

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0069693

(43) 공개일자 2025년05월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/498 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/498 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7014703(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2018년02월02일
 심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2019-7024552
 원출원일자(국제) 2018년02월02일
 심사청구일자 2021년01월19일
- (85) 번역문제출일자 2025년05월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2018/052694
- (87) 국제공개번호 WO 2018/141921
 국제공개일자 2018년08월09일
- (30) 우선권주장
 62/455,211 2017년02월06일 미국(US)
 17209098.7 2017년12월20일
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
 안센 파마슈티카 엔브이
 벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
- (72) 발명자
 스투익켄스 킴
 벨기에왕국 2340 비어세 투른호우트세베크 30 안
 센 파마슈티카 엔브이내
 페레스 루의소 후안 호세
 스페인 28042 마드리드 캄포 데 라스 나씨오네스
 5° 플란타 5-7 파세오 데 라스 도세 에스뜨레야
 스 에디피시오 존슨 앤드 존슨 안센-실락. 에스.
 에이.내
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 특허법인한성

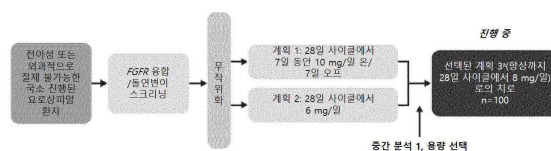
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 암 치료

(57) 요약

본 발명은 에르다피티닙을 이용한 암 치료 방법을 제공한다.

대표도



*선택된 계획의 환자가 14일째까지 5.5 mg/dL 혈청 인산염 수준에 이르지 않았고 어떠한 치료
관련 유해 사건도 없었을 경우 점차적으로 용량을 9 mg/일까지 증가시켰다.

(52) CPC특허분류

G01N 33/574 (2013.01)

G01N 33/57488 (2013.01)

G01N 2800/52 (2021.08)

(72) 발명자

데 포르레 페터 마리에 제트.

벨기에왕국 2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센
파마슈티카 엔브이내

아바드하니 안잘리 나라얀

미국 펜실베이니아주 19477 스프링하우스 맥킨 로드
1400 스프링하우스 캠퍼스 얀센 파마슈티칼즈 인코
포레이티드내

로리오트 요한

프랑스 94805 빌쥐프 세텍스 튀 에두아르-베일런트
114 구스타브 루시내

시프케르-라트케 아를레네 오.

벨기에왕국 2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센
파마슈티카 엔브이내

앤 엘리자베스 오해건

미국 펜실베이니아주 19477 스프링하우스 맥킨 로드
1400 얀센 리서치 앤드 디벨로프먼트, 엘엘씨내

명세서

청구범위

청구항 1

암 환자의 암 치료에 사용하기 위한, 에르다피티닙 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물로서,
여기서 에르다피티닙 또는 이의 염을 지속적으로 매일 8 mg의 에르다피티닙 염기 당량의 양으로 투여하고
상기 암 환자의 혈청 인산염 수준을 모니터링하고, 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만 또는 9 mg/dL 이하인 경우, 지속적으로 매일 투여되는 에르다피티닙 또는 이의 염의 양을 9 mg의 에르다피티닙 염기 당량까지 증량하고,
상기 이의 염은 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 예를 들어, 손발톱 독성과 같은 잠재적인 독성을 제한하면서 반응 잠재력이 높은, 에르다피티닙을 이용한 암 치료를 제공한다.

배경 기술

[0002] 본 발명은 잠재적인 독성을 제한하면서 에르다피티닙 노출을 최대화하는, 에르다피티닙을 이용한 암 치료를 제공한다.

[0003] 본 발명은 높은 객관적 반응률, 특히 적어도 40%의 객관적 반응률, 특히 화학요법 치료력이 없는 암 환자에서 적어도 40%의 객관적 반응률, 하나의 이전 선(prior line)의 화학요법 이후 질병 진행이 있었던 암 환자에서 적어도 40%의 객관적 반응률, 2 이상의 이전 선들의 화학요법 이후 질병 진행이 있었던 암 환자에서 적어도 40%의 객관적 반응률을 나타내는, 에르다피티닙을 이용한 암 치료를 제공한다.

[0004] 본 발명은 짧은 반응 시간, 특히 2개월 미만의 중간 반응 시간을 나타내는, 에르다피티닙을 이용한 암 치료를 제공한다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 국제 공개공보 제2016/128411호

비특허문헌

[0006] (비특허문헌 0001) JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, Vol. 33, No. 30, pp. 3401-3408

발명의 내용

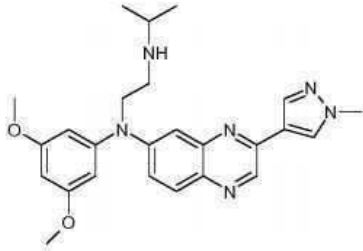
[0007] 본 발명은 잠재적인 독성을 제한하면서, 이미 (특히 매일의 지속적인 투약의 경우, 예를 들어, 치료의 첫 28일 또는 치료의 첫 21일로 설정된) 첫 번째 치료 사이클 이내에서 뿐만 아니라, (특히 매일의 지속적인 투약의 경우, 예를 들어, 28일/사이클 또는 21일/사이클로 설정된) 추가 치료 사이클 중에도 에르다피티닙 노출을 최대화하는 에르다피티닙을 이용한 암 치료를 제공한다.

[0008] 본 발명은 에르다피티닙 노출을 최대화하며, 인산염 기반의 독성을 제어 하에 유지하기 위하여 필요로 하는 대상체가 신속하게 특히 5.5 mg/dL 이상 7 mg/dL 미만 또는 5.5 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하 범위의 표적 혈청 인산

염 범위에 있게 하는, 에르다피티닙을 이용한 암 치료를 제공한다.

[0009] 에르다피티닙 또는 N-(3,5-디메톡시페닐)-N'-(1-메틸에틸)-N-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴녹살린-6-일]에탄-1,2-디아민은 범-섬유모세포 성장 인자 수용체(FGFR 1,2,3,4) 티로신 키나아제 억제제이다.

[0010] 에르다피티닙의 화학적 구조는



[0011] 이다.

[0012] 혈청 인산염 수준은 에르다피티닙에 의한 FGFR 표적 관여를 가리키는 정확한 약물역학적 마커를 나타낼 수 있다. 혈청 인산염 수준은 표적 관여와 함께 증가할 가능성이 크다. 그러나 급성 및 지속성 고인산혈증을 최소화하거나 방지하거나 조절하기 위하여 혈청 인산염 수준을 모니터링하여야 한다.

[0013] 혈청 인산염 수준이 ≥ 5.5 mg/dL인 경우 더 높은 비율의 환자가 에르다피티닙 치료에 반응함이 밝혀졌다.

[0014] 구현예에서, 객관적 반응을 나타내는 환자의 비율은 암 종류에 따라, 적어도 15%, 또는 20%, 또는 25%, 또는 30%, 또는 35%, 또는 40%, 또는 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 또는 65%를 초과한다.

[0015] 구현예에서, 에르다피티닙에 대한 노출은, 암 종류에 따라 적어도 15%, 또는 20%, 또는 25%, 또는 30%, 또는 35%, 또는 40%, 또는 45%, 50%, 55%, 60%, 65% 또는 65% 초과 객관적 반응을 제공하도록 하는 정도이다.

[0016] 구현예에서, 암 환자의 혈청 인산염 수준은 암 종류에 따라 적어도 15%, 또는 20%, 또는 25%, 또는 30%, 또는 35%, 또는 40%, 또는 45%, 50%, 55%, 60%, 65% 또는 65% 초과 객관적 반응을 제공하는 에르다피티닙에 대한 노출 시, ≥ 5.5 mg/dL, 특히 5.5 mg/dL 이상 7 mg/dL 미만 또는 5.5 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위이다.

[0017] 구현예에서, 본 명세서에 기술된 암 치료 방법 또는 본 명세서에 기술된 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 용도 또는 본 명세서에 기술된 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙은 적어도 15%, 또는 20%, 또는 25%, 또는 30%, 또는 35%, 또는 40%, 또는 45%, 50%, 55%, 60%, 65% 또는 65% 초과 객관적 반응을 제공한다.

[0018] 구현예에서, 본 명세서에 기술된 암 치료 방법 또는 본 명세서에 기술된 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 용도 또는 본 명세서에 기술된 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙으로서, 이때, 암은 요로상피암, 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암, 특히 선택된 FGFR 유전적 변경이 있는 요로상피암, 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암인, 암 치료 방법, 용도, 또는 에르다피티닙은 적어도 40%, 특히 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%의 객관적 반응을 제공한다. 특히, 객관적 반응률은 40% 내지 50%, 또는 40% 내지 45%, 또는 42% 내지 45% 범위이다.

[0019] 구현예에서, 요로상피암, 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암, 특히 선택된 FGFR 유전적 변경이 있는 요로상피암, 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암 환자의 경우, 본 명세서에 개시된 투약 계획에 따라 에르다피티닙에 노출 시 객관적 반응률은 적어도 40%, 특히 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%이다. 특히, 객관적 반응률은 40% 내지 50%, 또는 40% 내지 45%, 또는 42% 내지 45% 범위이다.

[0020] 구현예에서, 본 명세서에 기술된 암 치료 방법 또는 본 명세서에 기술된 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 용도 또는 본 명세서에 기술된 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙은 적어도 4개월, 또는 적어도 5개월, 또는 적어도 6개월, 또는 적어도 7개월의 중간 반응 지속기간을 제공한다.

[0021] 구현예에서, 본 명세서에 기술된 암 치료 방법 또는 본 명세서에 기술된 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 용도 또는 본 명세서에 기술된 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙으로서, 이때, 암은 요로상피암, 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암, 특히 선택된 FGFR 유전적 변경이 있는 요로상피암, 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암인, 암 치료 방법, 용도, 또는 에르다피티닙은 적어도 4개월, 또는 적어도 5개월, 또는 적어도 6개월, 또는 적어도 7개월, 또는 약 4개월, 또는 약 5개월, 또는 약 6개월, 또는 약 7개월의

중간 반응 지속기간을 제공한다. 특히, 중간 반응 지속기간은 4개월 내지 7개월의 범위이다.

