的患者帶有FGFR突變或融合並且在BCG療法後復發。

【0253】 方法

【0254】 研究概述

【0255】 將篩選合格的患者是否存在FGFR突變或融合並且分配至3組中的1個組中。參見圖1為研究設計示意圖。

【0256】 第1組（厄達替尼和活性比較物）（n=240）將包括僅有乳頭狀腫瘤的（不存在原位癌（CIS）），在BCG療法後疾病復發並且拒絕或不適用膀胱切除術的HR-NMIBC患者。患者可能對BCG無響應或經歷過BCG。

【0257】 第2組（實驗）（n=20）將包括表現為具有或不具有併發乳頭狀腫瘤的原位癌（CIS）並且拒絕或不適用膀胱切除術的HR-NMIBC、BCG無響應患者。此組係探索性的。

【0258】 第3組（實驗）（n=20）將包括僅表現為乳頭狀疾病的IR-NMIBC患者。無先定義的BCG或膀胱灌注化學療法的要求。此組係探索性的。

【0259】 可以將第1組中的患者以2:1的比例隨機化，以接受口服厄達替尼或膀胱灌注吉西他濱或膀胱灌注絲裂黴素C（MMC）/溫熱MMC。在1組中被隨機化為吉西他濱或MMC/溫熱MMC並且經由研究者疾病評估證明復發的參與者將有機會轉用厄達替尼治療。隨機化將根據腫瘤分期（Ta相比於T1）和先前的BCG療法的類型（BCG無響應相比於經歷過BCG）進行分層。

【0260】 納入第2組和第3組的所有患者均將接受厄達替尼治療。如果在3個月內未觀察到CR，則在第2組中停用厄達替尼。如果在3個月內未觀察到部分響應（PR）或CR，則在第3組中停用厄達替尼。對於第2組，將CR定義為以下至少一項：1) 膀胱鏡陰性和尿液細胞學陰性（包括非典型）；或 2) 具有活檢證實良性或低級NMIBC的膀胱鏡陽性，和細胞學陰性。6個月的CR率將以其2面95%準確的CI來計算。對於第3組，將CR定義為標誌物病變的消失，其中在組織病理學檢查中無殘餘物存在並且無活腫瘤。CR率將以其2面95%準確的CI來計算。

【0261】 訪視期將包括30天的安全性訪視、疾病評估訪視和生存訪視。

【0262】 在第1組（厄達替尼）中，參與者可以從第1週期第1天開始口服接受厄達替尼直到2年的治療完成、疾病復發、無法忍受的毒性、撤回同意、研究者決定停止治療或研究終止，以先發生者為準。每個週期係28天。劑量為每天8 mg並且在第1週期第14天，基於磷酸鹽水平可上調至9 mg。修訂方案後，劑量將改為每天6 mg，並且選擇在第1週期治療期結束後（第2週期第1天）基於磷酸鹽水平上調至每天8 mg。在第1組（研究者的選擇）中，吉西他濱將每週給予一次（2,000 mg）持續至少4劑量的誘導，隨後每月維持持續至少6個月。在第1組（研究者的選擇）中，絲裂黴素C將每週給予一次（40 mg劑量）持續至少4劑量的誘導，隨後每月維持持續至少6個月。在第2組中，參與者將從第1週期第1天開始口服接

受厄達替尼直到2年的治療完成、疾病復發、無法忍受的毒性、撤回同意、研究者決定停止治療或研究終止，以先發生者為準。每個週期係28天。劑量為每天8 mg並且在第1週期第14天，基於磷酸鹽水平可上調至9 mg。修訂方案後，劑量將改為每天6 mg，並且選擇在第1週期治療期結束後（第2週期第1天）基於磷酸鹽水平上調至每天8 mg。在第3組中，參與者將從第1週期第1天開始口服接受厄達替尼直到2年的治療完成、疾病復發、無法忍受的毒性、撤回同意、研究者決定停止治療或研究終止，以先發生者為準。每個週期係28天。劑量為每天8 mg並且在第1週期第14天，基於磷酸鹽水平可上調至9 mg。修訂方案後，劑量將改為每天6 mg，並且選擇在第1週期治療期結束後（第2週期第1天）基於磷酸鹽水平上調至每天8 mg。

【0263】 納入和排除標準

【0264】 研究將在跨包括美國在內的14個國家的網站中，根據以下納入和排除標準招募患者。

【0265】 納入標準

1. 大於或等於18歲；
2. 小於或等於1的東部腫瘤協作組（ECOG）狀態；
3. 組織學確認的、復發性、具有以下的膀胱的非肌肉侵犯性尿路上皮癌：
 - a. 第1組：高級別的乳頭狀疾病Ta/T1病變；
 - b. 第2組：具有或不具有乳頭狀疾病的CIS；
 - c. 第3組：低級別的（G1-G2）、Ta/T1標誌物病變；
4. 具有一或多種預確定的FGFR2或FGFR3基因變異（包括突變和融合）的腫瘤。
5. 拒絕或不適用於膀胱切除術（僅第1組和第2組）；
6. 簽署知情同意書，表明他或她瞭解研究之目的和所需的程序，並且願意參加研究；

7. 具有生育潛力的女性必須在隨機化（第1組）或研究藥物的第一劑量（第2組和第3組）之前7天內具有陰性妊娠檢查（ β -hCG[β 人絨毛膜促性腺激素]）（尿液或血清））

8. 足夠的骨髓、肝和腎功能；

9. 在充分的BCG療法後無響應的BGC或經歷過BCG的參與者

【0266】 BCG無響應：患者患有以下復發性疾病中的一種，並且接受了如下定義的充分的BCG療法：

a. 在完成充分的BCG療法後的12個月內，單獨的持續性或復發性CIS或復發性Ta/T1（無創性乳頭狀疾病/腫瘤侵入上皮下結締組織）疾病（僅第2組）；

b. 在完成充分的BCG療法的6個月內，復發性高級別Ta/T1疾病；

c. 誘導BCG療程後的首次疾病評估為T1高等級。

【0267】 充分的BCG（最小治療需求）

a. 在6個月的時間段內，初始誘導療程的6次全劑量中的至少5次加至少維持1次（每週3次全劑量中的2次）（全劑量的BCG必須包含具有最小 1×10^8 個集落形成單位（CFU）的1個滿的小瓶）；或

b. 初始誘導療程的6次全劑量中的至少5次加第二誘導療程的6次全劑量中的至少2次。

【0268】 經歷BCG的：患者在完成BCG的12個月內復發了高級別Ta/T1疾病並且其先前的BCG療法係如下所述之最低治療要求：

d. 初始誘導療程的6次全劑量中的至少5次；或

e. 在6個月的時間段內，初始誘導療程的6次全劑量中的至少5次加至少維持1次（每週3次全劑量中的2次）。在維持期間允許一半的劑量或三分之一的劑量。

【0269】 排除標準

1. 組織學確認的膀胱的肌肉侵犯性（T2或更高分期）尿路上皮癌；

2. 具有小細胞組分、純腺癌、純鱗狀細胞癌或純膀胱CIS的組織病理學；

- 3. 其他活性的惡性腫瘤。僅允許以下例外：(a) 在過去24個月內治療的，且被認為已完全治癒的皮膚癌，(b) 充分治療的小葉原位癌（LCIS）和導管CIS，(c) 局部乳癌的歷史並且接受了抗激素藥劑，或局部前列腺癌的歷史（N0M0）並且接受雄激素剝奪療法；
- 4. 用FGFR抑制劑治療前；
- 5. 第1週期第1天（C1D1）前的4週內進行大手術；
- 6. 未從先前的抗癌療法的毒性中恢復；
- 7. 任何級別的中心性漿液性視網膜病變或視網膜色素上皮脫離；

【0270】 研究目標

【0271】 對於第1組，主要目標係評估相對於研究者的選擇，用厄達替尼治療的患者中的RFS，其中具有高風險NMIBC的患者帶有FGFR突變或融合並且在BCG療法後復發。次要目標係評估功效的其他測量值。

