



## (12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 115103678 A

(43) 申请公布日 2022. 09. 23

(21) 申请号 202180014162.9

(22) 申请日 2021.02.11

(30) 优先权数据

62/975547 2020.02.12 US

63/018914 2020.05.01 US

63/118475 2020.11.25 US

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001

专利代理师 黄登高 初明明

(51) Int.Cl.

A61K 31/498 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.08.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2021/053385 2021.02.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/160764 EN 2021.08.19

(71) 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时.比尔斯.特恩豪特斯路30号

(72) 发明人 M·蒙加 M·A·拜格

权利要求书3页 说明书55页

序列表16页 附图2页

(54) 发明名称

用于治疗高风险非肌层浸润性膀胱癌的  
FGFR酪氨酸激酶抑制剂

(57) 摘要

本文描述了治疗高风险非肌层浸润性膀胱癌(HR-NMIBC)的方法,这些方法包括施用成纤维细胞生长因子受体(FGFR)抑制剂。还描述了治疗中风险非肌层浸润性膀胱癌(IR-NMIBC)的方法,这些方法包括施用FGFR抑制剂。

1. 一种治疗高风险非肌层浸润性膀胱癌 (HR-NMIBC) 的方法, 该方法包括向患者施用剂量为约8mg/天的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂, 该患者已被诊断患有HR-NMIBC并且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。

2. 如权利要求1所述的方法, 其中该患者在所述FGFR抑制剂的所述施用前接受了卡介苗 (BCG) 疗法。

3. 如权利要求2所述的方法, 其中该BCG疗法是充分的BCG疗法。

4. 如权利要求2或3所述的方法, 其中该患者对BCG疗法无响应。

5. 如权利要求2或3所述的方法, 其中该患者经历过BCG。

6. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 其中该患者患有乳头状肿瘤。

7. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 其中该患者患有原位癌。

8. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 其中该患者先前未接受或不适用于膀胱切除术。

9. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 其中相对于已经施用安慰剂的患有HR-NMIBC的患者群体, 该FGFR抑制剂的所述施用提供了增加的无复发生存。

10. 如权利要求1至8中任一项所述的方法, 其中相对于已经施用膀胱灌注吉西他滨或膀胱灌注丝裂霉素C (MMC) / 温热MMC的患有HR-NMIBC的患者群体, 该FGFR抑制剂的所述施用提供了增加的无复发生存。

11. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 其中该患者在约6个月时显示对FGFR抑制剂的完全响应。

12. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 其中该FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变是FGFR3基因突变、FGFR2基因融合、或FGFR3基因融合。

13. 如权利要求12所述的方法, 其中该FGFR3基因突变是R248C、S249C、G370C、Y373C、或其任何组合。

14. 如权利要求12所述的方法, 其中该FGFR2或FGFR3基因融合是FGFR3-TACC3, 特别是FGFR3-TACC3 V1或FGFR3-TACC3V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、或其任何组合。

15. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 该方法进一步包括在该FGFR抑制剂的所述施用前, 评估来自该患者的生物样品是否存在至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。

16. 如权利要求15所述的方法, 其中该生物样品是血液、淋巴液、骨髓、实体瘤样品或其任何组合。

17. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 其中该FGFR抑制剂是厄达替尼。

18. 如权利要求17所述的方法, 其中每天施用厄达替尼。

19. 如权利要求17或18所述的方法, 其中将厄达替尼口服施用。

20. 如权利要求17至19中任一项所述的方法, 其中将厄达替尼以连续每天的给药方案口服施用。

21. 如权利要求17至19中任一项所述的方法, 其中将厄达替尼以每天一次约8mg的剂量施用。

22. 如权利要求17至19中任一项所述的方法, 其中如果该患者显示低于约5.5mg/dL的

血清磷酸盐 ( $\text{PO}_4$ ) 水平,则在开始治疗后,将厄达替尼的剂量从8mg/天增加至9mg/天。

23. 如权利要求17至22中任一项所述的方法,其中将厄达替尼以固体剂型施用。

24. 如权利要求23所述的方法,其中该固体剂型是片剂。

25. 一种治疗高风险非肌层浸润性膀胱癌 (HR-NMIBC) 的方法:

(a) 评估来自己被诊断患有HR-NMIBC的患者的生物样品是否存在一种或多种成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 基因改变;以及

(b) 如果该样品中存在一种或多种FGFR基因改变,则向该患者施用剂量为约8mg/天的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂。

26. 一种治疗中风险的非肌层浸润性膀胱癌 (IR-NMIBC) 的方法,该方法包括向患者施用剂量为约8mg/天的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂,该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。

27. 如权利要求26所述的方法,其中该患者患有乳头状肿瘤。

28. 如权利要求26或27所述的方法,其中该患者经历不完全尿道切除术。

29. 如权利要求26至28中任一项所述的方法,其中该患者在约3个月时显示对FGFR抑制剂的完全响应。

30. 如权利要求26至29中任一项所述的方法,其中该FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变是FGFR3基因突变、FGFR2基因融合、或FGFR3基因融合。

31. 如权利要求30所述的方法,其中该FGFR3基因突变是R248C、S249C、G370C、Y373C、或其任何组合。

32. 如权利要求30所述的方法,其中该FGFR2或FGFR3基因融合是FGFR3-TACC3,特别是FGFR3-TACC3 V1或FGFR3-TACC3V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、或其任何组合。

33. 如权利要求26至32中任一项所述的方法,其中该FGFR抑制剂是厄达替尼。

34. 一种用于在治疗患者的高风险非肌层浸润性膀胱癌 (HR-NMIBC) 中使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂,该患者带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,其中将该FGFR抑制剂将以约8mg/天的剂量施用。

35. 一种用于在治疗患者的中风险非肌层浸润性膀胱癌 (IR-NMIBC) 中使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂,该患者带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,其中将该FGFR抑制剂将以约8mg/天的剂量施用。

36. 成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂用于制造治疗患者的药物的用途,该患者已被诊断患有高风险非肌层浸润性膀胱癌 (HR-NMIBC)、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,其中将该FGFR抑制剂将以约8mg/天的剂量施用。

37. 成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂用于制造治疗患者的药物的用途,该患者已被诊断患有中风险非肌层浸润性膀胱癌 (IR-NMIBC)、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,其中将该FGFR抑制剂将以约8mg/天的剂量施用。

38. 如权利要求34至37中任一项所述的用于使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂或成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂的用途,其中该患者在所述FGFR抑制剂的所述施用前接受了卡介苗 (BCG) 疗法。

39. 如权利要求38所述的用于使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂或成纤维

细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂的用途, 其中该BCG疗法是充分的BCG疗法。

40. 如权利要求38或39所述的用于使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂或成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂的用途, 其中该患者对BCG疗法无响应。

41. 如权利要求38或39所述的用于使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂或成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂的用途, 其中该患者经历过BCG。

42. 如权利要求34至41中任一项所述的用于使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂或成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂的用途, 其中该患者患有乳头状肿瘤。

43. 如权利要求34至42中任一项所述的用于使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂或成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂的用途, 其中该患者患有原位癌。

44. 如权利要求34至43中任一项所述的用于使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂或成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂的用途, 其中该患者先前未接受或不适用于膀胱切除术。

45. 如权利要求34至44中任一项所述的用于使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂或成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂的用途, 其中该FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变是FGFR3基因突变、FGFR2基因融合、或FGFR3基因融合。

46. 如权利要求45所述的用于使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂或成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂的用途, 其中该FGFR3基因突变是R248C、S249C、G370C、Y373C、或其任何组合。

47. 如权利要求45所述的用于使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂或成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂的用途, 其中该FGFR2或FGFR3基因融合是FGFR3-TACC3, 特别是FGFR3-TACC3 V1或FGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、或其任何组合。

48. 如权利要求34至47中任一项所述的用于使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂或成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂的用途, 其中该FGFR抑制剂是厄达替尼。

## 用于治疗高风险非肌层浸润性膀胱癌的FGFR酪氨酸激酶抑制剂

### 技术领域

[0001] 本文披露了治疗高风险非肌层浸润性膀胱癌 (HR-NMIBC) 的方法, 这些方法包括施用成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂。还披露了治疗中风险非肌层浸润性膀胱癌 (IR-NMIBC) 的方法, 这些方法包括施用FGFR抑制剂。

### 背景技术

[0002] 在70%的膀胱癌患者中诊断出了早期非肌层浸润性膀胱癌 (NMIBC) (Isharwal S, Konety B. Indian J Urol. [印度泌尿科杂志] 2015; 31 (4) : 289-296) 其中25%的患者分化较差, 低分期肿瘤称为高风险非肌层浸润性膀胱癌 (HR-NMIBC)。Herr HW, Sogani PC. J Urol. [泌尿学杂志] 2001; 166 (4) : 1296-1299。HR-NMIBC与高复发率、肌层浸润性进展和转移相关。Sylvester RJ等人Eur Urol. [欧洲泌尿学] 2006; 49: 466-477。用膀胱灌注卡介苗 (BCG) 疗法的治疗的失败率高并且在约30%-40%的患者中观察到复发。Zlotta AR等人Can Urol Assoc J. [加拿大泌尿学会杂志] 2009: S199-S205。厄达替尼 (erdafitinib) (口服泛FGFR激酶抑制剂) 已获得美国FDA的批准, 用于治疗患有局部晚期或转移性尿路上皮癌 (mUC) (具有易感的FGFR3或FGFR2遗传改变) 的成年患者, 且该成年患者在含铂化学疗法 (PCC) 前的至少一线期间或之后 (包括在新辅助或辅助的PCC的12个月内) 有进展。Loriot Y等人N Engl J Med. [新英格兰医学杂志] 2019; 381: 338-348。

[0003] BCG疗法后复发的FGFR突变或融合阳性的HR-NMIBC或IR-NMIBC患者需要新的癌症治疗方法。

### 发明内容

[0004] 本文描述了治疗HR-NMIBC的方法, 这些方法包括以下、由以下组成或基本上由以下组成: 例如, 施用FGFR抑制剂, 特别是以约8mg/天的剂量, 特别是厄达替尼, 更特别是剂量为约8mg/天的厄达替尼, 该患者已被诊断患有HR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。在某些实施例中, 该患者在所述FGFR抑制剂的所述施用前接受了BCG疗法。在另一个实施例中, 该BCG疗法是充分的BCG疗法。在一些实施例中, 该患者对BCG疗法无响应。在仍另一个实施例中, 该患者经历过BCG。在某些实施例中, 该患者患有乳头状肿瘤。在另一个实施例中, 该患者患有原位癌。在一些实施例中, 该患者先前未接受或不适用于膀胱切除术。在实施例中, 施用或待施用剂量为约6mg/天的FGFR抑制剂, 特别是厄达替尼, 更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼。

[0005] 本文描述了治疗IR-NMIBC的方法, 这些方法包括以下、由以下组成或基本上由以下组成: 例如, 施用FGFR抑制剂, 特别是以约8mg/天的剂量, 特别是厄达替尼, 更特别是剂量为约8mg/天的厄达替尼, 该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。在某些实施例中, 该患者在所述FGFR抑制剂的所述施用前接受了BCG疗法。在另一个实施例中, 该BCG疗法是充分的BCG疗法。在一些实施例中, 该患者对BCG疗法

无响应。在仍另一个实施例中，该患者经历过BCG。在某些实施例中，该患者患有乳头状肿瘤。在另一个实施例中，该患者患有原位癌。在一些实施例中，该患者先前未接受或不适用于膀胱切除术。在实施例中，施用或待施用剂量为约6mg/天的FGFR抑制剂，特别是厄达替尼，更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼。

[0006] 本文描述了FGFR抑制剂，特别是以约8mg/天的剂量，特别是厄达替尼，更特别是剂量为约8mg/天的厄达替尼用于制造治疗患者的药物的用途，该患者已被诊断患有HR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。在某些实施例中，该患者在所述FGFR抑制剂的所述施用前接受了BCG疗法。在另一个实施例中，该BCG疗法是充分的BCG疗法。在一些实施例中，该患者对BCG疗法无响应。在仍另一个实施例中，该患者经历过BCG。在某些实施例中，该患者患有乳头状肿瘤。在另一个实施例中，该患者患有原位癌。在一些实施例中，该患者先前未接受或不适用于膀胱切除术。在实施例中，施用或待施用剂量为约6mg/天的FGFR抑制剂，特别是厄达替尼，更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼。

[0007] 本文描述了FGFR抑制剂用于制造治疗患者的药物的用途，该患者已被诊断患有HR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变，特别是其中施用或待施用剂量为约8mg/天的FGFR抑制剂，特别是厄达替尼。在某些实施例中，该患者在所述FGFR抑制剂的所述施用前接受了BCG疗法。在另一个实施例中，该BCG疗法是充分的BCG疗法。在一些实施例中，该患者对BCG疗法无响应。在仍另一个实施例中，该患者经历过BCG。在某些实施例中，该患者患有乳头状肿瘤。在另一个实施例中，该患者患有原位癌。在一些实施例中，该患者先前未接受或不适用于膀胱切除术。在实施例中，施用或待施用剂量为约6mg/天的FGFR抑制剂，特别是厄达替尼，更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼。

[0008] 本文描述了FGFR抑制剂，特别是以约8mg/天的剂量，特别是厄达替尼，更特别是剂量为约8mg/天的厄达替尼用于制造治疗患者的药物的用途，该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。在某些实施例中，该患者在所述FGFR抑制剂的所述施用前接受了BCG疗法。在另一个实施例中，该BCG疗法是充分的BCG疗法。在一些实施例中，该患者对BCG疗法无响应。在仍另一个实施例中，该患者经历过BCG。在某些实施例中，该患者患有乳头状肿瘤。在另一个实施例中，该患者患有原位癌。在一些实施例中，该患者先前未接受或不适用于膀胱切除术。在实施例中，施用或待施用剂量为约6mg/天的FGFR抑制剂，特别是厄达替尼，更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼。

[0009] 本文描述了FGFR抑制剂用于制造治疗患者的药物的用途，该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变，特别是其中施用或待施用剂量为约8mg/天的FGFR抑制剂，特别是厄达替尼。在某些实施例中，该患者在所述FGFR抑制剂的所述施用前接受了BCG疗法。在另一个实施例中，该BCG疗法是充分的BCG疗法。在一些实施例中，该患者对BCG疗法无响应。在仍另一个实施例中，该患者经历过BCG。在某些实施例中，该患者患有乳头状肿瘤。在另一个实施例中，该患者患有原位癌。在一些实施例中，该患者先前未接受或不适用于膀胱切除术。在实施例中，施用或待施用剂量为约6mg/天的FGFR抑制剂，特别是厄达替尼，更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼。

[0010] 本文描述了用于在患者的治疗中使用的FGFR抑制剂，该患者已被诊断患有HR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变，特别是其中施用或待施用剂量为约8mg/天的FGFR抑制剂，特别是厄达替尼。在某些实施例中，该患者在所述FGFR抑制剂

的所述施用前接受了BCG疗法。在另一个实施例中,该BCG疗法是充分的BCG疗法。在一些实施例中,该患者对BCG疗法无响应。在仍另一个实施例中,该患者经历过BCG。在某些实施例中,该患者患有乳头状肿瘤。在另一个实施例中,该患者患有原位癌。在一些实施例中,该患者先前未接受或不适用于膀胱切除术。在实施例中,施用或待施用剂量为约6mg/天的FGFR抑制剂,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼。

[0011] 本文描述了用于在患者的治疗中使用的FGFR抑制剂,该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,特别是其中施用或待施用剂量为约8mg/天的FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。在某些实施例中,该患者在所述FGFR抑制剂的所述施用前接受了BCG疗法。在另一个实施例中,该BCG疗法是充分的BCG疗法。在一些实施例中,该患者对BCG疗法无响应。在仍另一个实施例中,该患者经历过BCG。在某些实施例中,该患者患有乳头状肿瘤。在另一个实施例中,该患者患有原位癌。在一些实施例中,该患者先前未接受或不适用于膀胱切除术。在实施例中,施用或待施用剂量为约6mg/天的FGFR抑制剂,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼。

[0012] 在另一个实施例中,相对于已经施用安慰剂的患有HR-NMIBC的患者群体,该FGFR抑制剂的所述施用提供了增加的无复发生存。在某些实施例中,相对于已经施用膀胱灌注吉西他滨或膀胱灌注丝裂霉素C(MMC)/温热MMC的患有HR-NMIBC的患者群体,该FGFR抑制剂的所述施用提供了增加的无复发生存。在一些实施例中,该患者在约6个月时显示对FGFR抑制剂的完全响应。在一些实施例中,FGFR抑制剂的所述施用提供了预防或延迟了非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)群体(HR-NMIBC或IR-NMIBC)的疾病复发。

[0013] 在某些实施例中,该FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变是FGFR3基因突变、FGFR2基因融合、或FGFR3基因融合。在一些实施例中,该FGFR3基因突变是R248C、S249C、G370C、Y373C、或其任何组合。在仍另一个实施例中,该FGFR2或FGFR3基因融合是FGFR3-TACC3,特别是FGFR3-TACC3 V1或FGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、或其任何组合。

[0014] 在一些实施例中,所述方法或用途进一步包括在该FGFR抑制剂的所述施用前,评估来自该患者的生物样品是否存在至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。在某些实施例中,该生物样品是血液、淋巴液、骨髓、实体瘤样品、尿液或其任何组合。在某些实施例中,该生物样品是血液样品。在某些实施例中,该生物样品是尿样品。

[0015] 在一些实施例中,该FGFR抑制剂是厄达替尼。在另一个实施例中,将厄达替尼每天,特别是每天一次施用。在仍另一个实施例中,厄达替尼是口服施用的。在某些实施例中,将厄达替尼以连续每天的给药方案口服施用。在一些实施例中,将厄达替尼以每天一次约8mg的剂量口服施用。在一些实施例中,将厄达替尼以连续每天给药方案以每天一次约8mg的剂量口服施用。在另一个实施例中,如果该患者显示低于约5.5mg/dL的血清磷酸盐( $PO_4$ )水平,则在开始治疗后,将厄达替尼的剂量从8mg/天增加至9mg/天,特别是如果该患者在开始治疗后的14-21天显示低于约5.5mg/dL的血清磷酸盐( $PO_4$ )水平,则在开始治疗后,将厄达替尼的剂量从8mg/天增加至9mg/天。在某些实施例中,厄达替尼以固体剂型存在。在另一个实施例中,该固体剂型是片剂。

[0016] 在一些实施例中,在如本文所述的方法和用途中,将该FGFR抑制剂,特别是厄达替尼,以约6mg/天的剂量施用。在另一个实施例中,将厄达替尼以每天一次约6mg的剂量施用。

在仍另一个实施例中,厄达替尼是口服施用的。在某些实施例中,将厄达替尼以连续每天的给药方案口服施用。在一些实施例中,将厄达替尼以每天一次约6mg的剂量口服施用。在一些实施例中,将厄达替尼以连续每天给药方案以每天一次约6mg的剂量口服施用。在另一个实施例中,如果该患者显示低于约5.5mg/dL的血清磷酸盐( $\text{PO}_4$ )水平,则在开始治疗后,将厄达替尼的剂量从6mg/天增加至8mg/天,特别是如果该患者在开始治疗后的14-21天显示低于约5.5mg/dL的血清磷酸盐( $\text{PO}_4$ )水平,则在开始治疗后,将厄达替尼的剂量从6mg/天增加至8mg/天。在某些实施例中,厄达替尼以固体剂型存在。在另一个实施例中,该固体剂型是片剂。

[0017] 本文还描述了治疗HR-NMIBC的方法,这些方法包括(a)评估来自己被诊断患有HR-NMIBC的患者的生物样品是否存在一种或多种FGFR基因改变,特别是一种或多种FGFR2或FGFR3改变;并且(b)如果该样品中存在一种或多种FGFR基因改变,则向该患者施用FGFR抑制剂,特别是以约8mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约8mg/天的厄达替尼,以约8mg/天的剂量。

[0018] 本文还描述了治疗HR-NMIBC的方法,这些方法包括(a)评估来自己被诊断患有HR-NMIBC的患者的生物样品是否存在一种或多种FGFR基因改变,特别是一种或多种FGFR2或FGFR3改变;并且(b)如果该样品中存在一种或多种FGFR基因改变,则向该患者施用FGFR抑制剂,特别是以约6mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼,以约6mg/天的剂量。

[0019] 本文还描述了治疗IR-NMIBC的方法,这些方法包括(a)评估来自己被诊断患有IR-NMIBC的患者的生物样品是否存在一种或多种FGFR基因改变,特别是一种或多种FGFR2或FGFR3改变;并且(b)如果该样品中存在一种或多种FGFR基因改变,则向该患者施用FGFR抑制剂,特别是以约8mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约8mg/天的厄达替尼。

[0020] 本文还描述了治疗IR-NMIBC的方法,这些方法包括(a)评估来自己被诊断患有IR-NMIBC的患者的生物样品是否存在一种或多种FGFR基因改变,特别是一种或多种FGFR2或FGFR3改变;并且(b)如果该样品中存在一种或多种FGFR基因改变,则向该患者施用FGFR抑制剂,特别是以约6mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼。

[0021] 本文描述了FGFR抑制剂,特别是以约8mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约8mg/天的厄达替尼用于制造治疗患者的药物的用途,该患者已被诊断患有HR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,并且其中在评估来自患者的生物样品是否存在一种或多种FGFR2或FGFR3基因改变后,并且如果该样品中存在一种或多种FGFR2或FGFR3基因改变,则施用或待施用该FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0022] 本文描述了FGFR抑制剂,特别是以约6mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼用于制造治疗患者的药物的用途,该患者已被诊断患有HR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,并且其中在评估来自患者的生物样品是否存在一种或多种FGFR2或FGFR3基因改变后,并且如果该样品中存在一种或多种FGFR2或FGFR3基因改变,则施用或待施用该FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0023] 本文描述了FGFR抑制剂用于制造治疗患者的药物的用途,该患者已被诊断患有HR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,特别是其中施用或待施用剂量为约8mg/天的FGFR抑制剂,特别是厄达替尼;并且其中在评估来自患者的生物样品是

否存在一种或多种FGFR2或FGFR3基因改变后,并且如果该样品中存在一种或多种FGFR2或FGFR3基因改变,则施用或待施用该FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0024] 本文描述了FGFR抑制剂用于制造治疗患者的药物的用途,该患者已被诊断患有HR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,特别是其中施用或待施用剂量为约6mg/天的FGFR抑制剂,特别是厄达替尼;并且其中在评估来自患者的生物样品是否存在一种或多种FGFR2或FGFR3基因改变后,并且如果该样品中存在一种或多种FGFR2或FGFR3基因改变,则施用或待施用该FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0025] 本文描述了FGFR抑制剂,特别是以约8mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约8mg/天的厄达替尼用于制造治疗患者的药物的用途,该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,并且其中在评估来自患者的生物样品是否存在一种或多种FGFR2或FGFR3基因改变后,并且如果该样品中存在一种或多种FGFR2或FGFR3基因改变,则施用或待施用该FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0026] 本文描述了FGFR抑制剂,特别是以约6mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼用于制造治疗患者的药物的用途,该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,并且其中在评估来自患者的生物样品是否存在一种或多种FGFR2或FGFR3基因改变后,并且如果该样品中存在一种或多种FGFR2或FGFR3基因改变,则施用或待施用该FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0027] 本文描述了FGFR抑制剂用于制造治疗患者的药物的用途,该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,特别是其中施用或待施用剂量为约8mg/天的FGFR抑制剂,特别是厄达替尼,并且其中在评估来自患者的生物样品是否存在一种或多种FGFR2或FGFR3基因改变后并且如果该样品中存在一种或多种FGFR2或FGFR3基因改变,则施用或待施用该FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0028] 本文描述了FGFR抑制剂用于制造治疗患者的药物的用途,该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,特别是其中施用或待施用剂量为约6mg/天的FGFR抑制剂,特别是厄达替尼,并且其中在评估来自患者的生物样品是否存在一种或多种FGFR2或FGFR3基因改变后,并且如果该样品中存在一种或多种FGFR2或FGFR3基因改变,则施用或待施用该FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0029] 本文描述了用于在患者的治疗中使用的FGFR抑制剂,该患者已被诊断患有HR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,特别是其中施用或待施用剂量为约8mg/天的FGFR抑制剂,特别是厄达替尼,并且其中在评估来自患者的生物样品是否存在一种或多种FGFR2或3基因改变后,并且如果该样品中存在一种或多种FGFR2或FGFR3基因改变,则施用或待施用该FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0030] 本文描述了用于在患者的治疗中使用的FGFR抑制剂,该患者已被诊断患有HR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,特别是其中施用或待施用剂量为约6mg/天的FGFR抑制剂,特别是厄达替尼,并且其中在评估来自患者的生物样品是否存在一种或多种FGFR2或3基因改变后,并且如果该样品中存在一种或多种FGFR2或FGFR3基因改变,则施用或待施用该FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0031] 本文描述了用于在患者的治疗中使用的FGFR抑制剂,该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,特别是其中施用或待施用剂

量为约8mg/天的FGFR抑制剂,特别是厄达替尼,并且其中在评估来自患者的生物样品是否存在一种或多种FGFR2或3基因改变后,并且如果该样品中存在一种或多种FGFR2或FGFR3基因改变,则施用或待施用该FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0032] 本文描述了用于在患者的治疗中使用的FGFR抑制剂,该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,特别是其中施用或待施用剂量为约6mg/天的FGFR抑制剂,特别是厄达替尼,并且其中在评估来自患者的生物样品是否存在一种或多种FGFR2或3基因改变后,并且如果该样品中存在一种或多种FGFR2或FGFR3基因改变,则施用或待施用该FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0033] 本文进一步提供了治疗中风险非肌层浸润性膀胱癌(IR-NMIBC)的方法,这些方法包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:例如,向患者施用剂量为约8mg/天的FGFR抑制剂,该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。在某些实施例中,该患者患有乳头状肿瘤。在一些实施例中,该患者经历不完全尿道切除术。在另一个实施例中,该患者在约3个月时显示对FGFR抑制剂的完全响应。

[0034] 本文进一步提供了治疗中风险非肌层浸润性膀胱癌(IR-NMIBC)的方法,这些方法包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:例如,向患者施用剂量为约6mg/天的FGFR抑制剂,该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。在某些实施例中,该患者患有乳头状肿瘤。在一些实施例中,该患者经历不完全尿道切除术。在另一个实施例中,该患者在约3个月时显示对FGFR抑制剂的完全响应。

[0035] 在某些实施例中,该FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变是FGFR3基因突变、FGFR2基因融合、或FGFR3基因融合。在一些实施例中,该FGFR3基因突变是R248C、S249C、G370C、Y373C、或其任何组合。在仍另一个实施例中,该FGFR2或FGFR3基因融合是FGFR3-TACC3,特别是FGFR3-TACC3 V1或FGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、或其任何组合。在某些实施例中,该FGFR抑制剂是厄达替尼。

## 附图说明

[0036] 当结合附图阅读时,将进一步理解本发明内容以及以下的具体实施方式。出于说明所披露的方法或用途的目的,附图显示了方法或用途的示例性实施例;然而,方法或用途不限于所披露的具体实施例。

[0037] 在这些附图中:

[0038] 图1代表2期、多中心、开放标签研究的研究计划,以评估厄达替尼在患有带有选择的FGFR遗传改变(FGFR易位或突变)的HR-NMIBC的受试者中的安全性和功效,该受试者在BCG疗法后复发。脚注(a)表示研究者选择膀胱灌注-吉西他滨/丝裂霉素C(MMC)/温热MMC疗法。脚注(b)表示长达两年的28天周期,直到患者疾病复发或进展、无法忍受的毒性、撤回同意。脚注(c)表示第1组的患者长达两年的28天周期,这些患者经研究者选择确认可高级别复发,且可能转而用厄达替尼治疗。脚注(d)表示长达六个月的治疗,但如果在少于或等于三个月内未观察到CR,则中断治疗。如图1中所用的,BCG代表卡介苗;CIS代表原位癌;CR代表完全响应;ERDA代表厄达替尼;FGFR代表成纤维细胞生长因子受体;HR代表高风险;IC代表膀胱灌注化学疗法;IR代表中风险;MMC代表丝裂霉素C;NMIBC代表非肌层浸润性膀胱癌;RFS代表无复发存活;并且TUR代表尿道切除术。