- [0022] 구현예에서, 요로상피암, 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암, 특히 선택된 FGFR 유전적 변경이 있는 요로상피암, 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암 환자의 경우, 본 명세서에 개시된 투약 계획에 따라 에르다피티닙에 노출 시 중간 반응 지속기간은 적어도 4개월, 또는 적어도 5개월, 또는 적어도 6개월, 또는 적어도 7개월, 또는 약 4개월, 또는 약 5개월, 또는 약 6개월, 또는 약 7개월이다. 특히, 중간 반응 지속기간은 4개월 내지 7개월의 범위이다.
- [0023] 구현예에서, 본 명세서에 기술된 암 치료 방법 또는 본 명세서에 기술된 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 용도 또는 본 명세서에 기술된 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙은 적어도 4개월, 또는 적어도 5개월, 또는 적어도 6개월, 또는 적어도 7개월의 중간 무진행 생존기간을 제공한다.
- [0024] 구현예에서, 본 명세서에 기술된 암 치료 방법 또는 본 명세서에 기술된 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 용도 또는 본 명세서에 기술된 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙으로서, 이때, 암은 요로상피암, 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암, 특히 선택된 FGFR 유전적 변경이 있는 요로상피암, 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암인, 암 치료 방법, 용도, 또는 에르다피티닙은 적어도 4개월, 또는 적어도 5개월, 또는 적어도 6개월, 또는 적어도 7개월, 또는 약 4개월, 또는 약 5개월, 또는 약 6개월, 또는 약 7개월의 중간 무진행 생존기간을 제공한다. 특히, 중간 무진행 생존기간은 4개월 내지 7개월의 범위이다.
- [0025] 구현예에서, 요로상피암, 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암, 특히 선택된 FGFR 유전적 변경이 있는 요로상피암, 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암 환자의 경우, 본 명세서에 개시된 투약 계획에 따라 에르다피티닙에 노출 시 중간 무진행 생존기간은 적어도 4개월, 또는 적어도 5개월, 또는 적어도 6개월, 또는 적어도 7개월, 또는 약 4개월, 또는 약 5개월, 또는 약 6개월, 또는 약 7개월이다. 특히, 중간 무진행 생존기간은 4개월 내지 7개월의 범위이다.
- [0026] 본 명세서에 기술된 암 치료 방법 또는 본 명세서에 기술된 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 용도 또는 본 명세서에 기술된 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙에 대한 중간 반응시간은 매우 짧다. 구현예에서, 중간 반응시간은 2개월 미만, 특히 1.5개월 미만, 특히 약 1.4개월이다.
- [0027] 구현예에서, 본 명세서에 기술된 암 치료 방법 또는 본 명세서에 기술된 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 용도 또는 본 명세서에 기술된 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙으로서, 이때, 암은 요로상피암, 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암, 특히 선택된 FGFR 유전적 변경이 있는 요로상피암, 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암인, 암 치료 방법, 용도, 또는 에르다피티닙은 2개월 미만, 특히 1.5개월 미만, 특히 약 1.4개월의 중간 반응시간을 제공한다.
- [0028] 구현예에서, 요로상피암, 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암, 특히 선택된 FGFR 유전적 변경이 있는 요로상피암, 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암 환자의 경우, 본 명세서에 개시된 투약 계획에 따라 에르다피티닙에 노출 시 중간 반응시간은 2개월 미만, 특히 1.5개월 미만, 특히 약 1.4개월이다.
- [0029] 예상 외로, 본 명세서에 기술된 암 치료, 특히 요로상피암, 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암, 특히 선택된 FGFR 유전적 변경이 있는 요로상피암, 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암의 치료에 대한 반응은 환자, 예컨대, 화학요법 치료력이 없는 환자, 특히 시스플라틴에 부적합한 화학요법 치료력이 없는 환자, 하나의 이전 선의 화학요법 이후 질병 진행이 있었던 환자, 또는 2 이상의 이전 선들의 화학요법 이후 질병 진행이 있었던 환자가 받은 이전 선 치료의 수와는 독립적임이 발견되었다. 구현예에서, 치료에 대한 반응은 상이한 수의 이전 선 치료를 받은 환자들, 예컨대, 화학요법 치료력이 없는 환자, 특히 시스플라틴에 부적합한 화학요법 치료력이 없는 환자, 하나의 이전 선 화학요법 이후 질병 진행이 있었던 환자, 또는 2 이상의 이전 선 화학요법 이후 질병 진행이 있었던 환자의 경우가 비슷하다. 구현예에서, 이전 선 화학요법의 환자들, 예컨대, 하나의 이전 선 화학요법 이후 질병 진행이 있었던 환자 또는 2 이상의 이전 선 화학요법 이후 질병 진행이 있었던 환자에 의한 암 치료에 대한 반응은 화학요법 치료력이 없는 환자들의 경우보다 더 나쁘지 않다.
- [0030] ≥ 7 mg/dL, 특히 >9 mg/dL의 혈청 인산염 수준은 일시적인 에르다피티닙 치료 중단 또는 에르다피티닙 용량 조정(용량 감소)을 정당화할 수 있음이 밝혀졌다.
- [0031] 구현예에서 일시적인 에르다피티닙 중단은 혈청 인산염 수준이 다시 <5.5 mg/dL이 될 때까지 에르다피티닙 투여를 중단함을 나타낸다.
- [0032] 구현예에서 일시적인 에르다피티닙 중단은 혈청 인산염 수준이 다시 <7 mg/dL이 될 때까지 에르다피티닙 투여를

중단함을 나타낸다.

- [0033] 효과적이고 안전한 에르다피티닙 치료는 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 이상 7 mg/dL 미만 범위이거나 5.5 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하 범위가 되도록 치료적으로 유효한 용량으로 에르다피티닙을 투여하는 것임이 발견되었다.
- [0034] 혈청 인산염 수준은 예를 들어, ab65622 인산염 분석 키트(비색분석)(Abcam)와 같은 상업적으로 이용 가능한 키트로 측정할 수 있다.
- [0035] 지속적으로(매일, 치료 중단 없음, 문맥이 달리 지시하지 않는 한 간헐적 투여 없음), 매일, 바람직하게는 1일 1회, 8 mg의 에르다피티닙의 용량으로 잠재적인 약물 관련 유해 사건으로 인한 치료 중단 또는 용량 감소의 필요성을 최소화하면서 에르다피티닙 투여를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자가 5.5 mg/dL 혈청 인산염 수준에 이르거나 넘을 가능성이 증가함이 발견되었다.
- [0036] 지속적으로, 매일, 바람직하게는 1일 1회, 8 mg의 에르다피티닙의 용량으로 5.5 mg/dL 혈청 인산염 수준이 에르다피티닙 치료의(예를 들어, 치료의 첫 28일 또는 첫 21일로 설정된) 첫 번째 사이클에서 도달될 수 있음이 발견되었다. 지속적으로, 매일, 바람직하게는 1일 1회, 8 mg의 에르다피티닙의 용량으로 잠재적인 약물 관련 유해 사건으로 인한 치료 중단 또는 용량 감소의 필요성을 최소화하면서 에르다피티닙 투여를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자가 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 중 충분히 조기에(예컨대, 치료 14일 ± 2일째에) 5.5 mg/dL 혈청 인산염 수준에 이르거나 넘을 가능성이 증가하여 효과적인 치료를 최대화함이 발견되었다.
- [0037] 구현예에서, 에르다피티닙 치료를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자의 혈청 인산염 수준은 모니터링된다.
- [0038] 구현예에서, 에르다피티닙 치료를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자의 혈청 인산염 수준이 모니터링되고, 에르다피티닙 치료를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자가 나타내는, 일반적으로 FGFR 억제제와 관련된 조기 독성 또는 특별하게는 에르다피티닙과 관련된 조기 독성이 모니터링된다.
- [0039] 구현예에서, 일반적으로 FGFR 억제제와 관련된 조기 독성 또는 특별하게는 에르다피티닙과 관련된 조기 독성은 3등급 이상의 구강건조증 또는 구내염/점막염, 건성 피부, 건성 안, 손발톱 독성, (또는 1주일 넘게 지속되는 경우 2등급) 또는 2등급 이상의 안구 독성(각막염, 중심 장액 망막증/망막 색소 상피 박리)을 포함한다. 조기 독성은 치료 중단 또는 용량 감소를 정당화할 수 있다. 이는 의사의 재량에 달려 있으며, 환자의 질병 상태에 따라 달라질 수 있다.
- [0040] 구현예에서, 조기 독성 또는 본 명세서에 기술된 바와 같은 일반적으로 FGFR 억제제와 관련된 조기 독성 또는 특별하게는 에르다피티닙과 관련된 조기 독성은 다음 중 1종 이상: 구내염/점막염, 건성 피부, 건성 안, 손발톱 독성 또는 특정 안구 독성(각막염, 또는 중심 장액 망막증, 망막 박리, 망막 부종, 망막 색소 상피 박리, 맥락 망막병으로도 기술되는 망막증)으로 구성된 보통 3등급 또는 이상으로 간주되는, 일반적으로 FGFR 억제제와 관련이 있다고 간주되거나 특별하게는 에르다피티닙과 관련이 있다고 간주되는, 임상적으로 중요한 독성을 의미하거나, 일반적으로 FGFR 억제제와 관련이 있다고 간주되거나 특별하게는 에르다피티닙과 관련이 있다고 간주되는 기타의 중요한 독성에 관한 것이다. 조기 독성은 치료 중단 또는 용량 감소를 정당화할 수 있다. 이는 의사의 재량에 달려 있으며, 환자의 질병 상태에 따라 달라질 수 있다.
- [0041] 본 발명은 암의 치료 방법에 관한 것으로, 이 방법은 이를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자에, 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 이상 7 mg/dL 미만 범위가 되도록 하는 양의 에르다피티닙을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 에르다피티닙의 이 양은 8 mg, 특히 지속적으로 투여되는 1일 8 mg이다. 본 발명은 암의 치료 방법에 관한 것으로, 이 방법은 이를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자에, 혈청 인산염 수준이 에르다피티닙 투여의 첫 번째 사이클 이내에(예를 들어, 투여의 첫 28일 또는 투여의 첫 21일로 설정된 치료 사이클 지속기간 및 투여 28일째 또는 그즈음에, 또는 21일째 또는 그즈음에, 또는 14일째 또는 그즈음에 평가된 혈청 인산염 수준) 5.5 mg/dL 이상 7 mg/dL 미만의 범위에 이르도록 하는 양의 에르다피티닙을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 에르다피티닙의 이 양은 8 mg, 특히 지속적으로 투여되는 1일 8 mg이다.
- [0042] 본 발명은 암의 치료 방법에 관한 것으로, 이 방법은 이를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자에, 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하 범위가 되도록 하는 양의 에르다피티닙을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 에르다피티닙의 이 양은 8 mg, 특히 지속적으로 투여되는 1일 8 mg이다. 본 발명은 암의 치료 방법에 관한 것으로, 이 방법은 이를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자에, 혈청 인산염 수준이 에르다피티닙 투여의 첫 번째 사이클 이내에(예를 들어, 투여의 첫 28일 또는 투여의 첫 21일로 설정된 치료 사이클 지속기간 및 투여 28일째 또는 그즈음에, 또는 21일째 또는 그즈음에, 또는 14일째 또는 그즈음에 평가된 혈청 인산염 수준)

5.5 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위에 이르도록 하는 양의 에르다피티닙을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 에르다피티닙의 이 양은 8 mg, 특히 지속적으로 투여되는 1일 8 mg이다.

[0043] 본 발명은 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 이상 7 mg/dL 미만 범위가 되도록 하는 양의, 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 에르다피티닙의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 혈청 인산염 수준이 에르다피티닙 투여의 첫 번째 사이클 이내에(예를 들어, 투여의 첫 28일 또는 투여의 첫 21일로 설정된 치료 사이클 지속기간 및 투여 28일째 또는 그즈음에, 또는 21일째 또는 그즈음에, 또는 14일째 또는 그즈음에 평가된 혈청 인산염 수준) 5.5 mg/dL 이상 7 mg/dL 미만의 범위에 이르도록 하는 양의, 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 에르다피티닙의 용도에 관한 것이다. 구현예에서, 에르다피티닙의 이 양은 8 mg, 특히 지속적으로 투여되는 1일 8 mg이다.

[0044] 본 발명은 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하 범위가 되도록 하는 양의, 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 에르다피티닙의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 혈청 인산염 수준이 에르다피티닙 투여의 첫 번째 사이클 이내에(예를 들어, 투여의 첫 28일 또는 투여의 첫 21일로 설정된 치료 사이클 지속기간 및 투여 28일째 또는 그즈음에, 또는 21일째 또는 그즈음에, 또는 14일째 또는 그즈음에 평가된 혈청 인산염 수준) 5.5 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위에 이르도록 하는 양의, 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 에르다피티닙의 용도에 관한 것이다. 구현예에서, 에르다피티닙의 이 양은 8 mg, 특히 지속적으로 투여되는 1일 8 mg이다.

[0045] 본 발명은 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙에 관한 것으로, 이때, 에르다피티닙은 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 이상 7 mg/dL 미만 범위가 되도록 하는 양으로 투여된다. 본 발명은 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙에 관한 것으로, 이때, 에르다피티닙은 혈청 인산염 수준이 에르다피티닙 투여의 첫 번째 사이클 이내에(예를 들어, 투여의 첫 28일 또는 투여의 첫 21일로 설정된 치료 사이클 지속기간 및 투여 28일째 또는 그즈음에, 또는 21일째 또는 그즈음에, 또는 14일째 또는 그즈음에 평가된 혈청 인산염 수준) 5.5 mg/dL 이상 7 mg/dL 미만의 범위에 이르도록 하는 양으로 투여된다. 구현예에서, 에르다피티닙의 이 양은 8 mg, 특히 지속적으로 투여되는 1일 8 mg이다.