【0272】 對於第2組，探索性目標係在第6個月在具有高風險、BCG無響應的NMIBC和FGFR突變或融合的患者中評估在CR率方面的厄達替尼的療效。

【0273】 對於第3組，探索性目標係在具有中風險NMIBC和FGFR突變或融合的患者中評估在標誌物病變的CR率方面的厄達替尼的療效。

【0274】 主要和探索性終點/結果測量

【0275】 對於第1組，主要終點係RFS，時間範圍長達4年。表6中提供了次要終點、時間範圍和描述。

【0276】 [表6]：次要結果測量

結果測量	時間範圍	描述
疾病惡化時間	長達4年	從隨機化日期到膀胱切除術（指示更晚期疾病的療法（包括全身化學療法或放療）改變）的第一個書面證據的日期的時間。將在最後一次腫瘤評估中檢查無疾病惡化並且存活或者具有未知狀態的參與者。
進展時間	長達4年	從隨機化日期到任何進展或死亡的第一個書面證據的日期的時間。將在最後一次腫瘤評估的日期檢查無進展並且存活或者具有未知狀態的參與者。
疾病特異性生存	長達4年	從隨機化日期到參與者死亡（由於膀胱癌）的日期的時間。將在最後知道的參與者存活的日期檢查存活的或具有未知生命狀態的該等參與者。將在參與者的

結果測量	時間範圍	描述
		死亡日期檢查因非膀胱癌原因死亡的該等參與者。
完全生存	長達4年	從隨機化日期到參與者死亡（由於任何原因）的日期的時間。將在最後知道的參與者存活的日期檢查存活的或具有未知生命狀態的該等參與者。
無復發生存2（RFS2）	第6、12和24個月	將RFS定義為從隨機化日期到高風險疾病再次出現或死亡（以最先報告的為準）的日期的時間。將在最後一次腫瘤評估時檢查無復發並且存活或者具有未知狀態的參與者。
無復發生存2（RFS2）	長達4年	將RFS2定義為從隨機化日期到首次隨後的非手術抗癌治療中的高風險疾病再次出現或死亡（以最先報告的為準）的日期的時間。
藉由中樞組織病理學綜述的RFS	長達4年	將藉由中樞組織病理學綜述評估RFS。將RFS定義為從隨機化日期到高風險疾病再次出現或死亡（以最先報告的為準）的日期的時間。
厄達替尼的血漿濃度	第1週期第14天，第2週期第1天（每個週期28天）	將報導厄達替尼的血漿濃度。
具有不良事件的參與者數目	長達4年	不良事件係在施用研究產品的參與者中發生的任何不幸的醫學事件，並且不一定僅表示與相關研究產品具有明確因果關係的事件
自患者的（癌症）總體印象的嚴重程度（Patient’s Global Impression of Severity）（PGIS）的基線的變化	基線長達4年	PGIS係單項問卷，以評估患者的總體印象的嚴重程度。
自患者的（癌症）總體印象變化（PGIC）的基線的變化	基線，第2週期第1天和治療結束（長達2年）（每個週期28天）	PGIC係單項問卷，以評估患者癌症的總體印象的變化。
自基線歐洲癌症研究與治療組織生活品質問卷（EORTC QLQ）-C30的變化	基線長達4年	EORTC QLQ-C30係用於評估參加癌症臨床研究的參與者的健康相關生存品質（HRQoL）的核心30項問卷。
自基線EORTC QLQ-非肌肉侵犯性膀胱癌（NMIBC）24的變化	基線長達4年	EORTC QLQ-NMIBC24係用於評估患有淺表（非肌肉侵犯性）膀胱癌的參與者的HRQoL的24項問卷。該問卷被設計為補充QLQ-C30。
自EuroQol歐洲生活品質-5個維度-5個等級（EQ-5D-5L）的基線的變化	基線長達4年	EQ-5D-5L是由EuroQol Group開發的健康狀態的標準化測量，以為臨床和經濟評估提供簡單、通用的健康測量。EQ-5D-5L描述系統包含以下5個維度：移動性、自我護理、日常活動、疼痛/不適和焦慮/抑鬱。

結果測量	時間範圍	描述
咪達唑侖及其代謝物（1-OH-咪達唑侖）的觀察到的最大分析物濃度（Cmax）	給藥前，第1週期第13天（每個週期28天）	Cmax係觀察到的最大分析物濃度。
達到咪達唑侖及其代謝物（1-OH-咪達唑侖（1-OH-Midazolam））的觀察到的最大分析物濃度的時間（T最大）	給藥前，第1週期第13天（每個週期28天）	將Tmax定義為達到觀察到的最大分析物濃度的實際取樣時間。
分析物濃度相對於時間曲線下方從時間零到最後可測量的咪達唑侖及其代謝物（1-OH-咪達唑侖）的分析物濃度的時間的面積（AUC）	給藥前，第1週期第13天（每個週期28天）	將AUClast定義為時間零到最後可測量的（不低於定量極限[BQL]）分析物濃度的時間。
分析物濃度相對於時間曲線下方從時間零到咪達唑侖及其代謝物（1-OH-咪達唑侖）的無窮大時間的面積（AUC）	給藥前，第1週期第13天（每個週期28天）	將AUCinfinity定義為從時間零至無窮大時間。
二甲雙胍（Metformin）的最大觀察血漿濃度（Cmax）	給藥前，第1週期第14天（每個週期28天）	Cmax係觀察到的最大分析物濃度
達到二甲雙胍的最大觀察血漿濃度（Cmax）的時間	給藥前，第1週期第14天（每個週期28天）	將Tmax定義為達到觀察到的最大血漿濃度的實際取樣時間。
分析物濃度相對於時間曲線下方從時間零到最後可測量的二甲雙胍的時間的面積（AUC）	給藥前，第1週期第14天（每個週期28天）	將AUClast定義為時間零到最後可測量的（不低於定量極限[BQL]）分析物濃度的時間
分析物濃度相對於時間曲線下方從時間零到二甲雙胍的無窮大時間的面積（AUC）	給藥前，第1週期第14天（每個週期28天）	將AUCinfinity定義為從時間零至無窮大時間。

【0277】 對於第2組，探索性終點是6個月時的CR率。

【0278】 對於第3組，探索性終點是CR率。

【0279】 安全性評估

【0280】 安全性評估將基於不良事件報告的醫學綜述和生命徵象測量、12導聯ECG、體格檢查、臨床實驗室測試、眼科檢查和其他自基線至研究藥物的最後劑量後的長達30天的安全性評估的結果。將報告所有的不良事件、嚴重不良事件、和特殊報告情況（無論嚴重或不嚴重）。

【0281】 以下條款描述了本發明之主題。

【0282】 1.一種治療高風險非肌肉侵犯性膀胱癌（HR-NMIBC）之方法，該方法包括向患者施用劑量為約6 mg/天的纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑，該患者已被診斷患有HR-NMIBC並且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。

【0283】 2.如條款1所述之方法，其中該患者在所述FGFR抑制劑的所述施用前接受了卡介苗（BCG）療法。

【0284】 3.如條款2所述之方法，其中該BCG療法係充分的BCG療法。

【0285】 4.如條款2或3所述之方法，其中該患者對BCG療法無響應。

【0286】 5.如條款2或3所述之方法，其中該患者經歷過BCG。

【0287】 6.如前述條款中任一項所述之方法，其中該患者患有乳頭狀腫瘤。

【0288】 7.如前述條款中任一項所述之方法，其中該患者患有原位癌。

【0289】 8.如前述條款中任一項所述之方法，其中該患者先前未接受或不適用於膀胱切除術。

【0290】 9.如前述條款中任一項所述之方法，其中相對於已經施用安慰劑的患有HR-NMIBC的患者群體，該FGFR抑制劑的所述施用提供了增加的無復發生存。

【0291】 10. 如條款1至8中任一項所述之方法，其中相對於已經施用膀胱灌注吉西他濱或膀胱灌注絲裂黴素C（MMC）/溫熱MMC的患有HR-NMIBC的患者群體，該FGFR抑制劑的所述施用提供了增加的無復發生存。

【0292】 11. 如前述條款中任一項所述之方法，其中該患者在約6個月時顯示對FGFR抑制劑的完全響應。

【0293】 12. 如前述條款中任一項所述之方法，其中該FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異係FGFR3基因突變、FGFR2基因融合、或FGFR3基因融合。

【0294】 13. 如條款12所述之方法，其中該FGFR3基因突變係R248C、S249C、G370C、Y373C、或其任何組合。

【0295】 14. 如條款12所述之方法，其中該FGFR2或FGFR3基因融合係FGFR3-TACC3，特別是FGFR3-TACC3 V1或FGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、或其任何組合。

【0296】 15. 如前述條款中任一項所述之方法，該方法進一步包括在該FGFR抑制劑的所述施用前，評估來自該患者的生物樣本是否存在至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。