[0039] 图2代表从6mg至8mg的每日方案的厄达替尼的剂量滴定。

## 具体实施方式

[0040] 应认识到,为了清晰,在单独实施例的上下文中,本文描述的本发明的某些特征也可以被组合地提供在单一实施例中。即,除非明显不兼容或被明确排除,否则认为每个单独的实施例可与任何其他的一个或多个实施例组合,并且认为此种组合是另一个实施例。相反,为了简洁而在单独的实施例的上下文中描述的本发明的各种特征也可以分开或以任何亚组合形式提供。最后,尽管实施例可以被描述为一系列步骤的一部分或更普遍结构的一部分,但是可以认为每个所述步骤其本身,与其他组合的也是独立实施例。

[0041] 特定术语

[0042] 过渡术语“包含”、“基本上由……组成”和“由……组成”旨在暗示它们在专利白话中通常被接受的含义,即,(i)“包含(comprising)”同义于“包括(including)”、“含有(containing)”或“以……为特征的”是包括性的或是开放式的,并且不排除另外的未列举的要素或方法步骤;(ii)“由……组成”不包括未在权利要求指定的任何要素、步骤或成分;并且(iii)“基本上由……组成”将权利要求或实施例的范围限制为要求保护的发明或实施例的指定材料或步骤“以及不对一种或多种基本和新颖特征产生实质性影响的那些”。更具体地,基本和新颖特征涉及该方法或用途提供本文所述的益处中的至少一种的能力,包括但不限于,提高人群生存能力(相对于在本文其他地方描述的可比较人群的生存能力)的能力。作为实施例,用短语“包含”(或其等效物)描述的实施例还提供了用“由……组成”和“基本上由……组成”独立描述的那些。

[0043] 当通过使用描述符“约”将值表示为近似值时,应当理解,该具体值形成了另一实施例。如果没有另外说明,那么术语“约”表示相关值 $\pm 10\%$ 的变化,但是另外的实施例包括变化可以为 $\pm 5\%$ 、 $\pm 15\%$ 、 $\pm 20\%$ 、 $\pm 25\%$ 、或 $\pm 50\%$ 的那些,特别是术语“约”表示相关值 $\pm 5\%$ 或 $\pm 10\%$ ,更特别地 $\pm 5\%$ 的变化。

[0044] 当呈现列表时,除非另有说明,否则应当理解,该列表的每个单独元素以及该列表的每个组合是单独的实施例。例如,呈现为“A、B、或C”的实施例的列表应解释为包括实施例“A”、“B”、“C”、“A或B”、“A或C”、“B或C”或“A、B、或C”。

[0045] 如本文所用的,单数形式“一个/一种(a、an)”和“该/所述(the)”包括复数形式。

[0046] 以下缩写用于整个披露中:FGFR(成纤维细胞生长因子受体);FGFR3-TACC3 V1(编码FGFR3和转化酸性卷曲螺旋含蛋白质3变体1的基因之间的融合);FGFR3-TACC3 V3(编码FGFR3和转化酸性卷曲螺旋含蛋白质3变体3的基因之间的融合);FGFR3-BAIAP2L1(编码FGFR3和脑特异性血管生成抑制剂1相关蛋白质2样蛋白质1的基因之间的融合);FGFR2-BICC1(编码FGFR2和双尾C同源物1的基因之间的融合);FGFR2-CASP7(编码FGFR2和半胱天冬酶7的基因之间的融合)。

[0047] 如本文所用的,“患者”旨在意指任何动物,特别是哺乳动物。因此,这些方法或用途适用于人和非人动物,尽管最优选人。术语“患者”和“受试者”和“人”可以互换使用。

[0048] 术语“治疗(treat和treatment)”是指对患有病理病症的患者的治疗,并且是指通过杀死癌细胞来减轻该病症的作用,但也指导致抑制该病症进展(包括进展速率的降低、进展速率的中止、病症的改善和病症的治愈)的作用。还包括作为预防措施的治疗(即预防)。

[0049] “治疗有效量”是指以必要的剂量和在必要的时间段内有效实现所需治疗结果的量。治疗有效量可以取决于如个体的疾病状态、年龄、性别和体重以及治疗剂或治疗剂的组合在个体中引起所需反应的能力等因素而变化。有效治疗剂或治疗剂的组合的示例性指示包括,例如,改善患者的健康状况。

[0050] 术语“剂量(dosage)”是指受试者待服用的治疗剂的量以及受试者待服用的治疗剂的次数的频率的信息。

[0051] 术语“剂量(dose)”是指每次服用的治疗剂的量或数量。

[0052] 如本文所用的,术语“癌症”是指细胞的异常生长,其倾向于以不受控制的方式增殖,并且在一些情况下转移(扩散)。

[0053] 如本文所用的,术语“共同施用”等旨在涵盖将所选择的治疗剂施用至单个患者,并且意欲包括其中药剂通过相同或不同的施用途径或在相同或不同时间的施用的治疗方案。

[0054] 如本文所用的,术语“药物组合”意指由多于一种活性成分的混合或组合所产生的产品,并且包括活性成分的固定和非固定组合两者。术语“固定组合”意指将活性成分,例如厄达替尼和共药剂两者以单一单位或单一剂型的形式同时施用至患者。术语“非固定组合”意指活性成分(例如厄达替尼和共药剂)作为分开的单位或分开的剂型同时地、并行地或顺序地施用至患者(没有特定的间隔时间限制),其中这种施用在人体内提供安全且有效水平的两种活性成分。后者也适用于混合物疗法,例如三种或更多种活性成分的施用。

[0055] 术语“连续每天给药方案”是指特定治疗剂的无任何药物假期的特定治疗剂的施用。在一些实施例中,特定治疗剂的连续每天给药方案包含每天在大约每天的相同时间施用特定治疗剂。

[0056] 将术语“无复发存活”(RSF)定义为从随机化日期到高风险疾病再次出现(高级别Ta、T1或CIS)或死亡(以最先报告的为准)的日期的时间。将在最后一次肿瘤评估时检查无复发并且存活或者具有未知状态的患者。将通过中枢组织病理学综述评估RFS。

[0057] 将术语“无复发生存2”(RFS2)定义为从随机化日期到首次随后的非手术抗癌治疗中的高风险疾病再次出现或死亡(以最先报告的为准)的日期的时间。将在最后一次肿瘤评估时检查无复发并且存活或者具有未知状态的参与者。

[0058] 将术语“进展时间”定义为从随机化日期到任何进展或死亡的第一个书面证据的日期的时间。将在最后一次肿瘤评估的日期检查无进展并且存活或者具有未知状态的患者。

[0059] 将术语“疾病恶化时间”定义为从随机化日期到指示更晚期疾病的疗法中改变的第一个书面证据的日期的时间。将在最后一次肿瘤评估中检查无疾病恶化并且存活或者具有未知状态的患者。

[0060] 也可以将术语“疾病恶化时间”定义为从随机化日期到膀胱切除术、指示更晚期疾病的疗法改变(包括全身化学疗法或放疗)的第一个书面证据的日期的时间。将在最后一次肿瘤评估中检查无疾病恶化并且存活或者具有未知状态的患者。

[0061] 将术语“疾病特异性存活”定义为从随机化日期到由膀胱癌导致参与者死亡的日期的时间。将在最后知道的患者存活的日期检查存活的或具有未知生命状态的这些参与者。将在参与者的死亡日期检查因非膀胱癌原因死亡的这些参与者。

[0062] 术语“完全存活”(OS)定义为从随机化日期到由任何原因导致参与者死亡的日期的时间。将在最后知道的患者存活的日期检查存活的或具有未知生命状态的这些参与者。

[0063] 将术语“完全响应”(CR)定义为标志物病变的消失,其中在组织病理学检查中无残余物存在并且无活肿瘤。

[0064] 将术语“部分响应”(PR)定义为以基线直径总和为参考,靶病变的直径总和至少减少30%。

[0065] 术语“不良事件”是在施用研究产品的参与者中发生的任何不幸的医学事件,并且不一定仅表示与相关研究产品具有明确因果关系的事件。

[0066] 如本文所用的,术语“安慰剂”意指施用不包括FGFR抑制剂的药物组合物。

[0067] 术语“随机化”当指的是临床试验时,是指当患者被确认符合临床试验资格并被分配到治疗组的时间。

[0068] 术语“试剂盒”和“制品”用作同义词。

[0069] “生物样品”是指患者的任何样品,其中可获取癌细胞且能够检测FGFR遗传改变。合适的生物学样品包括但不限于血液、淋巴液、骨髓、实体瘤样品或其任何组合。在一些实施例中,生物样品可以是福尔马林固定、石蜡包埋的组织(FFPET)。

[0070] “C<sub>max</sub>”是观察到的最大分析浓度。

[0071] “T<sub>max</sub>”是达到观察到的最大分析物浓度的实际取样时间。

[0072] “AUC<sub>last</sub>”是时间零到最后可测量的(不低于定量极限[BQL])分析物浓度的时间。

[0073] “AUC<sub>infinity</sub>”是从时间零至无穷大时间

[0074] FGFR遗传改变

[0075] 本文描述了用于治疗HR-NMIBC的方法或用途,其包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:向患者施用剂量为约8mg/天的FGFR抑制剂,该患者已被诊断患有HR-NMIBC并且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变(即,一种或多种FGFR2遗传改变,一种或多种FGFR3遗传改变,或其组合)。本文还描述了用于治疗HR-NMIBC的方法或用途,其包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:向患者施用剂量为约8mg/天的至少一种成纤维细胞生长因子受体(FGFR)抑制剂,该患者已被诊断患有HR-NMIBC并且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。本文进一步描述了用于治疗HR-NMIBC的方法或用途,其包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:向患者施用剂量为约8mg/天的两种或更多种成纤维细胞生长因子受体(FGFR)抑制剂,该患者已被诊断患有HR-NMIBC并且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。相同的治疗方法实施例适用于本文所述的用途。在实施例中,在用于治疗HR-NMIBC的方法或用途中,施用或待施用剂量为约6mg/天的FGFR抑制剂。在实施例中,该FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0076] 本文描述了用于治疗IR-NMIBC的方法或用途,其包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:向患者施用剂量为约8mg/天的FGFR抑制剂,该患者已被诊断患有IR-NMIBC并且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变(即,一种或多种FGFR2遗传改变,一种或多种FGFR3遗传改变,或其组合)。本文还描述了用于治疗IR-NMIBC的方法或用途,其包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:向患者施用剂量为约8mg/天的至少一种成纤维细胞生长因子受体(FGFR)抑制剂,该患者已被诊断患有IR-NMIBC并且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。本文进一步描述了用于治疗IR-NMIBC的方法或用途,其包括

以下、由以下组成或基本上由以下组成：向患者施用剂量为约8mg/天的两种或更多种成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂，该患者已被诊断患有IR-NMIBC并且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。相同的治疗方法实施例适用于本文所述的用途。在实施例中，在用于治疗IR-NMIBC的方法或用途中，施用或待施用剂量为约6mg/天的FGFR抑制剂。在实施例中，该FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0077] 蛋白酪氨酸激酶 (PTK) 受体的成纤维细胞生长因子 (FGF) 家族调节多种生理功能，包括有丝分裂发生、创伤愈合、细胞分化和血管生成，以及发育。正常细胞和恶性细胞的生长以及增殖都受到FGF (充当自分泌因子以及旁分泌因子的细胞外信号传导分子) 的局部浓度的变化的影响。自分泌FGF信号传导在类固醇激素依赖性癌症进展为激素非依赖性状态的过程中可能特别重要。

[0078] FGF及其受体在若干种组织和细胞系中以增加的水平表达，并且过表达被认为是造成恶性表型的原因。此外，许多癌基因是编码生长因子受体的基因的同源物，并且在人类胰腺癌中存在FGF依赖性信号传导的异常活化的可能 (Knights等人, Pharmacology and Therapeutics [药理学与治疗学] 2010 125:1 (105-117) ; Korc M. 等人 Current Cancer Drug Targets [目前癌症药物靶标] 2009 9:5 (639-651))。

[0079] 两种原型成员是酸性成纤维细胞生长因子 (aFGF或FGF1) 和碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF或FGF2)，并且迄今为止，已鉴定了至少二十个不同的FGF家族成员。对FGF的细胞响应通过编号为1至4 (FGFR1至FGFR4) 的四种类型的高亲和力跨膜蛋白酪氨酸激酶成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 进行传递。

[0080] 在某些实施例中，HR-NMIBC或IR-NMIBC对FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变易感。

[0081] 如本文所用的，“FGFR遗传改变”指野生型FGFR基因的改变，包括但不限于FGFR融合基因、FGFR突变、FGFR扩增或其任何组合。术语“变体”和“改变”在本文中可互换使用。

[0082] 在某些实施例中，FGFR2或FGFR3遗传改变是FGFR基因融合。“FGFR融合”或“FGFR基因融合”是指编码FGFR (例如，FGFR2或FGFR3) 的一部分、和本文披露的融合配偶体中的一种或其一部分的基因，该基因通过两个基因之间的易位产生。术语“融合”和“易位”在本文中可互换使用。可以使用披露的方法或用途或通过本领域普通技术人员已知的方法确定来自患者的生物样品中一种或多种以下FGFR融合基因的存在：FGFR3-TACC3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、或其任何组合。在某些实施例中，FGFR3-TACC3是FGFR3-TACC3变体1 (FGFR3-TACC3 V1) 或FGFR3-TACC3变体3 (FGFR3-TACC3 V3)。表1提供了FGFR融合基因以及融合的FGFR和融合配偶体外显子。表4中披露了单个FGFR融合基因的序列。

[0083] 表1

| [0084] | 融合基因        | FGFR 外显子 | 配偶体外显子 |
|--------|-------------|----------|--------|
|        | FGFR2       |          |        |
|        | FGFR2-BICC1 | 19       | 3      |

|        |                |    |    |
|--------|----------------|----|----|
| [0085] | FGFR2-CASP7    | 19 | 4  |
|        | <b>FGFR3</b>   |    |    |
|        | FGFR3-BAIAP2L1 | 18 | 2  |
|        | FGFR3-TACC3 V1 | 18 | 11 |
|        | FGFR3-TACC3 V3 | 18 | 10 |

[0086] FGFR遗传改变包括FGFR单核苷酸多态性 (SNP)。“FGFR单核苷酸多态性”(SNP)是指FGFR2或FGFR3基因,其中单个核苷酸在个体之间不同。在某些实施例中,FGFR2或FGFR3遗传改变是FGFR3基因突变。特别是,FGFR单核苷酸多态性”(SNP)是指FGFR3基因,其中单个核苷酸在个体之间不同。来自患者的生物样品中一种或多种以下FGFR SNP的存在可以通过本领域普通技术人员已知的方法或W0 2016/048833中披露的方法确定:FGFR3 R248C、FGFR3 S249C、FGFR3 G370C、FGFR3 Y373C、或其任何组合。表2中提供了FGFR SNP的序列。

[0087] 表2

| FGFR3<br>突变体   | 序列                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FGFR3<br>R248C | TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCA<br>TCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAG(T)GCTCCCCGCACCGGC<br>CCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAG<br>CGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATC<br>CAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCGGACG<br>GCACACCCTACGTTACCGTGCTCA<br>(SEQ ID NO:1)                                                                                                                       |
| FGFR3<br>S249C | GACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCC<br>GGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGGTGAGGGCCCTGGGGCGGCGCG<br>GGGGTGGGGGCGGCAGTGGCGGTGGTGGTGAGGGAGGGGGTGGCCCCCT<br>GAGCGTCATCTGCCCCACAGAGCGCT(G)CCCGCACCGGCCCATCCTGCA<br>GGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAG<br>TTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAA<br>GCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCGGACGGCACACCCTAC<br>GTTACCGTGCTCAAGGTGGGCCACCGTGTGCACGT<br>(SEQ ID NO:2) |

| FGFR3<br>突变体    | 序列                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FGFR3<br>G370C  | GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGCT<br>GCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCG( <b>T</b> )GCAGTGTGTA<br>TGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCCTGTTTCATCCTGGTGG<br>TGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCCCCAAGAAAGGCCT<br>GGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCG<br>(SEQ ID NO:3)                                                                            |
| FGFR3<br>Y373C* | CTAGAGGTTCTCTCCTTGACAAACGTCACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTA<br>CACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCT<br>GGTGGTGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGC<br>AGTGTGT( <b>G</b> )TGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCCTGTTCA<br>TCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCCCCAAG<br>AAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTCAA<br>GC<br>(SEQ ID NO: 4) |

[0090] 序列对应于FGFR3的核苷酸920-1510 (Genebank ID#NM\_000142.4)。

[0091] 粗体下划线的核苷酸表示SNP。

[0092] \*在文献中有时误称为Y375C。

[0093] 如本文所用的,“FGFR遗传改变基因检测组套 (gene panel)”包括一种或多种以上列出的FGFR遗传改变。在一些实施例中,FGFR遗传改变基因检测组套取决于患者的癌症类型。

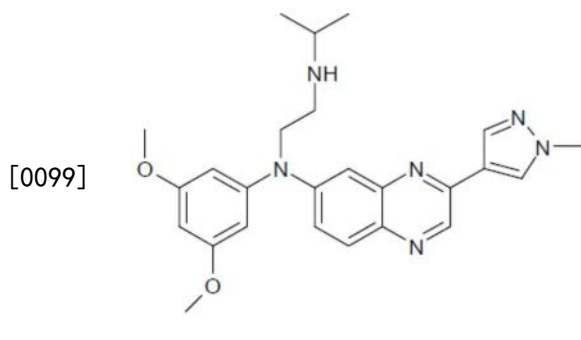
[0094] 披露方法的评估步骤中使用的FGFR遗传改变基因检测组套部分基于患者的癌症类型。对于患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者,合适的FGFR遗传改变基因检测组套可以包含FGFR3-TACC3 V1、FGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、FGFR3 R248C、FGFR3 S249C、FGFR3 G370C、或FGFR3 Y373C、或其任何组合。

[0095] 用于在本披露的方法或用途中使用的FGFR抑制剂

[0096] 本文提供了用于在所披露的方法或用途中使用的合适的FGFR抑制剂。FGFR抑制剂可单独或组合用于本文所述的治疗方法。

[0097] 在一些实施例中,如果样品中存在一种或多种FGFR遗传改变,则HR-NMIBC或IR-NMIBC可以用美国公开号2013/0072457A1 (通过引用并入本文) 中披露的FGFR抑制剂 (包括其任何互变异构或立体化学异构形式、以及其N-氧化物、其药学上可接受的盐或其溶剂化物) 治疗。

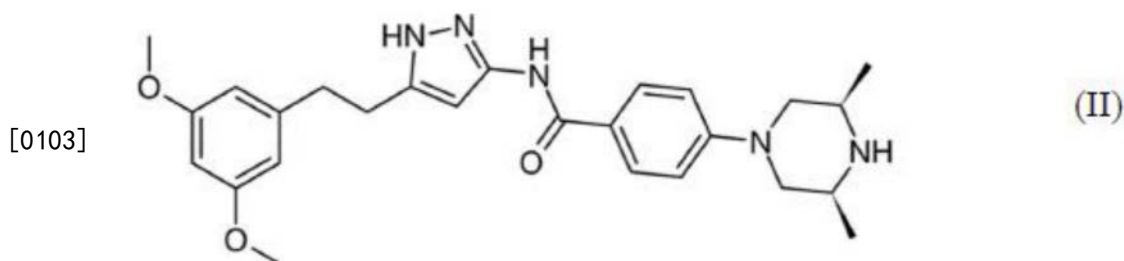
[0098] 在一些方面,例如,HR-NMIBC或IR-NMIBC可用N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺 (本文称为“JNJ-42756493”或“JNJ493”或厄达替尼) (包括其任何互变异构形式、其N-氧化物、其药学上可接受的盐或其溶剂化物) 治疗。在一些实施例中,FGFR抑制剂可以是具有式 (I) 的化合物,也称为厄达替尼:



[0100] 或其药学上可接受的盐。在一些方面,药学上可接受的盐是HCl盐。在优选的方面,使用厄达替尼碱。

[0101] 厄达替尼(也称为ERDA)(每天一次的口服泛FGFR激酶抑制剂)已获得美国食品和药物管理局(FDA)的批准,用于治疗患有局部晚期UC或mUC(具有易感的FGFR3或FGFR2遗传改变)的成年患者,且该成年患者在含铂化学疗法前的至少一线期间或之后(包括在新辅助或辅助的含铂化学疗法的12个月内)有进展。Loriot Y等人NEJM.[新英格兰医学期刊]2019;381:338-48。厄达替尼在mUC和FGFR表达改变的患者中显示临床益处和耐受性。Tabernero J,等人J Clin Oncol.[临床肿瘤学杂志]2015;33:3401-3408;Soria J-C,等人Ann Oncol.[肿瘤学年鉴]2016;27(增刊6):vi266-vi295.摘要781PD;Siefker-Radtke A0,等人ASCO 2018.摘要4503;Siefker-Radtke A,等人ASCO-GU 2018.摘要450。

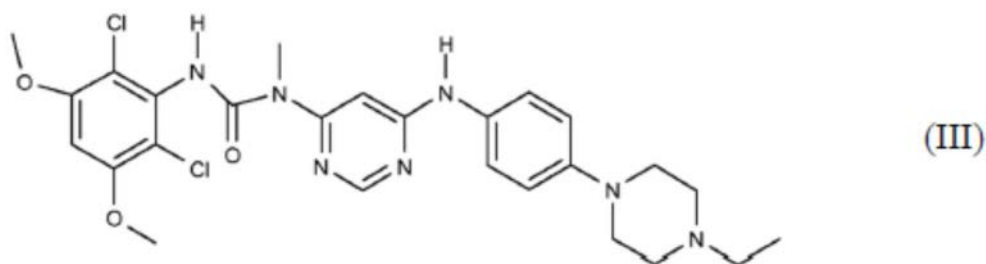
[0102] 在一些实施例中,HR-NMIBC或IR-NMIBC可以用FGFR抑制剂治疗,其中该FGFR抑制剂是N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]-4-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺(AZD4547)(如Gavine,P.R.,等人,AZD4547:An Orally Bioavailable,Potent,and Selective Inhibitor of the Fibroblast Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Family[AZD4547:成纤维细胞生长因子受体酪氨酸激酶家族的口服生物可利用的、强效和选择性抑制剂],Cancer Res.[癌症研究]2012年4月15日72:2045中所述的),



[0104] 当化学上可能时,包括其任何互变异构或立体化学异构形式、以及其N-氧化物、其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

[0105] 在一些实施例中,HR-NMIBC或IR-NMIBC可以用FGFR抑制剂治疗,其中该FGFR抑制剂是3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-甲基-尿素(NVP-BGJ398)(如国际公开号WO 2006/000420中所述的),

[0106]

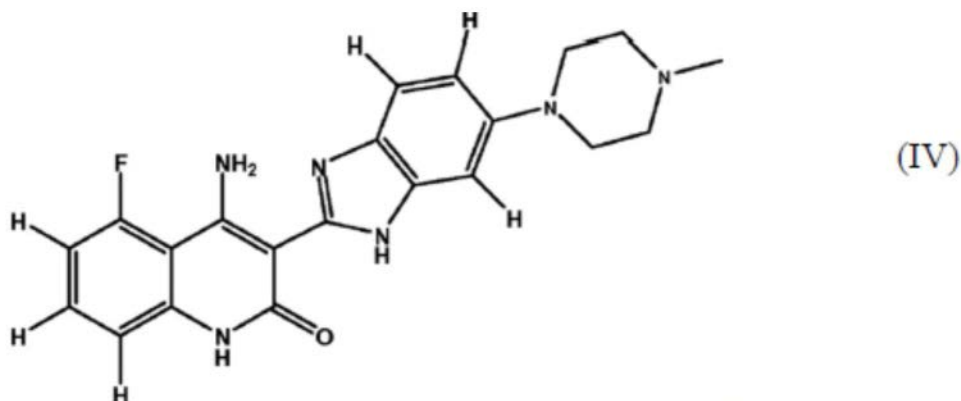


(III)

[0107] 当化学上可能时,包括其任何互变异构或立体化学异构形式、以及其N-氧化物、其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

[0108] 在一些实施例中,HR-NMIBC或IR-NMIBC可以用FGFR抑制剂治疗,其中该FGFR抑制剂是4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮(多韦替尼(dovitinib))(如国际公开No.WO2006/127926:

[0109]

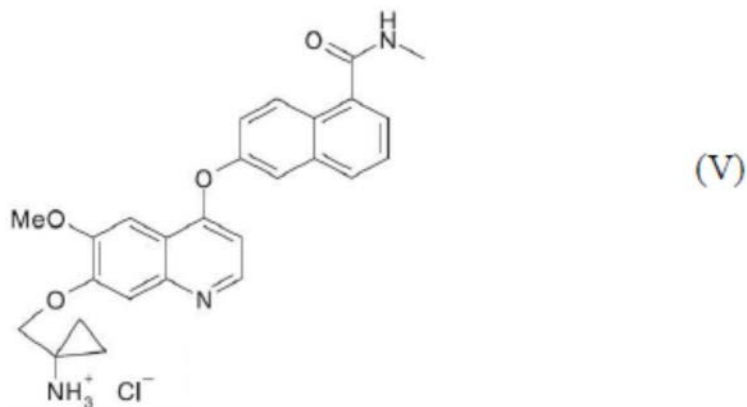


(IV)

[0110] 当化学上可能时,包括其任何互变异构或立体化学异构形式、以及其N-氧化物、其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

[0111] 在一些实施例中,HR-NMIBC或IR-NMIBC可以用FGFR抑制剂治疗,其中该FGFR抑制剂是6-(7-((1-氨基环丙基)-甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺(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是VEGFR和FGFR的强效双重抑制剂,可在多种临床前模型中发挥抗肿瘤活性],Cancer Res[癌症研究]2011年2月15日71(A)1396-1405和国际公开号WO 2008/112408中所述的),

[0112]

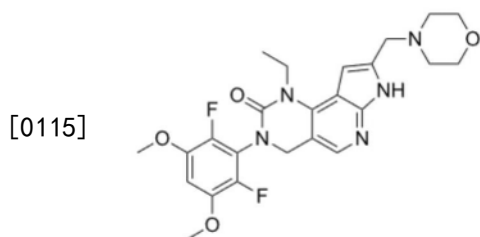


(V)

[0113] 当化学上可能时,包括其任何互变异构或立体化学异构形式、以及其N-氧化物、其

药学上可接受的盐或其溶剂化物。

[0114] 在一些实施例中,HR-NMIBC或IR-NMIBC可以用FGFR抑制剂治疗,其中该FGFR抑制剂是培米替尼(Pemigatinib) (11-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-13-乙基-4-(吗啉-4-基甲基)-5,7,11,13-四氮三环[7.4.0.0<sup>2,6</sup>]十三碳-1,3,6,8-四烯-12-酮:



[0116] 当化学上可能时,包括其任何互变异构或立体化学异构形式、以及其N-氧化物、其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

[0117] 另外合适的FGFR抑制剂包括BAY1163877(拜耳公司(Bayer))、BAY1179470(拜耳公司)、TAS-120(大宝公司(Taiho))、ARQ087(阿库利(ArQule))、ASP5878(阿斯泰来公司(Astellas))、FF284(中外制药株式会社(Chugai))、FP-1039(GSK/FivePrime)、Blueprint、LY-2874455(美国礼来公司(Lilly))、RG-7444(罗氏公司(Roche))、或其任何组合(当化学上可能时,包括其任何互变异构或立体化学异构形式、以及其N-氧化物、其药学上可接受的盐或其溶剂化物)。

[0118] 在实施例中,将通常地FGFR抑制剂,以及特别地厄达替尼作为药学上可接受的盐施用。在优选的实施例中,将通常地FGFR抑制剂,以及更特别地厄达替尼以碱形式施用。在实施例中,将通常地FGFR抑制剂,以及特别地厄达替尼以相当于8mg碱当量或相当于9mg碱当量的量作为药学上可接受的盐施用。在实施例中,将通常地FGFR抑制剂,以及特别地厄达替尼以相当于6mg碱当量的量作为药学上可接受的盐施用。在实施例中,将通常地FGFR抑制剂,以及更特别地厄达替尼以8mg或9mg的量以碱形式施用。在实施例中,将通常地FGFR抑制剂,以及更特别地厄达替尼以6mg的量以碱形式施用。

[0119] 这些盐可通过例如使通常地FGFR抑制剂,以及更特别地厄达替尼与适当的酸在适当的溶剂中反应来制备。

[0120] 酸加成盐可以与酸(无机酸和有机酸两者)形成。酸加成盐的实例包括与选自下组的酸形成的盐,该组由以下组成:乙酸、盐酸、氢碘酸、磷酸、硝酸、硫酸、柠檬酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、苹果酸、羟乙磺酸、富马酸、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。酸加成盐的另一个组包括从以下酸形成的盐:乙酸、己二酸、抗坏血酸、天冬氨酸、柠檬酸、DL-乳酸、富马酸、葡糖酸、葡糖醛酸、马尿酸、盐酸、谷氨酸、DL-苹果酸、甲磺酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸和酒石酸。