[0046] 본 발명은 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙에 관한 것으로, 이때, 에르다피티닙은 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하 범위가 되도록 하는 양으로 투여된다. 본 발명은 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙에 관한 것으로, 이때, 에르다피티닙은 혈청 인산염 수준이 에르다피티닙 투여의 첫 번째 사이클 이내에(예를 들어, 투여의 첫 28일 또는 투여의 첫 21일로 설정된 치료 사이클 지속기간 및 투여 28일째 또는 그즈음에, 또는 21일째 또는 그즈음에, 또는 14일째 또는 그즈음에 평가된 혈청 인산염 수준) 5.5 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위에 이르도록 하는 양으로 투여된다. 구현예에서, 에르다피티닙의 이 양은 8 mg, 특히 지속적으로 투여되는 1일 8 mg이다.

[0047] 본 발명은 암의 치료 방법에 관한 것으로, 이 방법은 이를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자에, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg의 에르다피티닙을 투여하는 단계를 포함한다. 용량 조절은 혈청 인산염 수준 및 관찰된 독성 또는 독성 부존재를 기초로 하여 이루어질 수 있다.

[0048] 본 발명은 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 에르다피티닙의 용도에 관한 것으로, 이때, 이 의약은 에르다피티닙을 8 mg의 양으로 포함하며, 지속적으로 매일, 특히 1일 1회 투여를 위한 것이다. 용량 조절은 혈청 인산염 수준 및 관찰된 독성 또는 독성 부존재를 기초로 하여 이루어질 수 있다.

[0049] 본 발명은 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙에 관한 것으로, 이때, 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg의 양으로 투여된다. 용량 조절은 혈청 인산염 수준 및 관찰된 독성 또는 독성 부존재를 기초로 하여 이루어질 수 있다.

[0050] 지속적으로, 매일, 바람직하게는 1일 1회, 8 mg의 용량의 에르다피티닙 치료 중에, 혈청 인산염 수준이 모니터링될 수 있다. 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL을 초과하는 경우, 에르다피티닙의 용량은 증가될 수 있고, 지속적으로, 매일, 바람직하게는 1일 1회, 9 mg까지 점차적으로 증가될 수 있다. 구현예에서, 점차적으로 용량을 증가시킬지를 결정하기 위한 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다.

[0051] 지속적으로, 매일, 바람직하게는 1일 1회, 8 mg의 용량의 에르다피티닙 치료 중에, 혈청 인산염 수준이 모니터링될 수 있다. 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만이거나 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위가거나 9 mg/dL 이하인 경우, 에르다피티닙의 용량은 증가될 수 있고, 지속적으로, 매일, 바람직하게는 1일 1회, 9 mg까지 점차적으로 증가될 수 있다. 구현예에서, 점차적으로 용량을 증가시킬지를 결정하기 위한 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에

측정된다.

- [0052] 본 발명은 암의 치료 방법에 관한 것으로, 이 방법은 이를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자에, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg의 에르다피티닙을 투여하는 단계를 포함하고, 이 방법은 대상체의 혈청 인산염 수준의 모니터링을 포함한다. 구현예에서, 점차적으로 용량을 증가시킬지를 결정하기 위한 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 $\pm$ 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다.
- [0053] 본 발명은 암 환자에서 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 에르다피티닙의 용도에 관한 것으로, 이때, 이 의약은 에르다피티닙을 8 mg의 양으로 포함하며, 지속적으로 매일, 특히 1일 1회 투여를 위한 것이고, 암 환자의 혈청 인산염 수준이 모니터링된다. 구현예에서, 점차적으로 용량을 증가시킬지를 결정하기 위한 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 $\pm$ 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다.
- [0054] 본 발명은 암 환자에서 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙에 관한 것으로, 이때, 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg의 양으로 투여되고, 암 환자의 혈청 인산염 수준이 모니터링된다. 구현예에서, 점차적으로 용량을 증가시킬지를 결정하기 위한 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 $\pm$ 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다.
- [0055] 본 발명은 암의 치료 방법에 관한 것으로, 이 방법은 이를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자에, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg의 에르다피티닙을 투여하는 단계를 포함하고, 이 방법은 대상체의 혈청 인산염 수준의 모니터링을 포함하며, 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만일 때, 지속적으로 투여되는 에르다피티닙의 1일 양, 바람직하게는 1일 1회량은 9 mg까지 증가된다. 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 이상 7 mg/dL 미만일 때, 대상체는 1일 8 mg 지속적 치료를 유지한다. 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상일 때, 치료는 일시적으로 중단된다. 특히 혈청 인산염 수준이 다시 7 mg/dL 미만이 될 때까지 에르다피티닙 치료가 중단된다. 또는 1일 지속적 용량이 8 mg 미만으로 조정된다. 특히 치료가 일시적으로, 특히 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이 될 때까지, 중단된다. 구현예에서, 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 $\pm$ 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다. 구현예에서, 특히 14일째 $\pm$ 2일에, 더 특히 14일째에, 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상일 때, 특히 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때, 치료는 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이 될 때까지 일시적으로 중단되고, 그런 다음 에르다피티닙 치료는 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg으로 다시 시작된다.
- [0056] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 3에 따라 관리될 수 있다.
- [0057] 본 발명은 암의 치료 방법에 관한 것으로, 이 방법은 이를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자에, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg의 에르다피티닙을 투여하는 단계를 포함하고, 이 방법은 대상체의 혈청 인산염 수준의 모니터링을 포함하며, 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만일 때, 지속적으로 투여되는 에르다피티닙의 1일 양, 바람직하게는 1일 1회량은 9 mg까지 증가된다. 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때, 지속적으로 투여되는 에르다피티닙의 1일 양, 바람직하게는 1일 1회량은 9 mg까지 증가되며, 그와 병행하여 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 치료가 선택적으로 개시된다. 구현예에서, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 개시된다. 혈청 인산염 수준이 9 mg/dL 초과까지 상승될 때, 치료는 일시적으로 중단된다. 특히 에르다피티닙 치료는 혈청 인산염 수준이 다시 7 mg/dL 미만이 될 때까지 중단되며, 혈청 인산염이 7 mg/dL 미만일 때, 1일 지속적 용량은 동일하거나 더 낮은 1일 용량으로 조정된다. 2주일을 초과하여 지속적인 혈청 인산염 수준이 10 mg/dL 이상인 경우, 치료는 영구적으로 중단된다. 특히 에르다피티닙 치료는 영구적으로 중단된다. 구현예에서, 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 $\pm$ 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다. 구현예에서, 혈청 인산염 수준이 9 mg/dL 초과일 때, 치료는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만이 될 때까지 일시적으로 중단되고, 그런 다음 에르다피티닙 치료는 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg으로 다시 시작된다. 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 4에 따라 관리될 수 있다.
- [0058] 본 발명은 암의 치료 방법에 관한 것으로, 이 방법은 이를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자에, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg의 에르다피티닙을 투여하는 단계를 포함하고, 이 방법은 대상체의 혈청 인산염 수준의 모니터링 및 대상체가 나타내는 일반적으로 FGFR 억제제와 관련된 조기 독성 또는 특별하게는 에르다피티닙과 관련된 조기 독성의 모니터링을 포함하며, 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이고 조기 독성이 나타나지 않을 때, 지속적으로 투여되는 에르다피티닙의 1일 양, 바람직하게는 1일 1회량은 9 mg까지 증가된다. 혈청 인산

염 수준이 5.5 mg/dL 이상 7 mg/dL 미만이고 조기 독성이 나타나지 않을 때, 대상체는 1일 8 mg 지속적 치료를 유지한다. 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상일 때, 치료는 일시적으로 중단된다. 특히 혈청 인산염 수준이 다시 7 mg/dL 미만이 될 때까지 에르다피티닙 치료가 중단된다. 또는 1일 지속적 용량이 8 mg 미만으로 조정된다. 특히 치료가 일시적으로, 특히 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이 될 때까지, 중단된다. 구현예에서, 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다. 구현예에서, 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상일 때, 치료는 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이 될 때까지 일시적으로 중단되고, 그런 다음 에르다피티닙 치료는 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg으로 다시 시작된다.

[0059] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 3에 따라 관리될 수 있다.

[0060] 본 발명은 암의 치료 방법에 관한 것으로, 이 방법은 이를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자에, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg의 에르다피티닙을 투여하는 단계를 포함하고, 이 방법은 대상체의 혈청 인산염 수준의 모니터링 및 대상체가 나타내는 일반적으로 FGFR 억제제와 관련된 조기 독성 또는 특별하게는 에르다피티닙과 관련된 조기 독성의 모니터링을 포함하며, 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만이고 조기 독성이 나타나지 않을 때, 지속적으로 투여되는 에르다피티닙의 1일 양, 바람직하게는 1일 1회량은 9 mg까지 증가된다. 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하 범위이고 조기 독성이 나타나지 않을 때, 지속적으로 투여되는 에르다피티닙의 1일 양, 바람직하게는 1일 1회량은 9 mg까지 증가되며, 그와 병행하여 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 치료가 선택적으로 개시된다. 구현예에서, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 개시된다. 혈청 인산염 수준이 9 mg/dL을 초과하여 상승될 때, 치료는 일시적으로 중단된다. 특히 에르다피티닙 치료는 혈청 인산염 수준이 다시 7 mg/dL 미만이 될 때까지 중단되며, 혈청 인산염이 7 mg/dL 미만일 때, 1일 지속적 용량은 동일하거나 더 낮은 1일 용량으로 조정된다. 구현예에서, 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다. 구현예에서, 혈청 인산염 수준이 9 mg/dL 초과일 때, 치료는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만이 될 때까지 일시적으로 중단되고, 그런 다음 에르다피티닙 치료는 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg으로 다시 시작된다.

[0061] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 4에 따라 관리될 수 있다.

[0062] 본 발명은 암의 치료 방법에 관한 것으로, 이 방법은 이를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자에, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 9 mg의 에르다피티닙을 투여하는 단계를 포함하고, 이 방법은 대상체의 혈청 인산염 수준의 모니터링을 포함하며, 이때, 지속적으로 매일, 특히 1일 1회, 에르다피티닙 8 mg 치료를 진행하면서, 대상체의 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만일 때, 9 mg이 상기 대상체에 투여된다. 구현예에서, 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다.

[0063] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 3에 따라 관리될 수 있다.

[0064] 본 발명은 암의 치료 방법에 관한 것으로, 이 방법은 이를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자에, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 9 mg의 에르다피티닙을 투여하는 단계를 포함하고, 이때, 지속적으로 매일, 특히 1일 1회, 에르다피티닙 8 mg 치료를 진행하면서, 대상체의 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만일 때 또는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때 9 mg이 상기 대상체에 투여된다. 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 개시될 수 있다. 구현예에서, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 개시된다. 구현예에서, 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다.

[0065] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 4에 따라 관리될 수 있다.

[0066] 본 발명은 암의 치료 방법에 관한 것으로, 이 방법은 이를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자에, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 9 mg의 에르다피티닙을 투여하는 단계를 포함하고, 이때, 지속적으로 매일, 특히 1일 1회, 에르다피티닙 8 mg 치료를 진행하면서, 대상체의 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이고 조기 독성이 나타나지 않을 때 9 mg이 상기 대상체에 투여된다. 구현예에서, 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다.

[0067] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 3에 따라 관리될 수 있다.

[0068] 본 발명은 암의 치료 방법에 관한 것으로, 이 방법은 이를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자에, 지속적으로,

매일, 특히 1일 1회, 9 mg의 에르다피티닙을 투여하는 단계를 포함하고, 이때, 지속적으로 매일, 특히 1일 1회, 에르다피티닙 8 mg 치료를 진행하면서, 암 환자의 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만일 때 또는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때, 그리고 조기 독성이 나타나지 않을 때, 9 mg이 상기 환자에 투여된다. 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위이고 조기 독성이 나타나지 않을 때, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 개시될 수 있다. 구현예에서, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 개시된다. 구현예에서, 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 $\pm$ 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다.

[0069] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 4에 따라 관리될 수 있다.