【0297】 16. 如條款15所述之方法，其中該生物樣本係血液、淋巴液、骨髓、實性瘤樣本或其任何組合。

【0298】 17. 如前述條款中任一項所述之方法，其中該FGFR抑制劑係厄達替尼。

【0299】 18. 如條款17所述之方法，其中每天施用厄達替尼。

【0300】 19. 如條款17或18所述之方法，其中將厄達替尼口服施用。

【0301】 20. 如條款17至19中任一項所述之方法，其中將厄達替尼以連續每天的給藥方案口服施用。

【0302】 21. 如條款17至19中任一項所述之方法，其中將厄達替尼以每天一次約6 mg的劑量施用。

【0303】 22. 如條款17至19中任一項所述之方法，其中如果該患者顯示低於約5.5 mg/dL的血清磷酸鹽(PO_4)水平，則在開始治療後，將厄達替尼的劑量從6 mg/天增加至8 mg/天。

【0304】 23. 如條款17至22中任一項所述之方法，其中將厄達替尼以固體劑型施用。

【0305】 24. 如條款23所述之方法，其中該固體劑型係片劑。

【0306】 25. 一種治療高風險非肌肉侵犯性膀胱癌（HR-NMIBC）之方法：

(a) 評估來自己被診斷患有HR-NMIBC的患者的生物樣本是否存在一或多種纖維母細胞生長因子受體 (FGFR) 基因變異；以及

(b) 如果該樣本中存在一或多種FGFR基因變異，則向該患者施用劑量為約6 mg/天的纖維母細胞生長因子受體 (FGFR) 抑制劑。

【0307】 26. 一種治療中風險的非肌肉侵犯性膀胱癌 (IR-NMIBC) 之方法，該方法包括向患者施用劑量為約6 mg/天的纖維母細胞生長因子受體 (FGFR) 抑制劑，該患者已被診斷患有IR-NMIBC、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。

【0308】 27. 如條款26所述之方法，其中該患者患有乳頭狀腫瘤。

【0309】 28. 如條款26或27所述之方法，其中該患者經歷不完全尿道切除術。

【0310】 29. 如條款26至28中任一項所述之方法，其中該患者在約3個月時顯示對FGFR抑制劑的完全響應。

【0311】 30. 如條款26至29中任一項所述之方法，其中該FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異係FGFR3基因突變、FGFR2基因融合、或FGFR3基因融合。

【0312】 31. 如條款30所述之方法，其中該FGFR3基因突變係R248C、S249C、G370C、Y373C、或其任何組合。

【0313】 32. 如條款30所述之方法，其中該FGFR2或FGFR3基因融合係FGFR3-TACC3，特別是FGFR3-TACC3 V1或FGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、或其任何組合。

【0314】 33. 如條款26至32中任一項所述之方法，其中該FGFR抑制劑係厄達替尼。

【0315】 34. 一種用於在治療患者的高風險非肌肉侵犯性膀胱癌 (HR-NMIBC) 中使用的纖維母細胞生長因子受體 (FGFR) 抑制劑，該患者帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，其中將該FGFR抑制劑將以約6 mg/天的劑量施用。

【0316】 35. 一種用於在治療患者的中風險非肌肉侵犯性膀胱癌 (IR-NMIBC) 中使用的纖維母細胞生長因子受體 (FGFR) 抑制劑，該患者帶

有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，其中將該FGFR抑制劑將以約6 mg/天的劑量施用。

【0317】 36. 纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有高風險非肌肉侵犯性膀胱癌（HR-NMIBC）、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，其中將該FGFR抑制劑將以約6 mg/天的劑量施用。

【0318】 37. 纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有中風險非肌肉侵犯性膀胱癌（IR-NMIBC）、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，其中將該FGFR抑制劑將以約6 mg/天的劑量施用。

【0319】 38. 如條款34至37中任一項所述之使用的纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑或纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑之用途，其中該患者在所述FGFR抑制劑的所述施用前接受了卡介苗（BCG）療法。

【0320】 39. 如條款38所述之使用的纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑或纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑之用途，其中該BCG療法係充分的BCG療法。

【0321】 40. 如條款38或39所述之使用的纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑或纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑之用途，其中該患者對BCG療法無響應。

【0322】 41. 如條款38或39所述之使用的纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑或纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑之用途，其中該患者經歷過BCG。

【0323】 42. 如條款34至41中任一項所述之使用的纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑或纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑之用途，其中該患者患有乳頭狀腫瘤。

【0324】 43. 如條款34至42中任一項所述之使用的細胞成纖維生長因子受體（FGFR）抑制劑或纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑之用途，其中該患者患有原位癌。

【0325】 44. 如條款34至43中任一項所述之使用的纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑或纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑之用途，其中該患者先前未接受或不適用於膀胱切除術。

【0326】 45. 如條款34至44中任一項所述之使用的纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑或纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑之用途，其中該FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異係FGFR3基因突變、FGFR2基因融合、或FGFR3基因融合。

【0327】 46. 如條款45所述之使用的纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑或纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑之用途，其中該FGFR3基因突變係R248C、S249C、G370C、Y373C、或其任何組合。

【0328】 47. 如條款45所述之使用的纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑或纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑之用途，其中該FGFR2或FGFR3基因融合係FGFR3-TACC3，特別是FGFR3-TACC3 V1或FGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、或其任何組合。

【0329】 48. 如條款34至47中任一項所述之使用的纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑或纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑之用途，其中該FGFR抑制劑係厄達替尼。

【0330】 本文所述之實例和實施方式僅用作舉例說明目的，並且各種修改或改變對熟悉該項技術者而言已有提示，該等修改或改變包括在本申請的精神和主旨以及所附申請專利範圍的範圍內。

序列表

<110> 比利時商健生藥品公司 (Janssen Pharmaceutica NV)

<120> 用於治療高風險之非肌肉侵犯性膀胱癌的 FGFR 酪胺酸激酶抑制劑

<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> 智人

<400> 1

tcggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg	60
tacacgctgg acgtgctgga gtgctccccg caccggccca tcctgcaggc ggggctgccg	120
gccaaccaga cggcggtgct gggcagcgac gtggagtacc actgcaaggt gtacagtgac	180
gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac gtggaggtga atggcagcaa ggtgggcccc	240
gacggcacac cctacgttac cgtgctca	268

<210> 2

<211> 378
<212> DNA
<213> 智人

<400> 2
gaccgcggca actacacctg cgtcgtggag aacaagtttg gcagcatccg gcagacgtac 60

acgctggacg tgctgggtga gggccctggg gcggcgcggg ggtgggggcg gcagtggcgg 120

tggtggtgag ggagggggtg gcccctgagc gtcattctgcc cccacagagc gctgcccgca 180

ccggcccatc ctgcaggcgg ggctgccggc caaccagacg gcggtgctgg gcagcgacgt 240

ggagtccac tgcaagggtg acagtgacgc acagccccac atccagtggc tcaagcacgt 300

ggaggtgaat ggcagcaagg tgggcccgga cggcacaccc tacgttaccg tgctcaaggt 360

gggccaccgt gtgcacgt 378

<210> 3
<211> 234
<212> DNA
<213> 智人

<400> 3
gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tggtggtgct gccagccgag 60

gaggagctgg tggaggctga cgaggcgtgc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg 120

gtgggcttct tctgtttcat cctgggtggtg gcggctgtga cgctctgccg cctgcgcagc 180

cccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgtt cccg 234

<210> 4

<211> 301
<212> DNA
<213> 智人

<400> 4
ctagaggttc tctccttgca caacgtcacc tttgaggacg ccggggagta cacctgcctg 60
gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tggtaggtgct gccagccgag 120
gaggagctgg tggaggctga cgaggcgggc agtgtgtgtg caggcatcct cagctacggg 180
gtgggcttct tcctgttcat cctggtaggtg gcggctgtga cgctctgccg cctgcgcagc 240
ccccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgtt cccgctcaag 300
c 301

<210> 5
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的引子

<400> 5
gacctggacc gtgtccttac c 21

<210> 6
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220> <223> 合成的引子	
<400> 6 cttccccagt tccaggttct t	21
<210> 7 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成的引子	
<400> 7 aggacctgga ccgtgtcctt	20
<210> 8 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成的引子	
<400> 8 tataggtccg gtggacaggg	20
<210> 9 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	