[0121] 在实施例中,将通常地FGFR抑制剂,以及更特别地厄达替尼以溶剂化物的形式施用。如本文使用,术语“溶剂化物”是指厄达替尼与一种或多种溶剂分子的物理缔合。这种物理缔合涉及不同程度的离子和共价键合,包括氢键键合。在某些情况下,溶剂化物能够分离(例如当一种或多种溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时)。术语“溶剂化物”旨在涵盖溶液相和可分离的溶剂化物这两者。可以形成溶剂化物的溶剂的非限制性实例包括水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺等。

[0122] 溶剂化物在药物化学中是熟知的。它们对于制备物质的过程(例如关于它们的纯化)、物质的储存(例如其稳定性)和物质处理的容易性是重要的,并且通常作为化学合成的分离或纯化阶段的一部分形成。本领域技术人员可以借助于标准的和长期使用技术确定水合物或其他溶剂化物是否已经通过用于制备给定化合物的分离条件或纯化条件而形成。此类技术的实例包括热重量分析(TGA)、差示扫描量热法(DSC)、X射线结晶学(例如单晶X射线结晶学或X射线粉末衍射)和固态NMR(SS-NMR,也称为魔角旋转NMR或MAS-NMR)。此类技术与NMR、IR、HPLC和MS一样,是熟练的化学家的标准分析工具包的一部分。可替代地,技术人员可以使用结晶条件有意地形成溶剂化物,这些结晶条件包括特定溶剂化物所需的一定量的溶剂。此后,上述标准方法可以用于确定溶剂化物是否已形成。还涵盖任何复合物(例如与如环糊精的化合物的包合复合物或笼形包合物、或与金属的复合物)。

[0123] 此外,化合物可具有一种或多种多晶型(结晶)或无定形形式。

[0124] 这些化合物包括具有一个或多个同位素取代的化合物,并且对具体元素的提及包括在其范围内所述元素的所有同位素。例如,提及氢包括在其范围内的 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ (D)、和 $^3\text{H}$ (T)。类似地,提及碳和氧分别包括在其范围内的 $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 和 $^{14}\text{C}$ 以及 $^{16}\text{O}$ 和 $^{18}\text{O}$ 。这些同位素可以是放射性的或非放射性的。在一个实施例中,化合物不含放射性同位素。此类化合物对于治疗用途是优选的。然而,在另一个实施例中,化合物可以含有一种或多种放射性同位素。含有此类放射性同位素的化合物在诊断的上下文中可以是有用的。

[0125] 治疗方法和用途

[0126] 本文描述了治疗HR-NMIBC的方法,这些方法包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:向患者施用剂量为约8mg/天的FGFR抑制剂,该患者已被诊断患有HR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。

[0127] 本文描述了治疗HR-NMIBC的方法,这些方法包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:向患者施用剂量为约6mg/天的FGFR抑制剂,该患者已被诊断患有HR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。

[0128] 本文进一步提供了治疗IR-NMIBC的方法,这些方法包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:向患者施用剂量为约8mg/天的FGFR抑制剂,该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。

[0129] 本文进一步提供了治疗IR-NMIBC的方法,这些方法包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:向患者施用剂量为约6mg/天的FGFR抑制剂,该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。

[0130] 本文描述了FGFR抑制剂,特别是以约8mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约8mg/天的厄达替尼用于制造治疗患者的药物的用途,该患者已被诊断患有HR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。

[0131] 本文描述了FGFR抑制剂,特别是以约6mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼用于制造治疗患者的药物的用途,该患者已被诊断患有HR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。

[0132] 本文描述了FGFR抑制剂用于制造治疗患者的药物的用途,该患者已被诊断患有HR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,特别是其中施用或待施用剂量为约8mg/天的FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0133] 本文描述了FGFR抑制剂用于制造治疗患者的药物的用途,该患者已被诊断患有HR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,特别是其中施用或待施用剂量为约6mg/天的FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0134] 本文描述了FGFR抑制剂,特别是以约8mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约8mg/天的厄达替尼用于制造治疗患者的药物的用途,该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。

[0135] 本文描述了FGFR抑制剂,特别是以约6mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼用于制造治疗患者的药物的用途,该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。

[0136] 本文描述了FGFR抑制剂用于制造治疗患者的药物的用途,该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,特别是其中施用或待施用剂量为约8mg/天的FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0137] 本文描述了FGFR抑制剂用于制造治疗患者的药物的用途,该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,特别是其中施用或待施用剂量为约6mg/天的FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0138] 本文描述了用于在患者的治疗中使用的FGFR抑制剂,该患者已被诊断患有HR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,特别是其中施用或待施用剂量为约8mg/天的FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0139] 本文描述了用于在患者的治疗中使用的FGFR抑制剂,该患者已被诊断患有HR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,特别是其中施用或待施用剂量为约6mg/天的FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0140] 本文描述了用于在患者的治疗中使用的FGFR抑制剂,该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,特别是其中施用或待施用剂量为约8mg/天的FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0141] 本文描述了用于在患者的治疗中使用的FGFR抑制剂,该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,特别是其中施用或待施用剂量为约6mg/天的FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0142] 所述方法和用途还涵盖向已被诊断患有HR-NHIMB或IR-NMIBC的患者施用至少一种、一种、两种、三种或四种FGFR抑制剂。

[0143] 在某些实施例中,该患者在所述FGFR抑制剂的施用前接受了至少一种疗法。在另一个实施例中,患者在所述FGFR抑制剂的所述施用前接受了BCG疗法。

[0144] 在一些实施例中,该BCG疗法是充分的BCG疗法。充分的BCG疗法的最低要求包括(1)在6个月的时间段内,初始诱导疗程的6次全剂量中的至少5次加至少维持1次(每周3次全剂量中的2次),或(2)初始诱导疗程的6次全剂量中的至少5次加第二诱导疗程的6次全剂量中的至少2次。全剂量的BCG包含具有 $1 \times 10^8$ 个集落形成单位(CFU)的1个满的小瓶。

[0145] 在一些实施例中,该患者对BCG疗法无响应。如果患者具有以下复发性疾病状态中的一种并且如果该患者接受了充分的BCG治疗,则该患者对BCG疗法无响应。复发性疾病状态是:(1)在完成充分的BCG疗法的12个月内,单独的持续性或复发性原位癌(CIS)或复发性Ta/T1(无创性乳头状疾病/肿瘤侵入上皮结缔组织)疾病,(2)在完成充分的BCG疗法的6

个月内,复发性高级别Ta/T1疾病,或(3)诱导BCG疗程后的首次疾病评估为T1高级别。

[0146] 在仍另一个实施例中,该患者经历过BCG。如果患者在完成BCG疗法的12个月内复发了高级别Ta/T1疾病并且其先前的BCG疗法是最低治疗要求,则该患者经历了BCG。最低治疗要求是:(1)初始诱导疗程的6次全剂量中的至少5次;和(2)在6个月的时间段内,初始诱导疗程的6次全剂量中的至少5次加至少维持1次(每周3次全剂量中的2次)。在维持期间允许一半的剂量或三分之一的剂量。

[0147] 在某些实施例中,该患者患有乳头状肿瘤。乳头状肿瘤可以从排列在器官内部的组织中生长并且可以发生在膀胱、甲状腺和乳房中。

[0148] 在另一个实施例中,该患者患有原位癌。在某些实施例中,原位癌是指保留在其最初形成的地方的一群异常细胞。在某些实施例中,该患者患有0期的疾病。

[0149] 在一些实施例中,在一些实施例中,该患者先前未接受或不适用于膀胱切除术,即,去除全部或部分膀胱或去除体内的囊肿的手术。资格的确定可以例如由治疗医师进行。

[0150] 在一些实施例中,该患者经历不完全尿道切除术,例如,用通过尿道插入的特殊设备切除组织的手术。

[0151] 在某些实施例中,相对于已经施用安慰剂的患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者群体,FGFR抑制剂的所述施用提供了增加的RFS、进展时间、疾病恶化时间、疾病特异性存活、OS、RFS率、RFS2、或CR。在某些实施例中,相对于已经施用安慰剂的患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者群体,该FGFR抑制剂的所述施用提供了增加的RFS。在某些实施例中,相对于已经施用安慰剂的患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者群体,该FGFR抑制剂的所述施用提供了增加的进展时间。在某些实施例中,相对于已经施用安慰剂的患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者群体,该FGFR抑制剂的所述施用提供了增加的疾病恶化时间。在某些实施例中,相对于已经施用安慰剂的患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者群体,该FGFR抑制剂的所述施用提供了疾病特异性生存。在某些实施例中,相对于已经施用安慰剂的患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者群体,该FGFR抑制剂的所述施用提供了增加的OS。在某些实施例中,相对于已经施用安慰剂的患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者群体,该FGFR抑制剂的所述施用提供了增加的RFS率。在某些实施例中,相对于已经施用安慰剂的患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者群体,该FGFR抑制剂的所述施用提供了增加的RFS2。在某些实施例中,相对于已经施用安慰剂的患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者群体,该FGFR抑制剂的所述施用提供了增加的CR。

[0152] 在某些实施例中,在第6个月确定RFS率的增加。在某些实施例中,在第12个月确定RFS率的增加。在某些实施例中,在第24个月确定RFS率的增加。

[0153] 在某些实施例中,抗肿瘤活性的改善是相对于安慰剂治疗。在某些实施例中,抗肿瘤活性的改善是相对于无治疗。在某些实施例中,抗肿瘤活性的改善是相对于标准护理。在某些实施例中,抗肿瘤活性的改善是相对于研究者的选择。在某些实施例中,抗肿瘤活性的改善是相对于已经施用膀胱灌注吉西他滨的患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者群体。在某些实施例中,抗肿瘤活性的改善是相对于已经施用膀胱灌注丝裂霉素C(MMC)/温热MMC的患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者群体。

[0154] 吉西他滨(其是吉西他滨盐酸盐(也称为**GEMZAR®**)的活性成分)是可以通过膀胱灌注装置,例如通过导尿管进入膀胱来施用的核苷代谢抑制剂。吉西他滨可以以200mg/单次用小瓶或1g/单次用小瓶施用。吉西他滨HCl是2'-脱氧-2',2'-二氟胞苷单盐酸

盐( $\beta$ -异构体)。

[0155] 丝裂霉素C(也称为MUTAMYCIN®)是分离自细菌头状链霉菌和其他链霉菌细菌物种的、可以通过膀胱灌注装置来施用的甲基吡丙啶并吡咯并吡啶二酮抗肿瘤抗生素。MMC的膀胱灌注施用可以任选地是温热的,例如,微波诱导高温的同时膀胱灌注施用。为了实现微波诱导的高温,敷贴器(applicator)可以经由直接辐照来将高温加热递送至膀胱壁。

[0156] 在一些实施例中,该患者在约6个月时显示对FGFR抑制剂的CR。在一些实施例中,该患者在约3个月时显示对FGFR抑制剂的CR。

[0157] 本文还提供了用于在已被诊断患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者中改善RFS、进展时间、疾病恶化时间、疾病特异性存活、OS、RFS率、RFS2、或CR的方法或用途(相对于已被诊断患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的、且未接受用FGFR抑制剂治疗的患者),所述方法包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:向患者施用FGFR抑制剂,特别是以约8mg/天的剂量或特别是以约6mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约8mg/天的厄达替尼或者更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼,该患者已被诊断患有HR-NMIBC或IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。在某些实施例中,本文还提供了用于在已被诊断患有HR-NMIBC的患者中改善RFS的方法或用途(相对于已被诊断患有HR-NMIBC的、且未接受用FGFR抑制剂的治疗的患者),所述方法包括向患者施用FGFR抑制剂,特别是以约8mg/天的剂量或特别是以约6mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约8mg/天的厄达替尼或者更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼,该患者已被诊断患有HR-NMIBC或IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。在某些实施例中,本文还提供了用于在已被诊断患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者中改善进展时间的方法或用途(相对于已被诊断患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的且未接受用FGFR抑制剂的治疗的患者),所述方法包括向患者施用FGFR抑制剂,特别是以约8mg/天的剂量或特别是以约6mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约8mg/天的厄达替尼或者更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼,该患者已被诊断患有HR-NMIBC或IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。在某些实施例中,本文还提供了用于在已被诊断患有HR-NMIBC的患者中改善疾病恶化时间的方法或用途(相对于已被诊断患有HR-NMIBC的且未接受用FGFR抑制剂的治疗的患者),所述方法包括向患者施用FGFR抑制剂,特别是以约8mg/天的剂量或特别是以约6mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约8mg/天的厄达替尼或者更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼,该患者已被诊断患有HR-NMIBC或IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。在某些实施例中,本文还提供了用于在已被诊断患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者中改善疾病特异性生存的方法或用途(相对于已被诊断患有HR-NMIBC的、且未接受用FGFR抑制剂的治疗的患者),所述方法包括向患者施用FGFR抑制剂,特别是以约8mg/天的剂量或特别是以约6mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约8mg/天的厄达替尼或者更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼,该患者已被诊断患有HR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。在某些实施例中,本文还提供了用于在已被诊断患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者中改善OS的方法或用途(相对于已被诊断患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的且未接受用FGFR抑制剂的治疗的患者),所述方法包括向患者施用FGFR抑制剂,特别是以约8mg/天的剂量或特别是以约6mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为

约8mg/天的厄达替尼或者更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼,该患者已被诊断患有HR-NMIBC或IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。在某些实施例中,本文还提供了用于在已被诊断患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者中改善RFS率的方法或用途(相对于已被诊断患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的且未接受用FGFR抑制剂的进行治疗的患者),所述方法包括向患者施用FGFR抑制剂,特别是以约8mg/天的剂量或特别是以约6mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约8mg/天的厄达替尼或者更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼,该患者已被诊断患有HR-NMIBC或IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。在某些实施例中,本文还提供了用于在已被诊断患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者中改善RFS2的方法或用途(相对于已被诊断患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的且未接受用FGFR抑制剂的进行治疗的患者),所述方法包括向患者施用FGFR抑制剂,特别是以约8mg/天的剂量或特别是以约6mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约8mg/天的厄达替尼或者更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼,该患者已被诊断患有HR-NMIBC或IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。在某些实施例中,本文还提供了用于在已被诊断患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者中改善CR的方法或用途(相对于已被诊断患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的且未接受用FGFR抑制剂的进行治疗的患者),所述方法包括向患者施用FGFR抑制剂,特别是以约8mg/天的剂量或特别是以约6mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约8mg/天的厄达替尼或者更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼,该患者已被诊断患有HR-NMIBC或IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。

[0158] 在某些实施例中,改善是相对于安慰剂治疗。在某些实施例中,抗肿瘤活性的改善是相对于无治疗。在某些实施例中,抗肿瘤活性的改善是相对于标准护理。在某些实施例中,抗肿瘤活性的改善是相对于研究者的选择。在某些实施例中,抗肿瘤活性的改善是相对于已经施用膀胱灌注吉西他滨的患有HR-NMIBC的患者群体。在某些实施例中,抗肿瘤活性的改善是相对于已经施用膀胱灌注丝裂霉素C(MMC)/温热MMC的患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者群体。

[0159] 评估样品是否存在一种或多种FGFR遗传改变

[0160] 本文还描述了治疗HR-NMIBC的方法,这些方法包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:(a) 评估来自已被诊断患有HR-NMIBC的患者的生物样品是否存在一种或多种成纤维细胞生长因子受体(FGFR)基因改变;并且(b) 如果该样品中存在一种或多种FGFR基因改变,则向该患者施用FGFR抑制剂,特别是以约8mg/天的剂量或特别是以约6mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约8mg/天的厄达替尼或者更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼。

[0161] 本文还描述了治疗IR-NMIBC的方法,这些方法包括(a) 评估来自已被诊断患有IR-NMIBC的患者的生物样品是否存在一种或多种FGFR基因改变,特别是一种或多种FGFR2或FGFR3改变;并且(b) 如果该样品中存在一种或多种FGFR基因改变,则向该患者施用FGFR抑制剂,特别是以约8mg/天的剂量或特别是以约6mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约8mg/天的厄达替尼或者更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼。

[0162] 本文描述了FGFR抑制剂,特别是以约8mg/天的剂量或特别是以约6mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约8mg/天的厄达替尼或者更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼用于制造治疗患者的药物的用途,该患者已被诊断患有HR-NMIBC、且带有至少一种

FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,并且其中在评估来自患者的生物样品是否存在一种或多种FGFR2或3基因改变后,并且如果该样品中存在一种或多种FGFR2或3基因改变,则施用或待施用该FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0163] 本文描述了FGFR抑制剂用于制造治疗患者的药物的用途,该患者已被诊断患有HR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,特别是其中施用或待施用剂量为约8mg/天的FGFR抑制剂,特别是厄达替尼;并且其中在评估来自患者的生物样品是否存在一种或多种FGFR2或3基因改变后,并且如果该样品中存在一种或多种FGFR2或3基因改变,则施用或待施用该FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。在实施例中,施用或待施用剂量为约6mg/天的该FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0164] 本文描述了FGFR抑制剂,特别是以约8mg/天的剂量或特别是以约6mg/天的剂量,特别是厄达替尼,更特别是剂量为约8mg/天的厄达替尼或者更特别是剂量为约6mg/天的厄达替尼用于制造治疗患者的药物的用途,该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,并且其中在评估来自患者的生物样品是否存在一种或多种FGFR2或3基因改变后,并且如果该样品中存在一种或多种FGFR2或3基因改变,则施用或待施用该FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0165] 本文描述了FGFR抑制剂用于制造治疗患者的药物的用途,该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,特别是其中施用或待施用剂量为约8mg/天的FGFR抑制剂,特别是厄达替尼,并且其中在评估来自患者的生物样品是否存在一种或多种FGFR2或3基因改变后,并且如果该样品中存在一种或多种FGFR2或3基因改变,则施用或待施用该FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。在实施例中,施用或待施用剂量为约6mg/天的该FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0166] 本文描述了用于在患者的治疗中使用的FGFR抑制剂,该患者已被诊断患有HR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,特别是其中施用或待施用剂量为约8mg/天的FGFR抑制剂,特别是厄达替尼,并且其中在评估来自患者的生物样品是否存在一种或多种FGFR2或3基因改变后,并且如果该样品中存在一种或多种FGFR2或3基因改变,则施用或待施用该FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。在实施例中,施用或待施用剂量为约6mg/天的该FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0167] 本文描述了用于在患者的治疗中使用的FGFR抑制剂,该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变,特别是其中施用或待施用剂量为约8mg/天的FGFR抑制剂,特别是厄达替尼,并且其中在评估来自患者的生物样品是否存在一种或多种FGFR2或3基因改变后,并且如果该样品中存在一种或多种FGFR2或3基因改变,则施用或待施用该FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。在实施例中,施用或待施用剂量为约6mg/天的该FGFR抑制剂,特别是厄达替尼。

[0168] 用于评估生物样品中是否存在一种或多种FGFR遗传改变的以下方法同样适用于任何以上披露的治疗方法和用途。

[0169] 如果来自患者的生物样品中存在一种或多种FGFR遗传改变,则披露的方法适用于治疗患者的癌症。在一些实施例中,该FGFR遗传改变可以是一种或多种FGFR融合基因,特别是一种或多种FGFR2或FGFR3融合基因。在一些实施例中,该FGFR遗传改变可以是一种或多种FGFR突变,特别是一种或多种FGFR3突变。在一些实施例中,该FGFR遗传改变可以是一种

或多种FGFR扩增。在一些实施例中,一种或多种FGFR遗传改变的组合可以存在于来自患者的生物样品中。例如,在一些实施例中,这些FGFR遗传改变可以是一种或多种FGFR融合基因和一种或多种FGFR突变。在一些实施例中,这些FGFR遗传改变可以是一种或多种FGFR融合基因和一种或多种FGFR扩增。在一些实施例中,这些FGFR遗传改变可以是一种或多种FGFR突变和一种或多种FGFR扩增。在又其他的实施例中,这些FGFR遗传改变可以是一种或多种FGFR融合基因、突变、和扩增。表1中提供了示例性FGFR融合基因,并且其包括但不限于:FGFR2-BICC1;FGFR2-CASP7;FGFR3-BAIAP2L1;FGFR3-TACC3V1;FGFR3-TACC3 V3;或其组合。

[0170] 本文的方法部分以及W0 2016/048833和美国专利申请序列号16/723,975(以其全文并入本文)中描述了用于评估生物样品中是否存在一种或多种FGFR遗传改变的合适方法。例如并且不旨在进行限制,评估生物样品中是否存在一种或多种FGFR遗传改变可以包括以下步骤的任何组合:从生物样品中分离RNA;从RNA合成cDNA;并且扩增cDNA(预扩增的或未预扩增的)。在一些实施例中,评估生物样品中是否存在一种或多种FGFR遗传改变可以包括:用一对结合并扩增一种或多种FGFR基因改变的引物来扩增患者的cDNA;并且确定样品中是否存在一种或多种FGFR遗传改变。在一些方面,cDNA可以是预扩增的。在一些方面,评估步骤可以包括从样品中分离RNA、从分离的RNA合成cDNA、以及预扩增cDNA。

[0171] 用于进行扩增步骤的合适引物对包括但不限于W0 2016/048833中披露的那些,如下表3所示例的:

[0172] 表3

[0173]

| 靶标             | 正向引物                                      | 反向引物 5'-3'                                  |
|----------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|
| FGFR3-TACC3 V1 | GACCTGGACCGTGTCTTACC<br>(SEQ ID NO:5)     | CTTCCCCAGTTCCAGGTTCTT<br>(SEQ ID NO:6)      |
| FGFR3-TACC3 V3 | AGGACCTGGACCGTGTCTT<br>(SEQ ID NO:7)      | TATAGGTCCGGTGGACAGGG<br>(SEQ ID NO:8)       |
| FGFR3-BAIAP2L1 | CTGGACCGTGTCTTACCGT<br>(SEQ ID NO:9)      | GCAGCCCAGGATTGAACTGT<br>(SEQ ID NO:10)      |
| FGFR2-BICC1    | TGGATCGAATTCTCACTCTCAC<br>(SEQ ID NO:11)  | GCCAAGCAATCTGCGTATTTG<br>(SEQ ID NO:12)     |
| FGFR2-CASP7    | GCTCTTCAATACAGCCCTGATCA<br>(SEQ ID NO:13) | ACTTGGATCGAATTCTCACTCTCA<br>(SEQ ID NO:14)  |
| FGFR2-CCDC6    | TGGATCGAATTCTCACTCTCAC<br>(SEQ ID NO:15)  | GCAAAGCCTGAATTTTCTTGAATAA<br>(SEQ ID NO:16) |
| FGFR3 R248C    | GCATCCGGCAGACGTACA<br>(SEQ ID NO:17)      | CCCCGCCTGCAGGAT<br>(SEQ ID NO:18)           |
| FGFR3 S249C    | GCATCCGGCAGACGTACA<br>(SEQ ID NO:19)      | CCCCGCCTGCAGGAT<br>(SEQ ID NO:20)           |
| FGFR3 G370C    | AGGAGCTGGTGGAGGCTGA<br>(SEQ ID NO:21)     | CCGTAGCTGAGGATGCCTG<br>(SEQ ID NO:22)       |
| FGFR3 Y373C    | CTGGTGGAGGCTGACGAG<br>(SEQ ID NO:23)      | AGCCACCCCGTAGCT<br>(SEQ ID NO:24)           |
| FGFR3 R248C    | GTCGTGGAGAACAAGTTTGGC<br>(SEQ ID NO:25)   | GTCTGGTTGGCCGGCAG<br>(SEQ ID NO:26)         |
| FGFR3 S249C    | GTCGTGGAGAACAAGTTTGGC<br>(SEQ ID NO:27)   | GTCTGGTTGGCCGGCAG<br>(SEQ ID NO:28)         |
| FGFR3 G370C    | AGGAGCTGGTGGAGGCTGA<br>(SEQ ID NO:29)     | CCGTAGCTGAGGATGCCTG<br>(SEQ ID NO:30)       |
| FGFR3 Y373C    | GACGAGGCGGGCAGTG<br>(SEQ ID NO:31)        | GAAGAAGCCACCCCGTAG<br>(SEQ ID NO:32)        |

[0174] 可以在任何合适的时间点(包括在诊断时、肿瘤切除后、一线疗法后、临床治疗期间或其任意组合)评估一种或多种FGFR基因改变的存在。

[0175] 例如,可以分析取自患者的生物样品,以确定患者患有或可能患有的病症或疾病(诸如癌症)是否是以遗传异常或异常蛋白质表达为特征的病症或疾病,该遗传异常或异常蛋白质表达导致FGFR的水平或活性的上调,或导致对正常FGFR活性的途径的敏化,或导致这些生长因子信号传导途径(诸如生长因子配体水平或生长因子配体活性)的上调,或导致FGFR活化的下游的生物化学途径的上调。

[0176] 导致FGFR信号的活化或敏化的这类异常的实例包括凋亡途径的丧失或抑制、受体或配体的上调,或者受体或配体的遗传改变(例如PTK变体)的存在。具有FGFR1、FGFR2或FGFR3或FGFR4遗传改变或FGFR1的上调(特别是过表达)、或FGFR2或FGFR3的功能获得性遗传改变的肿瘤对FGFR抑制剂可以是特别敏感的。

[0177] 这些方法、批准的药物产品和用途可进一步包括在施用步骤之前评估生物样品中一种或多种FGFR遗传改变的存在。

[0178] 诊断测试和筛选通常对选自肿瘤活检样品、血样(脱落肿瘤细胞的分离与富集)、

粪便活检、痰、染色体分析、胸膜液、腹膜液、口腔粘膜涂片、活检、循环DNA或尿的生物样品进行。在某些实施例中,该生物样品是血液、淋巴液、骨髓、实体瘤样品或其任何组合。在某些实施例中,该生物样品是实体瘤样品。在某些实施例中,该生物样品是血液样品。在某些实施例中,该生物样品是尿样品。

[0179] 鉴定和分析蛋白质的遗传改变和上调的方法是本领域技术人员已知的。筛选方法可以包括但不限于:标准方法诸如逆转录酶聚合酶链反应(RT PCR),或原位杂交诸如荧光原位杂交(FISH)。

[0180] 携带FGFR中的遗传改变,特别是如本文所述的FGFR遗传改变的个体的鉴定可能意味着该患者将特别适合用厄达替尼治疗。在治疗前可以优先筛选肿瘤中是否存在FGFR变体。筛选过程将典型地涉及直接测序、寡核苷酸微阵列分析或突变特异性抗体。此外,对此类遗传改变的肿瘤的诊断可以使用本领域技术人员已知的技术和如本文所述的技术(诸如RT-PCR和FISH)来进行。

[0181] 此外,例如FGFR的遗传改变可以通过使用PCR对例如肿瘤活检直接测序和如上文所述对PCR产物直接测序的方法来鉴定。本领域技术人员将认识到,用于检测上述蛋白质的过表达、活化或突变的所有此类熟知的技术都可以适用于本案例。

[0182] 在通过RT-PCR的筛选中,在由PCR进行cDNA扩增后,通过创建mRNA的cDNA拷贝来评定肿瘤中mRNA的水平。PCR扩增方法、引物的选择和扩增条件是本领域技术人员已知的。核酸操作和PCR通过标准方法进行,如例如Ausubel,F.M.等人编辑(2004)Current Protocols in Molecular Biology[分子生物学实验室指南],约翰威利父子出版公司(John Wiley& Sons Inc.),或Innis,M.A.等人编辑(1990)PCR Protocols:a guide to methods and applications[PCR方案:方法和应用指南],圣地亚哥学术出版社(Academic Press,San Diego)中所述。涉及核酸技术的反应和操作还描述于Sambrook等人,(2001),第3版,Molecular Cloning:A Laboratory Manual[分子克隆:实验室手册],冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory Press)中。替代性地,可以使用可商购获得的RT-PCR试剂盒(例如罗氏分子生物化学公司(Roche Molecular Biochemicals)),或如在美国专利4,666,828;4,683,202;4,801,531;5,192,659;5,272,057;5,882,864和6,218,529中列出并且通过引用并入本文的方法。用于评定mRNA表达的原位杂交技术的一个实例是荧光原位杂交(FISH)(参见Angerer(1987)Meth.Enzymol.[酶学方法],152:649)。