[0070] 본 발명은 암 환자에서 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 에르다피티닙의 용도에 관한 것으로, 이때, 이 의약은 에르다피티닙을 8 mg의 양으로 포함하고, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회 투여를 위한 것이며, 암 환자의 혈청 인산염 수준이 모니터링되고, 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만일 때, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회 투여를 위한 의약 중의 에르다피티닙의 양은 9 mg까지 증가된다. 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 이상 7 mg/dL 미만의 범위일 때, 환자는 1일 8 mg 지속적 치료를 유지한다. 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상일 때, 치료는 일시적으로 중단된다. 특히 혈청 인산염 수준이 다시 7 mg/dL 미만이 될 때까지 에르다피티닙 치료가 중단된다. 또는 1일 지속적 용량이 8 mg 미만으로 조정된다. 특히 치료가 일시적으로, 특히 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이 될 때까지, 중단된다. 구현예에서, 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 $\pm$ 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다. 구현예에서, 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상일 때, 치료는 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이 될 때까지 일시적으로 중단되고, 그런 다음 에르다피티닙 치료는 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg으로 다시 시작된다.

[0071] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 3에 따라 관리될 수 있다.

[0072] 본 발명은 암 환자에서 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 에르다피티닙의 용도에 관한 것으로, 이때, 이 의약은 에르다피티닙을 8 mg의 양으로 포함하고, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회 투여를 위한 것이며, 암 환자의 혈청 인산염 수준이 모니터링되고, 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만일 때, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회 투여를 위한 의약 중의 에르다피티닙의 양은 9 mg까지 증가된다. 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때, 지속적으로 매일, 특히 1일 1회 투여를 위한 에르다피티닙의 양은 9 mg까지 증가되며, 그와 병행하여 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 치료가 선택적으로 개시된다. 구현예에서, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 개시된다. 혈청 인산염 수준이 9 mg/dL을 초과하여 상승될 때, 치료는 일시적으로 중단된다. 특히 에르다피티닙 치료는 혈청 인산염 수준이 다시 7 mg/dL 미만이 될 때까지 중단되며, 혈청 인산염이 7 mg/dL 미만일 때, 1일 지속적 용량은 동일하거나 더 낮은 1일 용량으로 조정된다. 구현예에서, 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 $\pm$ 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다. 구현예에서, 혈청 인산염 수준이 9 mg/dL 초과일 때, 치료는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만이 될 때까지 일시적으로 중단되고, 그런 다음 에르다피티닙 치료는 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg으로 다시 시작된다.

[0073] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 4에 따라 관리될 수 있다.

[0074] 본 발명은 암 환자에서 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 에르다피티닙의 용도에 관한 것으로, 이때, 이 의약은 에르다피티닙을 8 mg의 양으로 포함하고, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회 투여를 위한 것이며, 암 환자의 혈청 인산염 수준이 모니터링되고, 암 환자가 나타내는 일반적으로 FGFR 억제제와 관련된 조기 독성 또는 특별한 하계는 에르다피티닙과 관련된 조기 독성이 모니터링되며, 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이고 조기 독성이 나타나지 않을 때, 지속적으로 매일, 특히 1일 1회 투여를 위한 의약 중의 에르다피티닙의 양은 9 mg까지 증가된다. 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 이상 7 mg/dL 미만의 범위이고 조기 독성이 나타나지 않을 때, 환자는 1일 8 mg 지속적 치료를 유지한다. 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상일 때, 치료는 일시적으로 중단된다. 특히 혈청 인산염 수준이 다시 7 mg/dL 미만이 될 때까지 에르다피티닙 치료가 중단된다. 또는 1일 지속적 용량이 8 mg 미만으로 조정된다. 특히 치료가 일시적으로, 특히 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이 될 때까지, 중단된다. 구현예에서, 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 $\pm$ 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다. 구현예에서, 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상일 때, 치료는 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이 될 때까지 일시적으로 중단되고, 그런 다음 에르다피티닙 치료는 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg으로 다시 시작된다.

[0075] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 3에 따라 관리될 수 있다.

- [0076] 본 발명은 암 환자에서 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 에르다피티닙의 용도에 관한 것으로, 이때, 이 의약은 에르다피티닙을 8 mg의 양으로 포함하고, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회 투여를 위한 것이며, 암 환자의 혈청 인산염 수준이 모니터링되고, 암 환자가 나타내는 일반적으로 FGFR 억제제와 관련된 조기 독성 또는 특별하게는 에르다피티닙과 관련된 조기 독성이 모니터링되며, 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만이고 조기 독성이 나타나지 않을 때, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회 투여를 위한 의약 중의 에르다피티닙의 양은 9 mg까지 증가된다. 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위이고 조기 독성이 나타나지 않을 때, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회 투여를 위한 에르다피티닙의 양은 9 mg까지 증가되며, 그와 병행하여 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 치료가 선택적으로 개시된다. 구현예에서, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 개시된다. 혈청 인산염 수준이 9 mg/dL을 초과하여 상승될 때, 치료는 일시적으로 중단된다. 특히 에르다피티닙 치료는 혈청 인산염 수준이 다시 7 mg/dL 미만이 될 때까지 중단되며, 혈청 인산염이 7 mg/dL 미만일 때, 1일 지속적 용량은 동일하거나 더 낮은 1일 용량으로 조정된다. 구현예에서, 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다. 구현예에서, 혈청 인산염 수준이 9 mg/dL 초과일 때, 치료는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만이 될 때까지 일시적으로 중단되고, 그런 다음 에르다피티닙 치료는 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg으로 다시 시작된다.
- [0077] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 4에 따라 관리될 수 있다.
- [0078] 본 발명은 암 환자에서 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 에르다피티닙의 용도에 관한 것으로, 이때, 이 의약은 에르다피티닙을 9 mg의 양으로 포함하며, 지속적으로 매일, 특히 1일 1회 투여를 위한 것이고, 이때, 지속적으로 매일, 특히 1일 1회, 에르다피티닙 8 mg 치료를 진행하면서, 암 환자의 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만일 때 이 의약이 상기 환자에 투여된다. 구현예에서, 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다.
- [0079] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 3에 따라 관리될 수 있다.
- [0080] 본 발명은 암 환자에서 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 에르다피티닙의 용도에 관한 것으로, 이때, 이 의약은 에르다피티닙을 9 mg의 양으로 포함하며, 지속적으로 매일, 특히 1일 1회 투여를 위한 것이고, 이때, 지속적으로 매일, 특히 1일 1회, 에르다피티닙 8 mg 치료를 진행하면서, 암 환자의 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만일 때 또는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때 이 의약이 상기 환자에 투여된다. 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 개시될 수 있다. 구현예에서, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 개시된다. 구현예에서, 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다.
- [0081] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 4에 따라 관리될 수 있다.
- [0082] 본 발명은 암 환자에서 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 에르다피티닙의 용도에 관한 것으로, 이때, 이 의약은 에르다피티닙을 9 mg의 양으로 포함하며, 지속적으로 매일, 특히 1일 1회 투여를 위한 것이고, 이때, 지속적으로 매일, 특히 1일 1회, 에르다피티닙 8 mg 치료를 진행하면서, 암 환자의 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이고 조기 독성이 나타나지 않을 때 이 의약이 상기 환자에 투여된다. 구현예에서, 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다.
- [0083] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 3에 따라 관리될 수 있다.
- [0084] 본 발명은 암 환자에서 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 에르다피티닙의 용도에 관한 것으로, 이때, 이 의약은 에르다피티닙을 9 mg의 양으로 포함하며, 지속적으로 매일, 특히 1일 1회 투여를 위한 것이고, 이때, 지속적으로 매일, 특히 1일 1회, 에르다피티닙 8 mg 치료를 진행하면서, 암 환자의 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만일 때 또는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때, 그리고 조기 독성이 나타나지 않을 때, 이 의약이 상기 환자에 투여된다. 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위이고 조기 독성이 나타나지 않을 때, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 개시될 수 있다. 구현예에서, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 개시된다. 구현예에서, 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다.

- [0085] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 4에 따라 관리될 수 있다.
- [0086] 본 발명은 암 환자에서 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙에 관한 것으로, 이때, 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg의 양으로 투여되고, 암 환자의 혈청 인산염 수준이 모니터링되고, 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만일 때, 지속적으로, 매일, 바람직하게는 1일 1회, 투여되는 에르다피티닙의 양은 9 mg까지 증가된다. 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 이상 7 mg/dL 미만의 범위일 때, 환자는 1일 8 mg 지속적 치료를 유지한다. 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상일 때, 치료는 일시적으로 중단된다. 특히 혈청 인산염 수준이 다시 7 mg/dL 미만이 될 때까지 에르다피티닙 치료가 중단된다. 또는 1일 지속적 용량이 8 mg 미만으로 조정된다. 특히 치료가 일시적으로, 특히 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이 될 때까지, 중단된다. 구현예에서, 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다. 구현예에서, 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상일 때, 치료는 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이 될 때까지 일시적으로 중단되고, 그런 다음 에르다피티닙 치료는 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg으로 다시 시작된다.
- [0087] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 3에 따라 관리될 수 있다.
- [0088] 본 발명은 암 환자에서 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙에 관한 것으로, 이때, 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg의 양으로 투여되고, 암 환자의 혈청 인산염 수준이 모니터링되고, 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만일 때 또는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때, 지속적으로, 매일, 바람직하게는 1일 1회, 투여되는 에르다피티닙의 양은 9 mg까지 증가된다. 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 개시될 수 있다. 구현예에서, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 개시된다. 혈청 인산염 수준이 9 mg/dL을 초과하여 상승될 때, 치료는 일시적으로 중단된다. 특히 에르다피티닙 치료는 혈청 인산염 수준이 다시 7 mg/dL 미만이 될 때까지 중단되며, 혈청 인산염이 7 mg/dL 미만일 때, 1일 지속적 용량은 동일하거나 더 낮은 1일 용량으로 조정된다. 구현예에서, 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다. 구현예에서, 혈청 인산염 수준이 9 mg/dL 초과일 때, 치료는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만이 될 때까지 일시적으로 중단되고, 그런 다음 에르다피티닙 치료는 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg으로 다시 시작된다.
- [0089] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 4에 따라 관리될 수 있다.
- [0090] 본 발명은 암 환자에서 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙에 관한 것으로, 이때, 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg의 양으로 투여되고, 암 환자의 혈청 인산염 수준이 모니터링되고, 암 환자가 나타내는 일반적으로 FGFR 억제제와 관련된 조기 독성 또는 특별하게는 에르다피티닙과 관련된 조기 독성이 모니터링되며, 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이고 조기 독성이 나타나지 않을 때, 지속적으로, 매일, 바람직하게는 1일 1회, 투여되는 에르다피티닙의 양은 9 mg까지 증가된다. 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 이상 7 mg/dL 미만의 범위이고 조기 독성이 나타나지 않을 때, 환자는 1일 8 mg 지속적 치료를 유지한다. 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상일 때, 치료는 일시적으로 중단된다. 특히 혈청 인산염 수준이 다시 7 mg/dL 미만이 될 때까지 에르다피티닙 치료가 중단된다. 또는 1일 지속적 용량이 8 mg 미만으로 조정된다. 특히 치료가 일시적으로, 특히 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이 될 때까지, 중단된다. 구현예에서, 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다. 구현예에서, 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상일 때, 치료는 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이 될 때까지 일시적으로 중단되고, 그런 다음 에르다피티닙 치료는 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg으로 다시 시작된다.
- [0091] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 3에 따라 관리될 수 있다.
- [0092] 본 발명은 암 환자에서 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙에 관한 것으로, 이때, 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg의 양으로 투여되고, 암 환자의 혈청 인산염 수준이 모니터링되고, 암 환자가 나타내는 일반적으로 FGFR 억제제와 관련된 조기 독성 또는 특별하게는 에르다피티닙과 관련된 조기 독성이 모니터링되며, 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만일 때 또는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때, 지속적으로, 매일, 바람직하게는 1일 1회, 투여되는 에르다피티닙의 양은 9 mg까지 증가된다. 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 개시될 수 있다. 구현예에서, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 개시된다. 혈청 인산염 수준이 9 mg/dL을 초과하여 상승될 때, 치료는 일시적으로 중단된다. 특히 에르다피티닙 치료

는 혈청 인산염 수준이 다시 7 mg/dL 미만일 때 까지 중단되며, 혈청 인산염이 7 mg/dL 미만일 때, 1일 지속적 용량은 동일하거나 더 낮은 1일 용량으로 조정된다. 구현예에서, 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다. 구현예에서, 혈청 인산염 수준이 9 mg/dL 초과일 때, 치료는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만일 때 까지 일시적으로 중단되고, 그런 다음 에르다피티닙 치료는 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg으로 다시 시작된다.