<220>
<223> 合成的引子

<400> 9
ctggaccgtg tccttaccgt 20

<210> 10
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的引子

<400> 10
gcagcccagg attgaactgt 20

<210> 11
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的引子

<400> 11
tggatcgaat tctcactctc aca 23

<210> 12
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的引子

<400> 12
gccaaagcaat ctgcgtatatt g 21

<210> 13
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的引子

<400> 13
gctcttcaat acagccctga tca 23

<210> 14
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的引子

<400> 14
acttggatcg aattctcact ctca 24

<210> 15
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的引子

<400> 15

tggaatcgat tctcactctc aca 23

<210> 16

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的引子

<400> 16

gcaaagcctg aattttcttg aataa 25

<210> 17

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的引子

<400> 17

gcatccggca gacgtaca 18

<210> 18

<211> 15

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的引子

<400> 18
ccccgcctgc aggat 15

<210> 19
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的引子

<400> 19
gcatccggca gacgtaca 18

<210> 20
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的引子

<400> 20
ccccgcctgc aggat 15

<210> 21

<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的引子

<400> 21
aggagctggt ggaggctga 19

<210> 22
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的引子

<400> 22
ccgtagctga ggatgcctg 19

<210> 23
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的引子

<400> 23
ctggtggagg ctgacgag 18

<210> 24	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的引子	
<400> 24	
agcccacccc gtagct	16
<210> 25	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的引子	
<400> 25	
gtcgtggaga acaagtttgg c	21
<210> 26	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的引子	
<400> 26	
gtctggttgg ccggcag	17

<210> 27	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的引子	
<400> 27	
gtcgtggaga acaagtttgg c	21
<210> 28	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的引子	
<400> 28	
gtctggttgg ccggcag	17
<210> 29	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的引子	
<400> 29	
aggagctggt ggaggctga	19

<210> 30
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的引子

<400> 30
ccgtagctga ggatgcctg 19

<210> 31
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的引子

<400> 31
gacgaggcgg gcagtg 16

<210> 32
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的引子

<400> 32

gaagaagccc accccgtag 19

<210> 33
<211> 2850
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的多核苷酸

<400> 33
atgggcgccc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtggccg tggccatcgt ggccggcgcc 60
tctcggagt ccttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtcccgggc 120
ccagagcccc gccagcagga gcagttagtc ttccgcagcg gggatgctgt ggagctgagc 180
tgtcccccgc ccgggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggtcaggga tggcacaggg 240
ctggtgccct cggagcgtgt cctggtgggg ccccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc 300
cacgaggact ccggggccta cagctgccgg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac 360
ttcagtgtgc gggtgacaga cgctccatcc tcgggagatg acgaagacgg ggaggacgag 420
gctgaggaca caggtgtgga cacagggggc cttactgga cacggcccga gcggatggac 480
aagaagctgc tggccgtgcc ggccgccaac accgtccgct tccgtgccc agccgctggc 540
aaccceactc cctccatctc ctggctgaag aacggcaggg agttccgcgg cgagcacccg 600
attggaggca tcaagctgcg gcatcagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgccc 660
tcggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg 720
tacacgctgg acgtgctgga gcgctccccg caccggccca tcctgcaggc ggggctgccg 780

gccaaccaga cggcggtgct gggcagcgac gtggagtcc actgcaaggt gtacagtac	840
gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac gtggaggtga atggcagcaa ggtgggcccc	900
gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag acggcgggcg ctaacaccac cgacaaggag	960
ctagaggttc tctccttgca caacgtcacc tttagaggacg ccggggagta cacctgcctg	1020
gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtggtgct gccagccgag	1080
gaggagctgg tggaggctga cgaggcgggc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg	1140
gtgggcttct tectgttcat cctgggtggtg gcggctgtga cgctctgccg cctgcgcagc	1200
cccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgtt cccgtcaag	1260
cgacaggtgt ccctggagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcatac	1320
gcaaggctgt cctcagggga gggccccacg ctggccaatg tctccgagct cgagctgcct	1380
gccgaccca aatgggagct gtctcgggcc cggctgacct tgggcaagcc ccttggggag	1440
ggctgcttcg gccaggtggt catggcggag gccatcggca ttgacaagga ccgggccgcc	1500
aagcctgtca ccgtagccgt gaagatgctg aaagacgatg ccaactgacaa ggacctgtcg	1560
gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgatcggga aacacaaaaa catcatcaac	1620
ctgctgggcg cctgcacgca gggcggggccc ctgtacgtgc tgggtggagta cgcggccaag	1680
ggtaacctgc gggagtcttct gcgggcgcgg cggcccccg gcctggacta ctccttcgac	1740
acctgcaagc cgccccagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtgtcctg tgcctaccag	1800
gtggccccggg gcatggagta cttggcctcc cagaagtgca tccacaggga cctggctgcc	1860
cgcaatgtgc tggtgaccga ggacaacgtg atgaagatcg cagacttcgg gctggccccg	1920

gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acgaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg	1980
atggcgccctg aggccttggt tgaccgagtc tacactcacc agagtgcgt ctggtccttt	2040
ggggtcctgc tctgggagat cttcacgctg gggggctccc cgtaccccgg catecctgtg	2100
gaggagctct tcaagctgct gaaggagggc caccgcatgg acaagcccgc caactgcaca	2160
cacgacctgt acatgatcat gcgggagtg tggcatgccg cgcctccca gagggccacc	2220
ttcaagcagc tggtggagga cctggaccgt gtccttaccg 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 ccgacctctt caagcgtttt	2520
gagaaacaga aagaggtgat cgagggctac cgcaagaacg aagagtcact gaagaagtgc	2580
gtggaggatt acctggcaag gatcaccag gagggccaga ggtaccaagc cctgaaggcc	2640
cacgcggagg agaagctgca gctggcaaac gaggagatcg cccaggtccg gagcaaggcc	2700
caggcggaag cgttggccct ccaggccagc ctgaggaagg agcagatgcg catccagtcg	2760
ctggagaaga cagtggagca gaagactaaa gagaacgagg agctgaccag gatctgcgac	2820
gacctcatct ccaagatgga gaagatctga	2850

- <210> 34
- <211> 2955
- <212> DNA
- <213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 34

atgggcgccc ctgcctgcgc cctcgcgtc tgcgtggccg tggccatcgt ggccggcgcc	60
tctcgggagt ccttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtcccgggc	120
ccagagcccc gccagcagga gcagttagtc ttccggcagcg gggatgctgt ggagctgagc	180
tgtccccgc ccgggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggtaagga tggcacaggg	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 gcggatggac	480
aagaagctgc tggccgtgcc ggccccaac accgtccgt tccgtgccc agccgtggc	540
aacccactc cctccatctc ctggctgaag aacggcaggg agttccgcgg cgagcacgcg	600
attggaggca tcaagctgcg gcatcagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgccc	660
tcggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg	720
tacacgtgg acgtgctgga gcgtccccg caccggccca tcctgcaggc ggggctgccg	780
gccaaccaga cggcgggtgt gggcagcgac gtggagtacc actgcaaggt gtacagtgac	840
gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac gtggaggtga atggcagcaa ggtgggcccc	900
gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag acggcgggcg ctaacaccac cgacaaggag	960

ctagagggttc tctccttgca caacgtcacc tttgaggacg ccggggagta cacctgcctg	1020
gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtggtgct gccagccgag	1080
gaggagctgg tggaggctga cgaggcgggc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg	1140
gtgggctttct tctgtttcat cctgggtggtg gcggctgtga cgctctgccg cctgcgcage	1200
cccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgtt cccgtcaag	1260
cgacagggtgt ccctggagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcate	1320
gcaaggctgt cctcaggga gggccccacg ctggccaatg tctccgagct cgagctgcct	1380
gccgaccca aatgggagct gtctcgggcc cggctgacct tgggcaagcc ccttggggag	1440
ggctgcttcg gccagggtgt catggcggag gccatcggca ttgacaagga ccgggccgcc	1500
aagcctgtca ccgtagccgt gaagatgctg aaagacgatg cacttgacaa ggacctgtcg	1560
gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgatcggga aacacaaaaa catcatcaac	1620
ctgctgggcg cctgcacgca gggcggggccc ctgtacgtgc tgggtggagta cgcggccaag	1680
ggtaacctgc gggagtttct gcgggcgcgg cggcccccg gcctggacta ctccttcgac	1740
acctgcaagc cgcgcgagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtgtcctg tgcctaccag	1800
gtggccccgg gcattggagta cttggcctcc cagaagtga tccacaggga cctggctgcc	1860
cgcaatgtgc tggtgaccga ggacaacgtg atgaagatcg cagacttcgg gctggccccg	1920
gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acgaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg	1980
atggcgccctg aggccttggt tgaccgagtc tacactcacc agagtgaagt ctggctcttt	2040
ggggtcctgc tctgggagat cttcacgtg gggggctccc cgtacccccg catccctgtg	2100