[0183] 通常,原位杂交包括以下主要步骤:(1)固定待分析的组织;(2)对样品进行预杂交处理,以增加靶核酸的可接近性,并减少非特异性结合;(3)使核酸混合物与生物结构或组织中的核酸杂交;(4)杂交后洗涤,以除去未在杂交中结合的核酸片段,以及(5)检测杂交的核酸片段。在此类应用中使用的探针一般例如用放射性同位素或荧光报道分子进行标记。优选的探针是足够长的,例如,约50、100或200个核苷酸至约1000个或更多个核苷酸,以能够在严格条件下与一种或多种靶核酸特异性杂交。用于进行FISH的标准方法描述于Ausubel,F.M.等人编辑(2004)Current Protocols in Molecular Biology[分子生物学实验室指南],约翰·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[癌症的分子诊断,方法和方案]第2版中所著的Fluorescence In Situ Hybridization:Technical Overview[荧光原位杂交:技术概要];ISBN:1-59259-760-2;2004年3月,第077至088页;Series:Methods in

Molecular Medicine[分子医学方法丛书]中。

[0184] (DePrimo等人,(2003),BMC Cancer[BMC癌症],3:3)描述了用于基因表达谱分析的方法。简言之,该方案如下:使用(dT) 24寡聚物(SEQ ID NO:38:ttttttttttt tttttttttt tttt)由总RNA合成双链cDNA,首先启动第一链cDNA合成,接着用随机六聚物引物进行第二链cDNA合成。将双链cDNA用作模板,用于使用生物素酰化的核糖核苷酸进行cRNA的体外转录。根据昂飞公司(Affymetrix)(美国加利福尼亚州圣克拉拉(Santa Clara,CA,USA))描述的方案将cRNA进行化学片段化,然后在人类基因组阵列上杂交过夜。

[0185] 替代性地,从mRNA表达的蛋白产物可以通过肿瘤样品的免疫组织化学、用微量滴定板的固相免疫测定、蛋白质印迹、2维SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳、ELISA、流式细胞仪和本领域已知的用于检测具体蛋白质的其他方法进行测定。检测方法将包括使用位点特异性抗体。技术人员将认识到,所有此类熟知的用于检测FGFR上调或者检测FGFR变体或突变体的技术都可以适用于本案例。

[0186] 蛋白质(诸如FGFR)的异常水平可以使用标准酶测定(例如本文所述的那些测定)来测量。还可以在组织样品(例如肿瘤组织)中检测到活化或过表达。通过用一种测定诸如来自佳美国际公司(Chemicon International)的测定来测量酪氨酸激酶活性。将从样品裂解物中免疫沉淀出感兴趣的酪氨酸激酶,并测量其活性。

[0187] 用于测量FGFR(包括其同种型)的过表达或活化的替代性方法包括测量微血管密度。这可以例如使用由Orre和Rogers描述的方法(Int J Cancer[国际癌症杂志](1999),84(2)101-8)来测量。测定方法还包括标志物的使用。

[0188] 因此,所有这些技术也可以用于鉴定特别适合用本发明的化合物治疗的肿瘤。

[0189] 厄达替尼特别可用于治疗具有遗传改变的FGFR,特别是突变的FGFR的患者。在某些实施例中,HR-NMIBC或IR-NMIBC对FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变易感。在某些实施例中,FGFR2或FGFR3遗传改变是FGFR3基因突变或FGFR2或FGFR3基因融合。在一些实施例中,该FGFR3基因突变是R248C、S249C、G370C、Y373C、或其任何组合。在另一个实施例中,该FGFR2或FGFR3基因融合是FGFR3-TACC3,特别是FGFR3-TACC3 V1或FGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、或其任何组合。

[0190] 在某些实施例中,可以使用可商购的试剂盒(包括,但不限于QIAGEN **therascreen**®FGFR RGQ RT-PCR试剂盒)来鉴定FGFR2和/或FGFR3的遗传改变。

[0191] 药物组合物和施用途径

[0192] 鉴于其有用的药理学特性,通常地FGFR抑制剂,以及更特别地厄达替尼可以配制成各种药物形式用于施用目的。

[0193] 在一个实施例中,该药物组合物(例如配制品)包含至少一种本发明的活性化合物以及一种或多种药学上可接受的载剂、辅助剂、赋形剂、稀释剂、填充剂、缓冲剂、稳定剂、防腐剂、润滑剂或本领域技术人员熟知的其他物质以及任选地其他治疗剂或预防剂。

[0194] 为制备药物组合物,将有效量的通常地FGFR抑制剂,以及更特别地厄达替尼作为活性成分与药学上可接受的载剂组合成紧密混合物,该载剂可采用众多种形式,这取决于施用所希望的制剂形式。这些药物组合物可以为适用于口服施用、肠胃外施用、局部施用、鼻内施用、眼内施用、耳内施用、直肠施用、阴道内施用或经皮施用的任何形式。这些药物组合物有利地为适用于、优选地适用于口服施用、直肠施用、经皮施用或通过肠胃外注射施用

的单位剂型。例如,在制备呈口服剂型的组合物中,可使用任何常见的药物介质,在口服液体制剂(如悬浮液、糖浆剂、酏剂和溶液)的情况下,如水、二醇类、油类、醇类等;或在粉剂、丸剂、胶囊和片剂的情况下,固体载剂如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。

[0195] 本发明的药物组合物(特别是胶囊和/或片剂)可以包括一种或多种药学上可接受的赋形剂(药学上可接受的载剂),如崩解剂、稀释剂、填充剂、粘合剂、缓冲剂、润滑剂、助流剂、增稠剂、甜味剂、调味剂、着色剂、防腐剂等。一些赋形剂可用于多种目的。

[0196] 适合的崩解剂是具有大的膨胀系数的那些。其实例为亲水性、不溶性或水难溶性的交联聚合物例如交联聚维酮(交联聚乙烯吡咯烷酮)和交联羧甲基纤维素钠(croscarmellose sodium, crosslinked sodium carboxymethylcellulose)。根据本发明的片剂中的崩解剂的量可方便地在从约2.5%至约15% (w/w) 的范围内,并且优选地在从约2.5至7%w/w的范围内,特别是约2.5至5%w/w的范围内。因为崩解剂当大量使用时借由其性质产生缓释配方,用被称为稀释剂或填充剂的惰性物质将其稀释是有利的。

[0197] 可使用多种材料作为稀释剂或填充剂。实例是乳糖一水合物、无水乳糖、蔗糖、右旋糖、甘露醇、山梨醇、淀粉、纤维素(例如微晶纤维素(艾维素(Avicel)<sup>TM</sup>)、硅化微晶纤维素)、二水合或无水的磷酸氢钙、以及其他在本领域中已知的,及其混合物(例如乳糖一水合物(75%)与微晶纤维素(25%)的喷雾干燥混合物,其作为Microcelac<sup>TM</sup>是可商购的)。优选的是微晶纤维素和甘露醇。本发明的药物组合物中稀释剂或填充剂的总量可以方便地在从约20%至约95%w/w的范围内,并且优选地在从约55%至约95%w/w、或从约70%至约95%w/w、或从约80%至约95%w/w、或从约85%至约95%的范围内。

[0198] 润滑剂和助流剂可用于某些剂型的生产中并且当产生片剂将通常被利用。润滑剂和助动剂的实例为氢化植物油例如氢化棉籽油、硬脂酸镁、硬脂酸、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、胶态二氧化硅、胶态无水二氧化硅、滑石、其混合物,以及其他在本领域中已知的。感兴趣的润滑剂是硬脂酸镁和硬脂酸镁与胶态二氧化硅的混合物,硬脂酸镁是优选的。优选的助流剂是胶态无水二氧化硅。

[0199] 如果存在,则助流剂通常占总组合物重量的0.2至7.0%w/w,特别是0.5至1.5%w/w,更特别地是1至1.5%w/w。

[0200] 如果存在,则润滑剂通常占总组合物重量的0.2至7.0%w/w,特别是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。

[0201] 粘合剂可任选地用于本发明的药物组合物中。合适的粘合剂是水溶性聚合物,如烷基纤维素(如甲基纤维素);羟烷基纤维素(如羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟丁基纤维素);羟烷基烷基纤维素(如羟乙基甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素);羧烷基纤维素(如羧甲基纤维素);羧烷基纤维素的碱金属盐(如羧甲基纤维素钠);羧烷基烷基纤维素(如羧甲基乙基纤维素);羧烷基纤维素酯;淀粉;果胶(如羧甲基支链淀粉钠);几丁质衍生物(如脱乙酰几丁质);二糖、寡糖、多糖(如海藻糖、环糊精、和其衍生物,藻酸、其碱金属和铵盐,角叉菜聚糖,半乳甘露聚糖,黄芪胶,琼脂,阿拉伯胶,瓜尔胶和黄原胶);聚丙烯酸及其盐;聚甲基丙烯酸,其盐和酯,甲基丙烯酸酯共聚物;聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯醇(PVA)和其共聚物,例如PVP-VA。优选地,水溶性聚合物是羟烷基烷基纤维素,如羟丙基甲基纤维素,例如羟丙基甲基纤维素15cps。

[0202] 其他赋形剂(如着色剂和色素)也可以添加至本发明的组合物中。着色剂和色素包

括适用于食品的二氧化钛和染料。着色剂或色素是本发明的配制品中的任选成分,但是当使用时,着色剂可以按总组合物重量为基准高至3.5%w/w的量存在。

[0203] 调味剂在组合物中是任选的并且可选自合成调味油和调味芳族化合物或天然油类,来自植物叶、花、果实等等的萃取物及其组合。这些可以包括肉桂油、冬青油、薄荷油、月桂油、茴香油、桉油、百里香油。作为调味剂也有用的是香草、柑桔油(包括柠檬、柑桔、葡萄、青柠和葡萄柚)以及水果香精(包括苹果、香蕉、梨、桃、草莓、覆盆子、樱桃、李、凤梨、杏等),调味剂的量可视许多因素包括所需的器官感觉的效果而定。通常调味剂将以从约0%至约3% (w/w) 的量存在。

[0204] 甲醛清除剂是能吸收甲醛的化合物。它们包括包含与甲醛反应的氮中心的化合物,如以在甲醛清除剂和甲醛之间形成一个或多个可逆或不可逆键。例如,甲醛清除剂包含一个或多个与甲醛反应的氮原子/中心,以形成席夫碱亚胺,该席夫碱随后能与甲醛结合。例如,甲醛清除剂包含一个或多个与甲醛反应的氮中心,以形成一个或多个5-8元环。甲醛清除剂优选地包含一个或多个胺或酰胺基。例如,甲醛清除剂可以是氨基酸、氨基糖、 $\alpha$ 胺化合物、或其缀合物或衍生物、或其他的混合物。甲醛清除剂可以包含两种或更多种胺和/或酰胺。

[0205] 甲醛清除剂包括,例如,甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、瓜氨酸、牛磺酸、吡咯赖氨酸、葡甲胺、组氨酸、阿斯巴甜、脯氨酸、色氨酸、瓜氨酸、吡咯赖氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺或其缀合物或混合物;或,只要可能,其药学上可接受的盐。

[0206] 在本发明的一个方面,甲醛清除剂是葡甲胺或其药学上可接受的盐,特别是葡甲胺碱。

[0207] 在实施例中,在本文所述的方法和用途中,将厄达替尼作为药物组合物,特别是片剂或胶囊施用(或待施用),该药物组合物包含厄达替尼或其药学上可接受的盐,特别是厄达替尼碱;甲醛清除剂,特别是葡甲胺或其药学上可接受的盐,特别是葡甲胺碱;和药学上可接受的载剂。

[0208] 本发明的另一目的是提供制备如本文所述的,特别是片剂或胶囊剂形式的药物组合物的方法,该方法的特征在于将甲醛清除剂(特别是葡甲胺)、和厄达替尼(其药学上可接受的盐或其溶剂化物,特别是厄达替尼碱)、以及药学上可接受的载剂共混,并且涵盖将所述共混物压制成片剂或将所述共混物填充到胶囊中。

[0209] 片剂和胶囊由于其施用简易性而代表了最有利的口服单位剂型,在这种情况下显然使用固体药物载剂。对于肠胃外组合物来说,载剂通常将至少大部分包含无菌水,但也可以包含例如有助于溶解性的其他成分。例如可制备可注射溶液,其中载剂包含盐溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合物。也可以制备可注射悬浮液,在这种情况下可以使用适当的液体载剂、悬浮剂等。在适合用于经皮施用的组合物中,该载剂任选地包括渗透增强剂和/或合适的润湿剂、任选地与小比例的具有任何性质的合适添加剂组合,这些添加剂不会对皮肤造成明显的有害作用。所述添加剂可促进向皮肤施用和/或可有助于制备期望的组合物。这些组合物能够以不同方式,例如作为透皮贴剂、作为滴剂、作为软膏剂施用。尤其有利的是,将上述药物组合物以单位剂型配制,以实现施用的简易性和剂量的均匀性。如本说明书和权利要求书中所用的单位剂型在本文中是指适合作为单位剂量的物理离散单位,

每一单位含有经计算以与所需的药物载剂结合而产生所希望的治疗作用的预定量的活性成分。此类单位剂型的实例是片剂(包括刻痕或包衣片剂)、胶囊、丸剂、粉末包、糯米纸囊剂、可注射溶液或悬浮液、茶匙剂(teaspoonful)、汤匙剂(tablespoonful)等,以及分离的多个这些单位剂型。

[0210] 尤其有利的是,将上述药物组合物以单位剂型配制,以实现施用的简易性和剂量的均匀性。如本文所用的剂型单位是指适合作为单位剂量的物理上离散的单位;每个单位含有经计算与所要求的药物载剂联合产生所希望的治疗效果的预定量的活性成分。此类单位剂型的实例是片剂(包括刻痕或包衣片剂)、胶囊、丸剂、粉末包、糯米纸囊剂、可注射溶液或悬浮液、茶匙剂(teaspoonful)、汤匙剂(tablespoonful)等,以及分离的多个这些单位剂型。优选的形式是片剂和胶囊。

[0211] 在某些实施例中,FGFR抑制剂以固体单位剂型和适合于口服施用的固体单位剂型存在。单位剂型可以含有约1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10mg FGFR抑制剂/单位剂型,或由这些值中的两个限定的范围内的量,特别是3、4或5毫克/单位剂量。

[0212] 取决于施用的模式,该药物组合物将优选地包含0.05重量%至99重量%、更优选地0.1重量%至70重量%、甚至更优选地0.1重量%至50重量%的本发明的化合物,以及1重量%至99.95重量%、更优选地30重量%至99.9重量%、甚至更优选地50重量%至99.9重量%的药理学上可接受的载剂,所有的百分数都基于该组合物的总重量。

[0213] 本发明的片剂或胶囊可进一步薄膜包衣以改良味道,提供吞咽的容易性和、极好的外观。聚合薄膜包衣材料在本领域中是已知的。优选的薄膜包衣是与基于溶剂的薄膜包衣相反的基于水的薄膜包衣,因为基于溶剂的薄膜包衣可能含有更多痕量的醛。优选的薄膜包衣材料是Opadry® II水性薄膜包衣系统,例如Opadry® II 85F,如Opadry® II 85F92209。进一步优选的薄膜包衣是保护免受环境水分影响的基于水的薄膜包衣,如Readilycoat® (例如Readilycoat® D)、AquaPolish® MS、Opadry® amb、Opadry® amb II,其是水性防潮薄膜包衣系统。优选的薄膜包衣是Opadry® amb II (高性能的防潮薄膜包衣),其是基于PVA的即释系统(无聚乙二醇)。

[0214] 在根据本发明的片剂中,以重量为单位,薄膜包衣优选地占总片剂重量的约4% (w/w) 或更少。

[0215] 对于根据本发明的胶囊,羟丙甲纤维素(HPMC)胶囊优于明胶胶囊。

[0216] 在本发明的一方面,如本文所述的药物组合物(特别是胶囊或片剂形式的)包含0.5mg至20mg碱当量、或从2mg至20mg碱当量、或从0.5mg至12mg碱当量、或从2mg至12mg碱当量、或从2mg至10mg碱当量、或从2mg至6mg碱当量、或2mg碱当量、3mg碱当量、4mg碱当量、5mg碱当量、6mg碱当量、7mg碱当量、8mg碱当量、9mg碱当量、10mg碱当量、11mg碱当量或12mg碱当量的厄达替尼,其药理学上可接受的盐或其溶剂化物。特别地,如本文所述的药物组合物包含3mg碱当量、4mg碱当量或5mg碱当量的厄达替尼、其药理学上可接受的盐或其溶剂化物,特别是3mg或4mg或5mg的厄达替尼碱。

[0217] 在本发明的一方面,如本文所述的药物组合物,特别是胶囊或片剂形式的,包含从0.5mg至20mg、或从2mg至20mg、或从0.5mg至12mg、或从2mg至12mg、或从2mg至10mg、或从2mg至6mg、或2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg或12mg的厄达替尼碱。特别地,如

本文所述的药物组合物包含3mg、4mg或5mg的厄达替尼碱。特别地,如本文所述的药物组合物包含3mg、4mg或5mg的厄达替尼碱和从约0.5至约5%w/w、从约0.5至约3%w/w、从约0.5至约2%w/w、从约0.5至约1.5%w/w、或从约0.5至约1%w/w的甲醛清除剂(特别是葡甲胺)。特别地,如本文所述的药物组合物包含3mg、4mg或5mg的厄达替尼碱和从约0.5至约1.5%w/w、或从约0.5至约1%w/w的甲醛清除剂(特别是葡甲胺)。

[0218] 在本发明的一个方面,为了获得所需剂量,例如每日剂量,可以施用超过一个,例如两个本文所述的药物组合物。例如,为了每日剂量8mg碱当量的厄达替尼,可以施用每个4mg厄达替尼碱当量的2个片剂或胶囊;或者可以施用3mg厄达替尼碱当量的一个片剂或胶囊和5mg碱当量的一个片剂或胶囊。例如,为了每日剂量9mg碱当量的厄达替尼,可以施用每个3mg厄达替尼碱当量的3个片剂或胶囊;或者可以施用4mg厄达替尼碱当量的一个片剂或胶囊和5mg碱当量的一个片剂或胶囊。例如,为了每日剂量6mg碱当量的厄达替尼,可以施用每个2mg厄达替尼碱当量的3个片剂或胶囊。

[0219] 根据本发明的药物组合物中,甲醛清除剂(特别是葡甲胺)的量可以在从约0.1至约10%w/w、约0.1至约5%w/w、从约0.1至约3%w/w、从约0.1至约2%w/w、从约0.1至约1.5%w/w、从约0.1至约1%w/w、从约0.5至约5%w/w、从约0.5至约3%w/w、从约0.5至约2%w/w、从约0.5至约1.5%w/w、从约0.5至约1%w/w的范围内。

[0220] 根据特定实施例,将厄达替尼以3mg、4mg或5mg薄膜包衣片剂的形式提供以用于口服施用,并且含有以下非活性成分或其等同物:片剂核心:交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、甘露醇、葡甲胺、和微晶纤维素;和薄膜包衣:Opadry amb II:I型甘油单癸酰基癸酸酯、部分水解的聚乙烯醇、月桂基硫酸钠、滑石粉、二氧化钛、氧化铁黄、氧化铁红(用于橙色和棕色片剂)、四氧化三铁/氧化铁黑(用于棕色片剂)。

[0221] 着眼于安全性的研究设法鉴定可能导致暴露于药物的任何潜在不良影响。通常通过在适当情况下(如严格控制的临床试验)测试时,确定活性药物成分是否展示超过安慰剂或其他干预措施的健康益处,来测量功效。

[0222] 如本文所用的,对于配制品、组合物或成分,术语“可接受的”意指该配制品、组合物或成分对被治疗人的一般健康状况的有益作用在任何程度上均远远超过其有害作用。

[0223] 用于口服施用的所有配制品均为适合于此类施用的剂型。

[0224] 给药方法和治疗方案

[0225] 在一方面,本文描述了治疗HR-NMIBC或IR-NMIBC的方法,这些方法包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:向已被诊断患有HR-NMIBC或IR-NMIBC的患者施用治疗有效量的FGFR抑制剂,其中将该FGFR抑制剂口服施用。在一些实施例中,每天,特别是每天一次施用通常地FGFR抑制剂,以及特别地厄达替尼。在一些实施例中,每天两次施用通常地FGFR抑制剂,以及特别地厄达替尼。在一些实施例中,每天三次施用通常地FGFR抑制剂,以及特别地厄达替尼。在一些实施例中,每天四次施用通常地FGFR抑制剂,以及特别地厄达替尼。在一些实施例中,每隔一天施用通常地FGFR抑制剂,以及特别地厄达替尼。在一些实施例中,每周施用通常地FGFR抑制剂,以及特别地厄达替尼。在一些实施例中,每周两次施用通常地FGFR抑制剂,以及特别地厄达替尼。在一些实施例中,每隔一周施用通常地FGFR抑制剂,以及特别地厄达替尼。在一些实施例中,以连续每天剂量方案口服施用通常地FGFR抑制剂,以及特别地厄达替尼。

[0226] 通常,用于在人中治疗本文所述的疾病或病症的FGFR抑制剂,以及特别地厄达替尼的剂量典型地在约1至20mg/天的范围内。在一些实施例中,将FGFR抑制剂,以及特别地厄达替尼以约1mg/天、约2mg/天、约3mg/天、约4mg/天、约5mg/天、约6mg/天、约7mg/天、约8mg/天、约9mg/天、约10mg/天、约11mg/天、约12mg/天、约13mg/天、约14mg/天、约15mg/天、约16mg/天、约17mg/天、约18mg/天、约19mg/天或约20mg/天的剂量向人口服施用。

[0227] 在一些实施例中,口服施用厄达替尼。在某些实施例中,将厄达替尼以每天一次约8mg的剂量口服施用。在另一个实施例中,将厄达替尼的剂量从每天一次8mg增加至每天一次9mg。在另一个实施例中,如果(a)在开始治疗和未导致眼部障碍的每天一次8mg厄达替尼的施用后的第14-21天,患者显示低于约5.5mg/dL的血清磷酸盐( $PO_4$ )水平;或者(b)每天一次8mg厄达替尼的施用未导致2级或更高级的不良反应,则在开始治疗后的14至21天,将厄达替尼的剂量从每天一次8mg增加至每天一次9mg。在某些实施例中,在开始治疗后的第14天,将厄达替尼的剂量从每天一次8mg增加至每天一次9mg。在某些实施例中,在开始治疗后的第15天,将厄达替尼的剂量从每天一次8mg增加至每天一次9mg。在某些实施例中,在开始治疗后的第16天,将厄达替尼的剂量从每天一次8mg增加至每天一次9mg。在某些实施例中,在开始治疗后的第17天,将厄达替尼的剂量从每天一次8mg增加至每天一次9mg。在某些实施例中,在开始治疗后的第18天,将厄达替尼的剂量从每天一次8mg增加至每天一次9mg。在某些实施例中,在开始治疗后的第19天,将厄达替尼的剂量从每天一次8mg增加至每天一次9mg。在某些实施例中,在开始治疗后的第20天,将厄达替尼的剂量从每天一次8mg增加至每天一次9mg。在某些实施例中,在开始治疗后的第21天,将厄达替尼的剂量从每天一次8mg增加至每天一次9mg。

[0228] 在实施例中,将厄达替尼以8mg,特别是每天一次8mg的剂量施用。在实施例中,将厄达替尼以8mg,特别是每天一次8mg(可以选择上调至9mg)的剂量(取决于血清磷酸盐水平(例如血清磷酸盐水平 $<5.5\text{mg/dL}$ 或 $<7\text{mg/dL}$ 或范围从 $7\text{mg/dL}$ 至 $\leq 9\text{mg/dL}$ 或 $\leq 9\text{mg/dL}$ 或包括其),以及取决于观察到的治疗相关的不良事件)施用。在实施例中,在厄达替尼治疗的第一周期期间的治疗日(具体是施用厄达替尼的第14天 $\pm 2$ 天,更具体是第14天),测量用于确定是否上调的血清磷酸盐的水平。

[0229] 在实施例中,以6mg的剂量、特别地每天一次6mg的剂量,特别是以连续的方案施用厄达替尼。

[0230] 在实施例中,将厄达替尼以6mg,特别是每天一次6mg的剂量施用。在实施例中,将厄达替尼以6mg,特别是每天一次6mg(可以选择上调至8mg)的剂量(取决于血清磷酸盐水平(例如血清磷酸盐水平 $<5.5\text{mg/dL}$ ),以及取决于观察到的治疗相关的不良事件)施用。在实施例中,在厄达替尼施用的第1周期治疗期结束时,特别是在第2周期(C2D1)的第1天 $\pm 7$ 天或第2周期(C2D1)的第1天 $\pm 3$ 天,更特别是在C2D1的治疗日,测量用于确定是否上调的血清磷酸盐的水平。

[0231] 在某些实施例中,在第1周期治疗期结束时,特别是在第2周期(C2D1)的第1天 $\pm 7$ 天或第2周期(C2D1)的第1天 $\pm 3$ 天,更特别是在C2D1时将厄达替尼的剂量从每天一次6mg增加至每天一次8mg。

[0232] 在一些实施例中,口服施用厄达替尼。在某些实施例中,将厄达替尼以每天一次约6mg的剂量口服施用。在另一个实施例中,将厄达替尼的剂量从每天一次6mg增加至每天一

次8mg。在仍另一个实施例中,如果(a)在开始治疗和每天一次6mg的厄达替尼的施用不导致显著的毒性,例如眼部障碍后,在第1周期治疗期结束时,特别是在第2周期(C2D1)的第1天 $\pm$ 7天或在第2周期(C2D1)的第1天 $\pm$ 3天,更特别是在C2D1时患者显示低于约5.5mg/dL的血清磷酸盐( $\text{PO}_4$ )水平;或者(b)每天一次6mg的厄达替尼的施用不导致2级或更高级的不良反应,则在开始治疗后,在第1周期治疗期结束时,特别是在第2周期(C2D1)的第1天 $\pm$ 7天或在第2周期(C2D1)的第1天 $\pm$ 3天,更特别是在C2D1时将厄达替尼的剂量从每天一次6mg增加至每天一次8mg。

[0233] 在一些实施例中,口服施用厄达替尼。在某些实施例中,将厄达替尼以每天一次约6mg的剂量口服施用。在另一个实施例中,如果:(a)在开始治疗和每天一次6mg的厄达替尼的施用不导致显著的毒性,例如眼部障碍后,在第1周期治疗期结束时,特别是在第2周期(C2D1)的第1天 $\pm$ 7天或在第2周期(C2D1)的第1天 $\pm$ 3天,更特别是在C2D1时患者显示5.5mg/dL至6.99mg/dL的血清磷酸盐( $\text{PO}_4$ )水平;或者(b)每天一次6mg的厄达替尼的施用不导致2级或更高级的不良反应,则在开始治疗后,在第1周期治疗期结束时,特别是在第2周期(C2D1)的第1天 $\pm$ 7天或在第2周期(C2D1)的第1天 $\pm$ 3天,更特别是在C2D1时,厄达替尼仍然以约6mg每天一次的剂量口服施用。在实施例中,将磷酸盐的摄入量限制为600-800mg/天。

[0234] 在一些实施例中,口服施用厄达替尼。在某些实施例中,将厄达替尼以每天一次约6mg的剂量口服施用。在另一个实施例中,如果:(a)在开始治疗后,在第1周期治疗期结束时,特别是在第2周期(C2D1)的第1天 $\pm$ 7天或在第2周期(C2D1)的第1天 $\pm$ 3天,更特别是在C2D1时患者显示 $\geq 7\text{mg/dL}$ 的血清磷酸盐( $\text{PO}_4$ )水平;或(b)存在其他毒性并且应用了表7的血清磷酸盐( $\text{PO}_4$ )毒性管理,则在开始治疗后,在第1周期治疗期结束时,特别是在第2周期(C2D1)的第1天 $\pm$ 7天或在第2周期(C2D1)的第1天 $\pm$ 3天,更特别是在C2D1时,厄达替尼仍然以约6mg每天一次的剂量口服施用。

[0235] 表7:血清磷酸盐升高的管理指南

[0236]

| 血清磷酸盐水平                                       | 研究药物管理                                                                                                                        | 症状管理                                                                                |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| < 5.50 mg/dL<br>(< 1.75 mmol/L)<br>(0级)       | 继续厄达替尼治疗。                                                                                                                     | 无                                                                                   |
| 5.50-6.99 mg/dL<br>(1.75-2.24 mmol/L)<br>(1级) | 继续厄达替尼治疗。                                                                                                                     | 磷酸盐的摄入量限制为600 - 800 mg/天。                                                           |
| 7.00-8.99 mg/dL<br>(2.25-2.90 mmol/L)<br>(2级) | 继续厄达替尼治疗。<br><br>对于持续性 <sup>a</sup> 高磷血症(定义为血清磷酸盐 $\geq 7$ mg/dL, 持续2个月的时间段)或者如果是临床必需的(例如, 存在与高磷血症或电解质紊乱相关的另外的不良事件), 可以实施剂量减少 | 磷酸盐的摄入量限制为600 - 800 mg/天。<br><br>与食物一起开始800至1,600 mg TID的司维拉姆, 直到磷酸盐水平 < 7.0 mg/dL。 |
| 9.00-10.00 mg/dL                              | 维持 <sup>b</sup> 厄达替尼治疗直至血清磷酸盐水平返回至 < 7.0 mg/dL                                                                                | 磷酸盐的摄入量限制为600 - 800                                                                 |