[0093] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 4에 따라 관리될 수 있다.

[0094] 본 발명은 암 환자에서 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙에 관한 것으로, 이때, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 에르다피티닙 8 mg 치료를 진행하면서, 상기 환자의 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만일 때 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 9 mg의 양으로 투여된다. 구현예에서, 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다.

[0095] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 3에 따라 관리될 수 있다.

[0096] 본 발명은 암 환자에서 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙에 관한 것으로, 이때, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 에르다피티닙 8 mg 치료를 진행하면서, 상기 환자의 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만일 때 또는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 9 mg의 양으로 투여된다. 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 개시될 수 있다. 구현예에서, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 개시된다. 구현예에서, 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다.

[0097] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 4에 따라 관리될 수 있다.

[0098] 본 발명은 암 환자에서 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙에 관한 것으로, 이때, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 에르다피티닙 8 mg 치료를 진행하면서, 상기 환자의 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이고 조기 독성이 나타나지 않을 때 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 9 mg의 양으로 투여된다. 구현예에서, 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다.

[0099] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 3에 따라 관리될 수 있다.

[0100] 본 발명은 암 환자에서 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙에 관한 것으로, 이때, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 에르다피티닙 8 mg 치료를 진행하면서, 상기 환자의 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만일 때 또는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때, 그리고 조기 독성이 나타나지 않을 때, 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 9 mg의 양으로 투여된다. 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위이고 조기 독성이 나타나지 않을 때, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 개시될 수 있다. 구현예에서, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 개시된다. 구현예에서, 혈청 인산염 용량은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 측정된다.

[0101] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 4에 따라 관리될 수 있다.

[0102] 본 발명의 구현예에서, (에르다피티닙의 양을 1일 8 mg에서 1일 9 mg까지 증가시킬 수 있는지를 결정하는) 혈청 인산염 수준은 항정 상태 수준의 에르다피티닙 혈장 농도 및 혈청 인산염이 도달될 때 평가된다.

[0103] 본 발명의 구현예에서, 에르다피티닙의 양을 1일 8 mg에서 1일 9 mg까지 증가시킬 수 있는지를 결정하는 혈청 인산염 수준은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 중의 치료일에, 특히 에르다피티닙 치료의 대략 14번째 일 ± 2일에, 특히 에르다피티닙 치료의 14번째 일(에르다피티닙 치료의 사이클 1의 14번째 일)에 평가된다. 구현예에서 사이클은 21일이다. 구현예에서 사이클은 28일이다.

[0104] 본 명세서에 언급된 바와 같은 에르다피티닙의 1일 양은 1종의 약학적 조성물을 통해 또는 2종 이상의 약학적 조성물을 통해 투여될 수 있다. 본 명세서에 언급된 바와 같은 의약은 1종의 약학적 조성물 또는 2종 이상의 약학적 조성물을 포함할 수 있다. 구현예에서, 8 mg 용량의 에르다피티닙은 2개의 제형, 특히 각각이 4 mg의 에르다피티닙을 포함하는 2개의 정제로서 투여될 수 있다. 구현예에서, 9 mg 용량의 에르다피티닙은 3개의 제형, 특

히 각각이 3 mg의 에르다피티닙을 포함하는 3개의 정제로서 투여될 수 있다.

- [0105] 본 발명은 암 치료 방법에 관한 것으로, 이 방법은
- [0106] a) 이를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자에, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg의 에르다피티닙을 투여하는 단계;
- [0107] b) 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 대상체의 혈청 인산염 수준을 측정하는 단계;를 포함하고,
- [0108] c-1) 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만일 때, 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 9 mg의 양으로 투여되고;
- [0109] c-2) 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 이상 7 mg/dL 미만의 범위일 때, 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg의 양으로 더 투여되고;
- [0110] c-3) 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상일 때, 에르다피티닙 치료는 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이 될 때까지 일시적으로 중단되고, 그런 다음 에르다피티닙 치료는 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg으로 다시 시작된다.
- [0111] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 3에 따라 관리될 수 있다.
- [0112] 본 발명은 암 치료 방법에 관한 것으로, 이 방법은
- [0113] a) 이를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자에, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg의 에르다피티닙을 투여하는 단계;
- [0114] b) 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 대상체의 혈청 인산염 수준을 측정하는 단계;를 포함하고,
- [0115] c-1) 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만일 때 또는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때, 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 9 mg의 양으로 투여되고; 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 선택적으로 개시되고;
- [0116] c-2) 혈청 인산염 수준이 9 mg/dL 초과일 때, 에르다피티닙 치료는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만이 될 때까지 일시적으로 중단되고, 그런 다음 에르다피티닙 치료는 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg으로 다시 시작된다.
- [0117] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 4에 따라 관리될 수 있다.
- [0118] 본 발명은 암 치료 방법에 관한 것으로, 이 방법은
- [0119] a) 이를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자에, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg의 에르다피티닙을 투여하는 단계;
- [0120] b) 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 대상체의 혈청 인산염 수준을 측정하는 단계;를 포함하고,
- [0121] c-1) 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이고 초기 독성이 나타나지 않을 때, 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 9 mg의 양으로 투여되고;
- [0122] c-2) 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 이상 7 mg/dL 미만의 범위이고 초기 독성이 나타나지 않을 때, 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg의 양으로 더 투여되고;
- [0123] c-3) 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상이고 초기 독성이 나타나지 않을 때, 에르다피티닙 치료는 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이 될 때까지 일시적으로 중단되고, 그런 다음 에르다피티닙 치료는 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg으로 다시 시작된다.
- [0124] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 3에 따라 관리될 수 있다.
- [0125] 본 발명은 암 치료 방법에 관한 것으로, 이 방법은
- [0126] a) 이를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자에, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg의 에르다피티닙을 투여하

는 단계;

- [0127] b) 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 $\pm$ 2일에, 더 특히 14일째에 대상체의 혈청 인산염 수준을 측정하는 단계;를 포함하고,
- [0128] c-1) 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만이고 조기 독성이 나타나지 않을 때 또는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하이고 조기 독성이 나타나지 않을 때, 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 9 mg의 양으로 투여되고; 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 선택적으로 개시되고;
- [0129] c-2) 혈청 인산염 수준이 9 mg/dL 초과이고 조기 독성이 나타나지 않을 때, 에르다피티닙 치료는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만이 될 때까지 일시적으로 중단되고, 그런 다음 에르다피티닙 치료는 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg으로 다시 시작된다.
- [0130] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 4에 따라 관리될 수 있다.
- [0131] 본 발명은 암 환자에서 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 에르다피티닙의 용도에 관한 것으로, 이때,
- [0132] a) 이 의약은 에르다피티닙을 8 mg의 양으로 포함하고, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 투여를 위한 것이며;
- [0133] b) 환자의 혈청 인산염 수준은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 $\pm$ 2일에, 더 특히 14일째에 측정되고;
- [0134] c-1) 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만일 때, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회 투여를 위한 의약 중의 에르다피티닙의 양은 9 mg까지 증가되고;
- [0135] c-2) 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 이상 7 mg/dL 미만의 범위일 때, 환자는 지속적으로 매일, 특히 1일 1회, 8 mg 치료를 유지하고;
- [0136] c-3) 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상일 때, 에르다피티닙 치료는 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이 될 때까지 일시적으로 중단되고, 그런 다음 에르다피티닙 치료는 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg으로 다시 시작된다.
- [0137] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 3에 따라 관리될 수 있다.
- [0138] 본 발명은 암 환자에서 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 에르다피티닙의 용도에 관한 것으로, 이때,
- [0139] a) 이 의약은 에르다피티닙을 8 mg의 양으로 포함하고, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 투여를 위한 것이며;
- [0140] b) 환자의 혈청 인산염 수준은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 $\pm$ 2일에, 더 특히 14일째에 측정되고;
- [0141] c-1) 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만일 때 또는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때, 지속적인, 매일, 특히 1일 1회, 투여를 위한 의약 중의 에르다피티닙의 양은 9 mg까지 증가되고; 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 선택적으로 개시되며;
- [0142] c-2) 혈청 인산염 수준이 9 mg/dL 초과일 때, 에르다피티닙 치료는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만이 될 때까지 일시적으로 중단되고, 그런 다음 에르다피티닙 치료는 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg으로 다시 시작된다.
- [0143] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 4에 따라 관리될 수 있다.
- [0144] 본 발명은 암 환자에서 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 에르다피티닙의 용도에 관한 것으로, 이때,
- [0145] a) 이 의약은 에르다피티닙을 8 mg의 양으로 포함하고, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 투여를 위한 것이며;
- [0146] b) 환자의 혈청 인산염 수준은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 $\pm$ 2일에, 더 특히 14일째에 측정되고;
- [0147] c-1) 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이고 조기 독성이 나타나지 않을 때, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회 투여를 위한 의약 중의 에르다피티닙의 양은 9 mg까지 증가되고;
- [0148] c-2) 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 이상 7 mg/dL 미만의 범위이고 조기 독성이 나타나지 않을 때, 환자는 지속

적으로 매일, 특히 1일 1회, 8 mg 치료를 유지하고;

- [0149] c-3) 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상이고 조기 독성이 나타나지 않을 때, 에르다피티닙 치료는 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이 될 때까지 일시적으로 중단되고, 그런 다음 에르다피티닙 치료는 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg으로 다시 시작된다.
- [0150] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 3에 따라 관리될 수 있다.
- [0151] 본 발명은 암 환자에서 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 에르다피티닙의 용도에 관한 것으로, 이때,
- [0152] a) 이 의약은 에르다피티닙을 8 mg의 양으로 포함하고, 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 투여를 위한 것이며;
- [0153] b) 환자의 혈청 인산염 수준은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 측정되고;
- [0154] c-1) 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만이고 조기 독성이 나타나지 않을 때 또는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하이고 조기 독성이 나타나지 않을 때, 지속적인, 매일, 특히 1일 1회, 투여를 위한 의약 중의 에르다피티닙의 양은 9 mg까지 증가되고; 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 선택적으로 개시되며;
- [0155] c-2) 혈청 인산염 수준이 9 mg/dL 초과이고 조기 독성이 나타나지 않을 때, 에르다피티닙 치료는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만이 될 때까지 일시적으로 중단되고, 그런 다음 에르다피티닙 치료는 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg으로 다시 시작된다.
- [0156] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 4에 따라 관리될 수 있다.
- [0157] 본 발명은 암 환자에서 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙에 관한 것으로, 이때,
- [0158] a) 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg의 양으로 투여되고;
- [0159] b) 환자의 혈청 인산염 수준은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 측정되고;
- [0160] c-1) 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만일 때, 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 9 mg의 양으로 투여되고;
- [0161] c-2) 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 이상 7 mg/dL 미만의 범위일 때, 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg의 양으로 더 투여되고;
- [0162] c-3) 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상일 때, 에르다피티닙 치료는 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이 될 때까지 일시적으로 중단되고, 그런 다음 에르다피티닙 치료는 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg으로 다시 시작된다.
- [0163] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 3에 따라 관리될 수 있다.
- [0164] 본 발명은 암 환자에서 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙에 관한 것으로, 이때,
- [0165] a) 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg의 양으로 투여되고;
- [0166] b) 환자의 혈청 인산염 수준은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 측정되고;
- [0167] c-1) 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만일 때 또는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때, 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 9 mg의 양으로 투여되고; 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 선택적으로 개시되고;
- [0168] c-2) 혈청 인산염 수준이 9 mg/dL 초과일 때, 에르다피티닙 치료는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만이 될 때까지 일시적으로 중단되고, 그런 다음 에르다피티닙 치료는 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg으로 다시 시작된다.
- [0169] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 4에 따라 관리될 수 있다.