gaggagctct tcaagctgct gaaggagggc caccgcatgg acaagcccgc caactgcaca	2160
cacgacctgt acatgatcat gcgggagtgcc tggcatgccg cgcctccca gaggccacc	2220
ttcaagcagc tggtaggagga cctggaccgt gtccttaccg tgacgtccac cgacgtgcca	2280
ggccccacccc caggtgttcc cgcgcctggg ggccccacccc tgtccaccgg acctatagtg	2340
gacctgctcc agtacagcca gaaggacctg gatgcagtgg taaaggcgac acaggaggag	2400
aaccgggagc tgaggagcag gtgtgaggag ctccacggga agaacctgga actggggaag	2460
atcatggaca ggttcgaaga ggttgtgtac caggccatgg aggaagtcca gaagcagaag	2520
gaactttcca aagctgaaat ccagaaagtt ctaaaagaaa aagaccaact taccacagat	2580
ctgaactcca tggagaagtc cttctccgac ctcttcaagc gttttgagaa acagaaagag	2640
gtgatcgagg gctaccgcaa gaacgaagag tcaactgaaga agtgcgtgga ggattacctg	2700
gcaaggatca cccaggaggg ccagaggtac caagccctga aggcccacgc ggaggagaag	2760
ctgcagctgg caaacgagga gatcgcccag gtccggagca aggcccaggc ggaagcgttg	2820
gccctccagg ccagcctgag gaaggagcag atgcgcatcc agtcgctgga gaagacagtg	2880
gagcagaaga ctaaagagaa cgaggagctg accaggatct gcgacgacct catctccaag	2940
atggagaaga tctga	2955

- <210> 35
- <211> 3765
- <212> DNA
- <213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 35

atgggcgccc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtggccg tggccatcgt ggccggcgcc	60
tcctcggagt ccttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtcccgggc	120
ccagagcccc gccagcagga gcagtttgtc ttccgcagcg 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 gggtgacaga cgctccatcc tcgggagatg acgaagacgg ggaggacgag	420
gctgaggaca caggtgtgga cacaggggcc cttactgga cacggcccga gcggatggac	480
aagaagctgc tggccgtgcc ggccgccaac accgtccgt tccgtgccc agccgtggc	540
aaccccactc cctccatctc ctggctgaag aacggcaggg agttccgcgg cgagcacgcg	600
attggaggca tcaagctgcg gcatcagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgccc	660
tcggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg	720
tacacgttgg acgtgctgga gcgtccccg caccggccca tcctgcaggc ggggctgccg	780
gccaaccaga cggcgggtgt gggcagcgac gtggagtacc actgcaaggt gtacagtgac	840
gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac gtggaggtga atggcagcaa ggtgggcccc	900
gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag tcctggatca gtgagagtgt ggaggccgac	960
gtgcgcctcc gcctggccaa tgtgtcggag cgggacgggg gcgagtacct ctgtcgagcc	1020
accaatttca taggcgtggc cgagaaggcc ttttggctga gcgttcacgg gccccagca	1080

gccgaggagg agctggtgga ggctgacgag gcgggcagtg tgtatgcagg catectcage	1140
tacgggggtgg gctttcttct gtctatcttg gtggtggcgg ctgtgacgct ctgccgcctg	1200
cgcagccccc ccaagaaagg cctgggctcc cccaccgtgc acaagatctc ccgcttcccg	1260
ctcaagcgac aggtgtccct ggagtccaac gcgtccatga gctccaacac accactggtg	1320
cgcacgcgaa ggctgtcttc aggggagggc cccacgtgg ccaatgtctc cgagctcgag	1380
ctgcctgccg accccaaatg ggagctgtct cgggcccggc tgaccctggg caagcccctt	1440
ggggagggct gcttcggcca ggtggtcatg gcggaggcca tcggcattga caaggaccgg	1500
gccgccaagc ctgtcacctg agccgtgaag atgctgaaag acgatgccac tgacaaggac	1560
ctgtcggacc tgggtgtctga gatggagatg atgaagatga tcgggaaaca caaaaacatc	1620
atcaacctgc tgggcgcctg cacgcagggc gggcccctgt acgtgctggt ggagtacgcg	1680
gccaagggtg acctgcggga gtttctgcgg gcgcggcggc ccccgggcct ggactactcc	1740
ttcgacacct gcaagccgcc cgaggagcag ctacacttca aggacctggt gtcctgtgcc	1800
taccaggtgg cccggggcat ggagtacttg gcctcccaga agtgcattca cagggacctg	1860
gctgcccgca atgtgctggt gaccgaggac aacgtgatga agatcgaga cttcgggctg	1920
gcccgggacg tgcacaacct cgactactac aagaagacga ccaacggccg gctgcccgtg	1980
aagtggatgg cgcctgagga cttgtttgac cgagtctaca ctaccagag tgacgtctgg	2040
tcctttgggg tcctgctctg ggagatcttc acgttggggg gctccccgta ccccggcac	2100
cctgtggagg agctcttcaa gctgctgaag gagggccacc gcatggacaa gcccgccaac	2160
tgcacacagc acctgtacat gatcatgcgg gagtgtggc atgccgcgcc ctcccagagg	2220

cccaccttca agcagctggt ggaggacctg gaccgtgtcc ttaccgtgac gtccaccgac	2280
aatgttatgg aacagttcaa tccctgggctg cgaaatttaa taaacctggg gaaaaattat	2340
gagaaagctg taaacgctat 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 gaaatcccaa	2640
gctgagttga agaagatcag aaggaaaagc caaggaagcc gaaacgcact caaatatgaa	2700
cacaaagaaa ttgagtatgt ggagaccgtt acttctcgtc agagtgaaat ccagaaattc	2760
attgcagatg gttgcaaaga ggctctgctt gaagagaaga ggcgcttctg ctttctggtt	2820
gataagcact gtggctttgc aaaccacata cattattatc acttacagtc tgcagaacta	2880
ctgaattcca agctgcctcg gtggcaggag acctgtgttg atgccatcaa agtgccagag	2940
aaaatcatga atatgatcga agaaataaag accccagcct ctacccccgt gtctggaact	3000
cctcaggctt cacccatgat cgagagaagc aatgttggtta ggaaagatta cgacaccctt	3060
tctaaatgct caccaaagat gccccccgct ccttcaggca gagcatatac cagtcccttg	3120
atcgatatgt ttaataaccc agccacggct gccccgaatt cacaaagggt aaataattca	3180
acaggtactt ccgaagatcc cagttttacag cgatcagttt cggttgcaac gggactgaac	3240
atgatgaaga agcagaaagt gaagaccatc tccccgcaca ctgcgggctc caacaagacc	3300
ttactcagct ttgcacaggg agatgtcatc acgtctgtca tccccgagga gaaggatggc	3360

tggtcttatg gagaacacga cgtgtccaag gcgaggggtt ggttcccgtc gtcgtacacg 3420

aagttgctgg aagaaaatga gacagaagca gtgaccgtgc ccacgccaag cccacacca 3480

gtgagaagca tcagcacctg gaacttgtct gagaatagca gtgttgtcat cccccaccc 3540

gactacttgg aatgcttgtc catgggggca gctgccgaca ggagagcaga ttcggccagg 3600

acgacatcca cctttaaggc cccagcgctc aagcccgaga ccgcggctcc taacgatgcc 3660

aacgggactg caaagccgcc tttctcagc ggagaaaacc cctttgccac tgtgaaactc 3720

cgcccgactg tgacgaatga tcgctcggca cccatcattc gatga 3765

<210> 36

<211> 4989

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 36

atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgttggtca ccatggcaac cttgtccctg 60

gccccgccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120

aaatacaaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagaggtg 180

cgctgcctgt tgaaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggg gcacttgggg 240