[0237]

|                                            |                                                                                                                                                                |                                                                  |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| ( $> 2.91$ - $3.20$ mmol/L)<br>(3级)        | (建议每周测试)。<br>在相同剂量水平重新开始治疗。<br>对于持续性 <sup>a</sup> 高磷血症(定义为血清磷酸盐 $\geq 9$ mg/dL, 持续1个月的时间段)或者如果是临床必需的(例如, 存在与高磷血症或电解质紊乱相关的另外的不良事件), 可以实施剂量减少                    | mg/天。<br><br>与食物一起的高达1,600 mg TID的司维拉姆, 直到血清磷酸盐水平 $< 7.0$ mg/dL。 |
| $> 10.00$ mg/dL ( $> 3.20$ mmol/L)<br>(4级) | 维持 <sup>b</sup> 厄达替尼治疗直至血清磷酸盐水平返回至 $< 7.0$ mg/dL<br>(建议每周测试)。<br>在第一次减少的剂量水平重新开始治疗。<br>如果持续性 <sup>a</sup> 高磷血症 ( $\geq 10.00$ mg/dL) 持续 $> 2$ 周, 则必需永久地停止厄达替尼。 | 临床上适当的医疗管理。                                                      |
| 自基线肾功能的显著改变或3级低血钙症                         | 厄达替尼必须永久停用。(在受试者具有临床益处, 并且研究者和发起人的医疗监护同意继续治疗符合受试者的最佳利益的情况下, 则如果合适, 可以以低于2个剂量的水平重新开始药物。遵循上述其他建议, 章节6.6.2.)                                                      | 临床上适当的医疗管理。                                                      |

[0238] 注释:这些是通用指南。治疗医师必须使用临床判断和当地护理标准来决定管理磷酸盐升高的最佳方式。如果司维拉姆盐酸盐(Renagel<sup>®</sup>)不可用, 则建议使用基于当地标准的其他磷酸盐结合剂(不含钙), 包括司维拉姆碳酸盐(Renvela)或碳酸镧(Fosrenol<sup>®</sup>)。

[0239] [www.permanente.net/homepage/kaiser/pdf/42025.pdf](http://www.permanente.net/homepage/kaiser/pdf/42025.pdf)中也可以发现按食品类别划分的食品中磷的另外的信息。国家肾脏基金会网站(<http://www.kidney.org/atoz/content/phosphorus.cfm>)中可以发现磷酸盐管理和饮食的另外的信息

[0240] a. 持续性高磷血症被认为比临界值高1个以上的连续磷酸盐值。

[0241] b. 建议高磷血症的研究药物中断持续7天。

[0242] TID=每天3次

[0243] 表7报告了厄达替尼治疗期间升高的血清磷酸盐水平的临床管理指南。

[0244] 表8报告了6mg的每天给药方案(上调)和剂量减少。

[0245] 表8: 给药方案和剂量减少-6mg的每天给药(上调)

|        |         |     |
|--------|---------|-----|
| [0246] | 分类      | 上调  |
|        | 起始剂量    | 6mg |
|        | 上调      | 8mg |
|        | 第1次剂量减少 | 6mg |
|        | 第2次剂量减少 | 5mg |
|        | 第3次剂量减少 | 4mg |
|        | 第4次剂量减少 | 终止  |

[0247] 在实施例中,如本文使用的治疗周期是28天周期。在某些实施例中,治疗周期是长达两年的28天周期。

[0248] 在一个实施例中,将期望的剂量方便地以单一剂量或者以同时(或经一短时段)或以适当的间隔施用的分开剂量呈现,例如以每天两个、三个、四个或更多个子剂量施用。在一些实施例中,FGFR抑制剂方便地以分开的剂量存在,这些分开的剂量每天一次同时(或经短的时间段)施用。在一些实施例中,通常地FGFR抑制剂,以及特别地厄达替尼方便地以分开的剂量存在,这些分开的剂量每天两次(等份)施用。在一些实施例中,通常地FGFR抑制剂,以及特别地厄达替尼方便地以分开的剂量存在,这些分开的剂量每天三次(等份)施用。在一些实施例中,FGFR抑制剂方便地以分开的剂量存在,这些分开的剂量每天四次(等份)施用。

[0249] 在某些实施例中,所需剂量可以在整个一天的过程中以1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个分单位剂量递送,使得在一天的过程中通过分单位剂量递送的通常地FGFR抑制剂,以及特别地厄达替尼的总量提供每日总剂量。

[0250] 在一些实施例中,向人给予的通常地FGFR抑制剂,以及特别地厄达替尼的量根据因素(如,但不限于疾病或病症的状况和严重程度、和人的特性(例如体重)以及施用的特定的另外的治疗剂(如果适用))而不同。

[0251] 在仍另一个实施例中,厄达替尼不与强效的CYP3A4抑制剂或诱导剂或者中度CYP3A4诱导剂共施用。在某些实施例中,在首次剂量的研究药物之前的14天或5个半衰期内,厄达替尼不与强效的CYP3A4抑制剂或诱导剂或者中度CYP3A4诱导剂共施用。

[0252] 强效的CYP3A4抑制剂的非限制性实例包括柏塞瑞韦、阿瑞吡坦、克拉霉素、考尼伐坦、葡萄柚汁、茛地那韦、洛匹那韦、伊曲康唑、米贝拉地尔、酮康唑、奈法唑酮、利托那韦、泊沙康唑、奈非那韦、沙奎那韦、考尼伐坦、特拉匹韦、柏塞瑞韦、特利霉素、克拉霉素、伏立康唑、克霉唑、地尔硫卓、红霉素、氟康唑、戊脉安和三乙酰夹竹桃霉素。

[0253] 中度至强效的CYP3A4诱导剂的非限制性实例包括阿伐麦布、圣约翰草(St. John's wort)、卡马西平、依法韦仑、苯妥英、依曲韦林、波生坦、奈夫西林、利福平、莫达非尼、利福布汀和巴比妥类药物。

[0254] 试剂盒/制品

[0255] 为了在本文所述的方法或用途中使用,也对试剂盒和制品进行了描述。此类试剂盒包括包装或容器,该包装或容器被分隔以接收一种或多种剂量的本文披露的药物组合物。合适的容器包括,例如,瓶子。在一个实施例中,这些容器是由各种各样的材料(如玻璃或塑料)制成的。

[0256] 本文提供的制品包含包装材料。用于包装药物产品的包装材料包括,例如,美国专利号5,323,907、5,052,558和5,033,252。药物包装材料的实例包括,但不限于,泡罩包装、瓶子、管、袋子、容器、瓶子,以及适合于所选择的配制品和预期的施用和治疗模式的任何包装材料。

[0257] 试剂盒通常包括列出内容和/或使用说明书的标签,以及具有使用说明书的包装插页。通常还包括一系列的说明书。

[0258] 在一个实施例中,标签在容器上或与容器相关联。在一个实施例中,当形成标签的字母、数字或其他字符被附接、模制或蚀刻到容器本身上时,标签在容器上;当标签存在于也固持容器的贮器或载体内时,标签例如以包装插页形式与容器相关联。

[0259] 在一个实施例中,使用标签来指示这些内容物将用于具体的治疗应用。标签还指示使用内容物的指导,例如在本文所述的方法中。

[0260] 在某些实施例中,在包装或分配器装置中呈现的药物组合物包含含本文提供的化合物的一个或多个单位剂型。例如,该包装包括金属或塑料箔(例如,泡罩包装)。在一个实施例中,该包装或分配器装置附有施用说明书。在一个实施例中,该包装或分配器还附有与管制药品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的容器相关联的公告,该通知反映了该机构批准用于人或兽医施用的药物的形式。这样的公告,例如是由美国食品和药物管理局批准的用于处方药物的标签,或批准的产品插页。在一个实施例中,还制备包含本文所提供的一种化合物、被配制于相容性药物载剂中的组合物,将组合物放入合适的容器中,并对所列病症的治疗进行标注。

[0261] FGFR融合基因的核苷酸序列

[0262] 表4中提供了FGFR融合cDNA的核苷酸序列。带下划线的序列对应于FGFR3或FGFR2,黑色序列代表融合配偶体。

[0263] 表4

[0264]

|                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FGFR3-TAC<br>C3 V1 (2850<br>碱基对)<br>(SEQ ID<br>NO:33) | <u>&gt;ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGCCCGTGCCCATCGTGCC</u><br><u>GGCGCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCTCGTGGGGCGAGCGGCA</u><br><u>GAAGTCCCGGGCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGG</u><br><u>GATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCGGGGTGGTCCCATGGGGCCCACTG</u><br><u>TCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGC</u><br><u>CCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCT</u><br><u>GCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAG</u><br><u>ACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACA</u><br><u>GGTGTGGACACAGGGGCCCTTACTGGACACGGCCGAGCGGATGGACAAGAAG</u><br><u>CTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGTGGCA</u><br><u>ACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCGCGGCGGAGC</u><br><u>ACCGCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGAGCCTGGTCATGGAAA</u><br><u>GCGTGGTGCCCTCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTG</u><br><u>GCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGC</u><br><u>CCATCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACG</u><br><u>TGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCA</u><br><u>AGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCCGACGGCACACCCCTACGTTA</u><br><u>CCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAGCTAGAGGTTCTCT</u><br><u>CCTTGCAACAACGTACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTGGCGGGCA</u><br><u>ATTCTATTGGGTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGTGCCAGCCGAGGA</u><br><u>GGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTA</u><br><u>CGGGGTGGGCTTCTTCTGTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGC</u><br><u>CTGCGCAGCCCCCAAGAAAGGCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCC</u><br><u>GCTTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACGCGTCCATGAGTCCAA</u><br><u>CACACCACTGGTGCGCATCGCAAGGCTGTCTCAGGGGAGGGCCCCACGCTGGC</u><br><u>CAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAAATGGGAGCTGTCTCGGGCC</u><br><u>CGGCTGACCCTGGGCAAGCCCCCTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTCATG</u><br><u>GCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCGGGCCGCCAAGCCTGTACCGTAGCC</u><br><u>GTGAAGATGCTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTTCGGACCTGGTGTCT</u><br><u>GAGATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAAACACAAAAACATCATCAACCTGCTG</u><br><u>GGCGCTGCACGCAGGGCGGGCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAG</u><br><u>GGTAACCTGCGGGAGTTTCTGCGGGCGCGGCGGCCCCCGGGCCTGGACTACTCCT</u><br><u>TCGACACCTGCAAGCCGCCCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCTG</u><br><u>TGCCTACCAGGTGGCCCCGGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCCAGAAGTGCATCCAC</u><br><u>AGGGACCTGGCTGCCCCGAATGTGCTGGTGACCGAGGACAACGTGATGAAGATC</u><br><u>GCAGACTTCGGGCTGGCCCCGGGACGTGCACAACCTCGACTACTACAAGAAGACG</u><br><u>ACCAACGGCCGGCTGCCCCGTGAAGTGGATGGCGCTGAGGCCTTGTTTGACCGA</u><br><u>GTCTACACTCACCAGAGTGACGTCTGGTCCTTGGGGTCTGCTCTGGGAGATCT</u> |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0265]

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                      | <u>TCACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCT</u><br><u>GCTGAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCCAAC</u> <u>TGCACACACGACCTGTA</u><br><u>CATGATCATGCGGGAGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGGCCACCTTCAAG</u><br><u>CAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCGTGACGTCCACCGACGTAAAG</u><br><u>GCGACACAGGAGGAGAACCGGGAGCTGAGGAGCAGGTGTGAGGAGCTCCACGG</u><br><u>GAAGAACCTGGAAC</u> <u>TGGGGAAGATCATGGACAGGTT</u> <u>CGAAGAGGTTGTGTACCA</u><br><u>GGCCATGGAGGAAGTT</u> <u>CAGAAGCAGAAGGAAC</u> <u>TTTCCAAAGCTGAAATCCAGAA</u><br><u>AGTTCTAAAAGAAAAAGACCAACTTACCACAGATCTGAACTCCATGGAGAAGTC</u><br><u>CTTCTCCGACCTCTTCAAGCGTTTTGAGAAACAGAAAGAGGTGATCGAGGGCTAC</u><br><u>CGAAGAACGAAGAGTCACTGAAGAAGTGCGTGGAGGATTACCTGGCAAGGATC</u><br><u>ACCCAGGAGGGCCAGAGGTACCAAGCCCTGAAGGCCACGCGGAGGAGAAGCT</u><br><u>GCAGCTGGCAAACGAGGAGATCGCCCAGGTCCGGAGCAAGGCCAGGCGGAAG</u><br><u>CGTTGGCCCTCCAGGCCAGCCTGAGGAAGGAGCAGATGCGCATCCAGTCGCTGG</u><br><u>AGAAGACAGTGGAGCAGAAGACTAAAGAGAACGAGGAGCTGACCAGGATCTGC</u><br><u>GACGACCTCATCTCCAAGATGGAGAAGATCTGA</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| FGFR3-TAC<br>C3 V3 (2955<br>碱基对)<br>(SEQ ID<br>NO:34 | <u>&gt;ATGGGCGCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCC</u><br><u>GGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCTGTTGGGCGAGCGCA</u><br><u>GAAGTCCCGGGCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGG</u><br><u>GATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCGGGGGTGGTCCCATGGGGCCCACTG</u><br><u>TCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGC</u><br><u>CCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCT</u><br><u>GCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAG</u><br><u>ACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACA</u><br><u>GGTGTGGACACAGGGGCCCCTTACTGGACACGGCCGAGCGGATGGACAAGAAG</u><br><u>CTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGTGGCA</u><br><u>ACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGC</u><br><u>ACCGCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAA</u><br><u>GCGTGGTGCCCTCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTG</u><br><u>GCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGACCGGC</u><br><u>CCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACG</u><br><u>TGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCA</u><br><u>AGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCGGACGGCACACCCTACGTTA</u><br><u>CCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAGCTAGAGGTTCTCT</u><br><u>CCTTGCAACAACGTCACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTGGCGGGCA</u><br><u>ATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGTGTCAGCCGAGGA</u><br><u>GGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTA</u><br><u>CGGGGTGGGCTTCTTCTGTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGC</u><br><u>CTGCGCAGCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCC</u><br><u>GCTTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACGCGTCCATGAGCTCCAA</u><br><u>CACACCACTGGTGCGCATCGCAAGGCTGTCTCAGGGGAGGGCCCCACGCTGGC</u><br><u>CAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCAAATGGGAGCTGTCTCGGGCC</u><br><u>CGGCTGACCCTGGGCAAGCCCCCTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTCATG</u><br><u>GCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCGGGCCGCCAAGCCTGTCACCGTAGCC</u><br><u>GTGAAGATGCTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTCCGACCTGGTGTCT</u> |

[0266]

|                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                       | <p> <u>GAGATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAAACACAAAAACATCATCAACCTGCTG</u><br/> <u>GGCGCCTGCACGCAGGGCGGGCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAG</u><br/> <u>GGTAACCTGCGGGAGTTTCTGCGGGCGCGGCGGCCCCGGGCTGGACTACTCCT</u><br/> <u>TCGACACCTGCAAGCCGCCCAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCTGT</u><br/> <u>TGCCTACCAGGTGGCCCCGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCCAGAAGTGCATCCAC</u><br/> <u>AGGGACCTGGCTGCCCCGAATGTGTGGTGACCGAGGACAACGTGATGAAGATC</u><br/> <u>GCAGACTTCGGGCTGGCCCCGGGACGTGCACAACCTCGACTACTACAAGAAGACG</u><br/> <u>ACCAACGGCCGGCTGCCCCGTAAGTGGATGGCGCTGAGGCCTTGTTTGACCGA</u><br/> <u>GTCTACACTCACCAGAGTGACGTCTGGTCCTTTGGGGTCTGCTCTGGGAGATCT</u><br/> <u>TCACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCT</u><br/> <u>GCTGAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCCAACCTGCACACACGACCTGTA</u><br/> <u>CATGATCATGCGGGAGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGCCACCTTCAAG</u><br/> <u>CAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCGTGACGTCCACCGACGTGCCAG</u><br/> <u>GCCCCCCCCAGGTGTTCCCGCGCCTGGGGGGCCACCCCTGTCCACCGACCTAT</u><br/> <u>AGTGGACCTGCTCCAGTACAGCCAGAAGGACCTGGATGCAGTGGTAAAGGCGAC</u><br/> <u>ACAGGAGGAGAACCAGGAGCTGAGGAGCAGGTGTGAGGAGCTCCACGGGAAGA</u><br/> <u>ACCTGGAAC TGGGGAAGATCATGGACAGGTTCGAAGAGGTTGTGTACCAGGCCA</u><br/> <u>TGGAGGAAGTTCAGAAGCAGAAGGAAC TTTCCAAAGCTGAAATCCAGAAAGTTC</u><br/> <u>TAAAAGAAAAAGACCAACTTACCACAGATCTGAACTCCATGGAGAAGTCCTTCT</u><br/> <u>CCGACCTCTTCAAGCGTTTTGAGAAACAGAAAGAGGTGATCGAGGGCTACCGCA</u><br/> <u>AGAACGAAGAGTCACTGAAGAAGTGCCTGGAGGATTACCTGGCAAGGATCACCC</u><br/> <u>AGGAGGGCCAGAGGTACCAAGCCCTGAAGGCCACGCGGAGGAGAAGCTGCAG</u><br/> <u>CTGGCAAACGAGGAGATCGCCAGGTCCGGAGCAAGGCCAGGCGGAAGCGTTG</u><br/> <u>GCCCTCCAGGCCAGCCTGAGGAAGGAGCAGATGCGCATCCAGTCGCTGGAGAAG</u><br/> <u>ACAGTGGAGCAGAAGACTAAAGAGAACGAGGAGCTGACCAGGATCTGCGACGA</u><br/> <u>CCTCATCTCCAAGATGGAGAAGATCTGA</u> </p> |
| FGFR3-BAI<br>AP2L1 (3765<br>碱基对)<br>(SEQ ID<br>NO:35) | <p> <u>&gt;ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCC</u><br/> <u>GGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCTCGTGGGGCGAGCGGCA</u><br/> <u>GAAGTCCCGGGCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGG</u><br/> <u>GATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCGGGGTGGTCCCATGGGGCCCACTG</u><br/> <u>TCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGC</u><br/> <u>CCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCT</u><br/> <u>GCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAG</u><br/> <u>ACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACA</u><br/> <u>GGTGTGGACACAGGGGCCCTTACTGGACACGGCCGAGCGGATGGACAAGAAG</u><br/> <u>CTGCTGGCCGTGCCGGCCGCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGCA</u><br/> <u>ACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGC</u><br/> <u>ACCGCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAA</u><br/> <u>GCGTGGTGCCCTCGGACCGCGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTG</u><br/> <u>GCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGC</u><br/> <u>CCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACG</u><br/> <u>TGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCA</u><br/> <u>AGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCCGACGGCACACCCTACGTTA</u><br/> <u>CCGTGCTCAAGTCCTGGATCAGTGAGAGTGTGGAGGCCGACGTGCGCCTCCGCCT</u> </p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

[0267]

GGCCAATGTGTCGGAGCGGGACGGGGCGAGTACCTCTGTCGAGCCACCAATT  
CATAGGCGTGGCCGAGAAGGCCTTTTGGCTGAGCGTTCACGGGCCCCGAGCAGC  
CGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCT  
CAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCCTGTTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTC  
TGCCGCCTGCGCAGCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAG  
ATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTCCAAACGCGTCCATGA  
GCTCCAACACACCACTGGTGCATCGCAAGGCTGTCTCAGGGGAGGGCCCCA  
CGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAAATGGGAGCTGTC  
TCGGGCCCCGGCTGACCCTGGGCAAGCCCCCTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAGGT  
GGTCATGGCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCGGGCCGCCAAGCCTGTCAC  
CGTAGCCGTGAAGATGCTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTCGGACCT  
GGTGTCTGAGATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAAACACAAAAACATCATCAA  
CCTGCTGGGCGCCTGCACGCAGGGCGGGCCCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGC  
GGCCAAGGGTAACCTGCGGGAGTTTCTGCGGGCGCGGCGGCCCCCGGGCCTGGA  
CTACTCCTTCGACACCTGCAAGCCGCCCGAGGAGCAGCTCACCTCAAGGACCTG  
GTGTCTGTGCCTACCAGGTGGCCCCGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCCAAGAAT  
GCATCCACAGGGACCTGGCTGCCCCGAATGTGCTGGTGACCGAGGACAACGTGA  
TGAAGATCGCAGACTTCGGGTGGCCCCGGGACGTGCACAACCTCGACTACTACA  
AGAAGACGACCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCCTTGT  
TTGACCGAGTCTACACTACCAGAGTGACGTCTGGTCTTTGGGGTCTTGCTCTG  
GGAGATCTTCACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTC  
TTCAAGCTGCTGAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCCAACCTGCACACAC  
GACCTGTACATGATCATGCGGGAGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCAGAGGGCC  
ACCTTCAAGCAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCGTGACGTCCACCG  
ACAATGTTATGGAACAGTTCAATCCTGGGCTGCGAAATTTAATAAACCTGGGGA  
AAAATTATGAGAAAGCTGTAAACGCTATGATCCTGGCAGGAAAAGCCTACTACG  
ATGGAGTGGCCAAGATCGGTGAGATTGCCACTGGGTCCCCCGTGTCAACTGAAC  
GGGACATGTCTCATAGAGATTTCAAGTACCCACAAGAACTCAACGAGAGTCT  
TGATGAAAATTTTAAAAAATTCACAAAGAGATTATCCATGAGCTGGAGAAGAA  
GATAGAACTTGACGTGAAATATATGAACGCAACTCTAAAAAGATACCAAAACAGA  
ACACAAGAATAAATTAGAGTCTTTGGAGAAAATCCCAAGCTGAGTTGAAGAAGAT  
CAGAAAGAAAAGCCAAGGAAGCCGAAACGCACTCAAATATGAACACAAAAGAAA  
TTGAGTATGTGGAGACCGTTACTTCTCGTCAGAGTGAAATCCAGAAATTCATTGC  
AGATGGTTGCAAAGAGGCTCTGCTTGAAGAGAAGAGGCGCTTCTGCTTTCTGGTT  
GATAAGCACTGTGGCTTTGCAAACCACATACATTATTACTTACAGTCTGCAG  
AACTACTGAATTCCAAGCTGCCTCGGTGGCAGGAGACCTGTGTTGATGCCATCAA  
AGTGCCAGAGAAAATCATGAATATGATCGAAGAAATAAAGACCCAGCCTCTAC  
CCCCGTGTCTGGAACCTCCTCAGGCTTACCCCATGATCGAGAGAAGCAATGTGGTT  
AGGAAAGATTACGACACCCCTTTCTAAATGCTACCAAAGATGCCCCCGCTCCTT  
CAGGCAGAGCATATACCAGTCCCTTGATCGATATGTTTAATAACCCAGCCACGGC  
TGCCCCGAATTCACAAAGGGTAAATAATTCAACAGGTACTTCCGAAGATCCCAGT  
TTACAGCGATCAGTTTCGGTTGCAACGGGACTGAACATGATGAAGAAGCAGAAA  
GTGAAGACCATCTTCCCGCACACTGCGGGCTCCAACAAGACCTTACTCAGCTTTG  
CACAGGGAGATGTCATCACGCTGCTCATCCCCGAGGAGAAGGATGGCTGGCTCT  
ATGGAGAACACGACGTGTCCAAGGCGAGGGGTGGTTCCCGTCGTCGTACACGA

[0268]

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | AGTTGCTGGAAGAAAATGAGACAGAAGCAGTGACCGTGCCACGCCAAGCCCCA<br>CACCAGTGAGAAGCATCAGCACCGTGAACTTGTCTGAGAATAGCAGTGTTGTCTAT<br>CCCCCACCCTGACTACTTGGAAATGCTTGTCCATGGGGGCAGCTGCCGACAGGAG<br>AGCAGATTTCGGCCAGGACGACATCCACCTTTAAGGCCCCAGCGTCCAAGCCGA<br>GACCGCGGCTCCTAACGATGCCAACGGGACTGCAAAGCCGCCTTTTCTCAGCGG<br>AGAAAACCCCTTTGCCACTGTGAAACTCCGCCCGACTGTGACGAATGATCGCTCG<br>GCACCCATCATTCGATGA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| FGFR2-BICC<br>1 (4989 碱基<br>对)<br>(SEQ ID<br>NO:36) | >ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCAACCTTGT<br>CCCTGGCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAGA<br>GCCACCAACCAATAACCAATCTCTCAACCAGAAGTGACGTGGCTGCGCCAGG<br>GGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACT<br>AAGGATGGGGTGCACCTTGGGGCCCAACAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTAC<br>TTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGAGACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCA<br>GTAGGACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCAT<br>CTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGCGGAAGATTTTGTCACTGA<br>GAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAGATGGAAA<br>AGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGTGCCCCAGCCGG<br>GGGGAACCCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCA<br>GGAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTAT<br>GGAAAGTGTGGTCCCCTCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTAGTGGAGAATGA<br>ATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCAC<br>CGGCCCATCCTCCAAGCCGGACTGCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTCGGAGGA<br>GACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTTACAGTGATGCCCAGCCCCACATCCAGTGGA<br>TCAAGCACGTGAAAAAGAACGGCAGTAAATACGGGCCCCGACGGGCTGCCCTACC<br>TCAAGGTTCTCAAGGCCGCCGGTGTAAACACCACGACAAAGAGATTGAGGTTT<br>TCTATATTCGGAATGTAACCTTTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGCGCGG<br>TAATTCTATTGGGATATCCTTTCACCTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTG<br>GAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTACT<br>GCATAGGGGTCTTCTTAATCGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAAT<br>GAAGAACACGACCAAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCT<br>GACCAAAACGTATCCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAGTCCAGCTCC<br>TCCATGAACTCCAACACCCCGCTGGTGAGGATAACAACACGCCTCTCTTCAACGG<br>CAGACACCCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATGAACTTCCAGAGGACCCAA<br>AATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTGGGCAAGCCCTGGGAGAAGGTT<br>GCTTTGGGCAAGTGGTCATGGCGGAAGCAGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCA<br>AGGAGGCGGTCACCGTGGCCGTGAAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAG<br>ACCTTTCTGATCTGGTGTGACAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACA<br>AGAATATCATAAATCTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCAT<br>AGTTGAGTATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCC<br>ACCCGGGATGGAGTACTCTATGACATTAACCGTGTTCCTGAGGAGCAGATGACC<br>TTCAAGGACTTGGTGTGATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTACTTGG<br>CTTCCCAAAAATGTATTCATCGAGATTTAGCAGCCAGAAATGTTTGGTAACAGA<br>AAACAATGTGATGAAAAATAGCAGACTTTGGACTCGCCAGAGATATCAACAATAT<br>AGACTATTACAAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCAGTCAAGTGGATGGCTCC |

[0269]