- [0170] 본 발명은 암 환자에서 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙에 관한 것으로, 이때,
- [0171] a) 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg의 양으로 투여되고;
- [0172] b) 환자의 혈청 인산염 수준은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 $\pm$ 2일에, 더 특히 14일째에 측정되고;
- [0173] c-1) 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이고 초기 독성이 나타나지 않을 때, 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 9 mg의 양으로 투여되고;
- [0174] c-2) 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 이상 7 mg/dL 미만의 범위이고 초기 독성이 나타나지 않을 때, 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg의 양으로 더 투여되고;
- [0175] c-3) 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상이고 초기 독성이 나타나지 않을 때, 에르다피티닙 치료는 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만이 될 때까지 일시적으로 중단되고, 그런 다음 에르다피티닙 치료는 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg으로 다시 시작된다.
- [0176] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 3에 따라 관리될 수 있다.
- [0177] 본 발명은 암 환자에서 암 치료에 사용하기 위한 에르다피티닙에 관한 것으로, 이때,
- [0178] a) 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg의 양으로 투여되고;
- [0179] b) 환자의 혈청 인산염 수준은 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 동안의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 $\pm$ 2일에, 더 특히 14일째에 측정되고;
- [0180] c-1) 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만이고 초기 독성이 나타나지 않을 때 또는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위이고 초기 독성이 나타나지 않을 때, 에르다피티닙은 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 9 mg의 양으로 투여되고; 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 이상 9 mg/dL 이하의 범위일 때, 예를 들어, 세벨라머와 같은, 인산염 결합제를 이용한 병행 치료가 선택적으로 개시되고;
- [0181] c-2) 혈청 인산염 수준이 9 mg/dL 초과이고 초기 독성이 나타나지 않을 때, 에르다피티닙 치료는 혈청 인산염 수준이 7 mg/dL 미만이 될 때까지 일시적으로 중단되고, 그런 다음 에르다피티닙 치료는 지속적으로, 매일, 특히 1일 1회, 8 mg으로 다시 시작된다.
- [0182] 구현예에서, 추가로 에르다피티닙을 투여하는 동안 혈청 인산염 수준은 표 4에 따라 관리될 수 있다.
- [0183] 본 명세서에 기술된 바와 같은 치료 방법 및 용도는 약물역학적 마커로서 인산염 수준을 기초로 한 것이지만, 그것들은 독성을 기초로 하여 변경되거나 종결될 수 있음을 이해하여야 한다. 구현예에서, 치료 또는 용도는 표 1에 기술된 바와 같이 변경되거나 종결된다.

표 1

독성을 기초로 한 에르다피티닙 용량 변경.

독성 등급	조치	유해 사건 해결 후 용량 변경
1	없음	동일 용량 계속
2	없음 또는 중단 고려	중단된 경우, 필요하다면 동일 용량 또는 1 용량 더 낮은 용량으로 다시 시작
3	약물 중단	회복에 따라 1 또는 2 용량 더 낮은 용량으로 다시 시작하거나 중지
4	약물 중단	중지

- [0184]
- [0185] 에르다피티닙이 중단되면, 특히 약물 관련된 독성으로 인해 연속하여 1주일 이상 중단되면, 독성으로부터 회복된 후에 에르다피티닙은 동일한 용량 수준 또는 첫 번째 감소된 용량 수준으로 다시 도입될 수 있다. 구현예에서, 에르다피티닙 용량 감소 수준은 표 2에서 기술된 바와 같다. 특히 표 2에 기술된 바와 같이, 제2 용량 감소

가 약물 관련 독성의 제2의 발생 후에 실행될 수 있다.

표 2

에르다피티닙 용량 감소 수준

카테고리	점차적인 용량 증가 없음	점차적인 용량 증가 있음
	용량	용량
초기 용량	8 mg	8 mg
점차적인 용량 증가	없음	9 mg
제1 용량 감소	6 mg	8 mg
제2 용량 감소	5 mg	6 mg
제3 용량 감소	4 mg	5 mg
제4 용량 감소	중단	4 mg
제5 용량 감소		중단

[0186]

[0187]

에르다피티닙으로의 치료 또는 에르다피티닙 투여가 중지되어야 하는 경우, 예를 들어, 허용 가능한 수준(1등급 이하 또는 비혈액학적 독성 기준선까지 되돌림)으로 해결하지 못하는 약물 관련 유해 사건으로 인해 28일을 초과하여 에르다피티닙이 보류되어야 하는 경우, 환자가 치료로부터 이익을 얻었으며 에르다피티닙으로의 계속된 치료가 환자에게 최선이 됨을 의사가 증명할 수 있을 때, 치료를 계속하기로 결정하는 것은 의사의 재량에 달려 있음을 이해하여야 한다. 에르다피티닙 용량이 감소되었고, 이 용량 감소의 원인이었던 유해 사건이 완전히 해결된 경우, 환자가 치료로부터 이익을 얻고 있으며 에르다피티닙의 용량 재증가가 환자에게 최선이 됨을 의사가 증명할 수 있다면 용량은 다음의 높은 수준으로 재증가될 수 있다.

[0188]

임의의 등급의 독성(1등급 내지 4등급)을 나타내는 환자에게는 해당되는 경우 증상적 치료를 제공하여야 함을 이해하여야 한다.

[0189]

구현예에서, 에르다피티닙으로의 치료가 본 명세서에서 기술된 바와 같이 중단되고, 혈청 인산염 수준이 지시된 수준으로 되돌아갈 때까지 모니터링될 경우, 혈청 인산염의 평가는 적어도 매주 이루어진다.

[0190]

구현예에서, 에르다피티닙으로의 치료가 본 명세서에서 기술된 바와 같이 고인산혈증으로 중단될 경우, 중단기간은 약 7일, 특히 7일이다.

[0191]

혈청 인산염 수준이 에르다피티닙의 8 mg 초기 용량을 점차적으로 증가시킬지를 결정하기 위한 약물역학적 마커로서 측정될 때, 특히 에르다피티닙 치료의 첫 번째 사이클 중의 치료일에, 특히 에르다피티닙 투여의 14일째 ± 2일에, 더 특히 14일째에 측정될 때, 에르다피티닙 치료 중에 인산염 수준이 더 모니터링될 수 있음을 이해하여야 한다. 구현예에서, 혈청 인산염 수준의 임상적 관리는 표 3에 표시된 바와 같이 이루어진다.

표 3

혈청 인산염 상승 관리 지침

혈청 인산염 수준	에르다피티닙 관리
< 5.5 mg/dL	에르다피티닙 투여 계속
5.5 내지 6.9 mg/dL	에르다피티닙 투여 계속
7.0 내지 9.0 mg/dL	혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만으로 되돌아갈 때까지 에르다피티닙 투여 보류 동일 용량 수준에서 치료 재개 임상적으로 표시되는 경우 용량 감소가 실행될 수 있음
>9.0 mg/dL	혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만으로 되돌아갈 때까지 에르다피티닙 치료 보류 임상적으로 표시된 바에 따라 더 낮은 용량(예컨대, 제 1 감소 용량 수준 또는 제 2 감소 용량 수준)에서 치료 재개
>10.0 mg/dL 및/또는 기준선 신장 기능의 상당한 변화 및/또는 3등급 저칼슘혈증	에르다피티닙이 영구적으로 중단되어야 하나, 대상체가 임상적 이익이 있으며 약물 재개가 대상체에 최선이 되는 경우, 더 낮은 용량에서 재도입되어야 한다.

[0192]

[0193] 구현예에서, 혈청 인산염 수준의 임상적 관리는 표 4에 표시된 바와 같이 이루어진다.

표 4

혈청 인산염 상승 관리 지침

혈청 인산염 수준	에르다피티닙 관리
< 5.5 mg/dL	에르다피티닙 투여 계속
5.5 내지 6.9 mg/dL	에르다피티닙 투여 계속
7.0 내지 9.0 mg/dL	에르다피티닙 치료 계속, 임상적으로 표시되는 경우 용량 감소가 실행될 수 있음.
>9.0 mg/dL 내지 10 mg/dL	혈청 인산염 수준이 7.0 mg/dL 미만으로 되돌아갈 때까지 에르다피티닙 치료 보류(매주 시험 권장), 동일 용량 수준에서 치료 재개, 임상적으로 표시되는 경우 용량 감소가 실행될 수 있음.
>10.0 mg/dL	혈청 인산염 수준이 7.0 mg/dL 미만으로 되돌아갈 때까지 에르다피티닙 치료 보류(매주 시험 권장), 임상적으로 표시된 바에 따라 더 낮은 용량(예컨대, 제1 감소 용량 수준 또는 제2 감소 용량 수준)에서 치료 재개, 2주일을 초과하여 고인산혈증(≥ 10 mg/dL)인 경우, 에르다피티닙은 영구적으로 중단되어야 한다.
기준선 신장 기능의 상당한 변화 및/또는 3등급 저칼슘혈증	에르다피티닙이 영구적으로 중단되어야 하나, 대상체가 임상적 이익이 있으며 약물 재개가 대상체에 최선이 되는 경우, 더 낮은 용량에서 재도입되어야 한다.

[0194]

- [0195] 상승된 인산염 관리를 위하여, 1일 인산염 섭취 제한이 요구될 수 있음을 이해하여야 한다.
- [0196] 상승된 인산염 관리를 위하여, 환자는 예를 들어, 세벨라머 인산염과 같은 인산염 결합제를 병행하여 복용해야 할 수 있음을 이해하여야 한다.
- [0197] 본 명세서에 보고된 바와 같이 종양 반응의 평가는 고형 종양의 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 버전 1.1에 따라 수행되었다.
- [0198] 본 발명은 또한, 에르다피티닙 제형 및 본 명세서에 기술된 바와 같은 투약 계획에 관한 서면 정보, 예컨대, 환자 진단을 함유하는 패키지에 관한 것이다.
- [0199] 구현예에서 본 명세서에 언급된 암은 FGFR 키나아제에 의해 매개되는 암이다.
- [0200] 구현예에서 암은 방광암이다.
- [0201] 구현예에서 암은 간세포암이다.
- [0202] 구현예에서 암은 편평상피세포 암종이다.
- [0203] 구현예에서, 암은 편평 NSCLC(비소세포 폐암), 특히 선택 FGFR 유전적 변경이 있는 편평 NSCLC(비소세포 폐암)이다. 특히 표준 치료(standard of care) 요법의 재발 후 선택 FGFR 유전적 변경이 있는 편평 NSCLC(비소세포 폐암) 환자에서 암의 치료.
- [0204] 구현예에서 암은 FGF19 증폭 또는 과발현이 있는 간세포암이다.
- [0205] 구현예에서 암은 담관암종, 특히 진행 또는 전이 담관암종이다.
- [0206] 구현예에서, 암은 요로상피암이다.
- [0207] 구현예에서 암은 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암이다.
- [0208] 구현예에서 암은 선택된 FGFR 유전자 변경이 있는 진행된 요로상피암이다. 특히 하나의 이전 치료에서 또는 이후에 진행된, 선택된 FGFR 유전자 변경이 있는 진행된 요로상피암 환자에서 암의 치료.
- [0209] 구현예에서 암은 폐암, 특히 비소세포 폐암이다.
- [0210] 구현예에서 암은 선암종, 점액표피양 암종, 여포성 갑상선 암종, 유방암종, 유잉 육종, 작은 원형 세포 골 종양, 윤활막육종, 다형성 아교모세포종, 털모양 별아교세포종, 폐암, 투명세포 신장세포 암종, 방광암, 전립선암, 난소암, 결장직장암으로부터 선택된다.
- [0211] 구현예에서 암은 다발 골수종, 특히 t(4;14) 전위 양성 다발 골수종이다.
- [0212] 구현예에서, 암은 비-근육-침습성 방광암, 특히, FGFR 유전적 변경(예컨대, 전위, 융합 및/또는 돌연변이)이 있는 비-근육-침습성 방광암이다.
- [0213] 구현예에서 암은 식도암 또는 두경부암이다.
- [0214] 구현예에서 암은 위암이다.
- [0215] 구현예에서, 본 명세서에 언급된 암은 FGFR 유전적 변경(예컨대, 전위, 융합 및/또는 돌연변이)이 있는 암, 특히 에르다피티닙에 민감한 FGFR 유전적 변경(예컨대, 전위, 융합 및/또는 돌연변이)이 있는 암, 예컨대, FGFR 유전적 변경(예컨대, 전위, 융합 및/또는 돌연변이)이 있는 방광암, 또는 FGFR 유전적 변경(예컨대, 전위, 융합 및/또는 돌연변이)이 있는 요로상피암 또는 FGFR 유전적 변경(예컨대, 전위, 융합 및/또는 돌연변이)이 있는 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암 또는 FGFR 유전적 변경(예컨대, 전위, 융합 및/또는 돌연변이)이 있는 담관암종 또는 FGFR 유전적 변경(예컨대, 전위, 융합 및/또는 돌연변이)이 있는 진행 또는 전이 담관암종이다.
- [0216] 구현예에서 본 명세서에 언급된 암은 다음 융합 FGFR3:TACC3 v1; FGFR3:TACC3 v3; FGFR3:TACC3 Intron; FGFR3:BAIAP2L1; FGFR2:AFF3; FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR2:CCDC6 및 FGFR2:OFD1로부터 선택된 변경이 있는 암이다.
- [0217] 구현예에서, 본 명세서에 언급된 암은 FGFR3-TACC3 융합 또는 전위가 있는 암, 예컨대, FGFR3-TACC3 전위가 있는 방광암, 또는 FGFR3-TACC3 전위가 있는 요로상피암, 또는 FGFR3-TACC3 전위가 있는 전이성 또는 외과적으로

절제 불가능한 요로상피암이다.