cccaacaata ggacagtgtt tattggggag tacttgcaga taaagggcgc cagccctaga 300

gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaaac ttggtacttc 360

atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatggtgcg	420
gaagattttg tcagtgagaa cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa	480
aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgceca	540
gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gttaaagcag	600
gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt	660
gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtagtgg agaataaata cgggtccatc	720
aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatcgccctc accggcccat cctccaagcc	780
ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaaggtt	840
tacagtgatg cccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa	900
tacgggccccg acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgccggtgt taacaccacg	960
gacaaagaga ttgaggttct ctatatccgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat	1020
acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatgggtt gacagttctg	1080
ccagcgcctg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt	1140
tactgcatag gggctcttct aatcgccctgt atggtggtaa cagtcactct gtgccgaatg	1200
aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgacccaa	1260
cgtatccccc tgcggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc	1320
aacaccccg cgtgtgaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg	1380
gcaggggtct ccgagtatga acttccagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag	1440
ctgacactgg gcaagccctt gggagaaggt tgctttgggc aagtggatcat ggcggaagca	1500

gtgggaattg acaaagacaa gccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa	1560
gatgatgcca cagagaaaga cctttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg	1620
attgggaaac acaagaatat cataaatctt ctgggagcct gcacacagga tgggcctctc	1680
tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaaggc aacctccgag aataacctcg agccccgagg	1740
ccacccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc	1800
aaggacttgg tgtcatgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa	1860
aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg	1920
aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc	1980
accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag cctgtttga tagagtatac	2040
actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgttaatgt gggagatctt cactttaggg	2100
ggctcgccct acccagggat tcccgtggag 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 ttaaggtttc tggaaagaaa	2400
gaagatgtta aagaagccaa ggaaatgatc atgtctgtct tagacacaaa aagcaatcga	2460
gtcacactga agatggatgt ttacataca gaacattcac atgtaatcgg caaaggtggc	2520
aacaatatta aaaaagtgat ggaagaaacc ggatgccata tccactttcc agattccaac	2580
aggaataacc aagcagaaaa aagcaaccag gtatctatag cgggacaacc agcaggagta	2640

gaatctgccc gagttagaat tcgggagctg ctccctttgg tgctgatgtt tgagctacca	2700
attgctggaa ttcttcaacc ggttccctgat cctaattccc cctctattca gcatatatca	2760
caaacgtaca atatttcagt atcatftaaa cagcgttccc gaatgtatgg tgctactgtc	2820
atagtagag ggtctcagaa taacactagt gctgtgaagg aaggaactgc catgctgtta	2880
gaacatcttg ctgggagctt agcatcagct attcctgtga gcacacaact agatattgca	2940
gctcaacatc atctctttat gatgggtcga aatgggagca acatcaaaca tatcatgcag	3000
agaacaggtg ctcagatcca ctctccctgat ccagtaatc cacaaaagaa atctaccgtc	3060
tacctccagg gcaccattga gtctgtctgt ctgcaaggc aatatctcat gggttgtctt	3120
cctcttgtgt tgatgtttga tatgaaggaa gaaattgaag tagatccaca attcattgcg	3180
cagttgatgg aacagcttga tgtcttcac agtattaaac caaagcccaa acagccaagc	3240
aagtctgtga ttgtgaaaag tgttgagcga aatgccttaa atatgtatga agcaaggaaa	3300
tgtctcctcg gacttgaaag cagtgggggtt accatagcaa ccagtcacac cccagcatcc	3360
tgccctgccg gcctggcatg tcccagcctg gatatcttag ctccagcagg ccttggactc	3420
actggactag gtcttttggg acccaccacc ttatctctga acacttcaac aaccccaaac	3480
tcactcttga atgctcttaa tagctcagtc agtcctttgc aaagtccaag ttctgggtaca	3540
cccagcccca cattatgggc acccccactt gctaatactt caagtgccac aggtttttct	3600
gctataccac accttatgat tccatctact gcccaagcca cattaaactaa tattttgttg	3660
tctggagtgc ccacctatgg gcacacagct ccctctcccc ctcttggett gactcctgtt	3720
gatgtccata tcaacagtat gcagaccgaa ggcaaaaaaa tctctgctgc tttaaattgga	3780

catgcacagt ctccagatat aaaatatggt gcaatatcca ctccatcact tggagaaaaa	3840
gtgctgagtg caaatcacgg ggatccgtcc atccagacaa gtgggtctga gcagacatct	3900
cccaaataca gccccactga aggttgtaat gatgcttttg ttgaagtagg catgcctega	3960
agtccttccc attctgggaa tgctgggtgac ttgaaacaga tgatgtgtcc ctccaaggtt	4020
tcctgtgcca aaaggcagac agtggaaacta ttgcaaggca cgaaaaactc acacttacac	4080
agcactgaca ggttgctctc agacctgaa ctgagtgtga ccgaaagccc ttgggtgac	4140
aagaaggctc caggagtgga gcgcgtgca gagagggcag cagctgcca gcaaaactcc	4200
gaaaggggccc accttgctcc acggtcatca tatgtcaaca tgcaggcatt tgactatgaa	4260
cagaagaagc tattagccac caaagctatg ttaaagaaac cagtgggtgac ggaggtcaga	4320
acgcccacaa atacctggag tggcctgggt ttttctaaat ccatgccagc tgaaactatc	4380
aaggagttag gaagggccaa tcatgtgtcc tataagccca caatgacaac cacttatgag	4440
ggctcatcca tgctcccttc acggtccaac agtcgtgagc acttgggagg tggaagcgaa	4500
tctgataact ggagagaccg aaatggaatt ggacctggaa gtcatagtga atttgcagct	4560
tctattggca gccctaagcg taaacaaaac aaatcaacgg aacactatct cagcagtagc	4620
aattacatgg actgcatttc ctgcgtgaca ggaagcaatg gctgttaactt aaatagctct	4680
ttcaaagggt ctgacctccc tgagctcttc agcaaactgg gcctgggcaa atacacagat	4740
gttttccagc aacaagagat cgatcttcag acatttctca ctctcacaga tcaggatctg	4800
aaggagctgg gaataactac ttttgggtgcc aggaggaaaa tgctgcttgc aatttcagaa	4860
ctaaataaaa accgaagaaa gctttttgaa tcgccaaatg cacgcacctc tttcctggaa	4920

ggtggagcga gtggaaggct accccgtcag tatcactcag acattgctag tgtcagtggc 4980

cgctggtag 4989

- <210> 37
- <211> 3213
- <212> DNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成的多核苷酸

<400> 37

atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtgggtca ccatggcaac cttgtccctg 60

gcccggccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120

aaatacaaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagaggtg 180

cgctgcctgt tgaaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggt gcacttgggg 240

cccaacaata ggacagtgct tattggggag tacttgcaga taaagggcgc cacgcctaga 300

gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaaac ttggtacttc 360

atggatgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatggtgcg 420

gaagattttg tcagtgagaa cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480

aagatggaaa agcgggtcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgceca 540

gccgggggga acccaatgcc aacctgcgg tggctgaaaa acgggaagga gttaaagcag 600

gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660

gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtagtgg agaatgaata cgggtccatc 720

aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatcgccctc accggcccat cctccaagcc	780
ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaaggtt	840
tacagtgatg cccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa	900
tacgggcccc acgggctgcc ctacctcaag gtctctcaagg ccgccggtgt taacaccacg	960
gacaaagaga ttgaggttct ctatatccgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat	1020
acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatgggt gacagttctg	1080
ccagcgcctg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt	1140
tactgcatag gggctcttct aatcgccctgt atgggtggtaa cagtcctcct gtgccgaatg	1200
aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgaccaaa	1260
cgtatccccc tgcggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc	1320
aacaccccg cgtgtgaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg	1380
gcaggggtct ccgagtatga acttccagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag	1440
ctgacactgg gcaagccctt gggagaaggt tgctttgggc aagtgggtcat ggcggaagca	1500
gtgggaattg acaaagacaa gcccaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa	1560
gatgatgcca cagagaaaga cctttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg	1620
attgggaaac acaagaatat cataaatctt ctggagcct gcacacagga tgggcctctc	1680
tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaaggc aacctccgag aataacctcc agcccggagg	1740
ccaccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc	1800
aaggacttgg tgtcatgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa	1860

aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg	1920
aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc	1980
accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac	2040
actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgttaatgt gggagatctt cactttaggg	2100
ggctcgcctt acccagggat tcccgtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac	2160
agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg	2220
catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt	2280
ctcactctca caaccaatga gatggcagat gatcagggct gtattgaaga gcaggggggtt	2340
gaggattcag caaatgaaga ttcagtggat gctaagccag accggtcctc gtttgtaccg	2400
tccctcttca gtaagaagaa gaaaaatgtc accatgcat ccatcaagac caccggggac	2460
cgagtgccta catatcagta caacatgaat ttgaaaagc tgggcaaattg catcataata	2520
aacaacaaga actttgataa agtgacaggt atgggcgttc gaaacggaac agacaaagat	2580
gccgagggcg tcttcaagtg cttccgaagc ctgggttttg acgtgattgt ctataatgac	2640
tgctcttgtg ccaagatgca agatctgctt aaaaaagctt ctgaagagga ccatacaaat	2700
gccgcctgct tgcctgcat cctcttaagc catggagaag aaaatgtaat ttatgggaaa	2760
gatggtgtca caccaataaa ggatttgaca gccacttta ggggggatag atgcaaaacc	2820
cttttagaga aacccaaact cttcttcatt caggcttgc gagggaccga gcttgatgat	2880
ggcatccagg ccgactcggg gcccatcaat gacacagatg ctaatcctcg atacaagatc	2940
ccagtggaag ctgacttcc tctgcctat tccacgttc caggctatta ctcgtggagg	3000

agcccaggaa gaggtcctg gtttgtgcaa gccctctgct ccatacctgga ggagcacgga	3060
aaagacctgg aaatcatgca gatcctcacc aggggtgaatg acagagttagc caggcacttt	3120
gagtctcagt ctgatgaccc acacttccat gagaagaagc agatccccctg tgtggtctcc	3180
atgctcacca aggaactcta cttcagtcaa tag	3213

<210> 38
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的寡核苷酸

<400> 38	
tttttttttt tttttttttt tttt	24

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種治療高風險非肌肉侵犯性膀胱癌（HR-NMIBC）之方法，該方法包括向患者施用劑量為約8 mg/天的纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑，該患者已被診斷患有HR-NMIBC並且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。

【請求項2】 如請求項1所述之方法，其中該患者在所述FGFR抑制劑的所述施用前接受了卡介苗（BCG）療法。

【請求項3】 如請求項2所述之方法，其中該BCG療法係充分的BCG療法。

【請求項4】 如請求項2或3所述之方法，其中該患者對BCG療法無響應。

【請求項5】 如請求項2或3所述之方法，其中該患者經歷過BCG。

【請求項6】 如前述請求項中任一項所述之方法，其中該患者患有乳頭狀腫瘤。

【請求項7】 如前述請求項中任一項所述之方法，其中該患者患有原位癌。

【請求項8】 如前述請求項中任一項所述之方法，其中該患者先前未接受或不適用於膀胱切除術。

【請求項9】 如前述請求項中任一項所述之方法，其中相對於已經施用安慰劑的患有HR-NMIBC的患者群體，該FGFR抑制劑的所述施用提供了增加的無復發生存。

【請求項10】 如請求項1至8中任一項所述之方法，其中相對於已經施用膀胱灌注吉西他濱或膀胱灌注絲裂黴素C（MMC）/溫熱MMC的患有HR-NMIBC的患者群體，該FGFR抑制劑的所述施用提供了增加的無復發生存。

【請求項11】 如前述請求項中任一項所述之方法，其中該患者在約6個月時顯示對FGFR抑制劑的完全響應。

【請求項12】 如前述請求項中任一項所述之方法，其中該FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異係FGFR3基因突變、FGFR2基因融合、或FGFR3基因融合。

【請求項13】 如請求項12所述之方法，其中該FGFR3基因突變係R248C、S249C、G370C、Y373C、或其任何組合。

【請求項14】 如請求項12所述之方法，其中該FGFR2或FGFR3基因融合係FGFR3-TACC3，特別是FGFR3-TACC3 V1或FGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、或其任何組合。

【請求項15】 如前述請求項中任一項所述之方法，該方法進一步包括在該FGFR抑制劑的所述施用前，評估來自該患者的生物樣本是否存在FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異的至少一者。

【請求項16】 如請求項15所述之方法，其中該生物樣本係血液、淋巴液、骨髓、實體瘤樣本或其任何組合。

【請求項17】 如前述請求項中任一項所述之方法，其中該FGFR抑制劑係厄達替尼。

【請求項18】 如請求項17所述之方法，其中每天施用厄達替尼。

【請求項19】 如請求項17或18所述之方法，其中將厄達替尼口服施用。

【請求項20】 如請求項17至19中任一項所述之方法，其中將厄達替尼以連續每天的給藥方案口服施用。

【請求項21】 如請求項17至19中任一項所述之方法，其中將厄達替尼以每天一次約8 mg的劑量施用。

【請求項22】 如請求項17至19中任一項所述之方法，其中如果該患者顯示低於約5.5 mg/dL的血清磷酸鹽(PO₄)水平，則在開始治療後，將厄達替尼的劑量從8 mg/天增加至9 mg/天。

【請求項23】 如請求項17至22中任一項所述之方法，其中將厄達替尼以固體劑型施用。

【請求項24】 如請求項23所述之方法，其中該固體劑型係片劑。

【請求項25】 一種治療高風險非肌肉侵犯性膀胱癌(HR-NMIBC)之方法：

(a) 評估來自已被診斷患有HR-NMIBC的患者的生物樣本是否存在一或多種纖維母細胞生長因子受體(FGFR)基因變異；以及

(b) 如果該樣本中存在一或多種FGFR基因變異，則向該患者施用劑量為約8 mg/天的纖維母細胞生長因子受體(FGFR)抑制劑。

【請求項26】 一種治療中風險的非肌肉侵犯性膀胱癌（IR-NMIBC）之方法，該方法包括向患者施用劑量為約8 mg/天的纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑，該患者已被診斷患有IR-NMIBC且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異。

【請求項27】 如請求項26所述之方法，其中該患者患有乳頭狀腫瘤。

【請求項28】 如請求項26或27所述之方法，其中該患者經歷不完全尿道切除術。

【請求項29】 如請求項26至28中任一項所述之方法，其中該患者在約3個月時顯示對FGFR抑制劑的完全響應。

【請求項30】 如請求項26至29中任一項所述之方法，其中該FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異係FGFR3基因突變、FGFR2基因融合、或FGFR3基因融合。

【請求項31】 如請求項30所述之方法，其中該FGFR3基因突變係R248C、S249C、G370C、Y373C、或其任何組合。

【請求項32】 如請求項30所述之方法，其中該FGFR2或FGFR3基因融合係FGFR3-TACC3，特別是FGFR3-TACC3 V1或FGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、或其任何組合。

【請求項33】 如請求項26至32中任一項所述之方法，其中該FGFR抑制劑係厄達替尼。

【請求項34】 一種纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑，其係用於患者之高風險非肌肉侵犯性膀胱癌（HR-NMIBC）的治療，該患者帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，其中將該FGFR抑制劑將以約8 mg/天的劑量施用。

【請求項35】 一種纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑，其係用於患者之中風險非肌肉侵犯性膀胱癌（IR-NMIBC）的治療，該患者帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，其中將該FGFR抑制劑將以約8 mg/天的劑量施用。

【請求項36】 一種纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有高風險非肌肉侵犯性膀胱癌

(HR-NMIBC)、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，其中該FGFR抑制劑將以約8 mg/天的劑量施用。

【請求項37】 一種纖維母細胞生長因子受體 (FGFR) 抑制劑用於製造治療患者的藥物之用途，該患者已被診斷患有中風險非肌肉侵犯性膀胱癌 (IR-NMIBC)、且帶有至少一種FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異，其中該FGFR抑制劑將以約8 mg/天的劑量施用。

【請求項38】 如請求項34至37中任一項所述之使用的纖維母細胞生長因子受體 (FGFR) 抑制劑或纖維母細胞生長因子受體 (FGFR) 抑制劑之用途，其中該患者在所述FGFR抑制劑的所述施用前接受了卡介苗 (BCG) 療法。

【請求項39】 如請求項38所述之使用的纖維母細胞生長因子受體 (FGFR) 抑制劑或纖維母細胞生長因子受體 (FGFR) 抑制劑之用途，其中該BCG療法係充分的BCG療法。

【請求項40】 如請求項38或39所述之使用的纖維母細胞生長因子受體 (FGFR) 抑制劑或纖維母細胞生長因子受體 (FGFR) 抑制劑之用途，其中該患者對BCG療法無響應。

【請求項41】 如請求項38或39所述之使用的纖維母細胞生長因子受體 (FGFR) 抑制劑或纖維母細胞生長因子受體 (FGFR) 抑制劑之用途，其中該患者經歷過BCG。