AGAAGCCCTGTTTGATAGAGTATACACTCATCAGAGTGATGTCTGGTCCTTCGGG  
GTGTTAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGGGGGCTCGCCCTACCCAGGGATTCCCG  
TGGAGGAACTTTTAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCA  
ACTGCACCAACGAAGTGTACATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCAGTGCCCTC  
CCAGAGACCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATTCTCACTCTC  
ACAACCAATGAGATCATGGAGGAAACAAATACGCAGATTGCTTGGCCATCAAAA  
CTGAAGATCGGAGCCAAATCCAAGAAAGATCCCCATATTAAGGTTTCTGGAAAG  
AAAGAAGATGTTAAAGAAGCCAAGGAAATGATCATGTCTGTCTTAGACACAAAA  
AGCAATCGAGTCACACTGAAGATGGATGTTTCACATACAGAACATTACATGTA  
ATCGGCAAAGGTGGCAACAATATTAAGGATGATGGAAGAAACCGGATGCCAT  
ATCCACTTTCCAGATTCCAACAGGAATAACCAAGCAGAAAAAAGCAACCAGGTA  
TCTATAGCGGGACAACCAGCAGGAGTAGAATCTGCCCCGAGTTAGAATTCGGGAG  
CTGCTTCCTTGGTGCTGATGTTTGAGCTACCAATTGCTGGAATTCTTCAACCGGT  
TCCTGATCCTAATTCCCCCTCTATTACAGCATATATCACAACGTACAATATTTAG  
TATCATTAAACAGCGTTCCCGAATGTATGGTGCTACTGTCATAGTACGAGGGTC  
TCAGAATAACACTAGTGCTGTGAAGGAAGGAAGTCCATGCTGTTAGAATCTT  
GCTGGGAGCTTAGCATCAGCTATTCTGTGAGCACACAAGTAGATATTGCAGCTC  
AACATCATCTCTTTATGATGGGTGCGAAATGGGAGCAACATCAACATATCATGCA  
GAGAACAGGTGCTCAGATCCACTTTCCTGATCCCAGTAATCCACAAAAGAAATCT  
ACCGTCTACCTCCAGGGCACCATTGAGTCTGTCTGTCTTGCAAGGCAATATCTCA  
TGGGTTGTCTTCCTCTTGTTGATGTTTGATATGAAGGAAGAAATTGAAGTAGA  
TCCACAATTCATTGCGCAGTTGATGGAACAGCTTGATGCTTTCATCAGTATTAAA  
CCAAAGCCCCAACAGCCAAGCAAGTCTGTGATTGTGAAAAGTGTGAGCGAAAT  
GCCTTAAATATGTATGAAGCAAGGAAATGTCTCCTCGGACTTGAAAGCAGTGGG  
GTTACCATAGCAACCAGTCCATCCCCAGCATCCTGCCCTGCCGGCTGGCATGTC  
CCAGCCTGGATATCTTAGCTTCAGCAGGCCTTGGACTCACTGGACTAGGTCTTTT  
GGGACCCACCACCTTATCTCTGAACACTTCAACAACCCCAAAGTCACTCTTGAAT  
GCTCTTAATAGCTCAGTCAGTCCTTTGCAAAGTCCAAGTCTGGTACACCCAGCC  
CCACATTATGGGCACCCCACTTGCTAATACTTCAAGTGCCACAGGTTTTTCTGCT  
ATACCACACCTTATGATTCCATCTACTGCCCAAGCCACATTAATAATTTTTGTT  
GTCTGGAGTGCCACCTATGGGCACACAGCTCCATCTCCCCCTCCTGGCTTGACT  
CCTGTTGATGTCCATATCAACAGTATGCAGACCGAAGGCAAAAAATCTCTGCTG  
CTTTAAATGGACATGCACAGTCTCCAGATATAAAATATGGTGCAATATCCACTTC  
ATCACTTGGAGAAAAAGTGCTGAGTGCAAATCACGGGGATCCGTCCATCCAGAC  
AAGTGGGTCTGAGCAGACATCTCCCAAATCAAGCCCCACTGAAGGTTGTAATGA  
TGCTTTTGTGTAAGTAGGCATGCCTCGAAGTCCTTCCCATCTGGGAATGCTGGT  
GACTTGAAACAGATGATGTGTCCCTCCAAGGTTTCTGTGCCAAAAGGCAGACA  
GTGGAACATTGCAAGGCACGAAAACTCACACTTACACAGCACTGACAGGTTG  
CTCTCAGACCCTGAACTGAGTGCTACCGAAAGCCCTTGGCTGACAAGAAGGCTC  
CAGGGAGTGAGCGCGCTGCAGAGAGGGCAGCAGCTGCCAGCAAAACTCCGAA  
AGGGCCCACCTTGCTCCACGGTCATCATATGTCAACATGCAGGCATTGACTATG  
AACAGAAGAAGCTATTAGCCACCAAAGCTATGTTAAAGAAACAGTGGTGACGG  
AGGTCAGAACGCCCACAAATACCTGGAGTGGCCTGGGTTTTTCTAAATCCATGCC  
AGCTGAAACTATCAAGGAGTTGAGAAAGGGCCAATCATGTGTCCTATAAGCCAC  
AATGACAACCACTTATGAGGGCTCATCCATGTCCCTTTCACGGTCCAACAGTCGT

[0270]

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | GAGCACTTGGGAGGTGGAAGCGAATCTGATACTGGAGAGACCGAAATGGAATT<br>GGACCTGGAAGTCATAGTGAATTTGCAGCTTCTATTGGCAGCCCTAAGCGTAAAC<br>AAAACAAATCAACGGAACACTATCTCAGCAGTAGCAATTACATGGACTGCATTT<br>CCTCGCTGACAGGAAGCAATGGCTGTAACCTTAAATAGCTCTTTCAAAGGTTCTGA<br>CCTCCCTGAGCTCTTCAGCAAACCTGGGCCTGGGCAAATACACAGATGTTTTCCAG<br>CAACAAGAGATCGATCTTCAGACATTCTCCTCACTCTCACAGATCAGGATCTGAAGG<br>AGCTGGGAATAACTACTTTTTGGTGCCAGGAGGAAAATGCTGCTTGCAATTTCAGA<br>ACTAAATAAAAACCGAAGAAAAGCTTTTTGAATCGCCAAATGCACGCACCTCTTTC<br>CTGGAAGGTGGAGCGAGTGGAAGGCTACCCCGTCAGTATCACTCAGACATTGCT<br>AGTGTCAGTGGCCGCTGGTAG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| FGFR2-CAS<br>P7 (3213 碱<br>基对)<br>(SEQ ID<br>NO:37) | >ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCAACCTTGT<br>CCCTGGCCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAGA<br>GCCACCAACCAAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGACGTGGCTGCGCCAGG<br>GGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACT<br>AAGGATGGGGTGCACTTGGGGCCCAACAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTAC<br>TTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGAGACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCA<br>GTAGGACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCAT<br>CTCATCCGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGCGGAAGATTTTGTCACTGA<br>GAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAGATGGAAA<br>AGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGTGCCCAGCCGG<br>GGGGAACCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCA<br>GGAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTAT<br>GGAAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTAGTGGAGAATGA<br>ATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCAC<br>CGGCCCATCCTCCAAGCCGGAAGTCCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTCGGAGGA<br>GACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTTACAGTGATGCCAGCCCCACATCCAGTGGGA<br>TCAAGCACGTGGAAGAAGAACGCGAGTAAATACGGGCCCGACGGGCTGCCCTACC<br>TCAAGGTTCTCAAGGCCGCCGGTGTAAACACCACGGACAAAGAGATTGAGGTTC<br>TCTATATTCGGAATGTAACCTTTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGG<br>TAATTCTATTGGGATATCCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTG<br>GAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACT<br>GCATAGGGGTCTTCTTAATCGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAAT<br>GAAGAACACGACCAAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCT<br>GACCAACGTATCCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAGTCCAGCTCC<br>TCCATGAACTCCAACACCCCGCTGGTGAGGATAACAACACGCCTCTCTTCAACGG<br>CAGACACCCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATGAACTTCCAGAGGACCCAA<br>AATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTGGGCAAGCCCCTGGGAGAAGGTT<br>GCTTTGGGCAAGTGGTCAATGGCGGAAGCAGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCA<br>AGGAGGCGGTACCCGTGGCCGTGAAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAAG<br>ACCTTTCTGATCTGGTGTGAGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACA<br>AGAATATCATAAATCTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCAT<br>AGTTGAGTATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCC<br>ACCCGGGATGGAGTACTCTATGACATTAACCGTGTTCCTGAGGAGCAGATGACC<br>TTCAAGGACTTGGTGTATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTACTTGG |

[0271]

CTTCCCAAAAATGTATTCATCGAGATTTAGCAGCCAGAAATGTTTTGGTAACAGA  
 AAACAATGTGATGAAAAATAGCAGACTTTGGACTCGCCAGAGATATCAACAATAT  
 AGACTATTACAAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCAGTCAAGTGGATGGCTCC  
 AGAAGCCCTGTTTGATAGAGTATACACTCATCAGAGTGATGTCTGGTCCCTCGGG  
 GTGTTAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGGGGGCTCGCCCTACCCAGGGATITCCCG  
 TGGAGGAACTTTTAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCA  
 ACTGCACCAACGAAGTGTACATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCAGTGCCCTC  
 CCAGAGACCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATTCTCACTCTC  
 ACAACCAATGAGATGGCAGATGATCAGGGCTGTATTGAAGAGCAGGGGGTTGAG  
 GATTCAGCAAATGAAGATTCAGTGGATGCTAAGCCAGACCGGTCTCGTTTGTAC  
 CGTCCCTCTTCAGTAAGAAGAAGAAAAATGTCACCATGCGATCCATCAAGACCA  
 CCCGGGACCGAGTGCCTACATATCAGTACAACATGAATTTTGAAGCTGGGCA  
 AATGCATCATAATAAACAACAAGAACTTTGATAAAGTGACAGGTATGGGCGTTC  
 GAAACGGAACAGACAAAGATGCCGAGGCGCTCTCAAGTGCTTCCGAAGCCTGG  
 GTTTTGACGTGATTGTCTATAATGACTGCTCTTGTGCCAAGATGCAAGATCTGCTT  
 AAAAAAGCTTCTGAAGAGGACCATACAAATGCCGCTGCTTCGCCTGCATCCTCT  
 TAAGCCATGGAGAAGAAAAATGTAATTTATGGGAAAGATGGTGTCACACCAATAA  
 AGGATTTGACAGCCCACTTTAGGGGGGATAGATGCAAAACCTTTTAGAGAAAC  
 CCAAACCTCTTCTTCATTCAGGCTTGCCGAGGGACCGAGCTTGATGATGGCATCCA  
 GGCCGACTCGGGGCCCCATCAATGACACAGATGCTAATCCTCGATACAAGATCCC  
 AGTGGAAGCTGACTTCTCTTCGCCTATTCCACGGTTCAGGCTATTACTCGTGG  
 AGGAGCCCAGGAAGAGGCTCTGGTTTGTGCAAGCCCTCTGCTCCATCCTGGAGG  
 AGCACGAAAAAGACCTGGAAATCATGCAGATCCTCACCAGGGTGAATGACAGAG  
 TTGCCAGGCACTTTGAGTCTCAGTCTGATGACCCACACTTCCATGAGAAGAAGCA  
 GATCCCCTGTGTGGTCTCCATGCTACCAAGGAAGTCTACTTCAGTCAATAG

[0272] 实例

[0273] 提供这些实例用于说明目的,并不限制本文提供的权利要求的范围。

[0274] 实例1:膀胱癌细胞系对厄达替尼的敏感性

[0275] 进行细胞活力测定以测试厄达替尼的体外功效。如下所述,将表5中所示的细胞系用于MTT或CellTiter-Glo测定。两种测定均测量细胞的代谢活性,但是使用不同的试剂来确定细胞活力。

[0276] MTT测定

[0277] 将细胞以一定密度接种在提供者推荐的180μl生长培养基的96孔培养板中,该密度确保在4天的孵育时间内连续对数生长。在37℃和5%CO<sub>2</sub>的润湿的孵育箱中,将细胞孵育24小时。在生长培养基中制备厄达替尼的浓度范围,并且向每个孔的细胞中添加20μl。将细胞再孵育4天,然后将25μl MTT(磷酸盐缓冲盐水中为5mg/ml)添加到每个孔中。将细胞在37℃和5%CO<sub>2</sub>孵育2小时,然后移除生长培养基。将剩余的晶体溶于125μl甘氨酸/DMSO缓冲液中,并且在540nm处确定光密度。将未用厄达替尼孵育的细胞用作未处理的对照并且定义为100%。如表5所示,将厄达替尼的作用确定为对照的%,并且IC<sub>50</sub>值由剂量响应作用的曲线拟合确定。

[0278] CellTiter-Glo测定

[0279] 将细胞以一定密度接种在提供者推荐的180μl生长培养基的96孔培养板中,该密度确保在4天的孵育时间内连续对数生长。在37℃和5%CO<sub>2</sub>的润湿的孵育箱中,将细胞孵育24小时。在生长培养基中制备厄达替尼的浓度范围,并且向每个孔的细胞中添加20μl。将100μl的CellTiter-Glo试剂(普洛麦格公司(Promega))添加到每个孔中后,将细胞再孵育4

天,将板在500rpm振荡5分钟,并且使用Envision读板仪(珀金埃尔默公司(Perkin Elmer))检测发光。将未用厄达替尼孵育的细胞用作未处理的对照并且定义为100%。如表5所示,将厄达替尼的作用确定为对照的%,并且 $IC_{50}$ 值由剂量响应作用的曲线拟合确定。

[0280] 表5:膀胱癌细胞系-对厄达替尼的敏感性

[0281]

|       | 细胞系    | FGFR 状态     | 肿瘤分期和等级  | 细胞活力 $IC_{50}$ (nM) | 细胞活力最大作用 (%) | 测定形式          |
|-------|--------|-------------|----------|---------------------|--------------|---------------|
| NMIBC | MGH-U3 | FGFR3 Y373C | Ta/T1 G1 | 2.3                 | 32           | CellTiter-Glo |
|       | RT4    | FGFR3-TACC3 | T1 G1/2  | 1.1                 | 65           | MTT           |

[0282]

|      | 细胞系      | FGFR 状态     | 肿瘤分期和等级 | 细胞活力 $IC_{50}$ (nM) | 细胞活力最大作用 (%) | 测定形式          |
|------|----------|-------------|---------|---------------------|--------------|---------------|
| 未分类的 | 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 |
|      | UM-UC-1  | WT          | Tx G2   | 0.96                | 80           | MTT           |
|      | UM-UC-14 | FGFR3 S249C | Tx G4   | 3.1                 | 80           | MTT           |
|      | 639-V    | WT/R248C?   | Tx G3   | > 1000              | -            | CellTiter-Glo |
|      | 5637     | WT          | Tx G2   | 3840                | -            | CellTiter-Glo |
|      | CLS439   | 未知          | Tx Gx   | 6540                | -            | CellTiter-Glo |
|      |          |             |         |                     |              |               |

[0283] 结论

[0284] 细胞活力测定表明,含有FGFR3改变(突变或融合)的几种NMIBC细胞系(MGH-U3、RT4和97-7)对低纳摩尔浓度的厄达替尼敏感。FGFR3为WT(T24)或未知状态(EJ28)的两个细胞系对厄达替尼不敏感。

[0285] 实例2:2期、多中心、开放标签研究(NCT04172675)

[0286] 2期、多中心、开放标签研究的非限制性实例是为了评估相对于研究者的选择,用厄达替尼治疗的参与者的无复发生存(RFS),其中参与者具有高风险非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC),且带有成纤维细胞生长因子受体(FGFR)突变或融合,并且在卡介苗(BCG)疗法后复发。

[0287] 目标

[0288] 此研究的主要目标是为了评估相对于膀胱灌注-吉西他滨/丝裂霉素C(MMC)/温热MMC的研究者的选择,用厄达替尼治疗的患者中的RFS,其中具有HR-NMIBC的患者带有FGFR突变或融合并且在BCG疗法后复发。

[0289] 方法

[0290] 研究概述

[0291] 将筛选合格的患者是否存在FGFR突变或融合并且分配至3组中的1个组中。参见图1为研究设计示意图。

[0292] 第1组(厄达替尼和活性比较物)(n=240)将包括仅有乳头状肿瘤的(不存在原位癌(CIS)),在BCG疗法后疾病复发并且拒绝或不适用膀胱切除术的HR-NMIBC患者。患者可能对BCG无响应或经历过BCG。

[0293] 第2组(实验)(n=20)将包括表现为具有或不具有并发乳头状肿瘤的原位癌(CIS)并且拒绝或不适用膀胱切除术的HR-NMIBC、BCG无响应患者。此组是探索性的。

[0294] 第3组(实验)(n=20)将包括仅表现为乳头状疾病的IR-NMIBC患者。无先定义的BCG或膀胱灌注化学疗法的要求。此组是探索性的。

[0295] 可以将第1组中的患者以2:1的比例随机化,以接受口服厄达替尼或膀胱灌注吉西他滨或膀胱灌注丝裂霉素C(MMC)/温热MMC。在1组中被随机化为吉西他滨或MMC/温热MMC并且经由研究者疾病评估证明复发的参与者将有机会转用厄达替尼治疗。随机化将根据肿瘤分期(Ta相比于T1)和先前的BCG疗法的类型(BCG无响应相比于经历过BCG)进行分层。

[0296] 纳入第2组和第3组的所有患者均将接受厄达替尼治疗。如果在3个月内未观察到CR,则在第2组中停用厄达替尼。如果在3个月内未观察到部分响应(PR)或CR,则在第3组中停用厄达替尼。对于第2组,将CR定义为以下至少一项:1)膀胱镜阴性和尿液细胞学阴性(包括非典型);或2)具有活检证实良性或低级NMIBC的膀胱镜阳性,和细胞学阴性。6个月的CR率将以其2面95%准确的CI来计算。对于第3组,将CR定义为标志物病变的消失,其中在组织病理学检查中无残余物存在并且无活肿瘤。CR率将以其2面95%准确的CI来计算。

[0297] 随访期将包括30天的安全性随访、疾病评估随访和生存随访。

[0298] 在第1组(厄达替尼)中,参与者可以从第1周期第1天开始口服接受厄达替尼直到2年的治疗完成、疾病复发、无法忍受的毒性、撤回同意、研究者决定停止治疗或研究终止,以先发生者为准。每个周期是28天。剂量为每天8mg并且在第1周期第14天,基于磷酸盐水平可上调至9mg。修订方案后,剂量将改为每天6mg,并且选择在第1周期治疗期结束后(第2周期

第1天) 基于磷酸盐水平上调至每天8mg。在第1组 (研究者的选择) 中, 吉西他滨将每周给予一次 (2,000mg) 持续至少4剂量的诱导, 随后每月维持持续至少6个月。在第1组 (研究者的选择) 中, 丝裂霉素C将每周给予一次 (40mg剂量) 持续至少4剂量的诱导, 随后每月维持持续至少6个月。在第2组中, 参与者将从第1周期第1天开始口服接受厄达替尼直到2年的治疗完成、疾病复发、无法忍受的毒性、撤回同意、研究者决定停止治疗或研究终止, 以先发生者为准。每个周期是28天。剂量为每天8mg并且在第1周期第14天, 基于磷酸盐水平可上调至9mg。修订方案后, 剂量将改为每天6mg, 并且选择在第1周期治疗期结束后 (第2周期第1天) 基于磷酸盐水平上调至每天8mg。在第3组中, 参与者将从第1周期第1天开始口服接受厄达替尼直到2年的治疗完成、疾病复发、无法忍受的毒性、撤回同意、研究者决定停止治疗或研究终止, 以先发生者为准。每个周期是28天。剂量为每天8mg并且在第1周期第14天, 基于磷酸盐水平可上调至9mg。修订方案后, 剂量将改为每天6mg, 并且选择在第1周期治疗期结束后 (第2周期第1天) 基于磷酸盐水平上调至每天8mg。

[0299] 纳入和排除标准

[0300] 研究将在跨包括美国在内的14个国家的站点中, 根据以下纳入和排除标准招募患者。

[0301] 纳入标准

[0302] 1. 大于或等于18岁;

[0303] 2. 小于或等于1的东部肿瘤协作组 (ECOG) 状态;

[0304] 3. 组织学确认的、复发性、具有以下的膀胱的非肌层浸润性尿路上皮癌:

[0305] a. 第1组: 高级别的乳头状疾病Ta/T1病变;

[0306] b. 第2组: 具有或不具有乳头状疾病的CIS;

[0307] c. 第3组: 低级别的 (G1-G2)、Ta/T1标志物病变;

[0308] 4. 具有一种或多种预确定的FGFR2或FGFR3遗传改变 (包括突变和融合) 的肿瘤。

[0309] 5. 拒绝或不适用于膀胱切除术 (仅第1组和第2组);

[0310] 6. 签署知情同意书, 表明他或她了解研究的目的和所需的程序, 并且愿意参加研究;

[0311] 7. 具有生育潜力的女性必须在随机化 (第1组) 或研究药物的第一剂量 (第2组和第3组) 之前7天内具有阴性妊娠检查 ( $\beta$ -hCG [ $\beta$ 人绒毛膜促性腺激素]) (尿液或血清))

[0312] 8. 足够的骨髓、肝和肾功能;

[0313] 9. 在充分的BCG疗法后无响应的BCG或经历过BCG的参与者

[0314] BCG无响应: 患者患有以下复发性疾病中的一种, 并且接受了如下定义的充分的BCG疗法:

[0315] a. 在完成充分的BCG疗法后的12个月内, 单独的持续性或复发性CIS或复发性Ta/T1 (无创性乳头状疾病/肿瘤侵入上皮下结缔组织) 疾病 (仅第2组);

[0316] b. 在完成充分的BCG疗法的6个月内, 复发性高级别Ta/T1疾病;

[0317] c. 诱导BCG疗程后的首次疾病评估为T1高等级。

[0318] 充分的BCG (最小治疗需求)

[0319] a. 在6个月的时间段内, 初始诱导疗程的6次全剂量中的至少5次加至少维持1次 (每周3次全剂量中的2次) (全剂量的BCG必须包含具有最小 $1 \times 10^8$ 个集落形成单位 (CFU) 的1

个满的小瓶);或

[0320] b. 初始诱导疗程的6次全剂量中的至少5次加第二诱导疗程的6次全剂量中的至少2次。

[0321] 经历BCG的:患者在完成BCG的12个月内复发了高级别Ta/T1疾病并且其先前的BCG疗法是如下所述的最低治疗要求:

[0322] d. 初始诱导疗程的6次全剂量中的至少5次;或

[0323] e. 在6个月的时间段内,初始诱导疗程的6次全剂量中的至少5次加至少维持1次(每周3次全剂量中的2次)。在维持期间允许一半的剂量或三分之一的剂量。

[0324] 排除标准

[0325] 1. 组织学确认的膀胱的肌层浸润性(T2或更高分期)尿路上皮癌;

[0326] 2. 具有小细胞组分、纯腺癌、纯鳞状细胞癌或纯膀胱CIS的组织病理学;

[0327] 3. 其他活性的恶性肿瘤。仅允许以下例外:(a)在过去24个月内治疗的,且被认为已完全治愈的皮肤癌,(b)充分治疗的小叶原位癌(LCIS)和导管CIS,(c)局部乳腺癌的历史并且接受了抗激素药剂,或局部前列腺癌的历史(NOM0)并且接受雄激素剥夺疗法;

[0328] 4. 用FGFR抑制剂治疗前;

[0329] 5. 第1周期第1天(C1D1)前的4周内进行大手术;

[0330] 6. 未从先前的抗癌疗法的毒性中恢复;

[0331] 7. 任何级别的中心性浆液性视网膜病变或视网膜色素上皮脱离;

[0332] 研究目标

[0333] 对于第1组,主要目标是评估相对于研究者的选择,用厄达替尼治疗的患者中的RFS,其中具有高风险NMIBC的患者带有FGFR突变或融合并且在BCG疗法后复发。次要目标是评估功效的其他测量值。

[0334] 对于第2组,探索性目标是在第6个月在具有高风险、BCG无响应的NMIBC和FGFR突变或融合的患者中评估在CR率方面的厄达替尼的疗效。

[0335] 对于第3组,探索性目标是在具有中风险NMIBC和FGFR突变或融合的患者中评估在标志物病变的CR率方面的厄达替尼的疗效。

[0336] 主要和探索性终点/结果测量

[0337] 对于第1组,主要终点是RFS,时间范围长达4年。表6中提供了次要终点、时间范围和描述。

[0338] 表6:次要结果测量

[0339]

| 结果测量   | 时间范围 | 描述                                                                                        |
|--------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 疾病恶化时间 | 长达4年 | 从随机化日期到膀胱切除术（指示更晚期疾病的疗法（包括全身化学疗法或放疗）改变）的第一个书面证据的日期的时间。将在最后一次肿瘤评估中检查无疾病恶化并且存活或者具有未知状态的参与者。 |
| 进展时间   | 长达4年 | 从随机化日期到任何进展或死亡的第一个书面证据的日期的时间。将在最后一次肿瘤评估的日期检查无进展并且存活或者具有未知状态的                              |

[0340]

| 结果测量            | 时间范围          | 描述                                                                                         |
|-----------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |               | 参与者。                                                                                       |
| 疾病特异性存活         | 长达4年          | 从随机化日期到参与者死亡（由于膀胱癌）的日期的时间。将在最后知道的参与者存活的日期检查存活的或具有未知生命状态的这些参与者。将在参与者的死亡日期检查因非膀胱癌原因死亡的这些参与者。 |
| 完全存活            | 长达4年          | 从随机化日期到参与者死亡（由于任何原因）的日期的时间。将在最后知道的参与者存活的日期检查存活的或具有未知生命状态的这些参与者。                            |
| 无复发生存2（RFS2）    | 第6、12和24个月    | 将RFS定义为从随机化日期到高风险疾病再次出现或死亡（以最先报告的为准）的日期的时间。将在最后一次肿瘤评估时检查无复发并且存活或者具有未知状态的参与者。               |
| 无复发生存2（RFS2）    | 长达4年          | 将RFS2定义为从随机化日期到首次随后的非手术抗癌治疗中的高风险疾病再次出现或死亡（以最先报告的为准）的日期的时间。                                 |
| 通过中枢组织病理学综述的RFS | 长达4年          | 将通过中枢组织病理学综述评估RFS。将RFS定义为从随机化日期到高风险疾病再次出现或死亡（以最先报告的为准）的日期的时间。                              |
| 厄达替尼的血浆浓度       | 第1周期<br>第14天， | 将报道厄达替尼的血浆浓度。                                                                              |

[0341]

| 结果测量                                                                           | 时间范围                                   | 描述                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                                                                                | 第2周期<br>第1天（每个周期28天）                   |                                                          |
| 具有不良事件的参与者数目                                                                   | 长达4年                                   | 不良事件是在施用研究产品的参与者中发生的任何不幸的医学事件，并且不一定仅表示与相关研究产品具有明确因果关系的事件 |
| 自患者的（癌症）总体印象的严重程度<br>（Patient's Global Impression of Severity）<br>（PGIS）的基线的变化 | 基线长达4年                                 | PGIS是单项问卷，以评估患者的总体印象的严重程度。                               |
| 自患者的（癌症）总体印象变化（PGIC）的基线的变化                                                     | 基线，第2周期第1天和<br>治疗结束（长达2年）<br>（每个周期28天） | PGIC是单项问卷，以评估患者癌症的总体印象的变化。                               |
| 自基线欧洲癌症研究与治疗组织生活质量问卷（EORTC QLQ）-C30的变化                                         | 基线长达4年                                 | EORTC QLQ-C30是用于评估参加癌症临床研究的参与者的健康相关生存质量（HRQoL）的核心30项问卷。  |
| 自基线EORTC QLQ-非肌层浸润性膀胱癌（NMIBC）24的变化                                             | 基线长达4年                                 | EORTC QLQ-NMIBC24是用于评估患有浅表（非肌肉浸润性）膀胱癌的参与者的HRQoL的24项问卷。   |

[0342]

| 结果测量                                                             | 时间范围                              | 描述                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                  |                                   | 该问卷被设计为补充QLQ-C30。                                                                                          |
| 自EuroQol欧洲生活质量-5个维度-5个等级 (EQ-5D-5L) 的基线的变化                       | 基线长达4年                            | EQ-5D-5L是由EuroQol Group开发的健康状态的标准化测量，以为临床和经济评估提供简单、通用的健康测量。EQ-5D-5L描述系统包含以下5个维度：移动性、自我护理、日常活动、疼痛/不适和焦虑/抑郁。 |
| 咪达唑仑及其代谢物 (1-OH-咪达唑仑) 的观察到的最大分析物浓度 (C <sub>max</sub> )           | 给药前，<br>第1周期<br>第13天<br>(每个周期28天) | C <sub>max</sub> 是观察到的最大分析物浓度。                                                                             |
| 达到咪达唑仑及其代谢物 (1-OH-咪达唑仑) 的观察到的最大分析物浓度的时间 (T <sub>max</sub> )      | 给药前，<br>第1周期<br>第13天<br>(每个周期28天) | 将T <sub>max</sub> 定义为达到观察到的最大分析物浓度的实际取样时间。                                                                 |
| 分析物浓度相对于时间曲线下从时间零到最后可测量的咪达唑仑及其代谢物 (1-OH-咪达唑仑) 的分析物浓度的时间的面积 (AUC) | 给药前，<br>第1周期<br>第13天<br>(每个周期28天) | 将AUC <sub>last</sub> 定义为时间零到最后可测量的 (不低于定量极限[BQL]) 分析物浓度的时间。                                                |
| 分析物浓度相对于时间曲线下从时间零到咪达唑仑及其代谢                                       | 给药前，<br>第1周期<br>第13天              | 将AUC <sub>infinity</sub> 定义为从时间零至无穷大时间。                                                                    |