- [0218] 구현예에서 본 명세서에 언급된 암은 다음 FGFR3 유전자 돌연변이로부터 선택된 변형이 있는 암이다: FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C.
- [0219] 구현예에서 본 명세서에 언급된 암은 다음 FGFR3 유전자 돌연변이 중 적어도 하나가 있는 방광암 또는 요로상피암 또는 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암이다: FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C.
- [0220] 구현예에서, 본 명세서에 언급된 바와 같은, 이를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자를 위한 용도 또는 이를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자에서의 치료 방법은, 종양에 선택 FGFR 유전적 변이가 있거나, 적어도 하나의 선의 이전 전신 화학요법 도중에 또는 이후에, 또는 신보조(neoadjuvant) 또는 보조 화학요법 12개월 이내에 실패하였거나, 화학요법 치료력은 없지만 시스플라틴에 대해 부적합한, 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피세포 암종 환자를 위한 용도 또는 이 환자의 치료이다.
- [0221] 구현예에서, 본 명세서에 언급된 바와 같은, 이를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자를 위한 용도 또는 이를 필요로 하는 대상체, 특히 암 환자에서의 치료 방법은 관강 내 클러스터 I 아형 요로상피암 환자를 위한 용도 또는 이 환자의 치료이다.
- [0222] 구현예에서 에르다피티닙은 약학적으로 허용 가능한 염으로서 투여된다.
- [0223] 바람직한 구현예에서 에르다피티닙(염기)이 투여된다.
- [0224] 구현예에서 에르다피티닙은 약학적으로 허용 가능한 염으로서 8 mg 염기 당량에 상응하거나 9 mg 염기 당량에 상응하는 양으로 투여된다.
- [0225] 이 염은 예를 들어, 적당한 용매 중의 적당한 산과 에르다피티닙을 반응시켜 제조할 수 있다.
- [0226] 산 부가염은 무기산 및 유기산 둘 다와 형성될 수 있다. 산 부가염의 예는 아세트산, 염화수소산, 요오드화수소산, 인산, 질산, 황산, 시트르산, 락트산, 숙신산, 말레인산, 말산, 이세티온산, 푸마르산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 메탄설폰산(메실레이트), 에탄설폰산, 나프탈렌설폰산, 발레르산, 아세트산, 프로판산, 부탄산, 말론산, 글루쿠론산 및 락토비온산으로 구성되는 군으로부터 선택된 산과 형성되는 염을 포함한다. 다른 산 부가염의 군은 아세트산, 아디프산, 아스코르브산, 아스파르트산, 시트르산, DL-락트산, 푸마르산, 글루콘산, 글루쿠론산, 히푸르산, 염화수소산, 글루탐산, DL-말산, 메탄설폰산, 세바스산, 스테아르산, 숙신산 및 타르타르산으로부터 형성되는 염을 포함한다.
- [0227] 구현예에서, 에르다피티닙은 용매화물의 형태로 투여된다. 본 명세서에 사용되는 용어 "용매화물"은 1종 이상의 용매 분자와 에르다피티닙의 물리적 회합을 의미한다. 이 물리적 회합은, 수소 결합을 포함하여, 다양한 정도의 이온 결합 및 공유 결합을 포함한다. 특정 예에서 용매화물은, 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정 고체의 결정 격자로 통합될 때 분리될 수 있다. 용어 "용매화물"은 용액-상 및 분리 가능한 용매화물 둘 다를 포괄하도록 의도된다. 용매화물을 형성할 수 있는 용매의 비제한적인 예는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산 또는 에탄올아민 등을 포함한다.
- [0228] 용매화물은 약제 화학에서 잘 알려져 있다. 이들은 물질의 제조 공정(예를 들어, 이들의 정제와 관련하여, 물질의 저장(예를 들어, 이의 안정성)) 및 이 물질의 취급의 용이성에 중요할 수 있고 종종 화학적 합성의 분리 또는 정제 단계의 일부로서 형성된다. 당업자는 수화물 또는 다른 용매화물이 주어진 화합물을 제조하기 위해 사용된 분리 조건 또는 정제 조건에 의해 형성되었는지를 표준적이며 오랫동안 사용된 기법에 의해 결정할 수 있다. 이러한 기법의 예는 열중량 분석(TGA), 시차 주사 열량분석(DSC), X선 결정학(예를 들어, 단결정 X선 결정학 또는 X선 분말 회절) 및 고체상 NMR(SS-NMR, 매직 각 스피닝 NMR 또는 MAS-NMR로도 알려짐)을 포함한다. 이러한 기법은 NMR, IR, HPLC 및 MS만큼이나 숙련된 화학자의 표준 분석 도구의 한 부분이다. 대안적으로, 당업자는 특정 용매화물에 요구되는 용매의 양을 포함하는 결정화 조건을 사용하여 용매화물을 의도적으로 형성할 수 있다. 이후, 위에 기술된 표준 방법을 사용하여 용매화물 형성 여부를 확립할 수 있다. 또한, 임의의 착체(예를 들어, 사이클로텍스트린과 같은 화합물과의 포접 화합물 또는 포접체, 또는 금속과의 착체)가 포괄된다.
- [0229] 구현예에서, 본 명세서에 사용된 치료 사이클은 28일 사이클이다.
- [0230] 구현예에서, 본 명세서에 사용되는 바와 같은, 환자, 특히 암 환자, 또는 에르다피티닙 치료를 필요로 하는 대상체는 인간이다.

[0231] 수치 값과 관련하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "약"은 수치 값의 맥락에서 그의 통상적인 의미를 가짐을 의미한다. 필요한 경우, 단어 "약"은 수치 값 $\pm 10\%$, 또는 $\pm 5\%$, 또는 $\pm 2\%$, 또는 $\pm 1\%$ 로 대체될 수 있다.

[0232] 본 명세서에 인용된 모든 문헌은 그 전체가 참고로 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0233] 도 1은 선택된 FGFR(섬유모세포 성장 인자 수용체) 유전자 변형(FGFR 전위 또는 돌연변이)이 있는 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암 대상체에서 에르다피티닙의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 2기, 다기관, 개방 표지 연구의 연구 계획을 나타낸 것이다.

도 2는 8 mg 지속적 에르다피티닙 계획(2기 연구의 계획 3(도 1))으로 치료한 환자들 중에서 표적 병변 직경 총합의 기준선으로부터 최대 백분율 감소의 폭포형 도표를 나타낸 것이다. M, FGFR 돌연변이; T, FGFR 전위.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0234] 실시예

[0235] 진행 중인 2기, 다기관, 개방 표지 연구(NCT02365597)

[0236] 선택 FGFR 유전자 변형(FGFR 전위 또는 돌연변이)이 있는 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암 대상체에서 에르다피티닙의 효능 및 안전성을 평가하기 위하여 2기, 다기관, 개방 표지 연구가 수행되고 있다.

[0237] 이 연구는 스크리닝 단계(제1 용량 이전의 임의의 시점에서의 분자적 스크리닝 및 제1 용량 30일 이내의 연구 스크리닝), 치료 단계, 및 치료 후 추적 단계를 포함한다. 치료 단계는 제1 용량부터 치료 종료 방문까지의 기간을 포함한다. 추적 단계는 대상체 사망, 동의 철회, 추적 누락, 또는 연구 종료 시까지 연장된다.

[0238] 연구 치료는 28일 사이클로 투여된다. 중간 분석 1에 앞서, 2가지의 치료 계획이 있었다. 추가 연구를 위한 계획이 선택될 때까지 다음의 2가지 계획에 대하여 환자를 28일 사이클로 1:1로 무작위화하였다: 계획 1(10 mg 1일 1회 간헐적(7일 온/7일)); 계획 2(6 mg 1일 1회 지속적). 중간 분석 1 이후, 그리고 에르다피티닙 용량 계획 및 혈청 인산염 수준을 연결하는 약물동역학 및 약물역학적 모델링의 결과를 기초로 하여, 프로토콜을 수정하여 이 시점에 표적 혈청 인산염 수준에 이르지 않았고(5.5 mg/dL 미만의 혈청 인산염 수준을 나타내는 환자), 치료 관련 유해 사건이 관찰되지 않은 환자에서 초기 용량을 8 mg/일 지속적 투약(계획 3)으로 증가시키고 14일째에 9 mg/일까지 점차적으로 증가시켰다. 관찰된 독성(치료 관련 유해 사건(TRAE))을 기초로 한 용량 감소가 프로토콜에서 예상되었다.

[0239] 2기 연구 계획에 대해서는 도 1을 참조한다.

환자

[0241] 포함된 환자는 고형 종양의 반응 평가 기준 버전 1.1에 따라 측정 가능한 요로상피암을 앓는 성인들이었다.

[0242] 환자는 맞춤형 분석법을 이용한, 포르말린 고정 파라핀 포매 종양 샘플의 RNA의 중앙 실험실 시험당 적어도 1개의 FGFR2/FGFR3 돌연변이 또는 융합을 가질 것이 요구되었다.

[0243] 적어도 1선의 이전 전신 화학요법 중에 또는 이후에, 또는 신보조 또는 보조 화학요법 12개월 안에, 환자는 진행을 보였다.

[0244] 프로토콜 기준을 기초로 시스플라틴에 부적합한 화학요법 치료력이 없는 환자가 허용되었다. 시스플라틴에 대한 부적합은 1) 24시간 소변 측정에 의한 60 mL/분/1.73 m² 미만의 사구체 여과율로 정의된 손상된 신장 기능; 2) Cockcroft-Gault에 의해 계산된 손상된 신장 기능을 기초로 하였거나; 3) 2등급 이상의 말초 신경병증이었다(Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] version 4.0 (National Cancer Institute. CTCAE v4.0. NCI, NIH, DHHS. May 29, 2009. NIH publication # 09-7473: 2009.)).

[0245] ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 상태 0 내지 2가 요구되었다.

[0246] 이전 선 치료의 수에는 제한이 없었다.

[0247] 이전 면역요법(예컨대, PD-L1/PD-1 억제제로의 치료)이 허용되었다.

[0248] 환자는 적당한 골수, 간 및 신장(40 mL/분 이상의 크레아티닌 청소율) 기능을 가질 것이 요구되었다.