【請求項42】 如請求項34至41中任一項所述之使用的纖維母細胞生長因子受體 (FGFR) 抑制劑或纖維母細胞生長因子受體 (FGFR) 抑制劑之用途，其中該患者患有乳頭狀腫瘤。

【請求項43】 如請求項34至42中任一項所述之使用的纖維母細胞生長因子受體 (FGFR) 抑制劑或纖維母細胞生長因子受體 (FGFR) 抑制劑之用途，其中該患者患有原位癌。

【請求項44】 如請求項34至43中任一項所述之使用的纖維母細胞生長因子受體 (FGFR) 抑制劑或纖維母細胞生長因子受體 (FGFR) 抑制劑之用途，其中該患者先前未接受或不適用於膀胱切除術。

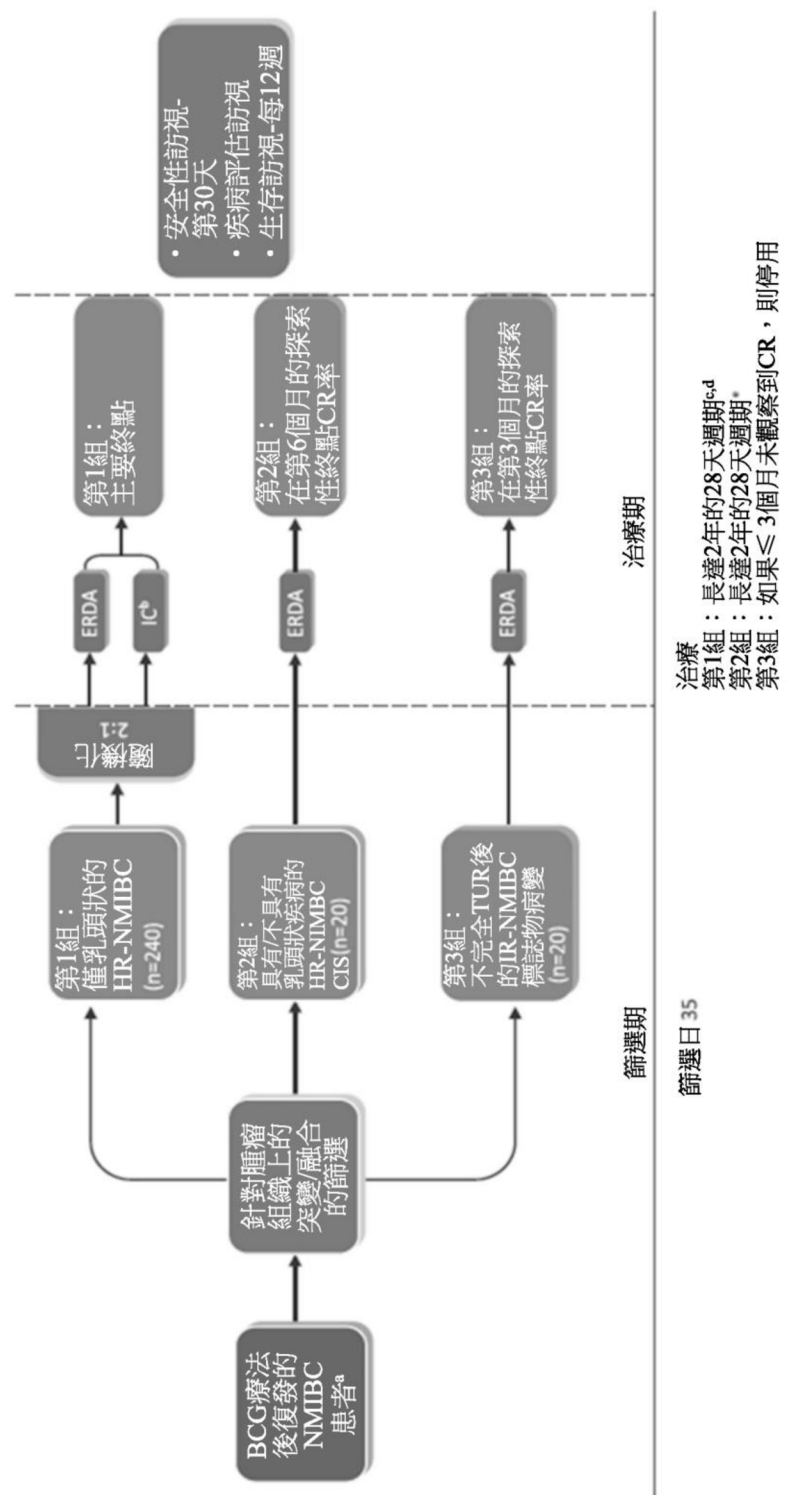
【請求項45】 如請求項34至44中任一項所述之使用的纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑或纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑之用途，其中該FGFR2基因變異和/或FGFR3基因變異係FGFR3基因突變、FGFR2基因融合、或FGFR3基因融合。

【請求項46】 如請求項45所述之使用的纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑或纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑之用途，其中該FGFR3基因突變係R248C、S249C、G370C、Y373C、或其任何組合。

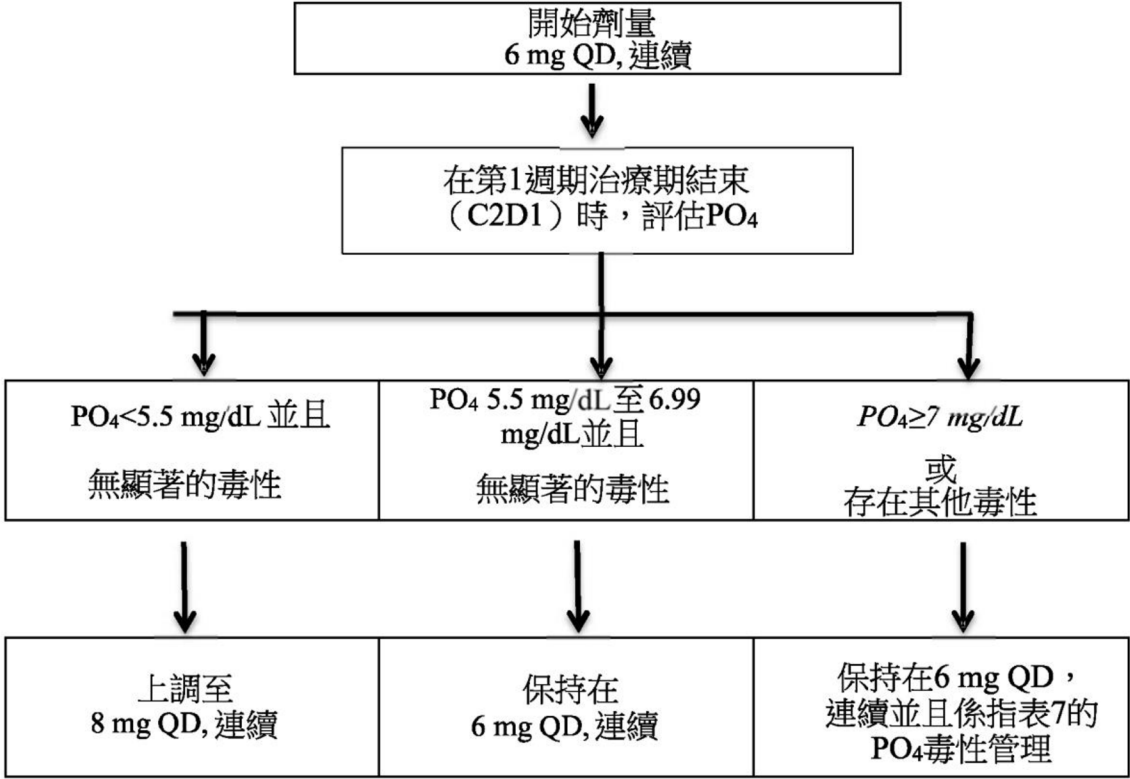
【請求項47】 如請求項45所述之使用的纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑或纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑之用途，其中該FGFR2或FGFR3基因融合係FGFR3-TACC3，特別是FGFR3-TACC3 V1或FGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、或其任何組合。

【請求項48】 如請求項34至47中任一項所述之使用的纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑或纖維母細胞生長因子受體（FGFR）抑制劑之用途，其中該FGFR抑制劑係厄達替尼。

【發明圖式】



【圖1】



【圖2】