[0343]

| 结果测量                                                     | 时间范围                                  | 描述                                                  |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 物（1-OH-咪达唑仑）<br>的无穷大时间的面积<br>（AUC）                       | （每个周<br>期28天）                         |                                                     |
| 二甲双胍的最大观察<br>血浆浓度（Cmax）                                  | 给药前，<br>第1周期<br>第14天<br>（每个周<br>期28天） | Cmax是观察到的最大分析物浓度                                    |
| 达到二甲双胍的最大<br>观察血浆浓度（Cmax）<br>的时间                         | 给药前，<br>第1周期<br>第14天<br>（每个周<br>期28天） | 将Tmax定义为达到观察到的最大<br>血浆浓度的实际取样时间。                    |
| 分析物浓度相对于时<br>间曲线下方从时间零<br>到最后可测量的二甲<br>双胍的时间的面积<br>（AUC） | 给药前，<br>第1周期<br>第14天<br>（每个周<br>期28天） | 将AUClast定义为时间零到最后可<br>测量的（不低于定量极限[BQL]）分<br>析物浓度的时间 |
| 分析物浓度相对于时<br>间曲线下方从时间零<br>到二甲双胍的无穷大<br>时间的面积（AUC）        | 给药前，<br>第1周期<br>第14天<br>（每个周<br>期28天） | 将AUCinfinity定义为从时间零至无<br>穷大时间。                      |

[0344] 对于第2组，探索性终点是6个月时的CR率。

[0345] 对于第3组，探索性终点是CR率。

[0346] 安全性评估

[0347] 安全性评估将基于不良事件报告的医学综述和生命体征测量、12导联ECG、体格检查、临床实验室测试、眼科检查和其他自基线至研究药物的最后剂量后的长达30天的安全性评估的结果。将报告所有的不良事件、严重不良事件、和特殊报告情况（无论严重或不严重）。

[0348] 以下条款描述了本发明的主题。

[0349] 1. 一种治疗高风险非肌层浸润性膀胱癌（HR-NMIBC）的方法，该方法包括向患者施

用剂量为约6mg/天的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂,该患者已被诊断患有HR-NMIBC并且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。

[0350] 2.如条款1所述的方法,其中该患者在所述FGFR抑制剂的所述施用前接受了卡介苗 (BCG) 疗法。

[0351] 3.如条款2所述的方法,其中该BCG疗法是充分的BCG疗法。

[0352] 4.如条款2或3所述的方法,其中该患者对BCG疗法无响应。

[0353] 5.如条款2或3所述的方法,其中该患者经历过BCG。

[0354] 6.如前述条款中任一项所述的方法,其中该患者患有乳头状肿瘤。

[0355] 7.如前述条款中任一项所述的方法,其中该患者患有原位癌。

[0356] 8.如前述条款中任一项所述的方法,其中该患者先前未接受或不适用于膀胱切除术。

[0357] 9.如前述条款中任一项所述的方法,其中相对于已经施用安慰剂的患有HR-NMIBC的患者群体,该FGFR抑制剂的所述施用提供了增加的无复发生存。

[0358] 10.如条款1至8中任一项所述的方法,其中相对于已经施用膀胱灌注吉西他滨或膀胱灌注丝裂霉素C (MMC) /温热MMC的患有HR-NMIBC的患者群体,该FGFR抑制剂的所述施用提供了增加的无复发生存。

[0359] 11.如前述条款中任一项所述的方法,其中该患者在约6个月时显示对FGFR抑制剂的完全响应。

[0360] 12.如前述条款中任一项所述的方法,其中该FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变是FGFR3基因突变、FGFR2基因融合、或FGFR3基因融合。

[0361] 13.如条款12所述的方法,其中该FGFR3基因突变是R248C、S249C、G370C、Y373C、或其任何组合。

[0362] 14.如条款12所述的方法,其中该FGFR2或FGFR3基因融合是FGFR3-TACC3,特别是FGFR3-TACC3 V1或FGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、或其任何组合。

[0363] 15.如前述条款中任一项所述的方法,该方法进一步包括在该FGFR抑制剂的所述施用前,评估来自该患者的生物样品是否存在至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。

[0364] 16.如条款15所述的方法,其中该生物样品是血液、淋巴液、骨髓、实体瘤样品或其任何组合。

[0365] 17.如前述条款中任一项所述的方法,其中该FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0366] 18.如条款17所述的方法,其中每天施用厄达替尼。

[0367] 19.如条款17或18所述的方法,其中将厄达替尼口服施用。

[0368] 20.如条款17至19中任一项所述的方法,其中将厄达替尼以连续每天的给药方案口服施用。

[0369] 21.如条款17至19中任一项所述的方法,其中将厄达替尼以每天一次约6mg的剂量施用。

[0370] 22.如条款17至19中任一项所述的方法,其中如果该患者显示低于约5.5mg/dL的血清磷酸盐 ( $\text{PO}_4$ ) 水平,则在开始治疗后,将厄达替尼的剂量从6mg/天增加至8mg/天。

- [0371] 23. 如条款17至22中任一项所述的方法, 其中将厄达替尼以固体剂型施用。
- [0372] 24. 如条款23所述的方法, 其中该固体剂型是片剂。
- [0373] 25. 一种治疗高风险非肌层浸润性膀胱癌 (HR-NMIBC) 的方法:
- [0374] (a) 评估来自已被诊断患有HR-NMIBC的患者的生物样品是否存在一种或多种成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 基因改变; 以及
- [0375] (b) 如果该样品中存在一种或多种FGFR基因改变, 则向该患者施用剂量为约6mg/天的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂。
- [0376] 26. 一种治疗中风险的非肌层浸润性膀胱癌 (IR-NMIBC) 的方法, 该方法包括向患者施用剂量为约6mg/天的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂, 该患者已被诊断患有IR-NMIBC、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变。
- [0377] 27. 如条款26所述的方法, 其中该患者患有乳头状肿瘤。
- [0378] 28. 如条款26或27所述的方法, 其中该患者经历不完全尿道切除术。
- [0379] 29. 如条款26至28中任一项所述的方法, 其中该患者在约3个月时显示对FGFR抑制剂的完全响应。
- [0380] 30. 如条款26至29中任一项所述的方法, 其中该FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变是FGFR3基因突变、FGFR2基因融合、或FGFR3基因融合。
- [0381] 31. 如条款30所述的方法, 其中该FGFR3基因突变是R248C、S249C、G370C、Y373C、或其任何组合。
- [0382] 32. 如条款30所述的方法, 其中该FGFR2或FGFR3基因融合是FGFR3-TACC3, 特别是FGFR3-TACC3 V1或FGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、或其任何组合。
- [0383] 33. 如条款26至32中任一项所述的方法, 其中该FGFR抑制剂是厄达替尼。
- [0384] 34. 一种用于在治疗患者的高风险非肌层浸润性膀胱癌 (HR-NMIBC) 中使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂, 该患者带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变, 其中将该FGFR抑制剂将以约6mg/天的剂量施用。
- [0385] 35. 一种用于在治疗患者的中风险非肌层浸润性膀胱癌 (IR-NMIBC) 中使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂, 该患者带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变, 其中将该FGFR抑制剂将以约6mg/天的剂量施用。
- [0386] 36. 成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂用于制造治疗患者的药物的用途, 该患者已被诊断患有高风险非肌层浸润性膀胱癌 (HR-NMIBC)、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变, 其中将该FGFR抑制剂将以约6mg/天的剂量施用。
- [0387] 37. 成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂用于制造治疗患者的药物的用途, 该患者已被诊断患有中风险非肌层浸润性膀胱癌 (IR-NMIBC)、且带有至少一种FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变, 其中将该FGFR抑制剂将以约6mg/天的剂量施用。
- [0388] 38. 如条款34至37中任一项所述的用于使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂或成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂的用途, 其中该患者在所述FGFR抑制剂的所述施用前接受了卡介苗 (BCG) 疗法。
- [0389] 39. 如条款38所述的用于使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂或成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂的用途, 其中该BCG疗法是充分的BCG疗法。

[0390] 40. 如条款38或39所述的用于使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂或成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂的用途, 其中该患者对BCG疗法无响应。

[0391] 41. 如条款38或39所述的用于使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂或成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂的用途, 其中该患者经历过BCG。

[0392] 42. 如条款34至41中任一项所述的用于使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂或成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂的用途, 其中该患者患有乳头状肿瘤。

[0393] 43. 如条款34至42中任一项所述的用于使用的细胞成纤维生长因子受体 (FGFR) 抑制剂或成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂的用途, 其中该患者患有原位癌。

[0394] 44. 如条款34至43中任一项所述的用于使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂或成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂的用途, 其中该患者先前未接受或不适用于膀胱切除术。

[0395] 45. 如条款34至44中任一项所述的用于使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂或成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂的用途, 其中该FGFR2遗传改变和/或FGFR3遗传改变是FGFR3基因突变、FGFR2基因融合、或FGFR3基因融合。

[0396] 46. 如条款45所述的用于使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂或成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂的用途, 其中该FGFR3基因突变是R248C、S249C、G370C、Y373C、或其任何组合。

[0397] 47. 如条款45所述的用于使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂或成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂的用途, 其中该FGFR2或FGFR3基因融合是FGFR3-TACC3, 特别是FGFR3-TACC3 V1或FGFR3-TACC3 V3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7、或其任何组合。

[0398] 48. 如条款34至47中任一项所述的用于使用的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂或成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂的用途, 其中该FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0399] 本文所述的实例和实施例仅用作举例说明目的, 并且各种修改或改变对本领域技术人员而言已有提示, 这些修改或改变包括在本申请的精神和主旨以及所附权利要求书的范围内。

## 序列表

&lt;110&gt; 詹森药业有限公司(Janssen Pharmaceutica NV)

&lt;120&gt; 用于治疗高风险非肌层浸润性膀胱癌的FGFR酪氨酸激酶抑制剂

&lt;130&gt; PRD4069W0PCT1

&lt;150&gt; US63/118475

&lt;151&gt; 2020-11-25

&lt;150&gt; US63/018914

&lt;151&gt; 2020-05-01

&lt;150&gt; US62/975547

&lt;151&gt; 2020-02-12

&lt;160&gt; 38

&lt;170&gt; BiSSAP 1.3.6

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 268

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;400&gt; 1

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| tcggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg | 60  |
| tacacgctgg acgtgctgga gtgctccccg caccggccca tcctgcaggc ggggctgccg | 120 |
| gccaaccaga cggcggtgct gggcagcgac gtggagtcc actgcaagggt gtacagtgac | 180 |
| gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac gtggaggatga atggcagcaa ggtgggccc | 240 |
| gacggcacac cctacgttac cgtgctca                                    | 268 |

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 378

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;400&gt; 2

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gaccgcggca actacacctg cgtcgtggag aacaagtttg gcagcatccg gcagacgtac  | 60  |
| acgctggacg tgctgggtga gggccctggg gcggcgcggg ggtggggggcg gcagtggcgg | 120 |
| tggtggtgag ggaggggggtg gcccctgagc gtcctctgcc cccacagagc gctgcccga  | 180 |
| ccggccccatc ctgcaggcgg ggctgccggc caaccagacg gcggtgctgg gcagcgacgt | 240 |
| ggagtccac tgcaagggtgt acagtgacgc acagccccac atccagtggc tcaagcacgt  | 300 |
| ggagggtgaat ggcagcaagg tgggcccga cggcacaccc tacgttaccg tgctcaagg   | 360 |
| gggccaccgt gtgcacgt                                                | 378 |

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 234

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 3                                                            |     |
| gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtggtgct gccagccgag | 60  |
| gaggagctgg tggaggctga cgaggcgtgc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg  | 120 |
| gtgggcttct tcctgttcat cctggtggtg gcggctgtga cgctctgccg cctgcgcagc  | 180 |
| ccccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgctt cccg         | 234 |
| <210> 4                                                            |     |
| <211> 301                                                          |     |
| <212> DNA                                                          |     |
| <213> 智人                                                           |     |
| <400> 4                                                            |     |
| ctagaggttc tctccttgca caacgtcacc tttgaggacg ccggggagta cacctgcctg  | 60  |
| gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtggtgct gccagccgag | 120 |
| gaggagctgg tggaggctga cgaggcgggc agtgtgtgtg caggcatcct cagctacggg  | 180 |
| gtgggcttct tcctgttcat cctggtggtg gcggctgtga cgctctgccg cctgcgcagc  | 240 |
| ccccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgctt cccgctcaag   | 300 |
| c                                                                  | 301 |
| <210> 5                                                            |     |
| <211> 21                                                           |     |
| <212> DNA                                                          |     |
| <213> 人工序列                                                         |     |
| <220>                                                              |     |
| <223> 合成的引物                                                        |     |
| <400> 5                                                            |     |
| gacctggacc gtgtccttac c                                            | 21  |
| <210> 6                                                            |     |
| <211> 21                                                           |     |
| <212> DNA                                                          |     |
| <213> 人工序列                                                         |     |
| <220>                                                              |     |
| <223> 合成的引物                                                        |     |
| <400> 6                                                            |     |
| cttccccagt tccaggttct t                                            | 21  |
| <210> 7                                                            |     |
| <211> 20                                                           |     |
| <212> DNA                                                          |     |
| <213> 人工序列                                                         |     |
| <220>                                                              |     |
| <223> 合成的引物                                                        |     |
| <400> 7                                                            |     |

|                           |    |
|---------------------------|----|
| aggacctgga ccgtgtcctt     | 20 |
| <210> 8                   |    |
| <211> 20                  |    |
| <212> DNA                 |    |
| <213> 人工序列                |    |
| <220>                     |    |
| <223> 合成的引物               |    |
| <400> 8                   |    |
| tataggtccg gtggacaggg     | 20 |
| <210> 9                   |    |
| <211> 20                  |    |
| <212> DNA                 |    |
| <213> 人工序列                |    |
| <220>                     |    |
| <223> 合成的引物               |    |
| <400> 9                   |    |
| ctggaccgtg tccttaccgt     | 20 |
| <210> 10                  |    |
| <211> 20                  |    |
| <212> DNA                 |    |
| <213> 人工序列                |    |
| <220>                     |    |
| <223> 合成的引物               |    |
| <400> 10                  |    |
| gcagcccagg attgaactgt     | 20 |
| <210> 11                  |    |
| <211> 23                  |    |
| <212> DNA                 |    |
| <213> 人工序列                |    |
| <220>                     |    |
| <223> 合成的引物               |    |
| <400> 11                  |    |
| tggatcgaat tctcactctc aca | 23 |
| <210> 12                  |    |
| <211> 21                  |    |
| <212> DNA                 |    |
| <213> 人工序列                |    |
| <220>                     |    |
| <223> 合成的引物               |    |

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| <400> 12                    |    |
| gccaaagcaat ctgcgtattt g    | 21 |
| <210> 13                    |    |
| <211> 23                    |    |
| <212> DNA                   |    |
| <213> 人工序列                  |    |
| <220>                       |    |
| <223> 合成的引物                 |    |
| <400> 13                    |    |
| gctcttcaat acagccctga tca   | 23 |
| <210> 14                    |    |
| <211> 24                    |    |
| <212> DNA                   |    |
| <213> 人工序列                  |    |
| <220>                       |    |
| <223> 合成的引物                 |    |
| <400> 14                    |    |
| acttggatcg aattctcact ctca  | 24 |
| <210> 15                    |    |
| <211> 23                    |    |
| <212> DNA                   |    |
| <213> 人工序列                  |    |
| <220>                       |    |
| <223> 合成的引物                 |    |
| <400> 15                    |    |
| tggatcgaat tctcactctc aca   | 23 |
| <210> 16                    |    |
| <211> 25                    |    |
| <212> DNA                   |    |
| <213> 人工序列                  |    |
| <220>                       |    |
| <223> 合成的引物                 |    |
| <400> 16                    |    |
| gcaaagcctg aattttcttg aataa | 25 |
| <210> 17                    |    |
| <211> 18                    |    |
| <212> DNA                   |    |
| <213> 人工序列                  |    |
| <220>                       |    |

|                      |    |
|----------------------|----|
| <223> 合成的引物          |    |
| <400> 17             |    |
| gcatccggca gacgtaca  | 18 |
| <210> 18             |    |
| <211> 15             |    |
| <212> DNA            |    |
| <213> 人工序列           |    |
| <220>                |    |
| <223> 合成的引物          |    |
| <400> 18             |    |
| ccccgcctgc aggat     | 15 |
| <210> 19             |    |
| <211> 18             |    |
| <212> DNA            |    |
| <213> 人工序列           |    |
| <220>                |    |
| <223> 合成的引物          |    |
| <400> 19             |    |
| gcatccggca gacgtaca  | 18 |
| <210> 20             |    |
| <211> 15             |    |
| <212> DNA            |    |
| <213> 人工序列           |    |
| <220>                |    |
| <223> 合成的引物          |    |
| <400> 20             |    |
| ccccgcctgc aggat     | 15 |
| <210> 21             |    |
| <211> 19             |    |
| <212> DNA            |    |
| <213> 人工序列           |    |
| <220>                |    |
| <223> 合成的引物          |    |
| <400> 21             |    |
| aggagctggt ggaggctga | 19 |
| <210> 22             |    |
| <211> 19             |    |
| <212> DNA            |    |
| <213> 人工序列           |    |

|                         |    |
|-------------------------|----|
| <220>                   |    |
| <223> 合成的引物             |    |
| <400> 22                |    |
| ccgtagctga ggatgcctg    | 19 |
| <210> 23                |    |
| <211> 18                |    |
| <212> DNA               |    |
| <213> 人工序列              |    |
| <220>                   |    |
| <223> 合成的引物             |    |
| <400> 23                |    |
| ctggtggagg ctgacgag     | 18 |
| <210> 24                |    |
| <211> 16                |    |
| <212> DNA               |    |
| <213> 人工序列              |    |
| <220>                   |    |
| <223> 合成的引物             |    |
| <400> 24                |    |
| agcccacccc gtagct       | 16 |
| <210> 25                |    |
| <211> 21                |    |
| <212> DNA               |    |
| <213> 人工序列              |    |
| <220>                   |    |
| <223> 合成的引物             |    |
| <400> 25                |    |
| gtcgtggaga acaagtttgg c | 21 |
| <210> 26                |    |
| <211> 17                |    |
| <212> DNA               |    |
| <213> 人工序列              |    |
| <220>                   |    |
| <223> 合成的引物             |    |
| <400> 26                |    |
| gtctggttgg ccggcag      | 17 |
| <210> 27                |    |
| <211> 21                |    |
| <212> DNA               |    |

|                         |    |
|-------------------------|----|
| <213> 人工序列              |    |
| <220>                   |    |
| <223> 合成的引物             |    |
| <400> 27                |    |
| gtcgtggaga acaagtttgg c | 21 |
| <210> 28                |    |
| <211> 17                |    |
| <212> DNA               |    |
| <213> 人工序列              |    |
| <220>                   |    |
| <223> 合成的引物             |    |
| <400> 28                |    |
| gtctggttgg ccggcag      | 17 |
| <210> 29                |    |
| <211> 19                |    |
| <212> DNA               |    |
| <213> 人工序列              |    |
| <220>                   |    |
| <223> 合成的引物             |    |
| <400> 29                |    |
| aggagctggt ggaggctga    | 19 |
| <210> 30                |    |
| <211> 19                |    |
| <212> DNA               |    |
| <213> 人工序列              |    |
| <220>                   |    |
| <223> 合成的引物             |    |
| <400> 30                |    |
| ccgtagctga ggatgcctg    | 19 |
| <210> 31                |    |
| <211> 16                |    |
| <212> DNA               |    |
| <213> 人工序列              |    |
| <220>                   |    |
| <223> 合成的引物             |    |
| <400> 31                |    |
| gacgaggcgg gcagtg       | 16 |
| <210> 32                |    |
| <211> 19                |    |

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的引物

&lt;400&gt; 32

gaagaagccc accccgtag

19

&lt;210&gt; 33

&lt;211&gt; 2850

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的多核苷酸

&lt;400&gt; 33

|            |            |            |            |            |            |      |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------|
| atgggcgccc | ctgcctgcgc | cctcgcgctc | tgcgtggccg | tggccatcgt | ggccggcgcc | 60   |
| tcctcggagt | ccttggggac | ggagcagcgc | gtcgtggggc | gagcggcaga | agtcccgggc | 120  |
| ccagagcccc | gccagcagga | gcagttggtc | ttcggcagcg | gggatgctgt | ggagctgagc | 180  |
| tgtccccgcg | ccgggggtgg | tcccatgggg | cccactgtct | gggtcaagga | 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 | ccttactgga | cacggcccga | gcgatggac  | 480  |
| aagaagctgc | tggccgtgcc | ggccgccaac | accgtccgct | tccgctgccc | agccgctggc | 540  |
| aacccactc  | cctccatctc | ctggctgaag | aacggcaggg | agttccgcgg | cgagcaccgc | 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 | gtggagtctc | actgcaaggt | gtacagtgac | 840  |
| gcacagcccc | acatccagtg | gctcaagcac | gtggaggtga | atggcagcaa | ggtgggcccc | 900  |
| gacggcacac | cctacgttac | cgtgctcaag | acggcggggc | ctaacaccac | cgacaaggag | 960  |
| ctagaggttc | tctccttgca | caacgtcacc | tttgaggacg | ccggggagta | cacctgcctg | 1020 |
| gcgggcaatt | ctattgggtt | ttctcatcac | tctgcgtggc | tggtggtgct | gccagccgag | 1080 |
| gaggagctgg | tggaggctga | cgaggcgggc | agtgtgtatg | caggcatcct | cagctacggg | 1140 |
| gtgggcttct | tcctgttcat | cctggtggtg | gcggctgtga | cgctctgccg | cctgcgcagc | 1200 |
| cccccaaga  | aaggcctggg | ctccccacc  | gtgcacaaga | tctcccgtt  | cccgtcaag  | 1260 |
| cgacaggtgt | ccctggagtc | caacgcgtcc | atgagctcca | acacaccact | ggtgcgcate | 1320 |
| gcaaggctgt | cctcagggga | gggccccacg | ctggccaatg | tctccgagct | cgagctgcct | 1380 |
| gccgacccca | aatgggagct | gtctcggggc | cggctgacct | tgggcaagcc | ccttggggag | 1440 |
| ggctgcttcg | gccagtggt  | catggcggag | gccatcgga  | ttgacaagga | ccgggccgcc | 1500 |
| aagcctgtca | ccgtagccgt | gaagatgctg | aaagacgatg | ccactgacaa | ggacctgtcg | 1560 |

|             |             |             |            |            |             |      |
|-------------|-------------|-------------|------------|------------|-------------|------|
| gacctggtgt  | ctgagatgga  | gatgatgaag  | atgatcgga  | aacacaaaaa | catcatcaac  | 1620 |
| ctgctgggcg  | cctgcacgca  | gggcgggccc  | ctgtacgtgc | tggtggagta | cgcggccaa   | 1680 |
| ggtaacctgc  | gggagtttct  | gcgggcgcgg  | cggcccccg  | gcctggacta | ctccttcgac  | 1740 |
| acctgcaagc  | cgcccagga   | gcagctcacc  | ttcaaggacc | tggtgtcctg | tgccctaccag | 1800 |
| gtggccccgg  | gcatggagta  | cttggcctcc  | cagaagtgc  | tccacaggga | cctggctgcc  | 1860 |
| cgcaatgtgc  | tggtgaccga  | ggacaacgtg  | atgaagatcg | cagacttcgg | gctggccccg  | 1920 |
| gacgtgcaca  | acctcgacta  | ctacaagaag  | acgaccaacg | gccggctgcc | cgtgaagtgg  | 1980 |
| atggcgccctg | aggccttggt  | tgaccgagtc  | tacactcacc | agagtgcgt  | ctggctcctt  | 2040 |
| ggggctcctgc | tctgggagat  | cttcacgtgc  | gggggctccc | cgtacccccg | catccctgtg  | 2100 |
| gaggagctct  | tcaagctgct  | gaaggagggc  | caccgcatgg | acaagccccg | caactgcaca  | 2160 |
| cacgacctgt  | acatgatcat  | gcgggagtc   | tggtcatgcc | cgccctccca | gaggccccacc | 2220 |
| ttcaagcagc  | tggtggagga  | cctggaccgt  | gtccttaccg | tgacgtccac | cgacgtaaag  | 2280 |
| gcgacacagg  | aggagaaccg  | ggagctgagg  | agcaggtgtg | aggagctcca | cggaagaac   | 2340 |
| ctggaactgg  | ggaagatcat  | ggacaggttc  | gaagaggttg | tgtaccaggc | catggaggaa  | 2400 |
| gttcagaagc  | agaaggaaact | ttccaaagct  | gaaatccaga | aagttctaaa | agaaaaagac  | 2460 |
| caacttacca  | cagatctgaa  | ctccatggag  | aagtccttct | ccgacctctt | caagcgtttt  | 2520 |
| gagaaacaga  | aagaggtgat  | cgagggtctac | 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 |