- [0249] 의학적 관리에도 불구하고 정상 상한을 지속적으로 초과하는 인산염 수준을 나타내는 환자, 제어되지 않는 심혈관 질환 환자, 뇌 전이 환자, 공지된 B형 간염 또는 C형 간염 환자, 또는 공지된 HIV 환자는 제외되었다.
- [0250] **중점**
- [0251] 이 진행 중인 연구의 1차 중점은 선택된 계획(계획 3)에 대한 객관적 반응률이다.
- [0252] 2차 중점은 무진행 생존기간(PFS), 반응 지속시간(DoR), 전체 생존기간, 안전성, 예상 바이오마커 평가 및 약물동역학을 포함한다.
- [0253] **평가**
- [0254] 스크리닝의 30일 이내, 첫 3개월 동안 6주마다 1회, 다음 9개월 동안 12주마다 1회, 다음으로 질병 진행 시까지 4 내지 6개월마다 1회 수행된 방사선 영상화를 이용하여 효능에 대해 환자를 평가하였다.
- [0255] 종양 반응은 RECIST 버전 1.1에 따라 조사관이 평가하였다(Eisenhauer EA et al., Eur J Cancer, 2009, 45(2), 228-247).
- [0256] 안전성은 조사관이 지속적으로 평가하였으며, AE 보고서의 의료 평가 및 활력 징후 측정, 신체 검사, 임상 실험실 시험, ECOG 수행 상태 및 기타 안전성 평가 결과를 기초로 하였다.
- [0257] **결과**
- [0258] 기준선 특성 및 효능 데이터는 2015년 5월 7일부터 2017년 6월 10일까지 등록한 170명의 환자에 대하여 제시된 것으로, RECIST 1.1에 따라 평가 가능한 반응을 고려하였다(표 5).
- [0259] 안전성 데이터는 적어도 1회 용량의 연구 치료를 받은 환자로 정의된 안전성 모집단(N = 207, 2015년 5월 7일부터 2017년 12월 5일까지 등록됨)에 대해 제시된 것이다. 2017년 12월 5일 현재, 중간 치료 지속기간은 4.2개월 이었고, 환자는 중간값 5사이클의 에르다피티닙을 받았다.
- [0260] 스크리닝 단계 동안, 21%의 환자가 포함 기준을 충족하는 *FGFR* 돌연변이 또는 융합을 가졌다.
- [0261] 용량 계획에 걸쳐, 전신 화학요법으로의 적어도 1선의 이전 치료 후에 89%는 진행되었다.

표 5

기준선 특성^a

	계획 1 10 mg 간헐적 용량 (n = 33)	계획 2 6 mg 지속적 용량 (n = 78)	계획 3 8 mg 지속적 용량 (n = 59)
연령, 중간 (범위)	68 (53-88)	65 (42-88)	67 (36-87)
ECOG 수행 상태			
0	11 (33)	22 (28)	35 (59)
1	15 (46)	41 (53)	20 (34)
2	7 (21)	15 (19)	4 (7)
사전 치료 화학요법 불응성 ^b	29 (88)	73 (94)	50 (85)
화학요법 치료력 없음 ^c	4 (12)	5 (6)	9 (15)
이전 면역요법	3 (9)	8 (10)	11 (19)
이전 치료의 선 수			
0	3 (9)	6 (8)	8 (14)
1	14 (42)	34 (44)	27 (46)
2	11 (33)	25 (32)	18 (31)
3	4 (12)	11 (14)	5 (8)
> 3	1 (3)	2 (3)	1 (2)
내장 전이			
존재	24 (73)	60 (77)	45 (76)
부존재	9 (27)	18 (23)	14 (24)
크레아티닌 청소율 40-59 mL/분	12 (36)	40 (51)	32 (54)
≥ 60 mL/분	21 (64)	38 (49)	27 (46)
임의의 <i>FGFR</i> 변경 ^d	33 (100)	78 (100)	59 (100)
<i>FGFR2/3</i> 융합 ^d	6 (18)	15 (21)	20 (34)
<i>FGFR3</i> 돌연변이 ^d	30 (91)	66 (85)	39 (66)
<i>FGFR</i> 돌연변이 및 융합	3 (9)	4 (5)	0

달리 표시되지 않는 한 모든 값은 n (%)이다.
^a 2017년 6월 10일 현재, 모든 환자로부터의 데이터, 데이터 컷오프(n = 170).
^b 화학요법 불응성 환자는 1선 이상의 이전 전신 화학요법 도중 또는 이후에, 또는 보조 또는 신보조 화학요법 12개월 이내에 진행된 환자들이었다.
^c 화학요법 치료력이 없는 환자는 시스플라틴에 대해 부적합한 환자들이었다. 시스플라틴에 대한 부적합은 1) 24시간 소변 측정에 의한 60 mL/분/1.73 m² 미만의 사구체 여과율로 정의된 손상된 신장 기능; 2) Cockcroft-Gault에 의해 계산된 손상된 신장 기능을 기초로 하였거나; 3) 2등급 이상의 말초 신경병증이였다(CTCAE 버전 4.0).
^d 환자는 1 종을 초과하는 *FGFR* 변경을 가질 수 있다.

[0262]

[0263]

모든 용량 계획에 걸쳐, 확인된 객관적 반응률은 35%(95% CI, 28% 내지 43%)였고, 최고 반응률은 계획 3의 8 mg/d 지속적 에르다피티닙으로 치료된 환자들에서 나타났다(표 6). 확인된 질병 통제율은 모든 환자 중에서 76%였다. 8 mg/d 지속적 에르다피티닙으로 치료된 환자의 대다수는 중앙 부담 감소를 나타내었다(44/59[75%]가 표적 병변 직경 총 합의 감소를 나타내었다; 도 2).

[0264]

중간 무진행 생존기간은 5.1개월이었고, 계획 3의 8 mg/d 지속적 에르다피티닙으로 치료된 환자들에서 가장 오래 지속되었다(표 6).

[0265]

8 mg/d 지속적 에르다피티닙 군(계획 3)의 중간 반응 지속시간은 5.4개월이었고, 많은 반응들이 진행 중이다(표 6).

표 6

에르다피티닙의 3가지 용량 계획의 항종양 활성

	계획 1 10 mg 간헐적 용량 (n = 33)	계획 2 6 mg 지속적 용량 (n = 78)	계획 3 8 mg 지속적 용량 (n = 59)
ORR, 확인됨, n (%)	8 (24)	27 (35)	25 (42)
완전 반응	2 (6)	2 (3)	3 (5)
부분 반응	6 (18)	25 (32)	22 (37)
안정적 질병	16 (49)	30 (39)	23 (39)
계획 3의 객관적 반응률과 비교한 객관적 반응률의 P 값	0.354	0.082	-
질병 통제율, 확인됨, n (%)	24 (73)	57 (73)	48 (81)
반응 지속시간, 중간값, 개월	12.6	4.9	5.4
생존기간 추적, 중간값, 개월	18.4	15.5	8.8
무진행 생존기간, 중간값, 개월	4.0	5.1	5.6
* 2017년 6월 10일 현재, 모든 환자로부터의 데이터, 데이터 컷오프(n = 170), ORR, 확인됨 = 확인된 객관적 반응률 = 확인된 완전 반응 + 확인된 부분 반응, 질병 통제율, 확인됨 = 확인된 완전 반응 + 확인된 부분 반응 + 안정적 질병			

[0266]

[0267] 반응시간

[0268] 계획 3의 환자 59명의 부분집합의 중간 반응시간은 1.41개월이었고, 1.1 내지 5.5개월의 범위였다.

[0269] 모든 용량 계획에 걸쳐, 환자의 94%(n = 195)가 TRAE를 보고하였다; 이들 중 대부분은 1등급 또는 2등급이었다 (표 7).

[0270] 환자의 33%(n = 69)는 3등급 TRAE를 보고하였고, 환자의 0.5%(n = 1)는 4등급 TRAE를 보고하였으며, 치료 관련 된 사망은 없었다.

[0271] AE는 관리 가능하였다.

[0272] 에르다피티닙으로의 치료와 관련된 주요 AE에 대한 예방 권장사항:

[0273] ● 고인산혈증의 위험을 감소시키기 위하여, 모든 환자에 저인산염 식이가 권장되었다(1일당 600 내지 800 mg의 식이 인산염 섭취).

[0274] ● 피부 효과의 위험을 감소시키기 위하여, 무알코올 연화 보습 크림 도포, 그리고 햇빛, 비누, 향수 제품 및 열탕욕에 대한 불필요한 노출 회피가 권장되었다.

[0275] ● 손발톱 효과의 위험을 감소시키기 위하여, 환자는 손가락과 발가락을 청결하게 유지하고, 손발톱을 손질할 것이 권장되었다.

[0276] 관리

[0277] ● 의학적으로 정당할 때 고인산혈증(> 5.5 mg/dL)은 인산염 결합제로 관리하였다.

[0278] ● 건성 피부는 젖산암모늄, 살리실산, 또는 산화아연 크림과 같은 추가의 국소 연고로 관리하였다.

- [0279] ● 손톱 효과는 국소 손발톱 강화제로 관리하였다; 중증 사례에는 항생제 또는 질산은을 적용하였다.
- [0280] FGFR 억제제 종류와 관련된 TRAE는 전형적으로 1등급 또는 2등급이었다; 모든 용량 계획에 걸쳐, 2명의 환자가 망막증(2등급[n = 1] 및 3등급[n = 1])을 보고하였다.
- [0281] 모든 용량 계획에 걸쳐, 22명(11%)의 환자가 TRAE의 결과로 중단하였다. 치료 중단으로 이어진 가장 흔한 TRAE는 무력증, 구강 건조, 및 손발의 홍반성 감각이상 증후군이었다.

표 7

계획 3의 환자의 10% 이상에서 보고된 TRAE*

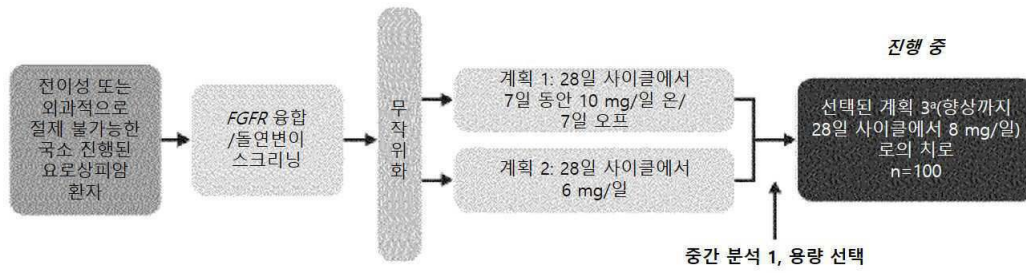
AE, n (%)	계획 1 10 mg 간헐적 용량 (n = 33)		계획 2 6 mg 지속적 용량 (n = 78)		계획 3 8 mg 지속적 용량 (n = 96)	
	임의의 등급	등급 ≥ 3	임의의 등급	등급 ≥ 3	임의의 등급	등급 ≥ 3
고인산혈증	15 (46)	0	48 (62)	0	66 (69)	2 (2)
구내염	16 (49)	1 (3)	32 (41)	7 (9)	45 (47)	8 (8)
설사	13 (39)	1 (3)	34 (44)	0	40 (42)	3 (3)
구강 건조	14 (42)	0	31 (40)	2 (3)	40 (42)	0
미각 이상	10 (30)	0	10 (13)	0	32 (33)	1 (1)
건성 피부	7 (21)	0	17 (22)	0	26 (27)	0
식욕 감소	7 (21)	0	18 (23)	2 (3)	23 (24)	0
탈모	3 (9)	0	7 (9)	0	22 (23)	0
피로	4 (12)	0	14 (18)	1 (1)	19 (20)	1 (1)
건성 안	2 (6)	0	2 (3)	1 (1)	17 (18)	0
시력 저하	4 (12)	0	5 (6)	1 (1)	15 (16)	0
손발의 홍반성 감각이상 증후군	2 (6)	0	12 (15)	0	15 (16)	4 (4)
손발톱주위염	2 (6)	0	11 (14)	0	14 (15)	3 (3)
무력증	6 (18)	2 (6)	12 (15)	4 (5)	13 (14)	3 (3)
손발톱 이상증	2 (6)	0	7 (9)	0	12 (13)	3 (3)
눈물분비 증가	4 (12)	0	11 (14)	0	8 (8)	0
손발톱 박리증	5 (15)	0	13 (17)	5 (6)	10 (10)	1 (1)
FGFR 억제제 종류의 효과 (합산 개념)						
눈 AE	14 (42)	1 (3)	27 (35)	2 (3)	55 (57)	5 (5)
피부 및 피부 AE	14 (42)	1 (3)	47 (60)	5 (6)	63 (66)	13 (14)

* 2017년 12월 5일 현재, 모든 환자로부터의 데이터, 데이터 컷오프(N = 207).

[0282]

도면

도면1



^a선택된 계획의 환자가 14일째까지 5.5 mg/dL 혈청 인산염 수준에 이르지 않았고 어떠한 치료 관련 유해 사건도 없었을 경우 점차적으로 용량을 9 mg/일까지 증가시켰다.

도면2