&lt;210&gt; 34

&lt;211&gt; 2955

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的多核苷酸

&lt;400&gt; 34

|             |            |            |            |            |            |     |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| atgggcgccc  | ctgcctgcgc | cctcgcgctc | tgctgggccg | tgcccatcgt | ggccggcgcc | 60  |
| tcctcggagt  | ccttggggac | ggagcagcgc | gtcgtggggc | gagcggcaga | agtcccgggc | 120 |
| ccagagcccc  | gccagcagga | gcagttggtc | ttcggcagcg | gggatgctgt | ggagctgagc | 180 |
| tgtccccgc   | ccgggggtgg | tcccatgggg | cccactgtct | gggtcaagga | tgccacaggg | 240 |
| ctggtgccct  | cggagcgtgt | cctggtgggg | ccccagcggc | tgacagtgct | gaatgcctcc | 300 |
| cacgaggact  | ccggggccta | cagctgccgg | cagcggctca | cgcagcgcgt | actgtgccac | 360 |
| ttcagtgtgc  | gggtgacaga | cgtccatcc  | tcgggagatg | acgaagacgg | ggaggacgag | 420 |
| gctgaggaca  | caggtgtgga | cacaggggcc | ccttactgga | cacggcccga | gcggatggac | 480 |
| aagaagctgc  | tgcccggtcc | ggccgccaac | accgtccgct | tccgctgccc | agccgctggc | 540 |
| aacccccactc | cctccatctc | ctggctgaag | aacggcaggg | agttccgcgg | cgagcaccgc | 600 |

|             |            |            |            |            |            |      |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|------|
| attggaggca  | tcaagctgcg | gcatcagcag | tggagcctgg | tcatggaaag | cgtggtgccc | 660  |
| tcggaccgcg  | gcaactacac | ctgcgtcgtg | gagaacaagt | ttggcagcat | ccggcagacg | 720  |
| tacacgctgg  | acgtgctgga | gcgctccccg | caccggccca | tcctgcaggc | ggggctgccg | 780  |
| gccaaaccaga | cggcggtgct | gggcagcgac | gtggagttcc | actgcaaggt | gtacagtgac | 840  |
| gcacagcccc  | acatccagtg | gctcaagcac | gtggaggtga | atggcagcaa | ggtgggcccc | 900  |
| gacggcacac  | cctacgttac | cgtgctcaag | acggcgggcg | ctaacaccac | cgacaaggag | 960  |
| ctagaggttc  | tctccttgca | caacgtcacc | tttaggagac | ccggggagta | cacctgcctg | 1020 |
| gcgggcaatt  | ctattgggtt | ttctcatcac | tctgcgtggc | tggtggtgct | gccagccgag | 1080 |
| gaggagctgg  | tggaggctga | cgaggcgggc | agtgtgtatg | caggcatcct | cagctacggg | 1140 |
| gtgggcttct  | tcctgttcat | cctggtggtg | gcggctgtga | cgctctgccg | cctgcgcagc | 1200 |
| ccccccaaga  | aaggcctggg | ctccccacc  | gtgcacaaga | tctcccgtt  | cccgtcaag  | 1260 |
| cgacaggtgt  | ccctggagtc | caacgcgtcc | atgagctcca | acacaccact | ggtgcgcata | 1320 |
| gcaaggctgt  | cctcagggga | gggccccacg | ctggccaatg | tctccgagct | cgagctgcct | 1380 |
| gccgacccca  | aatgggagct | gtctcgggcc | cggctgacct | tgggcaagcc | ccttggggag | 1440 |
| ggctgcttcg  | gccaggtggt | catggcggag | gccatcgga  | ttgacaagga | ccgggccgcc | 1500 |
| aagcctgtca  | ccgtagccgt | gaagatgctg | aaagacgatg | ccactgacaa | ggacctgtcg | 1560 |
| gacctggtgt  | ctgagatgga | gatgatgaag | atgatcgga  | aacacaaaaa | catcatcaac | 1620 |
| ctgctgggcg  | cctgcacgca | gggcgggccc | ctgtacgtgc | tggtggagta | cgcgccaag  | 1680 |
| ggtaacctgc  | gggagtttct | gcgggcgcgg | cggcccccg  | gcctggacta | ctccttcgac | 1740 |
| acctgcaagc  | cgcccagga  | gcagctcacc | ttcaaggacc | tggtgtcctg | tgcctaccag | 1800 |
| gtggcccggg  | gcatggagta | cttggcctcc | cagaagtga  | 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 | cttcacgtg  | gggggctccc | cgtacccccg | catccctgtg | 2100 |
| gaggagctct  | tcaagctgct | gaaggagggc | caccgcatgg | acaagcccgc | caactgcaca | 2160 |
| cacgacctgt  | acatgatcat | gcgggagtg  | tggcatgccg | cgccctccca | gaggcccacc | 2220 |
| ttcaagcagc  | tggtggagga | cctggaccgt | gtccttaccg | tgacgtccac | cgacgtgcca | 2280 |
| ggcccccccc  | caggtgttcc | cgcgcctggg | ggcccccccc | tgtccaccgg | acctatagtg | 2340 |
| gacctgctcc  | agtacagcca | gaaggacctg | gatgcagtgg | taaaggcgac | acaggaggag | 2400 |
| aaccgggagc  | tgaggagcag | gtgtgaggag | ctccacggga | agaacctgga | actggggaag | 2460 |
| atcatggaca  | ggttcgaaga | ggttgtgtac | caggccatgg | aggaagttca | gaagcagaag | 2520 |
| gaactttcca  | aagctgaaat | ccagaaaagt | ctaaaagaaa | aagaccaact | taccacagat | 2580 |
| ctgaactcca  | tggagaagtc | cttctccgac | ctcttcaagc | gttttgagaa | acagaaagag | 2640 |
| gtgatcgagg  | gctaccgcaa | gaacgaagag | tactgaaga  | 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 gcagttggtc ttccggcagcg gggatgctgt ggagctgagc | 180  |
| tgtcccccg cggggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggtaagga tggcacaggg    | 240  |
| ctgggtgccct cggagcgtgt cctgggtggg 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 cgagcaccgc   | 600  |
| attggaggca tcaagctgcg gcacagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgccc   | 660  |
| tcggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg  | 720  |
| tacacgctgg acgtgctgga gcgctcccc caccggccca tcctgcaggc ggggctgccg   | 780  |
| gccaaccaga cggcgggtgct gggcagcgac gtggagttcc actgcaaggt gtacagtgac | 840  |
| gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac gtggaggtga atggcagcaa ggtgggcccc  | 900  |
| gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag tcctggatca gtgagagtgt ggaggccgac  | 960  |
| gtgcgcctcc gcctggccaa tgtgtcggag cgggacgggg gcgagtacct ctgtcagacc  | 1020 |
| accaatttca taggcgtggc cgagaaggcc ttttggctga gcgttcacgg gccccagca   | 1080 |
| gccgaggagg agctggtgga ggctgacgag gcgggcagtg tgtatgcagg catcctcagc  | 1140 |
| tacgggggtg gcttcttctt gttcatcctg gtgggtggcg ctgtgacgct ctgccgcctg  | 1200 |
| cgcagcccc ccaagaaaagg cctgggctcc cccaccgtgc acaagatctc ccgcttccc   | 1260 |
| ctcaagcgac aggtgtccct ggagtccaac gcgtccatga gctccaacac accactggtg  | 1320 |
| cgcacgcaa ggctgtcctc aggggagggc cccacgtgg ccaatgtctc cgagctcgag    | 1380 |
| ctgcctgccg accccaaatg ggagctgtct cgggcccggc tgaccctggg caagcccctt  | 1440 |
| ggggagggt gcttcggcca ggtggtcatg gcggaggcca tcggcattga caaggaccgg   | 1500 |
| gccccaagc ctgtcaccgt 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 ctcacctta aggacctggt gtctgtgccc   | 1800 |
| taccaggtgg cccggggcat ggagtacttg gcctcccaga agtgcattca cagggacctg  | 1860 |

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| gctgccccgca atgtgctggt gaccgaggac aacgtgatga agatcgcaga cttcgggctg  | 1920 |
| gccccgggacg tgcacaacct cgactactac aagaagacga ccaacggccg gctgccccgtg | 1980 |
| aagtggatgg cgccctgaggc cttgtttgac cgagtctaca ctcaccagag tgacgtctgg  | 2040 |
| tccttttgggg tcctgctctg ggagatcttc acgctggggg gctccccgta ccccgcatc   | 2100 |
| cctgtggagg agctcttcaa gctgctgaag gagggccacc gcatggacaa gcccgccaac   | 2160 |
| tgcacacacg acctgtacat gatcatgcgg gagtgtgtgc atgccgcgcc ctcccagagg   | 2220 |
| cccaccttca agcagctggt ggaggacctg gaccgtgtcc ttaccgtgac gtccaccgac   | 2280 |
| aatgttatgg aacagttcaa tcctgggctg cgaaatttaa taaacctggg gaaaaattat   | 2340 |
| gagaaaagctg taaacgctat gatcctggca ggaaaagcct actacgatgg agtggccaag  | 2400 |
| atcggtgaga ttgccactgg gtcccccggt tcaactgaac tgggacatgt cctcatagag   | 2460 |
| atttcaagta cccacaagaa actcaacgag agtcttgatg aaaattttta 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 agagtgaat ccagaaattc    | 2760 |
| attgcagatg gttgcaaaga ggctctgctt gaagagaaga ggcgcttctg ctttctggtt   | 2820 |
| gataagcact gtggctttgc aaaccacata cattattatc acttacagtc tgcagaacta   | 2880 |
| ctgaattcca agctgcctcg gtggcaggag acctgtgttg atgcatcaa agtgccagag    | 2940 |
| aaaatcatga atatgatcga agaaataaag accccagcct ctacccccgt gtctggaact   | 3000 |
| cctcaggctt cacccatgat cgagagaagc aatgtggtta ggaaagatta cgacaccctt   | 3060 |
| tctaaatgct caccaaagat gcccccgct cttcaggca gagcatatac cagtcccttg     | 3120 |
| atcgatatgt ttaataacct agccacggct gcccgaatt caciaagggt aaataattca    | 3180 |
| acaggtactt ccgaagatcc cagtttacag cgatcagttt cggttgcaac gggactgaac   | 3240 |
| atgatgaaga agcagaaagt gaagaccatc ttccgcaca ctgcgggctc caacaagacc    | 3300 |
| ttactcagct ttgcacaggg agatgtcatc acgctgtcga tccccgagga gaaggtgtgc   | 3360 |
| tggctctatg gagaacacga cgtgtccaag gcgaggggtt ggttcccgctc gtcgtacacg  | 3420 |
| aagttgctgg aagaaaatga gacagaagca gtgaccgtgc ccacgccaag cccacacca    | 3480 |
| gtgagaagca tcagcaccgt gaacttgtct gagaatagca gtgttgtcat cccccaccc    | 3540 |
| gactacttgg aatgcttgc catgggggca gctgccgaca ggagagcaga ttcgggcagg    | 3600 |
| acgacatcca cctttaaggc cccagcgtcc aagcccgaga ccgcggtcc taacgatgcc    | 3660 |
| aacgggactg caaagccgcc ttttctcagc ggagaaaacc ctttgccac 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 | gtcgtgggtca | ccatggcaac | cttgtccctg  | 60   |
| gcccggccct  | ccttcagttt  | agttgaggat | accacattag  | agccagaaga | gccaccaacc  | 120  |
| aaataccaaa  | tctctcaacc  | agaagtgtac | gtggctgcgc  | caggggagtc | gctagaggtg  | 180  |
| cgctgcctgt  | tgaagatgc   | cgccgtgatc | agttggacta  | aggatggggt | gcacttgggg  | 240  |
| cccaacaata  | ggacagtgc   | tattggggag | tacttgcaga  | taaagggcgc | cacgcctaga  | 300  |
| gactccggcc  | tctatgcttg  | tactgccagt | aggactgtag  | acagtgaaac | ttggtacttc  | 360  |
| atgggtgaatg | tcacagatgc  | catctcatcc | ggagatgatg  | aggatgacac | cgatgggtgcg | 420  |
| gaagattttg  | tcagtgagaa  | cagtaacaac | aagagagcac  | catactggac | caacacagaa  | 480  |
| aagatggaaa  | agcggctcca  | tgctgtgcct | gcggccaaca  | ctgtcaagtt | tcgctgcccc  | 540  |
| gccgggggga  | acccaatgcc  | aaccatgcgg | tggctgaaaa  | acgggaagga | gtttaagcag  | 600  |
| gagcatcgca  | ttggaggcta  | caaggtacga | aaccagcact  | ggagcctcat | tatggaaagt  | 660  |
| gtgggtcccat | ctgacaaggg  | aaattatacc | tgtgtagtgg  | agaatgaata | cgggtccatc  | 720  |
| aatcacacgt  | accacctgga  | tgttgtggag | cgatcgctc   | accggcccat | cctccaagcc  | 780  |
| ggactgccgg  | caaatgcctc  | cacagtggtc | ggaggagacg  | tagagtttgt | ctgcaaggtt  | 840  |
| tacagtgatg  | cccagcccca  | catccagtgg | atcaagcacg  | tggaaaagaa | cggcagtaaa  | 900  |
| tacgggcccc  | acgggctgcc  | ctacctcaag | gttctcaagg  | ccgccggtgt | taacaccacg  | 960  |
| gacaaagaga  | ttgaggttct  | ctatatccgg | aatgtaactt  | ttgaggacgc | tggggaatat  | 1020 |
| acgtgcttgg  | cgggtaattc  | tattgggata | tcctttcact  | ctgcatggtt | gacagttctg  | 1080 |
| ccagcgcctg  | gaagagaaaa  | ggagattaca | gcttccccag  | actacctgga | gatagccatt  | 1140 |
| tactgcatag  | gggtcttctt  | aatcgctgt  | atggtggtaa  | cagtcacct  | gtgccgaatg  | 1200 |
| aagaacacga  | ccaagaagcc  | agacttcagc | agccagccgg  | ctgtgcacaa | gctgaccaaa  | 1260 |
| cgtatcccc   | tgccggagaca | ggtaacagtt | tcggctgagt  | ccagctcctc | catgaactcc  | 1320 |
| aacacccgc   | tgggtaggat  | aacaacacgc | ctctcttcaa  | cggcagacac | ccccatgctg  | 1380 |
| gcaggggtct  | ccgagtatga  | acttccagag | gacccaaaat  | gggagtttcc | aagagataag  | 1440 |
| ctgacactgg  | gcaagcccct  | gggagaaggt | tgctttgggc  | aagtggtcac | ggcggaagca  | 1500 |
| gtgggaattg  | acaaagacaa  | gccaaggag  | gcggtcaccg  | tggccgtgaa | gatgttgaaa  | 1560 |
| gatgatgcca  | cagagaaaaga | cctttctgat | ctgggtgcag  | agatggagat | gatgaagatg  | 1620 |
| attgggaaac  | acaagaatat  | cataaatctt | cttgagacct  | gcacacagga | tgggcctctc  | 1680 |
| tatgtcatag  | ttgagtatgc  | ctctaaaggc | aacctccgag  | aatacctccg | agcccggagg  | 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 | gtccagaag   | ccctgtttga | tagagtatac  | 2040 |
| actcatcaga  | gtgatgtctg  | gtccttcggg | gtgttaatgt  | gggagatctt | cactttaggg  | 2100 |
| ggctcgcct   | accagggat   | 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 | tggaagaaaa  | 2400 |
| gaagatgtta | aagaagccaa  | ggaatgatc   | atgtctgtct  | tagacacaaa | aagcaatcga  | 2460 |
| gtcacactga | agatggatgt  | ttcacatata  | gaacattcac  | atgtaatcgg | caaaggtggc  | 2520 |
| aacaatatta | aaaaagtgat  | ggaagaaacc  | ggatgccata  | tccactttcc | agattccaac  | 2580 |
| aggaataacc | aagcagaaaa  | aagcaaccag  | gtatctatag  | cgggacaacc | agcaggagta  | 2640 |
| gaatctgccc | gagttagaat  | tcgggagctg  | cttcctttgg  | tgctgatgtt | tgagctacca  | 2700 |
| attgctggaa | ttcttcaacc  | ggttcctgat  | cctaattccc  | cctctattca | gcataatatca | 2760 |
| caaacgtaca | atatttcagt  | atcatttaaa  | cagcgttccc  | gaatgtatgg | tgctactgtc  | 2820 |
| atagtacgag | ggctcagaa   | taacactagt  | gctgtgaagg  | aaggaactgc | catgctgtta  | 2880 |
| gaacatcttg | ctgggagctt  | agcatcagct  | attcctgtga  | gcacacaact | agatattgca  | 2940 |
| gctcaacatc | atctctttat  | gatgggtcga  | aatgggagca  | acatcaaaca | tatcatgcag  | 3000 |
| agaacaggtg | ctcagatcca  | ctttcctgat  | cccagtaatc  | cacaaaagaa | atctaccgtc  | 3060 |
| tacctccagg | gcaccattga  | gtctgtctgt  | cttgcaaggc  | aatatctcat | gggttgtctt  | 3120 |
| cctcttgtgt | tgatgtttga  | tatgaaggaa  | gaaattgaag  | tagatccaca | attcattgcg  | 3180 |
| cagttgatgg | aacagcttga  | tgtcttcata  | agtattaaac  | caaagcccaa | acagccaagc  | 3240 |
| aagtctgtga | ttgtgaaaag  | tgttgagcga  | aatgccttaa  | atatgtatga | agcaaggaaa  | 3300 |
| tgtctcctcg | gacttgaaaag | cagtgggggt  | accatagcaa  | ccagtccatc | cccagcatcc  | 3360 |
| tgccctgccg | gcctggcatg  | tcccagcctg  | gatatcttag  | cttcagcagg | ccttggaactc | 3420 |
| actggactag | gtcttttggg  | acccaccacc  | ttatctctga  | acacttcaac | aaccccaaac  | 3480 |
| tcactcttga | atgctcttaa  | tagctcagtc  | agtcctttgc  | aaagtccaag | ttctgggtaca | 3540 |
| cccagcccca | cattatgggc  | acccccactt  | gctaataactt | caagtgccac | aggtttttct  | 3600 |
| gctataccac | accttatgat  | tccatctact  | gccaagcca   | cattaactaa | tattttgttg  | 3660 |
| tctggagtg  | ccacctatgg  | gcacacagct  | ccatctcccc  | ctcctggctt | gactcctgtt  | 3720 |
| gatgtccata | tcaacagtat  | gcagaccgaa  | ggcaaaaaaa  | tctctgctgc | tttaaagtga  | 3780 |
| catgcacagt | ctccagatat  | aaaatatggt  | gcaatatcca  | cttcatcact | tgagagaaaa  | 3840 |
| gtgctgagtg | caaatcacgg  | ggatccgtcc  | atccagacaa  | gtgggtctga | gcagacatct  | 3900 |
| cccaaatcaa | gccccactga  | aggttgtaat  | gatgcttttg  | ttgaagtagg | catgcctcga  | 3960 |
| agtccttccc | attctgggaa  | tgctggtgac  | ttgaaacaga  | tgatgtgtcc | ctccaagggtt | 4020 |
| tcctgtgcca | aaaggcagac  | agtggaaacta | ttgcaaggca  | cgaaaaactc | acacttacac  | 4080 |
| agcactgaca | ggttgctctc  | agaccctgaa  | ctgagtgcta  | ccgaaagccc | tttggctgac  | 4140 |
| aagaaggctc | cagggagtga  | gcgcgctgca  | gagagggcag  | cagctgcccc | gcaaaaactcc | 4200 |
| gaaagggccc | accttgctcc  | acggtcatca  | tatgtcaaca  | tgcaggcatt | tgactatgaa  | 4260 |
| cagaagaagc | tattagccac  | caaagctatg  | ttaaagaaac  | cagtggtgac | ggaggtcaga  | 4320 |
| acgccacaaa | atacctggag  | tggcctgggt  | ttttctaaat  | ccatgccagc | tgaaactatc  | 4380 |
| aaggagttga | gaagggccaa  | tcatgtgtcc  | tataagccca  | caatgacaac | cacttatgag  | 4440 |
| ggctcatcca | tgcccccttc  | acggtccaac  | agtcgtgagc  | acttgggagg | tggaagcgaa  | 4500 |
| tctgataact | ggagagaccg  | aaatggaatt  | ggacctggaa  | gtcatagtga | atttgcagct  | 4560 |
| tctattggca | gccctaagcg  | taaacaaaac  | aaatcaacgg  | aacactatct | cagcagtagc  | 4620 |
| aattacatgg | actgcatttc  | ctcgctgaca  | ggaagcaatg  | gctgtaactt | aaatagctct  | 4680 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ttcaaagggtt ctgacctccc tgagctcttc agcaaactgg gcctgggcaa atacacagat | 4740 |
| gttttccagc aacaagagat cgatcttcag acattcctca ctctcacaga tcaggatctg  | 4800 |
| aaggagctgg gaataactac ttttggtgcc 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 gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg  | 60   |
| gcccgccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc   | 120  |
| aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagaggtg  | 180  |
| cgctgcctgt tgaaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggt gcacttgggg  | 240  |
| cccaacaata ggacagtgtt tattggggag tacttgcaga taaagggcgc cacgcctaga  | 300  |
| gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaaac ttggtacttc  | 360  |
| atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatggtgcg  | 420  |
| gaagattttg tcagtgaaga cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa  | 480  |
| aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgcccc  | 540  |
| gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag  | 600  |
| gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt  | 660  |
| gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtagtgg agaatgaata cgggtccatc  | 720  |
| aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatcgctc accggcccat cctccaagcc   | 780  |
| ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaagttt  | 840  |
| tacagtgatg ccagccccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa  | 900  |
| tacgggcccc acgggtgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgccggtgt taacaccacg   | 960  |
| gacaaagaga ttgagtttct ctatatcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat   | 1020 |
| acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg  | 1080 |
| ccagcgcctg gaagagaaaa ggagattaca gttccccag actacctgga gatagccatt   | 1140 |
| tactgcatag gggctcttct aatcgctgt atggtggtaa cagtcatect gtgccgaatg   | 1200 |
| aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgacacaa  | 1260 |
| cgtatcccc tgcgagagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctctc catgaactcc   | 1320 |
| aacacccgc tggtaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg    | 1380 |
| gcaggggtct ccgagtatga acttccagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag  | 1440 |
| ctgacactgg gcaagcccct gggagaaggt tgctttgggc aagtggcat ggcggaagca   | 1500 |
| gtgggaattg acaaagacaa gccaagagag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa  | 1560 |

|               |            |            |            |            |             |      |
|---------------|------------|------------|------------|------------|-------------|------|
| gatgatgcca    | cagagaaaga | cctttctgat | ctggtgtcag | agatggagat | gatgaagatg  | 1620 |
| attgggaaac    | acaagaatat | cataaatctt | cttggagcct | gcacacagga | tgggcctctc  | 1680 |
| tatgtcatag    | ttgagtatgc | ctctaaaggc | aacctccgag | aatacctccg | agcccggagg  | 1740 |
| ccccccggga    | tggagtactc | ctatgacatt | aaccgtgttc | ctgaggagca | gatgaccttc  | 1800 |
| aaggacttgg    | tgtcatgcac | ctaccagctg | gccagaggca | tggagtactt | ggcttcccaa  | 1860 |
| aaatgtattc    | atcgagatth | 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 | accatgcgat | ccatcaagac | cacccgggac  | 2460 |
| cgagtgccta    | catatcagta | caacatgaat | tttgaaaagc | tgggcaaatg | catcataata  | 2520 |
| aacaacaaga    | actttgataa | agtgacaggt | atgggcgttc | gaaacggaac | agacaaagat  | 2580 |
| gccgaggcgc    | tcttcaagtg | cttccgaagc | ctgggttttg | acgtgattgt | ctataatgac  | 2640 |
| tgctcttgtg    | ccaagatgca | agatctgctt | aaaaaagctt | ctgaagagga | ccatacaaat  | 2700 |
| gccgcctgct    | tcgcctgcat | cctcttaagc | catggagaag | aaaatgtaat | ttatgggaaa  | 2760 |
| gatggtgtca    | caccaataaa | ggatttgaca | gccacttta  | ggggggatag | atgcaaaacc  | 2820 |
| cttttagaga    | aacccaaact | cttcttcatt | caggcttgcc | gagggaccga | gcttgatgat  | 2880 |
| ggcatccagg    | ccgactcggg | gcccatacat | gacacagatg | ctaatectcg | atacaagatc  | 2940 |
| ccagtggaa     | ctgacttcct | cttcgcctat | tccacggttc | caggctatta | ctcgtggagg  | 3000 |
| agcccaggaa    | gaggctcctg | gtttgtgcaa | gccctctgct | ccatcctgga | ggagcacgga  | 3060 |
| aaagacctgg    | aaatcatgca | gacctcacc  | agggtgaatg | acagagttgc | caggcacttt  | 3120 |
| gagtctcagt    | ctgatgaccc | acacttccat | gagaagaagc | agatcccctg | 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   |

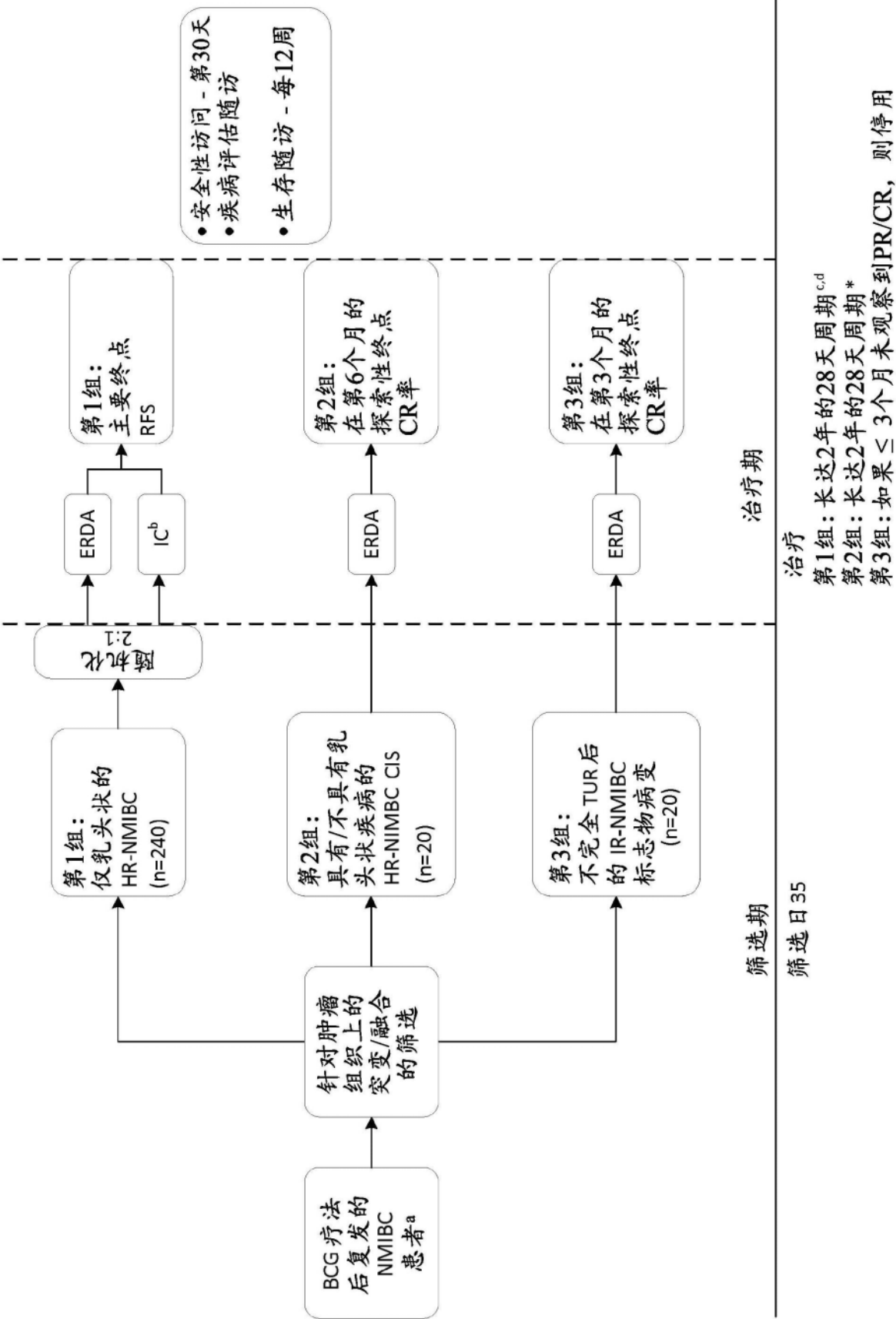


图1

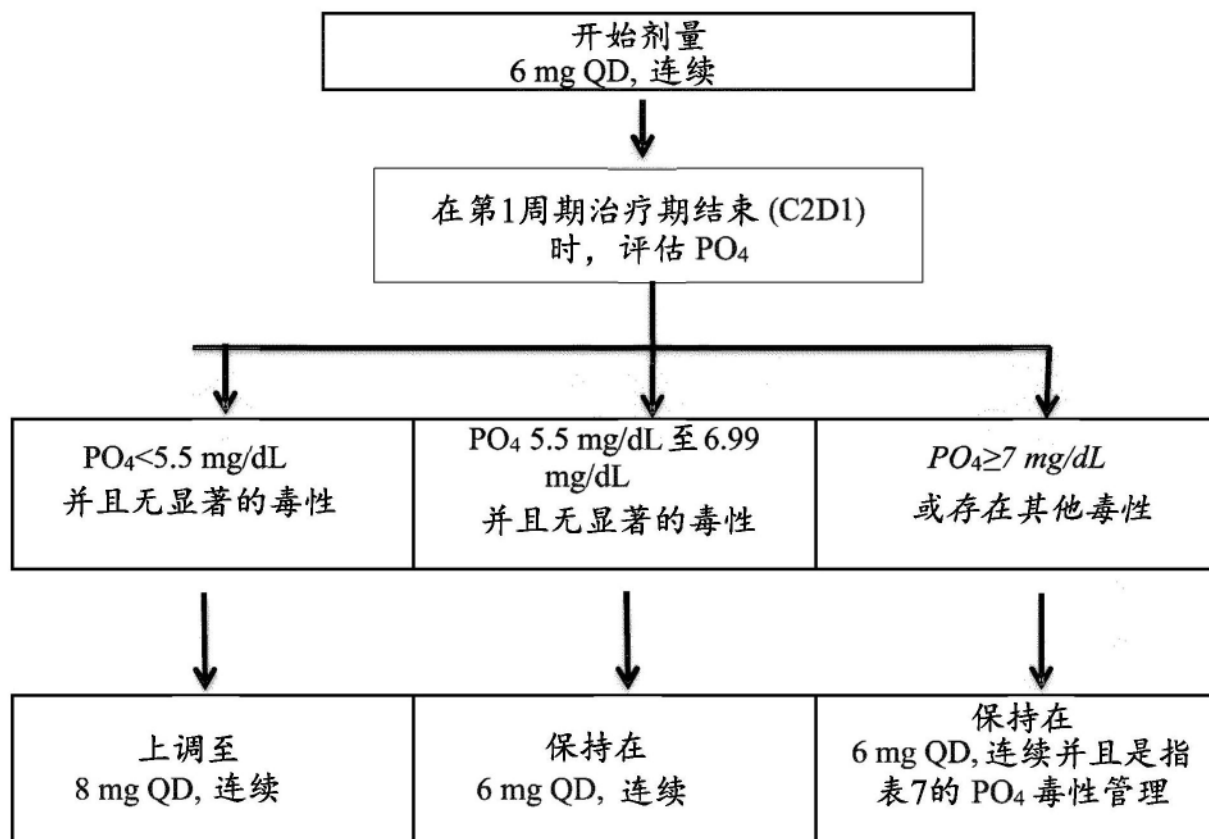


图2